



UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio Químico de *Aristolochia glossa* Pfeifer

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q.F.B. PERLA GUILLEN HEREDIA

DIRECTOR:

D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA GUTIÉRREZ

MORELIA, MICHUACÁN.

AGOSTO 2020.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección del D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez. Proyecto realizado con apoyo económico otorgado por la Coordinación de la Investigación Científica (CIC)-UMNSH y CONACYT ciencia básica (A1-S-47325).

“No hay que temer a nada en la vida,
sólo tratar de comprender”

Marie Curie

Un pilar muy importante es mi familia, ellos nunca me dejaron sola por más difícil que parecía la situación, así que este logro también es para ustedes papás **Hermilo** y **Gelicia**. Mis hermanos **Rosalba**, **Elba** y **Daní**, los mejores amigos que pueda tener, somos los 4 fantásticos, gracias por su inmenso apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a **Dios** por no soltarme y permitirme concluir esta etapa de mi vida.

A mi **familia** por apoyarme y dejarme volar.

A mis amigos **Julieta, Migue, Peter, Naye, Alex, Erandi y Erick**, por siempre estar ahí en las buenas y en las malas alentándome.

A **Jhaneth** por animarme y levantarme; siempre hay una palabra de aliento y tu apoyo incondicional en cada momento.

A mis compañeros de laboratorio **Luis Ja, David, Martín, Fidel, Gregorio, Fran, Güero, Marili, Neryda, Yareli, Erick, Gabi, Karen, Angélica, Alex y Vero**, que más allá de eso, se convirtieron en parte importante de esta experiencia cada día; sus risas, conversaciones y consejos los llevo guardados.

A **Luis Ja** que más que un compañero eres un gran amigo, siempre me apoyaste y estuviste al pendiente de mí, me enseñaste mucho por lo que estaré agradecida contigo inmensamente.

A **Martín** eres un gran amigo, muestra clara de tenacidad y perseverancia; un gusto coincidir en esta experiencia, tus consejos siempre fueron muy gratos.

A mis compañeros de generación **Kari, Doris, Gabi, Toñito y Fidel** por brindarme la oportunidad de conocerlos y compartir sus conocimientos.

A **Fidel** como olvidar que iniciamos esta aventura; tu tan temeroso, pero ya en confianza eres un gran amigo; me enseñaste mucho, me transmitías tus conocimientos; tu apoyo y tu tiempo son el más grande regalo que me pudiste dar.

A **Kari** eres una gran amiga, siempre me escuchaste y me dabas ánimo; las dos seguiremos luchando por lo que queremos.

A la **Dra. Lidia** por recibirme y darme la oportunidad de crecer profesional y personalmente, gracias por su apoyo, su tiempo y esa gran dedicación que la caracterizan.

Al **Dr. Hugo** por permitirme estar en su laboratorio, por la gran paciencia que me brindo, su apoyo y comprensión; su alegría y amabilidad que hizo que la estancia en el laboratorio fuera la mejor.

A mi comité tutorial, **D.C. Pedro Navarro Santos, D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, D.C. Martha Estrella García Pérez y D.C. Carlos M. Cerda-García-Rojas**, por tomarse el tiempo para revisar este trabajo y por el enriquecimiento del mismo.

PRESENTACIONES

Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

Perla Guillen-Heredia, Hugo A. García-Gutiérrez, Nereyda Mondragón-Arrollo, Andrea Rivera-Trigueros, Pedro Navarro-Santos, Rosa E. del Río, Martha Estrella García-Pérez, Lidia Beiza-Granados. Identificación preliminar de metabolitos secundarios de los extractos orgánicos de *Aristolochia glossa* Pfeifer. Presentado en el 3er Foro del Posgrado de Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas. Celebrado del 2-6 de julio de 2019 en Morelia, Michoacán, México.

Perla Guillen-Heredia, Lidia Beiza-Granados, Pedro Navarro-Santos, Judit A. Aviña-Verduzco, Martha Estrella García-Pérez, Hugo A. García-Gutiérrez. Aislamiento e identificación de neolignanós de *Aristolochia glossa* Pfeifer. Presentado en el 2do Foro del Posgrado de Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas. Celebrado del 1-5 de julio de 2018 en Morelia, Michoacán, México.

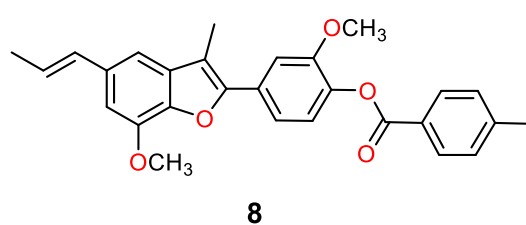
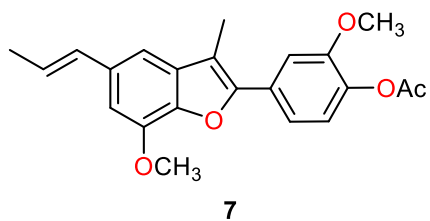
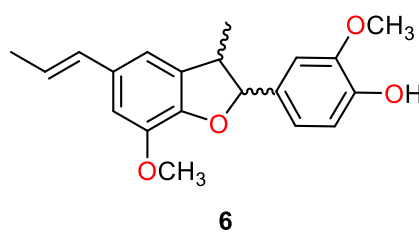
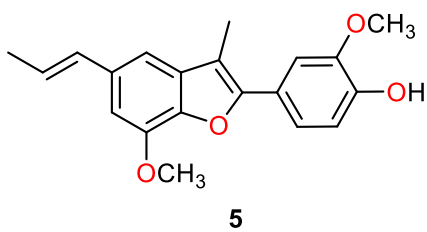
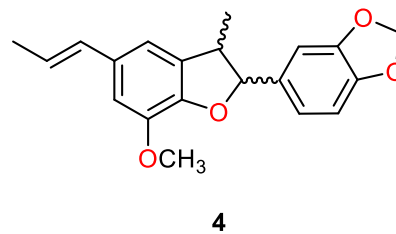
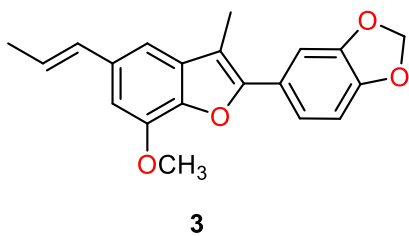
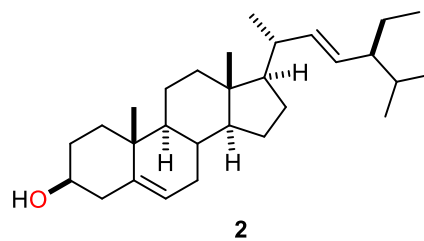
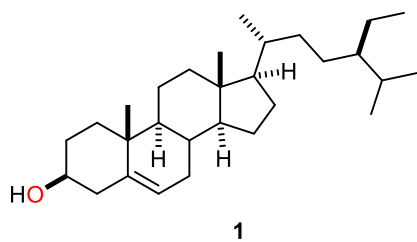
ÍNDICE GENERAL

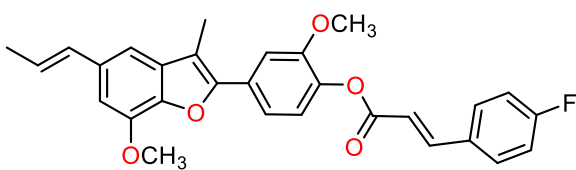
I. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS.....	ix
II. ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
III. ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	xvi
IV. SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	xviii
RESUMEN.....	xx
ABSTRACT.....	xxi
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1 Terpenos.....	3
2.2 Compuestos Nitrogenados.....	5
2.3 Compuestos Fenólicos.....	6
2.4 Familia Aristolochiaceae.....	8
2.5 Género <i>Aristolochia</i>	9
2.6 Estudios químicos descritos del género <i>Aristolochia</i>	11
2.7 <i>Aristolochia glossa</i> Pfeifer.....	14
3. JUSTIFICACIÓN.....	16
4. OBJETIVOS.....	16
4.1 Objetivo general.....	16
4.2 Objetivos específicos.....	16
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	17
5.1 Materia vegetal y obtención de extractos.....	17
5.2 Análisis preliminar de los extractos de hojas.....	18
5.3 Análisis preliminar de los extractos de tallos delgados.....	19
5.4 Análisis preliminar de los extractos de tallos gruesos.....	21
5.5 Análisis preliminar de los extractos de raíz.....	22
5.6 Obtención del β -sitosterol (1) y estigmasterol (2).....	24
5.7 Obtención del eupomatenoide-1 (3).....	27
5.8 Obtención de la licarina-B (4).....	30
5.9 Obtención del eupomatenoide-7 (5).....	33
5.10 Obtención de la licarina-A (6).....	36

5.11 Derivados del eupomatenoide-7 (5).....	39
5.11.1 Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (7).....	39
5.11.2 <i>p</i> -iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (8).....	42
5.11.3 <i>p</i> -fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (9).....	45
5.11.4 Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (10).....	48
5.11.5 <i>o</i> -clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (11).....	51
5.11.6 Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (12).....	54
5.12 Derivados de la licarina-A (6).....	57
5.12.1 Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobencofuran-2-il)fenilo (13).....	57
5.12.2 <i>p</i> -iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobencofuran-2-il)fenilo (14).....	60
5.12.3 <i>p</i> -fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobencofuran-2-il)fenilo (15).....	61
5.12.4 Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobencofuran-2-il)fenilo (16).....	64
5.12.5 <i>o</i> -clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobencofuran-2-il)fenilo (17).....	67
5.12.6 Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobencofuran-2-il)fenilo (18).....	70
6. CONCLUSIÓN.....	73
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	74
7.1 Generalidades.....	74
7.2 Metodología para la obtención del β -sitosterol (1), estigmasterol (2), eupomatenoide-1 (3) y -7 (5), licarina-A (6) y -B (4).....	74
7.3. Metodología general de preparación de ésteres mediante acetilación.....	76
7.4. Metodología general de preparación de ésteres utilizando CDI.....	76
7.5. Metodología general de preparación de ésteres utilizando cinamatos.....	76

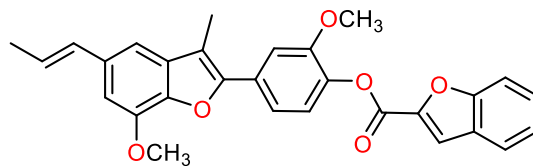
7.6. Datos físicos y espectroscópicos	77
7.6.1. β-sitosterol (1)	77
7.6.2. Estigmasterol (2)	77
7.6.3. Eupomatenoide-1 (3)	78
7.6.4. Licarina-B (4)	78
7.6.5. Eupomatenoide-7 (5)	79
7.6.6. Licarina-A (6)	79
7.6.7. Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (7)	80
7.6.8. <i>p</i>-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (8)	80
7.6.9. <i>p</i>-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (9)	81
7.6.10. Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (10)	81
7.6.11. <i>o</i>-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (11)	82
7.6.12. Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (12)	82
7.6.13. Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (13)	83
7.6.14. <i>p</i>-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (15)	83
7.6.15. Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (16)	84
7.6.16. <i>o</i>-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (17)	84
7.6.17. Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(<i>E</i>)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (18)	85
8. BIBLIOGRAFÍA	86
9. ANEXO	89
9.1. Condiciones de reacción para la obtención de derivados	89

I. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS

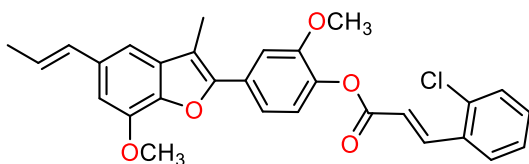




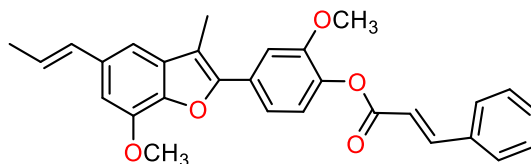
9



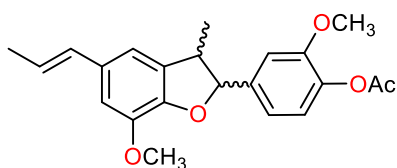
10



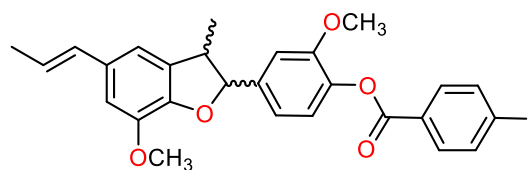
11



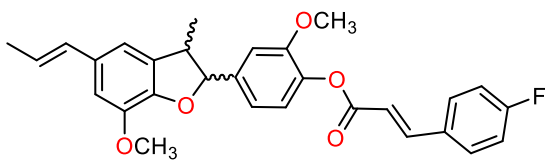
12



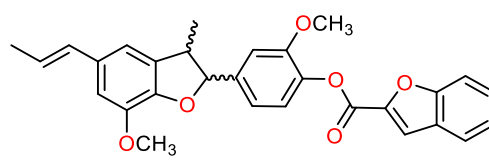
13



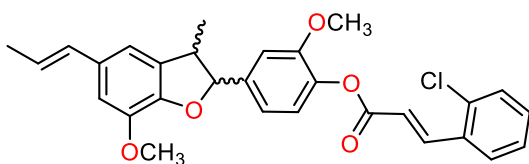
14



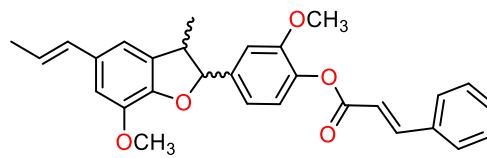
15



16



17



18

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Metabolitos de las plantas.	3
Figura 2.	Diversos terpenos aislados de plantas.	4
Figura 3.	Hormonas presentes en plantas.	5
Figura 4.	Alcaloides aislados de diferentes especies.	6
Figura 5.	Pigmentos característicos de las plantas proporcionados por flavonoides.	7
Figura 6.	Lignanós aislados de algunas especies.	7
Figura 7.	Distribución de la familia Aristolochiaceae.	8
Figura 8.	Especies del género <i>Aristolochia</i> .	11
Figura 9.	Especies de <i>Aristolochia</i> en México.	13
Figura 10.	<i>Aristolochia glossa</i> Pfeifer.	14
Figura 11.	Especies del género <i>Aristolochia</i> del estado de Michoacán.	15
Figura 12.	Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de hojas de los extractos hexánico (A) y CH_2Cl_2 (B).	18
Figura 13.	Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de hojas de los extractos AcOEt (A) y MeOH (B).	19
Figura 14.	Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos delgados de los extractos hexánico (A) y CH_2Cl_2 (B).	20
Figura 15.	Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos delgados de los extractos AcOEt (A) y MeOH (B).	20

- Figura 16.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos gruesos de los extractos hexánico (A) y CH_2Cl_2 (B). 21
- Figura 17.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos gruesos de los extractos AcOEt (A) y MeOH (B). 22
- Figura 18.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de raíz de los extractos hexánico (A), CH_2Cl_2 (B), AcOEt (C) y MeOH (D). 23
- Figura 19.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de β -sitosterol (1). 25
- Figura 20.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la mezcla de β -sitosterol (1) y estigmasterol (2). 26
- Figura 21.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de eupomatenoide-1 (3). 28
- Figura 22.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de eupomatenoide-1 (3). 29
- Figura 23.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de licarina-B (4). 31
- Figura 24.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de licarina-B (4). 32
- Figura 25.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de eupomatenoide-7 (5). 34
- Figura 26.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de eupomatenoide-7 (5). 35
- Figura 27.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de licarina-A (6). 37
- Figura 28.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de licarina-A (6). 38
- Figura 29.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (7). 40
- Figura 30.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (7). 41

- Figura 31.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**8**). **43**
- Figura 32.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**8**). **44**
- Figura 33.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**9**). **46**
- Figura 34.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**9**). **47**
- Figura 35.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**10**). **49**
- Figura 36.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**10**). **50**
- Figura 37.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**11**). **52**
- Figura 38** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**11**). **53**

- Figura 39.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**12**). 55
- Figura 40.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**12**). 56
- Figura 41.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**13**). 58
- Figura 42.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**13**). 59
- Figura 43.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**15**). 62
- Figura 44.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**15**). 63
- Figura 45.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**16**). 65
- Figura 46.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**16**). 66

- Figura 47.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**17**). **68**
- Figura 48.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**17**). **69**
- Figura 49.** Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**18**). **71**
- Figura 50.** Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**18**). **72**

III. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Compuestos aislados del género <i>Aristolochia</i> .	10
Esquema 2.	Metabolitos aislados de <i>Aristolochia debilis</i> .	10
Esquema 3.	Diterpenos aislados de <i>Aristolochia brasiliensis</i> y <i>A. esperanzae</i> .	11
Esquema 4.	Terpenos aislados de <i>Aristolochia triangularis</i> .	12
Esquema 5.	Estructuras aisladas de <i>Aristolochia brevipes</i> .	12
Esquema 6.	Neolignanitos aislados de <i>Aristolochia taliscana</i> .	13
Esquema 7.	Reactivos y condiciones: (a): Anhídrido acético, piridina, b.v., 2h.	39
Esquema 8.	Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): Ácido <i>p</i> -iodobenzoico, CDI, THF, N ₂ , baño ultrasónico 12 h. Segunda etapa (b): Metabolito 5, baño ultrasónico 48 h.	42
Esquema 9.	Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de <i>p</i> -fluorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h.	45
Esquema 10.	Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de benzofurano-2-carbonilo, piridina, b.v., 4 h.	48
Esquema 11.	Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de <i>o</i> -clorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h.	51
Esquema 12.	Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de cinamoilo, piridina, b.v., 4 h.	54
Esquema 13.	Reactivos y condiciones: (a): Anhídrido acético, piridina, b.v., 2h.	57
Esquema 14.	Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): Ácido <i>p</i> -iodobenzoico, CDI, THF, N ₂ , baño ultrasónico 12 h. Segunda etapa (b): Metabolito 6, baño ultrasónico 48 h.	60
Esquema 15.	Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de <i>p</i> -fluorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h.	61
Esquema 16.	Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de benzofurano-2-carbonilo, piridina, b.v., 4 h.	64

- Esquema 17.** Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de *o*-clorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h. **67**
- Esquema 18.** Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de cinamoilo, piridina, b.v., 4 h. **70**

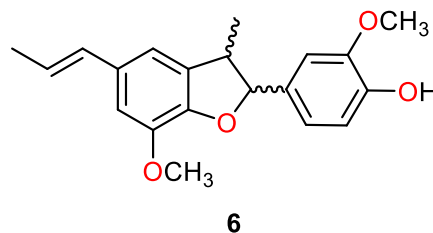
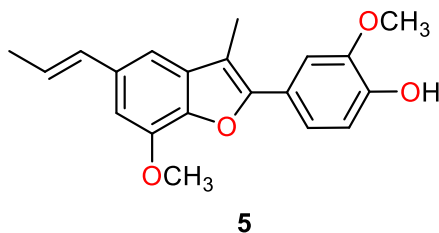
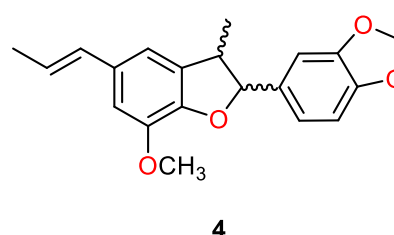
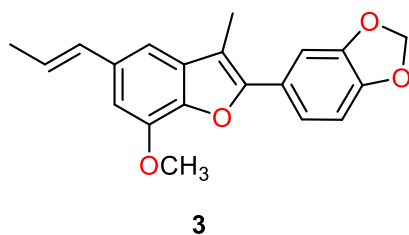
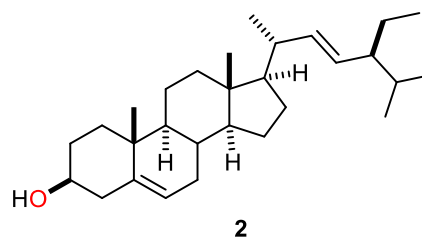
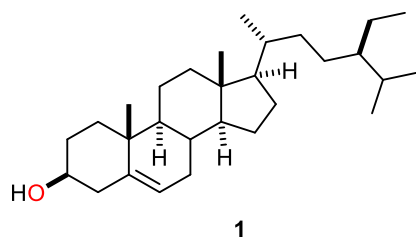
IV. SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
b.v.	Baño de vapor
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CHCl ₃	Cloroformo
cm	Centímetro
g	Gramo
h	Hora
HCl	Ácido clorhídrico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
kg	Kilogramo
L	Litro
MeO	Metoxilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
mL	Mililitro

N ₂	Nitrógeno
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
p. f.	Punto de fusión
Ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
T	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
ν_{max}	Frecuencia máxima
W	Watt
Δ	Desplazamiento químico

RESUMEN

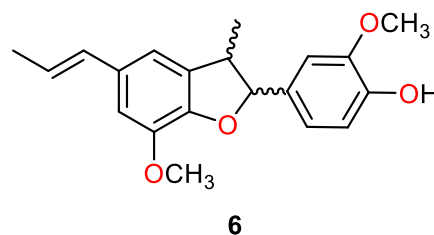
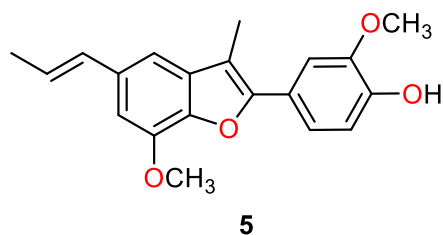
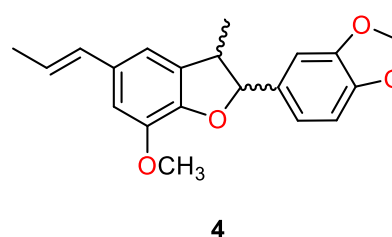
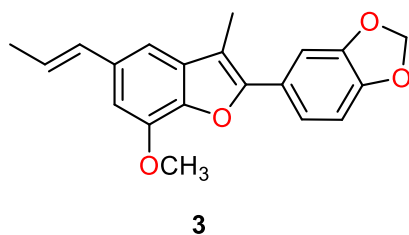
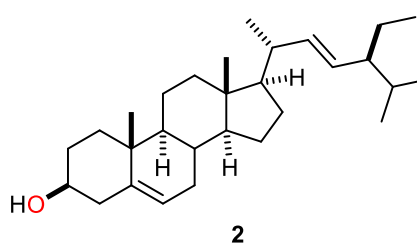
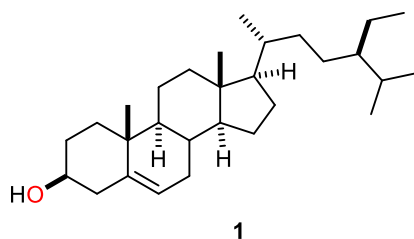
En México la familia Aristolochiaceae forma parte importante de la biodiversidad, ya que algunas especies poseen gran interés farmacológico, la mayoría pertenecen al género *Aristolochia*, único representante mexicano de la familia. Una especie distribuida en el estado de Michoacán es *Aristolochia glossa* Pfeifer de la que no existe un estudio químico descrito. En el presente trabajo se realizó el aislamiento e identificación de metabolitos secundarios de los extractos (apolares y polares) de raíz y partes aéreas de la planta. Se identificaron como compuestos mayoritarios los neolignanós **3-6** y terpenos de tipo esteroides **1** y **2**, además se llevaron a cabo modificaciones químicas para corroborar la presencia y reactividad del grupo hidroxilo en los neolignanós **5** y **6**.



Palabras Clave: *Aristolochia*, neolignanós, terpenos, éster.

ABSTRACT

The Aristolochiaceae family forms an important part of the biodiversity in Mexico, since some of its species possess a pharmacologic interest. Most of them belong to the genus *Aristolochia*, which is the only Mexican representative of the family. *Aristolochia glossa* Pfeifer is one of the plants from this genus widely distributed in Michoacan state, which, until now has not been analyzed from a chemical point of view. Consequently, in the present work, the isolation and identification of their main secondary metabolites of the extracts (apolar and polar) of the roots and aerial parts of the plant were carried out. Neolignans were identified as the major compounds **3-6**, and sterols-type terpenes **1** and **2**. In addition, chemical modifications were made to corroborate the presence and reactivity of the hydroxyl group in neolignans **5** and **6**.



Keywords: *Aristolochia*, neolignans, terpenes, ester.

1. INTRODUCCIÓN

El hombre ha utilizado las plantas para su beneficio en forma de alimento, vestido, material de construcción, fuente de energía, ornamento, o para la obtención de productos terapéuticos, entre otras aplicaciones. Al irse conociendo mejor la diversidad de las plantas y su funcionamiento en los distintos niveles (molecular, celular, organismo y población) ha sido posible diseñar mejores estrategias para aumentar su producción y mejorar su calidad.¹ El metabolismo de un vegetal es tan ingenioso que asombra al estudiar en su profundidad la estructura, función y regulación de cada molécula identificada y de los innumerables procesos en que participan a nivel celular.

Un tejido vegetal, como toda materia viva, se encuentra en un estado dinámico-estacionario desde el punto de vista químico. Hay una constante síntesis y degradación de biomoléculas o metabolitos que determina el dinamismo de los sistemas biológicos, pero a su vez, al estar en equilibrio la velocidad de estos, las concentraciones de los mismos se mantienen aproximadamente constantes.

Los compuestos químicos celulares (metabolitos) pueden ser clasificados en primarios y secundarios. Los compuestos primarios son aquellos esenciales para el funcionamiento de la materia viva, responsables de su estructura, de las reacciones necesarias para mantener el estado vital y posibilitar el crecimiento, el desarrollo y la reproducción. Comprenden los glúcidos o hidratos de carbono, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos.

Los compuestos secundarios cumplen funciones que no resultan estrictamente vitales en los tejidos y representan en ocasiones compuestos de desecho del metabolismo. No están, en general, directamente involucrados con el crecimiento y desarrollo, ni participan en procesos como la obtención de energía. La mayoría de ellos son aprovechados por la planta que los sintetiza para interactuar con el medio, ya sea para atraer insectos y otros polinizadores, repeler predadores o seres dañinos, impedir la competencia con otras plantas, adaptarse a condiciones adversas de suelo o clima, entre otros. Es decir, que cumplen preferentemente funciones ecológicas.²

En la familia Aristolochiaceae, el género *Aristolochia* ha sido documentado químicamente desde 1951, mostrando una química muy variada, produciendo como metabolitos secundarios principales, terpenos, lignanos, ácidos grasos, derivados, alcalóides, ácidos aristolóquicos y aristolactamas.³

2. ANTECEDENTES

Un grupo importante de metabolitos secundarios han sido y son utilizados por el hombre para aplicarlos en la industria farmacéutica, terapéutica, de cultivos, cosmética, alimenticia (como suplementos, aditivos o colorantes), en el curtido de cueros, entre otros. Éstos son los comúnmente llamados *productos naturales vegetales* y representan moléculas con variadas estructuras, diferentes propiedades de solubilidad y distintos orígenes biosintéticos.

Así mismo, los metabolitos secundarios pueden ser materia prima para sintetizar otros compuestos útiles, originando productos de semisíntesis. Su utilidad está solamente limitada por la imaginación humana o por el avance de los conocimientos científicos.⁴

A fin de establecer un ordenamiento, los metabolitos secundarios han sido clasificados teniendo en cuenta: su origen biosintético, las características estructurales comunes y las propiedades de solubilidad. Los terpenos, con la molécula de isopreno como unidad estructural, liposolubles, y biosintéticamente asociados a la vía del ácido mevalónico o a la vía gliceraldehído fosfato-ácido pirúvico, dependiendo de la clase de terpenoides en cuestión. Compuestos nitrogenados, caracterizados por poseer nitrógeno en su estructura, de solubilidad y origen biosintético diverso, pero mayoritariamente derivados de aminoácidos y los compuestos fenólicos, con al menos un grupo hidroxilo unido a uno o más anillos aromáticos en su estructura química, la mayoría hidrosolubles y derivados del ácido shikímico (Figura 1).⁵

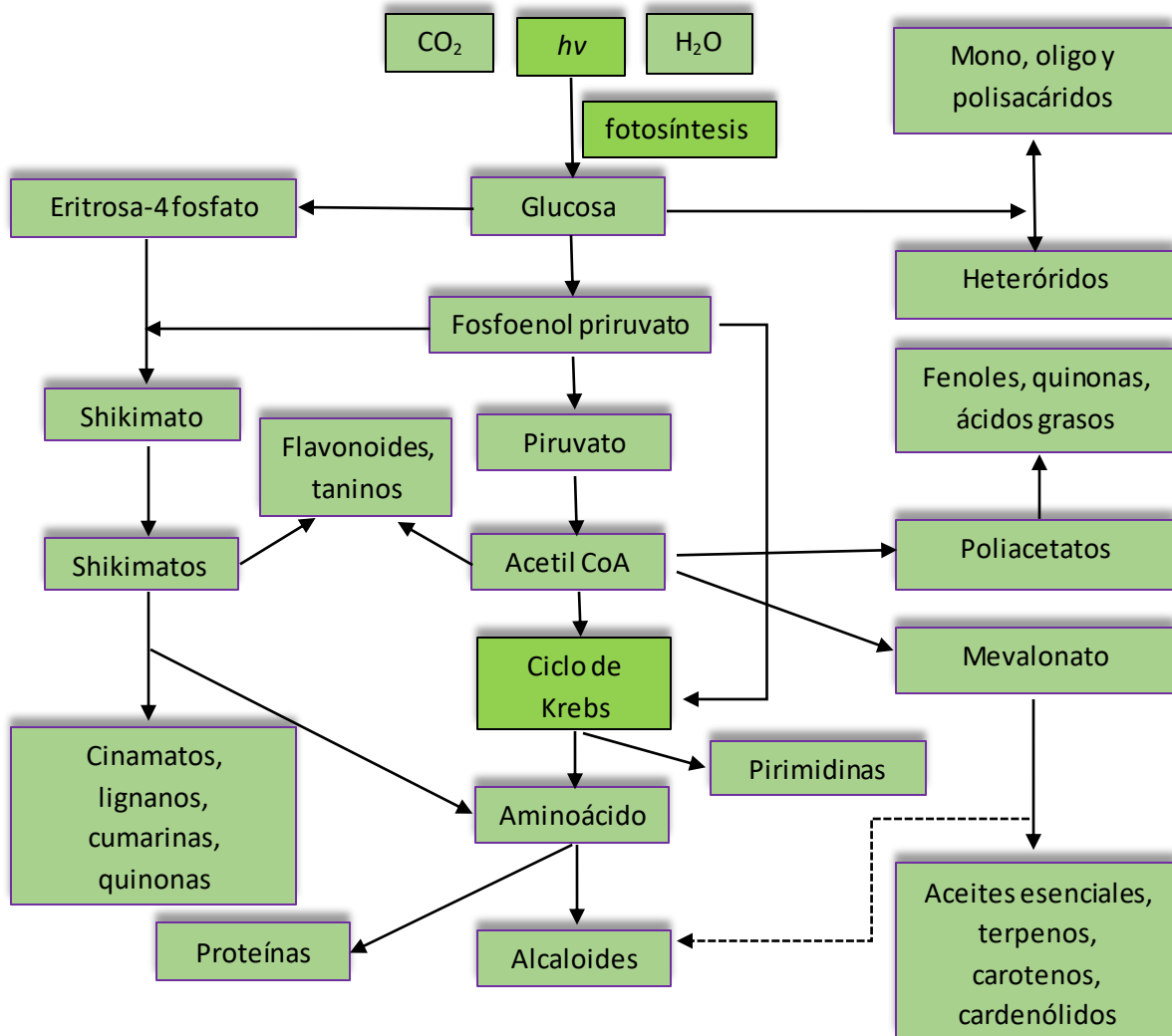


Figura 1. Metabolismo de las plantas.

2.1 Terpenos

Los terpenos comprenden el grupo más grande de metabolitos secundarios y están libres por su origen biosintético común de Acetil-CoA o intermediarios glicolíticos. Un inmenso volumen de diversas estructuras de terpenos producidas por los vegetales en forma de metabolitos secundarios actúan como defensa, siendo toxinas y disuasores de alimentación para los insectos y mamíferos que se alimentan de plantas.

Los terpenos se dividen en monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos y politerpenos. Los piretroides (monoterpenos tipo ésteres) se encuentran en diferentes partes de la plantas, por ejemplo, en hojas y flores de especies de crisantemos que

muestran intensa respuesta insecticida contra escarabajos, avispas, polillas, abejas, entre otros, siendo un ingrediente común en los insecticidas comerciales debido a su baja permanencia en el ambiente y poca toxicidad para los mamíferos; además en el aire son degradados rápidamente de 1 a 2 días por la luz o por otros compuestos que se encuentran en la atmósfera. En pruebas realizadas con mamíferos se observó que los productos se eliminan con rapidez.⁶ En las gimnospermas (coníferas) se encuentran α -pineno, β -cariofileno, limoneno y mirceno (Figura 2). Actualmente, se han descrito como sesquiterpenos por su papel en la defensa de las plantas, ya que los costunólidos son agentes antiherbívoros de compuestos relacionados, caracterizados por un anillo de lactona de cinco miembros y presentan una fuerte repelencia de alimentación a diversos herbívoros, insectos y mamíferos. El ácido abscísico también es un sesquiterpeno que desempeña principalmente funciones reguladoras en el inicio y mantenimiento de la latencia de las semillas, los brotes y la respuesta de las plantas al estrés hídrico al modificar las propiedades de la membrana y actuar como un activador transcripcional.⁷

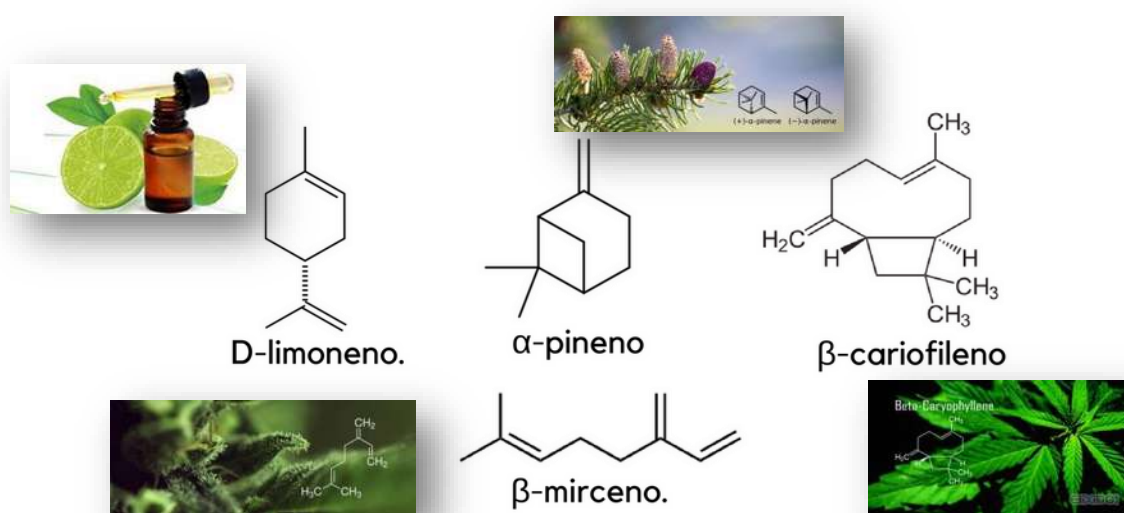


Figura 2. Diversos terpenos aislados de plantas.

El ácido abiético es un diterpeno presente en pinos y árboles leguminosos, aunado a las resinas en los canales de resina de los troncos. Otro compuesto, el forbol (éster de diterpeno), se encuentra en plantas de euforbiáceas y funciona como irritante de la piel y toxinas internas para los mamíferos.

Los algodoncillos producen varios glucósidos (esteroles) de mejor sabor que los protegen contra los herbívoros de la mayoría de los insectos e incluso del ganado. Varios politerpenos de alto peso molecular se producen en las plantas. Los principales tetraterpenos son carotenoides de la familia de los pigmentos.⁸

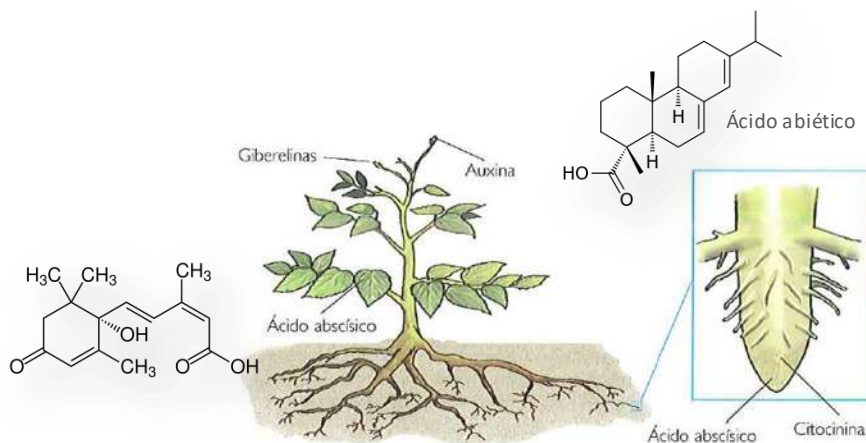


Figura 3. Hormonas presentes en plantas.

