



**UNIVERSIDAD MICHOACANA  
DE SAN NICOLÁS DE  
HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO  
BIOLÓGICAS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Estudio fitoquímico de los extractos de baja y mediana  
polaridad de *Aristolochia mycteria***

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA:**

**Q.F.B. LUIS PRADO VILLANUEVA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA GUTIÉRREZ**

**Mayo de 2022, Morelia, Michoacán.**

El presente trabajo se llevó 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 el apoyo económico otorgado por la CIC-UMNSH y el CONACYT Ciencia básica (A1-S-47325).

*“La mejor ciencia no se aprende en libros; el sabio  
más grande y mejor maestro es la naturaleza.”*

Galileo Galilei

*Para mis padres Rocío y Luis con  
todo mi corazón y admiración.*

## **AGRADECIMIENTOS.**

Gracias a Dios porque sin él nada de esto sería posible. Por darme la vida y brindarme las fuerzas necesarias para lograr esta meta. Además de permitirme vivir esta experiencia rodeado de grandes personas.

A mis papas por brindarme todo su apoyo y enseñarme que a pesar de lo difícil que parezca un camino si se persiste se puede lograr las metas. También quiero agradecer todo su cariño que han demostrado hacia mí en todo este proceso de formación.

A mis hermanos Ericka y Emmanuel por toda la alegría que me brindan y ser parte indispensable en mi vida.

A mi asesor, D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez por darme la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo. Quiero dar gracias por la amistad brindada y por compartir sus conocimientos, además de orientarme, tener paciencia e impulsar mi motivación para sacar adelante este proyecto.

A la D.C. Lidia Beiza Granados por haberme fomentado a tomar carácter para llevar a cabo la investigación y dejarnos grandes enseñanzas que podemos aplicar en el laboratorio.

A Francisco (Franñoño felicidades) por la gran amistad brindada en el laboratorio, así como en clases siendo mi compañero de generación, además agradecer por compartir tus conocimientos en búsqueda de mejora en el proyecto.

A mis compañeros de laboratorio David, Luisja, Martín y Fidel, los cuales han sido un gran ejemplo para mí por lo logrado y lo que están por lograr. Además de ser grandes amigos dentro y fuera del laboratorio, gracias por orientarme y compartir sus conocimientos muchos de ellos se pueden ver reflejados en esta tesis.

A mis compañeros de servicio y tesistas de licenciatura Heydimon, Ale, Víctor, Adriana y Alex, porque aunque fue menos el tiempo compartido con ustedes fue tiempo de calidad ya que en él ha habido grandes alegrías. Además quiero agradecer especialmente a Ale por el tiempo dedicado en ayuda hacia mi proyecto y ser parte de los logros obtenidos en este trabajo.

También quiero agradecer a compañeros Miriam, Lu, Moni, jefa Marili y Gregorio, que fueron parte de este gran equipo de trabajo. Miriam, Moni y Lu fueron parte de mi formación en mis inicios en la investigación gracias por guiarme y compartir sus conocimientos. Gregorio gracias por esas alegrías que nos impulsaban a salir adelante en momentos de frustración. Marili gracias por compartir esos grandes momentos en el tiempo que estuviste en laboratorio se te recuerda como la gran Jefa Marili.

Agradezco a mis revisores de tesis D.C. Judit A. Aviña Verduzco, D.C. Juan Diego Hernández Hernández, D.C. Pedro Navarro Santos y D.C. Rafael Herrera Bucio, por las aportaciones realizadas al trabajo en el transcurso de cada seminario y el tiempo tomado para la revisión de este trabajo.

Estefanía has sido gran parte de este logro porque a pesar de la distancia me has enseñado a base de cariño y amor a nunca rendirme y perseguir mis metas. Sé que eres la persona con la que puedo confiar en que estés siempre a mi lado y la responsable de gran parte de mi felicidad.

**Parte del presente trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos.**

1. Luis Prado-Villanueva, Judit A. Aviña-Verduzco, Rafael Herrera-Bucio, Pedro Navarro-Santos, Juan D. Hernández-Hernández, Hugo A. García-Gutiérrez. Aislamiento de metabolitos secundarios con esqueleto neolignánico de *Aristolochia mycteria*. Presentación virtual en el “IV Foro del Posgrado en Ciencias Químicas” por parte del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH celebrado del 18 al 22 de enero del 2021.
2. Luis Prado-Villanueva, Judit A. Aviña-Verduzco, Rafael Herrera-Bucio, Pedro Navarro-Santos, Juan D. Hernández-Hernández, Hugo A. García-Gutiérrez. Estudio químico de los metabolitos secundarios aislados de *Aristolochia mycteria*. Presentación virtual en el “V Foro del Posgrado en Ciencias Químicas” por parte del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH celebrado del 26 al 30 de julio del 2021.
3. Luis Prado-Villanueva, Lidia Beiza-Granados, Concepción Armenta-Salinas, Ramón Guzmán-Mejía, Hugo A. García-Gutiérrez. Formilación de esqueletos neolignánicos aislados de *Aristolochia mycteria* empleando la reacción de Vilsmeier-Haack. Presentado en el 11er Congreso Internacional la Investigación en el Posgrado, edición virtual. Celebrado del 13 al 15 de octubre de 2021.
4. Luis Prado-Villanueva, Lidia Beiza-Granados, Judit A. Aviña-Verduzco, Hugo A. García-Gutiérrez. Estudio fitoquímico de los extractos no polares de *Aristolochia mycteria*. Presentado en el 16 Congreso Nacional de Ciencia y Tecnología. Octubre de 2021, en Morelia, Michoacán, Mexico.

## ÍNDICE GENERAL.

I.	ÍNDICE DE ESTRUCTURAS.	i
II.	ÍNDICE DE FIGURAS.	vi
III.	ÍNDICE DE ESQUEMAS.	x
IV.	ÍNDICE DE TABLAS.	xi
V.	SÍMBOLOS, ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS.	xii
VI	RESUMEN.	xiv
VII	ABSTRACT.	xv
1.	INTRODUCCIÓN.	1
1.1.	Productos naturales.	2
1.2.	Origen de los productos naturales.	2
1.3.	Clasificación de los metabolitos secundarios.	5
1.3.1.	Terpenos.	5
1.3.1.1.	Sesquiterpenos.	6
1.3.2.	Compuestos fenólicos.	8
1.3.2.1.	Lignanos y neolignanos.	9
1.3.2.2.	Actividad farmacológica de los lignanos.	9
1.4.	Familia Aristolochiaceae.	10
1.5.	Género <i>Aristolochia</i> .	11
1.6.	<i>Aristolochia mycteria</i> Pfeifer.	12
2.	ANTECEDENTES	13
2.1.	<i>Aristolochia elegans</i> Mast.	13
2.2.	<i>Aristolochia brevipes</i> Benth.	14
2.3.	<i>Aristolochia birostris</i> Duch.	14
2.4.	<i>Aristolochia clematitis</i> L.	15
2.5.	<i>Aristolochia mollissima</i> Hance.	15

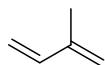
2.6.	<i>Aristolochia triangularis</i> Cham.	16
2.7.	Reacción de Vilsmeier-Haack.	16
2.7.1.	Formilación de heterociclos.	17
2.7.2.	Formilación de grupos metileno.	18
2.7.3.	Formilación de arenos.	19
2.7.4.	Formilación dobles enlaces C-N y C-C.	19
2.8.	Obtención de oximas y sus aplicaciones.	20
2.9.	Las hidrazonas y sus aplicaciones.	20
3.	JUSTIFICACIÓN.	22
4.	OBJETIVOS.	22
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	23
5.1.	Análisis preliminar de los extractos hexánicos.	24
5.2.	Análisis preliminar de los extractos diclorometánicos.	25
5.3.	Análisis preliminar de los extractos de acetato de etilo.	27
5.4.	Análisis preliminar de los extractos metanólicos.	27
5.5.	Obtención del estigmasterol ( <b>50</b> ).	30
5.6.	Obtención del $\beta$ -sitosterol ( <b>51</b> ).	30
5.7.	Obtención de la licarina-A ( <b>52</b> ).	33
5.7.1.	Cristalografía de rayos X de monocristal de la licarina-A ( <b>52</b> ).	36
5.8.	Obtención de la licarina-B ( <b>24</b> ).	37
5.9.	Obtención de eupomatenoide-7 ( <b>53</b> ).	40
5.10.	Obtención de epóxido de $\beta$ -cariofileno ( <b>54</b> ).	43
5.11.	Obtención del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>55</b> ).	46

5.12.	Obtención del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>56</b> ).	50
5.13.	Obtención del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol ( <b>57</b> ).	54
5.14.	Obtención del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol. ( <b>58</b> ).	58
5.15.	Obtención de la oxima del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>59</b> ).	61
5.16.	Obtención de la oxima del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>60</b> ).	65
5.17.	Obtención de la 2,4 dinitofenilhidrazona del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>61</b> ).	69
5.18.	Obtención del <i>p</i> -iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[( <i>E</i> )-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo ( <b>63</b> ).	73
5.19.	Obtención del <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 ( <b>65</b> ).	78
5.20.	Obtención del 2-metoxi-4-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-7-metoxi-3-metil-5-(( <i>Z</i> )-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenil-( <i>E</i> )-3-(4-fluorofenil)acrilato ( <b>66</b> ).	80
6.	CONCLUSIONES.	83
7.	PARTE EXPERIMENTAL.	85
7.1.	Metodología vegetal.	85
7.2.	Obtención de extractos.	85
7.3.	Cromatografía.	85
7.4.	Identificación de compuestos.	85

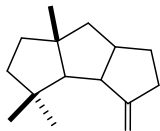
7.5.	Metodología para la obtención de los metabolitos secundarios: $\beta$ -sitosterol ( <b>51</b> ), estigmasterol ( <b>50</b> ), licarina-A ( <b>52</b> ), licarina-B ( <b>24</b> ), eupomatenoide-7 ( <b>53</b> ) y epóxido de $\beta$ -cariofileno ( <b>54</b> ).	86
7.6.	Preparación de aldehídos mediante la reacción de Vilsmeier-Haack.	87
7.7.	Reducción de aldehídos empleando NaBH <sub>4</sub> .	88
7.8.	Obtención de bases de Schiff.	88
	7.8.1. Oximas.	88
	7.8.2. Hidrazona.	88
7.9.	Obtención de ésteres.	89
	7.9.1. Preparación de ésteres empleando CDI.	89
	7.9.2. Preparación de ésteres empleando DCC.	89
	7.9.3. Metodología general para la preparación de un éster empleando un cinamato.	90
	7.9.4. Preparación de ésteres empleando PyBOB.	90
7.10.	Datos espectroscópicos.	90
	7.10.1. Estigmasterol ( <b>50</b> ).	90
	7.10.2. $\beta$ -sitosterol ( <b>51</b> ).	91
	7.10.3. Licarina-A ( <b>52</b> ).	91
	7.10.4. Licarina-B ( <b>24</b> ).	92
	7.10.5. Eupomatenoide-7 ( <b>53</b> ).	92
	7.10.6. Epóxido de $\beta$ -cariofileno ( <b>54</b> ).	93
	7.10.7. ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>55</b> ).	93
	7.10.8. ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>56</b> ).	94

7.10.9.	( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol ( <b>57</b> ).	94
7.10.10.	( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol ( <b>58</b> ).	95
7.10.11.	( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>59</b> ).	95
7.10.12.	Oxima del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>60</b> ).	96
7.10.13.	Dinitofenilhidrazona del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>61</b> ).	96
7.10.14.	<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 ( <b>63</b> ).	97
7.10.15.	<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 ( <b>65</b> ).	98
7.10.16.	2-metoxi-4-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-7-metoxi-3-metil-5-(( <i>Z</i> )-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)fenil-( <i>E</i> )-3-(4-fluorofenil)acrilato ( <b>66</b> ).	98
8.	BIBLIOGRAFÍA.	100
9.	ANEXO.	105

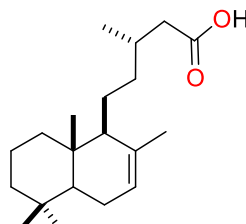
# I. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS.



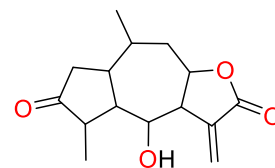
1



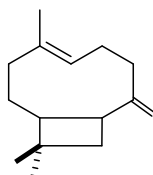
2



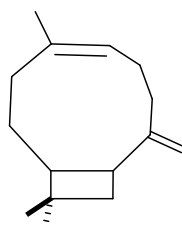
3



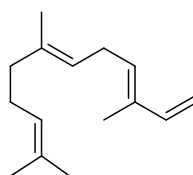
4



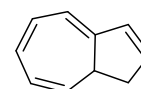
5



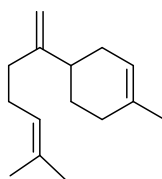
6



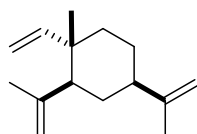
7



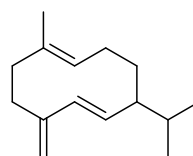
8



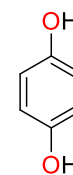
9



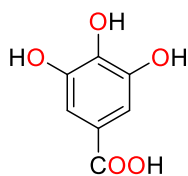
10



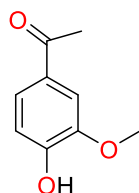
11



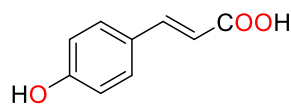
12



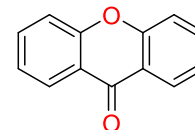
13



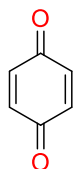
14



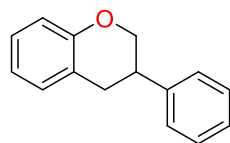
15



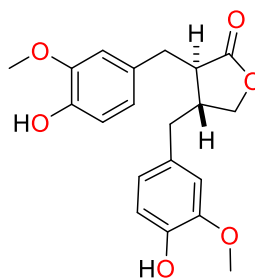
16



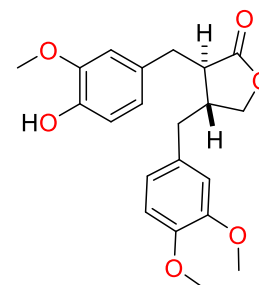
17



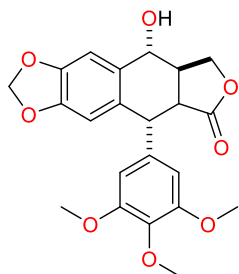
18



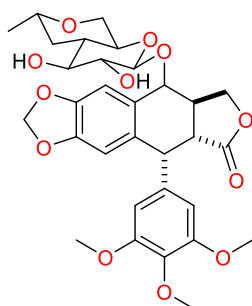
19



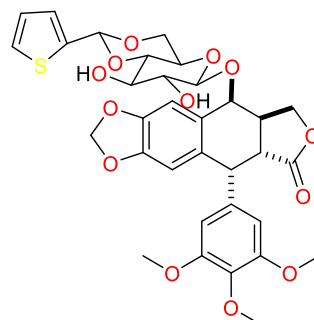
20



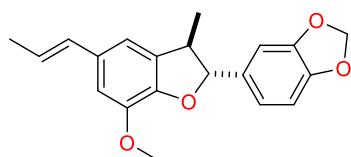
21



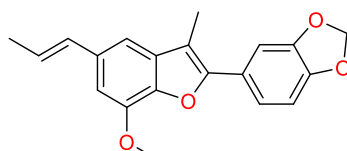
22



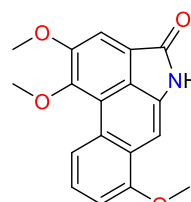
23



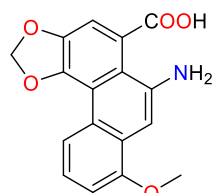
24



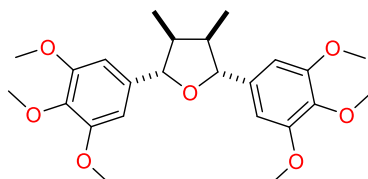
25



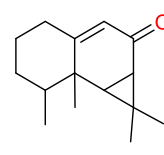
26



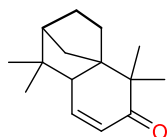
27



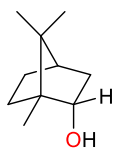
28



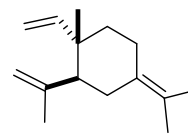
29



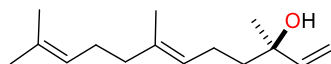
30



31



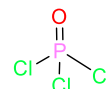
32



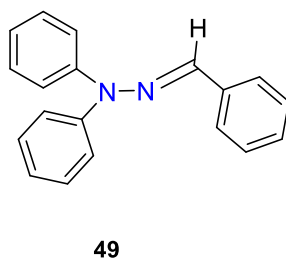
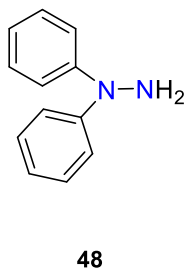
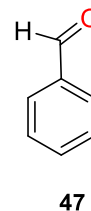
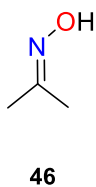
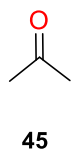
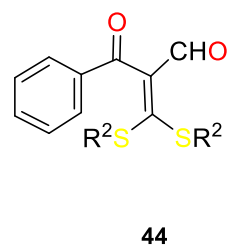
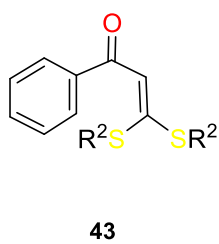
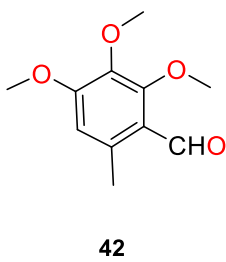
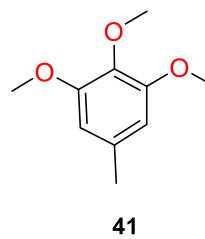
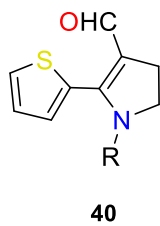
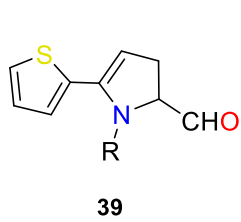
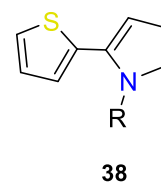
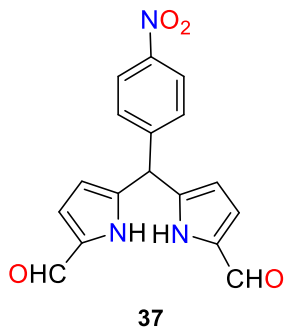
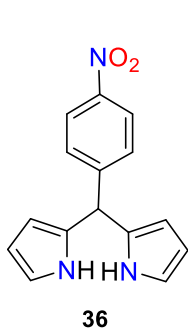
33

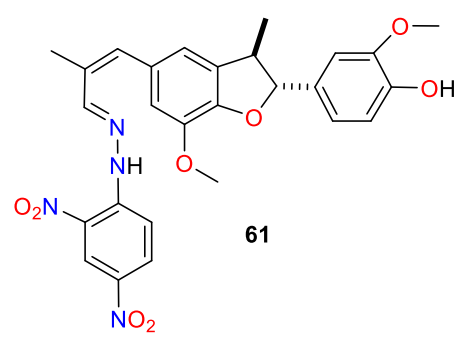
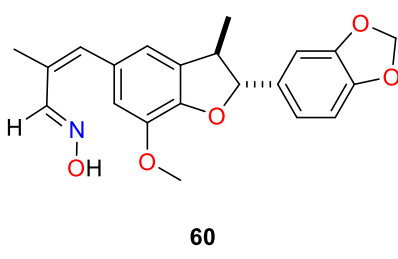
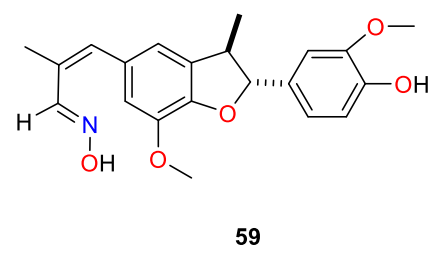
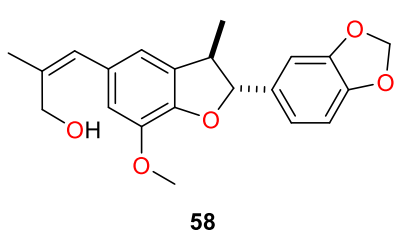
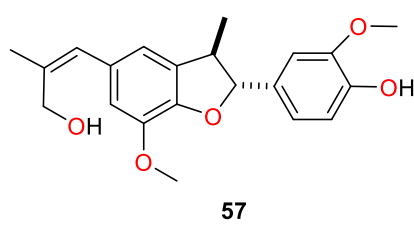
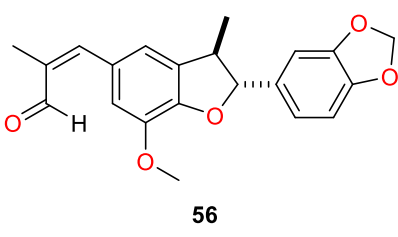
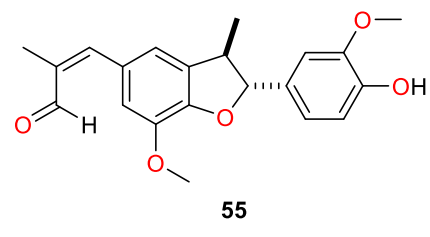
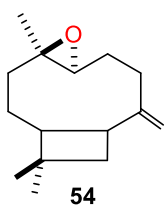
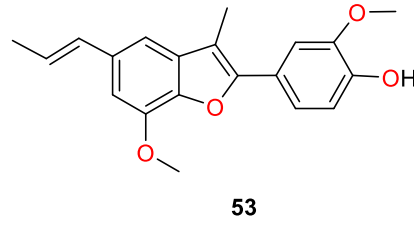
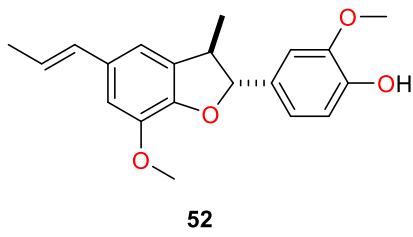
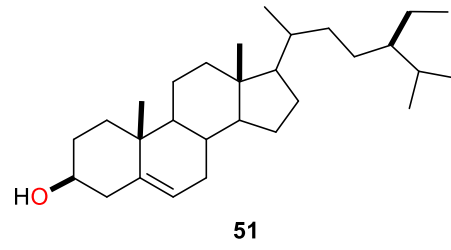
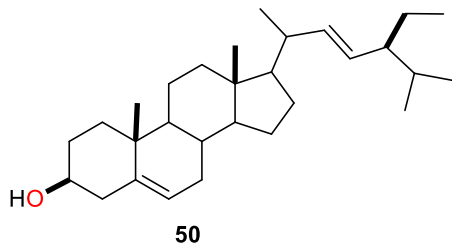


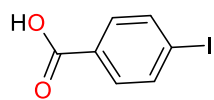
34



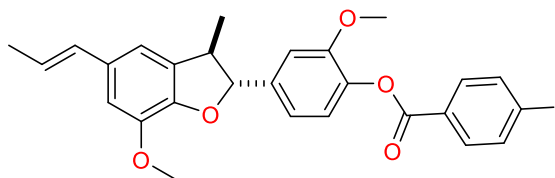
35



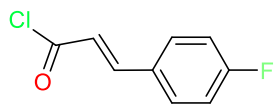




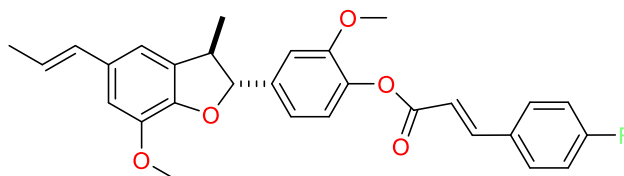
62



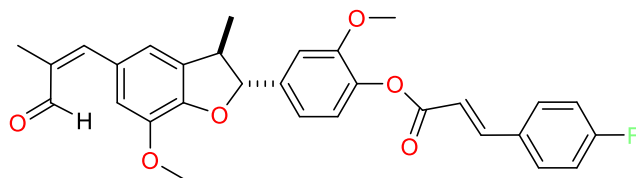
63



64



65



66

## II. ÍNDICE DE FIGURAS.

<b>Figura 1.</b>	Representación estructural de la unidad de isopreno.	5
<b>Figura 2.</b>	Ejemplos de terpenos aislados de fuentes naturales.	5
<b>Figura 3.</b>	Ejemplo de lactona tipo pseudoguayanólida.	6
<b>Figura 4.</b>	Isómeros geométricos del cariofileno.	7
<b>Figura 5.</b>	Ejemplos de compuestos fenólicos.	8
<b>Figura 6.</b>	Ejemplos de lignanos con actividad biológica.	9
<b>Figura 7.</b>	Derivados semisintéticos de lignanos.	10
<b>Figura 8.</b>	Distribución de la familia Aristolochiaceae en el mundo.	11
<b>Figura 9.</b>	Distribucion de <i>Aristolochia</i> en algunos Estados de territorio Mexicano.	12
<b>Figura 10.</b>	Fotografías de la identificación y colecta de <i>Aristolochia mycteria</i> .	13
<b>Figura 11.</b>	Metabolitos secundarios aislados de <i>Aristolochia elegans</i> .	14
<b>Figura 12.</b>	Sustancias aisladas de <i>Aristolochia brevipes</i> .	14
<b>Figura 13.</b>	Neolignano aislado de <i>Aristolochia birostris</i> .	15
<b>Figura 14.</b>	Lactona presente como metabolito secundario en <i>A. clematitidis</i> .	15
<b>Figura 15.</b>	Constituyentes de <i>A. mollissima</i> .	16
<b>Figura 16.</b>	Estructuras de terpenos aislados de <i>A. triangularis</i> .	16
<b>Figura 17.</b>	Mecanismo de formación del reactivo de Vilsmeier.	17
<b>Figura 18.</b>	Ejemplo de formilación en heterociclos.	18
<b>Figura 19.</b>	Reacción de sustitución electrofílica de tienilpirroles.	18
<b>Figura 20.</b>	Ejemplo de formilación en metileno.	18
<b>Figura 21.</b>	Ejemplo de formilación en arenos.	19
<b>Figura 22.</b>	Obtención de aldehídos a partir de aroil aldehído.	19
<b>Figura 23.</b>	Condiciones de formación de oximas.	20
<b>Figura 24.</b>	Método de obtención de hidrazonas derivadas del benzaldehído.	21

<b>Figura 25.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{CDCl}_3$ del extracto de hexano de hojas.	24
<b>Figura 26.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{CDCl}_3$ del extracto de hexano de tallos.	25
<b>Figura 27.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{CDCl}_3$ del extracto diclorometánico de hojas.	26
<b>Figura 28.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{CDCl}_3$ del extracto diclorometánico de tallos.	26
<b>Figura 29.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{DMSO-d}_6$ del extracto AcOEt de hojas.	28
<b>Figura 30.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{DMSO-d}_6$ del extracto AcOEt de tallos.	28
<b>Figura 31.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{DMSO-d}_6$ del extracto MeOH de hojas.	29
<b>Figura 32.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) en $\text{DMSO-d}_6$ del extracto MeOH de tallos.	29
<b>Figura 33.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del estigmasterol ( <b>50</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	31
<b>Figura 34.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del $\beta$ -sitosterol ( <b>51</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	32
<b>Figura 35.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de la licarina-A ( <b>52</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	34
<b>Figura 36.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) de la licarina-A ( <b>52</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	35
<b>Figura 37.</b>	Difracción de rayos X de monocristal de la licarina-A ( <b>52</b> ).	36
<b>Figura 38.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de la licarina-B ( <b>24</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	38
<b>Figura 39.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) de la licarina-B en ( <b>24</b> ) $\text{CDCl}_3$ .	39
<b>Figura 40.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del eupomatenoide-7 ( <b>53</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	41
<b>Figura 41.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) del eupomatenoide-7 ( <b>53</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	42

<b>Figura 42.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del epóxido de $\beta$ -cariofileno ( <b>54</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	44
<b>Figura 43.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) del epóxido de $\beta$ -cariofileno ( <b>54</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	45
<b>Figura 44.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>55</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	48
<b>Figura 45.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>55</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	49
<b>Figura 46.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>56</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	52
<b>Figura 47.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>56</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	53
<b>Figura 48.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol ( <b>57</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	56
<b>Figura 49.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol ( <b>57</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	57
<b>Figura 50.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol ( <b>58</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	59
<b>Figura 51.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol ( <b>58</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	60
<b>Figura 52.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de la oxima del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>59</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	63
<b>Figura 53.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) de la oxima del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>59</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	64
<b>Figura 54.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) de la oxima del ( <i>Z</i> )-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-(benzo[ <i>d</i> ](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal ( <b>60</b> ) en $\text{CDCl}_3$ .	67

- Figura 55.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) de la oxima del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(benzo[*d*](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**60**) en  $\text{CDCl}_3$ . 68
- Figura 56.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de la 2,4-dinitofenilhidrazona del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**61**) en  $\text{CDCl}_3$ . 71
- Figura 57.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) de la 2,4-dinitofenilhidrazona del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**61**) en  $\text{CDCl}_3$ . 72
- Figura 58.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**63**) en  $\text{CDCl}_3$ . 76
- Figura 59.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**63**) en  $\text{CDCl}_3$ . 77
- Figura 60.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**65**) en  $\text{CDCl}_3$ . 79
- Figura 61.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del 2-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-7-metoxi-3-metil-5-((*Z*)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenil-(*E*)-3-(4-fluorofenil)acrilato (**66**) en  $\text{CDCl}_3$ . 81
- Figura 62.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del 2-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-7-metoxi-3-metil-5-((*Z*)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenil-(*E*)-3-(4-fluorofenil)acrilato (**66**) en  $\text{CDCl}_3$ . 82

### III. ÍNDICE DE ESQUEMAS.

<b>Esquema 1.</b>	Biosíntesis de metabolitos secundarios de plantas.	4
<b>Esquema 2.</b>	Condiciones de formilación de la licarina-A.	46
<b>Esquema 3.</b>	Condiciones de formilación de la licarina-B.	50
<b>Esquema 4.</b>	Condiciones de reducción de aldehído de la licarina-A.	54
<b>Esquema 5.</b>	Condiciones de reducción de aldehído de la licarina-B.	58
<b>Esquema 6.</b>	Condiciones para la obtención de la oxima de la licarina-A.	61
<b>Esquema 7.</b>	Condiciones para la obtención de la oxima de la licarina-B.	65
<b>Esquema 8.</b>	Condiciones de reacción para la obtención de hidrazonas.	69
<b>Esquema 9.</b>	Condiciones para la obtención ésteres.	73
<b>Esquema 10.</b>	Acilación de esqueletos neolignánicos.	78
<b>Esquema 11.</b>	Condiciones de reacción para la obtención de <b>66</b> .	80

#### IV. ÍNDICE DE TABLAS.

<b>Tabla 1.</b>	Clasificación de los terpenos.	6
<b>Tabla 2.</b>	Clasificación de los sesquiterpenos.	7
<b>Tabla 3.</b>	Extractos sin desengrasar de <i>Aristolochia mycteria</i> .	23
<b>Tabla 4.</b>	Extractos desengrasados de <i>Aristolochia mycteria</i> .	23
<b>Tabla 5.</b>	Condiciones de formación de 2,4-dinitrofenilhidrazonas.	70
<b>Tabla 6.</b>	Métodos de esterificación con agentes acoplantes empleados para obtención del compuesto <b>63</b> .	75
<b>Tabla 7.</b>	Datos cristalográficos de la licarina-A ( <b>52</b> ).	105
<b>Tabla 8.</b>	Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y de parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para la licarina-A ( <b>52</b> ).	106
<b>Tabla 9.</b>	Distancias interatómicas (Å) para la licarina-A ( <b>52</b> ), desviación estándar entre paréntesis.	107
<b>Tabla 10.</b>	Ángulos de enlace para la licarina-A ( <b>52</b> ) desviación estándar entre paréntesis.	108

## V. SÍMBOLOS, ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS.

AcOEt	Acetato de etilo
ATP	Adenosín trifosfato
°C	Grados Celsius
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonildiimidazol
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Cloruro de metileno
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
cm	Centímetros
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N'</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMAPP	Dimetilalil difosfato
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
FPP	Farnesil difosfato
G	Gramo
GGPP	Geranil geranil difosfato
GPP	Geranil difosfato
Hex	Hexano
HOBT	Hidroxibenzotriazol
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
IPP	Isopentil difosfato
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

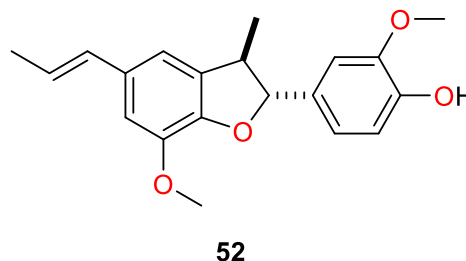
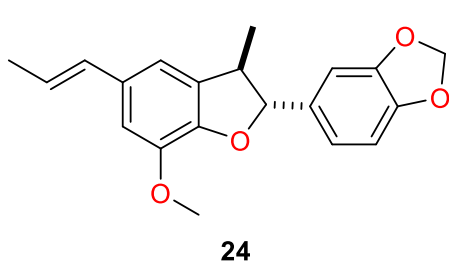
kcal	Kilocaloría
L	Litro
MeOH	Metanol
Mg	Miligramo
MEP	Metileritritol fosfato
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
MMFF	Campo de fuerza molecular Merck
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
p. f.	Punto de fusión
POCl <sub>3</sub>	Oxiclورو de fósforo
ppm	Partes por millón
PyBOB	Benzotriazol-1-iloxi(pirrolidin-1-il)fosfonio hexafluorofosfato
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TLC	Cromatografía en capa fina
UV	Ultravioleta
V <sub>max</sub>	Frecuencia Máxima
Δ	Desplazamiento químico

## VI. RESUMEN.

A partir de los tallos y hojas de *Aristolochia mycteria* se obtuvieron los extractos hexánicos y diclorometánicos de los cuales se logró el aislamiento de seis metabolitos secundarios. En lo respecta al extracto hexánico se aislaron tres metabolitos los cuales se identificaron con sus datos espectroscópicos correspondiendo para la licarina-A (**52**), licarina-B (**24**) y el epóxido de  $\beta$ -cariofileno (**54**), del extracto diclorometánico se obtuvieron los fitoésteroles estigmasterol (**50**) y  $\beta$ -sitosterol (**51**) además de los metabolitos neolignánicos en cantidades significativas, resaltando la presencia del eupomatenoide-7 (**53**) otro metabolito de tipo neolignánico aislado solamente de este extracto en esta planta.

Utilizando **52** y **24** principalmente como materia prima, se sintetizaron mediante reacción de Vilsmeier-Haack los aldehídos **55** y **56** los cuales fueron utilizados para la obtención de los derivados **57** y **58** mediante reducción con  $\text{NaBH}_4$ , dando seguimiento a la reactividad de los aldehídos se prepararon sus respectivas bases de Schiff mediante el empleo de clorohidrato de hidroxilamina obteniendo los derivados **60** y **61**, además de también emplear 2,4-dinitrofenilhidrazina para la obtención de la hidrazona **62**.

Finalmente se logró la obtención del éster **63** mediante la evaluación de diferentes reactivos acoplantes, mediante el empleo de cinamatos se obtuvo el éster **65** con el cual se evaluó la influencia de los grupos funcionales en la reacción de Vilsmeier-Haack obteniendo así el derivado **66**.



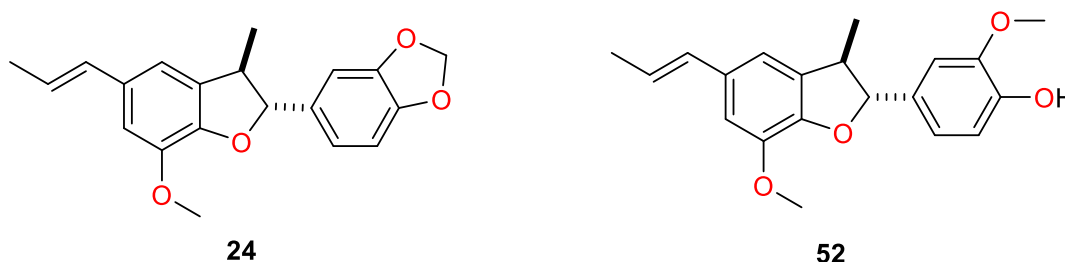
**Palabras clave:** *Aristolochia mycteria*, neolignano, Vilsmeier-Haack, aldehído.

## VII. ABSTRACT.

From the *Aristolochia mycteria*, we obtained its hexane and dichloromethane extracts, isolating six secondary metabolites. About the hexane extract, 2 neolignan-type metabolites were isolated licarin-A (**52**) and licarin-B (**24**), which have been attributed to antioxidant activity. Another metabolite that was isolated beta-caryophyllene epoxide (**54**), a sesquiterpene with different applications as an additive in the food industry. On the other hand, from the dichloromethane extract, the phytosterols stigmasterol (**50**) and beta-sitosterol (**51**) were isolated, also evidencing the presence of neolignans in this extract in good yield and accompanied by another neolignan-type structure of this previously reported as eupomatenoid-7 (**53**). Another important point to highlight is that the correct stereochemical identification of compound **52** was achieved by X-ray diffraction.

Using **52** and **24** as raw material, aldehydes **55** and **56** were synthesized by Vilsmeier-Haack reaction, which was used taking advantage of their reactivity to obtain derivatives **57** and **58** by reduction with NaBH<sub>4</sub>, monitoring the reactivity of the aldehydes. We prepared their respective Schiff bases by using hydroxylamine hydrochloride obtaining derivatives **60** and **61**, in addition using 2,4-dinitrophenylhydrazine we obtained hydrazone **62**.

Finally, the ester **63** was carried out by evaluating different coupling reagents, by using cinnamates, the ester **65** was obtained with which the influence of functional groups in the Vilsmeier-Haack reaction was evaluated, thus obtaining derivative **66**.



**Keywords:** *Aristolochia mycteria*, neolignan, Vilsmeier-Haack, aldehyde.

## 1. INTRODUCCIÓN.

Desde la antigüedad especies vegetales han constituido como la principal fuente de medicamentos para tratar distintas enfermedades y en la actualidad son objeto de estudio en diferentes áreas del conocimiento científico, debido a sus aplicaciones y usos.<sup>1</sup> En el siglo XX muchos fármacos fueron desarrollados a partir de fuentes naturales, particularmente de las plantas. Hoy, muchas enfermedades son tratadas gracias al descubrimiento de compuestos a partir de las plantas, lo que evidencia que estas juegan un papel significativo en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.<sup>2-5</sup>

Los registros más antiguos del uso de las plantas inician con la farmacia China alrededor de 2500 a.C., con Shen Nung padre de la medicina y la agricultura, el cual fue un emperador que buscó, probó e investigó el valor medicinal de cientos de hierbas, cortezas y raíces traídas de los campos, pantanos y bosques de China, escribiendo el primer “Pén Ts’ao” a base de 365 hierbas. Dentro de las plantas medicinales conocidas por Shen Nung está la podofilina (*Podophyllum hexandrum*), el ruibarbo (*Rheum rhabarbarum*), el opio (*Papaver somniferum*), *Aconitum* ó acónito (*Aconitum napellus*), el ginseng (*Panax ginseng*), el ginkgo (*Ginkgo biloba*), el estramonio (*Datura stramonium*), la corteza de canela (*Cinnamomum zeylanicum*), el antimalárico *Artemisia annua*, la marihuana (*Cannabis sativa*), diferentes clases de té y la efedra (*Ephedra sinica*).<sup>6</sup> Por otra parte, existen registros egipcios en el “Papiro Ebers” que datan del año 1500 a.C. en donde se incluye una colección de 800 recetas con hierbas, mencionando aproximadamente 700 medicamentos.<sup>7-8</sup>

Teofrasto (300 a.C.), filósofo y científico naturalista griego de la antigüedad, llamado el “padre de la botánica” es reconocido por sus observaciones y escritos relacionados con las cualidades medicinales de las hierbas, incluso a la luz de los conocimientos actuales descubriendo las propiedades de la belladona junto con otras plantas reconocidas. Así mismo, Hipócrates y Galeno (130-200 d.C.), aprendieron a manejar sus propios medicamentos, preparados en algunas trastiendas o “boticas”.<sup>9</sup>

A finales del siglo VIII, los árabes, establecieron las primeras farmacias privadas con el desarrollo de jarabes, dulces, conservas, aguas destiladas y líquidos alcohólicos a partir de las hierbas. El uso de las hierbas se conservó en la Edad Media a través de los monjes copistas y cultivadores que reunieron hierbas en simples campos o en los jardines hasta el siglo XII. Los jarabes a partir de hierbas se prepararon según la farmacia para el beneficio de los enfermos y heridos.<sup>10</sup>

La revolución del medicamento pertenece indudablemente al siglo XX, donde se desarrollaron los agonistas y antagonistas de receptores, antibióticos, antivirales, psicofármacos, vitaminas, hormonas, agonistas y antagonistas del sistema neurovegetativo, bloqueadores e inductores enzimáticos, antimetabólicos, antiinflamatorios, antihistamínicos, entre muchos otros.<sup>11</sup>

### **1.1. Productos naturales.**

Los productos naturales orgánicos son sustancias derivadas del metabolismo secundario de los organismos vivos, las cuales generalmente participan directamente en los mecanismos de defensa y supervivencia. De ahí que también se les denomine “metabolitos secundarios”. Estas sustancias no están involucradas en el metabolismo “basal” o primario, en el cual se involucran azúcares, lípidos, proteínas y glicéridos, entre otras sustancias.

