

*Artículo de Divulgación*

## Resumen histórico sobre la perezona, 1852-2022

Historical summary related to perezona, 1852-2022

**María Inés Nicolás-Vázquez<sup>1</sup>, Maricarmen Hernández-Rodríguez<sup>2</sup>, Joel Martínez<sup>1</sup>, David Morales Morales<sup>3</sup>, José Francisco Cortés<sup>4</sup> y René Miranda Ruvalcaba<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México 54740.

<sup>2</sup> Laboratorio de Cultivo Celular, Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México 11340.

<sup>3</sup> Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México 04510.

<sup>4</sup> Colegio de Ciencias y Humanidades-Azcapotzalco, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 02420.

\*Correspondencia: [mirruv@yahoo.com.mx](mailto:mirruv@yahoo.com.mx) (René Miranda)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v16i3.1012>

Recibido: 23 de julio de 2022; Aceptado: 27 de septiembre de 2022

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

### Resumen

En este informe, se presenta una versión resumida sobre la historia de la perezona, molécula considerada como el primer metabolito secundario aislado en estado cristalino en el Nuevo-Mundo (hoy Continente Americano); es importante resaltar, que el manuscrito aquí exhibido es una adaptación resumida y actualizada, al año 2022, de un capítulo divulgado por nuestro grupo académico Laboratorio de Estudios sobre Química Verde, en el libro *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (2021), en el cual se cubrió toda la información referente a la perezona para el periodo 1852-2020.

**Palabras clave:** perezona, *Acourtia-Perezia*, transformación sintética, estudios *in silico*, estudios farmacológicos

### Abstract

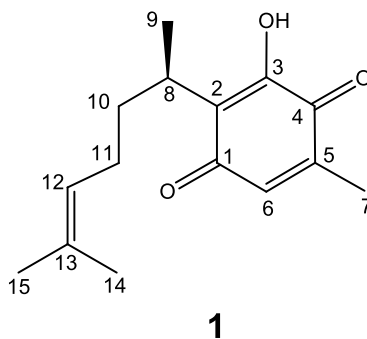
This report presents a summarized version of the history of perezona, a molecule considered to be the first secondary metabolite isolated in crystalline state in the New World (today the American Continent); it is important to note that the manuscript presented here is a summarized and updated adaptation, until the year 2022, of a chapter published by our academic group Green Chemistry Studies Laboratory, in the book *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*(2021), in which all the information on perezona for the period 1852-2020 was covered.

**Keywords:** perezona, *Acourtia-perezia*, synthetic transformation, *in silico* studies, pharmacological studies.

## 1. Introducción

### Perezona

La perezona, ácido pipitzahoico o 2-[(1*R*)-1,5-dimetil-4-hexenil]-3-hidroxi-5-metil-2,5-ciclohexadien-1,4-diona (Fig. 1), es una quinona sesquiterpénica, reconocida por ser el primer producto natural de quince carbonos aislado en forma cristalina en América por el Dr. Leopoldo Río de la Loza Guillén en el año 1852 (Noriega *et. al.*, 1911); la obtención, fue realizada de las raíces de especímenes del género *Perezia* (actualmente *Acourtia*). El Dr. Río de la Loza, la describió como “un sólido de color amarillo rojizo que cristaliza en agujas de cuatro caras terminales en bisel y agrupadas concéntricamente, su olor tiene alguna analogía con el de los productos valeriánicos, sabor acre, persistente, y más sensible en la cámara posterior de la boca. Es insoluble en agua fría, y muy poco soluble en los aceites fijos y volátiles” (Noriega *et. al.*, 1911). Es importante resaltar que, en la actualidad, la perezona se encuentra física y espectroscópicamente bien caracterizada (Cortés *et. al.*, 1997; Zepeda *et. al.*, 2013; Hernández-Rodríguez *et. al.*, 2020):



1

Figura 1. Perezona  
Figure 1. Perezone

Con respecto a la molécula objetivo, es muy importante tener conocimiento de tres aspectos: a) las raíces (de pipitzahoac), particularmente, de algunos especímenes vegetales del género *Acourtia*, donde se presenta la perezona, se han empleado desde la medicina prehispánica-Náhuatl: “como purgante, para curar el cansancio, calmar los dolores, curar el empacho, para cortar las fiebres, como astringente, catártico, cicatricial, regenerativo, diurético y analgésico” (Noriega *et. al.*, 1911); b) su aislamiento y difusión relativamente amplia, sucedió 300 años después del desplome del Imperio Mexica (Noriega *et. al.*, 1911) y, c) la perezona ha sido ampliamente investigada (aislamiento, transformación-síntesis química, farmacología, caracterización espectroscópica, así como múltiples e importantes estudios *in silico*), datos desde noviembre de 1852 hasta julio del 2022. Una reflexión que los autores hemos considerado relevante, concerniente al conocimiento y al contexto histórico de la perezona, corresponde principalmente a sus orígenes, propiedades y su primer aislamiento; por ende, es muy interesante exhibir, respetando al máximo posible la originalidad, de fragmentos íntegros del discurso proporcionado por el Dr. Río de la Loza (Tabla 1 y MS).

**Tabla 1.** Fragmento del Discurso del Dr. Leopoldo Río de la Loza Guillén (Noriega and Río de la Loza, 1911).

**Table 1.** Excerpt from the Speech of Dr. Leopoldo Río de la Loza Guillén (Noriega and Río de la Loza, 1911).

**Discurso pronunciado en la Escuela de Medicina, el día 23 de noviembre de 1852, Periódico de la Academia de Medicina, páginas 94 a 100.**

**Catedrático de Química Médica Leopoldo Río de la Loza**

Pretendo dar a conocer un nuevo principio inmediato, curioso por su aspecto, precioso por las reacciones que presenta, y útil por la acción que ejerce sobre el organismo. A este principio, que tengo el honor de presentar, con la cristalización que le es propia, le he dado el nombre de *Ácido Pipitzahoico*, para conservar el mexicano, que tal vez cambiare por el de *Eupatorico*, sin duda más científico, si encuentro el ácido en las otras especies del mismo género. Entretanto, séame permitido que deje consignada en este escrito una breve historia que contenga los nombres de las personas que me han proporcionado la bella oportunidad de ocuparme de un adelanto nacional. Antes de la conquista, era conocida y muy usada por los indígenas, como purgante, la raíz de una planta, a la que dieron el nombre de Pipitzahoac: es decir, planta menuda, y cuyos efectos son repetidos: esta es la opinión del Sr. Galicia, a quien he consultado sobre la etimología; pero el doctor Hernández, en su apreciable obra de Historia *plantarum Novae Hispaniae*, dice lo siguiente: «*Herba est radicibus innixa fibrarum, helleborive instar, unde sumsit nomen.....* y además, *Bilium pituitamque vomitione, aut alvo excitata detrahit semiunciae devorata pondere tussique et vetustis medetur plagis.*» Se ve por esto, que en la época en que escribió el doctor Hernández, no solo se usaba la raíz para curar los vómitos y las enfermedades conocidas entonces como pituitosas, biliosas, etc., sino también, que era empleada como un vulnerario contra las úlceras inveteradas.... Sea lo que fuere, diré como tuve conocimiento del vegetal, y del principio inmediato que me ocupa. Hará tres años, me fue presentada por los Sres. D. Severiano Pérez y D. Mariano Ortega, una sustancia particular, que me dijeron ser la resina obtenida de una planta abundante en Tenango del Valle y que les había dado a conocer el Br. D. Pascual Díaz Leal. Hace dos años que la dirección de colonización e industria me consultó, si sería conveniente presentar el principio a la exposición de Londres: yo hice entonces los experimentos que creí necesarios para fundar mi parecer, que fue negativo, proponiéndome aprovechar una oportunidad para conseguir la raíz necesaria y dedicarme al reconocimiento de tan curiosa sustancia.... Ocupándome ahora de la clasificación botánica, apoyado en el examen que le han hecho los señores D. Pío Bustamante y D. Joaquín Varela, me decido por la siguiente. La planta conocida con el nombre de Pipitzahoac, es de las *talamifloras* de Mr. Dec; *synantheras* de Juss; *syngenesia poligamia igual* de Lin.; una de las *eupatorias*, que abundan en la Republica, y muy probablemente el *Eupatorium sessilifolium*, si se atiende a los caracteres que presenta el tallo y las hojas.... La raíz, que también está a la vista, ofrece caracteres físicos notables; pero el más particular es, sin duda, el de contener al estado de libertad, ocho por ciento del principio inmediato que me ocupa: basta dar un corte transversal para descubrirlo. Como el color, sabor y demás propiedad es organolépticas de ella, pueden apreciarse suficientemente, aun por las personas extrañas a esta clase de investigaciones, hablaré de la preparación del ácido pipitzahoico. Son varios los métodos que pueden emplearse; pero me limitare a indicar los que juzgo más adecuados. 1.º Por sublimación. 2.º Por precipitación. 3.º Por evaporación espontánea. 4.º Por descomposición de las sales. En mil partes de ácido pipitzahoico, hay: O (201,24), H (083,32), C (638,66), Az (076,78). Se ve, por lo expuesto, que el producto de que me he ocupado es un principio inmediato, volátil, colorante, ácido y azoado, y se ve también, que presenta muchas reacciones que estudiar, varias propiedades que conocer, y que, aun las indicadas, apenas me ha permitido el tiempo tocarlas muy de paso. Concluiré, por no cansar más la atención del auditorio, con el resumen de las propiedades fisiológicas y terapéuticas, tanto de la raíz como del principio que contiene, sirviéndome de los datos recogidos por los profesores Castillo é Hidalgo. La raíz obra como los purgantes drásticos, a la dosis de dos o tres dracmas. En mayor cantidad, su acción es más notable, determina cólicos y vómitos biliosos. Las orinas de las personas que toman la raíz son coloridas, más o menos, en amarillo verdoso, y esta coloración se advierte en algunos casos, aun cuando ha pasado el efecto purgante.

Es conveniente realzar que los comentarios anteriormente presentados en los incisos a-c, corresponden al objetivo primordial de este trabajo; en este contexto, es importante resaltar un trabajo muy reciente referente a la perezona ya que describe los aspectos más importantes en cuanto a la investigación que se ha realizado con ella, parte de un libro publicado e intitulado *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Douglas et al., 2021) y, en lo específico en el Capítulo número tres designado “*A Timeline of Perezone, the First Isolated Secondary Metabolite in the New World, Covering the Period from 1852 to 2020*” (Escobedo-González et al., 2021).