2.2 Compuestos Nitrogenados

El grupo incluye alcaloides, glucósidos cianogénicos y aminoácidos no proteicos. La mayoría son biosintetizados a partir de aminoácidos comunes.

Los alcaloides se encuentran aproximadamente en el 20% de las especies de plantas vasculares, con mayor frecuencia en las dicotiledóneas y relativamente poco en las monocotiledóneas y gimnospermas. En general, la mayoría de ellos, incluidos los alcaloides de pirrolizidina son tóxicos en cierto grado y participan principalmente como defensa contra las afecciones microbianas y el ataque de herbívoros. Algunos insectos de distintas especies han desarrollado adaptaciones para secuestrar, almacenar y utilizar los alcaloides pirrolizidínicos frente a insectos predadores.⁹

Los glucósidos cianogénicos constituyen un grupo de compuestos protectores que contienen nitrógeno de origen distinto al de los alcaloides, liberando veneno en forma de HCN, generalmente se presentan en miembros de familias: Graminae, Rosaceae y Leguminosae y se descomponen fácilmente para generar sustancias tóxicas volátiles como el H₂S, cuando la planta se tritura. Su presencia limita la alimentación de insectos y otros herbívoros como los moluscos.

La mayoría de las plantas también contienen aminoácidos inusuales llamados no proteicos que se incorporan a las proteínas, pero están presentes en forma libre y actúan como sustancias defensivas protectoras.⁸

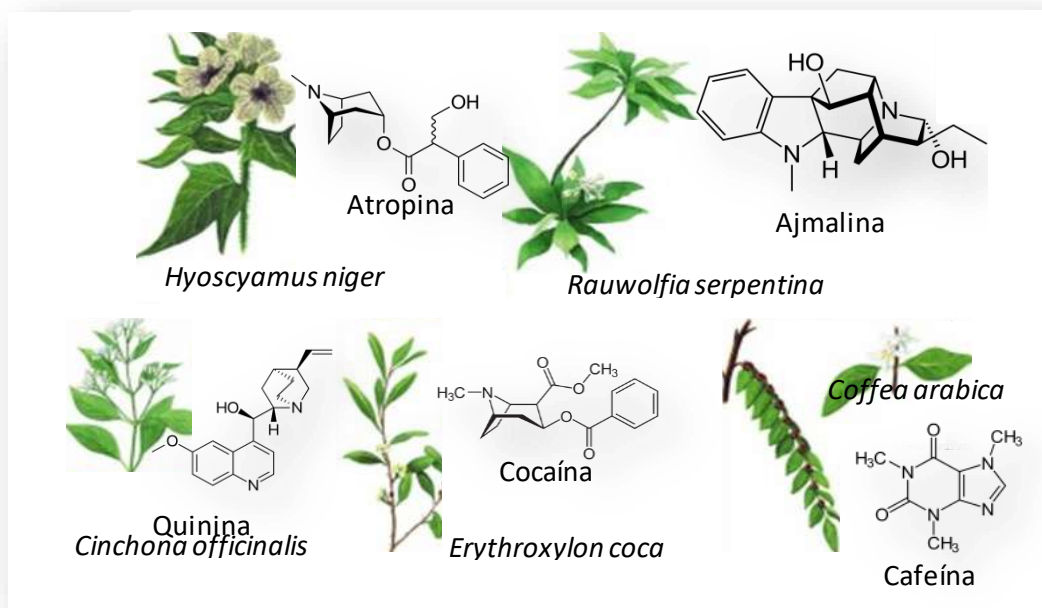


Figura 4. Alcaloides aislados de diferentes especies.

2.3 Compuestos Fenólicos

Las plantas producen gran variedad de productos secundarios que contienen un grupo fenol, un hidroxilo en un anillo aromático. Estos compuestos podrían ser una parte importante del sistema de defensa de las plantas contra las plagas y enfermedades, incluidos los nematodos que son parásitos de la raíz.¹⁰

La cumarina es un compuesto fenólico simple extendido en las plantas vasculares, interviniendo en diversos mecanismos de defensa contra insectos, herbívoros y hongos. Proviene de la vía del ácido shikímico, común en bacterias, hongos y vegetales, pero ausente en los animales. Algunos derivados de cumarina tienen una mayor actividad antifúngica contra un rango de hongos patógenos transmitidos por el suelo y exhiben mayor estabilidad en comparación con los compuestos de cumarina originales.⁸

Los flavanoides presentan funciones relevantes en las plantas, incluyendo la pigmentación y defensa. Los principales grupos de estos compuestos que se encuentran en las flores son las flavononas y los flavonoles que protegen las células de la radiación UV-B al acumularse en las capas epidérmicas de hojas y tallos, absorbiendo la luz fuertemente en la región UV-B permitiendo longitudes de onda visibles sin interrupción.¹¹

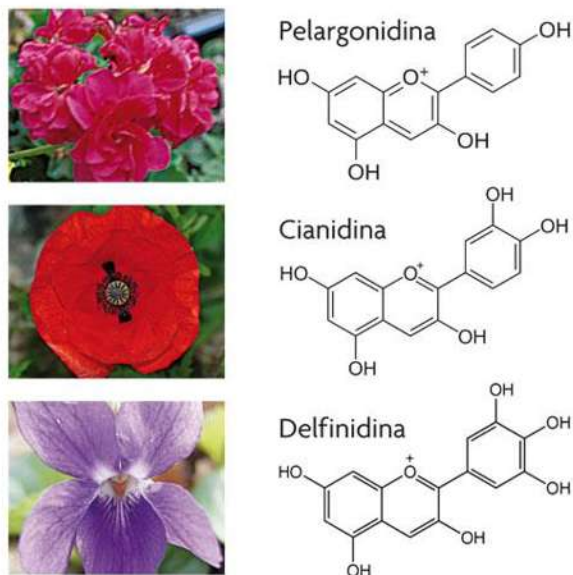


Figura 5. Pigmentos característicos de las plantas proporcionados por flavonoides.

Los lignanos y neolignanos son metabolitos secundarios encontrados en gran variedad de plantas incluidas las semillas de lino, calabaza, ajonjolí, centeno, soja, brócoli, frijoles y en algunas bayas.¹² Químicamente son sustancias polifenólicas, relacionadas con el metabolismo de la fenilalanina a través de la dimerización de alcoholes cinámicos sustituidos a un esqueleto de dibencilbutano. Un número importante de lignanos muestran actividad fisiológica, como las podofilotoxinas inhibitoras de tumores. Esta actividad específica conduce a interferencias con la división celular por dos mecanismos diferentes en animales, incluidos los humanos. Algunos replazan actividades en el sistema nervioso central inhibiendo la fosfodiesterasa cíclica-AMP, mientras que otros actúan como veneno para peces o inhibidores de la germinación. En la medicina tradicional China, los lignanos se utilizan para el tratamiento de la hepatitis viral y la protección del hígado.¹³

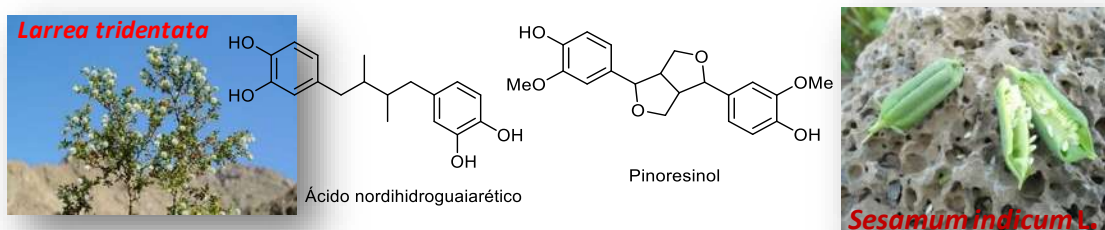


Figura 6. Lignanos aislados de algunas especies.

2.4 Familia Aristolochiaceae

Tradicionalmente se ha considerado a la familia Aristolochiaceae como la única del orden *Aristolochiales*, en la subclase *Magnoliidae*. Recientemente se ubica como parte del grupo “paleohierba”, que incluye a otras familias herbáceas de la *Magnoliidae* (*Piperales*, *Nymphaeales*, *Lactoridaceae*) y de las monocotiledóneas.

Es una familia formada de 4 a 8 géneros con aproximadamente 600 especies, la mayoría pertenecen al género *Aristolochia*, el cual es el único representante mexicano de la familia.

Aristolochia es el género más grande de la familia. La mayoría de sus especies se distribuyen en las zonas tropicales del mundo, aunque algunas alcanzan las regiones templadas. El género *Thottea* se encuentra en el sureste de Asia y Malasia. Dos géneros son exclusivos de zonas templadas: *Saruma* es monotípico de China y *Asarum* tiene 85 especies distribuidas en Norte América, Europa y Asia.¹⁴

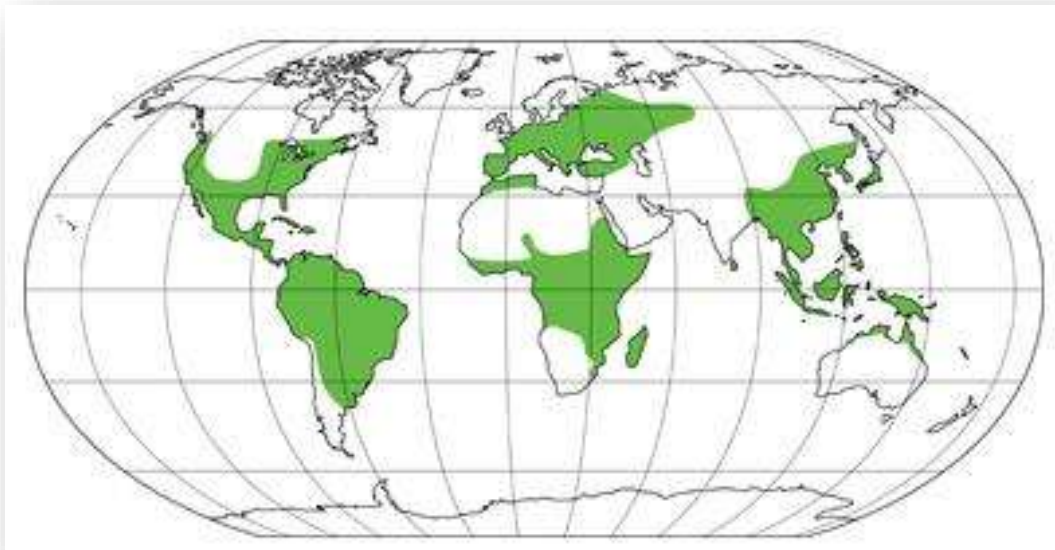


Figura 7. Distribución de la familia Aristolochiaceae.

2.5 Género *Aristolochia*

El género *Aristolochia* lo constituyen plantas herbáceas, vivaces o perennes, con rizomas engrosados y, en ocasiones, trepadoras. Las hojas son simples, alternas, enteras o con el margen algo ondulado. Las flores se disponen en la axila de las hojas, de manera solitaria o fasciculada. Son de forma tubular, con el ovario ínfero, zigomorfas y poseen 6 estambres. Los estilos son concrecentes, formando una pequeña columna y un estigma canoso hexalobulado. El fruto es una cápsula umbilicada, polisperma y con seis valvas dehiscentes.¹⁰

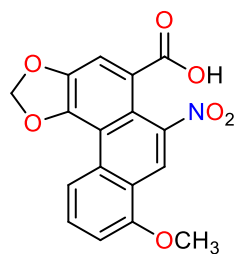
Debido a las sustancias con actividad farmacológica que contienen, las especies de esta familia han jugado y juegan un papel importante en las diferentes farmacopeas, principalmente *Asarum* por los aceites esenciales de sus rizomas, ricos en sesquiterpenos y fenilpropanoides y la *Aristolochia* debido a los ácidos aristolóquicos y aristolactonas, derivados de los alcaloides del tipo de las aporfinas.

De forma tradicional, estas sustancias se han usado en obstetricia (de ahí deriva el nombre del género *Aristolochia*, que significa buen parto), y para curar picaduras de serpientes y escorpiones. Aunque se hayan atribuido diferentes propiedades terapéuticas a los extractos de algunas de estas especies, no existe ninguna evidencia científica que lo soporte.¹⁵

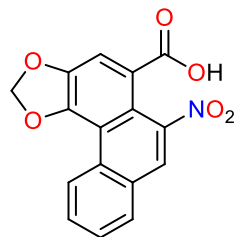
El ácido aristolóquico I fue reportado como un potencial inhibidor de tumores. Inhibió el crecimiento tumoral experimental en animales y destruyó el crecimiento de células tumorales humanas malignas en cultivos de tejidos a baja concentración. El ácido aristolóquico I ha sido ampliamente utilizado como estimulante de fagocitos en Europa occidental durante algunos años (Esquema 1).¹⁶

Algunas de las especies representativas de este género es *Aristolochia debilis*, de la cual los frutos maduros conocidos en China con el nombre de "Madouling" todavía se utilizan para el tratamiento de la mordedura de serpiente, la tuberculosis y como agentes antihipertensivos (Esquema 2).¹⁷

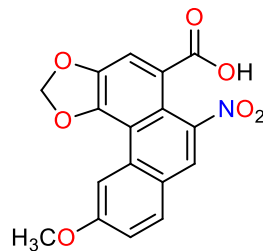
Aristolochia clematidis se le conoce comúnmente como "Raza de nacimiento vertical", sus raíces se usan en el tratamiento del cáncer, problemas menstruales, úlceras en las piernas, heridas y tumores; así como depurativo y repelente de insectos.¹⁷



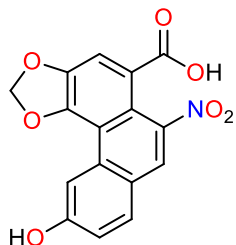
Ácido aristolóquico I



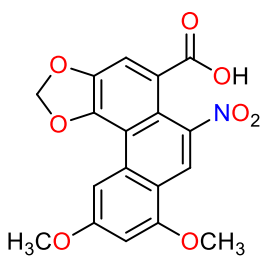
Ácido aristolóquico II



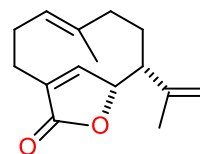
Ácido aristolóquico III



Ácido aristolóquico IIIa

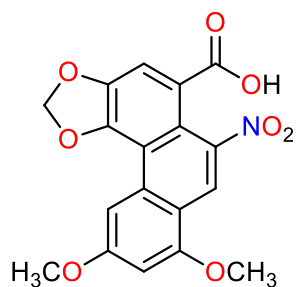


Ácido aristolóquico IV

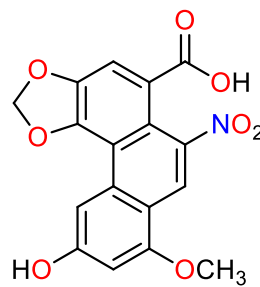


Aristolactona

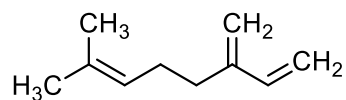
Esquema 1. Compuestos aislados del género *Aristolochia*.



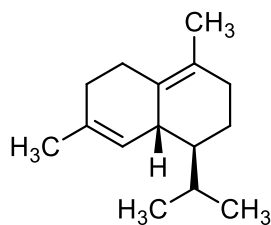
Ácido aristolóquico IV



Ácido aristolóquico IVa



Mirceno



δ -Cadineno

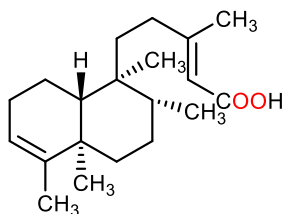
Esquema 2. Metabolitos aislados de *Aristolochia debilis*.

2.6 Estudios químicos descritos del género *Aristolochia*

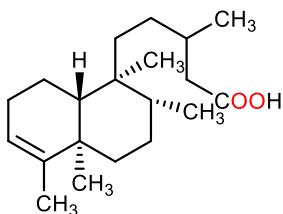
En el continente americano mediante la investigación de los tallos de *A. brasiliensis* y raíces de *A. esperanzae*, recolectadas en Brasil llegaron al aislamiento de doce diterpenos de tipo clerodano. Esto constituyó el primer informe de la aparición de diterpenos de tipo clerodano en la familia Aristolochiaceae.



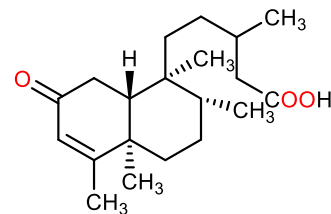
Figura 8. Especies del género *Aristolochia*.



Ácido Kolavénico



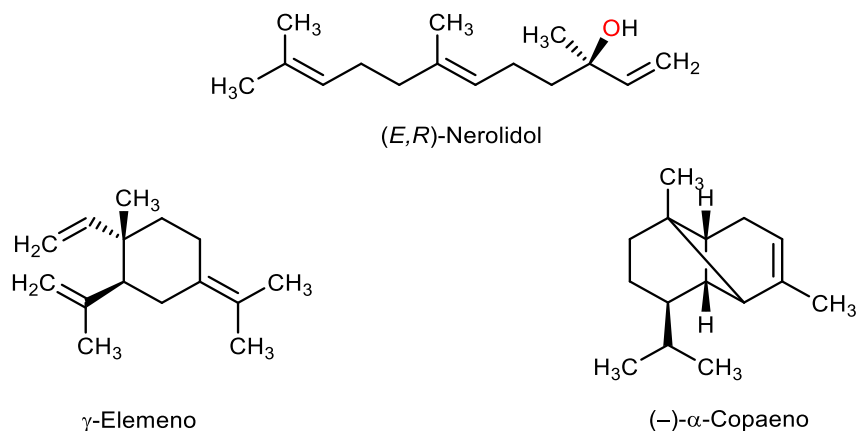
Ácido Populifólico



Ácido (5S,8R,9S,10R)-2-Oxo-ent-3-cleroden-15-oico.

Esquema 3. Diterpenos aislados de *Aristolochia brasiliensis* y *A. esperanzae*.

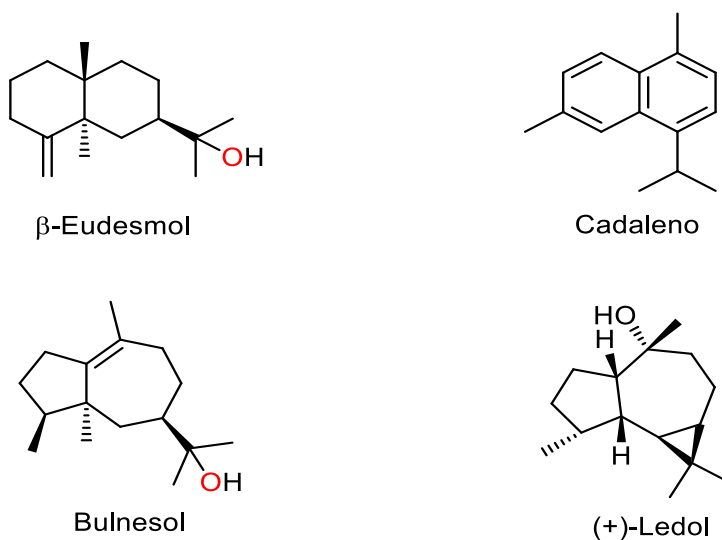
Aristolochia triangularis, una planta medicinal encontrada en Sudamérica se usa en el tratamiento de heridas y enfermedades de la piel, como emenagogo, abortivo, antirreumático, antiséptico y también como tónico.¹⁷



Esquema 4. Terpenos aislados de *Aristolochia triangularis*.

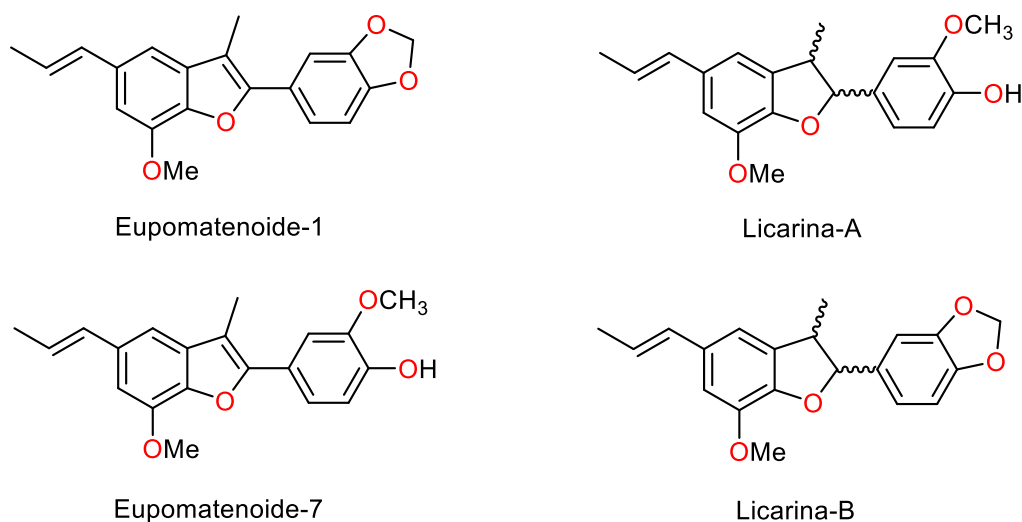
El género *Aristolochia* está altamente diversificado en México, con más de 70 especies de las cuales destaca la *Aristolochia grandiflora*, es un bejuco como la mayoría de las especies del género, que trepa sobre diversos árboles tropicales en varios estados del sureste mexicano, como Chiapas, Veracruz, Yucatán, se extiende por toda Centroamérica y las Antillas. Las flores producen un fuerte y repulsivo olor a fin de atraer a moscas de la carroña, mismas que actúan como eficaces polinizadores.¹⁸

Aristolochia brevipes; suele crecer en el sur de Guanajuato y en el norte de Michoacán.¹⁹ Sus rizomas se utilizan en el tratamiento de artritis, heridas, mordeduras de serpientes y dolor de muelas.¹⁷



Esquema 5. Estructuras aisladas de *Aristolochia brevipes*.

Por su parte *Aristolochia taliscana* es conocida comúnmente como guaco o raíz de guaco. En la medicina tradicional, la infusión del rizoma es empleada para tratar mordeduras de serpiente, afecciones dermatológicas, diarrea y tos. Estudios químicos previos describen que esta planta biosintetiza neolignanós como (±)-licarina-A y -B y eupomatenoide-1 y -7. La (±)-licarina-A y eupomatenoide-7 aislados del rizoma de *A. taliscana* presenta efecto antioxidante; mientras que el extracto hexánico y el eupomatenoide-1 muestran actividad antibacteriana.^{20,21}



Esquema 6. Neolignanós aislados de *Aristolochia taliscana*.



Figura 9. Especies de *Aristolochia* en México.

2.7 *Aristolochia glossa* Pfeifer

Dentro del género *Aristolochia* se encuentra la *Aristolochia glossa* Pfeifer, nativa del estado de Michoacán y de la cual no existen estudios fitoquímicos descritos.



Figura 10. *Aristolochia glossa* Pfeifer.

Tabla 1. Clasificación de *Aristolochia glossa* Pfeifer

	Clasificación Cronquist (1981)	Clasificación Sistema APG III (2009)
Reino:	Plantae	
División:	Magnoliophyta	
Clase:	Magnoliopsida	Equisetopsida
Subclase:	Magnoliidae	Magnoliidae
Orden:	Aristolochiales	Piperales
Familia:	Aristolochiaceae	Aristolochiaceae
Género:	<i>Aristolochia</i>	<i>Aristolochia</i>
Especie:	<i>Aristolochia glossa</i> Pfeifer	<i>Aristolochia glossa</i> Pfeifer

Otras especies como *A. buntingii* Pfeifer, *A. cardiantha* Pfeifer, *A. flexuosa* Duch, *A. malacophylla* Standl, *A. mutabilis* Pfeifer, *A. mycteria* Pfeifer y *A. tentaculata* O.C. Schmidt, también han sido identificadas en el estado de Michoacán en localidades aledañas a la zona del Bajío.²²⁻²⁴



Figura 11. Especies del género *Aristolochia* del estado de Michoacán.

3. JUSTIFICACIÓN

La *Aristolochia glossa* Pfeifer es una planta nativa del estado de Michoacán y de la cual no se tienen estudios fitoquímicos descritos. Por su importancia en el uso en la medicina tradicional resulta pertinente el estudio químico que coadyuve al conocimiento de la especie.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Llevar a cabo el estudio químico de los extractos apolares y polares de la especie *Aristolochia glossa* Pfeifer empleando disolventes orgánicos y técnicas cromatográficas.

4.2 Objetivos específicos

- Obtener los extractos de la raíz y partes aéreas de la planta con diferentes disolventes en orden ascendente de polaridad.
- Aislar y caracterizar los metabolitos secundarios por métodos físicos, químicos y espectroscópicos.
- Preparar derivados de los compuestos aislados y realizar su caracterización estructural.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Materia vegetal y obtención de extractos

Aristolochia glossa Pfeifer fue colectada en el municipio de Apatzingán Michoacán, secada bajo la sombra y separada la raíz y partes aéreas. Las hojas, tallos delgados y gruesos, así como la raíz se llevaron a maceración; mientras que algunos lotes también fueron sometidos a reflujo; en ambos métodos se utilizaron disolventes en orden ascendente de polaridad (hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol), tres veces con cada disolvente, se filtraron y se llevaron a sequedad en rotavapor. Posteriormente fueron disueltos en metanol y refrigerados a 4 °C para eliminar las grasas. El rendimiento de los extractos de diferentes colectas se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Rendimientos obtenidos de los extractos en diferentes colectas.

Lote	Material Vegetal	Muestra (g)	Disolventes (g)			
			Hexano	CH ₂ Cl ₂	AcOEt	Metanol
1*	Tallos delgados	50	0.18	0.11	0.11	4.84
	Tallos gruesos	300	0.56	1.70	1.06	35.54 8.00**
2*	Hojas	180	0.92	2.58	1.74	13.14
	Tallos delgados	150	0.14	0.57	0.51	5.33 1.96**
	Tallos gruesos	120	0.08	0.57	0.14	2.07
	Raíz	10	0.005	0.07	0.05	0.50
3*	Tallos delgados y hojas	70	0.49	1.15	3.36	8.20
	Tallos gruesos	200	0.44	0.78	2.89	10.6
4**	Tallos gruesos	510	1.52	***	29.10	29.08

*Maceración. **Reflujo. ***No se realizó con esta polaridad.

Lote 1. Colecta 24 de febrero. **Lote 2.** Colecta 15 de julio. **Lote 3.** Colecta 19 de agosto.

Lote 4. Colecta 13 de septiembre. (Todas las colectas se realizaron en el año 2018).

5.2 Análisis preliminar de los extractos de hojas

Una alícuota de los extractos de hojas se analizó mediante RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 , (Figura 12A, 12B); en el espectro del extracto hexánico se mostró señales en la región de los hidrógenos alifáticos, vinílicos, base de alcohol, ésteres, éteres y también hidrógenos aromáticos. Así mismo, en el extracto de CH_2Cl_2 se observó el mismo patrón de señales, pero en mayor intensidad en comparación con el extracto de hexano. Mientras que en los extractos de AcOEt y MeOH (Figura 13A y 13B) se apreció la disminución de señales en las diferentes regiones, con ausencia de las mismas en la región de hidrógenos aromáticos.

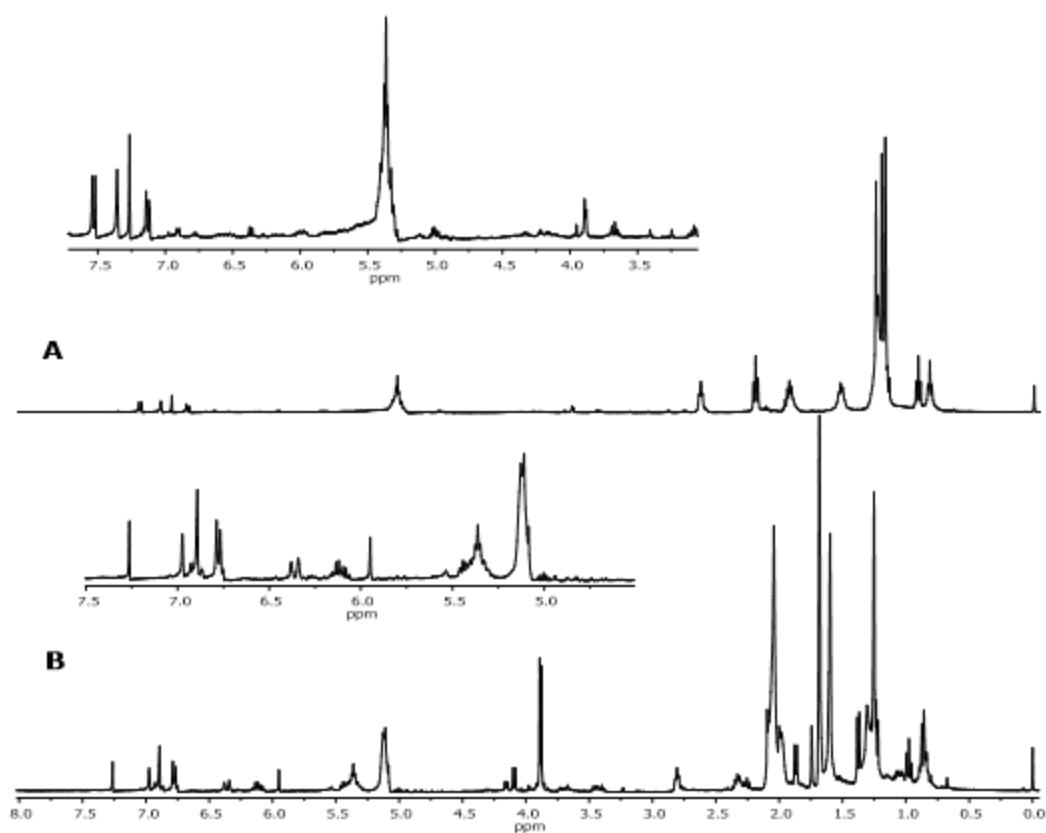


Figura 12. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de hojas de los extractos hexánico (A) y CH_2Cl_2 (B).

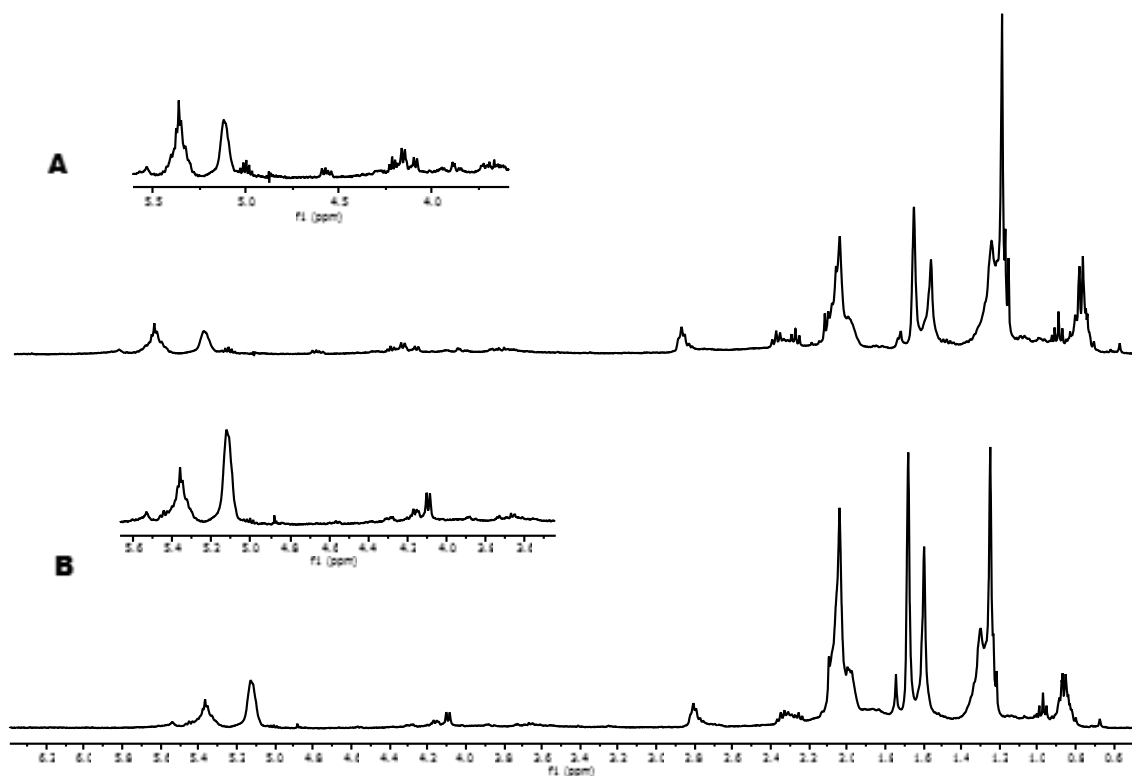


Figura 13. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de hojas de los extractos de AcOEt (A) y MeOH (B).

5.3 Análisis preliminar de los extractos de tallos delgados

Por su parte en los espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 de los extractos de hexano y CH_2Cl_2 de tallos delgados (Figura 14A y 14B) presentaron señales en la región de los hidrógenos vinílicos, base de alcohol, ésteres y éteres, además señales en la región de los hidrógenos aromáticos. En el extracto de AcOEt (Figura 15A) disminuye la intensidad de las señales y finalmente en el extracto metanólico (Figura 15B) no hay señales en la región de los hidrógenos aromáticos.

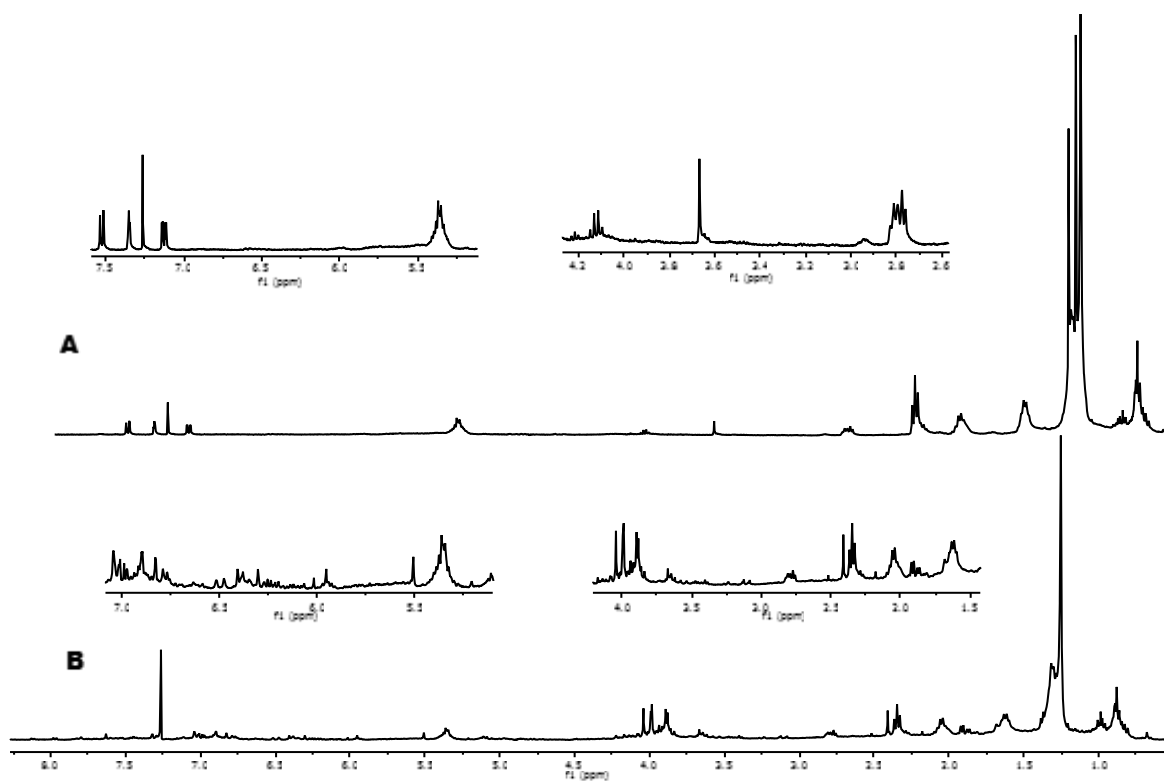


Figura 14. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos delgados de los extractos hexánico (A) y CH_2Cl_2 (B).

