

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería

Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería



Síntesis de neolignano del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno mediante catálisis por transferencia de fases

Tesis

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

Presenta:

Mercedes Carolina Flores Parra

Director de tesis	Co-Director de tesis
Dr. Samuel Guillermo Meléndez López	Dr. Jesús Estrada Manjarrez

Tijuana, Baja California, México

Mayo de 2016

DEDICATORIA

A mis padres: Miguel Horacio Flores Orrantia y Elva Yolanda Parra Corrales quienes me dieron la vida, fortaleza, educación, apoyo constante, y consejos.

A mi Hijo: Brandon Álvarez Flores por ser mi gran impulso de superación en todo aspecto, por ser mi mayor alegría y motivo de vivir.

A mis Hermanos: Josué Miguel Flores Parra por su Paciencia y apoyo constante, porque me alentó a continuar cuando parecía que me iba a rendir, a José Geovany Flores Parra por su apoyo y confianza.

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FOLIO No. 170

Tijuana, B. C., a 27 de abril de 2016

C. Mercedes Carolina Flores Parra
Pasante de: Doctor en Ciencias
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

Es propuesto, por los CC. Dres. Samuel Guillermo Meléndez López y Jesús Estrada Manjarrez

Quienes serán los responsables de la calidad del trabajo que usted presente, referido al tema: Síntesis de neolignano del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno mediante catálisis por transferencia de fases

el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- ANTECEDENTES
- III.- PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL
- IV.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- REFERENCIAS
- VII.- ANEXOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA

Dr. José Luis González Vázquez
Secretario

Dr. Samuel Guillermo Meléndez López
Director de Tesis
Dr. Jesús Estrada Manjarrez
Co-Director de Tesis
Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado en Universidad Autónoma de Baja California, es un esfuerzo en el cual directa o indirectamente participaron distintas personas a las cuales deseo agradecer en este apartado.

En primer lugar a mi co-director de tesis, Dr. Jesús Estrada Manjarrez por su apoyo para seguir y continuar en este camino de tesis, sin el cual no hubiera sido posible la conclusión del presente trabajo y publicación del artículo.

Al Dr. Samuel Guillermo Meléndez López por su apoyo en la revisión de Tesis, a mi comité de tesis: Dr. Eduardo Rogel Hernández, Dr. José Ernesto Vélez López, y Dr. Salvador Valera Lamas.

Al Dr. Juan Cruz por haberme recibido en su laboratorio, por su apoyo que me brindó, durante la realización del presente trabajo.

Al Dr. José Guillermo Rodríguez Ventura[†], por sus consejos durante mis avances de tesis, por ser guía, por creer en mí y en el trabajo realizado.

Al Dr. Ratnasamy Somanathan por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN-¹H y de ¹³C.

A la facultad de Ciencias Químicas y a su Director, Dr. Luis Enrique Palafox Maestre: Durante cuya gestión fue posible la realización de esta investigación.

Gracias en especial también al Dr. Juan Ramón Castro Rodríguez, por su apoyo administrativo y técnico.

RESUMEN

Los neolignan son productos naturales bioactivos con actividad antitumoral, actividad antioxidante, actividad antiviral, efectos cardiovasculares y actividad antimicótica. El compuesto ocimin cuyo nombre sistemático es 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(1*E*, 5*E*)-hexadieno, es un neolignano aislado de *Ocimum americanum* y puede presentar propiedades hormonales, especialmente en la elongación de nodos de algunas plantas superiores. Varias rutas de síntesis han sido reportadas para este compuesto. Comúnmente su preparación involucra una reacción de bis-Wittig utilizándose una sal de difosfonio, disolventes apróticos y anhidros (ej. éter), una base (ej. n-butil litio) y p-anisaldehído.

En este trabajo se propone un nuevo camino de síntesis para neolignan de tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno utilizando un protocolo de catálisis por transferencia de fases.

Se Caracterizan los resultados productos de la síntesis por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-¹H) y del análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) de las mezclas crudas y de los productos principales de reacción.

ABSTRACT

Neolignans are a group of bioactive natural products presenting anti-tumor activity, antioxidant activity, antiviral activity, antifungal activity and cardiovascular effects. Ocimin, a compound whose systematic name is 1,6-bis-(4-methoxyphenyl)-(1*E*,5*E*)-hexadiene, is a neolignan that was originally isolated from *Ocimum americanum*. This neolignan may have hormonal properties, as it is involved in the elongation of nodes from some higher plants. Several synthetic routes have been reported for this compound. Its synthesis commonly involves a bis-Wittig reaction using a diphosphonium salt, anhydrous aprotic solvents (eg, ether), a strong base (eg. N-butyllithium) and p-anisaldehyde.

This work proposes a novel method for the synthesis of type 1,6-bis(4-methoxyphenyl)1,5-hexadiene neolignans using a phase transfer catalysis protocol. This work presents results from the analysis by Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR), and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) of the crude mixtures and the main reaction products.

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ν	Número de onda
δ	Desplazamiento químico
AcOH	Acido acético
Ar	Arilo
PTC	Cátalisis de transferencia de fases
CDCl_3	Cloroformo deuterado
Col.	Colaboradores
J	Constante de acoplamiento
CCDP	Cromatografía en capa fina delgada preparativa
CG-EM	Cromatografía de gases-espectrometría de masas
dd	Doblete de dobletes
dt	Doblete de tripletes
M^+	Ión molecular
m/e	Relación masa/carga.
m	Multiplete
n-Buli	n-Butil litio
ppm	Partes por millón
$\text{RMN-}^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
$\text{RMN-}^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de Proton
s	Singulete
t	Triplete
TBAB	Tetrabutylamonio

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
Índice de tablas	x
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Lignanos y neolignanos	2
1.2 Justificación	4
1.3 Objetivo general	4
1.4 Objetivos particulares	4
CAPÍTULO II. ANTECEDENTES	5
2.1 Introducción a los productos naturales	6
2.2 Lignanos y neolignanos	8
2.3 Los lignanos y la evolución de las plantas	12
2.4 Clasificación de los neolignanos.....	13
2.5 Actividad Biológica de Lignanos y Neolignanos.....	17
2.5.1 Actividad antitumoral	17
2.5.2 Actividad antiviral	22
2.5.3 Actividad antiinflamatoria	25
2.5.4 Efectos cardiovasculares	27
2.6 Biosíntesis de Lignanos y Neolignanos.....	28
2.7 Ocimin.....	30
2.7.1 Síntesis de ocimin por reacción de Friedel-Crafts.	30
2.7.2 Síntesis de ocimin mediante reactivos de bis-Wittig.	32
2.7.3 Síntesis de ocimin por Mane y col.	33
2.7.4 Síntesis de bis-Grignard	34
2.8 Química Verde.....	35
2.8.1 Los doce principios de la química verde	38

2.9 Catálisis por transferencia de fases una metodología de química verde en la síntesis orgánica.	40
CAPÍTULO III. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	43
3.1 Lista de reactivos	44
3.2 Síntesis de sal de difosfonio.....	45
3.3 Síntesis de Neolignano del tipo del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5 Hexadieno por catálisis de transferencia de fases.	46
3.4 Síntesis de Neolignano del tipo del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno por catálisis de transferencia de fase con diferentes aldehídos.	47
3.5 Síntesis de ocimin 1,6-bis-(4-Metoxifenil)-(E),(E)-hexa-1,5-dieno por Somanathan. 49	
3.6 Técnicas analíticas.	51
3.6.1 Cromatografía de gases con espectrometría de masas (CGEM)	51
3.6.2 Cromatografía en capa delgada preparativa	51
3.6.3 Resonancia magnética nuclear (RMN)	51
3.6.4 Espectrofotómetro de infrarrojo con transformadas de Fourier (FTIR)....	52
CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	53
4.1 Síntesis de la sal de difosfonio	54
4.4 Síntesis de 1,5-dienos por catálisis de transferencia de fase con p-anisaldehído. 61	
4.5 Sintesis de neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E),(E)-1,5-hexadieno por Somanathan.	63
CAPITULO 5. CONCLUSIONES.....	65
CAPITULO 6. REFERENCIAS	68
CAPITULO 7. ANEXOS	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura general de lignanos y neolignanos	10
Figura 2. Fragmento de la molécula de lignina	¡Error! Marcador no definido.
Figura 3. Estructuras generales de los neolignanos	14
Figura 4. Lignanos derivados de Podofilotoxina.....	18
Figura 5. Lignanos con actividad antitumoral	19
Figura 6. Lignanos con actividad antitumoral, o citostática.	22
Figura 7. Lignanos con actividad frente al virus de la gripe.	22
Figura 8. Lignanos con actividad contra el HIV	23
Figura 9. Lignanos con actividad anti- HIV	24
Figura 10. Lignanos activos contra HIV.....	25
Figura 11. Lignanos con actividad antiinflamatoria	26
Figura 12. Lignanos aislados de la raíz de Acanthopanax.....	27
Figura 13. Lignanos con actividad sobre el sistema cardiovascular.....	28
Figura 14. Lignanos con actividad bactericida y fungicida.....	29
Figura 15. 1,6-bis (4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno.	30
Figura 16. Síntesis de Ocimin por Desai y colaboradores	31
Figura 17. Síntesis de Ocimin de Somanathan y colaboradores.	32
Figura 18. Síntesis de ocimin de Mane y colaboradores.....	33
Figura 19. Síntesis de bis-Grignard.....	34
Figura 20. Importancia de Química verde.....	37
Figura 21. Síntesis de Sal de Difosfonio	45
Figura 22. Síntesis de 1,5 dienos por catálisis de transferencia de fase.....	47
Figura 23. Síntesis de ocimin 1,6-bis-(4-Metoxifenil)-(E),(E)-hexa-1,5-dieno por	49
Somanathan.....	
Figura 24. Síntesis de sal de difosfonio	54
Figura 25. Patrón de fragmentación de Dicinamilo	58
Figura 26. Cromatograma de la mezcla de isómeros 1,5 hexadienos, reacción efectuada con benzaldehído.	58
Figura 27. Cromatograma de la mezcla de isómeros 1,5 hexadienos, reacción efectuada con p-anisalaldehído.	59
Figura 28. Patrón de fragmentación de neolignano del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno.....	59
Figura 29. Mezcla de Dienes observadas en cromatografía de gases en la reacción de . bis-Wittig. A: Bajo condiciones de PTC, B: Metodología Convencional.....	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fuentes de obtención de neolignanos comunes.	15
Tabla 2. Síntesis de Neolignanos del tipo del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno	49
Tabla 3. Resultado de síntesis de Dienos, con distintos Aldehídos.....	56

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Lignanos y neolignanos

La salud es uno de los temas más importantes que han sido considerados tanto en el pasado como también en el presente. Actualmente la medicina moderna, la química, la bioquímica y la farmacología, intentan prevenir, diagnosticar, tratar y entender los mecanismos y las rutas que conducen a un funcionamiento anormal del cuerpo humano. Los extractos obtenidos de plantas han sido utilizados en el tratamiento médico de diversos padecimientos y en muchas de las ocasiones de manera exitosa. En este contexto, un campo importante de investigación es la identificación de los principios activos de extractos de plantas, la elucidación de sus estructuras y el entendimiento de su modo de acción.

Los lignanos son una clase de productos naturales ampliamente distribuidos en el reino vegetal, particularmente en las fanerógamas de las divisiones *Pterophyta*, *Coniferophyta* y *Magnoliophyta*. Se han identificado más de 500 compuestos con una gran variedad de ensamblaje químico de sus estructuras características.¹

En estos compuestos, dos unidades de fenilpropano (C_6C_3) se encuentran unidas por un enlace entre los carbonos β - β' centrales a cada cadena lateral. Mientras que aquellos dímeros de fenilpropano cuya unión no es β - β' , se conocen como neolignanos.²

Debido a que se ha encontrado que los lignanos y neolignanos son compuestos bioactivos, la variación estructural y la actividad biológica observada hacen de los neolignanos un grupo sumamente interesante desde el punto de vista sintético.

Ocimin es el nombre común asignado a un neolignano novedoso aislado de *Ocimum americanum*, y cuyo nombre sistemático es 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-1,5-hexadieno. Este compuesto es el primer neolignano en el que se ha encontrado una unión γ - γ' (o 9-9') entre las unidades de fenilpropano y se cree que tiene propiedades hormonales, especialmente en la elongación de los nodos de ciertas plantas superiores.³

Varias rutas de síntesis han sido reportadas para este compuesto. Comúnmente su preparación involucra una reacción de bis-Wittig, utilizándose una sal de difosfonio, disolventes apróticos y anhidros (ej, éter), una base (ej. n-butil litio) y p-anisaldehído. En este trabajo se propone un nuevo camino de síntesis para neolignanos de tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil) 1,5-hexadieno, utilizando la catálisis por transferencia de fases como una metodología de química verde en la síntesis orgánica.

Esta nueva ruta de síntesis por catálisis de transferencia de fase (PTC) para neolignanos es de gran importancia porque con ella se evita que se produzcan muchos materiales de desecho y residuos que deben ser destruidos y eliminados como sucede con la síntesis química tradicional, ayudando con esto al cuidado del medio ambiente y haciendo más eficientes las reacciones de síntesis.

1.2 Justificación

Se han demostrado varias rutas de síntesis para neolignanós del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno, algunas de ellas requieren de condiciones de reacción sofisticadas, sin embargo existe la necesidad de plantear nuevas rutas de síntesis para este tipo de compuestos que disminuyan el número de intermediarios, que aporten buenos rendimientos y sean fácilmente reproducibles.

1.3 Objetivo general

Desarrollar una nueva ruta de síntesis para los neolignanós del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno, utilizando catálisis por transferencia de fases (PTC) y caracterizar los productos obtenidos mediante métodos espectroscópicos.

1.4 Objetivos particulares

- Sintetizar una sal de difosfonio.
- Sintetizar neolignanós del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil) 1,5-hexadieno por catálisis de transferencia de fases.
- Realizar el proceso de separación de isómeros por cromatografía de placa delgada preparativa, para caracterizar los productos.
- Comprobar la identidad del (los) producto(s) de reacción, utilizando Técnicas de resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES

2.1 Introducción a los productos naturales

Durante milenios, nuestros antepasados emplearon las plantas con fines terapéuticos, transmitiendo de generación en generación sus conocimientos. En muchos casos se atribuyeron propiedades sobrenaturales a las plantas medicinales, suscitando todo tipo de creencias y supersticiones. El proceso curativo, administrado por un curandero, iba generalmente acompañado de cierto misticismo, danzas rituales, amuletos y rezos que eran condición para lograr el efecto deseado.

A medida que el conocimiento de las plantas fue aumentando, se hizo necesaria la especialización de disciplinas, de modo que, en el siglo XIX, la medicina se dividió en farmacología, dedicada al estudio de la acción de los fármacos, y farmacognosia, del griego *pharmakon* (fármacos) y *gnosis* (conocimiento), dedicada a todos los aspectos de los fármacos naturales de plantas, animales o microorganismos, con menor énfasis en la acción.⁴

También el siglo XIX, los químicos comenzaron a sintetizar un amplio número de compuestos orgánicos con estructuras cada vez más complejas, algunos de los cuales fueron agentes terapéuticos útiles. Debido a su origen sintético, hasta mediados del siglo XX se consideró que estos compuestos no eran objeto de la farmacognosia sino de otra disciplina, la química médica. Muchos investigadores formados principalmente en el campo de la química siguieron trabajando con plantas y dieron lugar a la química de los productos naturales. No obstante, la fitoquímica estuvo inmersa en un largo letargo como consecuencia del gran avance de la química orgánica sintética hasta los años cincuenta, en que pasó a ser una línea de investigación preferente, como resultado del avance tecnológico que tuvo

lugar tras la Segunda Guerra Mundial y que proporcionó equipos de trabajo más sofisticados.

En la actualidad, los productos naturales juegan un papel muy importante en la medicina moderna. En primer lugar proporcionan muchas sustancias que son muy útiles y difíciles, si no imposibles, de obtener de modo rentable por vía sintética. Los productos naturales también proporcionan compuestos que pueden ser modificados con el objeto de obtener otros más efectivos, menos tóxicos o con otras actividades. Tal es el caso de la podofilotoxina que es un ciclolignano aislado de diferentes especies de *Podophyllum*, que se ha usado desde tiempos remotos con fines medicinales por sus propiedades catártica y antihelmíntica. También se ha empleado como antivírico y en el tratamiento de la *psoriasis vulgaris* y de la artritis reumatoide. No obstante, fue su actividad antitumoral, confirmada en la década de los 40, la que motivó que los lignanos y en especial los ciclolignanos se convirtieran en objeto de numerosas investigaciones, aunque, la podofilotoxina y otros lignanos de *Podophyllum spp*, no son anticancerígenos adecuados para uso clínico debido a su toxicidad.⁵

Un importante papel de los productos naturales es el de servir como modelos para obtener fármacos sintéticos con actividades fisiológicas similares a las naturales; la mejor solución para hacer frente a la crisis de productividad actual de la comunidad científica, comprometida con el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, es una aproximación multidisciplinaria que implique la generación de una nueva diversidad de estructuras procedentes de fuentes naturales, haciendo uso de

la síntesis orgánica total y combinatoria y de la biotecnología (manipulación de rutas biosintéticas).

Pero la alarmante pérdida de biodiversidad y, en el caso que nos compete, de especies vegetales, puede ser un impedimento importante para el descubrimiento de nuevos fármacos. En la actualidad se conocen unas 270,000 especies de plantas terrestres de las cuales sólo un pequeño porcentaje ha sido estudiado a fondo.⁶

La destrucción sistemática de los bosques, las catástrofes ecológicas producidas por vertido de hidrocarburos, la lluvia ácida, el efecto invernadero, la urbanización de zonas ricas en endemismos, consecuencia muchas veces de políticas medio ambientales erróneas, cuando no nefastas, de una legislación demasiado permisiva, o simplemente por necesidad en países subdesarrollados, ha dado lugar a la destrucción del medio ambiente tanto a nivel local como global. Todo esto, directa o indirectamente, pone o puede poner en serio peligro a especies que no han sido estudiadas. Sin considerar el interés puramente botánico que puedan tener estas especies y a tenor de lo explicado, resulta evidente la necesidad de hacer compatible la actividad humana con la conservación de la biodiversidad.

2.2 Lignanos y neolignanos

La salud es uno de los temas más importantes que se ha sido considerado tanto en el pasado como también en el presente. Actualmente la medicina moderna, la química, la bioquímica y la farmacología, intentan prevenir, diagnosticar, tratar y

entender los mecanismos y las rutas que conducen a un funcionamiento anormal del cuerpo humano.

Los extractos obtenidos de plantas han sido utilizados en el tratamiento médico de diversos padecimientos y en muchas de las ocasiones de manera exitosa. En este contexto, un campo importante de investigación es la identificación de los principios activos de extractos de plantas, la dilucidación de sus estructuras y el entendimiento de su modo de acción.

Debido a que se ha encontrado que los lignanos y neolignanos son compuestos bioactivos, la variación estructural y la actividad biológica observada hacen de los neolignanos un grupo sumamente interesante desde el punto de vista sintético.

Los lignanos son una clase de productos naturales ampliamente distribuidos en el reino vegetal, particularmente en las fanerógamas de las divisiones *Pterophyta*, *Coniferophyta* y *Magnoliophyta*. Se han identificado más de 500 compuestos con una gran variedad de ensamblaje químico de sus estructuras características.⁷

El término lignano introducido por Haworth en 1936, se asignó a una clase de productos naturales cuyas características estructurales son semejantes a la molécula de lignina (Figura 1). En estos compuestos dos unidades de fenilpropano (C_6C_3) se encuentran unidas por un enlace entre los carbonos β - β' centrales a cada cadena lateral. Mientras que aquellos dímeros de fenilpropano cuya unión no es β - β' , se conocen como neolignanos (Figura 2).

De acuerdo con una definición más reciente, los lignanos son compuestos formados biosintéticamente por acoplamiento oxidante de alcoholes cinamílicos y/o

ácidos cinámicos, mientras que los neolignan son generados por acoplamiento oxidante de fenoles propenílicos y/o fenoles alílicos.

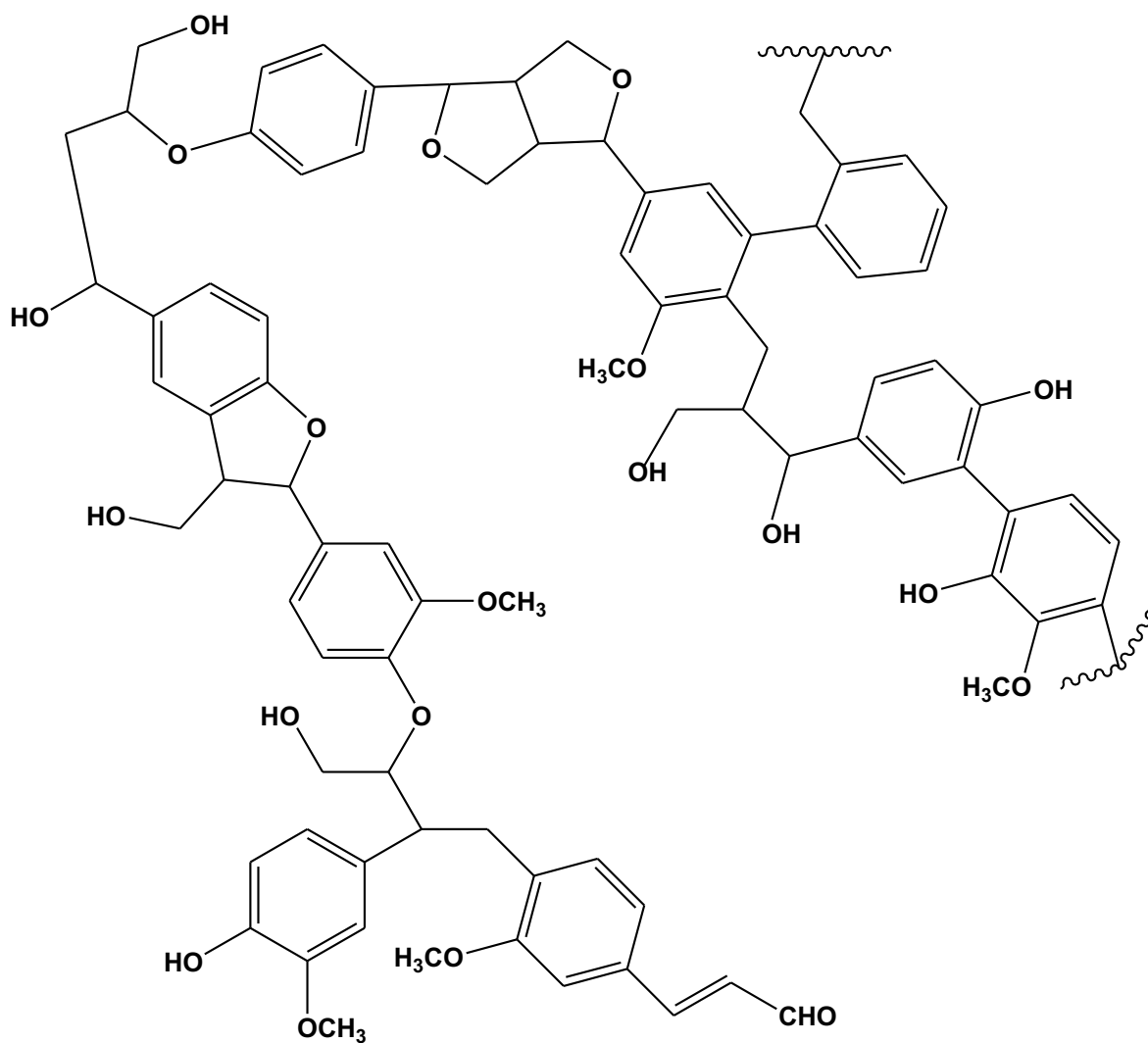


Figura 1. Fragmento de la molécula de lignina

Los lignanos han sido aislados de alrededor de 46 familias de plantas, 87 géneros y 146 especies, los neolignan parecen estar confinados únicamente a las magnolias y a las piperales.⁸

Inicialmente se pensaba que estos compuestos eran de origen exclusivamente vegetal, sin embargo, se han identificado nuevos lignanos en la sangre y orina de mujeres que cursan el primer trimestre de gestación. Los mismos lignanos se aislaron de la orina de los monos *Cercopithecus aethiops pygerytus*. La relación fisiológica de estos compuestos en el hombre aún no se ha determinado.

