



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



Instituto de Investigaciones Químico Biológicas

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“Preparación de nuevos derivados a partir del
6 β -acetoxivouacapano”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q.F.B. YUNUEN LARA HERNÁNDEZ

ASESORES:

Doctora en Ciencias Rosa Elva Norma Del Río Torres

Doctor en Química Mario Armando Gómez Hurtado

Morelia, Michoacán

Agosto, 2016

DEDICATORIA

A mis padres, Patricia Hernández Rodríguez y Juan Eduardo Lara Melchor. A mis hermanos Gabriela Lara Hernández y Eduardo Lara Hernández, y a esos pequeños ángeles que llenan de alegría mi vida Oscar Uriel y Leonardo Alexander. Quienes me han inspirado de una u otra manera a realizar una más de mis metas. Gracias familia, por estar a mi lado y brindarme su apoyo para lograr la realización de éste proyecto.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores:

D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres. Gracias Doctora, por la confianza brindada, por sus enseñanzas académicas, profesionales y de vida. Más que mi asesora, la considero una gran amiga. Es un placer haber realizado este proyecto con usted.

D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado. Gracias por el apoyo total a la realización de este proyecto, sus consejos y la confianza que me ha brindado.

Al comité tutorial, D.C. Juan Diego Hernández Hernández, D.C. Luisa Urania Román Marín y D.C. Yliana López Castro. Por el aporte y participación en el desarrollo del proyecto.

A mi mejor amigo Armando Talavera Alemán, quien sabe sacar lo peor y lo mejor de mí, gracias amigo, por estar siempre ahí apoyándome, enseñándome, e inspirándome a querer lograr cada vez un poco más.

A mis compañeros de laboratorio que más que eso se convirtieron en una segunda familia, Iroel, Zuley, Martín, Lorena, Ode, Sinuhe, Rosalba, Eva, Gaby, Viri, sin ustedes esto no habría sido lo mismo y a Cristina Zamudio, gracias por el empeño y apoyo a la conclusión de los resultados.

A mis amigos y compañeros de generación, Alejandra Pérez Nava, Mario Valle y Javier Equihua, gracias por su apoyo, amistad y compañerismo.

Al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos y la M.C. Concepción Armenta Salinas por los análisis de RMN.

Al M.C. José Luis Salvador Hernández por los análisis de Espectrometría de Masa.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres y el D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado, con una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro 305148.

INDICE

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	I
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	17
OBTENCIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS	17
PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS A PARTIR DE 21 Y 22	22
REACCIÓN DE CLOROMETILACIÓN.....	22
REACCIÓN DE CLORACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21)	32
REACCIÓN DE BROMACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21).....	40
CONCLUSIONES.....	57
PARTE EXPERIMENTAL.....	59
GENERALIDADES.....	59
OBTENCIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21)	59
OBTENCIÓN DEL BENZOFURANO (22)	61
CLOROMETILACIÓN DEL BENZOFURANO 22	62
REACCIÓN DE CLORACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21)	64
REACCIÓN DE BROMACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21).....	66
BIBLIOGRAFÍA	71

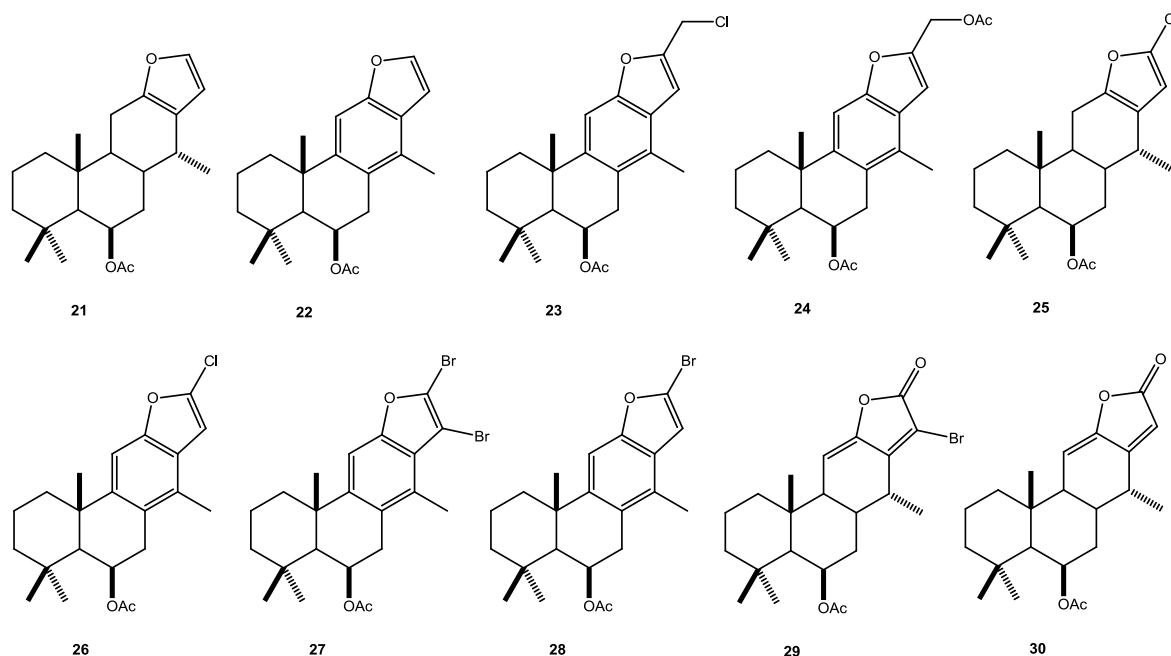
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

δ	Desplazamiento químico
λ	Lambda
AcOEt	Acetato de etilo
°C	Grados Celsius
cm	Centímetro
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Doble
dd	Doble de dobles
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dt	Doble de triples
h	Hora
HETCOR	Heteronuclear Correlation Spectroscopy
HTS	High Throughput Screening
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
L	Litros
m	Múltiple
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos

mL	Mililitros
nm	Nanómetros
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
s	Simple
T.A.	Temperatura ambiente
U.V.	Ultravioleta

RESUMEN

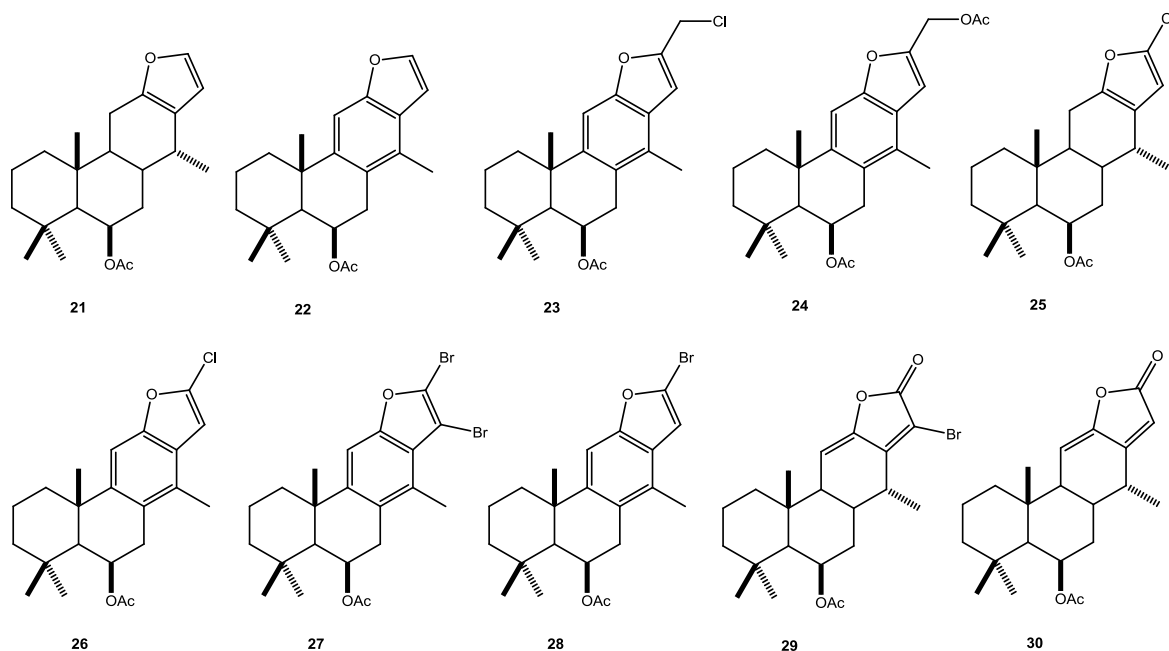
Los diterpenofuranos son los constituyentes más representativos del género *Caesalpinia*, presentando actividades biológicas importantes como citotóxica, antiinflamatoria y antimicrobiana. En el presente trabajo se describe el estudio de la reactividad del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) frente a reacciones de halogenación y clorometilación, lo que condujo a la obtención de los nuevos derivados **23-30**, así como el cassano **22** ya conocido. La caracterización se llevó a cabo mediante sus datos físicos y espectroscópicos.



Palabras claves: Diterpenofurano, halogenación, *Caesalpinia platyloba*, cassano, RMN

ABSTRACT

Furanditerpene derivatives are the most representative constituents from the genus *Caesalpinia*, and interesting biological activities as cytotoxic, anti-inflammatory and antimicrobial has been demonstrated. In the present work, the reactivity study of 6 β -acetoxyvouacapane (**21**) in halogenation and chloromethylation reactions is described, affording the new cassane derivatives **23-30** and the known cassane **22**. The compounds were characterized by their physical and spectroscopic data.



Keywords: Furanditerpene derivatives, halogenation reactions, *Caesalpinia platyloba*, cassane, NMR

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia los seres humanos han dependido de la naturaleza para satisfacer sus necesidades básicas como fuente de alimento, refugio y medicina; en éste aspecto, los productos naturales obtenidos de plantas, animales y minerales han sido las bases para el tratamiento de enfermedades en el ser humano. La historia de la medicina se remonta a la existencia de la civilización humana y su desarrollo permanece arraigado en la medicina tradicional (Brahmachari, 2011).

El conocimiento ancestral sobre las plantas ha pasado de generación en generación alrededor del mundo a través de su historia y ha contribuido significativamente al desarrollo de diferentes sistemas tradicionales de medicina; por ejemplo, en India, se tiene conocimiento del uso terapéutico de diversas plantas desde el periodo védico, y ha sido plasmado en documentos de importancia como el “Rig Veda”. Otra de las antologías sobre ciencias de la salud es el “Nei Ching”, la cual data del 1300 a.C.; algunos de los primeros registros sobre el uso de los productos naturales en la medicina se encuentran en tablillas de arcilla escritas en Mesopotamia, durante el 2600 a.C. aproximadamente, y no puede dejarse de lado que fueron los árabes los responsables del mantenimiento de la documentación del conocimiento Greco-Romano y la expansión de éste a la medicina oriental (Newman *et al.*, 2000).

El uso de productos naturales con actividad farmacológica, ha llevado al aislamiento de principios activos como la morfina que es considerada el primer producto natural de uso terapéutico introducido comercialmente en 1826. Por otro

lado, el primer fármaco sintético basado en la fuente natural salicina fue introducido al mercado en 1899 con el nombre comercial de aspirina (Figura 1) (Brahmachari, 2011).

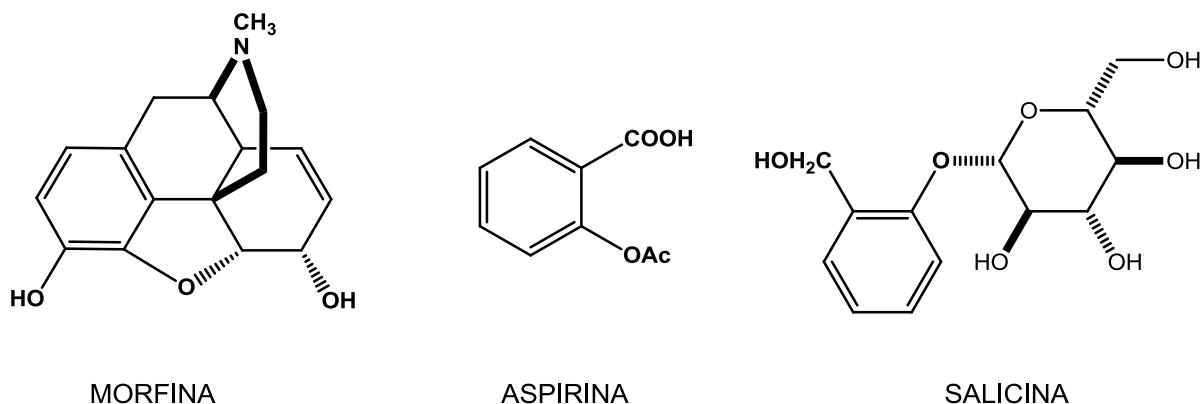


Figura 1. Productos naturales y derivados sintéticos de uso terapéutico.

El papel dominante de los productos naturales queda de manifiesto en el 75% de los fármacos dirigidos a enfermedades infecciosas y en el 60% de los compuestos anticancerosos, los cuales provienen de productos naturales o de derivados de los mismos; por ejemplo, el Taxol[®] (Figura 2) aislado de la corteza del árbol *Taxus brevifolia*, que es utilizado para el tratamiento de varios tipos de cánceres (McChesney *et al.*, 2007).

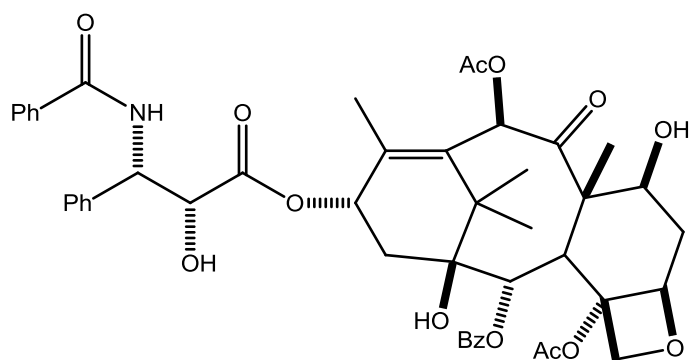


Figura 2. Taxol®.

Con la llegada del cribado farmacológico de alto rendimiento (HTS) en los años 90 se alcanzó en un corto espacio de tiempo un grado de desarrollo más que suficiente para dar a luz a nuevos compuestos con posibilidades terapéuticas en distintos campos de la patología; dando como consecuencia inmediata un descenso mundial en el uso e investigación de los productos naturales (Harvey, 2009). Sin embargo, a finales de 1990 el análisis comparativo entre las propiedades de los compuestos naturales y los sintéticos demostró que éstos últimos solían carecer de la complejidad existente en los primeros, como múltiples centros estereogénicos, sustituyentes heterocíclicos y estructuras policíclicas, así como significativos efectos secundarios (Newman, 2008).

Actualmente, se ha retomado el interés por el estudio de los productos naturales. Entre las diversas causas que han contribuido en este cambio de orientación, destacan los sucesivos llamamientos de la OMS hacia el uso de las especies vegetales empleadas en Medicina Tradicional por su fácil accesibilidad y eficacia referida que en muchos casos ha sido validada. Al mismo tiempo,

instituciones de renombre como el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, vuelven sus ojos y sus esfuerzos hacia la naturaleza como fuente de posibles remedios para el tratamiento de diferentes enfermedades degenerativas (Navarro, 2005).

Cabe mencionar que durante el periodo del año 2000 al 2010 alrededor de 38 fármacos basados en estos productos fueron aprobados y puestos en marcha en el mercado, por lo que puede decirse que los productos continúan desempeñando un rol sobresaliente en el descubrimiento de precursores para el desarrollo de fármacos convencionales para el tratamiento de diversas patologías humanas. Recientemente, Newman & Cragg, 2016 realizaron una revisión y actualización del uso de los productos naturales para ser usados como fuente de nuevas drogas, con lo que el número aumentó a 175 moléculas.

Las exploraciones sobre la reactividad de productos naturales permiten generar novedosas estructuras, comprender su comportamiento químico bajo las condiciones ensayadas y generar potenciales compuestos bioactivos. En el presente trabajo se describe el estudio de la reactividad bajo condiciones de halogenación del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) aislado de *Caesalpinia platyloba*.

ANTECEDENTES

Dentro de los productos naturales los terpenos representan la clase más diversa encontrada en plantas con miles de estructuras reportadas y un gran número de aplicaciones farmacéuticas e industriales (Amirhossein *et al.*, 2013). Un ejemplo fueron el diterpencassano Sucutinirano A (**1**) y el 6 α ,7 β -diacetoxivouacapano (**2**) (Figura 3) aislados de las semillas de *Bowdichia nitida*, los cuales demostraron citotoxicidad moderada contra las células humanas de carcinoma de colon y actividad antiplasmódica *in vitro* contra *Plasmodium falciparum*, respectivamente (Matsuno *et al.*, 2008).

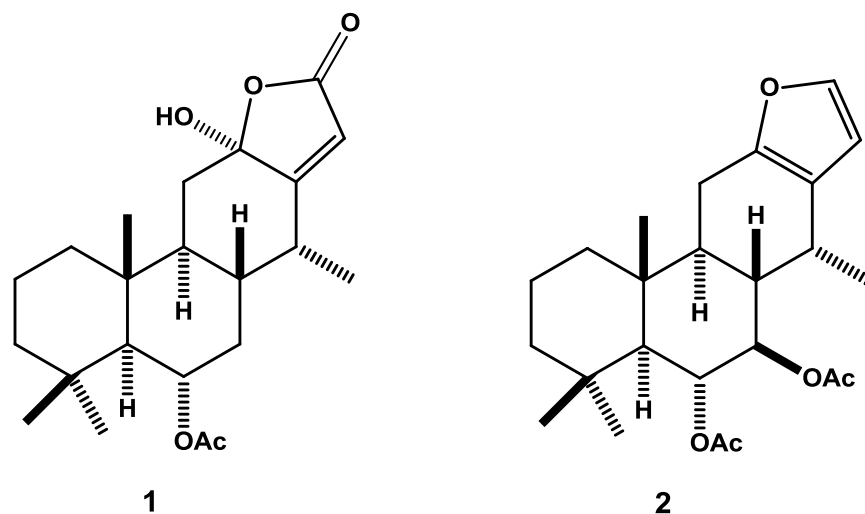


Figura 3. Diterpencassanos aislados de *Bowdichia nitida*.

En 2010 Euzébio *et al.*, sintetizaron al derivado 6 α -hidroxivouacapan-7 β , 17 β -lactona (**4**), a partir del ácido 6 α ,7 β -dihidroxivouacapan-17 β -oico (**3**) aislado

de los frutos de *Pterodon polygalaeflorus*, con esta modificación se observó un incremento en el potencial anticanceroso del compuesto **4** (Figura 4).

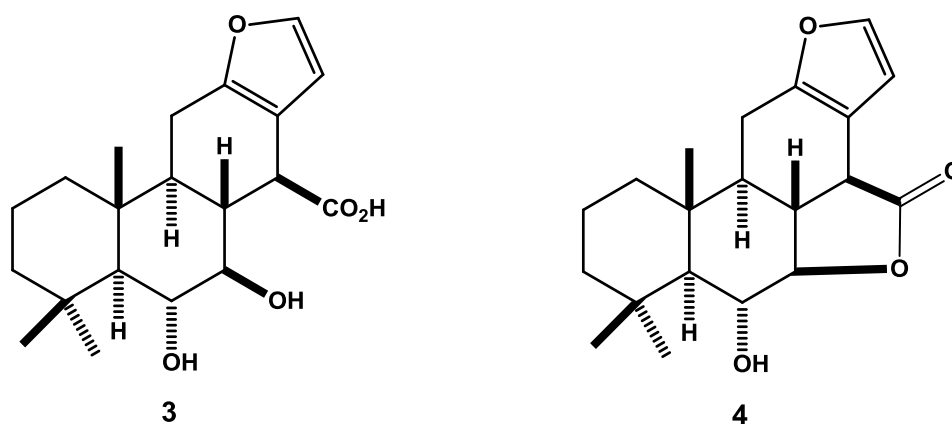


Figura 4. Estructura del 6 α ,7 β -dihidroxivouacapan-17 β -oico (**3**) y su derivado lactónico **4**.

Una interesante variedad de diterpencassanos se puede encontrar en el género *Caesalpinia*, entre ellos los de tipo vouacapano. El género *Caesalpinia* cuenta con más de 100 especies distribuidas mundialmente, su mayoría en regiones tropicales y subtropicales de las cuales se han estudiado menos de 30 especies respecto a sus propiedades fitoquímicas y farmacológicas (Baldim *et al.*, 2012). Los compuestos aislados de las plantas de esta familia han demostrado actividad antitumoral, antifúngica, antituberculosa, antiviral, actividad inhibidora de la VIH-1 proteasa, entre otras (Fun *et al.*, 2010).

De las semillas de *Caesalpinia minax* aislaron los diterpenfuranos **5-8** (Figura 5) los cuales se sometieron a un ensayo biológico en el que demostraron un efecto inhibitorio moderado sobre la enzima neuraminidasa de virus de la influenza H5N1 (Wu *et al.*, 2014a).

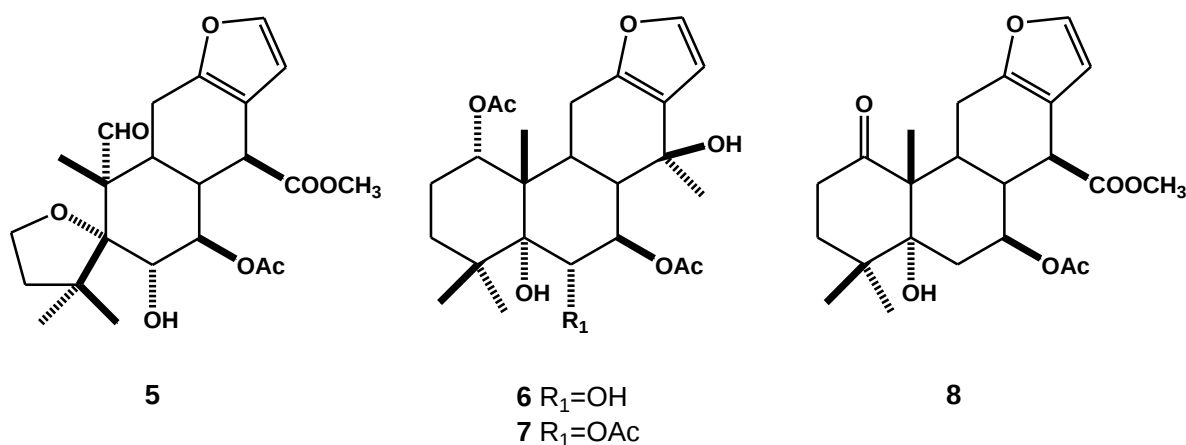
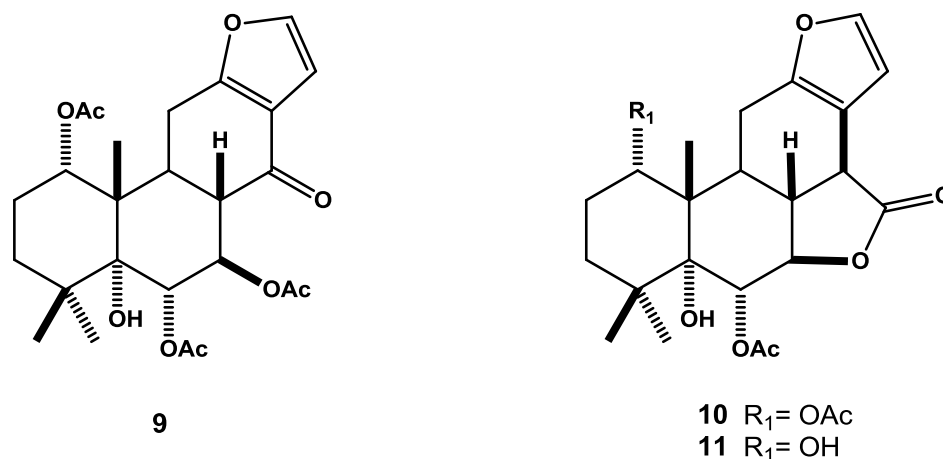


Figura 5. Diterpenfuranos aislados de *Caesalpinia minax*.