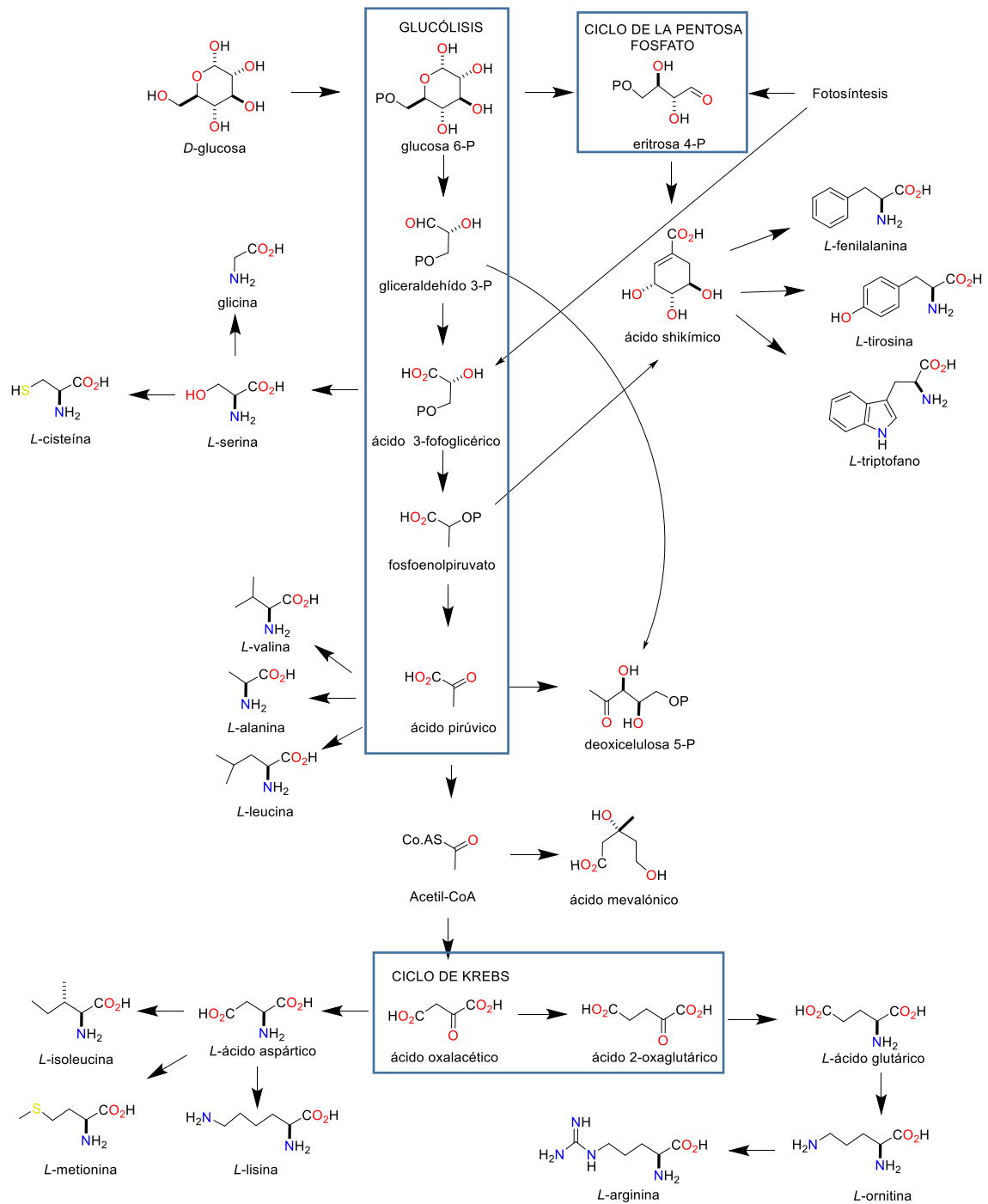
Se estima que varios cientos de miles de productos naturales y biomoléculas han sido aislados y caracterizados a partir de plantas, hongos, organismos marinos y líquenes, entre otros. Sólo a partir de plantas se han aislado y caracterizado más de 110 mil metabolitos secundarios, y se estima que quedan varios millones de sustancias por descubrir, ya que sólo se ha analizado una ínfima parte de las fuentes naturales disponibles.<sup>12</sup>

### **1.2. Origen de los productos naturales.**

La biosíntesis de las sustancias en la célula es un proceso de importancia central, y los organismos vivos pueden considerarse verdaderos laboratorios de síntesis química de sustancias. En particular, se considera al ribosoma como la máquina molecular por excelencia. Se ha calculado, por ejemplo, que la velocidad de formación de polipéptidos es de alrededor de 60 milisegundos por

cada aminoácido (las subunidades que forman una proteína); así, para la formación de una proteína normal de 250 aminoácidos, sólo se requieren 15 segundos. El “error” que puede existir en tal síntesis es sólo de 1 entre 10 mil, debido al alto grado de especificidad en el “lenguaje químico” que regula la bioíntesis. La velocidad de síntesis de productos naturales responde a las necesidades inmediatas de los cambios en el ambiente y a los mecanismos de defensa y supervivencia.<sup>13</sup>

Las vías de biosíntesis son responsables de la aparición de metabolitos primarios y secundarios.<sup>14,15</sup> Las reacciones biosintéticas consumen energía, alimentadas por la energía liberada por la glucólisis de carbohidratos y a través del ciclo del ácido cítrico. Oxidación de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos da como resultado la formación de ATP (trifosfato de adenosín), que es una molécula de alta energía formada por catabolismo de compuestos primarios. El ATP se recicla como combustible en las reacciones anabólicas que involucran moléculas intermedias. Considerando que, el catabolismo implica oxidación de moléculas de partida, biosíntesis o anabolismo implica una reacción de reducción. De ahí la necesidad de agente reductor o donante de hidrógeno, que suele ser el NADP (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina). La mayoría de estos catalizadores se conocen como coenzimas. Uno de ellos es la CoA (coenzima A), que se produce ampliamente en estas vías y se compone de ADP (difosfato de adenosina) y panteteína fosfato. Las vías más comunes tomadas para la biosíntesis se realizan a través de la pentosa para los glucósidos, polisacáridos; ácido shikímico para fenoles, taninos, alcaloides aromáticos; acetato-malonato para fenoles y alcaloides y ácido mevalónico para terpenos y esteroides.<sup>16</sup>



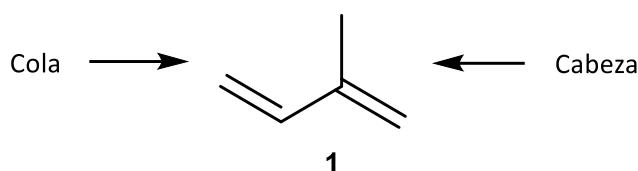
**Esquema 1. Biosíntesis de metabolitos secundarios de plantas.**

### 1.3. Clasificación de los metabolitos secundarios.

La clasificación de los metabolitos secundarios consiste en terpenoides, alcaloides y fenólicos. Los glucósidos, taninos y saponinas son parte de ellos según su estructura específica.<sup>17</sup>

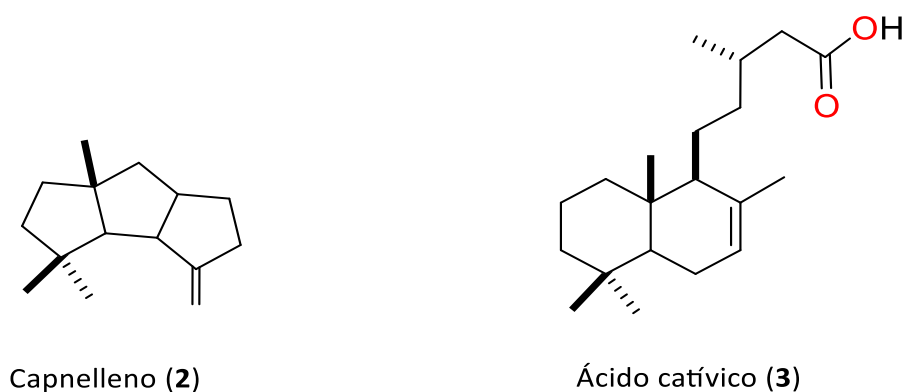
#### 1.3.1. Terpenos.

Los terpenos constituyen una gran familia de fitoconstituyentes. Son el grupo más importante de compuestos activos en plantas con más de 55.000 estructuras conocidas. En su mayoría son el resultado de la condensación cabeza-cola de un número variable de unidades isoprénicas.<sup>18</sup>



**Figura 1.** Representación estructural de la unidad de isopreno.

Estos metabolitos son derivados poliméricos de isopreno y sintetizados del acetato a través de la vía del ácido mevalónico, que se pueden encontrar en fuentes naturales como los son insectos, plantas y organismos marinos.<sup>19</sup>



**Figura 2.** Ejemplos de terpenos aislados de fuentes naturales.

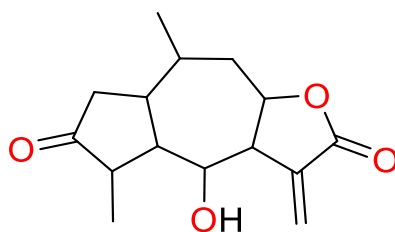
El número de unidades incorporadas en un terpeno particular sirve para determinar su clasificación.<sup>19</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de los terpenos.

Grupo	N° de átomos de carbonos	N° de unidades de isopreno	Ejemplo
Hemiterpeno	5	1	Isopreno
Monoterpenos	10	2	Mentol
Sesquiterpenos	15	3	Rasteviona
Diterpenos	20	4	Crotonadiol
Sesterterpenos	25	5	Ácido gascárdico
Triterpenos	30	6	$\beta$ -sitosterol
Tetraterpenos	40	8	$\beta$ -caroteno
Politerpenos	$[C_5]n$ cuando $n > 8$	n	

### 1.3.1.1. Sesquiterpenos.

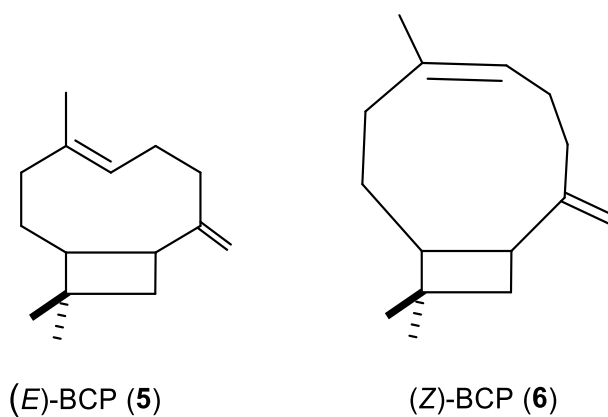
Los sesquiterpenos son compuestos que están constituidos por tres unidades isoprénicas ( $C_{15}H_{24}$ ) su precursor biogénico es el farnesol. Algunos de ellos se les consideran aceites esenciales de vegetales, suelen ser líquidos a temperatura ambiente. Este grupo presenta gran variabilidad natural encontrándose como hidrocarburos, alcoholes, cetonas y sus derivados, ésteres, glicósidos y alcaloides sesquiterpénicos. Pero en particular destacan las lactonas sesquiterpénicas un amplio e interesante grupo dentro de este tipo de compuestos.<sup>20</sup>



4

**Figura 3.** Ejemplo de lactona tipo pseudoguayanólida.

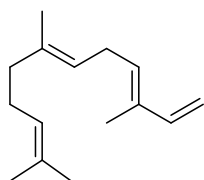
En los sesquiterpenos se puede observar la presencia de isómeros geométricos de posición u ópticos, debido a esta plasticidad y según el número de anillos de la molécula, se pueden agrupar en acíclicos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos.<sup>21</sup>



**Figura 4.** Isómeros geométricos del cariofileno.

**Tabla 2.** Clasificación de los sesquiterpenos.

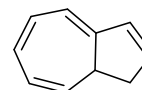
**Sesquiterpenos acíclicos:**



$\alpha$ -Farneseno (8)

**Sesquiterpenos bicíclicos:**

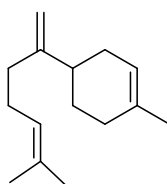
- 1.- Grupo Cadinano
- 2.- Grupo Cariofileno
- 3.- Grupo Eudesmano
- 4.- Grupo Perhidroazuleno



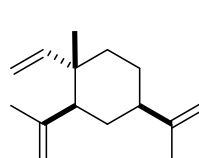
Azuleno (9)

**Sesquiterpenos monocíclicos:**

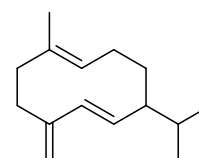
- 1.- Grupo Bisabolano
- 2.- Grupo Elemeno
- 3.- Grupo Germacrano
- 4.- Grupo Humulano



$\beta$ -Bisaboleno (10)



$\beta$ -Elemeno (11)



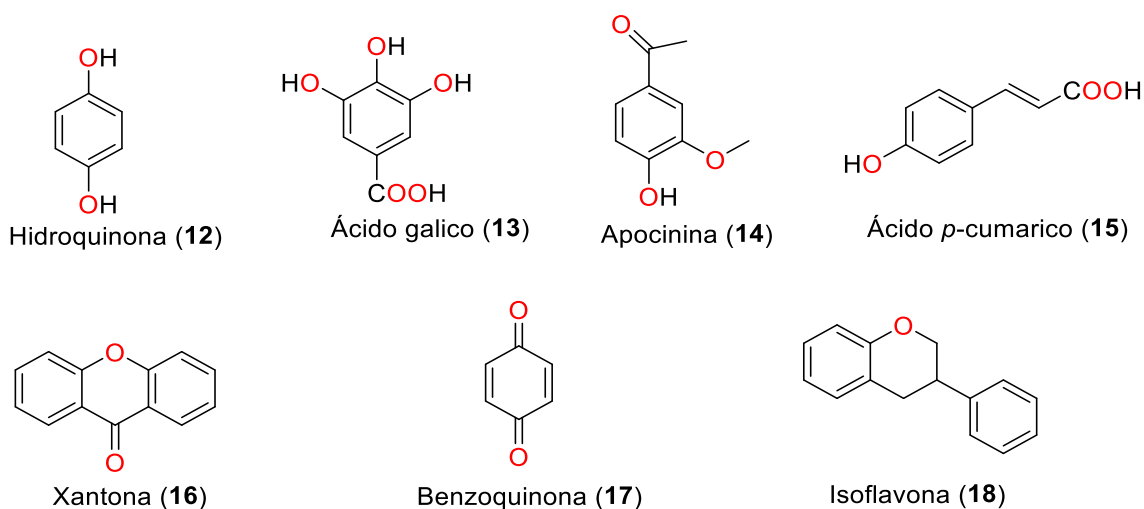
Germacreno D (12)

### 1.3.2. Compuestos fenólicos.

Los compuestos fenólicos son uno de los más grandes grupos de constituyentes de plantas secundarias sintetizadas por frutas, verduras, tés, cacao y otras plantas que poseen ciertos beneficios para la salud. Se caracterizan por ser antioxidante, antiinflamatorio, por sus propiedades anti-cancerosas entre otras propiedades biológicas, pueden proteger del estrés oxidativo y algunas enfermedades.<sup>22</sup>

Son de estructura diversa y están presentes comúnmente los anillos aromáticos hidroxilados. La mayoría de los compuestos fenólicos se polimerizan en moléculas más grandes como lo son proantocianidinas; taninos condensados y lignanos. Los compuestos se dividen en cuatro grupos principales: fenólicos con un anillo aromático, con dos anillos aromáticos como quinonas y polímeros.<sup>23</sup>

Compuestos fenólicos con un anillo aromático: una gran cantidad de compuestos, entre ellos se encuentran los fenoles simples (C<sub>6</sub>). Dentro de compuestos fenólicos con dos anillos aromáticos se encuentran las xantonas las cuales se caracterizan por estar unidos por un átomo de carbono; estilbenos que están vinculados por dos átomos de carbono; y flavonoides, que contienen tres átomos de carbono. Flavonoides, estos dependen de la estructura de la unidad de propano y se dividen en flavonoides en sentido estricto, que se derivan de cromano o cromona, isoflavonoides y neoflavonoides.<sup>24</sup>



**Figura 5.** Ejemplos de compuestos fenólicos.

### 1.3.2.1. Lignanos y neolignanos.

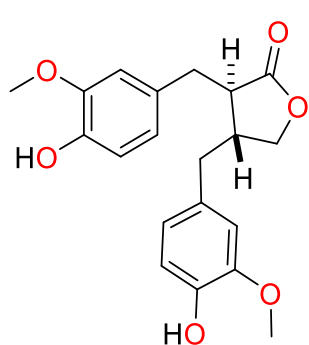
Los lignanos son una subclase de polifenoles biológicamente activos, tienen un puente de cuatro carbonos y dan origen a muchas y diferentes estructuras químicas presentes en la naturaleza.<sup>25</sup>

Estos son metabolitos de plantas con bajo peso molecular, los cuales se forman por el acoplamiento oxidativo de hidroxifenilpropano los cuales se unen mediante puentes de hidrogeno.

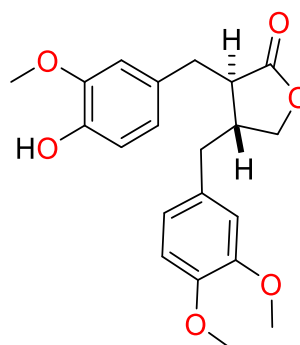
Los lignanos están contituidos por monómeros y dímeros del ácido hidroxicinámico, el alcohol cinámico, propenilbenceno y alilbenceno. Se aplica el termino lignano cuando el compuesto está formado a partir de uniones entre el ácido y el alcohol mientras tanto, cuando se unen las moléculas propenilbenceno y alilbenceno se les denomina neolignano.<sup>26</sup>

### 1.3.2.2. Actividad farmacológica de los lignanos.

En lo que a la actividad farmacológica se refiere los lignanos son conocidos principalmente por su actividad citotóxica que es particularmente en el grupo de los ciclolignanos. No obstante, estos productos naturales poseen otras actividades biológicas como lo es la inhibición de la fosfodiesterasa del AMPc, además estos metabolitos confieren protección contra hepatotoxinas, actúan sobre el tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular y sistema nervioso central.<sup>27,28</sup>



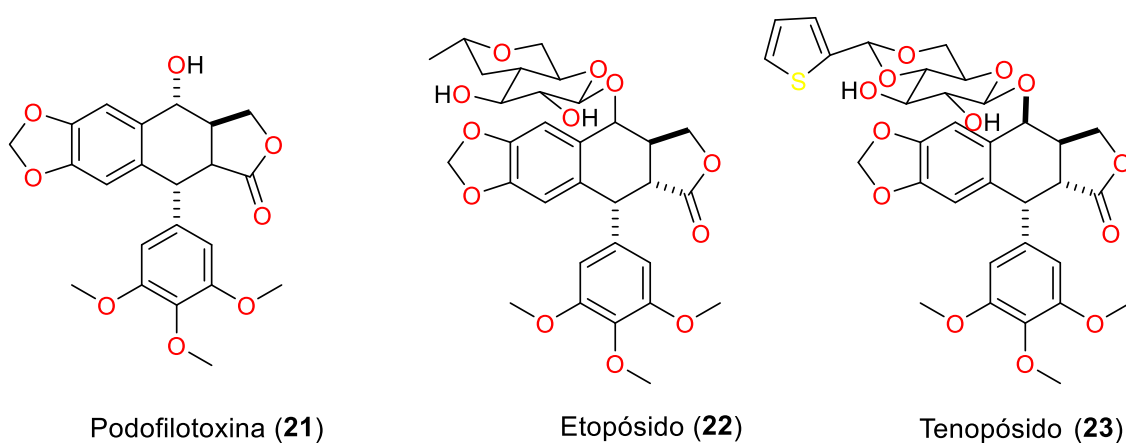
Matairesinol (19)



Arctigenina (20)

**Figura 6.** Ejemplos de lignanos con actividad biológica.

Gran parte de la actividad antitumoral la muestra ciclolignanos del grupo de la podofilotoxina, aislados de *Podophyllum peltatum* y *P. hexadrum* aunque esta no se utiliza en uso clínico debido a que presenta un elevada toxicidad gastrointestinal. Sin embargo sus derivados semisintéticos como el etopósido y tenopósido se emplean solos o en conjunto en el tratamiento del linfoma de Hodgkin el carcinoma de células pequeñas y la leucemia aguda.<sup>29</sup>



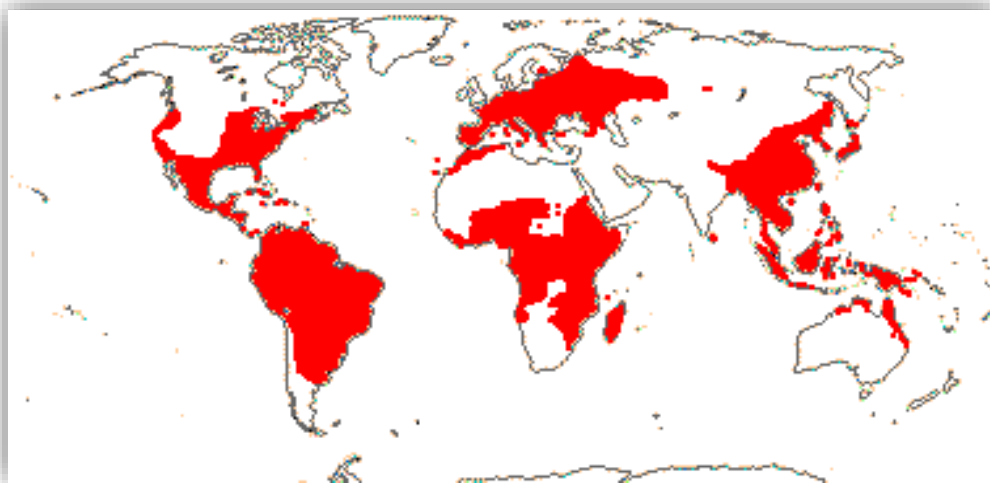
**Figura 7.** Derivados semisintéticos de lignanos.

#### 1.4. Familia Aristolochiaceae.

La familia Aristolochiaceae en los últimos siglos ha pasado por diferentes cambios en su clasificación. Forma parte del orden Piperales, que consiste por un lado de Aristolochiaceae, Asaraceae, Lactoridaceae e Hydnoraceae, que se caracterizan por presentar perianto y por otro lado las Piperaceae y Saururaceae sin perianto. Actualmente comprende dos géneros: *Aristolochia* L., con alrededor de 500 especies de distribución pantropical y *Thottea* Rottb., con 35 especies habitantes de Asia. El género *Aristolochia* es el más extenso de la familia y el único representado en México.

Incluye plantas herbáceas, perennes a menudo geófitas, con raíces o rizomas subterráneos, erectas, procumbentes, trepadoras, lianas, algunas arbustivas, subarbustivas o rara vez arborescentes; hojas alternas, dísticas, simples, pecioladas, con o sin pseudoestípulas, láminas foliares cordadas o 3-7-lobuladas, de margen entero, palmatinervadas o pinnatinervadas con 3 a 7 venas principales; flores bisexuales, comúnmente axilares, rara vez caulinares o terminales, solitarias o dispuestas en racimos, corimbos, cimas o cima

escorpioide (*Thottea*), epigíneas, grandes y llamativas o pequeñas e inconspicuas, en ocasiones con olor fétido o resinoso; perianto uniseriado, zigomorfo (*Aristolochia*) o actinomorfo (*Thottea*), a veces 3-lobado; estambres de 3 a 9 dispuestos en una o dos series, unidos al estilo por filamentos cortos o ausentes, libres o parcialmente fusionados en *Thottea* o completamente unidos a la columna del estilo formando un ginostemo en *Aristolochia*, anteras bitecas, extrorsas, con dehiscencia longitudinal; gineceo sincárpico, estilos libres o unidos para formar columna 3-6-lobada (en *Thottea* 5-20-lobada), ovario ínfero, con 4 a 6 lóculos, placentación axilar o parietal, óvulos numerosos, anátropos; fruto usualmente capsular o parecido a una silicua (*Thottea*), por lo general con dehiscencia septicida, basal (apertura partiendo del pedúnculo) o apical, rara vez indehiscente; semillas numerosas, planas o convexas, con o sin alas, con un funículo carnoso, persistente como una membrana aceitosa en *Aristolochia*, o con testa transversalmente rugosa o glandular punteada en *Thottea*.<sup>30</sup>



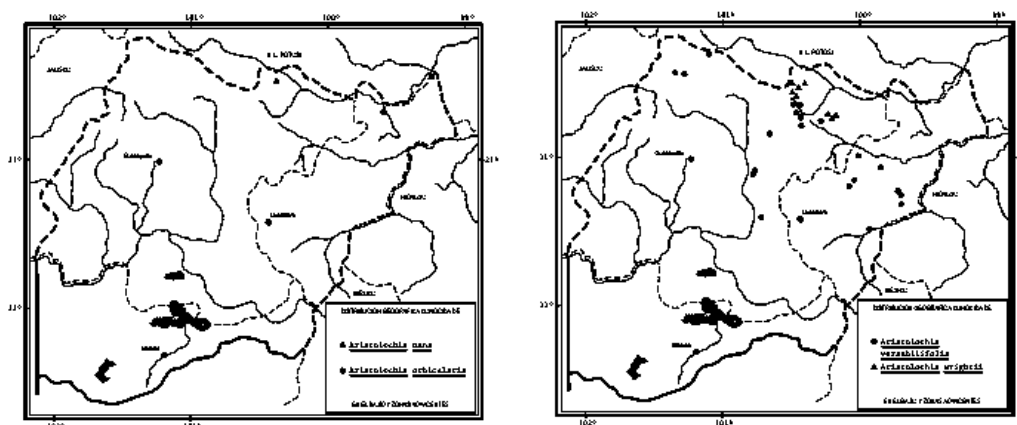
**Figura 8.** Distribución de la familia Aristolochiaceae en el mundo.

### **1.5. Género *Aristolochia*.**

El género *Aristolochia* es el más diverso de la familia y el único representado en México. Ha sido repartido en tres subgéneros: *Siphisia* distribuido en Asia, Norte y Centro América, *Pararistolochia* presente en África tropical y Australia, así como *Aristolochia* encontrado en América, Europa, África y Medio Oriente.

En México existen aproximadamente 70 especies del género *Aristolochia* pertenecientes a dos subgéneros (*Siphisia* y *Aristolochia*). Para la Flora del Bajío y regiones adyacentes se reconocen siete, cinco de ellas de la subsección Pentandrae (*Aristolochia brevipes*, *A. foetida*, *A. nana*, *A. versabilifolia* y *A. wrightii*) y dos del grupo "Howardia" p.p. (*A. elegans* y *A. orbicularis*).

*Aristolochia buntingii* Pfeifer, *A. cardiantha* Pfeifer, *A. flexuosa* Duch., *A. glossa* Pfeifer, *A. malacophylla* Standl., *A. mutabilis* Pfeifer, *A. mycteria* Pfeifer y *A. tentaculata* O.C. Schmidt, son especies que se encuentran en Michoacán en localidades aledañas a la zona del Bajío.<sup>31,32</sup>



**Figura 9.** Distribución de *Aristolochia* en algunos Estados de territorio Mexicano.

### 1.6. *Aristolochia mycteria* Pfeifer.

La especie *Aristolochia mycteria* Pfeifer o también conocida como bejuco de guaco es una especie perteneciente a la familia Aristolochiaceae. La cual presenta un tamaño que oscila entre 4-7 m incluso más, se considera una herbácea perenne de tamaño mediano y flores con una corola de color púrpura oscuro. Su hábitat es en gran parte los bosques caducifolios intactos creciendo en cañones laterales debajo de los árboles y aberturas soleadas. Esta especie se ha encontrado en México en los estados de Michoacán y Guerrero a una altura de 290 msnm.<sup>33</sup>



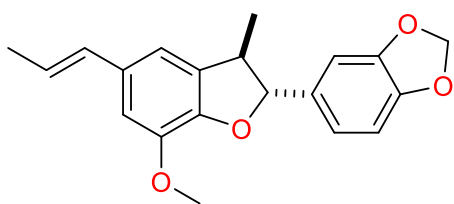
**Figura 10.** Fotografías de la identificación y colecta de *Aristolochia mycteria*.

## **2. ANTECEDENTES.**

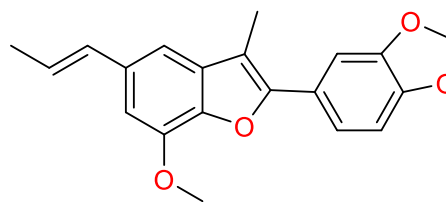
Es relevante mencionar que representantes de *Aristolochia* han sido utilizados en la medicina tradicional para dolores estomacales, cólicos, dolor de hígado, o como antiviperino, entre otros. Estudios recientes afirman que la utilización de algunas especies del mencionado género tiene efectos secundarios nocivos, por contener ácidos aristolóquicos. En Asia se ha observado que el consumo de este ácido provoca carcinomas en el tracto urinario, nefropatías, riesgo de adquirir cáncer en la sangre, enfermedades del hígado y hasta reabsorción ósea.<sup>34</sup>

### **2.1. *Aristolochia elegans* Mast.**

*Aristolochia elegans* conocida popularmente como “guaco”, se utiliza en el medio rural del estado de Morelos para contrarrestar los síntomas provocados por la picadura de alacrán. Ensayos farmacológicos preeliminares mostraron que los extractos orgánicos de esta especie antagonizan los efectos neurotóxicos del veneno de alacrán evaluado tanto en animal íntegro como en el íleon aislado de cobayo. Esta actividad antitóxica puede atribuirse a uno o varios de los componentes químicos presentes en *A. elegans* entre los cuales destacan estructuras pertenecientes al grupo de los neolignanós como los son la licarina-B y el eupomatenoide-1.<sup>35</sup>



Licarina-B (24)

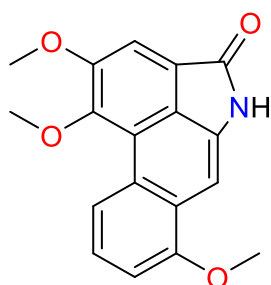


Eupomatenoid-1 (25)

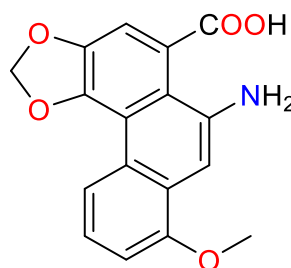
**Figura 11.** Metabolitos secundarios aislados de *Aristolochia elegans*.

## 2.2. *Aristolochia brevipes* Benth.

En la raíz y tallo de *Aristolochia brevipes* se encontraron sustancias amargas, amarillas y fluorescentes derivados del ácido aristolóquico, aristolactamas, taliscanina, bases cuaternarias como magnoflorina, nitrocompuestos fenantrénicos, en general contienen aceites esenciales. La raíz de esta planta, llamada vulgarmente "hueyecpactli," es utilizada en la medicina popular para el tratamiento de mordeduras de serpiente.<sup>36</sup>



Taliscanina (26)

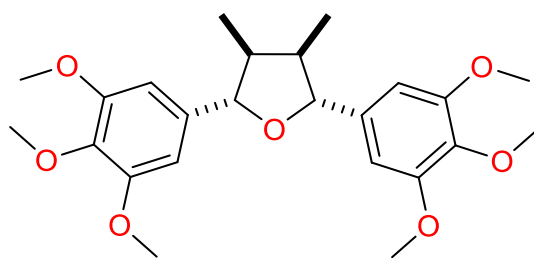


Ácido aristolóquico (27)

**Figura 12.** Sustancias aisladas de *Aristolochia brevipes*.

## 2.3. *Aristolochia birostris* Duch.

*Aristolochia birostris* es una planta del noroeste de Brasil conocida comúnmente como capivara angilico y jarrinha y es utilizada comúnmente en la medicina tradicional. Del extracto de etanol se pudieron aislar metabolitos secundarios pertenecientes al grupo de los neolignan los cuales presentan actividad anticancerosa y antioxidante. Así como también se aisló el  $\beta$ -sitosterol, un triterpeno perteneciente a la familia de los fitoesteroles que son esteroides provenientes de origen natural de las plantas.<sup>37</sup>



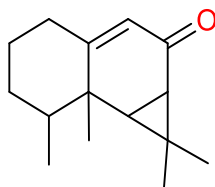
(7S,8S,7'R,8'R)-3,3',4,4',5,5'-hexamethoxy-7,7',8,8'-lignano (28)

**Figura 13.** Neolignano aislado de *Aristolochia birostris*.

#### 2.4. *Aristolochia clematidis* L.

Se sabe que las plantas del género *Aristolochia clematidis* L. contienen derivados del fenantreno de los cuales los ácidos aristolóquicos predominantes causan fagocitosis de leucocitos y revelan también actividades antitumorales y genotóxicas. Además, se han aislado derivados de fenilpropano y alcaloides pertenecientes a *bis*-bencilisoquinolina y grupos de aporfina.

Por lo que al realizar una investigación de los componentes de *Aristolochia clematidis* se obtuvieron como metabolitos secundarios mayoritarios ácidos aristolóquicos, aristolactama *N*- $\beta$ -D-glucósido, yoduro de magnoflorina, aristolona,  $\beta$ -sitosterol.<sup>38</sup>



Aristolona (29)

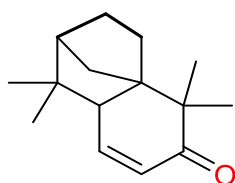
**Figura 14.** Lactona presente como metabolito secundario en *A. clematidis*.

#### 2.5. *Aristolochia mollissima* Hance.

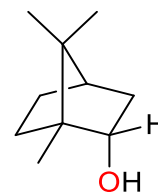
En aceites esenciales de raíces y partes aéreas de *A. mollissima* distribuida en China se ha identificado en mayor cantidad el sesquiterpeno 2,2,7,7-tetrametiltricyclo[6.2.1.0(1,5)]undec-5-en-4-ona.

En esta misma especie se encontraron otros constituyentes como el borneol, canfeno, espatulenol,  $\alpha$ -pineno y  $\beta$ -pineno y acetato de (*E*)- $\beta$ -santalol. A los monoterpenos borneol,  $\alpha$ -pineno y  $\beta$ -pineno se les atribuye actividad

antibacteriana (zona de inhibición 20-10 mm) y citotóxica (IC<sub>50</sub> 50.6-20.6 µg/ml) al sesquiterpeno mayoritario.<sup>39</sup>



2,2,7,7-tetrametiltricyclo[6.2.1.0(1,5)]undec-5-en-4-ona (**30**)

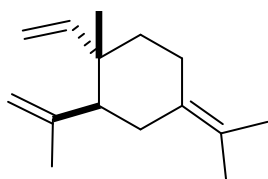


Borneol (**31**)

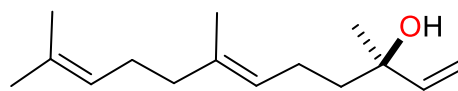
**Figura 15.** Constituyentes de *A. mollissima*.

## 2.6. *Aristolochia triangularis* Cham.

*Aristolochia triangularis*, una planta medicinal encontrada en Sudamérica que se usa en el tratamiento de heridas y enfermedades de la piel, como emenagogo, abortivo, antirreumático, antiséptico y también como tónico.<sup>40</sup>



$\gamma$ -Elemeno (**32**)



(*E,R*)-Neradiol (**33**)

**Figura 16.** Estructuras de terpenos aislados de *A. triangularis*.

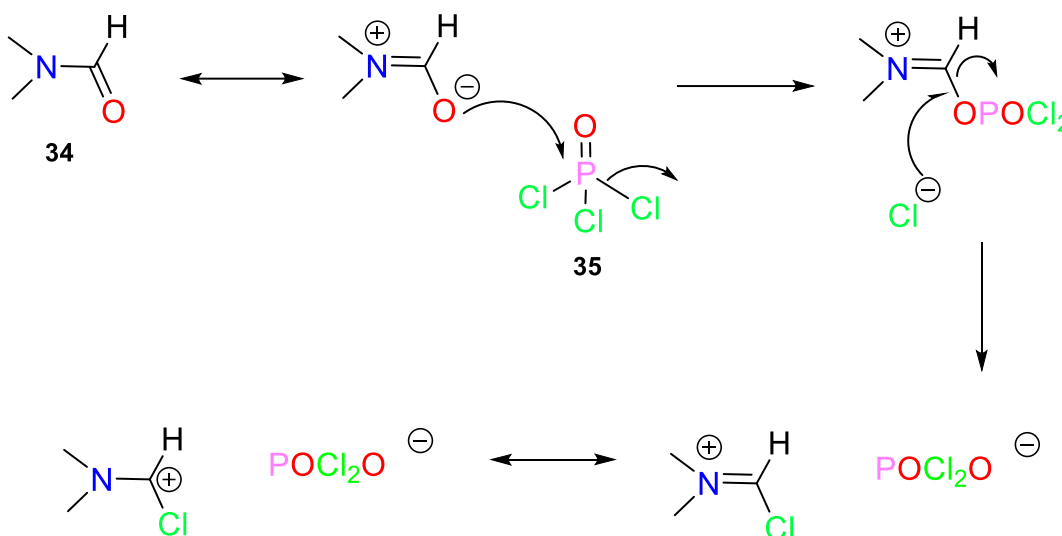
## 2.7. Reacción de Vilsmeier-Haack.

La reacción de Vilsmeier-Haack se utilizó inicialmente para la introducción del grupo formilo en compuestos aromáticos y heteroaromáticos activados. Posteriormente, se ha utilizado en cloración, cloroformilación, aromatización, ciclizaciones, entre otros.<sup>41</sup>

Es bien sabido que los haluros de ácidos inorgánicos reaccionan con amidas disustituidas para formar complejos activos, sales de halometileniminio, denominadas y conocidas como reactivos de Vilsmeier. La *N,N*-dimetilformamida (DMF) es la amida disustituida mas empleada, entre las condiciones necesarias

para lograr con éxito la formación del reactivo es el hacer reaccionar la amida disustituida con un ácido inorgánico clorado en un rango de temperatura entre los 0-25 °C.<sup>42,43</sup>

El haluro de ácido inorgánico empleado para la generación del complejo de Vilsmeier es comúnmente el cloruro de fosforilo, aunque también se ha reportado fotionilo, cloruro oxalilo y fosgeno.<sup>44,45</sup>

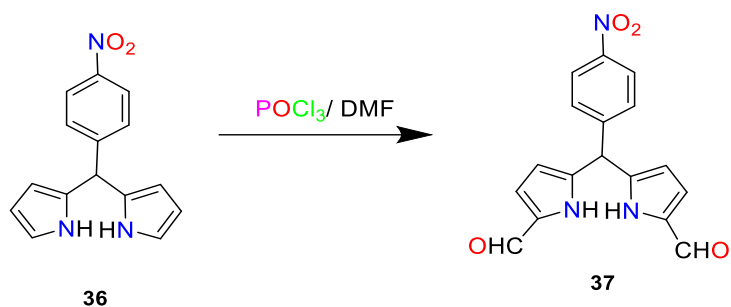


**Figura 17.** Mecanismo de formación del reactivo de Vilsmeier.

La reacción de Vilsmeier-Haack es sobre todo un método suave para formular una amplia variedad de substratos. El reactivo de Vielsmeir es un reactivo electrofílico a menudo empleado y bien aceptado en las reacciones de formilación. Los substratos que participan en las formilaciones de Vilsmeier-Haack incluyen compuestos aromáticos heteroaromáticos activados, alquenos (enaminas incluyendo los derivados del enol) y los grupos activos de metilo o metileno en general.<sup>46</sup>

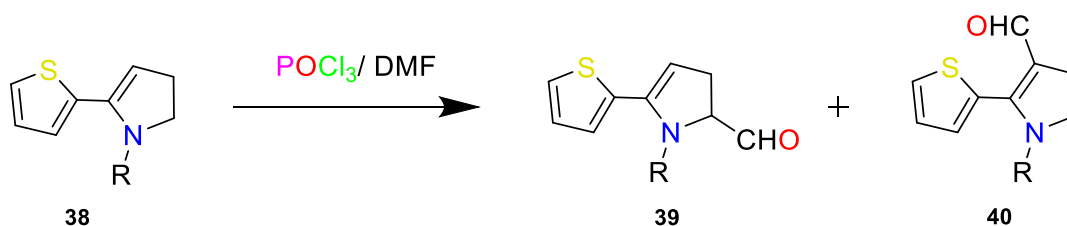
### 2.7.1. Formilación de heterociclos.