Estas moléculas se pueden encontrar en cualquier parte de la planta desde las raíces o la corteza hasta las hojas, flores, frutos o semillas, siendo una importante constituyente de la madera en gimnospermas y angiospermas. Son abundantes en las semillas de soya, aceitunas, algas secas, legumbres y cáscaras de legumbres, cereales, salvado, verduras y frutas, siendo las semillas y flores de lino las más ricas en estas sustancias (de 75 a 800 veces más cantidad que en otras fuentes vegetales).⁸

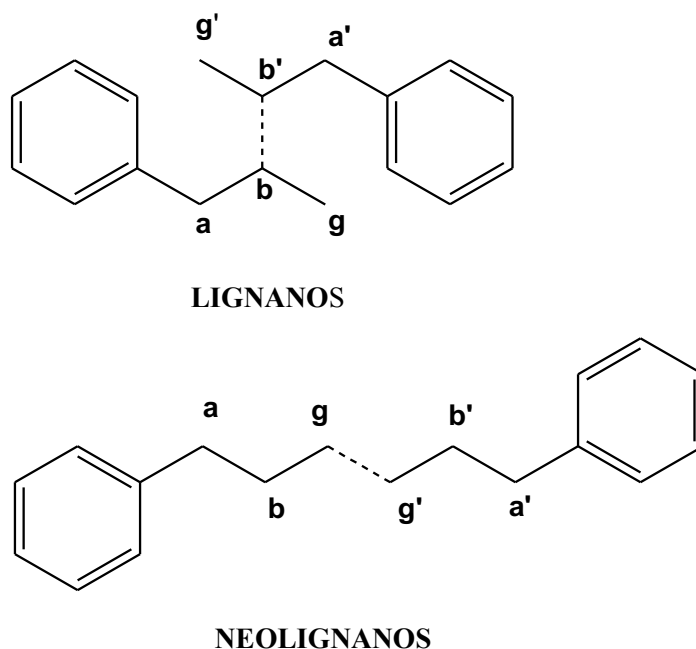


Figura 2. Estructura general de los lignanos y neolignanos

2.3 Los lignanos y la evolución de las plantas

La adaptación evolutiva de las plantas, desde el medio acuático al terrestre, vino acompañada de la elaboración masiva de productos por la vía de los fenilpropanoides. Estos productos son necesarios para las funciones de defensa (lignanós), soporte estructural (lignina), pigmentación floral (flavonoides) y para evitar la pérdida de agua (suberina). Conjuntamente, estos metabolitos suponen más del 30% del carbono en plantas vasculares; por otra parte, no se ha aislado ni lignanos ni lignina en algas.⁹

Los lignanos están presentes en un amplio número de plantas terrestres, desde antóceros y hepáticas hasta las plantas vasculares: helechos y espermatófitos (fanerógamas) con sus dos niveles de organización, gimnospermas y angiospermas. Se han encontrado lignanos en todas las partes de las plantas: tallos, rizomas, raíces, semillas, aceites, exudados, resinas, flores, hojas, frutos y cortezas, pero sus cantidades varían ampliamente entre tejidos y entre especies.

En algunos casos, pueden encontrarse de forma masiva, como es el caso de las semillas de lino (*Linum usitatissimum*) con altas concentraciones del diglucósido del secoisolariciresinol.¹⁰

Otro ejemplo es el duramen del cedro rojo occidental (*Thuja plicata* [Cupressaceae]) en donde los lignanos y oligómeros mayores pueden constituir hasta el 20% de la planta seca.

La localización dentro de la planta es también variable, dependiendo del tejido y de la especie en cuestión. Así, por ejemplo, en el cedro rojo parece que se acumulan

principalmente en forma de depósitos sin estructura en la madera prelignificada; mientras que en el lino están en las semillas, como se señaló anteriormente, unidos covalentemente a carbohidratos.¹⁰

2.4 Clasificación de los neolignanos

Los neolignanos son derivados diméricos de fenoles p-alílicos y fenoles propenílicos. Presentan 15 variantes estructurales conocidas, las cuales se clasifican de acuerdo con los puntos de unión entre las unidades C_6C_3 como se muestra en la Figura 3. Esta variación estructural hace que los neolignanos sean un grupo de interés desde el punto de vista sintético.¹¹

Estos compuestos se han aislado de una gran variedad de plantas distribuidas en ecosistemas diversos. Algunos neolignanos característicos así como su fuente de obtención se muestran en la Tabla I.

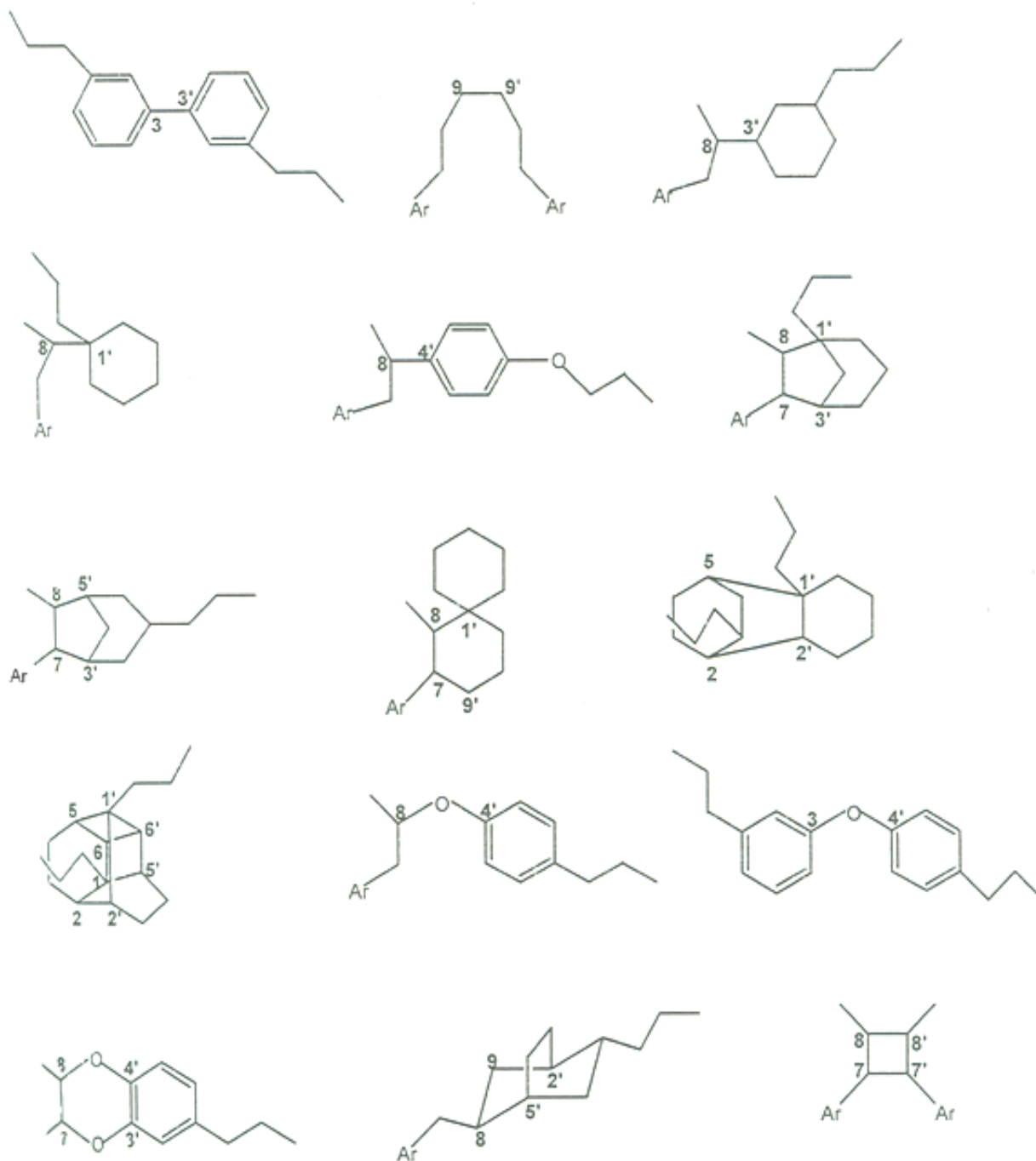
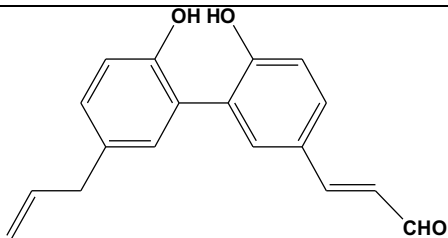
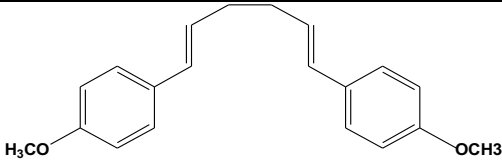
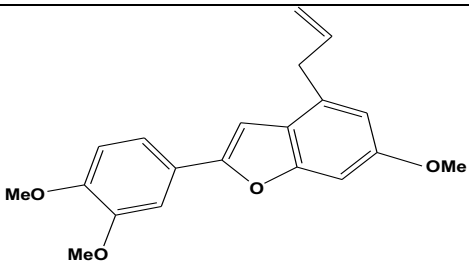
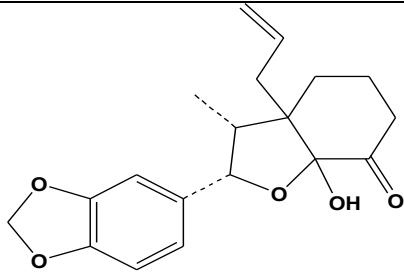
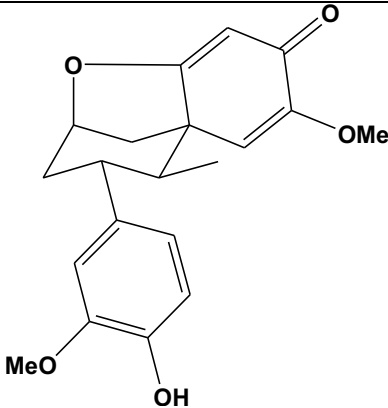
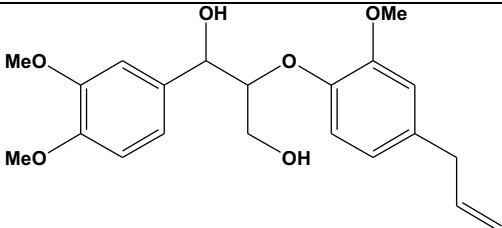
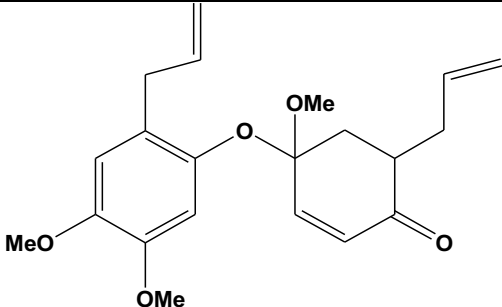


Figura 3: Estructuras generales de los neolignanos

Tabla 1. Fuentes de obtención de neolignanones comunes.

Tipo de unión	Fuente	Estructura
(3,3')	<i>Sassafras taiwanensis</i>	 Randainal
(9,9')	<i>Ocimum americanum</i>	 Ocimin
(8,3')	<i>Viola carinata</i>	 Carinata
(8,1')	<i>Aniba ferrea</i>	

		Ferratina
(8,1',7,9')	<i>Magnolia denudata</i>	 Denudatona
(8-O-4')	<i>Viola carinata</i>	 Carinatidiol
(1-O-2')	<i>Aniba lanifolia</i>	 Lancilin

2.5 Actividad Biológica de Lignanos y Neolignanos

Gran número de lignanos y neolignanos poseen diferentes usos terapéuticos, en especial como inhibidores enzimáticos y antihipertensivos. Tal es el caso de los derivados del pinoresinol, que actúan como potencializadores de la acción de piretros. Como el aceite de sésamo, otro ejemplo, como el hepatoprotector es la schisandrina B aislada de los frutos de *Schisandra chinensis* Fam. *Magnoliaceae*. Sin embargo solo los derivados hemisintéticos de la podofilotoxina, con propiedades citostáticas y antimetabólicas, y los flavolignanos del cardo mariano, con propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras, se encuentran en formulaciones farmacéuticas y son explotadas terapéuticamente.

2.5.1 Actividad antitumoral

Gran parte del interés que han despertado los lignanos se debe a la actividad antitumoral mostrada por el grupo de la podofilotoxina (1) que se aísla de *Podophyllum peltatum* y *Podophyllum hexandrum*. No obstante, este lignano muestra una severa toxicidad gastrointestinal por lo que no es apto para uso clínico. En cambio sus derivados semisintéticos, etopósido (2) (Figura 4) y tenipósido (3), se emplean, bien solos o conjuntamente con otros fármacos, para el tratamiento del linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, el carcinoma de células pequeñas o células de avena (oat-cell carcinoma) y la leucemia aguda.

Esta actividad antitumoral es consecuencia de la capacidad de estos compuestos para formar complejos terciarios estables con la topoisomerasa II y con el DNA, lo que conduce a fracturas en la doble hélice, quedando el ciclo celular detenido en la fase G2. Esto produce en último término la muerte de la célula.¹²⁻¹⁴

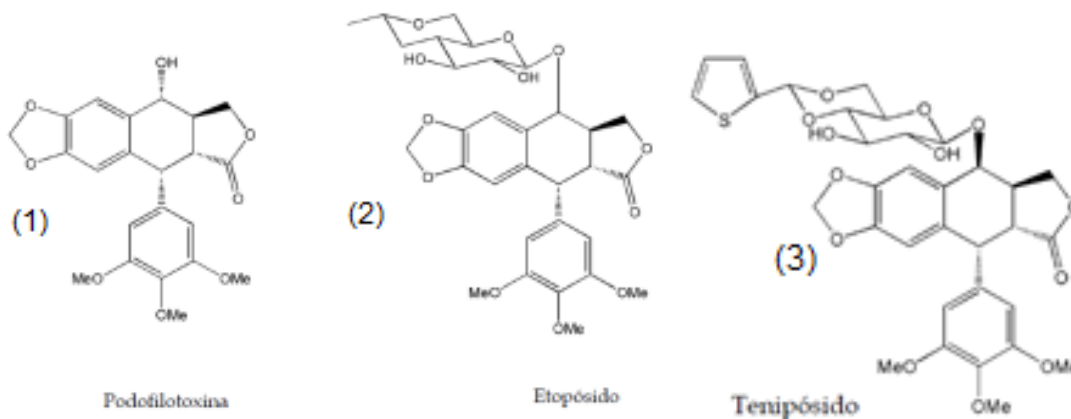


Figura 4. Lignanos derivados de Podofilotoxina

Otros lignanos muestran actividad antitumoral como es el caso de (-)-steganacina (4) y (-)-steganangina (5) (Figura 5); aisladas de la corteza de madera de *Steganotaenia araliacea* y que muestran actividad antileucémica *in vivo* contra cierto tipo de leucemia murina y también *in vitro* en células del carcinoma nasofaríngeo humano.¹⁵

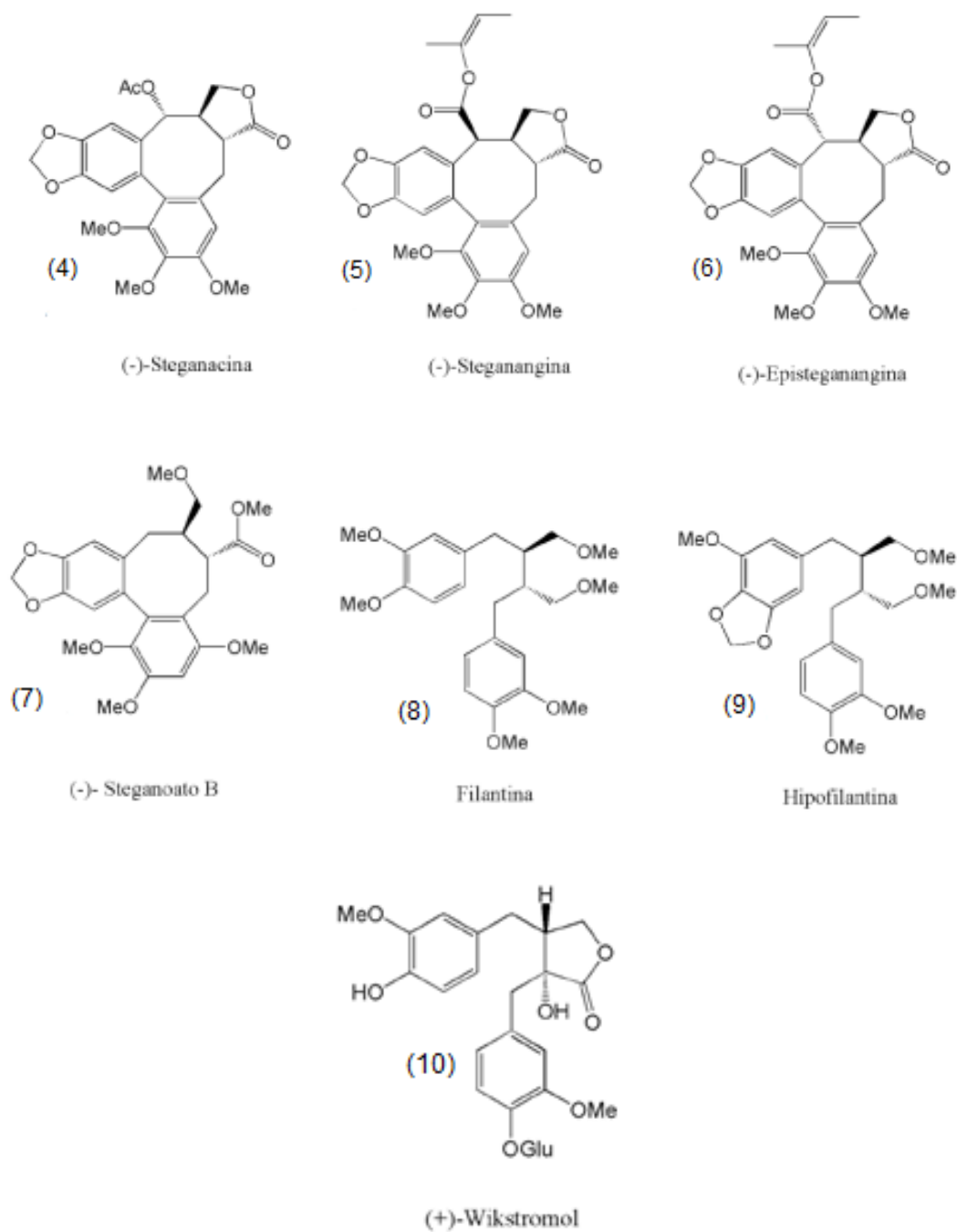


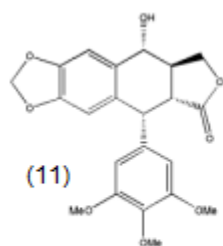
Figura 5. Lignanos con actividad antitumoral

La episteganangina (6) y el steganoato B (7) tienen propiedades citotóxicas frente a diferentes líneas celulares de tumores humanos. El burserano, de *Bursera*

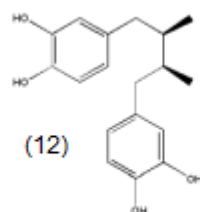
microphylla, muestra actividad antitumoral frente a células de carcinoma epidermoide nasofaríngeo humano, el (+)-Wikstromol (10) de *Wikstroemia foetida* var. *Oahuensis* (*Thymelaeaceae*), es activo contra la leucemia linfocítica P-388157. La filantina (8) e hipofilantina (9) de *Phyllanthus amarus* (*Euphorbiaceae*) aumentan la respuesta citotóxica mediada por vinblastina en la línea celular KB multirresistente a fármacos.

La Figura 6 muestra lignanos aislados de plantas superiores con actividad citostática o antitumoral *in vivo* o *in vitro*. Observando estos compuestos, es difícil identificar una característica estructural común que explique su actividad. Muchos de ellos poseen un anillo lactónico de cinco miembros, dos fenilos sustituidos, (uno con tres metoxilos en las posiciones 3, 4 y 5 y otro con un grupo metilendioxi) separados por una cadena de cuatro carbonos. Sólo aproximadamente la mitad de los compuestos de la figura 6 poseen un grupo 3,4,5-trimetoxifenilo, lo que indica que no es absolutamente necesario. En cambio el grupo metilendioxi está presente en casi todos estos compuestos lo que sugiere la importancia de este grupo para producir esta actividad.¹⁶⁻¹⁹

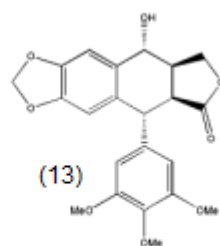
La posición de los grupos fenilo no parece ser determinante ya que es diferente entre los lignanos del grupo de podofilotoxina (estructuras 11, 13, 14, 15, 21-29), los arilnaftalénicos (16, 17, 30) Otro ejemplo que ilustra la complejidad de la relación estructura-actividad en estos compuestos, lo proporcionan las estructuras 19, 20 y el burserano que son lignanos simples (no ciclados) y activos. Estos compuestos pueden tener varias conformaciones posibles, la mayor parte de las cuales no se parecen a la de los ciclolignanos.



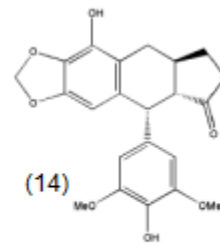
Podofilotoxina



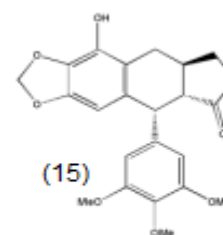
Ácido nordihidroguayarático



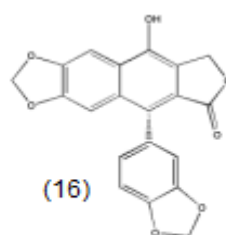
Picropodofilotoxina



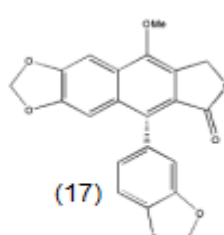
α-Peltatina



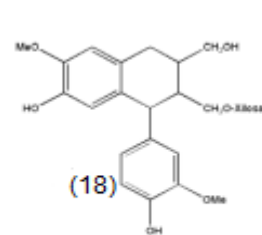
β-Peltatina



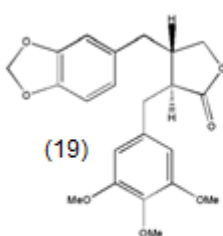
Difilina



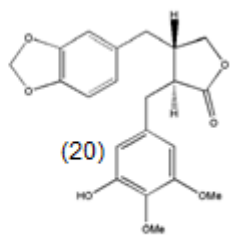
Justicidina A



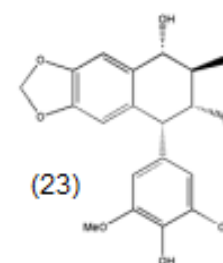
(+)-Dimetilisolariciresinol-2-α-xilosa



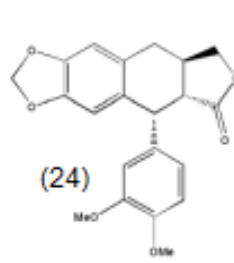
Desoxipodofilotoxina



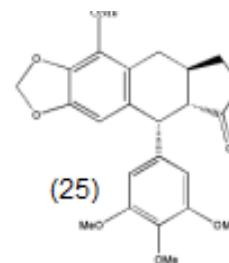
3'-Desmetilpodofilotoxina



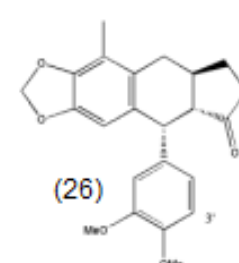
4'-Desmetilpodofilotoxina



Morelsina



β-Peltatina-A-metil-éter



3'-Desmetoxi-β-Peltatina-A-metil-éter

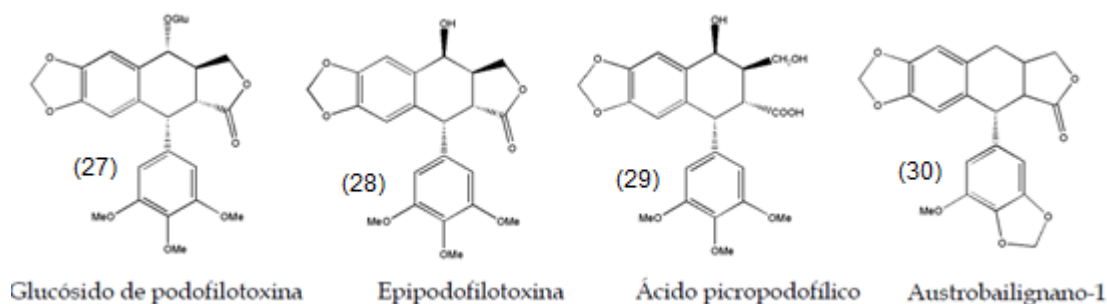


Figura 6. Lignanós con actividad antitumoral ó citostática.

2.5.2 Actividad antiviral

Muchos lignanos han demostrado poseer una potente actividad antiviral. Se ha observado que el extracto crudo de *Podophyllum peltatum* reduce el efecto citopático del herpes simple tipo II, de la influenza A y del virus vaccinia.²⁰

Podofilotoxina (11), α -peltatina, β -peltatina, desoxipodofilotoxina (21) y picropodofilotoxina son activas frente al virus del sarampión y el herpes simple tipo I. Podofilotoxina y (-)- α -peltatina son activos contra el citomegalovirus murino. Rhinacantina E (31) y rhinacantina F (32) (Figura 7), aisladas de la planta medicinal *Rhinacanthus nasutus* (Acanthaceae), muestran actividad contra el virus de la influenza tipo A.

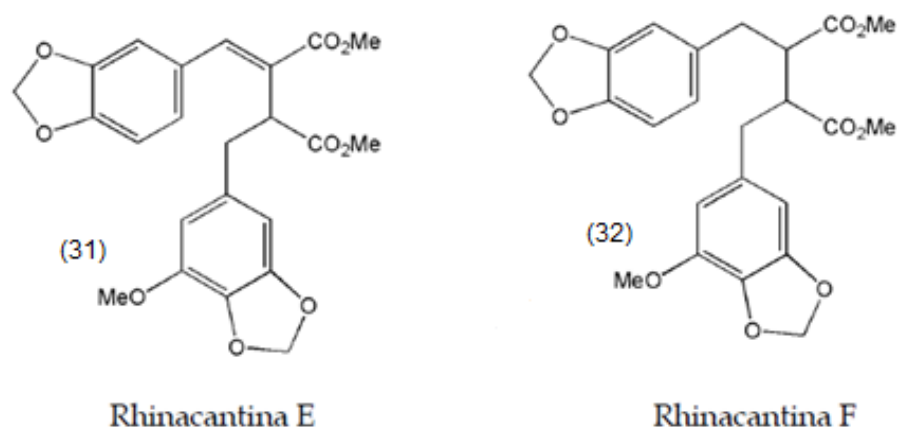


Figura 7. Lignanós con actividad frente al virus de la gripe.