Recientemente Wu *et al.*, 2014b reportaron que los compuestos norcaesalpinina MC (**9**) caesalpinina D (**10**) y bonducellpina D (**11**) (Figura 6) aislados de las semillas de *Caesalpinia bonduc*, mostraron actividad citotóxica contra las líneas celulares de carcinoma hepatocelular HepG-2 y de osteosarcoma de humano MG-63.

Figura 6. Compuestos aislados de *Caesalpinia bonduc*.

Los compuestos heterocíclicos, se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y son particularmente importantes debido a su extensa variedad de actividades fisiológicas asociadas con este tipo de sustancias. Las moléculas heterocíclicas de cinco miembros como el furano y sus derivados han sido estudiados desde los puntos de vista científico y tecnológico durante el último siglo; y como se ha visto en los ejemplos anteriores, éste tipo de fragmentos se han encontrado en agentes antibacterianos, antivirales, antiinflamatorios, antifúngicos, antitumorales, entre otros (Montejo *et al.*, 2004). Los furanos sustituidos, representan una clase popular de heterociclos con una variedad importante de actividades farmacológicas, además de que exhiben su presencia en innumerables productos naturales y sintéticos como, insecticidas, saborizantes y fragancias (Syed *et al.*, 2009). Por ejemplo, la ranitidina (**12**) comúnmente usado en el tratamiento de la úlcera péptica y en el reflujo gastroesofágico, la nitrofurazona (**13**), un medicamento bactericida de uso tópico y el 2-

furfurilmercaptano (**14**), componente del aroma del café tostado y aprobado para su uso como saborizante o aromatizante artificial en alimentos (Figura 7).

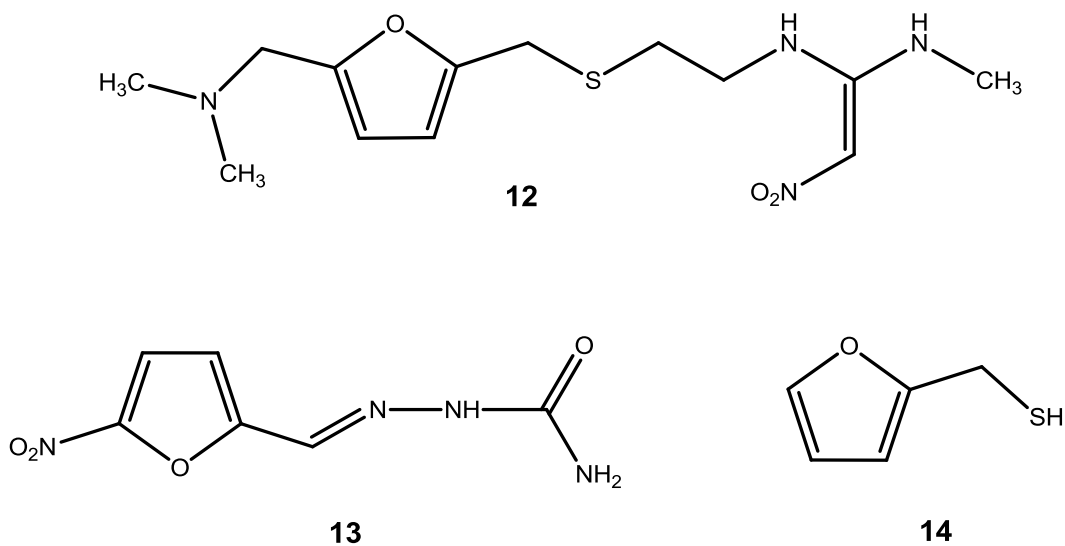
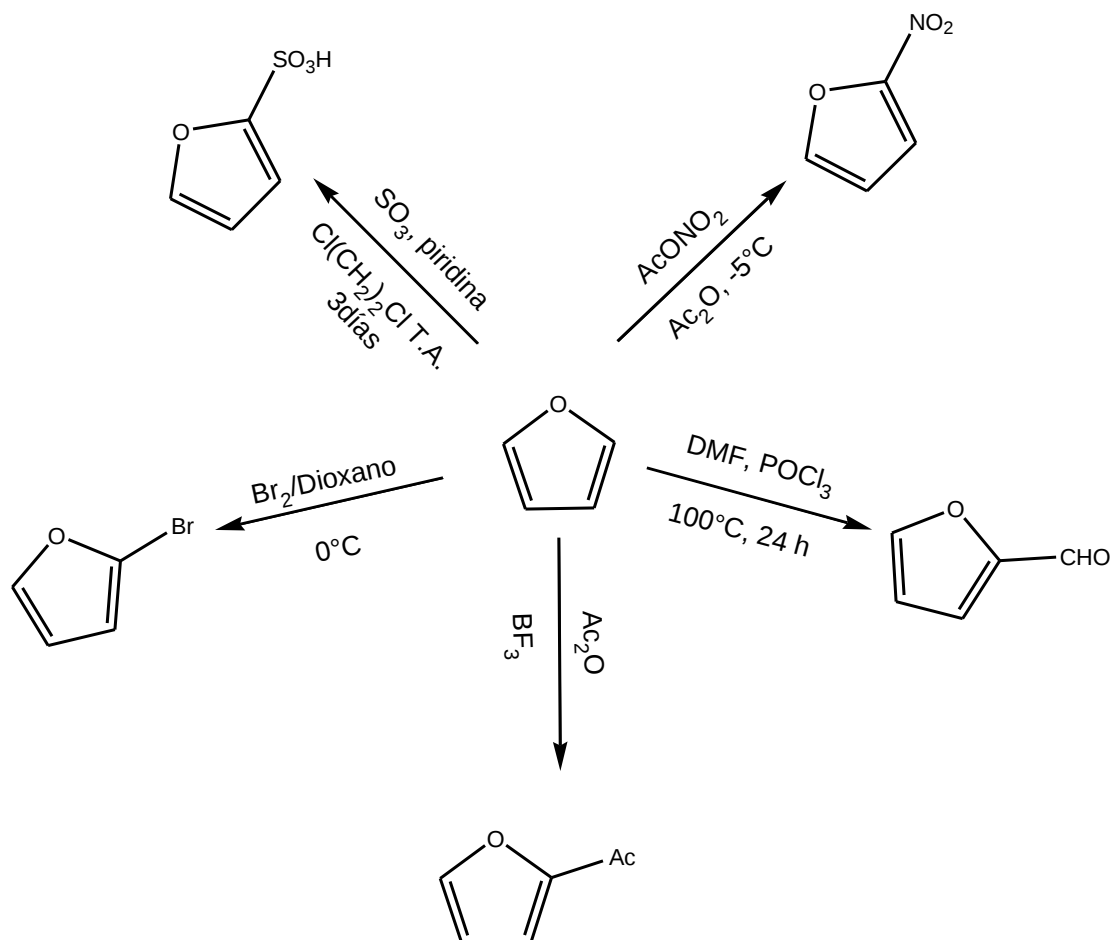


Figura 7. Compuestos de interés que presentan anillos de furano.

Una de las cualidades que hace del furano un útil bloque de construcción es su habilidad de modificarse frente a una interesante gama de reacciones (Esquema 1) (Agrawal, 2011).



Esquema 1. Reactividad del furano.

Cabe señalar que pequeños cambios en los patrones de sustitución en el núcleo de furano causan diferencias en sus actividades biológicas. Riley *et al.*, 2014, realizaron la síntesis de varios análogos de la salvinorina A (**15**) modificados en el anillo de furano (Figura 8). La evaluación de dichos compuestos frente al comportamiento de dependencia a la cocaína demostró la relación que existe entre las diferentes funcionalizaciones sobre el anillo de furano y la eficacia de dicho compuesto.

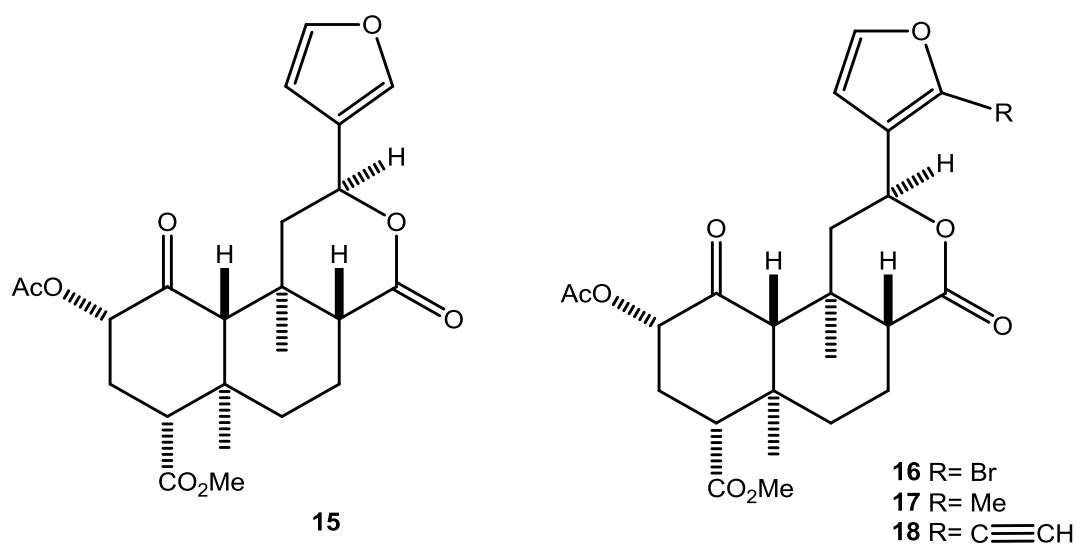


Figura 8. Salvinorina A (**15**) y análogos que presentan actividad biológica (**16-18**).

Así como el furano, el sistema benzofurano y sus derivados son una categoría de compuestos heterocíclicos de interés debido a sus propiedades biológicas. Numerosos benzofuranos naturales poseen propiedades fisiológicas, farmacológicas y tóxicas, mientras que los derivados sustituidos han encontrado su aplicación como sensores fluorescentes, oxidantes, agentes abrillantadores, así como una amplia variedad de drogas en otros campos de la química y agricultura (Rajabi *et al.*, 2015). Algunos compuestos reconocidos por sus actividades farmacológicas son la amiodarona (**19**), un antiarrítmico empleado para el manejo de las taquiarritmias supraventriculares y la benzbromarona (**20**) un uricosúrico indicado en el tratamiento de la gota (Figura 9).

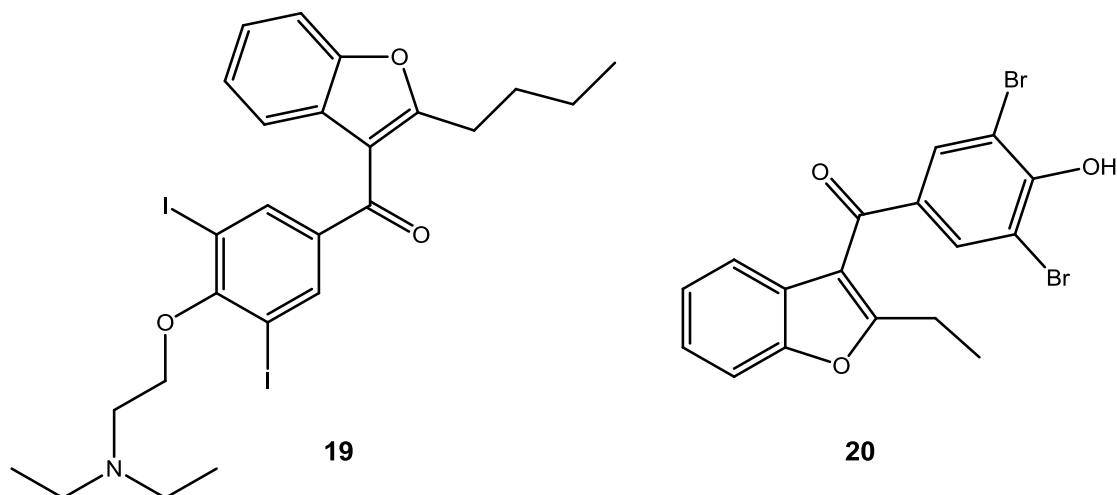


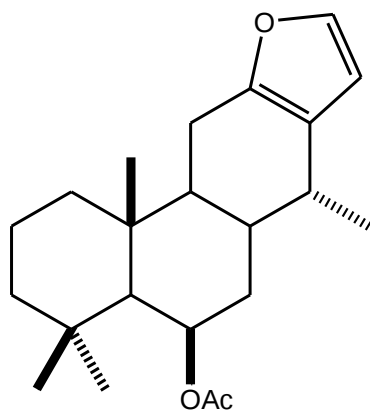
Figura 9. Derivados benzofuránicos de uso farmacológico.

En años recientes se ha incrementado el interés por los derivados benzofuránicos, en especial, los derivados 2-sustituídos ó 2,3-disustituídos, para lo cual se han desarrollado varias estrategias sintéticas, algunas de las metodologías incluyen reacciones de condensación entre compuestos carbonílicos y diferentes formas de nucleófilos. Otros enfoques sintéticos están basados en la formación de anillos de furano a partir de arenos incluyendo deshidratación de *o*-hidroxibencilcetonas bajo condiciones ácidas, ciclización de arilacetilenos catalizada con paladio(II), desprotonación de benciléteres bajo condiciones básicas, ciclofragmentación de oxiranos preparados en una secuencia de tres o cuatro pasos a partir de las correspondientes *o*-hidroxibenzofenonas (Katritzky *et al.*, 2001). Sin embargo, varios de estos métodos requieren de fuertes condiciones ácidas o básicas, o requieren de varias etapas. En este aspecto, las reacciones multicomponentes en las cuales tres o más componentes se hacen reaccionar en un mismo recipiente para generar los compuestos deseados adquieren un papel importante ya que incrementan la eficiencia de las reacciones al disminuir el

número de etapas, evitando la necesidad de aislar intermediarios y generando en una sola etapa los productos deseados bajo condiciones de reacción moderadas (Dalvi *et al.*, 2015).

Debido a que los sistemas de furano y benzofurano pueden servir como precursores para la obtención de estructuras más complejas, además de la gran importancia de estos compuestos de origen natural y sintético por sus múltiples aplicaciones en la química orgánica y farmacología; la búsqueda de métodos sencillos y eficientes para la funcionalización de estos anillos ha tomado relevancia (Uchuskin *et al.*, 2014; Mamtora *et al.*, 2015).

Del estudio químico del extracto hexánico y de diclorometano de hojas de *C. platyloba* reportaron la obtención del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) en buenos rendimientos (Gómez-Hurtado *et al.*, 2013); se trata de un diterpencassano que contiene en su estructura un anillo de furano disustituido (Figura 10). Recientemente, este compuesto ha sido modificado bajo procesos oxidativos (Talavera-Alemán, 2016), lo que hace evidente su potencial para continuar con la generación de novedosos derivados.



21

Figura 10. Vouacapano aislado de *C. platyloba*.

JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta los antecedentes y la actividad biológica que han demostrado los diterpenos aislados del género *Caesalpinia*, se considera de importancia generar nuevos derivados funcionalizados en el anillo del furano a partir del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) que puedan ser de interés químico y farmacológico.

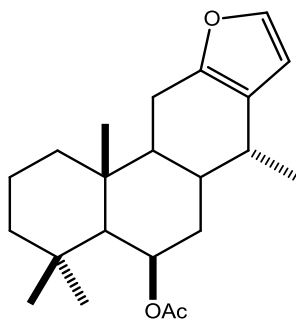
OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

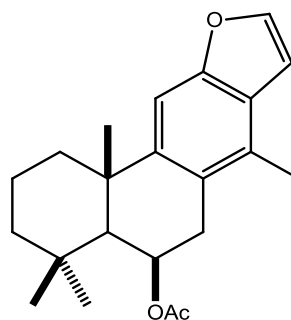
Preparar nuevos derivados halogenados a partir del 6 β -acetoxivouacapano (**21**).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener el 6 β -acetoxivouacapano (**21**) de *Caesalpinia platyloba*.
- Preparar nuevos derivados halogenados en el anillo furánico de **21**.
- Preparar el derivado benzofuránico **22** a partir de **21**.
- Obtener nuevos derivados modificados en el sistema benzofuránico de **22**.
- Caracterizar mediante métodos físicos, químicos y espectroscópicos los nuevos derivados obtenidos a partir de **21** y **22**.



21



22

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

OBTENCIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS

Un lote de 1.0 kg de hojas de *Caesalpinia platyloba* colectadas en el mes de junio del año 2014, secadas a la sombra se maceraron durante tres días en 16 L de hexanos, transcurrido este tiempo se filtró y evaporó el macerado en rotavapor para la obtención del extracto hexánico. Posteriormente, las hojas se maceraron con CH₂Cl₂ durante tres días, se filtró y concentró en rotavapor para obtener 51 g de extracto correspondientes al 5.1% de rendimiento.

Un lote de 28.1 g de extracto de diclorometano se fraccionó mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice y polaridad única de hexanos-AcOEt (97:3) como eluente. Se obtuvieron de la fracción 17-35, 4.6 g de una mezcla de compuestos la cual se sometió a recromatografía obteniendo 933 mg de cristales de color amarillo claro los cuales presentaron un punto de fusión de 114-116 °C. En su espectro de RMN de ¹H (Figura 11) se observaron dos señales dobles con $J = 1.9$ Hz en 7.23 y 6.19 ppm correspondientes a los hidrógenos aromáticos del furano H-15 y H-16, respectivamente; en 5.51 ppm se localizó una señal simple ancha correspondiente al hidrógeno base de éster H-6; en 2.03 ppm se logró observar una señal simple que integró para 3 hidrógenos característica de un metilo de acetilo; en 1.20, 1.02 y 0.99 ppm se observaron 3 señales simples correspondientes a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. En 0.96 ppm se logró observar una señal doble con $J = 7.0$ Hz correspondiente al metilo secundario CH₃-17. Estos datos se compararon con los reportados (Gómez-Hurtado *et al.*, 2013), con lo que se comprobó la presencia del 6 β -acetoxivouacapano (**21**).

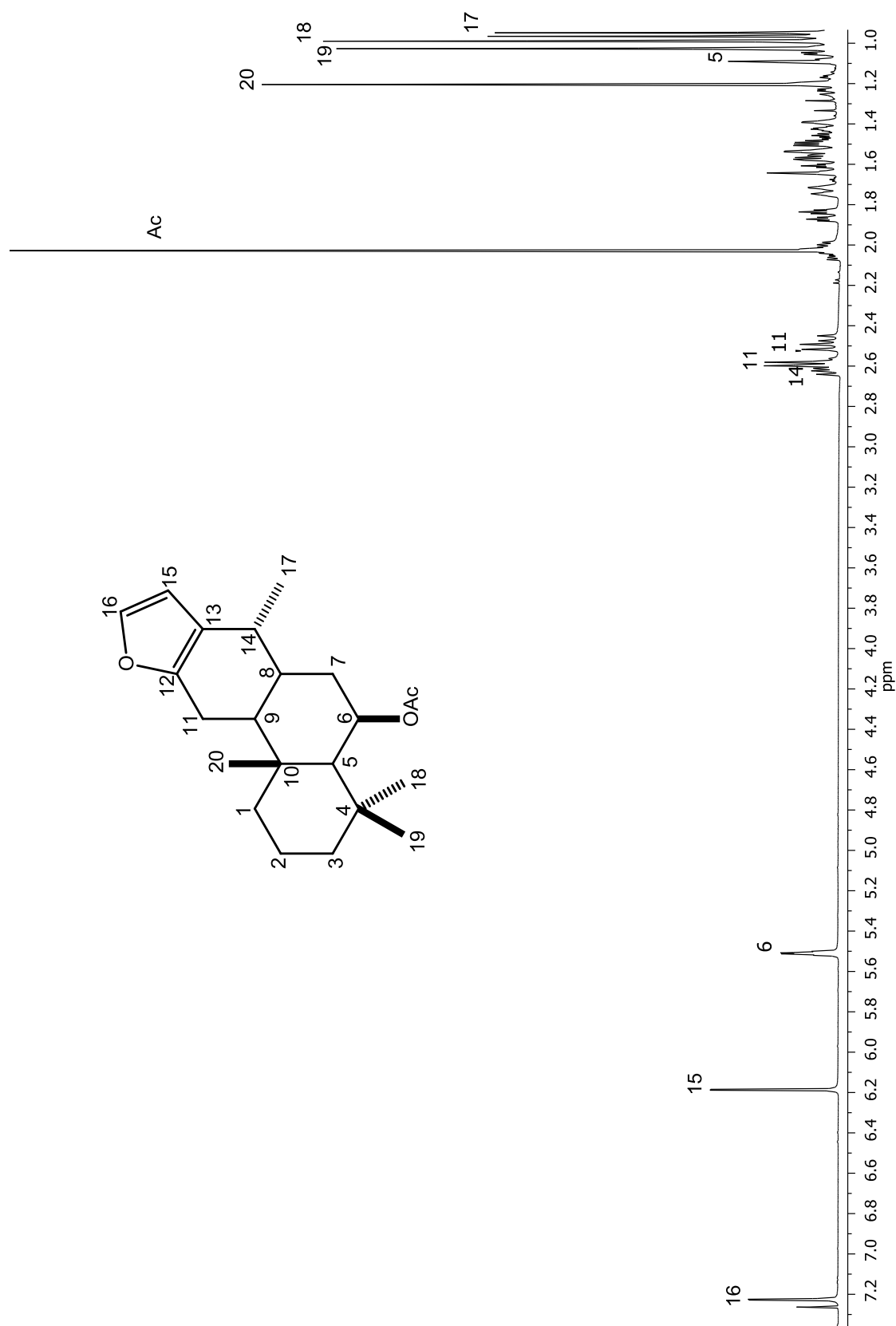
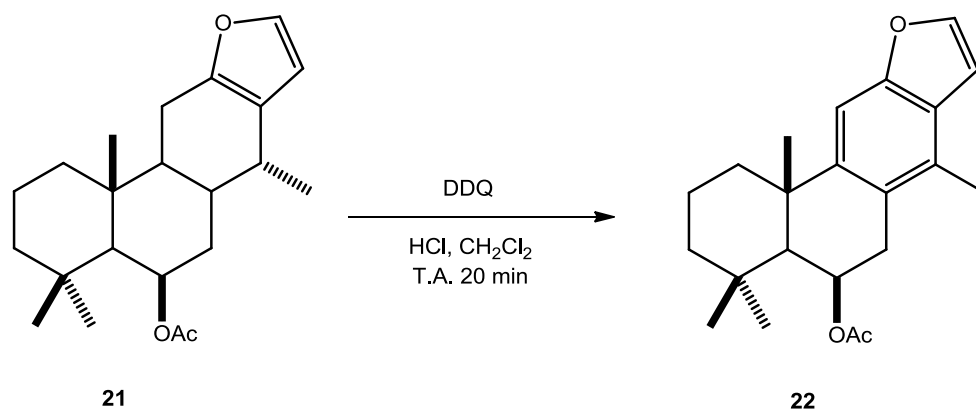


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 6 β -acetoxivouacapano (**21**).