Tal cual se mencionó anteriormente, la perezona está presente en las raíces de la planta y en consecuencia suele ser extraída de vegetales del género *Acourtia* (antes *Perezia*); estos especímenes son provenientes de la familia Asteraceae, subfamilia Mutisioideae y de la tribu Nassauvieae (Don, 1830); al respecto, se informa en la literatura de 83 especies de *Acourtias*, 67 de ellas endémicas en México, Tabla MS1, principalmente en la parte central y al norte del país (Villaseñor, 2018; Repositorio Institucional UNAM, 2022). El nombre genérico, es atribuido en honor de la Bióloga inglesa Mary Elizabeth Catalina Gibbes A’Court (1792-1878). Retomando, el hecho de que los comentarios ofrecidos en los incisos a-c, corresponden al objetivo primordial de este trabajo,

surgieron como consecuencia lógica, a nuestro criterio, los notas y los datos relacionados con las Tablas 2-6, mediante lo cual se expone de manera resumida pero adecuada, información inherente a cada uno de los incisos citados.

### Aspectos de caracterización de perezona:

En la Tabla 2, se confinan de manera resumida, algunos aspectos relevantes en relación con la caracterización espectroscópica, química y física no solo de la perezona sino de algunos metabolitos relacionados con ella (vg. los  $\alpha$  y  $\beta$  pipitzoles, la hidroxiperezona, entre otros). Sin embargo, se consideró muy apropiado resaltar los siguientes aspectos: la primera fórmula empírica ( $C_{15}H_{20}O_3$ ), fue propuesta treinta años después de su aislamiento (Anchütz, 1885; Anchütz and Leather, 1885; Mylus, 1885a; Mylus, 1885b), su carácter alcalimétrico (Duyk, 1899) se reportó en 1899, la primera estructura propuesta se dio a conocer en el año 1935 (Kögl and Boer, 1935). Asimismo, es importante resaltar la confirmación correcta de su estructura en el año de 1965 en conjunto con la asignación de la configuración absoluta (*R*) para el centro estereogénico C-8, así como los estudios de RMN para inequívocas asignaciones de señales (Joseph-Nathan *et. al.*, 1971; Joseph-Nathan *et. al.*, 1987; Hernández-Rodríguez *et. al.*, 2020).

**Tabla 2.** Artículos sobre caracterización de **1**.

**Table 2.** Characterization articles of **1**.

Descripción	Referencia
Primera estructura propuesta para <b>1</b>	Kögl and Boer, 1935
Se establece la configuración absoluta, en el carbono 8 como <i>R</i>	Arigoni and Jeger, 1954
Confirmación de la estructura correcta de <b>1</b>	Archer and Thomson, 1965; Bates <i>et al.</i> , 1965; Wagner <i>et al.</i> , 1965; b)Walls <i>et al.</i> , 1965
La estructura de los pipitzoles, $\alpha$ y $\beta$ , es elucidada	a) Walls <i>et al.</i> , 1965
Propiedades ópticas de <b>1</b> y algunos de sus derivados	Padilla <i>et al.</i> , 1967
Asignación correcta de los carbonos por $^{13}C$ RMN	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1971
Determinación de los grupos metilo en la sección del isopropilo, en correlación con el colesterol	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1979
Asignación inequívoca de los carbonos del anillo en varios derivados de <b>1</b>	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1981
Se obtiene la estructura de Rayos X de <b>1</b>	Soriano-García <i>et al.</i> , 1986
Son caracterizados por RMN algunos derivados de <b>1</b>	Barrios <i>et al.</i> , 1986
Estudio comparativo entre $^{13}C$ RMN EAM PC y $^{13}C$ RMN para <b>1</b> e hidroxiperezona	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1987
Se reporta la estabilidad cinética de varios perezonatos metálicos	Barcelo Quintal <i>et al.</i> , 1994
Se establece el patrón de fragmentación de <b>1</b> , empleando ionización electrónica y disociación por colisión inducida	Cortés <i>et al.</i> , 1997
Se determina la estructura de isoperezona, por correlación de sus análogos aminoisoperezona y 6-aminoperezona	Enríquez <i>et al.</i> , 1998

Se reporta un estudio completo por <sup>13</sup> C RMN para varios derivados de <b>1</b>	Burgeño and Joseph, 2000
Se establece la estructura del $\alpha$ -isopipitzol por medio de Rayos X	Huipe-Nava <i>et al.</i> , 2000
Fueron estudiadas espectroscópicamente trece anilbenzoquinonas, derivadas de <b>1</b>	Aguilar-Martínez <i>et al.</i> , 2001
Estudio electroquímico y mediante resonancia de giro del electrón (RGE) de <b>1</b> y varios de sus anilinderivados	Bautista-Martínez <i>et al.</i> , 2004; Frontana <i>et al.</i> , 2004
Análisis por voltametría cíclica-electroquímica y RGE de cuatro quinonas, entre ellas <b>1</b>	a y b) Frontana and González, 2007
Se llevó a cabo un estudio de electro-reducción de <b>1</b> y dihidroperezona	Bautista-Martínez <i>et al.</i> , 2007
Estudio de análisis conformacional comparativo, experimental y teórico, del espectro de dicroísmo circular vibracional de <b>1</b>	Burgeño-Tapia <i>et al.</i> , 2012
Determinación detallada de las señales H10 y H11 mediante RMN de <b>1</b> , estudio experimental y teórico	Zepeda <i>et al.</i> , 2013
Se evalúa el poder anticorrosivo de <b>1</b> en acero AISI 1018	Espinoza-Vázquez <i>et al.</i> , 2017
Estudio, teórico-experimental comparativo espectroscópico, RMN e IR, para <b>1</b> y ocho derivados azufrados	Martínez <i>et al.</i> , 2019
Caracterización completa de <b>1</b> y sus derivados hidroxiperezona e hidroxiperezona monoangelato	Hernández-Rodríguez <i>et al.</i> , 2020

### *Aspectos de transformación, síntesis y aislamiento de algunos derivados de perezona:*

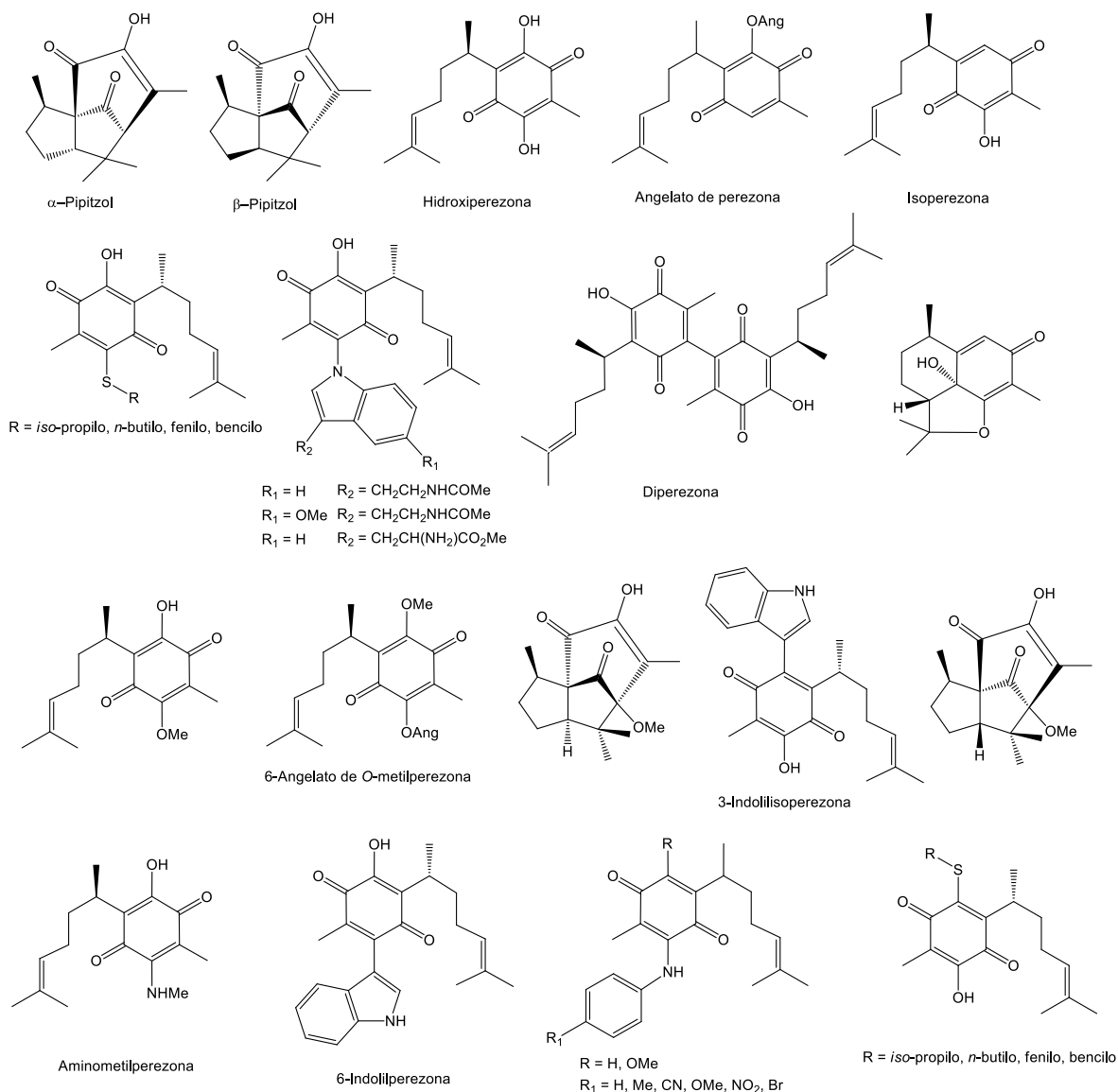
También, en forma resumida y adecuada, en la Tabla 3, se presentan trabajos sobre la síntesis, transformaciones químicas y el aislamiento de algunos derivados de la perezona, Fig. 2, resaltando tanto su síntesis total en el año 1965 como la formación de los  $\alpha$ - y  $\beta$ -pipitzoles y de la hidroxiperezona, además de la obtención del angelato de perezona, sin omitir la transformación de la molécula objetivo a su producto de rearreglo, la isoperezona.

