



## LAS CONTRIBUCIONES QUE HAN OBTENIDO EL PREMIO HERMANO SALVADOR GONZÁLEZ EN EL ÁREA DE CIENCIAS EXACTAS EN LA ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS<sup>#</sup>

Margarita Ozaeta,<sup>a</sup> Eduardo Tovar,<sup>a,b</sup> Jorge García,<sup>a</sup> Alejandra García,<sup>a</sup>  
Thelma Marín del Alizal,<sup>a,b</sup> Verónica de León,<sup>a,b</sup> Rodrigo Rivas,<sup>b</sup>  
Ofelia Collera,<sup>b</sup> Francisco Collera,<sup>a</sup> Ana Rochín,<sup>b</sup>  
Julieta Tenorio<sup>b</sup> y Gabriel Cuevas.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Escuela de Ciencias Químicas, Universidad La Salle, Benjamín Franklin 47, C.P. 06140, Hipódromo Condesa, México, D.F. <sup>b</sup>Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Coyoacán, D.F.

### RESUMEN

Este trabajo es una revisión de las contribuciones que han obtenido la distinción Hermano Salvador González en el área de Ciencias Exactas en la Escuela de Ciencias Químicas de la Universidad La Salle.

### ABSTRACT

This work is an account of the scientific contributions that received the Hno. Salvador González Award in Exact Sciences at the School of Chemistry of La Salle University.

El premio Hno. Salvador González tiene la finalidad de estimular a los estudiantes que desarrollan investigación científica original en las diversas áreas del conocimiento que se cultivan en la Universidad La Salle.

El Hno. Salvador González Rodríguez, "Chavita", como afectuosamente le llamábamos sus alumnos, fue un extraordinario ser humano que iluminó nuestras vidas durante nuestra formación en la Escuela Preparatoria de la ULSA, en donde era el Director. Aún cuando no desarrolló investigaciones científicas, Chavita tenía la extraordinaria habilidad de acercar a los estudiantes al conocimiento y a la ciencia, ya fuera con alguna de sus clases sobre el universo o el desarrollo de la vida en el planeta, como parte del curso de Geografía que impartía en el cuarto año de bachillerato o concertándonos reuniones con él, también extraordinario, Prof. don Juan Medina Lefort, en aquel entonces coordinador de la sección de la Torre quien era poseedor del laboratorio de Biología más completo en su género en el país y que se encontraba en el primer piso de ese edificio.

Así Chavita y don Juan Medina encauzaron la vocación y la vida de muchos estudiantes hacia la investigación científica.

En la Escuela de Ciencias Químicas, el premio Hno. Salvador González se entrega en 2 categorías, en Ciencias Exactas y en Ciencias Aplicadas. La primera vez que se entregó éste, fue en octubre de 1986, pocos meses después que se definieron las características con que deberían contar los trabajos premiados, y fue a la investigación titulada: "Estudio Químico de *Salvia breviflora*" realizada por Gabriel Cuevas bajo la asesoría de la Dra. Ofelia Collera Zúñiga y del Dr. Federico García Jiménez en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (1).

A continuación se incluyen en forma resumida los trabajos que han merecido el reconocimiento Hno. Salvador González en el área de las Ciencias Exactas, en la Escuela de Ciencias Químicas.

Además de los compuestos ubicuos en la familia de las labiadas (*Labiatae*), tales como los ácidos ursólico y oleanólico, de *Salvia breviflora* se aislaron dos compuestos no descritos con anterioridad, el 18-hidroxi-2,19-epoxibiciclo nidorelactona (1, Figura 1) y su derivado

<sup>#</sup>Este trabajo está dedicado a la Escuela de Ciencias Químicas en su 25 aniversario.