Con la finalidad de observar la reactividad que presenta el sistema de benzofurano, el cual se sabe que es menos reactivo, se procedió a la obtención del derivado **22**, (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de **21** con DDQ para la obtención del benzofurano **22**.

El crudo de reacción se sometió a cromatografía en columna para su purificación, utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como eluente una mezcla de hexanos-AcOEt (19:1). De las fracciones 3-9 se obtuvieron 170 mg de una miel de color amarillo claro, correspondiente al 69% de rendimiento. En su espectro de RMN de ¹H (Figura 12) se observaron en 7.54 ppm una señal doble con $J = 2.3$ Hz y en 6.73 ppm una señal doble de dobles $J = 2.3, 0.9$ Hz correspondientes a los hidrógenos H-16 y H-15, respectivamente pertenecientes al anillo de furano. En 7.40 ppm se encontró una señal simple para un protón aromático asignada como H-11. En 5.84 ppm se apreció una señal doble de triples con $J = 5.4, 1.5$ Hz correspondiente al hidrógeno base de acetato H-6. En 2.34

ppm se observó una señal simple que integró para 3 hidrógenos, caracterizada como el metilo aromático CH₃-17. En 2.02 ppm se localizó una señal simple característica de metilo de acetilo. En 1.62, 1.10 y 1.07 ppm se observaron tres señales simples correspondientes a los metilos CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. El cambio de multiplicidad y desplazamiento del CH₃-17, así como la aparición de la señal del H-11 indicaron que la aromatización del anillo C de la materia prima se llevó a cabo. Estos datos fueron concordantes con los reportados por Talavera-Alemán, 2014.

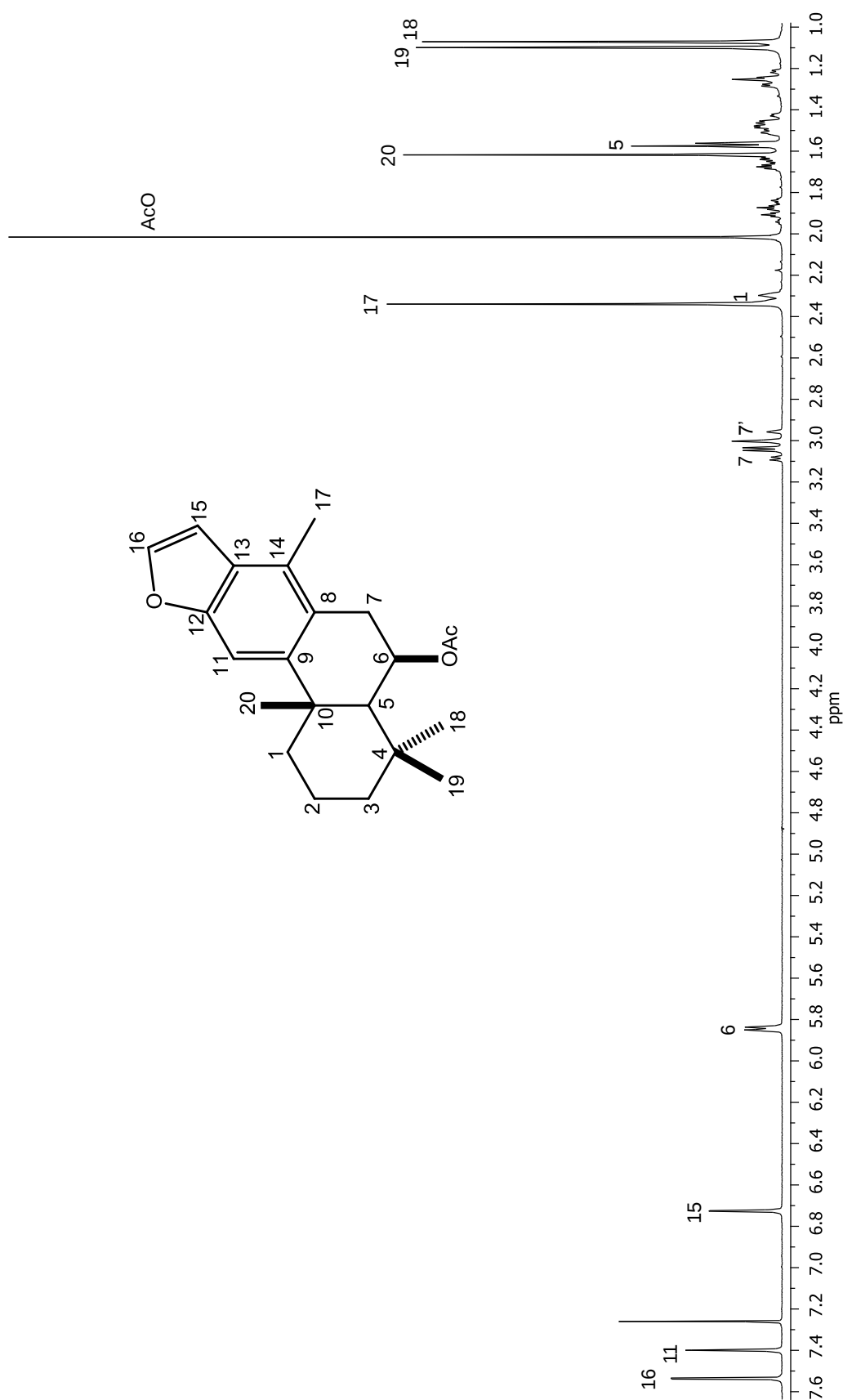
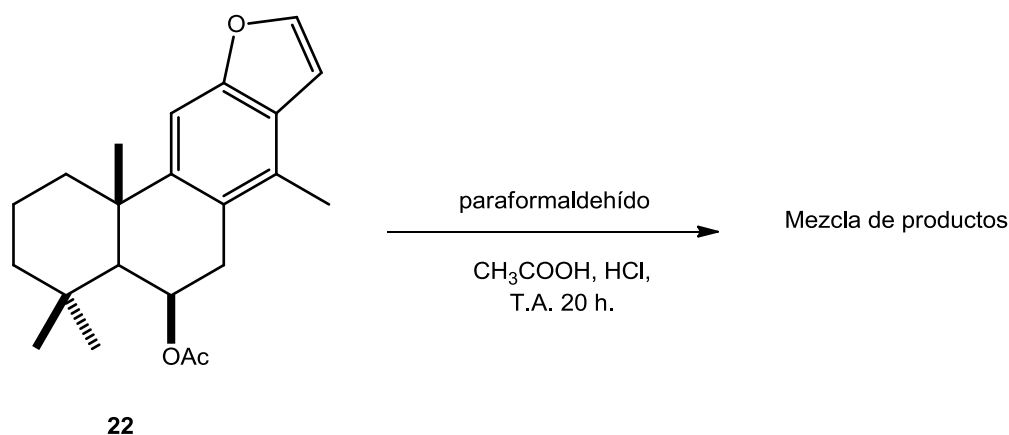


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del benzofurano **22**.

PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS A PARTIR DE 21 Y 22

REACCIÓN DE CLOROMETILACIÓN

Una vez aislado el 6 β -acetoxivouacapano (**21**) se decidió ensayar la reacción de clorometilación con paraformaldehído, en ácido acético y HCl a temperatura ambiente, tomando como referencia la metodología descrita por Hu *et al.*, 2009 y ensayando varios tiempos de reacción. Sin embargo, en todos los casos se obtuvieron mezclas de reacción que resultaron difícil de purificar. Por lo que se llevó a cabo la reacción de clorometilación como se indica en el esquema 3, utilizando el derivado **22** que contiene un sistema benzofuránico.



Esquema 3. Clorometilación del benzofurano **22**.

De la mezcla de reacción se obtuvo una miel de color amarillo, en su espectro de RMN de ¹H (Figura 13) se observó entre 6.80 y 7.50 ppm las señales correspondientes al sistema benzofuránico. En 5.20 y 4.70 ppm se apreciaron dos nuevas señales correspondientes a protones base de heteroátomo. Entre 2.40 y 1.00 ppm se observaron señales de metilos.

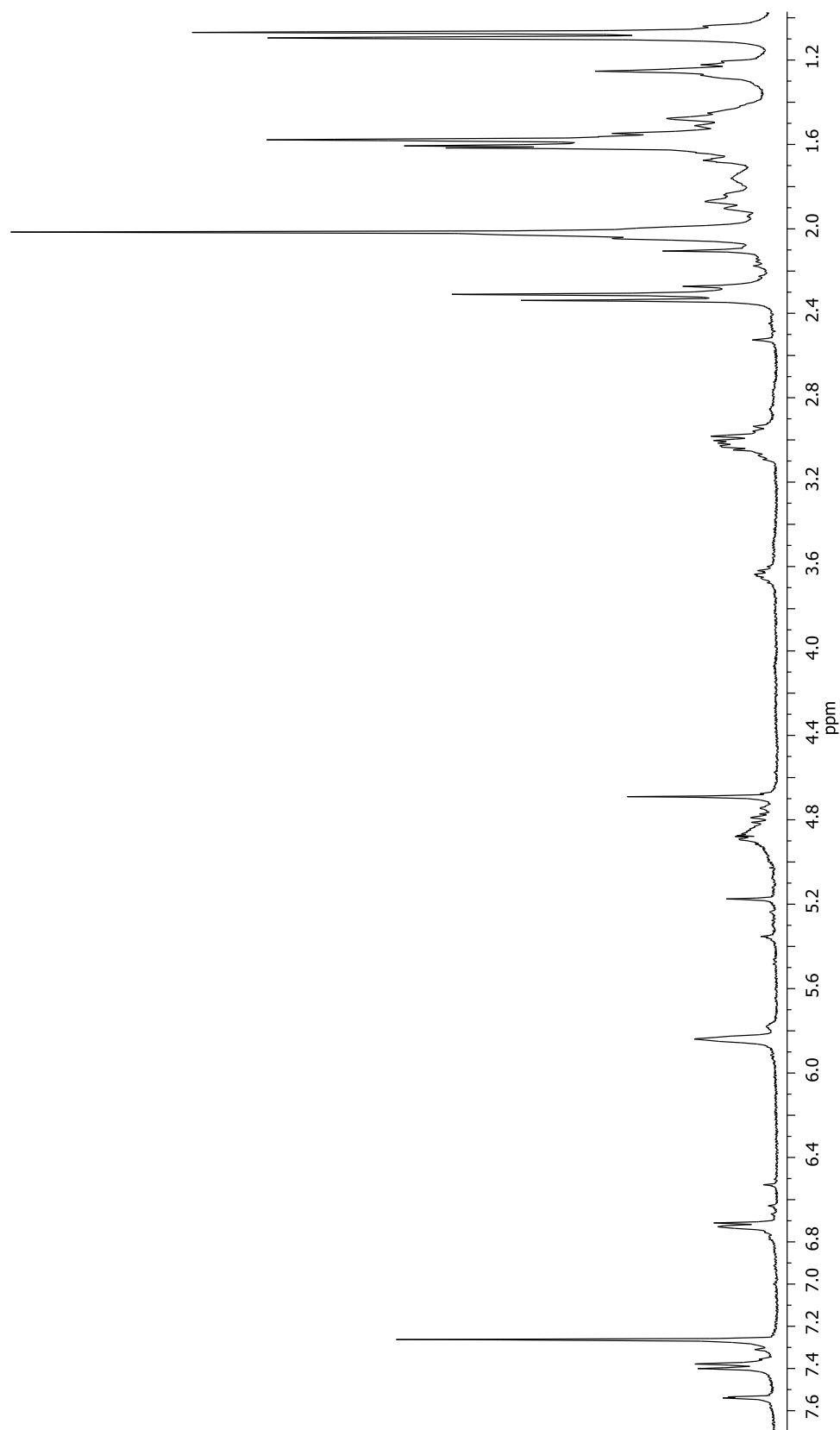


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del crudo de reacción de la clorometilación del benzofurano **22**.

La mezcla de reacción se sometió a purificación por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexanos-AcOEt como fase móvil. En la polaridad (24:1) hexanos-AcOEt fracciones 27-33 se obtuvieron 18 mg de una miel transparente, equivalente a un 13% de rendimiento. En su espectro de RMN de ^1H (Figura 14) se observaron dos señales simples en 7.38 y 6.71 ppm correspondientes a los hidrógenos aromáticos H-11 y H-15. En 5.83 ppm se encontró una señal doble ancha con $J = 5.2$ Hz característica del hidrógeno base de acetato H-6. En 4.69 ppm se localizó una nueva señal simple que integró para dos hidrógenos asignada como CH₂-21. En 3.04 ppm apareció una señal doble de dobles con $J = 18.0$ y 5.1 Hz que fue asignada al hidrógeno H-7 y en 2.96 ppm apareció una señal doble con $J = 18.0$ Hz que se asignó al hidrógeno H-7'. En 2.31 ppm se observó la señal simple correspondiente al metilo aromático CH₃-17. En 2.01 ppm se localizó la señal simple característica del metilo del acetilo. En 1.61, 1.09 y 1.07 ppm se observaron tres señales simples las cuales integraron para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15) se observaron 23 señales, lo que indicó la incorporación de un átomo de carbono a la molécula. En 170.9 ppm se ubicó una señal de carbonilo de éster, entre 154.2 y 104.8 ppm se encontraron 8 señales de carbonos aromáticos del sistema benzofurano. En 67.5 ppm se localizó la señal para el carbono base del acetilo C-6. En 51.5 ppm se localizó la señal característica del carbono cabeza de puente C-5. En 43.0 y 42.9 ppm se apreciaron las señales de los carbonos C-3 y C-1, respectivamente, los cuales se asignaron con la ayuda del experimento HETCOR. En 38.0 ppm se encontró la nueva señal de carbono metilénico la cual se asignó

como el carbono C-21 y fue confirmada con el experimento HETCOR y DEPT. Entre 38.5 y 15.9 ppm se localizaron 9 señales correspondientes al resto de los carbonos de la molécula los cuales se asignaron por comparación con la materia prima.

Con base en los datos anteriores, debido a la presencia de un carbono más en comparación con la materia prima, así como la ausencia del hidrógeno H-16 y la aparición de la nueva señal del protón metilénico H-21 se propuso la estructura **23**, la cual presenta la sustitución de un grupo clorometil en la posición C-2 del sistema benzofurano. Esto se confirmó por el análisis de su espectro de masa que correspondió para la fórmula molecular C₂₃H₂₉ClO₃, correspondiente al 6 β -acetoxi-16-clorometilen-vouacapan-8(14),9(11)-dieno (**23**), mostrando un [M]⁺ de 388/390 uma. Al realizar la búsqueda de éste compuesto en la literatura, no se encontraron reportes, por lo que se trata de un compuesto nuevo.

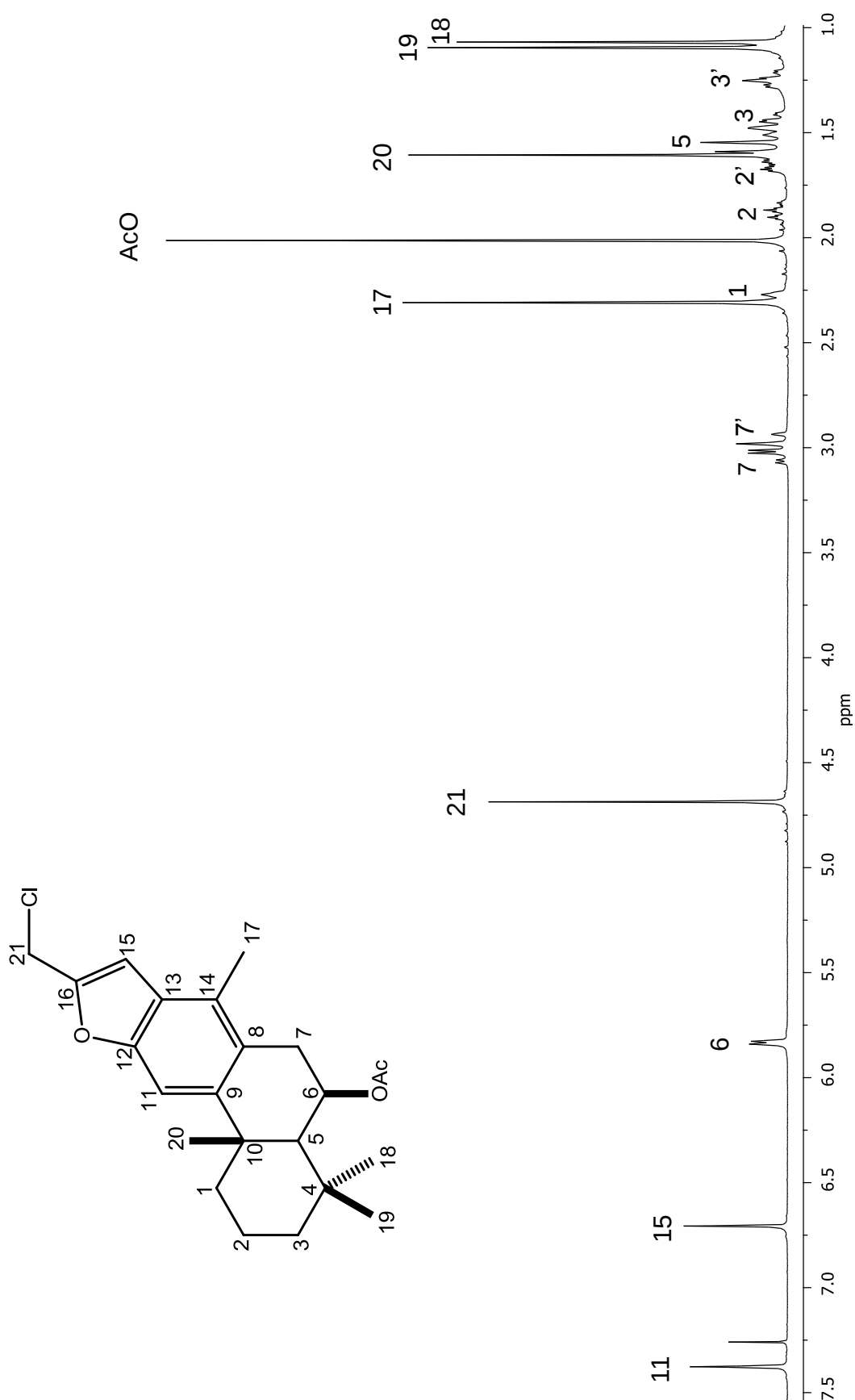


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 6 β -acetoxi-16-clorometilenvouacapan-8(14),9(11)-dieno (23).

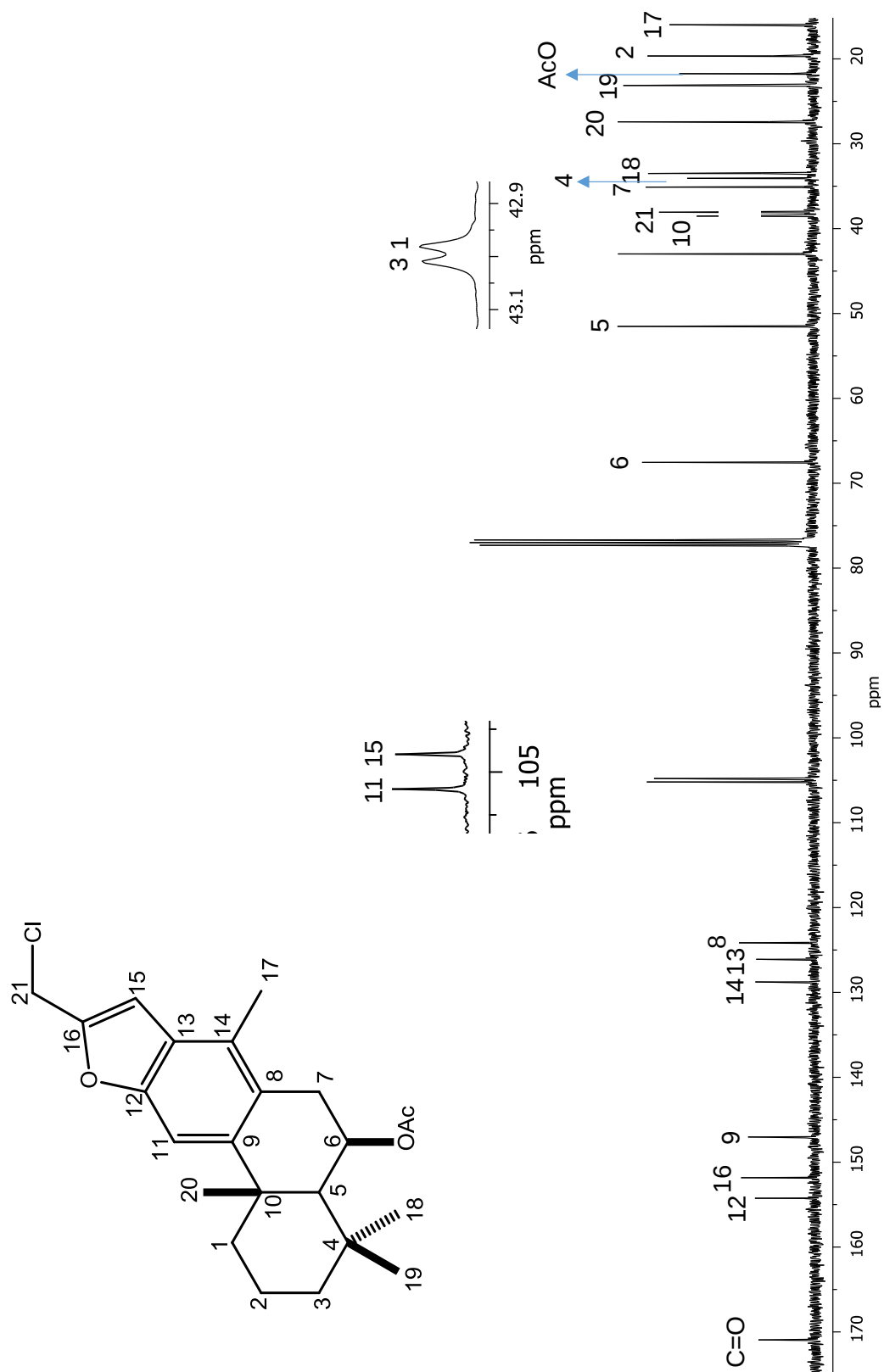


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 6 β -acetoxi-16-clorometilen-vouacapan-8(14),9(11)-dieno (23).

