



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

LICENCIATURA EN QUÍMICA

T E S I S

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD
FOTOQUÍMICA EN ESTADO SÓLIDO DE
TRIACETILOXILONGIPIN-2-EN-1-ONA

Para obtener el título de
Licenciada en Química

PRESENTA

Carolina Reséndiz Acosta

Directora:

Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

Codirectora:

Dra. Maricruz Sánchez Zavala

Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, noviembre 2024.



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 25 de noviembre de 2024

Número de control: ICBI-D/1463/2024
Asunto: Autorización de impresión.

MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado a la Egresada de la Licenciatura en Química **Carolina Reséndiz Acosta**, quien presenta el trabajo de titulación "**Estudio de la reactividad fotoquímica en estado sólido de triacetiloxilongipin-2-en-1-ona**", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente: Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo

Secretario: Dr. Salvador Pérez Estrada

Vocal: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

Suplente: Dra. Maricruz Sánchez Zavala

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez
Director del ICBI



GVR/YCC

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001
direccion_icbi@uaeh.edu.mx,
vergarar@uaeh.edu.mx



ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Ac	grupo acetilo
Ang	grupo angeloilo
atm	atmósferas
°C	grado Celsius
ccf	cromatografía en capa fina
cm	centímetros
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
d	señal doble
-d _n	deuterado
da	señal doble ancha
dd	señal doble de dobles
ddd	señal doble de doble de dobles
Et	grupo etilo
g	gramos
h	horas
h ν	fotón
<i>hν</i>	reacción fotoquímica
<i>hν_{uv}</i>	radiación UV de lámpara de mercurio
<i>hν_{sol}</i>	radiación UV solar
Hz	Hertz
Kg	kilogramo
m	metros
M	molécula en estado fundamental
M*	molécula en estado excitado
mbar	milibar
Me	grupo metilo
Mebu	grupo metilbutirato
MHz	megahertz
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mm	milímetros
Ms	grupo mesilo
N	producto
nm	nanómetro
<i>P</i>	presión
pf	punto de fusión
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
py	piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
s	señal sencilla

S	estado singulete
S ₀	estado basal singulete
S ₁	primer estado excitado singulete
S ₂	segundo estado excitado singulete
sa	señal sencilla ancha
T	temperatura
T	estado triplete
T ₁	primer estado excitado triplete
T ₂	segundo estado excitado triplete
TigI	grupo tigloilo
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
v	volts
v/v	porcentaje en volumen
W	watts
α	alfa
β	beta
γ	gama
δ	desplazamiento químico
ε	absortividad molar
λ	longitud de onda
λ _{max}	longitud de onda máxima
π	pi
σ	sigma

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	- 1 -
1.1 Fotoquímica	- 1 -
1.1.1 Absorción de energía electromagnética (luz)	- 2 -
1.1.2 Estado excitado y sus procesos de desactivación	- 3 -
1.2 Longipinanos, productos naturales sesquiterpénicos.....	- 6 -
1.2.1 Reactividad química de los longipinanos	- 12 -
1.3 Reactividad en estado sólido	- 13 -
2. ANTECEDENTES	- 15 -
3. JUSTIFICACIÓN	- 20 -
4. OBJETIVOS	- 21 -
4.1 Objetivo General.....	- 21 -
4.2 Objetivos Específicos	- 21 -
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 22 -
5.1 Obtención de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (23) y 7 β ,9 α - diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (21).....	- 22 -
5.2 Reactividad fotoquímica de los derivados de longipineno diacetato 21 y triacetato 23	- 24 -
5.2.1 Irradiación fotoquímica en estado sólido.....	- 25 -
5.3 Comparación de la reactividad fotoquímica del triacetato 23 en estado sólido y en solución	- 32 -
5.4 Influencia del disolvente durante la irradiación	- 33 -
5.5 Reactividad fotoquímica del triacetato 23 vía estado triplete.....	- 37 -
6. CONCLUSIONES	- 39 -
7. PARTE EXPERIMENTAL	- 42 -
Generalidades.....	- 42 -
7.1 Obtención de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (23)	- 42 -
7.2 Obtención de 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (21)	- 47 -
7.3 Irradiación con luz UV del diacetato 21 y triacetato 23 en solución usando una lámpara de mercurio de media presión	- 48 -

7.4 Irradiación con luz UV del triacetato 23 en estado sólido (cristales). -	49 -
7.5 Irradiación con luz UV del diacetato 21 en estado sólido (cristales) . -	50 -
7.6 Irradiación con luz solar del triacetato 23 en estado sólido (cristales)-	50 -
7.7 Irradiación con luz UV del triacetato 23 en ambiente de O ₂	50 -
8. REFERENCIAS	51 -
9. APÉNDICE	54 -

1. INTRODUCCIÓN

La principal fuente de energía para llevar a cabo la mayoría de las transformaciones químicas en la tierra es el sol. La energía solar constituye una de las principales fuentes energéticas, pues de ella podemos obtener energía por radiación directa, ya sea en forma de calor, electricidad o directamente mediante fototransformaciones.¹ Durante miles de años los procesos fotoquímicos han sido el principal impulso para el origen de la vida debido a que la luz solar es la principal fuente de síntesis de materia orgánica. La luz solar es considerada un reactivo limpio, por lo que la fotoquímica constituye una forma eficiente de aplicación de la Química Verde. Además, este tipo de reacciones resultan económicas y de fácil escalamiento para la síntesis de diversos compuestos.¹

A partir de los años cincuenta surgió un gran interés en la fotoquímica orgánica, específicamente en el estudio de los productos naturales, debido a que existían un importante número de este tipo de compuestos que sufrían transformaciones promovidas por acción de la luz, generando compuestos con estructuras nuevas como resultado de reordenamientos químicos.² A lo largo de esa década se lograron dilucidar las estructuras de diversos productos fotoquímicos formados, en su mayoría, por reordenamientos complejos de compuestos terpénicos.²

Un *reordenamiento químico* es una reacción que involucra la migración de átomos, grupos o enlaces en una molécula generando una reorganización en los enlaces, y, por tanto, en su conformación estructural.³ Una de las principales aplicaciones de los reordenamientos moleculares se encuentra en síntesis orgánica como estrategia para la obtención de nuevos compuestos hidrocarbonados y también en el descubrimiento de nuevas estructuras que pueden ser útiles en el desarrollo de nuevos fármacos. Así también, podemos definir a un *reordenamiento fotoquímico* como una reacción química promovida por la absorción de energía radiante ultravioleta o visible que implica una modificación en la estructura de una molécula.³

1.1 Fotoquímica

La *fotoquímica* es la rama de la química encargada del estudio del efecto de la energía radiante en las reacciones químicas generadas por la acción de luz.⁴ La principal ventaja de este tipo de reacciones es que pueden ocurrir a muy bajas temperaturas y en estado líquido o sólido.⁵ A diferencia de una reacción térmica generada por colisiones intermoleculares, las reacciones fotoquímicas son promovidas por la absorción de fotones que generan la activación del estado

excitado de la molécula. Es importante resaltar que las reacciones fotoquímicas constituyen una herramienta versátil en la síntesis de moléculas orgánicas.⁴

El principio de este fenómeno se basa en transiciones electrónicas producidas por la interacción de las moléculas con la luz UV y visible. En condiciones normales, una molécula se encuentra en un estado fundamental de mínima energía (M), pero al irradiarla con luz de una frecuencia igual a la diferencia de energía entre el estado fundamental y el estado electrónico excitado, la molécula absorbe la energía, trasladándose a un estado excitado de mayor energía (M*), con propiedades físicas y químicas distintas a las iniciales, aumentando su reactividad y, por tanto, posibilitando transformaciones que no podrían llevarse cabo en condiciones normales.⁴ En la figura 1 se muestra el diagrama de reacción de una transformación fotoquímica.⁴

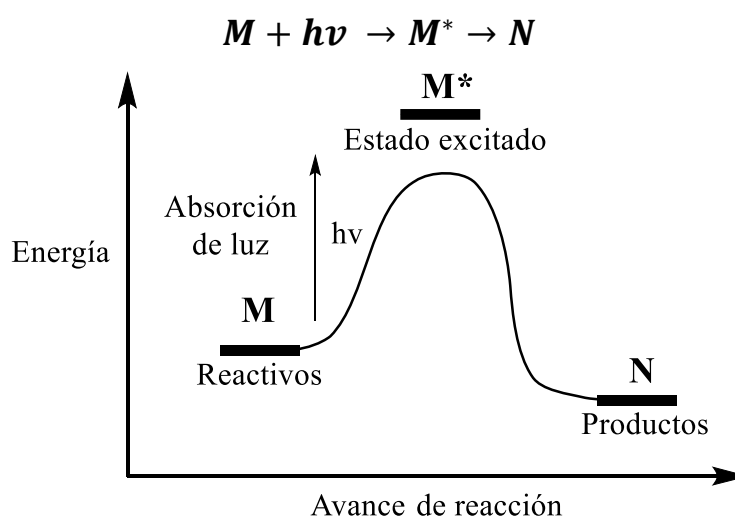


Figura 1. Diagrama de reacción de una reacción fotoquímica.⁴

1.1.1 Absorción de energía electromagnética (luz)

Cuando una molécula es irradiada con luz, puede absorber la energía, y, dependiendo de la cantidad de energía absorbida, será el tipo de transición que se genere.⁶

Transición rotacional: Una molécula gira en torno a varios ejes, a niveles de energía de rotación definidos. Al absorber radiación en las regiones del infrarrojo cercano y de microondas la molécula pasa a niveles de energía rotacional mayores generando esta transición.⁶

Transición vibracional: El nivel de energía vibracional de los átomos y enlaces de una molécula puede aumentar al absorber energía en las regiones del infrarrojo medio y lejano, ascendiendo a un nivel más alto de energía de vibración.⁶

Transición electrónica: Se genera cuando una molécula absorbe radiación en las regiones del visible y el ultravioleta originando que sus electrones asciendan a un nivel de energía electrónico mayor. Este tipo de transición es el que puede conducir a una reacción fotoquímica.⁶

1.1.2 Estado excitado y sus procesos de desactivación

Cuando una molécula o átomo se encuentra en su estado fundamental o basal, los electrones generalmente se encuentran apareados, es decir, se encuentran en pares con espines opuestos ocupando un mismo orbital molecular, correspondiendo con un estado singulete (S_0).⁷ Al absorber un cuanto de energía de una cantidad específica, un electrón tenderá a desaparecer y migrar al estado excitado pudiendo conservar el mismo espín del estado basal conduciendo a un estado excitado singulete (S_1), o bien, invertir su espín pasando al estado excitado triplete (T_1).⁷ La duración del estado excitado es muy corta, ya que la mayor parte de las moléculas se desactivan por las colisiones entre ellas e inmediatamente disipan su energía y regresan al estado fundamental. Algunas otras moléculas se desactivan al emitir parte de la luz que absorbieron, es decir, emiten luz de desactivación que dependiendo de si el estado excitado que se formó es singulete (S_1), el proceso de desactivación se denomina *fluorescencia*, mientras que si el estado excitado es triplete (T_1), el proceso se conoce como *fosforescencia*.⁷ Es decir, la emisión de la energía absorbida que genera una transición de desactivación de tipo ($S_1 \rightarrow S_0$) genera el fenómeno de fluorescencia, en cambio, una transición de desactivación de tipo ($T_1 \rightarrow S_0$), que involucra una inversión del espín de un estado triplete a uno singulete generará el proceso de fosforescencia (Figura 2).⁷

Así también, otras moléculas podrán perder el exceso de energía mediante una reacción fotoquímica⁷ cuando la cantidad de energía de la luz UV o visible absorbida origine la ruptura de enlaces para generar átomos, moléculas más simples o radicales libres. Otro fenómeno que puede ocurrir es que la molécula activada pueda colisionar con otra molécula diferente no activada y pasarle su exceso de energía convirtiéndola en una molécula activada, proceso conocido como fotosensibilización.⁷

En una molécula, a la región específica o grupo funcional responsable de la absorción de energía de luz UV-visible se le denomina *cromóforo*.⁶ Estas regiones o grupos funcionales se caracterizan por poseer electrones π (de dobles y triples enlaces) y electrones n (de no enlace), que principalmente están presentes en grupos funcionales tales como alqueno, alquino, carbonilo, carboxilo, nitro, azo, compuestos aromáticos, entre otros⁶ (Tabla 1).

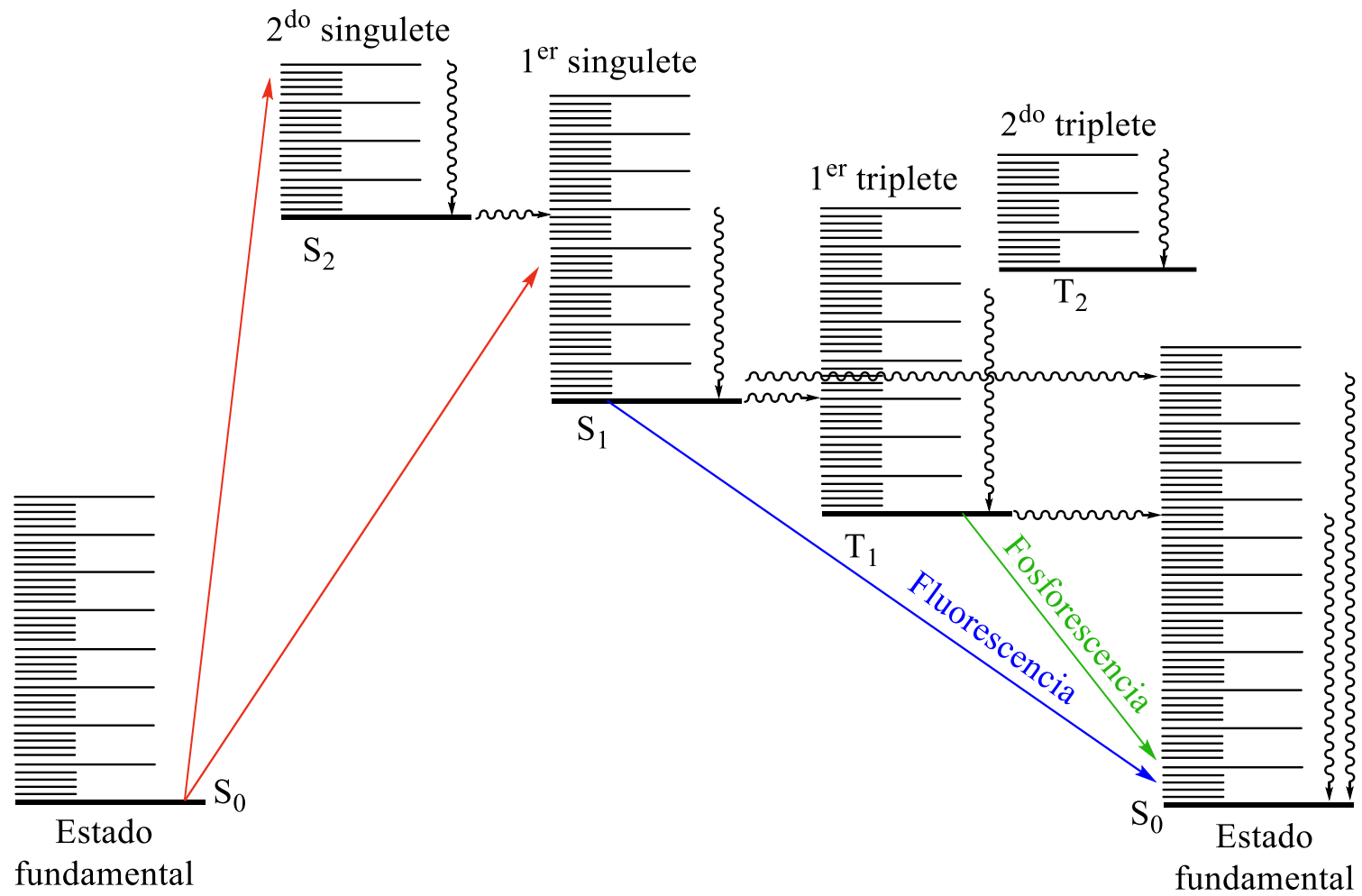
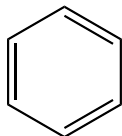


Figura 2. Diagrama de Jablonski de una reacción fotoquímica.⁷

Tabla 1. Longitud de onda de absorción máxima (λ_{\max}) de distintos cromóforos.⁸

Cromóforo	Sistema	λ_{\max} (nm)
Alqueno	$C_6H_{13}CH=CH_2$	177
Alqueno conjugado	$CH_2=CHCH=CH_2$	217
Alquino	$C_5H_{11}C\equiv CCH_3$	178 196 225
Carbonilo	$\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3CCH_3 \end{array}$	186 280
Cetona	$\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3CH \end{array}$	180 293
Aldehído	$\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3COH \end{array}$	204
Carboxilo	$\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3CNH_2 \end{array}$	214
Amida	$CH_3N=NCH_3$	339
Azo	CH_3NO_2	280
Nitro	C_4H_9NO	300
Nitroso	$C_2H_5ONO_2$	665 270
Nitrato		204 256
Aromático		

1.2 Longipinanos, productos naturales sesquiterpénicos

Un *producto natural*, también denominado como *metabolito secundario*, es un compuesto químico o sustancia de origen orgánico, inorgánico o una combinación de ambos, formado esencialmente por carbono.⁹ Este tipo de compuestos son biosintetizados como mecanismo de defensa por un organismo vivo, contribuyendo a su supervivencia, y que generalmente puede poseer una actividad farmacológica o biológica útil en el descubrimiento de fármacos y/o drogas de diseño.⁹

Los *terpenos* forman parte de una gran familia de productos naturales; son compuestos orgánicos con estructuras lineales o cíclicas constituidos por la unión de unidades de isopreno⁹, por lo que siempre tendrán un número de átomos de carbono múltiplo de cinco que pueden ser clasificados con base en el número de unidades isoprenoide que contengan¹⁰, como se muestra en la tabla 2. Los terpenos constituyen a un grupo de metabolitos secundarios de estructuras diversas que proporcionan características organolépticas a algunas plantas y frutos.⁹ En la naturaleza se encuentran ampliamente distribuidos en plantas como constituyentes de sus aceites esenciales.⁹

Tabla 2. Clasificación de terpenos.¹⁰

Nombre	Unidades isoprenoide	No. de átomos de C
Hemiterpenos	1	5
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Sesterpenos	5	25
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	n	5n

Dentro de los terpenos, los *sesquiterpenos* que poseen tres unidades de isopreno (15 átomos de carbono) han mostrado gran variedad estructural y funcional, llegando a presentarse como hidrocarburos, alcoholes, lactonas, ésteres, aldehídos y cetonas.¹¹

Los *longipinanos* son productos naturales de estructura sesquiterpénica cuya estructura base corresponde a un sistema tricíclico conformado por anillos de cuatro, seis y siete miembros fusionados entre sí (Figura 3).¹² Los compuestos de este tipo funcionalizados con enlaces dobles situados en el anillo de ciclohexano son denominados *longipinenos*.

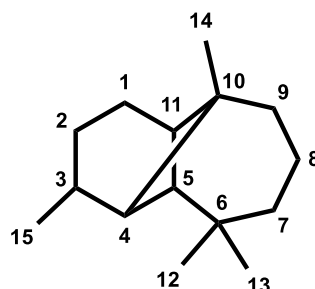


Figura 3. Estructura base de un longipinano.¹²

Se ha descrito hasta el momento que este grupo de sesquiterpenos comprende 61 compuestos, 43 longipinenos y 18 longipinanos que pueden ser clasificados en 18 esqueletos básicos según su grado de oxigenación y la posición de los grupos funcionales¹³ (Tabla 3).

Generalmente poseen un grupo carbonilo (C=O) en C1 y la frecuente funcionalización de grupos hidroxilo o éster de acetilo (Ac), metilbutirilo (MeBu), angeloilo (Ang) o tigloilo (Tigl) en C7, C8, C9 o C13¹³ (Figura 4). Los grupos OH u OR en C7, C8, C9 siempre tienen orientación β , α , α , respectivamente, y en los compuestos saturados (**12-18**) el grupo Me15 en C3 posee una orientación α .¹³ El anillo de siete miembros posee una conformación de pseudo-silla con los sustituyentes C7 y C8 en orientación pseudoecuatorial y C9 en pseudoaxial¹⁴ (Figura 4).

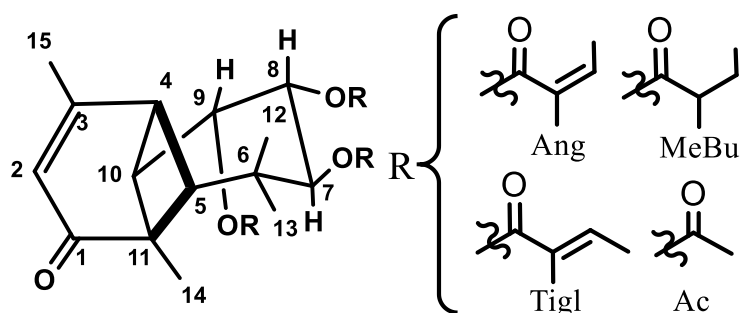
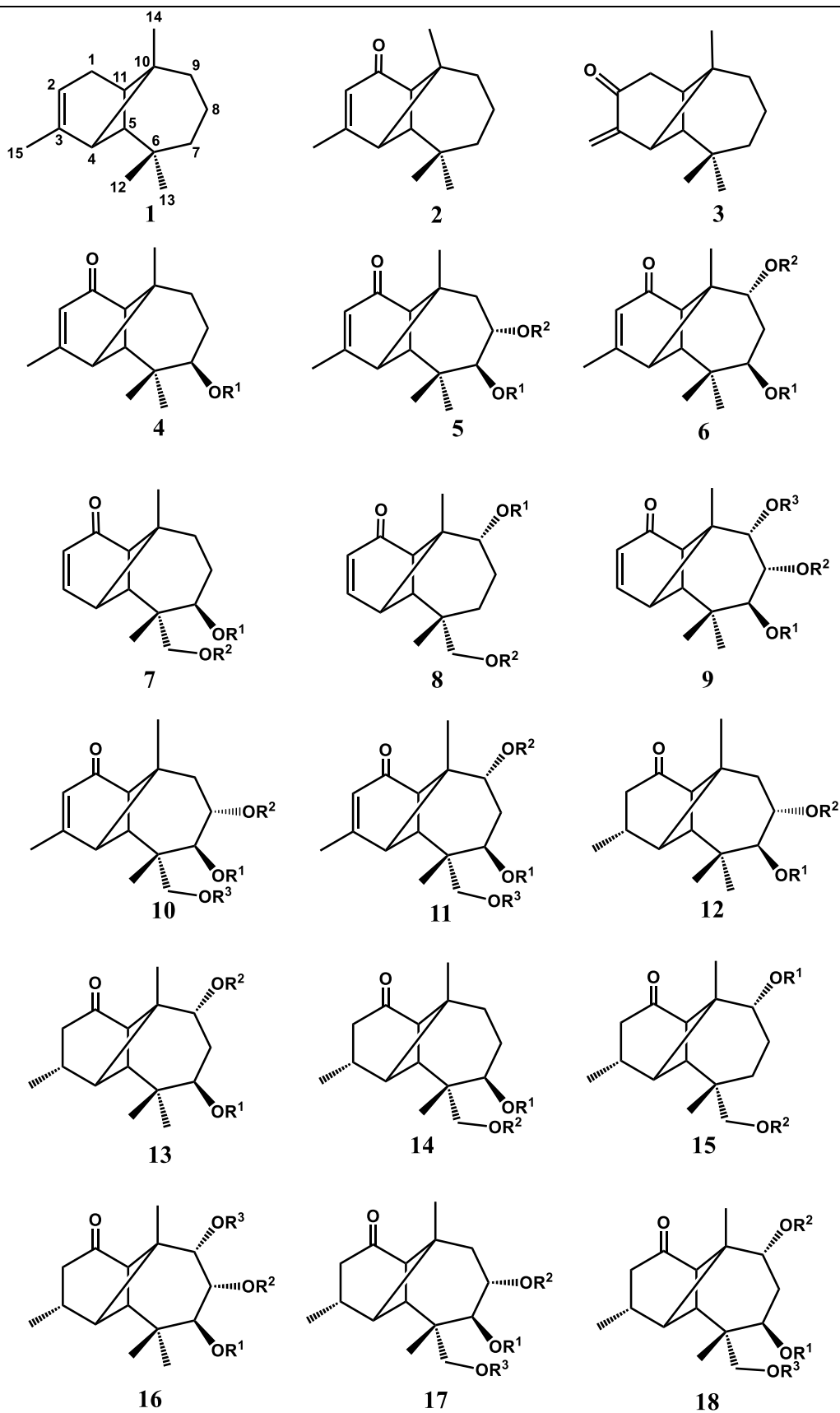


Figura 4. Principales sustituyentes éster en los longipinanos y longipinenos.¹⁴

En la naturaleza los longipinanos se encuentran como componentes de los aceites esenciales de plantas del género *Stevia*, género ampliamente distribuido a lo largo del continente americano desde el suroeste de Estados Unidos hasta el norte de Argentina y comprende alrededor de 230 especies de plantas, de las cuales cerca de 70 son endémicas de México.¹⁵ En este trabajo se usó como material de partida una mezcla de triésteres de longipinano que se aislaron de las raíces de *Stevia serrata*.

Tabla 3. Diferentes derivados de longipinano aislados del género *Stevia*.¹³

La especie *Stevia serrata* es una planta herbácea perenne erecta nativa de países como Colombia, Ecuador, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, México y Venezuela.¹⁶ En la tabla 5 se muestra su información taxonómica.¹⁶


Los estudios fitoquímicos de *Stevia serrata* demuestran la presencia de lactonas sesquiterpénicas, diterpenos, sesquiterpenos y flavonoides,¹⁰ sin embargo, los sesquiterpenos son los principales compuestos aislados en este género, de los cuales, los derivados de longipinano son los más representativos¹³.

De acuerdo con estudios etnobotánicos, la infusión de la raíz, hojas y flores se destaca por ser ampliamente usada en medicina tradicional para tratar la tos y trastornos gastrointestinales.¹⁵ En el estado de Michoacán se emplea en el tratamiento de malestares intestinales como indigestión, infección intestinal, empacho, dolor de estómago y diarrea.¹⁷ De igual manera es usada como antigastrálgico en algunas regiones del estado de Guanajuato.¹⁷ Asimismo, existen registros del uso de las raíces en lavados y cataplasmas para curar heridas abiertas como cortes en los pies y en mordeduras de serpientes.¹⁵ En la tabla 4 se indica la composición química del aceite esencial de las raíces de *Stevia serrata*.¹⁸

Tabla 4. Composición porcentual del aceite esencial de las raíces de *Stevia serrata*.¹⁸

Compuesto	%	Compuesto	%
santolia triene	12.6	(<i>E</i>)-cariofileno	8.1
α -pineno	1.7	α -himachaleno	0.6
β -pineno	0.2	(<i>E</i>)- β -farneseno	3.5
α -felandreno	0.6	γ - himachaleno	1.3
β -felandreno	0.7	germacreno D	22.2
acetato de		biciclogermacreno	1.0
trans-crisantenilo	0.3	β -himachaleno	1.7
acetato de lavandulilo	4.9	β -bisaboleno	0.3
α -longipineno	23.5	óxido de cariofileno	1.2
acetato de nerilo	1.9	vulgarona B	0.5
longiciclono	1.4	himachalol	0.3
α -ylangeno	4.8	acetato de	
β -longipineno	1.4	cedr-8(15)-en-9- α -ol	0.6
longifoleno	0.5		

Tabla 5. Información taxonómica de *Stevia serrata*.¹⁶

Nombre científico	
	<i>Stevia serrata</i> var. <i>serrata</i> .
Nombres comunes	Burrillo, chile burro, chipatoria, cola de borrego, tlasivaca.
Reino	Plantae
Subreino	Traqueobionta (plantas vasculares)
División	Magnoliophyta (plantas con flor)
Superdivisión	Spermatophyta (plantas con semillas)
Clase	Magnoliopsida (dicotiledóneas)
Subclase	Asteridae
Género	<i>Stevia</i>
Especie	<i>Stevia serrata</i>
Familia	Asteraceae
Tribu	Eupatorieae
Distribución geográfica	Estados Unidos, México, Honduras a Colombia y Ecuador.
Hábitat	Pastizales, bosques, matorrales, orillas de caminos.
Tamaño	Hasta de 40 a 80 cm de alto.
Tallo	Sin ramificarse debajo de la inflorescencia, densamente piloso.
Hojas	Alargadas, cubiertas de pelillos, de 0.8 a 6.5 cm de largo, de 0.8 a 20 mm de ancho.
Flores	Cabezuelas agrupadas en racimos densos formados por 5 pequeñas flores sésiles de color blanco, con pelillos.
Frutos y semillas	El fruto es seco y no se abre, con una sola semilla.
Raíz	Con una base rizomatosa de la que nacen numerosas raíces.