La formilación de pirrol, tiofeno, furano y sus derivados suele producirse en la posición  $\alpha$ . Por ejemplo, en la formilación de Vilsmeier-Haack del dipirometano bajo condiciones estándar (temperatura ambiente, NaOH acuoso 10 M) genera el diformildipirrometano.<sup>47</sup>



**Figura 18.** Ejemplo de formilación en heterociclos.

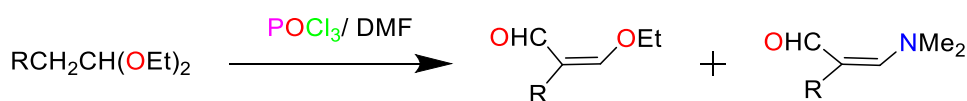
Las reacciones de sustitución electrofílica en tienilpirroles fue encontrado que suele ser muy selectiva. El pirrol es considerablemente más reactivo a la sustitución electrofílica que el tiofeno ya que el átomo de nitrógeno del pirrol tiene mayor capacidad de deslocalizar la carga positiva de complejo- $\sigma$  que el átomo de azufre del tiofeno.<sup>48</sup>



**Figura 19.** Reacción de sustitución electrofílica de tienilpirroles.

### 2.7.2. Formilación de grupos metileno.

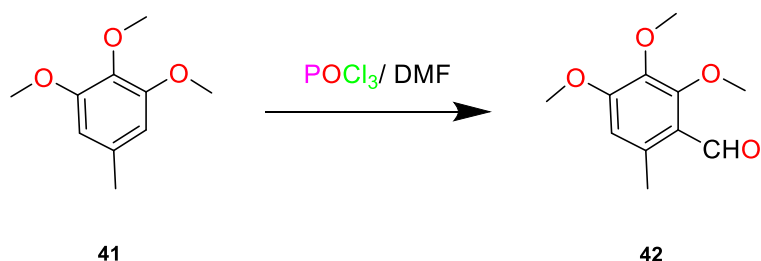
Reger y colaboradores desarrollaron un procedimiento para la formilación de los grupos activos del metileno. La reacción entre diacetales y el reactivo Vilsmeier se someten a reaccionar a 80 °C o menos para dar una mezcla de etoxiacroleínas. Con este experimento se determinó que en este tipo de reacción la temperatura es determinante ya que sí se lleva una temperatura mayor de 80 °C se produce una descomposición extensa.<sup>49</sup>



**Figura 20.** Ejemplo de formilación en metileno.

### 2.7.3. Formilación de arenos.

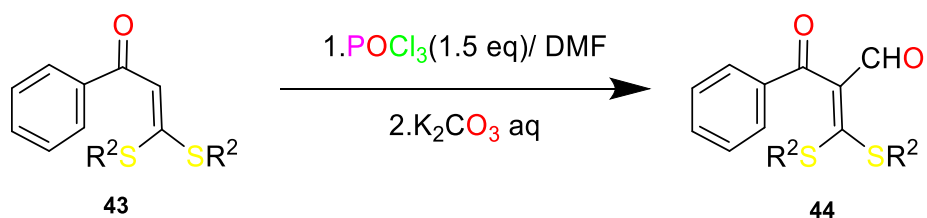
El efecto de electrones de los grupos metílicos y metoxi tiene influencia beneficiosa en la reacción de Vilsmeier-Haack. Así en el caso del 1,2,3-trimetoxi-5-metilbenceno en el tratamiento con  $\text{POCl}_3$  y DMF a  $65\text{ }^\circ\text{C}$  por 5 h, genero el aldehído importante en la síntesis de coenzima  $\text{Q}_{10}$  con un rendimiento del 95%.<sup>50</sup>



**Figura 21.** Ejemplo de formilación en arenos.

### 2.7.4. Formilación dobles enlaces C-N y C-C.

Anabha y colaboradores desarrollaron un valioso método de síntesis que utilizó el reactivo de Vilsmeier-Haack para preparar los *bis*-aroil-3,3-aquilsulfanil acrilaldehydos a partir de ditioacetales de la aroilcetona con buenos rendimientos. El cual consiste en preparar el reactivo con  $\text{POCl}_3$  (0.67 mL, 7 mmol) y DMF (6 mL, 70 mmol) en baño de hielo a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  por un periodo de 20 min a temperatura ambiente se añadió materia prima y se dejó en agitación en un periodo de 12 a 16 h y para finalizar la solución se vertió en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  para finalmente ser extraído con éter etílico.<sup>51</sup>



**Figura 22.** Obtención de aldehídos a partir de aroil aldehído.

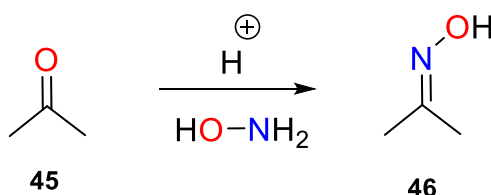
## 2.8. Obtención de oximas y sus aplicaciones.

Las oximas son de gran importancia en síntesis orgánica, ya que se utilizan como reactivos analíticos y existen un sinnúmero de reacciones para realizarle posibles transformaciones de grupo funcional.<sup>52</sup>

Se preparan fácilmente a partir de compuestos de carbonilo e hidroxilamina, estos compuestos son estables a la hidrólisis en comparación con sus iminas correspondientes. Por lo tanto, la electrofilia del carbono imínico de la oxima es menor y la adición de nucleófilos a las oximas *O*-sustituidas no procede.<sup>53</sup>

Además es importante mencionar que la metodología anterior no es la única para la poder llegar a la indicción de este grupo si no que existen otras como lo son la nitrosación de hidrocarburos, reducción de aminas, amonólisis oxidativa etc.

Las oximas asimétricas tienen dos estereoisómeros es decir *syn* y *anti*. En algunas reacciones de oximas la característica estereoquímica muestra influencia significativa.<sup>54</sup>

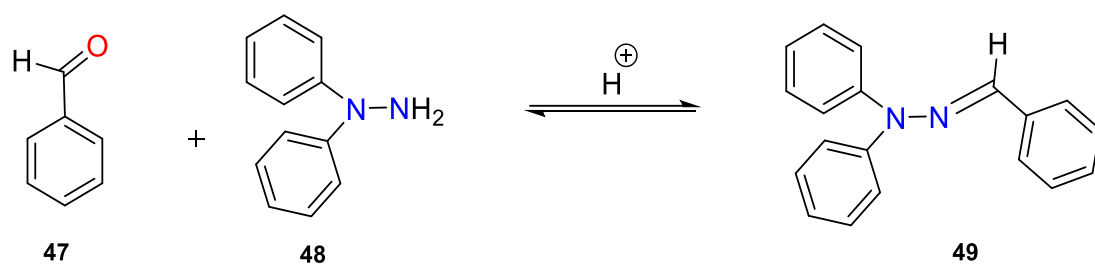


**Figura 23.** Condiciones de formación de oximas.

Se ha reportado en la literatura que todos los compuestos que tienen fragmentos de oxima que representa un grupo farmacóforo exhiben diversas actividades. Por ejemplo las oximas del furano y tiofeno poseen actividades vasorrelajantes, antiespasmódicos, sedantes, antidepresivos, tranquilizantes, anticonvulsivos, analgésicos, antiinflamatorios citotóxicos, antivirales y bactericidas.<sup>55,56</sup>

## 2.9. Las hidrazonas y sus aplicaciones.

Las hidrazonas son derivados nitrogenados de grupos carbonílicos, importantes, contienen un doble enlace carbono nitrógeno, que resulta de la eliminación de una molécula de agua en la condensación de aldehídos o cetonas con hidrazina o derivados de ella.<sup>57</sup>



**Figura 24.** Método de obtención de hidrazonas derivadas del benzaldehído.

Las hidrazonas que poseen un protón en el grupo azometino  $\text{-NHN=CH}$  constituyen una clase importante de compuestos para el desarrollo de nuevos fármacos. Las hidrazonas han demostrado poseer actividad antimicrobiana, antimicobacteriana, antituberculosa, antidepresiva, anticonvulsivante, analgésica-antiinflamatoria, antimalárica, anticancerosa, antiviral y actividad vasodilatadora entre otras.<sup>58</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN.

Debido que varias especies del género *Aristolochia* a han sido ampliamente estudiadas, encontrando una diversidad de metabolitos secundarios con aplicaciones importantes como antimicrobianos, antidiabéticos e incluso propiedades anticancerosas, por lo que resulta relevante realizar un estudio exhaustivo de *Aristolochia mycteria* para coadyuvar en el conocimiento fitoquímico de la especie.

### 4. OBJETIVOS.

#### Objetivo general.

Realizar el estudio de los metabolitos secundarios de los tallos de *Aristolochia mycteria* Pfeifer de los extractos baja y mediana polaridad. Los metabolitos obtenidos serán sometidos a transformaciones químicas.

#### Objetivos específicos.

- ❖ Recolección y secado de tallos de *Aristolochia mycteria* Pfeifer.
- ❖ Obtención por maceración o reflujo de los extractos de los tallos y hojas de la planta utilizando hexano, cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol.
- ❖ Aislar y purificar por cromatografía los extractos obtenidos para la obtención de los metabolitos secundarios.
- ❖ Caracterizar mediante sus datos físicos y espectroscópicos, los compuestos aislados.
- ❖ Preparar derivados con importancia química y que puedan emplearse en una potencial aplicación biológica.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

*Aristolochia mycteria* fue colectada cerca de la localidad de la Fragua en el municipio de Susupuato (1019 msnm), fue secada bajo la sombra y separada en sus partes aéreas. Los tallos fueron sometidos a reflujo; mientras que los frutos y hojas se llevaron a maceración, en ambos métodos se utilizaron disolventes en orden ascendente de polaridad (hexanos, diclorometano, acetato de etilo y metanol), tres veces con cada disolvente, se filtró y se llevaron a sequedad en rotavapor. Después de realizar este proceso se obtuvieron los rendimientos pertinentes, los cuales son presentados en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Extractos sin desengrasar de *Aristolochia mycteria*.

	<b>Materia vegetal</b>	<b>Tallos</b>	<b>Hojas</b>	<b>Fruto seco</b>
	Peso (g)	175.000	55.000	4.900
	Hexano (g)	0.411	0.904	0.131
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (g)	0.896	1.425	0.053
	AcOEt (g)	2.202	0.785	0.014
	MeOH (g)	2.604	3.820	0.066
<b>Rendimiento (%)</b>	Hexano	0.719	0.495	8.575
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.568	2.493	0.092
	AcOEt	3.853	1.373	0.024
	MeOH	4.557	6.685	0.115

Para proseguir con la investigación se realizó el desengrasado de los extractos mediante precipitación con metanol a baja temperatura obteniendo los siguientes resultados (Tabla 4):

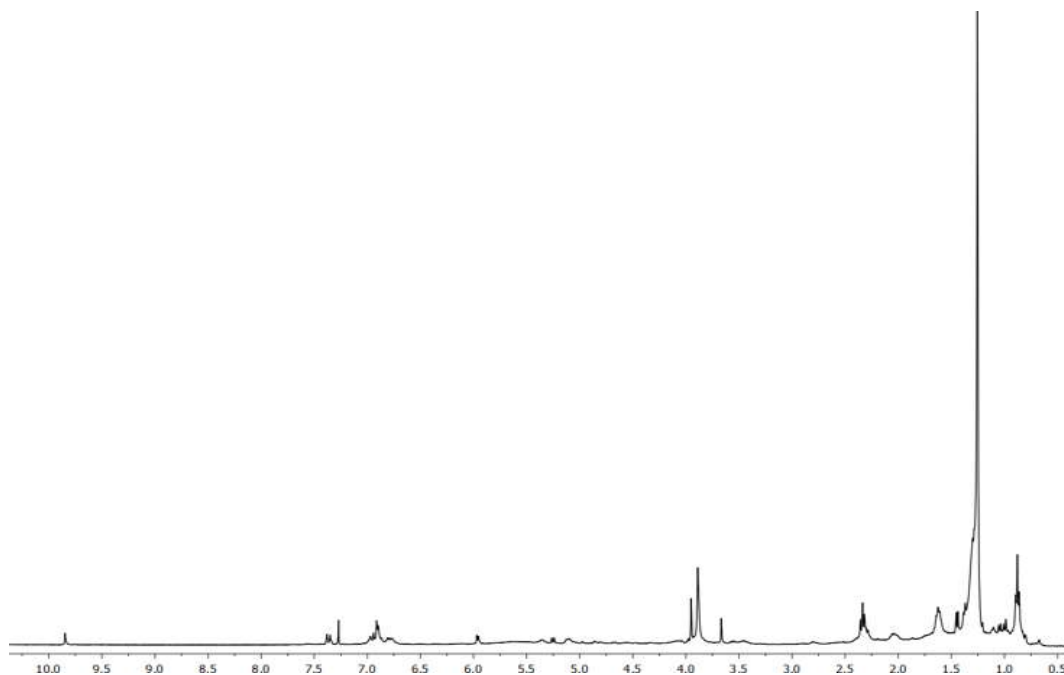
**Tabla 4.** Extractos desengrasados de *Aristolochia mycteria*.

	<b>Materia vegetal</b>	<b>Tallos</b>	<b>Hojas</b>	<b>Fruto seco</b>
	Peso (g)	175.000	55.000	4.900
	Hexano (g)	0.078	0.044	0.017
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (g)	0.516	0.099	0.005
	AcOEt (g)	0.809	0.148	0.007
	MeOH (g)	0.074	0.585	0.036
<b>Rendimiento (%)</b>	Hexano	0.136	0.077	0.029
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.892	0.173	0.161
	AcOEt	1.400	0.259	0.012
	MeOH	0.129	1.015	0.201

## 5.1. Análisis preliminar de los extractos hexánicos.

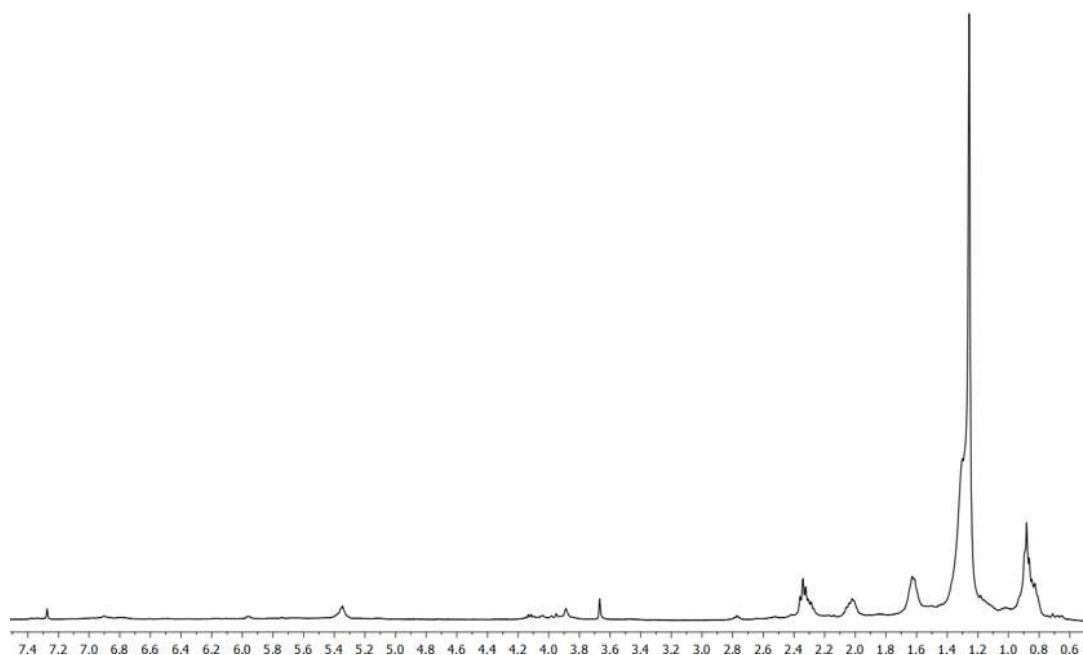
Una alícuota de los extractos hexánicos de los tallos y hojas de *Aristolochia mycteria* fue analizada mediante RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  y cuyos espectros se muestran en las Figuras 25-26 respectivamente.

Al analizar los espectros obtenidos de los tallos (Figura 25) y hojas (Figura 26) de *Aristolochia mycteria* se observa la presencia de varias señales importantes en la región de los hidrógenos aromáticos las cuales se pueden relacionar con la presencia de esqueletos lignánicos, así como también podemos apreciar la presencia de señales de hidrógeno base de heteroátomo y finalmente se aprecian señales correspondientes para hidrógenos alifáticos.



**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del extracto de hexano de hojas.

Por lo que al observar estas señales se decidió proseguir con el estudio de estos dos extractos dado que con este se puede llegar a la extracción de algunos metabolitos secundarios nuevos o incluso ya reportados en el género.

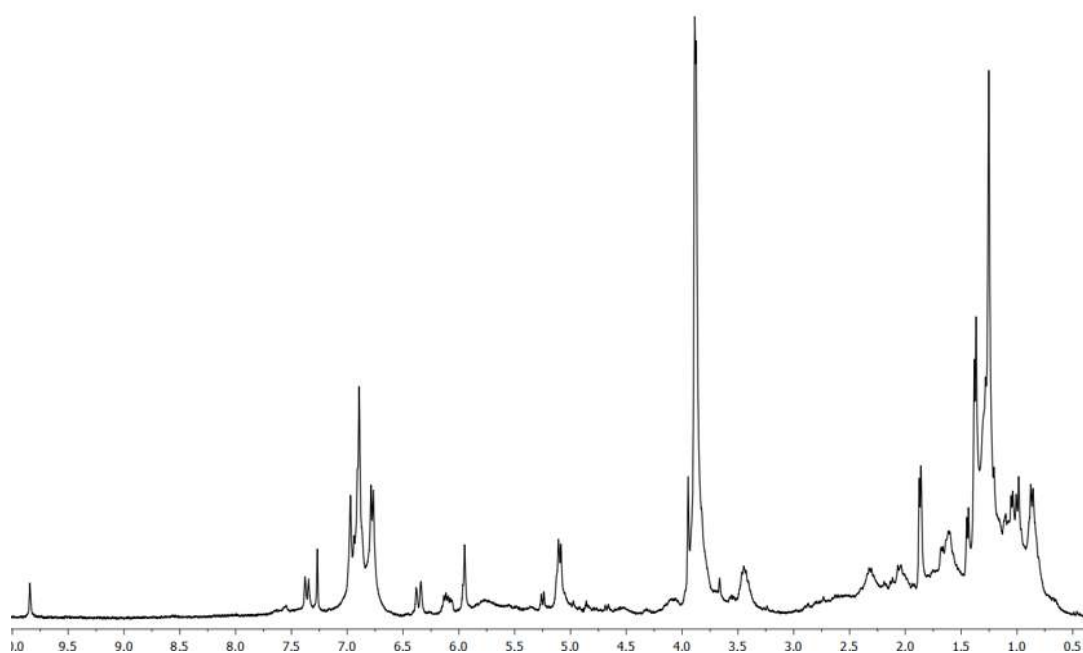


**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del extracto de hexano de tallos.

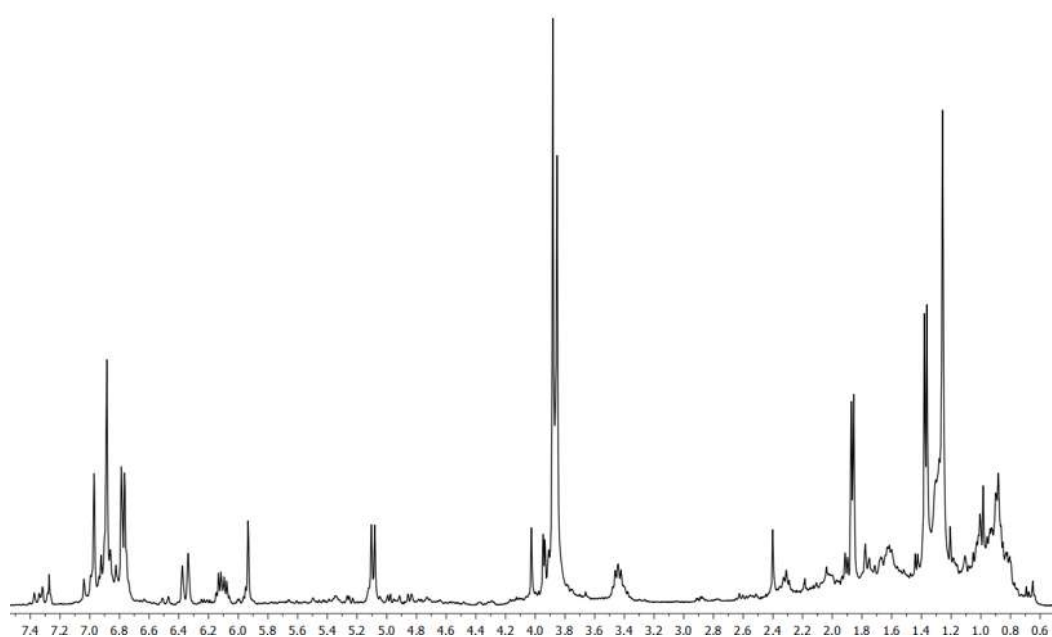
## 5.2. Análisis preliminar de los extractos diclorometánicos.

Una alícuota de los extractos de diclorometánicos de tallos y hojas se analizó mediante RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  y cuyos espectros se muestran en las Figuras 27-28, respectivamente.

En los espectros de tallos y hojas mostrados en la Figuras 27 y 28 respectivamente, se pueden observar distintas señales de importancia en las regiones de los hidrógenos aromáticos, en la parte de los hidrógenos vinílicos se puede apreciar una señal doble y una señal doble de cuádruples características de insaturación en la cadena alifática de algunos esqueletos neolignánicos así como en la parte alifática también se aprecian señales de los metilos.



**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del extracto diclorometánico de hojas.



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del extracto diclorometánico de tallos.

### **5.3. Análisis preliminar de los extractos de acetato de etilo.**

Una alícuota de los extractos de acetato de tallos y hojas fue analizada mediante RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{DMSO-}d_6$  y cuyos espectros se muestran en las Figuras 29-30.

En lo que respecta al extracto de hojas (Figura 29) se aprecian señales en la zona de los hidrógenos base de heteroátomo y la parte alifática, mientras que para el extracto de tallos (Figura 30) se aprecian señales en la zona de los hidrógenos aromáticos, señales en los hidrógenos vinílicos, así como también se muestran señales en la zona de los hidrógenos alifáticos.

Cabe destacar que solo de este extracto se realizó el análisis preliminar debido a la falta de tiempo y complicaciones para llevar a cabo la colecta de la especie pero debido a las señales observadas resulta relevante como una expectativa para continuar el estudio de esta misma especie.

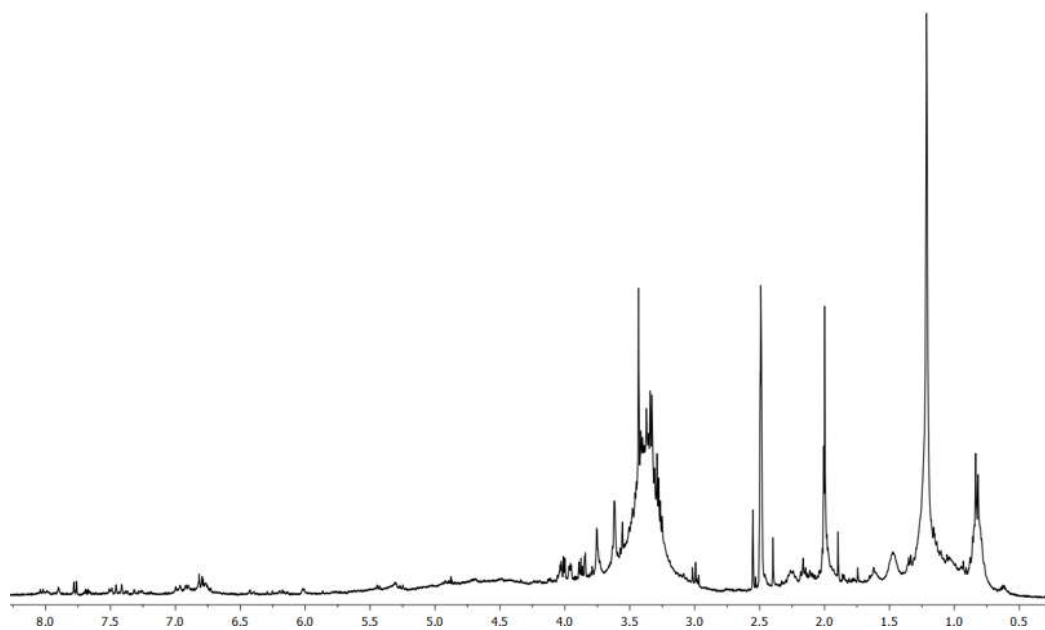
### **5.4. Análisis preliminar de los extractos metanólicos.**

Una alícuota de los extractos metanólicos de tallos y hojas de *Aristolochia mycteria* se analizó mediante RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{DMSO-}d_6$  y cuyos espectros se muestran en las Figuras 31-32 respectivamente.

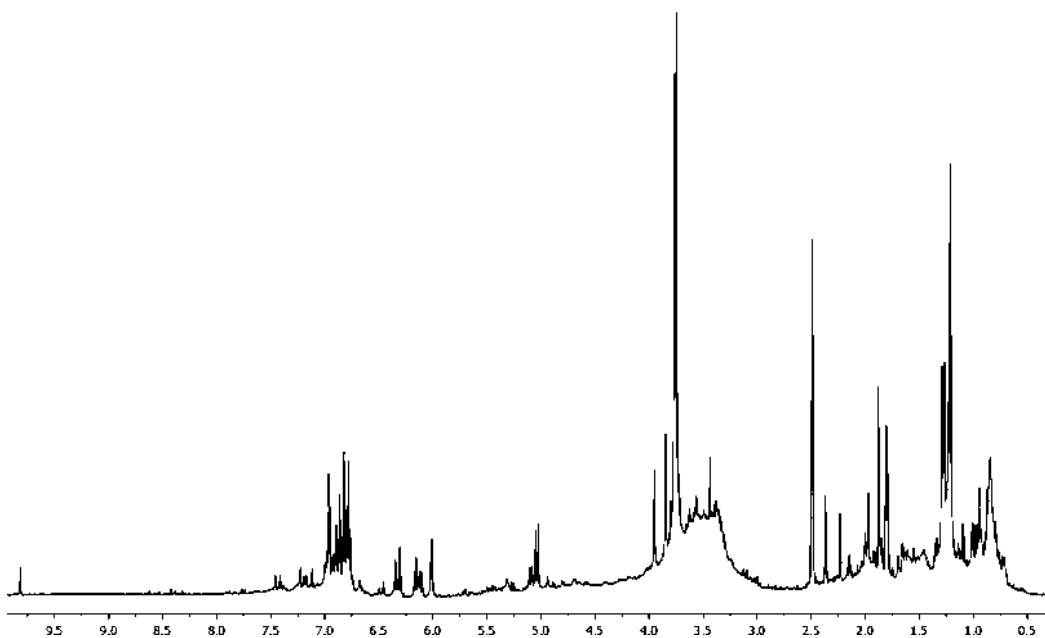
En el espectro del extracto metanólico de hojas (Figura 31) se observan señales en la parte de los hidrógenos base de heteroátomos y en la parte de los hidrógenos alifáticos lo que puede nos indica que podría haber la presencia de un compuesto de tipo terpénico.

En el espectro de extracto metanólico de tallos (Figura 32) se observan señales en la parte de los hidrógenos aromáticos y en la parte de hidrógenos alifáticos.

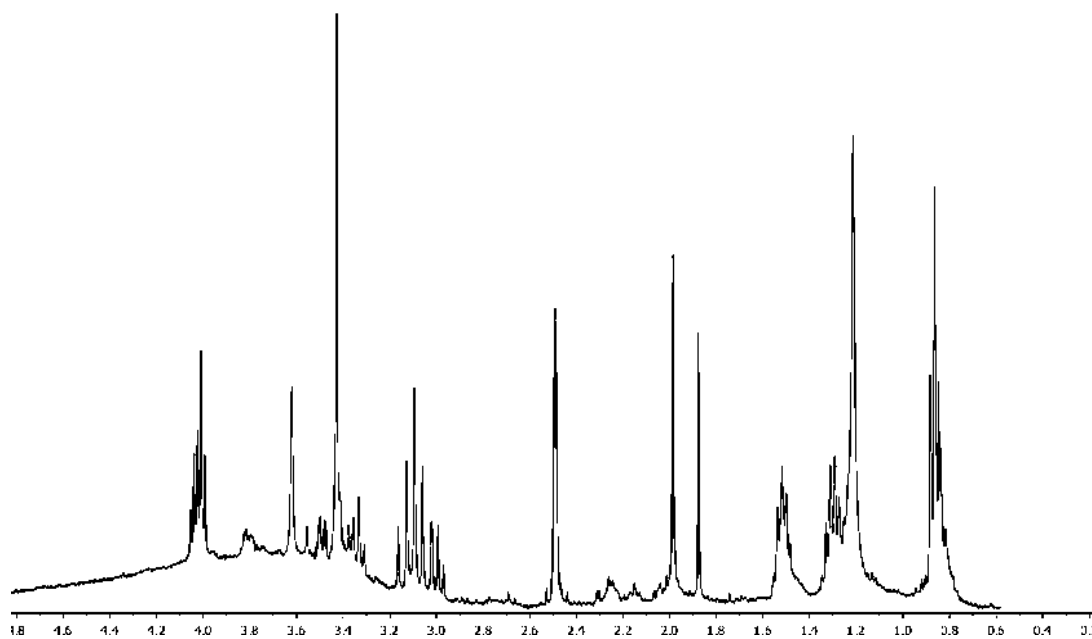
El estudio de estos extractos metanólicos solamente se realizó a este paso preliminar debido a la muy poca cantidad de materia prima.



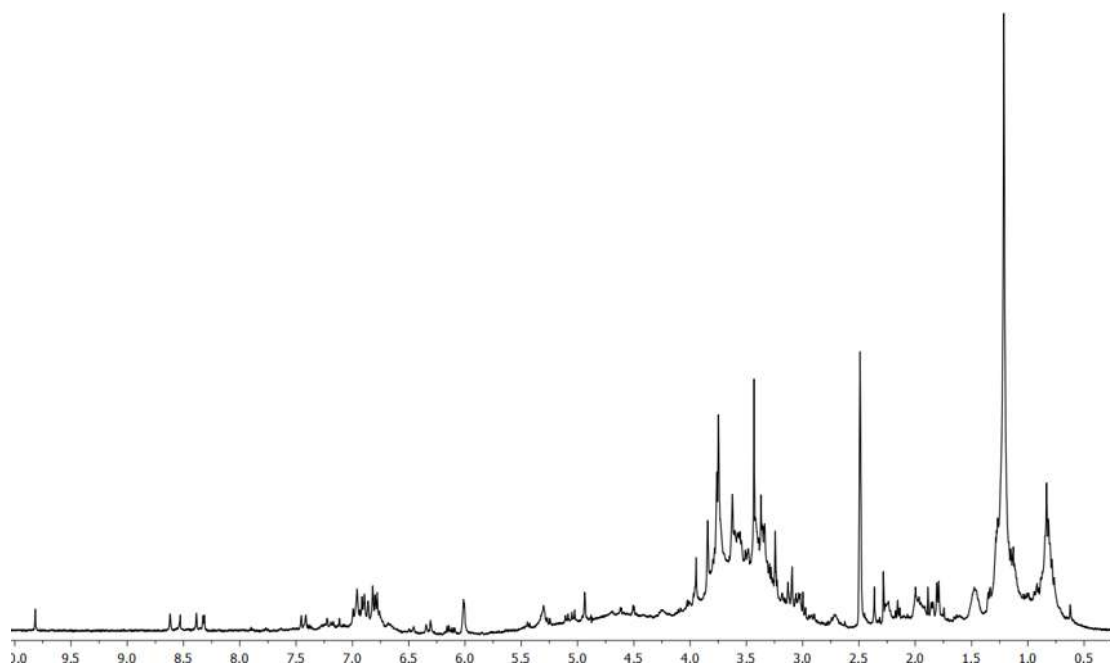
**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{DMSO-}d_6$  del extracto AcOEt de hojas.



**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{DMSO-}d_6$  del extracto AcOEt de tallos.



**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{DMSO-}d_6$  del extracto MeOH de hojas.



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) en  $\text{DMSO-}d_6$  del extracto MeOH de tallos.

### 5.5. Obtención del estigmasterol (50).

Para la obtención de **50** se sometieron 3 g de extracto de diclorometano de tallos de *Aristolochia mycteria* a cromatografía por columna utilizando como fase móvil disolventes en orden ascendente de polaridad, obteniendo así las fracciones gruesas correspondientes, a las cuales después se realizó un monitoreo con cromatografía en capa fina, con lo que se decidió someter a recromatografía a la fracción gruesa obtenida con 8:2 Hex:AcOEt con fase estacionaria de gel de sílice 230-400, con lo que se obtuvieron 15 mg de un compuesto en forma agujas blancas que analizando su espectro y comparando con la literatura pertenece al estigmasterol (**50**). El cual en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 33) presenta como señales claves en 5.36 ppm una señal doble con una  $J = 5.6$  Hz para el protón vinílico H-6, en 5.50 ppm se observa una señal doble de dobles ( $J = 15.2, 8.8$  Hz) correspondiente para H-21, en 5.05 una señal doble de doble ( $J = 15.2, 8.8$  Hz) que se asignó para H-20, en 3.50 ppm se encontró una señal múltiple correspondiente al metileno de base de hidroxilo H-3, a frecuencias bajas se identificaron las señales pertenecientes a los metilos 19, 24, 26, 27, 28 y 29.

### 5.6. Obtención del $\beta$ -sitosterol (51).

El  $\beta$ -sitosterol (**51**) se aisló de las fracciones eluidas con 15% de acetato de etilo en hexano, obtenidas en cromatografía en columna abierta de la fracción gruesa obtenida eluyendo el extracto diclorometánico de hojas de *Aristolochia mycteria* con 250 mililitros de 15% de acetato de etilo en hexano.

Se obtuvieron 10 mg de un sólido blanco soluble en cloroformo que fue analizado mediante RMN de  $^1\text{H}$  confirmando la identidad de dicho compuesto por comparación con la bibliografía.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **51** (Figura 34) se pueden observar señales claves del sistema, en 5.35 ppm una señal doble ( $J = 5.3$  Hz) correspondiente al H-6 del ciclo B, en 3.53 ppm una señal múltiple para el H-3 base de hidroxilo, en 1.01 y 0.68 ppm dos señales simples correspondientes a los metilos 18 y 19 respectivamente, y finalmente dos señales dobles en 0.91 ppm ( $J = 6.2$  Hz) y 0.81 ppm ( $J = 6.8$  Hz) asignadas a los metilos 26 y 27 respectivamente.

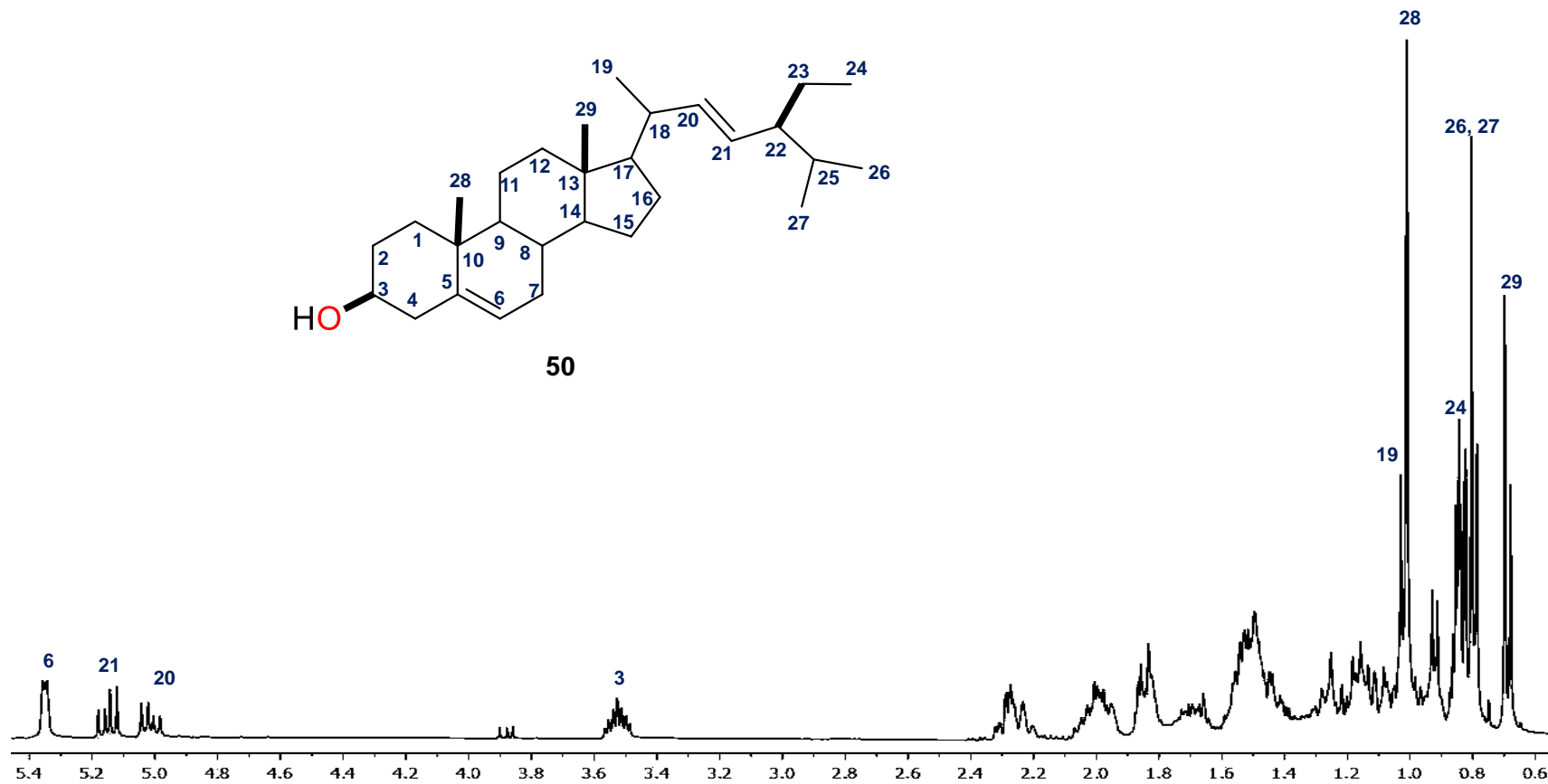
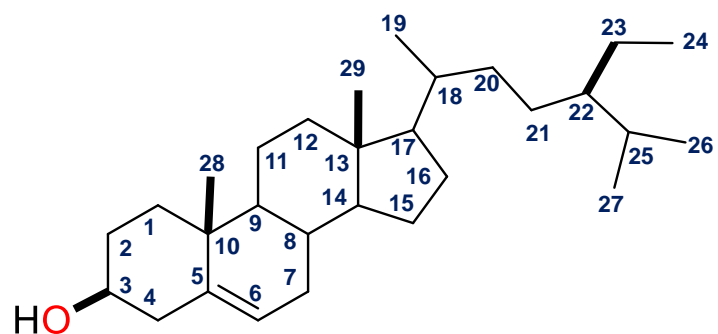


Figura 33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del estigmasterol (50) en  $\text{CDCl}_3$ .