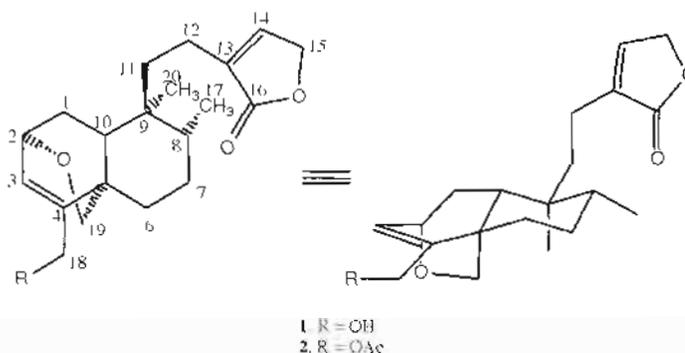


Figura 1. Estructura de la 18-hidroxi-2,19-epoxibiciclónidorelactona (1) y de su derivado acetoxilado en la posición 18 (2).

acetoxilado en la posición 18 (2). Estos compuestos son diterpenos pertenecientes al grupo del *trans*-clerodano que presenta un puente etereo en el anillo A, formando un heterobicyclo.

La estructura de estos compuestos se determinó mediante técnicas espectroscópicas y con la ayuda de algunas reacciones químicas. La estereoquímica relativa de la brevifloralactona, como después se denominó al compuesto 1 cuando se publicó su estructura (2), se determinó mediante la técnica de difracción de rayos X, después de haberse obtenido monocristales adecuados.

Este trabajo se publicó un año después y apareció citado en el *Dictionary of Organic Compounds* desde 1989 (3) entre otras citas que ha obtenido.

La segunda vez que se otorgó este premio fue en 1993, en el marco de las primeras jornadas de

investigación organizada por el centro de investigación de la ULSA (CIULSA), en esta ocasión a Eduardo Tovar Velasco por la investigación titulada: Efectos electrónicos que dominan la reactividad de quinonas sustituidas (4) dirigida por el Dr. Gabriel Cuevas.

Este trabajo trata sobre el estudio del efecto que tienen los sustituyentes en la posición 6 de la perezona respecto a la reactividad que presenta este compuesto (ver Figura 2). Así, el grupo metoxi o el protón mismo hacen que la quinona genere compuestos con esqueleto de cedreno (llamados pipitzoles), mientras que la presencia del grupo OH o PhCH<sub>2</sub>-NH genera productos derivados del dihidrobenzofurano, también llamados perezinonas. Este trabajo constituía un avance importante respecto a dos proyectos que le antecedieron y que permitieron a Nelly María Güemez Perera (5) y a Rosana Aizpuru Garza (6) obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo.

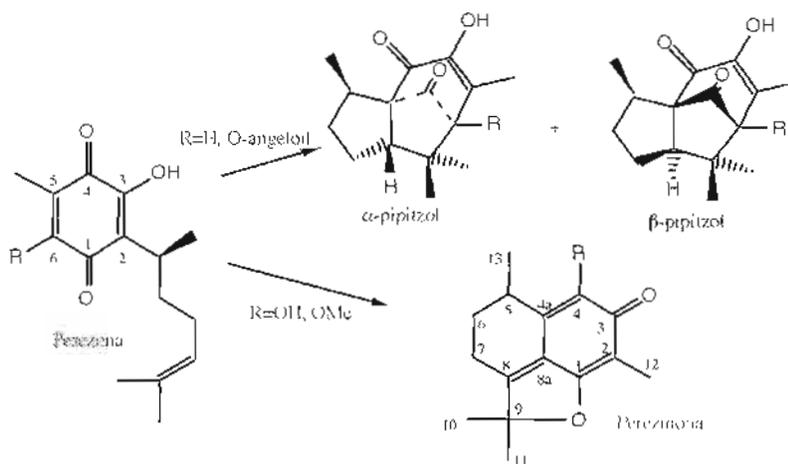


Figura 2. Productos de cicloadición de aductos de la perezona.

La perezona es una quinona sesquiterpénica que fue aislada por primera vez por don Leopoldo Río de la Loza en 1852 (7) denominándosele ácido pipitzahoico, pues a la *Perezia cuemavacana* suele denominársele raíz de pipitzahuac en la medicina tradicional mexicana. El mismo Leopoldo Río de la Loza describió que el calentamiento del ácido pipitzahoico genera un producto incoloro al calentársele hasta su punto de fusión. La reacción que lleva a los pipitzoles suele denominársele cicloadición [5+2], mientras que la que genera la perezinona es una cicloadición [3+2], aun cuando desde el punto de vista formal, y considerando los electrones de tipo  $\pi$  involucrados en la transformación, ambas corresponden a cicloadiciones  $[4\pi_S + 2\pi_S]$  (8).