Varios lignanos inhiben la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), aunque con diferentes mecanismos de acción. La (-)-Arctigenina y (-)-traquelogenina inhiben la replicación de HIV-1 en células humanas infectadas. (-)-Arctigenina suprime la integración del DNA proviral en el genoma celular, pero es inactiva frente a la integrasa purificada del HIV-1. En cambio la desmetilarctigenina (33) muestra una fuerte inhibición de dicha enzima.²⁰

El ácido 3'-O-metilnordihidroguayarético (34) (Figura 8) inhibe *in vivo* la transactivación de la transcripción viral regulada por Tat, interrumpiendo el ciclo vital del HIV de tipo silvestre y mutante.

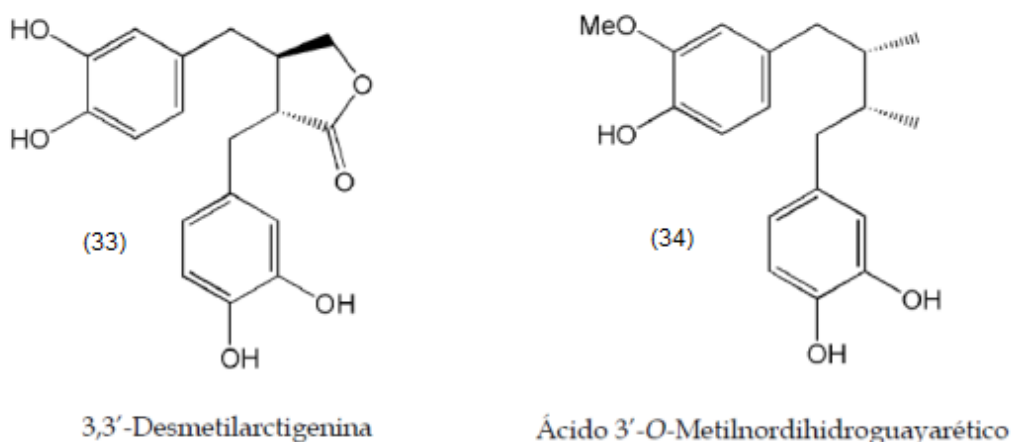


Figura 8. Lignanos con actividad contra el HIV

También los análogos de lignanos ariltetrahidronaftalénicos han demostrado tener actividad anti HIV-1 siendo el compuesto (35) el más activo de todos ellos. Este compuesto, al igual que en el caso de los lignanos arilnaftalénicos retrojusticidina B (36)) y filamicina B (37) de *Phyllanthus myrtifolius* (Euphorbiaceae), es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del HIV.²¹

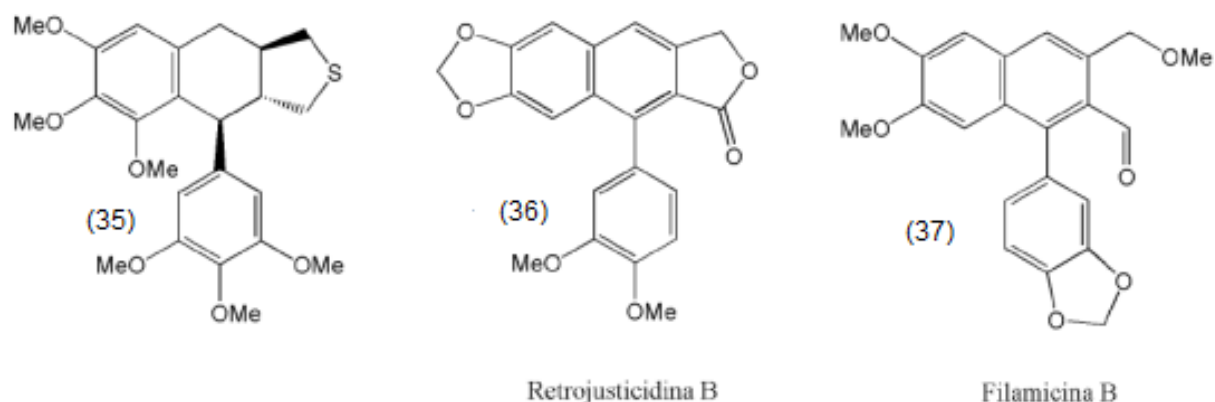


Figura 9. Lignanós con actividad anti- HIV

De los lignanos de *Schizandra spp* examinados en busca de actividad anti-HIV, se encontró que (-)-gomisina J (38) (figura 10) muestra efectos beneficiosos, el derivado bromado de (-)-gomisina J (39) es 33 veces más efectivo que (-)-gomisina J y es también efectivo contra el HIV-1 resistente al AZT (3'-azido-3'-desoxitimidina) junto al que ejerce una acción sinérgica. Finalmente, el anolignano A (40) y anolignano B (41), de *Anogeissus acuminata* (Combretaceae), muestran una acción sinérgica en la inhibición de la transcriptasa inversa del HIV-1183.

Así pues, el anolignano B muestra una actividad muy baja cuando es probado solo, que se vuelve elevada al ser combinado con el anolignano A. De igual modo, la actividad de este último es menor solo que cuando está en presencia del anolignano B.

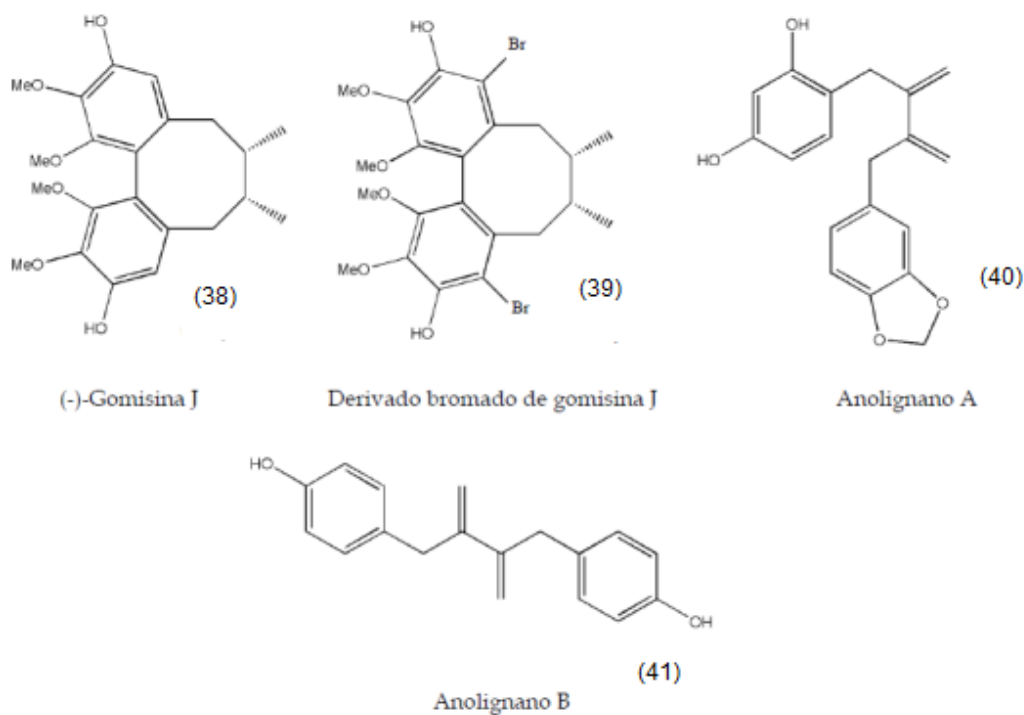


Figura 10. Lignanos activos contra HIV

2.5.3 Actividad antiinflamatoria

La magnosinina (42) y magnosalina (43) (Figura 11), dos lignanos aislados de *Magnolia salicifolia* que poseen una sustitución en su anillo A inusual en lignanos, muestran efectos antiinflamatorios comparables al acetato de hidrocortisona. Los lignanos arilnaftalénicos difilina acetil apiósido (44) y tuberculatina (45) son activos contra la inflamación inducida por TPA (acetato de 12-O-tetradecanoilforbol).²²

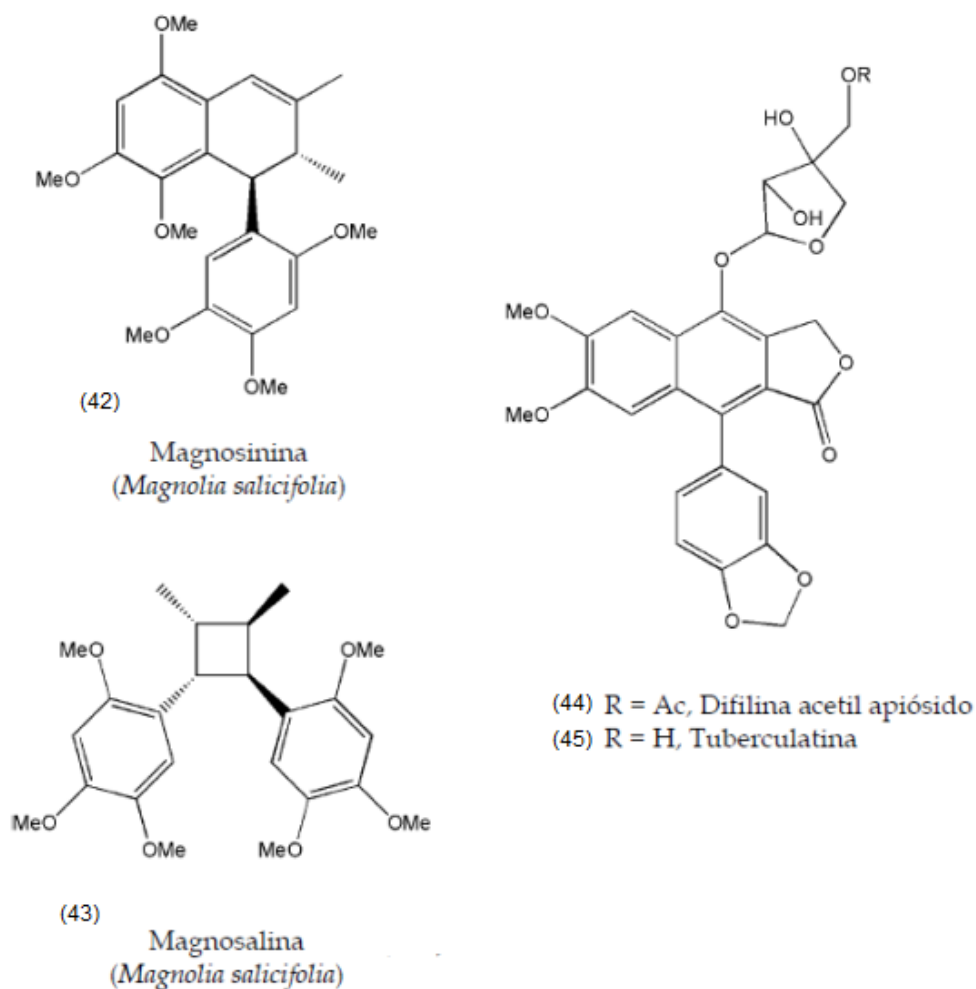


Figura 11. Lignanós con actividad antiinflamatoria

Se ha visto que los lignanos savinina (46), helioxantina (47), taiwanina C (48) y *cis*-dibencilbutirolactona (49) (Figura 12) aislados de la raíz de *Acanthopanax chiisanensis* (Araliaceae), una planta medicinal coreana, inhiben la producción inducida por el TPA de la prostaglandina E2, importante mediador de la respuesta inflamatoria. De estos cuatro lignanos el inhibidor más potente es la taiwanina C, seguida de la helioxantina, *cis*-dibencilbutirolactona y savinina.²³

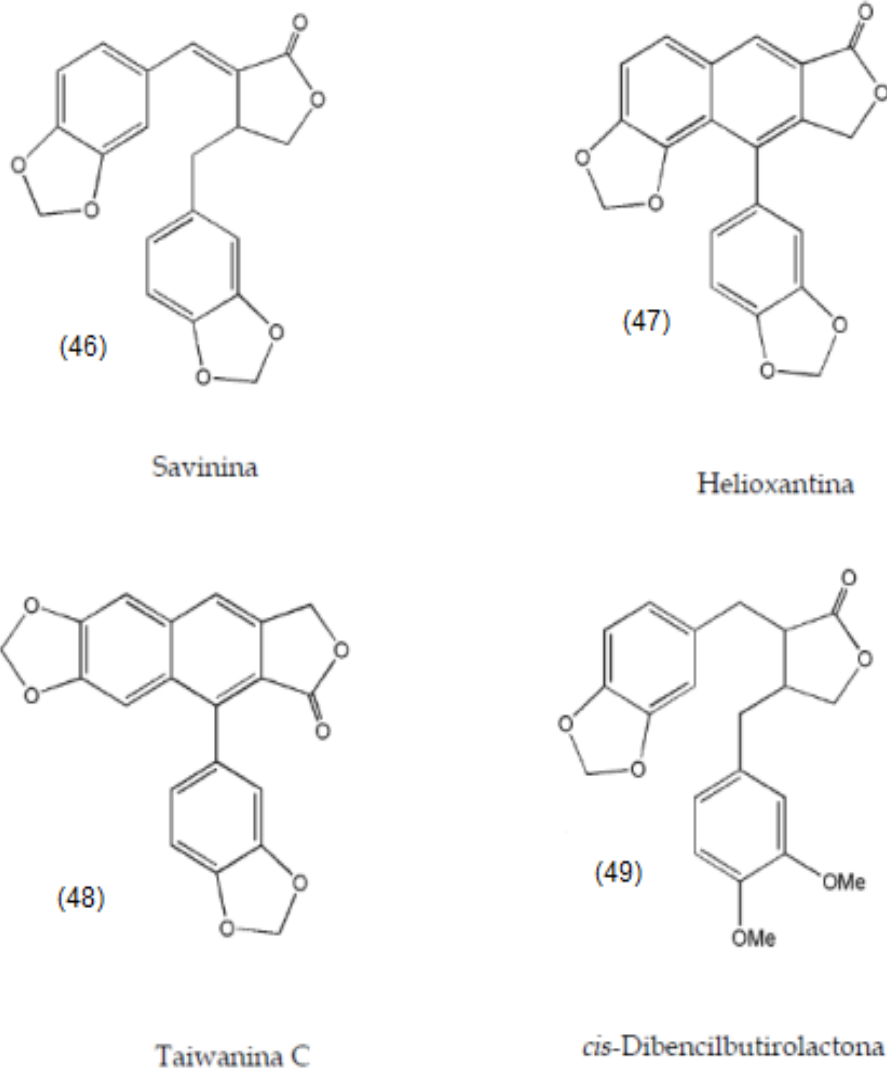


Figura 12. Lignanos aislados de la raíz de *Acanthopanax*

2.5.4 Efectos cardiovasculares

También existen lignanos que tienen actividad sobre el sistema cardiovascular. *Acanthopanax senticosus*, conocida como ginseng de Siberia, se emplea ampliamente en Asia para ayudar al sistema cardiovascular durante el ejercicio prolongado. Esta actividad se atribuye al (+)-siringaresinol di-O- β -D-glucósido (50)

(Figura 13). El diglucósido del pinoresinol (51) es el constituyente activo de la planta medicinal china *Eucommia ulmoides* usada como anti-hipertensiva.^{24, 25.}

Por otra parte, se ha visto que la yangambina previene el colapso cardiovascular durante el shock anafiláctico y el shock séptico, previniendo además la falta de respuesta cardiovascular a las catecolaminas durante este último.

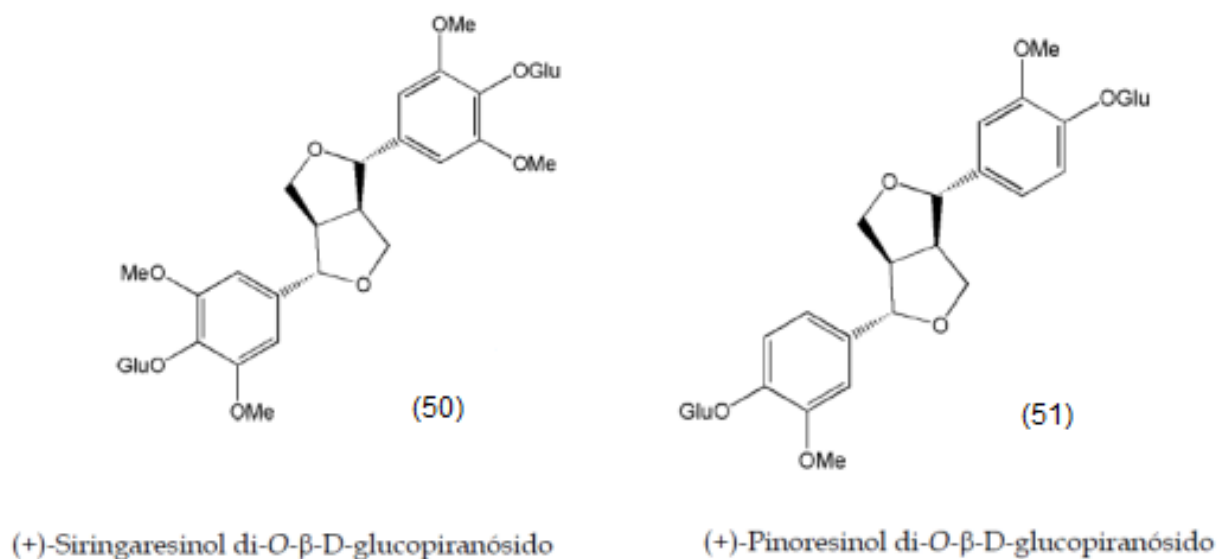


Figura 13. Lignanós con actividad sobre el sistema cardiovascular

2.6 Biosíntesis de Lignanós y Neolignanós

Los procesos biosintéticos en las plantas son regulados enzimáticamente para la producción de metabolitos primarios y secundarios, estos últimos son generados para ejercer funciones específicas en situaciones de estrés, como puede ser la desecación, la competencia por nutrientes con otras plantas y la infección por

hongos, bacterias, virus, parásitos, lo que determina a largo plazo la supervivencia de la especie.

Existen evidencias que demuestran que los lignanos influyen en las interacciones planta-hongo, planta-planta y planta-insecto. La madera del árbol *Prunus spp.*, cuando ha sido infectada por el hongo *Fomes annosus* produce cantidades elevadas de matairesinol (52) e hidroximatairesinol (53), (figura 14). Estos compuestos tienen una marcada actividad bactericida y fungicida.

La amplia distribución de este tipo de compuestos en el reino vegetal sugiere que han sido un factor determinante en la evolución de las plantas que los producen.²⁶⁻

27

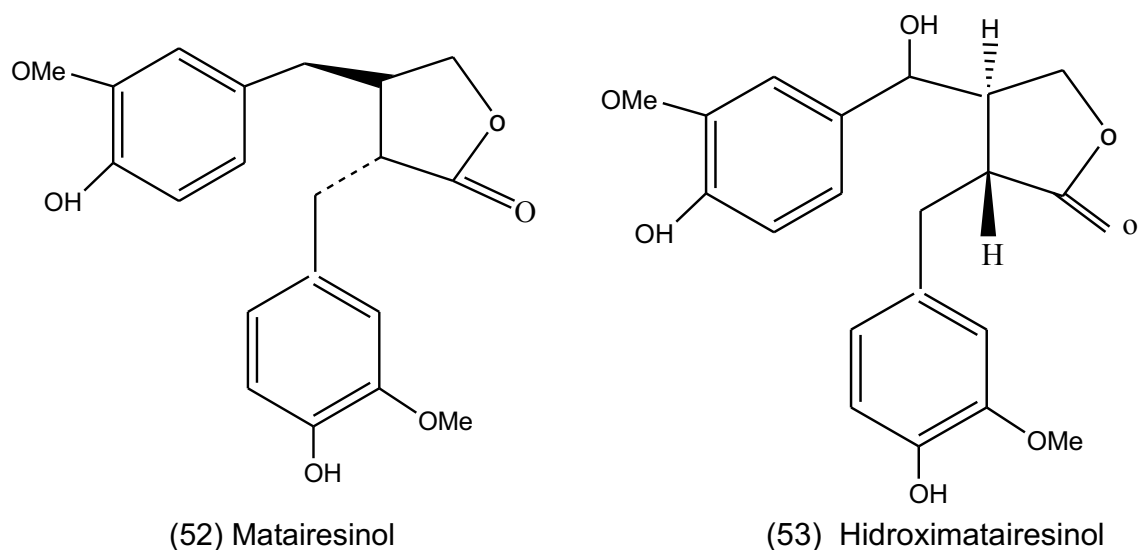


Figura 14. Lignanos con actividad bactericida y fungicida.

2.7 Ocimin

Ocimin (54) es el nombre común asignado a un neolignano novedoso aislado de *Ocimum americanum*, y cuyo nombre sistemático es 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno. Este compuesto es el primer neolignano con una unión γ - γ' entre las unidades de fenilpropano y se cree que tiene propiedades hormonales, especialmente en la elongación de los nodos de ciertas plantas superiores.²⁸⁻³³

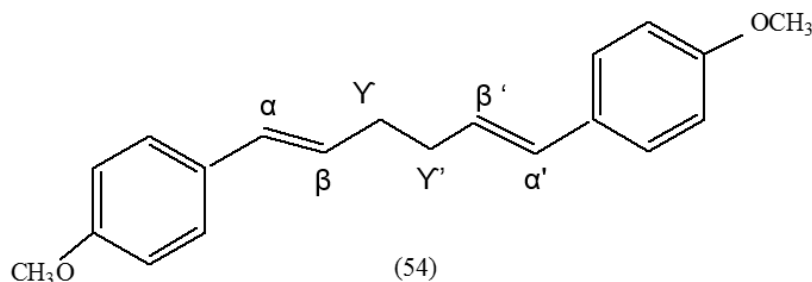


Figura 15. 1,6-bis (4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno.

Se han reportado varios caminos de síntesis para este producto natural, los cuales se mencionan a continuación.

2.7.1 Síntesis de ocimin por reacción de Friedel-Crafts.

Desai y col.³⁴ proponen una síntesis para el neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno, que consiste en tres etapas. La primera etapa involucra la preparación de 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,6-hexanodiona (55) mediante una reacción de acilación de Friedel-Crafts entre el anisol y el cloruro de adipilo. En la segunda etapa la diona se transforma en 1,6-bis-(p-metoxifenil)-1,6-hexanodiol (56) por reducción con borohidruro de sodio. Finalmente, la deshidratación de 1,6-bis(p-metoxifenil)-1,6-hexanodiol (56) se realiza con el reactivo de Appel: trifenilfosfina-

tetracloruro de carbono ($\text{Ph}_3\text{P}-\text{CCl}_4$). Utilizando dioxano seco como disolvente y a reflujo durante 10 h, se produce 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno (ocimin) (54).

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como adsorbente y como eluyente una mezcla de éter de petróleo-cloroformo (3:1), obteniéndose 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno puro con un 68% de rendimiento. El rendimiento obtenido de la diona (54) no fue reportado.

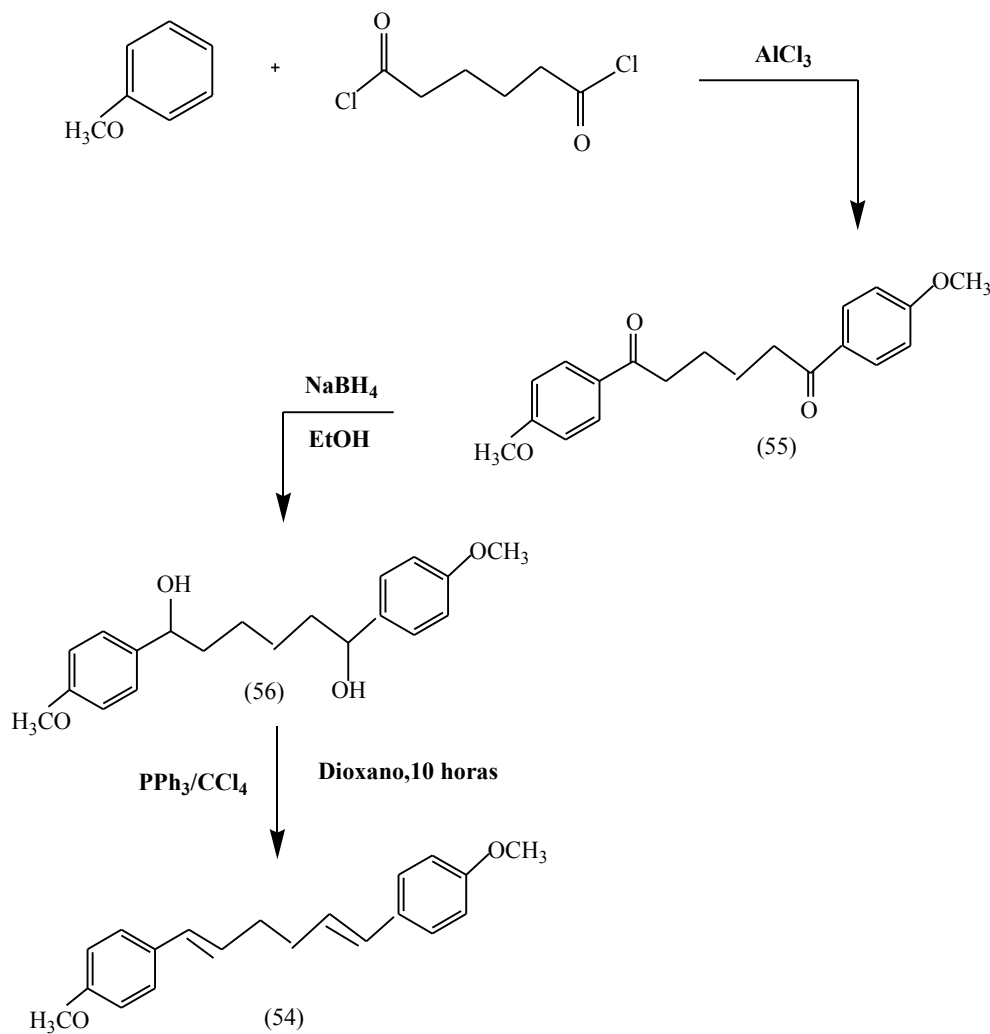


Figura 16. Síntesis de Ocimin por Desai y colaboradores

2.7.2 Síntesis de ocimin mediante reactivos de bis-Wittig.

Somanathan y col.³⁵ reportan un método de síntesis para ocimin y algunos análogos, basados en el reactivo de bis-Wittig. La preparación del reactivo involucra la reacción entre 1,4-dibromobutano (57) y trifenilfosfina para producir la sal de difosfonio intermediaria (58). Esta sal, al tratarse con n-butil litio, produce el bis-iluro y al adicionarle 4-metoxibenzaldehído genera ocimin (Figura 17), con un 25 % de rendimiento.