En cuanto a estudios de actividad biológica, los estudios de la actividad citotóxica del extracto acuoso de la planta entera arrojaron resultados negativos, al igual que la evaluación de la actividad endulzante de sus hojas.¹⁷

Recientemente en 2017 se estudió la actividad antinociceptiva del aceite esencial de *Stevia serrata* en ratones.¹⁹ El estudio encontró como constituyente principal al chamazuleno (**19**) (60%) (Figura 5) en el aceite esencial de las partes aéreas de *Stevia serrata*.¹⁹ Durante la investigación se demostró que la administración oral del aceite esencial de esta planta produce una marcada actividad antinociceptiva cuando se prueba en ratones.¹⁹

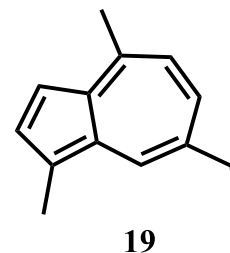


Figura 5. Estructura del chamazuleno (**19**).

En el año 2010 se evaluó la actividad anti-alimentaria de algunos derivados de longipinano **20-27** (Figura 6) en distintas especies de insectos, entre ellos *Spodoptera littoralis*, *Rhopalosiphum padi* y *Myzus persicae*.²⁰ Los longipinanos **20-22** y **27** mostraron actividad anti-alimentaria contra *S. littoralis* y *M. persicae*, siendo **20** y **21** mayormente activos en *S. littoralis* y **20** en *M. persicae*.²⁰ Por su parte, los compuestos **22** y **23** tuvieron efectos tóxicos contra *S. littoralis*.²⁰ La actividad fitotóxica de **20-22** contra *Lactuca sativa* también fue evaluada, sin embargo, no mostraron ningún efecto.²⁰ Durante la investigación también se probaron los efectos citotóxicos de estos compuestos sobre un panel de células tumorales.²⁰ Los efectos citotóxicos fueron probados en cuatro líneas celulares; A549 y H1299 correspondientes a carcinomas de pulmón y Co-10205 y HT29 a carcinomas de colon.²⁰ Los longipinenos **21** y **25** tuvieron una mayor actividad citotóxica en H1299 seguidos de **22**, **23**>**26**, **20**>**24**>**27**, mientras que para Co-10205 se obtuvo respuesta con **22**>**25**>**20**, por su parte HT29 mostró menor sensibilidad con **26**, sin embargo, ningún compuesto afectó la línea A549.²⁰

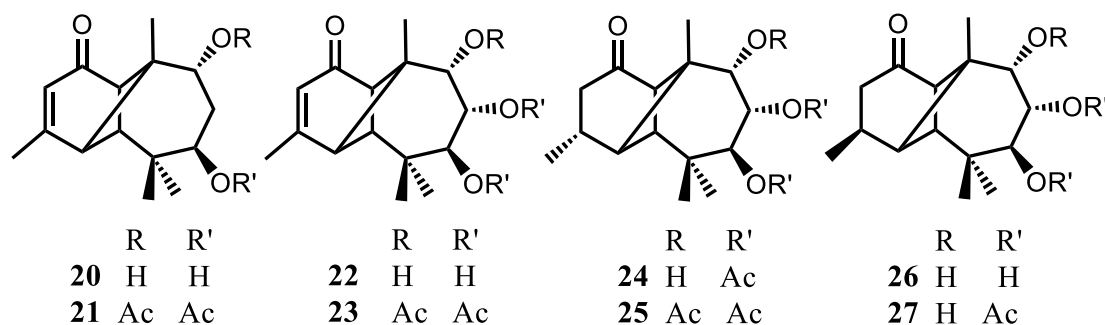


Figura 6. Longipinenos (**20-23**) y longipinanos (**24-27**) estudiados en actividad anti-alimentaria, fitotóxica y citotóxica.²⁰

Posteriormente, en 2020 se demostró que la funcionalización de algunos derivados de longipinano con ésteres de cinamato, como **28** (Figura 7), brinda notables efectos en la polimerización de la tubulina y en la estabilización de microtúbulos.²¹ La tubulina es una proteína que, al polimerizarse alternadamente ensambla los microtúbulos que resultan esenciales en la división celular.²¹ La interacción de algunos compuestos con la tubulina detiene la división de las células cancerosas mediante un proceso de apoptosis.²¹ De 8 longipinanos estudiados, los funcionalizados con ésteres de cinamato brindaron una mejor estabilización de los microtúbulos, siendo el compuesto **28** el que brindó mayor estabilización.²¹

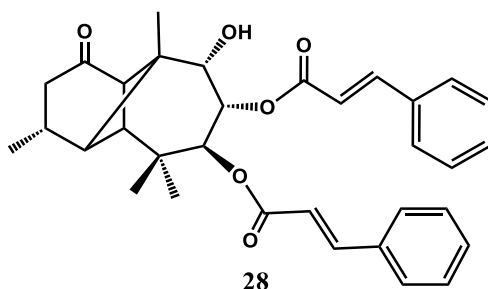


Figura 7. Estructura del longipinano dicinamatilado **28**.²¹

El descubrimiento del efecto estabilizante de los derivados de longipinano en microtúbulos amplía las posibilidades de emplear este tipo de compuestos como nuevos agentes anticancerígenos.

1.2.1 Reactividad química de los longipinanos

En los últimos años los longipinanos han tomado relevancia por su gran facilidad para llevar a cabo reordenamientos moleculares, pues poseen características estructurales y conformacionales únicas; la posición espacial de sus átomos (geometría), la tensión del anillo de cuatro miembros, los diferentes grupos funcionales que presentan y la orientación entre ellos.²²

A modo de resumen, en la figura 8 se presenta una recopilación de los diferentes esqueletos sesquiterpénicos nuevos, obtenidos mediante transposiciones moleculares de longipinanos.¹¹ Los esqueletos **29-34** fueron sintetizados en solución por métodos convencionales, mientras que las estructuras **35-37** se obtuvieron por vía fotoquímica¹¹ gracias a la funcionalización de cetona α,β -insaturada en el anillo de seis miembros, flanqueada por el ciclo de cuatro miembros.

Indudablemente, la estructura tricíclica del longipinano amplía el panorama en la obtención de nuevos esqueletos hidrocarbonados y propone nuevas estrategias de

síntesis mediante reordenamientos moleculares, ya sea en solución con métodos convencionales o por vía fotoquímica mediante irradiación con luz UV.

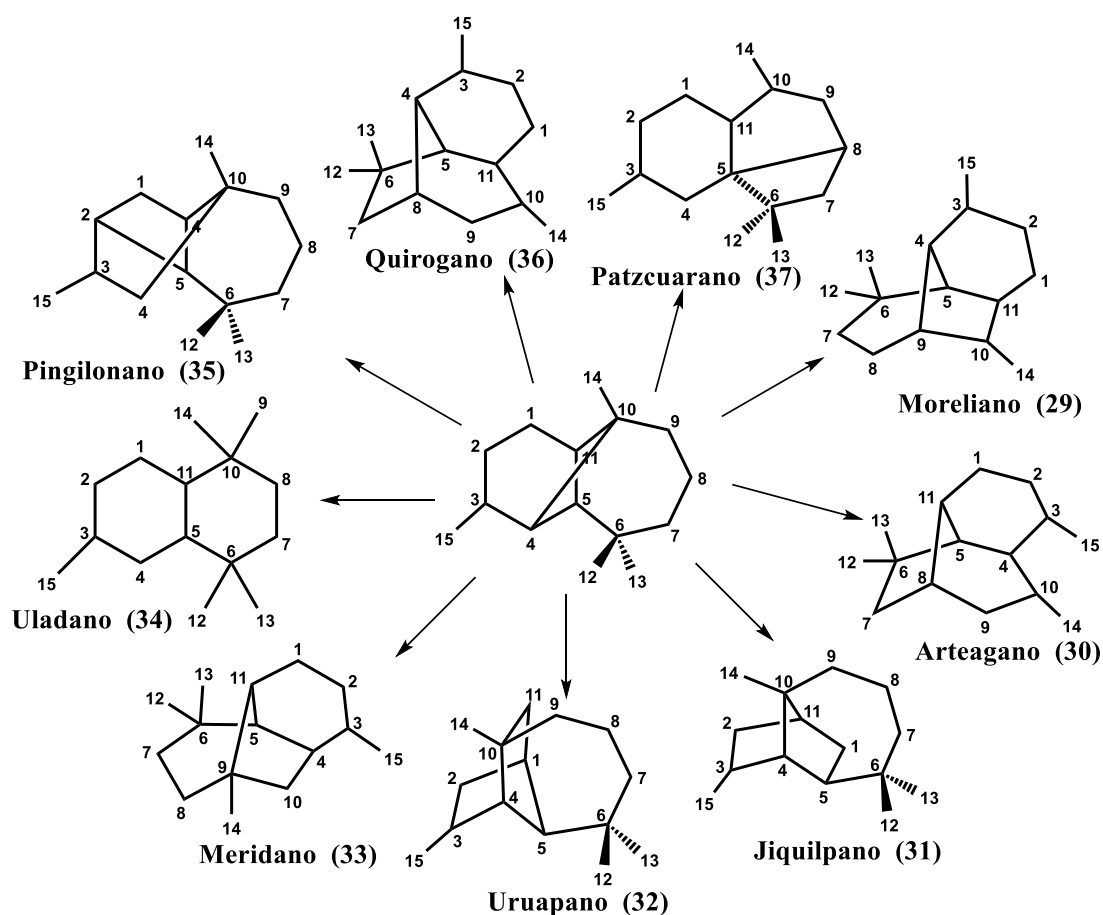


Figura 8. Esqueletos hidrocarbonados nuevos 29-37 obtenidos a partir del longipinano.¹¹

1.3 Reactividad en estado sólido

Una reacción en estado sólido, también conocida como reacción seca, es una transformación química que ocurre entre dos o más sustancias sólidas para generar otra sustancia sólida sin la necesidad de usar disolventes para solubilizar a los reactivos. Este tipo de reacciones se caracteriza por llevarse a cabo en lugares específicos del sólido, comenzando con la formación de pequeños núcleos compuestos por aglomerados submicroscópicos, durante una etapa inicial denominada *nucleación*. Los sitios más favorables para el comienzo de la reacción son denominados sitios potenciales de nucleación. El proceso se repite numerosas veces formando nuevos núcleos y aumentando el tamaño de los ya formados.²³

La simplicidad de separación y purificación y los mejores rendimientos químicos obtenidos hacen de esta técnica una alternativa más eficiente para llevar a cabo distintas reacciones, además de que la nula necesidad de disolvente supone una

importante ventaja medioambiental contribuyendo a la aplicación de la química verde.²³

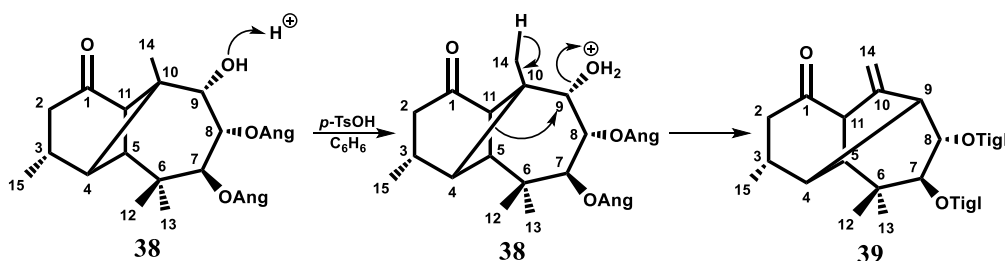
Actualmente, la mayoría de las reacciones químicas usadas en síntesis orgánica se llevan a cabo en solución, sin embargo, resulta importante conocer si estas pueden proceder también en estado sólido para completar el estudio de la reactividad química de los compuestos. El estudio de las reacciones en estado sólido es un campo menormente explorado a pesar de que una de las mayores contribuciones del estudio de esta reactividad recae en la industria farmacéutica, ya que es indispensable que los principios activos en los fármacos, que mayormente se producen en estado sólido, no sufran cambios durante su vida de almacén para que puedan cumplir con su función farmacológica.²³

Considerando la versátil reactividad química en solución de los longipinanos polioxigenados en cuanto a reordenamientos moleculares, tanto en condiciones convencionales como fotoquímicas, y aunado a la actividad citotóxica que algunos derivados han presentado frente a líneas celulares de carcinoma de pulmón y colon²⁰ resulta importante contribuir al estudio de la reactividad fotoquímica en estado sólido de este tipo de sesquiterpenos tricíclicos. En este trabajo se describe la obtención del 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) y del 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) preparados a partir de mezclas de triésteres de longipinanona y diésteres de longipinenona aislados de los extractos hexánicos de las raíces de *Stevia serrata* y *Stevia salicifolia*, respectivamente, y el estudio de su reactividad fotoquímica en estado sólido.

2. ANTECEDENTES

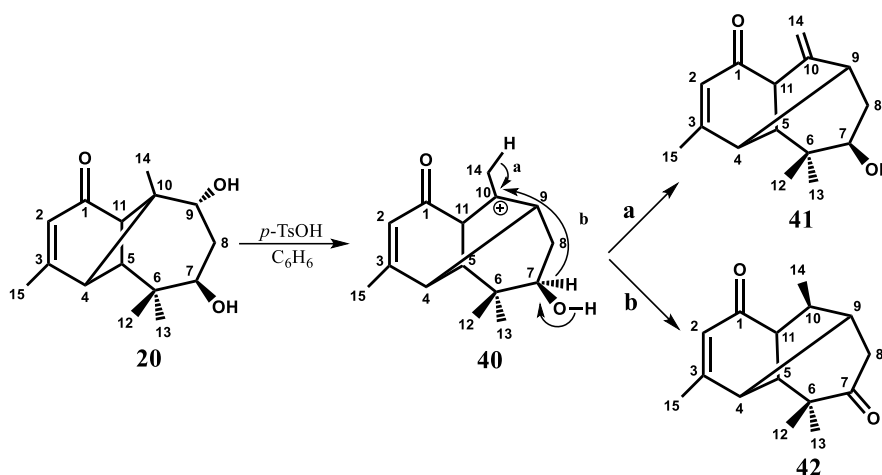
Diversos estudios de la reactividad química de los derivados de longipinano han evidenciado su capacidad para llevar a cabo reordenamientos moleculares, pues la tensión anular que aporta el anillo de cuatro miembros convierte a los longipinanos en excelentes sustratos de este tipo de reacciones. A continuación, se describen algunos de estos reordenamientos.

Uno de los compuestos más representativos de este tipo de sesquiterpenos es la rasteviona (**38**) aislada del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata*. La rasteviona fue uno de los primeros derivados de longipinano en mostrar un reordenamiento de tipo Warner-Meerwein en condiciones ácidas. Dicho reordenamiento involucra la protonación del grupo OH en C9 que sale como H₂O por la migración antiperiplanar del enlace C4-C10 promovida por la expansión del anillo de ciclobutano a uno de cinco miembros, al formar el enlace C4-C9 y generar un carbocatión terciario en C10. La posterior eliminación de un protón del Me14 genera el enlace doble C10-C14 conduciendo a la obtención del derivado **39** con un esqueleto hidrocarbonado nuevo denominado moreliano (Esquema 1).²⁴



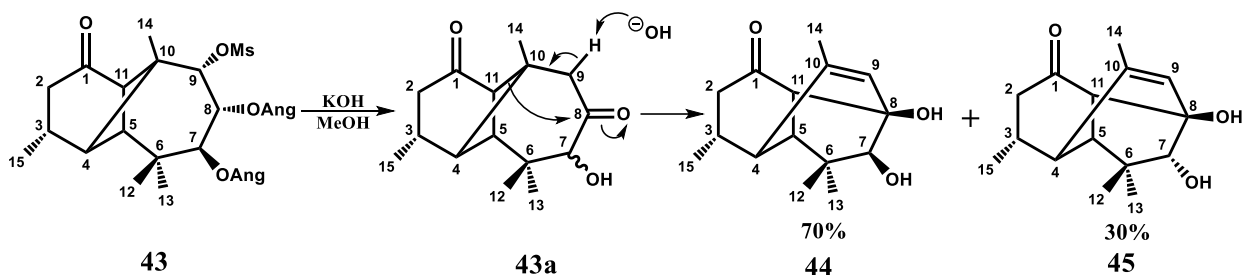
Esquema 1. Reordenamiento de la rasteviona **38** en el nuevo esqueleto hidrocarbondo moreliano **39**.²⁴

Posteriormente se estudió la influencia del enlace doble C2-C3 en el reordenamiento de tipo Warner-Meerwein al tratar el derivado 7 α ,9 β -dihidroxi-longipin-2-en-1-ona (**40**), obtenido por hidrólisis alcalina del extracto hexánico de las raíces de *Stevia salicifolia*,²⁵ bajo las mismas condiciones que su análogo **38** (Esquema 1) generando el correspondiente producto esperado dienolona **41** (Esquema 2, ruta a), mediante un mecanismo igual al descrito para la obtención de **39**, junto con un nuevo producto, la endiona **42** (Esquema 2, ruta b).²⁵ Para la formación de la endiona **42**, en el intermediario **40** la formación del grupo ceto en C7 promueve la migración transanular del hidruro de C7 al carbocatión terciario en C10.²⁵



Esquema 2. Reordenamiento del diol **20** en los derivados de moreliano dienolona **41** y endiona **42**.²⁵

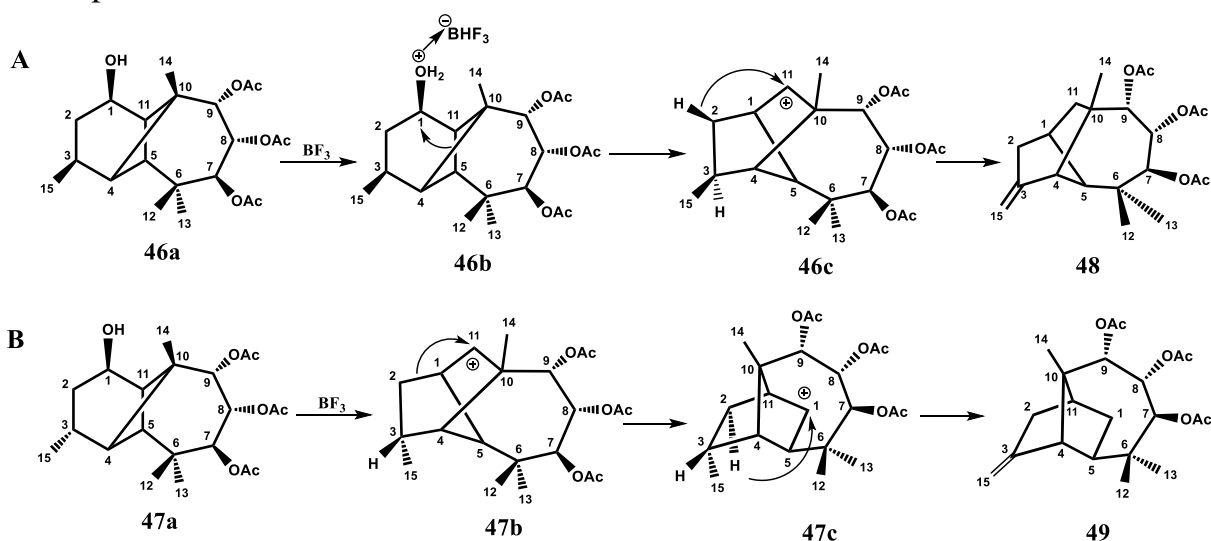
Después, en 1995 se estudió el reordenamiento del mesilato de rasteviona **43** en medio básico sometándolo a reflujo en MeOH con KOH obteniendo la mezcla de los epímeros **44** y **45** con un nuevo esqueleto sesquiterpénico que se denominó artegano (Esquema 3).²⁶ El mecanismo propuesto para esta transformación inicia en la hidrólisis de los ésteres angelato en C7 y C8. La desprotonación del OH en C8 y formación del grupo ceto promueve la transposición 1,2 de hidruro y la sustitución del grupo mesilato para dar el intermediario **43a**. En **43a** se origina la epimerización en C7. El medio básico abstrae un hidrógeno ácido de C9, el anión forma el enlace doble C9-C10 y origina una migración 1,3 hacia el C=O en C8 que involucra la ruptura del enlace C11-C10 y la formación de un nuevo enlace C11-C8, dando lugar a los epímeros de artegano **44** y **45** (Esquema 3).²⁶



Esquema 3. Transformación del mesilato de rasteviona **43** en los epímeros de artegano **44** y **45**.²⁶

Posteriormente, se exploró el reordenamiento del longipinano en dos nuevos esqueletos hidrocarbonados: uruapano **48** y jiquilpano **49**, al tratar los derivados de rasteviol **46a** y **47a** con BF_3 (Esquema 4).²⁷ Dichas transformaciones se producen mediante un mecanismo por migración de carbocationes, en donde la orientación del grupo Me15 en C3 con orientación α en **47a** o β en **46a** determina la obtención de los esqueletos jiquilpano **49** o uruapano **48**.²⁷ El grupo hidroxilo en C1 se coordina con BF_3 (**46b**) para ser desplazado por la migración 1,2 del enlace C5-C11 formando el enlace C5-C1 y generando un carbocatión en C11 (intermediario **46c**).²⁷ Una doble transposición de carbocatión primero por una

transposición 1,3 de hidruro del hidrógeno en C2 a C11 seguido de un segundo reordenamiento 1,2 de hidruro del hidrógeno en C3 al carbocatión en C2 produce el carbocatión en C3.²⁷ La posterior eliminación de un hidrógeno del grupo β -Me15 forma el enlace doble C3-C15 dando lugar a la obtención del derivado de uruapano **48** (Esquema 4A).²⁷ En la formación del jiquilpano, a partir del rasteviol **47a** con el grupo Me15 en orientación α , al formarse el correspondiente intermediario carbocatiónico en C11 **47b**, en lugar de ocurrir la migración 1,3 de hidruro de C2 a C11 ocurre la ruptura del enlace C2-C1 para formar el enlace C2-C11 y el carbocatión en C1 **47c**.²⁷ Una migración 1,3 de hidruro del hidrógeno α en C2 a C1 seguida de la segunda migración 1,2 de hidruro del hidrógeno β en C3 al carbocatión en C2 y la eliminación de un hidrógeno del grupo Me15 para formar el enlace doble C15-C3 genera la estructura del derivado de jiquilpano **49** (Esquema 4B).²⁷ La orientación β del grupo Me15 en **46c** promueve el desplazamiento 1,3 de hidruro del hidrógeno con orientación β en C2, mientras que la orientación α del grupo Me15 en **47b** favorece la migración del enlace C2-C1 para formar el enlace C2-C11 en **47c**.²⁷

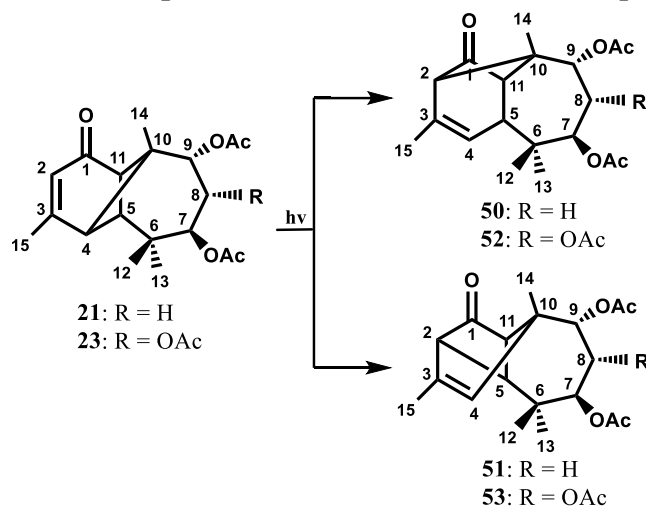


Esquema 4. Transformación de los longipinanos **46a** y **47a** en los nuevos derivados de uruapano **48** y jiquilpano **49**, respectivamente.²⁷

Estudios posteriores demostraron que los derivados de longipineno con doble enlace en C2-C3 pueden reordenarse fotoquímicamente al ser irradiados con luz ultravioleta (UV) mediante transposiciones [1,3] debido a que son sistemas de cuatro electrones ($4n$), dos electrones aportados por un enlace σ del anillo de ciclobutano (C4-C10 o C4-C5) y los otros dos electrones por el enlace π del enlace doble C2-C3.¹¹

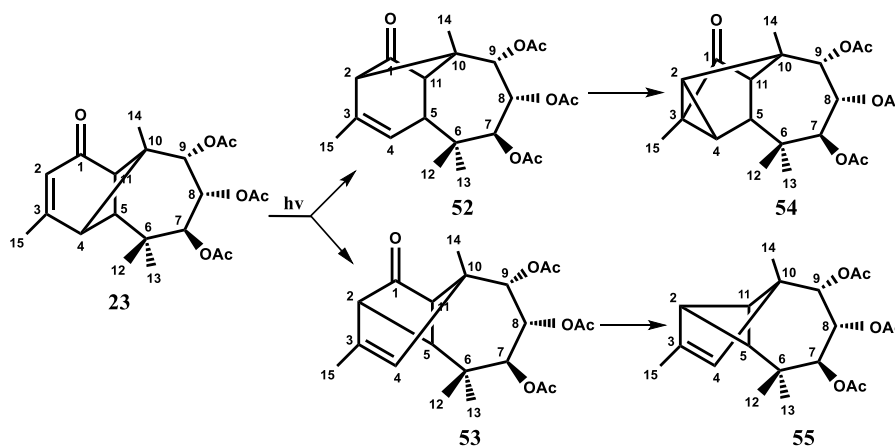
El estudio de la reactividad fotoquímica del longipineno se llevó a cabo en los derivados 7,9-diacetilado²⁰ y 7,8,9-triacetilado²⁰, donde la reactividad fotoquímica de ambos derivados procedió de manera similar. La irradiación con luz ultravioleta durante 5 minutos de 7 α ,9 β -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) dió lugar a la formación de los derivados **50** y **51** con esqueletos sesquiterpénicos diferentes, de

vulgarona A y pingilonano, respectivamente. Por su parte, la irradiación UV de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) generó los derivados **52** y **53** (Esquema 5).²⁸ El estudio señala que los derivados de vulgarona A **50** y **51** se forman por un desplazamiento sigmatrópico [1,3] del enlace C4-C10, generando ahora el enlace C2-C10, mientras que los fotoproductos **52** y **53** se obtienen por migración del enlace C4-C5 para formar el enlace C2-C5 (Esquema 5).²⁸



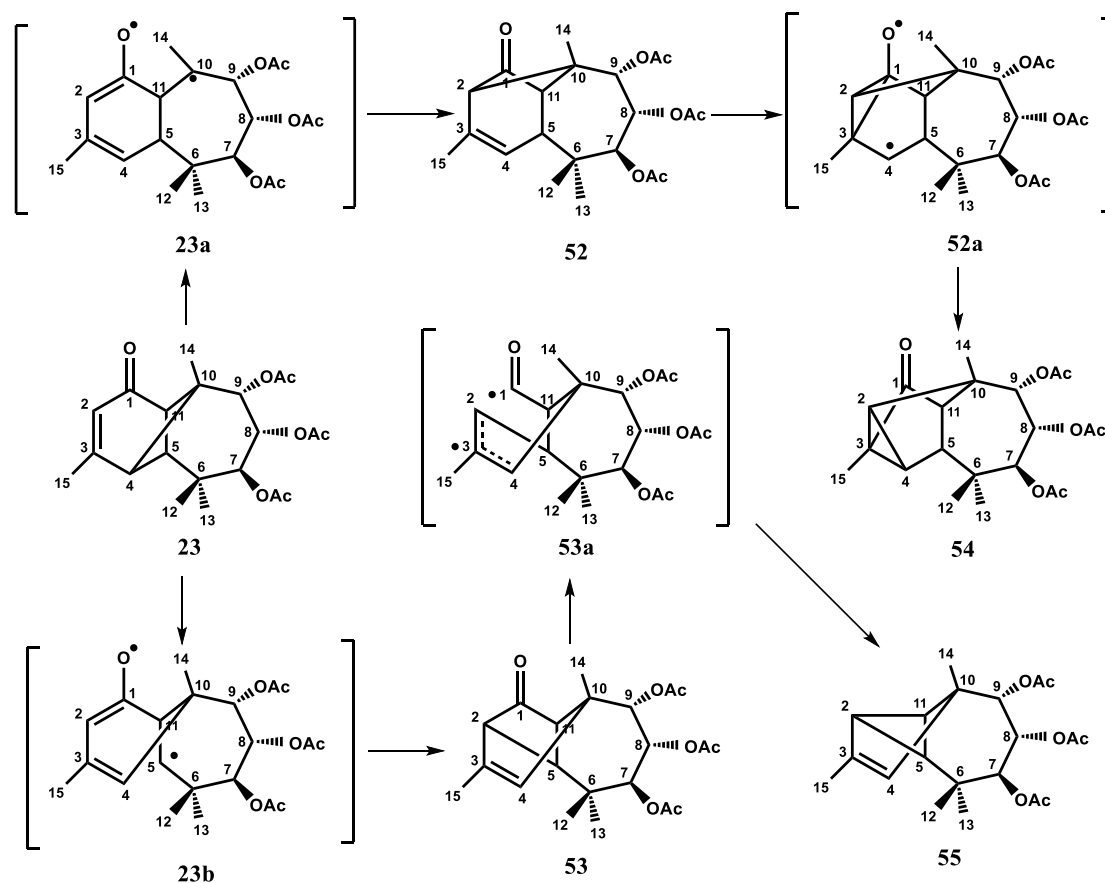
Esquema 5. Reacción fotoquímica de 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) y 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) para obtener los derivados **50**, **51** y **52**, **53** respectivamente.²⁸

El estudio más detallado de la reactividad fotoquímica de estos sistemas se llevó a cabo con el derivado triacetilado **23**, logrando, después de 5 minutos de irradiación, el aislamiento de un total de cuatro productos reordenados; los dos productos mayoritarios **52** (56%) y **53** (15%) previamente descritos, y dos nuevos productos minoritarios **54** (1%) y **55** (3%) (Esquema 6).²⁹ El estudio demostró que los derivados **52** y **53** son fotoproductos primarios, mientras que los nuevos derivados **54**, denominado isolongiciclanona, y **55**, nombrado 1-norpingiloneno, son fotoproductos secundarios obtenidos a partir de los compuestos **52** y **53**, respectivamente.²⁹



Esquema 6. Irradiación fotoquímica de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**).²⁹

Se propuso que el reordenamiento fotoquímico procede mediante un mecanismo vía radicales libres. En dicho planteamiento el triacetato **23** puede reaccionar de dos maneras: la ruptura homolítica del enlace C4-C10 origina el intermediario de reacción **23a**, que evoluciona al derivado de la vulgarona A **52**; o la ruptura del enlace C4-C5 produce el intermediario dirradical **23b** que después se convierte en el derivado del pingilonano **53**. Posteriormente, la vulgarona **52** da lugar al intermediario **52a** que produce el derivado sesquiterpénico de isolongiciclanona **54**. A su vez, el pingilonano **53** produce el intermediario **53a** que se descarboxila para formar el derivado de 1-norpingiloneno **55** (Esquema 7).²⁹



Esquema 7. Mecanismo de reacción propuesto para el reordenamiento fotoquímico de 7β,8α,9α-triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**).²⁹

3. JUSTIFICACIÓN

La energía solar es una de las principales fuentes energéticas ya que a partir de esta se puede obtener energía por radiación directa en forma de calor, electricidad o mediante transformaciones químicas.