La perezona es un sustrato ideal para estudiar los efectos electrónicos involucrados en estas

transformaciones, pues contiene el grupo etileno en la misma molécula, de tal forma que la reacción de cicloadición se acelera por ser intramolecular y compite con ventaja contra la reacción de polimerización, que es el producto principal con otros sustratos y etileno. Así se sintetizaron varios derivados de la perezona y se estudiaron espectroscópicamente.

Se encontró una correlación lineal importante entre el corrimiento químico de los carbonos y la constante  $\sigma$  de Hammett, que es un índice fisicoquímico del efecto donador o atractor de electrones de los sustituyentes lo que demuestra la elevada deslocalización electrónica en estas moléculas (Figura 3). Este efecto se puede explicar mediante la participación de un híbrido de resonancia como los mostrados en el Figura 4.

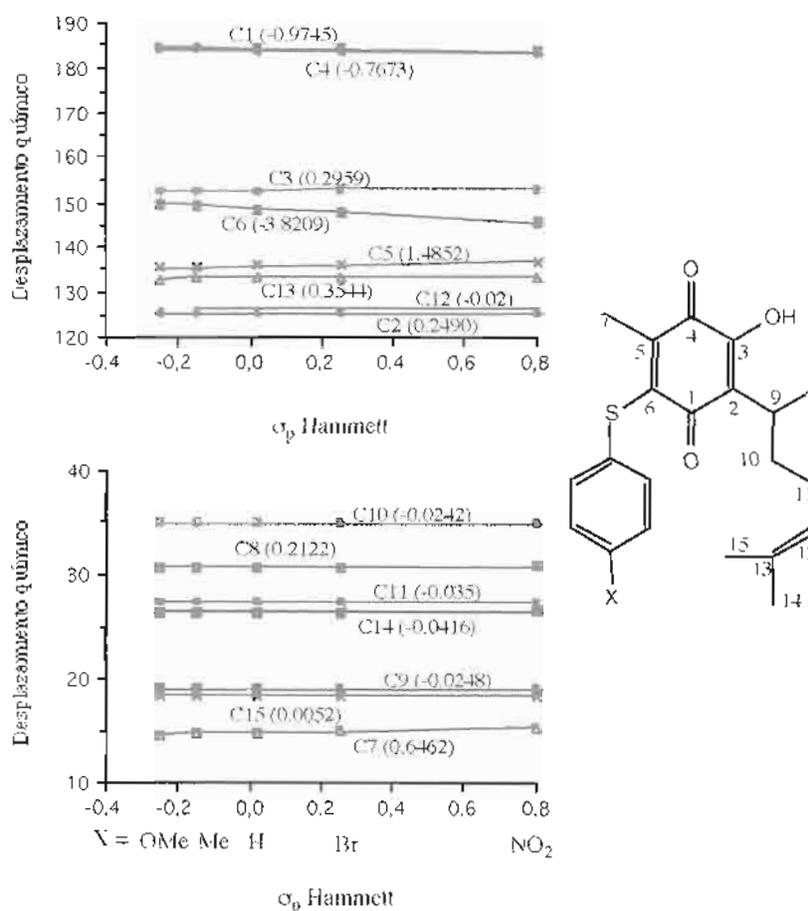


Figura 3. Correlación del corrimiento de RMN de  $^{13}\text{C}$  contra  $\sigma_p$  de Hammett en los derivados de tiofenol de la perezona.