Continuando con la separación cromatográfica, en las fracciones 51-63 eluídas con polaridad hexanos-AcOEt (9:1) se obtuvieron 14 mg de una mezcla de compuestos, en la que se observó mediante RMN de ^1H un compuesto mayoritario, esta mezcla se purificó mediante cromatografía en placa preparativa, la cual se eluyó tres veces con polaridad hexanos-AcOEt (9:1). Se separó un compuesto con AcOEt. ($R_f=0.4$) del cual se obtuvieron 8 mg de una miel transparente, equivalente al 5.5% de rendimiento. En su espectro de RMN de ^1H (Figura 16), al igual que en el compuesto **23**, se determinó la ausencia de la señal del hidrógeno H-16 de la materia de partida; se ubicaron dos señales simples en 7.37 y 6.73 ppm correspondientes a los hidrógenos aromáticos H-11 y H-15, respectivamente. En 5.83 ppm se mostró una señal simple ancha con $J = 4.0$ Hz característica del hidrógeno base de acetato H-6. En 5.17 ppm se localizó una nueva señal simple que integró para dos hidrógenos asignada al metileno base de éster CH_2 -21. En 3.05 ppm se observó una señal doble de dobles con $J = 16.0$ y 4.0 Hz que fue asignada al hidrógeno H-7 y en 2.96 ppm apareció una señal doble con $J = 16.0$ Hz que se asignó al hidrógeno H-7'. En 2.31 ppm se localizó la señal simple del metilo aromático CH_3 -17. En 2.10 y 2.01 ppm se encontraron dos señales típicas de metilos de acetilo. En 1.60, 1.09 y 1.07 ppm se encontraron tres señales simples las cuales integraron para tres hidrógenos, correspondientes a los metilos terciarios CH_3 -20, CH_3 -19 y CH_3 -18, respectivamente. En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17) se observaron 24 señales. En 170.9 y 170.5 ppm se localizaron dos señales de carbonilo de éster, entre 154.1 y 105.2 ppm se apreciaron 6 señales de carbonos aromáticos del sistema benzofurano. En 67.6 ppm se ubicó una señal para el carbono base del acetilo C-6. En 58.7 ppm se

encontró una señal de carbono base de acetato asignada como C-21. En 51.5 ppm se localizó la señal característica del carbono cabeza de puente C-5. Mediante estos datos, se propuso la estructura **24**, en la que el sistema de benzofurano se encuentra sustituido por un grupo metilenacetoxi en la posición C-2. Esto se confirmó por el análisis de su espectro de masa que correspondió para la fórmula molecular C₂₅H₃₂O₅, mostrando un ión [M]⁺ de 412 uma. No se encontraron reportes para el 6 β -acetoxi-16-metilenacetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (**24**), por lo que corresponde a un nuevo compuesto. Estos resultados son congruentes con lo observado en la literatura por Riley *et al.*, 2014 en la incorporación de un grupo metilenacetoxi en la posición 2 del anillo de furano de la salvinorina A (**15**) bajo condiciones de reacción con paraformaldehído y ácido acético a 75 °C.

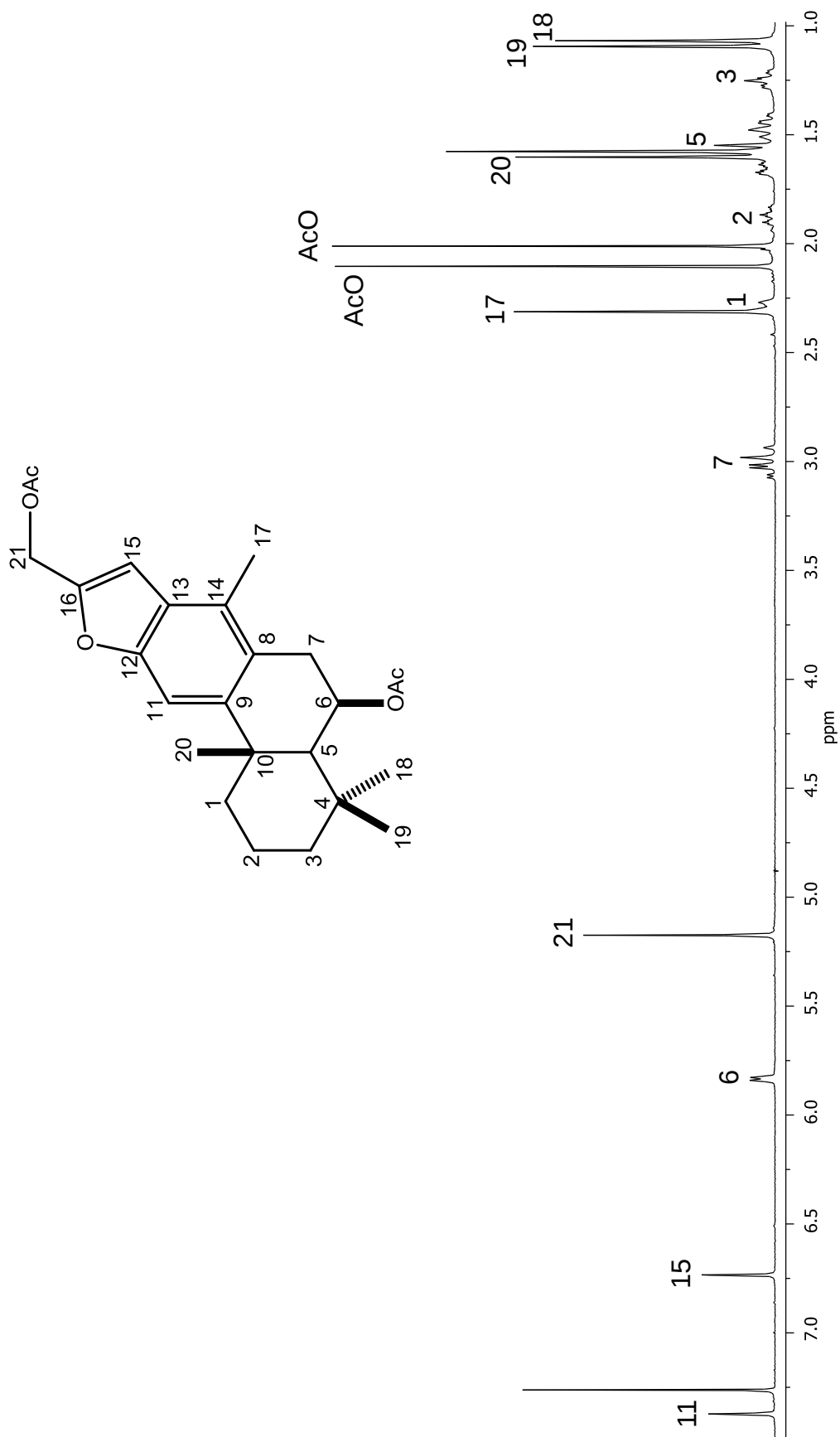


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 6 β -acetoxi-16-metilenacetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (24).

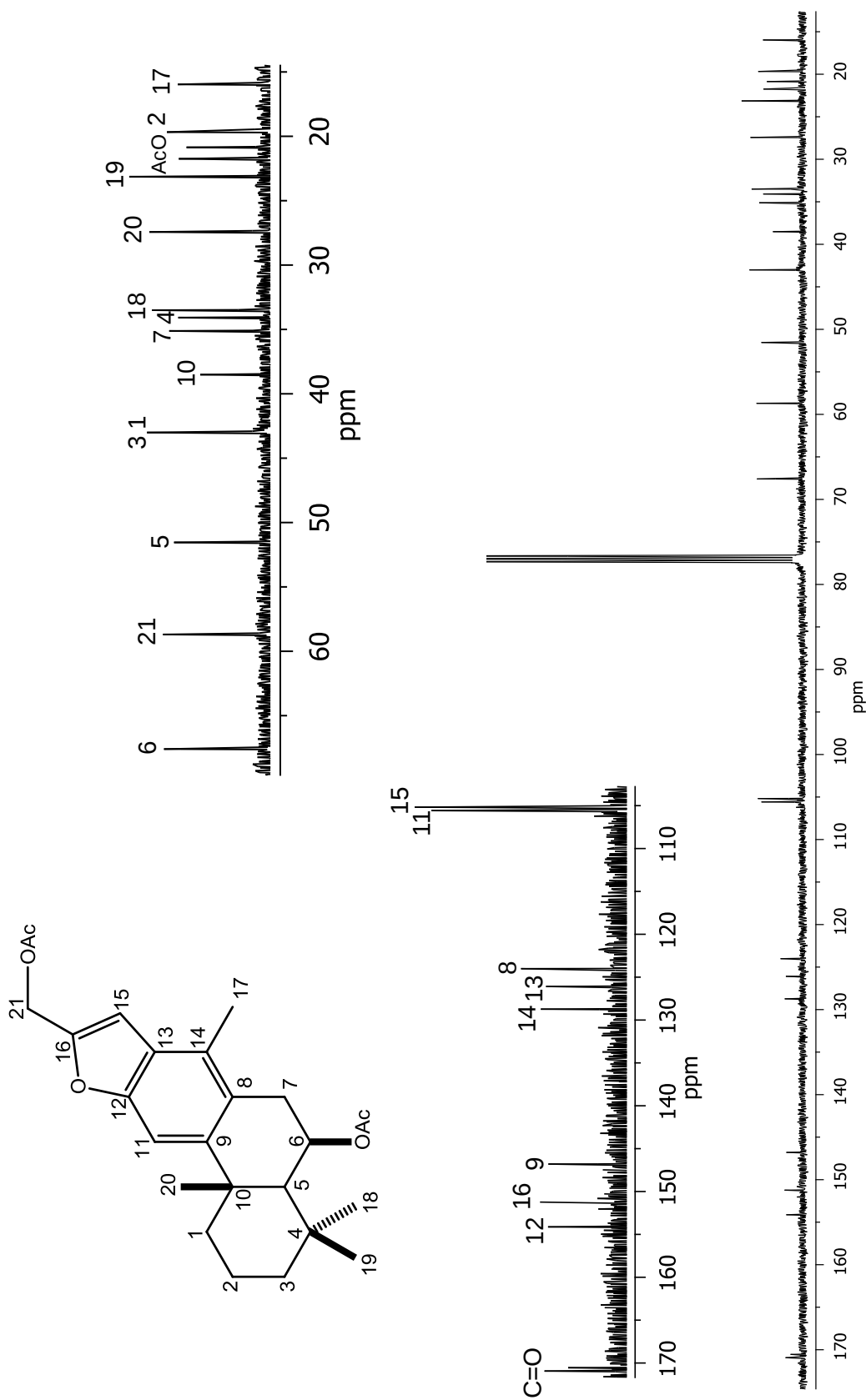
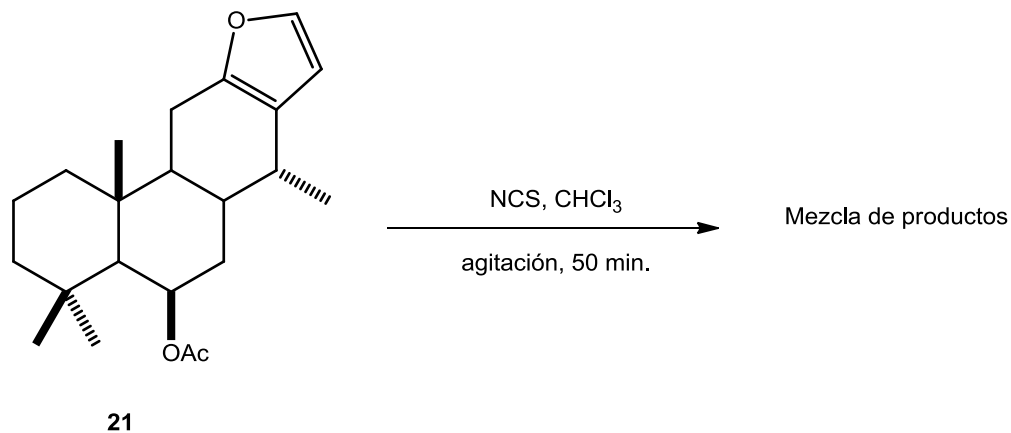


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 6 β -acetoxi-16-metilenacetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (**24**).

REACCIÓN DE CLORACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUCAPANO (21)

Continuando con el objetivo de llevar a cabo reacciones de halogenación sobre el anillo de furano del 6 β -acetoxivouacapano (**21**), se llevó a cabo la cloración con N-clorosuccinimida (NCS) como se muestra en el esquema 4.



Esquema 4. Reacción de cloración del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) con NCS.

De la reacción se obtuvo un sólido blanco, el cual en su espectro de RMN de ¹H (Figura 18) mostró una mezcla de compuestos entre los que se distinguió como compuesto mayoritario el benzofurano **22**.

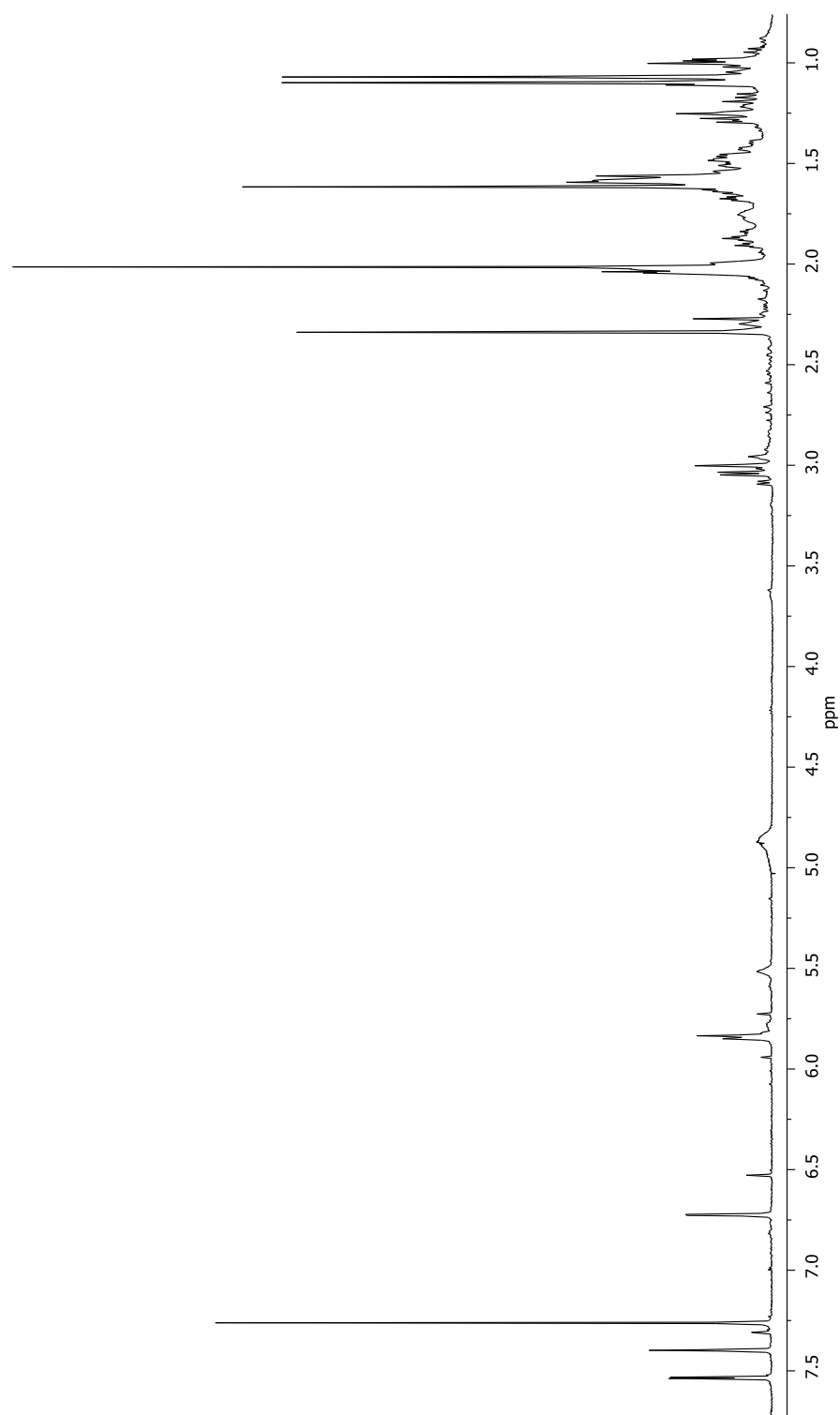


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del crudo de reacción de la cloración de 6 β -acetoxivouacapano (21).

La mezcla de reacción se sometió a separación mediante cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de hexanos-AcOEt (9:1) como fase móvil. En las fracciones 21-24 se obtuvieron 4.9 mg de una miel transparente la cual en su espectro de RMN de ^1H (Figura 19) mostró la presencia de un patrón de señales parecidas a las de la materia de partida, encontrando como diferencia significativa la ausencia de la señal del hidrógeno H-16 en 7.23 ppm y el desplazamiento a frecuencia baja de la señal correspondiente al hidrógeno H-15, la cual se localizaba en 6.19 ppm y ahora se encontró en 5.94 ppm, la señal característica del hidrógeno H-6 base de acetato se localizó a 5.50 ppm. En 2.03 ppm se observó una señal simple que integró para 3 hidrógenos característica del metilo de acetilo. En 1.19, 1.02 y 0.99 ppm se encontraron 3 señales simples que integraron para 3 hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. En 0.99 ppm se localizó una señal doble con $J = 8.0$ Hz asignada al metilo secundario CH₃-17. El resto de las señales coincidieron con las de la materia de partida. Debido a la ausencia de la señal del hidrógeno H-16 y la relación entre las señales del compuesto obtenido con las de la materia de partida, se propuso la formación del 6 β -acetoxi-16-clorovouacapano (**25**), el cual presenta la sustitución de un cloro en la posición 16 de la molécula. Esta propuesta se confirmó mediante el análisis de masa que correspondió para la fórmula molecular C₂₂H₃₁ClO₃, mostrando un [M]⁺ de 378/380 uma. Los datos descritos para este compuesto no se encontraron en la literatura por lo que corresponde a un nuevo compuesto.

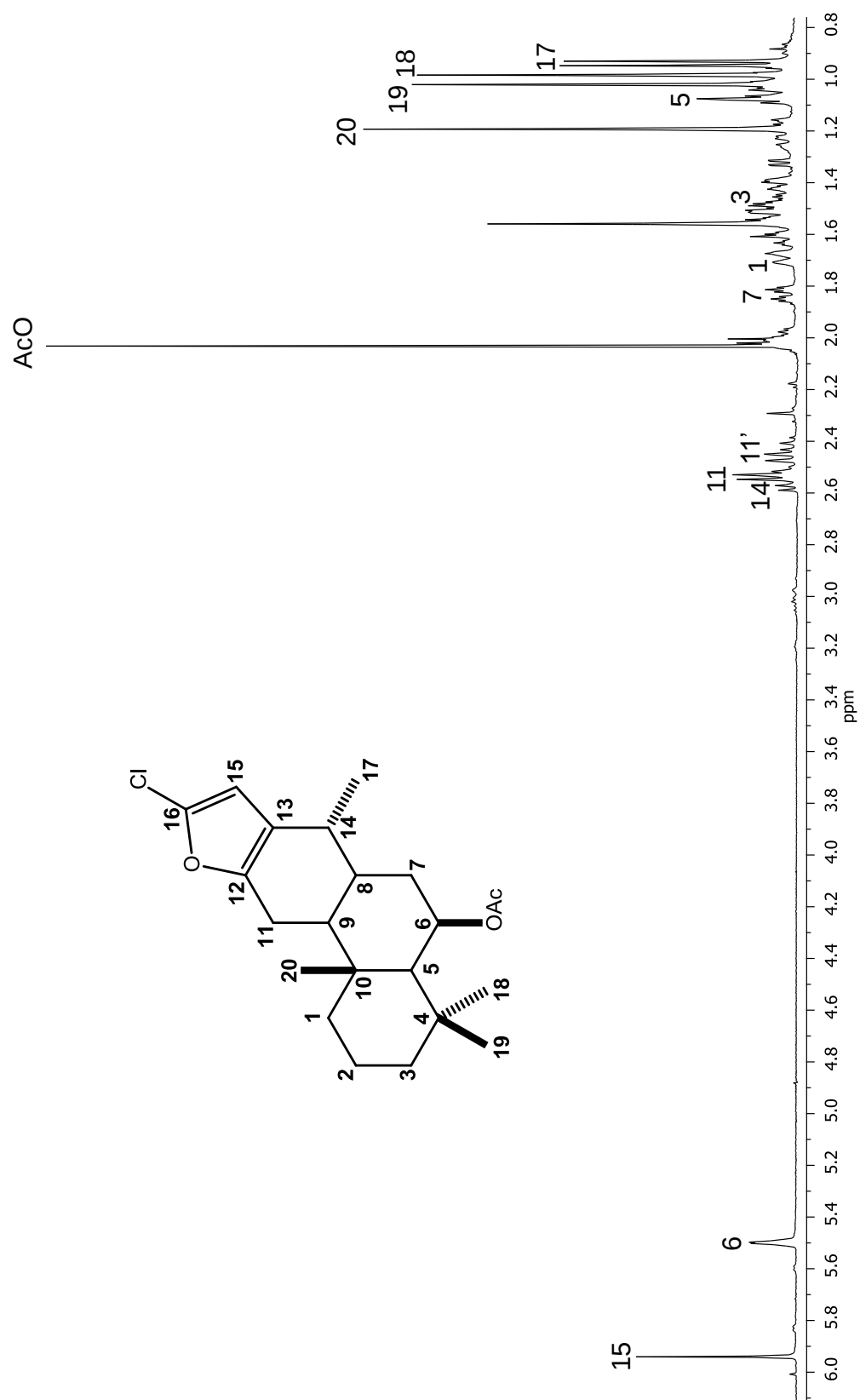


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 6 β -acetoxi-16-clorovouacapano (25).

Continuando con la cromatografía, en las fracciones 25-28 se obtuvo una mezcla de compuestos, en la que por RMN de ^1H se encontró que el compuesto mayoritario correspondía al benzofurano **22**, dicha mezcla se separó mediante cromatografía en capa fina, realizando siete desarrollos con una mezcla de hexanos- CH_2Cl_2 (7:3) como fase móvil. Con este procedimiento se extrajeron dos bandas, de la primera se obtuvieron 26.4 mg (13.3% de rendimiento) de una miel transparente con $R_F = 0.82$, la cual por RMN de ^1H correspondió al benzofurano **22**. De la segunda banda se obtuvieron 3.7 mg (1.7% de rendimiento) de una miel transparente con un $R_F = 0.88$ la cual en su espectro de RMN de ^1H (Figura 20) se observó en 7.31 ppm una señal simple la cual se asignó al hidrógeno aromático H-11. La señal doble con $J = 0.8$ Hz en 6.53 ppm se asignó al hidrógeno H-15. En 5.83 ppm se observó la señal típica del hidrógeno base de acetato H-6. La señal doble de dobles en 3.03 ppm con $J = 18.4, 5.6$ Hz y la señal doble con $J = 18.0$ Hz en 2.94 se asignaron a los hidrógenos H-7 y H-7', respectivamente. En 2.27 ppm se localizó la señal simple del metilo aromático CH_3 -17. En 2.02 ppm se encontró la señal correspondiente al metilo de acetilo. Las señales simples observadas en 1.59, 1.09 y 1.06 ppm se asignaron a los metilos terciarios CH_3 -20, CH_3 -19 y CH_3 -18, respectivamente. El resto de las señales se asignaron por correlación con las señales del benzofurano **22**. En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21), se observaron 22 señales. En 170.9 ppm se localizó la señal correspondiente al carbonilo del acetato. Entre 153.0 y 101.5 ppm se encontraron 8 señales para los carbonos aromáticos del sistema benzofurano, realizando una comparativa de éstas señales con las reportadas para el benzofurano **22** se observó una diferencia significativa en el desplazamiento correspondiente a los carbonos C-16

y C-15. En 67.5 ppm se encontró la señal característica del carbono base del acetilo C-6. En 51.5 ppm se localizó la señal del carbono cabeza de puente C-5. En 43.0 y 42.9 ppm se apreciaron las señales de los carbonos C-3 y C-1, respectivamente. Entre 38.4 y 15.9 ppm se localizaron 9 señales correspondientes al resto de los carbonos de la molécula los cuales se asignaron por comparación con **22**.