**Tabla 3.** Síntesis, transformaciones y aislamiento de algunos derivados de **1**.

**Table 3.** Synthesis, transformations and derivatives isolation of **1**.

Descripción	Referencia
Se generan los pipitzoles $\alpha$ y $\beta$ , a partir de <b>1</b>	Percy Remfry, 1913
Se produce <i>dl</i> -dihidroperezona a partir de <b>1</b>	Yamaguchi, 1942
Síntesis total de <b>1</b>	Cortes <i>et al.</i> , 1965
Se transforma <b>1</b> a perezinona y otros derivados por rearreglo termal	Walls <i>et al.</i> , 1966
Varios derivados de <b>1</b> son reportados	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1968
Análogos de hidroxiperezona son obtenidos	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1974
A partir de <i>O</i> -metil-5,6-pirazolinperezona, se generan diferentes derivados	Salazar <i>et al.</i> , 1974
Se propone un mecanismo concertado para transformar <b>1</b> a sus pipitzoles	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1977

La formación de espirodecenediona y oxatetraciclodecenediona son reportados, al irradiar luz UV en <i>O</i> -metil-5,6-pirazolinperezona	Barrios <i>et al.</i> , 1979
Se transforma hidroxiperezona a <i>O</i> -metilhidroxiperezona por irradiación UV y, se obtienen cuatro nuevos derivados	Barrera <i>et al.</i> , 1980
Transformación de <b>1</b> a sus pipitzoles empleando un ácido de Lewis	Sánchez <i>et al.</i> , 1981
Se transforma metoxiperezona a $\beta$ -pipitzol	Sánchez <i>et al.</i> , 1984
La síntesis del $\beta$ -pipitzol es dada a conocer	a) Sánchez <i>et al.</i> , 1985
Es publicada la síntesis total de ( $\pm$ )- <b>1</b>	b) Sánchez <i>et al.</i> , 1985
A partir de parvifolina, se obtiene <b>1</b> , isoperezona e hidroxiperezona	García <i>et al.</i> , 1987
Se generan derivados cíclicos a partir de <b>1</b> , empleando BF <sub>3</sub> como catalizador	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1987
Se publica el primer "Review" sobre perezona y sus aportaciones químicas	Joseph and Santillan, 1989
Mediante el rearrreglo de ciclobutenonas se prepara ( $\pm$ )- <i>O</i> -metilperezona y ( $\pm$ )- <i>O</i> -metilisoperezona	Perri <i>et al.</i> , 1989
Obtención de <b>1</b> e isoperezona por expansión de anillos	Ehnsen <i>et al.</i> , 1990
( $\pm$ )- <i>O</i> -metilisoperezona y metoxiperezona son generadas por alargamiento del anillo y posterior oxidación de ciclobutenonas	Perri and More, 1990
Se informa de la reducción electroquímica de <b>1</b> empleando ácido benzoico	González <i>et al.</i> , 1991
Se reporta la cicloadición de varios sesquiterpenos análogos de <b>1</b> , para formar pipitzoles	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1993
La transformación de <b>1</b> a isoperezona es dada a conocer	Rodríguez-Hernández <i>et al.</i> , 1994
Se genera $\beta$ -isopipitzol a partir de isoperezona	Yuste <i>et al.</i> , 1994
La síntesis de varios amino derivados de <b>1</b> es reportada	Enríquez <i>et al.</i> , 1995
Se sintetizaron dos biciclos, mediante reacción de <b>1</b> con tiourea	Reynolds <i>et al.</i> , 1995
La irradiación con luz UV de 6-acetilperezona genera productos de cicloadición	Yuste <i>et al.</i> , 1996
Por reacción de ciclación-oxidación se formaron varios mansonones	García <i>et al.</i> , 1997
La producción del trimetiléter de <b>1</b> por metilación reductiva es reportada	Frontana <i>et al.</i> , 1997
Un incremento en el rendimiento de isoperezona y la formación de otros derivados es dado a conocer	Burgeño and Joseph, 1997
Trece C-6 anilbenzoquinonas derivadas de <b>1</b> fueron sintetizadas	Aguilar-Martínez <i>et al.</i> , 2001
Se generan ocho derivados azufrados de <b>1</b> mediante química verde	Martínez <i>et al.</i> , 2008
Se obtienen ocho amino derivados de <b>1</b> por adición nucleofílica	Concepción Lozada <i>et al.</i> , 2012
Por calentamiento de <b>1</b> , se propone la cicloadición tipo [5+2] para obtener pipitzoles	Ylijoki and Stryker, 2013
Se sintetiza un anión-hospedero derivado de <b>1</b>	Chacón-García <i>et al.</i> , 2013
La producción de indolilquinonas, derivados de <b>1</b> , es reportada	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2016
Es reportada la síntesis de ( $\pm$ )-diperezona	Gao and Hu, 2017
La formación de triciclos [6.3.1.0 <sup>1,6</sup> ] es reportada mediante una cicloadición [5+2] de <b>1</b>	Liu <i>et al.</i> , 2018
Síntesis total de (-)-perezoperezona	Long <i>et al.</i> , 2019
Nuevos derivados pirrolidínicos de <b>1</b> , para reconocimiento de iones fueron generados	Valle-Sánchez <i>et al.</i> , 2021



**Figura 2.** Algunos derivados importantes de la perezona.

**Figure 2.** Several important perezona derivatives.

### Aspectos *in silico* de perezona:

Información importante y de actualidad, se encuentra vertida en la Tabla 4 a-b, donde se realiza un compendio conciso, relacionado con los estudios publicados de química cuántica-química computacional para la perezona y algunos compuestos relacionados estructuralmente. Cabe señalar que la química cuántica ha sido empleada para la determinación de propiedades moleculares y simulación a nivel de acoplamiento molecular (docking) y, la dinámica molecular para establecer las interacciones y estabilidad de la perezona o derivados de esta con alguna proteína.

**Tabla 4 a.** Artículos sobre aspectos computacionales**Table 4 a.** Computational features works

Descripción cuántica	Referencia
Estructura electrónica, orbitales moleculares HOMO-LUMO en estado fundamental se compararon con el SOMO de formas resonantes en estado triplete del dirradical, para algunos derivados de perezona a nivel de AM1	Rubio <i>et al.</i> , 1997
A nivel de MP2/6-31G(d,p) y MP2/6-31++G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) se establecieron interacciones débiles $\pi$ - $\pi$ de varios conformeros de perezona. Estas interacciones no solo controlan la conformación molecular sino también su coeficiente de difusión y sus propiedades electroquímicas	Roura-Pérez <i>et al.</i> , 2007
Las configuraciones absolutas de los conformero de los enantiómeros 8-(R) y 8-(R) con la cadena alquímica lateral saturada de la perezona, se confirmaron con los cálculos teóricos utilizando teoría del funcional de la densidad (B3LYP/6-31G(d))	Burgeño-Tapia <i>et al.</i> , 2012
Caracterización geométrica y frecuencias vibracionales de la perezona a nivel semiempírico	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2015
A los derivados de perezona se les determinó parámetros geométricos, RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ; con el nivel de teoría TFD/B3LYP/6-311++G(d,p)	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2016
Estudio conformacional de la perezona, efecto del disolvente (modelo de solvatación continua) y algunos rearrreglos dimericos de ésta, empleando el nivel de teoría M06-2X/6-31++G(d,p). Determinación de la relativa estabilidad de los conformeros plegados a nivel MP2/6-31(d,p)	Reyes-López <i>et al.</i> , 2017
Determinación de cargas, orbitales moleculares HOMO-LUMO y mapa de potencial electrostático, a nivel B3LYP/6-311++G(d,p); de derivados de perezona	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2017
Caracterización teórica de derivados tioperezonas (estereoisómeros R): energía electrónica relativa, parámetros geométricos (longitudes y ángulos de enlace), cargas, frecuencias vibracionales, RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ; a nivel de teoría del funcional de la densidad B3LYP/6-311++G(d,p)	Martínez <i>et al.</i> , 2019
Los funcionales M06e2X, B3LYP, uB97XD y B97D con los conjuntos base 6-311++G(2d,2p) y DGDZVP se utilizaron para describir conformeros plegados y extendidos. Así como el espectro de dicroísmo circular vibratorio (VCD), logrando predecir la configuración del centro estereogénico de la perezona	Rojo-Portillo <i>et al.</i> , 2020
Análisis teórico de derivados tioperezonas, estereoisómeros S: energía electrónica relativa, parámetros geométricos (longitudes y ángulos de enlace), cargas, orbitales moleculares HOMO-LUMO, frecuencias vibracionales, RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ . Así como propiedades de reactividad global en el esquema DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2021

**Tabla 4 b.** Artículos sobre docking y dinámica molecular**Table 4 b.** Docking and molecular dynamic works

Descripción del acoplamiento molecular (docking)-dinámica molecular-bioinformática	Referencia
Acoplamiento molecular de perezona y caspasa-3	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2015
Parámetros fisicoquímicos y toxicológicos (Quimioinformática) de derivados de <b>1</b>	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2017
Metabolismo (bioinformática) de derivados de <b>1</b>	Escobedo-González <i>et al.</i> , 2017



Simulaciones de acoplamiento molecular de derivados de <b>1</b> , utilizando las estructuras cristalinas tridimensionales de diez proteínas: PARP1, BAX, BID, BAK, tBID, p53, BIM, TRAIL-R2, TRAIL, and CD95L	Escobedo-González et al., 2017
Estudios de acoplamiento molecular con proteínas que participan en la regulación de la apoptosis mostraron que <b>1</b> tiene alta afinidad por la proteína PARP-1	Hernández-Rodríguez et al., 2019
Propiedades fisicoquímicas (Quimioinformática) de derivados tioperezonas	Martínez et al., 2019
Estudios de acoplamiento molecular (docking): Tioperezonas con la proteína ciclooxigenasa-2 (COX-2), para verificar la actividad como anti-inflamatorio de los derivados	Martínez et al., 2019
Estudios de acoplamiento molecular del angelato de hidroxiperezona con la proteína PARP-1	Hernández-Rodríguez et al., 2020
Acoplamiento molecular (docking): Tioperezonas <i>S</i> , con la proteína ciclooxigenasa-2 (COX-2), para verificar la actividad como anti-inflamatorio de estos derivados	Martínez et al., 2021
Predicción de actividad biológica mediante <i>PASS</i> (bioinformática) de derivados tioperezonas estereoisómero <i>S</i>	Martínez et al., 2021
Predicción de propiedades fisicoquímicas y farmacológicas proporcionaron información de la facilidad de <b>1</b> de actuar sobre células o los receptores de membrana	Escobedo-González et al., 2021

### Aspectos farmacológicos de la perezona:

De suma importancia, es la información depositada en forma resumida pero adecuada en la Tabla 5; en esta, se confinan los principales efectos biológicos en base a diversos estudios *in vitro*, así como algunos mecanismos de acción propuestos, ya sea mediante un estado de estrés oxidativo, por inhibición de la proteína PARP-1 o la inhibición de fosfatasa.