Las reacciones fotoquímicas permiten inducir cambios estructurales en las moléculas, proporcionando una vía rápida y directa para llevar a cabo dichas transformaciones. La relevancia del estudio de las fotorreacciones se debe a que proporcionan una alternativa ideal para la síntesis de compuestos que difícilmente podrían ser obtenidos por otros medios, además de que su obtención puede lograrse en un solo paso de reacción. En este sentido la luz solar es una fuente de energía limpia por lo que la fotoquímica contribuye al desarrollo de metodologías en la química verde.

Otra área que contribuye al desarrollo de la química verde corresponde al estudio de las reacciones en estado sólido, área muy poco explorada a pesar de que en la industria farmacéutica es indispensable que los principios activos de los fármacos, que en su mayoría se producen en estado sólido, no sufran cambios durante su almacenamiento, para que puedan cumplir con su función farmacológica. Resulta por lo tanto importante completar el estudio de la reactividad química en estado sólido de los compuestos orgánicos y en particular de aquellos que tienen alguna actividad farmacológica.

Los productos naturales con estructura de longipinano han mostrado gran versatilidad para la generación de nuevos esqueletos carbocíclicos mediante diferentes reordenamientos moleculares inducidos tanto en medios químicos ácidos y básicos como por vía fotoquímica. Los longipinanos también han mostrado potencial actividad como agentes anticancerígenos frente a líneas celulares de carcinoma de pulmón y colón.²⁰ Con base en lo anterior resulta importante contribuir al estudio de su reactividad fotoquímica en estado sólido.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Aislar la mezcla de triésteres y diésteres naturales de longipinano a partir del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata* y *Stevia salicifolia*, respectivamente, y preparar los derivados $7\beta,8\alpha,9\alpha$ -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona y $7\beta,9\alpha$ -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona para explorar su reactividad fotoquímica en estado sólido.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Llevar a cabo el aislamiento de los derivados de longipinano en su forma natural como mezclas de triésteres y diésteres a partir de las raíces de *Stevia serrata* y *Stevia salicifolia*.
- b) Preparar los correspondientes derivados de longipineno triacetilado y diacetilado mediante cuatro y dos pasos de reacción, respectivamente.
- c) Lograr la cristalización de los derivados acetilados, para obtenerlos en estado sólido cristalino.
- d) Estudiar la reactividad fotoquímica de los compuestos en estado sólido al irradiarlos con luz UV ($h\nu_{uv}$) y con luz solar ($h\nu_{sol}$).
- e) Confirmar las estructuras de los materiales de partida y productos mediante RMN de protón, así como el seguimiento de la transformación fotoquímica.
- f) Comparar el comportamiento fotoquímico en estado sólido con la reactividad fotoquímica descrita en solución.

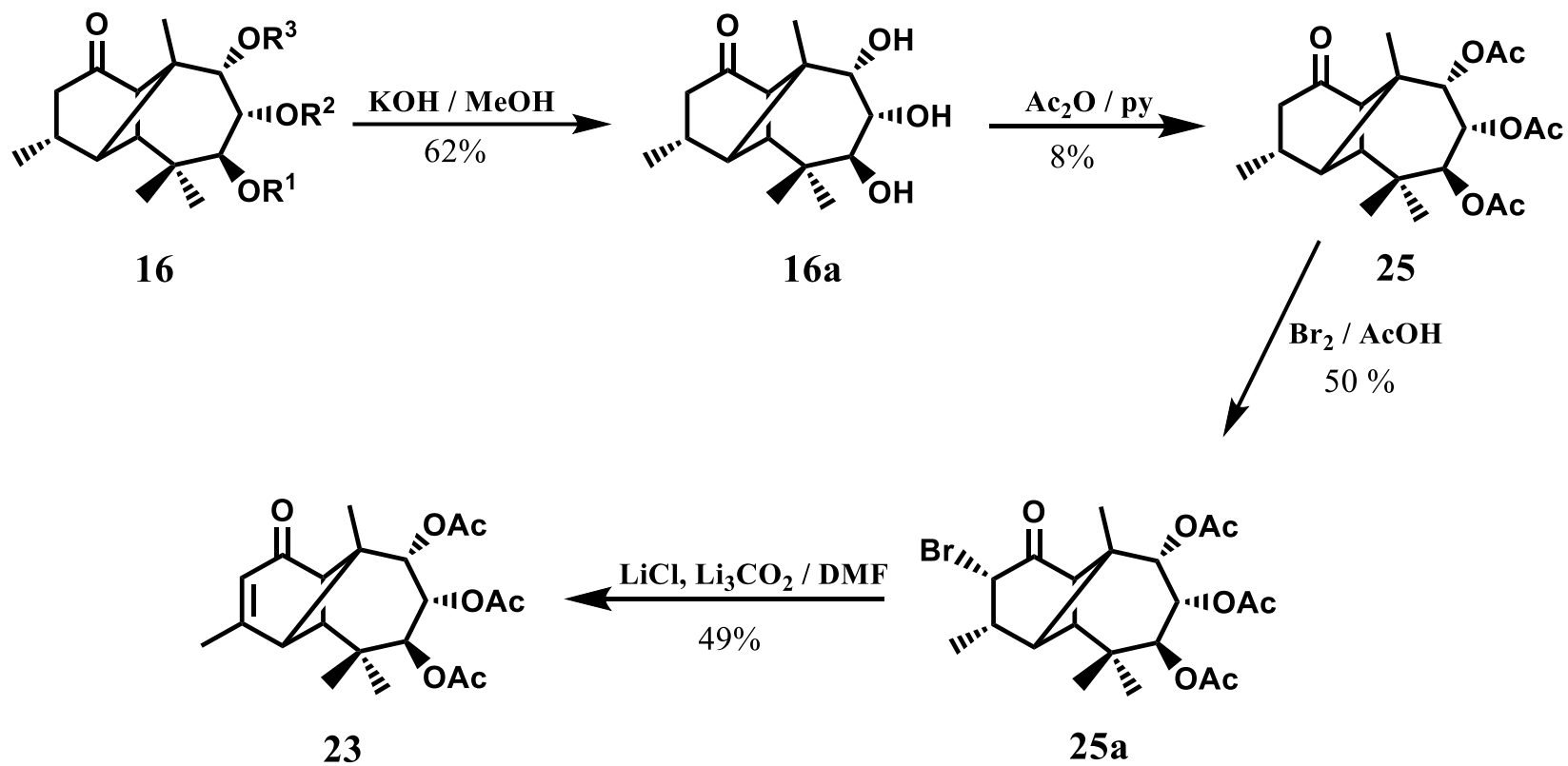
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Obtención de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) y 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**)

El derivado 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) se preparó a partir de la mezcla de ésteres de longipinatriolona **16**. Con base en su estructura, los ésteres sesquiterpénicos de longipinatriolona son productos naturales no polares (lípidos), por tanto, fue posible su extracción de las raíces de *Stevia serrata* mediante reflujo de hexano (disolvente no polar). El hexano se evaporó y el extracto obtenido se disolvió en MeOH frío para precipitar la mezcla de compuestos triterpénicos presentes. Esto fue posible debido a que los compuestos triterpénicos al ser también esqueletos hidrocarbonados, pero de mayor peso molecular, tienden a ser menos polares que los longipinanos, logrando precipitar a bajas temperaturas en MeOH que es un disolvente polar.

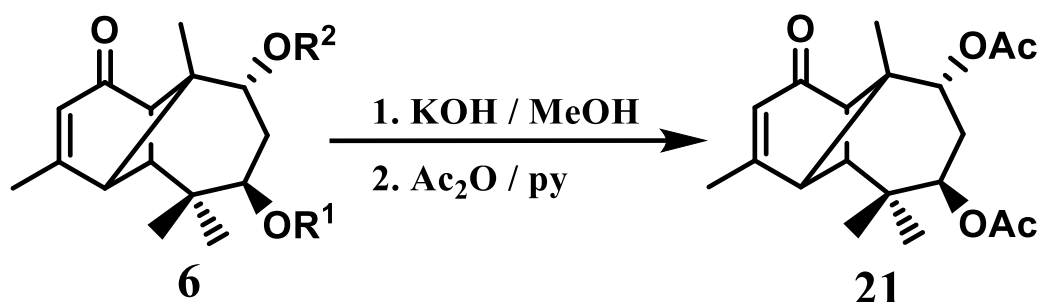
A partir de la mezcla de ésteres de longipinatriolona **16** la 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**)²⁸ se preparó en cuatro pasos de reacción como se muestra en el esquema 8. La hidrólisis alcalina de la mezcla de triésteres **16** presentes en el extracto hexánico se llevó a cabo con KOH en MeOH a reflujo por 2 horas para generar el triol **16a** en 62% de rendimiento, que se acetiló con Ac₂O y piridina bajo calentamiento durante 3 horas para dar el triacetato **25** (8%). La posterior bromación de **25** con Br₂ en AcOH a temperatura ambiente por 96 horas permitió obtener el derivado bromado **25a** en 50% de rendimiento, cuya posterior deshidrobromación con LiCl y Li₂CO₃ generó la enona **23** en 49% de rendimiento que se cristalizó de etanol (Esquema 8).²²

El propósito de las reacciones de hidrólisis y acetilación fue introducir un solo tipo de éster que permitiera un mejor manejo de los derivados de longipinano y facilitara el estudio de los reordenamientos fotoquímicos del esqueleto del longipineno. Por su parte, las reacciones de bromación y posterior deshidrobromación permitieron la formación del enlace doble C2-C3 en el anillo de seis miembros para contar con el sistema de cetona α,β -insaturada adyacente al anillo de cuatro miembros requerido para llevar a cabo los reordenamientos fotoquímicos promovidos por luz UV. Los espectros de RMN de ¹H de los derivados **25**, **25a** y **23** se incluyen en el apéndice (Anexos 3, 4 y 6) y permitieron confirmar su obtención²².



Esquema 8. Secuencia de reacciones para la obtención de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) a partir de los triésteres de longipinatriolona **16** aislados de *Stevia serrata*.

Considerando que la reactividad fotoquímica en solución se llevó a cabo en los derivados triacetilados y diacetilados²², en este trabajo se decidió también obtener el 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) que se preparó a partir de la mezcla de diésteres presentes en las raíces de *Stevia salicifolia*. Así, de manera análoga a lo descrito para el triacetato **23**, 1 Kg de raíces secas y molidas de *Stevia salicifolia* se extrajeron con hexano bajo reflujo por 4 horas. El disolvente se evaporó y se obtuvo el extracto hexánico como un aceite viscoso de color naranja. Posteriormente, el extracto se sometió a condiciones de hidrólisis básica con KOH acuoso en MeOH para obtener el diol **20** (26%) que se acetiló con AcOH y piridina permitiendo obtener 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**)²² en 6% de rendimiento como se muestra en el esquema 9. El diacetato de longipinendiol **21** cristalizó de acetona-hexano en forma de cristales blancos. El espectro de RMN de ¹H se muestra en el apéndice (Anexo 5).



Esquema 9. Secuencia de reacciones para la obtención de 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) a partir de los diésteres de longipinendiolona aislados de *Stevia salicifolia*.

5.2 Reactividad fotoquímica de los derivados de longipineno diacetato **21** y triacetato **23**

El estudio del comportamiento fotoquímico de los derivados de longipineno se llevó a cabo con dos fuentes distintas de radiación UV; una lámpara de luz UV de arco de mercurio de media presión ($h\nu_{\text{uv}}$) y luz solar ($h\nu_{\text{sol}}$). Es así que 20 mg de cristales del diacetato **21** se disolvieron en 1 mL de CDCl_3 . La solución se colocó en un tubo de RMN, se burbujeó con flujo de nitrógeno y se irradió con luz UV $h\nu_{\text{uv}}$ durante 5 minutos. El propósito del burbujeo con gas nitrógeno fue crear un ambiente libre de oxígeno. Transcurrido el tiempo de irradiación se obtuvo el espectro de RMN de ¹H (Figura 9, trazo B) evidenciando que el reordenamiento del diacetato **21** en el derivado **50**²² (Esquema 5, página 18) procede completamente en solución (Apéndice, anexo 7).

Posteriormente se exploró la reactividad fotoquímica del triacetato de longipineno **23**. Es así que 20 mg de cristales del triacetato **23** se disolvieron en 1 mL de CDCl_3 . La solución se colocó en un tubo de RMN, se burbujeó con flujo de nitrógeno y se irradió con luz UV $h\nu_{\text{uv}}$ durante 5 minutos. Transcurrido el tiempo de irradiación se

obtuvo el espectro de RMN de ^1H de la solución irradiada (Figura 10, trazo B) observándose las señales del producto reordenado **52**²², derivado de vulgarona A, confirmando que el fotoreordenamiento del triacetato **23** (Esquema 6, página 18) también procede completamente en solución (Apéndice, anexo 8).

5.2.1 Irradiación fotoquímica en estado sólido

Con esta información se llevó a cabo la irradiación en estado sólido del diacetato **21** al colocar 1 mg de cristales de diacetato **21**, previamente triturados, que se distribuyeron sobre un portaobjetos, se cubrieron con otro portaobjetos y se sometieron a irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ durante 10 minutos. El espectro de RMN de protón del sólido recuperado no mostró evidencia alguna de la transformación del diacetato **21**, observándose solo las señales del material de partida sin reaccionar. Debido a esto, 1 mg de cristales del diacetato **21** se irradió durante 30 minutos. El espectro de RMN de protón del de sólido recuperado mostró una mínima conversión (2%) del diacetato **21** en el derivado de vulgarona A **50** (Figura 9, trazo C) (Apéndice, anexo 9); transformación fotoquímica descrita en solución²⁸ (Esquema 5, página 18).

Posteriormente se llevó a cabo la irradiación en estado sólido del triacetato **23**, por lo que, en base en los resultados previos, se prepararon cinco muestras, cada una de 1 mg de cristales del triacetato **23** previamente triturados y distribuidos sobre la superficie de un portaobjetos que se cubrieron con otro portaobjetos y se sometieron a irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ por diferentes tiempos: 30, 60, 90, 120 y 240 minutos. Transcurrido el tiempo de irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ de los cristales del triacetato **23** las muestras recuperadas se sometieron a estudios de RMN de protón (Apéndice, anexos 10-14).

Los espectros de RMN de protón mostraron un avance progresivo de la reacción fotoquímica (Esquema 6, página 18) al incrementar el tiempo de irradiación de modo que después de 30 minutos de irradiación $h\nu_{\text{UV}}$, más de la mitad del compuesto de partida triacetato **23** (53%) se había reordenado en los cuatro fotoproductos **52-55**²⁹ previamente descritos de la irradiación del triacetato **23** en solución. En la tabla 6 se indica la relación en porcentaje de los cuatro fotoproductos **52-55**, determinada a partir de las integrales de la señal aislada de Me 13 característica de cada compuesto^{22,29} (Apéndice, Tabla 13). Así, después de 60 minutos de irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ la reacción había procedido casi por completo, con un pequeño remanente del compuesto de partida triacetato **23** (6%) (Figura 10, trazo C). Las irradiaciones $h\nu_{\text{UV}}$ por 90 y 120 minutos no mostraron cambios significativos, los porcentajes de los derivados reordenados son similares a los obtenidos en 60 minutos de irradiación (Tabla 6). Finalmente, después de irradiar durante 240 minutos ya no se observan señales del material de partida triacetato **23** sólo se encontraron señales pertenecientes a los derivados reordenados, indicando la completa transformación del triacetato **23**.

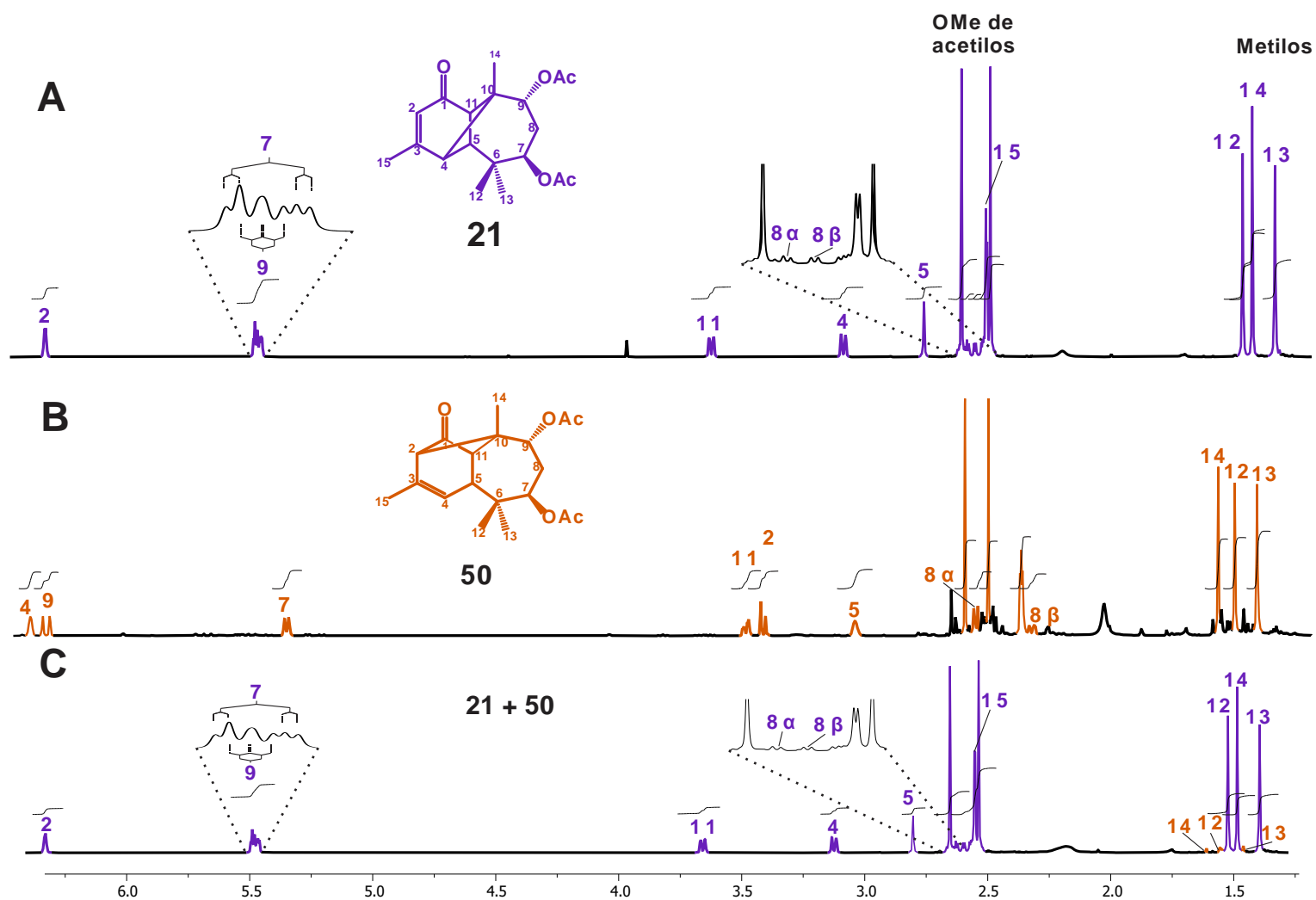


Figura 9. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) (trazo A); crudo de reacción de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ del diacetato **21** en solución durante 5 minutos (trazo B) y en estado sólido (cristales) durante 30 minutos (trazo C).

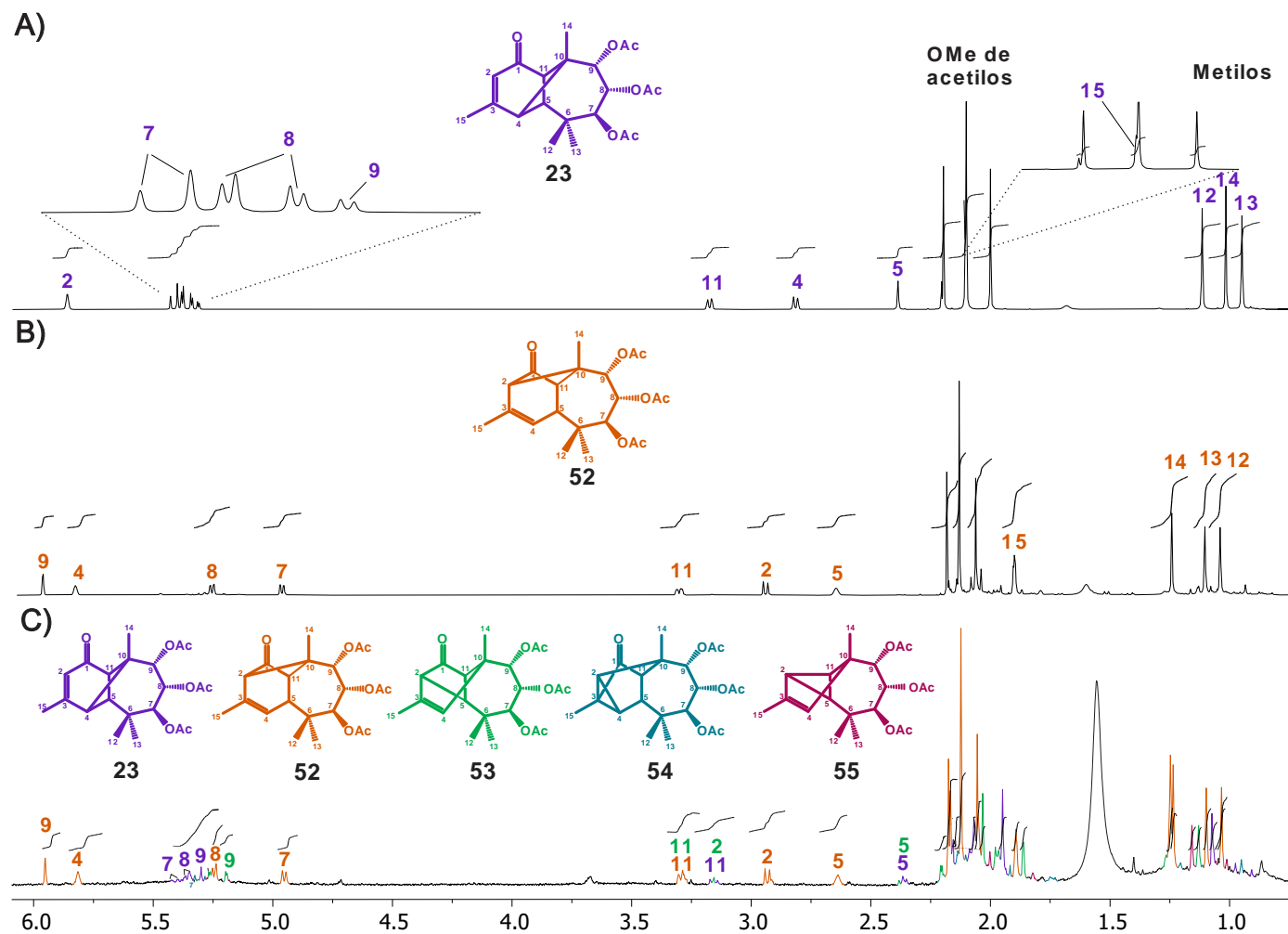


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de 7 β ,8 α ,9 α -triacetoxilongipin-2-en-1-ona (**23**) (trazo A); crudo de reacción de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ del triacetato **23** en solución durante 5 minutos (trazo B) y en estado sólido (cristales) durante 60 minutos (trazo C).

Es importante mencionar que después de 60 minutos de irradiación fue notoria la posible fundición de los cristales. Con base en los puntos de fusión descritos en la literatura²², es posible que el cambio de sólido a líquido se deba al avance de la reacción fotoquímica ya que la lámpara de mercurio de media presión que se usó irradia calor durante su funcionamiento y el pf del producto mayoritario **52** es menor que el del compuesto de partida triacetato **23**, y los demás fotoproductos **53-55** son aceites a temperatura ambiente (Tabla 7).²² Dicho esto, es posible que el incremento en la temperatura de la lámpara UV originara la fundición del compuesto **52** a medida que la reacción progresa. Por tanto, las irradiaciones por mayor tiempo se realizaron por periodos de 30 minutos de irradiación continua, dando un tiempo para que la lámpara de UV pudiera enfriarse antes de continuar la irradiación.

Tabla 6. Proporción relativa porcentual del material de partida triacetato **23** y los fotoproductos **52-55** determinada mediante RMN de ¹H de los crudos de irradiación $h\nu_{UV}$ del triacetato **23** en estado sólido a diferentes tiempos.