51

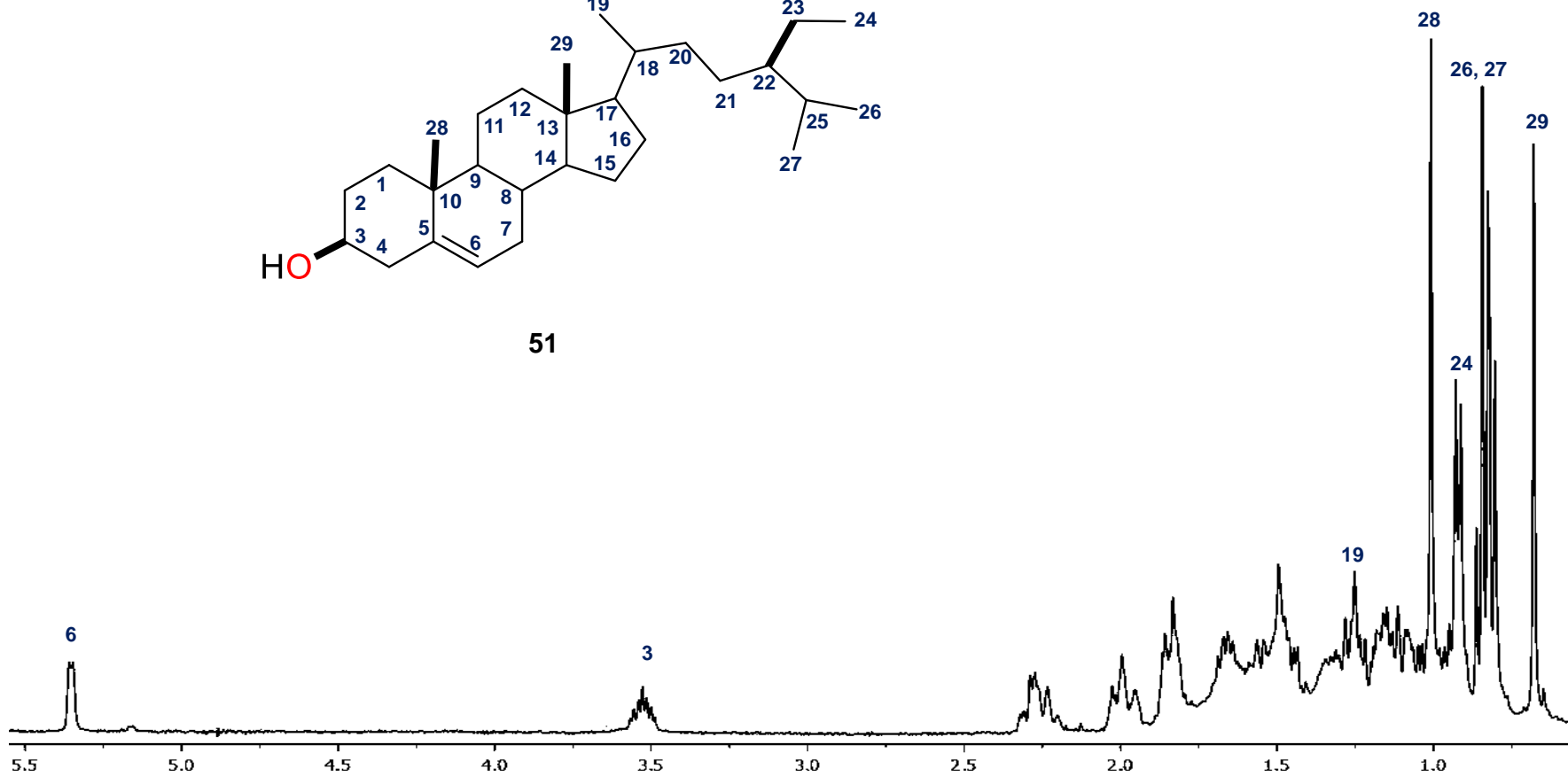


Figura 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del  $\beta$ -sitosterol (**51**) en  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.7. Obtención de la licarina-A (52).

La licarina-A (**52**) se aisló de los extractos de diclorometano de hojas y tallos gruesos, de las fracciones eluídas del extracto de tallos con una polaridad 17:3 Hex:AcOEt se obtuvo 2.75 g de un sólido cristalino incoloro, mientras que de las fracciones eluídas del extracto de hexano de hojas se aislaron un total de 759 mg de este mismo sólido cristalino incoloro.

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 35) se observan señales que corresponden para en conjunto para dos anillos aromáticos entre las cuales destacan una señal simple en 6.97 ppm que corresponde para el H-2', en 6.89 ppm una señal doble ( $J = 1.8$  Hz) que corresponde para H-5' y H-6', así como también se observó una señal doble en 6.78 ppm que integra para dos hidrógenos ( $J = 8.3$  Hz) que pertenece para los hidrógenos H-6 y H-4, además de la parte aromática este compuesto presenta una parte alifática la cual cuenta con una insaturación que al analizar las señales correspondientes para esta parte se asignó una señal doble de dobles en 6.36 ppm ( $J = 15.7, 2.0$  Hz) para el H- $\alpha$  perteneciente al doble enlace de la cadena alifático, también se apreció una señal doble de cuádruples en 6.11 ppm ( $J = 15.6, 6.6$  Hz) para el hidrógeno H- $\beta$ , en 5.66 ppm una señal simple correspondientes para el hidrógeno de OH, en 5.10 ppm una señal doble ( $J = 9.5$  Hz) para el H-2, Se aprecian señales simples intensas simples intensas para los hidrógenos de los metoxilos H-7 y H-9' en 3.89 y 3.87 ppm, en 3.45 ppm se asignó una señal doble de triples ( $J = 13.6, 6.9$  Hz) correspondiente para el H-3. Finalmente, los hidrógenos H- $\gamma$  aparecen como una señal doble de dobles ( $J = 6.6, 1.6$  Hz) en 1.87 ppm del grupo metilo y una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) en 1.38 ppm corresponde al metilo H-8.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 36), 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 (C-3a, C-5, C-7, C-7a, C-1', C-3', C-4'). Entre las señales que destacan son las señales en 130.9 y 123.5 ppm que corresponden para el C- $\alpha$  y el C- $\beta$  de la insaturación de la cadena alifática, en 55.9 y 55.8 ppm las señales de los carbonos de OMe (C-9 y C-7', así como en 18.4 y en 17.5 ppm para los metilos C-8 y C- $\gamma$ ).

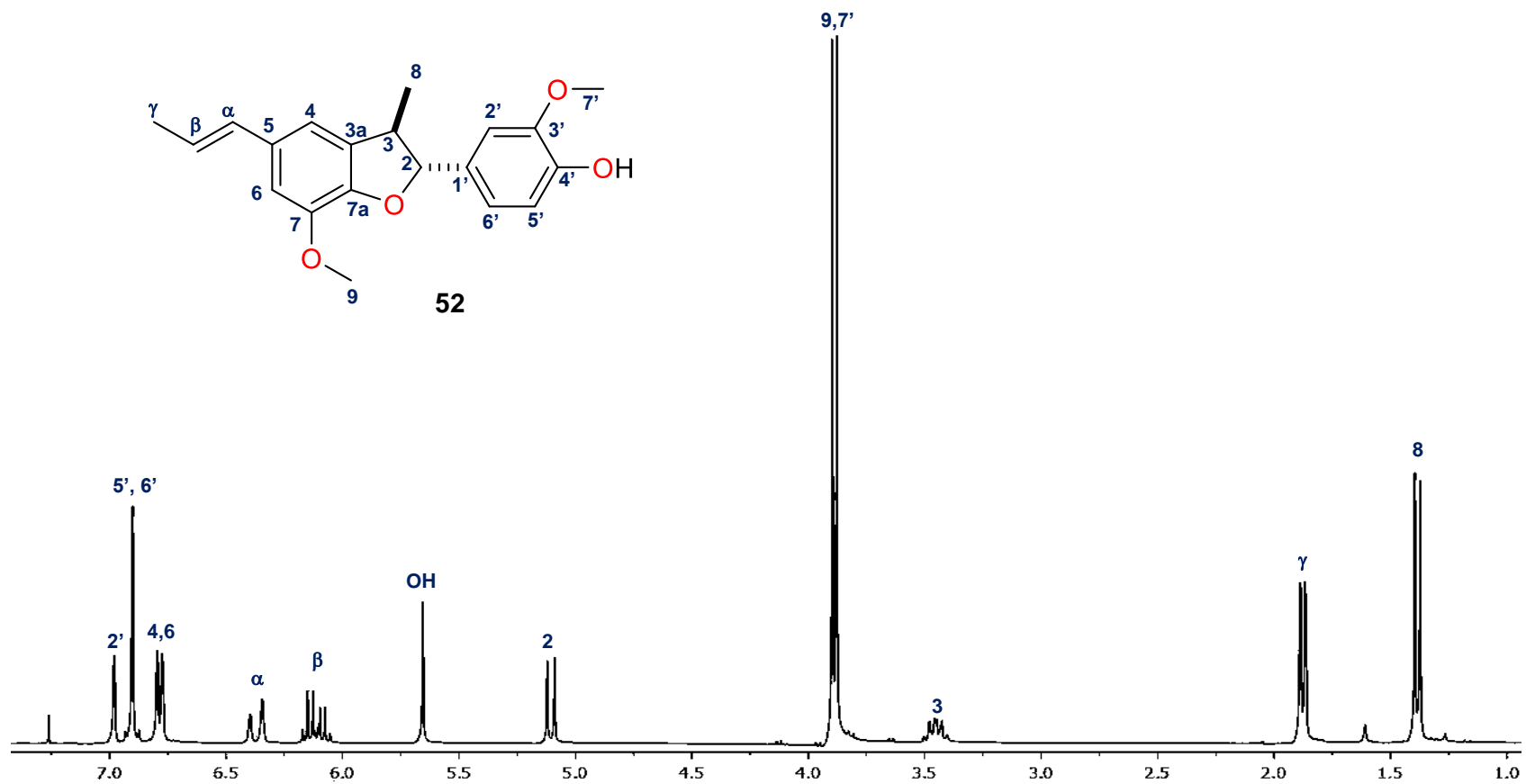
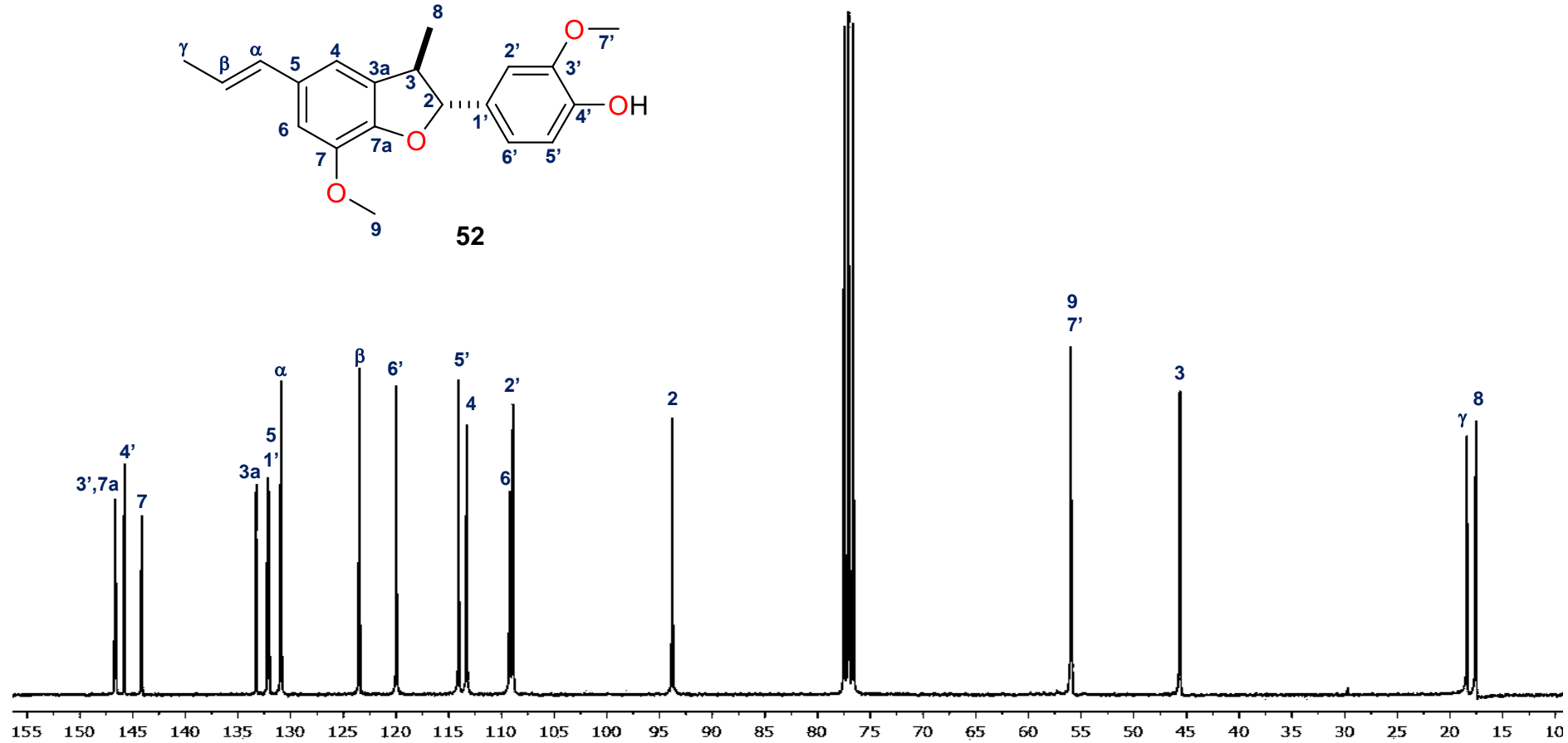
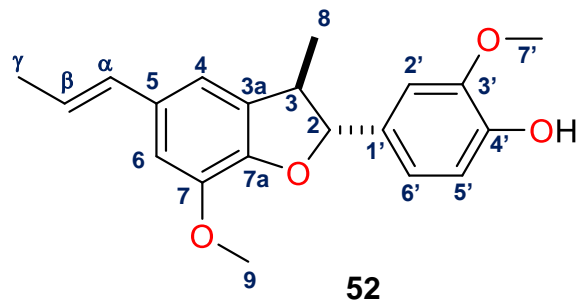


Figura 35. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de la licarina-A (**52**) en  $\text{CDCl}_3$ .



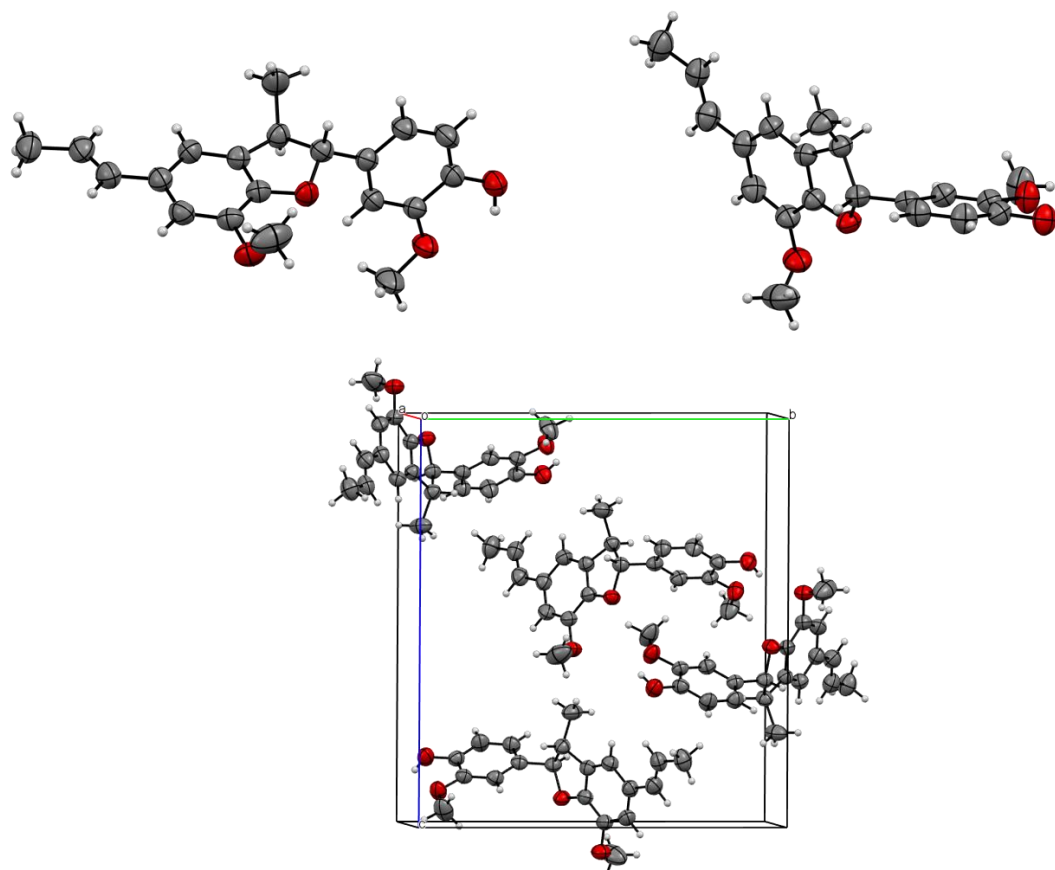
**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) de la licarina-A (**52**) en  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.7.1. Critalografía de rayos X de monocristal de la licarina-A (52).

Debido a que no se existe reporte de la estructura cristalina de **52** por medio de difracción con rayos X y que la estereoquímica reportada solo se realizó mediante la intuición de que los carbonos C-2 y C-3 tienen los mismos desplazamientos en lo que respecta a la licarina-A (**52**) y licarina-B (**24**) por lo cual diversos investigadores dedujeron que la estereoquímica del compuesto **52** era la imagen de espejo del compuesto **24** en cuanto a su estereoquímica.

Por lo cual se optó por buscar un sistema de disolventes que permitiera obtener un sistema cristalino correcto, dando como resultado después de realizar diversas mezclas se logró la obtención de un buen sistema cristalino con un sistema de 85:15 Hex:AcOEt del cual se colectaron sus datos cristalográficos y se llevaron a un posterior refinamiento.

Entre los datos que destacan son que se obtuvo un sistema cristalino ortorrómbico con un grupo espacial  $P2_12_12_1$ , con un coeficiente de correlación de 3.9% y un parámetro de configuración absoluta de 0.06 (parámetro de Flack).



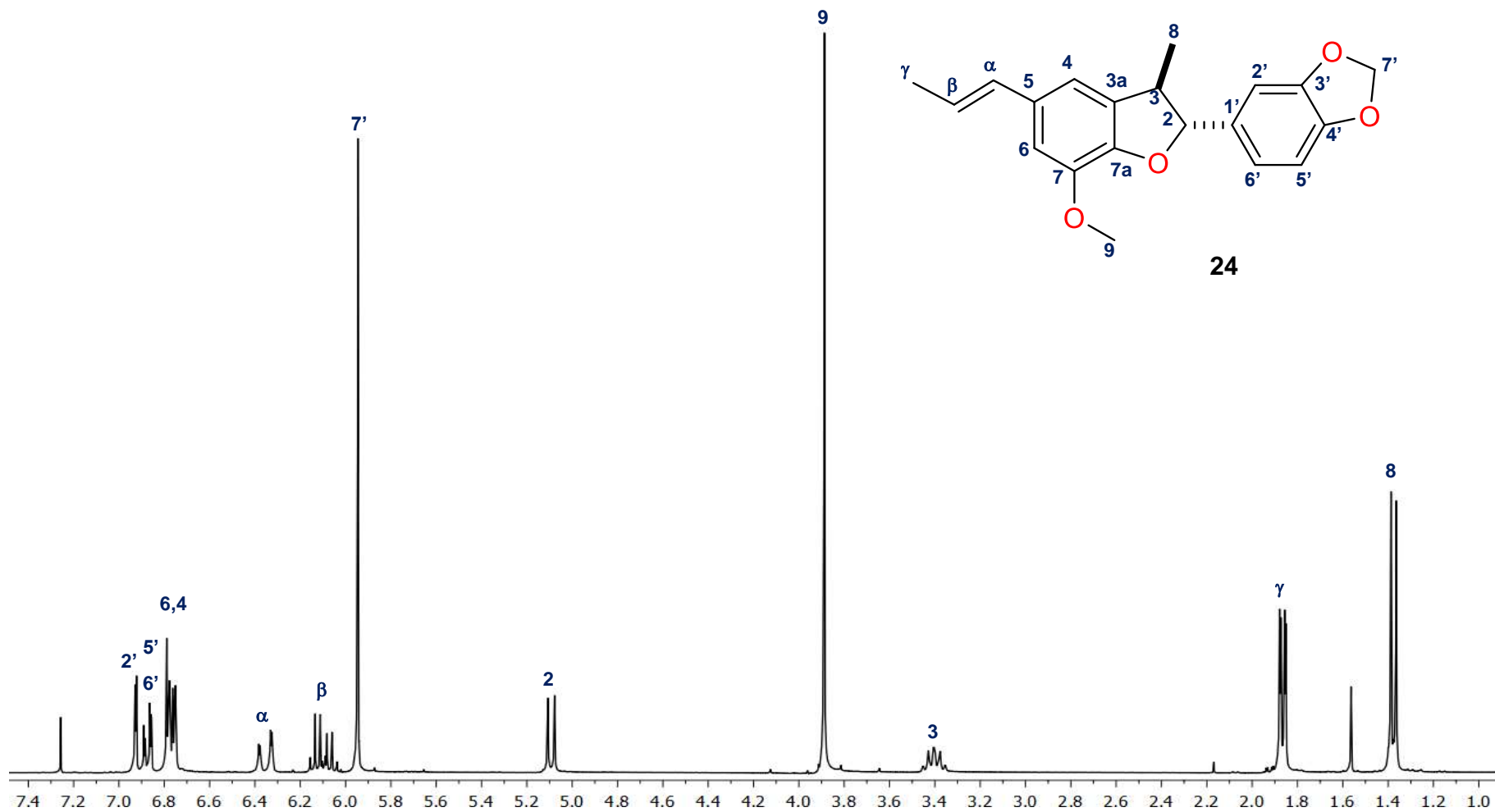
**Figura 37.** Difracción de rayos X de monocristal de la licarina-A (**52**).

## 5.8. Obtención de la licarina-B (24).

La licarina-B (24) se aisló de las fracciones eluídas con la polaridad 19:1 Hex:AcOEt del extracto de diclorometánico tallos gruesos se obtuvieron 120 mg de un sólido blanco amorfo. En el extracto de hexano de tallos gruesos se obtuvieron 30 mg de la misma, ambos extractos las fracciones eluídas con una polaridad 19:1 Hex:AcOEt.

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 38) se observó señales de dos conjuntos de anillos aromáticos entre las que destacan: una señal doble en 6.95 ppm ( $J = 6.93$  Hz) para H-2', en 6.90 ppm una señal doble de dobles ( $J = 1.7, 0.5$  Hz) asignada para H-5', en 6.85 ppm un señal doble de dobles correspondiente para H-6' ( $J = 1.7, 0.5$  Hz), en 6.80 ppm una señal múltiple asignada para los H-6 y H-4, en 6.35 ppm se aprecia una señal doble ( $J = 15.7$  Hz) para H- $\alpha$ , en 6.10 ppm una señal doble de cuádruples ( $J = 15.6, 6.6$  Hz) para el H- $\beta$ , en 5.95 ppm se asignó una señal simple correspondiente a los H-7' del metileno del anillo de dioxolano, en 5.09 ppm una señal doble ( $J = 9.0$  Hz) para el H-2, en 3.89 ppm se observó una simple intensa que integra para 3H que fue asignada para H-9 de OMe, en 3.45 ppm se asignó una señal doble de triples ( $J = 13.6, 6.9$  Hz) correspondiente para el H-3. Finalmente aparece una señal doble de dobles ( $J = 6.6, 1.6$  Hz) en 1.86 ppm para H- $\gamma$  del grupo metilo y una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) en 1.38 ppm corresponde al metilo H-8.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 39), mostró 20 señales: 3 para carbonos de metilo, 1 para metileno, 9 para metinos (C-2, C-3, C-4, C-6, C-2', C-5', C-6', C- $\alpha$ , C- $\beta$ ) y la presencia de 7 señales en la región de 132 a 147 ppm que representa los 7 carbonos cuaternarios presentes en la molécula (C-3a, C-5, C-7, C-7a, C-1', C-3, C-4'). Entre los que destacan en 130.9 y 123.5 ppm las señales de los carbonos C- $\alpha$  y C- $\beta$ , en 101.7 el carbono del metileno C-7', en 55.9 ppm la señal del C-9 de OMe, y finalmente en 18.4 y 17.8 las señales correspondientes para los metilos C-8 y C- $\gamma$ .



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de la licarina-B (**24**) en  $\text{CDCl}_3$ .

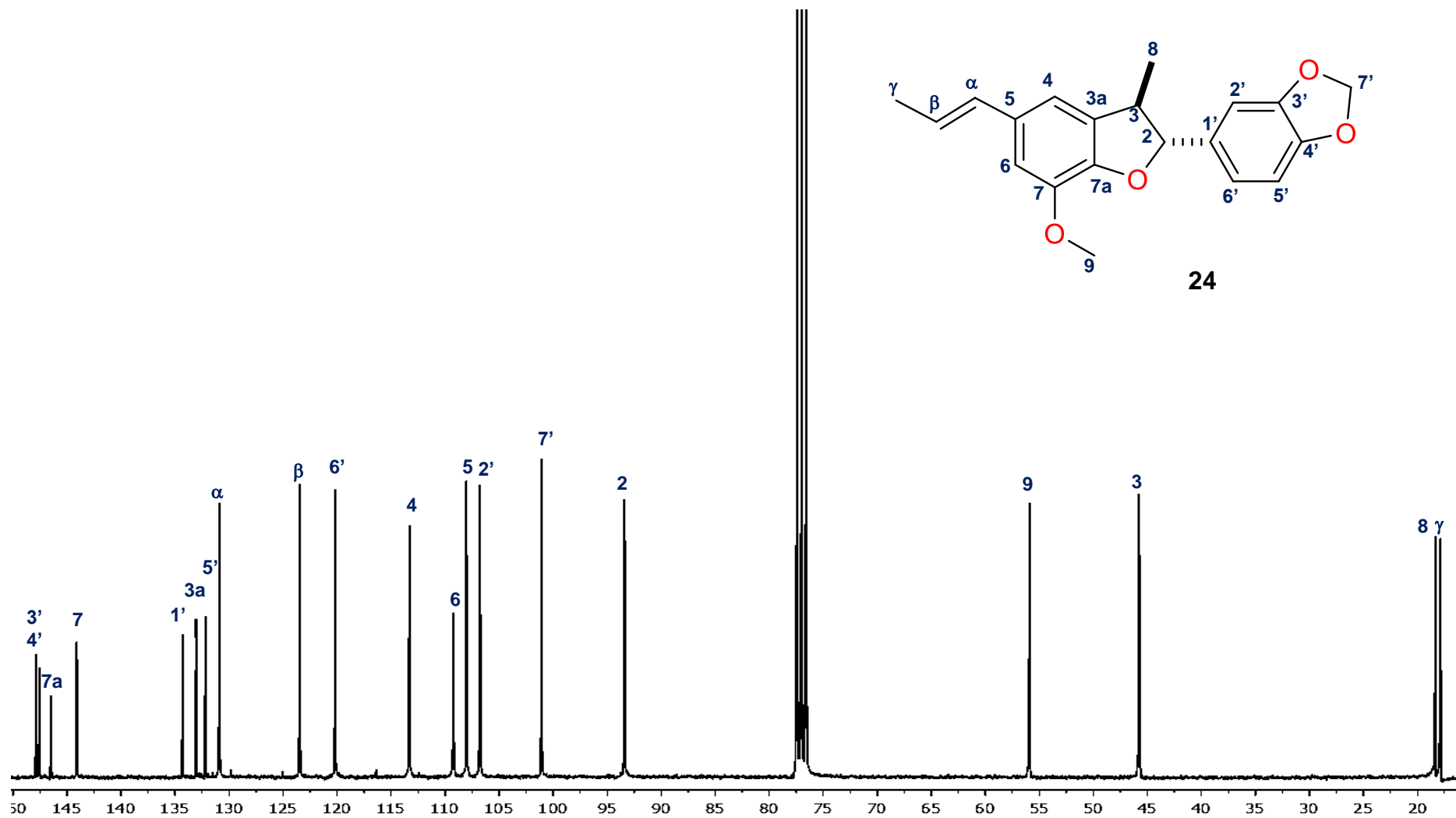


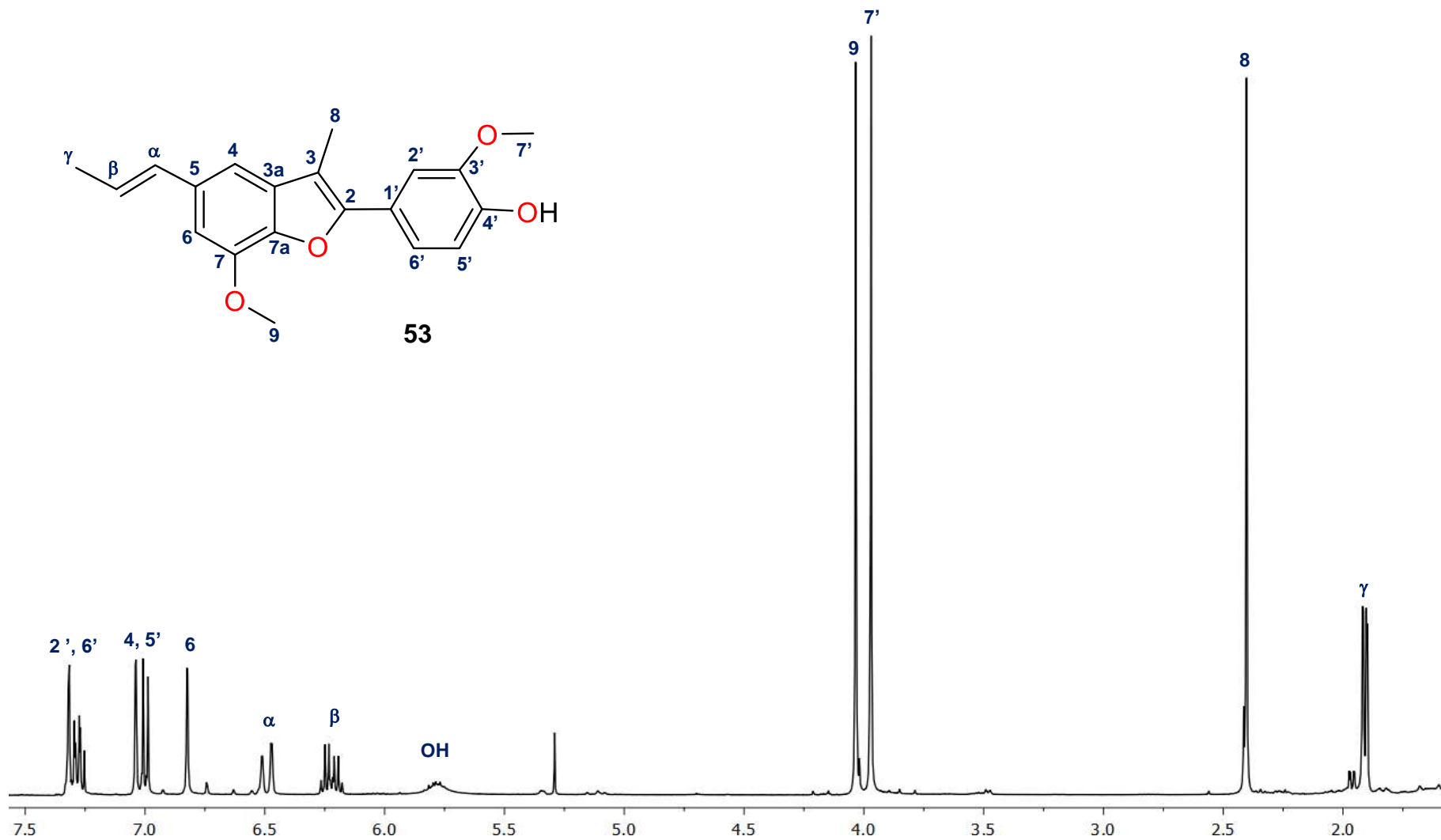
Figura 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) de la licarina-B en (24)  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.9. Obtención de eupomatenoide-7 (**53**).

Un lote de 5.74 g del extracto de hexano de tallos fue sometido a purificación en columna abierta usando como disolventes mezclas de disolventes Hex:AcOEt en orden ascendente de polaridad. De las fracciones eluidas con una polaridad 9:1 Hex:AcOEt se obtuvo 350 mg de un sólido color marrón identificado como un neolignano denominado epomateinoide-7 (**53**).

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 40) se observó dos conjuntos de anillos aromáticos; se observa una señal múltiple en 7.29 ppm correspondiente para los H-2' y H-6', una señal simple en 7.05 ppm asignada para el H-4, en 7.00 ppm una señal doble ( $J = 8.3$  Hz) correspondiente para el H-5', una señal simple en 6.82 ppm correspondiente al H-6. Además se asignó en 6.49 ppm, una señal doble ( $J = 15.7$  Hz) correspondiente para el H- $\alpha$ , en 6.22 ppm una señal doble de cuádruples ( $J = 15.7, 6.6$  Hz) para el H- $\beta$ , en 5.78 ppm una señal simple que se asignó al hidrógeno del hidroxilo. Se aprecian dos señales simples intensas en 4.03 y 3.96 ppm para los hidrógenos de los OMe H-7' y H-9. Finalmente, una señal simple intensa en 2.40 ppm corresponde al metilo en 8 y los H- $\gamma$  aparecen como una señal doble de dobles en 1.90 ppm ( $J = 6.6, 1.6$  Hz).

En el de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 41) del eupomatenoide-7 (**53**) se puede observar un juego de 20 señales entre las que destacan entre 146.5 y 144.0 ppm las señales correspondientes a carbonos cuaternarios unidos a oxígeno, además entre 132.5 y 124.6 ppm se encuentran las señales de los carbonos del doble enlace *trans*, también en esta zona entre 145.0 y 110.0 ppm apreciamos las señales correspondientes a los sistemas aromáticos, en 55.6 ppm se observa dos señales traslapadas que corresponden a los carbonos de metoxilo, así como también se observan las demás señales correspondientes al sistema de este neolignano.



**Figura 40.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del eupomatenoide-7 (**53**) en  $\text{CDCl}_3$ .

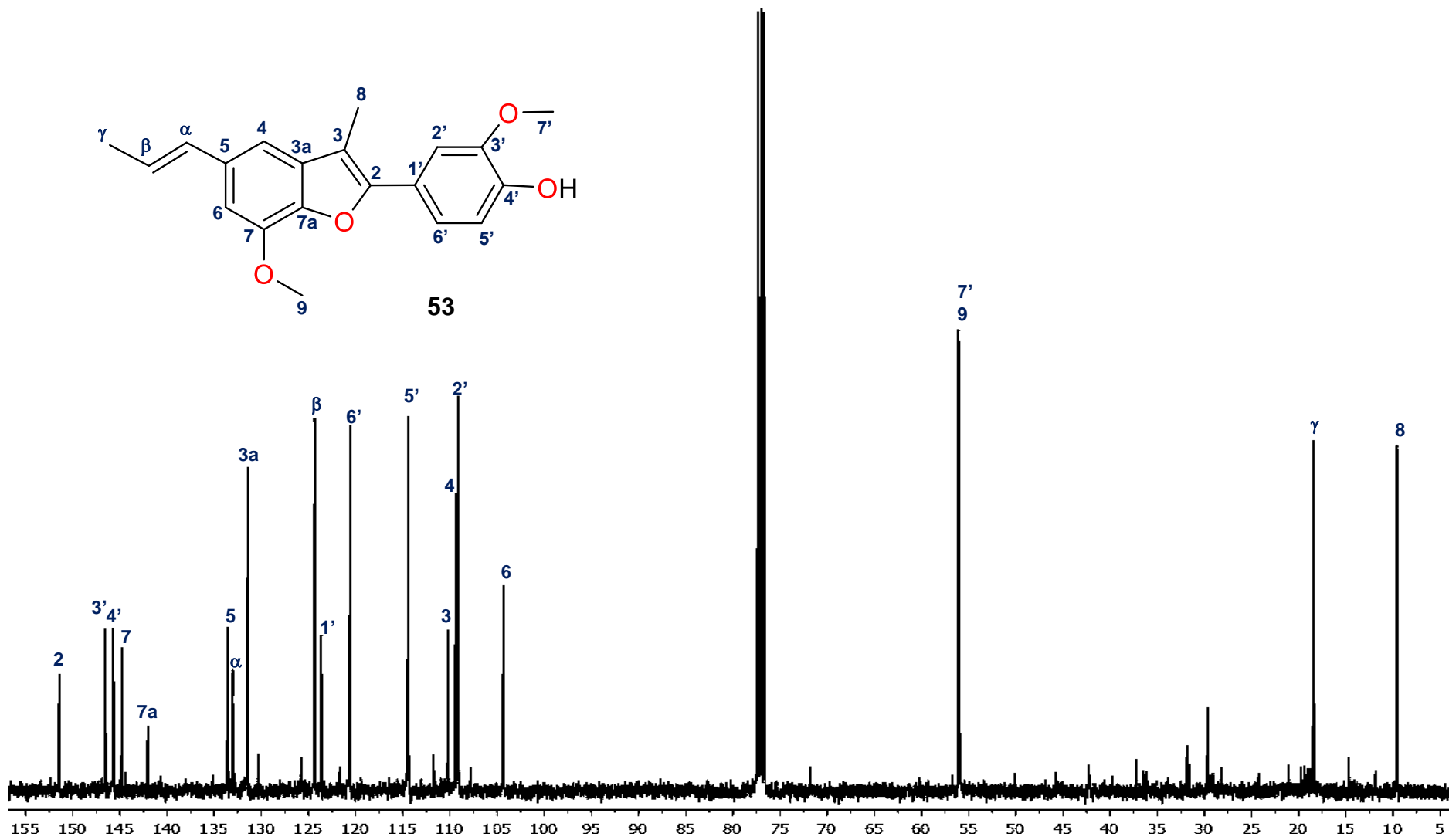
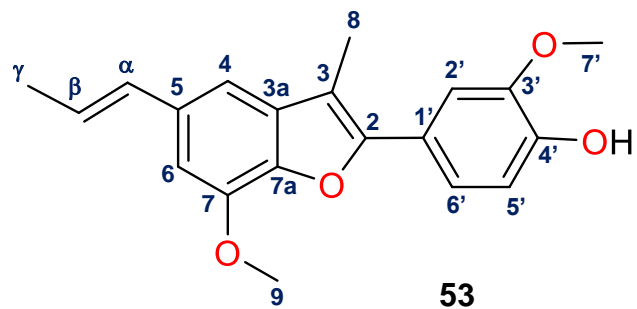
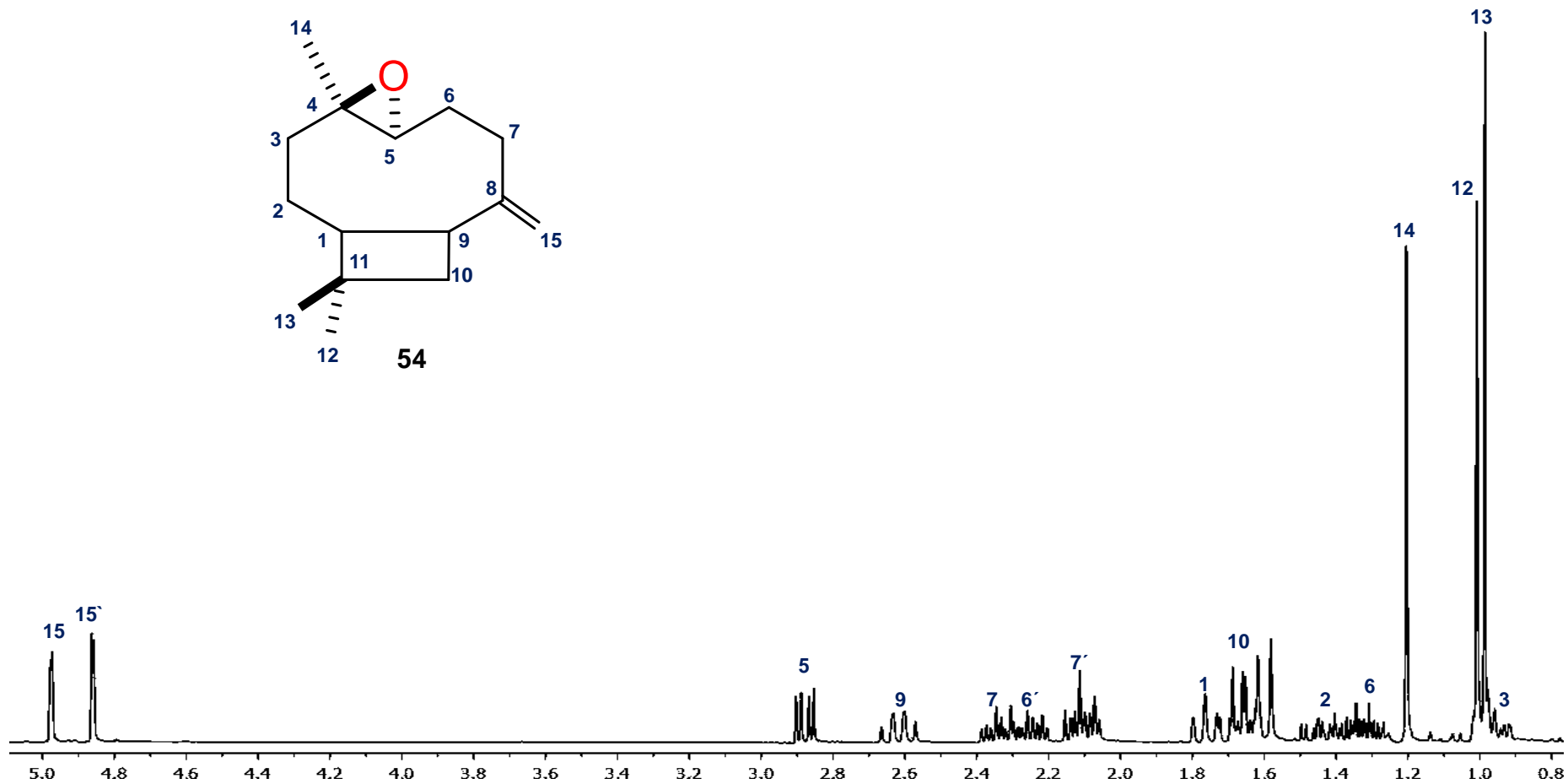
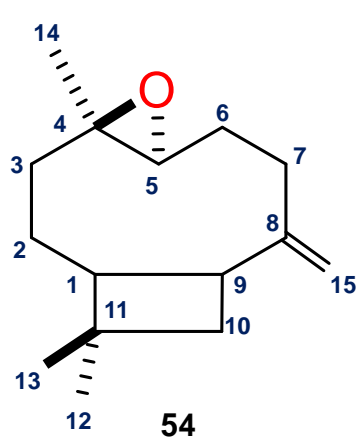


Figura 41. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del eupomatenoide-7 (**53**) en  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.10. Obtención de epóxido de $\beta$ -cariofileno (54).