Con base en los datos descritos, se propuso la aromatización en el anillo C del 6 β -acetoxivouacapano (**21**), lo cual demostró la tendencia que presenta éste compuesto a expandir su conjugación. Realizando una comparación con las señales del sistema de benzofurano **22** y tomando en cuenta la desaparición de la señal del hidrógeno aromático H-16, se propuso la formación del 6 β -acetoxi-16-clorovouacapan-8(14),9(11)-dieno (**26**), el cual presenta la sustitución de un cloro en la posición C-16 de la molécula. Esta propuesta se confirmó mediante el análisis de masa que correspondió para la fórmula molecular C₂₂H₂₇ClO₃, mostrando un [M]⁺ de 374/376 uma. No se encontraron reportes en la literatura para esta estructura, por lo que corresponde a un nuevo compuesto.

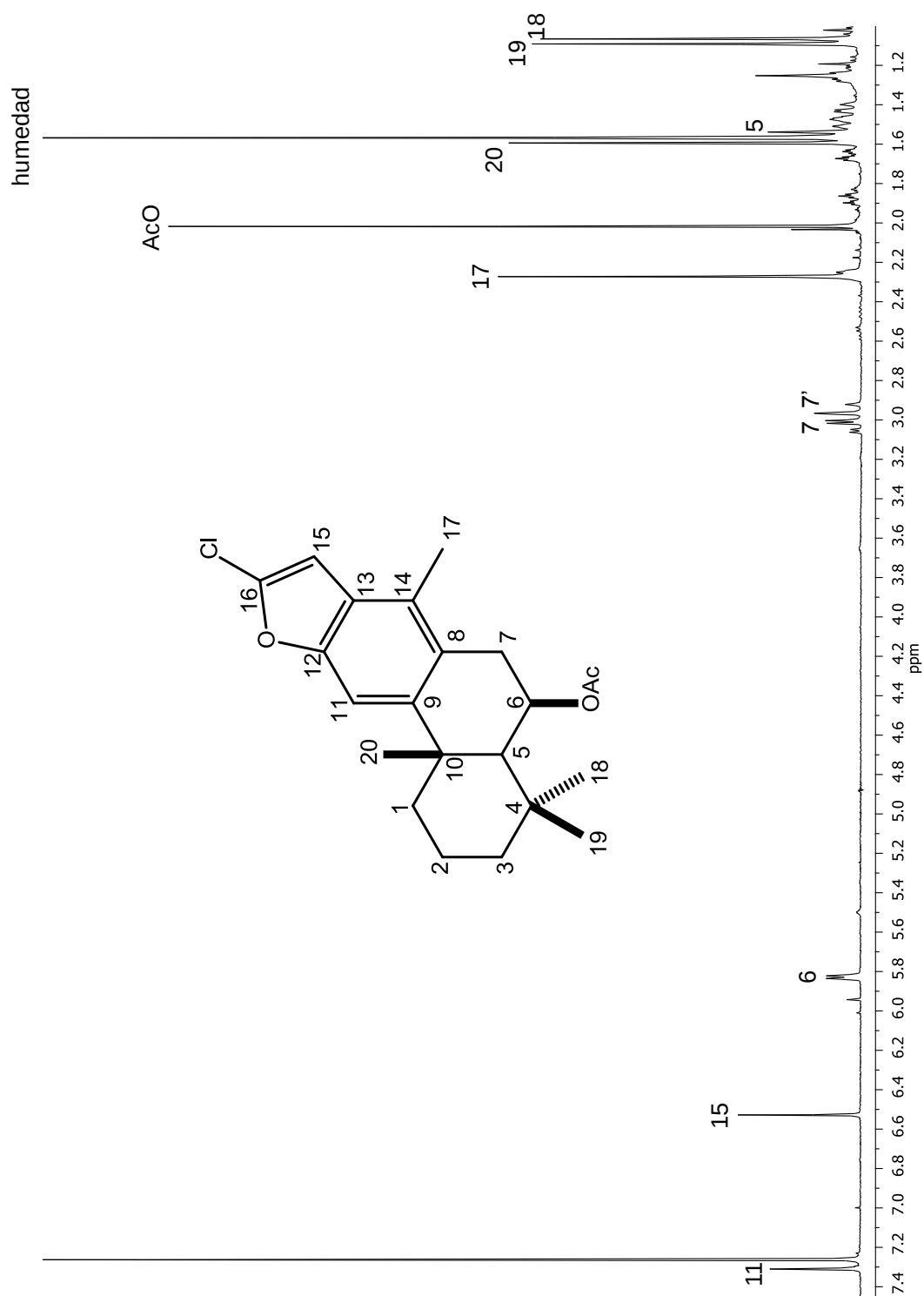


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 6 β -acetoxi-16-clorovouacapan-8(14),9(11)-dieno (**26**).

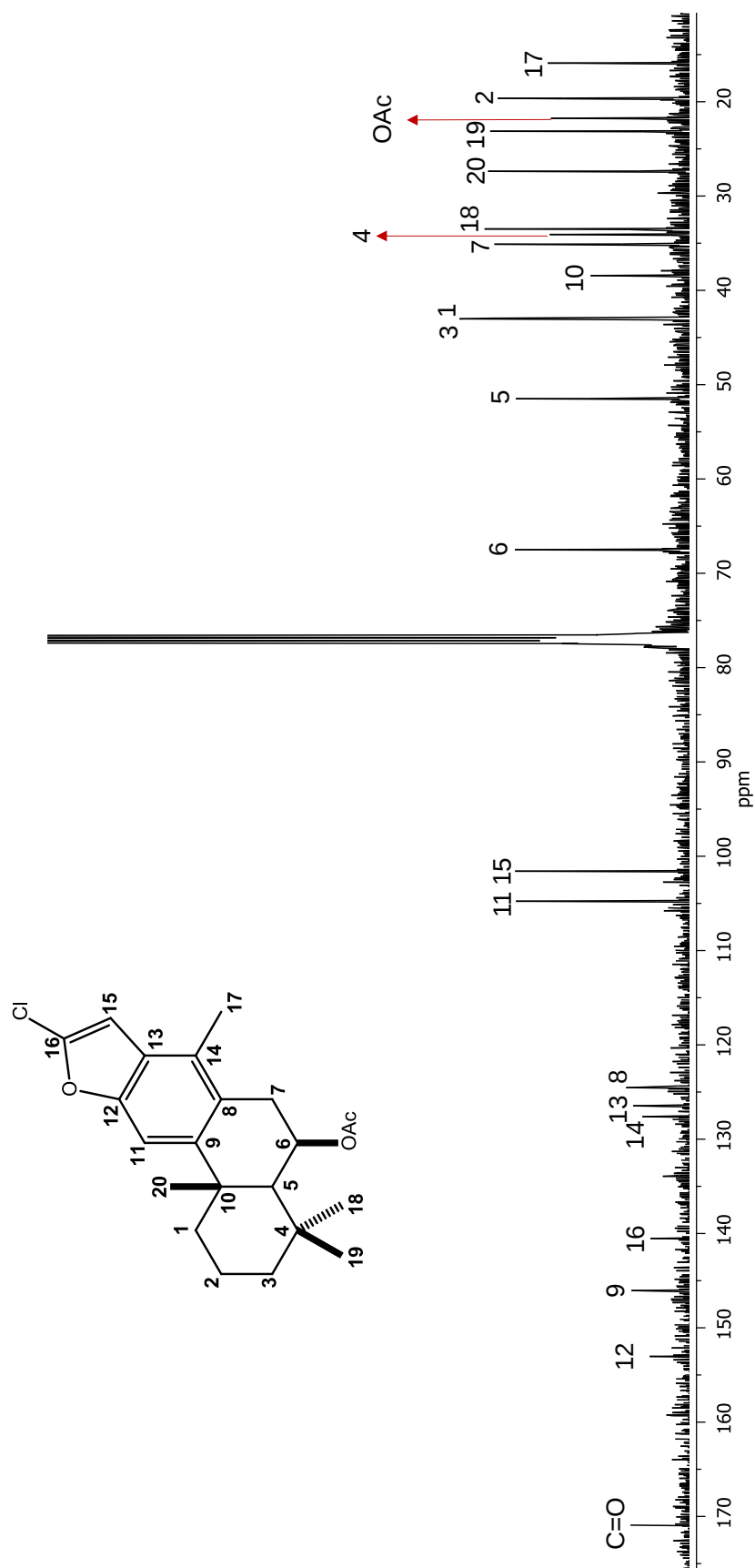
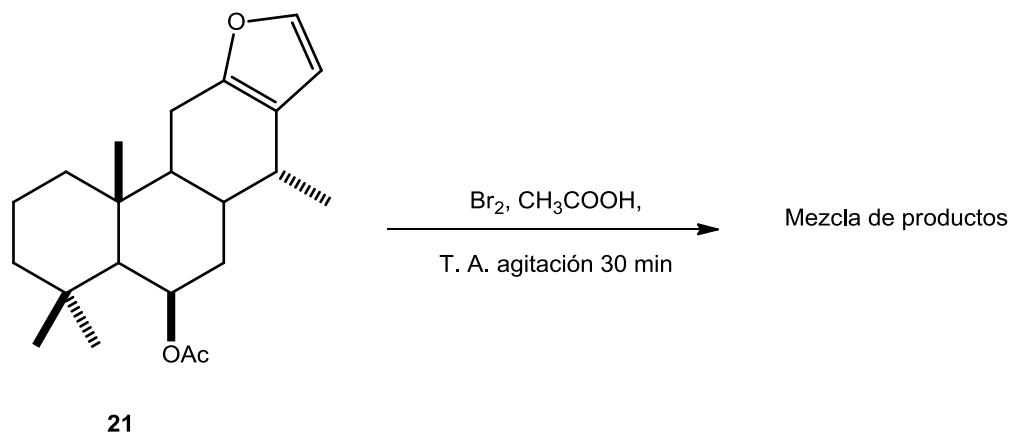


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 6 β -acetoxi-16-clorovouacapan-8(14),9(11)-dieno (26).

REACCIÓN DE BROMACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUCAPANO (21)

Sabiendo que los haluros de alquilo son ampliamente usados como intermediarios en reacciones de sustitución debido a su comportamiento como buenos grupos salientes, se sometió el 6 β -acetoxivouacapano (**21**) a reacción de bromación como se muestra en el esquema 5.



Esquema 5. Reacción de bromación del 6 β -acetoxivouacapano (**21**).

De esta reacción se obtuvo una miel café oscuro la cual en su espectro de RMN de ^1H (Figura 22) mostró una mezcla de compuestos entre los que se apreciaron señales de hidrógenos aromáticos, así como señales características para el hidrógeno base de acetato y los metilos alifáticos.

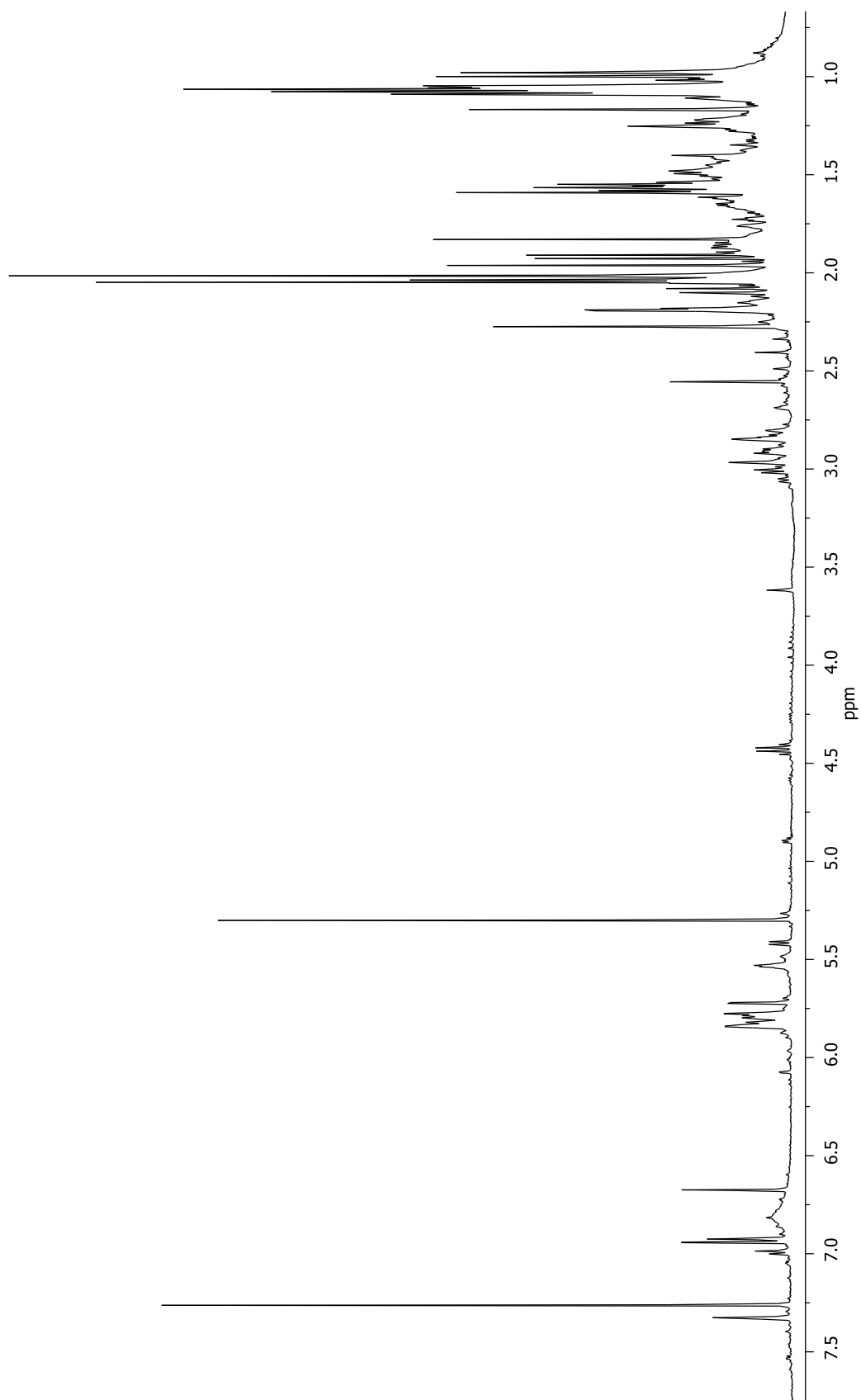


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del crudo de reacción de bromación del 6 β -acetoxivouacapano (**21**).

Esta mezcla se sometió a purificación en cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de hexanos-AcOEt como fase móvil. En las fracciones 11-16 eluidas con polaridad hexanos-AcOEt (24:1) se obtuvieron 27.8 mg de una miel incolora la cual mediante RMN de ^1H se determinó la presencia de un compuesto mayoritario, esta muestra se purificó mediante cromatografía en capa fina, la cual se eluyó dos veces con polaridad hexanos-AcOEt (24:1). Se extrajo la banda a $R_F = 0.58$ con AcOEt, obteniendo de esta 8.8 mg (3% de rendimiento) de una miel incolora. En su espectro de RMN de ^1H (Figura 23) se observó en 7.33 ppm una señal simple de protón aromático la cual coincide con el desplazamiento del H-11 del sistema benzofurano previamente reportado. En 5.84 ppm se encontró la señal doble de triples con $J = 5.4, 1.5$ Hz, correspondiente a H-6. En 3.02 y 2.95 ppm se localizaron las señales doble de dobles con $J = 16.0, 4.0$ Hz, y la señal doble con $J = 16.0$ Hz asignadas para los hidrógenos H-7 y H-7'. Se observó en 2.56 ppm una señal simple asignada al metilo aromático CH₃-17. En 2.01 ppm se encontró la señal simple característica del metilo del acetilo. En 1.58, 1.09 y 1.07 ppm se ubicaron tres señales simples, correspondientes a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. El resto de las señales se asignaron por comparación con los desplazamientos reportados para el sistema benzofurano **22**. En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 24) se observaron 22 señales. En 170.8 ppm se mostró una señal de carbonilo de éster, entre 153.9 y 98.5 ppm se observaron 8 señales de carbonos aromáticos del sistema benzofurano. En 67.3 ppm se ubicó una señal para el carbono base del acetilo C-6. En 51.3 ppm se localizó la señal característica del carbono cabeza de puente C-5. En 43.0 y 42.9 ppm se

encontraron las señales de los carbonos C-3 y C-1, respectivamente. Entre 38.4 y 13.5 ppm se localizaron 9 señales correspondientes al resto de los carbonos de la molécula los cuales se asignaron por comparación con los datos reportados para el benzofurano **22**.

El análisis del espectro de RMN de ^{13}C confirmó la presencia del sistema benzofuránico y el hecho de que en el espectro de hidrógeno solo se observa la presencia de un protón aromático, cuyo desplazamiento coincide con el H-11, permite proponer que la bromación ocurrió en las posiciones 15 y 16 generando el 6 β -acetoxi-15,16-dibromovouacapan-8(14),9(11)-dieno (**27**). El análisis de su espectro de masa mostró un $[\text{M}]^+$ de 500/498/496 uma que correspondió para la fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_3$, confirmando la obtención de **27**. Al realizar la búsqueda en la literatura no se encontraron reportes de este compuesto, por lo que se trata de un nuevo derivado.

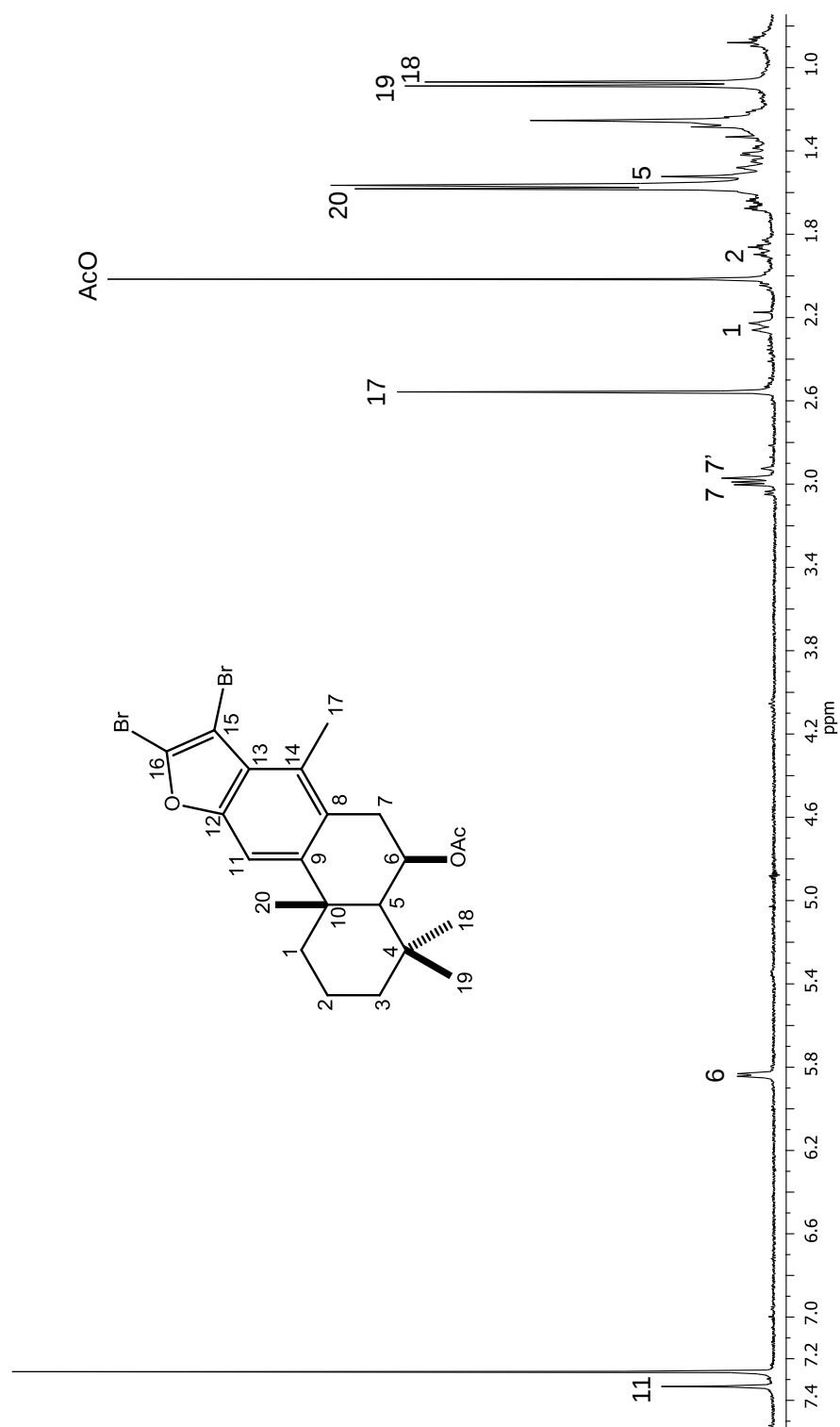


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del 6 β -acetoxi-15,16-dibromovouacapan-8(14),9(11)-dieno (27).