Compuesto	Tiempo de irradiación (min)				
	30	60	90	120	240
23	47%	6%	6%	6%	-
52	19%	36%	36%	35%	36%
53	15%	29%	27 %	28%	31%
54	4%	8%	10%	11 %	13%
55	15%	21%	21%	20%	20%

Tabla 7. Características físicas y puntos de fusión (pf) de los compuestos **23** y **52-55**.^{22,29}

Compuesto	Apariencia	Punto de fusión °C
23	Cristales blancos	166-167
52	Cristales blancos	130-131
53	Aceite incoloro	-
54	Aceite incoloro	-
55	Aceite ligeramente amarillo	-

En este punto resulta importante observar que la fototransformación con luz UV $h\nu_{uv}$ por 30 minutos del derivado triacetilado **23** en estado sólido procede más rápido (53%) que la reacción fotoquímica del correspondiente derivado diacetilado **21** (2%), siendo la única diferencia la funcionalización en C7, funcionalización ausente en el derivado diacetilado. Se propone que el grupo éster en C7 favorece que se adopte una conformación que permite el reordenamiento.

Posteriormente, se decidió explorar si la radiación UV procedente de la luz solar ($h\nu_{sol}$) puede promover las fotoreacciones en el longipineno **23**. Se prepararon 6 muestras de 1 mg siguiendo el mismo procedimiento descrito previamente, y se irradió cada una a diferentes tiempos: 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos. Transcurrido el tiempo de irradiación las muestras se sometieron a estudios de RMN de 1H (Apéndice, anexos 15-20).

Los espectros mostraron que la reacción fotoquímica (Esquema 6, página 18) procede también con luz solar (Tabla 8), pero más lentamente en comparación con las muestras irradiadas con la lámpara de mercurio de media presión ($h\nu_{uv}$) (Tabla 6). La irradiación ($h\nu_{sol}$) de 30 minutos mostró una conversión del 11% del triacetato **23** en los cuatro productos reordenados **52-55**²⁹, no muy alejada de la irradiación $h\nu_{sol}$ de 60 minutos que indicó una conversión del 17%. La irradiación $h\nu_{sol}$ de 90 minutos mostró una conversión del 42% del triacetato **23**, mientras que después de 120 minutos de irradiación $h\nu_{sol}$ más de la mitad del triacetato **23** (58%) se había transformado en los derivados reordenados. Finalmente, las dos últimas irradiaciones $h\nu_{sol}$ de 240 y 360 minutos arrojaron porcentajes de conversión del triacetato **23** muy similares 90% y 93%, respectivamente, indicando que después de 240 minutos de irradiación solar ya no hay un avance significativo en la fototransformación.

A diferencia de la irradiación con la lámpara de UV, la irradiación con luz solar no fundió los cristales en ningún tiempo de irradiación demostrando que la irradiación calórica del sol es baja, menor al punto de fusión del material de partida triacetato **23** y de los productos de reordenamiento.

En la figura **11** se muestra la evolución de la reacción fotoquímica con irradiación $h\nu_{uv}$ evidenciando la disminución del triacetato **23** conforme se incrementa el tiempo de irradiación, y a su vez el incremento progresivo en la formación de los fotoproductos reordenados **52-55**.

Tabla 8. Proporción relativa porcentual del material de partida triacetato **23** y los fotoproductos **52-55** determinada mediante RMN de ^1H , de los crudos de irradiación solar ($h\nu_{\text{sol}}$) del triacetato **23** en estado sólido a diferentes tiempos.

Compuesto	Tiempo de irradiación (min)					
	30	60	90	120	240	360
23	89%	83%	58%	42%	10%	7%
52	3%	5%	13%	19%	28%	27%
53	3%	5%	13%	17%	28%	30%
54	2%	2%	4%	5%	8%	8%
55	3%	5%	12%	17%	26%	28%

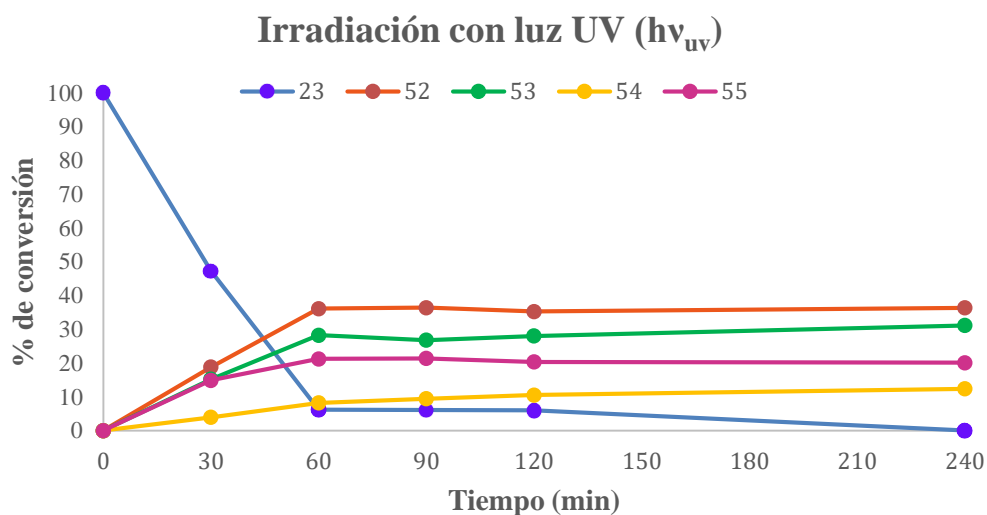


Figura 11. Gráfico de los porcentajes de conversión del triacetato **23** en los derivados reordenados **52-55** a diferentes tiempos de irradiación $h\nu_{\text{uv}}$.

Por su parte, las irradiaciones con luz solar ($h\nu_{\text{sol}}$) mostraron un tiempo óptimo mayor en comparación con la irradiación $h\nu_{\text{uv}}$. Si bien con $h\nu_{\text{sol}}$ la reacción fotoquímica avanzó progresivamente a partir de los 60 minutos, el tiempo óptimo se obtuvo hasta los 240 minutos, logrando una conversión total del 90% del triacetato **23**; a partir de este punto el avance de la reacción fue mínimo.

La energía emitida por el sol abarca longitudes de onda (λ) en toda la gama del espectro electromagnético, que van desde los rayos gamma hasta las ondas de

radio, sin embargo, esta radiación al pasar por la atmósfera de la Tierra sufre procesos de difusión y reflexión por las nubes, y de absorción por los gases (O_2 , O_3 , CO_2 , H_2O) y partículas en suspensión presentes en la misma. El ozono (O_3) presente en la atmósfera tiende a absorber la energía en la región UV, de tal forma que λ menores a 290 nm se absorben casi por completo en la atmósfera superior, mientras que la radiación en la región de 290 a 350 nm es menos absorbida y por lo tanto es la que principalmente pasa a la superficie de la Tierra.³¹

Debido a que la banda de absorción máxima para la cetona α,β -insaturada en el longipineno está alrededor de 254 nm se requiere mayor tiempo de irradiación solar para dar lugar a la fototransformación.

En la figura 12 se muestra el avance de la fotorreacción empleando irradiación solar ($h\nu_{sol}$), mostrando la disminución del triacetato **23** y aparición de los productos reordenados **52-55** en un tiempo más prolongado en comparación con la irradiación $h\nu_{uv}$.

La diferencia en los tiempos de reacción entre ambas fuentes de radiación UV puede deberse a la cantidad de energía “efectiva” que es emitida por cada fuente para llevar a cabo la reacción. A pesar de que ambas fuentes emiten radiación UV, debe tomarse en cuenta que la principal radiación emitida por el sol no corresponde a la λ necesaria para inducir el fotoreordenamiento, ya que, como se mencionó anteriormente, existen otros factores en la atmósfera que intervienen en la dispersión de la radiación solar que incide en la Tierra³¹. Por su parte, una lámpara de mercurio de media presión emite radiación directa a la muestra en la región UV en el rango de λ 200 a 600 nm.

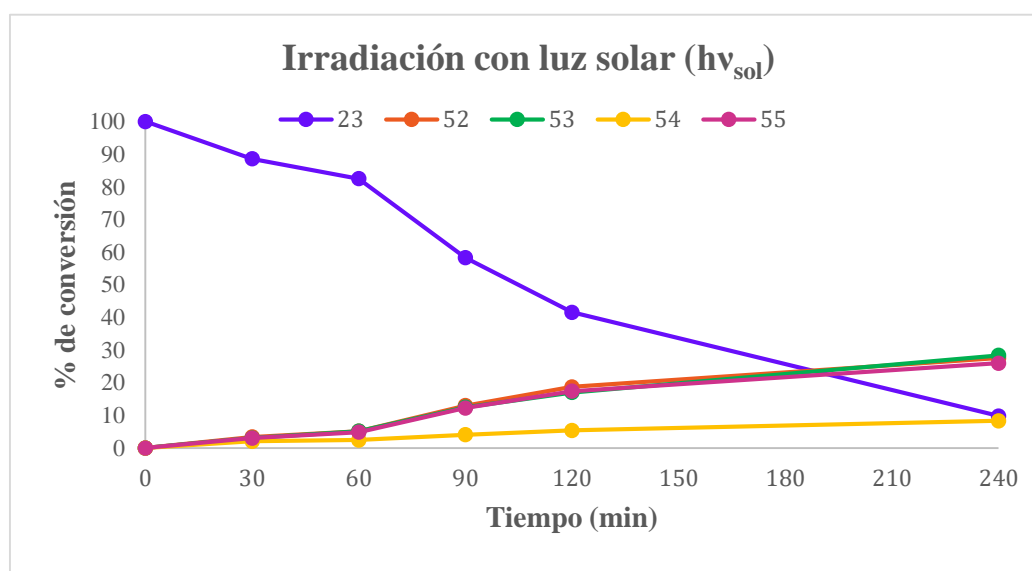


Figura 12. Gráfico de los porcentajes de conversión del triacetato **23** en los derivados reordenados **52-55** a diferentes tiempos de irradiación $h\nu_{sol}$.

5.3 Comparación de la reactividad fotoquímica del triacetato **23** en estado sólido y en solución

Los resultados obtenidos demuestran que la reactividad fotoquímica del triacetato **23** con luz UV se lleva a cabo tanto en solución como en estado sólido generando los cuatro productos reordenados **52-55**²⁹ (Esquema 6, página 18). En solución de ciclohexano usando una lámpara de mercurio de baja presión ($\lambda=254$ nm) la transformación completa del triacetato **23** procedió después de 5 minutos de irradiación²², mientras que en estado sólido ocurre en 60 minutos usando una lámpara de mercurio de media presión ($\lambda=200-600$ nm) y en 240 minutos con irradiación solar, con un poco de remanente de material de partida sin reaccionar 6% y 10%, respectivamente (Tabla 9). En este estudio la irradiación en solución del triacetato **23** se llevó a cabo en CDCl_3 usando una lámpara de mercurio de media presión ($\lambda=200-600$ nm) observándose también que la fototransformación del triacetato **23** procede en 5 minutos.

La tabla 9 compila la proporción en la que los fotoproductos **52-55** se generan a partir de la irradiación del triacetato **23** tanto en solución como en estado sólido con irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ y $h\nu_{\text{sol}}$. En solución después de 5 minutos de irradiación la relación entre los fotoproductos primarios **52:53** es 3:1 en ciclohexano^{22,29} y de 3.3:1 en CDCl_3 , mientras que en estado sólido es 1.2:1 al irradiar con la lámpara de UV y de 1:1 con luz solar. Con respecto a los fotoproductos secundarios, en solución de ciclohexano^{22,29} hay nula conversión del derivado **52** en el derivado **54** y en solución de CDCl_3 es del 7%, mientras que la transformación del derivado **53** en el derivado **55** es del 3% y del 13% respectivamente. En tanto que en estado sólido usando la lámpara de mercurio de media presión o luz solar la transformación del derivado **52** en el derivado **54** es del 8% en ambos casos, mientras que la transformación del derivado **53** en el derivado **55** se incrementa al 21% con $h\nu_{\text{UV}}$ y 26% con $h\nu_{\text{sol}}$.

Uno de los factores más importantes que afecta la cinética de una reacción es el estado de agregación en el que se lleva a cabo, lo que es evidente en los diferentes tiempos de reacción, de 5 minutos al llevarse a cabo en solución y, de 60 y 240 minutos al llevarse a cabo en estado sólido.

En solución, las moléculas se encuentran dispersas en el disolvente y la radiación UV interacciona de forma individual con cada molécula, en tanto que en estado sólido las moléculas se encuentran muy próximas entre sí compactadas en pequeños “cúmulos” formados durante el proceso de cristalización, mostrando que en estado sólido la interacción con la luz UV no es tan efectiva, es así que el proceso de trituración de los cristales previo a la irradiación de la muestra es un factor determinante en el avance de la reacción (Figura 13).

Tabla 9. Proporción relativa porcentual^a de los fotoproductos **52-55** a partir de la irradiación UV del triacetato **23** en solución y en estado sólido.

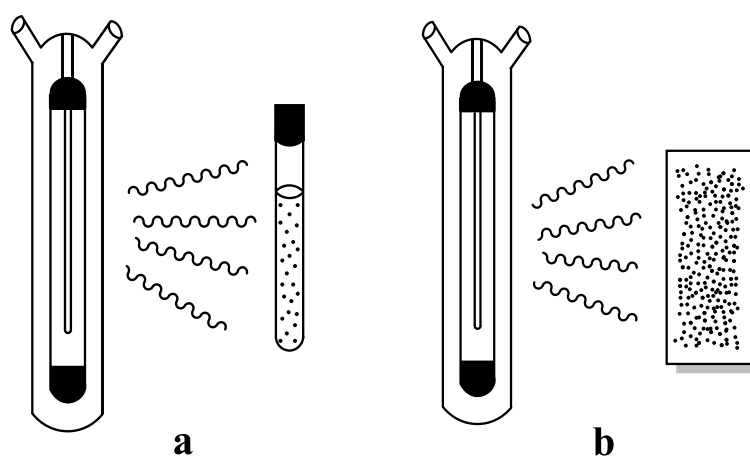
Compuesto	En solución		En estado sólido	
	de ciclohexano 5 minutos ^{b, 22}	de CDCl ₃ 5 minutos ^c	60 minutos ^c	240 minutos ^d
23	-	6 %	6 %	10 %
52	72 %	57 %	36 %	28 %
53	24 %	17 %	29 %	28 %
54	-	7 %	8 %	8 %
55	3 %	13 %	21 %	26 %

^a Obtenidos mediante RMN de ¹H a 400 MHz a partir de la integral de la señal simple de Me13 de cada fotoproducto.

^b Lámpara de mercurio de baja presión ($\lambda=254$ nm)

^c Lámpara de mercurio de media presión ($\lambda=200-600$ nm)

^d Luz solar

**Figura 13.** Representación de la irradiación (a) en solución y (b) en estado sólido.

5.4 Influencia del disolvente durante la irradiación

En el estudio previo de la reactividad fotoquímica descrita para el triacetato **23** en disolución de ciclohexano (30 mg/30 mL)²² se indicó su completa transformación después de 5 minutos de irradiación UV.

Durante este trabajo la reactividad fotoquímica del triacetato **23** en solución (20 mg/mL) se llevó a cabo en CDCl₃ obteniendo resultados similares, ya que después de 5 minutos de irradiación se observó solo 6% del triacetato **23** sin reaccionar.

En este trabajo para la elección del disolvente se consideró la solubilidad del compuesto a irradiar triacetato **23** y la longitud de onda de absorción del disolvente de modo que sea transparente en la región de absorción del triacetato **23**. Así también, se decidió utilizar cloroformo deuterado para facilitar el análisis inmediato en RMN de protón, esto considerando que es un disolvente de mediana polaridad. Con la finalidad de determinar si el disolvente influye en la reactividad fotoquímica del triacetato **23** se decidió llevar a cabo la reacción en acetonitrilo deuterado. Así, la irradiación $h\nu_{uv}$ del triacetato **23** disuelto en CD_3CN (5 mg/mL) se llevó a cabo durante 5 minutos. El espectro de RMN de protón de la disolución irradiada (Figura 14, trazo B) mostró que la conversión del triacetato **23** en el producto principal **52** procedió en 28%, mientras que el espectro de RMN de protón de la irradiación $h\nu_{uv}$ en $CDCl_3$ por 5 minutos (Figura 14, trazo A) mostró al derivado **52** en 57% con un remanente del compuesto de partida triacetato **23** del 6% (Tabla 9). La solución del triacetato **23** en CD_3CN se continuó irradiando y monitoreando por periodos de 5 minutos hasta un tiempo de 25 minutos observándose un avance gradual en la formación del derivado **52** (Tabla 10).

Tabla 10. Seguimiento de la transformación fotoquímica del triacetato **23** en el fotoproducto **52** en solución de CD_3CN .^a

Fotoproducto	Tiempo de irradiación $h\nu_{uv}$				
	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min
52	28 %	54 %	65 %	75 %	76 %

^a Determinada mediante RMN de protón.

A diferencia de lo observado en $CDCl_3$, la fotorreacción en CD_3CN mostró que es necesario irradiar la muestra durante un mayor tiempo logrando el mayor porcentaje de transformación de 75% a los 20 minutos de irradiación (Figura 14, trazo C). A los 25 minutos de irradiación el espectro de RMN de 1H mostró prácticamente el mismo porcentaje de conversión (76%). Es importante señalar que en solución de CD_3CN no se observa la formación de los otros fotoproductos.

Con base en estos resultados y a partir de los datos obtenidos de los espectros ultravioleta (longitudes de onda de absorción máxima (λ_{max}) y correspondiente absorptividad molar (ϵ)) del triacetato **23** en ambos disolventes (Tabla 11), se propone que la naturaleza del disolvente afecta el tiempo de reacción y el comportamiento fotoquímico del triacetato **23** como resultado de las interacciones soluto-disolvente, que originan cambios en la conformación de la molécula

evitando una correcta disposición de los orbitales para que el reordenamiento se lleve a cabo. Los datos de la tabla 11 apoyan la propuesta ya que el desplazamiento batocrómico (a mayor longitud de onda) de las $\lambda_{\text{máx}}$ del triacetato **23** en acetonitrilo- d_3 evidenciaron la interacción del cromóforo enona en el disolvente más polar.

Tabla 11. Longitudes de onda máxima de absorción UV ($\lambda_{\text{máx}}$) y absorptividad molar (ϵ) del triacetato **23** en acetonitrilo- d_3 ^a y cloroformo- d_3 ^a.

Disolvente	$\lambda_{\text{máx}}$ (ϵ)	$\lambda_{\text{máx}}$ (ϵ)
acetonitrilo- d_3	262 nm (253)	312 nm (158)
cloroformo- d_3	258 nm (429)	309 nm (222)

^a $c = 0.15$

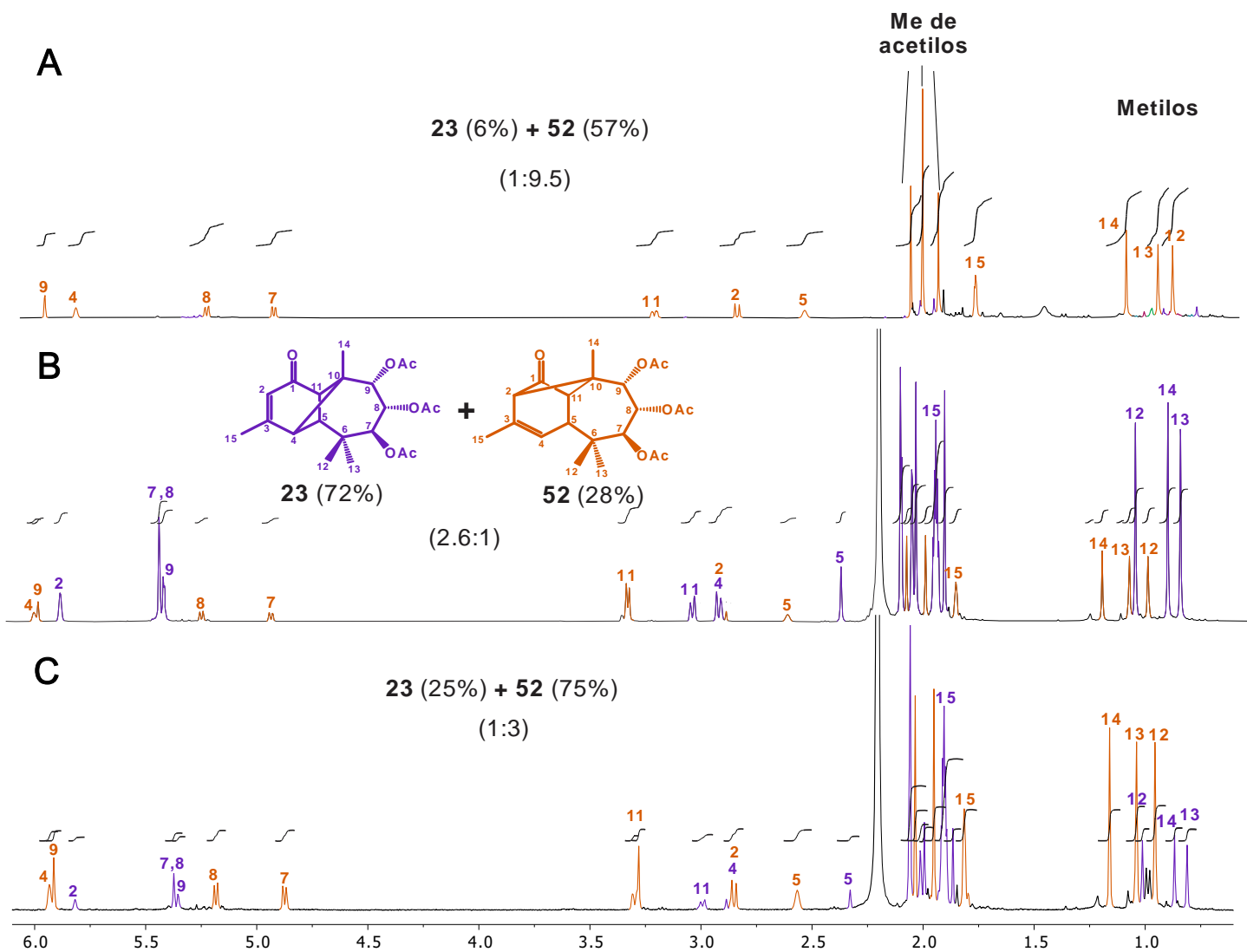


Figura 14. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ del triacetato **23** en CDCl_3 durante 5 minutos (trazo A) y en CD_3CN durante 5 minutos (trazo B) y 20 minutos (trazo C).

5.5 Reactividad fotoquímica del triacetato **23** vía estado triplete

La reactividad fotoquímica en solución de longipinetriolona **23** se propone que procede mediante un mecanismo por radicales libres, es decir, mediante un estado triplete (Esquema 7, página 19).²⁹

Para corroborar dicha propuesta una solución de 5 mg del triacetato **23** en 1 mL de CDCl_3 se colocó en un tubo de RMN y se burbujeó con aire (oxígeno) durante 3 minutos. Posteriormente, la solución se irradió con una lámpara de mercurio de media presión ($h\nu_{\text{uv}}$) durante 5 minutos. El espectro de RMN de ^1H de la solución irradiada mostró una mínima conversión del triacetato **23** en el derivado **52** (1.3%) como se muestra en la figura 16, trazo B. Este resultado contrasta con la irradiación $h\nu_{\text{uv}}$ durante 5 minutos de la solución del triacetato **23** (5 mg/mL) en CDCl_3 que previamente se burbujeó con nitrógeno gas durante 3 minutos; en ausencia de oxígeno la conversión del triacetato **23** procede en 94% en los fotoproductos **52-55** (Tabla 9), en donde el compuesto **52** está presente en 57% (Figura 16, trazo A).

El O_2 en su estado fundamental se encuentra en un estado triplete paramagnético con dos electrones desapareados (Figura 15). Esta configuración electrónica le permite reaccionar fácilmente con otras moléculas con electrones desapareados, tales como los radicales libres. Estos experimentos confirman que el fotoreordenamiento del triacetato **23** procede mediante un estado triplete; la presencia de oxígeno resulta en una “trampa de radicales libres” imposibilitando que la reacción se lleve a cabo.

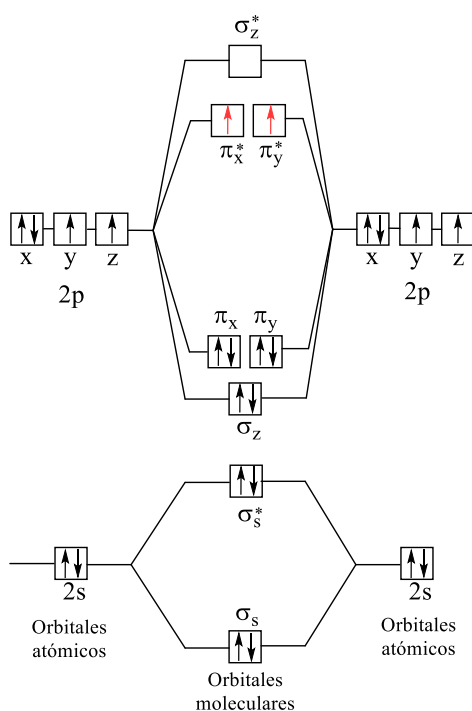


Figura 15. Diagrama de orbitales moleculares para la molécula de O_2 .

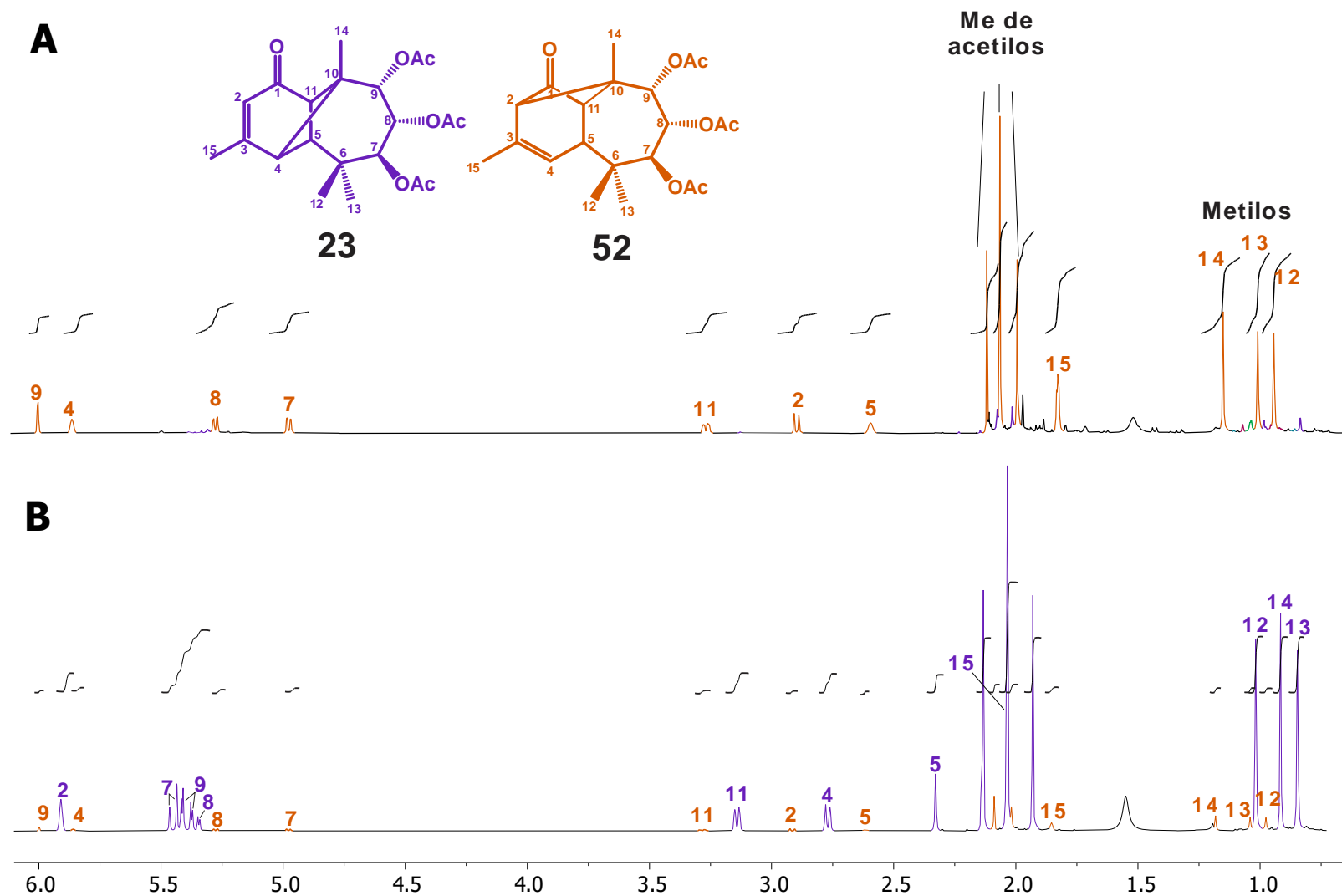


Figura 16. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de los crudos de irradiación del triacetato **23** con luz UV ($h\nu_{\text{UV}}$) durante 5 minutos en ausencia de oxígeno (trazo A) y en presencia de alta concentración de oxígeno (trazo B).