**Tabla 5.** Artículos sobre actividad farmacológica

**Table 5.** Pharmacological activity works

Descripción, año	Referencia
Una mezcla de griseofulvina y <b>1</b> es preparada contra varias infecciones	Chandler and Florestano, 1969
La propiedad laxativa de <b>1</b> y el angelato de hidroxiperezona son evaluados	Enríquez et al., 1980
La toxicidad de <b>1</b> es estudiada	Jimenez-Cardoso et al., 1986
Perezona promueve el flujo de Ca <sup>2+</sup> por colapso inducido del potencial de membrana	Cuéllar et al., 1987
El transporte de electrones en la mitocondria es inhibido por <b>1</b>	Carabez and Sandoval, 1988
Inhibición de flagelados de <i>Trypanosoma mega</i> por <b>1</b>	De Pahn et al., 1988
Perezona presenta reacciones de sensibilización en puercos de guinea	Hausen et al., 1989
Se reporta el efecto lipofílico de <b>1</b> y la producción de peróxido de hidrógeno	Molina Portela et al., 1991
Se reporta el efecto relajante de <b>1</b> en la contracción de útero de rata	Perusquia et al., 1991
Efecto cardiovascular de <b>1</b> en ratas anestesiadas	Vidrio and Alcantara, 1992

Perezona inhibe las contracciones en la aorta, inducidas por histamina, KCl	García et al., 1992
Perezona relaja el tono basal del músculo liso	García et al., 1995
La decocción en agua de <i>A. thurberi</i> , contiene <b>1</b> y pipitzoles, lo que disminuye la glicemia	Alarcon-Aguilar et al., 1997
Perezona reduce las arritmias inducidas por reperfusión	Téllez et al., 1999
Perezona inhibe la agregación plaquetaria	de la Peña et al., 2001
Efecto anti-alimentario de <b>1</b> contra insectos herbívoros <i>Leptinotarsa decemlineata</i> , <i>Spodoptera littoralis</i> y <i>Myzus persicae</i>	Burgeño-Tapia et al., 2008
Perezona es activa contra varias líneas celulares (SK-N-AS y SH-SY5Y)	Gheeya et al., 2009
Estudio de apoptosis inducido por <b>1</b> en la línea celular de leucemia K-562	Sánchez-Torres et al., 2010
Actividad citotóxica de <b>1</b> en las líneas celulares PC-3, K-562, HCT-15 y SKLU-1, así como actividad antioxidante	Concepción Lozada et al., 2012
Perezona mostró actividad citotóxica relacionada con la producción de especies reactivas del oxígeno en las líneas celulares HCT-8, SF295, MDA-MB-435, MDA-MB-231. Además, las células HL60 tratadas con perezona mostraron un aumento de la fase G2/M, acompañado de una disminución de la fase S	Abreu et al., 2015
Perezona muestra actividad citotóxica en la línea K-562, células de Leucemia mieloide crónica y otras líneas celulares de cáncer SKLU-1 (pulmón) y PC-3 (próstata)	Escobedo-González et al., 2015
Pruebas de citotoxicidad en línea celular de cáncer de mama, MDA-MB-231, de derivados de <b>1</b> , con una concentración inhibitoria 50 (IC50) de 40.6 µg/mL	Escobedo-González et al., 2016
Perezona exhibió una inhibición de las fosfatasa CDC25A, CDC25B y CDC25C	Georgantea et al., 2016
Perezona y derivados en línea celular MDA-MB231, cáncer mamario	Escobedo-González et al., 2017
La perezona mostró actividad vasorrelajante	Luna-Vázquez et al., 2018
Perezona inhibe PARP-1 e induce cambios en el estado redox de las células K-562	Hernández-Rodríguez et al., 2019
Perezona mostro actividad anti-inflamatoria baja en un modelo de edema en oreja de ratón	Martínez et al., 2019
Pruebas de citotoxicidad en línea celular de cáncer de mama, MDA-MB-231, de <b>1</b>	Escobedo-González et al., 2021
Perezona mostró actividad pro-apoptótica en una línea celular de glioglastoma multiforme (U-373)	Hernández-Rodríguez et al., 2022
Perezona aumentó la población de fibroblastos e incremento la velocidad de reparación en un ensayo de cicatrización de heridas	Escobedo-González et al., 2022

Complementariamente, se consideró de interés proporcionar información inherente a los especímenes del género *Acourtia*, Tabla 6, de los cuales ha sido extraída tanto la perezona, así como algunos análogos estructurales de ella. En lo general, se han empleado disolventes comunes (*n*-hexano, acetona, cloroformo, entre otros) utilizando estrategias convencionales de extracción a reflujo-mantilla eléctrica o simplemente agitación), siendo conveniente mencionar que también de manera reciente se ha hecho uso de alternativas propias al protocolo de la química verde (Anastas & Warner, 1998), deseando resaltar el empleo de dióxido de carbono supercrítico, además de la activación con irradiaciones de microondas e infrarrojo, así como del empleo de ondas de ultrasonido (Martínez et al., 2018, Escobedo et al., 2019). Finalmente, se desea resaltar investigación motivadora, para la preservación de una especie: en raíces de *Perezia cuernavaca*, se llevó a cabo la inoculación de segmentos de planta estéril con la cepa AR12 de *Agrobacterium rhizogenes* (Arellano et al., 1996). De

manera análoga, Gómez-Serrano *et al.*, 2012, dieron a conocer una estrategia para propagar y conservar el germoplasma de **1**, llevando a cabo estudios *in vitro* y *ex vitro* de *Acourtia cordata*.

**Tabla 6.** Especímenes para la obtención de **1** y algunos de sus derivados

**Table 6.** Isolation of **1** and derivatives from several specimens

Espécimen	Referencia
<i>Perezia alamani</i>	García <i>et al.</i> , 1965
<i>Perezia cuernavacana</i>	Walls <i>et al.</i> , 1966
<i>Perezia heblecada</i>	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1972
<i>Perezia runcinata</i>	Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1977
<i>Perezia multiflora</i>	Bohlmann and Zdero, 1979
<i>Acourtia thurberi</i>	Bohlmann <i>et al.</i> , 1979
<i>Wyethia helenioides</i>	Bohlmann <i>et al.</i> , 1981
<i>Perezia carpholepis</i>	a) Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1982
<i>Perezia alamani</i> var. <i>oolepis</i>	b) Joseph-Nathan <i>et al.</i> , 1982
<i>Coreopsis fasciculata</i>	Bohlmann <i>et al.</i> , 1983
<i>Coreopsis mitica</i>	Bohlmann <i>et al.</i> , 1983
<i>Coreopsis senaria</i>	Bohlmann <i>et al.</i> , 1985
<i>Coreocarpus arizonicus</i>	Jolad <i>et al.</i> , 1988
<i>Acourtia nana</i>	Zdero <i>et al.</i> , 1991
<i>Helicteres angustifolia</i>	Guo <i>et al.</i> , 2005
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Georgantea <i>et al.</i> , 2013
<i>Acourtia platyphilla</i> (A. Gray)	Escobedo- González <i>et al.</i> , 2019

## El Códice de la Cruz-Badiano

Finalmente, se consideró oportuno proporcionar información que sutilmente podría adecuarse al contexto histórico de la perezona, esto mediante dos apartados; ambos, vinculados entre si mediante el Códice de la Cruz-Badiano: a) Información considerada muy difundida y b) Información poco divulgada.

**a) Información considerada muy difundida:** A mediados del siglo XVI, en 1552, el médico indígena Martín de la Cruz, asociado al Colegio de la Santa Cruz de Tlatelolco, llevó a cabo la escritura del documento "*Amate Cehuatl Xihuitl Pitli*", este sumario con información trascendental sobre plantas medicinales utilizadas en el Imperio Mexica; esta obra fue traducida al latín y dada a conocer (1552) por el médico xochimilca Juan Badiano, con el nombre de "*Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis* (Libro sobre las hierbas medicinales de los pueblos indígenas)", mejor conocido como el Códice de la Cruz-Badiano, Códice Badiano o Códice Barberini, obra considerada la primera "Farmacopea de América", apuntalada en conocimientos indígenas (Garritz, 2002). El Códice, fue creado por encargo de Francisco de Mendoza, hijo del virrey de Mendoza de la Nueva España, como obsequio al rey Carlos V, finalmente escrito en latín e ilustrado de manera detallada por los tlacuilos indígenas. En el Códice, se pormenoriza el procedimiento para la cura de diversas enfermedades, se informa sobre 224 especímenes vegetales, se da la imagen de la planta y los remedios de las enfermedades con una breve descripción física y orográfica (crece en zonas montañosas, herbácea, crece cerca del agua; o bien comestible espinosa, grasosa, del sueño, etc.),

desafortunadamente solo hay imágenes de 185 de ellas; otras, solamente son mencionadas por nombre. Es digno de mención, que no se hace referencia, en ningún momento, al origen o a las teorías que expliquen las enfermedades, solo se consignan los remedios (Aranda *et al.*, 2003). El manuscrito persistió por muchos años en forma anónima; en el año 1929, Charles Clark lo encontró en la Biblioteca Vaticana, en la Colección del Cardenal Barberini. El Códice finalmente fue restituido (1990) a México por el Papa Juan Pablo II, actualmente presente en la Biblioteca Nacional de Antropología e Historia del INAH (Reyes-Chilpa *et al.*, 2021).

**b) Información poco divulgada:** Como inicio, se presentan de forma selectiva pero apropiada, para resaltar, comentarios del discurso del Dr. Río de la Loza (Noriega and Río de la Loza, 1911) *“A este principio, que tengo el honor de presentar, le he dado el nombre de Ácido Pipitzahoico. Antes de la conquista, era usada por los indígenas, como purgante, la raíz de una planta, Pipitzahoac. Hará tres años, me fue presentada una resina obtenida de una planta (Tenango del Valle). Hace dos años que la dirección de colonización e industria me consultó, si sería conveniente presentar el principio a la exposición de Londres”*. De lo anterior se desprende como llego a él, la información (difusa) sobre la raíz, y por ende como surgió el aislamiento de la hoy denominada perezona. Es de resaltar que la raíz era empleada por los mexicas desde hacia más de 300 años; este hecho hace pensar que si se toma en cuenta al Códice de la Cruz-Badiano, la planta-raíz debería estar ahí confinada; sin embargo, de una consulta exhaustiva en el códice mencionado, no se detecta información, situación también detectada en otros códices al igual de importantes: el Códice Florentino escrito por Bernardino de Sahagún, 1540-1585 y la Historia de las plantas de la Nueva España escrito por Francisco Hernández, 1571-1577 (Reyes-Chilpa *et al.*, 2021); lo anterior se entiende, dada la real falta de información-profunda que se tiene sobre el Códice Badiano, particularmente por la aparente premura con la que se generó, y porque aparenta ser la adecuación de un códice mexica muy antiguo (Reyes-Chilpa *et al.*, 2021).