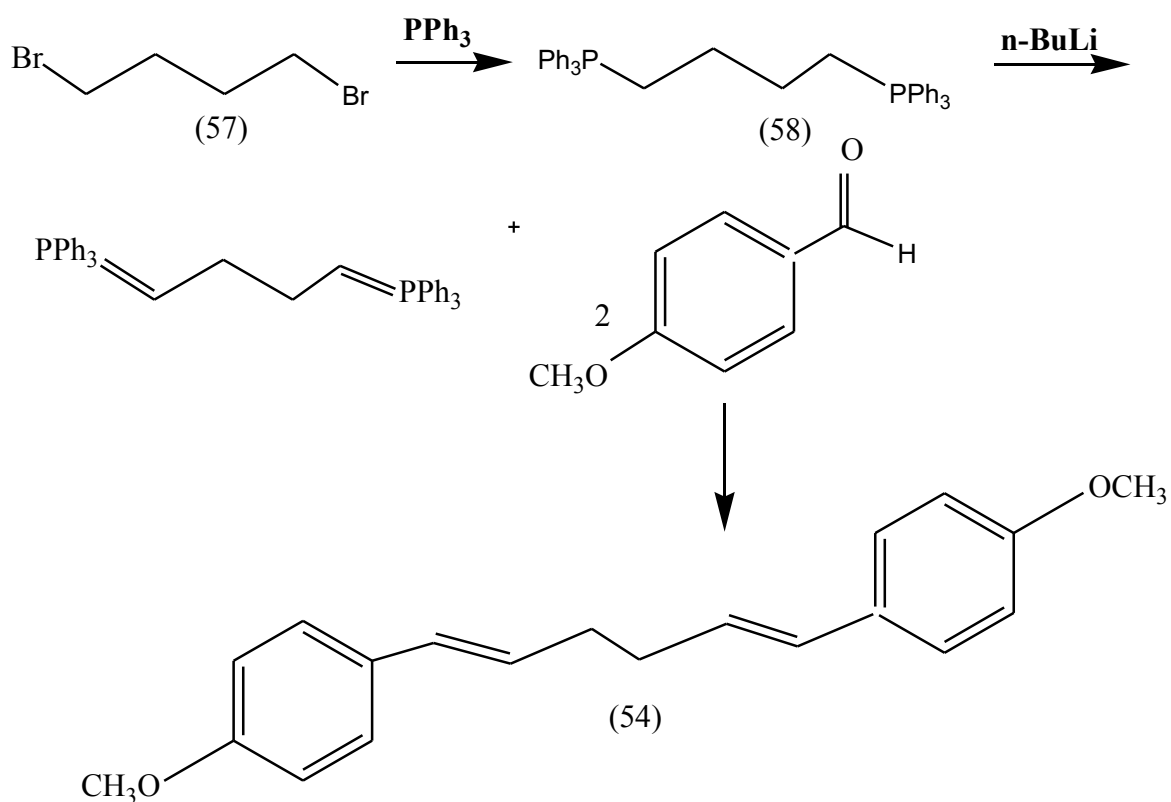


Figura 17. Síntesis de Ocimin de Somanathan y colaboradores.

2.7.3 Síntesis de ocimin por Mane y col.

Mane y col.³⁶ sintetizaron ocimin en una reacción de bis-Wittig de un solo paso; en este proceso, el dibromuro de 1,4-bis-(trifenilfosfonio)butano (59) se hizo reaccionar con *p*-anisaldehído, en presencia de metóxido de litio y una mezcla de dimetilformamida y metanol, como disolventes. Aplicando este procedimiento se obtuvo un 41% de rendimiento.

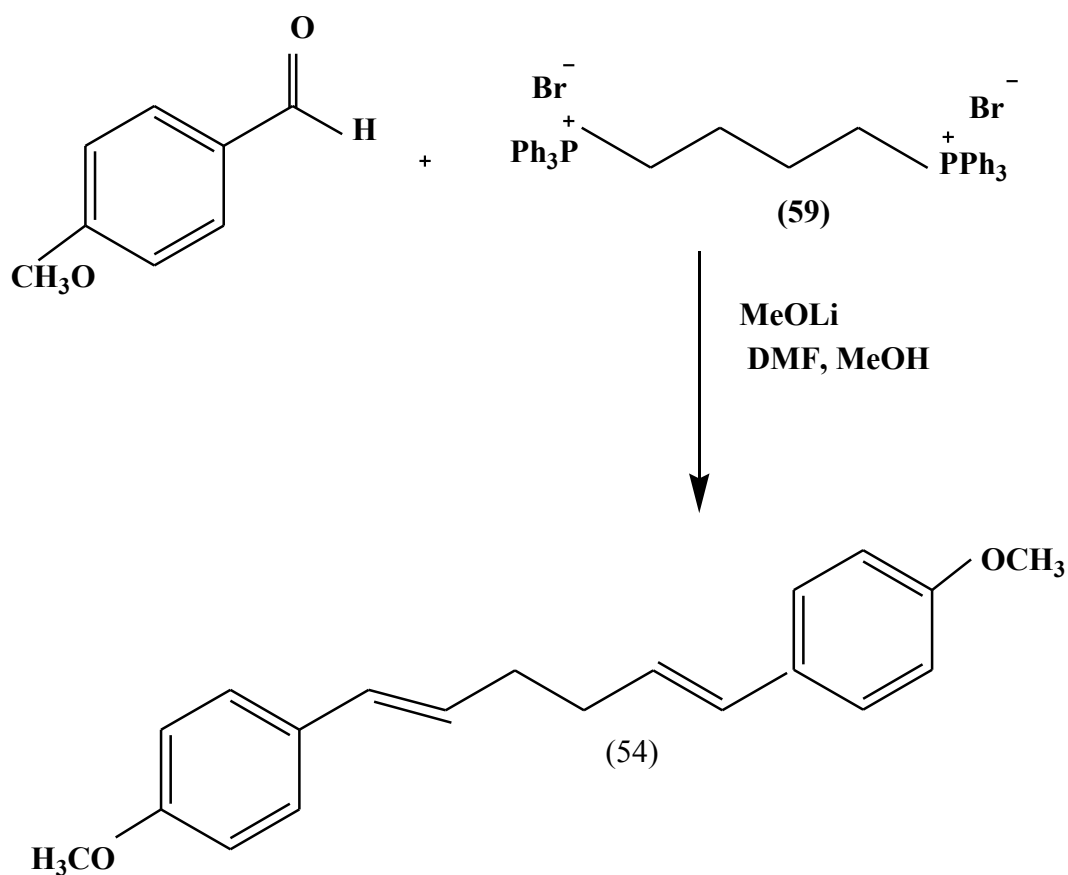


Figura 18. Síntesis de ocimin de acuerdo a Mane y colaboradores.

2.7.4 Síntesis de bis-Grignard

Con la finalidad de contar con un nuevo camino de síntesis para ocimin y en un intento por mejorar el rendimiento, Romero y col.³⁷ propusieron una nueva ruta de síntesis que involucra reactivos de bis-Grignard.

Para este propósito se partió de la reacción del 1,4-dibromobutano (60) con magnesio metálico en atmósfera inerte lo cual produce el reactivo de bis-Grignard, 1,4-bis-(bromomagnesio) butano (61).

Una vez preparado se hizo reaccionar con p-anisaldehído para obtener el 1,6-bis-(p-metoxifenil)-1,6-hexanodiol (62) como intermediario. La deshidratación de este compuesto se realizó utilizando una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético y no condujo al dieno, sino a un compuesto tipo benzociclooctadieno (63). (Figura 19).

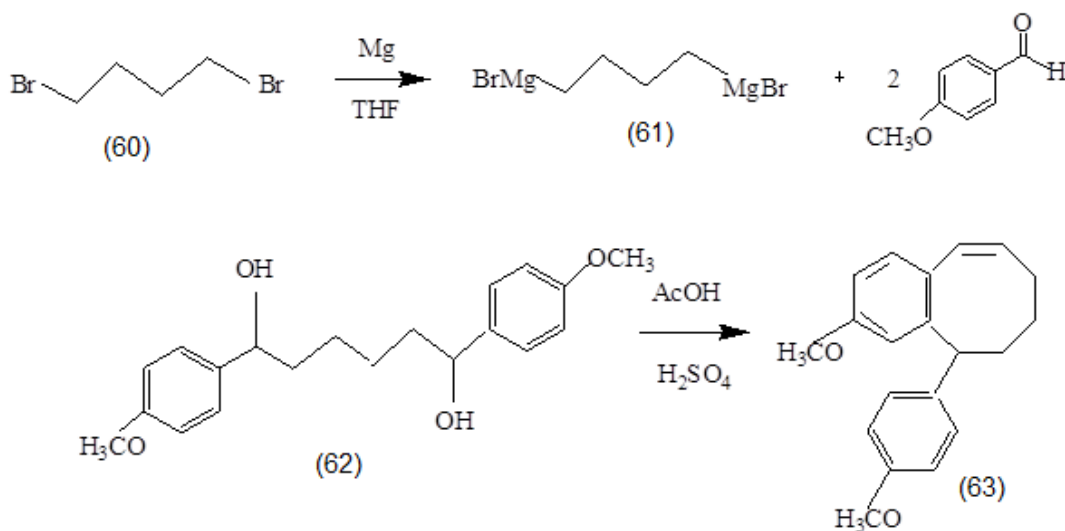


Figura 19. Síntesis de bis-Grignard.

Dado que las diferentes rutas sintéticas reportadas para neolignanos del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno estas constan de varias etapas, además de que se requieren procesos de purificación e identificación de intermediarios, y sobre todo porque algunas de ellas requieren de condiciones de reacción sofisticadas, resulta evidente, la necesidad de plantear nuevas rutas de síntesis para este tipo de dienos, que disminuyan el número de intermediarios, que aporten buenos rendimientos que sean fácilmente reproducibles. Por este motivo, se utilizó Catálisis de Transferencia de Fases como una nueva metodología para la síntesis orgánica de este tipo de productos.

2.8 Química Verde

La química ha tenido un crecimiento enorme desde finales del siglo XIX hasta la actualidad. Este desarrollo ha sido basado principalmente en la explotación y producción de petróleo y sus derivados, así como en la producción de productos químicos finos y farmacéuticos.

Uno de los mayores inconvenientes de la química y de la industria química de la generación de residuos y productos que afectan el medio ambiente. Esto ha ocasionado que la química tenga una imagen negativa ante la sociedad, ya que en muchas ocasiones se destacan más los aspectos negativos que los positivos. Es importante mencionar que la industria química no es la única causante de la emisión de contaminantes al medio ambiente. La producción de energía (eléctrica, nuclear), el transporte y la industria metalúrgica y papelera también generan gran cantidad de emisiones contaminantes a la atmósfera y efluentes hacia ríos y mares.

Esto ha estimulado a los químicos a estudiar la obtención de compuestos que posean las propiedades deseadas en función de su utilidad, pero que carezcan de las propiedades dañinas al medio ambiente, así como al desarrollo de procesos de producción que eliminen o minimicen la generación de emisiones contaminantes. La reducción en la emisión de contaminantes puede conseguirse de diversas maneras, siendo un ejemplo las rutas que reduzcan la generación de subproductos, con la consiguiente maximización del aprovechamiento de las materias primas. Por otra parte, el empleo de catalizadores puede ayudar a reducir la generación de subproductos de desecho, pero además puede ayudar a reducir el consumo de energía de los procesos de producción. De esto se desprende lo que hoy se conoce como “desarrollo sustentable”.³⁹

En los Estados Unidos, el Acta de Prevención de la Contaminación de 1990 estableció la reducción de las fuentes de contaminación como prioridad para solucionar los problemas ambientales. La aprobación de esta acta significó un alejamiento de los antiguos conceptos de control de la contaminación como el control de las emisiones hacia la prevención de la generación de emisiones, esto es, aplicar el concepto de que es mejor prevenir que remediar. Para lograr esto se requiere de la coordinación de las diversas disciplinas involucradas en la generación de productos químicos. Esto dio origen a la aparición de lo que hoy conocemos como “química verde” o “química sustentable”.

El concepto de química verde está íntimamente asociado con la prevención de la contaminación ambiental mediante el diseño de procesos y productos químicos que no posean propiedades dañinas al medio ambiente. La misión de la química verde

viene definida como “promover el desarrollo y uso de tecnologías químicas innovadoras que reduzcan o eliminen el uso o generación de sustancias dañinas en el diseño, manufactura y uso de productos químicos” (figura 20).

Los objetivos de la química verde han sido definidos de manera más específica como “el establecimiento de los principios para la síntesis y aplicación de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen completamente el uso y producción de materiales que son dañinos al medio ambiente.”³⁹ Basados en estas premisas, Arnas y colaboradores establecieron una serie de principios que sirvieran como guía de lo que es la química verde.

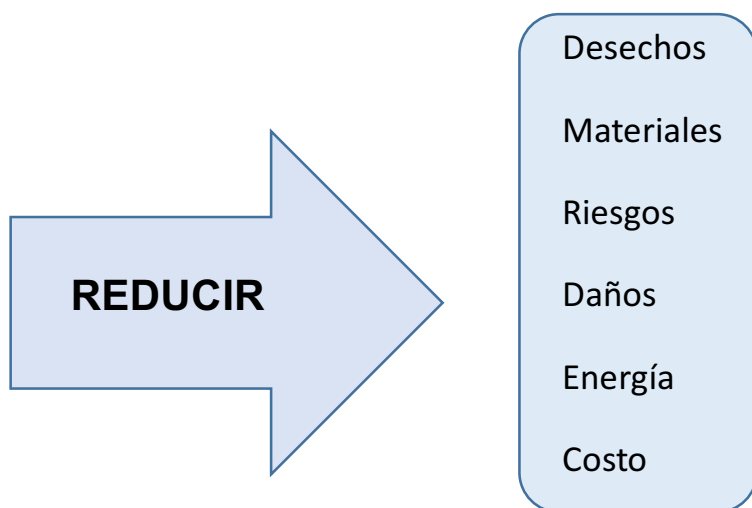


Figura 20. Importancia de la Química verde.

2.8.1 Los doce principios de la química verde.

Estos principios, desarrollados por Warner y Arnas, nos permiten analizar procesos y establecer qué tan “verde puede ser una reacción química, un proceso industrial, o un producto.

1. Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
2. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
3. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
5. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etcétera), y en el caso de que se utilicen se procurará que sean lo más inocuas posible.
6. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
7. La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/ químicos).

9. Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible) en vez de reactivos estequiométricos.
10. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
11. Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones explosiones e incendios.

A pesar de ser un concepto relativamente reciente, la química verde ha tenido un desarrollo notable, sobre todo en los años recientes. Así se han desarrollado tecnologías para optimizar el uso de energía en los procesos químicos, como la utilización de ultrasonido y microondas en la aceleración de reacciones químicas. Además se han desarrollado tecnologías que permiten la reducción en el consumo de disolventes, como la tecnología de extracción con fluidos supercríticos. El polémico desarrollo de los biocombustibles es otra área que se ha desarrollado intensamente recientemente, sobre todo en Brasil. El desarrollo de mejores catalizadores para el proceso de refinación del petróleo, especialmente de petróleos pesados, que son cada vez los más disponibles, es también un área de intensa investigación.⁴⁰

No obstante estos avances, la química, y en especial la química verde, tienen frente a sí desafíos muy interesantes. Entre estos desafíos podemos mencionar el desarrollo de:

- Materiales estructurales mejorados para la industria.
- Métodos para hacer una reutilización de los materiales de reciclaje.
- Desarrollo molecular de biopolímeros y pequeñas moléculas.
- Productos químicos no perjudiciales.
- Biocatalizadores que no generen residuos.
- Agroquímicos amigables con el medio ambiente

El desarrollo de la química verde está en una etapa crucial, donde se ha demostrado cómo es posible mejorar los procesos actuales con el fin de abatir los efectos de las actividades humanas sobre nuestro planeta, por tal motivo es de suma importancia utilizar metodologías de la química verde para la realización y síntesis de nuevos productos orgánicos.⁴¹

2.9 Catálisis por transferencia de fases; una metodología de química verde en la síntesis orgánica.

La principal forma de producir sustancias químicas es la síntesis orgánica. Con ellas se manufacturan productos farmacéuticos, monómeros, productos fitosanitarios, materiales de partida y productos finales deseados. Todo esto por lo

general requiere un buen número de operaciones químicas en adiciones de reactivos, catalizadores y disolventes. Es por ello que, además de los productos deseados también se producen muchos materiales de desecho. Estos residuos deben ser regenerados, destruidos y eliminados, por lo tanto es de gran importancia utilizar metodologías que minimizan estos problemas, una de las metodologías más generales y eficientes que cumplir con este requisito es la catálisis por transferencia de fases (PTC).⁴²⁻⁴³

Dentro de las diferentes formas de catálisis, una de las más ampliamente estudiada y aplicada es la catálisis por transferencia de fases, en ella, el complejo catalítico pasa de la fase acuosa a la orgánica gracias a la presencia de agentes de transferencia. Estos agentes son sustancias orgánicas, frecuentemente sales de amonio o fosfonio cuaternarias, que no sólo facilitan la reacción, sino que aumentan su velocidad varios órdenes de magnitud.⁴⁴⁻⁴⁵

Esto es debido a varios factores, Siendo uno de ellos la poca o nula solvatación de los aniones/moléculas neutras en la fase orgánica (provocando la disminución de la energía de activación). Otro factor se relaciona con el hecho de que el par iónico formado entre el agente de transferencia y el anión/molécula neutra se encuentra débilmente asociado.

Las principales ventajas al utilizar el proceso de PTC son: reacciones más rápidas, mayores rendimientos, pocos subproductos, descartar el uso de los solventes costosos o peligrosos que disuelven todos los reactivos en una fase y

eliminar la necesidad de materias primas costosas. Los catalizadores, en la transferencia de fases, son especialmente útiles dentro de la química verde, permitiendo el uso del agua, y disminuyendo la necesidad de solventes orgánicos.

45

Deberá insistirse en que cuando se desarrolla un nuevo proceso de síntesis, la posibilidad de aplicar la PTC debe ser considerada antes que cualquier otra metodología. Debido a las características específicas de la PTC y las ventajas que presenta, debe ser considerada como una tecnología verde más eficiente.

CAPÍTULO III. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1 Lista de reactivos

Acetona, 99.5 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Benzaldeído, 98% de pureza, (Sigma-Aldrich)

Carbonato de Potasio, 99% de pureza, (Merck)

Cloroformo deuterado, 99.8 % de pureza, (Acros Organics)

Clorobenzaldeído, 97% de pureza, (Sigma-Aldrich)

1,4-dibromobutano, 97 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Dimetoxibenzaldeído, 97 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Éter seco, 99.55 % de pureza, (Fermont)

Hexano, 99.9 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Hidróxido de Sodio, 97.8 % de pureza, (Productos Químicos Monterrey, S.A. de C.V)

Isopropanol, 99.5 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

2-metoxibenzaldeído, 97 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

m-anisaldehído, 97 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Metanol, 99.8 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

n-butil-litio, 2.5 M en hexano,(sigma- Aldrich)

p-anisaldehído, 99 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

p-bromobenzaldehído, 97% de pureza, (Sigma-Aldrich)

p-dimetilaminobenzaldehído, 98 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Salicilaldehído, 97 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Sulfato de Sodio, 99 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Tetrabutylamonio, 99.9 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Tolueno, 99.8 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

Trifenilfosfina, 99 % de pureza, (Sigma-Aldrich)

3.2 Síntesis de sal de difosfonio

Esta reacción constó de tres etapas; a continuación se da una descripción de cada una de ellas y en la figura 21 se muestra ver la ruta de reacción.

Primera etapa:

En un matraz bola (1 L), equipado con barra magnética, refrigerante, embudo de adición, tapón de hule con termómetro y chaqueta de calentamiento se colocó trifenilfosfina (20 g, 0.076 moles) a una temperatura de 100 °C hasta fundirla, enseguida se adicionó 1,4-dibromobutano (4.09 mL) y se agitó vigorosamente durante 1 hora.

Segunda etapa:

Transcurrido el tiempo de agitación se incrementó la temperatura a 270° C, y se mantuvo así por media hora. El sólido que resulta se disolvió en cloroformo a 61°C (30 mL). Posteriormente el sistema se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se filtró a vacío y se hicieron lavados con acetona (60 mL).

El sólido se secó manteniéndolo por 14 horas a 110°C. Al producto se le determinó el punto de fusión y se le caracterizó por RMN-¹H y espectroscopia de FTIR.



Figura 21. Síntesis de Sal de Difosfonio

3.3 Síntesis de Neolignano del tipo del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5

Hexadieno por catálisis de transferencia de fases.

La preparación de 1,5 dienos, se llevó a cabo mediante catálisis por transferencia de fases, adaptando las condiciones de la reacción para cada caso.

Preparación de la reacción por PTC:

En un matraz bola de 500.0 mL, equipado con un refrigerante, una barra magnética, una parrilla de calentamiento se disolvieron bajo agitación 100mg de sal de difosfonio (0.135 mmol), 10.8 mg de hidróxido de sodio (0.3mmol), 33 μ L de p-anisaldehído (0.270mmol) y 10 μ L de TBAB (0.0027mmol), en 100mL de tolueno.

Acondicionamiento de la Reacción:

Una vez disueltos los reactivos, se puso a reflujo por 48 horas en agitación constante, una vez transcurrido el tiempo se realizaron 3 extracciones con agua y el solvente se evaporó en nitrógeno con calentamiento, los métodos de separación utilizados fueron: la cristalización, en este procedimiento la mezcla de reacción se concentró por calentamiento y corriente de nitrógeno, al residuo obtenido se le disolvió en hexano y se le colocó en el congelador, el sólido obtenido fue analizado por cromatografía de gases, y se le realizó una cromatografía en capa fina preparativa con el eluyente en proporción 1:1 (diclorometano, con éter de petróleo), con 100 mg de producto. Cada fracción se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas y se caracterizó por H^1 -RMN.

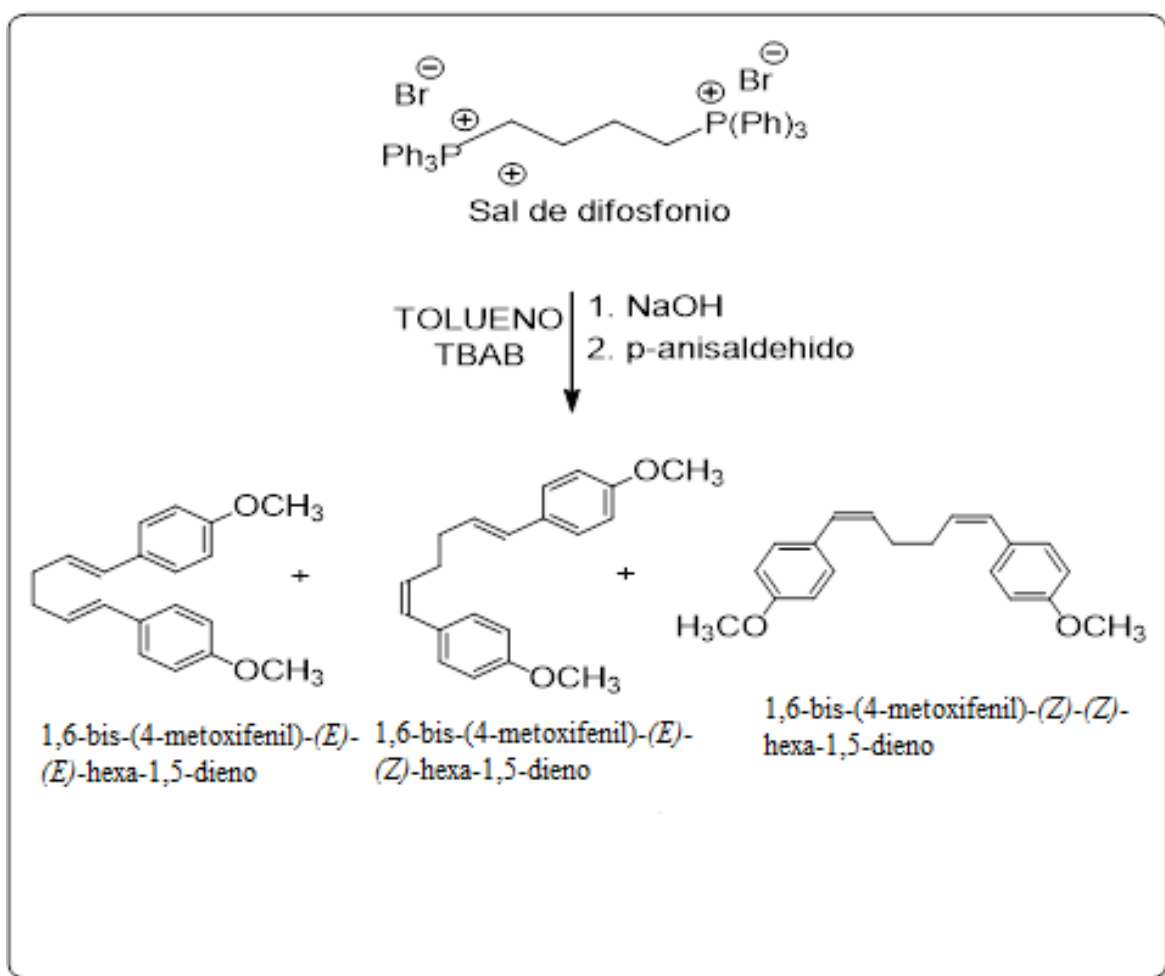


Figura 22. Síntesis de 1,5-dienos por catálisis de transferencia de fases.