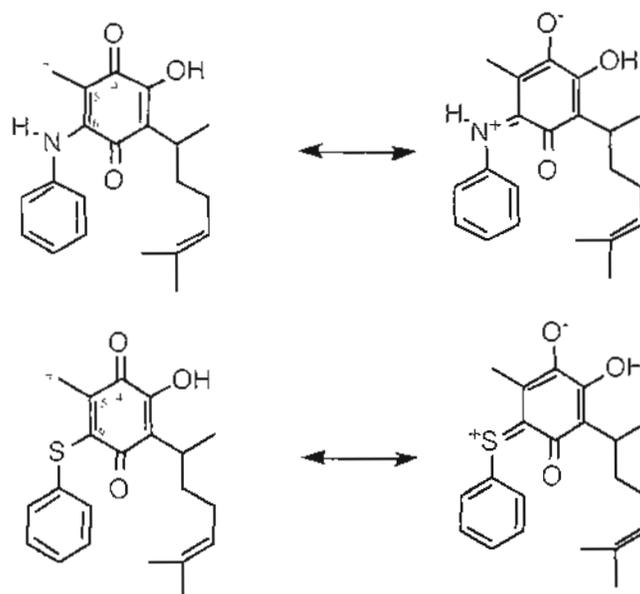


Figura 4. Híbridos de resonancia que contribuyen a la estabilización de los derivados de la perezona y a sus propiedades espectroscópicas.

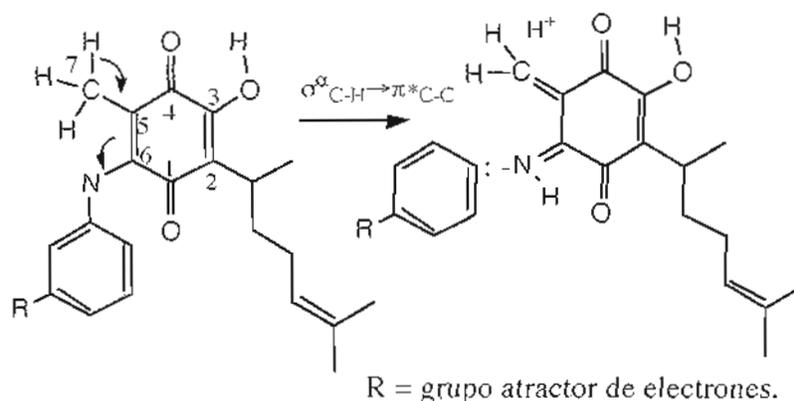


Figura 5. Efecto de los sustituyentes en el carbono 7 de los aductos de perezona.

Sorprendentemente el metilo C7 sufre un efecto importante, pues los atractores fuertes ocasionan el corrimiento de los protones del metilo a campo alto. Este efecto solo se puede deber a hiperconjugación (Figura 5), que se define como la rehibridación por superposición (o translaje) de un orbital molecular lleno con un orbital molecular vacío ocasionando el abatimiento de la energía molecular.

Erróneamente se había especulado que los derivados de la perezona podrían ser birradicales libres, sin embargo, mediante estudios de

resonancia paramagnética electrónica no se encontró evidencia alguna de estos intermediarios reactivos.

En este trabajo se concluyó que los sustituyentes capaces de estabilizar el catión indicado en el Figura 4, mediante donación electrónica conducen la reacción hacia la formación de perezinonas y los que no son capaces de estabilizarlos generan pipitroles.

Este trabajo se ha extendido hasta constituirse en la tesis que para obtener el grado de maestría

en Ciencias Químicas, con la especialidad en química orgánica ha sustentado Eduardo Tovar y en donde se ha complementado el trabajo experimental con cálculos de estructura electrónica que han aclarado el problema (9).

En 1995 el premio fue obtenido por Rodrigo García Núñez (10) con el trabajo "Síntesis de derivados del pirrol" bajo la dirección del M. en C. Fernando León Cedeño.

Muchos productos naturales fundamentales como la clorofila, la hemoglobina, numerosas

coenzimas, etc., incorporan funciones pirrónicas en sus moléculas. Los objetivos de este trabajo fueron la síntesis de pirroles sustituidos en posición 1 con grupos benzocorona y el desarrollo de la metodología para lograr la síntesis de pirroles disustituidos en la posición 1 con grupos alquilo o arilo en la posición 3 con un éter benzocorona.

La síntesis de pirroles sustituidos en posición 1 se llevó a cabo haciendo uso de la modificación de Clauson-Kass a la reacción de Paal-Knorr. La materia prima para esta reacción fue el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano con la anilina que incluye la función de éter corona (Figura 6).