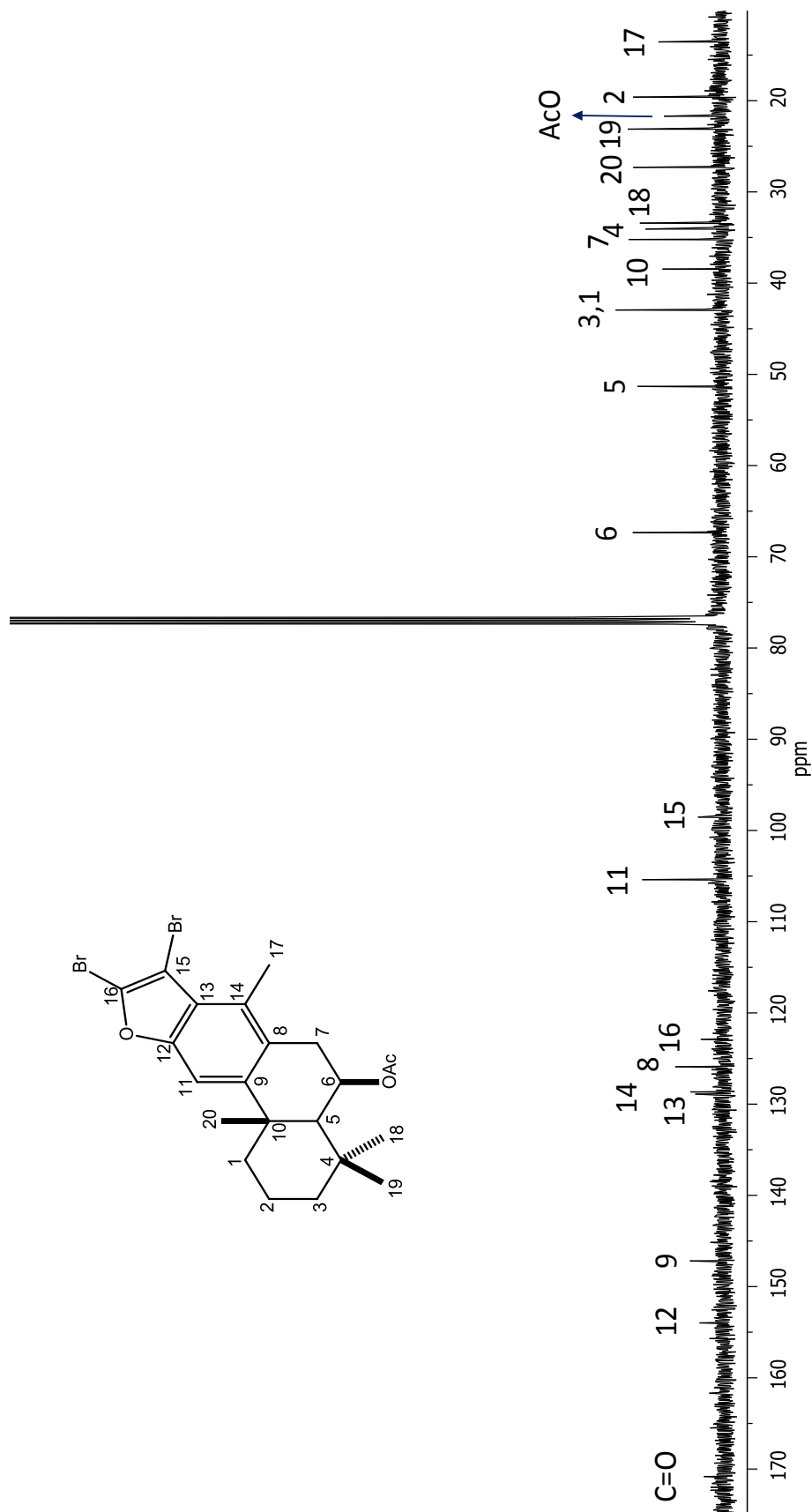


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 6 β -acetoxi-15,16-dibromovouacapan-8(14),9(11)-dieno (27).

Continuando con la cromatografía de la reacción, en las fracciones 17-23 eluídas con polaridad hexanos-AcOEt (24:1) se obtuvieron 34.2 mg de una mezcla de compuestos, esta se purificó mediante cromatografía en capa fina eluyendo tres veces con polaridad hexanos-AcOEt (24:1). Se extrajo con AcOEt la banda con $R_f=0.65$, de la cual se obtuvieron 9.0 mg (4% de rendimiento) de una miel incolora la cual se analizó mediante RMN de ^1H (Figura 25), donde se apreció un patrón de señales semejante al del compuesto dibromado **27**. En 7.33 ppm se localizó una señal simple la cual se asignó al hidrógeno aromático H-11. La señal simple en 6.68 ppm se asignó al hidrógeno H-15. En 5.83 ppm se observó la señal característica del hidrógeno base de acetato H-6. La señal doble de dobles con $J = 16.0, 4.0$ Hz y la señal doble con $J = 18.0$ Hz en 3.03 y 2.95 ppm se asignaron a los hidrógenos H-7 y H-7', respectivamente. En 2.28 ppm se localizó la señal simple del metilo aromático CH₃-17. En 2.01 ppm se encontró la señal correspondiente al metilo de acetilo. Las señales simples observadas en 1.59, 1.09 y 1.07 ppm se asignaron a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. Con estos datos se propuso la formación del 6 β -acetoxi-16-bromovouacapan-8(14),9(11)-dieno (**28**) en el que se llevó a cabo la aromatización del anillo C de la materia de partida y la sustitución esperada en la posición C-16 de la molécula. Esta propuesta se confirmó mediante el análisis de masa que correspondió para la fórmula molecular C₂₂H₂₇BrO₃, mostrando un $[\text{M}]^+$ de 420/419/418 uma. No se encontraron reportes bibliográficos para esta estructura, por lo que se trata de un nuevo derivado.

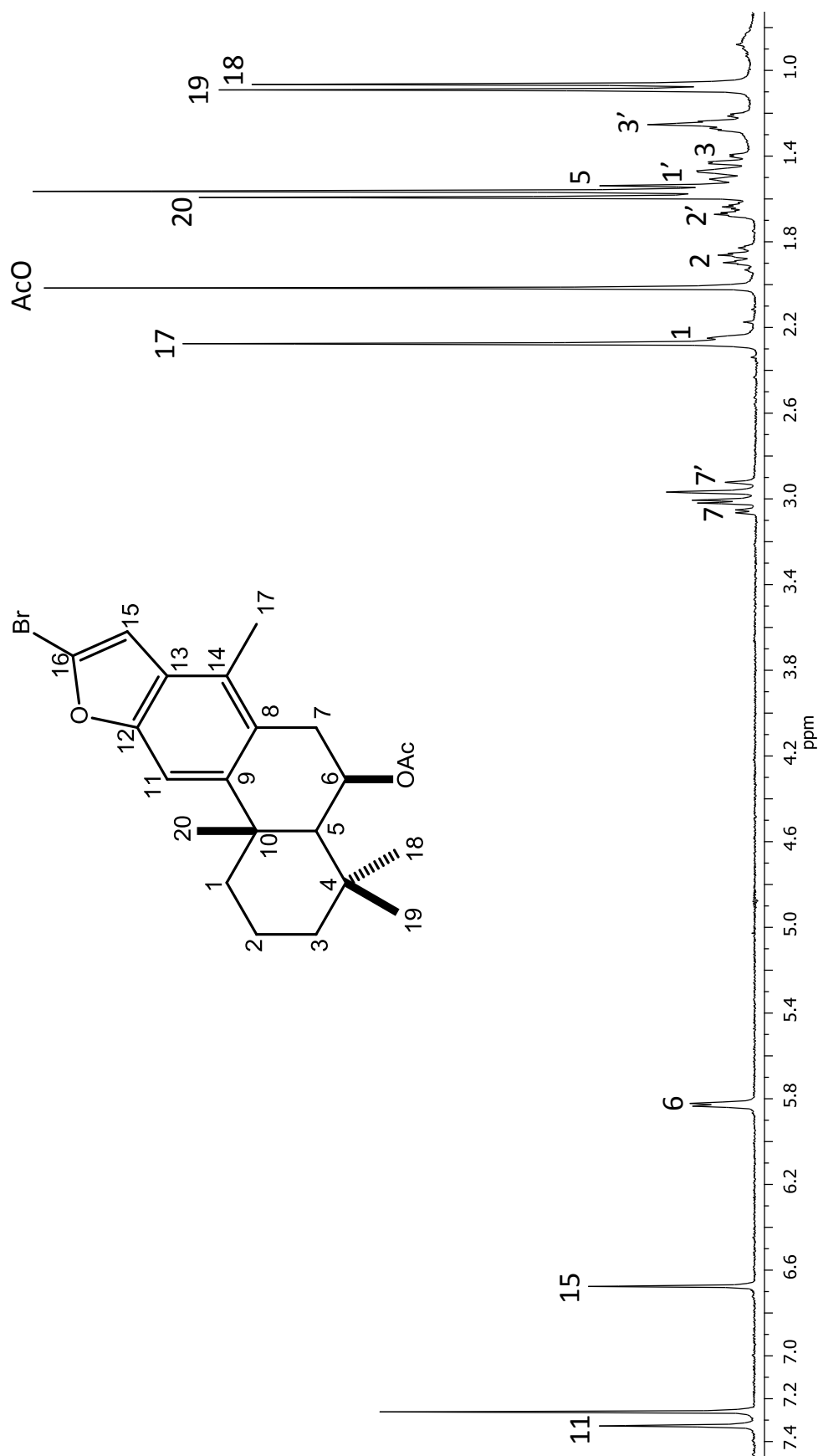


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 6 β -acetoxi-16-bromovouacapan-8(14),9(11)-dieno (**28**).

Continuando con la cromatografía del crudo de reacción, en las fracciones 31-40 eluidas con hexanos-AcOEt (9:1), se obtuvieron 36.0 mg de una mezcla de mieles y cristales amarillos en forma de aguja, mediante su espectro de RMN de ^1H se observó un componente mayoritario por lo que la mezcla se sometió a purificación mediante cromatografía en capa fina realizando cuatro desarrollos con polaridad hexanos-AcOEt (9:1). De la banda con $R_F = 0.66$ se obtuvieron 2.6 mg (1% de rendimiento) de un compuesto el cual en su espectro de RMN de ^1H (Figura 26) mostró en 5.87 ppm una señal doble con $J = 4.0$ Hz asignada al hidrógeno H-11, en 5.55 ppm se localizó la señal característica del hidrógeno base de acetato H-6. En 2.86 ppm se encontró una señal múltiple caracterizada como el hidrógeno H-14. La señal múltiple en 2.22 ppm se asignó al hidrógeno H-8. En 2.05 ppm se observó la señal correspondiente al metilo de acetilo. En 1.05 ppm se ubicó la señal doble del metilo secundario CH_3 -17. En 1.17, 1.00 y 0.99 ppm se mostraron las señales de los metilos terciarios CH_3 -20, CH_3 -19 y CH_3 -18, respectivamente. En su espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27) se observaron señales para carbonos de carbonilo en 170.3 ppm correspondiente al carbonilo del acetato y en 165.4 ppm asignada al carbonilo de lactona C-16. En 156.7, 148.8, 111.8 y 104.0 ppm se localizaron cuatro señales de carbonos de doble enlace, asignadas a los carbonos C-13, C-12, C-11 y C-15, respectivamente. En 68.9 ppm se ubicó la señal correspondiente al carbono C-6 base del acetato. En 55.1 ppm se apreció la señal característica del carbono metínico C-5. Entre 43.8 y 11.6 ppm se observó el resto de las señales de la estructura, las cuales fueron asignadas mediante los experimentos HETCOR (Figura 29) y por comparación con la materia de partida.

El experimento COSY (Figura 28) mostró la correlación de la señal del hidrógeno vinílico H-11 en 5.87 ppm con el hidrógeno metínico H-9 ubicado en 2.03 ppm, éste a su vez mostró correlación con la señal del hidrógeno H-8 en 2.22 ppm, el cual presentó correlación con la señal del hidrógeno metínico H-14 en 2.86 ppm y a su vez con las señales encontradas en 1.77 y 1.66 ppm, asignadas a los hidrógenos H-7 y H-7', respectivamente.

En el experimento HETCOR (Figura 29) se observó la correlación de la señal de H-11 encontrada en 5.87 ppm, con la señal de carbono en 111.8 ppm, con lo cual se asignaron de manera inequívoca los carbonos C-11 y C-15. La señal asignada a H-14, ubicada en 2.86 ppm mostró una correlación con la señal de carbono en 32.7 ppm, asignándola al metilo CH₃-14. La señal de hidrógeno en 2.22 ppm correspondiente al hidrógeno H-8 correlacionó con la señal ubicada en 32.8 ppm, por lo que ésta se asignó a C-8.

En base a los datos obtenidos, se propuso la formación del 6 β -acetoxi-15-bromocassa-11,13-dien- γ -lactona (**29**) en el que el anillo de furano se oxidó a una lactona, la cual presenta dos insaturaciones en las posiciones C11-C12 y C13-C15 y además se encuentra sustituida en la posición C-15. No se encontraron reportes en la literatura para esta estructura, por lo que corresponde a un nuevo compuesto.

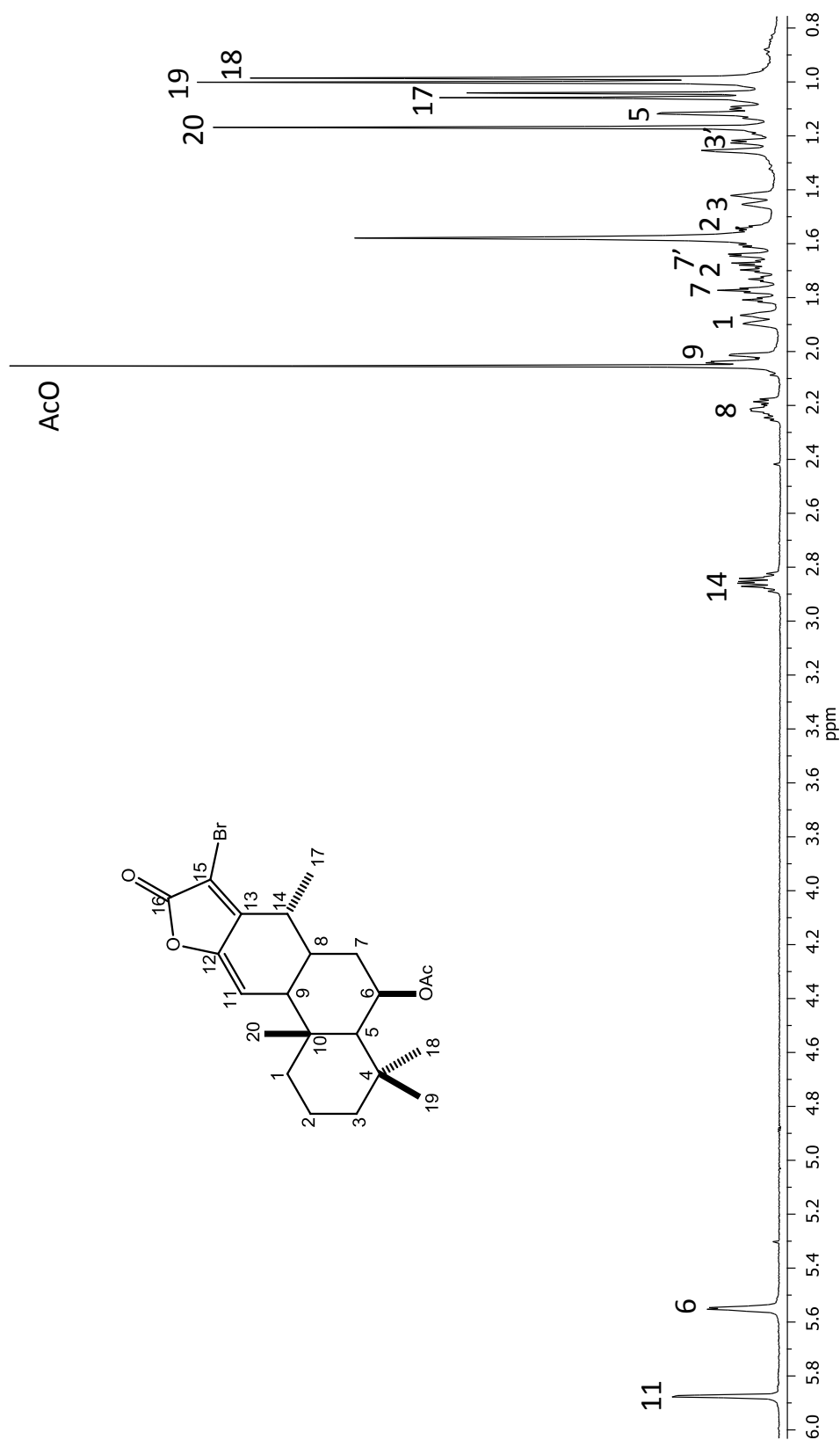


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 6 β -acetoxi-15-bromocassa-11,13-dien- γ -lactona (29).

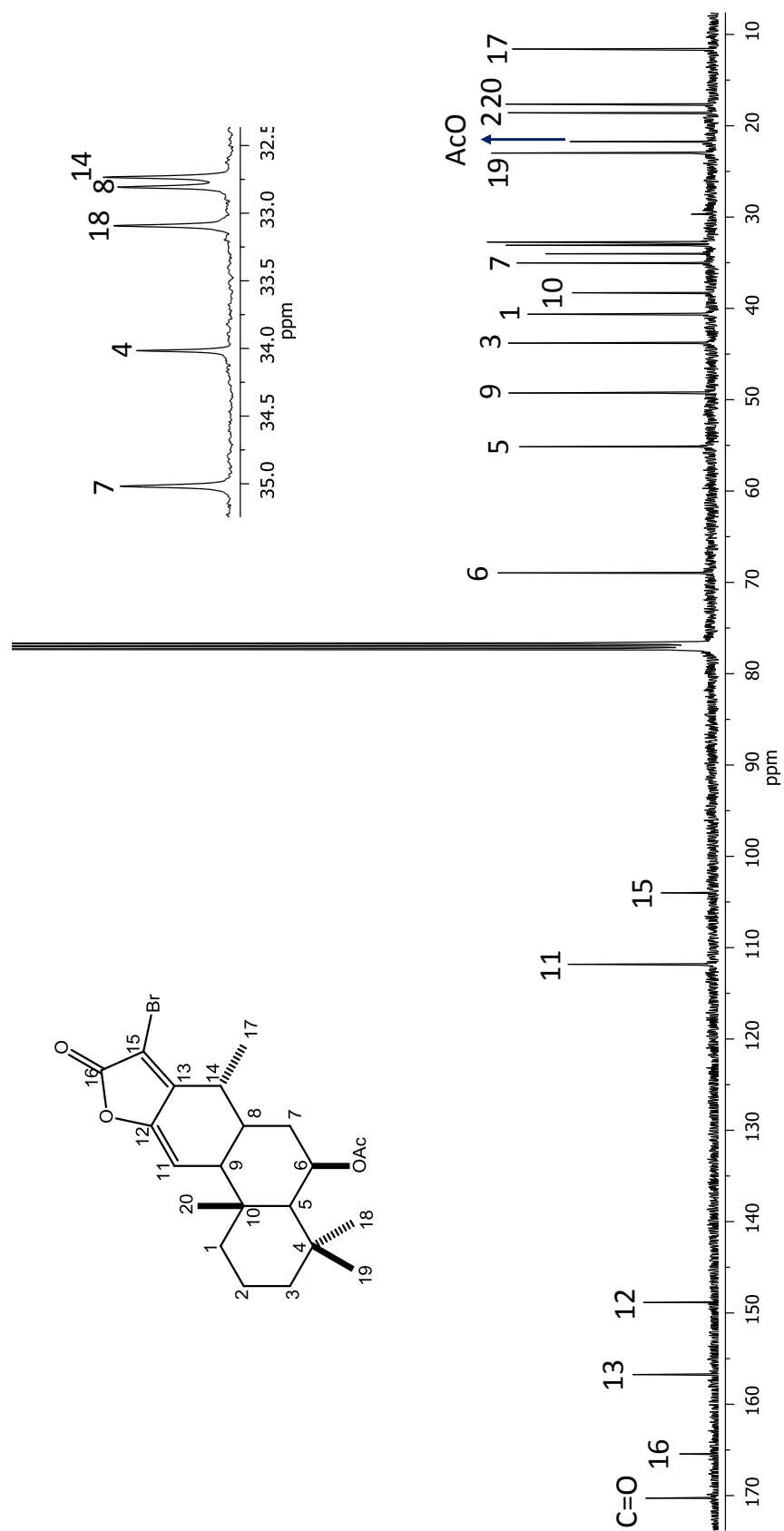


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 6 β -acetoxi-11,13-dien- γ -lactona (29).

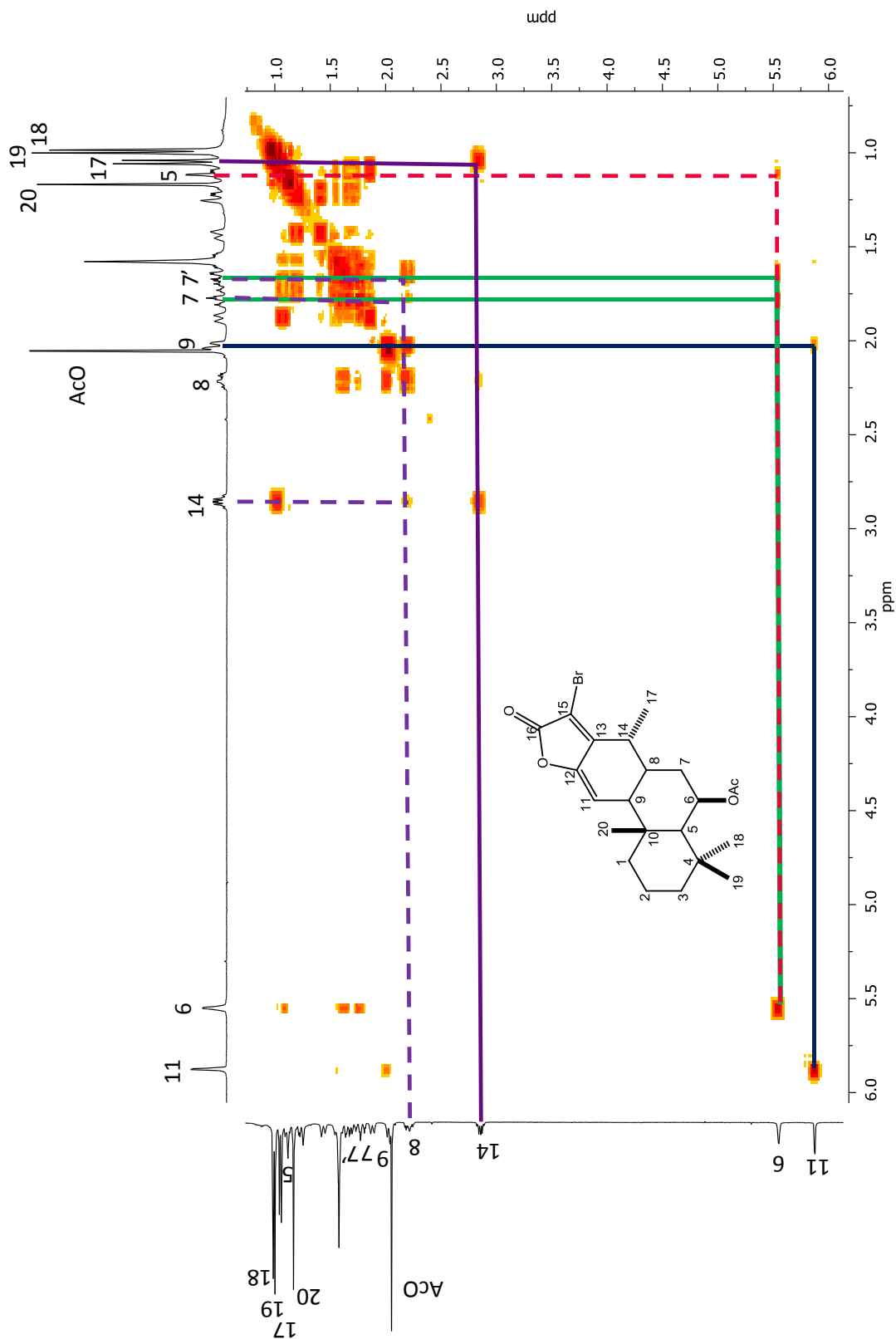


Figura 28. Espectro COSY del 6 β -acetoxi-11,13-dien- γ -lactona (29).