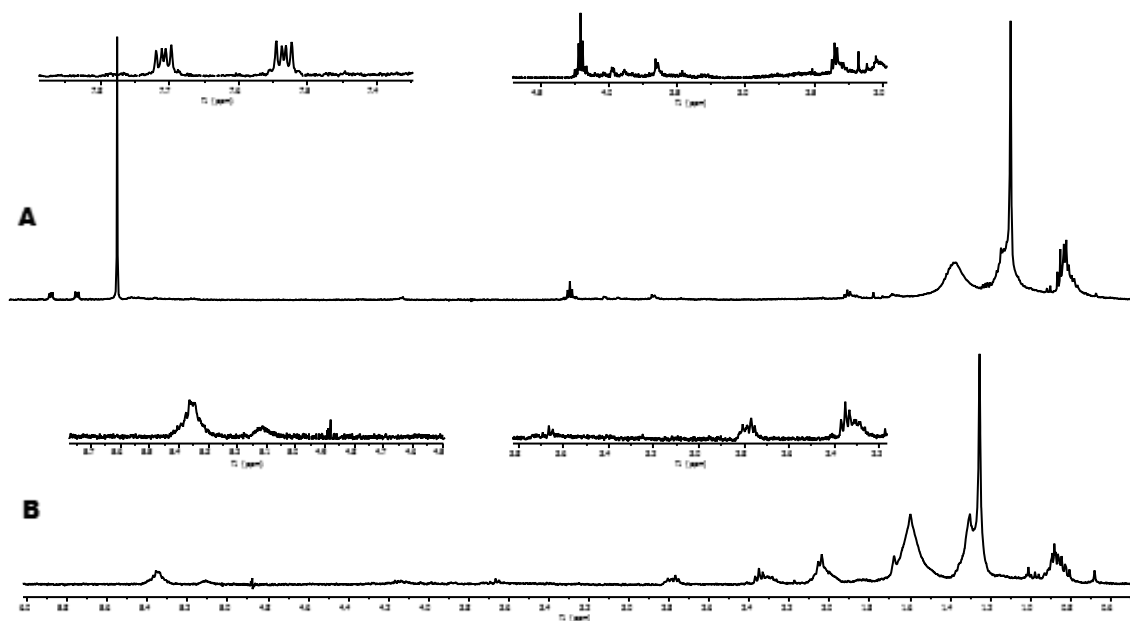


Figura 15. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos delgados de los extractos de AcOEt(A) y MeOH (B).

5.4 Análisis preliminar de los extractos de tallos gruesos

En los extractos de hexano, CH_2Cl_2 , AcOEt y MeOH analizados por RMN de ^1H en CDCl_3 de tallos gruesos (Figuras 16A, 16B, 17A y 17B) mostraron señales en las regiones de los hidrógenos alifáticos, vinílicos, base de alcohol, ésteres, éteres e hidrógenos aromáticos, se observó una mayor cantidad de señales y con un incremento en la intensidad en todas las regiones en el extracto de AcOEt (Figura 17A).

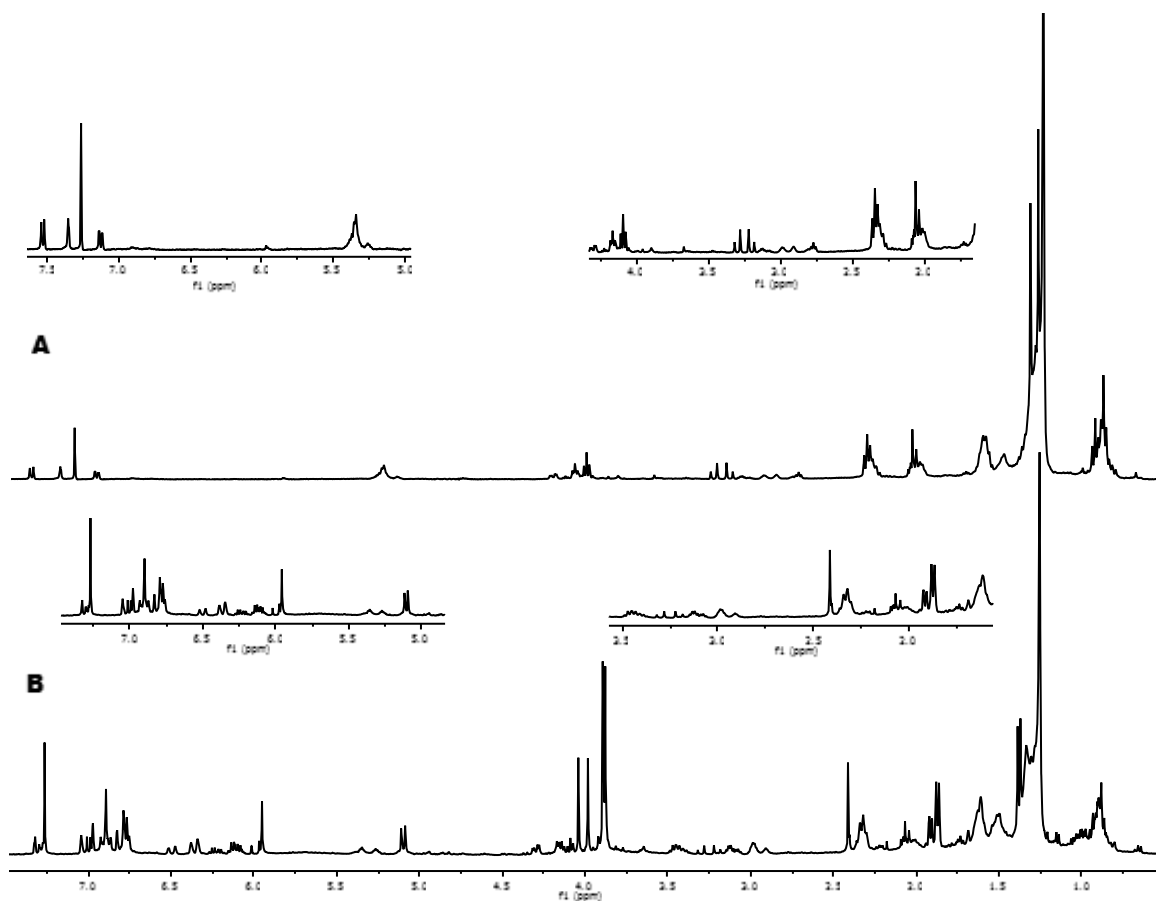


Figura 16. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos gruesos de los extractos hexánico (A) y CH_2Cl_2 (B).

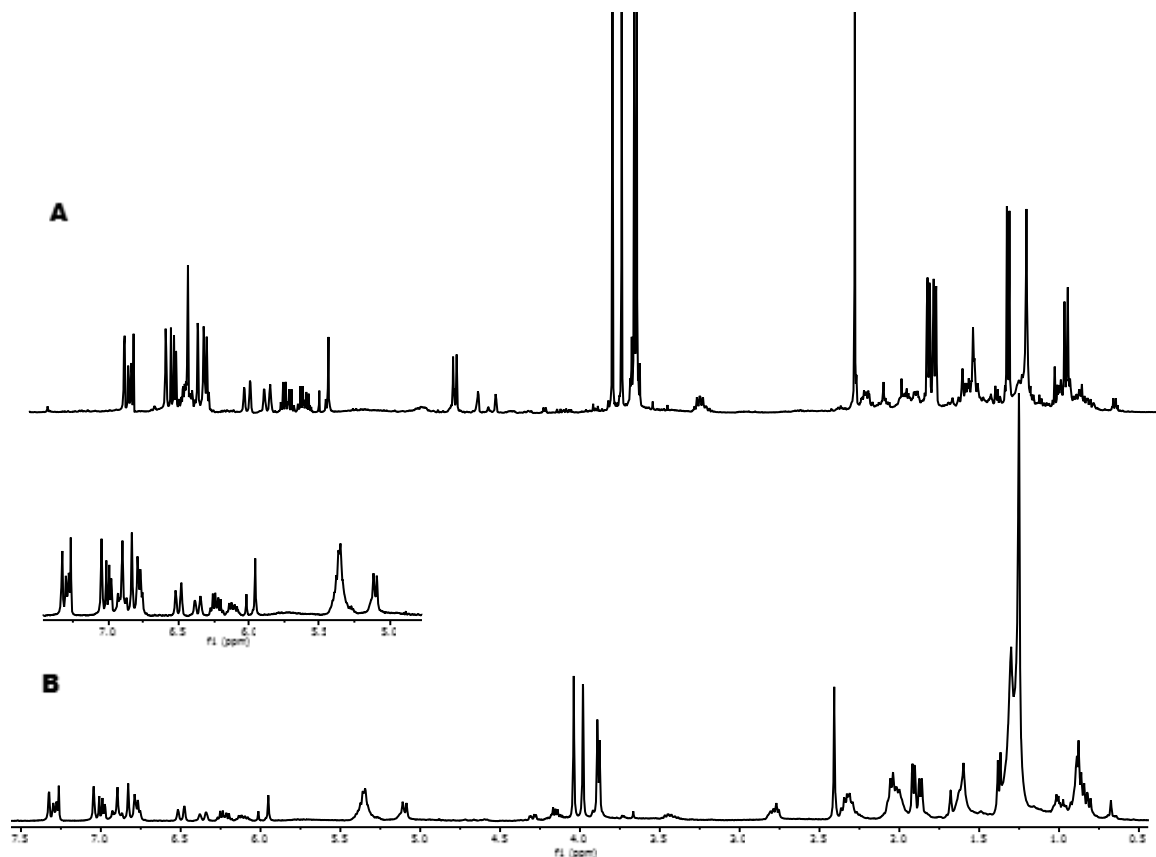


Figura 17. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de tallos delgados de los extractos AcOEt (A) y MeOH (B).

5.5 Análisis preliminar de los extractos de raíz

El análisis del extracto hexánico y de AcOEt de raíz (Figura 18A, 18C) permitió la identificación de señales en las regiones de los hidrógenos alifáticos, vinílicos, base de alcohol, ésteres, éteres y aromáticos, así como una señal hacia campo bajo en la región de los hidrógenos de aldehídos y de ácidos carboxílicos. A su vez, el extracto de CH_2Cl_2 y AcOEt (Figura 18B, 18C) mostraron mayor número de señales en las regiones de los hidrógenos aromáticos y señales intensas en los hidrógenos base de alcohol, ésteres y éteres; mientras que en el extracto metanólico (Figura 18D) disminuye la intensidad de las señales en todas las regiones del espectro.

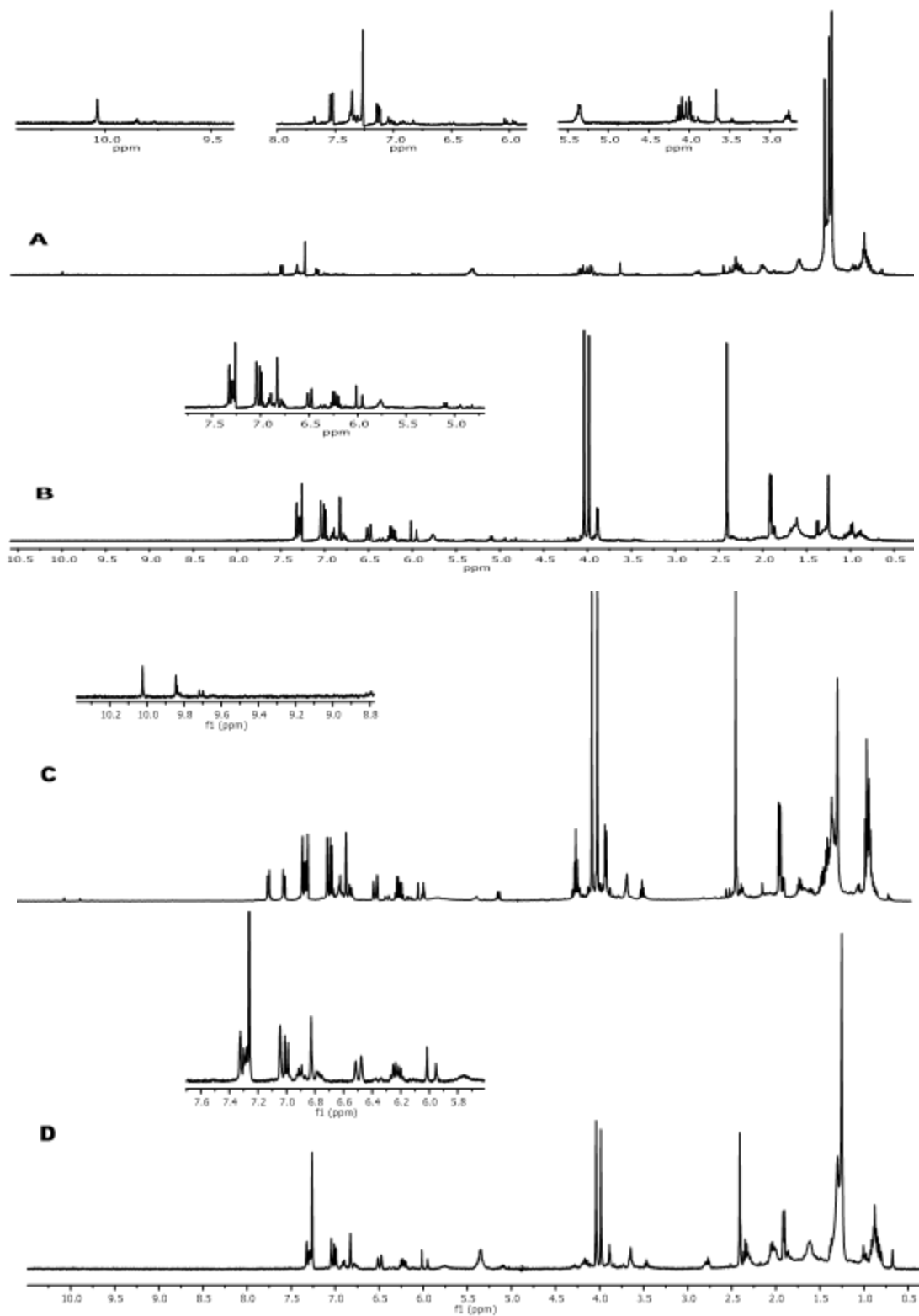


Figura 18. Espectros de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de raíz de los extractos de hexano (A), CH₂Cl₂ (B), AcOEt (C) y MeOH (D).

5.6 Obtención del β -sitosterol (**1**) y estigmasterol (**2**)

El β -sitosterol (**1**) se aisló del extracto de AcOEt de tallos delgados y hojas de *Aristolochia glossa* Pfeifer, en la polaridad 97:3 hex: AcOEt se obtuvieron 24 mg del compuesto en forma de cristales transparentes, que fue analizado mediante RMN de ^1H , confirmando su identidad por comparación con la bibliografía y antecedentes del grupo de trabajo.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 19) se observó en 5.36 ppm una señal doble con una $J = 5.6$ Hz para el hidrógeno vinílico H-6, en 5.15 ppm una señal doble de doble con una $J = 15.2$ y 8.8 Hz correspondiente H-21, así como en 5.04 ppm una señal doble de dobles con una $J = 15.2$ y 8.8 Hz del H-20; en 3.50 ppm se encontró una señal múltiple correspondiente al metileno base de hidroxilo H-3; a campo alto se identificaron las señales pertenecientes a los metilos 19, 24, 26, 27, 28 y 29, respectivamente.²⁵⁻²⁷

Del extracto hexánico de tallos gruesos, de las fracciones eluidas con una polaridad 90:10 hex:AcOEt, y del extracto de CH_2Cl_2 de hojas con una polaridad 19:1 hexano:AcOEt, se obtuvieron 4.1 mg y 26 mg respectivamente de una mezcla de esteroides identificados como β -sitosterol (**1**) y estigmasterol (**2**), en forma de cristales transparentes.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 20) de la mezcla de los compuestos **1** y **2** se observó en 5.36 ppm una señal doble con una $J = 5.6$ Hz para el hidrógeno vinílico H-6, en 5.15 ppm una señal doble de doble con una $J = 15.2$ y 8.8 Hz correspondiente H-21, así como en 5.04 ppm una señal doble de dobles con una $J = 15.2$ y 8.8 Hz del H-20; en 3.50 ppm se encontró una señal múltiple correspondiente al metileno base de hidroxilo H-3; a campo alto se identificaron las señales pertenecientes a los metilos 19, 24, 26, 27, 28 y 29. Como la única diferencia entre los compuestos **1** y **2** es el doble enlace en C-20=C-21 de **2**, se realizó la comparación de las integrales del H-6 respecto al H-20 la cual nos dio una proporción 3:1, lo que nos indica una mayor cantidad de β -sitosterol (**1**). La asignación de estos compuestos se llevó a cabo con la ayuda de los datos espectroscópicos descritos en la literatura.²⁵⁻²⁷

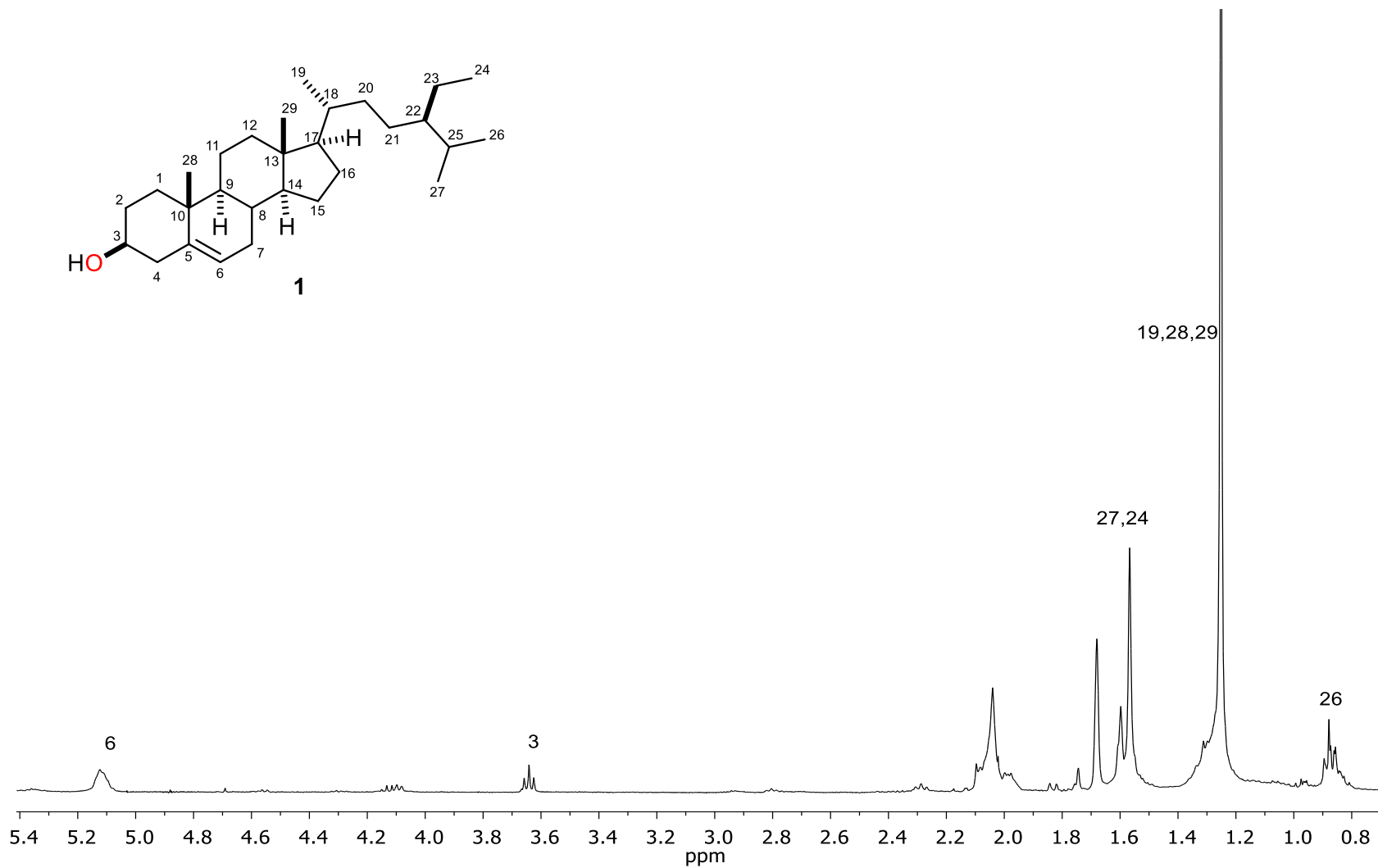


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de β -sitosterol (1).

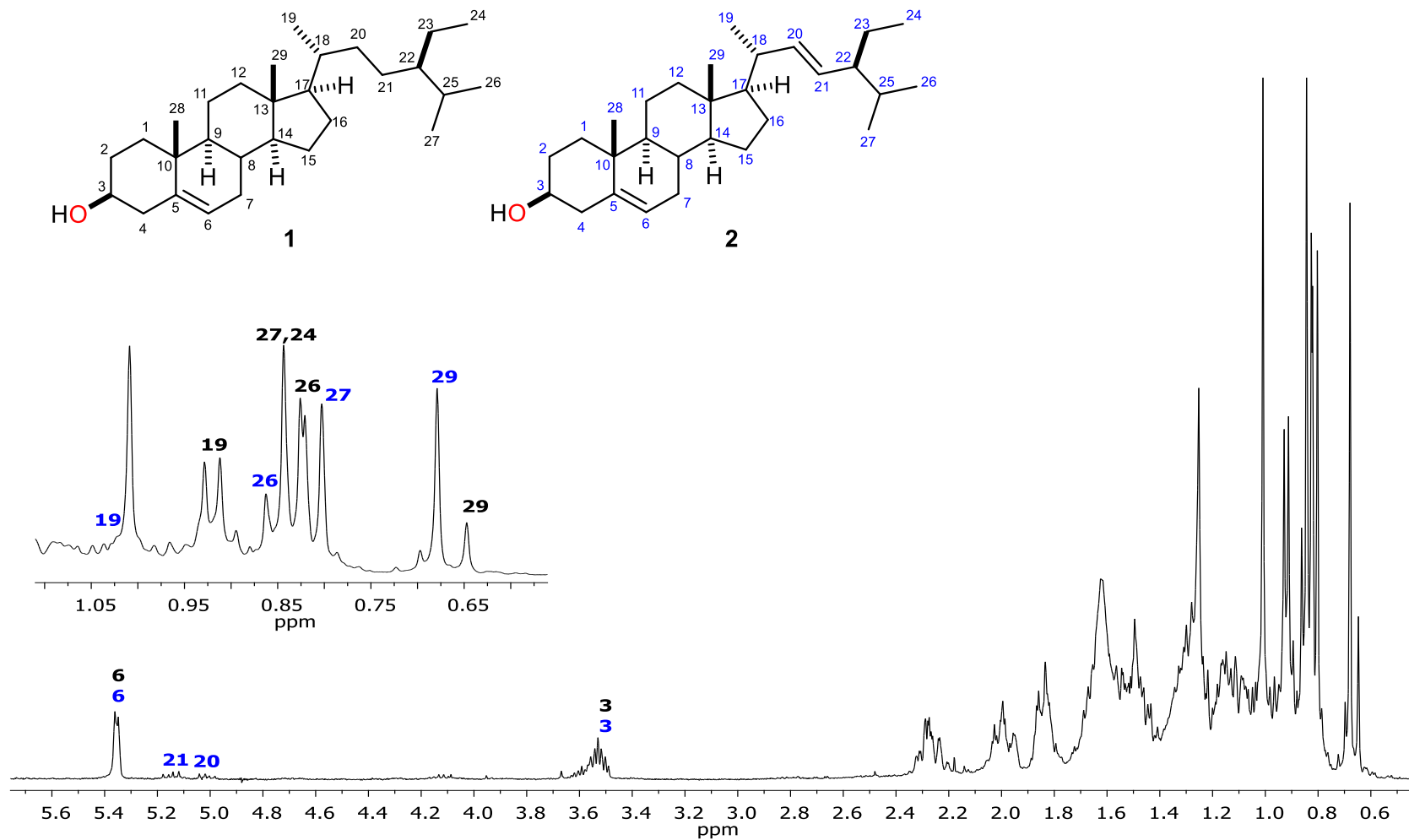


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la mezcla β -sitosterol (1) y estigmasterol (2).

5.7 Obtención del eupomatenoide-1 (3)

El eupomatenoide-1 (3) se aisló de las fracciones eluídas con una polaridad 49:1 de hexano:AcOEt del extracto de AcOEt de tallos gruesos y se obtuvo 95.8 mg en forma de cristales transparentes, así como del extracto de MeOH de tallos gruesos en las fracciones eluídas con 19:1 hexano:AcOEt 8.0 mg como un sólido blanco del mismo compuesto.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 21), se apreció señales de dos conjuntos de anillos aromáticos; se observa una señal múltiple alrededor de 7.27 ppm correspondiente a los hidrógenos H-2' y H-6', dos señales simples de dobles de mediana intensidad en 7.02 y 6.82 ppm para H-4 y H-6. En 6.89 ppm se encuentra una señal doble del H-5'. Además, hay una señal doble de dobles en 6.48 ppm y una séxtuple de dobles en 6.22 ppm correspondiente a los hidrógenos vinílicos H- α y H- β respectivamente. Se aprecia una señal simple intensa en 6.00 ppm correspondiente a los hidrógenos del metileno CH_2 unido a los dos oxígenos. Se aprecian dos señales simples intensas en 4.03 ppm y 2.39 ppm que representan a los hidrógenos del metoxilo en 7 y el metilo en 3 respectivamente. Finalmente, los H- γ aparecen como una señal doble en 1.89 ppm del grupo metilo.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22), mostró 20 señales: 3 para carbonos de metilo, 1 para metileno, 7 para metinos (C4, C6, C2', C5', C6', C α , C β) y 9 carbonos cuaternarios. Finalmente, las señales en 151.1 y 110.5 ppm corresponden a los carbonos cuaternarios 2 y 3. Según estos análisis de datos espectroscópicos y la comparación con los datos describen en la literatura.²⁹⁻³²

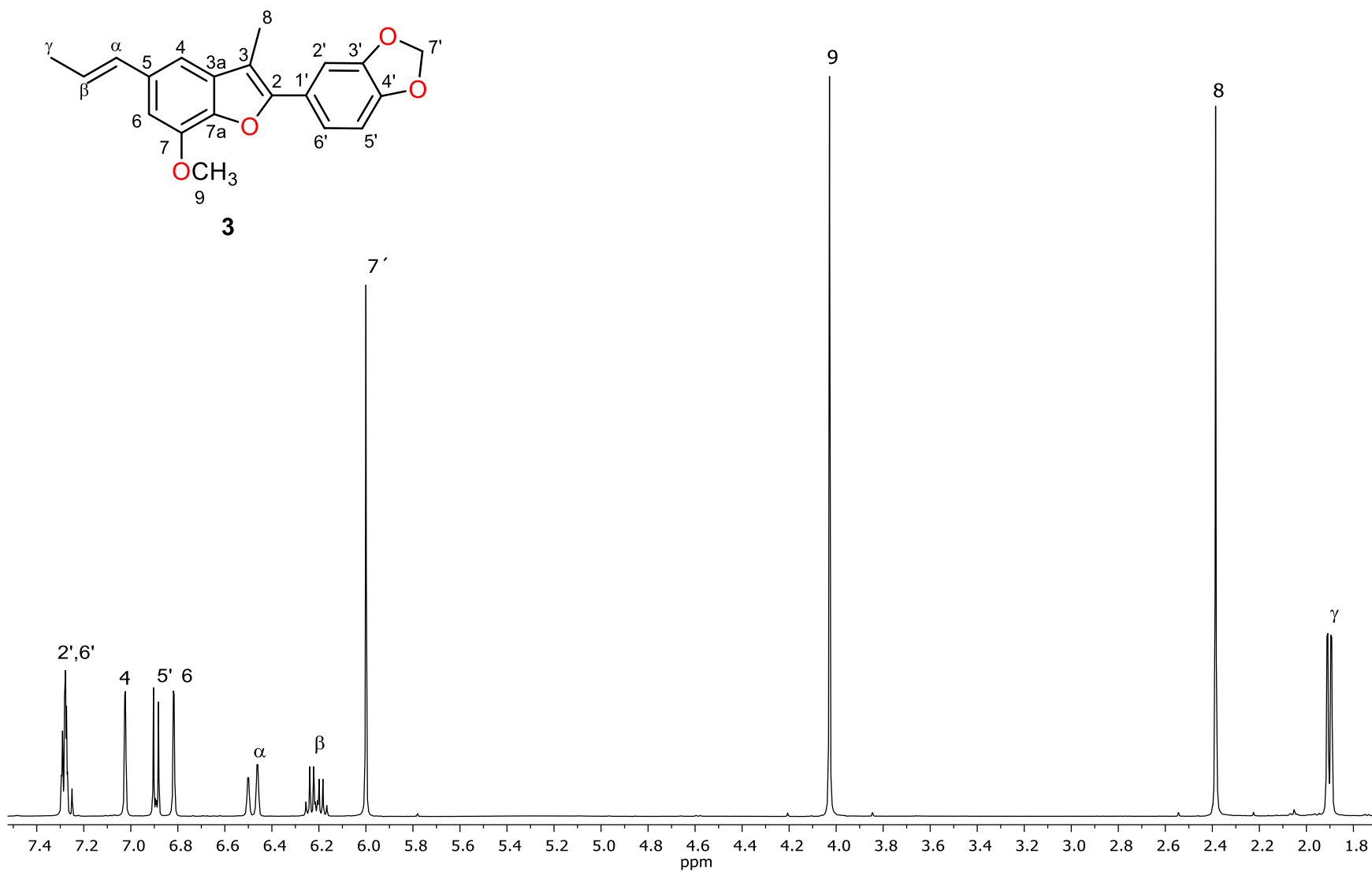


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz del eupomatenoide-1 (3).

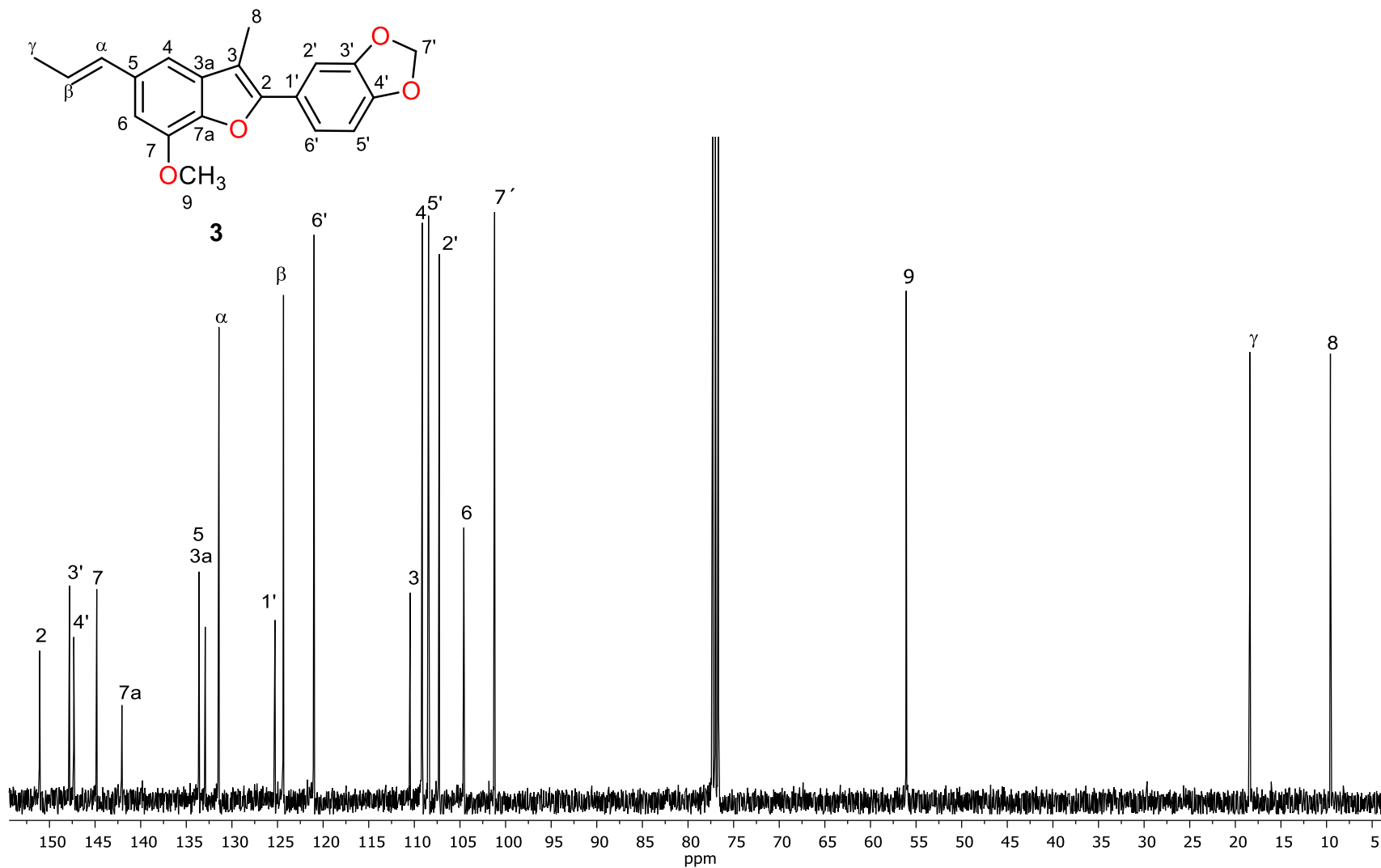


Figura 22. Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃ a 100 MHz del eupomatenoide-1 (3).

5.8 Obtención de la licarina-B (4)

La licarina-B (4) se aisló de las fracciones eluidas con una polaridad 97:3 de hexano:AcOEt del extracto de AcOEt de tallos gruesos y se obtuvieron 130 mg en forma de sólido amorfo blanco. En el extracto de MeOH de tallos gruesos se obtuvo 10 mg de la misma y en el extracto de CH₂Cl₂ de hojas 30 mg en ambos extractos de las fracciones eluidas con una polaridad 19:1 hexano:AcOEt, en forma de sólido blanco.

En su espectro de RMN de ¹H (Figura 23) se observó señales de dos conjuntos de anillos aromáticos; una señal doble alrededor de 7.02 ppm correspondiente al hidrógeno H-2', dos señales dobles de dobles una en 6.87 ppm para H-5' y H-6' y otra en 6.35 ppm para H-α. En 6.78 ppm se encuentra una señal múltiple de los hidrógenos H-4 y H-6. Además, hay una séxtuple en 6.09 ppm correspondiente a H-β. Se aprecia una señal simple intensa en 5.95 ppm correspondiente a los hidrógenos del metileno CH₂ unido a los dos oxígenos. Una señal doble en 5.09 ppm y una quintuple en 3.41 ppm representan a los H-2 y H-3. Se aprecia una señal simple intensa para los hidrógenos del metoxilo en 3.89 ppm. Finalmente aparece una señal doble de dobles en 1.86 ppm para H-γ del grupo metilo y una señal doble en 1.38 ppm corresponde al metilo en 3.