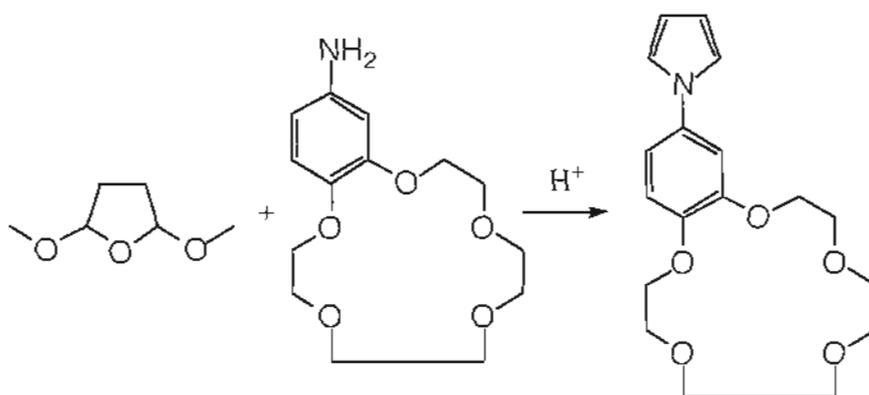


Figura 6. Síntesis de pirroles sustituidos con el grupo benzocorona.

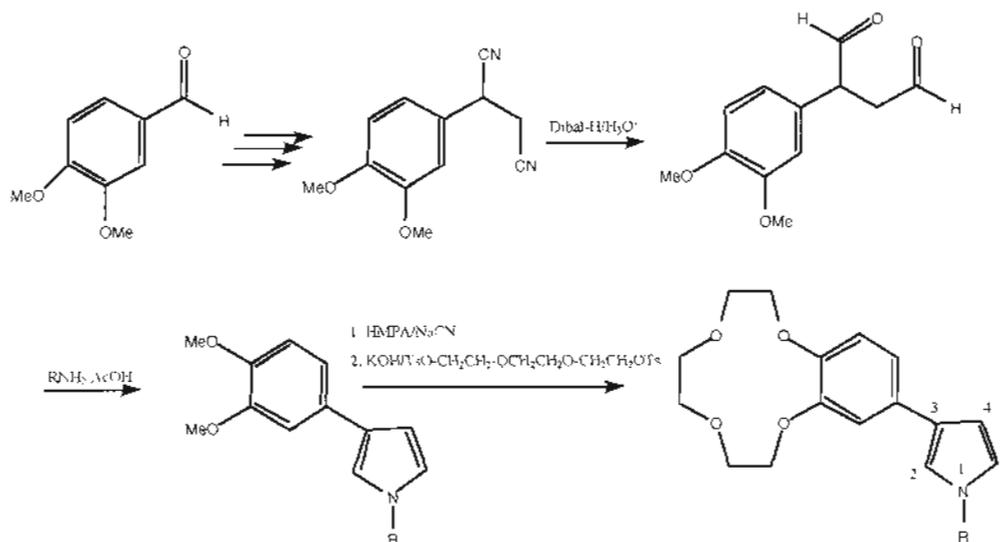


Figura 7. Síntesis de pirroles 1,3-disustituidos con la función benzocorona.

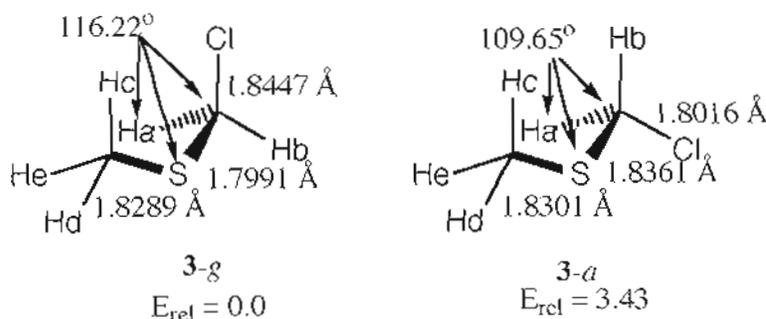


En cuanto a los pirroles 1,3-disustituidos, se propuso una nueva ruta sintética a través de la alquilación de nitrilos. En esta, se parte de un aldehído aromático que incluye las funciones oxigenadas protegidas como éteres metílicos en la posición apropiada, que posteriormente se liberarán y permitirán construir el fragmento de éter corona (Figura 7). Esto permitió además optimizar la síntesis de los nitrilos involucrados como intermedirarios, que son compuestos valiosos en síntesis orgánica.