Se sometieron 0.9041 g de extracto de hexano de hojas de *Aristolochia mycteria* a cromatografía por columna utilizando como fase móvil disolventes en orden ascendente de polaridad, obteniendo así las fracciones gruesas correspondientes, a las cuales después se monitorearon con cromatografía en capa fina, con lo que se decidió someter a recromatografía a la fracción gruesa 9:1 Hex:AcOEt con una fase estacionaria de gel de sílice 230-400 mallas, con lo que se obtuvo 20 mg de un compuesto en forma de cristales amorfos color blancos en una polaridad 19:1 Hex:AcOEt el cual al analizar su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 42 ) se confirmó que correspondía al epóxido de  $\beta$ -Cariofileno que en su espectro presenta las siguientes señales clave del sesquiterpeno, en 4.98 ppm se observa un señal doble de cuádruples ( $J = 1.7, 0.6 \text{ Hz}$ , ) correspondiente al H-15, así como en como en 4.86 ppm un señal doble de triples ( $J = 1.5, 0.7 \text{ Hz}$ ) que se asignó al H-15' estas señales corresponden para el doble enlace exocíclico, en 2.85 ppm se aprecia una señal doble de dobles ( $J = 10.6, 4.1 \text{ Hz}$ ), correspondiente para el H-5, en 2.61 ppm se observa una señal múltiple que integra para un el H-9, una señal en 2.33 ppm un señal doble de dobles de dobles ( $J = 12.4, 7.7 \text{ y } 4.6 \text{ Hz}$ ) para el protón H-7, en 2.24 ppm una señal doble de doble de triples ( $J = 9.3, 7.7 \text{ y } 4.6 \text{ Hz}$  ) que pertenece al H-6', además en 2.11 ppm se aprecia una señal múltiple que se asignó al H-7', en 1.76 ppm un señal triple ( $J = 9.3 \text{ Hz}$ ) correspondiente al H-1, en 1.65 ppm se aprecia una señal múltiple correspondiente a H-10, en 1.43 ppm una múltiple asignada al H-2, en 1.30 ppm una señal múltiple correspondiente al H-6, así como en 1.20, 0.99 y 0.97 ppm se asignaron tres señales simples que integran para H-14, H-12 y H-13.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 43) presento un juego de 15 señales correspondiente a un esqueleto sesquiterpénico. En 151.9 y 112.7 ppm se asignaron para los carbonos vinílicos C-8 y C-15, así como en 29.9, 21.6 y 17.0 ppm las señales de los carbonos de metilos.



**Figura 42.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del epóxido de  $\beta$ -cariofileno (**54**) en  $\text{CDCl}_3$ .

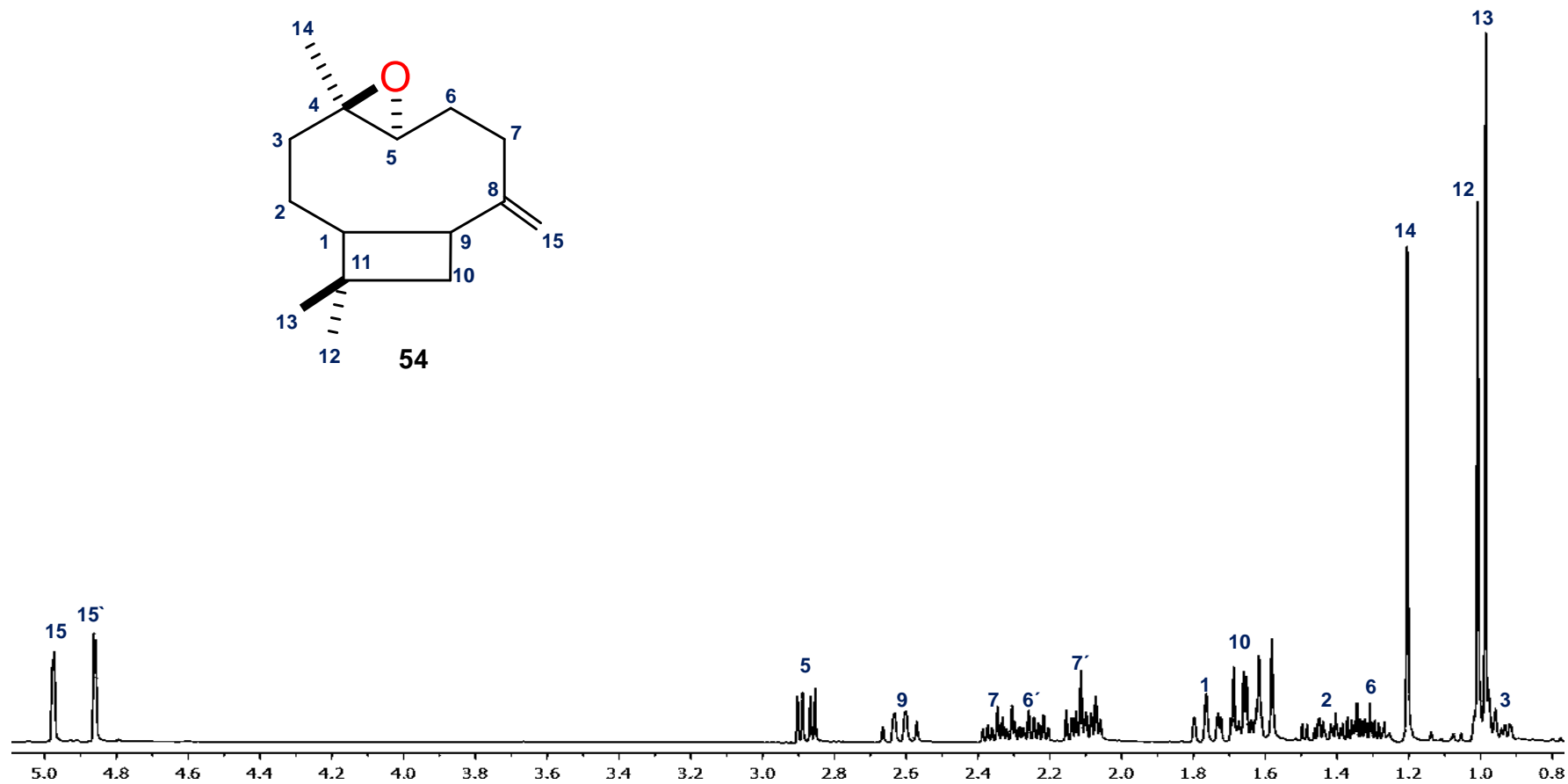
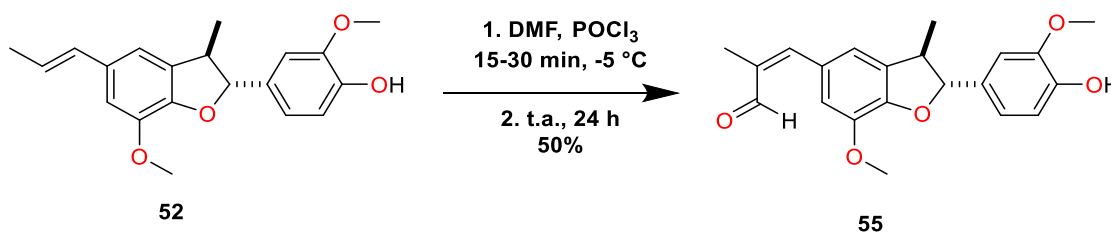


Figura 43. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del epóxido de  $\beta$ -cariofileno (**54**) en  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.11. Obtención del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**55**).

Para comenzar la evaluación de la reactividad de los metabolitos neolignánicos aislados de *Aristolochia mycteria* se decidió llevar a cabo una búsqueda bibliográfica evaluando los grupos funcionales presentes en la estructura de la licarina-A (**52**) por lo que aprovechando que esta molécula presenta grupos ricos en electrones se decidió emplear la reacción de Vilsmeier-Haack.

Por lo que se sometieron a reacción en dos etapas 100 mg de licarina-A (**52**) en una primera etapa se realizó la formación del reactivo o las sales de Vilsmeier para lo cual fueron necesarios 4 equivalentes de oxicloruro de fósforo (115.29  $\mu$ L) y 6 equivalentes de DMF (143.22  $\mu$ L) los cuales se sometieron a agitación en baño de hielo hasta formación de un sólido cristalino blanco.



**Esquema 2.** Condiciones de formilación de la licarina-A.

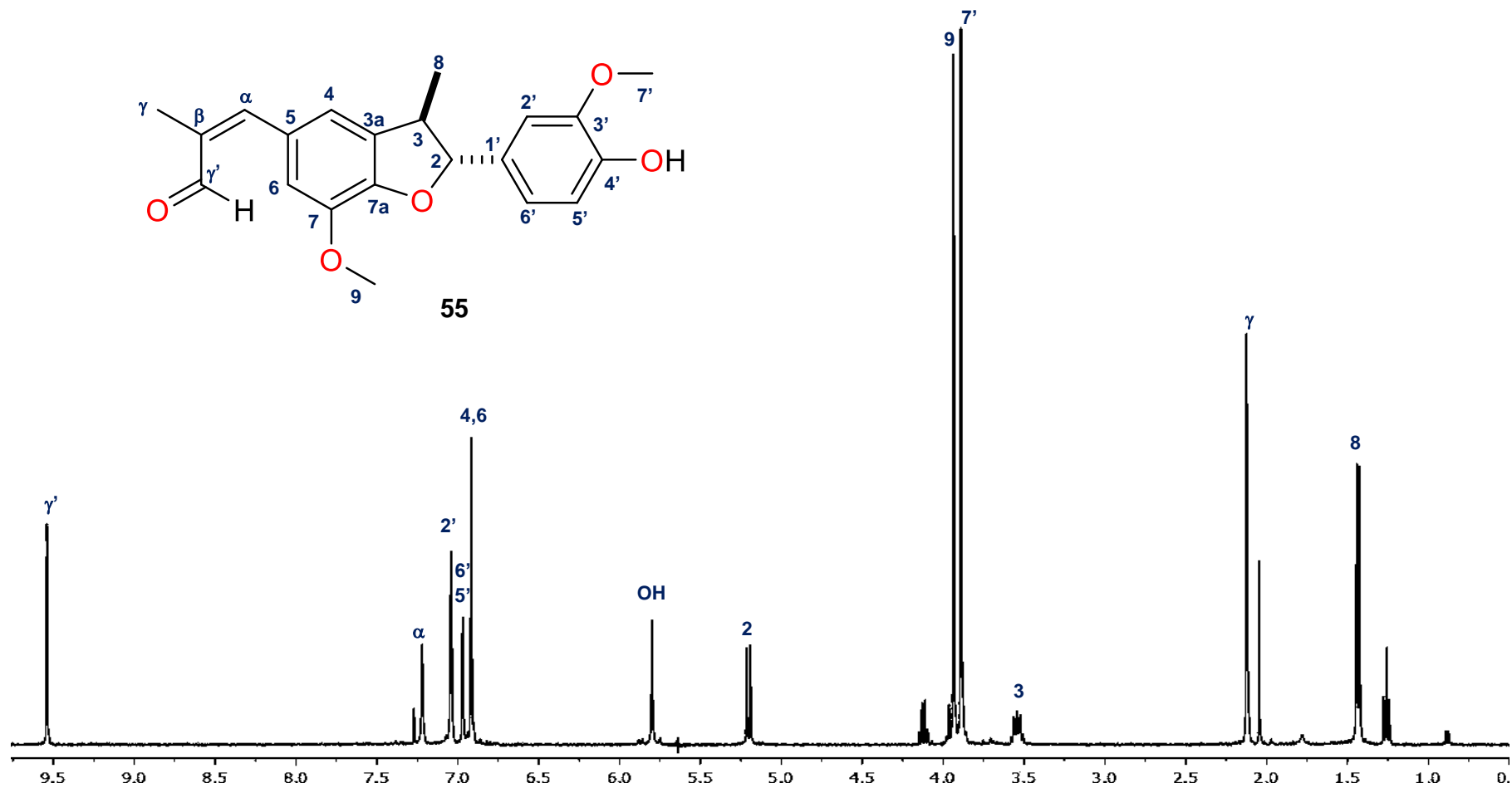
En una segunda etapa la materia prima se disolvió en cloroformo y se trasvaso al matraz con la sal de Vilsmeier y se dejó durante un periodo de 24 h reaccionando para después extraerse con acetato de etilo obteniendo así 54 mg una miel de color amarilla con un rendimiento moderado (50%).

En su espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **55** (Figura 44) se muestran señales del sistema neolignánico con la modificación química realizada.

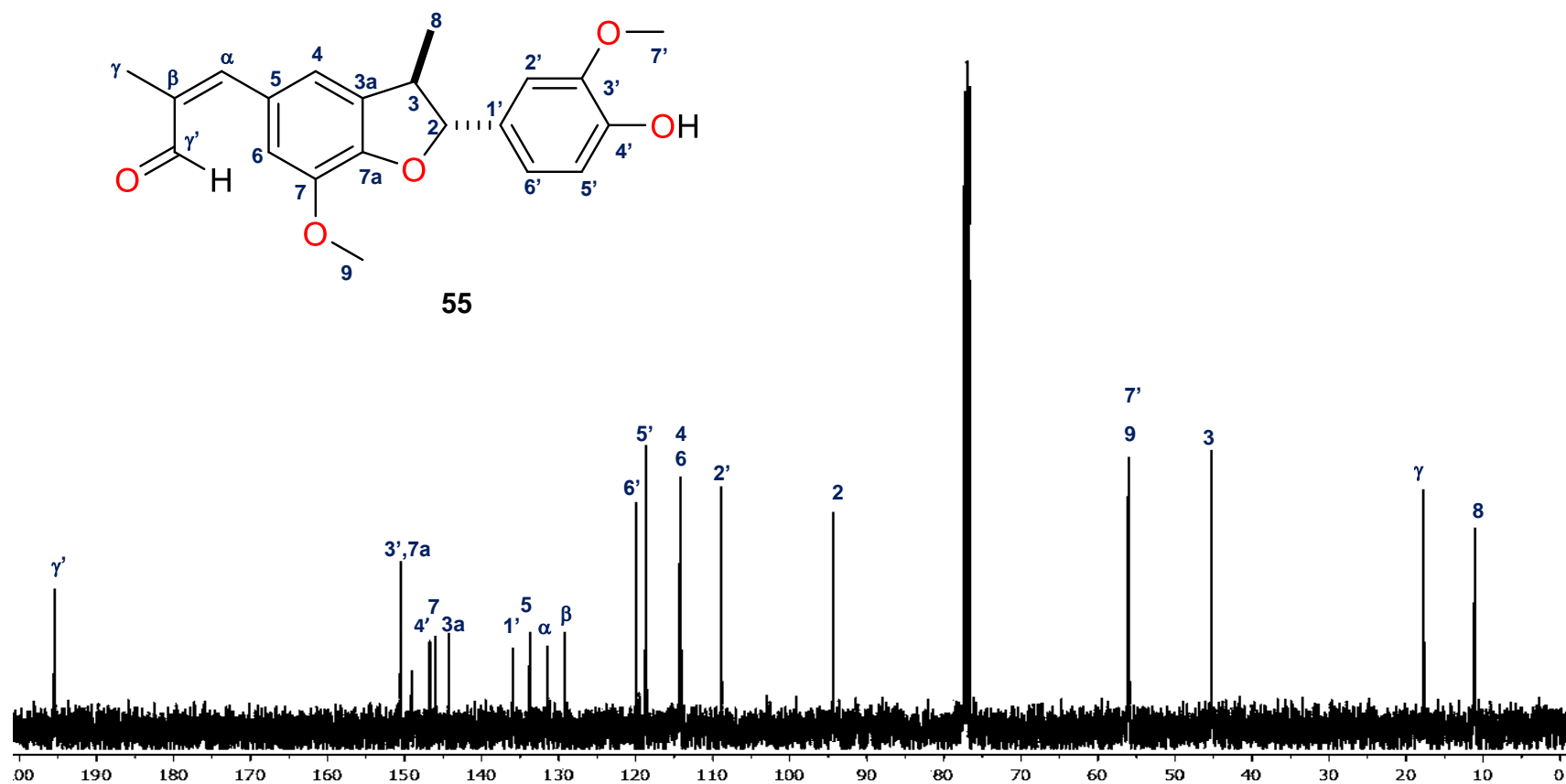
En 9.50 ppm se asignó una señal simple correspondiente para hidrógeno aldehídico H- $\gamma'$ , en 7.22 ppm una señal simple para el H- $\alpha$  cabe destacar el cambio en la multiplicidad y desplazamiento de esta señal anteriormente una señal doble de doble en 6.49 ppm y ahora una señal simple además que se observó la desaparición de la señal doble de cuádruples correspondiente para el H- $\beta$  de la materia prima, entre 7.04 y 6.92 ppm se aprecian un juego de cuatro señales simples correspondiente para los hidrógenos aromáticos (H-2', H-5', H-

6', H-4 y H-6), en 5.83 ppm una señal simple asignada para el hidroxilo, en 5.20 ppm una señal doble ( $J = 9.3$  Hz) correspondiente para el H-2'. Se aprecian dos señales simples intensas en 3.93 y 3.88 ppm que integran para 3H correspondientes para los hidrógenos de OMe H-7' y H-9, en 3.54 ppm una señal doble de triples ( $J = 9.1, 6.8$  Hz), en 2.12 ppm una señal simple que integra para 3H correspondiente para los hidrógenos del metilo H- $\gamma$ , finalmente en 1.43 ppm una señal doble con una  $J = 6.8$  Hz para H-8.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 45) se aprecia un juego de 21 señales correspondiente a un sistema neolignánico y su formilo. En 195.0 ppm se asignó una señal para el C- $\gamma'$  entre 145.0 a 150.0 ppm se asignó las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios, en 133.5 a 127.5 ppm se observan las señales de los carbonos de doble enlace de la cadena alifática, en 55.0 ppm se observan dos señales traslapadas que corresponden a los carbonos de OMe, y finalmente en 17.0 y 12.0 ppm se asignaron las señales correspondientes a los carbonos de metilo C-8 y C- $\gamma$ .



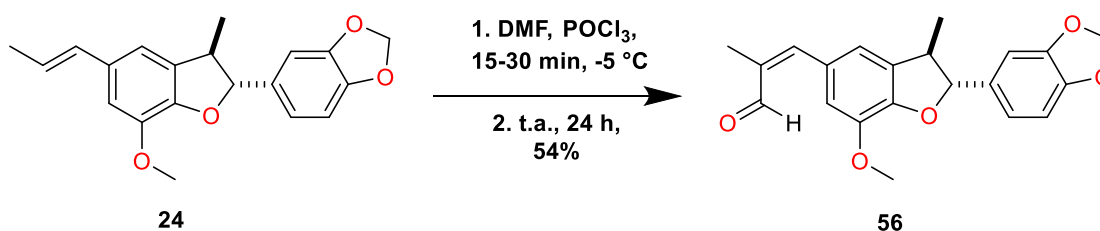
**Figura 44.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**55**) en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 45.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**55**) en  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.12. Obtención del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal. (56).

Para continuar con el análisis de la reactividad de los metabolitos neolignánicos Se sometieron a reacción en dos etapas 50 mg de licarina-B (**24**) en una primera etapa se realizó la formación del reactivo o las sales de Vilsmeier para lo cual fueron necesarios 4 equivalentes de oxiclورو de fósforo (57.64  $\mu$ L) y 6 equivalentes de DMF (71.61  $\mu$ L) los cuales se sometieron a agitación en baño de hielo hasta formación de un sólido cristalino blanco.

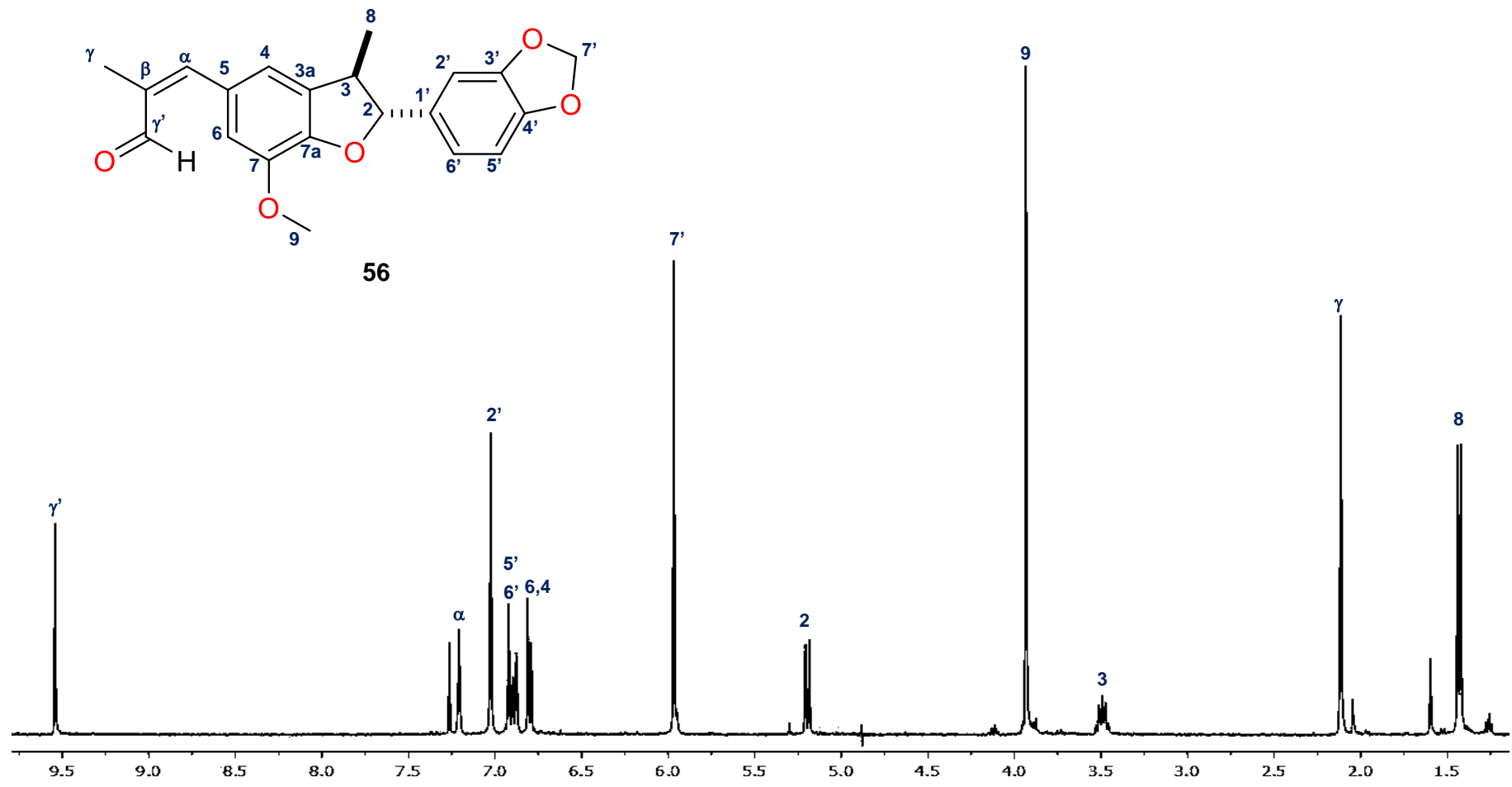


**Esquema 3.** Condiciones de formilación de la licarina-B.

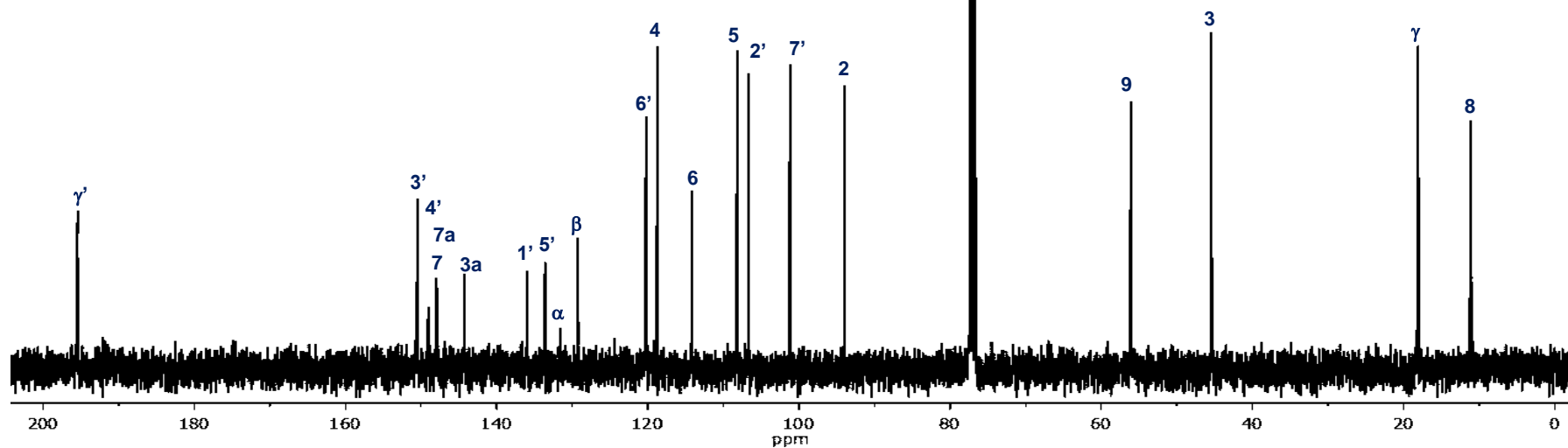
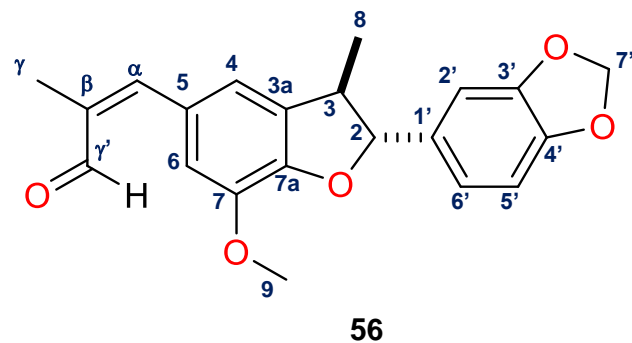
En una segunda etapa, la materia prima se disolvió en cloroformo y se trasvaso al matraz con nuestra sal de Vilsmeier y se dejó durante un periodo de 24 h reaccionando para después extraerse con acetato de etilo obteniendo así 29.5 mg de una miel amarilla.

En su espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **56** (Figura 46) en 9.51 ppm se observó la presencia de una señal simple característica por su desplazamiento del hidrógeno aldehídico H- $\gamma'$ , en 7.20 ppm una señal simple correspondiente para el H- $\alpha$ , entre 7.02 y 6.79 ppm se asignaron las señales correspondientes para los hidrógenos de los dos sistemas aromáticos (H-2', H-5', H-6', H-4 y H-6), en 5.96 ppm una simple correspondiente para el metileno H-7' unido a los dos oxígenos, en 5.20 ppm una señal doble ( $J = 8.7$  Hz) asignada para el H-2, una señal simple intensa correspondiente para los H-9 de OMe, en 3.49 ppm una señal doble de triples ( $J = 13.6, 6.9$  Hz), en 2.12 ppm una señal simple que asignada para los hidrógenos del metilo H- $\gamma$ , en 1.43 ppm una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) para el metilo H-8.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **56** (Figura 47) se aprecia un juego de 21 señales las cuales corresponden a un sistema neolignánico y el formilo. En el cual en 195.0 ppm se observa la señal del carbono de aldehído, entre 120.0 y 140.0 ppm se asignó las señales para los carbonos aromáticos en 55.0 ppm se apreció la señal para el carbono de OMe (C-9), y finalmente en 17.0 y en 15.0 ppm se asignaron las señales para los carbonos de metilo (C-8 y C- $\gamma$ ).



**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**56**) en  $\text{CDCl}_3$ .

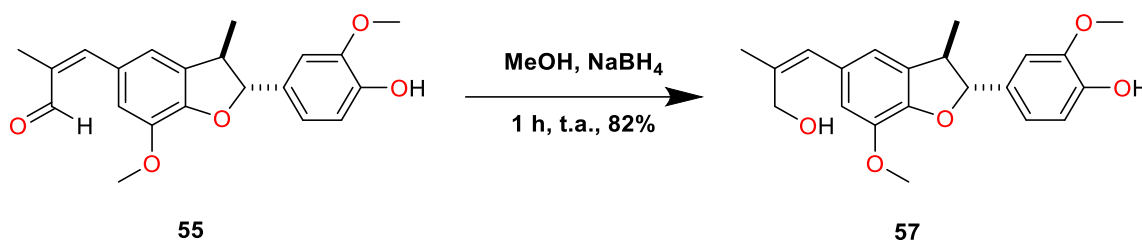


**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(benzo[*d*](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**56**) en  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.13. Obtención del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol (**57**).

En búsqueda de aprovechar la reactividad del grupo aldehído se pretendió convertirlo en un grupo funcional que pueda emplearse en pruebas biológicas, por lo que se optó como una alternativa eficiente la reducción debido a que podemos obtener alcoholes y sus productos de reacción son relativamente limpios.

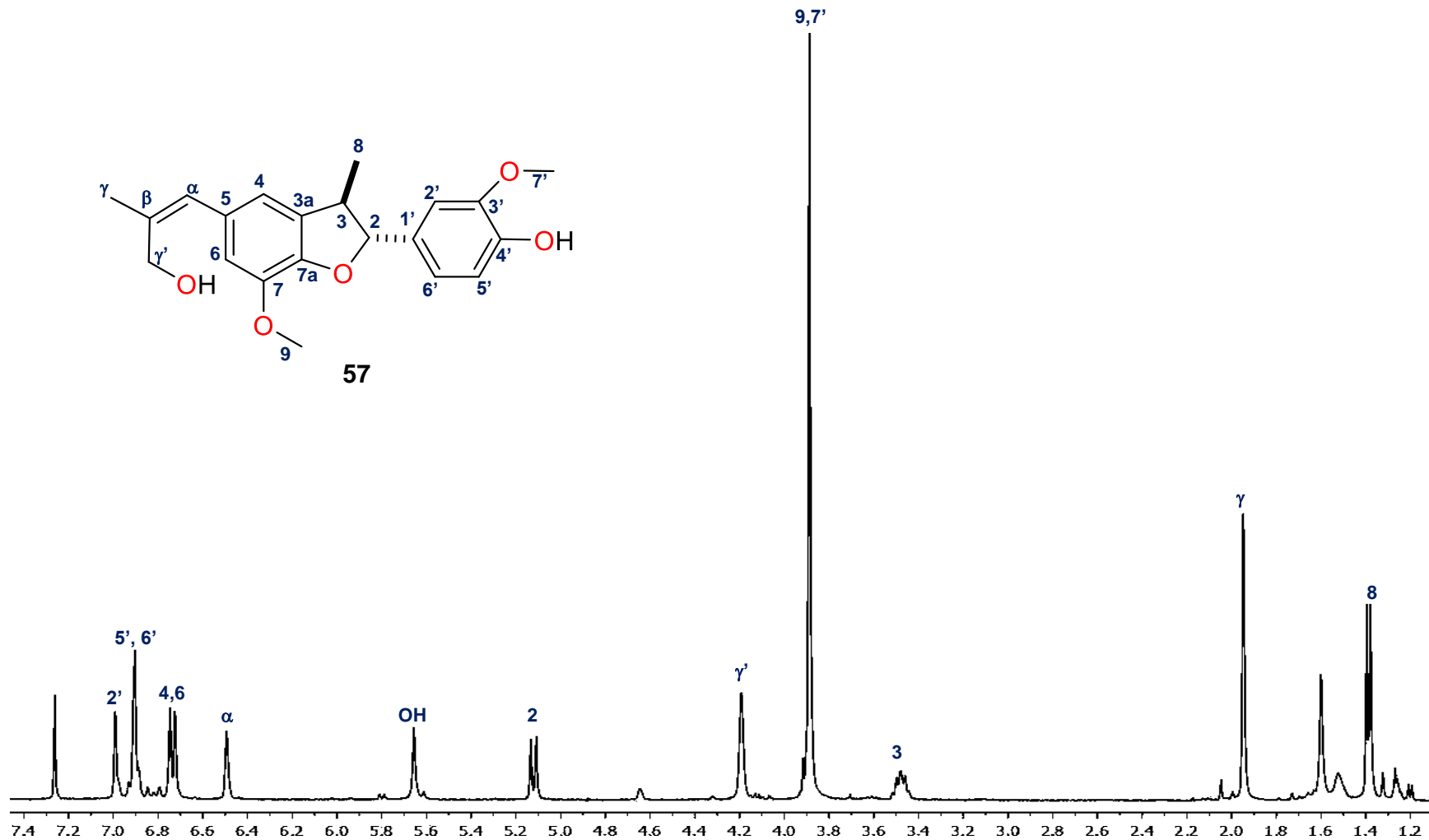
Por lo que el 40 mg del compuesto **55** se sometió a un proceso de reducción empleando borohidruro de sodio como agente reductor en metanol como disolvente por una hora en agitación a temperatura ambiente obteniendo como producto el compuesto **57** en forma de miel incolora, por lo cual los 31.9 mg obtenidos se llevaron a identificación mediante RMN.



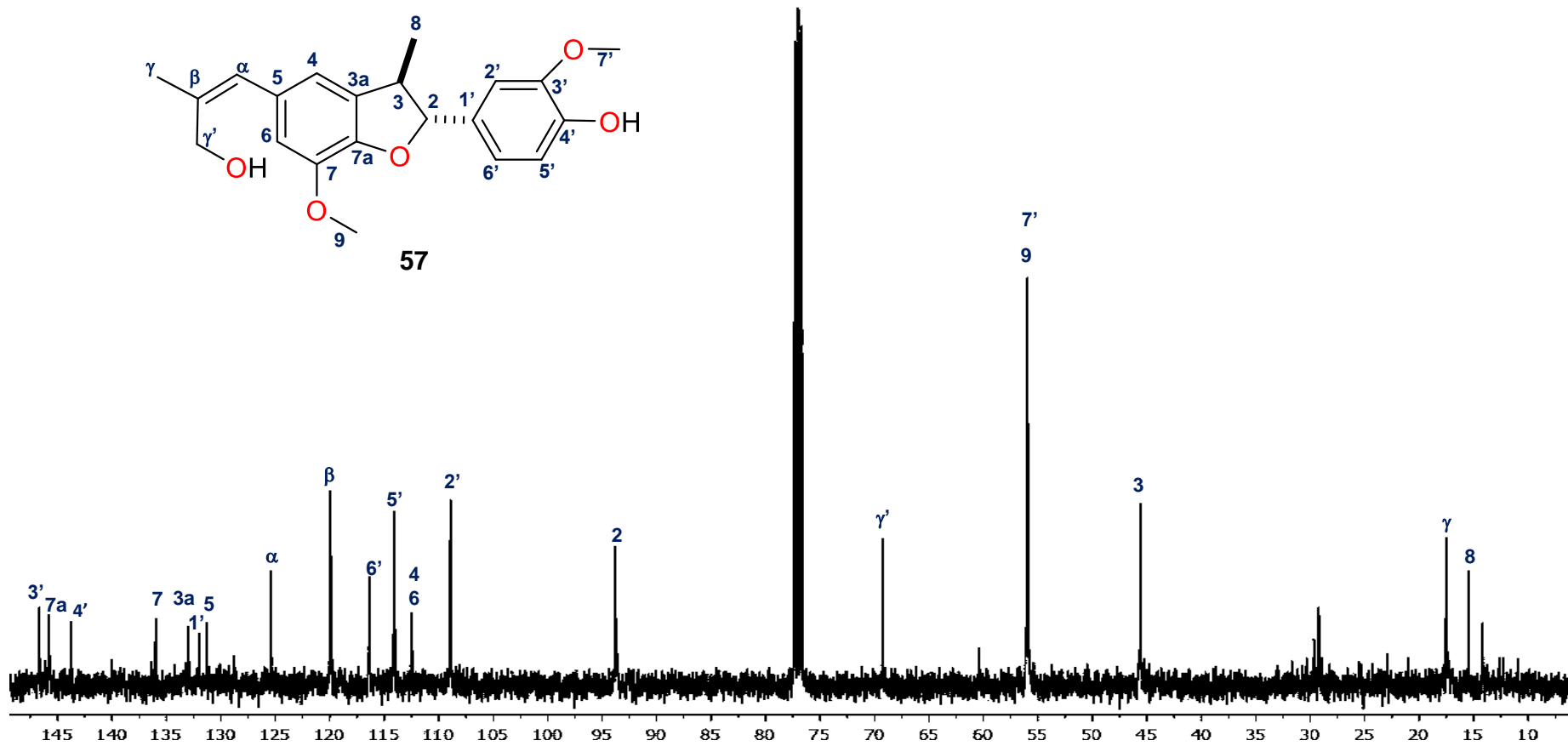
**Esquema 4.** Condiciones de reducción de aldehído de la licarina-A.

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 48) presentó cambios significativos en la multiplicidad de las señales con respecto a la materia de partida. En 6.97 ppm una señal simple asignada para el hidrógeno aromático H-2', en 6.90 ppm un señal simple correspondiente para para los hidrógenos H-5' y H-6', en 6.78 ppm una señal doble ( $J = 6.7$  Hz) que integra para dos hidrógenos correspondiente para el H-4 y H-6, en 6.49 ppm se observó una señal simple para H- $\alpha$  de la cadena alifática, en 5.66 ppm un señal simple que corresponde para el hidrógeno del OH, en 5.12 ppm una señal doble ( $J = 9.5$  Hz) asignada para H- $\gamma'$ , en 3.89 ppm una señal simple intensa que integra para seis hidrógenos de los OMe H-7' y H-9, en 3.95 ppm una señal simple para H- $\gamma$ , finalmente en 1.39 ppm una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) asignada para los hidrógenos del metilo H-8.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **57** (Figura 49) se identificaron un juego de 21 señales correspondiente para el sistema neolignánico con la incorporación de una señal más de la modificación química ya realizada de las cuales 8 son señales carbonos cuaternarios. Cabe destacar la aparición en 69.0 ppm de una señal la cual corresponde para un carbono base de alcohol.



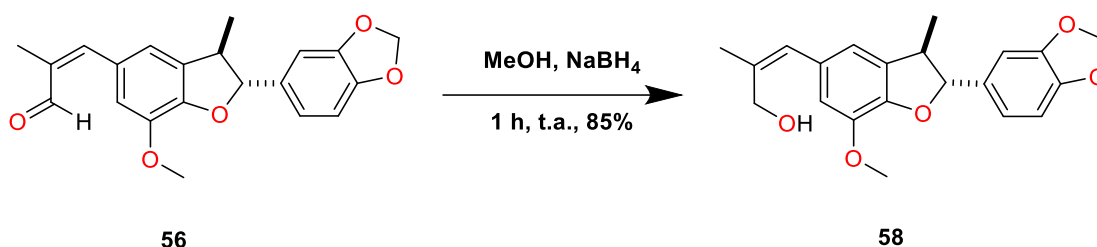
**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del *(Z)*-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol (**57**) en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del  $(Z)$ -3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol (**57**) en  $\text{CDCl}_3$ .