3.4 Síntesis de Neolignano del tipo del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno por catálisis de transferencia de fase con diferentes aldehídos.

Se prepararon diferentes reacciones por el método de catálisis de transferencia de fases (PTC) procedimiento descrito anteriormente en la sección 3.3 con diferentes aldehídos variando el tiempo de reacción.

Los aldehídos que se utilizaron fueron: p-anisaldehído, benzaldehído, salicilaldehído, clorobenzaldehído, dimetoxibenzaldehído, 2-metoxibenzaldehído, p-bromobenzaldehído, m-anisaldehído, p-dimetilaminobenzaldehído. (Tabla 2), el producto obtenido se caracterizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas CG-EM.

Reacción	Aldehído	Disolvente	Tiempo de reacción	Base	Base
1	p-anisaldehído	Tolueno	24 horas		K ₂ CO ₃
2	Benzaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	
3	p-anisadehído	Tolueno	48 horas	NaOH	
4	Salicilaldehído	Tolueno	24 horas		K ₂ CO ₃
5	Salicilaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	
6	2-metoxibenzaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	
7	m-anisaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	
8	p-bromobenzaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	
9	p-dimetilamino benzaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	

10	clorobenzaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	
11	dimetoxibenzaldehído	Tolueno	24 horas	NaOH	

Tabla 2. Síntesis de Neolignano del tipo del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno por catálisis de transferencia de fases con diferentes Aldehídos.

3.5 Síntesis de ocimin 1,6-bis-(4-Metoxifenil)-(E),(E)-hexa-1,5-dieno por

Somanathan.

Esta reacción se realizó debido a que se necesitaba un standard de Ocimin y sus análogos, por lo tanto se realizó la síntesis con el procedimiento convencional de Somanathan, la preparación de ocimin, se llevó a cabo mediante reactivos de bis-Wittig en un matraz bola de 3 bocas, a éste se le adicionó sal de difosfonio, éter seco y n-butil-litio en hexano, en agitación constante por 1 hora, una vez transcurrido el tiempo se adicionó p-anisalaldehído en éter y se puso en agitación vigorosa por 1 hora, enseguida se puso a reflujo por 1 hora, después de transcurrido el tiempo la reacción se apagó con isopropanol y agua, y se secó con Na₂SO₄ anhidro, finalmente se cristalizó con una pequeña cantidad de metanol.

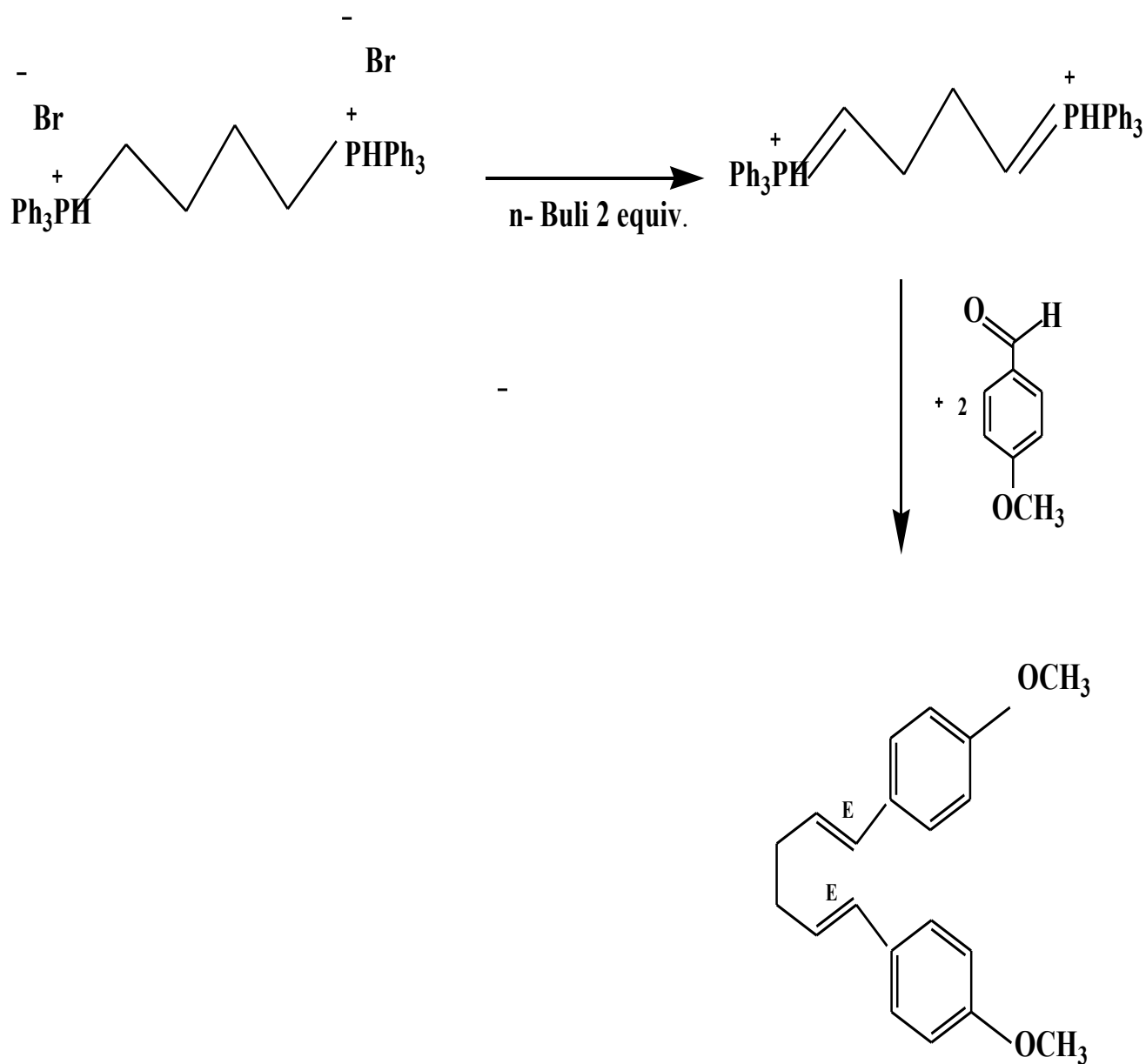


Figura 23. Síntesis de ocimin 1,6-bis-(4-Metoxifenil)-(*E*),(*E*)-hexa-1,5-dieno por la técnica de Somanathan y cols.

3.6 Técnicas analíticas.

3.6.1 Cromatografía de gases con espectrometría de masas (CGEM)

Se usó un equipo Hewlett Packard HP 5890 con detector de masas HP 5971. La cromatografía de gases es una técnica separativa que tiene la cualidad de conseguir la separación de mezclas muy complejas. Con esta técnica se pudo detectar, cuantificar, identificar los productos 1,5-dienos y la sal de difosfonio.

3.6.2 Cromatografía en capa delgada preparativa

El desarrollo del cromatograma en capa fina se realizó por el método ascendente, con esta técnica cromatográfica se puede separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar y determinar las cantidades de dichos componentes.

3.6.3 Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los análisis de RMN se realizaron con un equipo Varian, modelo Mercury (Espectrofotómetro de resonancia magnética nuclear). 200 MHZ. Los espectros de RMN- ^1H y de ^{13}C fueron obtenidos por el Dr. Ratnasamy Somanathan en las instalaciones de la Universidad Estatal de San Diego. Con esta técnica se puede conocer la pureza de los productos 1,5-dienos, de la sal de difosfonio, así como la composición de los dienos obtenidos. Todos los análisis se realizaron a temperatura ambiente. El disolvente utilizado fue: CDCl_3 .

3.6.4 Espectrofotómetro de infrarrojo con transformadas de Fourier (FTIR)

Para estos análisis se utilizó un equipo marca Perkin Elmer modelo Series 1600 FT-IR. Parámetros de barrido: número de barridos, 8, de 4000 a 650 cm, resolución 4, intervalo de 2.0 cm.

CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de la sal de difosfonio

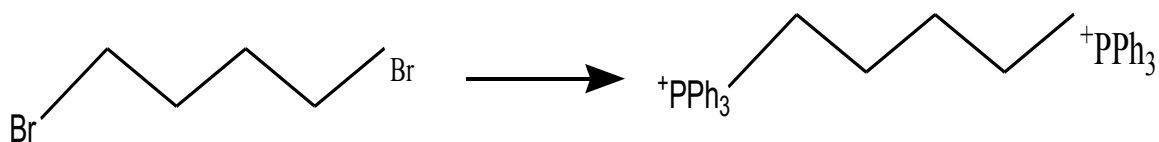


Figura 24. Síntesis de sal de difosfonio.

Su síntesis se llevó a cabo en 3 etapas, el rendimiento global que se obtuvo fue del 85 %. El producto se obtuvo en forma de cristales blancos, el punto de fusión obtenido fue de 290 °C que concuerda con el punto de fusión reportado en la literatura.

El espectro de infrarrojo (FT-IR) de la sal de difosfonio muestra las siguientes señales.

Las bandas de estiramiento oxígeno-hidrógeno de Hidroxilo libre a 3654 cm^{-1} , la señal de estiramiento oxígeno-hidrógeno asociado a 3410 cm^{-1} , las bandas de estiramiento carbono-hidrógeno aromático a 3010 cm^{-1} ; la señal de estiramiento del enlace carbono-hidrógeno alifático a 2990, 2887, y 2796 cm^{-1} , la vibración de estiramiento del enlace $\text{C}=\text{C}$ aromático a 1617,1587 cm^{-1} , las bandas de estiramiento de $\text{P}-\text{C}$ es a 996.33 cm^{-1} . Ver anexo 1.

En el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ con CDCl_3 a 200 MHz, se pudo observar: a 2.37 ppm un multiplete que integra para dos protones que corresponde a la señal de metileno central α , a 2.40 ppm se encuentra un singulete que integra para dos protones que corresponde al metileno central β , a 4.04 ppm se encuentra un multiplete que integra

para cuatro protones correspondientes al metileno α , a 7.67- 7.94 ppm se encuentra un multiplete que integra para 30 protones correspondiente a Phs aromático. Anexo II.

El espectro de RMN- ^{13}C para la sal de difosfonio en cloroformo deuterado a 200 MHz, muestra las señales características de los carbonos de la molécula a 22.1 ppm se encuentra la señal del carbono C1, a 23.1 ppm se observa la señal correspondiente al carbono C2, a 115 ppm se observa la señal del carbono C3, a 130.4 ppm se observa la señal del carbono C4, a 134.1 ppm, se encuentra la señal correspondiente al carbono C5, y a 134.7 ppm, se encuentra la señal del carbono C6. El espectro de RMN- ^{13}C se encuentra en el anexo III.

4.2 Síntesis de neolignano del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno por catálisis de transferencia de fases para diferentes aldehídos.

Uno de los objetivos de esta tesis fue sintetizar neolignanos del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno por catálisis de transferencia de fases, adaptando las condiciones de la reacción para cada caso.

En este tipo de reacciones se logró observar que al utilizar p-anisaldehído o Benzaldehído, con sal de difosfonio, tolueno como el disolvente, TBAB como catalizador se obtiene un mejor rendimiento que con otros aldehídos, con un tiempo de reacción de 48 h. (tabla 3).

Aldehído	R.T. Ocimin	R.T. 2,3- bis(p- metoxifenil) ciclohexeno	R.T. 1,2- bis(p- metoxifenil) ciclohexeno	T.R. Ocimin	T.R. 2,3- bis(p- metoxifenil) ciclohexeno	T.R. 1,2- bis(p- metoxifenil) ciclohexeno
p-Anisaldehído	64.123%	32.562%	3.315%	17.1 m	17.6 m	3.3 m
Benzaldehído	59.412%	26.649%	13.939%	13.2 m	13.8 m	14.5 m
Clorobenzaldehído	60.99%	35.186%	3.821%	16.23 m	16.85 m	17.45 m

Tabla 3. Resultado de la síntesis de dienos, a partir de distintos Aldehídos.

(R.T: Rendimiento total.)

(T.R.: Tiempo de retención.)

El cromatograma de la mezcla obtenido a las 48 horas de reacción con benzaldehído una vez que los productos han sido separados por la cromatografía de gases (ver anexo IV). Se puede observar que el neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(Z)-(Z)-hexa-1,5-dieno., muestra un tiempo de retención de 13.28 minutos, el 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(Z)-hexa-1,5-dieno, con un tiempo de retención de 13.80 minutos, y 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno un tiempo de retención de 14.54 minutos, se muestra su espectro de masas en el anexo IV A.

El espectro de masas del compuesto 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(Z)-(Z)-hexa-1,5-dieno se observa un ión molecular de $M^+ = 234$ uma, el cual corresponde al peso molecular del compuesto; esto puede explicarse con el patrón de fragmentación de Dicinnamilo. (Figura 25)

Inicialmente la molécula del dieno se ioniza generando el ión molecular con $m/e = 234$ correspondiente al peso molecular del compuesto, este ión molecular puede

fraccionarse por dos vías; en la primera, la molécula se rompe por la mitad para originar el ión de $m/e = 117$ uma; mismo que corresponde al pico base del espectro; en este mismo proceso se forma un radical libre, el catión se reordena a un carbocatión más estable el ión tropilio.

Una vez formado, el ión tropilio sigue una fragmentación semejante a la de un catión fenilo perdiendo fragmentos neutros de acetilenos y generando un ión de $m/e=91$, mismo que pierde otra molécula de acetileno generando un catión de ciclopropenilo de $m/e = 65$ cada vez que pierde acetileno pierde dos carbonos del anillo, generando un anillo con dos carbonos menos.

En la segunda vía posible, la fragmentación ocurre en menor grado; en esta vía la molécula desde el inicio se fragmentó produciendo un catión fenilo con $m/e= 77$ y un radical libre, perdiendo acetileno generando un ión ciclobutadienilo con $m/e = 51$.

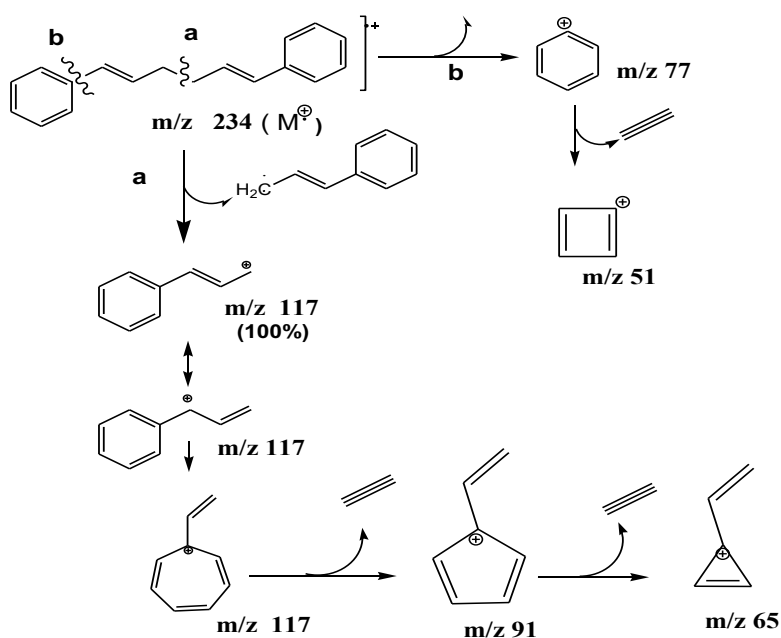


Figura 25. Patrón de fragmentación de dicinamilo.

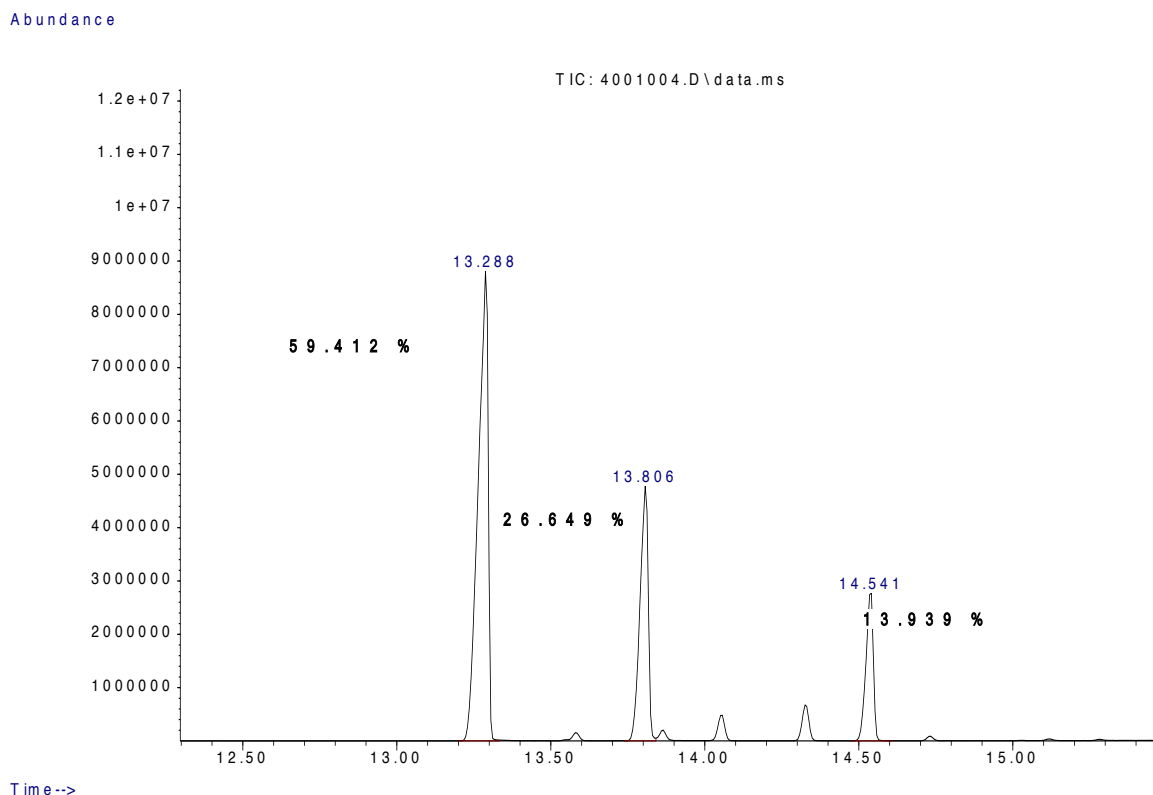


Figura 26. Cromatograma de la mezcla de isómeros 1,5-hexadienos, reacción efectuada con benzaldehído.

Al utilizar clorobenzaldehído, con sal de difosfonio, tolueno como el disolvente, TBAB como catalizador se obtiene un mejor rendimiento que con otros aldehídos, con un tiempo de reacción de 48 h. (tabla 3).

En el cromatograma de la mezcla de la reacción se puede observar que el neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(Z)-(Z)-hexa-1,5-dieno., muestra un tiempo de retención de 16.236 minutos, el 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(Z)-hexa-1,5-dieno, con un tiempo de retención de 16.854 minutos, y 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-

1,5-dieno un tiempo de retención de 17.454 minutos. En el anexo VA se presenta el espectro de masas correspondiente.

En el espectro de masas del compuesto se observa un ión molecular de $M^+ = 302$ uma, el cual corresponde al peso molecular del compuesto; esto puede explicarse con el patrón de fragmentación de dicinnamilo. (Figura 25)

Al utilizar p-anisaldehído, con sal de difosfonio, Tolueno como el disolvente, TBAB como catalizador se obtiene un mejor rendimiento que con otros aldehídos, con un tiempo de reacción de 48 h. (tabla 3). El neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(Z)-(Z)-hexa-1,5-dieno, muestra un tiempo de retención de 17.09 minutos, el neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(Z)-hexa-1,5-dieno, con un tiempo de retención de 17.67 minutos, y 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno un tiempo de retención de 18.21 minutos. (Figura 27)

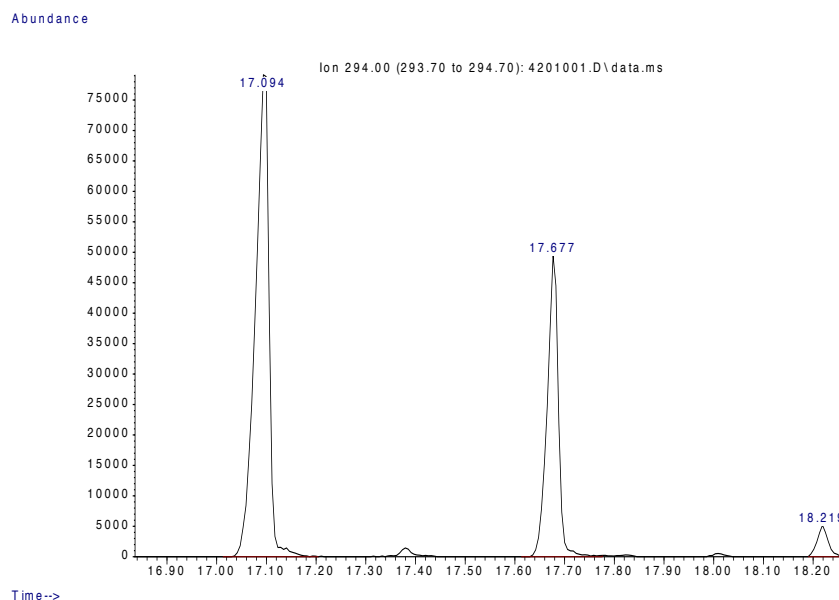


Figura 27. Cromatograma de la mezcla de isómeros 1,5-hexadienos, reacción efectuada con p-anisaldehído.

El espectro de masas con p-anisaldehído se observa un ión molecular de $M^+ = 294$ uma, el cual corresponde al peso molecular del compuesto; este ión molecular puede fraccionarse por su porción media para originar el ión de $m/e = 147$ uma; mismo que corresponde al pico base del espectro; la pérdida subsecuente de metanol origina al ión de $m/e = 115$ uma que por la pérdida de un radical acetilénico genera al catión bencílico de $m/e = 91$ uma. Anexo VI A.

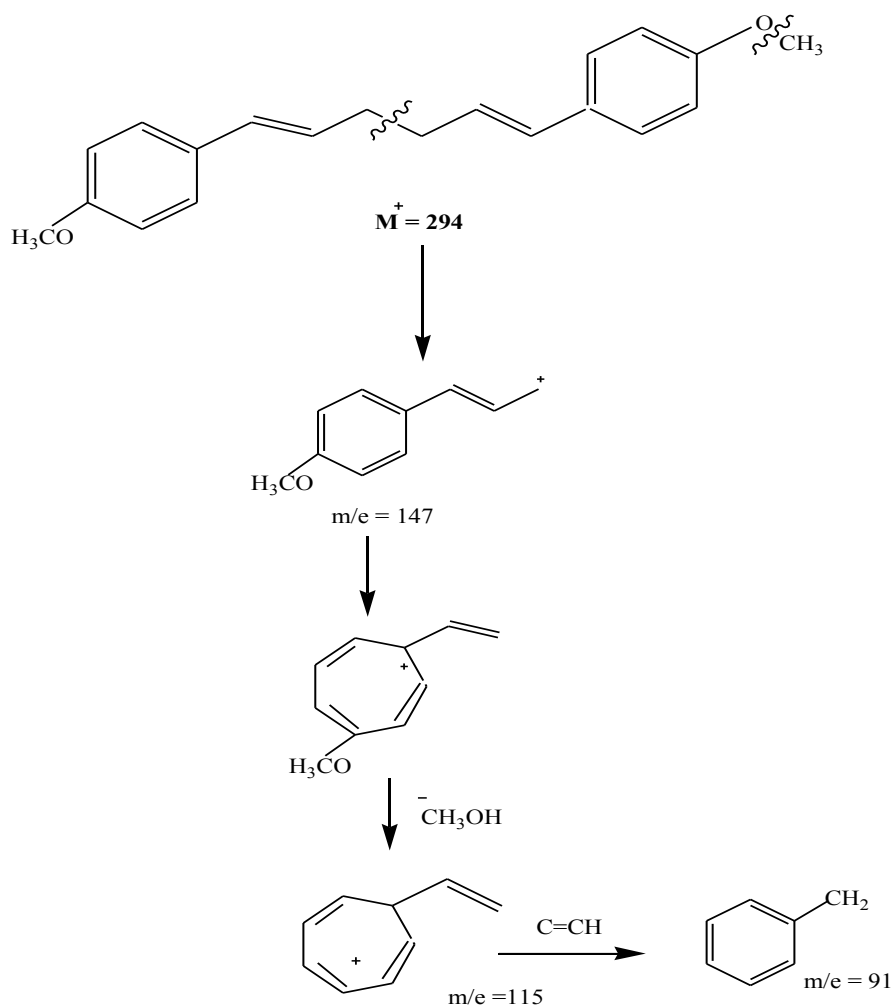


Figura 28. Patrón de fragmentación del neolignano del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno.