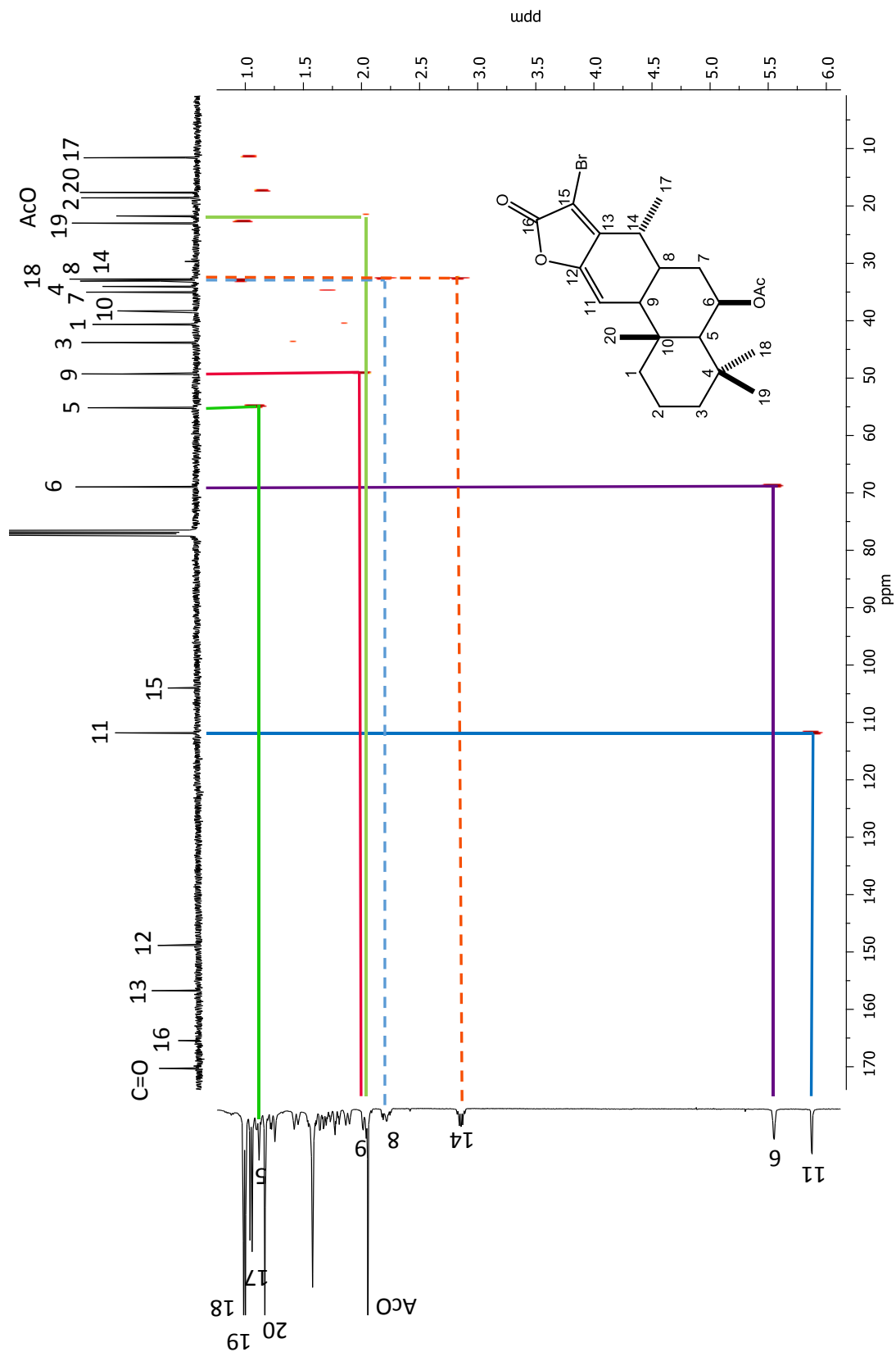


Figura 29. Espectro HETCOR del 6 β -acetoxi-11,13-dien- γ -lactona (29).

En las fracciones 55-69 eluidas con hexanos-AcOEt (9:1), se obtuvieron 32.0 mg (15.4% de rendimiento) de cristales incoloros con punto de fusión de 236-239 °C. En su espectro de RMN de ^1H (figura 30) se ubicó en 5.85 ppm una señal simple ancha de protón vinílico, asignada al hidrógeno H-11. En 5.78 ppm se observó una señal simple ancha, correspondiente al protón vinílico H-15. En 5.53 ppm se localizó la señal correspondiente al hidrógeno base de acetato H-6. En 2.84 ppm se encontró una señal múltiple, la cual se asignó al hidrógeno H-14. En 2.05 ppm se apreció la señal simple característica del metilo del acetato. En 1.17, 1.00, 0.98, se observaron tres señales simples correspondientes a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-18 y CH₃-19 respectivamente y en 1.06 ppm una doble correspondiente al metilo secundario CH₃-17. En su espectro de RMN de ^{13}C (figura 31) se observaron dos señales para carbonos de carbonilo, en 170.4 ppm se encontró la señal correspondiente al carbonilo del acetato, y en 170.2 ppm, una señal asignada al carbonilo de la lactona C-16. En 161.2, 150.2, 111.0 y 110.2 ppm se encontraron 4 señales de carbono de doble enlace, correspondientes a C-13, C-12, C-11 y C-15, respectivamente. En 69.1 ppm se ubicó la señal correspondiente al carbono C-6 base de acetato. En 55.1 ppm se apreció la señal característica del carbono metínico C-5. Entre 48.7 y 14.6 ppm se observó el resto de las señales, las cuales fueron asignadas mediante los experimentos HETCOR. Los datos reportados coincidieron con los previamente reportados por nuestro grupo de trabajo para la 6 β -acetoxicassa-11,13-dien- γ -lactona (**30**) en el tratamiento oxidativo con DDQ del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) (Talavera-Alemán, 2014).

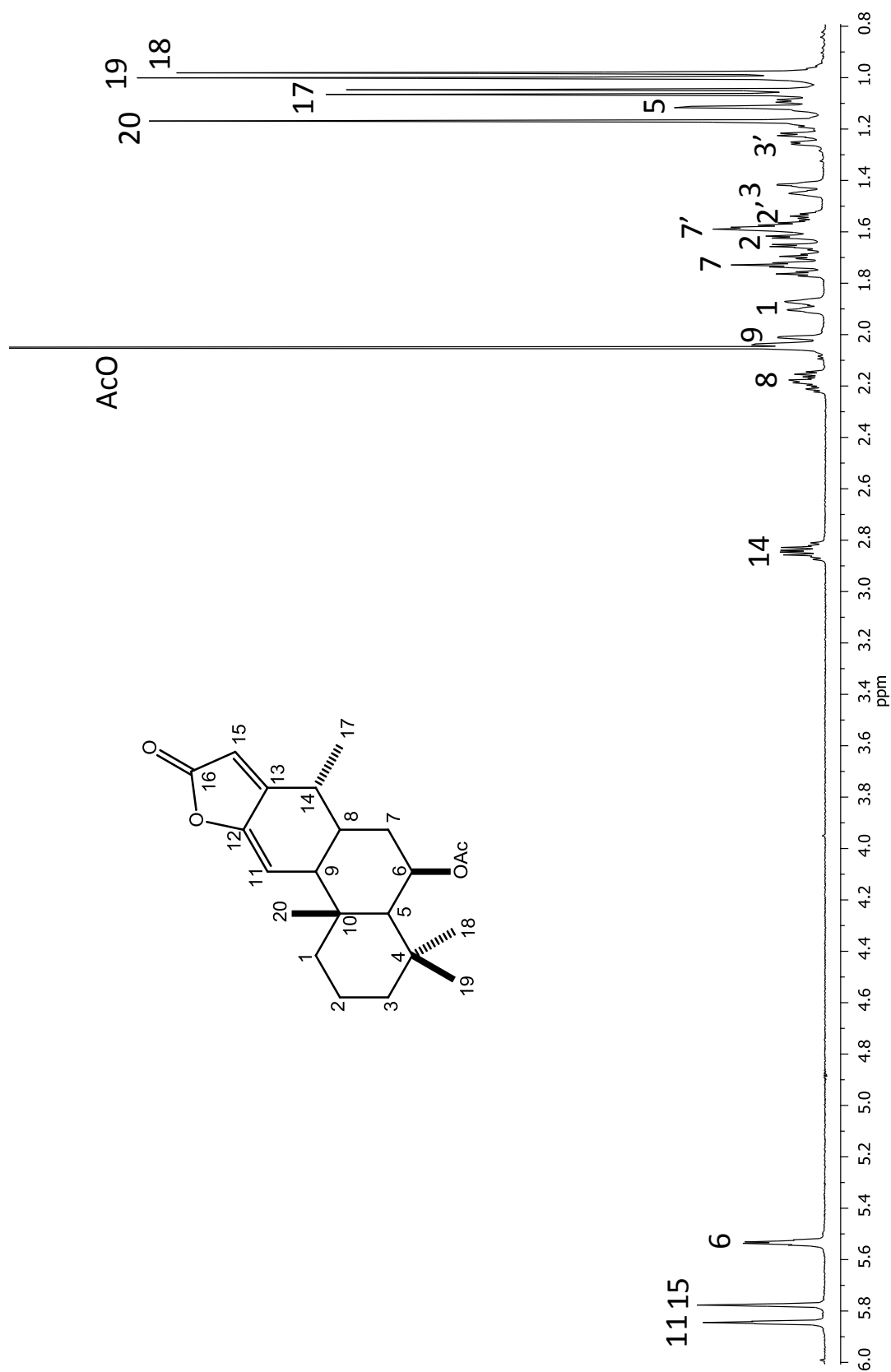


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de 6 β -acetoxicassa-11,13-dien- γ -lactona (30).

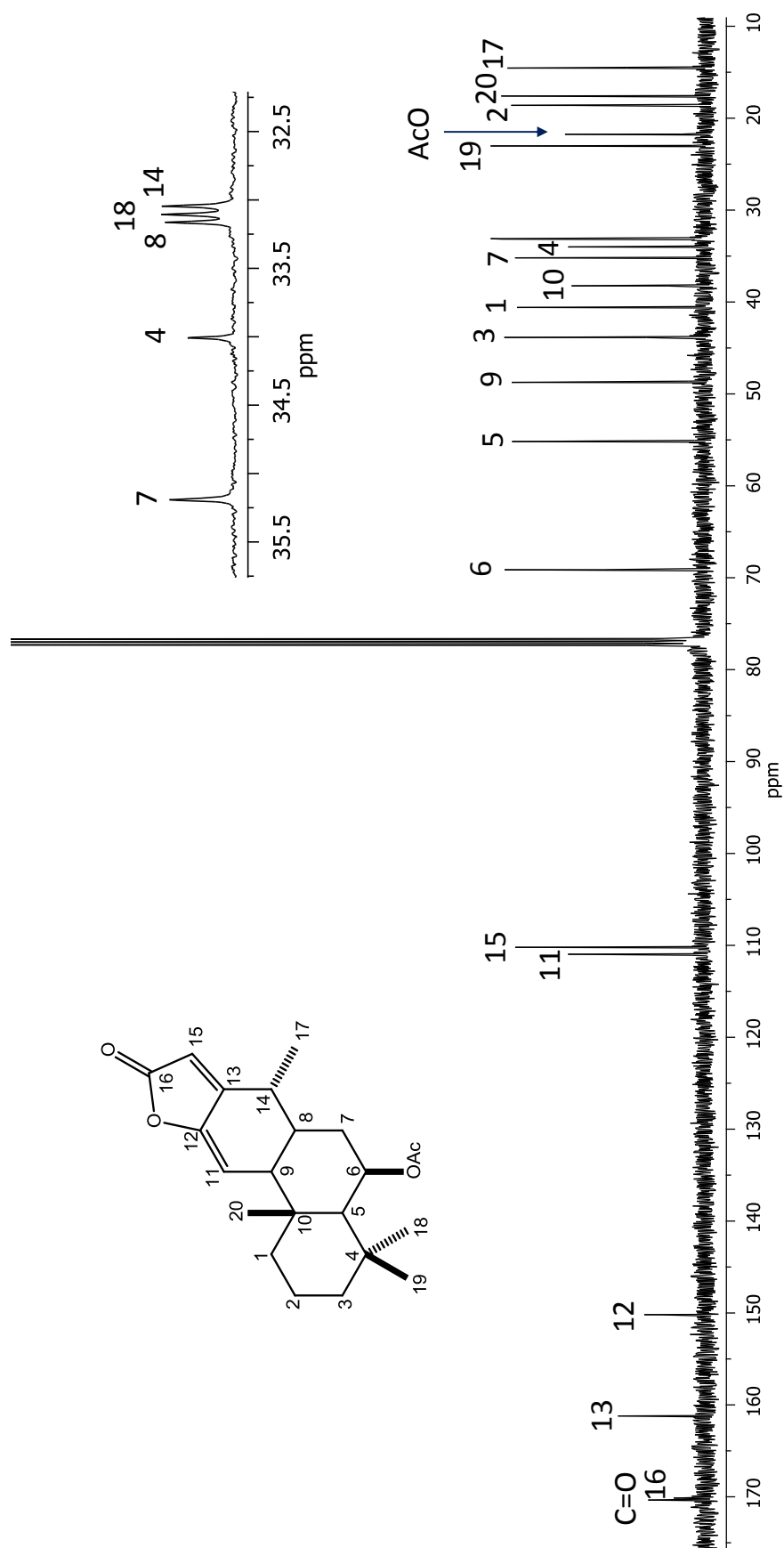
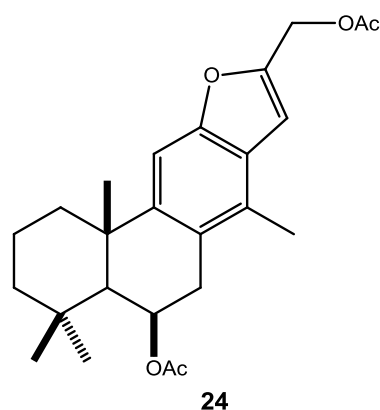
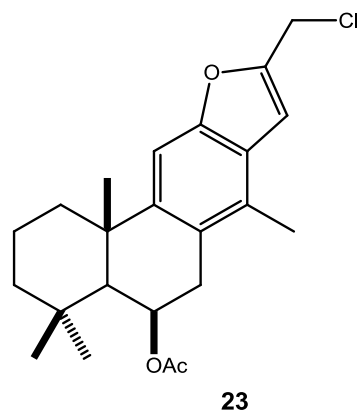


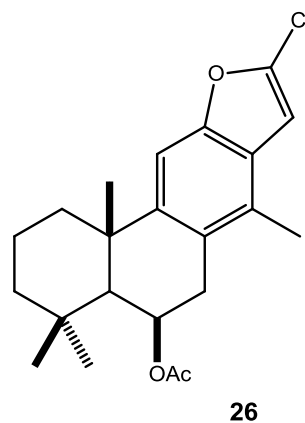
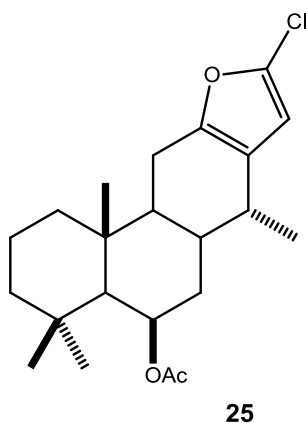
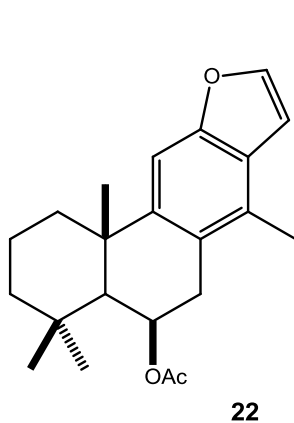
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz de 6 β -acetoxicassa-11,13-dien- γ -lactona (**30**).

CONCLUSIONES

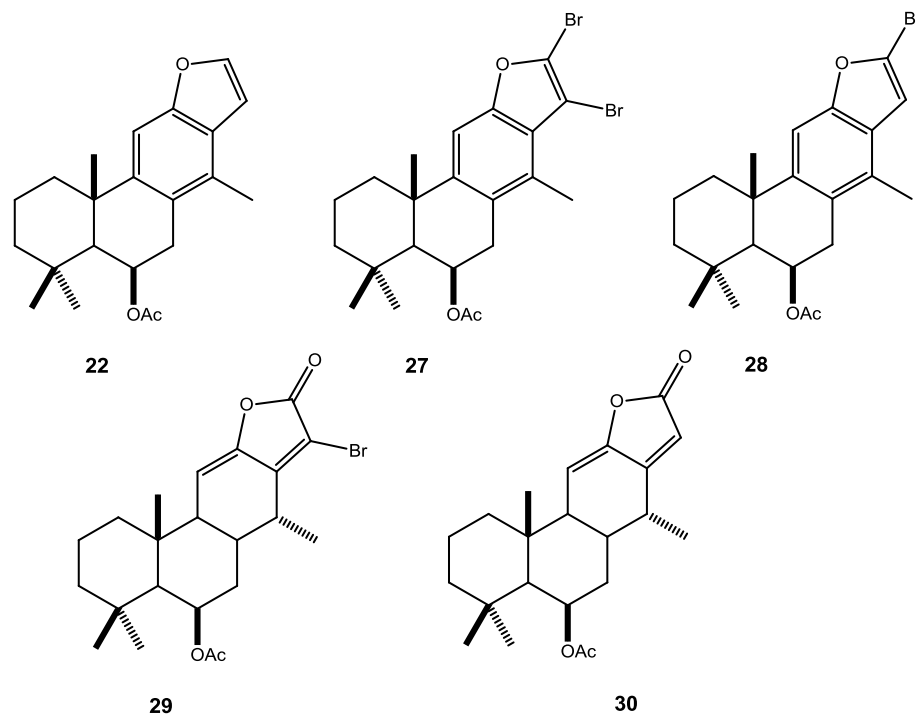
- La reacción del derivado benzofurano **22** con paraformaldehído en medio ácido, condujo a la formación de los derivados 6 β -acetoxi-16-clorometilenvouacapan-8(14),9(11)-dieno (**23**) y 6 β -acetoxi-16-metilenacetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (**24**) en una sola etapa.



- De la reacción de cloración con NCS del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) se obtuvieron los derivados **22**, **25** y **26**, en los que **22** y **26** presentan la aromatización del anillo C de la molécula.



- De la reacción del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) con Br₂ en CH₃COOH, se obtuvieron los derivados **22**, **27-30**, demostrando la tendencia que presenta la molécula a oxidarse, así como a expandir su conjugación.



Este estudio preliminar de reacciones de halogenación, demuestra la reactividad del anillo de furano para la generación de estructuras diversas y novedosas, siendo el primer estudio en el que se describe la obtención de cassanos halogenados.

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H a 400 MHz y de ^{13}C a 100 MHz, así como los diagramas bi-dimensionales de correlación $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ (HETCOR) y $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY) se midieron en un espectrómetro Varian Mercury Plus-400; en todas las determinaciones se utilizó como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y como referencia se utilizó tetrametilsilano (TMS). Los espectros fueron procesados mediante el programa MestRe Nova.

Para las separaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice Merck 230-400 mallas.

Los espectro de IR se midieron usando un espectrofotómetro marca Buck 500, las muestras se disolvieron en cloroformo y se colocaron en celdas con ventanas de cloruro de sodio.

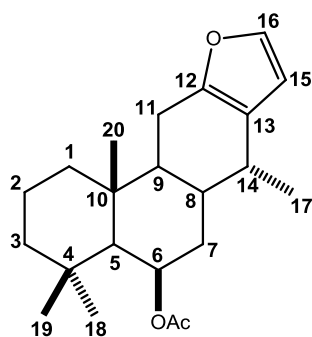
La rotación óptica se midió 589 nm, utilizando un polarímetro Perkin Elmer modelo 341 y empleando soluciones clorofórmicas filtradas.

Las mediciones de UV se llevaron a cabo usando un espectrofotómetro marca Perkin Elmer Lambda 12, empleando celdas de cuarzo de 1 cm de longitud y etanol y dioxano como disolvente.

OBTENCIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21)

Un lote de 1.0 kg de hojas de *Caesalpinia platyloba* colectadas en el mes de junio del año 2014, en los Charcos, municipio de Buena Vista Tomatlán, Michoacán. secadas a la sombra se maceraron a temperatura ambiente con CH_2Cl_2 , obteniendo 51 g de extracto que corresponde al 5.1% de rendimiento.

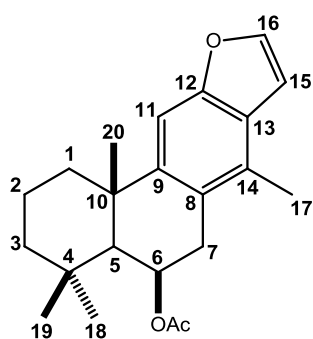
Un lote de 28.1 g de extracto de diclorometano se fraccionó mediante cromatografía en columna, utilizando una columna de vidrio de 4 cm de diámetro, como fase estacionaria gel de sílice con una altura de 11 cm y polaridad de hexanos-AcOEt (97:3) como eluente. Se obtuvieron de las fracciones 17-35, 4.6 g de una mezcla de compuestos la cual se sometió a recromatografía en columna. Se utilizó una columna de vidrio con un diámetro de 2 cm y como soporte gel de sílice con una altura de 11 cm, la cromatografía se eluyó con una mezcla de hexanos-AcOEt (49:1) obteniendo 933 mg de cristales de color amarillo claro con un punto de fusión de 114-116 °C cuyos datos de RMN coincidieron con los reportados para el **6 β -acetpoxivouacapano (21)** (Álvarez Esquivel, 2012).



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.23 (1H, da, $J = 1.9$ Hz, H-16), 6.19 (1H, da, $J = 1.9$ Hz, H-15), 5.51 (1H, sa, H-6), 2.60 (1H, m, H-14), 2.60 (1H, dd, $J = 16.9, 7.1$ Hz H-11), 2.48 (1H, dd, $J = 16.9, 10.0$ Hz H-11'), 2.03 (1H, m, H-8), 2.03 (3H, s, Ac), 1.85 (1H, dt, $J = 14.3, 3.5, 3.5$ Hz H-7), 1.73 (1H, da, $J = 12.7$ Hz, H-1), 1.63 (1H, dt, $J = 13.6, 3.2$ Hz, H-2), 1.54 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-7'), 1.48 (1H, m, H-2'), 1.41 (1H, da, $J = 13.1$ Hz, H-3), 1.20 (3H, s, CH_3 -20), 1.19 (1H, m, H-3'), 1.09 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH_3 -19), 0.99 (3H, s, CH_3 -18), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3 -17).

OBTENCIÓN DEL BENZOFURANO (22)

Un lote de 250 mg del 6 β -acetoxivouacapano (**21**) disuelto en 4 mL de CH₂Cl₂ acidificado con 0.2 mL de HCl concentrado se adicionaron a una suspensión de 412 mg de DDQ en 4 mL de CH₂Cl₂ acidificada con 0.2 mL de HCl concentrado, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó tres veces en su orden con agua, solución saturada de NaHSO₃ y agua. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente en rotavapor. De este proceso se obtuvieron 292 mg de crudo de reacción, que se impregnaron en 292 mg de gel de sílice y se sometieron a cromatografía utilizando una columna de vidrio de 1 cm de diámetro, empacada con gel de sílice a una altura de 13 cm, como fase estacionaria y una mezcla de hexanos-AcOEt (19:1), como eluente. De las fracciones 3-9 se obtuvieron 170 mg (69% de rendimiento) de una miel incolora, cuyos datos coincidieron con los reportados para el **benzofurano 22** (Talavera-Alemán, 2014).