En 1996 el premio correspondió a Marco Antonio Vera Iturrigarria, con la dirección del Dr. Gabriel Cuevas quien presentó el trabajo "Aplicación de la Teoría de Resonancia Natural al estudio del efecto anomérico." El estudio de las densidades electrónicas de éteres tiometil-X-metilico [CH<sub>3</sub>S-CH<sub>2</sub>-X] (en donde X = Cl, SMe, PMe<sub>2</sub>, <sup>+</sup>PMe<sub>3</sub>, P(O)Me<sub>2</sub>, P(S)Me<sub>2</sub> a nivel

Becke3LYP/6-31G(d,p)//(BP+ NLSCF) /DZVP2 mediante la Teoría de Resonancia Natural (NRT) permite establecer que la preferencia por la conformación *gauche* de los grupos Cl, SMe, PMe<sub>2</sub>, <sup>+</sup>PMe<sub>3</sub>, es de origen estereoelectrónico originada en una interacción n<sub>S</sub> → σ\*<sub>C-X</sub> (en el lenguaje de Cieplak), mientras que para los grupos P(O)Me<sub>2</sub>, P(S)Me<sub>2</sub> este tipo de interacción no es importante, pues las contribuciones dominantes son aquellas originadas en el heteroátomo unido al fósforo por deslocalización en los antienlaces σ\*<sub>C-P</sub>. En la Tabla 1 se muestran, a manera de ejemplo, las formas resonantes y sus contribuciones a la estabilidad de los conformeros *gauche* y *anti* del clorometiltiometilmetano (3). Como se puede observar, estos resultados permiten explicar las diferencias geométricas y energéticas presentes en estos compuestos, dominadas por la participación de la interacción estereoelectrónica n<sub>S</sub> → σ\*<sub>C-Cl</sub>

Tabla 1. Energía Conformational Relativa (kcal/mol), Formas Resonantes y sus contribuciones en el compuesto 3



89.53	estructura 3-g	92.39	estructura 3-a
4.13	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-Cl</sub>	1.14	n <sub>Cl</sub> → σ* <sub>C-S</sub>
1.42	n <sub>Cl</sub> → σ* <sub>C-S</sub>	0.83	σ <sub>C-S</sub> → σ* <sub>C-Cl</sub>
0.87	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-Ha</sub>	0.80	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-Ha</sub>
0.79	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-Hc</sub>	0.77	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-Hb</sub>
0.79	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-He</sub>	0.77	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-Hc</sub>
0.51	σ <sub>C-Hb</sub> → σ* <sub>C-S</sub>	0.76	n <sub>S</sub> → σ* <sub>C-He</sub>
0.45	σ <sub>C-S</sub> → σ* <sub>C-Hb</sub>	0.50	n <sub>Cl</sub> → σ* <sub>C-Ha</sub>
0.43	n <sub>Cl</sub> → σ* <sub>C-Ha</sub>	0.49	n <sub>Cl</sub> → σ* <sub>C-Hb</sub>
0.40	σ <sub>C-Hd</sub> → σ* <sub>C-S</sub>	0.48	n <sub>Cl</sub> → σ* <sub>C-S(w)</sub>
0.36	σ <sub>C-S</sub> → σ* <sub>C-Hd</sub>	0.47	σ <sub>C-Hd</sub> → σ* <sub>C-S</sub>
0.33	n <sub>Cl</sub> → σ* <sub>C-Hb</sub>	0.38	σ <sub>C-S</sub> → σ* <sub>C-Hd</sub>
		0.21	σ <sub>C-Cl</sub> → σ* <sub>C-S</sub>

En 1997, durante las V Jornadas de Investigación se asignó el premio a Alejandra García Saucedo con la investigación. "Estudio de la reacción de adición de 2-litio-1,3-ditiano a benzonitrilos", que forma parte de su tesis de licenciatura asesorada por el Dr. Gabriel Cuevas, un trabajo en donde se muestra la importancia de vincular los resultados experimentales con los resultados generados por cálculos teóricos (11).