6. CONCLUSIONES

A partir del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata* se aisló una mezcla de triésteres de longipinano a partir de la cual se logró obtener en cuatro pasos de reacción (hirólisis alcalina, acetilación, bromación y deshidrobromación) 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona **23** como pequeños cristales blancos en forma de rosetas. Asimismo, a partir de las raíces de *Stevia salicifolia* se aisló una mezcla de diésteres de longipineno que mediante reacciones de hidrólisis alcalina y acetilación permitió obtener 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona **21** como pequeños cristales blancos.

La transformación fotoquímica del triacetato de longipineno (**23**) en el derivado de vulgarona A (**52**) procedió completamente en solución de CDCl₃ después de irradiarse con luz UV durante 5 minutos empleando una lámpara de arco de mercurio de media presión (h_{vuv}). El fotoreordenamiento del análogo diacetilado **21** en el correspondiente derivado **50** también procedió completamente en solución de CDCl₃ bajo las mismas condiciones.

Por su parte, el estudio de la reactividad fotoquímica del diacetato de longipineno **21** en estado sólido (cristales) usando una lámpara de arco de mercurio de media presión e irradiando durante 30 minutos mostró una conversión mínima del 2% en el derivado de vulgarona A **50**. En contraste, la irradiación fotoquímica de cristales del triacetato **23** bajo las mismas condiciones evidenció una transformación del 53% del triacetato **23** en los productos reordenados **52-55**. Dada la gran diferencia en el porcentaje de transformación del diacetato **21** (2%) y triacetato **23** (53%) en 30 minutos de irradiación h_{vuv} y siendo la única diferencia la funcionalización en C7, se propone que el grupo éster en dicha posición favorece una mejor conformación que permite llevar a cabo el reordenamiento. La irradiación del triacetato **23** se continuó y se encontró un tiempo óptimo de irradiación h_{vuv} de 60 minutos con una transformación en los derivados reordenados **52-55** del 94%.

Por otra parte, el estudio de la reactividad fotoquímica en estado sólido del triacetato **23** inducida por radiación solar se logró en un tiempo óptimo de 4 h con una conversión en los derivados reordenados **52-55** del 90%. La dispersión de la luz solar por la atmósfera origina diferencias en las intensidades de radiación efectiva emitidas por ambas fuentes de radiación afectando el número de moléculas activadas para llevar a cabo la fotorreacción, lo que puede explicar la diferencia entre las cinéticas al llevar a cabo el reordenamiento con radiación UV (h_{vuv}) y radiación solar (h_{sol}).

Los resultados obtenidos demostraron que la reactividad fotoquímica del triacetato **23** en solución también procede en estado sólido y que en ambos casos se

obtuvieron los mismos cuatro productos reordenados **52-55**. Sin embargo, se obtuvo diferente relación entre los productos primarios **52** y **53**; en solución fue de 3:1 mientras que en estado sólido fue de 1:1.

Otro factor que influyó importantemente en la cinética del fotoreordenamiento es el estado de agregación en el que se llevó a cabo la reacción, que procede más rápido en solución indicando que la absorción de la luz es más eficiente, mientras que en estado sólido las moléculas se encuentran compactadas en pequeños “cúmulos” impidiendo irradiar a todas de forma efectiva, de modo que el tamaño de cristal tiene una influencia significativa en el tiempo de irradiación requerida para que culmine la fotorreacción.

Otro punto importante abarcado durante esta investigación fue el estudio de la influencia del disolvente en la reacción fotoquímica. Se comprobó que existe una influencia significativa de la naturaleza del disolvente, en el tiempo de reacción y el comportamiento fotoquímico del triacetato de longipineno **23**. El fotoreordenamiento en solución de CDCl_3 culminó en 5 minutos con una transformación de 94% del triacetato **23** en los productos reordenados **52-55**, mientras que en solución de CD_3CN en un tiempo de irradiación de 20 minutos se logró una conversión de 75% del triacetato **23** en el producto mayoritario **52**. Estos distintos tiempos de irradiación y resultados se puede deber a la diferente de polaridad de los disolventes y a las interacciones soluto-disolvente que pueden originar cambios en la conformación de la molécula que no favorecen las transformaciones fotoquímicas, lo cual se confirmó al obtener los espectros ultravioleta del triacetato **23** en CDCl_3 (258 nm, $\epsilon= 429$; 309 nm, $\epsilon= 222$) y en CD_3CN (262 nm, $\epsilon= 253$; 312 nm, $\epsilon= 158$) y observar un ligero desplazamiento batocrómico de la banda de absorción en el espectro de **23** en CD_3CN .

Adicionalmente, mediante una prueba de desactivación del estado triplete al usar oxígeno como “trampa de radicales libres” se comprobó que el fotoreordenamiento del triacetato **23** en solución se lleva a cabo vía radicales libres. La solución clorofórmica del triacetato **23** se oxigenó previamente y cuando se irradió el reordenamiento fotoquímico no procedió.

En este estudio se comprobó que el triacetato **23** en estado sólido (cristales) se reordena fotoquímicamente, por lo que al tratarse de un compuesto con potencial actividad farmacológica se recomienda que los derivados de longipineno del tipo del triacetato **23** se almacenen en estado sólido en frascos ámbar para protegerlos de la luz solar y se marquen como compuestos fotosensibles para evitar su exposición a fuentes de irradiación UV, con la finalidad de mantener su integridad estructural.

La síntesis de los productos fotoquímicos principales **52** y **53** a partir de la irradiación con luz solar del triacetato **23** corresponde a una metodología de química verde al usar una fuente de energía alterna (sol) y llevarse a cabo en ausencia de disolventes. Así también, dicha transformación fotoquímica podría ser de interés en el desarrollo de protectores solares.

7. PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

La cromatografía analítica de capa fina se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con un indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de RMN de protón se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro BRUKER trabajando a 400 MHz empleando CDCl₃ y CD₃CN como disolventes. Los desplazamientos químicos se dan en ppm considerando TMS como referencia interna.

Para la irradiación con luz UV se usó una lámpara de arco de mercurio de media presión ($h\nu_{uv}$) contenida en una camisa de cuarzo de 45 mm de diámetro exterior y 380 mm de longitud, que abarca $\lambda=200-600$ nm incluida en el reactor fotoquímico marca ACE GLASS alimentado por una fuente de poder de 450 W de potencia, 100-125 v y 60 Hz. La irradiación con luz solar se llevó a cabo al aire libre en días soleados a temperatura ambiente y presión atmosférica (T : 18 - 21 °C, P : 0.998 - 1.003 atm).

7.1 Obtención de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (23)

Recolección de la especie vegetal

La recolección de *Stevia serrata* se realizó el 09 de septiembre del año 2002 en la Calera, Michoacán. La planta se dejó secar a la sombra, con el propósito de conservarla durante más tiempo con las mismas propiedades y principios activos, para posteriormente molerla y almacenarla.

Extracción de la mezcla de triésteres de longipinano 16

La extracción se realizó colocando 1 Kg de raíces secas y molidas de *Stevia serrata* con hexano en cantidad suficiente para cubrirla y se calentó bajo reflujo por 4 h (Figura 17a). El extracto hexánico se filtró a gravedad y el disolvente se evaporó a sequedad en el rotavapor (P : 335 mbar y T : 40 °C). Este procedimiento se repitió cuatro veces obteniendo un residuo de color amarillo claro translúcido que se disolvió en MeOH y se colocó en refrigeración durante 24 h. Transcurrido ese tiempo, se logró la precipitación de compuestos triterpénicos (Figura 17b) que

posteriormente se filtraron a gravedad. Este procedimiento se repitió hasta la nula precipitación de sólido.

El extracto libre de precipitado se evaporó en el rotavapor (P :380 mbar y T :60 °C) obteniendo el extracto hexánico como un líquido altamente viscoso de tonalidad amarillo-verdosa (Figura 17c) correspondiente a una mezcla de triésteres de longipinano. La extracción se realizó en dos lotes de 1 Kg de raíces secas y molidas obteniendo 16.1 g de extracto hexánico de la primera extracción y 13.8 g de la segunda.

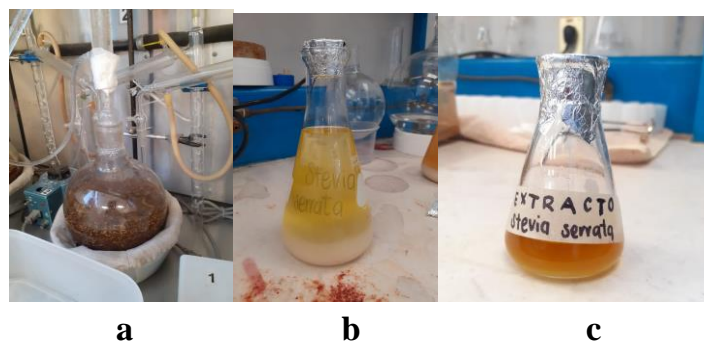
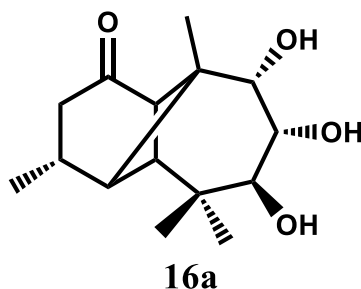


Figura 17. Extracción bajo reflujo (a), precipitación de triterpenos (b) y extracto hexánico de las raíces secas y molidas de *Stevia serrata* (c).

Hidrólisis del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata* para obtener 7 β ,8 α ,9 α -trihidroxi-longipinan-1-ona (**16a**)



Una solución de 4 g de extracto hexánico en 80 mL de MeOH se hizo reaccionar con una solución de 4 g de KOH disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h (Figura 18a). Finalizado el tiempo de reflujo, el MeOH se evaporó en el rotavapor (P : 335 mbar y T : 45 °C), el residuo se extrajo con AcOEt (250 mL) y se lavó con H₂O (6 x 30 mL) (Figura 18b). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró (Figura 18c) y el disolvente se evaporó en el rotavapor (P : 240 mbar y T : 45 °C) permitiendo obtener el crudo de reacción correspondiente al triol **16a** como un líquido viscoso de tonalidad café-anaranjado (Figura 18d). La hidrólisis del total del extracto hexánico (29.9 g) se logró en siete lotes de reacción con rendimiento promedio de 62% (Tabla 12).

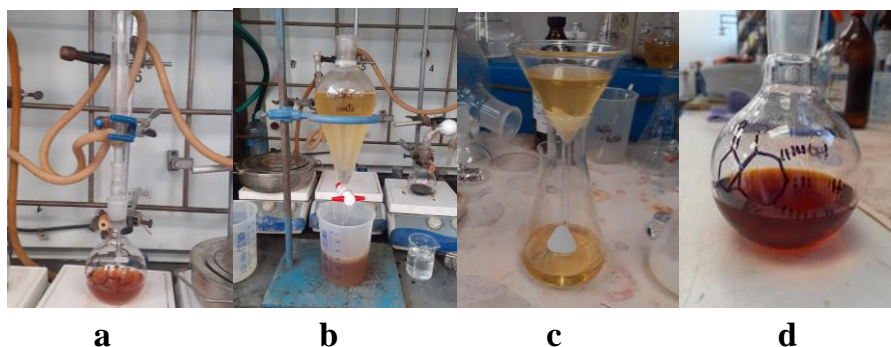
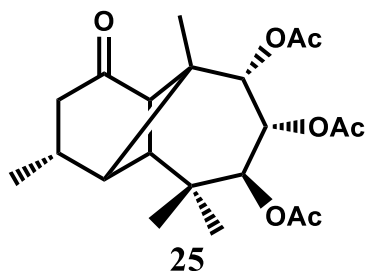


Figura 18. Reacción de hidrólisis básica bajo reflujo para obtener 7 β ,8 α ,9 α -trihidroxi-longipinan-1-ona (**16a**) (a), extracción de **16a** con AcOEt y lavados con agua (b), filtración del Na₂SO₄ anhidro (c), producto crudo recuperado (d).

Tabla 12. Rendimiento por lote y rendimiento promedio de la hidrólisis del extracto hexánico de las raíces de *Stevia serrata*.

Lote	Extracto hexánico (g)	longipinatriol (16a) (crudo de reacción) (g)	Rendimiento (%)
1	3.9150	1.3386	66.35
2	3.9105	1.2267	60.87
3	4.0187	1.3067	63.09
4	3.6309	0.9475	50.64
5	4.0152	1.3504	65.26
6	4.0175	1.3977	67.51
7	5.1278	1.6845	63.74
Rendimiento promedio			62.5 %

Acetilación de 7 β ,8 α ,9 α -trihidroxi-longipinan-1-ona (16a**) para obtener 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxi-longipinan-1-ona (**25**)**

Una solución del crudo de hidrólisis (**16a**) (3.87 g) en piridina (19.5 mL) se trató con anhídrido acético (19.5 mL). La mezcla de reacción se calentó en baño de vapor durante 3 h (Figura 19a). Finalizado el tiempo de reacción, la mezcla se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con H₂O (1 x 30 mL), con solución de HCl al 10% (2 x 30 mL), con H₂O (1 x 30 mL), con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 30 mL) y con H₂O (1 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad en el rotavapor (*P*: 240 mbar y *T*: 45 °C) obteniendo un líquido de tonalidad amarilla. Siguiendo el mismo procedimiento, un segundo lote de reacción de **16a** (5.38 g) en piridina (27.0 mL) se trató con anhídrido acético (27.0 mL) (Tabla 13). Posteriormente, el residuo se cristalizó de acetona-hexano obteniéndose de ambos lotes 1.1291 g de **25** (8% de rendimiento) como cristales blancos en forma de agujas (Figura 19b).

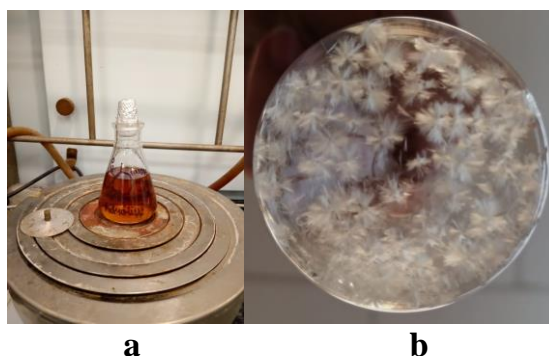
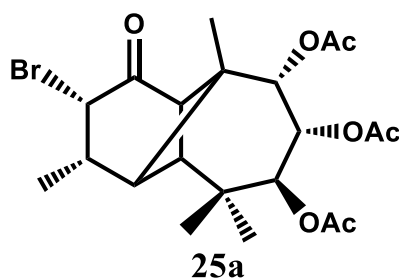


Figura 19. Reacción de acetilación bajo calentamiento en baño de vapor (a) y cristales obtenidos de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxi-longipinan-1-ona (**25**) (b).

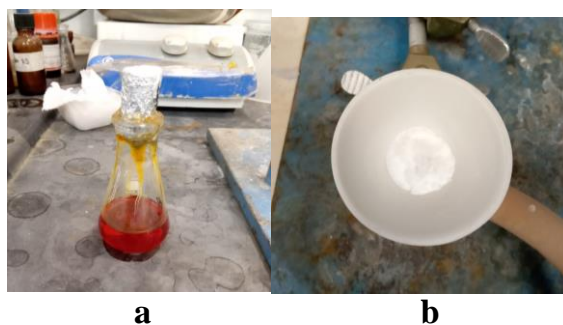
Para su cristalización, con base en su polaridad, el longipinatriol triacetilado **25** se disolvió en acetona que es un disolvente polar. La solución se calentó en baño de vapor para evaporar gradualmente la acetona e ir adicionando hexano, un disolvente no polar, en el cual el derivado triacetilado es insoluble favoreciendo su cristalización.

Tabla 13. Rendimiento por lote y rendimiento promedio de la acetilación del crudo de hidrólisis (**16a**) para obtener **25**.

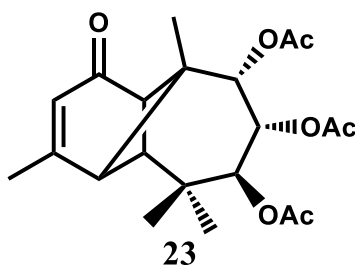
Lote	Crudo de hidrólisis (16a) (g)	Cristales de 25 (g)	Rendimiento (%)
1	3.8709	0.4953	8.71
2	5.3801	0.6338	8.01
Rendimiento promedio			8.36 %

Bromación de 7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipinan-1-ona (25**) para obtener 2 β -bromo-7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipinan-1-ona (**25a**)**

Una solución de **25** (1.0 g) en AcOH glacial (8.3 mL) se hizo reaccionar con Br₂ (0.83 mL) a temperatura ambiente durante 96 h (Figura 20a). Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se extrajo con AcOEt y se lavó con H₂O (1 x 30 mL), con solución acuosa saturada de NaHSO₃ (1 x 30 mL), con H₂O (1 x 30 mL), con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 30 mL) y con H₂O (1 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el disolvente se evaporó a sequedad (*P*: 240 mbar y *T*: 45 °C). El residuo se cristalizó de acetona-metanol obteniendo 596 mg del derivado α -bromado **25a** (50% de rendimiento) como cristales blancos en forma de pequeñas agujas (Figura 20b).

**Figura 20.** Reacción de bromación a temperatura ambiente (a), y filtración de cristales obtenidos de 2 β -bromo-7 β ,8 α ,9 α -triacetiloxilongipinan-1-ona (**25a**) (b).

Deshidrobromación de 2β-bromo-7β,8α,9α-triacetiloxilongipinan-1-ona (**25a**) para obtener 7β,8α,9α-triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**)



Una solución del derivado α-bromado **25a** (450 mg) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (4.5 mL) se trató con LiCl (270 mg) y LiCO₃ (370 mg) bajo reflujo durante 75 minutos (Figura 21a). Posteriormente se destilaron 3 mL de DMF y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (250 mL), la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad (*P*: 240 mbar y *T*: 45 °C). El producto se cristalizó de EtOH obteniendo 182.5 mg de 7β,8α,9α-triacetiloxilongipin-2-en-1-ona **23** (49% de rendimiento) como pequeños cristales blancos en forma de roseta (Figura 21b).

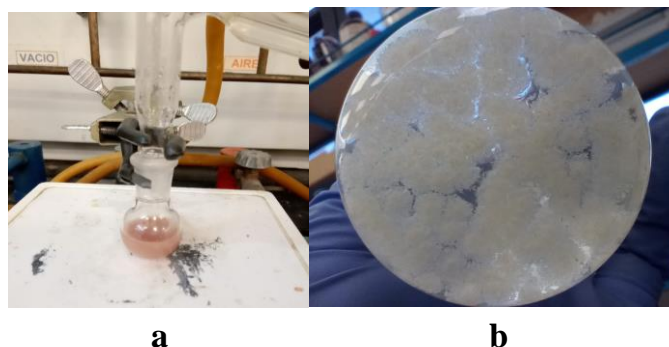


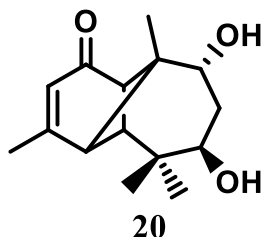
Figura 21. Reacción de deshidrobromación bajo reflujo (a), y cristales obtenidos de 7β,8α,9α-triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**).

7.2 Obtención de 7β,9α-diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**)

Recolección de la especie vegetal y extracción de la mezcla de diésteres de longipineno **6**

La obtención del extracto hexánico se realizó siguiendo la misma metodología descrita anteriormente para el análogo triacetilado **23**, a partir de 1 Kg de raíces secas y molidas de *Stevia salicifolia*, colectada el 09 de septiembre de 2002 en el estado de Michoacán. La posterior precipitación de compuestos triterpénicos en MeOH frío permitió la obtención de 15.35 g de extracto correspondiente a una mezcla de diésteres de longipineno (**6**) como un líquido viscoso de tonalidad chedrón.

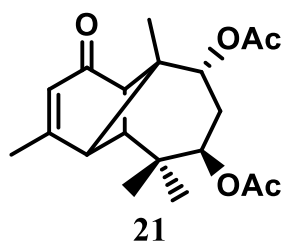
Hidrólisis del extracto hexánico de las raíces de *Stevia salicifolia* para obtener 7 β ,9 α -dihidroxiolongipin-2-en-1-ona (**20**)



Una solución de 4 g de extracto hexánico disueltos en MeOH (22 mL) en mezcla con KOH (4 g) disueltos en la mínima cantidad de agua, se calentó bajo reflujo durante 30 minutos.

Siguiendo el procedimiento de extracción para **16a**, a partir de los 15.3472 g de extracto hexánico de *S. salicifolia* se obtuvieron 3.5695 g del crudo de hidrólisis (26% de rendimiento) como un aceite amarillo. Posteriormente, el residuo se disolvió en CHCl₃ y se colocó en el congelador para favorecer su cristalización. La solución se filtró a vacío obteniendo 0.7237 g del diol **20** (20.28% de rendimiento) como un sólido amorfo ligeramente amarillo. Posteriormente, las aguas madres recuperadas se separaron mediante cromatografía en columna usando sílica gel eluyendo con hexano-AcOEt (1:1 v/v) y después con AcOEt. El seguimiento mediante ccf mostró que el diol **20** se colectó en las fracciones de AcOEt, permitiendo obtener 0.2646 g de **20** (7.41% de rendimiento).

Acetilación de 7 β ,9 α -dihidroxiolongipin-2-en-1-ona (**20**) para obtener 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**)



Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **25**, una solución de **20** (0.8 g) disueltos en piridina (4.0 mL) se hizo reaccionar con Ac₂O (4.0 mL). El compuesto se cristalizó de acetona-hexano permitiendo obtener 62.3 mg de 7 β ,9 α -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) (6% de rendimiento) como pequeños cristales blancos.

7.3 Irradiación con luz UV del diacetato **21** y tricetato **23** en solución usando una lámpara de mercurio de media presión

Una solución de 20 mg del triacetato **23** o diacetato **21** en 1 mL de CDCl₃, se colocó en un tubo para espectroscopia de RMN, la solución se burbujeó durante 3

minutos con flujo de nitrógeno introduciendo una aguja hasta el fondo del tubo para lograr un burbujeo regulado y constante, se tapó y se irradió durante 5 minutos con la lámpara UV de media presión. Posteriormente, se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de ^1H que se asignaron con base en las señales características descritas en la literatura para los longipinenos diacetilado **21** y triacetilado **23** y los fotoproductos **52-55**^{22,29} (Tabla 14, Apéndice). La relación en la obtención de los fotoproductos y del material de partida se determinó a partir de la integral de la señal simple del metilo 13 de cada compuesto.

La irradiación en solución del triacetato **23** en CD_3CN (5 mg/mL) se llevó a cabo siguiendo la misma metodología ya descrita en CDCl_3 . El seguimiento de la reacción se hizo en cinco periodos de 5 minutos hasta el tiempo total de 25 minutos obteniendo los correspondientes espectros de RMN de protón de cada periodo de irradiación (Tabla 10, página 35).

7.4 Irradiación con luz UV del triacetato **23** en estado sólido (cristales)

Los cristales del triacetato **23** (1 mg) se trituraron hasta lograr un polvo y se distribuyeron en una capa fina, lo más homogéneamente posible, entre dos portaobjetos (Figura 22a) que se sujetaron en los extremos con broches y se colocó de forma vertical frente a la lámpara de UV aproximadamente a 8 cm de distancia. Posteriormente, la muestra se irradió durante diferentes periodos 30, 60, 90, 120 y 240 minutos (Figura 22b).

Transcurrido cada tiempo de irradiación, la muestra correspondiente se disolvió en CDCl_3 y se obtuvo su espectro de RMN de protón. El análisis de los espectros de RMN de protón permitió determinar la relación entre el material de partida triacetato **23** y los fotoproductos **52-55** (Tabla 6, página 29) a partir de la señal de Me13 de cada compuesto (Tabla 14, Apéndice).

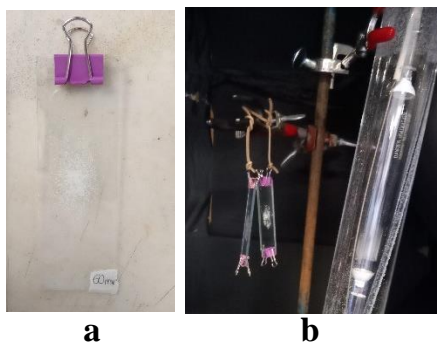


Figura 22. Cristales del triacetato **23** triturados, colocados entre dos portaobjetos (a), suspendidos frente a la lámpara de luz UV (b).

7.5 Irradiación con luz UV del diacetato 21 en estado sólido (cristales)

Siguiendo el procedimiento descrito para la irradiación en estado sólido del triacetato **23**, dos muestras de 1 mg del diacetato **21** se irradiaron durante 10 y 30 minutos respectivamente. Transcurrido el tiempo de irradiación, las muestras se disolvieron en CDCl_3 y se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de ^1H . El estudio evidenció un pequeño avance de la fotorreacción de apenas el 2% en 30 minutos de irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ con una relación 49:1 de los compuestos **21** y **50** respectivamente (Apéndice, anexo 9).

7.6 Irradiación con luz solar del triacetato 23 en estado sólido (cristales)

Se prepararon seis muestras del triacetato **23** (1 mg cada una) de acuerdo a la metodología descrita en 7.4, se colocaron bajo la luz solar a distintos tiempos de irradiación: 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos a temperatura ambiente y presión atmosférica (T : 18 - 21 °C, P : 0.998 - 1.003 atm) a 2400 m sobre el nivel del mar, de acuerdo a los datos reportados para los días en los que se realizaron las irradiaciones.

Transcurrido los tiempos de irradiación, las muestras se recuperaron en CDCl_3 y se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de protón (Apéndice, anexos 10-14). Los resultados del análisis de los espectros se llevaron a cabo de acuerdo al punto 7.4 y se incluyen en la tabla 8 de la página 30.

7.7 Irradiación con luz UV del triacetato 23 en ambiente de O_2

Una muestra (5 mg) del triacetato **23** disuelta en CDCl_3 (1 mL) se colocó en un tubo para RMN, se burbujeó con flujo de aire (oxígeno) durante 3 minutos y se irradió durante 5 minutos usando la lámpara UV de mercurio de media presión. Una segunda muestra (5 mg) del triacetato **23** en CDCl_3 (1 mL) se colocó en un tubo para RMN, se burbujeó con nitrógeno durante 3 minutos y se irradió durante 5 minutos. Transcurrido el tiempo de irradiación se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de protón.

8. REFERENCIAS

1. Ávila-Zárraga, J. G. (2009). Síntesis fotoquímica mediante luz solar. *Educación Química, Revistas UNAM*, Vol. 20 (4), 426-432. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/54455>
2. Arnold, D. R., Baird, N. C., Bolton, J. R., Brand, J. C., Jacobs, P. W., & Ware, W. (1974). *Photochemistry An Introduction*. New York and London: Academic Press, Inc.
3. Carey, F. A. (2006). *Química orgánica* (sexta ed.). McGraw-Hill. México.
4. Maron, S. H., & Prutton, C. F. (2002). *Fundamentos de fisicoquímica*. Limusa. México.
5. Gómez-Lara, I. (2005). Fotoquímica molecular. En *Estudio ab initio de mecanismos de reacción en sistemas moleculares fotosensibles*, 13-34. Departamento de Química, Física e Inorgánica. Universitat Rovira i Virgili. Obtenido de <http://www.tdx.cat/TDX-0322106-125205>
6. Gary, C. D. (2009). *Química Analítica* (Sexta ed.). McGraw Hill. México.
7. Castellan, G. W. (1998). *Fisicoquímica* (Segunda ed.). Pearson. México.
8. Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2014). *Fundamentos de Química Analítica* (Novena ed.). CENGAGE Learning. México.
9. Dewick, P. M. (2009). *Medicinal Natural Products a Biosynthetic Approach* (Tercera ed.). Wiley. Inglaterra.
10. Morales-Belmont, L. (1988). *Contribución al estudio fitoquímico del género Stevia*. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.
11. Chacon, P. A. (2018). *Transformations de terpénoïdes : 1. Réarrangements moléculai res et réactions d'oxydation de dérivés du longipinène, 2. Hémissynthèse de labdanes diterpénoïdes*. Universidad de Bordeaux.
12. Ruiz-Ferrer, C. (2021). *Reordenamientos moleculares en derivados de longipineno funcionalizados en los metilos geminales*. Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo.
13. Cerda-García-Rojas, C. M., & Pereda-Miranda, R. (2002). The phytochemistry of Stevia; a general survey. En *Medicinal and Aromatic Plants-Industrial Profiles*, Editor A. Douglas Kinghorn. Taylor & Francis. London New York. *Stevia: the genus Stevia*, Vol. 19, 86-118.
14. Joseph-Nathan, P., Cerda, C. M., & Del Río, E. R. (1986). Conformation and absolute configuration of naturally occurring longipinene derivatives. *Journal of Natural Products*, 1053-1060.