#### 5.14. Obtención del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol (**58**).

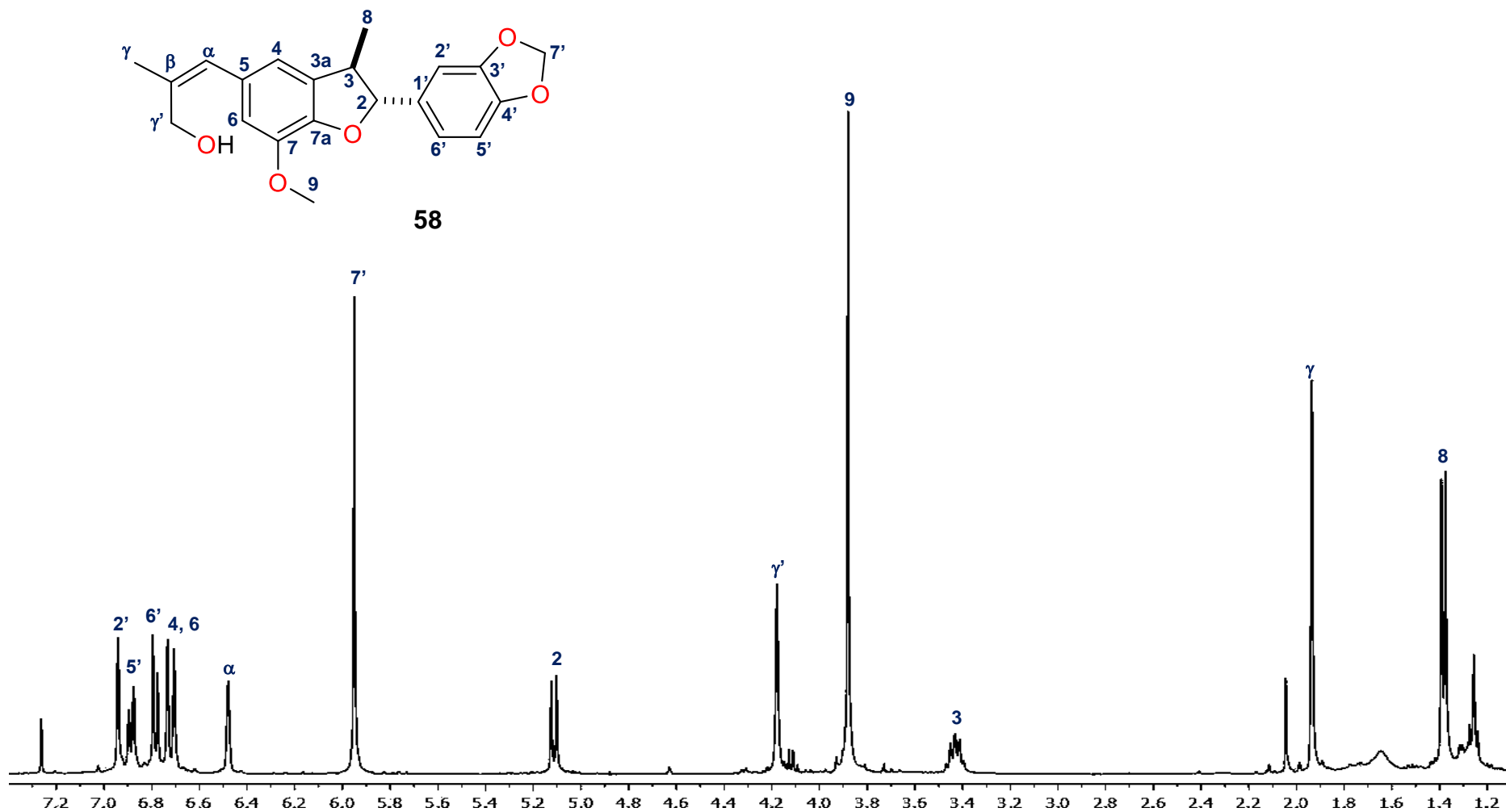
Dando seguimiento al estudio de la reactividad de los metabolitos neolignánicos aislados de *Aristolochia mycteria* se prosigió a la transformación del aldehído **56** obtenido anteriormente, por lo que 29.5 mg se sometió a reducción con borohidruro de sodio empleando como disolvente metanol por un periodo de una hora, mediante agitación a temperatura ambiente obteniendo 23.5 mg del compuesto **58** en forma de miel amarilla.



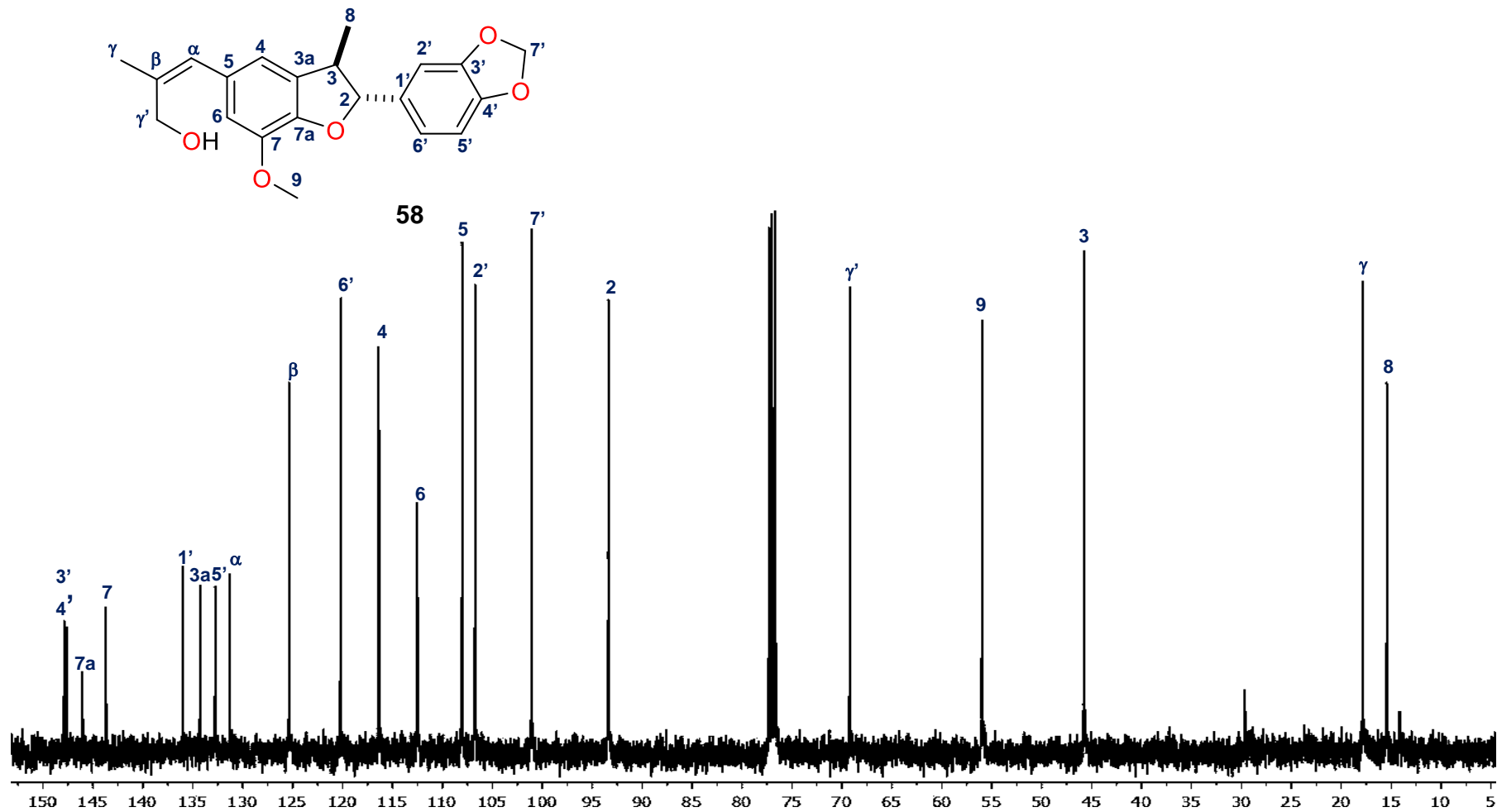
**Esquema 5.** Condiciones de reducción de aldehído de la licarina-B.

Al analizar el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **58** (Figura 50) se observaron las siguientes señales: en 6.94 ppm una señal doble ( $J = 1.7$  Hz) asignada para el H-2', en 6.89 ppm una señal doble de dobles ( $J = 7.9, 1.8$  Hz) correspondiente para los hidrógenos aromático H-5', una señal doble ( $J = 7.9$  Hz) en 6.78 ppm para el H-6', en 6.72 ppm una señal doble ( $J = 1.5$  Hz) para H-4 y H-6, en la zona de los hidrógenos vinílicos se aprecian dos señales, una señal simple en 6.48 ppm para H- $\alpha$  de la cadena alifática y en 5.95 ppm un señal simple para los hidrógenos del metileno H-7', en la zona de los heteroátomos se observan dos señales simples una para los hidrógenos del metileno H- $\gamma'$  unido al hidroxilo la cual se encuentra en 4.20 ppm y una señal simple intensa que integra para tres hidrógenos correspondiente para los hidrógenos de OMe H-9, finalmente se aprecian las señales de los hidrógenos de metilo, una señal simple en 1.93 ppm para H- $\gamma$ , en 1.38 ppm una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) para H-8.

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **58** (Figura 51) se observó un cambio en la señal anteriormente de carbonilo de aldehído ahora carbono base de alcohol que se encuentra en alrededor de 69.0 ppm, así como también se aprecian las demás señales del sistema.



**Figura 50.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(benzo[*d*](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol (**58**) en CDCl<sub>3</sub>.

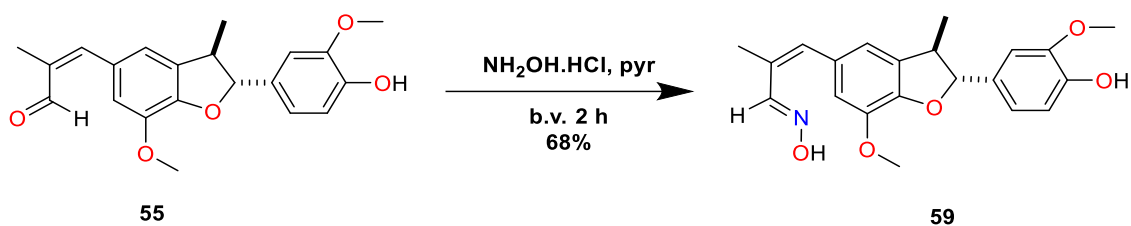


**Figura 51.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol (**58**) en CDCl<sub>3</sub>.

### 5.15. Obtención de la oxima del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihydrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (59).

Buscando generar compuestos estables y que se puedan emplear para una posterior transformación química se optó por la preparación de oximas las cuales son estructuras resultantes de la condensación de un aldehído y clorhidrato de hidroxilamina siendo compuestos que se obtienen entre moderados y buenos rendimientos.

Por lo que se trataron 40 mg de **55** con clorhidrato de hidroxilamina, usando como disolvente piridina, por un periodo de 2 h en baño de vapor obteniendo 28 mg de una miel de color blanco con lo que no se llevó a buen puerto la formación de **59** que puede emplearse en diversas aplicaciones químicas debido a la reactividad de este grupo funcional.

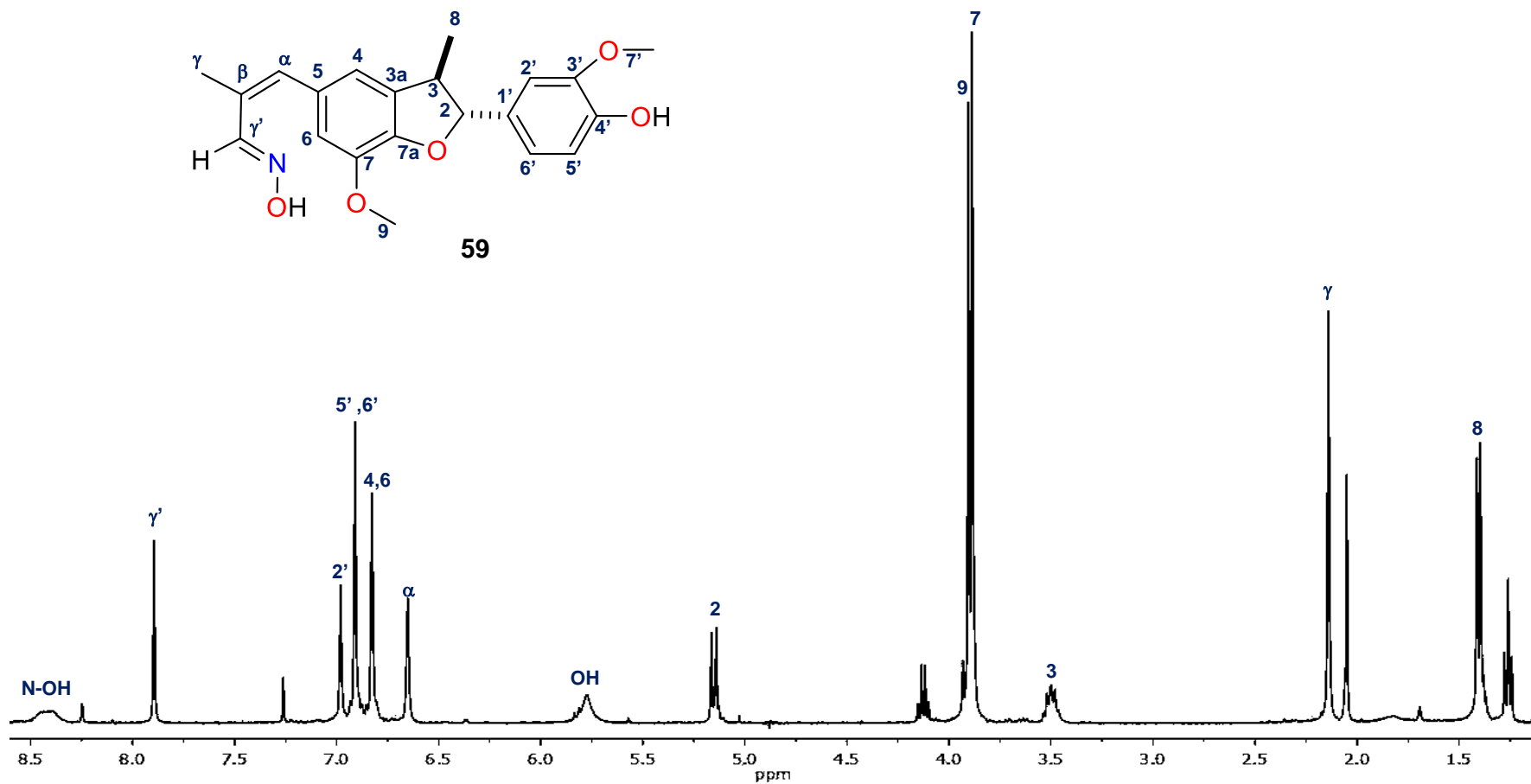


#### Esquema 6. Condiciones para la obtención de la oxima de la licarina-A.

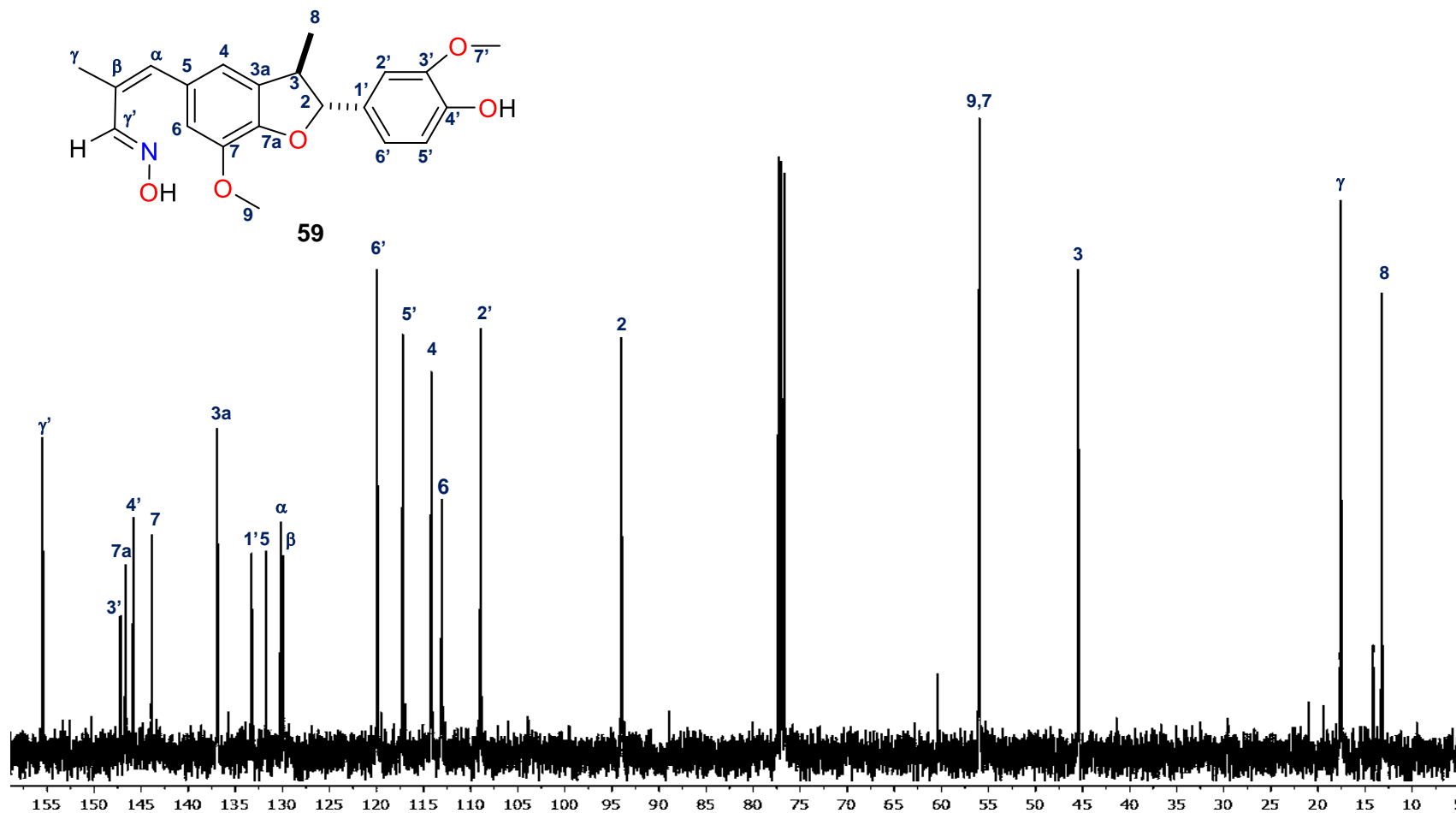
La miel amarilla (**59**) se llevó a su identificación mediante RMN observando en su espectro de  $^1\text{H}$  (Figura 52) una señal simple ancha asignada para el hidrógeno de N-OH, en 7.90 ppm una señal simple correspondiente para el H- $\gamma'$ , entre 6.94 y 6.82 ppm un juego de cuatro señales simples asignadas para los hidrógenos aromáticos (H-2', H-5', H-6, H-4 y H-6), una señal simple alrededor de 6.64 ppm asignada para H- $\alpha$ , en la zona de los hidrógenos vinílicos destacan dos señales una señal simple ancha en 5.75 ppm correspondiente para el hidrógeno del hidroxilo, en 5.15 ppm una señal doble ( $J = 9.4$  Hz) para H-2, así como las demás señales del sistema que no sufrieron un cambio significativo con respecto a la materia prima.

En cuanto a su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **59** (Figura 53) se observó un juego de 21 señales pertenecientes al sistema neolignánico y sus modificaciones químicas.

En 155.4 ppm la señal C- $\gamma$ ' base de oxima entre 147.2 y 136.9 ppm las señales que corresponde para los carbonos cuaternarios (C-3', C-7a, C-4', C-7, C-3a), en 131.7 ppm el C- $\alpha$  y en 130.1 ppm para C- $\beta$ , carbonos de la insaturación de la cadena alifática, entre 133.2 ppm y 110 ppm se asignaron las señales para los carbonos aromáticos (C-1, C-5, C-6', C-5',C-4, C-6 y C-2') en 56.0 y 55.9 ppm se asignaron las señales de los carbonos de OMe (C-7 y C-9), finalmente en 17.5 y 13.5 ppm las señales de los carbonos de los metilos C-8 y C- $\gamma$ .



**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de la oxima del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**59**) en  $\text{CDCl}_3$ .

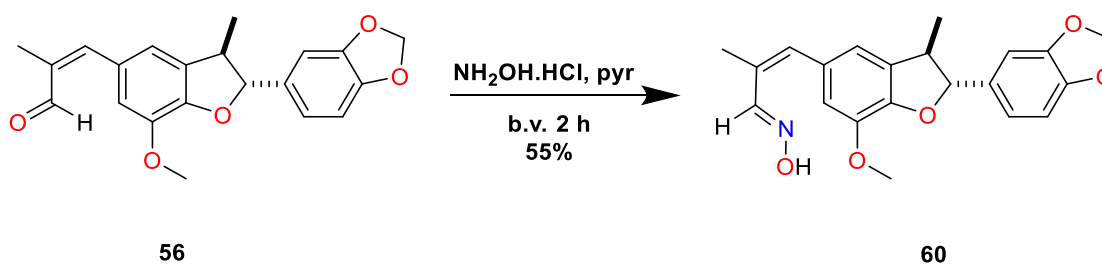


**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) de la oxima del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**59**) en  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.16. Obtención de la oxima del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**60**).

Al realizarse una búsqueda bibliográfica se encontró que las oximas resultan de interés porque existen reportes que al integrar este fragmento a una molécula le puede atribuir una actividad como farmacóforo en la parte biológica y no solamente en ella si no este tipo de moléculas puede ayudarnos a través de su grupo funcional diversas moléculas como lo puede ser una amida a través de una transposición de Beckmann, o una amina primaria a través de una reducción.

Por lo que en búsqueda de estas posibles modificaciones 30 mg del derivado **60** se trataron con clorhidrato de hidroxilamina, empleando piridina como disolvente en un medio ácido durante un periodo de 2 h en baño de vapor, obteniendo 17 mg de una miel amarilla correspondiente al derivado **60**.

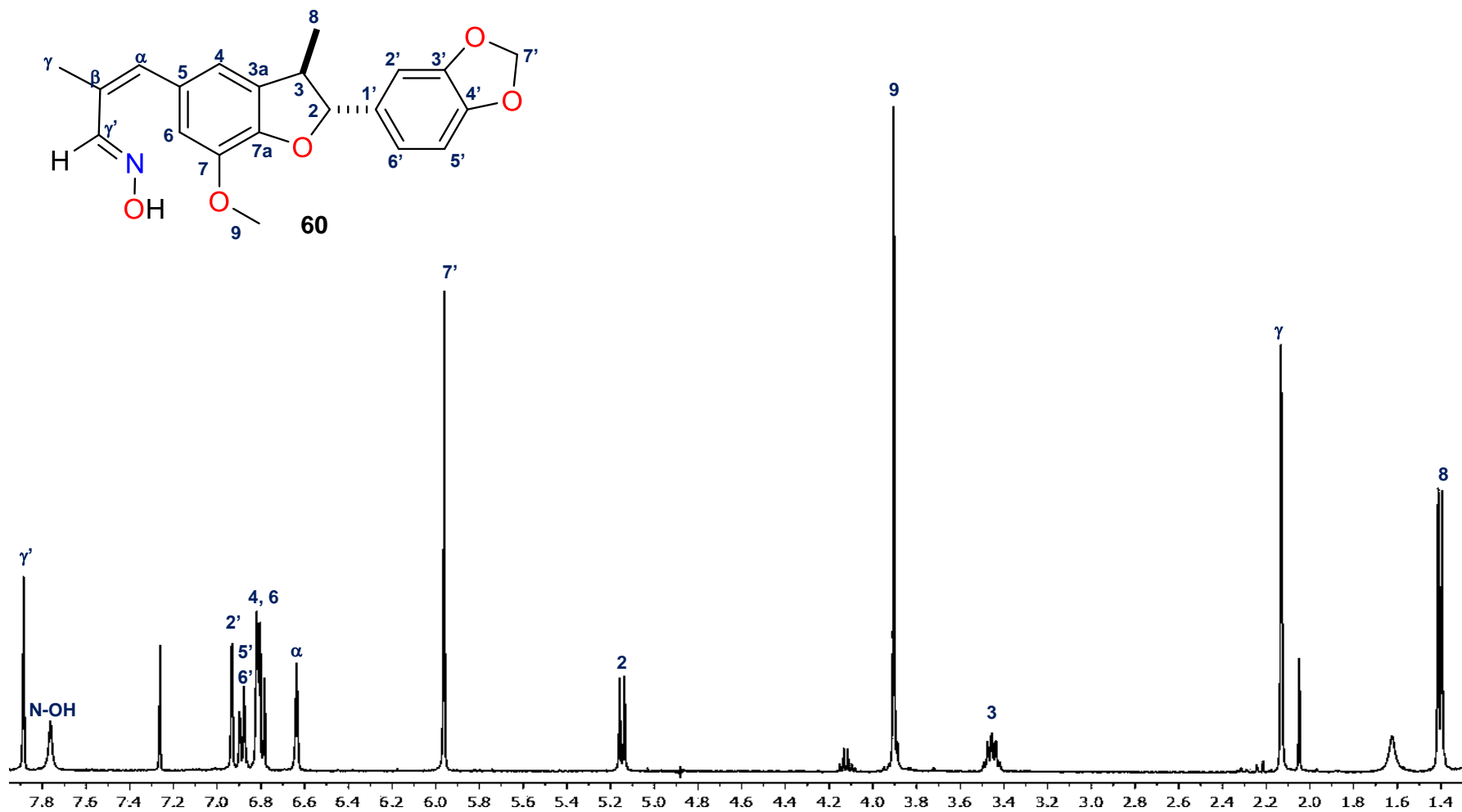


### Esquema 7. Condiciones para la obtención de la oxima de la licarina-B.

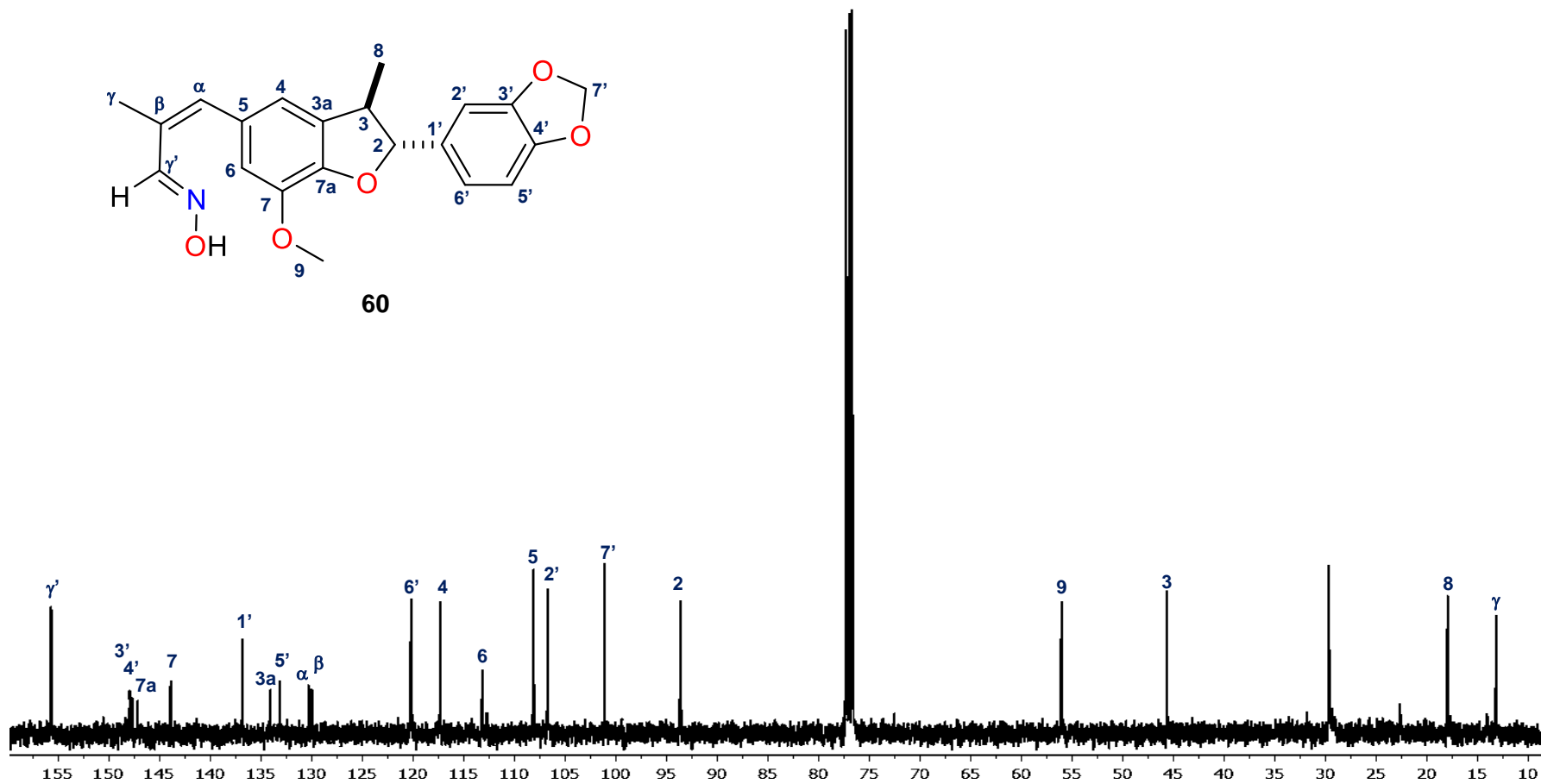
Para comprobar la formación del compuesto **60** se analizó mediante RMN de <sup>1</sup>H (Figura 54) observando primordialmente el desplazamiento del H-γ' a 7.85 ppm, anteriormente en 9.50 ppm, en 7.79 ppm una señal simple correspondiente para el hidrógeno de N-OH, en 6.97 ppm una señal doble ( $J = 1.7$  Hz) asignada para el H-2', una señal doble ( $J = 1.8$  Hz) en 6.90 ppm para el H-5', una señal doble ( $J = 1.8$ Hz) en 6.88 ppm correspondiente para el H-6', en 6.81 ppm una señal múltiple asignada para los hidrógenos H-4 y H-6, en 6.64 ppm una señal simple para H-α, hacia frecuencias bajas se encuentran las demás señales de la materia prima sin cambios significativos.

En su espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **60** (Figura 55) se asignó un juego de 21 señales de las cuales 7 son para los carbonos cuaternarios (C-3', C-4', C-7a, C-7, C-3a, C-5 y C-β), entre 136.0 y 107.5 ppm se observan las señales de los

carbonos aromáticos (C-1', C-5', C-6', C-4, C-6, C-5 y C-2'), en 101.5 ppm se asignó la señal para el carbono de metileno C-7', en 55.0 y 54.0 ppm las señales para el carbonos de OMe (C-9), finalmente en 17.5 y 12.5 ppm se asignaron las señales para los carbonos de metilo C-8 y C-γ.



**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) de la oxima del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(benzo[*d*](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**60**) en  $\text{CDCl}_3$ .

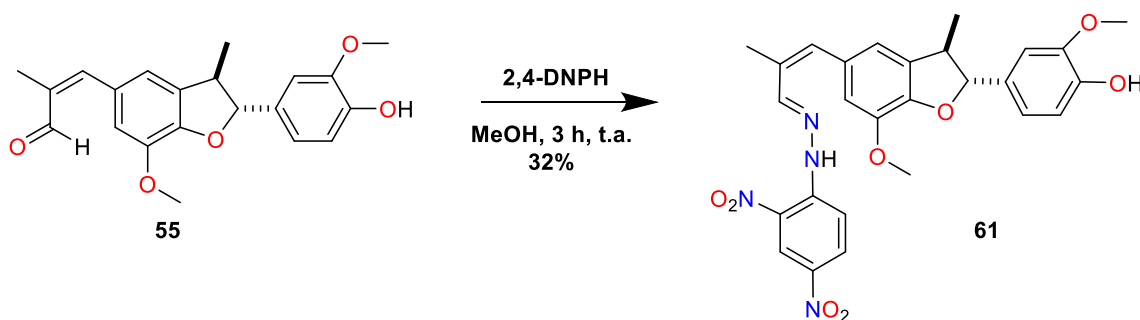


**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) de la oxima del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(benzo[*d*](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**60**) en  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.17. Obtención de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**61**).

Debido a que las hidrazonas poseen un protón en su grupo azometínico son compuestos de gran importancia en la industria del diseño de fármacos y favoreciéndose en actividades biológicas por lo que se optó por prepararlos para posteriormente ver si en esta estructura se puede evidenciar lo ya reportado en la literatura.

La hidrazona del aldehído **55** se obtuvo mediante el tratamiento del compuesto aldehídico con 2,4-dinitrofenilhidrazina, empleando metanol como disolvente por un periodo de 3 h a temperatura ambiente obteniendo una miel roja como producto de reacción.



**Esquema 8.** Condiciones de reacción para la obtención de hidrazonas.

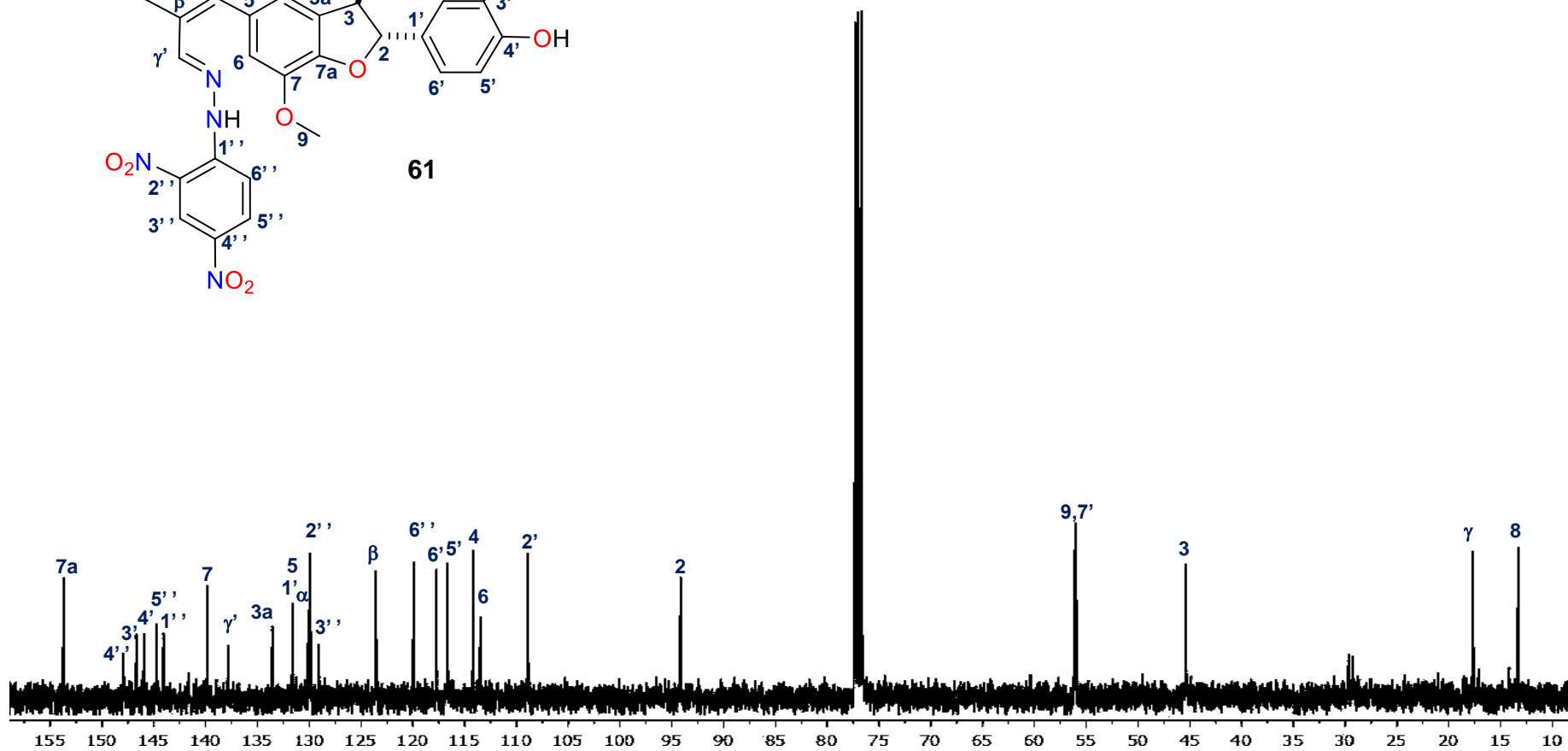
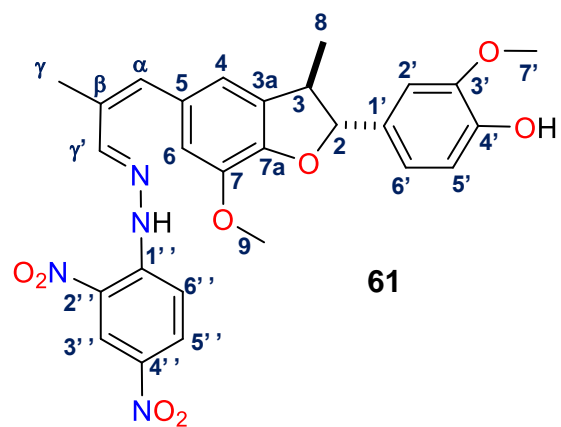
Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **61** (Figura 56) mostró, en 11.25 ppm un señal simple asignado para el hidrógeno de N-H, en 9.15 ppm una señal doble ( $J = 2.6$  Hz) asignada para H-3'', en 8.34 ppm una señal doble ( $J = 2.5$  Hz) para H-5'', en 8.0 ppm una señal doble ( $J = 9.6$  Hz) asignada para H-6'', en 7.90 ppm una señal simple correspondiente para H- $\gamma'$  la cual sufrió un desplazamiento hacia campo alto debido a que anteriormente era hidrógeno de aldehído y ahora de metino unido a nitrógeno, en lo que respecta a la parte perteneciente a la estructura neolignánica se observaron cambios significativos solamente en la parte de los hidrógenos aromáticos observando un juego de 4 señales simples para los hidrógenos (H-2', H-5', H-6', H-4 y H-6), el resto de las señales se mostró sin cambio significativo con respecto a la materia de entrada.

Para continuar el análisis del derivado **61** su espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 57) mostró un juego de 27 señales, entre 155.0 y 145.0 ppm se muestran señales para los carbonos cuaternarios ( C-7a, C-4'', C-1'', C-4' y C-7), entre 144.0 y 120.0 ppm se identificaron las señales para los carbonos aromáticos (C-5'', C-1, C-5, C-2'', C-3'', C-6'', C-6', C-5', C-4, C-6 y C-2') que comparado con la materia prima se apreció un incremento de las señales debido a la incorporación de un tercer sistema aromático, en 55.0 y 54.0 ppm dos señales para los carbonos de metoxilo (C-7' y C-9), finalmente 17.5 y 12.5 ppm las señales para los carbonos de metilo C-8 y C- $\gamma$ .

**Tabla 5.** Condiciones para la obtención de 2,4-dinitrofenilhidrazonas.

<b>Ensayo</b>	<b>Medio</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rendimiento</b>
1	HCl	MeOH	3	34%
2	HCl	EtOH	3	64%
3	piridina	piridina	2	80%



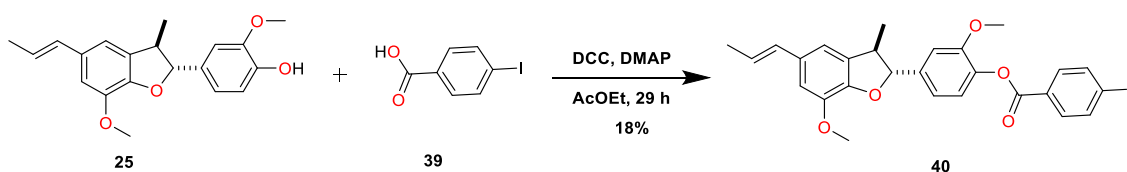


**Figura 57.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) de la 2,4-dinitofenilhidrazona del (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**61**) en  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.18. Obtención del *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**63**).

Dando seguimiento a un trabajo previo del grupo de trabajo se decidió continuar con la búsqueda de nuevas condiciones para la obtención de ésteres como el compuesto **63** que se había intentado obtener mediante la metodología del CDI pero la reacción mediante este método no procedió, por lo cual se decidió optar por variar el agente acoplante utilizado de acuerdo a diversos reportes de la bibliografía.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5. Se observó, que en cuanto a rendimientos obtenidos el empleo de DCC, utilizando como base DMAP y HOBT es que tiene un mejor resultado. El fundamento de emplear el HOBT está relacionado con que existen reportes en la mejora de rendimientos, pero en este caso el rendimiento se mantuvo en un rango moderado, y se obtiene mediante el empleo de más reactivos lo que implica generar más costo en su síntesis. Tomando en cuenta esta parte de generar el mismo producto **63** con un menor costo se decidió solamente emplear dicitohexilcarbodiímida (DCC) como agente acoplante, como base dimetilaminopiridina (DMPA) y AcOEt como disolvente obteniendo un rendimiento de 30% el cual se considera bajo pero es una alternativa para generar este derivado a un menor costo debido a que la DMPA se utiliza en cantidades catalíticas y se omite el empleo de HOBT.