4.4 Síntesis de 1,5-dienos por catálisis de transferencia de fase con p-anisaldehído.

Uno de los objetivos fue realizar la separación y caracterizaciones de los neolignanos del tipo 1,6-Bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno que tuvieron mejor rendimiento, estos resultados se analizaron en la sección 4.2. Se puede observar que con p-anisaldehído se obtuvo mayor rendimiento en la reacción, por tal motivo, se realizó una reacción a mayor escala con las mismas condiciones descritas en la sección 3.3, y se logró obtener un 84% de rendimiento, con un tiempo de reacción de 48 h, utilizando la sal de difosfonio, tolueno como el disolvente, TBAB como catalizador a mayor escala. La mezcla de isómeros (1,5- hexadienos) obtenidos en la reacción efectuada con p-anisaldehído se caracterizó por cromatografía de gases y por espectrometría de masas (CGEM). El neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(Z)-(Z)-hexa-1,5-dieno., muestra un tiempo de retención de 17.116 minutos, el neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(Z)-hexa-1,5-dieno, con un tiempo de retención de 17.711 minutos, y 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-hexa-1,5-dieno un tiempo de retención de 18.59 minutos.

Se realizó una cristalización, en este procedimiento la mezcla de reacción se concentró por calentamiento y corriente de nitrógeno, el residuo obtenido se disolvió en hexano y se le colocó en el congelador, se obtuvo un sólido blanco, que al ser analizado por cromatografía de gases se encontró que estaba compuesto por: óxido de trifenilfosfina y la mezcla de los tres dienos previamente observados.

A estos compuestos se les realizó una cromatografía en capa fina preparativa con eluyente en proporción 1:1 (diclorometano, con éter de petróleo), con 100 mg de producto. Se obtuvo 3 fracciones y a cada fracción se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas, encontrándose lo siguiente: en la fracción 1 se encontró óxido de trifenilfosfina; en la fracción 2 se identificó p-anisaldehído con un tiempo de retención de 6.952 minutos y un poco de óxido de trifenilfosfina con un tiempo de retención de 17.228 minutos. Ver anexo VII.

La fracción 3 condujo a un sólido con 95% de pureza, por lo tanto, a este compuesto se le efectuó análisis por RMN-¹H. Anexo VII A.

El espectro de masas del compuesto aislado por cromatografía en capa fina preparativa y recristalización en AcOEt. Se observa el ión molecular $M^+ = 294$ uma, el cual corresponde al peso molecular del compuesto; este ión molecular puede fraccionarse de la siguiente manera, la molécula se rompe por su porción media para originar el ión de $m/e = 147$ uma, mismo que corresponde al pico base del espectro; la pérdida subsecuente de metanol origina al ión de $m/e = 115$ uma que por pérdida de un radical acetilénico genera al catión bencílico de $m/e = 91$ uma. Anexo VIII.

El espectro de RMN-¹H tomado a 200 MHz en cloroformo deuterado como disolvente, concuerda con la estructura del compuesto y con los publicados anteriormente para este producto natural. En el mismo puede observarse a 2.48 ppm un multiplete que integra para cuatro protones y que corresponde a la señal de los dos metilenos centrales de la molécula; a 3.80 ppm se encuentra un singulete

que integra para seis protones correspondiente a los hidrógenos metoxílicos, ver anexo IX.

En la ampliación de las señales a campo bajo mostrada en el anexo IX A, puede observarse a 6.38 ppm un multiplete que integra para dos protones, mismo que corresponde al acoplamiento de los protones beta con los protones alfa y el desdoblamiento de esta señal por el acoplamiento con los protones metilénicos vecinos para originar un doblete de tripletes, el cual muestra una constante de acoplamiento de $J = 11.45$ Hz, característica del acoplamiento de protones cis.

A 6.38 ppm se aprecia un doblete que integra para dos protones con una constante de acoplamiento de $J = 11.45$ Hz, originado por el acoplamiento tipo cis de los protones bencílicos con los protones beta. En la región de 7.22 ppm se encuentran las señales correspondientes a los protones aromáticos, consistentes en un doblete de dobletes con una constante de acoplamiento $J = 8.8$ Hz, típica de un acoplamiento orto, esta señal integra para 8 protones.

4.5 Síntesis de neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E),(E)-1,5-hexadieno por Somanathan.

Esta reacción se realizó debido a que se necesitaba un estándar de ocimin y sus análogos, por lo tanto se realizó la síntesis con el procedimiento convencional de Somanathan. En esta reacción se pudo observar a los tres dienos isoméricos en donde se utiliza butil litio como base.

La caracterización por ^1H -RMN y sus señales principales para la caracterización fueron reportadas anteriormente por Somanathan y colaboradores. Las señales son las siguientes:

RMN- ^1H (CDCl_3 , B200 MHz): δ 7.27, (d,4H, $J_{\text{orto}} = 8.3$ Hz, Ar-H); 6.84, (d,4H, $J_{\text{orto}} = 8.3$ Hz, Ar-H); 6.38(d,2H, $J_{\text{trans}} = 16.1$ Hz; HC =CH-Ar); 6.12 (dt, 2H, $J_{\text{trans}} = 16.1$ Hz, HC =CH-Ar); 3.80 (s, 6H, OCH_3); 2.39(m, 4H, $J = 3\text{Hz}$, $(\text{CH}_2)_2$). Anexo X

La comparación entre la técnica de PTC y la convencional donde se utiliza butil-litio como base, se pudo identificar a los tres dienos isoméricos, y se encontró en el análisis cromatográfico de las mezclas de los neolignan que ambas técnicas resultan complementarias.

En PTC: Los productos principales son (1Z, 5Z) y (1E, 5E), en la convencional: (1E, 5E) y (1E, 5Z). Ver figura 29.

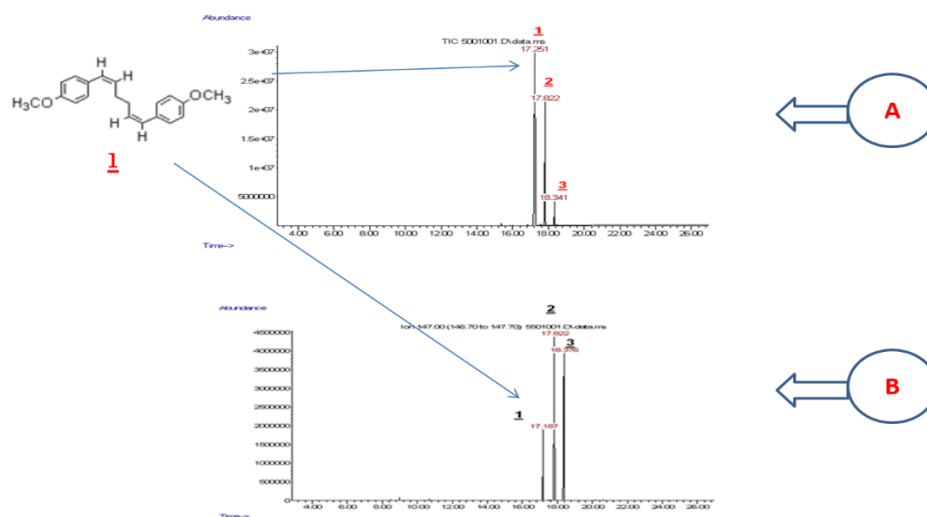


Figura 29. Mezcla de dienos observadas por cromatografía de gases en la reacción de bis-Wittig. A: Bajo condiciones de PTC, B: Metodología Convencional.

CAPITULO 5. CONCLUSIONES

En relación a la síntesis de la sal de difosfonio, se logró su síntesis y caracterización utilizando una reacción libre de disolvente, se obtuvo un rendimiento global de 85%, se utilizó en la síntesis de neolignanos del tipo 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-Hexadieno mediante catálisis de transferencia de fases.

En la síntesis de 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno con diferentes aldehídos, se logró observar que al utilizar p-anisaldehído, benzaldehído y clorobenzaldehído, con sal de difosfonio, tolueno como el disolvente y TBAB como catalizador se obtiene un mejor rendimiento que con otros aldehídos.

En esta síntesis también se logró observar que utilizar hidróxido de sodio dio mejores resultados (mayor rendimiento en la reacción), al aumentar el tiempo de reacción de 24 h a 48 h.

En la síntesis de 1,6-bis-(4-metoxifenil)-1,5-hexadieno con p-anisaldehído a mayor escala, al utilizar la sal de difosfonio, tolueno como el disolvente, TBAB (10%) como catalizador, se obtuvo un 84% de rendimiento, con un tiempo de reacción de 48 h, mostrando una mejoría al aumentar el tiempo de reacción de 24 h a 48 h.

En este trabajo se presenta por primera vez un análisis detallado por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) de las mezclas crudas de la reacción, permitiendo observar a los tres dienos isoméricos obtenidos por catálisis de transferencia de fases (PTC) y en la reacción convencional donde se utiliza butil litio como base.

En la reacción efectuada bajo condiciones de catálisis de transferencia de fases (PTC) se logró mediante cromatografía en capa fina preparativa (CCDP) separar a uno de los dienos de la mezcla.

El análisis por RMN-1H del producto aislado permitió su caracterización como el isómero (1Z, 5Z), tomando como base los valores de las constantes de acoplamiento encontradas ($J = 11.45$ Hz) lo cual concuerda con los valores de J reportados para un acoplamiento CIS (Z) de hidrógenos vinílicos.

Se identificó una característica muy importante en el análisis cromatográfico de las mezclas de dienos: ambas técnicas de preparación son complementarias

En la técnica de catálisis de transferencia de fases (PTC): los productos principales de la reacción son: (1Z, 5Z) y (1E, 5E), y en la técnica convencional donde se utiliza butil litio como base, los productos principales fueron: (1E, 5E) y (1E, 5Z).

Es la primera vez que este tipo de neolignanos es preparado utilizando la metodología de catálisis de transferencia de fases (PTC), y con este nuevo método comparado con la metodología tradicional se logró obtener reacciones más rápidas, menos desechos, y se logró eliminar la necesidad de los solventes costosos.

CAPITULO 6. REFERENCIAS

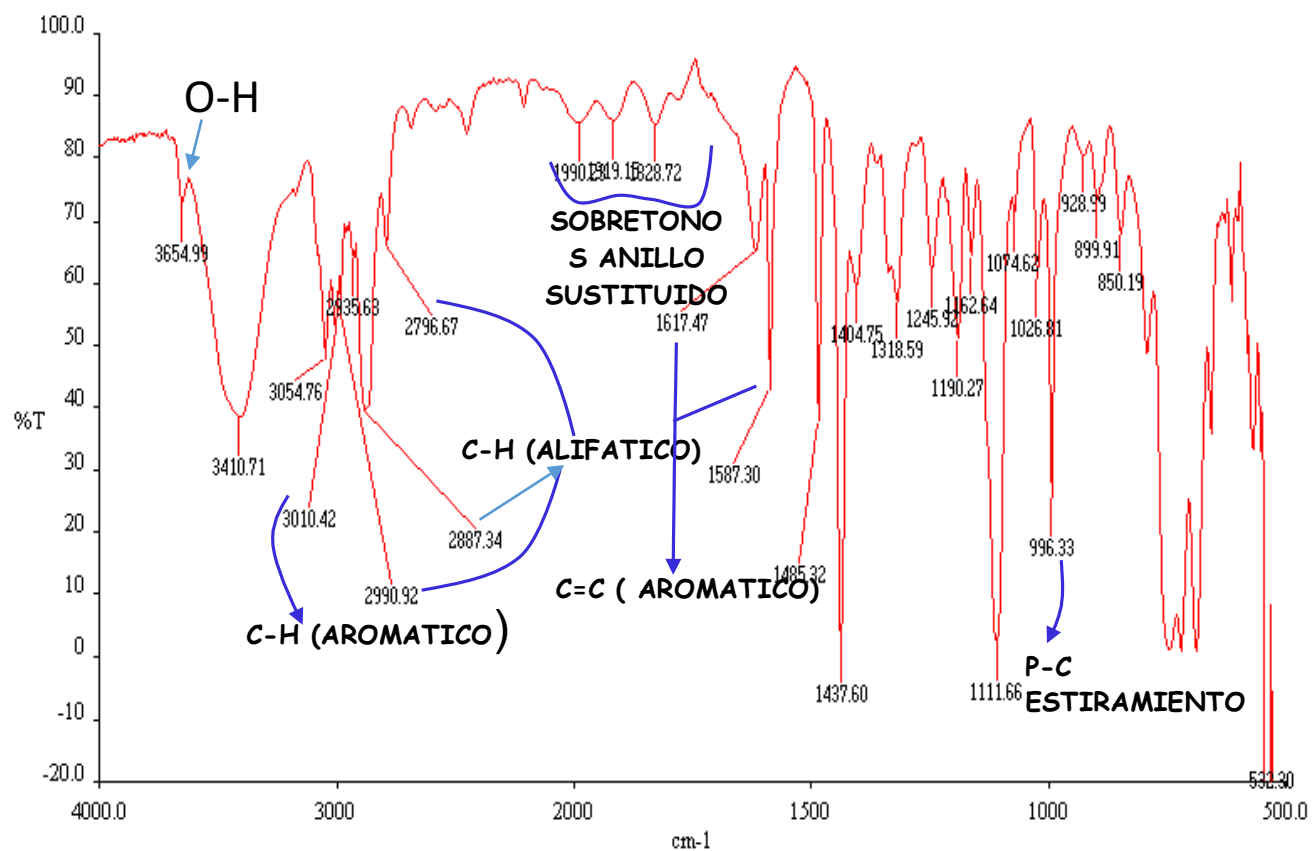
1. McRae W.D., Towers G.N., *Phytochemistry*, (1984), 23 (6), 1207.
2. Ward R.S., *Natural Products Reports*, (1993), 7, 1.
3. Haworth R.D. *Annu. Rept. Prog. Chem.*, (1937), 33, 266,
4. Robbers J.E., Speedie M.K., Tyler V.E. *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*, (1996), 3, 5.
5. Dewick P.M., John Wiley & Sons Ltd. *Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach*. Ed. (1997), 20, 1014.
6. Newman D.J., Cragg G. M., Snader K. M. *J., Nat. Prod.*, (2003) 66, (7), 1022-37.
7. Rao C.B.S., *Chemisry of Lignans*, Andhra Unicersity Press, (1978).
8. Groen M.B., Leemhuis J., *Tetrahedron Lett*, (1980), 21, 5043.
9. Lewis N.G., Davin L.B., *Lignans: Biosynthesis and function in:*
"Comprehensive Natural Products. (1999), 639-712
10. Wang L.-Q. *Journal of Chromatography B*, (2002), 777, 289-309.
11. Wittig D.A., *Natural Products Reports*, (1985), 2, 191
12. O'Dwyer P.J., Leyland-Jones B., Alonso M.T., Marsoni S., Wittes R.E. *N. Engl. J. Med.*, (1985), 312, 692-700
13. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., Irwin L., Greco F.A., Loehrer P.J. *N. Engl. J. Med.*, (1987), 316, (23) ,1435-40.
14. Young R.C. *Semin. Oncol.*, 19 (6 Suppl. (1992), 13, 19-25.
15. Kupchan S.M., Britton R.W., Ziegler M.F., Gilmore C.J., Restivo R.J. and Bryan R.F. *J. Am. Chem. Soc.*, (1973), 4, 1335.
16. Cole J.R., Bianchi E., Trumbull E.R. *J. Pharm. Sci.*, (1969), 58, 175-6.
17. Tomioka K., Ishiguro T., Koga K. *Chem.Pharm. Bull.*, (1985), 33, 4333-7.

18. Torrance S.J., Hoffmann J.J., Cole J.R. *J. Pharm. Sci.*, (1979), 68, 664-5
19. Somanabandhu A., Nitayangkura S., Mahidol C., Ruchirawat S., Likhitwitayawuid K., et al. *J. Nat. prod.*, (1993), 56, 233-9.
20. Eich E., Pertz H., Kaloga M., Schulz J., Fesen M.R., Mazumder A., Pommier Y. *J. Med. Chem.*, (1996), 39, 86-95.
21. Chang C.-W., Lin M.-T., Lee S.-S., Chen Liu K.C.S., Hsu F.-L., Lin J.-Y. *Antiviral Res.*, (1995), 27, 367-74.
22. Prieto J.M., Recio M.C., Giner R.M., Máñez S., Massmanian A., Waterman P.G., Ríos J.L. *J. Biosciences*, (1996), 51, 618-22.
23. Ban H.S., Lee S., Kim Y.P., Yamaki K., Shin K.H., Ohuchi K. *Biochemical Pharmacology*, (2002), 64, 1345-54.
24. Nishibe S., Kinoshita H., Takeda H., Okano G. *Chem. Pharm. Bull.*, (1990), 38, 1763-5.
25. Tibiriça E. *Cardiovascular Drug Reviews*, (2001), 19, 313-28.
26. Dewick P.M., The biosynthesis of shikimate metabolites; *Nat Prod. Rep.*, (1993), 3(233), 247.
27. Trease and Evans, *Farmacognosia*, 13a. Edición, Editorial Interamericana—c Graw Hill, (1991), 298.
28. Dombersnowsky P., Nissen N.I., *Cancer Chemotherapy Rep.*, (1972), 56, 71.
29. Morimoto H., Principe P., Robin J.P., *Cancer Chemother. Pharmacol.* (1993), 32, 293.
30. Hirano T., Gtoh M., Oka K., *Life Sci.*, (1994), 55, 1061.
31. Yamashita K., Iizuka Y., *Lipids*, (1995), 30, 1019.

32. Zacchino S., Rodriguez G., Pezzenati G., Orellana G., *Journal of Natural Products*, (1997), 60(7) ,659.
33. Davin L.B., Wang H.B., crowell A.C., Bedgar D.L., Martin D.M., Sarkaen S., Lewis N.G., *Science*, (1997), 275,362.
34. Desai D.G., Ambade N.S., Mane R.B., *J. Indian Chem.*, (1982), 21, 491
35. Somanathan R., Smith K.M., *Rev. Latinoamer. Quim*, (1982), 13, 124.
36. Dipti S.K., Mane R.B., *OPPI Briefs*, (1991), 23(1), 126.
37. Romero R.R., Nuevas rutas de sintesis de ocimin: 1,6- bis- (4. Metoxifenil)- (E)- (E)- hexa- 1,5- dieno Tesis de Maestría, Centro de Graduados del Instituto Tecnológico de Tijuana, (1989).
38. Warner, John C., Amy S. Cannon y Kevin M. DYE., *Green Chemistry.*, (2004), 24, 775-799.
39. Anastas, Paul T. y Mary M. KIRCHHOFF., *Accounts of Chemical Research*, (2002), 35, 686-694.
40. Vargas Afanador, Edwin O. y Lyda P. RUIZ PIMIENTO., *Revista cubana de química*, (2007), 19, 29-32.
41. Yarto Ramirez, Mario, Arturo Gavilán García y Miguel Ángel Martinez Cordero., "La química verde en México", *Gaceta ecológica*, (2004), 35-44.
42. M. Makosza and M. Fedorynski. In *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Y. Sasson, R. Neumann (Eds.), Chapman & Hall, London (1995).
43. M. Makosza and A. Jonczyc. *Org. Synth.*, (1976), 55, 91
44. M. Makosza and I. Krylova. *Tetrahedron.*, (1999), 55, 6395
45. M. Makosza and A. Chesnokov. *Tetrahedron.*, (2000), 56, 000
46. H. Des Abbayes, A. Buloup, G. Tanguy. *Organometallics.*, (1983), 2, 1730

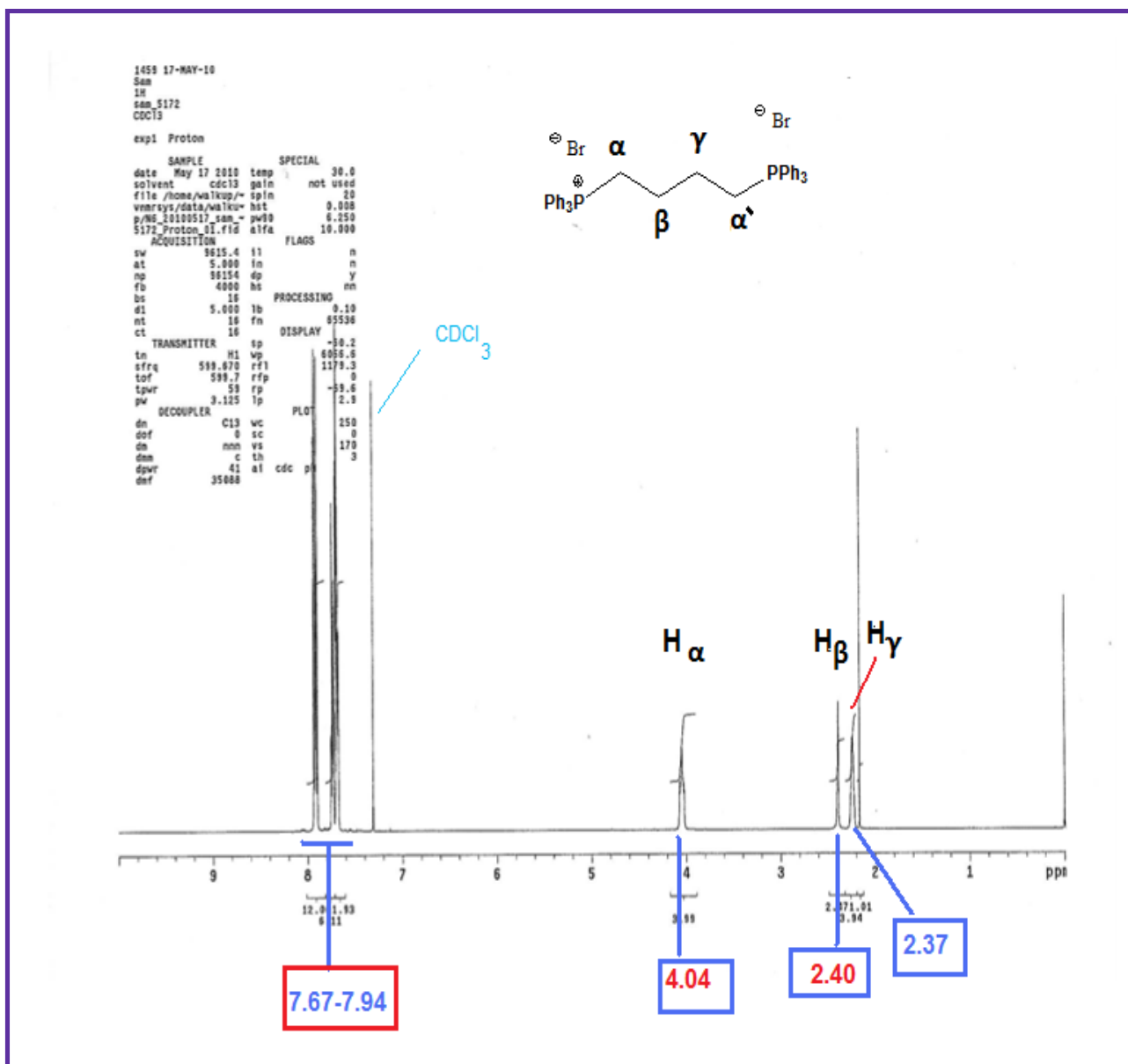
CAPITULO 7. ANEXOS

Anexo I



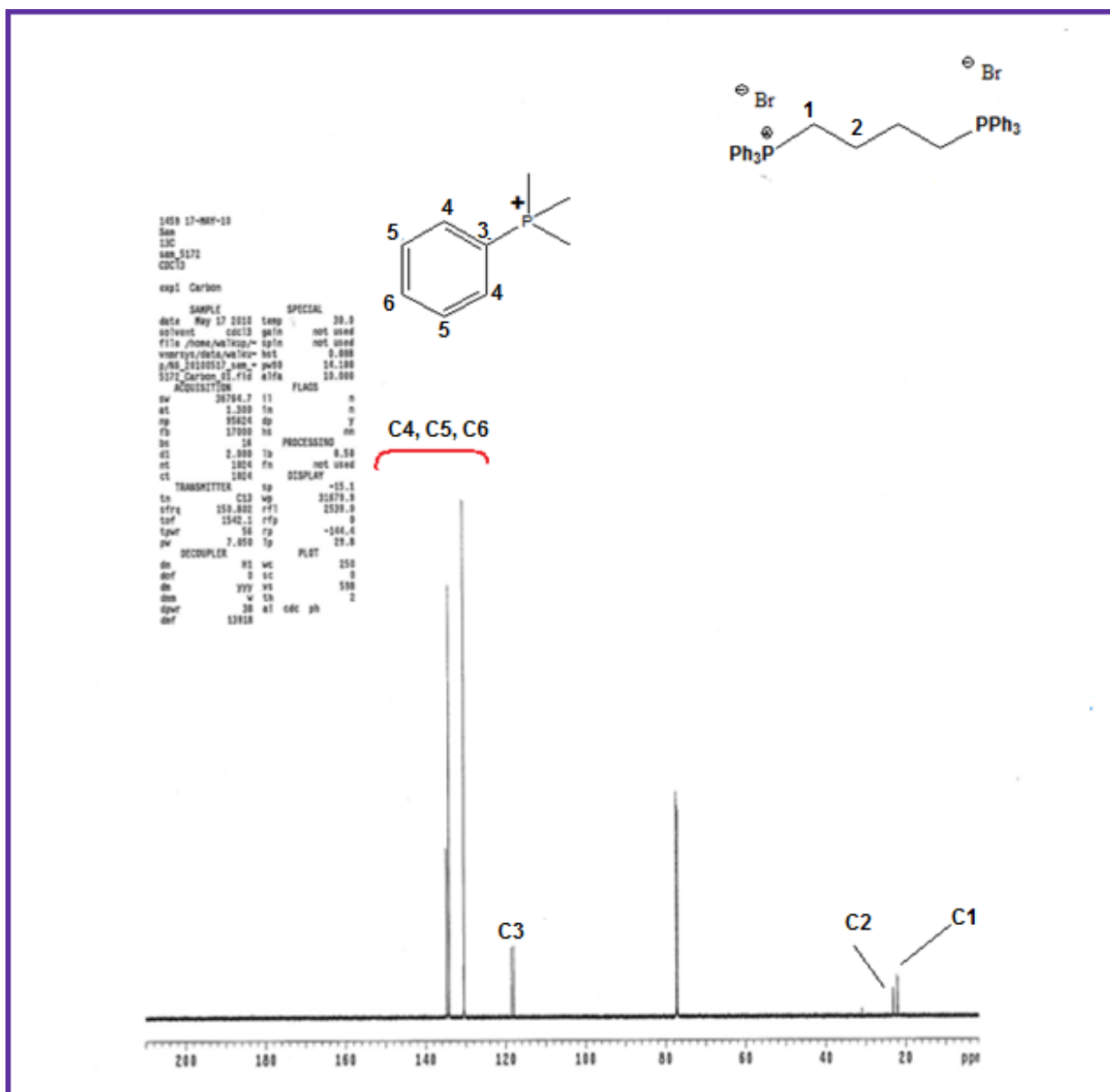
Anexo I. Espectro de infrarrojo de la sal de difosfonio en KBr.