El espectro de RMN de ¹³C (Figura 24), mostró 20 señales: 3 para carbonos de metilo, 1 para metileno, 9 para metinos (C2, C3, C4, C6, C2', C5', C6', Cα, Cβ) y la presencia de 7 señales en la región de 132 a 147 ppm que representa los 7 carbonos cuaternarios presentes en la molécula (C3a, C5, C7, C7a, C1', C3', C4'). Ahora las señales en 93.4 y 45.8 ppm corresponden a los carbonos 2 y 3. Según estos análisis de datos espectroscópicos y la comparación con los datos que se describen en la literatura.^{20,21,29-36}

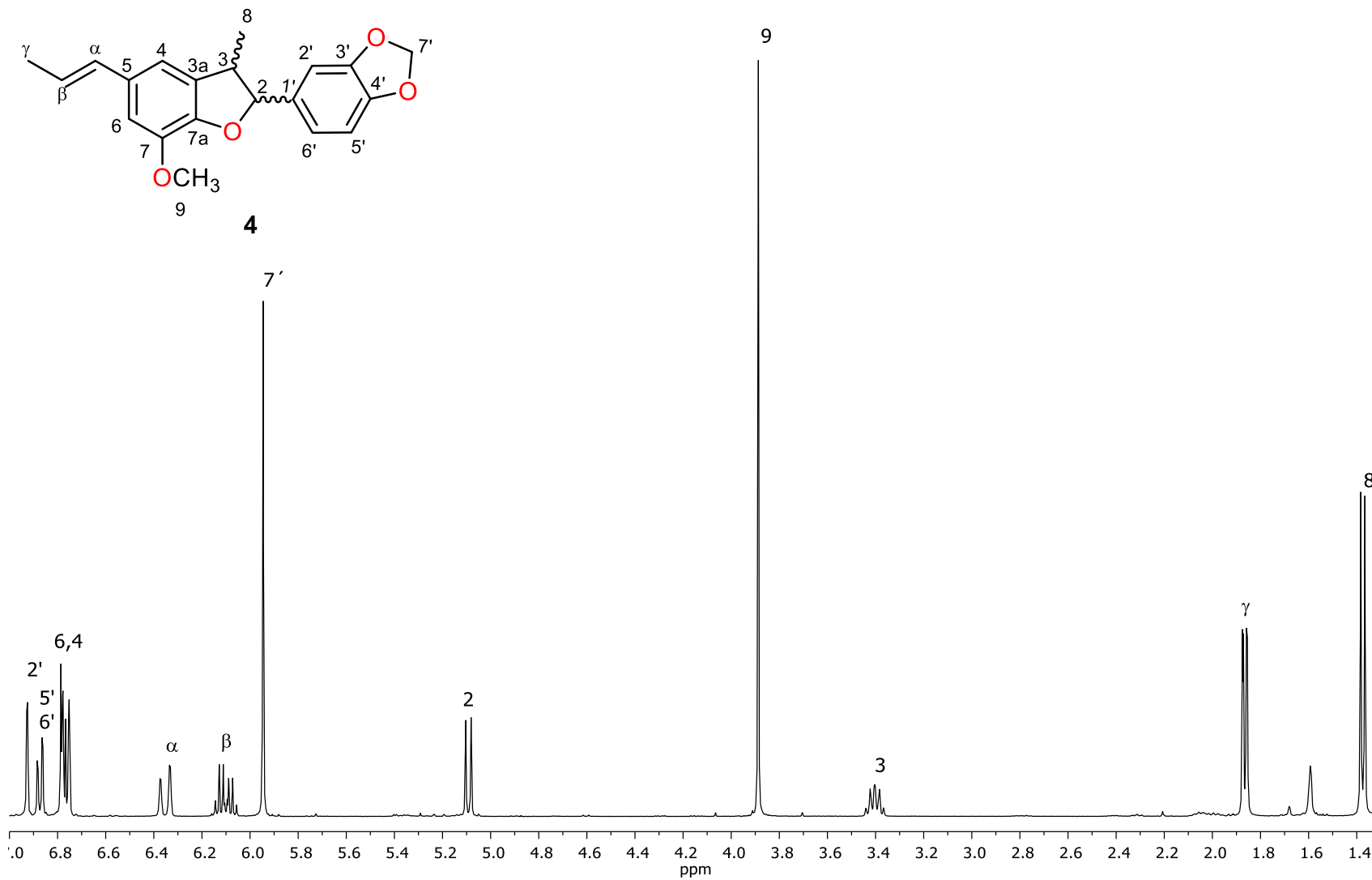


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de la licarina-B (4).

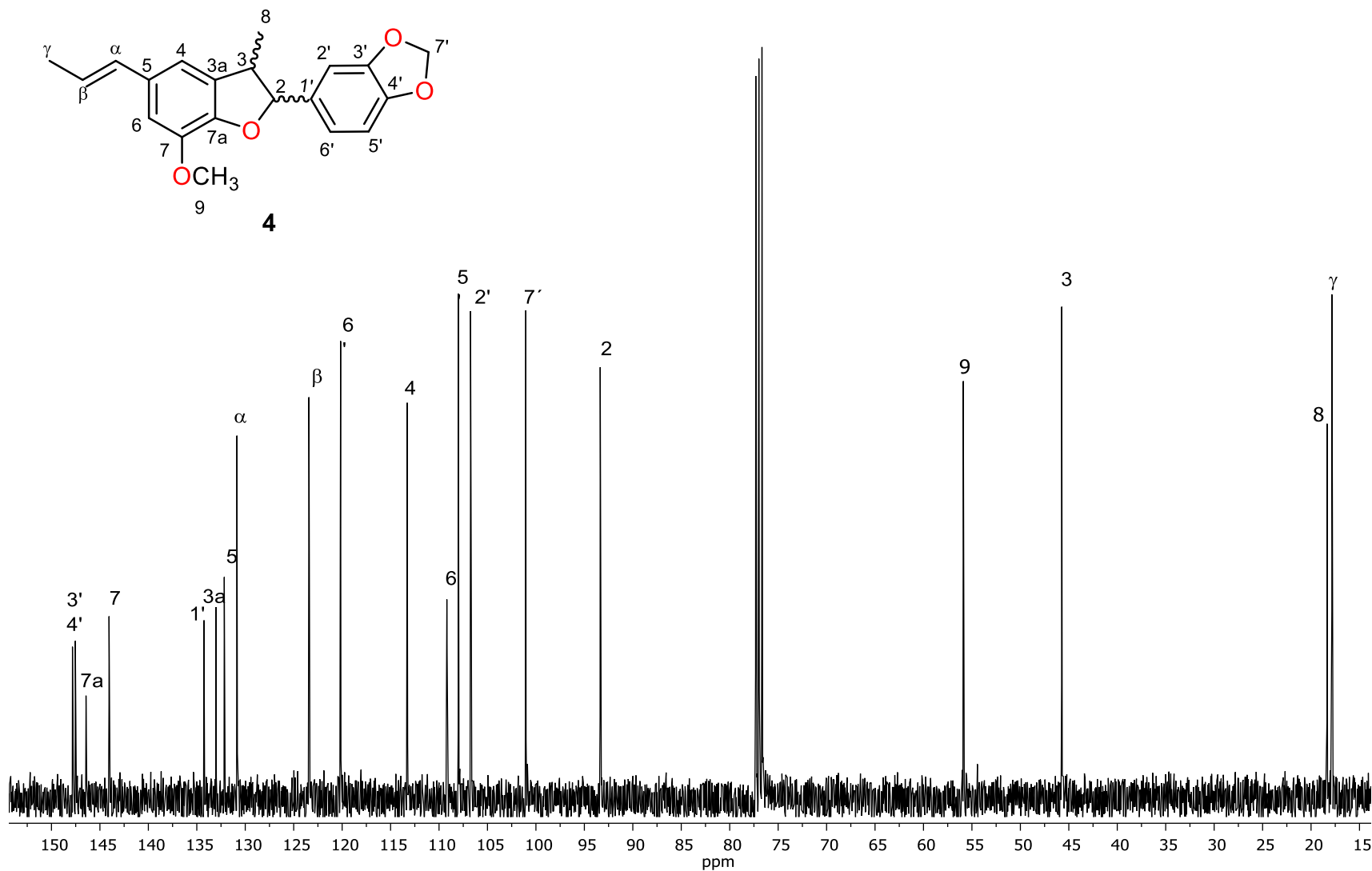


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de la licarina-B (4).

5.9 Obtención del eupomatenoides-7 (5)

El eupomatenoides-7 (5) se aisló del extracto de AcOEt y MeOH de tallos gruesos de las fracciones eluidas con una polaridad de 19:1 hexano:AcOEt, se obtuvieron 1130 mg y de las fracciones 9:1 hexano:AcOEt 100 mg respectivamente; en ambos casos como un sólido de color marrón.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 25), se observó dos conjuntos de anillos aromáticos; se observan una señal múltiple en 7.29 ppm correspondientes a los hidrógenos H-2' y H-6', una señal triple en 7.01 ppm para H-4 y H-5', en 6.82 ppm señal simple para el H-6. Además, hay una señal doble de dobles en 6.49 ppm y una séxtuple de dobles en 6.22 ppm correspondiente a los hidrógenos vinílicos H- α y H- β respectivamente, el hidrógeno del hidroxilo aparece en 5.78 ppm. Se aprecian señales simples intensas para hidrógenos de los metoxilos en 7 y 3' en 4.03 y 3.96 ppm. Finalmente, una señal simple intensa en 2.40 ppm corresponde al metilo en 3 y los H- γ aparecen como una señal doble de dobles en 1.90 ppm.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26), mostró 20 señales: 4 para carbonos de metilo, 7 para metinos y 9 carbonos cuaternarios. Las señales en 151.4 y 110.2 ppm corresponden a los carbonos cuaternarios 2 y 3. Según estos análisis de datos espectroscópicos y la comparación con los datos describen la literatura.^{20,21,37,38}

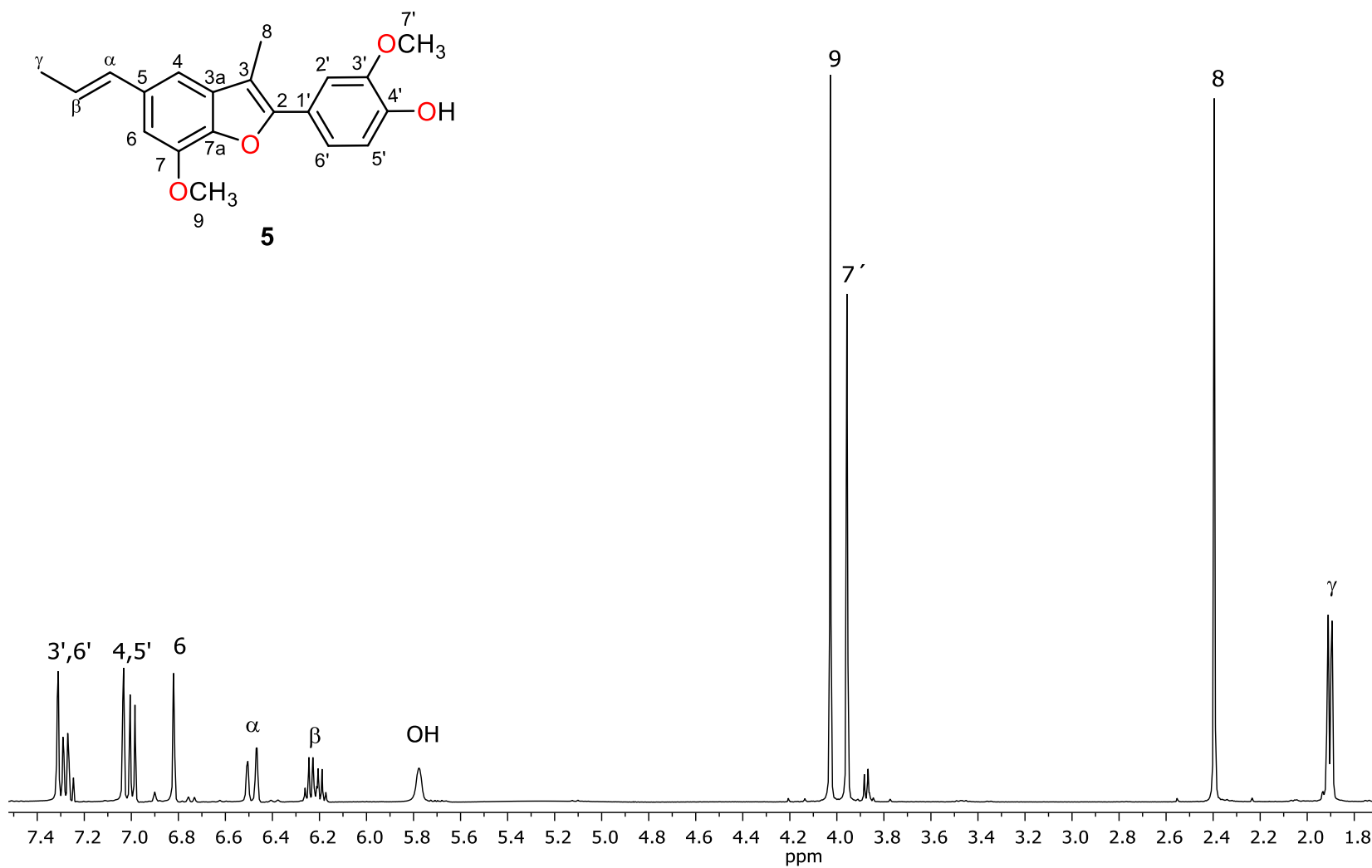


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del eupomatenoide-7 (5).

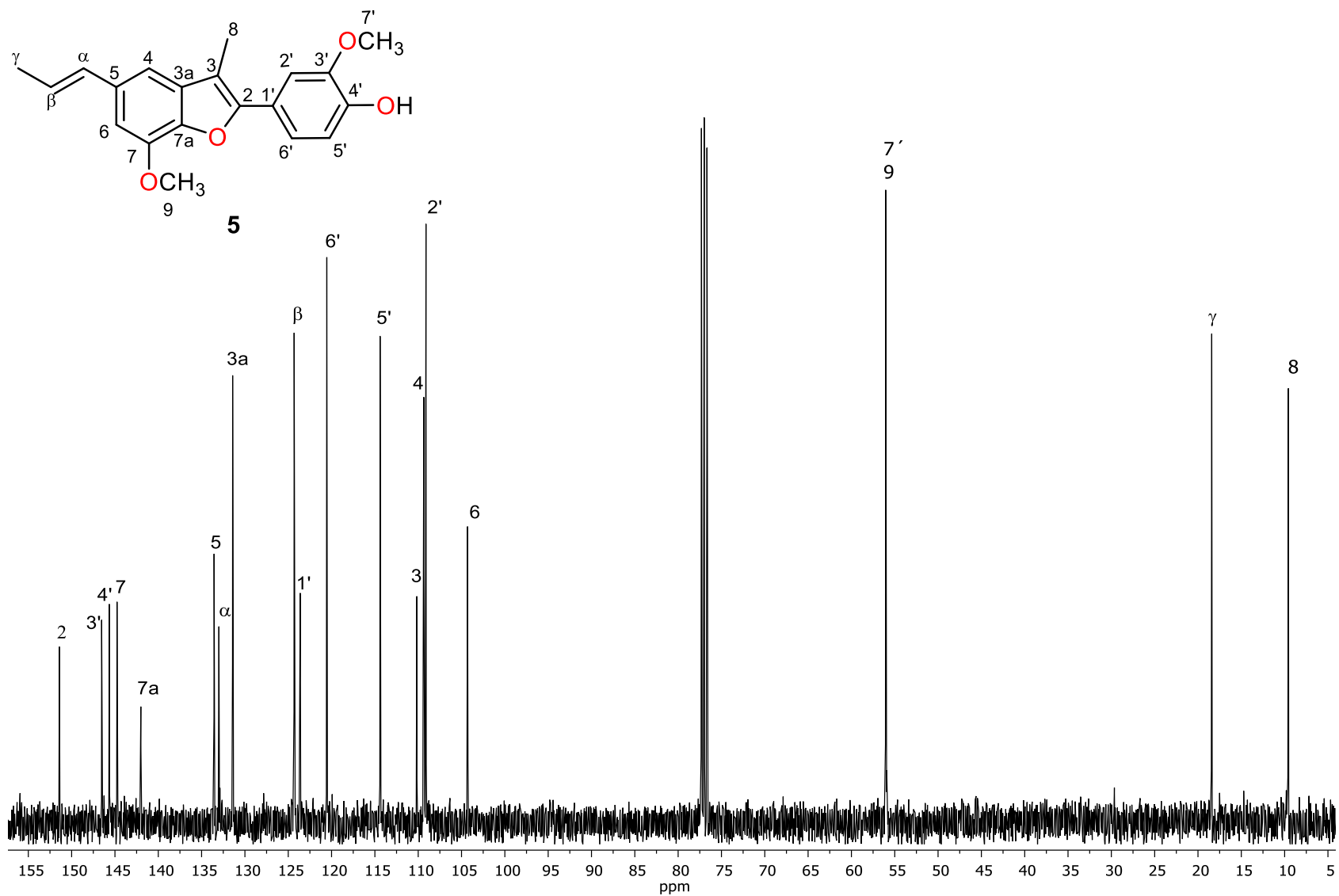


Figura 26. Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃ a 100 MHz del eupomatenoide-7 (5).

5.10 Obtención de la licarina-A (6)

La licarina-A (6) se aisló de los extractos AcOEt y MeOH de tallos gruesos de las fracciones eluidas con una polaridad de 19:1 hexano:AcOEt, se obtuvo 524 mg y de las fracciones 9:1 de hexano:AcOEt 80 mg respectivamente como un sólido amorfo color rosa.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 27) se observó señales de dos conjuntos de anillos aromáticos; se observan un conjunto de señales dobles correspondientes a los hidrógenos H-2', H-4, H-6, en 6.87 ppm, 6.78 ppm y 6.76 ppm; y una señal doble en 6.78 ppm para H-5' y H-6'. Además, hay una señal doble de dobles en 6.36 ppm y una séxtuple de dobles en 6.12 ppm correspondiente a los hidrógenos vinílicos H- α y H- β respectivamente, el hidrogeno del hidroxilo aparece en 5.66 ppm. Una señal doble en 5.10 ppm y una quintuple en 3.46 ppm representan a los H-2 y H-3. Se aprecian señales simples intensas para los hidrógenos de los metoxilos en 7 y 3' en 3.89 ppm y 3.87 ppm. Finalmente, los hidrógenos H- γ aparecen como una señal doble en 1.87 ppm del grupo metilo y una señal doble de dobles en 1.38 ppm corresponde al metilo en 3.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28), mostró 20 señales: 4 para carbonos de metilo, 7 para metinos y la presencia de 7 señales en la región de 132 a 146 ppm que representa los 7 carbonos cuaternarios presentes en la molécula (C3a, C5, C7, C7a, C1', C3', C4'). Ahora las señales en 93.8 y 45.6 ppm corresponden a los carbonos 2 y 3. Según estos análisis de datos espectroscópicos y la comparación con los datos descritos.^{20,21,36-39}

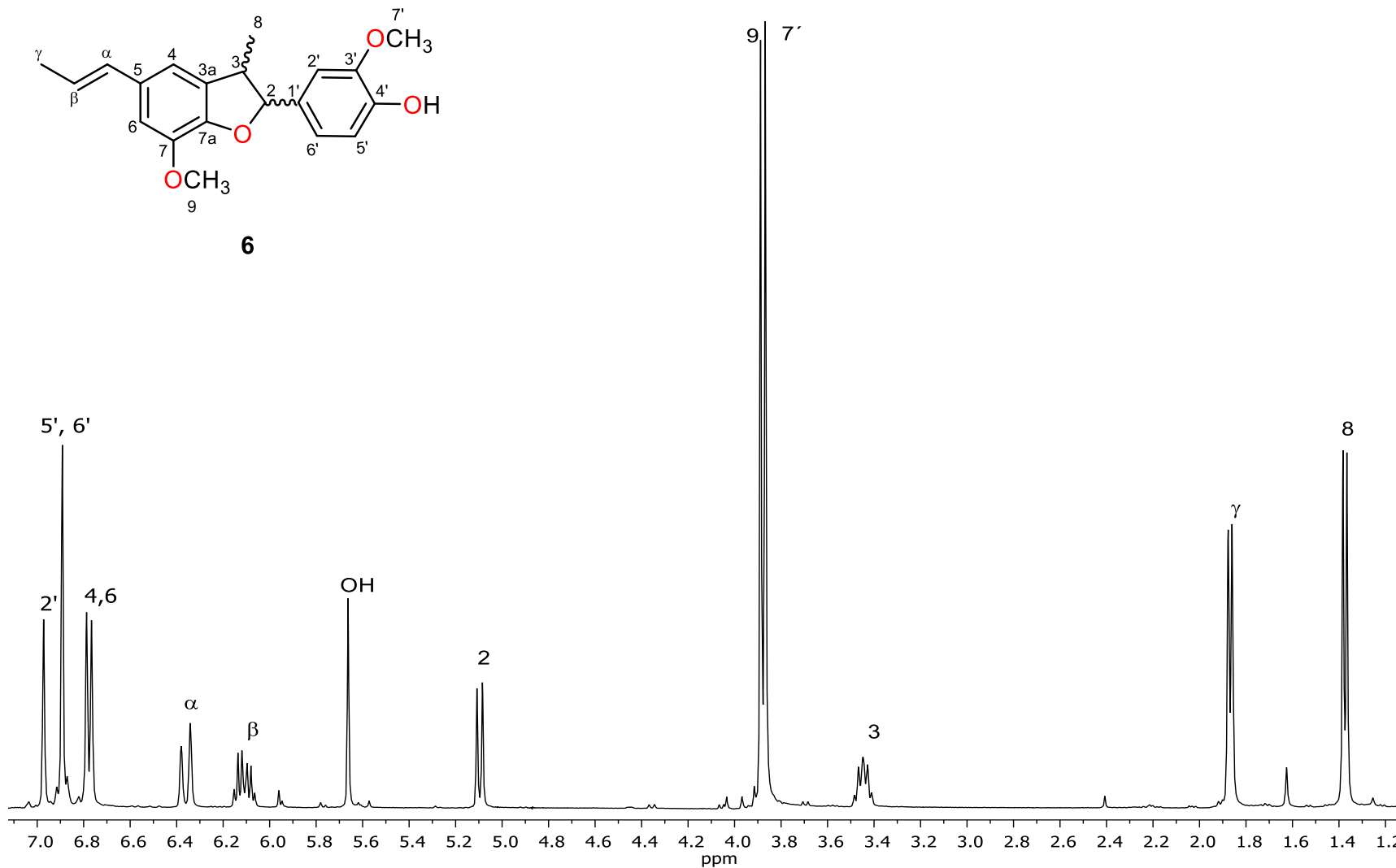


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de la licarina-A (6).

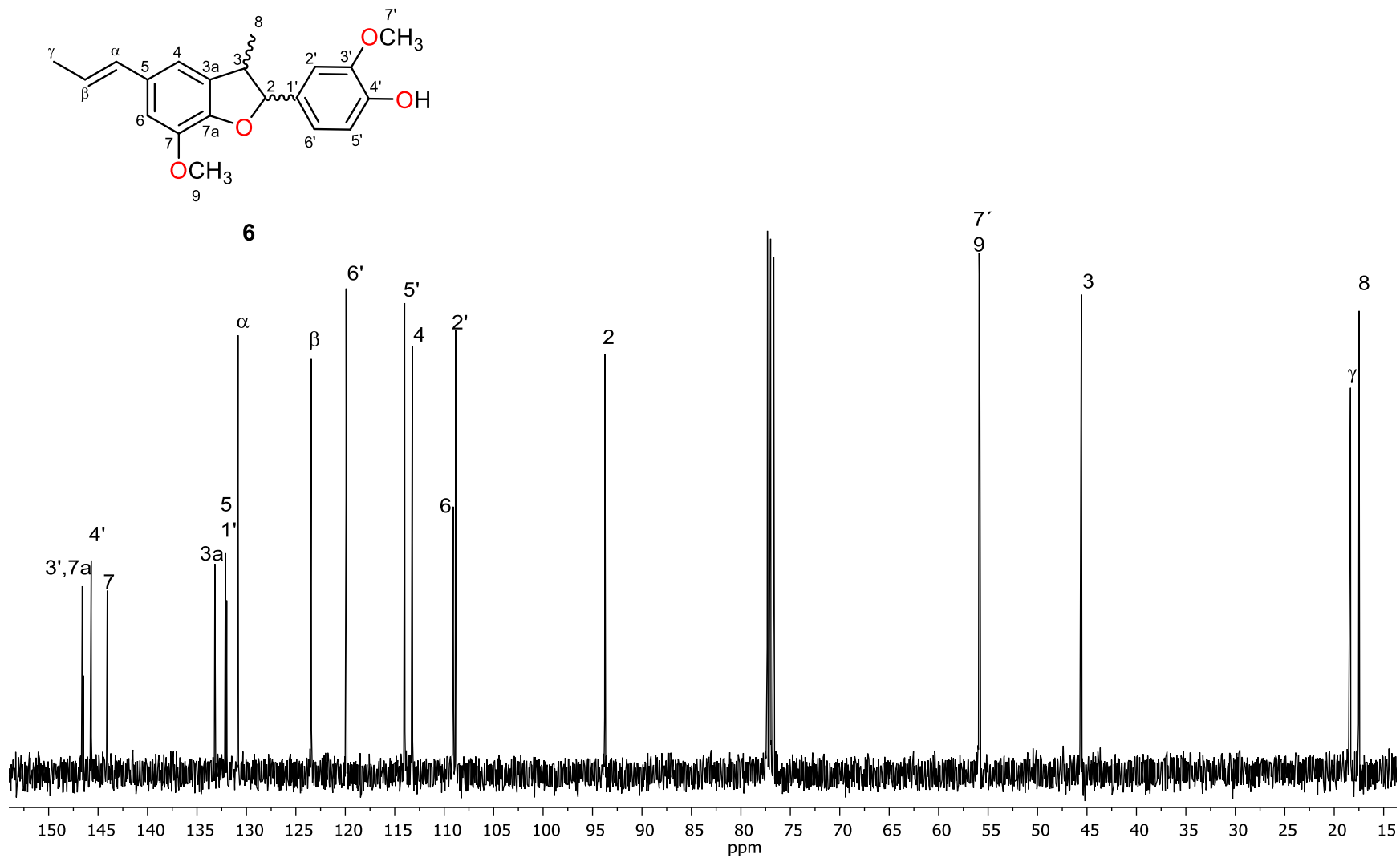
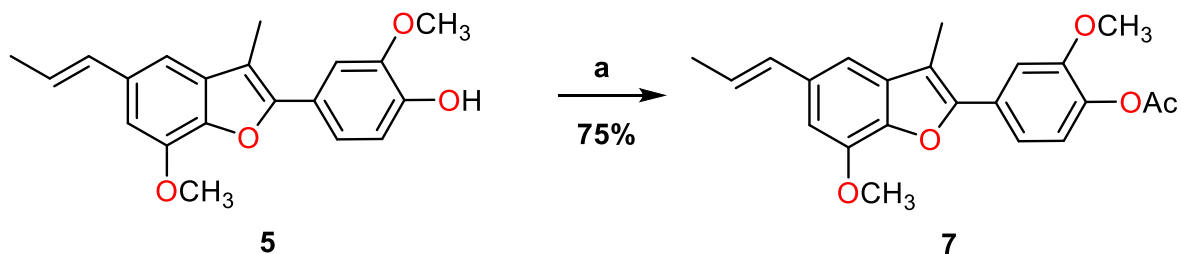


Figura 28. Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃ a 100 MHz de la licarina-A (6).

5.11 Derivados del eupomatenoide-7 (5)

5.11.1 Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (7)

Se utilizó **5** como materia prima para preparar su derivado bajo las condiciones de acetilación, empleando anhídrido acético como reactivo y piridina como disolvente; se obtuvo 25.3 mg del derivado **7** en forma de sólido blanco que fue caracterizado mediante sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 7. (a): Reactivos y condiciones: Anhídrido acético, piridina, b.v., 2 h.

En el espectro de RMN de ^1H de **7** (Figura 29) mostró una señal simple alrededor de 2.34 ppm típica del metilo de acetato, también se observó la ausencia de la señal en 5.78 ppm del hidrógeno del hidroxilo. Las demás señales del sistema no presentaron cambios significativos en su desplazamiento químico.

En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 30), se encontró en 169.1 ppm la señal perteneciente al carbonilo de acetato y en 20.7 ppm la señal correspondiente al metilo del acetato.

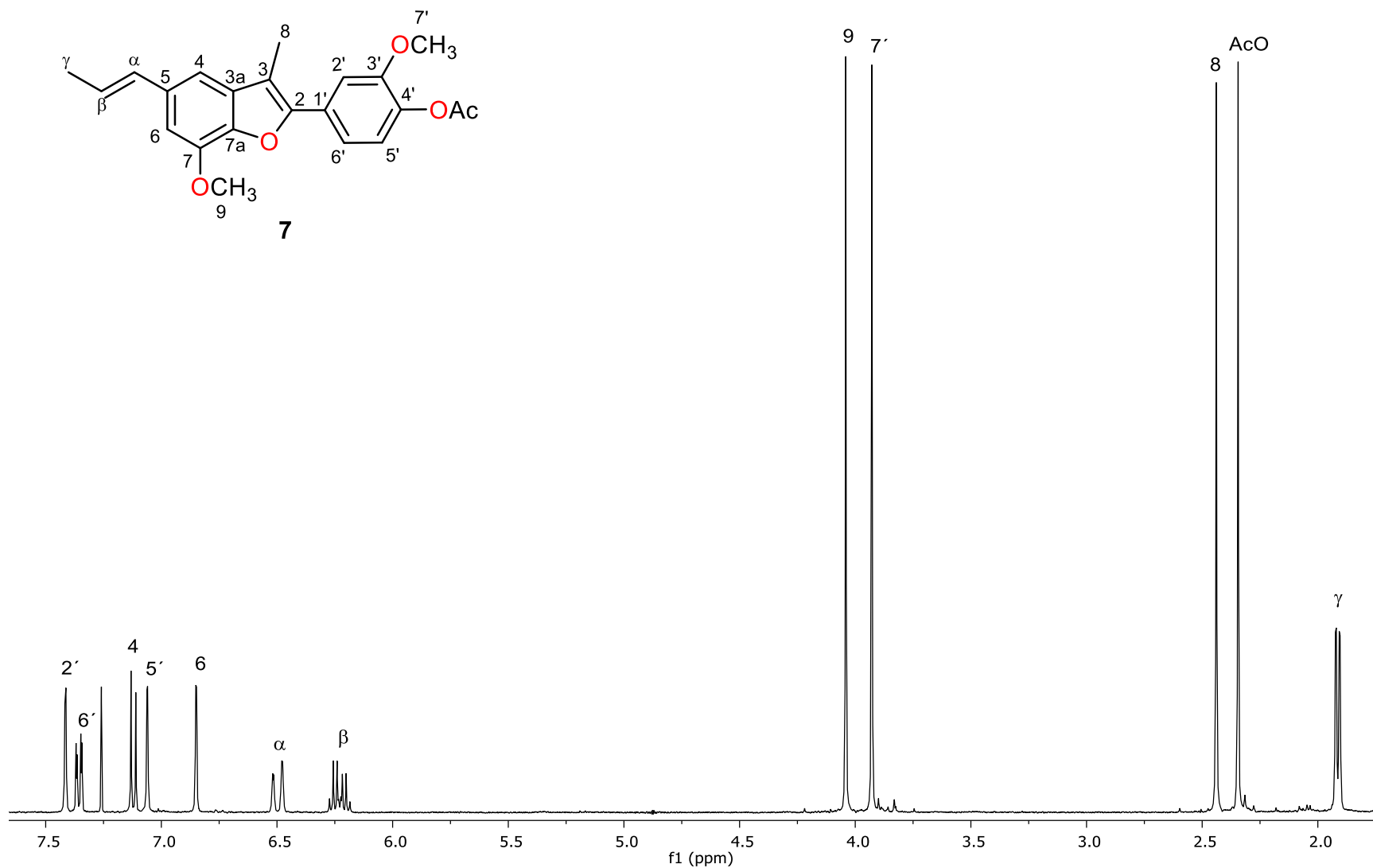


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**7**).

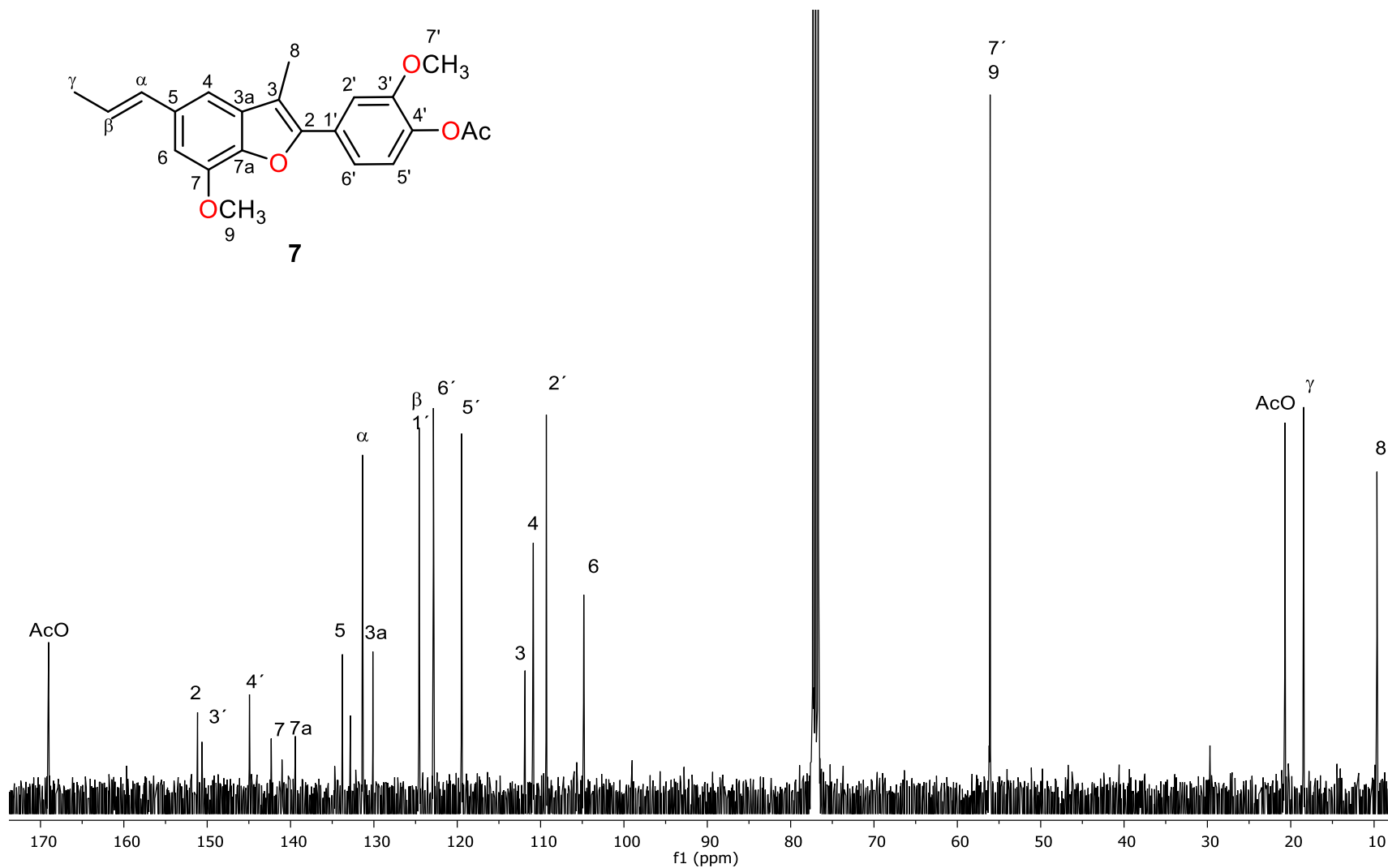
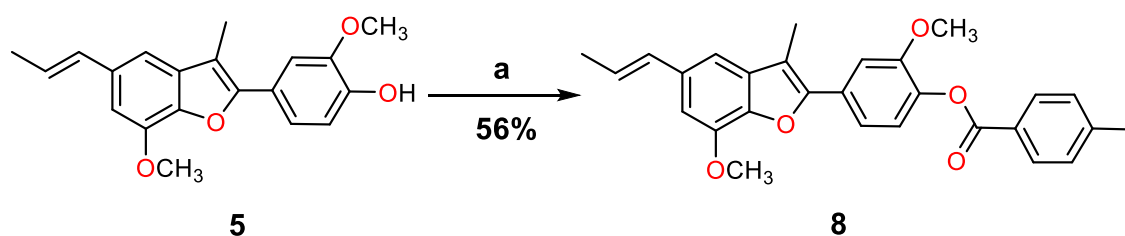


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**7**).

5.11.2 *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**8**)

Partiendo de **5** como materia prima y empleando el ácido *p*-iodobenzoico, se obtuvo 28.5 mg del derivado **8** en forma de sólido blanco. Esta técnica consta de dos etapas: en la primera etapa se debe de activar el carboxilo del ácido *p*-iodobenzoico con CDI, esto para aumentar su electrofilicidad y como segunda etapa adicionar el metabolito para la formación del producto.



Esquema 8. Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): Ácido *p*-iodobenzoico, CDI, THF, N₂, baño ultrasónico 12 h. Segunda etapa (b): Metabolito **5**, baño ultrasónico 48 h.