**Esquema 9.** Condiciones para la obtención ésteres.

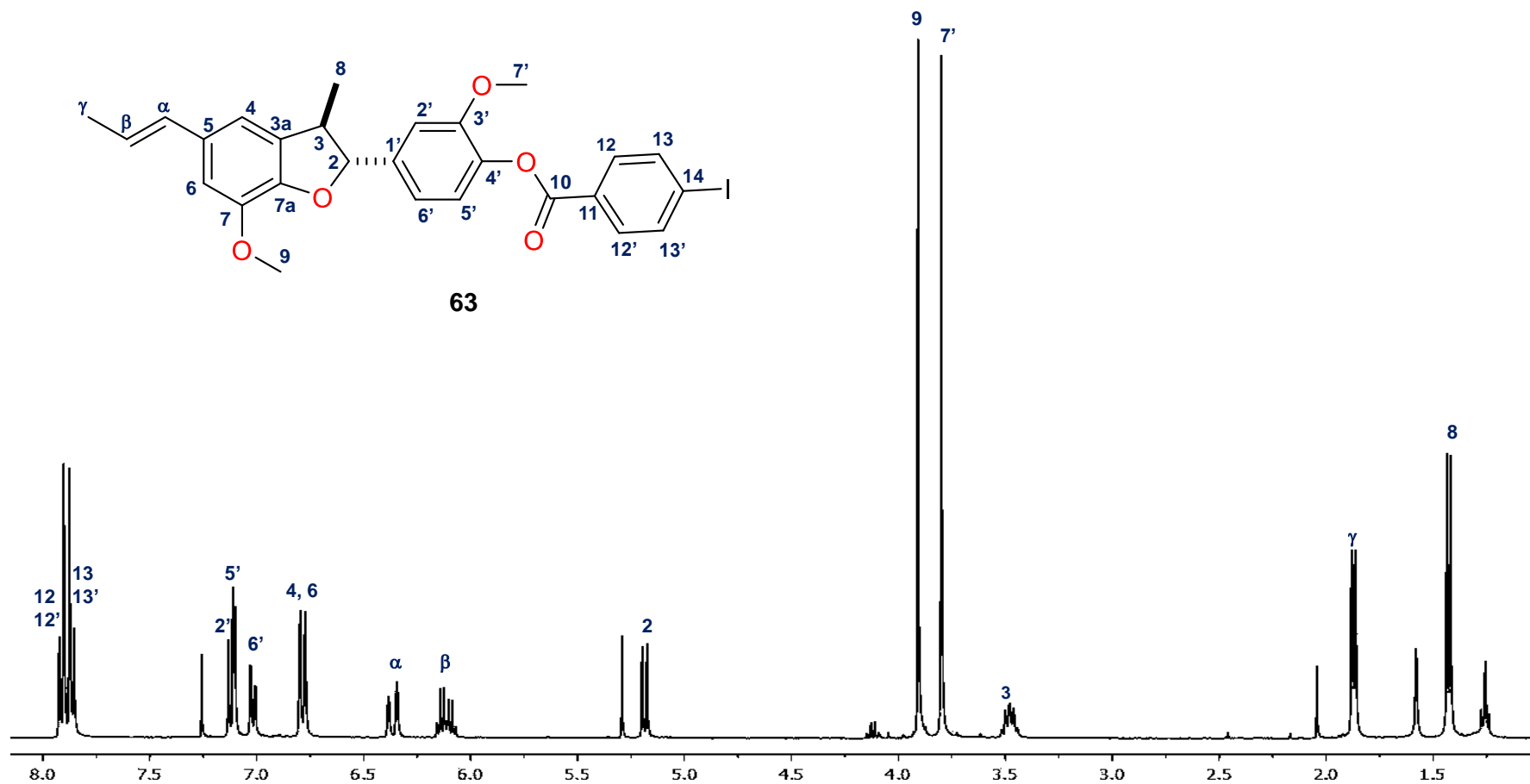
En lo que respecta a las condiciones para la obtención del derivado **63** se describen diversos ensayos en la Tabla 6. El compuesto **63** fue obtenido en forma de miel amarilla, se llevó a identificación mediante RMN de  $^1\text{H}$  en el espectro se aprecian las señales correspondientes para el sistema neolignánico y sus modificaciones químicas al incorporarle el ácido yodobenzoico para la formación del éster respectivo. Se observa la incorporación de nuevas señales como en 7.92 ppm una señal doble ( $J = 8.6$  Hz) correspondiente para los hidrógenos H-12 y H-12', en 7.87 ppm se observó una señal doble con una ( $J =$

8.6 Hz) asignada para los H-13 y H-13', en 7.13 ppm una señal simple asignada para el H-2', una señal doble ( $J = 2.0$  Hz) en 7.11 ppm para el hidrógeno H-5' que forma parte de los sistemas aromáticos, en 7.02 ppm una señal doble de dobles ( $J = 8.1, 1.9$  Hz) para los hidrógenos aromáticos H-6', una señal doble ( $J = 9.2$  Hz) que integra para dos hidrógenos asignada para H-4 y H-6, en la zona de los hidrógenos vinílicos se observan dos señales una doble de dobles ( $J = 15.7, 1.9$  Hz) H- $\alpha$  y una señal doble de cuádruples ( $J = 15.6, 6.6$  Hz) para H- $\beta$ , en 5.19 ppm un señal doble ( $J = 9.1$  Hz) para los hidrógenos del metino H-2, en 3.91 ppm y 3.80 ppm se asignaron dos señales simples intensas que corresponden para los hidrógenos de OMe H-7 y H-9. Finalmente en hacia frecuencias bajas se asignó un señal doble de dobles en 1.87 ppm ( $J = 6.6, 1.7$  Hz,) para el metilo H- $\gamma$ , en 1.43 ppm una señal doble ( $J = 6.8$  Hz) para los hidrógenos de metilo H-8.

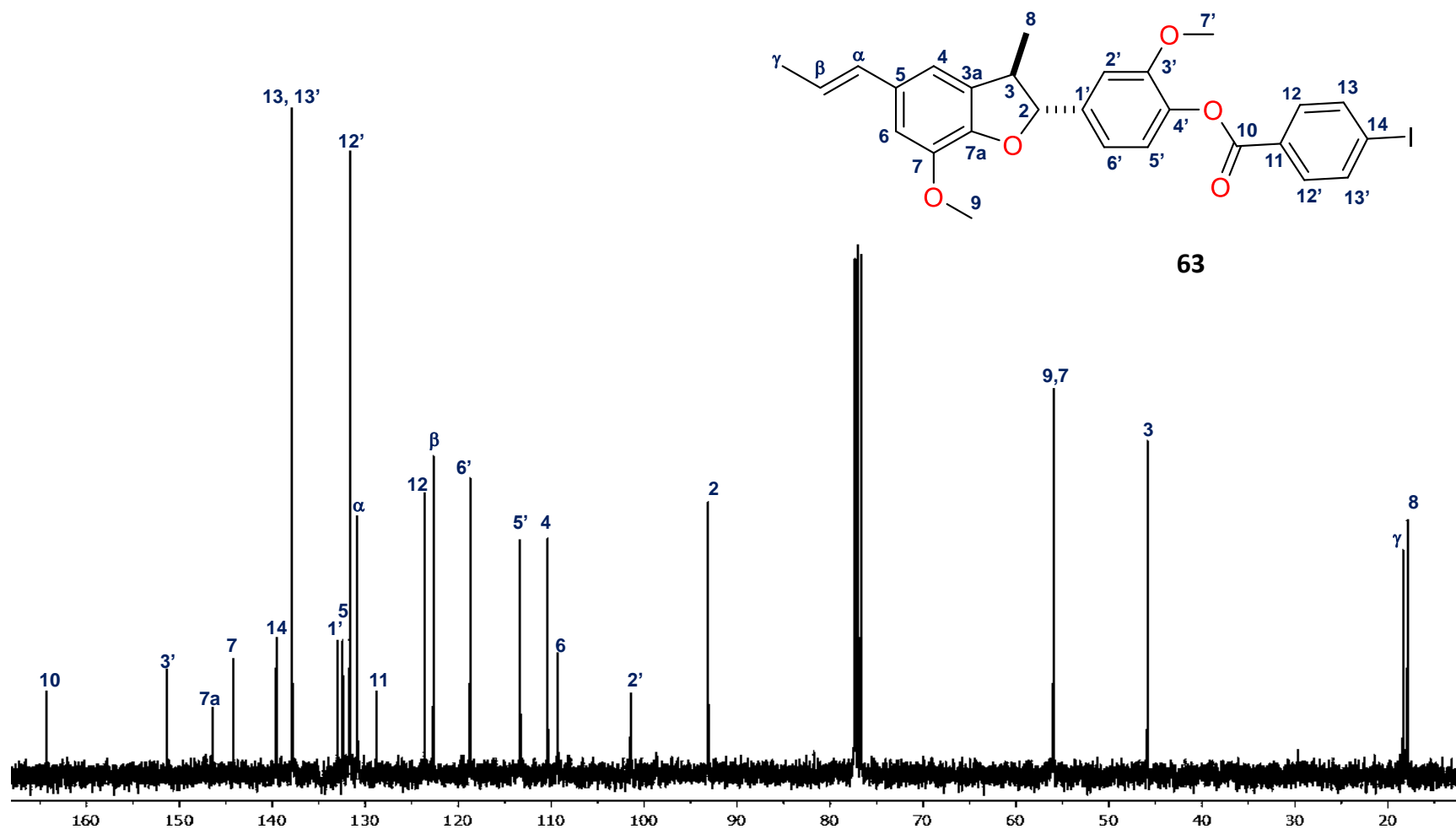
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **63** (Figura 59) se observó un juego de 27 señales de entre las cuales destaca la señal que se encuentra en 165.0 ppm para el carbonilo de éster (C-10), entre 150.0 y 140 ppm se asignaron las señales de los carbonos cuaternarios (C-3', C-7a, C-7 y C-14), en la zona de los hidrógenos aromáticos se aprecia el aumento de las señales debido a la incorporación de la parte aromática del ácido yodobenzoico, en 56.0 ppm se aprecian las señales para los carbonos de OMe (C-9 y C-7'). Finalmente en 18.5 y 17.5 ppm las señales para los carbonos (C- $\gamma$  y C-8).

**Tabla 6.** Métodos de esterificación con agentes acoplantes empleados para obtención del compuesto **63**.

Ensayo	Agente acoplante	Reactivo 1	Reactivo 2	Disolvente	Tiempo	Rendimiento (%)
1	CDI	-	-	THF	48 h	-
2	DCC	DIPEA	HOBT	AcOEt	29 h	35
3	DCC	DIPEA	-	AcOEt	29 h	18
4	DCC	DMAP	-	AcOEt	29 h	30
5	DCC	DMAP	HOBT	AcOEt	29 h	53
6	PyBOB	DIPEA	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12 h	19



**Figura 58.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**63**) en  $\text{CDCl}_3$ .

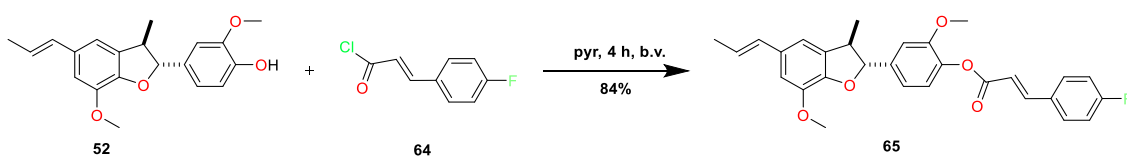


**Figura 59.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**63**) en CDCl<sub>3</sub>.

### 5.19. Obtención del *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**65**).

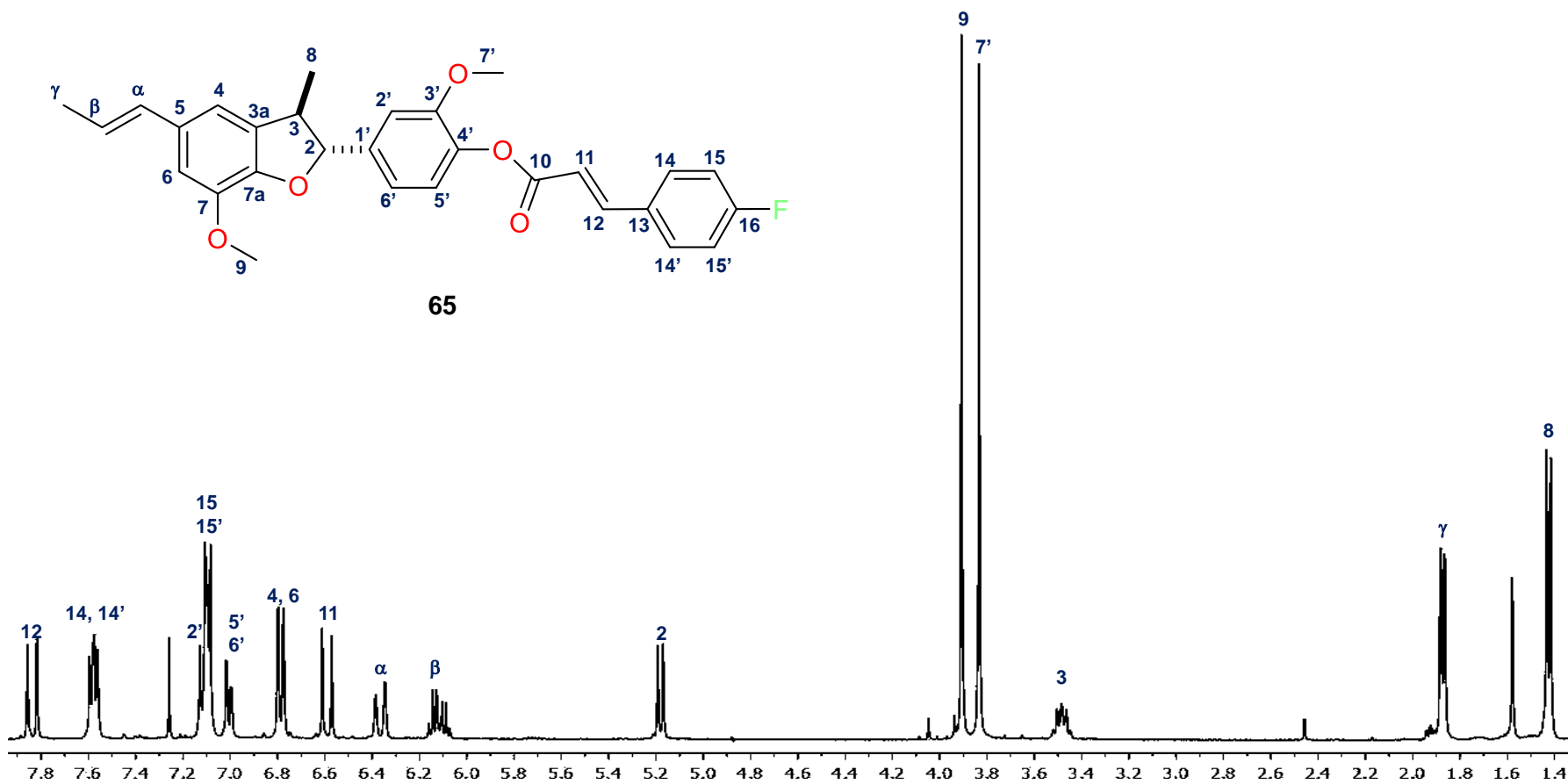
Para continuar el estudio de las metodologías aplicadas en el grupo de trabajo se decidió continuar con la metodología de acilación mediante el empleo de halogenuros de ácido con la finalidad de mejorar el rendimiento en este tipo de reacción es importante mencionar que este compuesto ya ha sido reportado en un trabajo previo<sup>60</sup> pero en este trabajo a diferencia de estudio previo se optimizaron las condiciones de reacción evaluando primordialmente la pureza de la materia prima y el efecto del tiempo sobre la reacción.

Por lo cual se sometieron 100 mg de la materia prima (**52**) a reacción con cloruro de *p*-fluorocinamoilo empleando como disolvente piridina por un periodo de 4 h en baño de vapor cabe destacar que en la metodología anterior se hacía reaccionar por un periodo menor el cual es de 2 h pero mediante este cambio en la metodología se aumentó el rendimiento en un 24% obteniendo 121.8 mg de una miel amarilla el cual fue sometida a RMN para su correcta identificación.



**Esquema 10.** Acilación de esqueletos neolignánicos.

Se identificaron nuevas señales en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 60) que corresponden al derivado **65**; en 7.84 ppm una señal doble ( $J = 16.0$  Hz) y 6.59 ppm otra señal doble ( $J = 16.0$  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-14 y H-14', en 7.16 ppm una señal simple asignada para el H-2', en 7.15 ppm una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos (H-15 y H-15'), en 7.00 ppm una señal doble ( $J = 1.8$ Hz) correspondiente para los hidrógenos aromáticos H-5' y H-6', en 6.73 ppm una señal doble ( $J = 9.1$  Hz) para los hidrógenos H-4 y H-6, además 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 **52**.

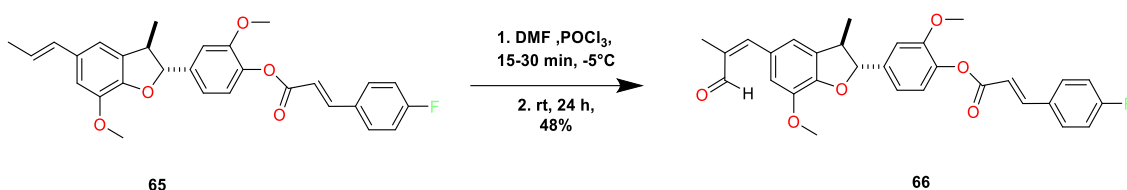


**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**65**) en  $\text{CDCl}_3$ .

## 5.20. Obtención del 2-metoxi-4-((2S,3S)-7-metoxi-3-metil-5-((Z)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenil(4-fluorofenil)acrilato (**66**).

Debido a la importancia que muestran los aldehídos como el grupo funcional y que se logró la obtención de los derivados **55** y **56** por lo que se decidió realizar una esterificación para evaluar el efecto que tiene sobre la formulación.

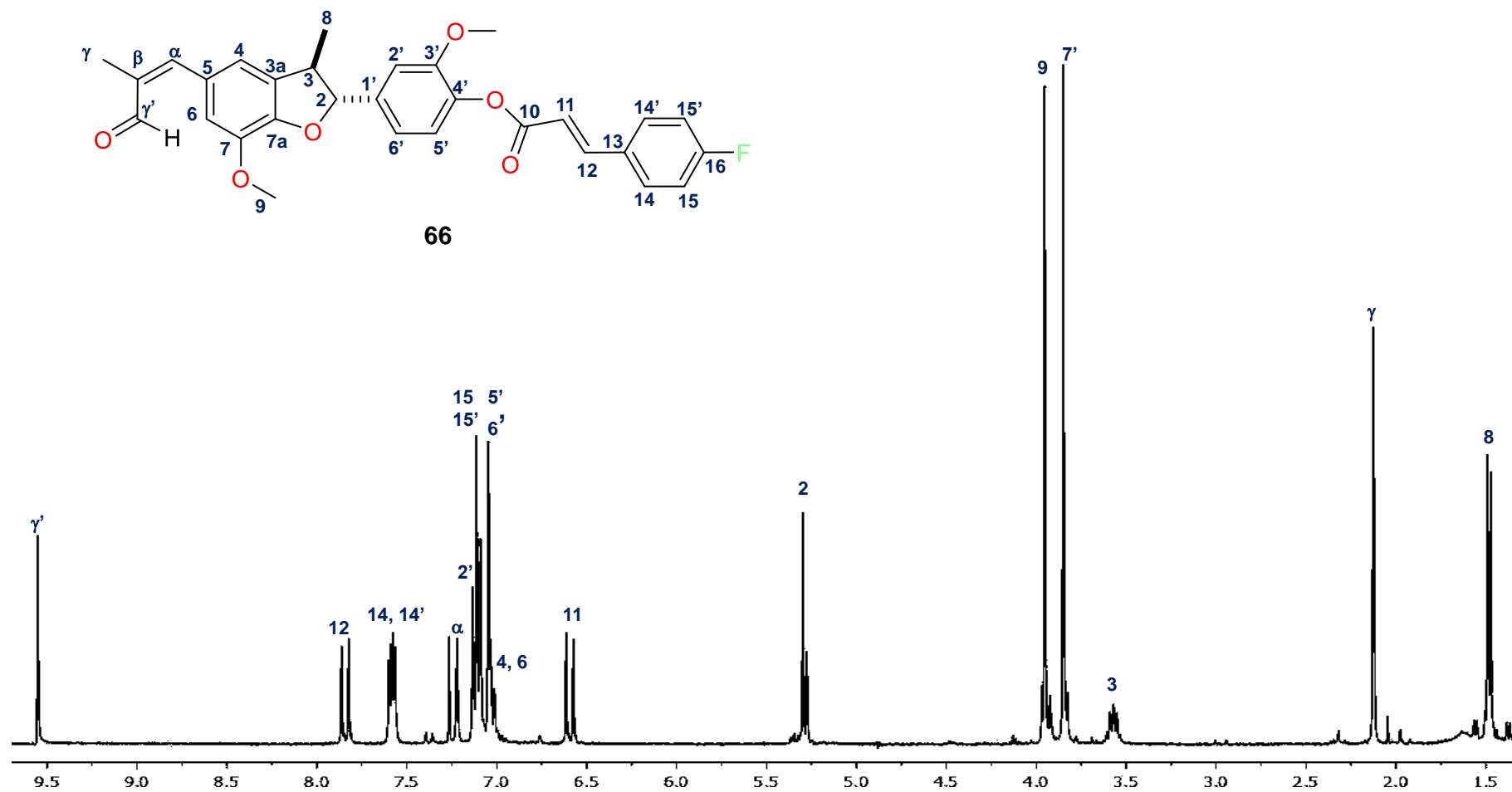
100 mg de **65** se sometieron a reacción en dos pasos, el primero consta de la formación de la sal de halometiliminio el cual se lleva mediante condiciones de bajas temperaturas por un periodo de entre 15 a 30 min en agitación posteriormente de la obtención de la sal, la materia prima (**65**) se disolvió en cloroformo y se añadió a la sal para dejarla reaccionar por un periodo de 24 h finalmente al terminar el tiempo de reacción se trató con agua para llevar a cabo el proceso de hidrólisis para la obtención del aldehído **66** en forma de una miel amarilla.



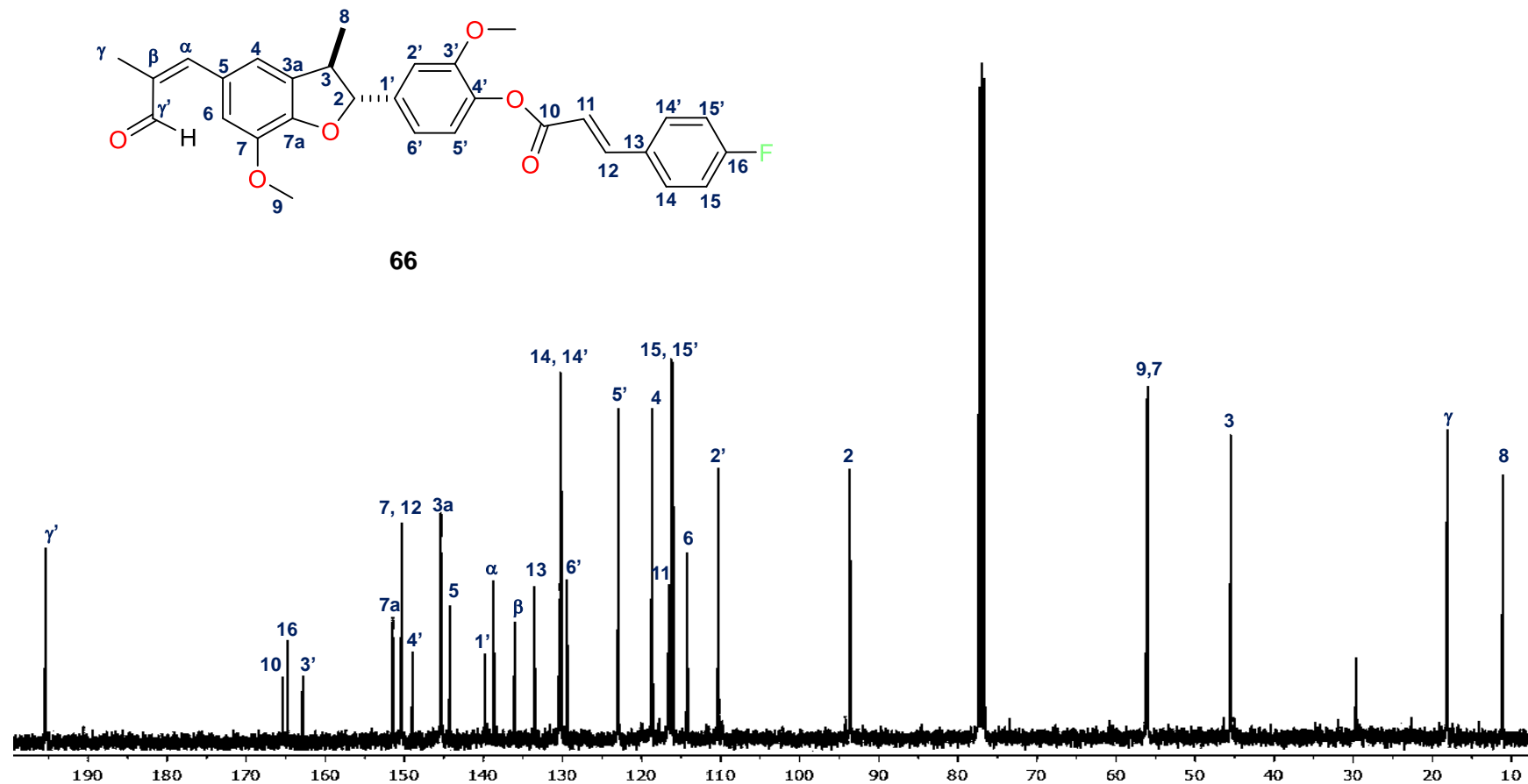
### Esquema 11. Condiciones de reacción para la obtención de **66**.

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 61) de **66** se identificaron la señales clave, en 9.51 ppm una señal simple para el hidrógeno de aldehído H- $\gamma'$ , en 7.84 ppm una señal doble ( $J = 16.0$  Hz) y una señal doble en 6.59 ppm ( $J = 16.0$  Hz) asignada para los hidrógenos vinílicos H-12 y H-11 de un sistema AX, una señal múltiple en 7.58 ppm una señal múltiple que integra para los hidrógenos H-14 y H-14', entre 7.15 y 6.73 ppm las señales para los sistemas aromáticos (C-2, C-15, C-15', C-5', C-6', C-4 y C-6), además se puede apreciar la ausencia de los hidrógenos de doble enlace en la zona de los hidrógenos vinílicos lo que evidencia la incorporación del formilo en la cadena alifática.

En lo que respecta a su espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 62) de **66** se observó la aparición de una señal en 195.0 ppm, señal clave con la que se puede comprobar la incorporación del grupo formilo a la molécula.



**Figura 61.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) del: 2-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-7-metoxi-3-metil-5-((*Z*)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenil-(*E*)-3-(4-fluorofenil)acrilato (**66**) en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 62.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) 2-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-7-metoxi-3-metil-5-((*Z*)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenil-(*E*)-3-(4-fluorofenil)acrilato (**66**) en  $\text{CDCl}_3$ .

## 6. CONCLUSIONES.

A partir de los extractos diclorometánicos de tallos y hojas de *Aristolochia mycteria* se logró aislar como componentes mayoritarios, a la licarina-A (**52**), licarina-B (**24**), eupomatenoide-7 (**53**) los cuales tienen un esqueleto de tipo neolignánico y se les atribuye primordialmente una actividad antioxidante. En lo que respecta al compuesto **52** se logró determinar su configuración absoluta por medio de la obtención de rayos X con lo cual cabe resaltar que la configuración absoluta es la opuesta a la reportada en la literatura obteniendo pues así que se trataba del enantiómero **2R,3R**, además que es importante recalcar que después del refinamiento pertinente se determinó que el cristal cumple con los parámetros para una eventual publicación.

Además, también se logró aislar metabolitos con esqueleto de tipo terpénico como lo es el epóxido de  $\beta$ -cariofileno (**54**) el cual es un compuesto con usos en la industria alimenticia como aditivo, otros metabolitos presentes en esta especie fueron los fitoesteroles  $\beta$ -sitosterol (**51**) y estigmasterol (**50**), de los cuales existe ya un amplio estudio y poseen actividad biológica como antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos y antimicrobianos.

Los metabolitos neolignánicos aislados se evaluaron cómo nucleófilos en la reacción de Vilsmeier-Haack logrando la obtención de los aldehídos **55** y **56**, y con ello logrando identificar el sitio más nucleofílico de estas estructuras, pero en el caso de **53** no se llevó a cabo la formilación debido a que es un sistema completamente conjugado.

Buscando la formación de nuevas estructuras a las cuales se les incorpore un grupo funcional que pueda servir para aplicaciones biológicas, se prepararon las bases de Schiff **50**, **60** y **61** las cuales son de gran importancia ya que puede evaluarse si tiene alguna actividad biológica como las ya reportadas en la literatura e incluso se puede utilizar para diversas transformaciones químicas que permite estos grupos funcionales.

Evaluando la reactividad de los aldehídos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados **55** y **56** se obtuvieron los enoles **57** y **58** mediante un proceso de reducción, obteniendo así compuestos viables para una evaluación biológica.

Dando seguimientos a trabajos previos se logró por primera vez la obtención del éster **63** evaluando diversos métodos con agentes acoplantes, llevando su rendimiento a 53% y con ello demostrando que el HOBt tiene un efecto favorable para la mejora de rendimiento en estos productos naturales

Finalmente se preparó un éster **65** reportado anteriormente en un estudio preliminar del grupo de trabajo, el cual se obtuvo en mayor rendimiento debido a que se optimizaron sus condiciones de reacción, otra evaluación realizada a esta molécula fue el efecto de un éster sobre la formilación obteniendo como resultado el aldehído **66** en menor rendimiento con respecto a los aldehídos **55** y **56**.

## **7. PARTE EXPERIMENTAL**

### **7.1. Metodología vegetal.**

El material vegetal *Aristolochia mycteria* fue colectada en la localidad de la Fragua en el municipio de Susupuato (1019 msnm), Michoacán.

Se separó en sus distintas partes: raíces, tallos, hojas, frutos y flores, las cuales se secaron a la sombra y se obtuvieron los extractos de hexano, cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol.

### **7.2. Obtención de extractos.**

Para la obtención de los extractos las partes más duras de la planta: raíz y tallo, fueron cortadas en pequeñas astillas las cuales se molieron; el polvo obtenido se sometió a reflujo por 6 h utilizando como disolventes hexanos, diclorometano, acetato de etilo y metanol; tres veces por cada disolvente. Las partes blandas de la planta: hojas, flores y frutos, se sometieron a maceración a temperatura ambiente, empleando como disolventes hexanos, cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol durante tres días y repitiendo tres veces el procedimiento por cada disolvente.

### **7.3. Cromatografía.**

Para la obtención de fracciones enriquecidas los extractos crudos se purificaron mediante cromatografía en columna abierta con fase estacionaria gel de sílice 70-230 mallas y utilizando como fase móvil mezclas de disolventes Hex:AcOEt y AcOEt:MeOH en orden ascendente de polaridad, estas fracciones fueron sometidas a recromatografía. Para las recromatografías se utilizó como fase estacionaria gel de sílice de 230-400 mallas y como fase móvil mezclas de Hex:AcOEt en orden ascendente de polaridad. Las fracciones eluidas se analizaron por cromatografía en placa fina, observándose bajo luz UV y reveladas con sulfato cérico amoniacal.

### **7.4. Identificación de compuestos.**

El extracto de hexano de tallos obtenido fue separado por cromatografía por columna abierta usando con un fase estacionaria de gel de sílice 70-230 mallas y usando como fase móvil mezclas de disolventes Hex:AcOEt y AcOEt:MeOH en orden ascendente de polaridad. Posteriormente las fracciones gruesas 9:1 y 8:2

obtenidas de la mezcla Hex:AcOEt fueron sometidos a recromatografía con una fase estacionaria de gel de sílice 230-400 mallas y como fase móvil mezclas de Hex:AcOEt en orden ascendente de polaridad obteniendo pues así sólidos de color blanco y marrón solubles en cloroformo los cuales se monitorearon por cromatografía en capa fina y posteriormente llevados a Resonancia Magnética Nuclear a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en un equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH.

Para su correcta identificación estereoquímica se obtuvo su difracción de rayos X con un equipo D8 Discovery de la marca Bruker, a 298 K equipado con radiación de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1.54184 \text{ \AA}$ ). Los datos colectados se resolvieron con el programa SHELXS-97.

### **7.5 Metodología para la obtención de los metabolitos secundarios: $\beta$ -sitosterol (51), estigmasterol (50), licarina-A (52), licarina-B (24), eupomatenoides-7 (53) y epóxido de $\beta$ -cariofileno (54).**

El material triturado (Tabla 3) fue sometido a extracción por reflujo por 4 h por triplicado, utilizando disolventes en orden ascendente de polaridad (hexano, diclorometano y metanol). Los extractos resultantes fueron concentrados a presión reducida y disueltos en metanol para remover las grasas.

Los extractos fueron impregnados en gel de sílice de malla 70-230 para la obtención de las fracciones gruesas, las cuales fueron recromatografiadas en lotes de 3 g para la obtención de los distintos metabolitos empleando sílice de gel 230-400 mallas. Para ambos procedimientos, se utilizaron mezclas de hexano y acetato de etilo en orden ascendente de polaridad

El metabolito **51** fue aislado de la fracción gruesa 8:2 Hex:AcOEt del extracto de extracto diclorometánico de tallos la cual fue eluído con una polaridad 9:1 Hex:AcOEt obteniendo 15 mg de un sólido en forma de agujas color blancas.

La obtención del compuesto **50** fue llevada a cabo a través de la fracción gruesa 8:2 Hex:AcOEt del extracto diclorometánico de hojas, fue eluída con una polaridad 85:15 Hex:AcOEt obteniendo 10 mg un sólido blanco.

El compuesto **52** fue obtenido de la fracción gruesa 8:2 Hex:AcOEt la cual fue eluída con una polaridad 17:3 Hex:AcOEt obteniendo 600 mg de un sólido

cristalino cabe mencionar que también se obtuvo de las mismas polaridades del extracto diclorometánico de hojas solo que en el proceso de purificación para este extracto de hojas se le adiciono alúmina para la retención de la clorofila.

El neolignano **24** fue aislado de la fracción gruesa 8:2 Hex:AcOEt del extracto diclorometánico de tallos, obtenido 120 mg de un sólido color blanco amorfo el cual presento un punto de fusión de entre 85-87 °C.

Para la obtención del compuesto **53** la fracción 7:3 Hex:AcOEt del extracto diclorometánico fue eluída con una polaridad de 9:1 Hex:AcOEt obteniendo 350 mg de un sólido marrón correspondiente para un metabolito neolignánico.

El sesquiterpeno **54** fue aislado de la fracción gruesa 9:1 Hex:AcOEt de extracto de hojas obteniendo 20 mg de un compuesto en forma de solido blanco.

## **7.6. Preparación de aldehídos mediante la reacción de Vilsmeier-Haack.**

Los metabolitos aislados se utilizaron como nucleófilos para la obtención de aldehídos por reacción de Vilsmeier-Haack la cual consiste en la preparación de un reactivo electrófilo.

Para la preparación del reactivo de Vilsmeier se partió del empleo de oxiclورو de fósforo en proporción de 4 equivalentes el cual se hace reaccionar con 6 equivalentes de una amida disustituída a una temperatura de  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , obteniendo así la sal de halometiliminio.

En segundo paso el reactivo de Vilsmeier obtenido se hizo reaccionar con una solución del nucleófilo empleando agitación durante 24 h a temperatura ambiente, el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo y mediante tres lavados con agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, posteriormente se evaporó mediante presión reducida para ser impregnada con sílice 230-400 mallas para llevarse a purificación por columna empleando mezclas de disolvente Hex:AcOEt en orden ascendente de polaridad.

## **7.7. Reducción de aldehídos empleando NaBH<sub>4</sub>.**

El compuesto a reaccionar se disolvió en metanol y posteriormente se agregó 3 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>. La mezcla se colocó en agitación durante 1 hora hasta finalizar la emisión de gases y se monitorea mediante TLC para comprobar la finalización.

El crudo de reacción se evaporó bajo presión reducida y se disolvió con acetato de etilo para realizar la extracción, lavando la fase orgánica con agua y secándose con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para posteriormente ser concentrada a presión reducida e impregnada en gel de sílice de malla 230-400, para su purificación empleando mezclas de hexano y acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

## **7.8. Obtención de bases de Schiff.**

### **7.8.1. Oximas.**

A una solución de metabolito secundario en 2 mililitros de piridina se le adicionó 3 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina, sometiéndolo a reacción en baño de vapor por un periodo de 2 horas terminado el tiempo de reacción, el residuo se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo, lavándose la fase orgánica con una solución de ácido clorhídrico al 10%, agua y una solución de bicarbonato de sodio, posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro se filtró y se evaporó, para después impregnarla con gel de sílice 230-400 mallas llevándola así a purificación con columna cromatográfica empleando mezclas de hexano con acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

### **7.8.2. Hidrazona.**

Para la preparación de la hidrazona se empleó 40 mg de materia prima un equivalente de 2,4-dinitrofenilhidrazina, en metanol como disolvente adicionándole 3 gotas de ácido clorhídrico por un periodo de 3 horas en agitación se monitorea por TLC para comprobar la finalización, posteriormente se vertió la fase orgánica para ser lavada tres veces con agua para eliminar los residuos que pueda generar la reacción, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se

llevó a secar mediante el empleo de presión reducida. El crudo de reacción se impregnó con el empleo de gel de sílice 230-400 mallas, para llevarlo a purificación mediante columna cromatográfica usando mezclas de hexano acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

## **7.9. Obtención de ésteres.**

### **7.9.1. Preparación de ésteres empleando CDI.**

El compuesto a reaccionar se disolvió en THF anhidro, y se adicionaron 2.5 equivalentes de CDI bajo atmosfera de nitrógeno. La muestra se lleva a reaccionar en un baño ultrasónico durante 12 h para generar el intermediario acil imidazol. Posteriormente se adiciona el reactivo correspondiente, para este caso un alcohol y se deja nuevamente en el baño ultrasónico por 24 h.

Una vez completada la reacción, lo cual fue verificado por TLC, se extrajo con cloroformo, la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentrada bajo presión reducida, para posteriormente ser impregnada en gel sílice 230-400 mallas para su purificación en columna abierta.

### **7.9.2. Preparación de ésteres empleando DCC.**

Se colocó el ácido carboxílico, un equivalente de HOBT y 1.4 equivalentes de DCC, 2.5 mililitros de acetato de etilo como disolvente, todo estos reactivos se colocaron en baño de hielo por un periodo de una hora llegando así a la obtención de un precipitado color blanco, transcurrido el tiempo de reacción se agregó el alcohol en este caso los metabolitos de la planta, empleando una base (DIPEA, DMAP) dejándose reaccionar 4 horas en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se adiciona 3 mililitros de hexano y se hace reaccionar una hora, finalmente se deja durante 12 horas a un temperatura de 2 °C, se removi6 por filtraci6n la *N,N*-diciclohexilurea formada como producto secundario y se lav6 el precipitado con acetato de etilo. Para la extracci6n se emple6 HCl al 10% para realizarle dos lavados, se neutraliz6 con soluci6n saturada de bicarbonato de sodio y se sec6 con sulfato de sodio anhidro, se lleva a concentrar con presi6n reducida y se impregna con gel de sílice 230-400 mallas para purificar mediante columna con mezclas de disolventes en orden ascendente de polaridad.

### 7.9.3. Metodología general para la obtención de un éster empleando un cinamato.

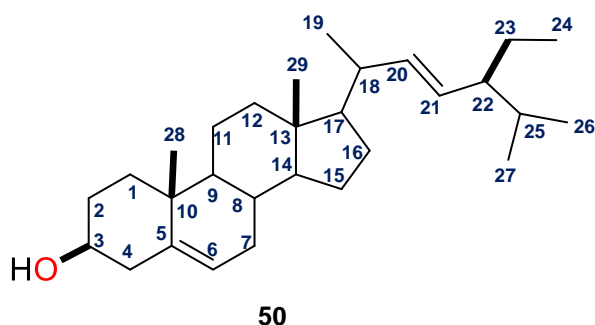
Se colocó la materia prima en un medio de reacción básico empleando 1.5 mililitros de piridina y se adiciono 3 equivalentes de cloruro de fluorocinamoilo se deja reaccionar por un periodo de 4 h en baño de vapor. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se vertió sobre hielo en embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl al 10%, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua destilada; posteriormente se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

### 7.9.4. Preparación de ésteres empleando PyBOB.

Se colocó en un matraz la materia prima disolviéndola con 2 mililitros de diclorometano, una vez disuelta se adiciono 1 equivalente de PyBOB acompañado de una base en este caso se empleó DIPEA (1 equivalente), la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por un periodo de 12 h, transcurrido el tiempo de reacción se monitoreo por TLC y se extrajo con diclorometano, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro se filtró y se evaporó en sequedad para impregnarse en gel de sílice 230-400 mallas y así poder purificar en cromatografía por columna.

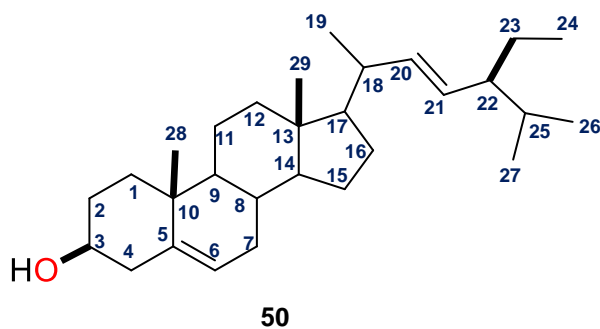
## 7.10. Datos espectroscópicos.