## Conclusiones y perspectivas

La información y su discusión, comprenden una presentación histórica resumida (noviembre 1852- julio 2022), pero muy apropiada, sobre la perezona; al respecto de este compuesto, es importante resaltar su importancia primaria, está considerado como el primer producto natural sesquiterpénico aislado en forma cristalina específicamente en México. Con el motivo de lo anteriormente mencionado, se espera estimular entre la comunidad científica el interés por incidir en la búsqueda de información y resultados nuevos relacionados con la molécula objetivo (origen, síntesis, derivados, farmacología, estudios computacionales, y propuestas de proliferación-cultivo de este tipo de especímenes vegetales, etc.), al respecto, como se comentó anteriormente en el capítulo del libro publicado previamente, por nuestro grupo de trabajo, *“A Timeline of Perezona, the First Isolated Secondary Metabolite in the New World, Covering the Period from 1852 to 2020”*, se han generado derivados de perezona mediante estrategias de la química verde, mediante la activación de fuentes no convencionales de reacción en tiempos cortos de reacción, se han generado derivados empleando condiciones de reacción que no son muy agresivas, algunas veces a temperatura ambiente o mediante reflujo por doce horas, se sabe que es posible su extracción por medios no convencionales como el dióxido de carbono supercrítico obteniendo excelentes rendimientos evitando así el uso de disolventes tóxicos; también, es importante comentar que mediante el empleo de determinaciones teóricas se puede hacer una mejor caracterización espectroscópica ya que se obtienen resultados casi exactos a los datos experimentales, así como la obtención de propiedades geométricas; además, de que mediante esta estrategia se puede conocer la

relación estructura-actividad que puede presentar la molécula generada y, se resalta, el hecho de que algunos derivados pueden presentar actividad farmacológica antineoplásica, actividad antiinflamatoria, antihipertensiva, entre otras, enfermedades que son de importancia mundial.

## Agradecimientos

RMR agradece a Cátedras de Investigación-FESC-2022CI2218. MINV agradece a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico-UNAM, proyecto PAPIIT-UNAM IN212421. Los autores agradecen a la UNAM por el uso de la Supercomputadora-Miztli-DGTIC-UNAM LANCAD-400.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflicto de interés.

## Referencias

- Abreu, P.A., Wilke, D.V., Araujo, A.J., Marinho-Filho, J.D.B., Ferreira, E.G., Ribeiro, C.M.R., Pinheiro, L.S., Amorim, J.W., Valverde, A.L., Epifanio, R.A., Costa-Lotufo, L.V. & Jimenez, P.C. (2015). Perezona, from the gorgonian *Pseudopterogorgia rigida*, induces oxidative stress in human leukemia cell. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 25(6): 634-640. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.07.020>
- Aguilar-Martínez, M., Bautista-Martínez, J.A., Macías-Ruvalcaba, N., González, I., Tovar, E., Marín del Alizal, T., Collera, O. & Cuevas, G. (2001). Molecular structure of substituted phenylamine  $\alpha$ -OMe- and  $\alpha$ -OH-*p*-benzoquinone derivatives. Synthesis and correlation of spectroscopic, electrochemical, and theoretical parameters. *The Journal of Organic Chemistry* 66(25): 8349-8363. <https://doi.org/10.1021/jo010302z>
- Alarcon-Aguilar, F.J., Roman-Ramos, R., Jimenez-Estrada, M., Reyes-Chilpa, R., Gonzales-Paredes, B. & Flores-Saenz, J.L. (1997). Effects of three Mexican medicinal plants (*Asteraceae*) on blood glucose levels in healthy mice and rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 55(3): 171-177. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(96\)01494-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(96)01494-8)
- Anastas, P.T. & Warner, J.C. (1998). In *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, UK. ISBN: 9780198502340, 9780198506980, 0198502346 y 0198506988
- Anchütz, R. (1885). Ueber die pipitzahoinsäure. *Berichte* 18(1): 709-715. <https://doi.org/10.1002/cber.188501801153>
- Anchütz, R. & Leather, W. (1885). Ueber einige derivate der pipitzahoinsäure. *Berichte* 18(1): 715-717. <https://doi.org/10.1002/cber.188501801154>
- Aranda, A., Viesca, C., Sánchez, G., Sánchez, G., Ramos de Viesca, M. & Sanfilippo, J. (2003). La materia médica en el *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* 46(1): 12-17.

- Archer, D.A. & Thomson, R.H. (1965). Structure of perezone. Chemical Communications (London) 15: 345-350. <https://doi.org/10.1039/C19650000354>
- Arellano, J., Vázquez, F., Villegas, T. & Hernández, G. (1996). Establishment of transformed roots culture of *Perezia cuernavacana* producing the sesquiterpene quinone perezone. Plant Cell Reports 15: 455-458. <https://doi.org/10.1007/BF00232973>
- Arigoni, D. & Jeger, O. (1954). Über sesquiterpene und azulene. 111. Mitteilung. Über die absolute konfiguration des Zingiberens. Helvetica Chimica Acta 37(3): 881-883. <https://doi.org/10.1002/hlca.19540370330>
- Barcelo Quintal, I.D., Solis Correa, H.E. & Flores Valverde, E. (1994). Kinetic stability of perezonates of cobalt, nickel, and zinc in hydro-alcohol solutions. Revista de la Sociedad Química de México 38: 110-116.
- Barrera, E., Barrios, H. & Walls, F. (1980). Intramolecular photocycloaddition of *O*-methylmethoxyperezone. Revista de la Sociedad Química de México 24: 161-163.
- Barrios, H., Salazar, I., Diaz, E., Walls, F. & Joseph-Nathan, P. (1986). Carbon-13 NMR studies on perezone transformation products. Revista Latinoamericana de Química 16: 163-166.
- Barrios, H., Salazar, I., Enriquez, R., Diaz, E. & Walls, F. (1979). Isolation and structure determination of two new products formed by the irradiation of pyrazolino-*O*-methylperezone. Revista Latinoamericana Química 10: 69-71.
- Bautista-Martínez, J.A., Frontana, C., Solano-Peralta, A., Reyes-Hernández, C.I., Cuevas, G., González, I. & Aguilar-Martínez, M. (2007). Influence of the substituent on the reactivity of anilinoperezones. Analysis of the influence of the C(12)-C(13) double bond. ECS Transactions 3(29): 45-54. <https://doi.org/10.1149/1.2753290>
- Bautista-Martínez, J.A., González, I. & Aguilar-Martínez, M. (2004). Correlation of voltammetric behavior of  $\alpha$ -hydroxy and  $\alpha$ -methoxy quinones with the range of acidity level in acetonitrile. Journal of Electroanalytical Chemistry 573(2): 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2004.02.034>
- Bates, R.B., Paknikar, S.K. & Thalacker, V.P. (1965). A 1,3-addition by a hydroquinone: the structure of perezone. Chemistry and Industry (London, UK) (43), 1793. In: Douglas-Kinghorn, A., H. Falk, S. Gibbons, Y. Asakawa, J-K Liu & V. M. Dirsch. (2021). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 116. ISBN: 978-3-030-80560-9. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-80560-9>
- Bohlmann, F., Ahmed, M., Grenz, M., King, R.M. & Robinson, H. (1983). Bisabolene derivatives and other constituents from *Coreopsis* species. Phytochemistry 22(12): 2858-2859. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)97716-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)97716-1)
- Bohlmann, F., Banerjee, S., Jakupovic, J., King, R.M. & Robinson, H. (1985). Bisabolene derivatives and acetylenic compounds from Peruvian *Coreopsis* species. Phytochemistry 24(6): 1295-1297. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)81119-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)81119-X)
- Bohlmann, F. & Zdero, C. (1977). Über inhaltsstoffe der tribus mutisieae. Phytochemistry 16(2): 239-242. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)86793-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)86793-X)

- Bohlmann, F., Zdero, C., King, R.M. & Robinson, H. (1979). Neuperezon-derivate aus *Acourtia thurberi*. *Phytochemistry* 18(11): 1894-1895. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(79\)83086-1](https://doi.org/10.1016/0031-9422(79)83086-1)
- Bohlmann, F., Zdero, C., Robinson, H. & King, R.M. (1981). A diterpene, a sesquiterpene quinone and flavones from *Wyethia helenioides*. *Phytochemistry* 20(9): 2245-2248. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(81\)80122-7](https://doi.org/10.1016/0031-9422(81)80122-7)
- Burgeño-Tapia, E., Castillo, L., González-Coloma, A. & Joseph-Nathan, P. (2008). Antifeedant and phytotoxic activity of the sesquiterpene *p*-benzoquinone perezone and some of its derivatives. *Journal of Chemical Ecology* 34: 766-771. <https://doi.org/10.1007/s10886-008-9495-2>
- Burgeño-Tapia, E., Cerda-García-Rojas, C.M. & Joseph-Nathan, P. (2012). Conformational analysis of perezone and dihydroperezone using vibrational circular dichroism. *Phytochemistry* 74: 190-195. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.10.005>
- Burgeño-Tapia, E. & Joseph-Nathan, P. (1997). Detailed studies on perezone rearrangements. *Monatshefte für Chemie* 128: 651-658. <https://doi.org/10.1007/BF00807596>
- Burgeño-Tapia, E. & Joseph-Nathan, P. (2000). <sup>13</sup>C NMR substituent chemical shifts in hydroxyl-*p*-benzoquinones. *Magnetic Resonance in Chemistry* 38(5): 390-393. [https://doi.org/10.1002/1097-458X\(200005\)38:5%3C390::AID-MRC645%3E3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-458X(200005)38:5%3C390::AID-MRC645%3E3.0.CO;2-9)
- Carabez-T, A. & Sandoval-Z, F. (1988). The action of the sesquiterpene benzoquinone, perezone, on electron transport in biological membranes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 260(1): 293-300. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(88\)90453-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(88)90453-5)
- Chacón-García, L., Valle-Sánchez, M. & Contreras-Celedon, C.A. (2013). A novel semisynthetic anion receptor: synthesis and ion recognition of (1-*H*-pyrrol-2-yl)-4-oxo-perezone. *Letters in Organic Chemistry* 10(9): 632-636. <https://doi.org/10.2174/15701786113109990035>
- Chandler, A.D.Jr. & Florestano, H.J. (The Dow Chemical Company) (1969). Griseofulvin-Perezone composition. US Patente No. US3471615A. <https://patents.google.com/patent/US3471615A/en>
- Concepción-Lozada, M., Soria-Arteche, O., Ramírez-Apan, M.T., Nieto-Camacho, A., Enríquez, R.G., Izquierdo, T. & Jiménez-Corona, A. (2012). Synthesis, cytotoxic and antioxidant evaluations of amino derivatives from perezone. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 20(17): 5077-5084. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.07.027>
- Cortés, E., Ortiz, B., Sánchez-Obregón, R., Walls, F. & Yuste, F. (1997). The mass spectral fragmentation of perezone and related compounds. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 11(8): 904-906. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(199705\)11:8%3C904::AID-RCM930%3E3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(199705)11:8%3C904::AID-RCM930%3E3.0.CO;2-2)
- Cortes, E., Salmon, M. & Walls, F. (1965). Total synthesis of perezone and  $\alpha$ - and  $\beta$ -pipitzols. *Boletín del Instituto de Química UNAM* 17: 19-33. <https://uniquim.iqumica.unam.mx/boletin/1959-1970/>
- Cuéllar, A., Carabez, A. & Chávez, E. (1987). Ca<sup>2+</sup> releasing effect of perezone on adrenal cortex mitochondria. *Life Sciences* 41(17): 2047-2054. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90479-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90479-6)
- De Pahn, E.M., Molina-Portela, M.P. & Stoppani, A.O.M. (1988). Effects of quinones and nitrofurans on *Trypanosoma mega* and *Crithidia fasciculata*. *Revista Argentina de Microbiología* 20: 107-118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3231710/>