En el espectro de RMN de ¹H de **8** (Figura 31) mostró alrededor de 7.92 ppm dos dobles de dobles con una constante de acoplamiento de $J = 13.2$ Hz que integra para 4 hidrógenos H-12, H-12', H-13 y H-13', señales típicas del sistema *para* de la nueva fracción del derivado; de igual manera se observó la ausencia de la señal en 5.78 ppm del hidrógeno del hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos.

Se observó la aparición de nuevas señales del derivado en su espectro de RMN de ¹³C (Figura 32), en 164.3 la señal correspondiente al carbono del carbonilo del éster C-10, en 142.2 ppm el carbono base de éster C-4', en 100.6 ppm la señal del carbono base de yodo y finalmente en 137.9, 133.9, 131.7 ppm las demás señales de los carbonos aromáticos del derivado C-12 y C-12', C-11, C-13 y C-13' respectivamente.

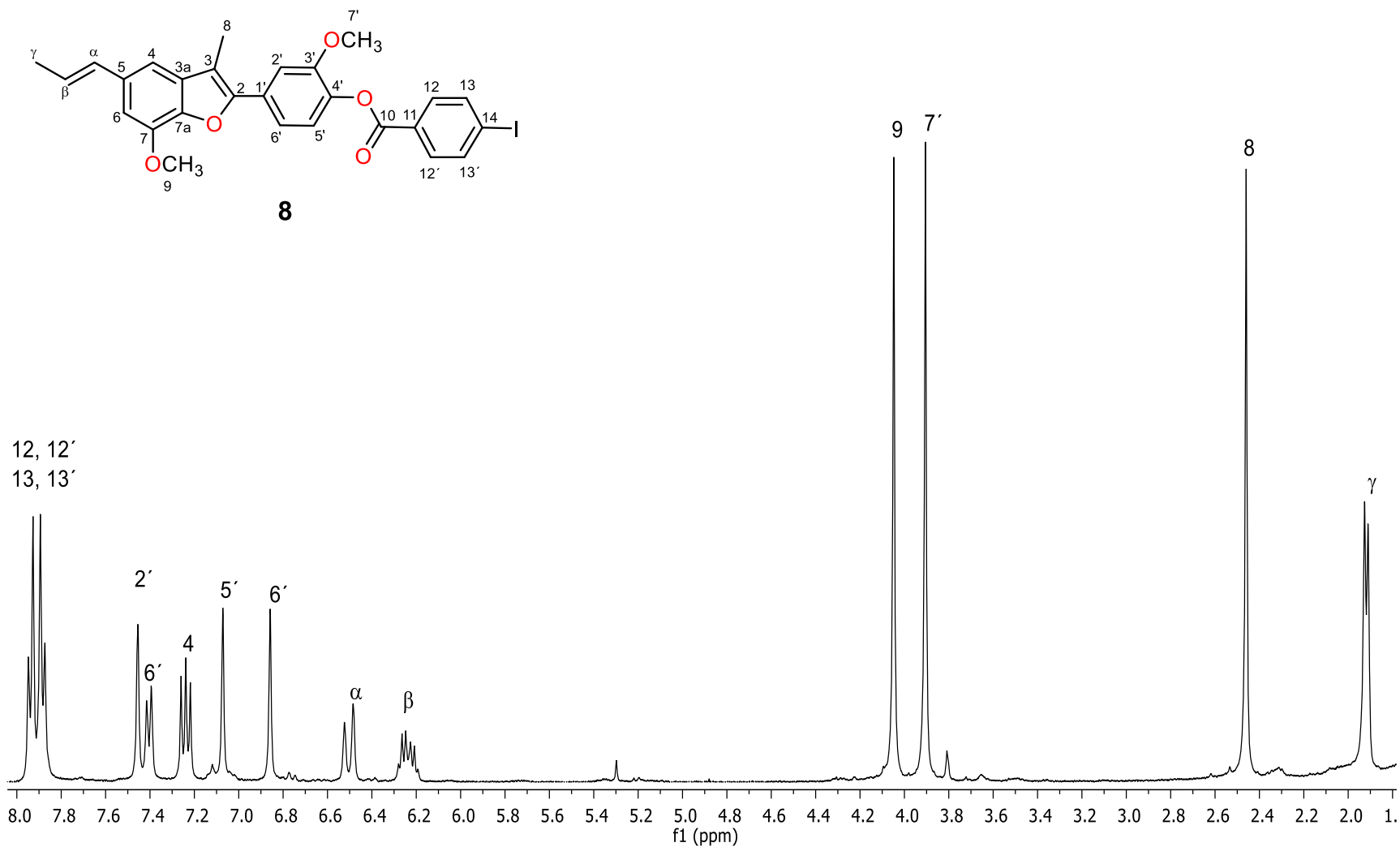


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**8**).

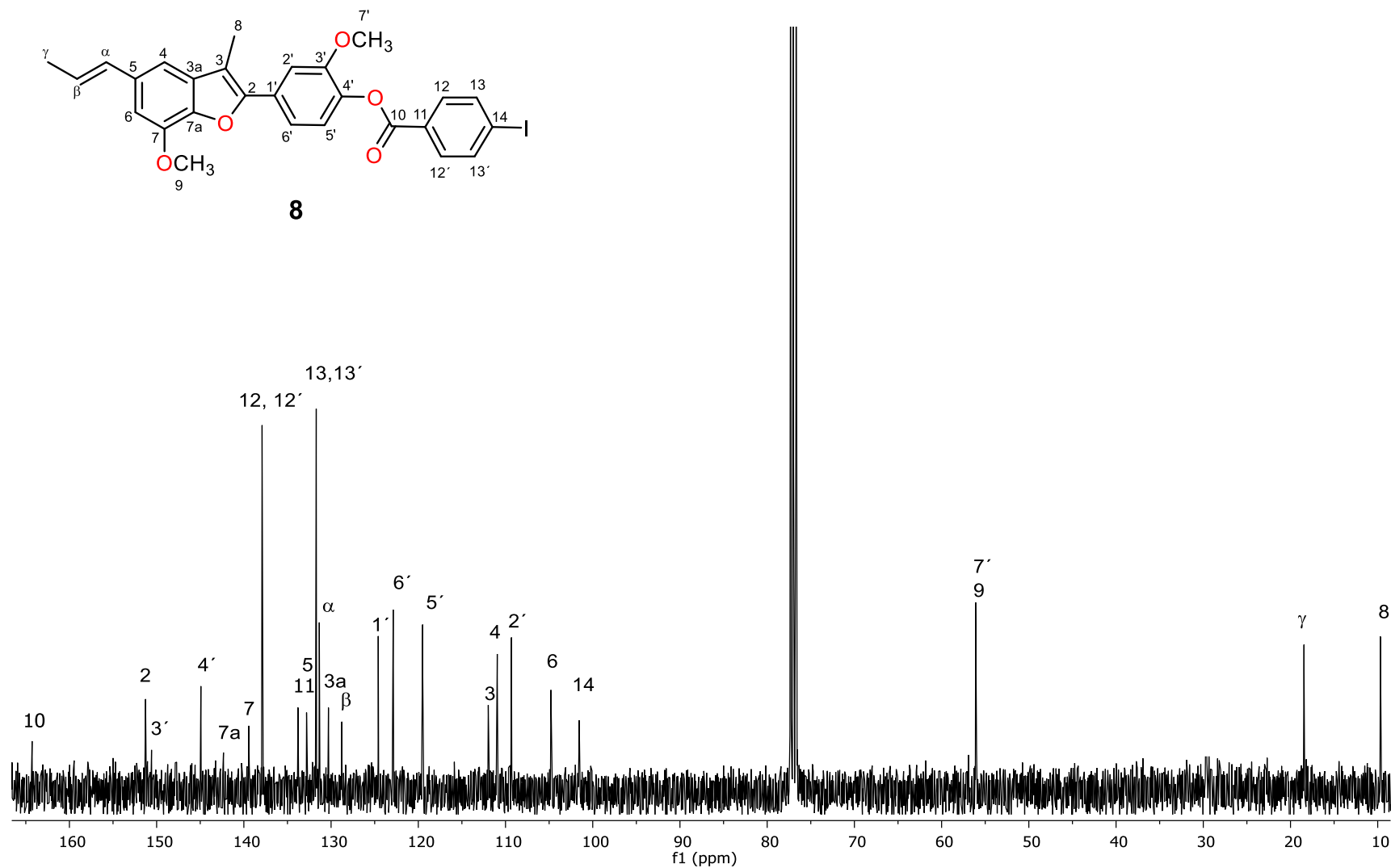
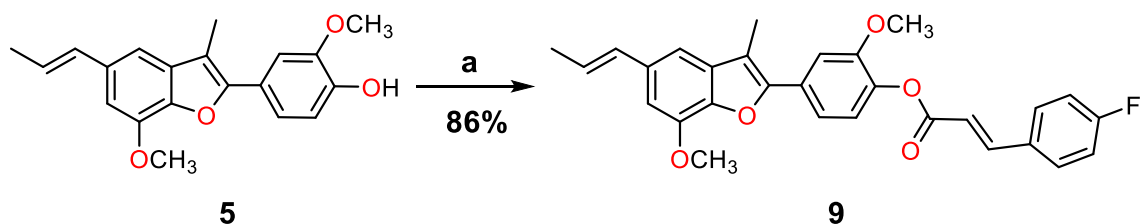


Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃ a 100 MHz de *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**8**).

5.11.3 *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**9**)

El derivado **9** se preparó a partir de **5**, utilizando cloruro de *p*-fluorocinamoilo como reactivo en presencia de piridina en baño de vapor. Se obtuvo 39.3 mg de dicho derivado en forma de sólido blanco y fue analizado mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 9. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de *p*-fluorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 33), apareció en 7.87 ppm (d, $J = 16.0$ Hz) y 6.62 ppm (d, $J = 16.0$ Hz) correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-12 y H-11 en un sistema AX, alrededor 7.60 ppm (d, $J = 14.1$ Hz) para los hidrógenos H-14 y H-14' y en 7.20 ppm (d, $J = 8.3$ Hz) para H-15 y H-15', observándose la ausencia de la señal en 5.78 ppm del hidrógeno de hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto a **5**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 34), mostró alrededor de 165.4 la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 144.9 ppm el carbono base de éster C-4', en 145.4 y 116.6 ppm los carbonos vinílicos C-12 y C-11, en 164.8 ppm el carbono base de flúor C-16 y por último en 130.3 ppm C-14 y C-14', 130.2 ppm C-13 y en 116.3 ppm C-15 y C-15'.

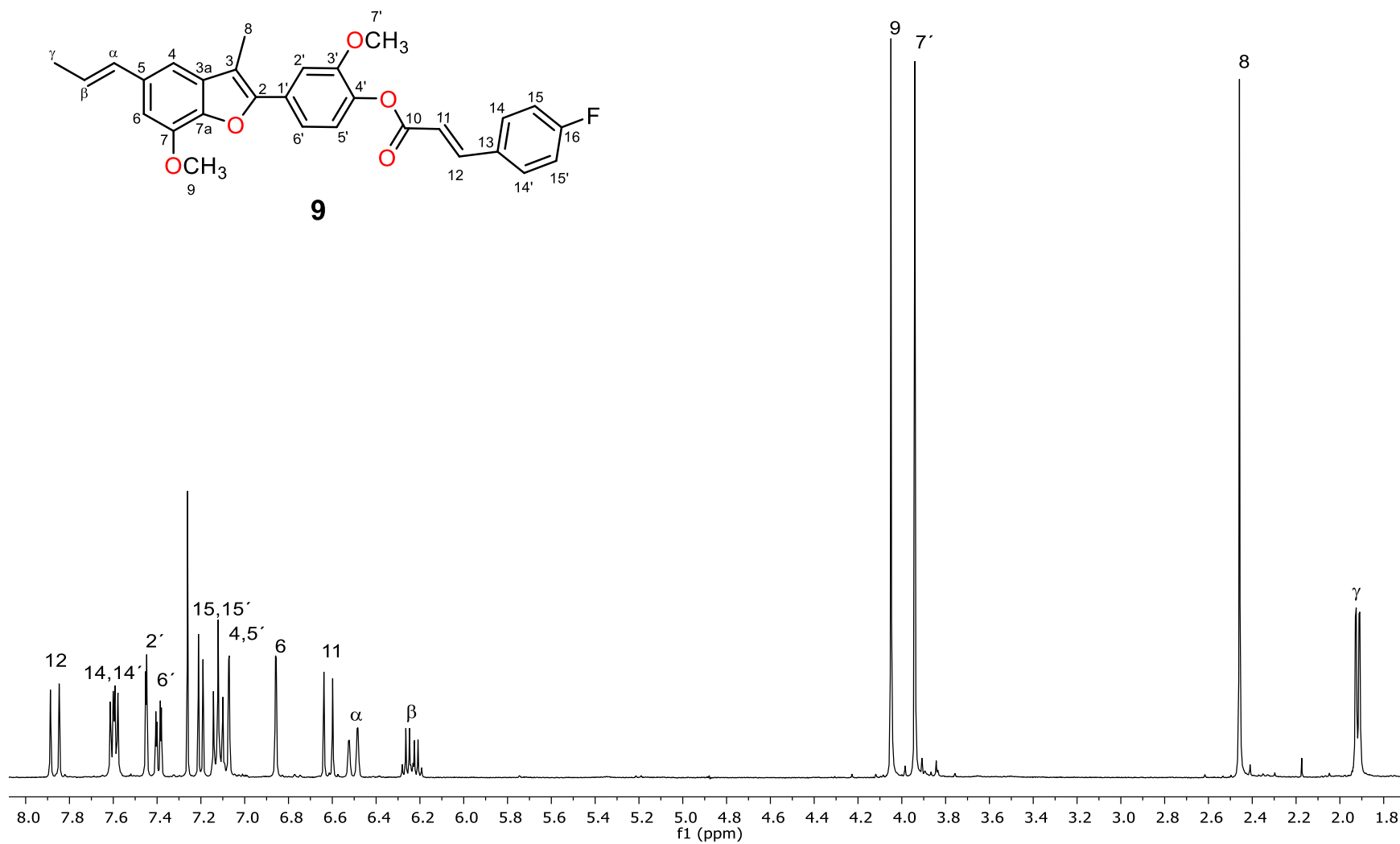


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**9**).

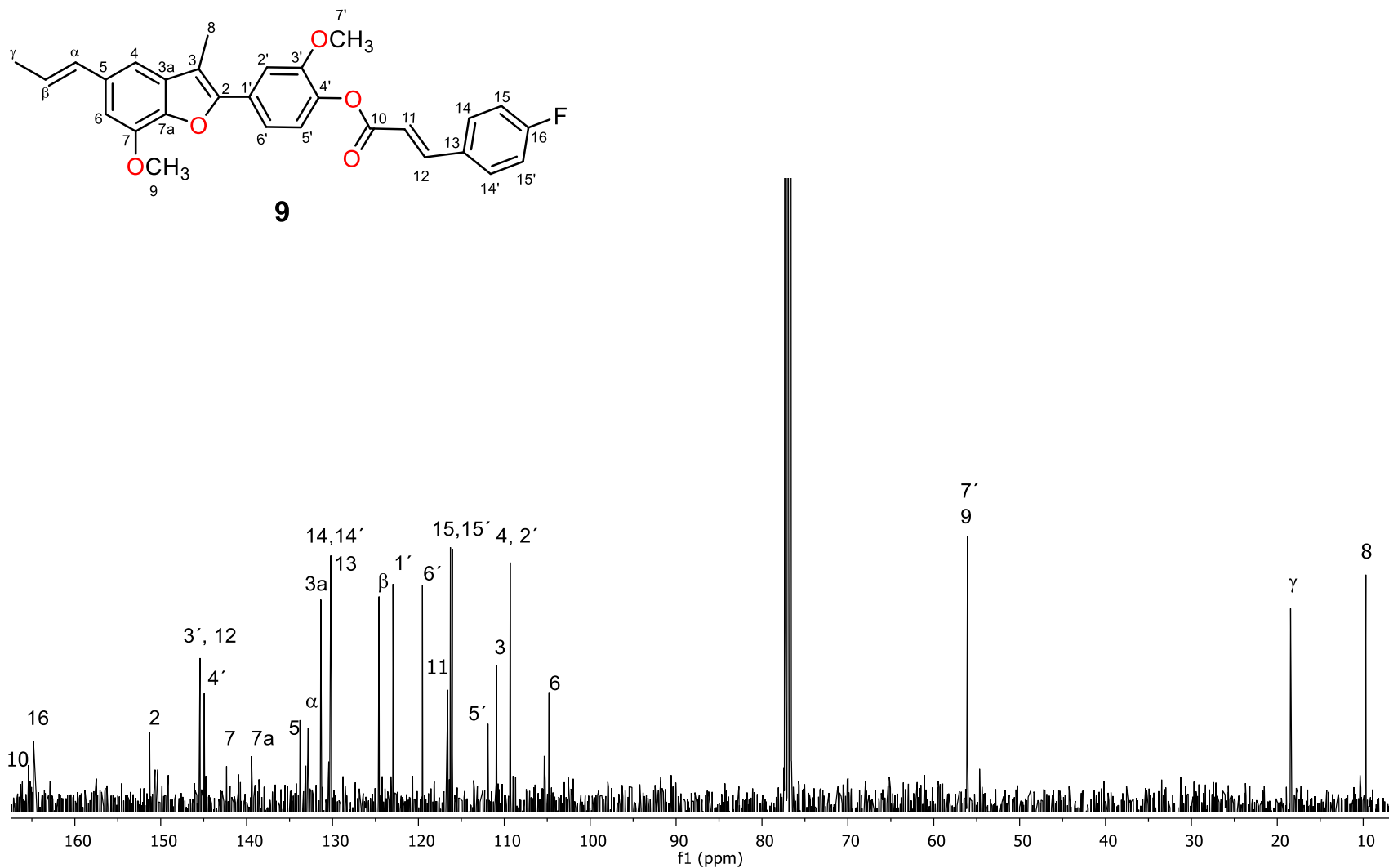
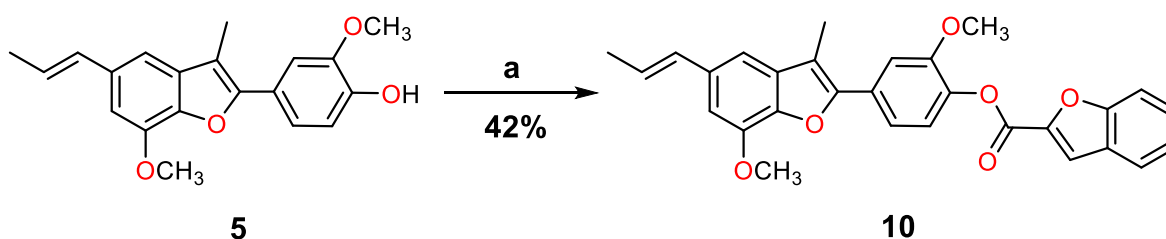


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**9**).

5.11.4 Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**10**)

A partir de **5** se preparó su derivado **10**, utilizando como reactivo el cloruro de benzofurano-2-carbonilo en presencia de piridina en baño de vapor, y se obtuvo 18.2 mg del derivado en forma de sólido blanco, el cual se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 10. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de benzofurano-2-carbonilo, piridina, b.v., 4 h.

El derivado **10** mostró en su espectro de RMN de ^1H (Figura 35) la aparición de nuevas señales, una múltiple en 7.77 ppm que integra para 2 hidrógenos H-12 y H-13, otras dos señales múltiples en 7.66 ppm para el H-16 y en 7.50 para H-14 y en 7.42 ppm (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz) H-15, observándose la ausencia de la señal en 5.78 ppm del protón de hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto a **5**.

En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 36), se observó alrededor de 156.1 la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 144.5 ppm el carbono base de éster C-4', en 128.1 y 123.1 ppm los carbonos puentes 12a y 16a, y en 150.4, 131.5, 125.2, 124.1 y 115.9 ppm las demás señales de la fracción añadida al derivado.

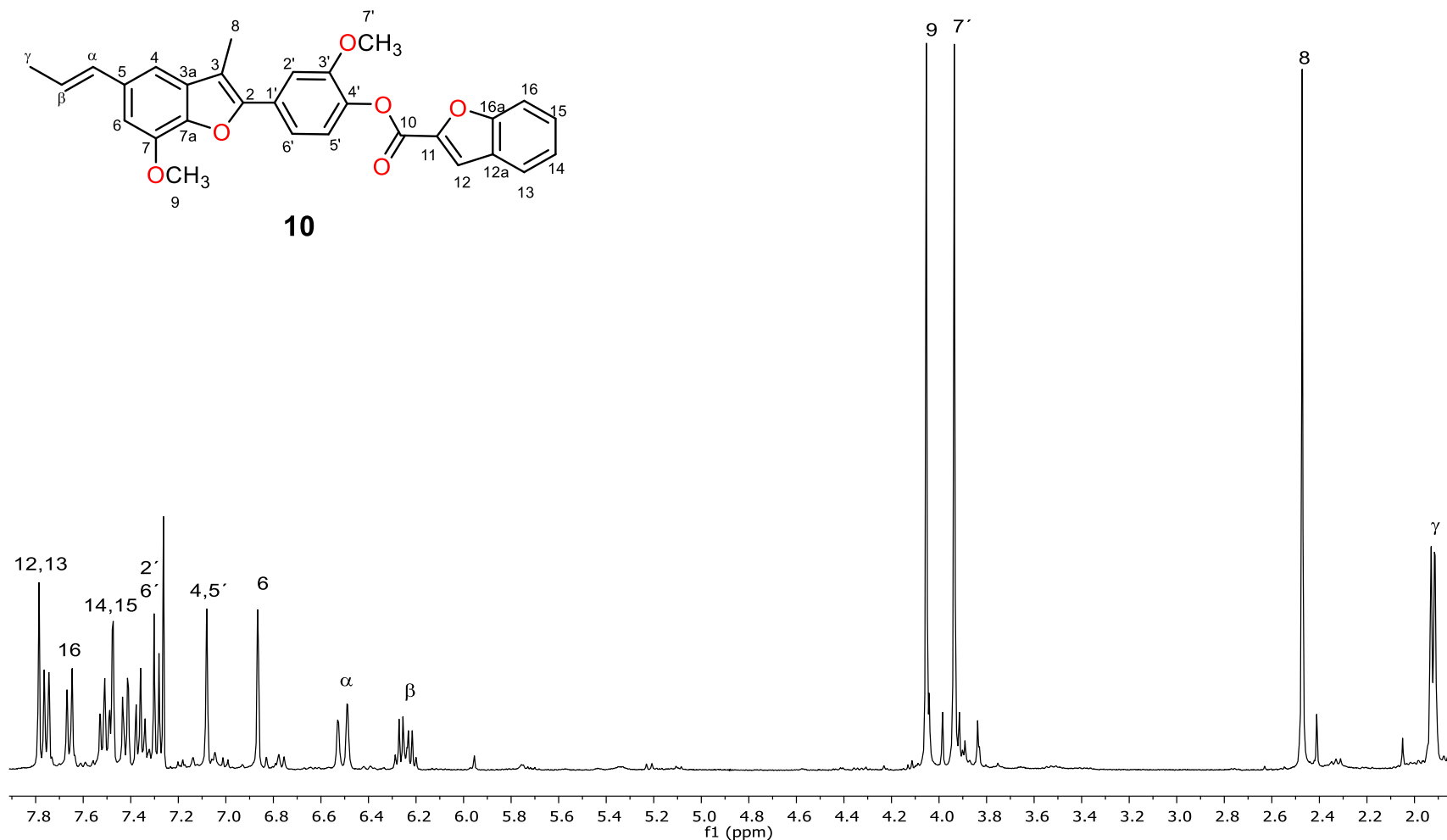


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**10**).

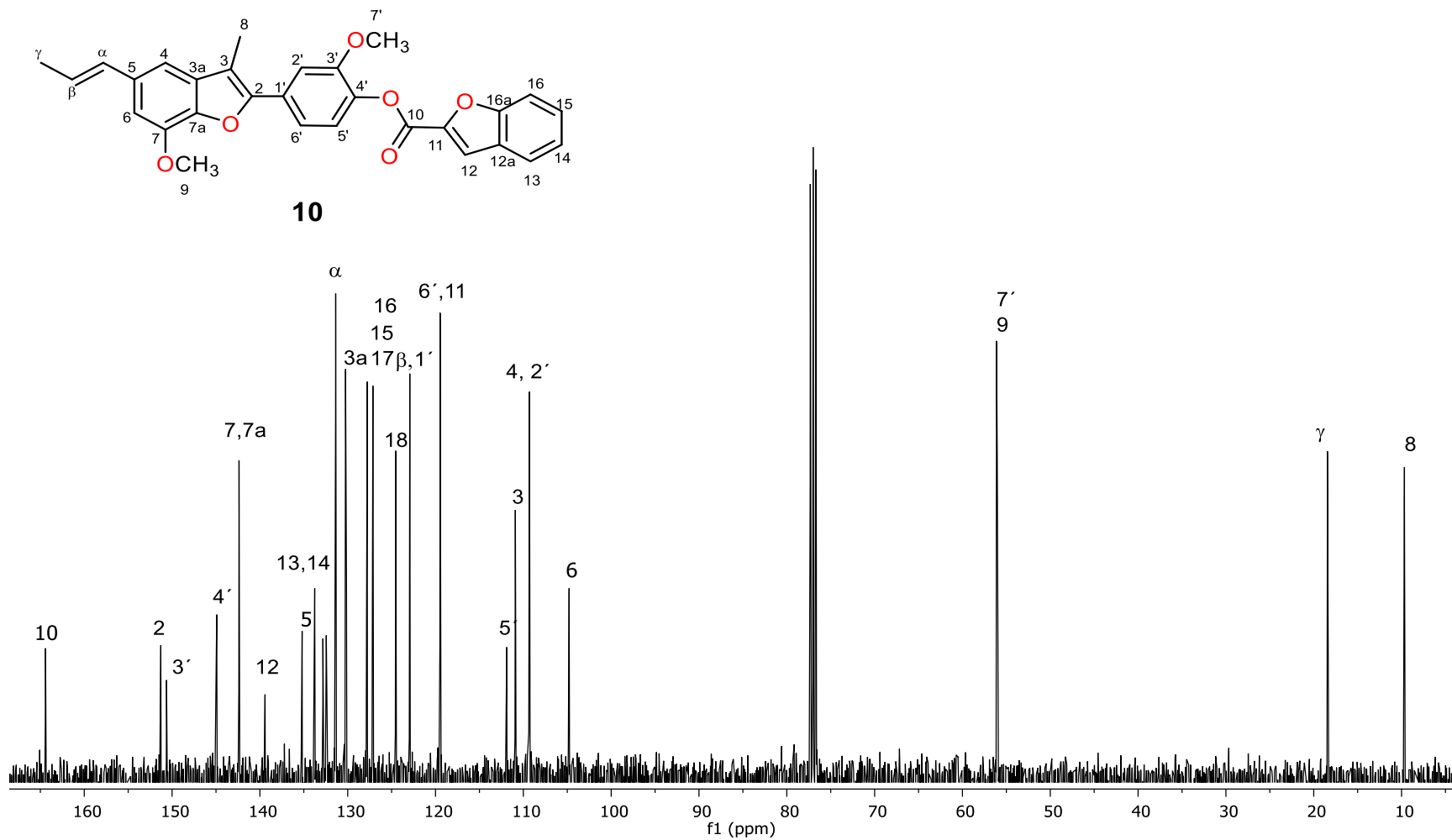
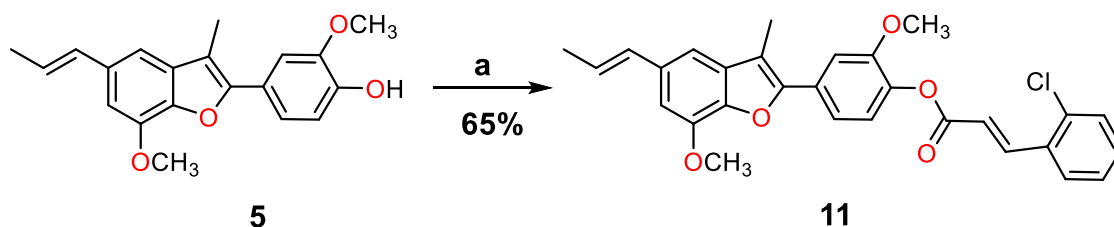


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**10**).

5.11.5 *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**11**)

Se utilizó **5** como materia prima para la obtención del derivado **11**, utilizando cloruro de *o*-clorocinamoilo como reactivo en presencia de piridina en baño de vapor, de dicho derivado se obtuvo 30.6 mg en forma de sólido blanco y se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 11. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de *o*-clorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 37), se observan en 8.32 ppm (d, $J = 16.0$ Hz) y en 6.69 ppm (d, $J = 15.7$ Hz) correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-12 y H-11 en un sistema AX, en 7.71 ppm (d, $J = 9.0$ Hz) para H-16, entre 7.25 y 7.45 ppm un conjunto de señales correspondientes a los hidrógenos H-15, H-18, H-17, observándose la ausencia de la señal en 5.78 ppm del hidrógeno de hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto a **5**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 38), aparece alrededor de 164.4 la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 144.9 ppm el carbono base de éster C-4', en 139.4 y 119.4 ppm los carbonos vinílicos C-12 y C-11, en 132.8 ppm el carbono base de Cl (C-14) y en 133.7, 130.2, 130.1, 127.8 y 127.1 ppm las demás señales de los nuevos carbonos aromáticos agregados al sistema correspondientes respectivamente a C-13, C-16, C-15, C-17 y C-18.

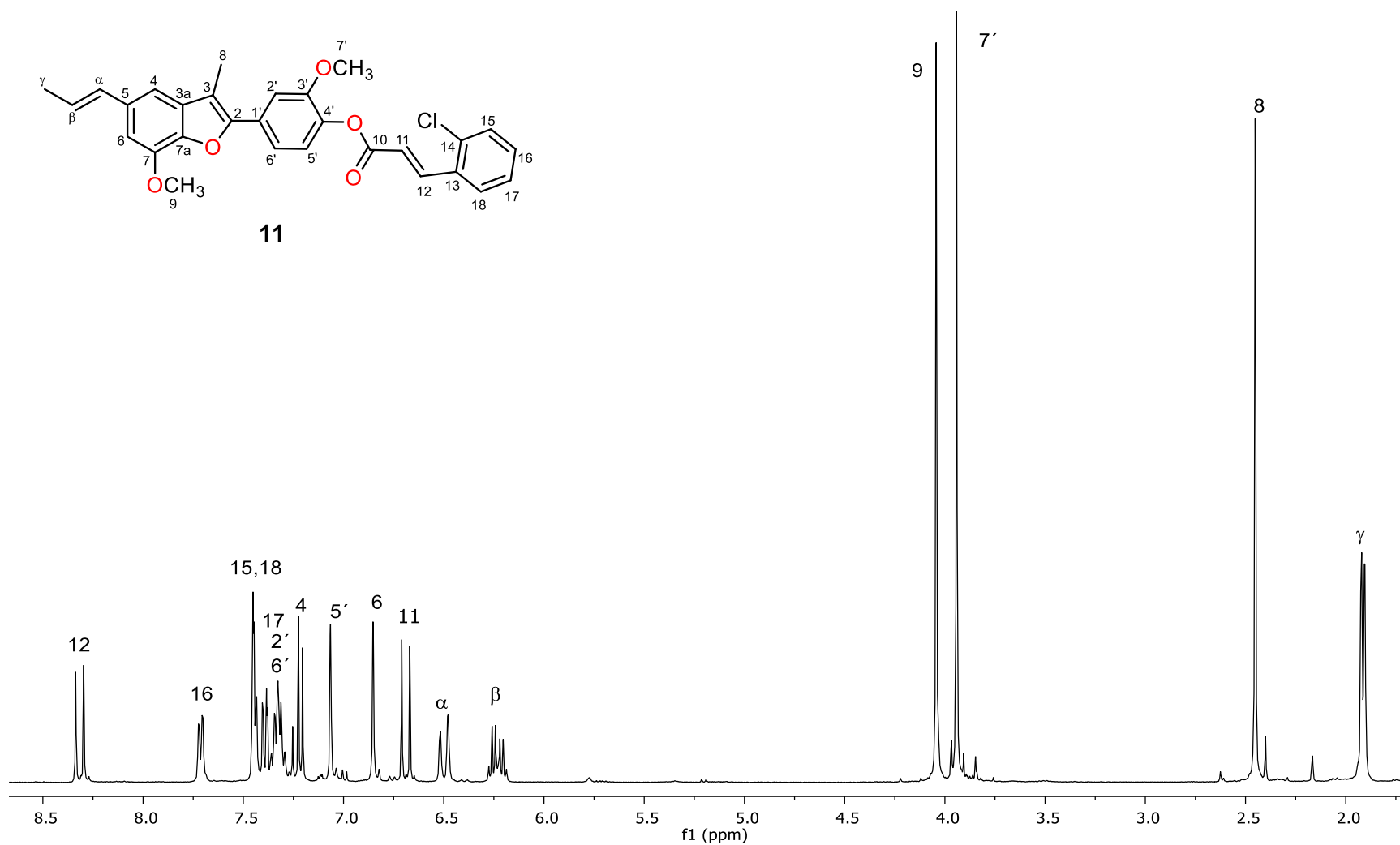


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**11**).

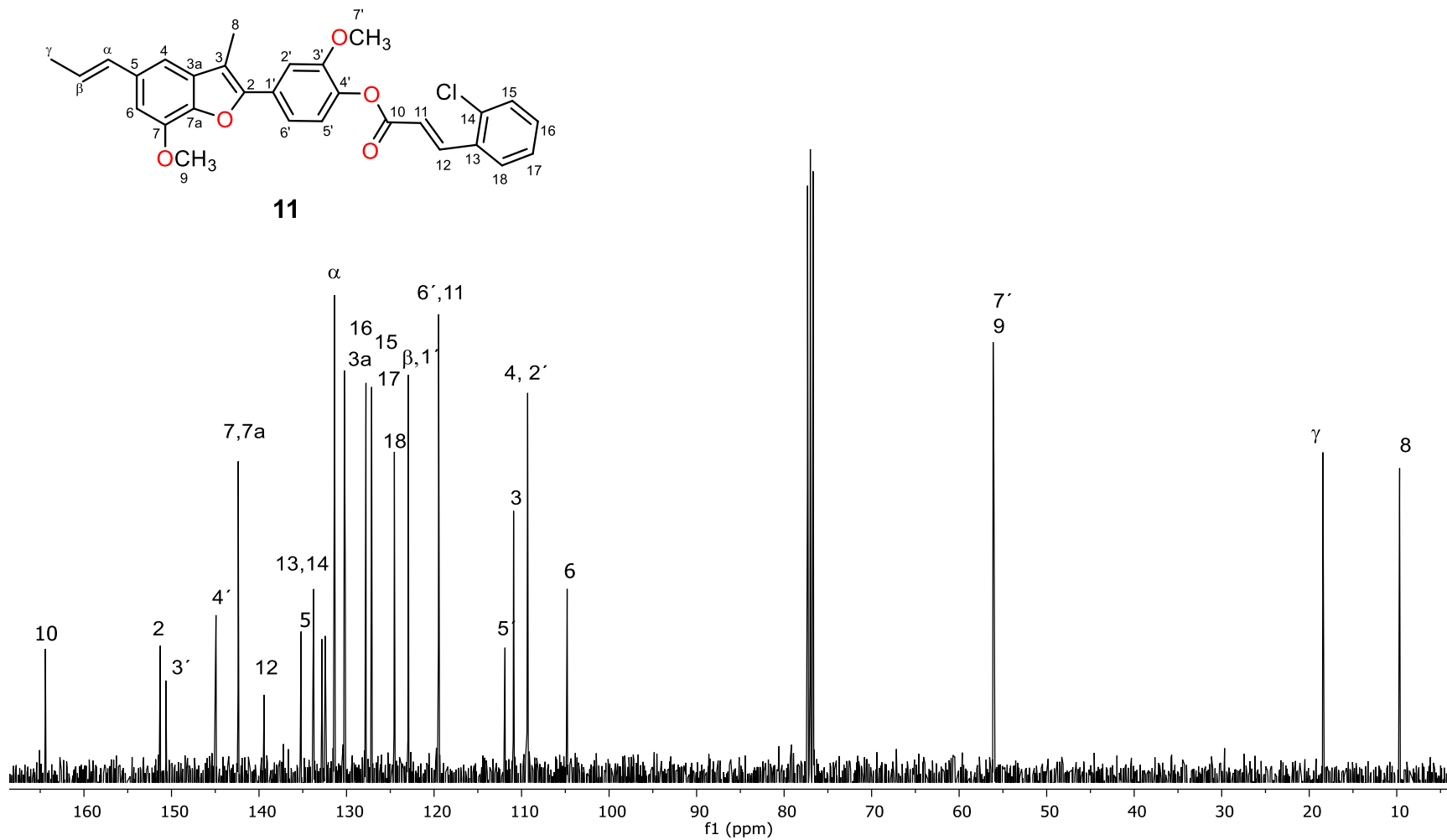
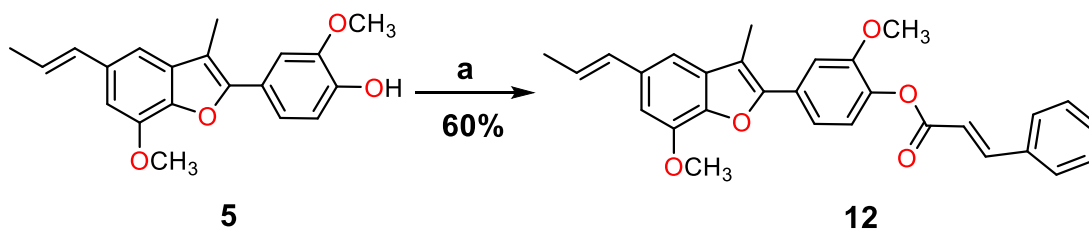


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**11**).