### 7.10.1. Estigmasterol (50).



Agujas blancas con p.f. 136-138 °C  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ  
5.36 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-6), 5.15 (1H, dd, *J* = 15.0, 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).

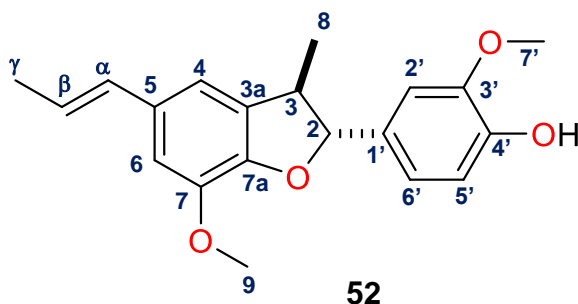
### 7.10.2. $\beta$ -sitosterol (51).



Sólido blanco amorfo con p.f. 137-138 °C RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

### 7.10.3. Licarina-A (52).

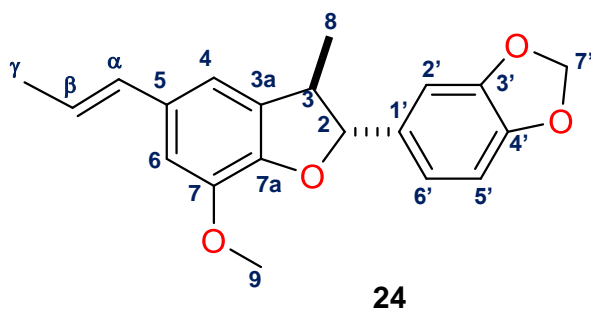


Sólido cristalino incoloro. p.f.: 130-132 °C;  $[\alpha]_{589} -56$ ,  $[\alpha]_{546} -59$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.97 (1H, s, H-2'), 6.89 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-5' y H-6'), 6.78 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-6 y H-4), 6.36 (1H, dd,  $J = 15.7, 2.0$  Hz,

H- $\alpha$ ), 6.11 (1H, dq,  $J = 15.6, 6.6$  Hz, H- $\beta$ ), 5.66 (1H, s, OH-4'), 5.10 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-2), 3.88 (6H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-9 y H-7'), 3.44 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, H-3), 1.87 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.37 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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- $\alpha$ ), 123.5 (C- $\beta$ ), 119.9 (C-6'), 114.0 (C-5'), 113.3 (C-4), 109.2 (C-6), 109.1 (C-), 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- $\gamma$ ).

#### 7.10.4. Licarina-B (**24**).

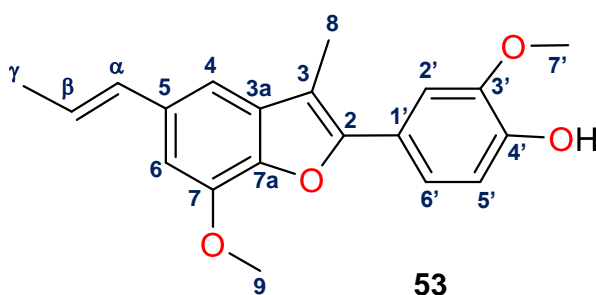


Sólido blanco. p.f.: 85-87 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.95 (1H, d,  $J = 6.92$  Hz, H-2'), 6.90 (dd,  $J = 1.7, 0.5$  Hz, H-5'), 6.85 (1H, dd,  $J = 1.7, 0.5$  Hz, H-6'), 6.80 (2H, m, H-4 y H-6), 6.35 (d,  $J = 15.7$  Hz, H-

$\alpha$ ), 6.10 (1H, dq,  $J = 15.6, 6.6$  Hz, H- $\beta$ ), 5.95 (2H, s, H-7'), 5.09 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2), 3.89 (3H, s, H-9), 3.45 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz), 1.86 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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- $\alpha$ ), 123.5 (C- $\beta$ ), 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- $\gamma$ ).

#### 7.10.5. Eupomatenoide-7 (**53**).

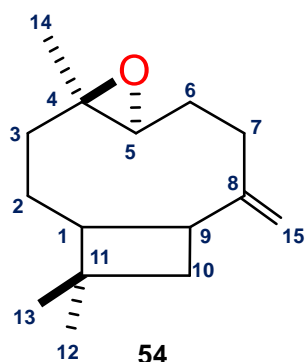


Sólido marrón con p.f.: 154-157 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (2H, dq,  $J = 3.4, 1.7$  Hz, H-2' y H-6'), 7.05 (1H, s, H-4), 7.00 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-5'), 6.82 (1H, s, H-6'), 6.49 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz, H- $\alpha$ ), 6.22

(1H, dq,  $J = 15.7, 6.6$  Hz, H- $\beta$ ), 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- $\gamma$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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- $\alpha$ ), 131.4 (C-3a), 124.3 (C- $\beta$ ), 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- $\gamma$ ), 9.6 (C-8).

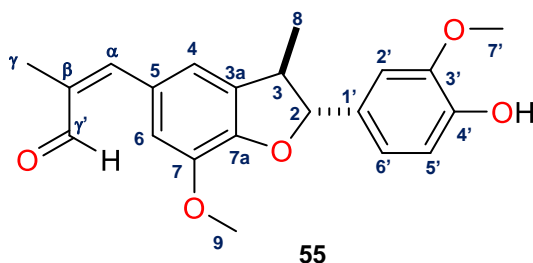
### 7.10.6. Epóxido de $\beta$ -cariofileno (**54**).



Sólido color blanco p.f.: 139 °C RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.98, 4.86 (2 s, 2H; H-15a y H-15b ), 2.87 (1H, dd,  $J = 4.6$  Hz, H-5), 2.61 (1H, q,  $J = 9.3$  Hz, H-9), 2.33 (1H, ddd,  $J = 12.4, 7.7, 4.6$  Hz, H-7a), 2.24 (1H, ddt,  $J = 9.3, 7.7$  y  $4.6$  Hz, H-6b ), 2.11 (2H, m; H-3b y H-7b), 1.76 (1H, t,  $J = 9.3$  Hz, H-1), 1.65 (3H, m; H-2b y H-10), 1.43 (1H, m, H-2a ), 1.30 (1H, m, H-6a ), 1.20 (3H, s; H-14), 1.01 (3H, s; H-12), 0.98 (m, H-3a ), 0.98 (3H, s; H-13).

RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$  151.9 (C-8), 112.7 (C-15), 63.7 (C-5), 59.8 (C-4), 50.9 (C-1), 48.7 (C-9), 39.8 (C-10), 39.2 (C-3), 34.0 (C-11), 31.6 (C-6), 30.2 (C-7), 29.9 (C-13), 27.2 (C-2), 21.6 (C-12), 17.0 (C-14).

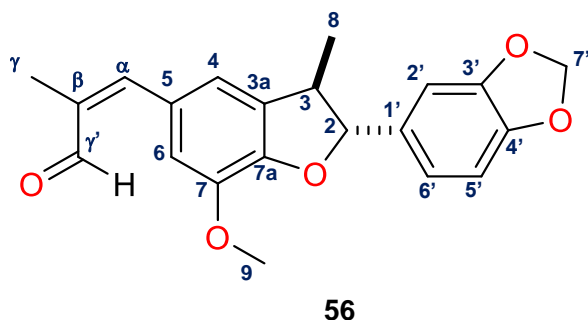
### 7.10.7. (*Z*)-3-[(2*R*,3*R*)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (**55**).



Oleoso amarillo, RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.54 (1H, s, H- $\gamma'$ ), 7.22 (1H, s, H- $\alpha$ ), 7.04 (1H, s, H-2'), 6.97 (2H, s, H-6' y H-5'), 6.92 (2H, s, H-4 y H-6), 5.66 (1H, s, OH-4'), 5.10 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-2), 3.88 (6H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-9 y H-7'), 3.44 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, H-3), 1.87 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.37 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195.4 (C- $\gamma'$ ), 150.1 (C-3'), 149.0 (C-7a), 146.8 (C-4'), 145.9.1 (C-7), 144.1 (C-3a), 132.2 (C-5), 132.0 (C-1'), 130.9 (C- $\alpha$ ), 123.5 (C- $\beta$ ), 119.9 (C-6'), 114.0 (C-5'), 113.3 (C-4), 109.2 (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- $\gamma$ ).

**7.10.8. (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (56).**

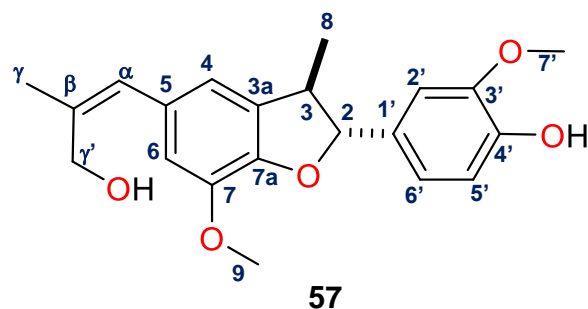


Oleoso amarillo RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.54 (1H, s, H- $\gamma'$ ), 7.21 (1H, s, H- $\alpha$ ), 7.03 (1H, s, H-2'), 6.92 (1H, d,  $J = 1.7$ , H-5'), 6.90 (d,  $J = 1.7$  Hz, H-6'), 6.88 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz H-4), 6.79 (1H, s, H-6), 5.95 (2H, s, H-7'), 5.09 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-

2), 3.89 (3H, s, H-9), 3.45 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz) 1.86 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195.4 (C- $\gamma'$ ), 150.6 (C-3'), 148.9 (C-4'), 147.9 (C-7a), 147.8 (C-7), 144.1 (C-3a), 134.3 (C-1'), 132.2 (C-5), 130.9 (C- $\alpha$ ), 123.5 (C- $\beta$ ), 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), 17.9 (C- $\gamma$ ).

**7.10.9. (Z)-3-[(2R, 3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol (57).**

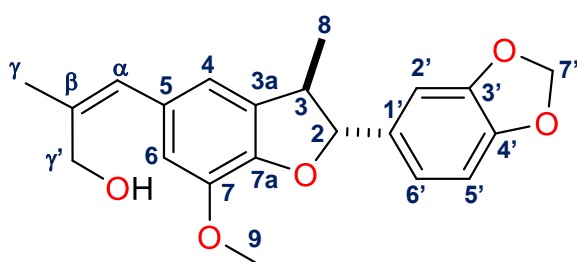


Oleoso incoloro RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-2'), 6.91 (1H, s, H-5' y H-6'), 6.73 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz, H-4 y H-6), 6.50 (1H, s, H- $\alpha$ ), 5.66 (1H, s, OH-4'), 5.10 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-2),

4.19 (1H, s, H- $\gamma'$ ), 3.88 (6H, s, H-9 y H-7'), 3.44 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, H-3), 1.87 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.37 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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- $\alpha$ ), 123.5 (C- $\beta$ ), 119.9 (C-6'), 114.0 (C-5'), 113.3 (C-4), 109.2 (C-6), 108.8 (C-2'), 93.8 (C-2), 69.2 (C- $\gamma'$ ), 55.9 (C-9), 55.8 (C-7'), 45.7 (C-3), 18.4 (C-8), 17.5 (C- $\gamma$ ).

**7.10.10. (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enol. (58).**



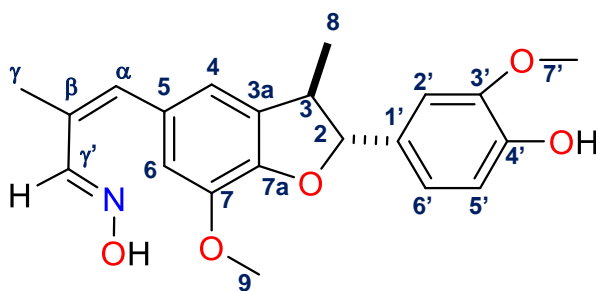
**58**

Oleoso amarillo RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.94 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-5'); 6.88 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-4 y H-6), 6.48 (1H, s, H- $\alpha$ ), 5.95 (2H, s, H-7'), 5.09 (1H, d,

$J = 9.0$  Hz, H-2), 4.18 (1H, s, H- $\gamma'$ ), 3.89 (3H, s, H-9), 3.45 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz), 1.86 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.5 (C-3'), 146.6 (C-4'), 145.0 (C-7a), 136.0 (C-1'), 134.0 (C-3a), 132.5 (C-5'), 131.6 (C- $\alpha$ ), 125.0 (C- $\beta$ ), 120.9 (C-6'), 116.7 (C-4), 112.5 (C-6), 107.5 (C-5), 106.4 (C-2'), 101.6 (C-7'), 98.0 (C-2), 69.2 (C- $\gamma'$ ), 55.9 (C-9), 45.7 (C-3), 18.4 (C- $\gamma$ ), 15.0 (C-8).

**7.10.11. Oxima del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (59).**



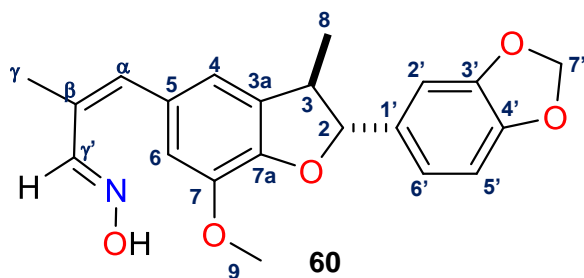
**59**

Oleoso blanco RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.40 (1H, s, N-OH), 7.90 (1H, s, H- $\gamma'$ ), 6.98 (1H, s, H-2'), 6.91 (2H, s, H-5' y H-6'), 6.83 (2H, s, H-4 y H-6), 6.67 (1H, s, H- $\alpha$ ), 5.76 (1H, s, OH-4'), 5.10 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-2), 3.88 (6H, d,  $J = 8.1$

Hz, H-9 y H-7'), 3.44 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, H-3), 1.87 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.37 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.1 (C- $\gamma'$ ), 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- $\alpha$ ), 123.5 (C- $\beta$ ), 119.9 (C-6'), 114.0 (C-5'), 113.3 (C-4), 109.2 (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- $\gamma$ ).

**7.10.12. Oxima del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(benzo[d](1,3)-dioxol-5-il)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (60).**

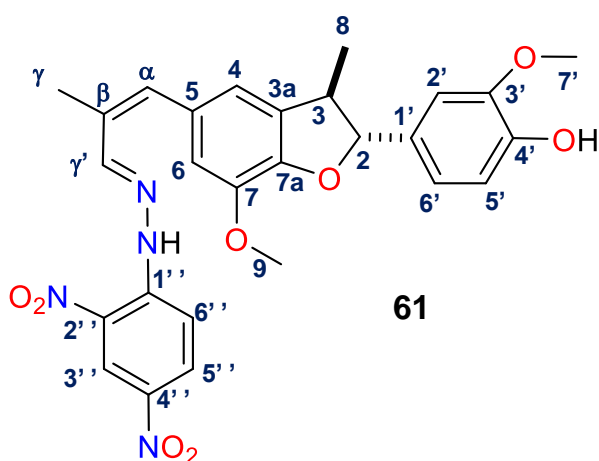


Oleoso amarillo RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (1H, s, H- $\gamma'$ ), 7.76 (1H, s, N-OH), 6.93 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-2'), 6.90 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-5'), 6.88 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-6'), 6.81 (2H, m, H-4 y H-6), 6.64 (1H, s,

H- $\alpha$ ), 5.95 (2H, s, H-7'), 5.09 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2), 3.89 (3H, s, H-9), 3.45 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz) 1.86 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.7 (C- $\gamma'$ ), 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- $\alpha$ ), 123.5 (C- $\beta$ ), 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- $\gamma$ ).

**7.10.13. 2,4-dinitrofenilhidrazona del (Z)-3-[(2R,3R)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-metoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2-metilprop-2-enal (61).**

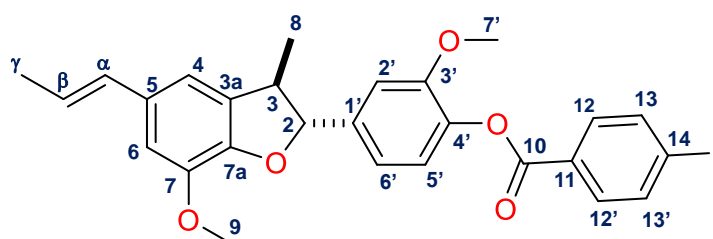


Oleoso rojo RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.25 (1H, s, NH), 9.15 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H-3''), 8.33 (1H, dd,  $J = 9.7, 2.5$  Hz, H-5''), 8.00 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, H-6''), 7.90 (1H, s,  $\gamma'$ ), 7.00 (1H, s, H- $\alpha$ ), 6.98 (3H, s, H-2', H-5' y H-6'), 6.82 (2H, s, H-4, H-6), 5.67 (1H, s, OH-4'), 5.18 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-2), 3.88 (6H, d,  $J = 8.1$  Hz,

H-9 y H-7'), 3.44 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, H-3), 1.87 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.37 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.7 (C-7a), 147.9 (C-4''), 146.7 (C-3''), 145.9 (C-4'), 144.7 (C-5''), 144.0 (C-1''), 139.8 (C-7'), 137.8 (C- $\gamma'$ ), 133.5 (C-3a), 131.5 (C-1'), 130.0 (C-5), 129.9 (C- $\alpha$ ), 129.0 (C-2''), 123.6 (C- $\beta$ ), 117.7 (C-6''), 116.5 (C-6'), 114.2 (C-5'), 113.5 (C-4), 108.9 (C-6), 94.1 (C-2'), 55.9 (C-9), 55.8 (C-7'), 45.7 (C-3), 18.4 (C-8), 17.5 (C- $\gamma$ ).

**7.10.14. *p*-iodobenzoato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**63**).**

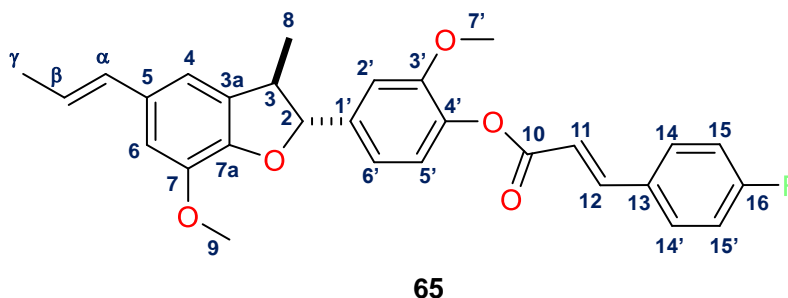


**63**

Oleoso amarillo RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-12, H-12'), 7.87 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-13 y H-13'), 7.13 (1H, s, H-2'), 7.11 (1H, m, H-5'), 7.01 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz, H-6'), 6.79 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz, H-4, H-6), 6.36 (1H, dd,  $J = 15.7, 2.0$  Hz, H- $\alpha$ ), 6.11 (1H, dq,  $J = 15.6, 6.6$  Hz, H- $\beta$ ), 5.66 (1H, s, OH-4'), 5.10 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-2), 3.88 (3H, s, H-9), 3.86 (3H, s, H-7'), 3.44 (1H, dt,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, H-3), 1.87 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.37 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-8).

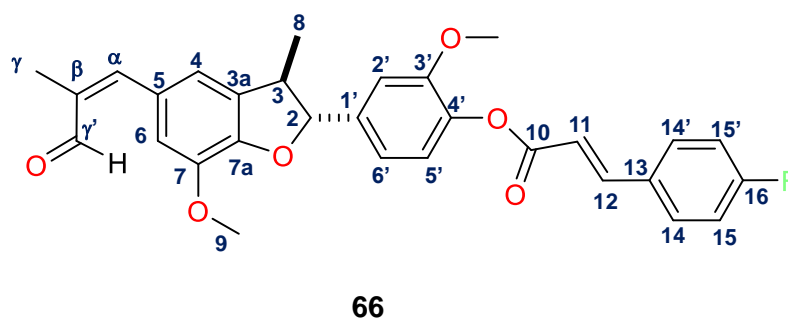
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.2 (C-10), 151.3 (C-3'), 146.4 (C-7a), 144.1 (C-7), 139.6 (C-14), 137.8 (C-13 y C-13'), 133.0 (C-1'), 132.4 (C-5'), 131.6 (C-12'), 130.9 (C- $\alpha$ ), 128.85 (C-11), 123.6 (C-12), 122.6 (C- $\beta$ ), 118.7 (C-6'), 113.3 (C-5'), 110.3 (C-4'), 109.3 (C-6), 101.3 (C-2), 93.0 (C-2'), 55.9 (C-9), 55.8 (C-7'), 45.7 (C-3), 18.4 (C-8), 17.5 (C- $\gamma$ ).

**7.10.15. *p*-fluorocinamato de 2-metoxi-4-(7-metoxi-3-metil-5-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenilo (**65**).**



Oleoso amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-12), 7.58 (2H, m, H-14 y H-14'), 7.09 (4H, m, H-15 y H-15', H-5' y H-6'), 7.00 (1H, 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 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-11), 6.36 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.6$  Hz, H- $\alpha$ ), 6.12 (1H, m, H- $\beta$ ), 5.25 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, H-2), 3.91 (3H, s, H-9), 3.84 (3H, s, H-7'), 3.48 (1H, m, H-3), 1.87 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H- $\gamma$ ), 1.41 (3H, s, H-8).

**7.10.16. 2-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-7-metoxi-3-metil-5-((*Z*)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)fenil-(*E*)-3-(4-fluorofenil)acrilato (**66**).**



Oleoso amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.54 (1H, s, H- $\gamma'$ ) 7.84 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-12), 7.58 (2H, m, H-14 y H-14'), 7.25 (1H, s, H- $\alpha$ ), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, H-2') 7.05 (4H, m, H-15 y H-15', H-5' y H-6'), 6.98 (2H, dd,  $J = 8.9, 1.4$  Hz, H-6 y H-4), 6.59 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-11), 5.18 (1H, 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- $\gamma$ ), 1.41 (3H, s, H-8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.7 (C- $\gamma'$ ), 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- $\alpha$ ), 130.4 (C-14 y C-16), 127.9 (C-15), 127.1 (C-18), 123.6 (C-17), 122.8 (C- $\beta$ ), 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- $\gamma$ ), 17.8 (C-8).

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Newman DJ, Cragg GM, Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* **2012**; 75(3):311-35.
- 2 Newman DJ, Cragg GM, Snader KM, The influence of natural products upon drug discovery. *Nat Prod Rep.* **2000**; 17:215-234.
- 3 Newman DJ, Cragg GM, Snade KM, Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *J. Nat. Prod.* **2003**; 66:1022-1037.
- 4 Newman DJ, Cragg GM, Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2019. *Journal Natural Products.* **2020**, 83(3), 770-803.
- 5 Newman DJ, Cragg GM, Natural Products of Therapeutic Importance. *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology.* **2010**; 3:135–175.
- 6 Dewick P, Medicinal Natural products: A biosynthetic Approach. Suxxes, United Kingdom: John Wiley & Sons, **2009**.
- 7 Aboelsoud N, Herbal medicine in ancient Egypt. *Journal of medicinal plants research.* **2010**; 4(2): 82-86.
- 8 Dieleman J, Papyrus Ebers and ancient healing art. *Journal of ancient near eastern religions.* **2010**; 10(1):115-118.
- 9 Repici L, Teodoro Gaza translator and interpreter of Teofrasto: The recension of ancient botanics in 15th and 16th centuries. *Rinascimento.* **2003**; 43:417-505.
- 10 Marek D, Louis Pasteur in His Laboratory: Entry of Chemistry into Medicine. *Clinical chemistry.* **2011**; 57(2):356-358.
- 11 Keele C, Empiricism and logic in discovery of new drugs. *Nature.* **1962**; 195(4842): 636.
- 12 Pietra F, Biodiversity and Natural Product Diversity, Pergamon, *Tetrahedron Organic Series* **2002**, Volumen 21.
- 13 Delgado G; Olivares MS, Chávez MI, Ramírez-Apan T, Linares E, Bye R, Espinosa García FJ, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 861-864.
- 14 Herbert RB, The Biosynthesis of Secondary Metabolites. London: *Springer* **1989**.
- 15 Nicolaou KC, Chen JS, Elias JC, Classics in *Total Synthesis. Further Targets, Strategies, Methods III III.* Weinheim: Wiley-VCH, **2011**.

- 16 Michal G, Schomburg D, *Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology* **2013**, 2nd ed. Wiley, 416.
- 17 Verpoorte R, "Exploration of Nature's Chemodiversity: The Role of Secondary Metabolites as Leads in Drug Development." *Drug Discovery Today* **1998**,3 (5): 232-8.
- 18 Kabera JN; Semana E; Mussa, AR; He X, Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2014**, 2, 377-392.
- 19 Beaulieu JC, and Baldwin EA, 2002. Flavor and Aroma of Fresh-Cut Fruits and Vegetables, *Fresh-Cut Fruits and Vegetables: Science, Technology, and Market* **2002**, CRC Press, 391-425.
- 20 Abraham D; Braguini WL; Kelmer BAM, Ishii IEL, Effects of four monoterpenes on germination, primary root growth, and mitochondrial respiration of maize. *Journal of Chemical Ecology* **2000**, 26, 611-624.
- 21 Rice EL, Allelopathy. *Academic Press*, New York. U.S.A, **1974**.
- 22 Dai J, Mumper RJ, "Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties." *Molecules*, **2010**,15 (10): 7313-52.
- 23 Herrmann K, Nagel CW, "Occurrence and Content of Hydroxycinnamic and Hydroxybenzoic Acid Compounds in Foods." *Critical Reviews in Food Science & Nutrition* **1989**, 28 (4): 315-47.
- 24 Somasegaran P, Hoben HJ, Handbook for Rhizobia: Methods in Legume-Rhizobium Technology. New York: *Springer-Verlag*, **1994**.
- 25 Sarria CA, Flavonoides: compuestos bioactivos de los alimentos *Boletín pediátrico de la sociedad Aragonesa* **2005**,34:88-92.
- 26 Martínez VI, Periago MJ, Ros G, Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta *Archivos latinoamericanos de nutrición* **2000**, 50 (1):1-19.
- 27 Ayres DC, Lignans with chemical and biological properties Press **1990**.
- 28 MacRae WD, Towers GHN. Biological activities of lignans, *Phytochemistry* **1984**, 23: 1207-1220.
- 29 Young RC, Etoposide in the treatment of non Hodgkin's lymphomas, *Semin Oncol* **1992**; 19-25.
- 30 Kabera J; Semana E; Mussa AR; He X, Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Classification,

- Function and Pharmacological Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **2014**, 2, 377-392.
- 31 Cadis E, Gheorghe AV, Fey L, An Efficient Dimethylacetamide-Promoted Conversion of Alcohols to Alkyl Chlorides, *Rev. Chim. (Bucharest)* **1987**, 38, 264.
  - 32 Katritzky R, Marson CM, Zao QW, Beyond a solvent: triple roles of dimethylformamide in organic chemistry, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2730.
  - 33 Red de Herbarios del Noroeste de México <http://herbanwmex.net/portal/collections/individual/index.php?occid=3349567> (27 Julio 2021).
  - 34 Geraldo PA; Machado de OP; Piló-Veloso D; de Carvalho AFA, <sup>13</sup>C-NMR Data of Diterpenes Isolated from *Aristolochia* Species. *Molecules*. **2009**, 14, 1245-1262.
  - 35 Luna Guerrero A, Ventura Zapata E, Jiménez Ferrer E, Estudio de metabolitos secundarios presentes en extractos de plantas silvestres de *Aristolochia elegans* con actividad antiveneno de alacrán, presentado en el XII Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería Morelia Michoacán México 2005.
  - 36 Candelaria GEB, Estudio Químico de *Kramera interior* y *Aristolochia brevipes* Tesis de Maestría en Ciencias Químicas en la especialidad en productos naturales presentada en la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L., **2015**.
  - 37 Pio M, Pena LA, Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas, *Imprensa Nacional* **1978**, vols. I–II, pp. 1926–1978.
  - 38 James AD, CRC Handbook of Medicinal Herbs, CRC Press, Boca Raton, FL, **1985**, p. 63.
  - 39 Yu JQ; Liao ZX; Cai XQ, Composition, antimicrobial activity and cytotoxicity of essential oils from *Aristolochia mollissima*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. **2007**. 23, 162–167.
  - 40 Zhong L, Da H, *Aristolochia* alkaloids. The alkaloids by Academic Pharmacology Press, Inn. Vol.21. p.594-624.
  - 41 Traynelis VJ, Miskel J, Sowa J, Vilsmeier formylation and glyoxylation reactions of nucleophilic aromatic compounds using pyrophosphoryl chloride, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1269.

- 42 Kleinspehn GG, Briod AE, *N,N*-Disubstituted Carboxamides as Agents for the Acylation of Pyrroles, *J. Org. Chem.* **1961**; 26, 1652.
- 43 Thamyongkit P, Bhise AD, Taniguchi M and Lindsey JS, Preparation and characterization of asymmetric  $\alpha$ -alkoxy dipyrin ligands and their metal complexes, *J. Org. Chem.* **2006**; 71, 903.
- 44 Karady S, Weinstock LM, Roberts FE, ten Broeke J, Shuman RF, Hoinowski AM, Pines SH, Sletzing M, Synthetic studies on 7-methoxycephalosporins, *Tetrahedron Lett.* **1976**; 28, 2401.
- 45 Luca LD, Giacomelli G, Porcheddu A, Beckmann rearrangement of oximes under very mild conditions, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6272.
- 46 Encinas L, Chiara JL, Polymer-Assisted Solution-Phase Synthesis of Glycosyl Chlorides and Bromides Using a Supported Dialkylformamide as Catalyst, *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 361.
- 47 Borbas KE, Kee HL, Holten D, Lindsey JS, A compact water-soluble porphyrin bearing an iodoacetamido bioconjugatable site, *Org. Biomol. Chem.* **2008**: 6, 187.
- 48 Raposo M, Sousa AMRC, Fonseca AMC, Kirsch G, Synthesis and characterization of formyl-thienylpyridazines as versatile precursors for several optical applications, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3493.
- 49 Reger DL, Gardinier JR, Grattan TC, Smith MR, Smith MD, Study of product composition of the reaction between 1,1,2,2-tetrabromoethane and imidazole or 1,2,4-triazole in a superbasic medium, *New J. Chem.* **2003**, 27, 1670.
- 50 Nagarajan R, Perumal PT, A Facile Method for the Synthesis of Acetylcarbazoles and Carbazole Aldehydes, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2127.
- 51 Anabha ER, Asokan CV, A Facile Method for the Synthesis of Nicotinonitriles from Ketones via a One-Pot Chloromethyleneiminium Salt Mediated Three-Component Reaction, *Synthesis* **2006**, 151.
- 52 Abele E, Lukevics Khim E, Furan and Thiophene Oximes: Synthesis, Reactions, and Biological Activity, *Geterotsikl* **2001**, Soedin. 156.
- 53 Abele E, Abele R, Lukevics Khim R, Pyridine Oximes: Synthesis, Reactions, and Biological Activity, *Geterotsikl* **2003**, Soedin 963.
- 54 Abele E, Abele R, Dzentis O, Lukevics Khim E, Oximes as reagents, *Geterotsikl* **2003**, Soedin. 5

- 55** Attia A, Michael Azachalcones M. Part 2: Reactions of 3,3-diazachalcones, *Pharmazie* **1982**,37 551.
- 56** Abele E, Abele R, Rubina K, Lukevics Khim E, Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic, *Geterotsik* **2005**, Soedin. 163.
- 57** Parashar B; Punjabi PB; Gupta GD; Sharma VK; *International Journal of Chem.* Synthesis of some novel N-arylhydrazone derivatives of N-phenyl anthranilic acid, *Tech. Research* **2009**, 1, 1022.
- 58** Angell SE; Rogers CW; Zhang Y; Wolf MO; Jones Jr. WE, *Coord. A Future Perspective on Phototriggered Isomerizations of Transition Metal Sulfoxides and Related Complexes* *Chem. Rev.* **2006**, 250.
- 59** Guillen Heredia Perla, Estudio Químico de *Aristolochia glossa* Pfeifer Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas presentada en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., **2020**.

## 9. ANEXO.

A continuación se presentan los datos pertenecientes a la cristalografía de rayos X de monocristal.

**Tabla 7.** Datos cristalográficos de la licarina-A (52).

<b>Fórmula</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>
<b>Peso molecular</b>	326.7 g/mol
<b>Temperatura</b>	273(2) K
<b>Longitud de onda <math>\mu</math> (Cu<math>\alpha</math>)</b>	1.54178 Å
<b>Sistema cristalino, grupo espacial</b>	Ortorrómbico, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<b>Dimensiones de la celda</b>	a = 6.54240(10) Å $\alpha$ = 90° b = 15.6200(3) Å $\beta$ = 90° c = 17.1613(3) Å $\gamma$ = 90°
<b>Volumen</b>	1753.75(5) Å <sup>3</sup>
<b>Z, densidad calculada</b>	4, 1.236 g/cm <sup>3</sup>
<b>Coeficiente de absorción</b>	0.691 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	696
<b>Tamaño de cristal</b>	0.100 x 0.160 x 0.400 mm
<b>Rango de <math>\theta</math> en la colección de datos</b>	7.24 a 70.14°
<b>Límites de los índices</b>	-7 <= h <= 7, -15 <= k <= 19, -20 <= l <= 20
<b>Reflexiones colectadas/ únicas</b>	3250 [R(int) = 0.0442]
<b>Integridad de <math>\theta</math> = 59.95</b>	97.5%
<b>Método de refinamiento</b>	Matriz completa de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
<b>Datos/ restricciones/ parámetros</b>	3250 / 0 / 223
<b>Factor de bondad de ajuste para F<sup>2</sup></b>	1.084
<b>Índices de R final [<math> I  &gt; 2\sigma(I)</math>]</b>	R1 = 3.9%, wR2 = 10.3%
<b>Índices R (todos los datos)</b>	R1 = 4.0%, wR2 = 10.5%
<b>Parámetro de estructura absoluta</b>	0.06(7)
<b>Diferencia de densidad electrónica residual</b>	0.206 y -0.159 eÅ <sup>-3</sup>

**Tabla 8.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y de parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para la licarina-A (**52**).

	<b>x/a</b>	<b>y/b</b>	<b>z/c</b>	<b>U(eq)</b>
C1	0.4546(5)	0.28073(19)	0.3357(2)	0.0777(8)
C2	0.2670(4)	0.33542(15)	0.34206(17)	0.0633(6)
C3	0.1460(4)	0.34030(16)	0.40294(16)	0.0644(6)
C4	0.9638(4)	0.39415(14)	0.39415(14)	0.0548(5)
C5	0.8672(4)	0.39679(15)	0.39679(15)	0.0578(6)
C6	0.6967(4)	0.44669(14)	0.49930(12)	0.0533(5)
C7	0.6203(3)	0.49536(13)	0.43862(12)	0.0484(5)
O8	0.4558(2)	0.54849(10)	0.44343(8)	0.0533(4)
C9	0.3991(3)	0.56900(13)	0.36247(12)	0.0480(4)
C10	0.5977(3)	0.55700(14)	0.31502(12)	0.0502(5)
C11	0.7129(3)	0.49444(13)	0.36574(12)	0.0471(4)
C12	0.8822(3)	0.44416(14)	0.35213(13)	0.0515(5)
C13	0.5556(5)	0.5276(2)	0.23166(14)	0.0725(7)
O14	0.6112(3)	0.45093(11)	0.57300(9)	0.0672(5)
C15	0.4326(6)	0.4053(3)	0.5826(2)	0.1050(12)
C16	0.3017(3)	0.65516(13)	0.35860(12)	0.0463(4)
C17	0.1206(4)	0.66568(15)	0.31846(13)	0.0559(5)
C18	0.0256(4)	0.74498(16)	0.31476(15)	0.0613(6)
C19	0.0476(5)	0.81437(14)	0.35176(12)	0.0503(5)
C20	0.2937(3)	0.80506(14)	0.39255(12)	0.0476(5)
C21	0.3889(3)	0.72617(13)	0.39552(12)	0.0497(5)
O22	0.0121(3)	0.89178(10)	0.34909(11)	0.0633(5)
O23	0.3596(3)	0.87855(10)	0.42699(10)	0.0640(5)
C24	0.5423(5)	0.8747(2)	0.4709(2)	0.0832(9)

**Tabla 9.** Distancias interatómicas (Å) para la licarina-A (**52**), desviación estándar entre paréntesis.

<b>Enlace</b>	<b>Distancia</b>	<b>Enlace</b>	<b>Distancia</b>
C1-C2	1.500(4)	C1-H1A	0.96
C1-H1B	0.96	C1-H1C	0.96
C2-C3	1.313(4)	C2-H2	0.93
C4-C5	1.468(3)	C3-H3	0.93
C4-C5	1.401(3)	C4-C12	1.404(3)
C5-C6	1.382(3)	C5-H5	0.93
C6-C7	1.383(3)	C6-O14	1.384(3)
C7-O8	1.362(3)	C7-C11	1.390(3)
O8-C9	1.473(2)	C9-C16	1.490(3)
C9-C10	1.545(3)	C9-H9	0.98
C10-C11	1.510(3)	C10-C13	1.528(3)
C10-H10	0.98	C11-C12	1.378(3)
C12-H12	0.93	C13-H13A	0.96
C13-H13B	0.96	C13-H13C	0.96
O14-C15	1.379(4)	C15-H15A	0.96
C15-H15B	0.96	C15-H15C	0.96
C16-C17	1.380(3)	C16-C21	1.399(3)
C17-C18	1.387(3)	C17-H17	0.93
C18-C19	1.370(3)	C18-H18	0.93
C19-O22	1.366(3)	C19-C20	1.404(3)
C20-O23	1.361(3)	C20-C21	1.382(3)
C21-H21	0.93	O22-H22	0.81(4)
O23-C24	1.414(3)	C24-H24A	0.96
C24-H24B	0.96	C24-H24C	0.96

**Tabla 10.** Ángulos de enlace para la licarina-A (52) desviación estándar entre paréntesis.

<b>Ángulo</b>	<b>Grados</b>	<b>Ángulo</b>	<b>Grados</b>
C2-C1-H1A	109.5	C2-C1-H1B	109.5
H1A-C1-H1B	109.5	C2-C1-H1C	109.5
H1A-C1-H1C	109.5	H1B-C1-H1C	109.5
C3-C2-C1	125.8(3)	C3-C2-H2	117.1
C1-C2-H2	117.1	C2-C3-C4	127.8(2)
C2-C3-H3	116.1	C4-C3-H3	116.1
C5-C4-C12	118.1(2)	C5-C4-C3	118.9(2)
C12-C4-C3	123.0(2)	C6-C5-C4	122.3(2)
C6-C5-H5	118.8	C4-C5-H5	118.8
C5-C6-C7	118.2(2)	C5-C6-O14	120.7(2)
C7-C6-O14	121.1(2)	O8-C7-C6	125.09(19)
O8-C7-C11	113.92(18)	C6-C7-C11	121.0(2)
C7-O8-C9	105.92(15)	O8-C9-C16	110.25(16)
O8-C9-C10	105.01(16)	C16-C9-C10	116.45(17)
O8-C9-H9	108.3	C16-C9-H9	108.3
C10-C9-H9	108.3	C11-C10-C13	115.8(2)
C11-C10-C9	101.21(16)	C13-C10-C9	112.2(2)
C11-C10-H10	109.1	C13-C10-H10	109.1
C9-C10-H10	109.1	C12-C11-C7	120.59(19)
C12-C11-C10	132.25(19)	C7-C11-C10	107.13(17)
C11-C12-C4	119.8(2)	C11-C12-H12	120.1
C4-C12-H12	120.1	C10-C13-H13A	109.5
C10-C13-H13B	109.5	H13A-C13-H13B	109.5
C10-C13-H13C	109.5	H13A-C13-H13C	109.5
H13B-C13-H13C	109.5	C15-O14-C6	115.3(2)
O14-C15-H15A	109.5	O14-C15-H15B	109.5
H15A-C15-H15B	109.5	O14-C15-H15C	109.5

H15A-C15-H15C	109.5	H15B-C15-H15C	109.5
C17-C16-C21	118.8(2)	C17-C16-C9	119.77(19)
C21-C16-C9	121.43(18)	C16-C17-C18	120.9(2)
C16-C17-H17	119.5	C18-C17-H17	119.5
C19-C18-C17	120.4(2)	C19-C18-H18	119.8
C17-C18-H18	119.8	O22-C19-C18	119.97(19)
O22-C19-C20	120.53(19)	C18-C19-C20	119.5(2)
O23-C20-C21	126.40(19)	O23-C20-C19	113.69(19)
C21-C20-C19	119.91(19)	C20-C21-C16	120.45(19)
C20-C21-H21	119.8	C16-C21-H21	119.8
C19-O22-H22	109.5	C20-O23-C24	117.58(19)
O23-C24-H24A	109.5	O23-C24-H24B	109.5
H24A-C24-H24B	109.5	O23-C24-H24C	109.5
H24A-C24-H24C	109.5	H24B-C24-H24C	109.5