-
15. Borgo, J., Laurella, L. C., Martini, F., Catalán, C. A., & Sulsen, V. P. (2021). Stevia Genus Phytochemistry and Biological Activities Update. *Molecules*, Vol. 26, 1-45.
 16. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. (2009). *Stevia serrata - ficha informativa*. Recuperado el 16 de mayo del 2023 de <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/asteraceae/stevia-serrata/fichas/ficha.htm>
 17. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (2009). *Burrillo*. Recuperado el 20 de mayo del 2023 de <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=burrillo>
 18. Pérez-Sabino, J. F., Mérida-Reyes, M. S., Martínez-Arévalo, J. V., Muñoz-Wug, M.A., Olivia-Hernández, B. E., Gaitán-Fernández, I. C., Reis-Simas, D. L., Ribeiro-da Silva, A. J. (2019). Seed propagation and constituents of the essential oil of *Stevia serrata* Cav. from Guatemala. *Essential Oils - Oil of Nature* 1-14
 19. Reis-Simas, D. L., Mérida-Reyes, M. S., Muñoz-Wug, M. A., Santos-Cordeiro, M., Sardella-Giorno, T. B., Taracena, E. A., Olivia-Hernández, B. E., Martínez-Arévalo, J. V., Dias-Fernandez, P., Pérez-Sabino, J. F., Ribeiro-da Silva, A. J. (2017). Chemical composition and evaluation of antinociceptive activity of the essential oil of *Stevia serrata* Cav. from Guatemala. *Natural Product Research* 1-3.
 20. Cerda-García-Rojas, C., Burgueño-Tapia, E., Román-Marín, L. U., Hernández-Hernández, J. D., Agulló-Ortuño, T., González-Coloma, A., & Joseph-Nathan, P. (2010). Antifeedant and Cytotoxic Activity of Longipinane Derivatives. *Planta Med*, 76, 297-302.
 21. Chávez-Estrada, E. J., Cerda-García-Rojas, C. M., Román, L. U., Hernández-Hernández, J. D., & Joseph-Nathan, P. (2020). Synthesis, molecular docking, and saturation-transfer difference NMR spectroscopy of longipinane derivatives as novel microtubule stabilizers. *Journal of Molecular Structure*. Article 128519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128519>.
 22. Meléndez-Rodríguez, M. (2002). *Reordenamientos fotoquímicos en derivados de longipineno*. Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. México.
 23. *Reactividad en estado sólido*. (s.f.). Recuperado el 18 noviembre 2023 de http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2226/I_-_Reactividad_en_fase_s%C3%B3lida.pdf?sequence=5&isAllowed=y
 24. Román, L. U., Hernandez, J. D., del Rio, R. E., & Bucio, M. A. (1991). Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 56, 1938-1940

-
25. Román, L. U., Hernández, J. D., Cerda-García-Rojas, C. M., Domínguez-López, R. M., & Joseph-Nathan, P. (1992). Molecular Rearrangements in the Longipinene Series. *Journal of Natural Products*, 577-588.
 26. Román, L., Zepeda, L. G., Morales, N. R., Hernández, J. D., Cerda-García-Rojas, C. M., & Joseph-Nathan, P. (1995). Molecular rearrangement of Rastevione Mesylate into Arteagane Derivatives. *Journal of Natural Products*, 1808-1816.
 27. Román, L. U., Cerda-García-Rojas, C. M., Guzmán, R., Armenta, C., Hernández, J. D., & Joseph-Nathan, P. (2002). Jiquilpane Hydrocarbon Skeleton Generated by Two Successive Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinane Derivatives. *Journal of Natural Products*, 1540-1546.
 28. Joseph-Nathan, P., Meléndez-Rodríguez, M., Cerda-García-Rojas, C. M., & Catalán, C. (1996). Photochemical Rearrangements of Highly Functionalized Longipinene Derivatives. *Tetrahedron*, 8093-8096.
 29. Meléndez-Rodríguez, M., Cerda-García-Rojas, C. M., Catalán, C. A. N., & Joseph-Nathan, P. (2002). Mechanistic studies of the photochemical rearrangement of 1-oxolongipin-2-ene derivatives. *Tetrahedron*, 2331- 2338.
 30. Román, L. U., del Río, R. E., Hernández, J. D., Cerda, C. M., Cervantes, D., Castañeda, R., & Joseph-Nathan, P. (1985). Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives. *J. Org. Chem.*, 3965-3972.
 31. Hernández-Norzagaray, J. R., (1996). Radiación solar. En *Implementación de un sistema automatizado de un sistema de datos meteorológicos y solarimétricos*. División de Ingeniería. Universidad de Sonora. Recuperado el 20 de noviembre del 2023 de <http://www.bidi.uson.mx/TesisIndice.aspx?tesis=7542>

9. APÉNDICE

Contenido

1. Tabla 14 de desplazamientos químicos en CDCl_3 del triacetato **23** y sus fotoproductos **52-55**.
2. Tabla 15 de desplazamientos químicos en CD_3CN del triacetato **23** y el fotoproducto **52**.
3. Espectro de RMN de ^1H de $7\beta,8\alpha,9\alpha$ -triacetiloxilongipinan-1-ona (**25**).
4. Espectro de RMN de ^1H de 2β -bromo- $7\beta,8\alpha,9\alpha$ -triacetiloxilongipinan-1-ona (**25a**).
5. Espectro de RMN de ^1H de $7\beta,9\alpha$ -diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**21**) en CDCl_3 .
6. Espectro de RMN de ^1H de $7\beta,8\alpha,9\alpha$ -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) en CDCl_3 .
- 7-8. Espectros de RMN de ^1H de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ del diacetato **21** y triacetato **23** en solución de CDCl_3 en ambiente de N_2 .
- 9-14. Espectros de RMN de ^1H de las irradiaciones $h\nu_{\text{UV}}$ en estado sólido del diacetato **21** y triacetato **23**.
- 15-20. Espectros de RMN de ^1H de las irradiaciones $h\nu_{\text{sol}}$ en estado sólido del triacetato **23**.
21. Espectro de RMN de ^1H de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ del triacetato **23** en solución de CDCl_3 en ambiente de O_2 .
22. Espectro de RMN de ^1H de $7\beta,8\alpha,9\alpha$ -triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**) en CD_3CN .
- 23-24. Espectros de RMN de ^1H de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ del triacetato **23** en solución de CD_3CN en ambiente de N_2 .

Tabla 14. Desplazamientos químicos^a de RMN de ¹H en CDCl₃ en ppm (δ), multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hz para el triacetato **23** y sus productos de reordenamiento **52-55**.²²

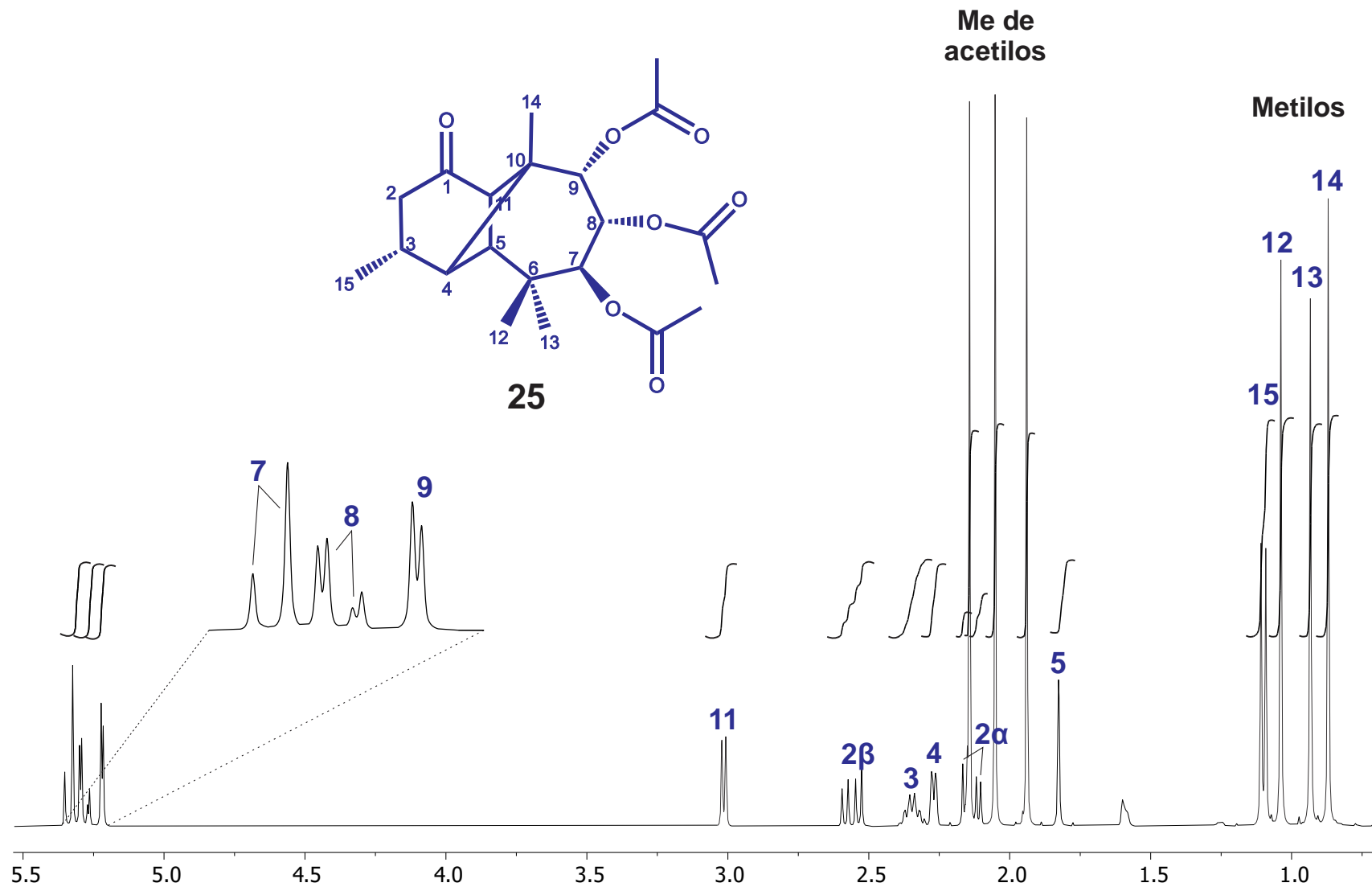
Átomo	Compuesto				
	23	52	53	54	55
H2	5.82 dd (1.5)	2.92 d (7.5)	3.14 ddd (6.8, 5.8, 0.8)	2.00 dd	1.85 dd (8.0, 6.1)
H4	2.79 d ancho (6.9)	5.77 s ancho	5.31 s ancho	2.14 d	5.10 s ancho
H5	2.36 s	2.63 s ancho	2.36 dd (6.7, 5.8)	2.10 s ancho	1.02 dd (9.2, 8.0)
H7	5.37 d (11.3)	4.91 dd (5.8, 1.4)	5.27 d (10.4)	5.21 d (10.2)	5.37 d (10.5)
H8	5.28 dd (11.3, 3.1)	5.20 dd (5.8, 1.2)	5.20 dd (10.4, 2.3)	5.31 dd (10.2, 2.0)	4.83 dd (10.5, 2.2)
H9	5.34 d (3.1)	5.90 d (1.2)	5.16 d (2.3)	5.13 d (2.0)	5.23 d (2.2)
H11	3.14 dd (6.9, 1.5)	3.28 ddd (7.5, 2.5, 1.3)	3.27 ddd (6.8, 6.7, 1.5)	2.14 s ancho	1.44 ddd (9.2, 6.1, 1.5)
Me12	1.09 s	1.05 s	1.17 s	1.12 s	1.02 s
Me13	0.92 s	1.11 s	1.14 s	0.98 s	1.14 s
Me14	0.99	1.24 s	1.08 s	1.06 s	1.06 s
Me15	2.08 d (1.5)	1.89 dd (2.4, 1.6)	1.86 d (1.6)	1.21 s	1.82 d (1.5)
	1.97 s	2.06 s	1.95 s	1.97 s	1.92 s
COMe	2.07 s	2.12 s	2.03 s	2.04 s	2.00 s
	2.17 s	2.12 s	2.16 s	2.17 s	2.20 s

^aMedidos en solución de CDCl₃ a 400 MHz.

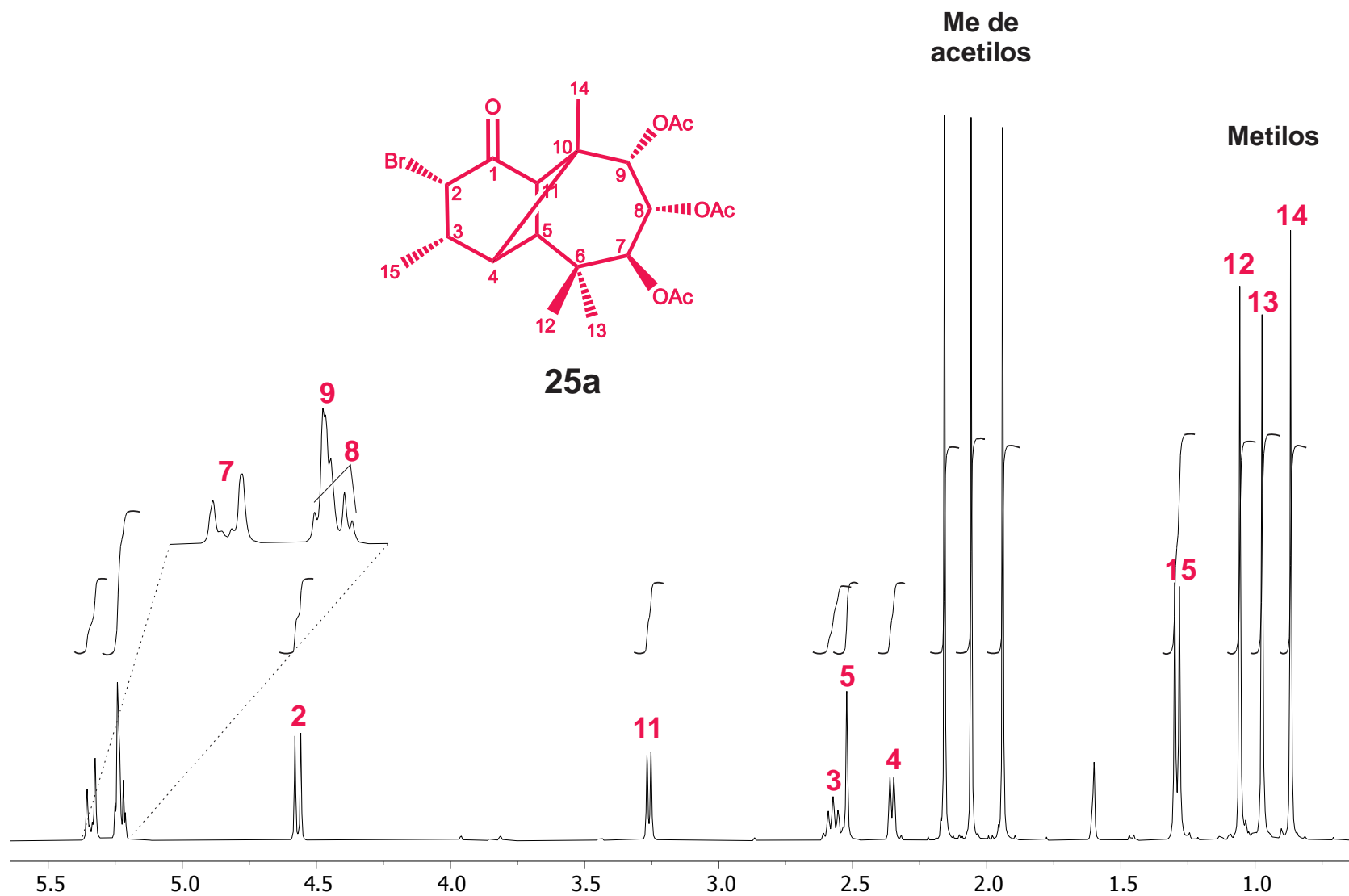
Tabla 15. Desplazamientos químicos^a de RMN de ¹H en CD₃CN en ppm (δ), multiplicidades (Hz) y constantes de acoplamiento (J) para el triacetato **23** y el derivado **52**.

Átomo	Compuesto	
	23	52
H2	5.65 s	2.86 d (7.4)
H4	2.79 d (6.0)	5.85 s
H5	2.26 s	2.58 s
H7		4.82 dd (5.8, 1.5)
H8	5.19-5.22 sobrepuestos	5.12 dd (5.8, 1.1)
H9		5.83 d (1.1)
H11	2.90 dd (7.5, 1.7)	3.29 dd (7.4, 1.2)
Me12	0.98 s	1.02 s
Me13	0.79 s	1.10 s
Me14	0.84 s	1.22 s
Me15	1.95 d (1.6)	1.85 sa
	1.81 s	1.98 s
COMe	1.94 s	2.07 s
	2.00 s	2.09 s

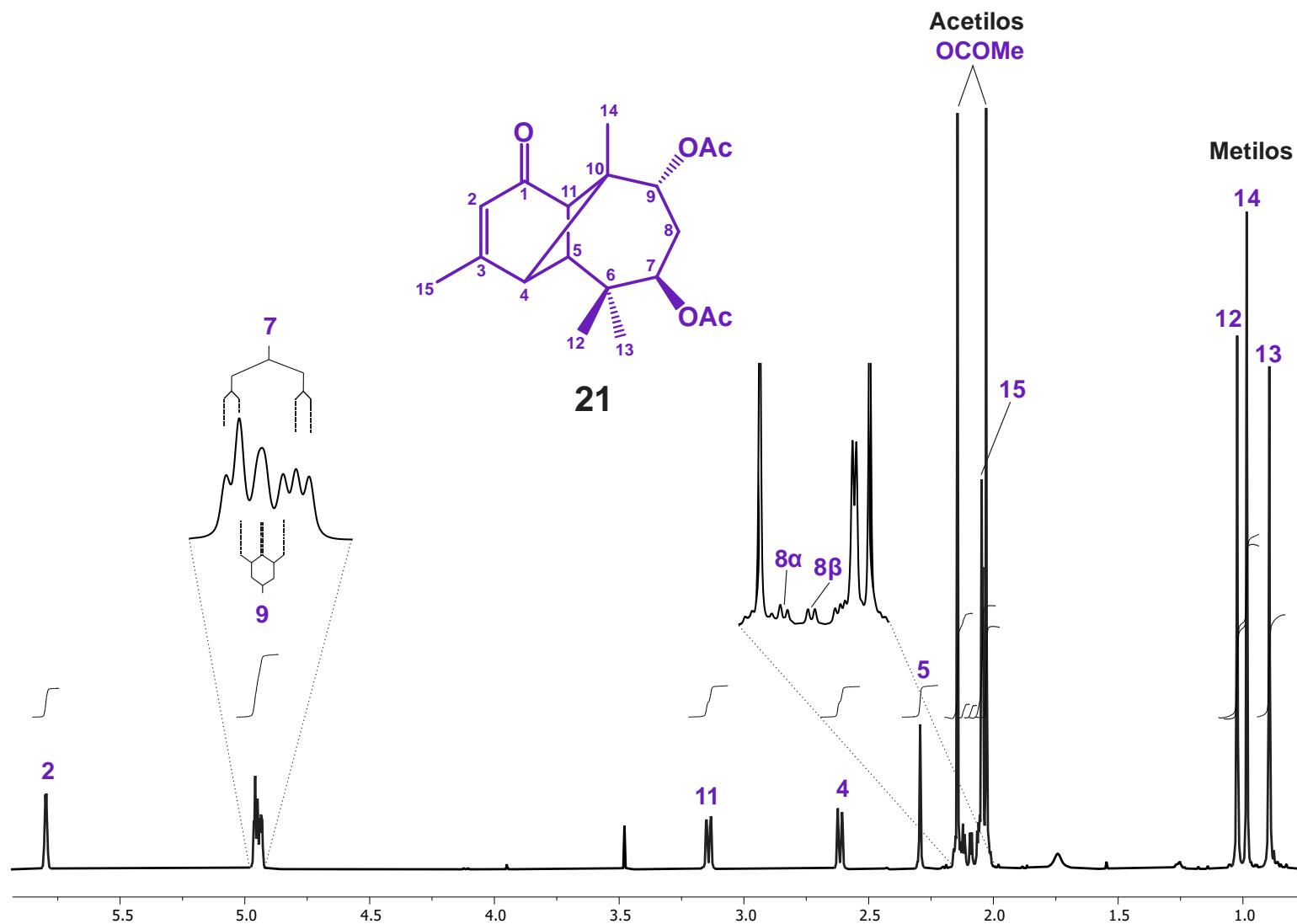
^aMedidos en solución de CD₃CN a 400 MHz.



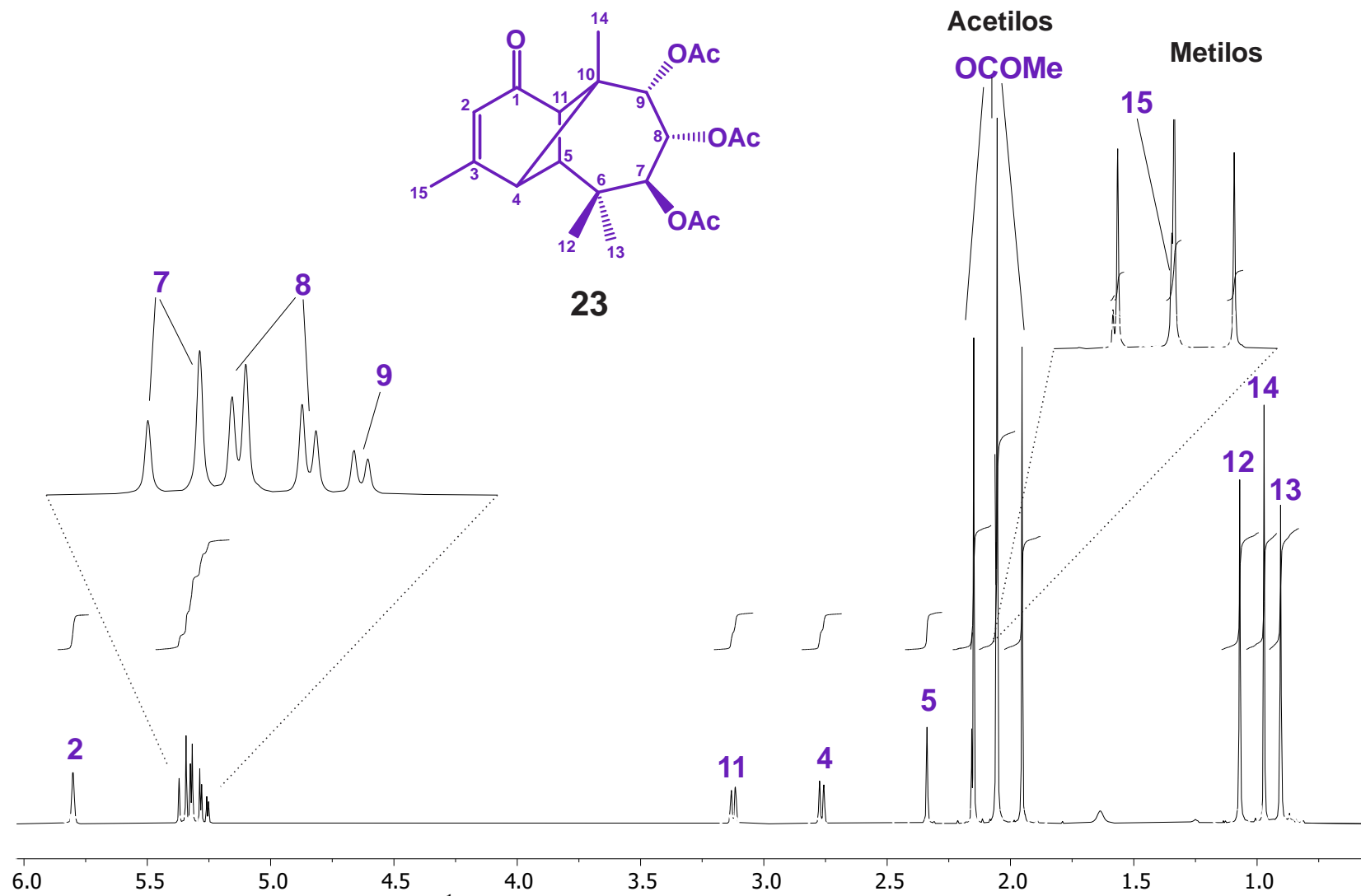
Anexo 3. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de 7β,8α,9α-triacetiloxilongipinan-1-ona (25).



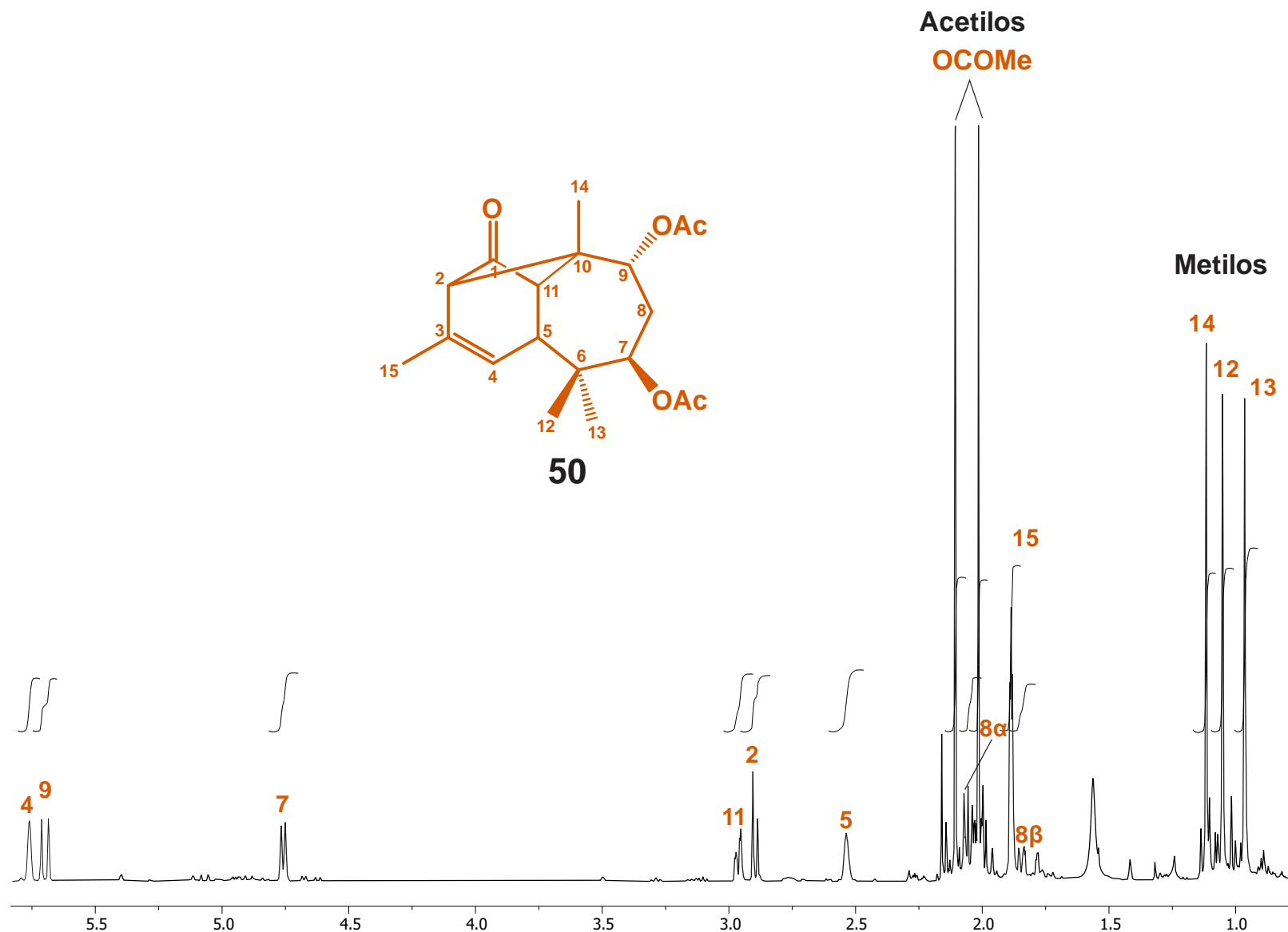
Anexo 4. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de 2-β-bromo-7-β,8-α,9-α-triacetoxilongipinan-1-ona (**25a**).