Anexo II



Anexo II. Espectro de RMN ^1H de la sal de Difosfonio.

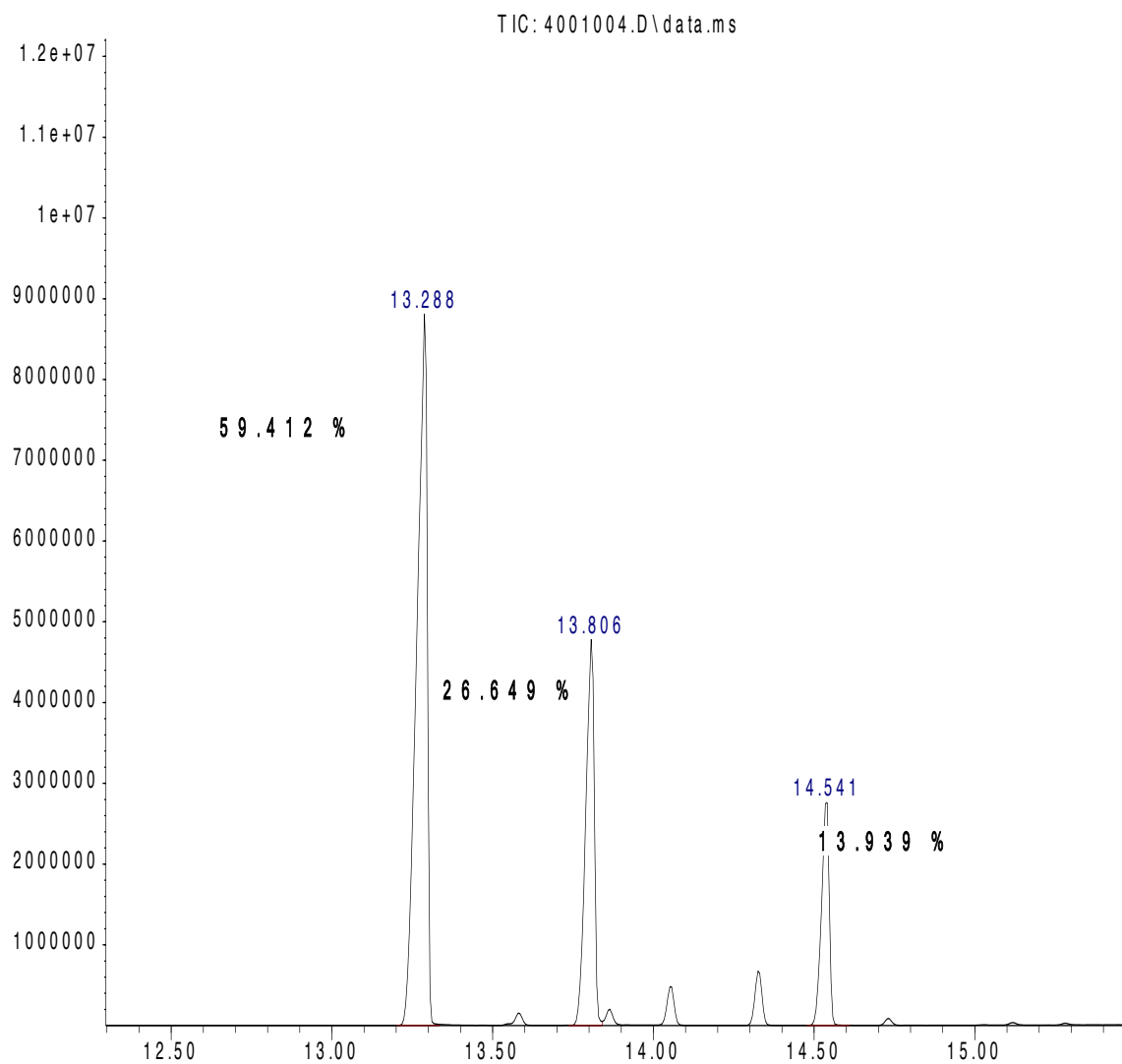
Anexo III



Anexo III. Espectro de RMN-¹³C de la sal de difosfonio

Anexo IV

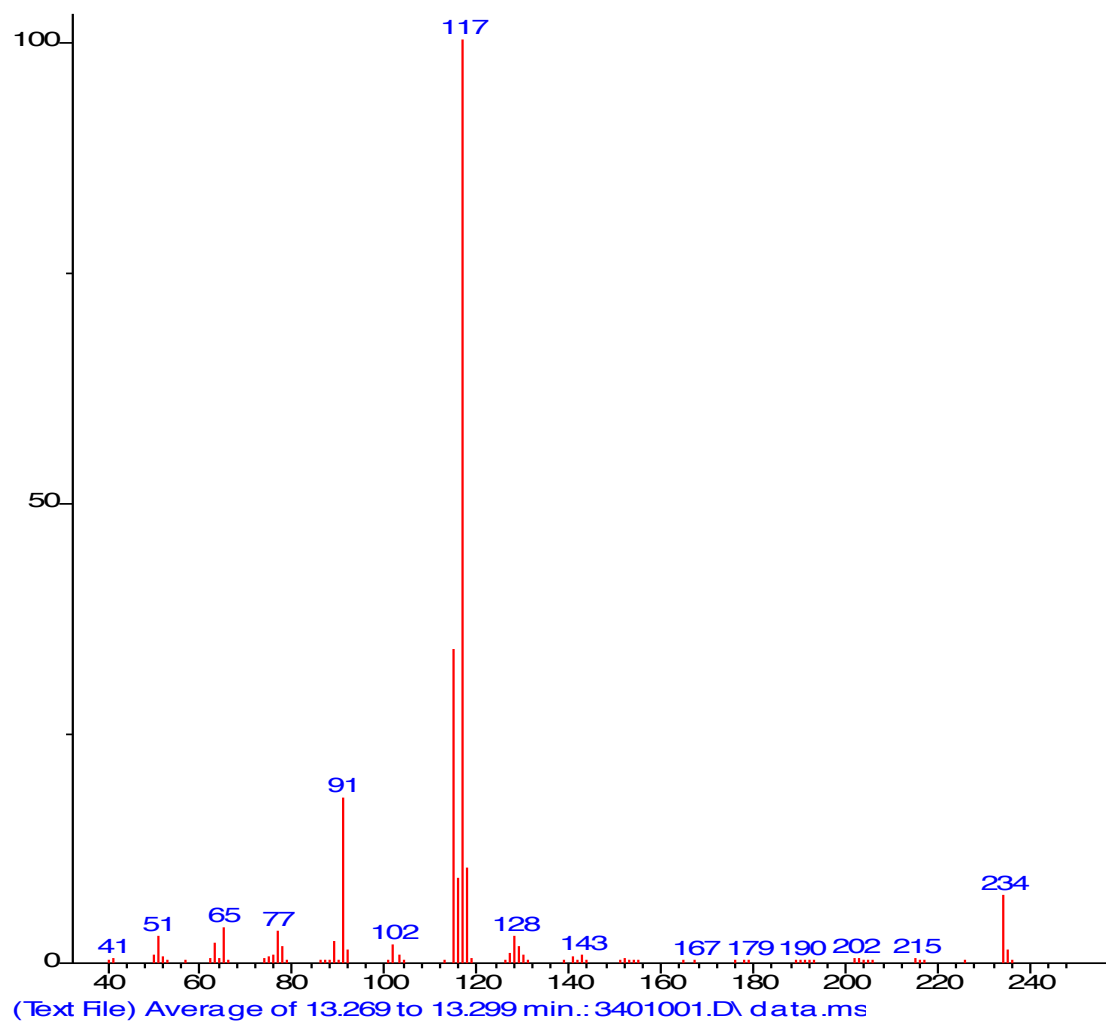
Abundance



Time-->

Anexo IV. Cromatograma de la mezcla de isómeros (1,5-hexadienos),
reacción efectuada con benzaldehído.

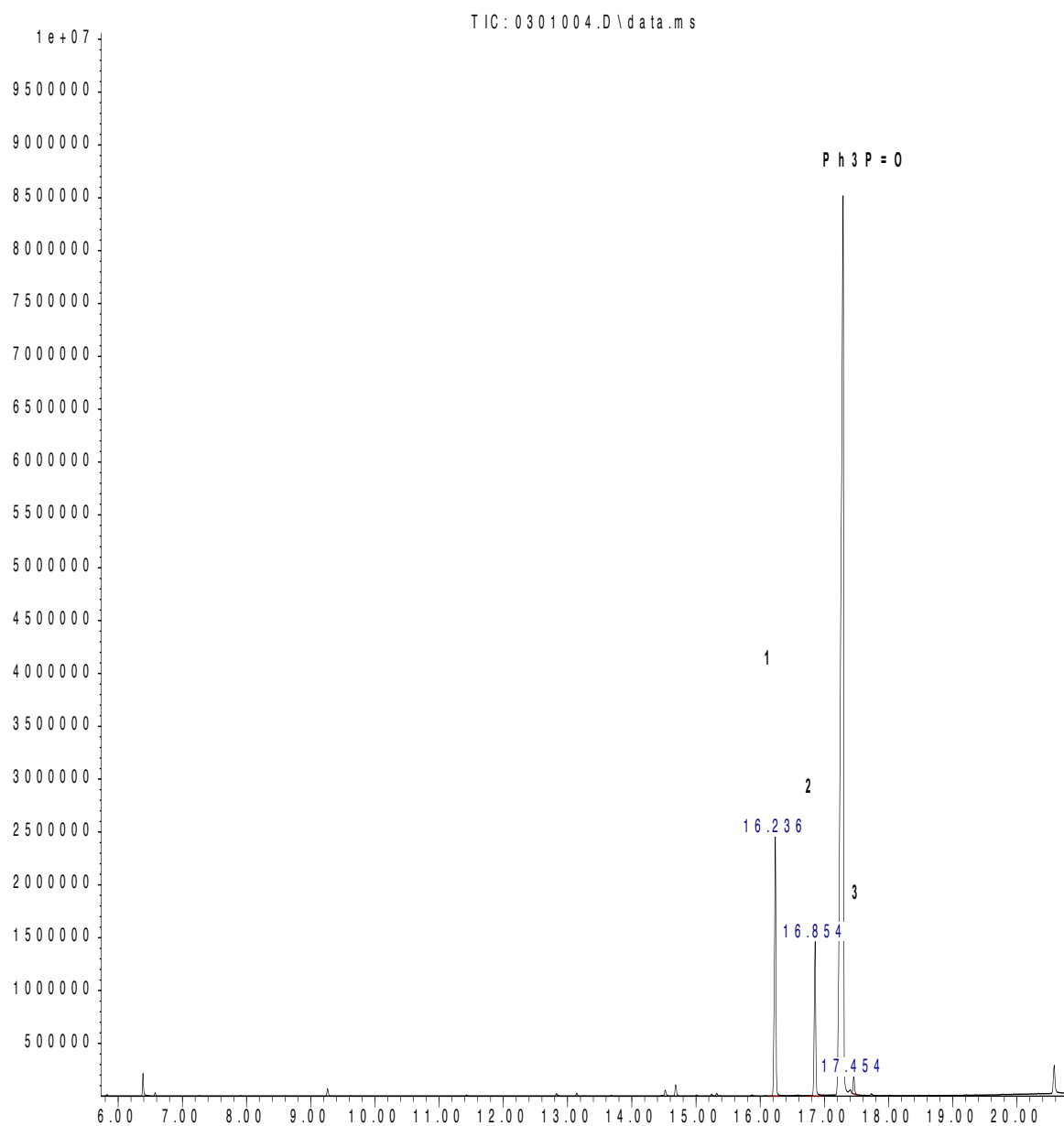
Anexo IV A.



Anexo IV A. Espectro de masas de la mezcla de isómeros (1,5-hexadienos),
reacción efectuada con benzaldehído.

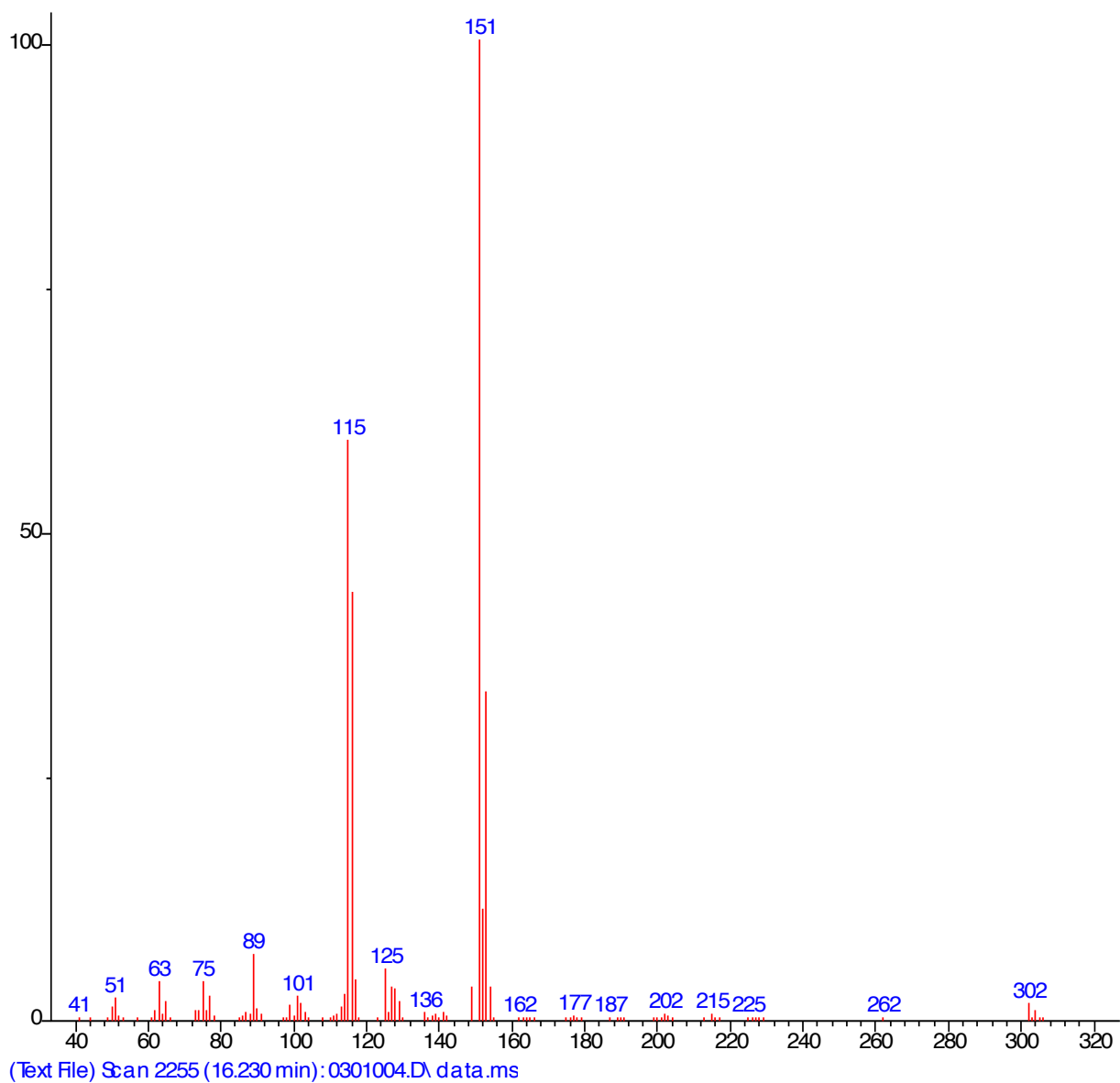
Anexo V

Abundance



Anexo V. Cromatograma de la mezcla de isómeros (1,5-hexadienos), reacción efectuada con clorobenzaldehído.

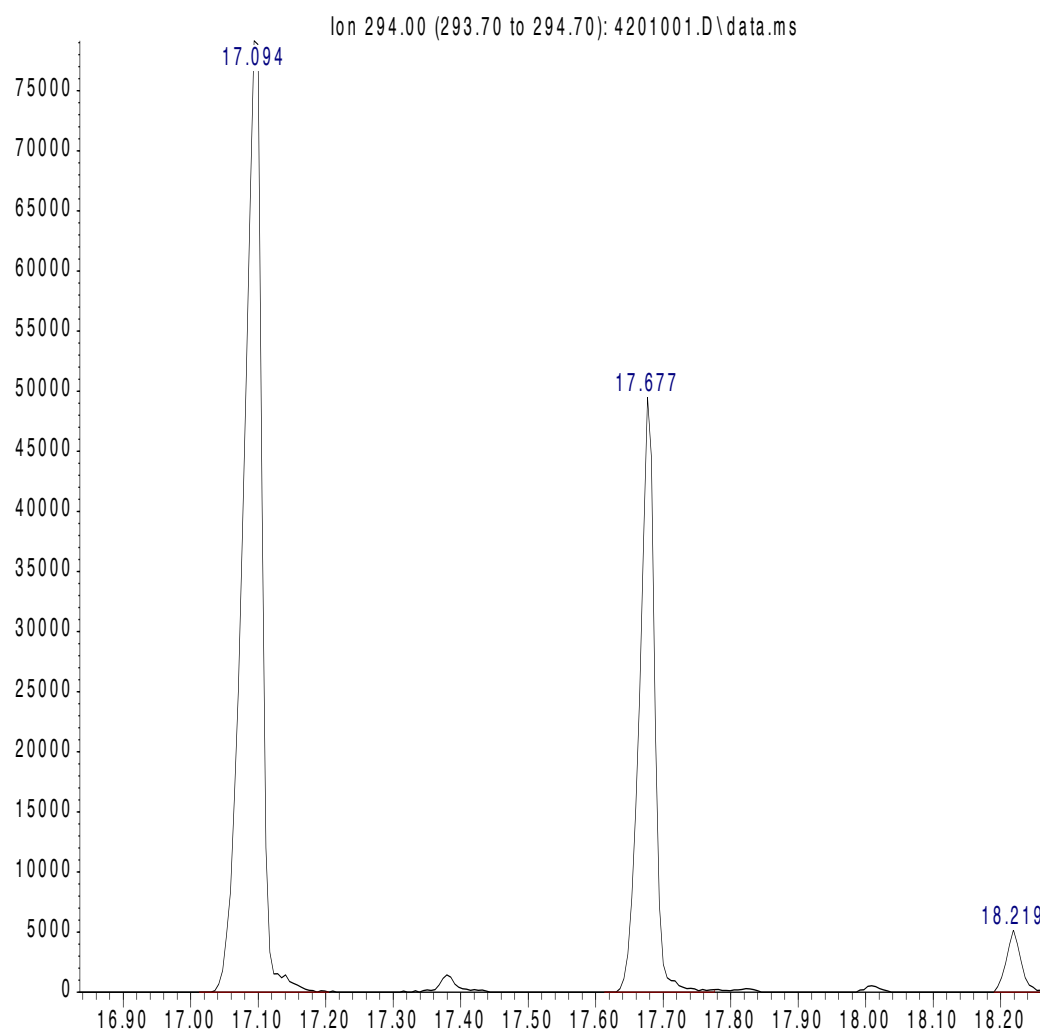
Anexo V A



Anexo V A. Espectro de masas de la mezcla de isómeros (1,5-hexadienos),
reacción efectuada con clorobenzaldehído.

Anexo VI

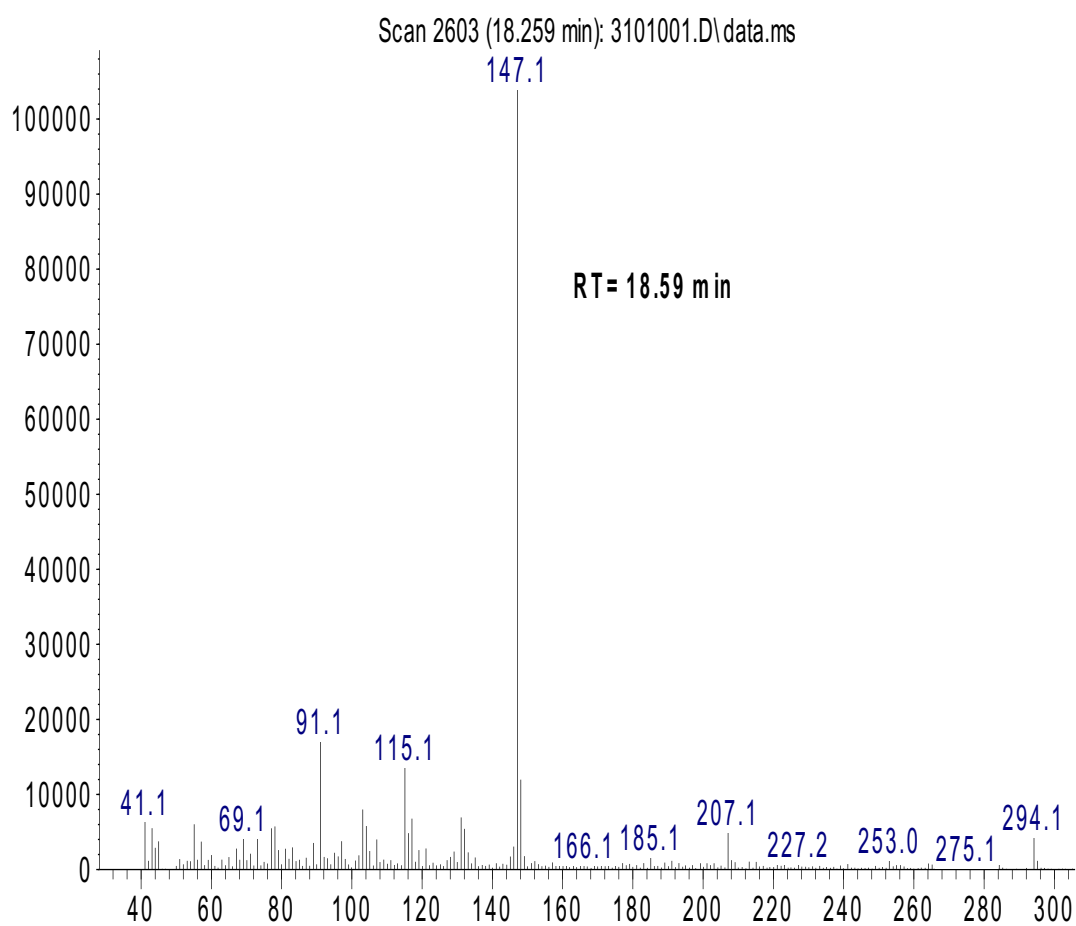
Abundance



Anexo VI. Cromatograma de la mezcla de isómeros (1,5-hexadienos), reacción efectuada con p-anisaldehído.