5.11.6 Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**12**)

El derivado **12** se preparó a partir de **5** empleando como reactivo el cloruro de cinamoilo en presencia de piridina en baño de vapor y se obtuvo 26.5 mg del derivado en forma de sólido blanco, el cual fue analizado mediante RMN ^1H y ^{13}C .



Esquema 12. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de cinamoilo, piridina, b.v., 4 h.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 39), se apreció dos señales dobles con una constante de acoplamiento ($J = 16.0$ Hz) en 8.32 ppm y 6.69 ppm correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-12 y H-11 en un sistema AX, en 7.71 ppm una señal doble de dobles ($J = 2.3, 7.2$ Hz) para los hidrógenos H-14 y H-14' y alrededor de 7.39 ppm una señal múltiple para los hidrógenos H-16, H-15 y H-15', observándose también la ausencia de la señal en 5.78 ppm del hidrógeno de hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto a **5**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40), mostró alrededor de 164.6 ppm la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 144.8 ppm el carbono base de éster C-4', en 139.4 y 119.6 ppm los carbonos vinílicos C-12 y C-11, y en 134, 132.4, 127.9 ppm, las demás señales de los nuevos carbonos aromáticos de la fracción agregada al derivado.

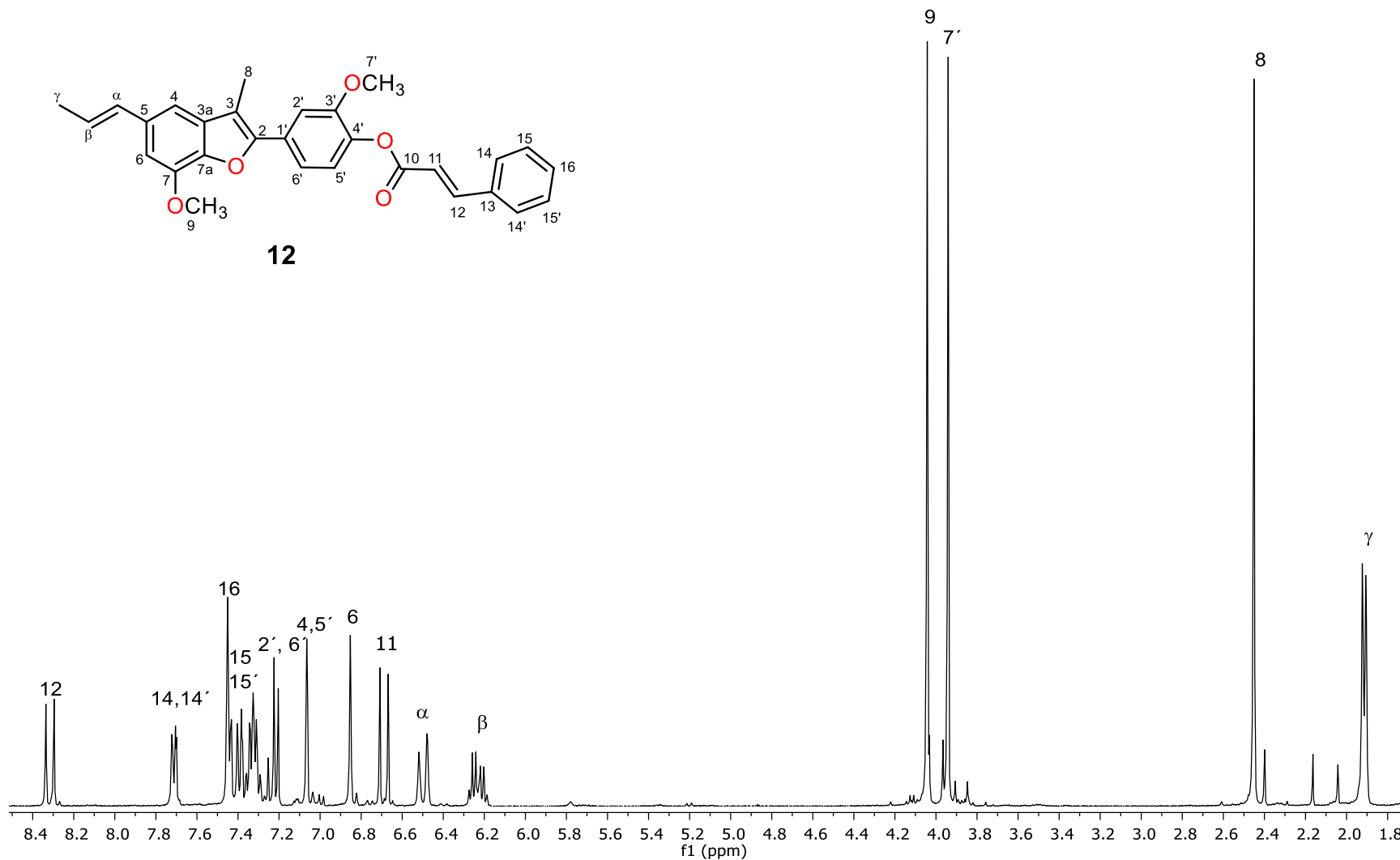
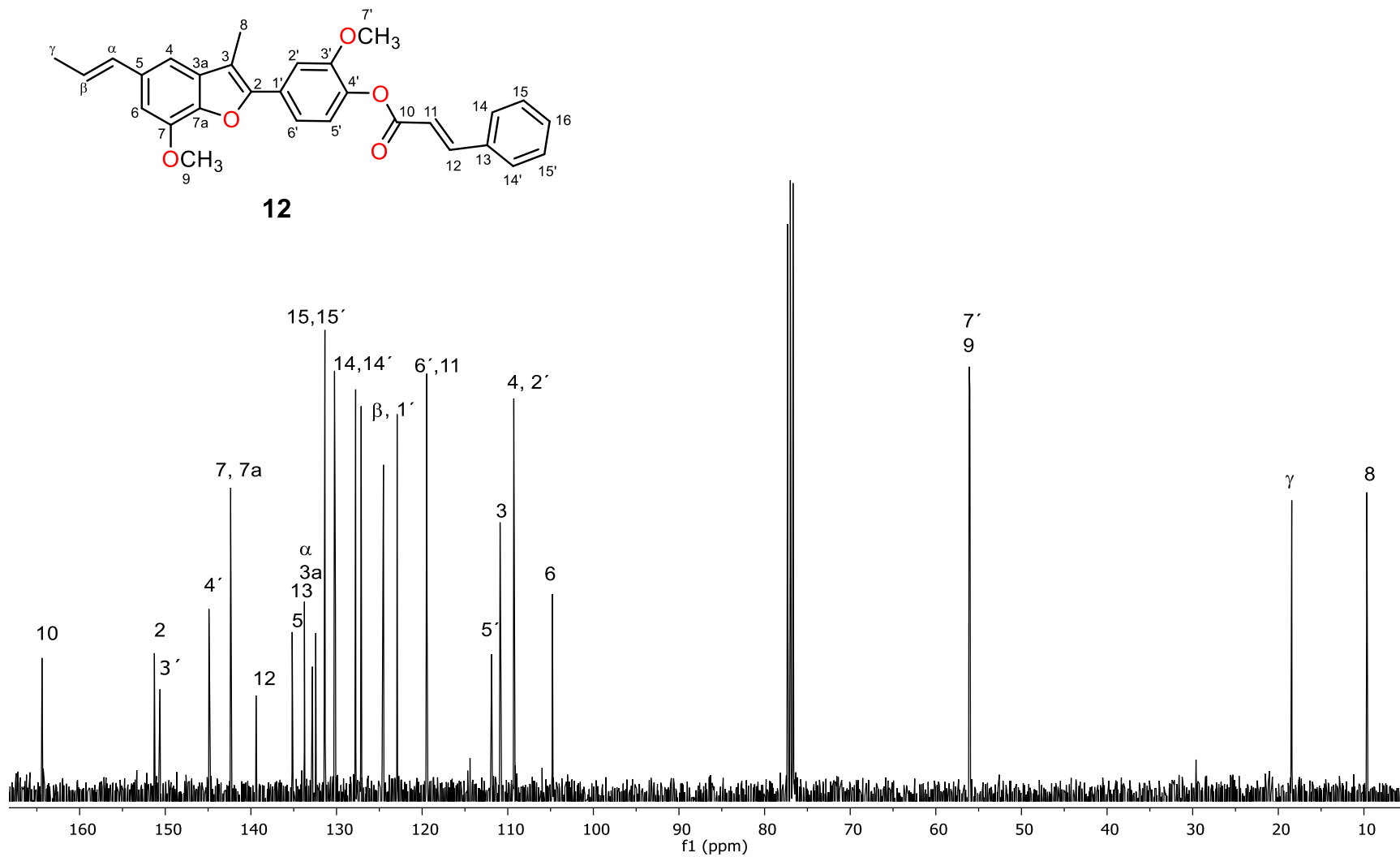


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**12**).

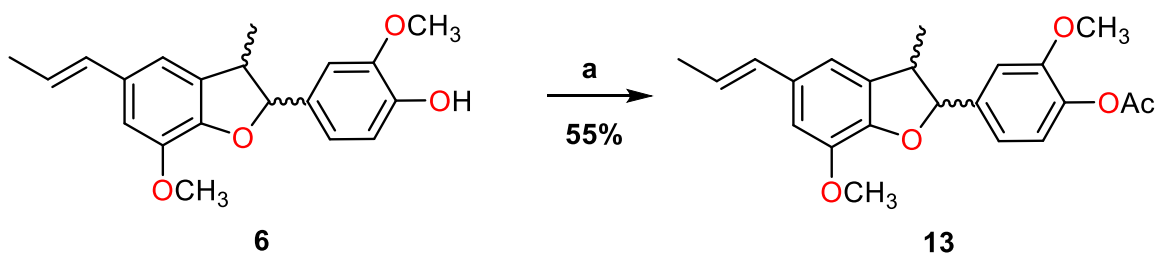


Ofigura 40. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**12**).

5.12 Derivados de la licarina-A (6)

5.12.1 Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (13)

La preparación del derivado **13** se llevó a cabo por tratamiento de la licarina-A (**6**) con piridina y anhídrido acético en baño de vapor durante 2 horas, se obtuvo 18.6 mg del compuesto de interés como un aceite denso amarillo, el cual se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 13. Reactivos y condiciones: (a): Anhídrido acético, piridina, b.v., 2 h.

El espectro de RMN de ^1H de **13** (Figura 41) mostró una señal simple alrededor de 2.31 ppm típica del metilo de acetato, también se observó la ausencia de la señal en 5.66 ppm del hidrógeno del hidroxilo. Las demás señales del sistema no presentaron cambios significativos en su desplazamiento químico.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 42) se encontró en 169.1 ppm la señal perteneciente al carbonilo de acetato y en 20.5 ppm la señal correspondiente al metilo del acetato.

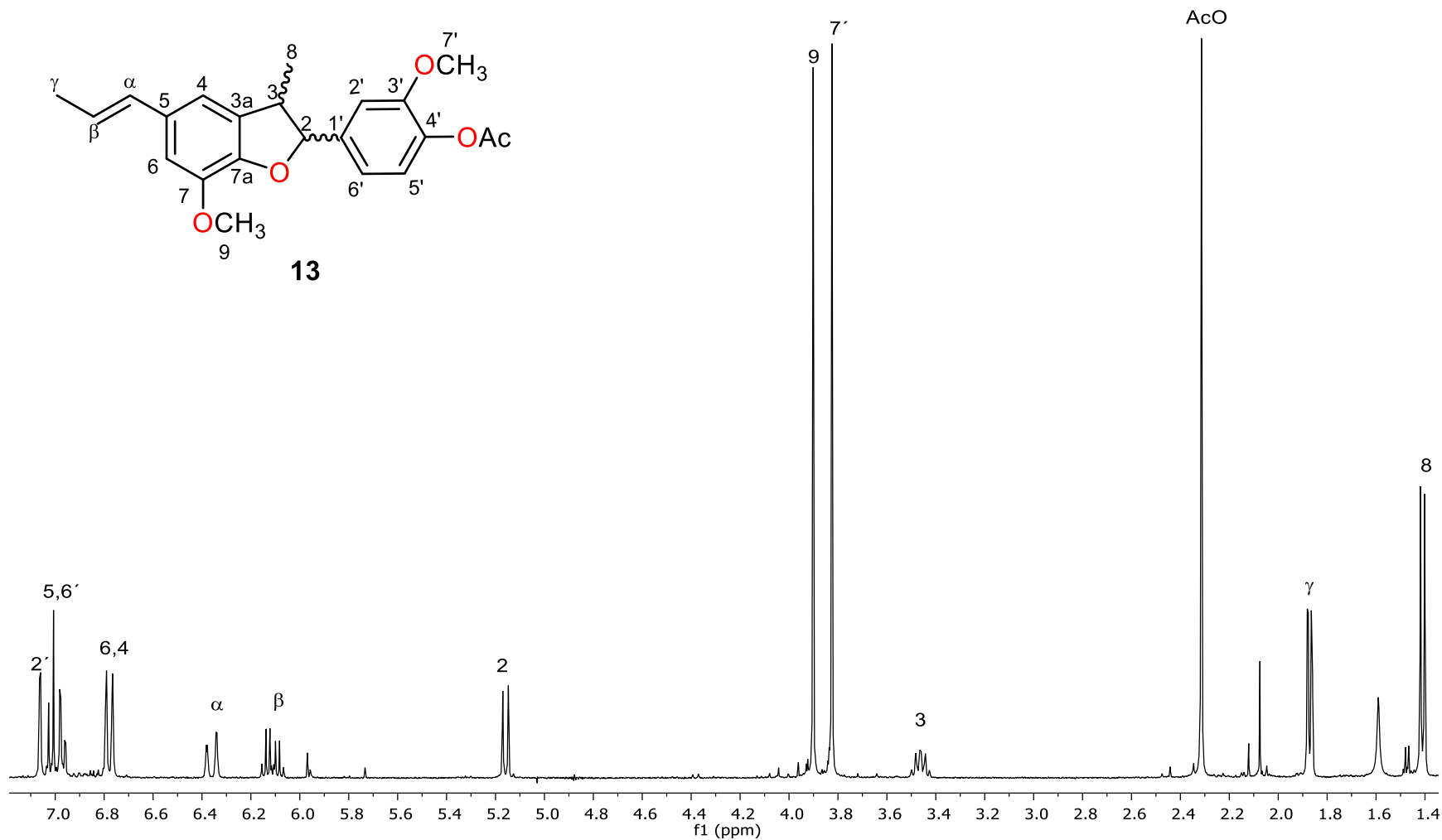


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**13**).

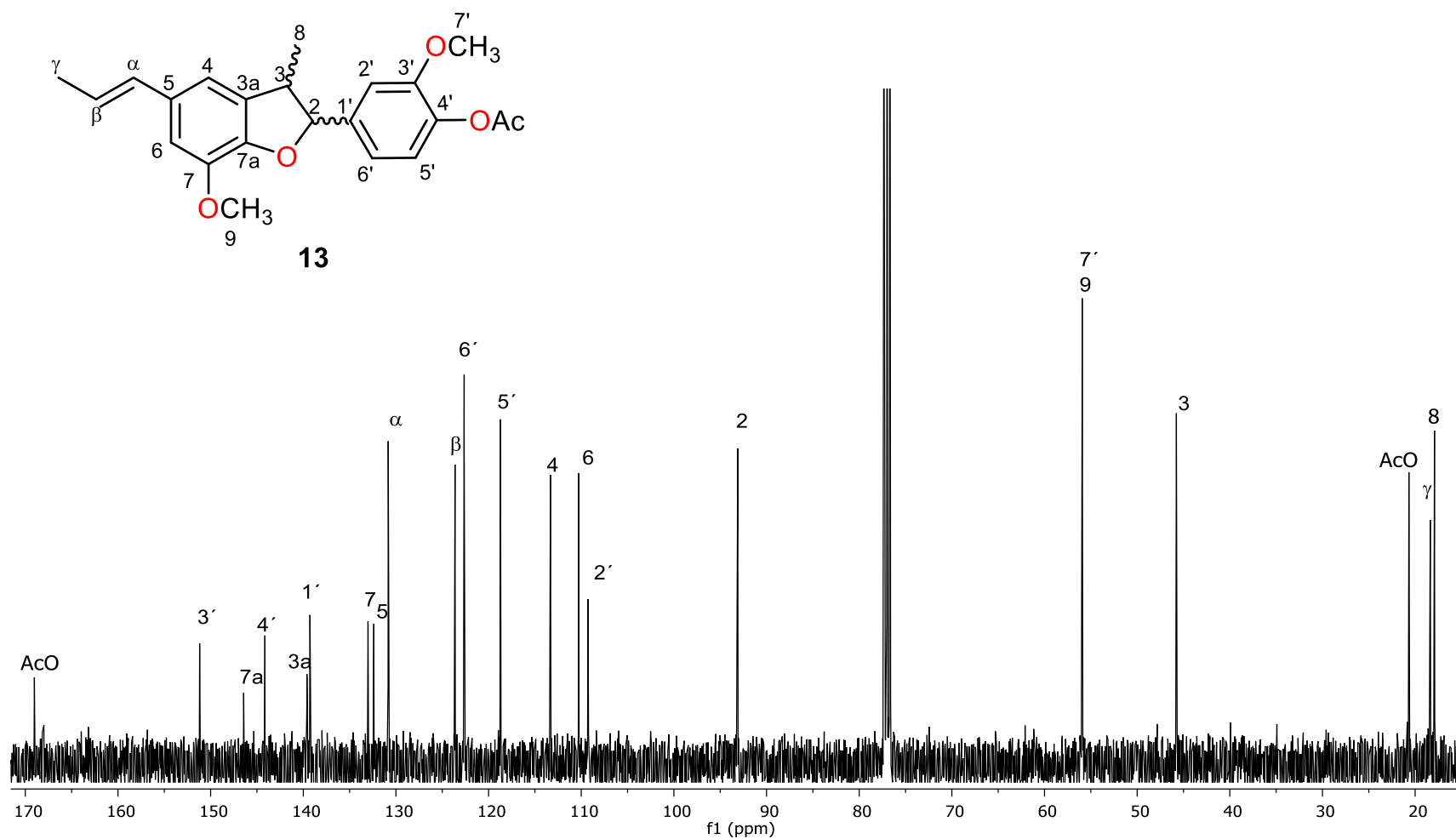
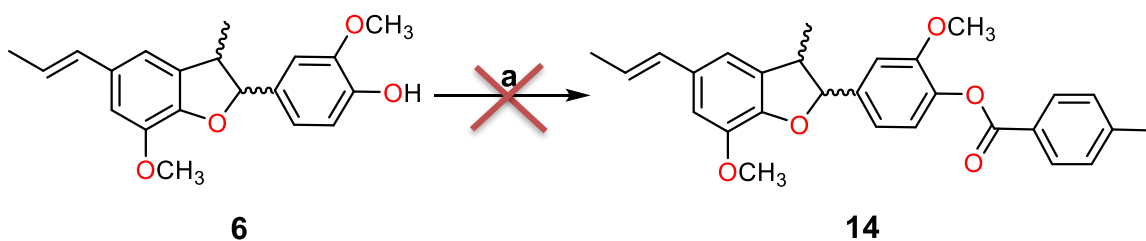


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**13**).

5.12.2 *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**14**)

El derivado **14** se preparó siguiendo la metodología de dos etapas. En una primera etapa el ácido *p*-iodobenzoico se sometió a reacción con CDI para la formación del intermediario acilimidazol, activando la molécula hacia ataques nucleofílicos; en la segunda etapa se procedió con la adición de **6**. El producto de reacción se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C lo cual nos indicó que no se llevó a cabo la reacción, se obtuvieron 25 mg solo de materia prima.



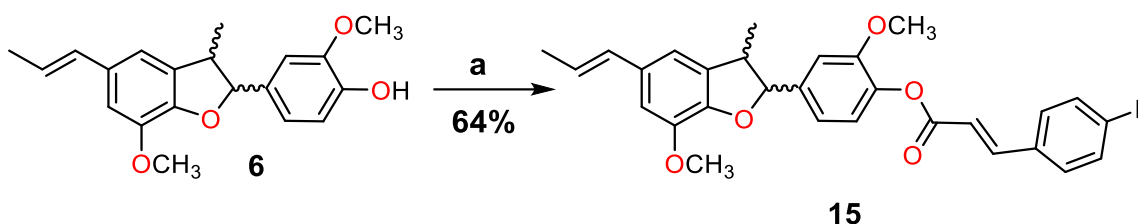
Esquema 14. Reactivos y condiciones: Primera etapa (**a**): Ácido *p*-iodobenzoico, CDI, THF, N_2 , baño ultrasónico 12 h. Segunda etapa (**b**): Metabolito **6**, baño ultrasónico 48 h.

En el espectro de RMN de ^1H de la reacción anterior se observó las señales características de la licarina-A (**6**) (Figura 27), encontrando presente en 5.66 ppm la señal del hidrógeno de hidroxilo; lo cual nos indica que la reacción no se efectuó bajo dichas condiciones.

De igual manera en el espectro de RMN de ^{13}C se mostró las señales de la licarina-A (**6**) (Figura 28) sin alguna modificación.

5.12.3 *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**15**)

A partir de **6** se preparó su derivado **15** utilizando el cloruro de *p*-fluorocinamoilo como reactivo en presencia de piridina y en baño de vapor. Se obtuvo 29.1 mg del derivado como un aceite denso amarillo y se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 15. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de *p*-fluorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h.

Se observó nuevas señales en el espectro de RMN de ^1H (Figura 43) que corresponden al derivado formado; en 7.84 ppm (d, $J = 16.0$ Hz) y 6.59 ppm (d, $J = 16.0$ Hz) para los hidrógenos vinílicos H-12 y H-11 en un sistema AX, alrededor 7.58 ppm una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos correspondientes a H-15 y H-15', entre 7.08 y 7.15 ppm una señal múltiple que integra para 4 hidrógenos H-14, H-14', H-5' y H-6', se observa la ausencia de la señal en 5.66 ppm del hidrógeno de hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto a **6**.

En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 44), mostró alrededor de 165.3 la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 144.1 ppm el carbono base de éster C-4', en 145.3 y 116.6 ppm los carbonos vinílicos C-12 y C-11, en 164.8 ppm el carbono base de F (C-16) y en 130.2, 130.1, y 116.2 ppm para los carbonos C-14 y C-14', C-13, C-15 y C-15' respectivamente, las demás señales no sufren cambios significativos respecto a **6**.

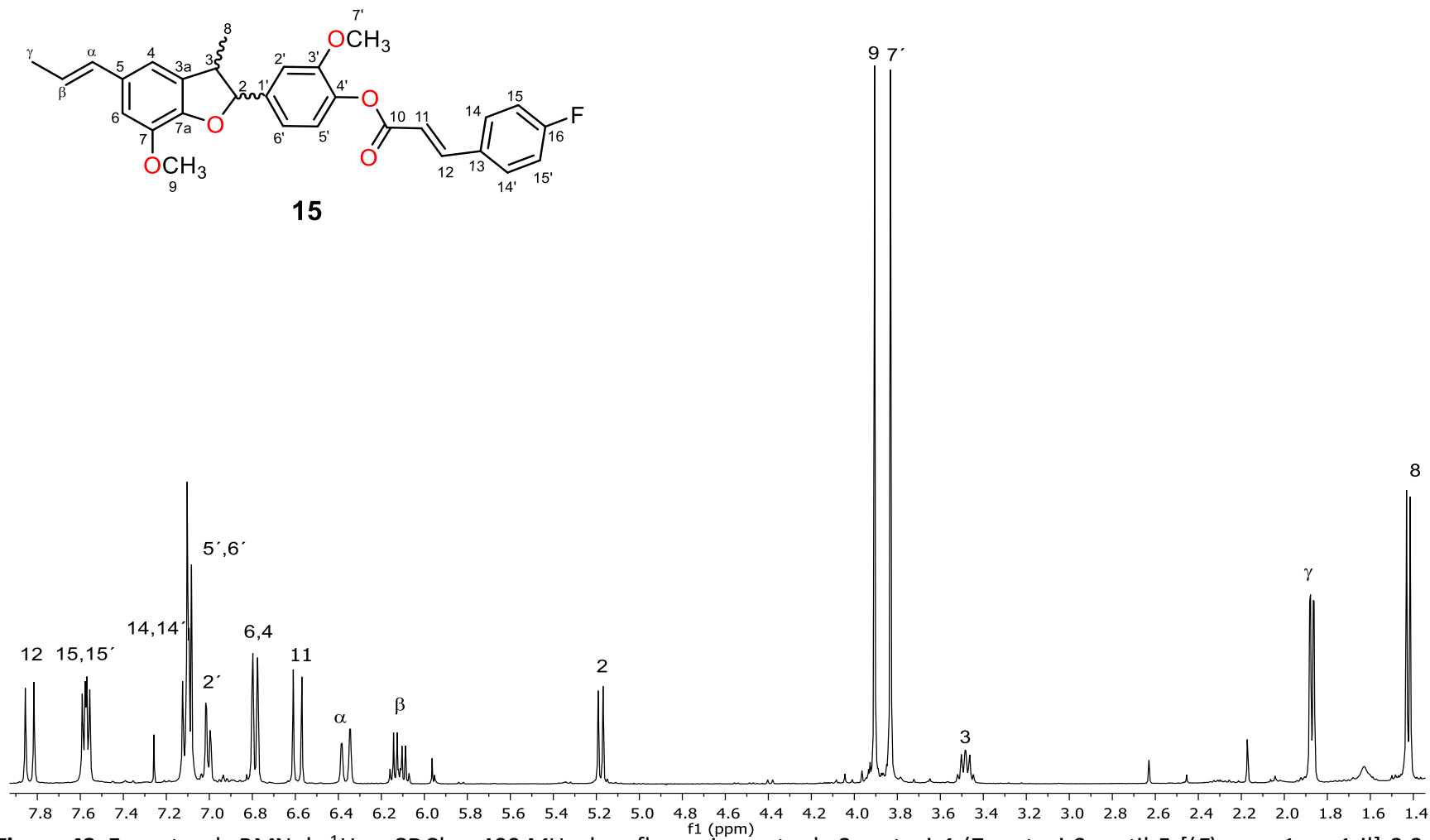


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**15**).

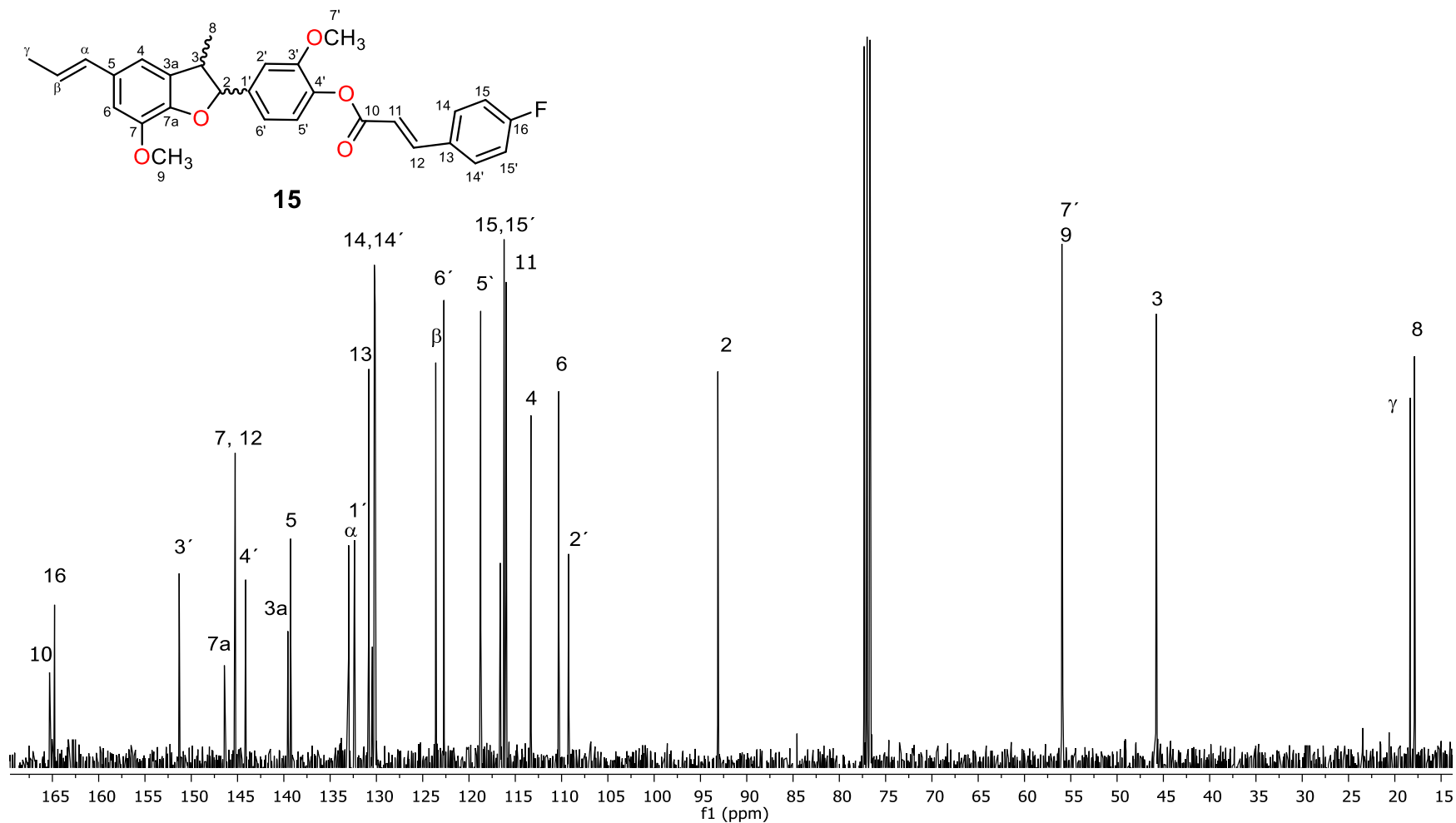
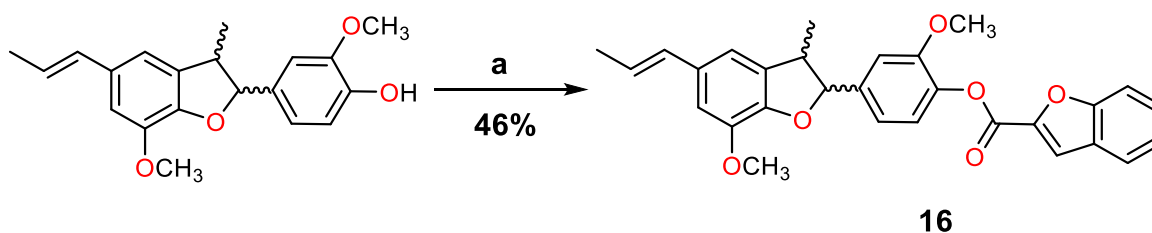


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**15**).

5.12.4 Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**16**)

El derivado **16** se preparó a partir de **6** utilizando como reactivo el cloruro de benzofurano-2-carbonilo en presencia de piridina y en baño de vapor, se obtuvo 20 mg de su derivado como un aceite denso amarillo, el cual se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 16. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de benzofurano-2-carbonilo, piridina, b.v., 4 h.

El espectro de RMN de ^1H (Figura 45), mostró la aparición de nuevas señales correspondientes a la fracción agregada al compuesto; una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos en 7.74 ppm correspondiente a H-12 y H-13, alrededor 7.63 ppm una doble para H-14, en 7.49 ppm (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.3$ Hz) para H-15, alrededor de 7.34 ppm una señal múltiple para el hidrógeno H-16, observándose la ausencia de la señal en 5.66 ppm del hidrógeno del hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto al compuesto de partida.

Se observó en su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 46) alrededor de 157.3 ppm la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 144.1 ppm el carbono base de éster C-4', en 156.1 y 126.9 ppm los carbonos puentes 16a y 12a, y en 151.3, 127.9, 126.9, 123.6, 122.6, 113.3 y 112.4 ppm las demás señales de los carbonos aromáticos de nuevo derivado C-16a, C-15, C-12a, C-14, C-13, C-16 y C-12 respectivamente.

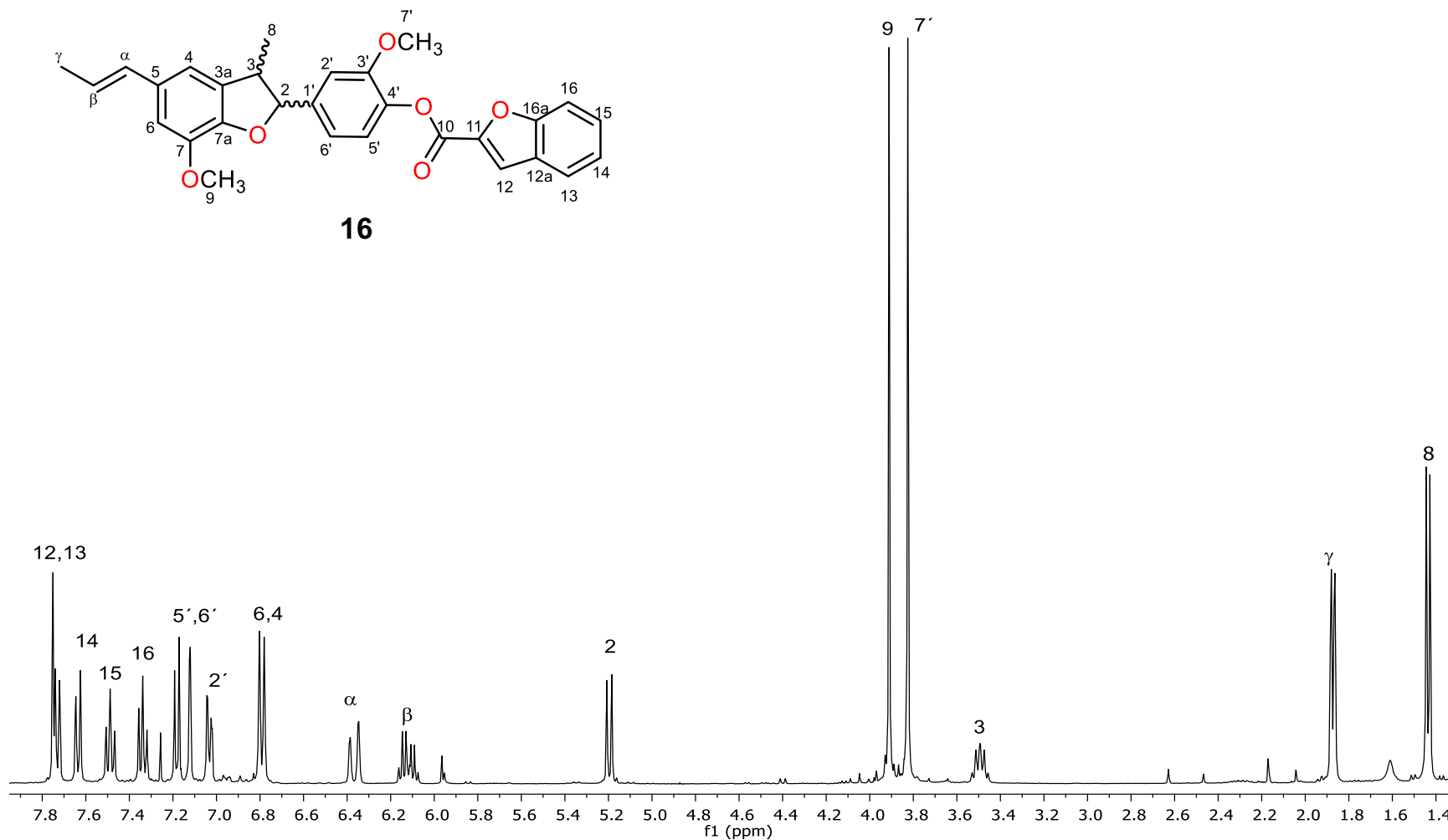


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(E)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**16**).