- Don, D. (1830). Descriptions of new Genera and Species of the Class Compositae belonging to the Floras of Peru, Mexico and Chile, 203-204pp. Transactions of the Linnean Society of London 16. <https://www.biodiversitylibrary.org/item/19440#page/260/mode/1up>
- Douglas Kinghorn, A., Falk, H., Gibbons, S., Asakawa, Y., Liu, J.-K. & Dirsch, V.M. (Eds) (2021). In Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, vol. 116, Springer, Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-80560-9>
- Duyk, M. (1899). Perezone, a new indicator for alkalimetry. Annales de Chemie Analytique et de Chemie Applique et Revue de Chemie Analytique Reunions 4: 372.
- Ehnsen, A., Karabelas, K., Heerding, J.M. & Moore, H.W. (1990). Synthesis of hydroxyquinones and related compounds: semisquaric acids, ( $\pm$ )-terreic acid, ( $\pm$ )-perezone, and ( $\pm$ )-isoperezone. The Journal of Organic Chemistry 55(4): 1177-1185. <https://doi.org/10.1021/jo00291a015>
- Enríquez, R.G., Fernández-G, J.M., Gnecco, D., Pénicaud, A. & Reynolds, W.F. (1998). The crystal and molecular structure of isoperezone, aminoperezone, and isoaminoperezone: a comparative study of their crystal packing. Journal of Chemical Crystallography 28: 529-537. <https://doi.org/10.1023/A:1023292005612>
- Enríquez, R., Ortega, J. & Lozoya, X. (1980). Active components in *Perezia* roots. Journal of Ethnopharmacology 2(4): 389-393. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(80\)81018-x](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(80)81018-x)
- Enríquez, R.G., Ortiz, B., Alducin, E., Walls, F., Gnecco, D., Yu, M. & Reynolds, W.F. (1995). The reaction of perezone and isoperezone with hydroxylamine: a surprisingly facile method for introducing an NH<sub>2</sub> group into the quinone functionality. Natural Product Letters 6(2): 103-109. <https://doi.org/10.1080/10575639508044097>
- Escobedo-González, R.G., Bahena, L., Arias Tellez, J.L., Hinojosa Torres, J., Miranda Ruvalcaba, R. & Aceves-Hernández, J.M. (2015). Characterization and comparison of perezone with some analogues. Experimental and theoretical study. Journal of Molecular Structure 1097: 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.05.016>
- Escobedo-González, R.G., Martínez, J., Vargas Requena, C., Hernández-Rodríguez, M., Nicolás-Vázquez, M.I., Moyers Montoya, E.D. & Miranda Ruvalcaba, R. (2022). Wound healing perezone activity study. Bioorganic and Medicinal Chemistry **submitted**.
- Escobedo-González, R., Mendoza, P., Nicolás-Vázquez, M.I., Hernández-Rodríguez, M., Martínez, J. & Miranda Ruvalcaba, R. (2021). A timeline of perezone, the first isolated secondary metabolite in the New World, covering the period from 1852 to 2020. In Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 116: 67-133 Springer, Switzerland. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80560-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80560-9_3)
- Escobedo-González, R.G., Pérez Martínez, H., Nicolás-Vázquez, M.I., Martínez, J., Gómez, G., Nava Serrano, J., Carranza Téllez, V., Vargas-Requena, C.L. & Miranda Ruvalcaba, R. (2016). Green production of indolylquinones, derivatives of perezone, and related molecules, promising antineoplastic compounds. Journal of Chemistry 2016: 1-10. <https://doi.org/10.1155/2016/3870529>
- Escobedo-González, R., Vargas-Requena, C.L., Márquez Olivas, D., Miranda-Ruvalcaba, R. & Nicolás-Vázquez, I. (2021). Estudio teórico-experimental de nano y microsferas cargadas con perezona. Congreso Nacional de Cuerpos Académicos, Investigación y Posgrado de Universidades Tecnológicas y Politécnicas. 629-638. ISBN: 978-607-8680-27-6.



- Escobedo-González, R.G., Vargas-Requena, C.L., Moyers-Montoya, E., Aceves-Hernández, J.M., Nicolás-Vázquez, M.I. & Miranda-Ruvalcaba, R. (2017). *In silico* study of the pharmacologic properties and cytotoxicity pathways in cancer cells of various indolyquinone analogues of perezone. *Molecules* 22(7): 1060. <https://doi.org/10.3390/molecules22071060>
- Escobedo-González, R., Vázquez-Cabañas, A., Martínez-González, A., Mendoza-Sánchez, P., Saavedra-Leos, Z., Cruz-Olivares, J., Nava Serrano, J., Martínez, J. & Miranda Ruvalcaba, R. (2019). Green approach extraction of perezone from the roots of *Acourtia platyphilla* (A. Grey): a comparison of four activating modes and supercritical carbon dioxide. *Molecules* 24(17): 3035. <https://doi.org/10.3390/molecules24173035>
- Espinoza-Vázquez, A., Rodríguez-Gómez, F.J., Mata, R., Madariaga-Mazón, A. & Ángeles-Beltrán, D. (2017). Perezone as corrosion inhibitor for AISI 1018 steel immersed in NaCl saturated with CO<sub>2</sub>. *Journal of Solid State Electrochemistry* 21: 1687-1697. <https://doi.org/10.1007/s10008-017-3528-0>
- Frontana, B.A., Cárdenas, J., Rodríguez-Hahn, L. & Baeza, A. (1997). Preparative electrochemical reductive methylation of *ortho*-hydroxy-*para*-benzoquinones. *Tetrahedron* 53(2): 469-478. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)01080-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)01080-0)
- Frontana, C., Frontana-Urbe, B.A. & González, I. (2004). Electrochemical and ESR study on the transformation processes of  $\alpha$ -hydroxy-quinones. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 573(2): 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2004.07.017>
- a) Frontana, C. & González, I. (2007). Structural factors affecting the reactivity of natural  $\alpha$ -hydroxyquinones. An electrochemical and ESR study. *ECS Transactions* 3(29): 13-23. <https://doi.org/10.1149/1.2753287>
- b) Frontana, C. & González, I. (2007). Effects of the molecular structure on the electrochemical properties of naturally occurring  $\alpha$ -hydroxyquinones. An electrochemical and ESR study. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 603(2): 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2007.01.024>
- Gao, S. & Hu, X. (2017). A concise synthetic approach to parvistemin A and ( $\pm$ )-diperezone. *Organic Chemistry Frontiers* 4: 1493-1498. <https://doi.org/10.1039/C7OO00216E>
- Garriz, A. (2002). Francisco Giral González: un verdadero maestro. *Revista de la Sociedad Química de México* 46(2): 193-195. <http://dx.doi.org/10.22201/fq.18708404e.2002.2.66297>
- García, X., Alcantara-Sarabia, G., Cartas-Heredia, L. & Gijón, E. (1995). Actions of perezone on rat smooth muscle. *General Pharmacology: The Vascular System* 26(8): 1741-1745. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)00074-7](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)00074-7)
- García, X., Cano, L., Herrera, L., Magana, N.R., Alcantara, G. & Gijón, E. (1992). Perezone relaxing vascular action. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 35, 93-96. ISBN: 0083-8969.
- García, T., Dominguez & E., Romo, J. (1965). Isolation of hydroxyperezone from *Perezia alamani*. *Boletín del Instituto de Química UNAM* 17: 16-18. <https://uniquim.iquimica.unam.mx/boletin/1959-1970/>
- García, G.E., Mendoza, V. & Guzmán, B.A. (1987). Perezone and related sesquiterpenes from parvifoline. *Journal of Natural Products* 50(6): 1055-1058. <https://doi.org/10.1021/np50054a007>

- García, E., Mendoza, V., Guzmán, J.A. (1997). Formation of mansonones from naturally occurring *para*-benzoquinones. *Natural Product Letters* 11(1): 67-72. <https://doi.org/10.1080/10575639708043759>
- Georgantea, P., Ioannou, E., Evain-Bana, E., Bagrel, D., Martinet, N., Vagias, C. & Roussis, V (2016). Sesquiterpene with inhibitory activity against CDC25 phosphatases from the soft coral *Pseudopterogorgia rigida*. *Tetrahedron* 72(23): 3262-3269. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.04.059>
- Georgantea, P., Ioannou, E., Vagias, C. & Roussis, V. (2013). Perezoperezzone and curcuperezzone: bisabolanes dimers from the soft coral *Pseudopterogorgia rigida*. *Tetrahedron Letters* 54(50): 6920-6922. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.10.041>
- Gheeya, J.S., Chen, Q.-R., Bnejamin, C.D., Cheuk, A.T., Tsang, P., Chung, J.-Y., Metaferia, B.B., Badgett, T.C., Johansson, P., Wei, J.S., Hewitt, S.M. & Khan, J. (2009). Screening a panel of drugs with diverse mechanisms of action yields potential therapeutic agents against neuroblastoma. *Cancer Biology and Therapy* 8(24): 2386-2395. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.24.10184>
- Gómez-Serrano, G., Cristiani-Urbina, E. & Villegas-Garrido, T.L. (2012). Time-dependent perezzone production in different culture systems of *Acourtia cordata*. *Central European Journal of Biology* 7(3): 507-518. <https://doi.org/10.2478/s11535-012-0035-2>
- González, F.J., Aceves, J.M., Miranda, R. & González, I. (1991). The electrochemical reduction of perezzone in the presence of benzoic acid in acetonitrile. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 310(1-2): 293-303. [https://doi.org/10.1016/0022-0728\(91\)85268-T](https://doi.org/10.1016/0022-0728(91)85268-T)
- Guo, X.D., Huang, Z.S., Bao, Y.D., An, L.K., Ma, L. & Gu, L.Q. (2005). Two new sesquiterpenoids from *Helicteres angustifolia*. *Chinese Chemical Letters* 16: 49-52. <https://bit.ly/3Cp6qAR>
- Hausen, B.M., Soriano-García, M. & Flores-Valverde, E. (1989). The sensitizing capacity of hydroxyperezzone. *Contact Dermatitis* 21(2): 120-121. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb04717.x>
- Hernández-Rodríguez, M., Mendoza-Sánchez, P., Macías-Perez, M.E., Rosales-Cruz, E., Mera-Jiménez, E., Nicolás-Vázquez, M.I. & Miranda-Ruvalcaba, R. (2019). *In vitro* and computational studies showed that perezzone inhibits PARP-1 and induces changes in the redox state of K562 cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 671: 225-234. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.05.002>
- Hernández-Rodríguez, M., Mendoza-Sánchez, P., Macías-Perez, M.E., Rosales-Cruz, E., Mera-Jiménez, E., Aceves-Hernández, J.M., Nicolás-Vázquez, M.I. & Miranda-Ruvalcaba, R. (2020). *In vitro* and computational studies of natural products related to perezzone as anti-neoplastic agents. *Biochimie* 171-172: 158-169. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.03.003>
- Hernández-Rodríguez, M., Mendoza-Sánchez, P., Macías-Perez, M.E., Rosales-Cruz, E., Mera-Jiménez, E., Żółek, T., Maciejewska, D., Nicolás-Vázquez, M.I. & Miranda-Ruvalcaba, R. (2022). Search of perezzone chemically related compounds as possible anti-neoplastic agents. *Medicinal Chemistry Research* **submitted**.
- Huipé-Nava, E., Mendoza, G.V., García, G.E., Guzmán, J.A., Salvador, J.L. & Soriano-García, M. (2000). Structure of  $\alpha$ -isopipitzol (4,8,8,10-tetramethyl-9-hydroxy-2,12-