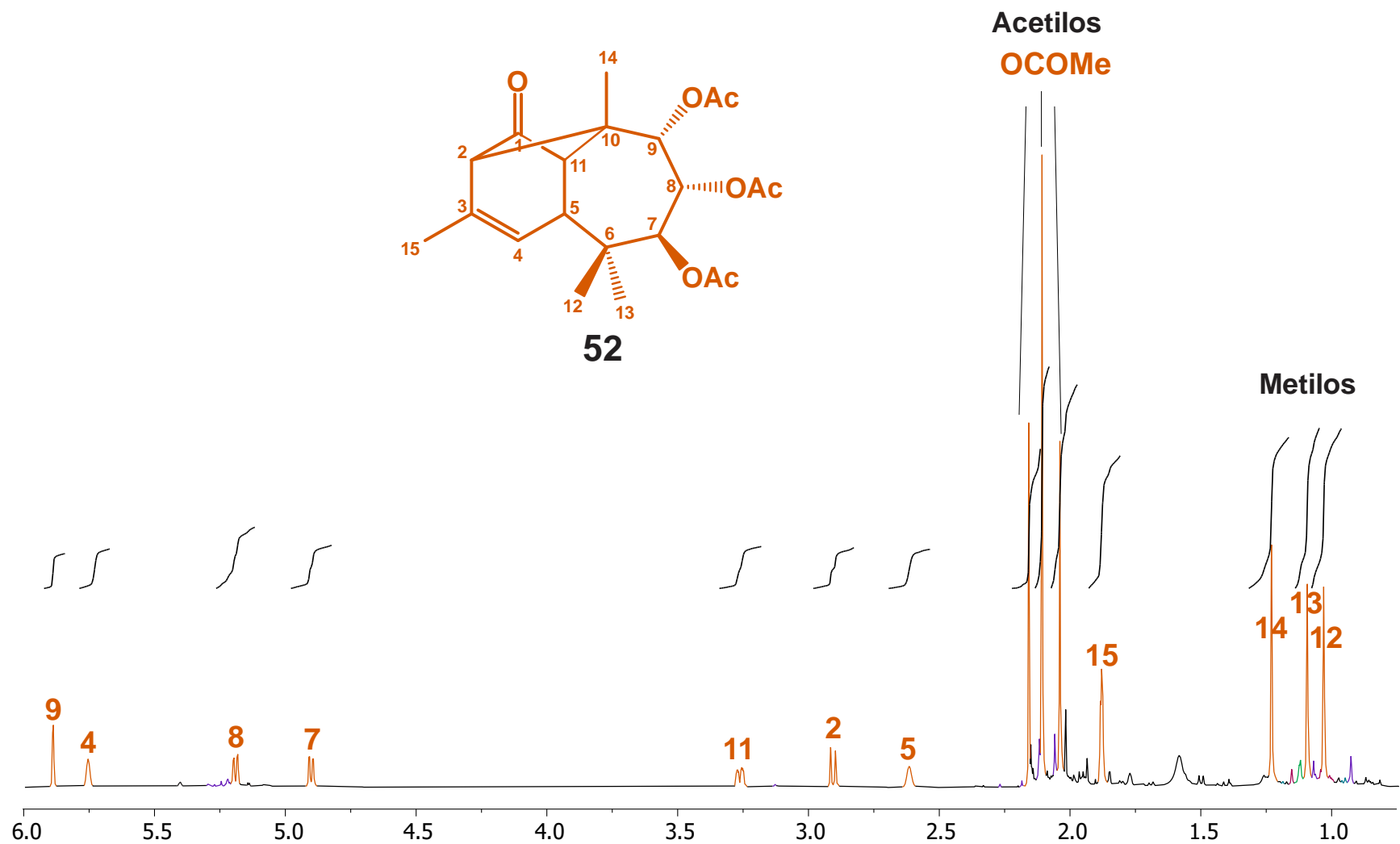
Anexo 5. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de 7β,9α-diacetiloxilongipin-2-en-1-ona (21).



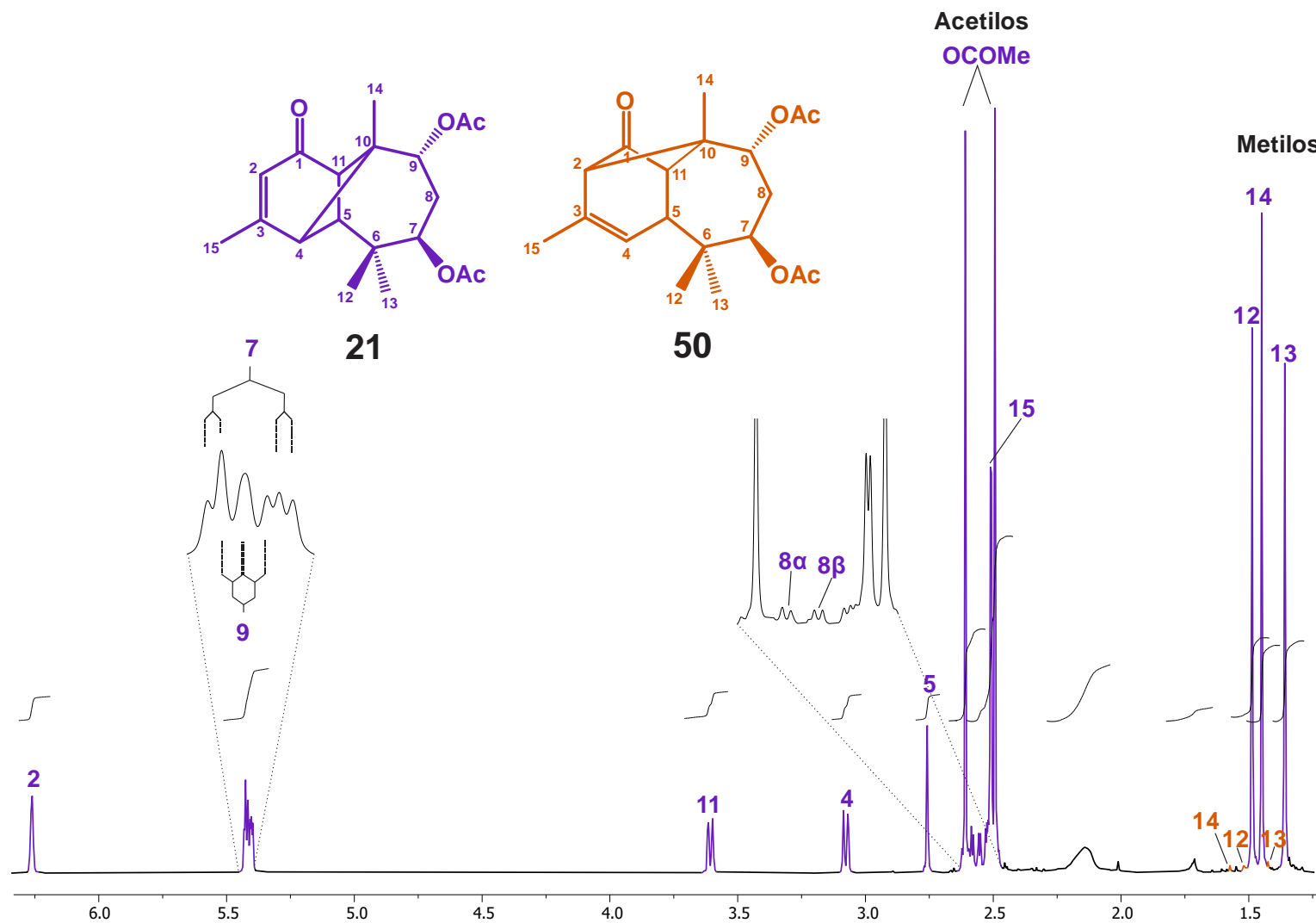
Anexo 6. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de 7β,8α,9α-triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**).



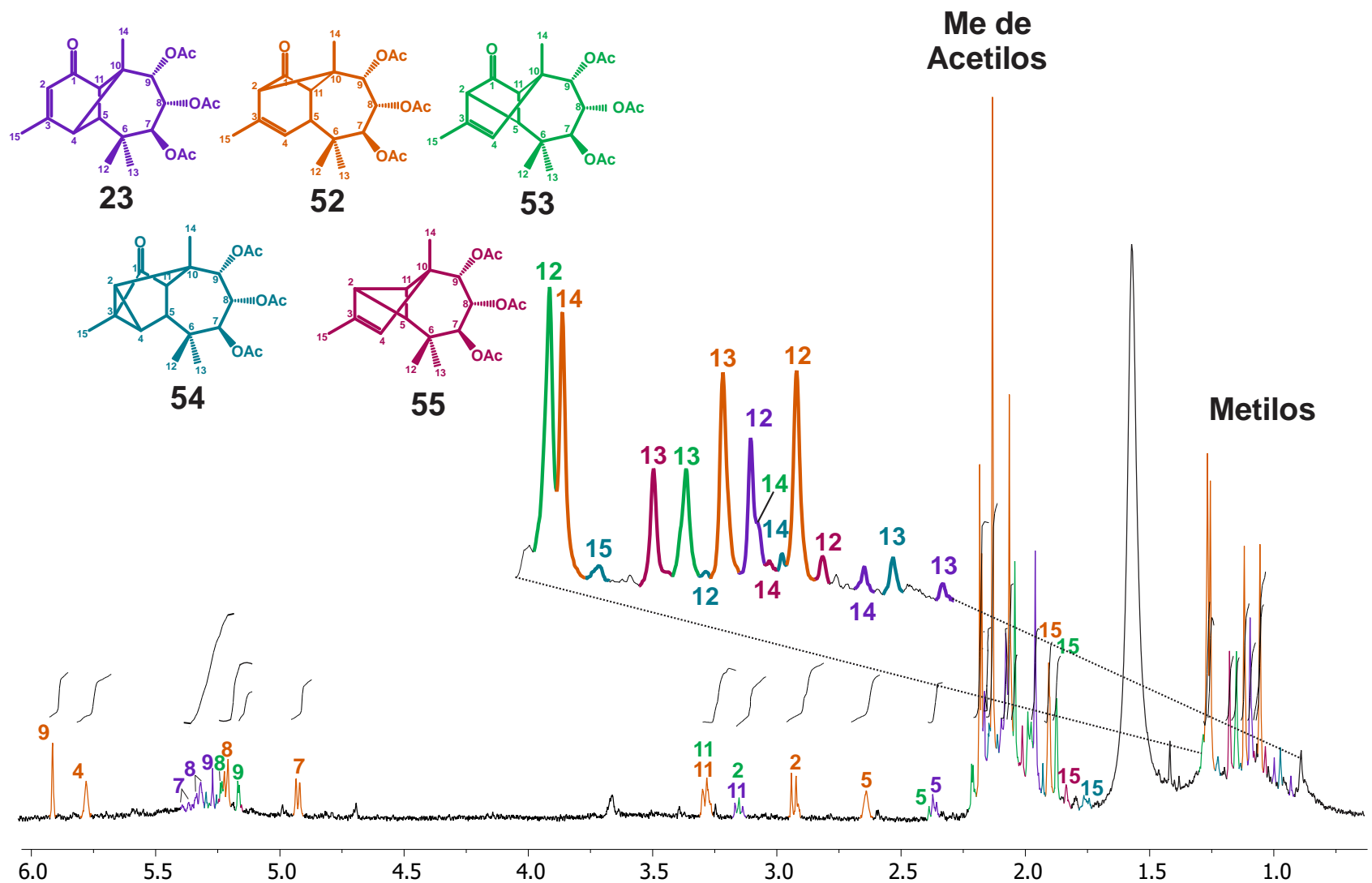
Anexo 7. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del derivado **50** como resultado de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ en solución del diacetato **21** durante 5 minutos en ambiente de N_2 .



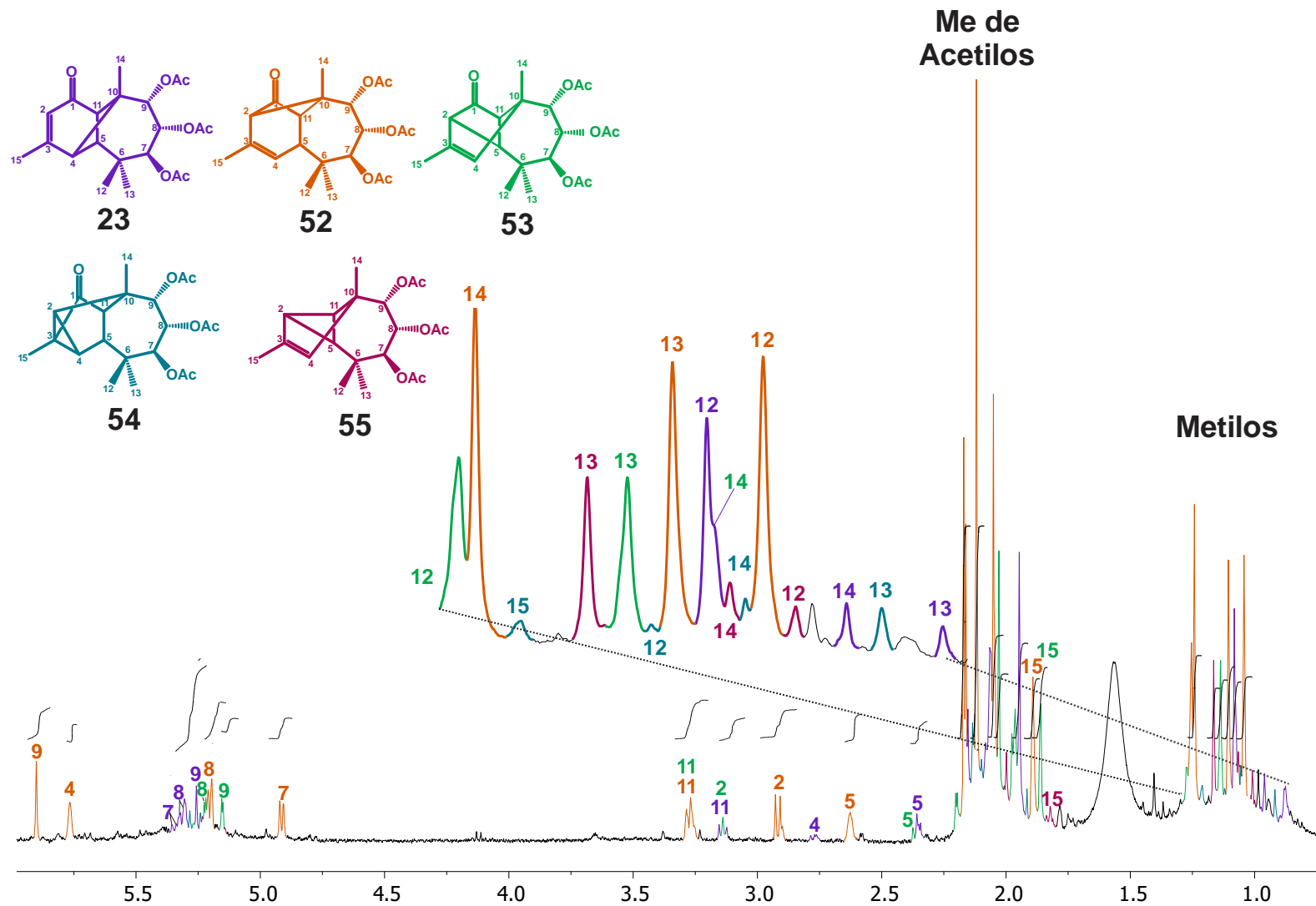
Anexo 8. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz del derivado **52** como resultado de la irradiación $h\nu_{UV}$ en solución del triacetato **23** durante 5 minutos en ambiente de N₂.



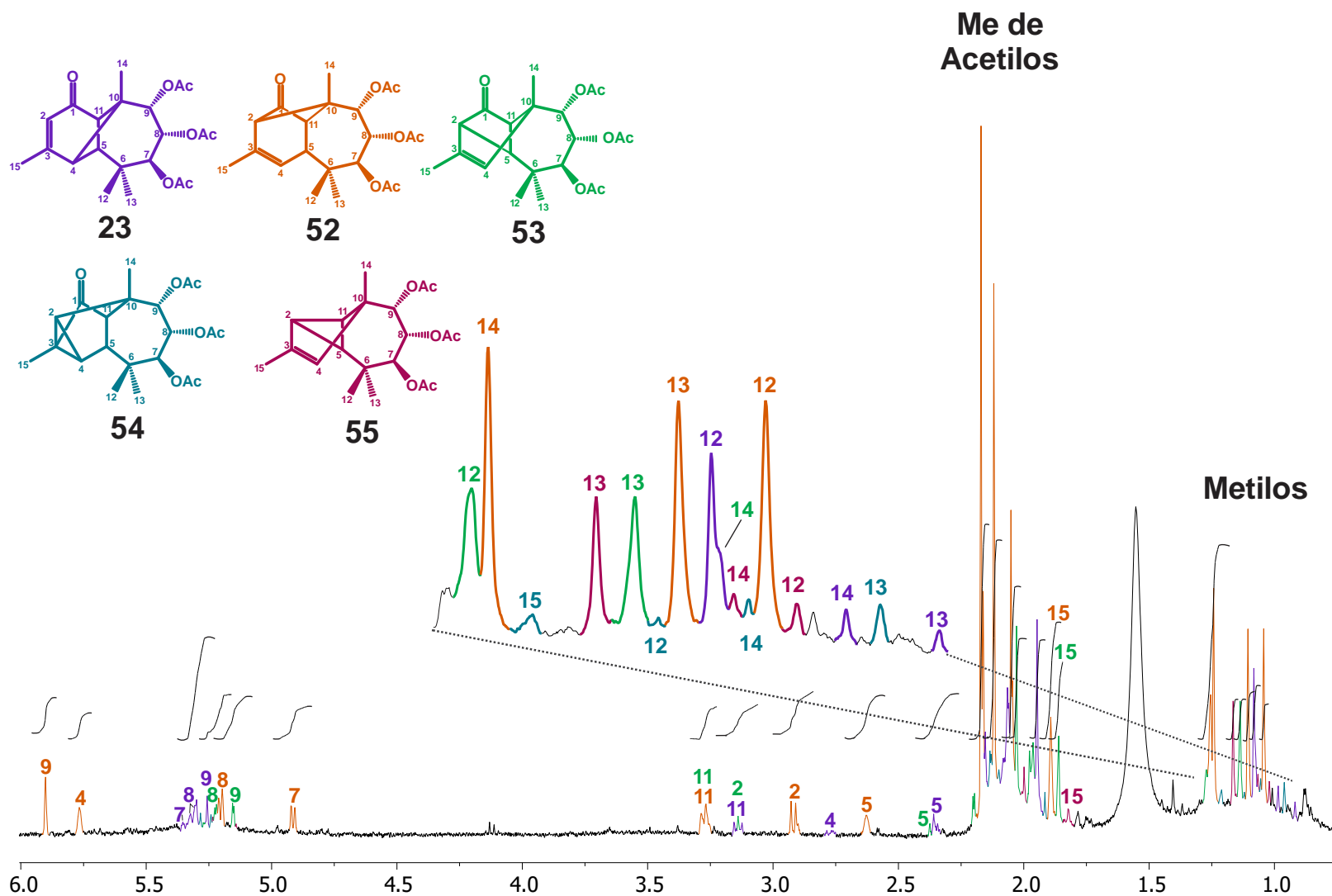
Anexo 9. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{UV}$ en estado sólido del diacetato **21** durante 30 minutos.



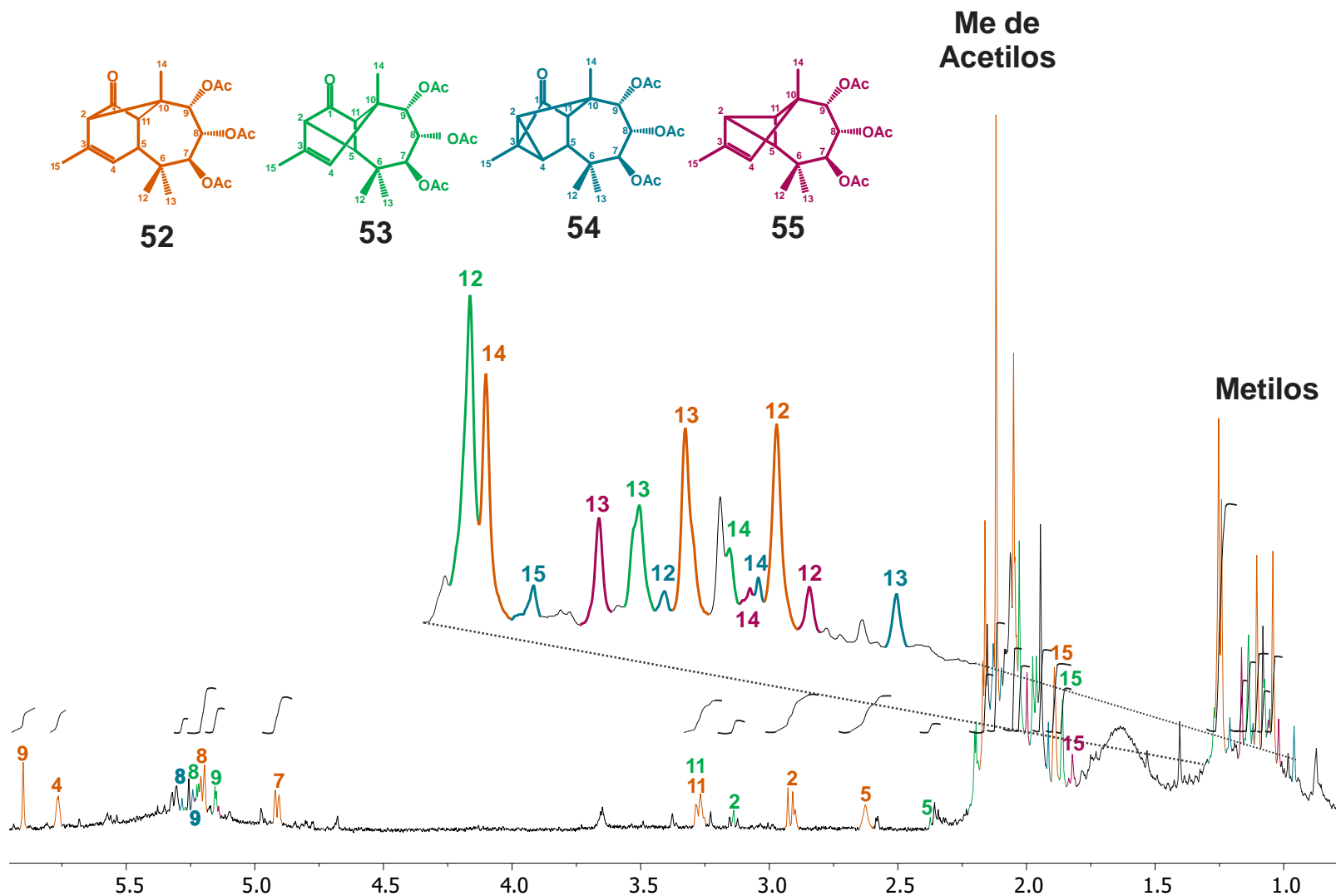
Anexo 11. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de la irradiación hν_{UV} en estado sólido del triacetato **23** durante 60 minutos.



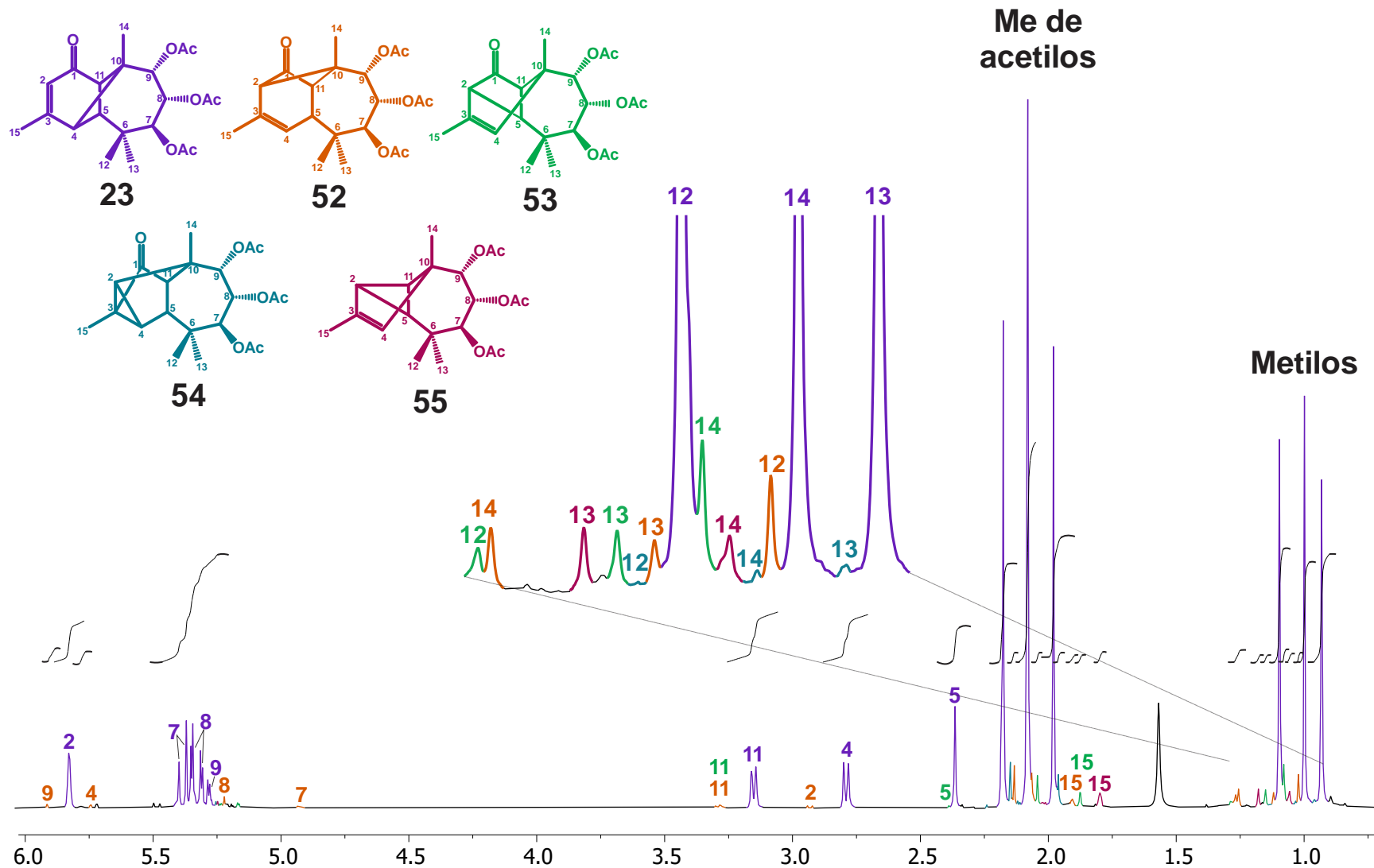
Anexo 12. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{UV}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 90 minutos.