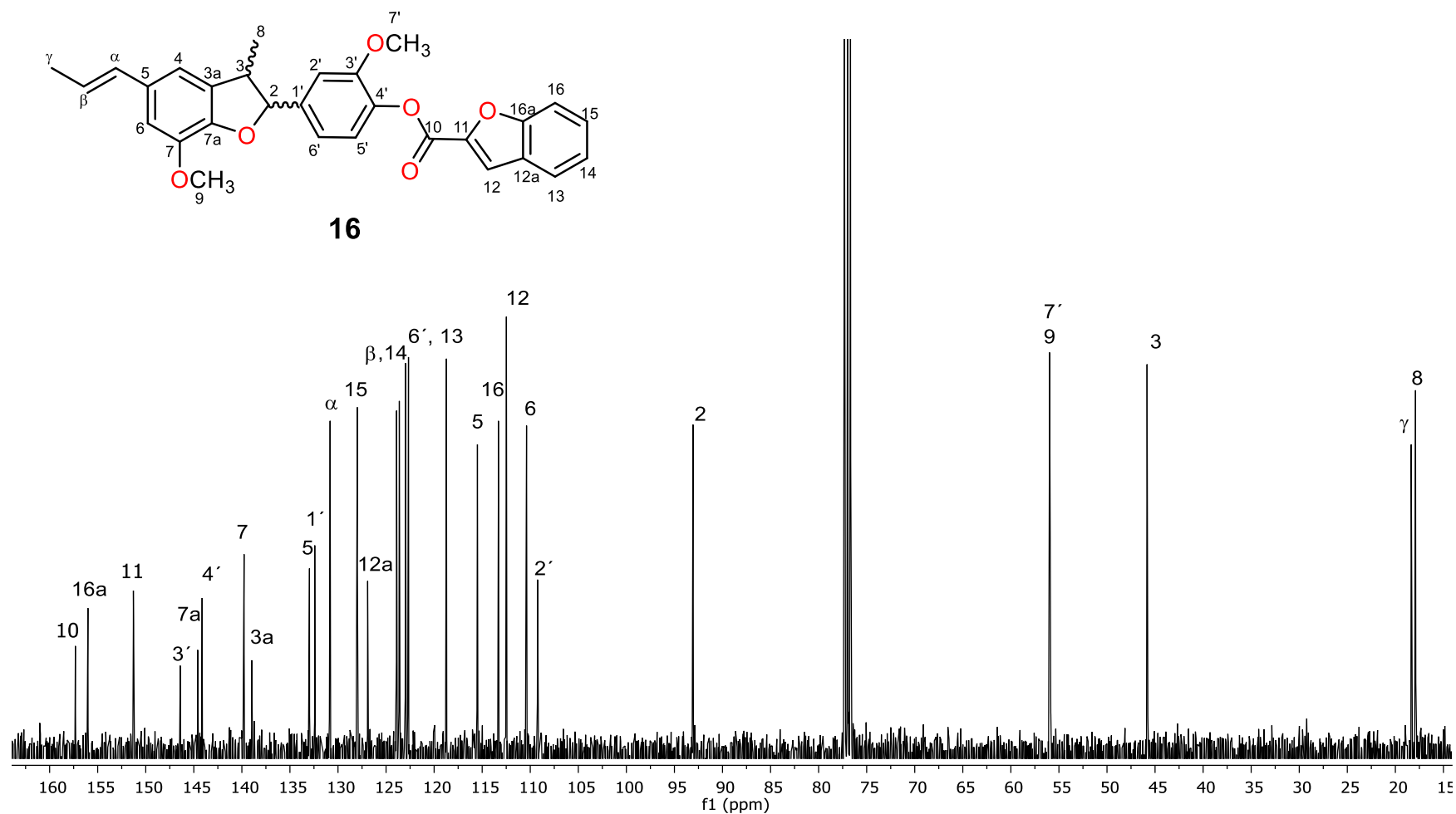
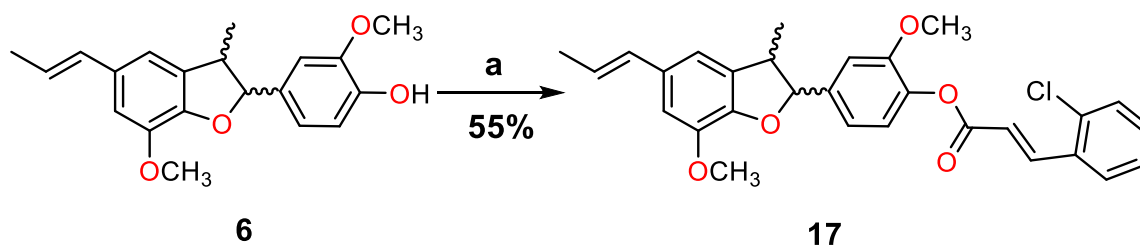


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**16**).

5.12.5 *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**17**)

A partir de **6** se preparó el derivado **17**, utilizando el cloruro de *o*-clorocinamoilo como reactivo en presencia de piridina y en baño de vapor, se obtuvo 25.9 mg de dicho derivado como un aceite denso amarillo y fue analizado mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 17. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de *o*-clorocinamoilo, piridina, b.v., 4 h.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 47), se observó nuevas señales del derivado partiendo de una señal múltiple en 8.28 ppm y en 6.67 ppm (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-12 y H-11 en un sistema AX, alrededor 7.71, 7.45 y 7.33 ppm tres señales múltiples que integran para 4 hidrógenos y corresponden a H-15, H-16, H-18 y H-17 respectivamente; además de que se observa ausencia de la señal en 5.66 ppm del hidrógeno de hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto a **6**.

Su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 48), mostró alrededor de 164.4 la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 142.3 ppm el carbono base de éster C-4', en 139.3 y 119.5 ppm los carbonos vinílicos C-12 y C-11, en 130.3 ppm el carbono base de Cl. Finalmente en 132.6 ppm para C-13, 130.4 ppm para los carbonos C-14 y C-16, en 127.8 y 127.3 ppm para C-15 y C-18, 123.6 ppm C-17.

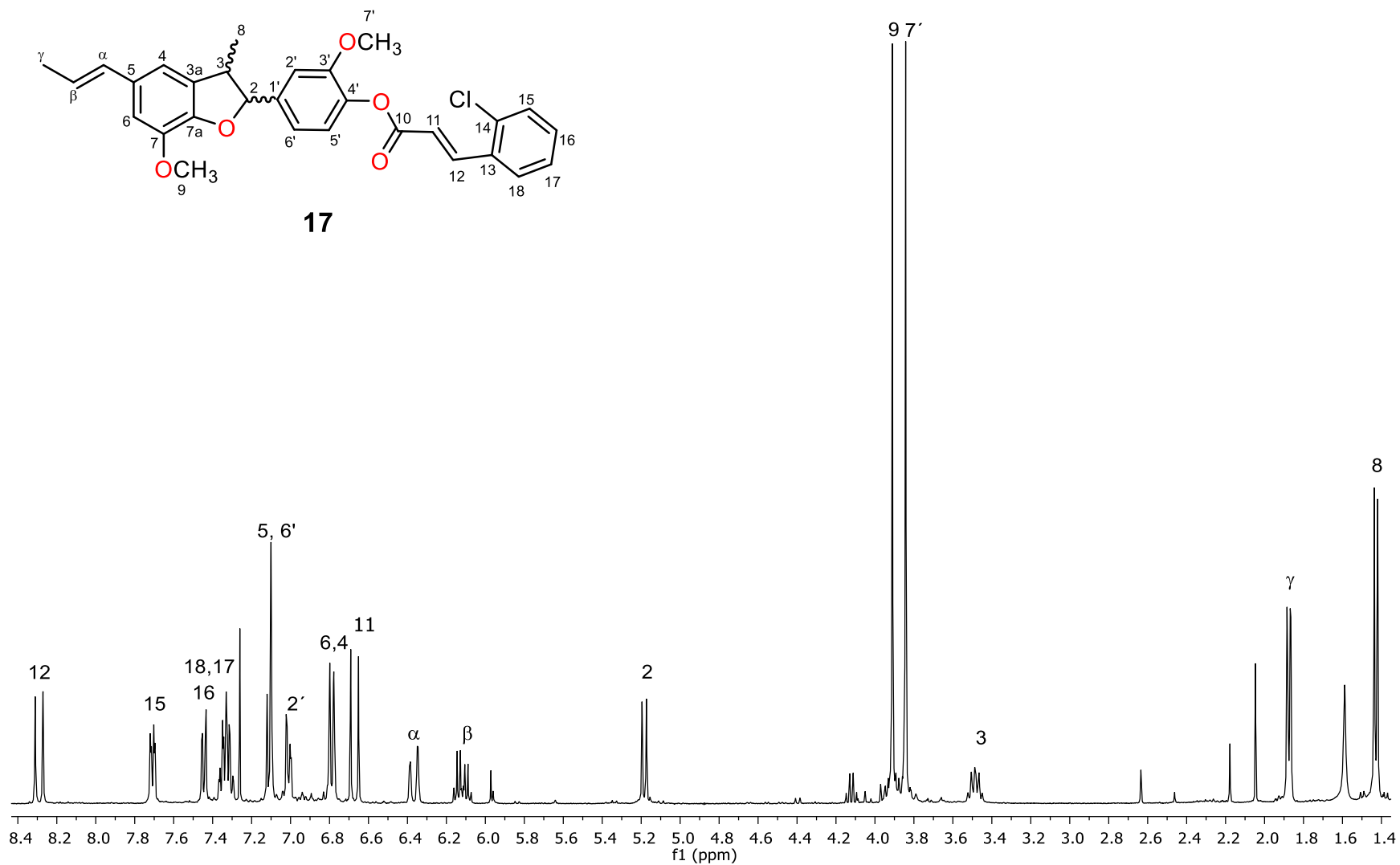


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**17**).

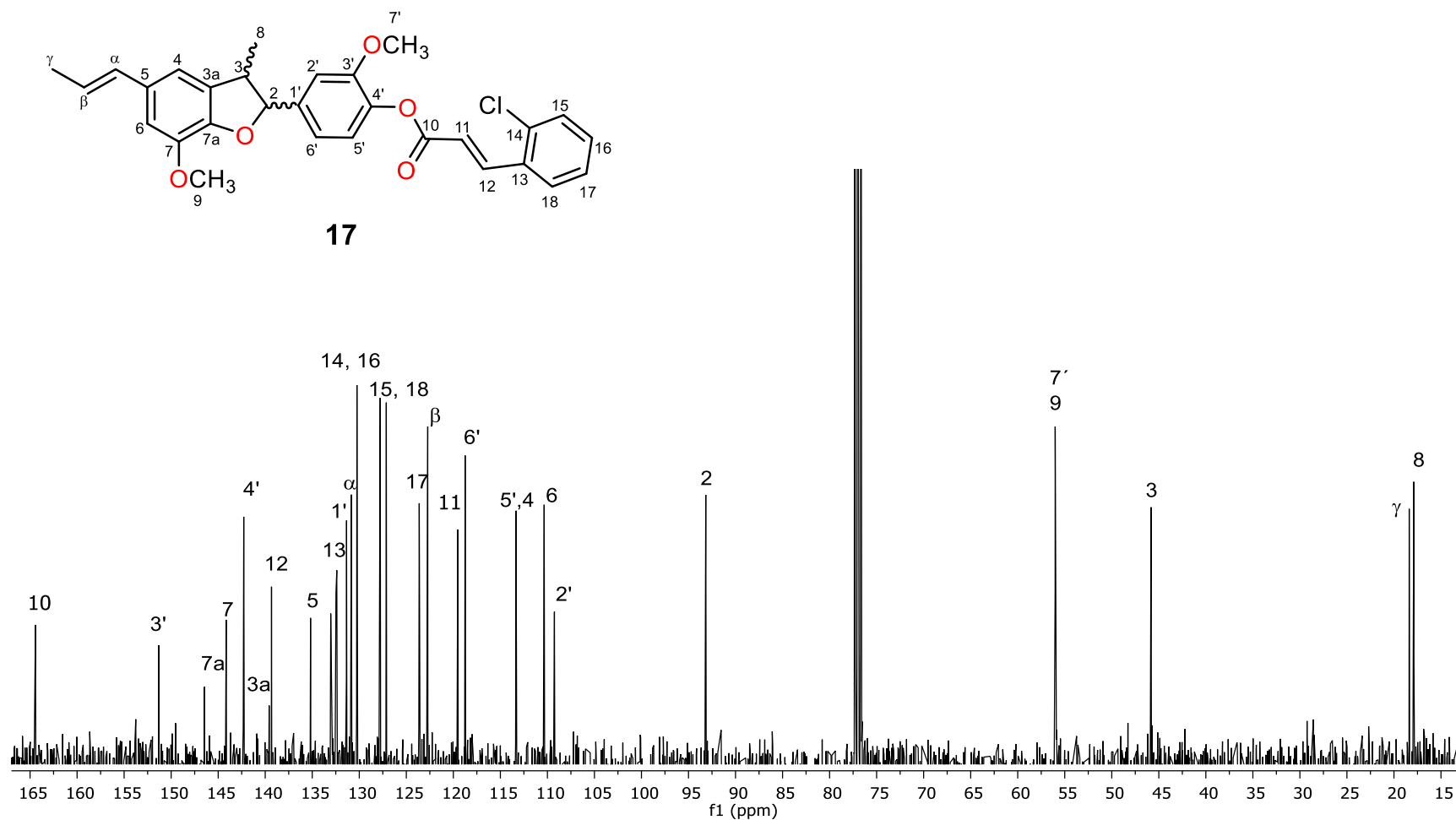
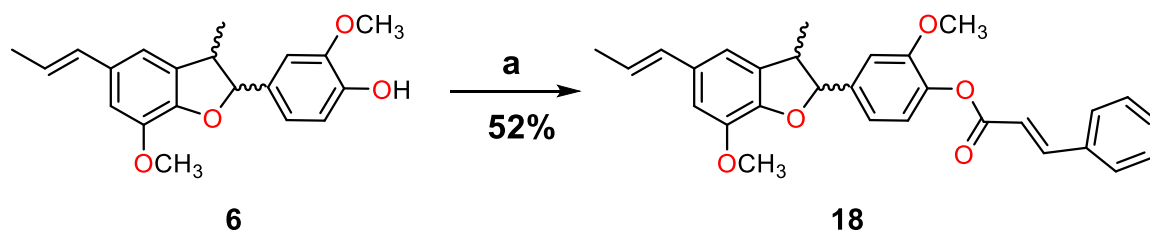


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**17**).

5.12.6 Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**18**)

El derivado **18** se preparó a partir de **6** utilizando como reactivo el cloruro de cinamoilo en presencia de piridina y en baño de vapor, se obtuvieron 22 mg de su derivado como un aceite denso amarillo y se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 18. Reactivos y condiciones: (a): Cloruro de cinamoilo, piridina, b.v., 4 h.

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 49), mostró nuevas señales del derivado, una señal múltiple en 8.28 ppm y en 6.67 ppm (dd, $J = 16.0, 0.7$ Hz) correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-12 y H-11 en un sistema AX, en 7.71 ppm una señal múltiple para H-16 y entre 7.06 y 7.45 ppm un conjunto de señales múltiples correspondientes a los hidrógenos H-14, H-14', H-15 y H-15' que integran para 4 hidrógenos, con la ausencia de la señal en 5.66 ppm del hidrógeno de hidroxilo. Las demás señales no mostraron cambios significativos con respecto a **5**.

Se observó en su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 50), la presencia alrededor de 151.3 ppm la señal que corresponde al carbono del carbonilo del éster C-10, en 146.7 ppm el carbono base de éster C-4', en 144.1 y 118.8 ppm los carbonos vinílicos C-12 y C-11. Finalmente en 134.3, 130.6, 128.9, 128.3 ppm las demás señales C-16, C-15, C-15', C-14 y C-14' respectivamente.

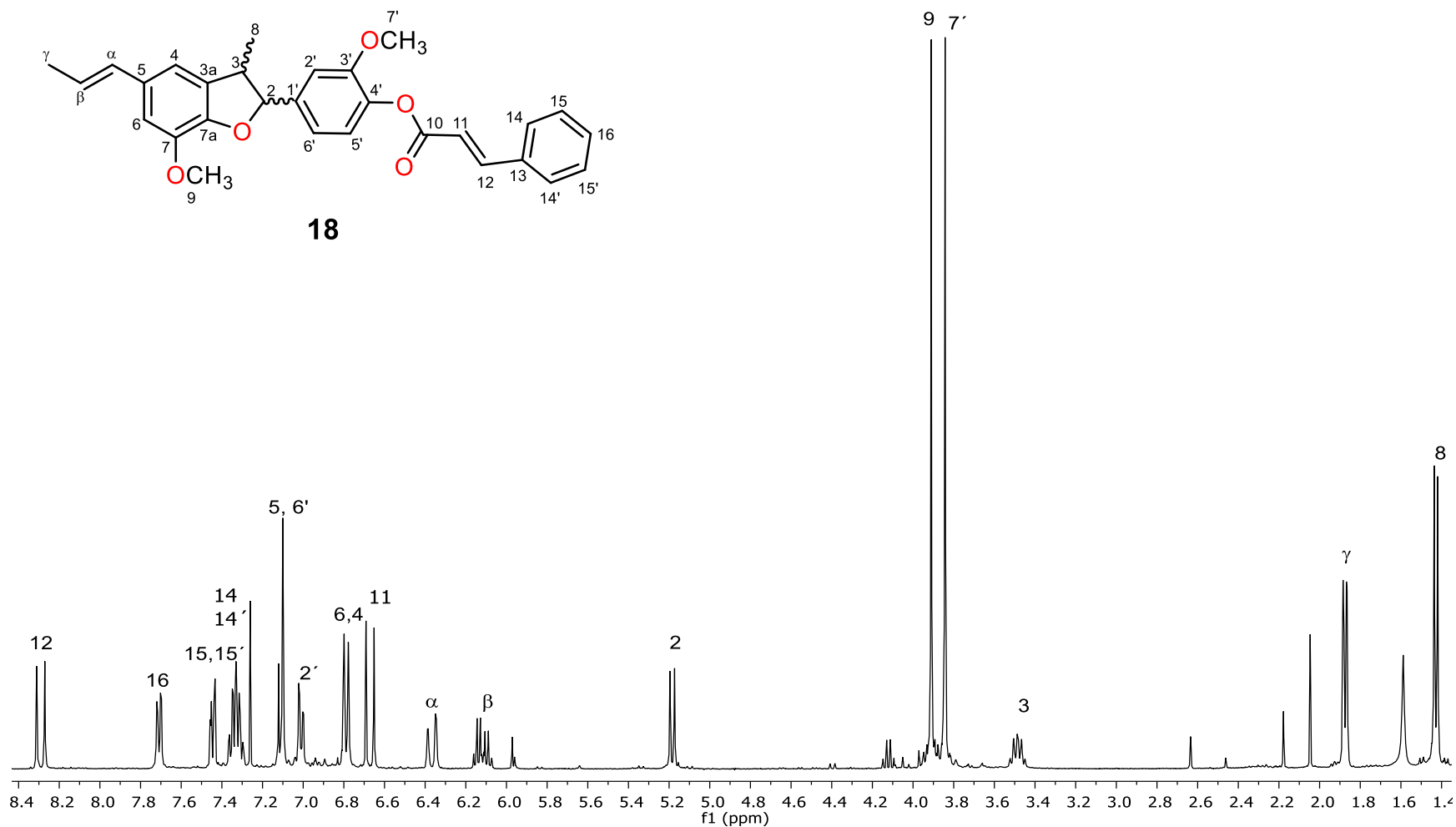


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**18**).

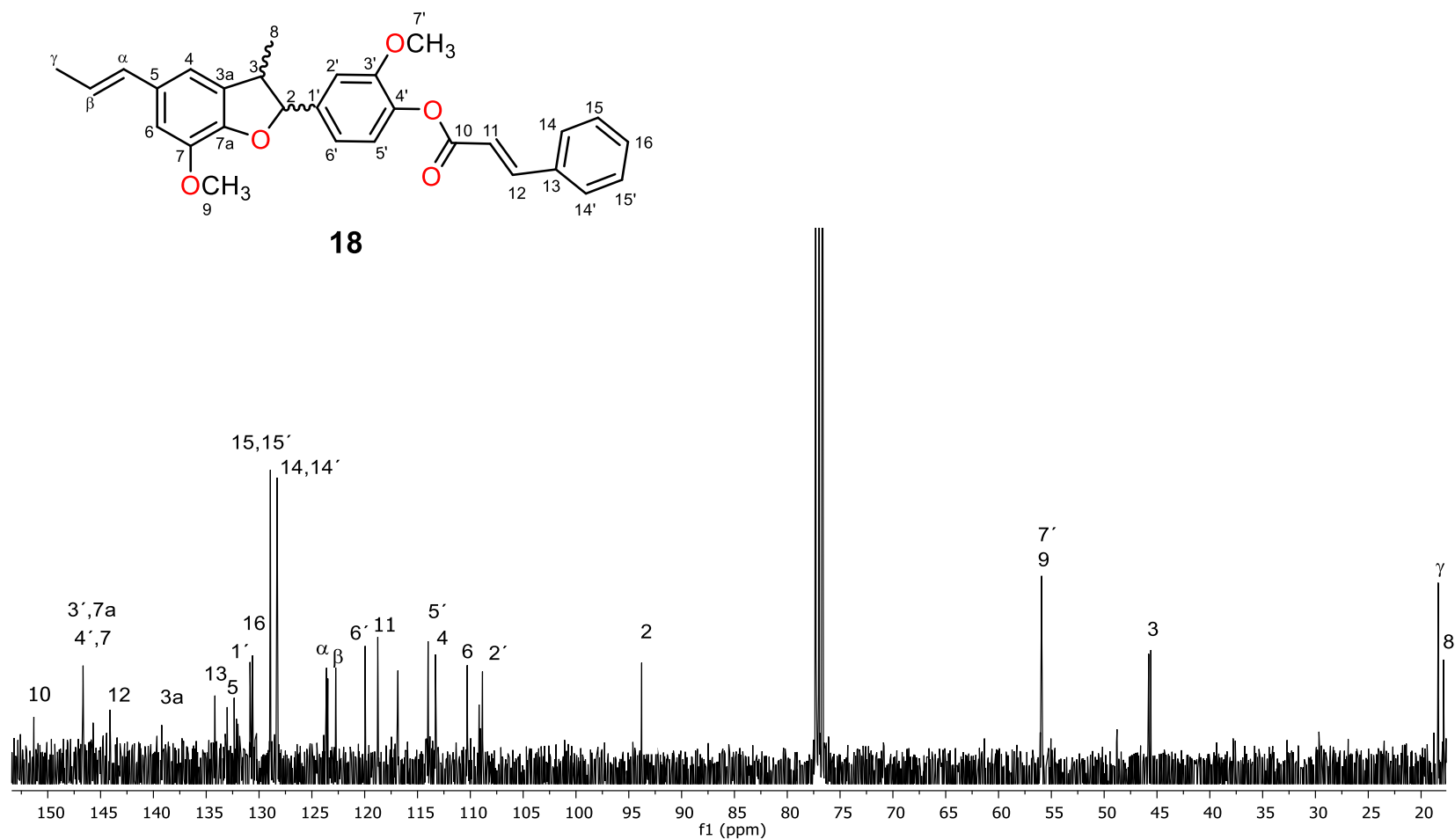


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**18**).

6. CONCLUSIÓN

De la especie *Aristolochia glossa* Pfeifer se aislaron los terpenos **1** y **2**, así como los compuestos de tipo neolignano **3-6**.

La obtención del derivado **8** involucró la activación del grupo carboxilo con CDI para generar el intermediario acil imidazol que por tratamiento con el alcohol de **5** generó el éster.

Así mismo, el tratamiento de los neolignanos **5** y **6** bajo diversas condiciones de reacción permitió la obtención de los ésteres **7**, **9-13** y **15-18**.

En base a los resultados experimentales obtenidos se observó que al incrementar el tiempo de reacción los rendimientos aumentaron para la mayoría de los derivados preparados, por lo que variaciones de este parámetro fueron determinantes para que empleando un mismo reactivo se pudieran obtener diferentes sustituciones como en los casos del eupomatenoid-7 (**5**) y la licarina-A (**6**). Además, de acuerdo a los porcentajes de rendimiento de las reacciones llevadas a cabo, se vio que **5** es más reactivo que **6**, ya que puede llegar a reaccionar con una diferencia de hasta el 22% de rendimiento, bajo las mismas condiciones; aunado a esto, **6** no presentó reacción con el ácido *p*-iodobenzoico mientras que **5** si lo hizo, obteniéndose el producto con un 56% de rendimiento. Por lo anterior se infiere que la diferencia de reactividad posiblemente se ve influenciada por la insaturación presente en la estructura de **6** entre el carbono C-2 y C-3.

Por lo que continuar con el estudio de la modificación de esta variable es importante para optimizar las condiciones de reacción, favorecer la formación de nuevos derivados de los neolignanos **3-6** y determinar los efectos de la diferencia en la reactividad.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Generalidades

Para las separaciones cromatográficas en columna abierta se utilizó como fase estacionaria sílica gel 60, de 230-400 mallas, y como fase móvil mezclas de disolventes orgánicos en orden ascendente de polaridad. La cromatografía en columna se monitoreo por cromatografía en placa fina, observándose bajo luz UV y reveladas con sulfato cérico amoniacal.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 400 MHz y de ^{13}C a 100 MHz se determinaron en un espectrómetro Varian Mercury Plus 400. Empleando como disolventes cloroformo (CDCl_3), metanol (CD_3OD) y como referencia tetrametilsilano (TMS).

7.2 Metodología para la obtención del β -sitosterol (1), estigmasterol (2), eupomatenoide-1 (3) y -7 (5), licarina-A (6) y -B (4)

La planta en estudio *Aristolochia glossa* Pfeifer se colectó en el municipio de Apatzingán Michoacán, secada bajo la sombra y separada la raíz y partes aéreas. Las hojas, tallos delgados y gruesos, así como la raíz se llevaron a maceración; mientras que algunos lotes también fueron sometidos a reflujo; en ambos métodos se utilizaron disolventes en orden ascendente de polaridad (hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol), tres veces con cada disolvente, se filtraron y se llevaron a sequedad en rotavapor. Posteriormente fueron disueltos en metanol y refrigerados a 4 °C para eliminar las grasas. El rendimiento de los extractos de diferentes colectas se describe en la Tabla 2.

Una vez obtenidos los extractos a diferentes polaridades se inició con la purificación. Las cromatografías de los extractos se realizaron mediante cromatografía en columna, colectando fracciones de 100 mL.

7.2.1 Análisis del extracto hexánico de tallos gruesos

En la búsqueda de metabolitos se utilizaron 500 mg (0.2% de rendimiento) del extracto de hexano de tallos gruesos y de las fracciones eluidas con una polaridad 49:1 de hex:AcOEt se obtuvo 4.1 mg (0.001%) de una mezcla de esteroides identificados como β -sitosterol (1) y estigmasterol (2) en forma de cristales transparentes.

7.2.2 Análisis del extracto de AcOEt de tallos gruesos

Continuando con la búsqueda de metabolitos secundarios se analizó el extracto de AcOEt de tallos gruesos obtenido por reflujo, del cual se obtuvieron 29 g (6% de rendimiento).

En las fracciones eluídas con una polaridad 49:1 de hexano:AcOEt se obtuvieron 95.8 mg (0.4%) del compuesto identificado como eupomatenoide-1 (**3**) como cristales transparentes. En 97:3 de hexano:AcOEt se obtuvo 130 mg (0.5%) de la licarina-B (**4**) como un sólido amorfo blanco y de las fracciones 19:1 de hexano:AcOEt se obtuvo 0.524 mg (1.94%) de licarina-A (**6**) en forma de sólido amorfo color rosa y 1130 mg (4%) del compuesto eupomatenoide-7 (**5**) como un sólido de color marrón.

7.2.3 Análisis del extracto de MeOH de tallos gruesos

Se analizó el extracto de MeOH de tallos gruesos obtenido por reflujo del cual se obtuvieron 27 g (5% de rendimiento). Del cual se pudieron aislar de las fracciones eluídas con una polaridad de 19:1 de hexano:AcOEt se obtuvieron 8.0 mg (0.03%) del eupomatenoide-1 (**3**) y 10 mg (0.04%) de licarina-B (**4**) ambos en forma de un sólido amorfo; en la polaridad 9:1 de hexano:AcOEt se obtuvo 100 mg (0.4%) de eupomatenoide-7 (**5**) como un sólido de color marrón y obtuvo 80 mg (0.3%) de la licarina-A (**6**) en forma de un sólido amorfo amarillo.

7.2.4 Análisis del extracto de CH₂Cl₂ de hojas

Siguiendo con la búsqueda de metabolitos secundarios se analizó el extracto de CH₂Cl₂ de hojas del cual se obtuvieron 2.5 g (2% de rendimiento). De las fracciones eluídas con una polaridad 19:1 de hexano:AcOEt se obtuvo 30 mg (1%) de la licarina-B (**4**), y 26 mg (1%) de una mezcla de β -sitosterol (**1**) y estimasterol (**2**) en forma de cristales transparentes.

7.2.5 Análisis del extracto de AcOEt de hojas y tallos delgados

Del extracto de AcOEt de hojas y tallos delgados se obtuvo 3.2 g (2% de rendimiento), aislando de éste solo 24 mg (0.8%) de β -sitosterol (**1**) con la polaridad 97:3 de hexano:AcOEt.

7.2.6 Análisis del extracto de hexano de hojas

Del extracto hexánico de hojas del cual se obtuvo 0.92 g (0.5% de rendimiento) se purificó y se obtuvo 15 mg (2%) de β -sitosterol (**1**) con la polaridad 49:1 de hexano:AcOEt.

7.3. Metodología general de preparación de ésteres mediante acetilación

Los acetatos de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**7**) y de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihydrobenzofuran-2-il)fenilo (**13**) se prepararon haciendo reaccionar al eupomatenoide-7 (**5**) y licarina-A (**6**) respectivamente con 3 equivalentes de anhídrido acético y 1 ml de piridina en baño de vapor durante 2 horas. Una vez transcurrido el tiempo, la reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución de HCl al 10%, solución saturada de NaHCO₃ y agua destilada, secando posteriormente con Na₂SO₄ anhidro y concentrando a presión reducida.

7.4. Metodología general de preparación de ésteres utilizando CDI

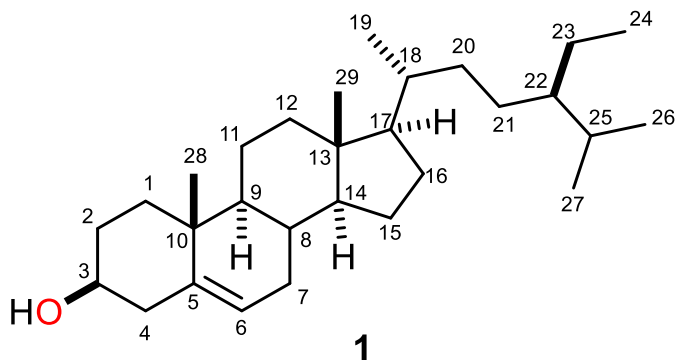
La preparación de los derivados se inició con la activación del grupo carboxilo del ácido *p*-iodobenzoico con CDI; utilizando 2 equivalentes de ambos para generar el intermediario acil imidazol, con THF seco como disolvente y colocando la reacción durante de 12 horas en baño ultrasónico. Transcurrido este tiempo se adicionó la materia prima 0.03 g (**5** o **6**) de interés permaneciendo en el baño ultrasónico de 24 a 48 horas más; una vez completado el tiempo, la reacción se extrajo con acetato de etilo.

7.5. Metodología general de preparación de ésteres utilizando cinamatos

En un matraz se colocaron 0.03 g de materia prima eupomatenoide-7 (**5**) o licarina-A (**6**) y se disolvieron en 1 mL de piridina y se les adicionaron 3 equivalentes de los diferentes cloruros de cinamoilo. Se dejó reaccionar por 2 y 4 horas en baño de vapor. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se vertió sobre hielo en embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl al 10%, solución saturada de NaHCO₃ y agua destilada; posteriormente se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

7.6. Datos físicos y espectroscópicos

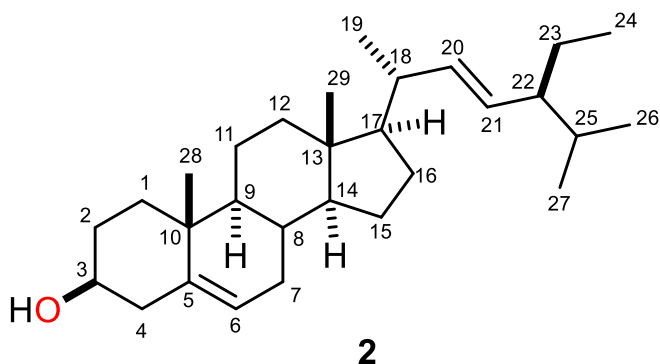
7.6.1. β -sitosterol (1)



Cristales transparentes con p.f de.136-138 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.36 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-6), 3.50 (1H, m, H- 3), 1.00 (3H, s, H-28), 0.92 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-19), 0.84 (3H, d, $J = 2.8$ Hz H-27), 0.82 (3H, d, $J = 2.0$ Hz, H-26), 0.68 (3H, s, H-29).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 140.7 (C-5), 121.7 (C-6), 71.8 (C-3), 56.7 (C- 14), 55.9 (C-17), 50.1 (C-9), 45.8 (C-22), 42.2 (C- 4), 42.2 (C-13),39.7 (C-12), 37.2 (C-1), 36.5 (C-10), 36.3 (C-18), 34.2 (C-20), 33.8 (C-2), 31.8 (C-7 y C-8), 29.6 (C-25), 29.1 (C-16), 24.3 (C-15), 26.3 (C-21), 23.3 (C-23), 21.1 (C-11), 20.0 (C-26), 19.8 (C-27), 19.2 (C-19), 18.9 (C-28), 11.9 (C-24), 11.8 (C-29).

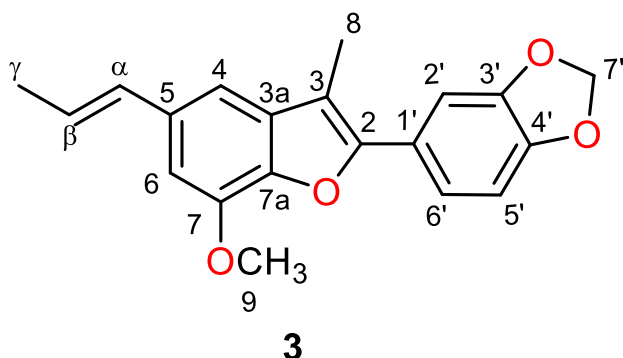
7.6.2. Estigmasterol (2)



Cristales transparentes. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.36 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-6), 5.15 (1H, dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, H-21), 5.05 (1H, dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, H-20), 3.50 (1H, m, H-3), 1.02 (3H, s, H-19), 1.00 (3H, s, H-28), 0.85 (3H, d, $J = 2.8$ Hz H-26), 0.80 (3H, d, $J = 2.0$ Hz, H-27), 0.70 (3H, s, H-29).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 140.7 (C-5), 138.3 (C-20) 129.2 (C.21), 121.7 (C-6), 71.8 (C- 3), 56.7 (C-14), 55.9 (C-17), 50.1 (C-9), 45.8 (C-22), 42.2 (C-4), 42.2 (C- 13), 40.5 (C-18), 39.7 (C-12), 37.2 (C-1), 36.5 (C-10), 33.8 (C-2), 31.8 (C-7 y C-8), 29.6 (C-25), 29.1 (C-16), 25.9 (C- 23), 24.3 (C-15), 21.1 (C-11), 20.0 (C-26), 19.8 (C-27), 19.2 (C-19), 18.9 (C-28), 11.9 (C-24), 11.8 (C-29).