- dioxotricyclo[5,3,1,0<sup>3,7</sup>]undec-1-en). Analytical Sciences 16: 1239-1240.  
<https://doi.org/10.2116/analsci.16.1239>
- Jimenez-Cardoso, J.M., Alcantara, G., Campos, E., Carabez, A. & Wusterhaus, A. (1986). Light and electron microscopy of hepatocytes of rats treated with perezone. Preliminary report. Archivos de Investigación Médica 17: 313-321. <https://biblat.unam.mx/es/revista/archivos-de-investigacion-medica/14>
- Jolad, S.D., Timmermann, B.N., Hoffmann, J.J., Bates, R.B., Camou, F.A. & Cole, J.R. (1988). Sesquiterpenoids from *Coreocarpus arizonicus*. Phytochemistry 27(11): 3545-3548.  
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)80765-9](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)80765-9)
- Joseph-Nathan, P., Abramo-Bruno, D. & Ortega, D.A. (1981). Carbon-13 NMR studies of benzoquinones. Organic Magnetic Resonance 15(2): 311-316.  
<https://doi.org/10.1002/mrc.1270150321>
- Joseph-Nathan, P., Burgeño-Tapia, E. & Santillan, R.L. (1993). Further BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O-catalyzed cycloadditions of sesquiterpenic *p*-benzoquinones. Journal of Natural Products 56(10): 1758-1765.  
<https://doi.org/10.1021/np50100a015>
- Joseph-Nathan, P., García, G.E. & Mendoza, V. (1977). Quinones from *Perezia runcinata*. Phytochemistry 16(7): 1086-1087. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)86744-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)86744-8)
- Joseph-Nathan, P., Garibay, M.E. & Santillan, R.L. (1987). BF<sub>3</sub>-catalyzed cycloadditions of naturally occurring sesquiterpene *p*-benzoquinones. The Journal of Organic Chemistry 52(5): 759-763.  
<https://doi.org/10.1021/jo00381a010>
- Joseph-Nathan, P., González, M.P., García, G.E., Barrios, H. & Walls, F. (1974). Further studies on hydroxyperezone derivatives. Tetrahedron 30(18): 3461-3464. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97526-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97526-X)
- Joseph-Nathan, P., Gonzalez, M.P., Johnson, L.R.F. & Shoorley, J.N. (1971). Natural abundance <sup>13</sup>C NMR studies of perezone and derivatives. Organic Magnetic Resonance 3(1): 23-29.  
<https://doi.org/10.1002/mrc.1270030104>
- Joseph-Nathan, P., González, M.P. & Rodríguez, V.M. (1972). Terpenoids of *Perezia hebeclada*. Phytochemistry 11(5): 1803-1808. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(72\)85039-8](https://doi.org/10.1016/0031-9422(72)85039-8)
- a) Joseph-Nathan, P., Hernández, J.D., Román, L.U., García, G.E. & Mendoza, V. (1982). Sesquiterpenes from *Perezia carpholepis*. Phytochemistry 21(3): 669-672.  
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(82\)83162-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(82)83162-2)
- b) Joseph-Nathan, P., Hernández, J.D., Román, L.U., García, E., Mendoza, V. & Mendoza, S. (1982). Coumarin and terpenoids from *Perezia alamani* var. *oolepis*. Phytochemistry 21(5): 1129-1132.  
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82430-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82430-9)
- Joseph-Nathan, P., Martínez, E., Rojas, M. & Santillan, R.L. (1987). The solid-state versus the solutions structure of 6-hydroxyperezone. Journal of Natural Products 50(5): 860-865.  
<https://doi.org/10.1021/np50053a014>

- Joseph-Nathan, P., Mejía, G. & Abramo-Bruno, D. (1979).  $^{13}\text{C}$  NMR assignment of the side-chain methyls of  $\text{C}_{27}$  steroids. *Journal of the American Chemical Society* 101(5): 1289-1291. <https://doi.org/10.1021/ja00499a046>
- Joseph-Nathan, P., Mendoza, V. & García, E. (1977). The reaction mechanism of the perezone-pipitzol transformation. *Tetrahedron* 33(13): 1573-1576. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(77\)80163-4](https://doi.org/10.1016/0040-4020(77)80163-4)
- Joseph-Nathan, P. & Santillan, R.L. (1989). The chemistry of perezone and its consequences. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Ur-Rahman A (ed), Elsevier, Amsterdam (5): 763-812, and references therein: a) Vigener, H.A. (1884). Allgemeinesitzung. Sitz Ber. Niederrhein Ges Bonn 86, b) Anschütz, R. (1884). Allgemeine sitzung. Sitz Ber. Niederrhein Ges Bonn 145, c) Weld, M.C. (1855). Ueber die pipitzahoinsäure, einen eigenthümlichen pflanzenstoff. *Annals* 19: 188-192, d) Anschütz, R. & Leather, J.W. (1887). Ueber die pipitzahoinsäure. *Annals* 237: 90-131, e) McConnell Sanders, J. (1906). Pipitzahoic acid. *Proceedings of the Chemical Society* 22: 134-135, f) Fitcher, F., Jetzer, M. & Leepin, R. (1913). Ueber synhtetische *p*-dialkyllierte dioxychinone und über oxyperezon. *Annals* 395: 1-25, g) Archer, D.A. & Thomson, R.H. (1967). Naturally occurring quinones, Part IX. The chemistry of hydroxyperezone and perezinone. *Journal of the Chemical Society C18*: 1710-1716, h) Joseph-Nathan, P., Reyes, J. & González, M.P. (1968) Contribution to the chemistry of perezone. *Tetrahedron* 24(10): 4007-4013, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92608-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92608-0) i) Taira, Z., Watson, W.H. & Joseph-Nathan, P. (1977).  $\alpha$ -pipitzol benzoate,  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$ . *Crystal Structure Communication* (6): 23-27, j) Mendoza, V., García, G.E., Pérez, M.S., García, G.M.A. & Joseph-Nathan, P. (1982). 3,7-Dibenzofurandionas a partir de perezonas, XVII Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada. *Revista de la Sociedad Química de México* 26: 291, k) Joseph-Nathan, P., González, M.P., Román, L.U., Hernández, J.D., Flores-Vela, A. & Santillan, R.L. (1985). Contribution to the chemistry of  $\beta$ -pipitzol. *Journal of Natural Products* 48(5): 585-591. <https://doi.org/10.1021/np50040a011>
- Joseph-Nathan, P., Reyes, J. & González, M.P. (1968). Contribution to the chemistry of perezone. *Tetrahedron* 24(10): 4007-4013. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92608-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92608-0)
- Kögl, F. & Boer, A.G. (1935). The constitution of perezone. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 54(10): 779-794. <https://doi.org/10.1002/recl.19350541005>
- La de Peña, A., Izaguirre, R., Baños, G., Viveros, M., Enriquez, R.G. & Fernández-G, J.M. (2001). Effect of perezone, aminoperezone and their corresponding isomers isoperezone and isoaminoperezone upon *in vitro* platelet aggregation. *Phytomedicine* 8(6): 465-468. [https://doi.org/10.1078/s0944-7113\(04\)70066-5](https://doi.org/10.1078/s0944-7113(04)70066-5)
- Liu, Y., Wang, X., Chen, S., Fu, S. & Liu, B. (2018). Iron-catalyzed intramolecular perezone-type [5+2] cycloaddition: access to tricyclo[6.3.1.0<sup>1,6</sup>]dodecane. *Organic Letters* 20(10): 2934-2938. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00989>
- Long, Y., Ding, Y., Wu, H., Qu, C., Liang, H., Zhang, M., Zhao, X., Long, X., Wang, S., Puno, P.-T. & Deng, J. (2019). Total synthesis of (-)-perezoperezone through an intermolecular [5+2] homodimerization of hydroxyl *p*-quinone. *Angewandte Chemie International Edition* 58(49): 17552-17557. <https://doi.org/10.1002/anie.201911978>
- Luna-Vázquez, F.J., Ibarra-Alvarado, C., Camacho-Corona, M.R., Rojas-Molina, A., Rojas-Molina, I., García, A. & Bah, M. (2018). Vasodilator activity of compounds isolated from plants used in mexican traditional medicine. *Molecules* 23(6): 1474. <https://doi.org/10.3390/molecules23061474>