Anexo VI A

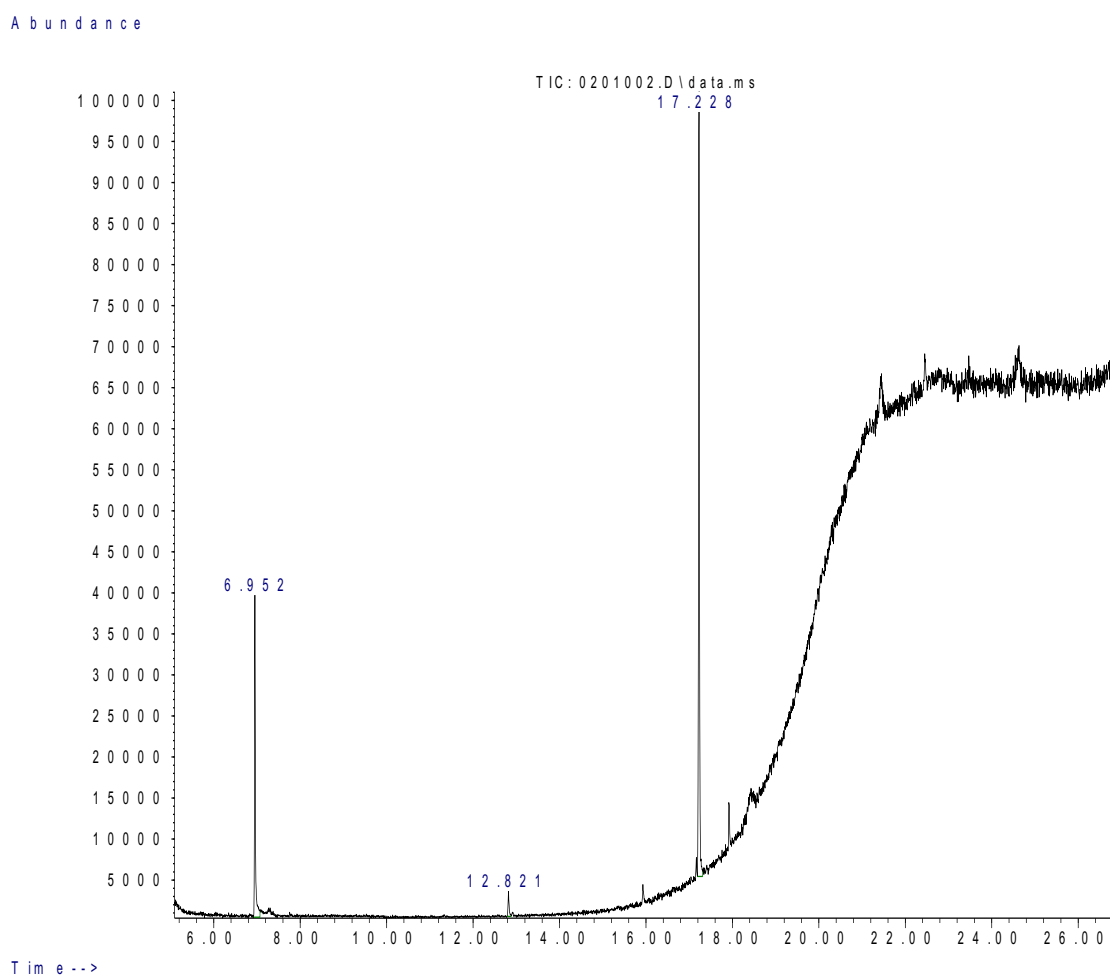
Abundance



m/z-->

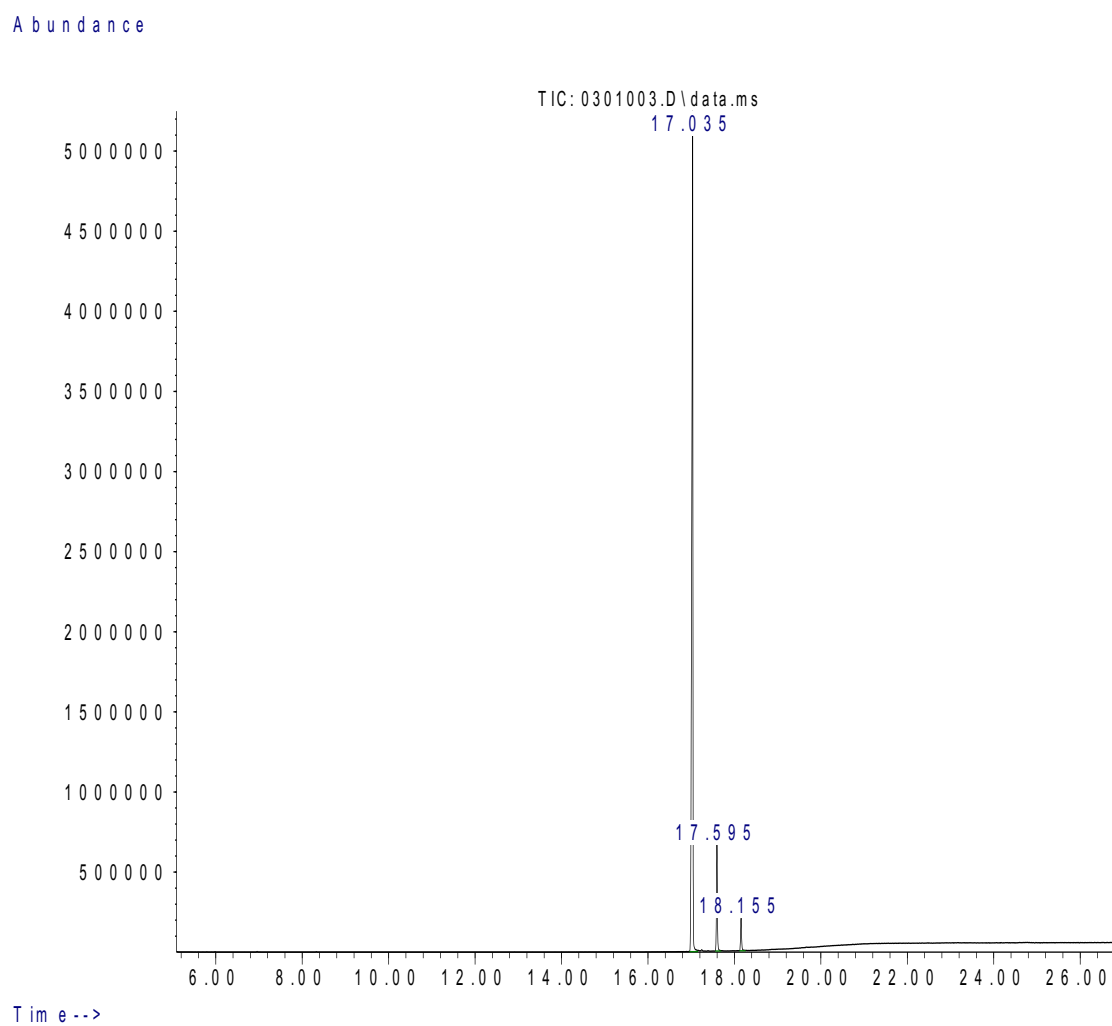
Anexo VI A. Espectro de masas de la mezcla de isómeros (1,5-hexadienos),
reacción efectuada con p-anisaldehído

Anexo VII



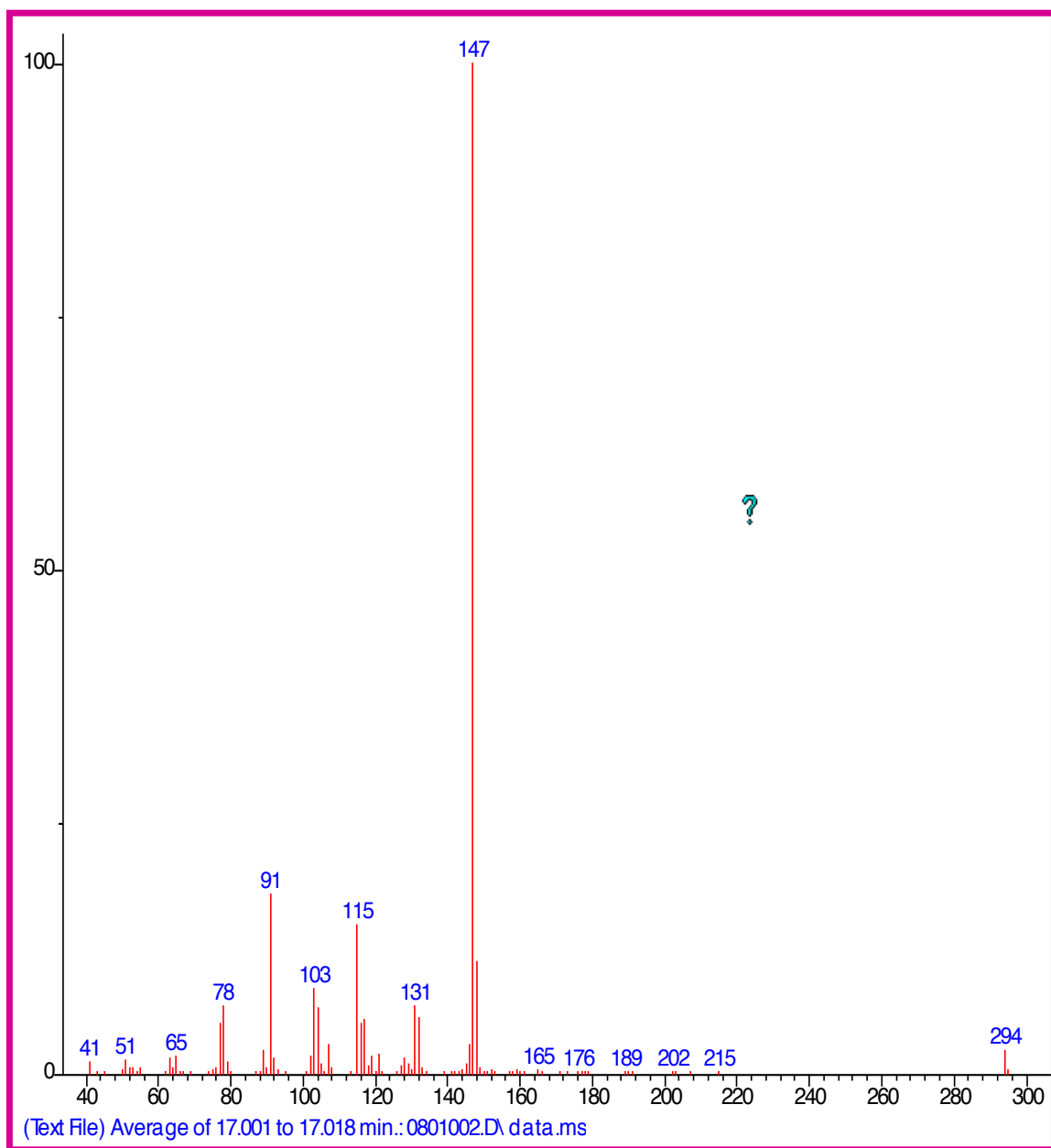
Anexo VII. Cromatograma de la fracción 2 de CCDP: p-anisaldehído (rt= 6.952min)
y un poco de óxido de trifenilfosfina (RT= 17.228 min)

Anexo VII A



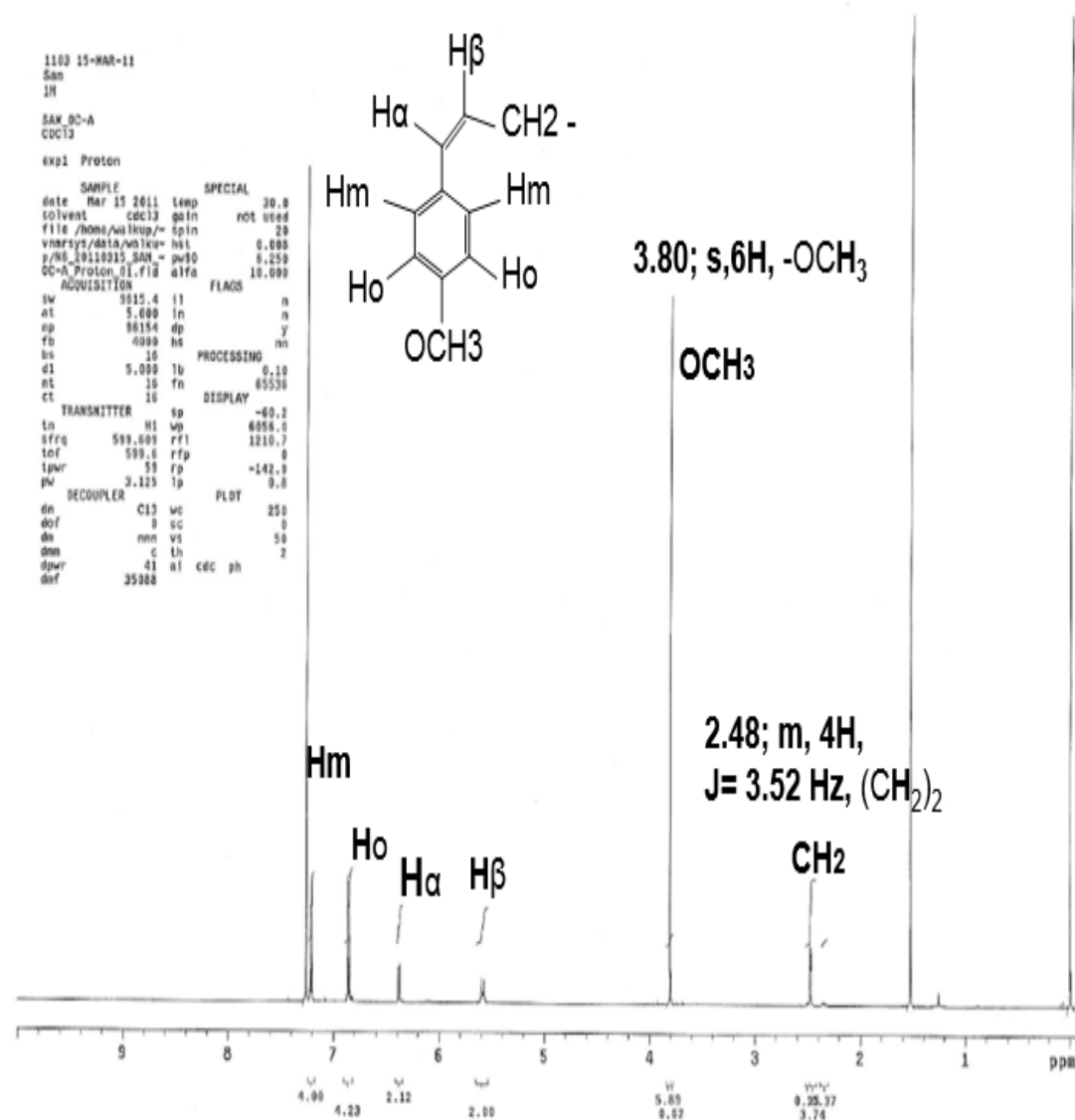
Anexo VII A. Cromatograma de la fracción 3 de CCDP con p-anisaldehído.

Anexo VIII



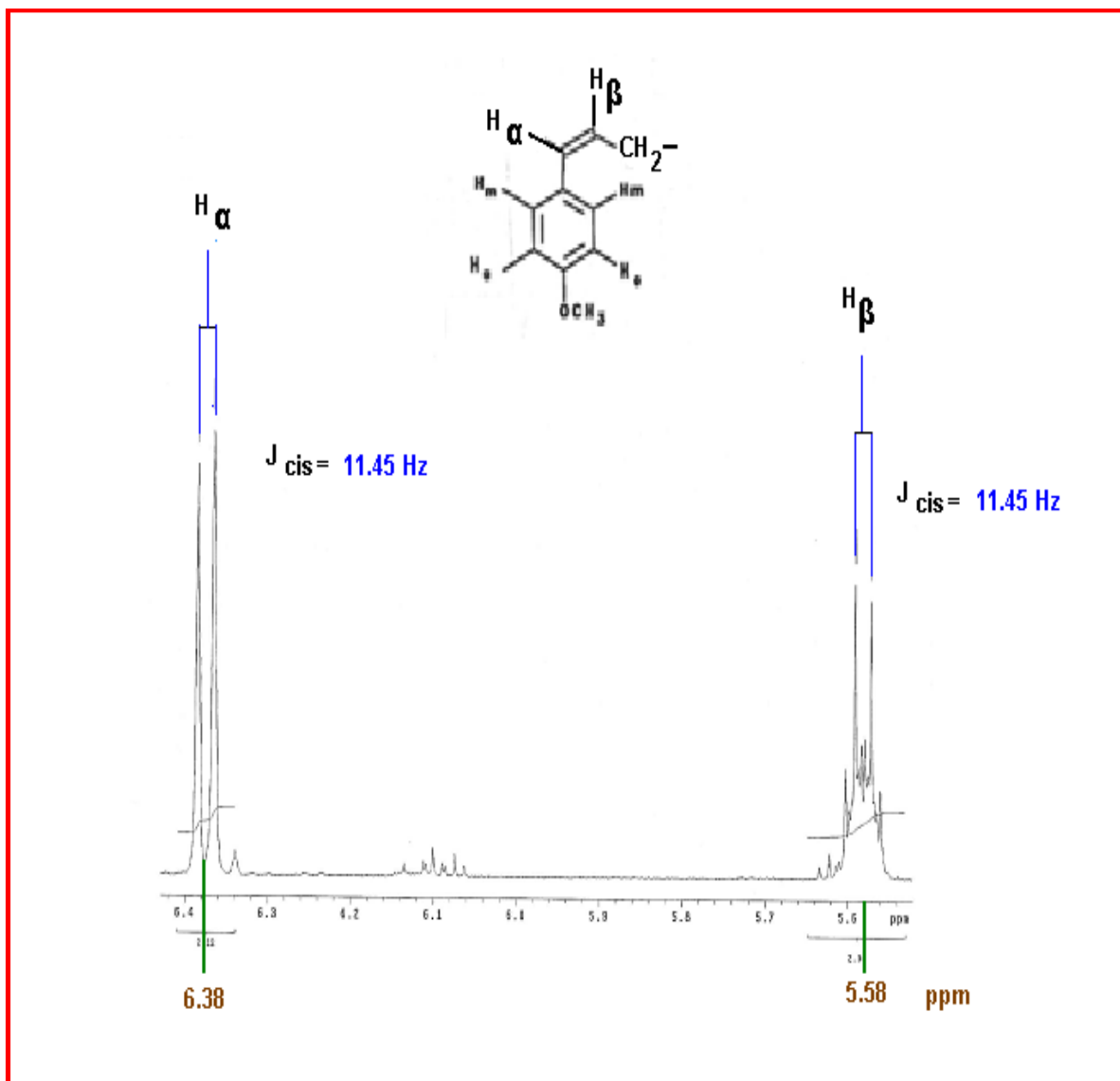
Anexo VIII. Espectro de masas del compuesto aislado por CCDP y
recristalización en AcOET

Anexo IX.



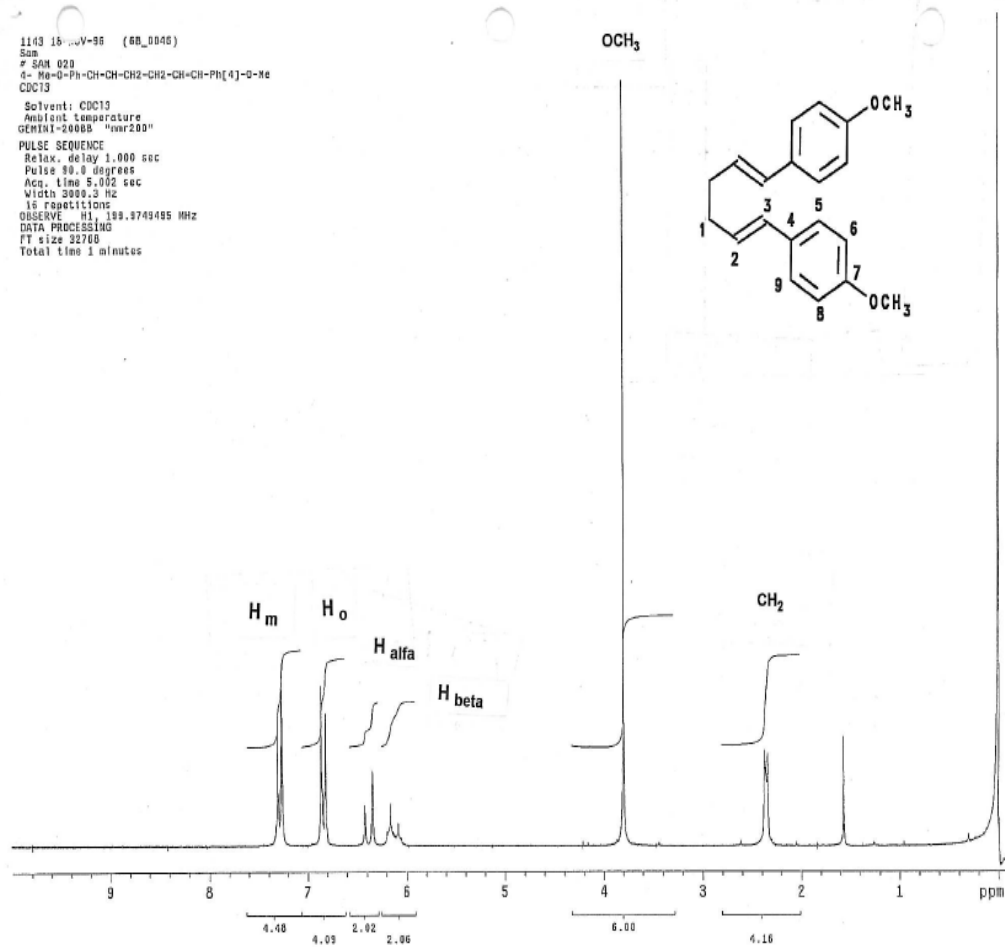
Anexo IX. Espectro de RMN-¹H de neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(Z)-(Z)-hexa-1,5-dieno.

Anexo IX A.



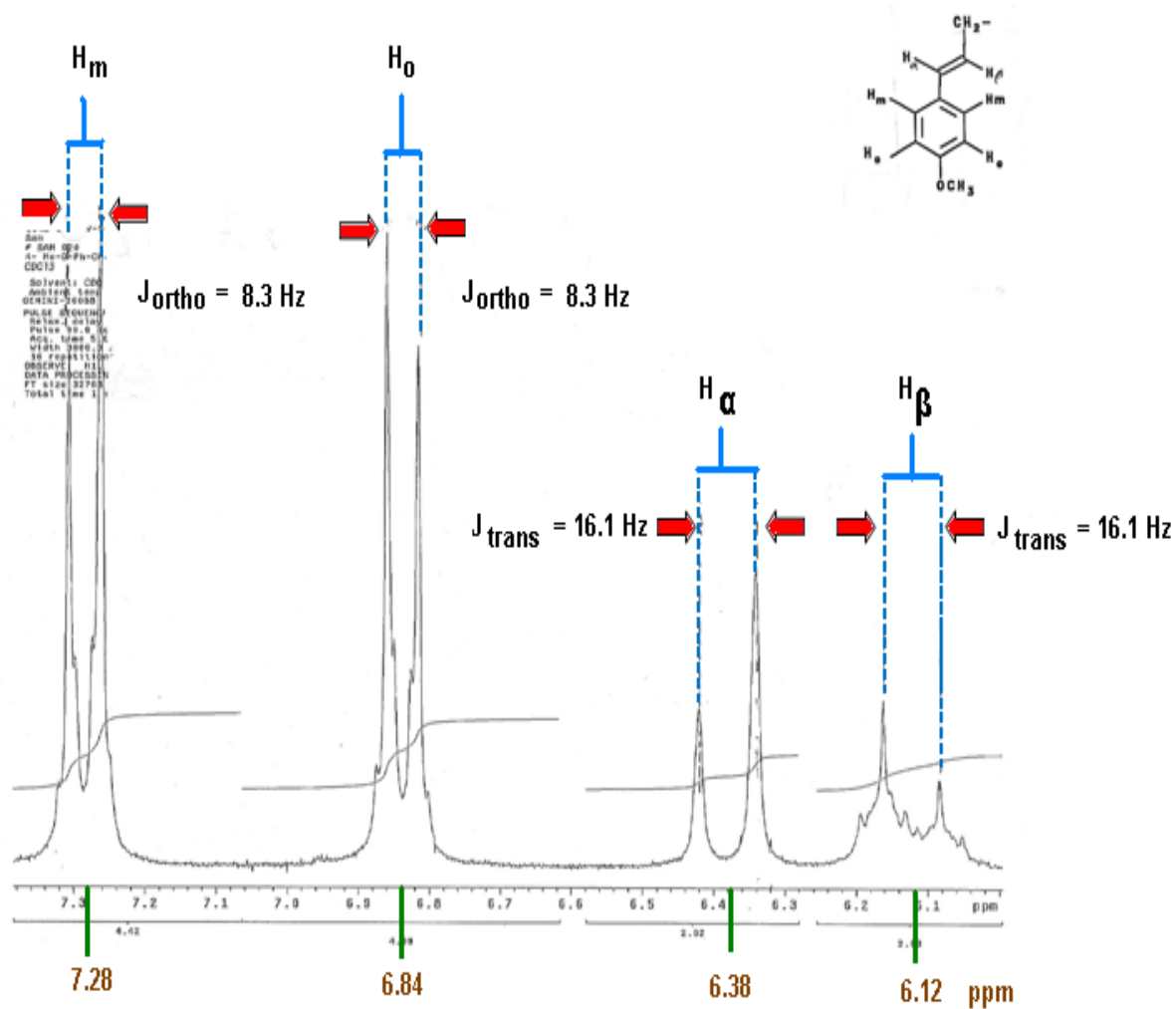
Anexo IX A. Ampliación de la zona de hidrógenos vinílicos del espectro de RMN- ^1H de neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(Z)-(Z)-1,5-hexadieno.

Anexo X.



Anexo X. Espectro de RMN-¹H del neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-1,5-hexadieno (ocimin) por Ornelas y Col.

Anexo X A.



Anexo X A. Ampliación de la zona de hidrógenos vinílicos del espectro de RMN-¹H de neolignano 1,6-bis-(4-metoxifenil)-(E)-(E)-1,5-hexadieno (ocimin) por Ornelas y Col.