La reacción de 2-litio-1,3-ditiano con benzonitrilos no ha sido estudiada apropiadamente por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar el mecanismo y estudiar la posibilidad de efectuar reacciones sucesivas que permitan obtener aminas  $\alpha$  sustituidas. El producto de alquilación **4**, (Figura 8), seguida de la adición de yoduro de metilo, permite la preparación de benzoil-metil-tiocetales en un solo paso. Se ha propuesto que en esta reacción sólo se produce una adición nucleofílica debido a la formación de una metalo enamina **4**.

El producto de alquilación observado se produce en la posición 2 del 1,3-ditiano, lo que implica la transferencia del protón de C2 al nitrógeno imídico como paso previo a la alquilación.

El intermediario **5** (Figura 8) es poco estable, así como el producto de su protonación, pues puede sufrir hidrólisis con extrema facilidad, sin embargo, el trabajo meticuroso permitió

caracterizar el producto de protonación por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y por Difracción de Rayos X. Su hidrólisis posterior en medio ácido permitió aislar el producto **6**, en donde R es un átomo de hidrógeno, demostrándose así que **5** es el intermediario en esta transformación, por lo que el mecanismo anteriormente propuesto debe ser modificado. Los cálculos teóricos a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p) mostraron que **4** es 2.88 kcal/mol más estable que la imina propuesta. Los derivados de **6**, que muestran efecto anomérico tanto en estado sólido como en solución, fueron estudiados por RMN de temperatura variable obteniéndose los parámetros termodinámicos del equilibrio conformacional.

También se efectuó el estudio de resonancia magnética nuclear de temperatura variable del 2-benzoil-1,3-ditiano y del 2-*p*-metoxibenzoil-1,3-ditiano, que se muestra en el Figura 9. Como se puede apreciar, a temperaturas ambiente y superiores, existe un equilibrio rápido entre el conformero axial y el ecuatorial, por lo que se observa el espectro promedio y señales bien definidas. Conforme se baja la temperatura el espectro se hace menos definido, siendo crítico a 213K, cuando se está en la temperatura de coalescencia. Al bajar la temperatura a 183K se puede observar un conjunto de señales para el conformero axial y otro para el conformero ecuatorial, siendo el conformero axial el más

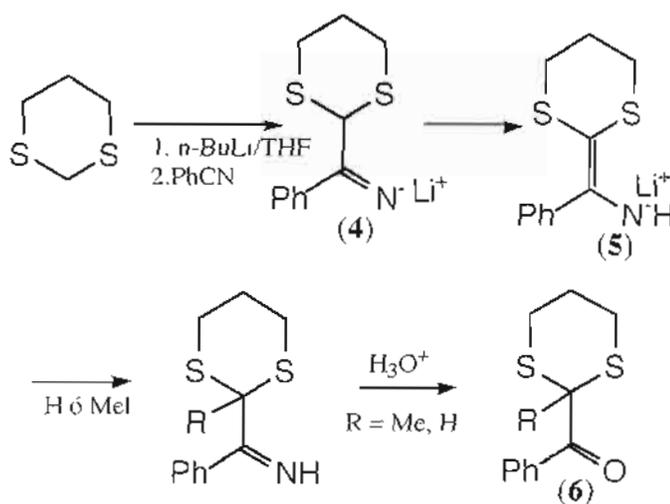


Figura 8. Alquilación sucesiva de 1,3-ditiano en una sola secuencia de adición.