- Martínez, J., Hernández-Rodríguez, M., Escobedo-González, R., Nicolás-Vázquez, M.I., Saavedra-Leos, Z. & Miranda-Ruvalcaba, R. (2019). Computational characterization of perezone, isoperezone and their sulfur-derivatives: anti-inflammatory activity. *Chemistry Select* 4(45): 13333-13346. <https://doi.org/10.1002/slct.201903055>
- Martínez, J., Hernández-Rodríguez, M., Miranda-Ruvalcaba, R., Escobedo-González, R. & Nicolás-Vázquez, M.I. (2021). Can (S)-Stereoisomers of perezone and its derivatives show similar activity to its (R)-stereoisomers? A computational characterization and docking study. *Chemistry Select* 6(40): 10974-10985. <https://doi.org/10.1002/slct.202102539>
- Martínez, J., Rosas, J., Pérez, J., Saavedra, Z., Carranza, V. & Alonso, P. (2018). Green approach to the extraction of major capsaicinoids from habanero pepper using near-infrared, microwave, ultrasound and Soxhlet methods, a comparative study. *Natural Product Research* 33(3): 447-452. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1455038>
- Martínez, J., Velasco-Bejarano, B., Delgado, F., Pozas, R., Torres-Domínguez, H.M., Trujillo-Ferrara, J.G., Arroyo, G.A. & Miranda, R. (2008). Eco-contribution to the chemistry of perezone, a comparative study, using different modes of activation and solventless conditions. *Natural Product Communications* 3(9): 1465-1468. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800300912>
- Molina Portela, M.P., De Pahn, E.M., Galeffi, C. & Stoppani, A.O.M. (1991). Effect of lipophilic ortho-naphthoquinones on the growth and peroxide production by *Leptomonas seymouri* and *Crithidia fasciculata*. *Revista Argentina de Microbiología* 23, 1-14. *Versión impresa* ISSN 0325-7541
- a) Mylius, F. (1885). Ueber die pipitzahoinsäute. *Berichte* 18, 480-481.
- b) Mylius, F. (1885). Pipitzahoic acid or perezone. *Berichte* 18, 936-947.
- Noriega, J.M. (Compilador), Río de la Loza L. (1911). Discurso pronunciado por el Catedrático de Química Médica de la Escuela de Medicina, en el acto público de ramo, el día 23 de noviembre de 1852. *Escritos de Leopoldo Río de la Loza*, Edición digital basada en la de México: Imprenta del I. Escalante, 1911. URI: <https://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmcn60d8>
- Padilla, J., Romo, J., Walls, F. & Crabbe, P. (1967). Optical properties of derivatives of the perezone series and of pipitzols. *Revista de la Sociedad Química de México* 11: 7-11. *Versión impresa* ISSN 0583-7693
- Percy Remfry, F.G. (1913). CXVI.-Perezone. *Journal of the Chemical Society Transactions* 103, 1076-1088. <https://doi.org/10.1039/CT9130301076>
- Perri, S.T., Dyke, H.J. & Moore, H.W. (1989). Rearrangement of cyclobutenones to 2,5- and 2,6-dialkylated 1,4-benzoquinones. Synthesis of O-methylperezone and O-methylisoperezone. *The Journal of Organic Chemistry* 54(9): 2032-2034. <https://doi.org/10.1021/jo00270a004>
- Perri, S.T. & Moore, H.W. (1990). Rearrangements of cyclobutenones. Synthesis of benzoquinones from 4-alkenyl-4-hydroxycyclobutenones. *Journal of the American Chemistry Society* 112(5): 1897-1905. <https://doi.org/10.1021/ja00161a039>
- Perusquia, M., Ibanez, R., Alcantara, G. (1991). Relaxant effect of perezone on contraction of isolated rat uterus. *Medical Science Research* 19(24): 857-858. URL: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0026329282&partnerID=MN8TOARS>

- Repositorio Institucional de la UNAM, Registro de Colección biológica. Instituto de Biología, UNAM. (2022). <https://bit.ly/3VKAupV>
- Reyes-Chilpa, R., Guzmán-Gutierrez, S.L., Campos-Lara, M., Bejar, E., Osuna-Fernández, H.R. & Hernández-Pasteur, G. (2021). Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 20: 1-27. <http://doi.org/10.37360/blacpma.21.20.1.1>
- Reyes-López, E., Quiroz-García, B., Carpio-Martínez, P., Jiménez-Barbero, J., Cortés-Guzmán, F., Esturau-Escofet, N. & Cuevas, G. (2017). The folded conformation of perezone revisited. Long range nOe interaction in small molecules: interpretable small signals or useless large artifacts? Journal of the Mexican Chemical Society 61(3): 177-185. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47553303002>
- Reynolds, W.F., Yu, M., Ortiz, B., Rodriguez, A., Yuste, F., Walls, F., Enriquez, R.G. & Gnecco, D. (1995). Detailed characterization by two-dimensional NMR of two unusual bicyclo[2.2.2]octanedione derivatives produced by the reaction of perezone with thiourea. Magnetic Resonance in Chemistry 33(1): 3-7. <https://doi.org/10.1002/mrc.1260330103>
- Rodríguez-Hernández, A., Barrios, H., Collera, O., Enríquez, R.G., Ortiz, B., Sánchez-Obregón, R., Walls, F., Yuste, F., Reynolds, W.F. & Yu, M. (1994). Isomerization of perezone into isoperezone and preparation of dihydroisoperezinone. Natural Product Letters 4(2): 133-139. <https://doi.org/10.1080/10575639408044925>
- Rojo-Portillo, T., Reyes-López, E., Hernández-Huerta, E., Quiroz-García, B., Joseph-Nathan, P., Sánchez-Castellanos, M., Cuétara-Guadarrama, F. & Cuevas, G. (2020). Is the VCD spectrum a fingerprint of the conformational population? The conformation of perezone in the spotlight. Journal of Molecular Structure 1202, 127273. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127273>
- Roura-Pérez, G., Quiróz, B., Aguilar-Martínez, M., Frontana, C., Solano, A., González, I., Bautista-Martínez, J.A., Jiménez-Barbero, J. & Cuevas, G. (2007). Remote position substituents as modulators of conformational and reactive properties of quinones. Relevance of the  $\pi/\pi$  intramolecular interaction. The Journal of Organic Chemistry 72(6): 1883-1894. <https://doi.org/10.1021/jo061576v>
- Rubio, M., Ramírez, G.G., García-Jiménez, F., Salcedo, R. & Belmont, M.A. (1997). About perezone derivatives, a theoretical approach. Journal of Molecular Structure TEOCHEM 397(1-3): 239-248. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(96\)04883-X](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(96)04883-X)
- Salazar, I., Enríquez, R., Díaz, E. & Walls, F. (1974). The photochemical rearrangement of 5-(1',5'-Dimethylhex-4'-enyl)-6-methoxy-7a-methyl-3H-indazole-4,7(3aH,7aH)-dione, the pyrazoline derivative of O-methylperezone. Australian Journal of Chemistry 27(1): 163-169. <https://doi.org/10.1071/CH9740163>
- Sánchez, I.H. & Basurto, F. (1984). The stereocontrol of the perezone to pipitzol transformation. Journal of Natural Products 47(2): 382-383. <https://doi.org/10.1021/np50032a027>
- a) Sánchez, I.H., Larraza, M.I., Basurto, F., Yañez, R., Avila, S., Tovar, R. & Joseph-Nathan, P. (1985). Formal total synthesis of  $\beta$ -pipitzol. Tetrahedron 41(12): 2355-2359. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96630-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96630-X)

- b) Sánchez, I.H., Mendoza, S., Calderón, M., Larraza, M.I. & Flores, H.J. (1985). Total synthesis of ( $\pm$ )-perezone. The Journal of Organic Chemistry 50(25): 5077-5079. <https://doi.org/10.1021/jo00225a016>
- Sánchez, I.H., Yañez, R., Enríquez, R. & Joseph-Nathan, P. (1981). Reaction mechanism change in the Lewis acid catalyzed perezone-pipitzol transformation. The Journal of Organic Chemistry 46(13): 2818-2819. <https://doi.org/10.1021/jo00326a052>
- Sánchez-Torres, L.E., Torres-Martínez, J.A., Godínez-Victoria, M., Omar, J.-M. & Velasco-Bejarano, B. (2010). Perezone and its isomer isoperezone induce caspase-dependent and caspase-independent cell death. Phytomedicine 17(8-9): 614-620. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.011>
- Soriano-García, M., Toscano, R.A., Flores-Valverde, E., Montoya-Vega, F. & López-Celis, I. (1986). Structure of 2-(1,5-Dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-1,4-benzoquinone (perezone), a sesquiterpene. Acta Crystallographica C42: 327-329. <https://doi.org/10.1107/S0108270186096300>
- Téllez, F.J., Carvajal, K., Cruz, D., Cárabez, A. & Chávez, E. (1999). Effect of perezone on arrhythmias and markers of cell injury during reperfusion in the anesthetized rat. Life Sciences 65(16): 1615-1623. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00411-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00411-7)
- Valle-Sánchez, M., Contreras-Celedón, C.A., Ochoa-Terán, A. & Chacón-García, L. (2021). Cooperative recognition of Ni<sup>2+</sup> triggered by fluoride ions in naturally occurring  $\alpha$ -hydroxyquinone derivatives. ACS Omega 6(25): 16419-16427. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01420>
- Vidrio, H., & Alcántara, G. (1992). Efectos cardiovasculares de la perezona en la rata anestesiada. Revista de la Facultad de Medicina, UNAM 3(3): 104-107. <https://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/74586>
- Villaseñor, J.L. (2018) Diversidad y distribución de la familia *Asteraceae* en México. Botanical Sciences 96(2): 332-358. <https://doi.org/10.17129/botsci.1872>
- Wagner, E.R., Moss, R.D., Brooker, R.M., Heeschen, J.P., Potts, W.J. & Dilling, M.L. (1965). A correction of the structure of perezone. Tetrahedron Letters 6(47): 4233-4239. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)89113-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)89113-9)
- Walls, F., Padilla, J., Joseph-Nathan, P., Giral, F., Escobar, M. & Romo, J. (1966). Studies in perezone derivatives structure of the pipitzols and perezinone. Tetrahedron 22(7): 2387-2399. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)82159-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82159-1)
- a) Walls, F., Padilla, J., Joseph-Nathan, P., Giral, F. & Romo, J. (1965). The structures of  $\alpha$  and  $\beta$ -pipitzols. Tetrahedron Letters 6(21): 1577-1582. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)84094-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)84094-6)
- b) Walls, F., Salmon, M., Padilla, J., Joseph-Nathan, P. & Romo, J. (1965). Structure of perezone. Boletín del Instituto de Química UNAM 17, 3-15.
- Yamaguchi, K. (1942). Hydroxyquinones. VII. Synthesis of *dl*-dihydroperezone. Yakugaku Zasshi 62, 491-495. [https://doi.org/10.1248/yakushi1881.62.10\\_491](https://doi.org/10.1248/yakushi1881.62.10_491)
- Ylijoki, K.E.O. & Stryker, J.M. (2013). [5+2] cycloaddition reactions in organic and natural product synthesis. Chemical Reviews 113(3): 2244-2266. <https://doi.org/10.1021/cr300087g>

- Yuste, F., Barrios, H., Díaz, E., Enríquez, R.G., González-Gutiérrez, L., Ortiz, B., Sánchez-Obregón, R. & Walls, F. (1996). The ultraviolet irradiation of isoperezzone acetate. 2D NMR structure elucidation. *Natural Product Letters* 8(3): 181-188. <https://doi.org/10.1080/10575639608044892>
- Yuste, F., Barrios, H., Díaz, E., Ortiz, B., Sánchez-Obregón, R. & Walls, F. (1994). The structure of  $\beta$ -isopipitzol. *Tetrahedron Letters* 35(50): 9329-9332. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78534-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78534-0)
- Zdero, C., Bohlmann, F., Sánchez, H. & Domínguez, X.A. (1991). Isocedrene derivatives and other constituents from *Acourtia nana*. *Phytochemistry* 30(8): 2695-2697. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(91\)85125-J](https://doi.org/10.1016/0031-9422(91)85125-J)
- Zepeda, L.G., Burgeño-Tapia, E., Pérez-Hernández, N., Cuevas, G. & Joseph-Nathan, P. (2013). NMR-based conformational analysis of perezzone and analogues. *Magnetic Resonance in Chemistry* 51, 245-250. <https://doi.org/10.1002/mrc.3940>

2022 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>