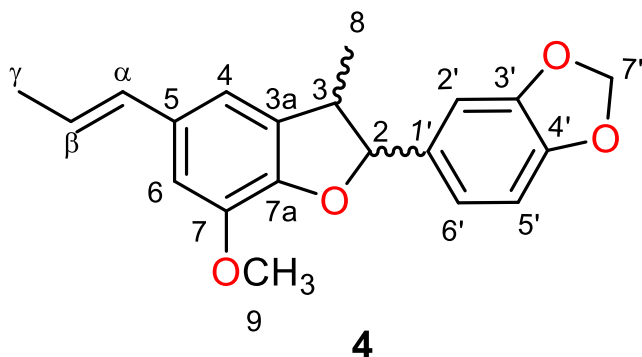
7.6.3. Eupomatenoide-1 (3)



Sólido blanco con p.f de 154-157 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (2H, dq, $J = 3.4, 1.7$ Hz, H-2' y H-6'), 7.02 (d, $J = 1.4$ Hz, H-4), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, H-5'), 6.82 (d, $J = 1.5$ Hz, H-6), 4.3 (m, H- α), 6.21 (dq, $J = 15.7, 6.6$ Hz, H- β), 6.00 (2H, s, H-7'), 4.03 (3H, s, H-9), 2.39 (3H, s, H-8), 1.90 (3H, dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 151.1 (C-2), 147.8 (C-3'), 147.4 (C-4'), 144.8 (C-7), 142.1 (C-7a), 133.6 (C-5), 132.9 (C-3a), 131.4 (C- α), 125.3 (C-1'), 124.4 (C- β), 120.9 (C-6'), 110.5 (C-3), 109.1 (C-4), 108.5 (C-5'), 107.3 (C-2'), 104.6 (C-6), 101.2 (C-7'), 56.1 (C-9), 18.4 (C- γ), 9.6 (C-8).

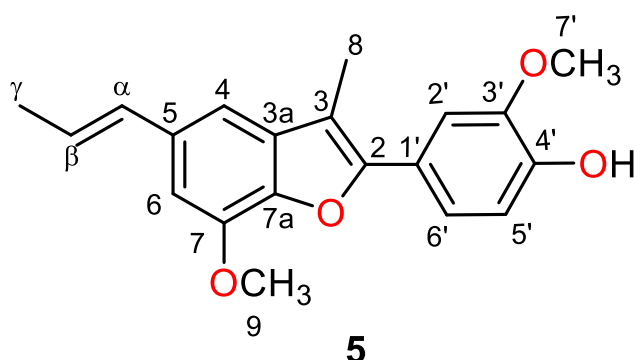
7.6.4. Licarina-B (4)



Sólido blanco. p.f.: 85-87°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89 (3H, m, H-2', H-5' y 6'), 6.75 (2H, m, H-6 y H-4), 6.35 (d, $J = 15.7$ Hz, H- α), 6.10 (m, H- β), 5.95 (2H, s, H-7'), 5.09 (d, $J = 9.0$ Hz, H-2), 3.89 (3H, s, H-9), 2.35 (3H, s, H-8), 1.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H- γ), 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-8).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 147.9 (C-3'), 147.6 (C-4'), 146.5 (C-7a), 144.1 (C-7), 134.3 (C-1'), 133.0 (C-3a), 132.2 (C-5), 130.9 (C- α), 123.5 (C- β), 120.2 (C-6'), 113.3 (C-4), 109.2 (C-6), 108.0 (C-5'), 106.8 (C-2'), 101.1 (C-7'), 93.4 (C-2), 55.9 (C-9), 45.7 (C-3), 18.4 (C-8), 17.85 (C- γ).

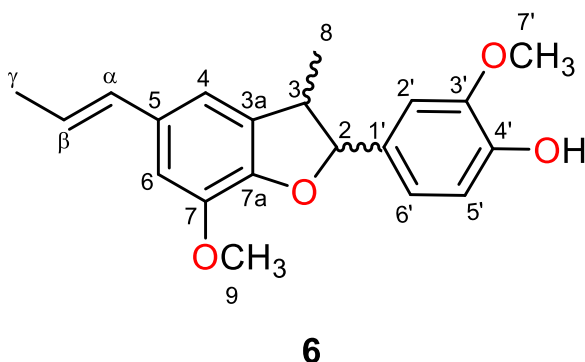
7.6.5. Eupomatenoide-7 (5)



Sólido color marrón. p.f.: 102-105 °C.
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (2H, m, H-2' y H-6'), 7.01 (2H, m, H-4 y H-5'), 6.82 (d, $J = 1.4$ Hz, H-6), 6.48 (dt, $J = 15.7, 1.7$ Hz, H- α), 6.22 (dq, $J = 15.7, 6.6$ Hz, H- β), 5.78 (s, OH-4'), 4.03 (3H, s, H-9), 3.96 (3H, s, H-7'), 2.40 (3H, s, H-8), 1.90 (3H, dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 151.4 (C-2), 146.6 (C-3'), 145.7 (C-4'), 144.8 (C-7), 142.1 (C-7a), 133.6 (C-5), 133.0 (C- α), 131.4 (C-3a), 124.3 (C- β), 123.6 (C-1'), 120.6 (C-6'), 114.4 (C-5'), 110.4 (C-3), 109.4 (C-4), 109.1 (C-2'), 104.3 (C-6), 56.1 (C-7'), 55.9 (C-9), 18.4 (C- γ), 9.6 (C-8).

7.6.6. Licarina-A (6)

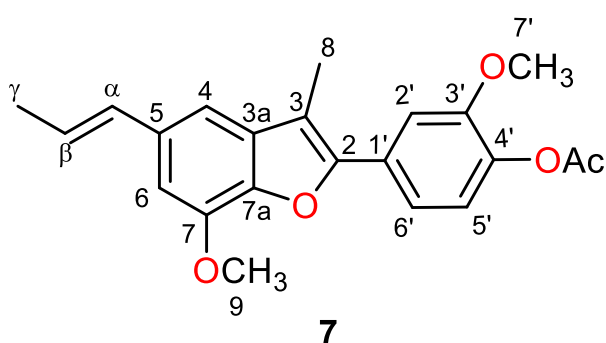


Sólido amorfo color rosa. p.f.: 130-132°C.
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6.97 (s, H-2'), 6.89 (2H, d, $J = 1.76$ Hz, H-5' y H-6'), 6.78 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-6 y H-4), 6.36 (dd, $J = 15.7, 2.0$ Hz, H- α), 6.11 (dq, $J = 15.6, 6.6$ Hz, H- β), 5.66 (s, OH-4'), 5.10 (d, $J = 9.5$ Hz, H-2), 3.88 (6H, d, $J = 8.1$ Hz, H-9 y H-7'), 3.44 (dt, $J = 13.6, 6.9$ Hz, H-3), 1.87 (3H, dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, H- γ), 1.37 (3H, d, $J = 6.8$ Hz,

H-8).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 146.6 (C-3'), 146.5 (C-7a), 145.7 (C-4'), 144.1 (C-7), 133.2 (C-3a), 132.2 (C-5), 132.0 (C-1'), 130.9 (C- α), 123.5 (C- β), 119.9 (C-6'), 114.0 (C-5'), 113.3 (C-4), 109.2 (C-6), 109.1 (C-6), 108.8 (C-2'), 93.8 (C-2), 55.9 (C-9), 55.8 (C-7'), 45.7 (C-3), 18.4 (C-8), 17.5 (C- γ).

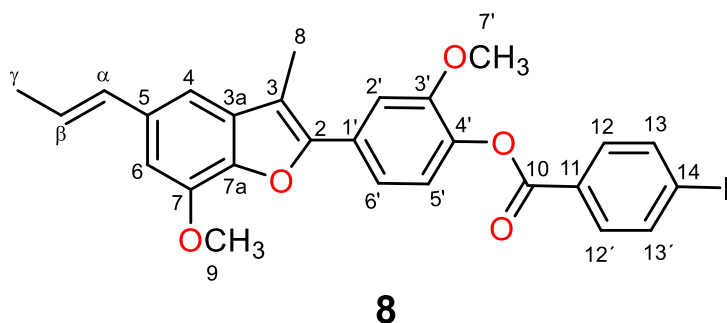
7.6.7. Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**7**)



Sólido blanco con p.f de 108-110°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J = 1.9$ Hz, H-2'), 7.36 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H-6'), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, H-4), 7.06 (d, $J = 1.5$ Hz, H-5'), 6.85 (d, $J = 1.4$ Hz, H-6), 6.50 (dd, $J = 15.7, 1.8$ Hz, H- α), 6.23 (dq, $J = 15.6, 6.6$ Hz, H- β), 4.04 (3H, s, H-9), 3.93 (3H, s, H-7'), 2.44 (3H, s, H-8), 2.34 (3H, s, AcO), 1.91 (3H, dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168.0 (C-AcO), 151.2 (C-2), 150.6 (C-3'), 144.9 (C-4'), 142.3 (C-7), 139.4 (C-7a), 133.8 (C-5), 131.4 (C- α), 130.1 (C-3a), 124.6 (C- β y C-1'), 122.8 (C-6'), 119.5 (C-5'), 111.9 (C-3), 110.9 (C-4), 109.3 (C-2'), 104.8 (C-6), 56.1 (C-7' y C-9), 20.7 (Me-AcO), 18.4 (C- γ), 9.7 (C-8).

7.6.8. *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**8**)

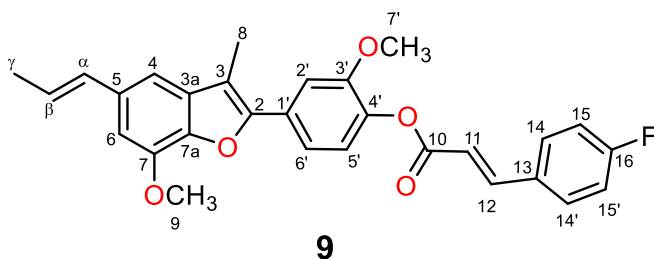


Sólido blanco con p.f de 111-113°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (4H, d, $J = 13.2$ Hz, H-12, H-12', H-13 y H-13'), 7.43 (2H, d, $J = 15.7$ Hz, H-2 y H-6'), 7.24 (2H, m, H-4 y H-5), 6.89 (s, H-6), 6.50 (m, H- α), 6.25 (m, H- β), 4.05 (3H, s, H-9), 3.91 (3H, s,

H-7'), 2.46 (3H, s, H-8), 1.92 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 164.3 (C-10), 151.3 (C-2), 150.3 (C-3'), 144.9 (C-4'), 142.4 (C-7a), 139.4 (C-7), 139.4 (C-12 y C-12'), 133.8 (C-11), 133.0 (C-5), 131.8 (C-13 y C-13'), 131.4 (C- α), 130.5 (C-3a), 128.7 (C- β), 124.6 (C-1'), 122.9 (6'), 119.5 (C-5'), 111.9 (C-3), 110.9 (C-4), 109.3 (C-2'), 104.8 (C-6), 101.5 (C-14), 56.1 (C-7' y C-9), 18.5 (C- γ), 9.7 (C-8).

7.6.9. *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**9**)

**9**

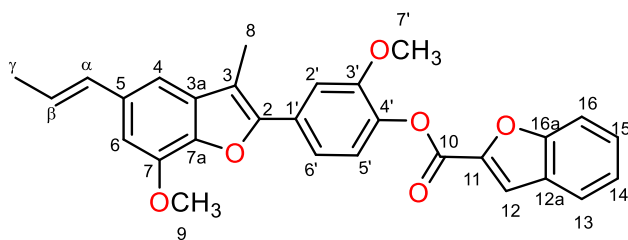
Sólido blanco con un p.f de 116-118°C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 16.0$ Hz, H-12), 7.60 (2H, d, $J = 14.1$ Hz, H-14 y H-14'), 7.45 (s, H-2'), 7.40 (m, H-6'), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-15 y H-15'), 7.10 (2H, s, m, H-4 y H-5')

6.86 (s, H-6), 6.62 (d, $J = 16.0$ Hz, H-11), 6.50 (d, $J = 17.3$ Hz, H- α), 6.22 (m, H- β), 4.05 (3H, s, H-9), 3.94 (3H, s, H-7'), 2.46 (3H, s, H-8), 1.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 165.4 (C-10), 164.8 (C-16), 151.3 (C-2), 150.3 (C-3' y C-12), 144.9 (C-4'), 142.4 (C-7a), 139.4 (C-7), 133.8 (C-5), 132.8 (C- α), 132.4 (C-3a), 130.6 (C-14 y C-14'), 130.2 (C-13), 124.6 (C- β), 122.9 (C-1'), 119.5 (6'), 116.7 (C-11), 116.5 (C-15 y C-15'), 111.9 (C-5'), 110.9 (C-3), 109.3 (C-4 y C-2'), 104.8 (C-6), 101.5 (C-14), 56.1 (C-7' y C-9), 18.5 (C- γ), 9.7 (C-8).

7.6.10. Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**10**)

**10**

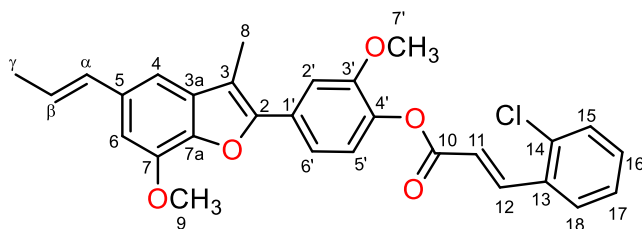
Sólido blanco con p.f de 105-107°C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77, (2H, m, H-12 y H-13), 7.66 (m, H-16), 7.50 (m, H-15), 7.42 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H-14), 7.38 (m, H-15), 7.28 (2H, m, H-2' y H-6'), 7.08 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, H-4 y H-5'), 6.87 (d, $J = 1.4$ Hz, H-6), 6.51 (dd,

$J = 15.6, 1.9$ Hz, H- α), 6.25 (m, H- β), 4.05 (3H, s, H-9), 3.94 (3H, s, H-7'), 2.46 (3H, s, H-8), 1.92 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.1 (C-10), 151.3 (C-16a), 150.5 (C-2), 144.9 (C-3'), 144.5 (C-4'), 142.3 (C-11), 133.8 (C-7), 132.8 (C-7a), 131.3 (C-5 y C- α), 130.5 (C-3a), 128.1 (C-15), 124.6 (C-13), 123.9 (C-14), 122.9 (C- β), 120.8 (C-1'), 119.5 (C-6'), 115.6 (C-16), 112.6 (C-5' y C-12), 112.1 (C-12a), 110.9 (C-3), 109.3 (C-4 y C-2'), 104.8 (C-6), 56.1 (C-7' y C-9), 18.5 (C- γ), 9.7 (C-8).

7.6.11. *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**11**)

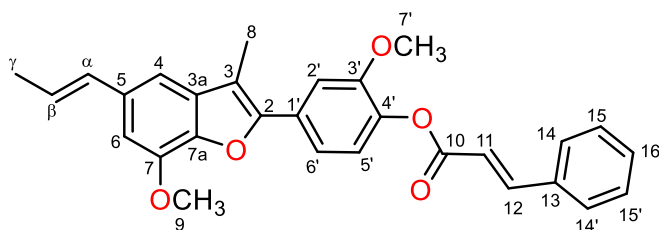
**11**

Sólido blanco con p.f de 108-109°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J = 16.0$ Hz, H-12), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, H-16), 7.44 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-15 y H-18), 7.38 (s, H-17), 7.33 (2H, m, H-2' y H-6'), 7.20 (s, H-4), 7.07 (s, H-5'), 6.85 (s, H-6), 6.69 (d, $J = 16.0$

Hz, H-11), 6.50 (d, $J = 15.7$ Hz, H- α), 6.26 (m, H- β), 4.04 (3H, s, H-9), 3.94 (3H, s, H-7'), 2.45 (3H, s, H-8), 1.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 164.4 (C-10), 151.3 (C-2), 150.6 (C-3'), 144.9 (C-4'), 142.4 (C-7 y C-7a), 139.4 (C-12), 135.2 (C-5), 133.8 (C-13), 132.9 (C-14), 131.4 (C- α), 130.3 (C-16), 127.8 (C-3a), 127.1 (C-15 y C-17), 124.5 (C-18), 122.9 (C- β y C-1'), 119.5 (C-6' y C-11), 111.9 (C-5'), 110.9 (C-3), 109.3 (C-4 y C-2'), 104.8 (C-6), 56.1 (C-7' y C-9), 18.4 (C- γ), 9.7 (C-8).

7.6.12. Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]benzofuran-2-il)fenilo (**12**)

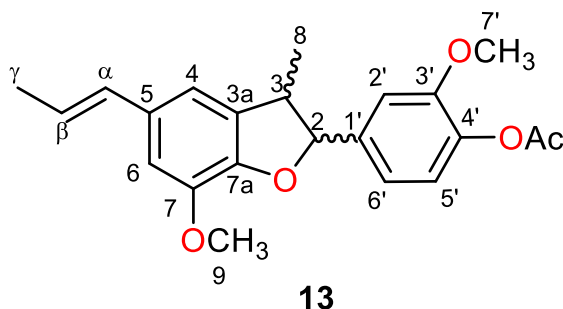
**12**

Sólido blanco amorfo con p.f de 100-103°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J = 16.0$ Hz, H-12), 7.71 (2H, dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, H-14 y H-14'), 7.39 (3H, m, H-16, H-15 y H-15'), 7.23 (2H, m, H-2' y H-6'), 7.06 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, H-4 y H-5'), 6.85 (s, H-6), 6.69 (d, $J =$

16.0 Hz, H-11), 6.50 (dd, $J = 15.8, 2.1$ Hz, H- α), 6.24 (m, H- β), 4.04 (3H, s, H-9), 3.94 (3H, s, H-7'), 2.45 (3H, s, H-8), 1.91 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H- γ).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 160.2 (C-10), 151.4 (C-2), 151.3 (C-3'), 146.8 (C-7), 146.5 (C-7a), 144.8 (C-12), 142.3 (C-4'), 134.2 (C-5), 133.8 (C-13), 133.7 (C- α), 133.0 (C-3a), 131.4 (C-15 y C-15'), 128.9 (C-14 y C-14'), 124.4 (C- β) 122.9 (C-1'), 120.6 (C-6'), 116.9 (C-11), 114.3 (C-5'), 110.9 (C-3), 109.4 (C-4 y C-2'), 104.8 (C-6), 56.1 (C-7' y C-9), 18.4 (C- γ), 9.7 (C-8).

7.6.13. Acetato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (13)

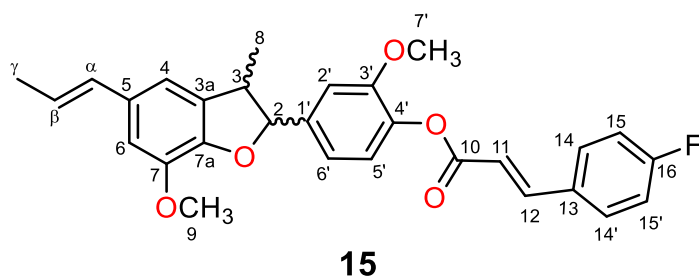


Miel amarilla. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 7.99 (2H, m, H-5 y H-6'), 6.78 (2H, dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, H-6 y H-4), 6.36 (dd, $J = 15.7, 1.8$ Hz, H- α), 6.23 (dq, $J = 15.6, 6.6$ Hz, H- β), 5.16 (d, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.90 (3H, s, H-9), 3.82 (3H, s, H-7'), 3.46 (q, $J = 7.0$ Hz, H-3), 2.31 (3H, s, AcO), 1.87 (3H, dd,

$J = 6.6, 1.7$ Hz, H- γ), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-8).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (C-AcO), 151.2 (C-3'), 146.5 (C-7a), 144.3 (C-4'), 139.6 (C-3a), 139.3 (C-1'), 133.0 (C-7), 132.4 (C-5), 130.8 (C- α), 123.6 (C- β), 122.6 (6'), 118.7 (C-5'), 113.3 (C-4), 110.3 (C-6), 109.3 (C-2'), 93.1 (C-2), 55.9 (C-7' y C-9), 45.8 (C-3), 20.7 (Me-AcO), 18.4 (C- γ), 17.9 (C-8).

7.6.14. *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (15)

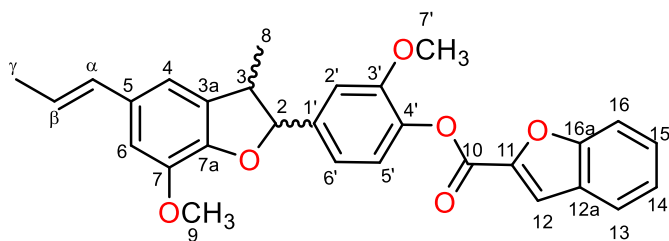


Miel amarilla. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J = 16.0$ Hz, H-12), 7.58 (2H, m, H-15 y H-15'), 7.09 (4H, m, H-14 y H-14', H-5' y H-6'), 7.00 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H-2'), 6.79 (2H, dd, $J = 8.9, 1.4$ Hz, H-6 y H-4), 6.59 (d, $J = 16.0$ Hz, H-11),

6.36 (dq, $J = 15.7, 1.6$ Hz, H- α), 6.12 (m, H- β), 5.18 (d, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.91 (3H, s, H-9), 3.84 (3H, s, H-7'), 3.48 (m, H-3), 1.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H- γ), 1.41 (3H, s, H-8).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 165.3 (C-10), 164.8 (C-16), 151.3 (C-3'), 146.4 (C-7a), 145.3 (C-7 y C-12), 144.3 (C-4'), 139.6 (C-3a), 139.1 (C-5), 132.9 (C- α), 132.5 (C-1'), 130.9 (C-13), 130.3 (C-14 y C-14'), 123.9 (C- β), 122.8 (C-6'), 118.7 (C-5'), 116.3 (C-15 y C-15'), 116.0 (C-11), 113.4 (C-4), 110.5 (C-6), 109.5 (C-2'), 93.2 (C-2), 55.8 (C-7' y C-9), 45.7 (C-3), 18.3 (C- γ), 17.7 (C-8).

7.6.15. Benzofuran-2-carboxilato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (16)

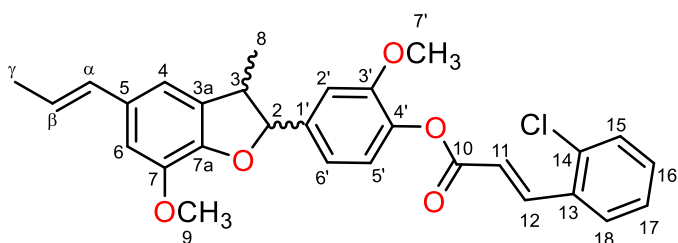
**16**

Miel amarilla. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74, (2H, m, H-12 y H-13), 7.63 (m, H-14), 7.49 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.3$ Hz, H-15), 7.34 (m, H-16), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, H-6'), 7.03 (dd, $J = 15.7, 1.9$ Hz, H-2'), 6.80 (m, H-6 y H-4), 6.37

(dd, $J = 15.7, 1.9$ Hz, H- α), 6.12 (m, H- β), 5.20 (d, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.91 (3H, s, H-9), 3.84 (3H, s, H-7'), 3.49 (dq, $J = 9.5, 6.9$ Hz, H-3), 1.87 (3H, dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, H- γ), 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-8).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 157.3 (C-10), 156.0 (C-16a), 151.3 (C-11), 146.4 (C-3'), 144.6 (C-7a), 144.2 (C-4'), 139.8 (C-7), 139.0 (C-3a), 133.1 (C-5), 132.5 (C-1'), 130.9 (C- α), 128.1 (C-15), 126.9 (C-12a), 123.8 (C- β), 120.8 (C-1'), 123.5 (C-14), 122.6 (6'), 118.6 (C-13), 115.5 (C-5'), 113.2 (C-16), 112.4 (C-12), 110.3 (C-6), 109.2 (C-2'), 93.1 (C-2), 55.9 (C-7' y C-9), 45.8 (C-3), 18.4 (C- γ), 17.9 (C-8).

7.6.16. *o*-clorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (17)

**17**

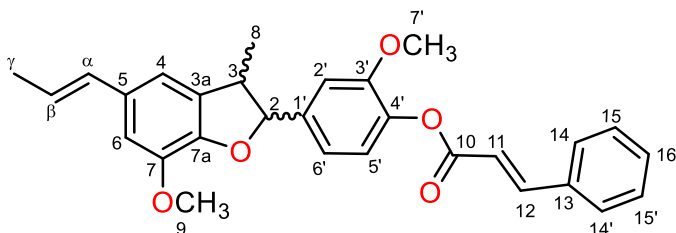
Miel amarilla. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (m, H-12), 7.71 (m, H-15), 7.45 (m, H-16), 7.33 (m, H-18 y H-17), 7.11 (2H, m, H-5 y H-6'), 7.01 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, H-2'), 6.79 (2H, m, H-6 y H-4), 6.6 (dd, $J = 16.0, 0.7$ Hz, H-11), 6.37 (dd, $J = 15.7, 1.8$ Hz,

H- α), 6.26 (m, H- β), 5.18 (d, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.91 (3H, s, H-9), 3.44 (3H, s, H-7'), 3.49 (m, H-3), 1.87 (3H, dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, H- γ), 1.43 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-8).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 164.4 (C-10), 151.3 (C-3'), 146.5 (C-7a), 145.3 (C-7), 142.3 (C-4'), 139.8 (C-3a), 139.4 (C-12), 135.3 (C-5), 132.4 (C-13), 131.4 (C-1'), 130.8 (C- α), 130.4 (C-14 y C-16), 127.9 (C-15), 127.1 (C-18), 123.6 (C-17), 122.8 (C- β), 119.5 (C-11), 118.9 (C-

6'), 113.3 (C-5' y C-4), 110.3 (C-6), 109.5 (C-2'), 93.1 (C-2), 56.0 (C-7' y C-9), 45.7 (C-3), 18.4 (C-γ), 17.8 (C-8).

7.6.17. Cinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**18**)



18

Miel amarilla. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (m, H-12), 7.71 (m, H-16), 7.45 (2H, m, H-15 y H-15'), 7.33 (2H, m, H-14 y H-14'), 7.1 (2H, m, H-5 y H-6'), 7.01 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, H-2'), 6.79 (2H, m, H-6 y H-4), 6.67 (dd, $J = 16.0, 0.7$ Hz, H-11), 6.37 (dd, $J =$

15.7, 1.8 Hz, H- α), 6.37 (m, H- β), 5.18 (d, $J = 9.1$ Hz, H-2), 3.91 (3H, s, H-9), 3.84 (3H, s, H-7'), 3.49 (m, H-3), 1.87 (3H, dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, H- γ), 1.43 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-8).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 151.3 (C-10), 146.7 (C-4'), 146.6 (C-3' y C-7a), 145.7 (C-7), 144.1 (C-12), 139.2 (C-3a), 134.1 (C-13), 133.0 (C-5), 130.8 (C-1'), 130.6 (16), 128.9 (C-15 y 15'), 128.3 (C-14 y 14'), 123.6 (C- α), 122.7 (C- β), 119.1 (C-6), 118.7 (C-11), 113.9 (C-5'), 113.3 (C-4), 110.3 (C-6), 108.8 (C-2'), 93.8 (C-2), 55.9 (C-7' y C-9), 45.6 (C-3), 18.4 (C- γ), 17.8 (C-8).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Azcon, B., and Talon, M. **1993**. *Fisiología y Bioquímica Vegetal*. Madrid: Interamericana.
2. Ringuelet, J., and Viña, S. **2013**. *Productos naturales vegetales*. Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN). Primera edición.p.263.
3. Geraldo, A. **2009**. Estudio fitoquímico de *Aristolochia esperanzae* Kuntze (Aristolochiaceae). Universidad Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 443ª. p. 18.
4. Bandoni, A., Dellacasa, E., and Ringuelet, J. **2006**. *Química y Aplicaciones de los Productos del Bosque*. Capítulo III en: Leigue, L. (ed.). Biomasa Forestal: CYTED.
5. Ávalos, A., and Pérez, E. **2009**. *Metabolismo secundario de plantas*. Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal, 2 (3). p. 119-145.
6. Kamita, S., and Kang, K. **2017**. *Genetically Modified Baculoviruses for Pest Insect Control*. En: Gilbert LI, Iatrou K, Gill SS. *Comprehensive Molecular Insect Science*. Elsevier. Vol. 6.
7. Berli, F., Moreno, D., Piccolo, P., et al., **2010**. *Abscisic acid is involved in the response of grape (Vitis vinifera L.) cv.Malbec leaf Tissues to ultraviolet-B radiation by enhancing ultraviolet – absorbing compounds, antioxidant enzymes and membrane sterols*. Plant cell Environ. Vol. 33(1). p.1-10.
8. Overview, P., Manila, B., Niraj, T., et al. **2015**. *Secondary Metabolites of Plants and their Role*. Current Trends in Biotechnology and Pharmacy Vol. 9 (3). p. 293-304.
9. Hartmann, T. **2004**. *Plant-derived secondary metabolites as defensive chemicals in herbivorous insects*. A case study in chemical ecology. Planta. Vol.219. p. 1-4.
10. Wuyts, N., De Waele, D., and Swennen, R. **2006**. *Extraction and partial characterization of polyphenol oxidase from banana (Musa acuminata grandr naine) roots*. Plant Physiol Biochem. Vol. 44. p. 308-314.
11. Lake, J., Field, K., Davey, M., et al. **2009**. *Metabolomic and physiological responses reveal multiphasic acclimation of Arabidopsis thaliana to chronic UV radiation*. Plant cell Environ. Vol. 32(10). p. 1377-1389.
12. Crosby, G. **2005**. *Lignans in food and nutrition*. Food Technology. Vol. 59 (5). p. 32-35.
13. Moss, G. **2000**. *Nomenclature de lignans and neolignans*. (IUPAC Recommendations). Pure and Applied Chemistry. Vol. 72 (8). p. 1495.
14. Lawrence, M. **2000**. *Aristolochiaceae Juss*. Flora del Valle de Tehuacán-Cuicatlán. Vol. 29. p. 1-8.
15. Costa, A. **2008**. *Taxonomy of an endemic Aristolochia (Aristolochiaceae) from the Iberian Peninsula*. Anales Jard. Bot. Madrid. Vol. 65(2). p. 173-178.
16. Huber, H., Kubitzki, K., Rohwer, K., and Bittrich, V. **1993**. *Aristolochiaceae*. The Families and Genera of Vascular Plants. II. Flowering Plants - Dicotyledons. Springer-Verlag: Berlín.
17. Zhong, E., and Da, H. **1998**. *Aristolochia alkaloids. The alkaloids*, by Academic Press, Inc.All rights of reproduction in any form reserved. Vol. 31987.
18. Tian, W., Amooru, D., Chung, S., and Ping, K. **2004**. *Terpenoids of Aristolochia and their biological activities*. Nat. Prod. Rep. Vol. 21. p. 594-624.

19. Beutelspacher, B., and Carlos, R. **2017**. *Dos nuevas especies de Aristolochia L. (Aristolochiaceae) de Chiapas, México*, lacandona. p. 5-11.
20. Paizanni, A., and Santana, F. **2018**. *Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes*. Instituto de Ecología, A.C., a través del Centro Regional del Bajío. Vol. 203.
21. Jiménez, M., Román, N., García, I. **2011**. *Antioxidant and antimicrobial activities of hexane extracts and pure compounds from Aristolochia taliscana rhizome*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol.41(2). p. 35-41.
22. Enriquez, R., and Chavez, M. **1984**. *Phytochemical investigations of plants of the genus aristolochia, 1. Isolation and NMR spectral characterization of eupomatenoïd derivatives*. Journal of Natural Products Vol. 47 (5). p. 896-899.
23. Pfeifer, H. **1966**. *Revision of the North and Central American hexandrous species of Aristolochia (Aristolochiaceae)*. Revista Ann. Missouri Bot. Gard. Vol 53. p. 115-196.
24. Chen, Z., and Zhu, D. **1987**. *Aristolochia alkaloids*. Shanghai Institute of Materia Medica Academia Sinica Shanghai, Peoples Republic of China. Vol 2. p. 31-37.
25. Leco, M. **2018**. *Estudio fitoquímico de los extractos polares de Cestrum roseum*. Tesis maestría en ciencias químicas. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. p. 51.
26. Calvilo, L. **2018**. *Preparación de nuevos derivados de triterpenos tipo lupano y nor-lupano*. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. p. 47.
27. Rodríguez, F. **2020**. *Estudio fitoquímico de Pistacia mexicana*. Tesis Maestría en Ciencias Químicas. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. p. 27.
28. Wenkert, E., Gottlieb, H., Gottlieb, O., et al. **1976**. *¹³C NMR spectroscopy of neolignans*. Phytochemistry. Vol. 15. p. 1547-1551.
29. Zamilpa, A., Abarca, R., Ventura, E., et al. **2014**. *Neolignans from Aristolochia elegans as antagonists of the neurotropic effect of scorpion venom*. Journal of Ethnopharmacology. Vol. 157. p. 156-160.
30. Silva, L., Rodrigues, L. **2014**. *Síntese de (±)-licarina a biocatalisada por peroxidase de cocos nucifera*. Monografía de Conclusão de Curso (graduação em Farmácia). p. 1-26
31. Kim, Y., Park, I., and Shin, K. **1991**. *The Crystal Structure of Licarin-B (C₂₀H₃₂O₄), A Component of the Seeds of Myristica fragrans*. Arch. Pharm. Res. Vol. 14. p. 1.
32. Aiba, C., Corrêa, R., and Gottlieb, O. **1973**. *Natural occurrence of Erdtman's dehydrodiisoeugenol*. Phytochemistry. Vol. 12(5). p. 1163-1164.
33. Jiménez, A., León, R., Meckes, M., et al. **2012**. *Antiprotozoal and Antimycobacterial Activities of Pure Compounds from Aristolochia elegans Rhizomes*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. p. 1-7.
34. Nascimento, I., Lopes, L., Davin, L. and Lewis, N. **2000**. *Stereoselective Synthesis of 8, 9-Licarinediols*. Tetrahedron. Vol.56(47). p. 9181-9193.
35. Zhou, Z., Luo, J., Pan, K., et al. **2013**. *Bioactive Benzofuran Neolignans from Aristolochia fordiana*. Planta Medica. Vol. 79(18). p. 1730-1735.
36. León, R., Meckes, M., Fernández, A., et al. **2010**. *Antimycobacterial neolignans isolated from Aristolochia taliscana*. Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz. Vol. 105(1). p. 45-51.

37. Riaz, A., and Stevenson, R. **1975**. *Synthesis of Eupomatenoid-7 and Eupomatenoid-12*. Phytochemical Reports. Pergamon Press, England. Vol. 14. p. 2710-2712.
38. Bowden, B., Ritchie, E., and Taylor, W. **1972**. *Constituents of Eupomatia Species. II. Isolation and Structure Determination of Further Eupomatenoid Lignans from the Bark of Eupomatia laurina*. Australian Journal of Chemistry. Vol. 25(12). p. 2659.
39. Nérís, P., Caldas, J., Rodrigues, Y., et al. **2013**. *Neolignan Licarin A presents effect against Leishmania (Leishmania) major associated with immunomodulation in vitro*. Experimental Parasitology. Vol. 135(2). p. 307-313.

9. ANEXO

9.1. Condiciones de reacción para la obtención de derivados

Tabla 3. Condiciones de reacción para obtener derivados esterificados con cloruros.

Entrada	Materia prima	Masa (g)	Reactivo 3 eq.	Disolvente	mL		Tiempo (h)	Potencia	Rendimiento (%)
A	Eupomateonide-7 (5)	0.03	Cloruro de <i>p</i> -fluorocinamoilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		72
							4		86
A	Eupomateonide-7 (5)	0.03	Cloruro de <i>p</i> -fluorocinamoilo	Piridina	1	Microondas	0.01	100 W	*
							0.1	100 W	*
							0.5	150 W	*
							0.5	200 W	*
							1	200 W	*
B	Eupomatenoide-7 (5)	0.03	Cloruro de benzofurano-2-carbonilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		12
							4		42
C	Eupomateonide-7 (5)	0.03	Cloruro de <i>o</i> -clorocinamoilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		55
							4		65
D	Eupomatenoide-7 (5)	0.03	Cloruro de cinamoilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		46
							4		60
E	Licarina-A (6)	0.03	Cloruro de <i>p</i> -fluorocinamoilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		51
							4		64
F	Licarina-A (6)	0.03	Cloruro de benzofurano-2-carbonilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		38
							4		46
G	Licarina-A (6)	0.03	Cloruro de <i>o</i> -clorocinamoilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		46
							4		55
H	Licarina-A (6)	0.03	Cloruro de cinamoilo	Piridina	1	Baño de vapor	2		8
							4		52

*No hubo reacción.