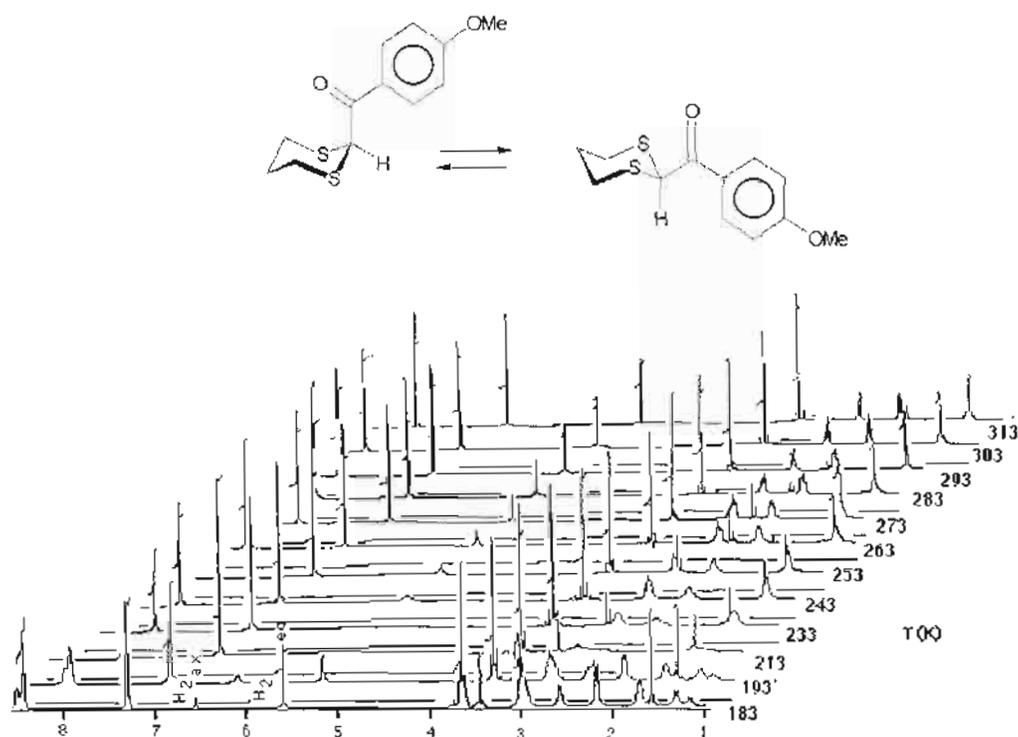


Figura 9. Estudio de RMN de temperatura variable del 2-*p*-metoxibenzoil-1,3-dioxolano.

abundante, lo que es expresión de la participación dominante del efecto anomérico en este equilibrio y que es de naturaleza entálpica.

Como se ha podido constatar en esta revisión, los trabajos premiados en esta área han sido asignados a contribuciones novedosas que han permitido a los estudiantes involucrados en ellas a acercarse a la investigación científica. Confiamos en que en el futuro seguiremos contando con la participación entusiasta y comprometida de nuestros estudiantes.

## REFERENCIAS

1. Cuevas, G. *Estudio Químico de Salvia breviflora*. Tesis. Universidad La Salle. México, D.F. 1986.
2. Cuevas, G.; Collera, O.; García, F.; Toscano, A.; Cárdenas, J. *Pytochemistry*, 1987, 26, 2019.
3. Buckingham, J. *Dictionary of Organic Compounds*, 5<sup>th</sup> Ed. 7, 1989, p.69.
4. Tovar, E. *Efectos electrónicos que dominan la reactividad de las quinonas sustituidas*. Tesis. Universidad La Salle. México, D.F. 1994.
5. Güemez, N. *Estudio de reacciones de transposición en quinonas sustituidas*. Tesis. Universidad La Salle. México, D.F. 1992.
6. Aizpuru, R. *Estudio de la reactividad de algunos anilidos de la 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona*. Tesis. Universidad La Salle. México, D.F. 1994.
7. Río de la Loza, L. *Disertación presentada a la Academia de Medicina*, 1852, México. cf. Joseph-Nattham, P. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 1974, 18, 226.
8. Woodward, R.B.; Hoffman, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*. Academic Press, New York, 1970.
9. Tovar, E. *Estudio de las reacciones de cicloadición [3+2] y [5+2] entre *p*-benzoquinonas sustituidas y etilenos*



- sustituidos*. Tesis. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1998.
10. García, R. *Síntesis de derivados del pirrol*. Tesis. Universidad La Salle. México, D.F. 1996.
11. García A. *Propiedades reactivas de 2-litio-1,3-ditianos, determinaciones experimentales y cálculos teóricos*. Tesis. Universidad La Salle. México, D.F. 1998.