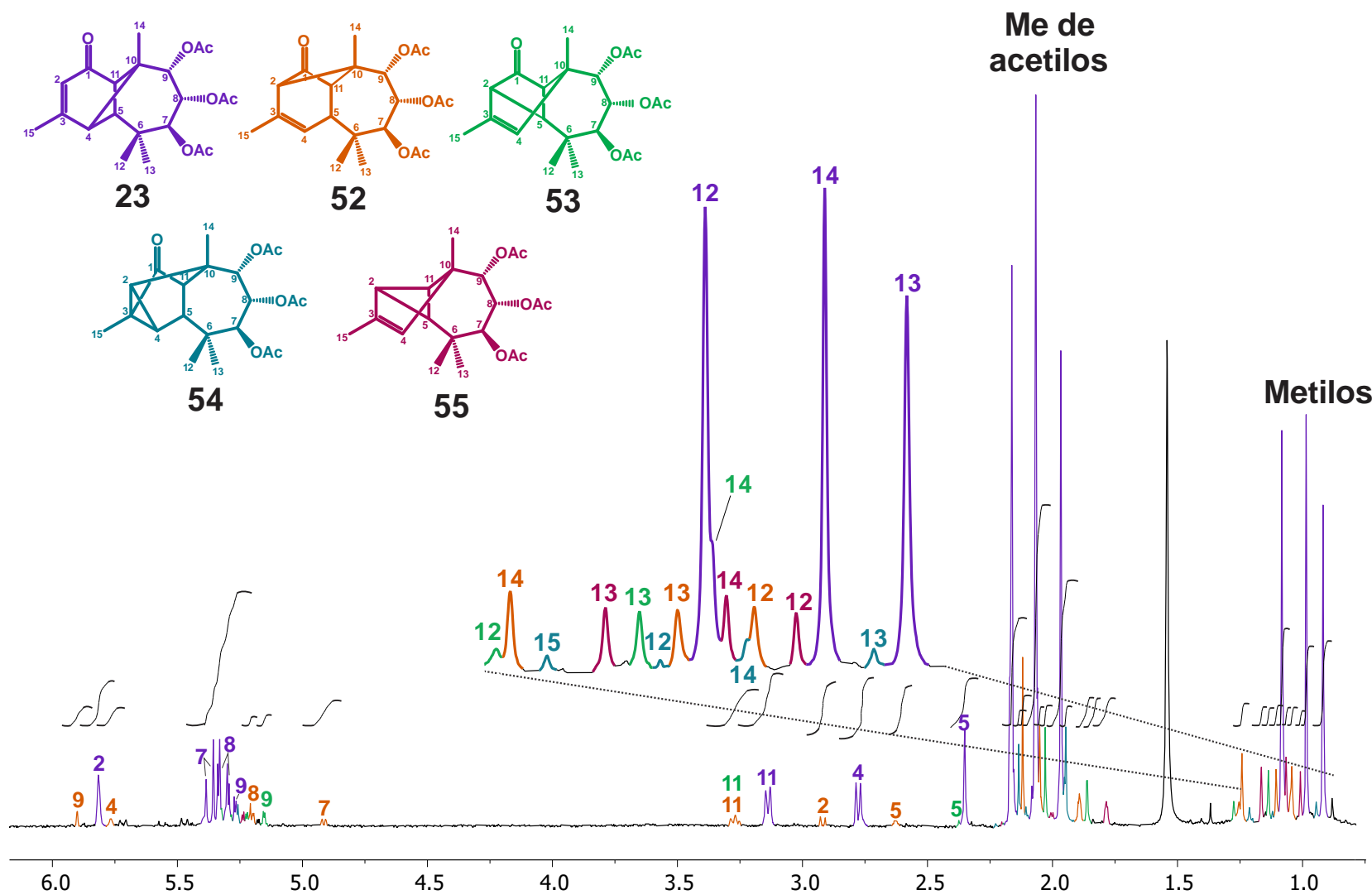
Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 120 minutos.



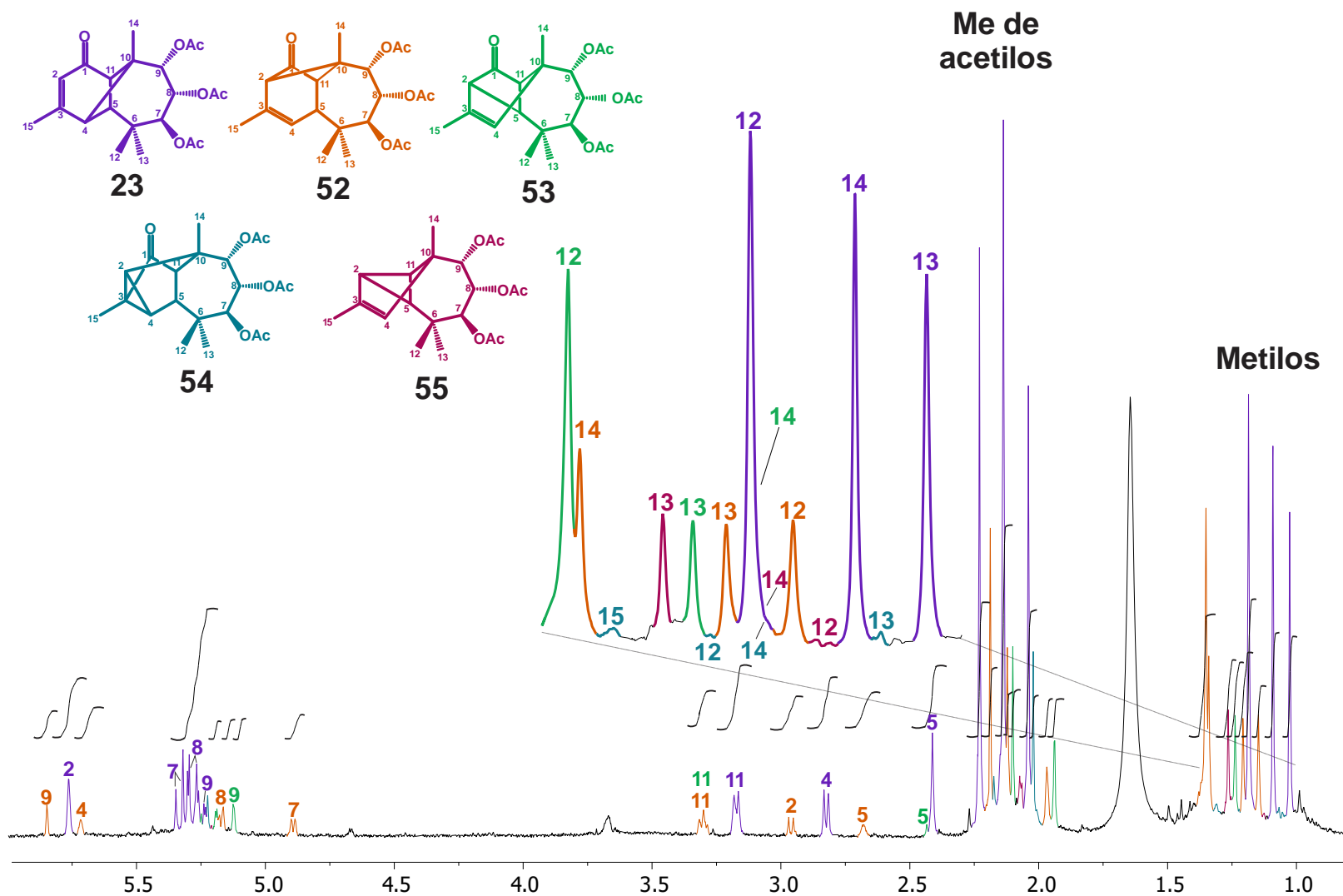
Anexo 14. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{UV}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 240 minutos.



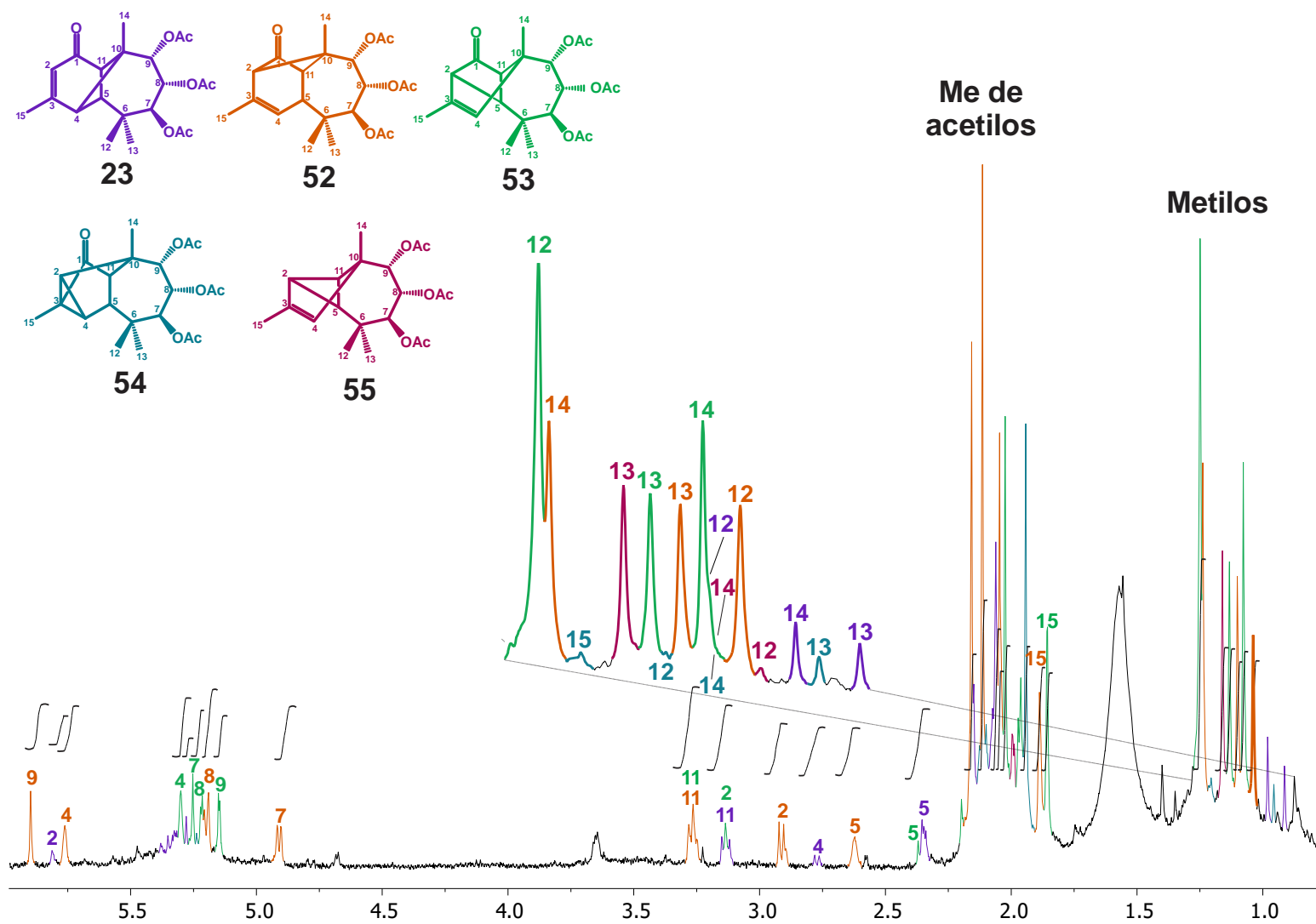
Anexo 16. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{\text{sol}}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 60 minutos.



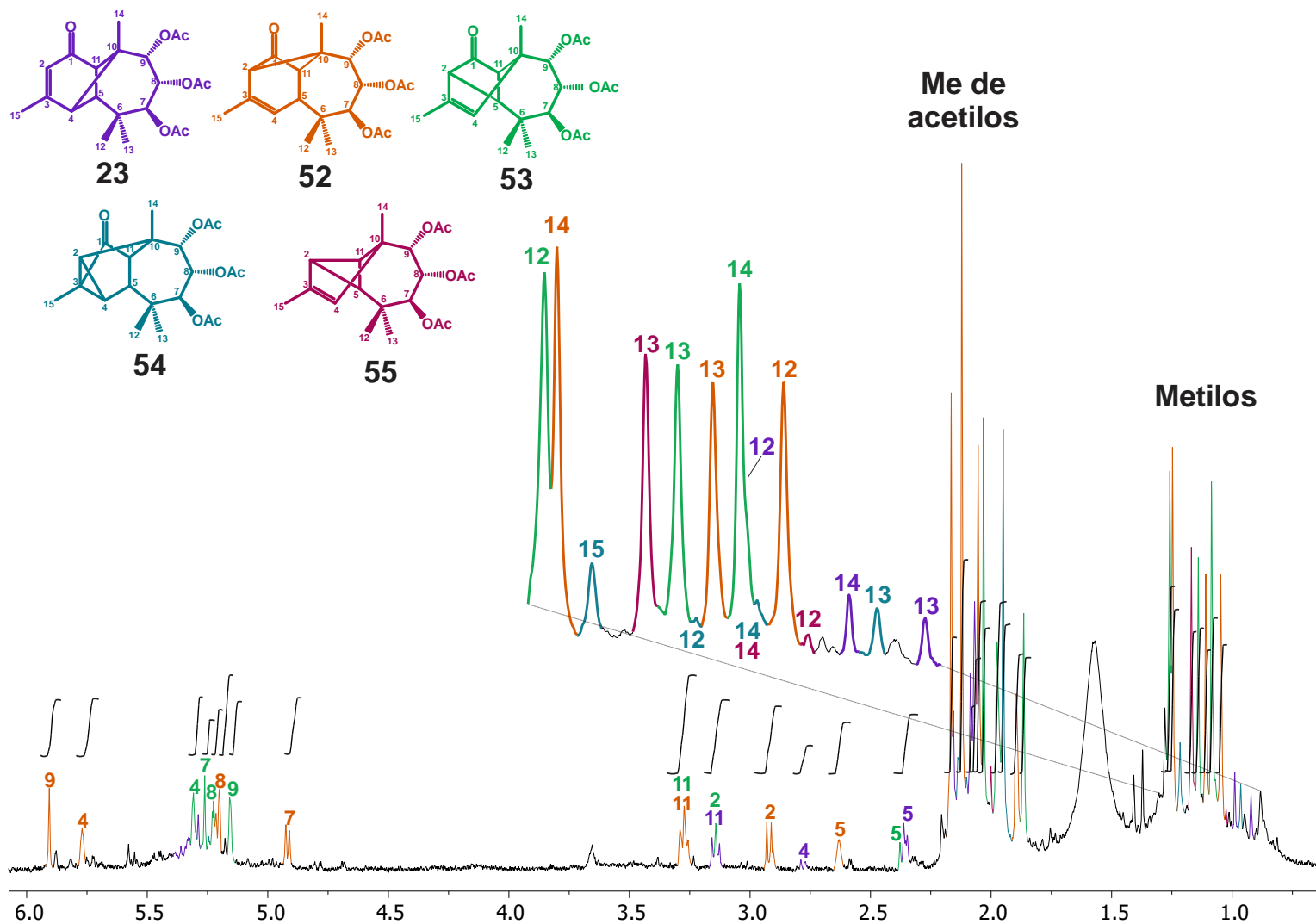
Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{\text{sol}}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 90 minutos.



Anexo 18. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{\text{sol}}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 120 minutos.

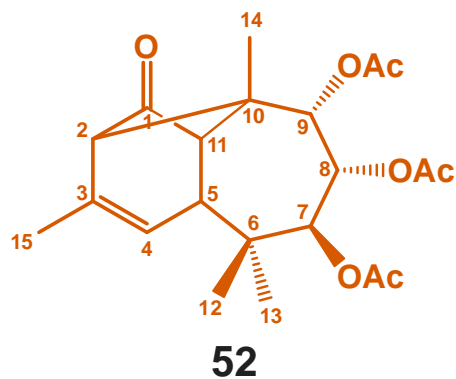
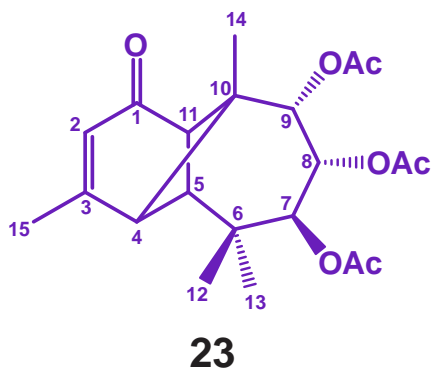


Anexo 19. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{\text{sol}}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 240 minutos.



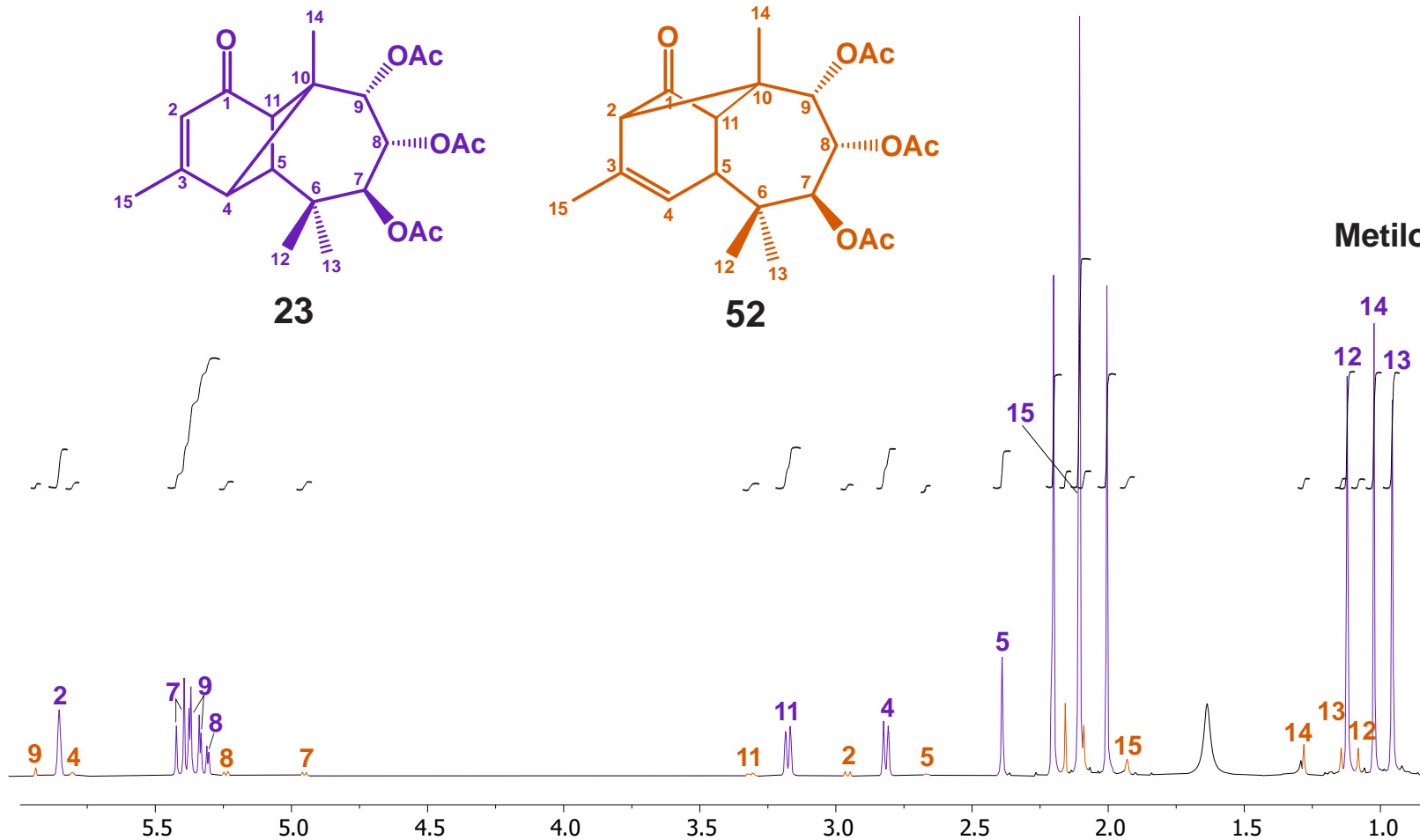
Anexo 20. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{sol}$ en estado sólido del triacetato **23** durante 360 minutos.

Me de
acetilos

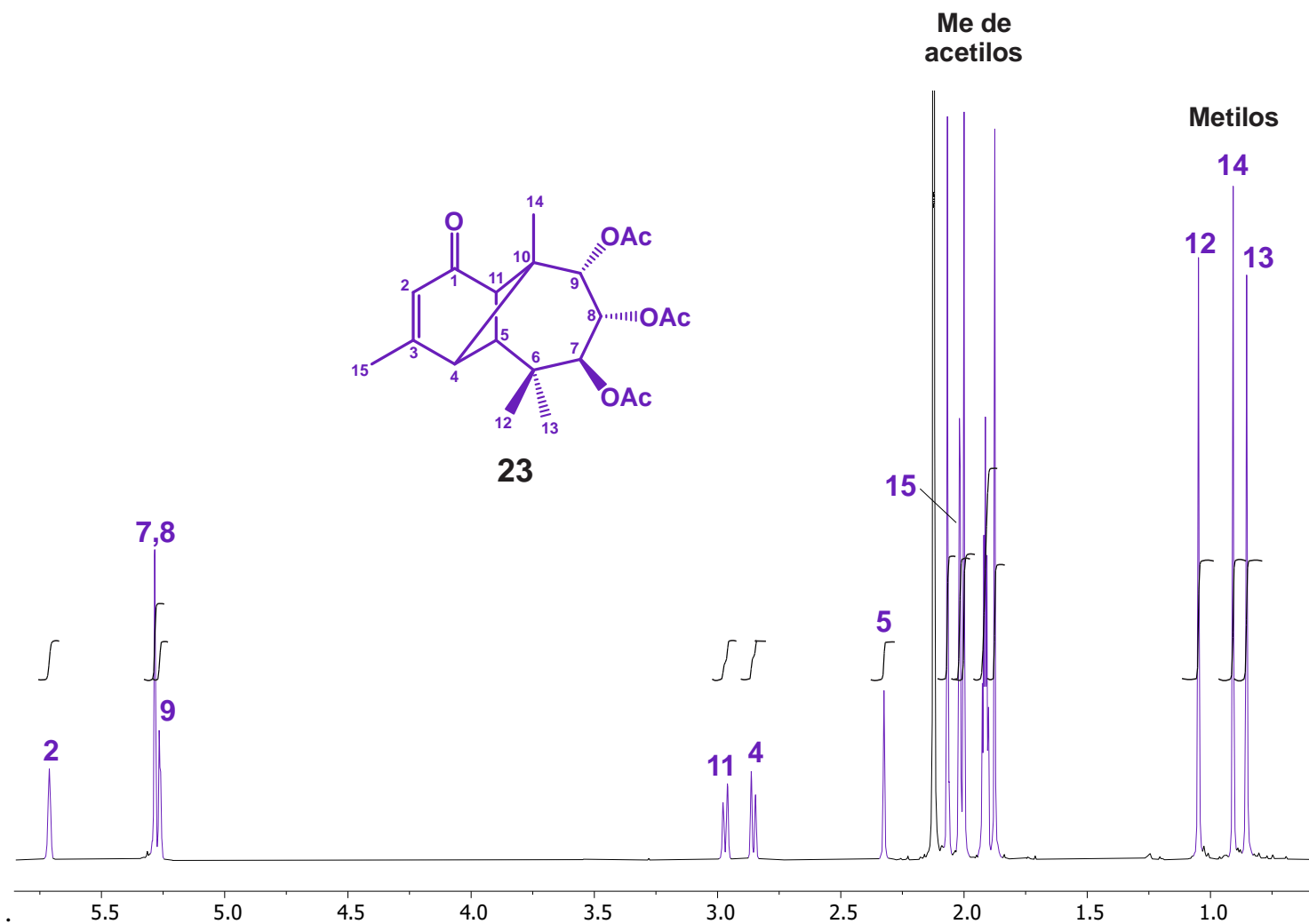


Metilos

- 75 -

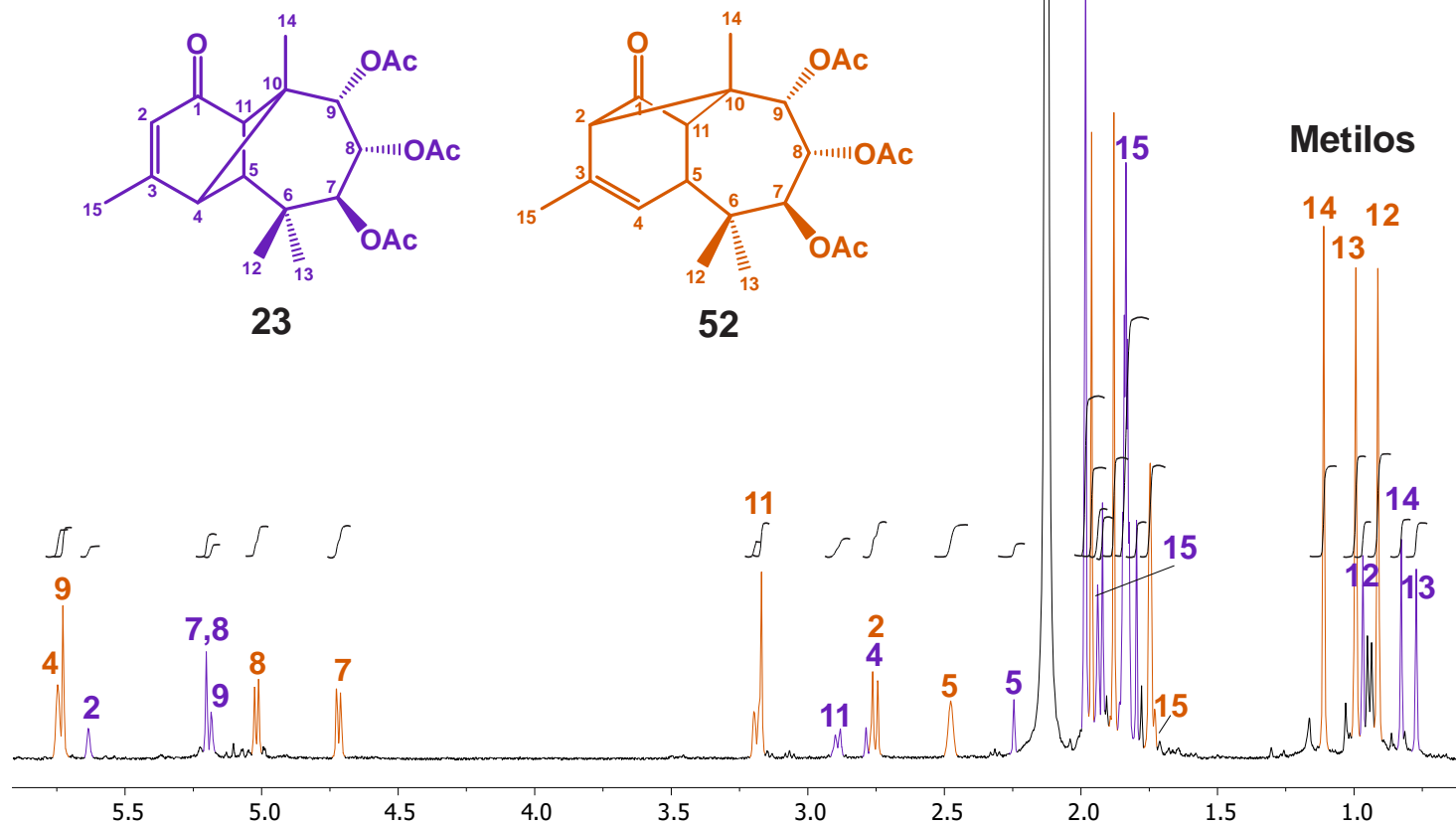


Anexo 21. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{\text{UV}}$ en solución del triacetato **23** en ambiente de O_2 durante 5 minutos.



Anexo 22. Espectro de RMN de ¹H en CD₃CN a 400 MHz de 7β,8α,9α-triacetiloxilongipin-2-en-1-ona (**23**).

Me de
acetilos



Anexo 24. Espectro de RMN de ¹H en CD₃CN a 400 MHz de la irradiación $h\nu_{UV}$ en solución del triacetato **23** en ambiente de N₂ durante 20 minutos.