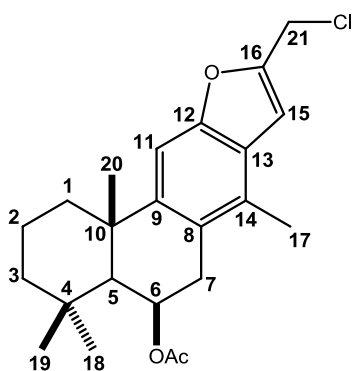


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-16), 7.40 (1H, s, H-11), 6.73 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, H-15), 5.84 (1H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz, H-6), 3.06 (1H, dd, J = 18.0, 5.4 Hz, H-7), 2.98 (1H, d, J = 18.0 Hz, H-7'), 2.34 (3H, s, H-17), 2.32 (1H, da, J = 16.8 Hz, H-1), 2.02 (3H, s, Ac), 1.88 (1H, tt, J = 13.8, 3.6 Hz, H-2), 1.65 (1H, dt, J = 13.8, 3.6 Hz, H-2'), 1.62 (3H, s, CH₃-20), 1.58 (1H, s, H-5), 1.49 (1H, m, H-1'), 1.44 (1H, m, H-3), 1.25 (1H, td, J = 13.5, 3.6 Hz, H-3'), 1.10 (3H, s, CH₃-19), 1.07 (3H, s, CH₃-18).

CLOROMETILACIÓN DEL BENZOFURANO 22

A una solución de 120 mg del benzofurano **22** en 4.5 mL de AcOEt se le adicionó 145 mg de paraformaldehído, 4 mL de CH₃COOH y 0.4 mL de HCl concentrado, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la reacción se extrajo vertiendo la mezcla sobre hielo, utilizando como fase orgánica AcOEt, se lavó tres veces con agua y tres veces con solución saturada de NaHCO₃. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtró y evaporó el solvente en rotavapor, obteniendo 111 mg de una miel incolora. El crudo de reacción se impregnó con gel de sílice y se sometió a cromatografía utilizando una columna de vidrio de 1 cm de diámetro empacada con gel de sílice a una altura de 13 cm como fase estacionaria y mezclas de hexanos-AcOEt en orden ascendente de polaridad como eluente.

En las fracciones eluídas con hexanos-AcOEt (24:1) se obtuvieron 18.0 mg (13.0% de rendimiento) de una miel incolora correspondiente al **6 β -acetoxi-16-clorometilenvouacapan-8(14),9(11)-dieno (23)**.

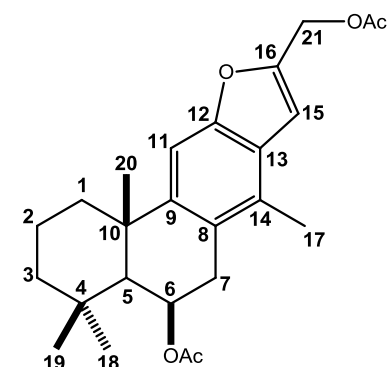


Miel incolora. UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ (log $\mathcal{E}$) nm: 209 (4.38), 259 (4.10). $[\alpha]_{589} -18.7$, $[\alpha]_{578} -19.9$, $[\alpha]_{546} -22.8$, IR ν_{max} cm⁻¹ 2931, 2865, 1725, 1680, 1620, 1586, 1465, 1442, 1416, 1383, 1365, 1260, 1170, 1141, 1034, 957, 861, 774, 733, 686, 667, 631. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (1H, s, H-11), 6.71 (1H, s, H-15),

5.83 (1H, da, $J = 5.2$ Hz, H-6), 4.69 (2H, s, CH₂-21), 3.04 (1H, dd, $J = 18.0, 5.1$ Hz, H-7), 2.96 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H-7'), 2.31 (3H, s, CH₃-17), 2.27 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, H-1), 2.01 (3H, s, Ac), 1.89 (1H, qt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-2), 1.66 (1H, dt, $J = 12.0,$

4.0 Hz, H-2'), 1.61 (3H, s, CH₃-20), 1.55 (1H, s, H-5), 1.49 (1H, m, H-1'), 1.43 (1H, dd, J = 12.0, 4.0 Hz, H-3), 1.24 (1H, m, H-3'), 1.09 (3H, s, CH₃-19), 1.07 (3H, s, CH₃-18). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.9 (CO, Ac), 154.2 (C, C-12), 151.8 (C, C-16), 147.0 (C, C-9), 128.7 (C, C-14), 126.1 (C, C-13), 124.1 (C, C-8), 105.2 (CH, C-11), 104.8 (CH, C-15), 67.5 (CH, C-6), 51.5 (CH, C-5), 43.0 (CH₂, C-3), 42.9 (CH₂, C-1), 38.5 (C, C-10), 38.0 (CH₂, C-21), 35.1 (CH₂, C-7), 34.0 (C, C-4), 33.5 (CH₃, C-18), 27.4 (CH₃, C-20), 23.1 (CH₃, C-19), 21.7 (CH₃, Ac), 19.6 (CH₂, C-2), 15.9 (CH₃, C-17). EMIE 70 eV m/z (Int. Rel.) 388 (2) [M]⁺, 353 (23), 328 (100), 313 (51), 293 (23), 246 (76), 209 (40), 55 (40).

En las fracciones eluídas con polaridad hexanos-AcOEt (9:1) se obtuvieron 14 mg de una mezcla de compuestos, en la que se observó mediante RMN de ¹H un compuesto mayoritario, esta mezcla se purificó mediante cromatografía en placa preparativa, la cual se eluyó 3 veces con polaridad hexanos-AcOEt (9:1). Se extrajo la banda de $R_F=0.4$ con AcOEt de la cual se obtuvieron 8 mg (5.5 %) de una miel transparente correspondiente al **6 β -acetoxi-16-metilenacetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (24)**.



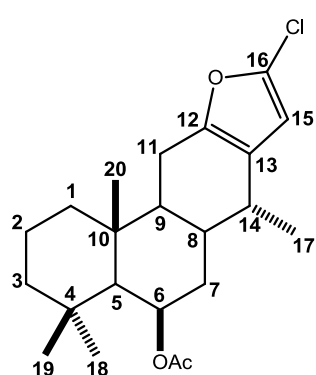
Miel incolora. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37 (1H, s, H-11), 6.73 (1H, s, H-15), 5.83 (1H, da, J = 4.0 Hz, H-6), 5.17 (2H, s, CH₂-21), 3.04 (1H, dd, J = 16.0, 4.0 Hz, H-7), 2.96 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-7'), 2.31 (3H, s, CH₃-17), 2.27 (1H, t, J = 4.0 Hz, H-1), 2.10 (3H, s, Ac), 2.01 (3H, s, Ac), 1.88 (1H, dt, J = 12.0, 4.0 Hz, H-2), 1.65 (1H, dt, J = 12.0, 4.0 Hz, H-2'), 1.60 (3H, s, CH₃-20), 1.55 (1H, s, H-5), 1.49 (1H, m, H-1'),

1.42 (1H, dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-3), 1.25 (1H, m, H-3'), 1.09 (3H, s, CH₃-19), 1.07 (3H, s, CH₃-18). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.9 (CO, Ac), 170.5 (CO, Ac), 154.1 (C, C-12), 151.2 (C, C-16), 146.8 (C, C-9), 128.7 (C, C-14), 126.0 (C, C-13), 124.0 (C, C-8), 105.5 (CH, C-11), 105.1 (CH, C-15), 67.6 (CH, C-6), 58.7 (CH₂, C-21), 51.5 (CH, C-5), 43.0 (CH₂, C-3), 43.0 (CH₂, C-1), 38.5 (C, C-10), 35.1 (CH₂, C-7), 34.0 (C, C-4), 33.5 (CH₃, C-18), 27.4 (CH₃, C-20), 23.1 (CH₃, C-19), 21.7 (CH₃, Ac), 20.8 (CH₃, Ac), 19.6 (CH₂, C-2), 15.9 (CH₃, C-17). EMIE 70 eV m/z (Int. Rel.) 412 (3) [M]⁺, 353 (34), 352 (96), 337 (62), 281 (38), 270 (100), 267 (72), 209(64), 55 (49).

REACCIÓN DE CLORACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21)

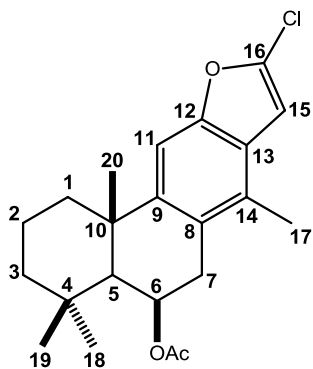
A una solución de 200 mg de 6 β -acetoxivouacapano en 4 mL de CHCl₃, se le adicionó una solución de 157 mg de N-clorosuccinimida (NCS) en 6 mL de CHCl₃. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 50 minutos a temperatura ambiente. La reacción se extrajo utilizando CH₂Cl₂, se realizaron tres lavados con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtró y evaporó el disolvente en rotavapor, obteniendo 245 mg de un sólido blanco. El crudo de reacción se impregnó en gel de sílice y se sometió a cromatografía utilizando una columna de vidrio de 1cm de diámetro empacada con gel de sílice a una altura de 13 cm como fase estacionaria y mezclas de hexanos-AcOEt (9:1) como fase móvil.

En las fracciones 21-24 se obtuvieron 4.9 mg de una miel transparente la cual mediante sus datos de RMN de ¹H se caracterizó como el **6 β -acetoxi-16-clorovouacapano (25)**.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.94 (1H, s, H-15), 5.50 (1H, sa, H-6), 2.56 (1H, m, H-14), 2.54 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, H-11), 2.44 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, H-11'), 2.03 (3H, s, Ac), 2.01 (1H, m, H-8), 1.83 (1H, dt, $J = 16.0, 4.0$ Hz H-7), 1.69 (1H, da, $J = 16.0$ Hz, H-1), 1.63 (1H, dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-2), 1.54 (1H, m, H-9), 1.51 (1H, m, H-7'), 1.48 (1H, m, H-2'), 1.32 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, H-3), 1.19 (3H, s, CH_3 -20), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.08 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH_3 -19), 0.98 (3H, s, CH_3 -18), 0.94 (3H, d, $J = 8.0$ Hz, CH_3 -17). EMIE 70 eV m/z (Int. Rel.) 378 (91) $[\text{M}]^+$, 181 (32), 164 (27), 144 (42), 141 (100).

De las fracciones 25-28 por cromatografías sucesivas se obtuvieron 3.7 mg (1.7% de rendimiento) de una miel transparente, correspondiente al **6 β -acetoxi-16-clorovouacapan-8(14),9(11)-dieno (26)**.



Miel incolora. UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) nm: 210 (4.21), 256 (3.89). $[\alpha]_{589} -23.5$, $[\alpha]_{578} -24.8$, $[\alpha]_{546} -28.1$, IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} 2927, 2848, 1724, 1547, 1462, 1443, 1414, 1381, 1366, 1251, 1034, 761, 744, 732, 691, 631. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 (1H, s, H-11), 6.53 (d, $J = 0.8$ Hz, H-15), 5.83 (1H, dt, $J = 5.2, 2.8$ Hz, H-6), 3.03 (1H, dd, $J = 18.4, 5.6$ Hz, H-7), 2.94 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H-7'), 2.27 (3H, s, H-17), 2.25 (1H, m, H-1), 2.02 (3H, s, Ac), 1.80 (1H, dt, $J = 16.0, 4.0$ Hz, H-2), 1.65 (1H, dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-2'), 1.59 (3H, s, CH_3 -20), 1.55 (1H, s, H-5), 1.49 (1H, m, H-1'), 1.41 (1H, dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-

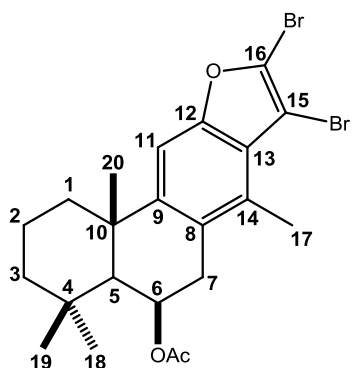
3), 1.25 (1H, m, H-3'), 1.09 (3H, s, CH₃-19), 1.07 (3H, s, CH₃-18). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.0 (CO, Ac), 153.0 (C, C-12), 146.0 (C, C-9), 140.5 (C, C-16), 127.6 (C, C-14), 126.4 (C, C-13), 124.5 (C, C-8), 104.8 (CH, C-11), 101.6 (CH, C-15), 67.5 (CH, C-6), 51.5 (CH, C-5), 43.0 (CH₂, C-3), 43.0 (CH₂, C-1), 38.4 (C, C-10), 35.1 (CH₂, C-7), 34.0 (C, C-4), 33.5 (CH₃, C-18), 27.4 (CH₃, C-20), 23.1 (CH₃, C-19), 21.7 (CH₃, Ac), 19.6 (CH₂, C-2), 15.9 (CH₃, C-17). EMIE 70 eV *m/z* (Int. Rel.) 374 (7) [M]⁺, 314 (100), 299 (62), 243 (51), 229 (92).

REACCIÓN DE BROMACIÓN DEL 6 β -ACETOXIVOUACAPANO (21)

A una solución de 200 mg de 6 β -acetoxivouacapano (**21**) en 10 mL de CH₃COOH, se le adicionó 0.2 mL de Br₂ y se mantuvo en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se extrajo vertiendo la mezcla sobre hielo, utilizando como fase orgánica CH₂Cl₂, se realizaron tres lavados con agua y tres lavados con solución saturada de NaHCO₃. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó el solvente en rotavapor, obteniendo 314 mg de una miel color café oscuro la cual en su espectro de RMN de ¹H mostró una mezcla de compuestos. El crudo de reacción se impregnó con gel de sílice y se sometió a cromatografía en columna utilizando una columna de vidrio de 1cm de diámetro, gel de sílice a una altura de 13 cm como fase estacionaria y mezclas de hexanos-AcOEt en orden ascendente de polaridad como eluyente.

En las fracciones 11-16 eluidas con hexanos-AcOEt (24:1) se obtuvieron 27.8 mg de una miel incolora la cual mediante RMN de ¹H se observó la presencia de un compuesto mayoritario, esta muestra se purificó mediante cromatografía en

capa fina, la cual se eluyó 2 veces con polaridad hexanos-AcOEt (24:1). Se extrajo la banda de $R_F = 0.58$ con AcOEt, obteniendo 8.8 mg (3% de rendimiento) de una miel incolora correspondiente al **6 β -acetoxi-15,16-dibromovouacapan-8(14), 9(11)-dieno (27)**

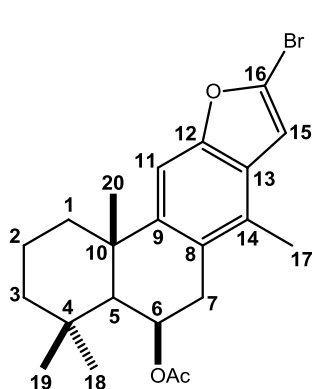


Miel incolora. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33 (1H, s, H-11), 5.84 (1H, dt, $J = 5.4, 1.5$ Hz, H-6), 3.02 (1H, dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, H-7), 2.95 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7'), 2.56 (3H, s, H-17), 2.24 (1H, m, H-1), 2.01 (3H, s, Ac), 1.88 (1H, dt, $J = 16.0, 4.0$ Hz, H-2), 1.66 (1H, dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-2'), 1.58 (3H, s, CH_3 -20), 1.52 (1H, s, H-5), 1.46 (1H, m, H-1'), 1.40 (1H, dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-3), 1.25 (1H, m, H-3'), 1.09 (3H, s, CH_3 -19), 1.07 (3H, s, CH_3 -18).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.8 (CO, Ac), 154.0 (C, C-12), 147.2 (C, C-9), 129.0 (C, C-13), 128.6 (C, C-14), 126.0 (C, C-8), 122.8 (C, C-16), 105.4 (CH, C-11), 98.5 (CH, C-15), 67.3 (CH, C-6), 51.3 (CH, C-5), 43.0 (CH_2 , C-3), 43.0 (CH_2 , C-1), 38.4 (C, C-10), 35.2 (CH_2 , C-7), 34.0 (C, C-4), 33.4 (CH_3 , C-18), 27.3 (CH_3 , C-20), 23.1 (CH_3 , C-19), 21.7 (CH_3 , Ac), 19.6 (C, C-2), 13.5 (CH_3 , C-17). EMIE 70 eV m/z (Int. Rel.) 498 (9) $[\text{M}]^+$, 438 (100), 422 (50), 355 (90), 352 (76), 165 (32), 111 (49), 69 (60).

En las fracciones 17-23 eluídas con polaridad hexanos-AcOEt (24:1) se obtuvieron 34 mg de una mezcla de compuestos, esta se purificó mediante cromatografía en capa fina eluyendo tres veces con polaridad hexanos-AcOEt

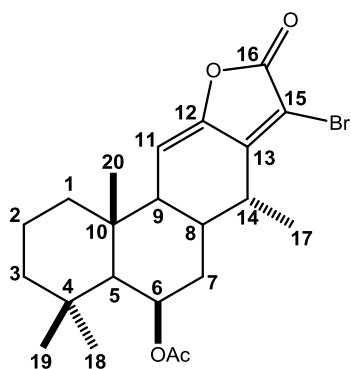
(24:1). Se extrajo con AcOEt una banda con $R_F=0.65$, de la cual se obtuvieron 9.0 mg (4% de rendimiento) del **6 β -acetoxi-16-bromovouacapan-8(14),9(11)-dieno (28)**.



Miel incolora. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33 (1H, s, H-11), 6.68 (1H, s, H-15), 5.83 (1H, dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, H-6), 3.00 (1H, dd, $J = 18.0, 5.0$ Hz, H-7), 2.95 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H-7'), 2.28 (3H, s, H-17), 2.25 (1H, m, H-1), 2.01 (3H, s, Ac), 1.88 (1H, dt, $J = 16.0, 4.0$ Hz, H-2), 1.65 (1H, dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-2'), 1.59 (3H, s, CH_3 -20), 1.54

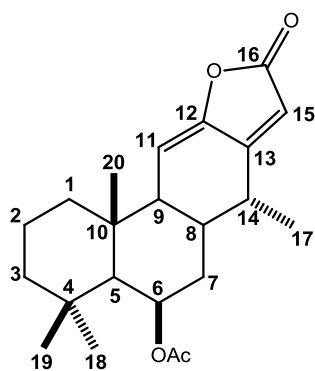
(1H, s, H-5), 1.49 (1H, m, H-1'), 1.41 (1H, dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-3), 1.25 (1H, m, H-3'), 1.09 (3H, s, CH_3 -19), 1.07 (3H, s, CH_3 -18). EMIE 70 eV m/z (Int. Rel.) 420 (7) $[\text{M}]^+$, 358 (72), 343 (44), 289 (38), 278 (64), 275 (100), 272 (65).

En las fracciones 31-40 eluídas con hexanos-AcOEt (9:1), se obtuvieron 36.0 mg de una mezcla de mieles y cristales amarillos en forma de aguja, la mezcla se sometió a purificación mediante cromatografía en capa fina eluyendo cuatro veces con polaridad hexanos-AcOEt (9:1) obteniendo 2.6 mg (1% de rendimiento) de la **6 β -acetoxi-15-bromocassa-11,13-dien- γ -lactona (29)** con $R_F=0.66$.



Miel de color rojizo. UV (Dioxano) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) nm: 286 (4.25). IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} . 2929, 2847, 1774, 1726, 1663, 1611, 1461, 1393, 1367, 1255, 1053, 1031, 977, 888, 858. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-11), 5.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-6), 2.86 (1H, qd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, H-14), 2.22 (1H, m, H-8), 2.05 (3H, s, Ac), 2.03 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-9), 1.88 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-1), 1.77 (tt, $J = 16.0, 4.0$ Hz, H-7), 1.68 (1H, m, H-2), 1.66 (1H, m, H-7'), 1.58 (1H, m, H-2'), 1.44 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-3), 1.22 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-3'), 1.17 (3H, s, CH_3 -20), 1.12 (1H, s, H-5), 1.10 (1H, m, H-1'), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3 -17), 1.00 (3H, s, CH_3 -19), 0.99 (3H, s, CH_3 -18). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3 (CO, Ac), 165.4 (CO, C-16), 156.7 (C, C-13), 148.8 (C, C-12), 111.8 (CH, C-11), 104.0 (C, C-15), 68.9 (CH, C-6), 55.1 (CH, C-5), 49.2 (CH, C-9), 43.8 (CH_2 , C-3), 40.6 (CH_2 , C-1), 38.2 (C, C-10), 35.0 (CH_2 , C-7), 34.0 (C, C-4), 33.1 (CH_3 , C-18), 32.8 (CH, C-8), 32.7 (CH, C-14), 23.0 (CH_3 , C-19), 21.7 (CH_3 , Ac), 18.6 (CH_2 , C-2), 17.6 (CH_3 , C-20), 11.6 (CH_3 , C-17). EMIE 70 eV m/z (Int. Rel.) 438 (13) $[\text{M}]^+$, 240 (100), 147 (30), 69 (16), 43 (29), 41 (15), 39 (17).

De las fracciones 55-69 eluídas con hexanos-AcOEt (9:1), se obtuvieron 32.0 mg (15.4 % de rendimiento) de la **6 β -acetoxicassa-11,13-dien- γ -lactona (30)**.



Cristales incoloros con pf = 236-239 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (1H, s, H-11), 5.78 (1H, s, H-15), 5.53 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-6), 2.84 (1H, qd, $J = 7.2, 4.5$ Hz, H-14), 2.18 (1H, m, H-8), 2.05 (3H, s, Ac), 2.03 (1H, da, $J = 11.4$ Hz, H-9), 1.89 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-1), 1.73 (tt, $J = 13.2, 3.4$ Hz, H-7), 1.65 (1H, m, H-2), 1.59 (1H, m, H-7'), 1.54 (1H, m, H-2'), 1.43 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H-3), 1.22 (1H, m, H-3'), 1.17 (3H, s, CH_3 -20), 1.12 (1H, s, H-5), 1.10 (1H, m, H-1'), 1.06 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3 -17), 1.00 (3H, s, CH_3 -18), 0.98 (3H, s, CH_3 -19).

BIBLIOGRAFÍA

Agrawal O. P. "Organic Chemistry. Reactions and Reagents". 46^a Edición. Ed. Krishna Prakashan Media (p) Ltd., **2011**.

Álvarez-Esquivel F. E. "Estereoquímica y Configuración Absoluta de Diterpenos del Género *Caesalpinia*". Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, presentada en el Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, UMSNH, **2012**.

Amirhossein A., B. Markus L. "Metabolic engineering of plant monoterpenes, sesquiterpenes and diterpenes-current status and future opportunities". *Plant Biotechnology Journal*. **2013** 11: 169-196.

Balhim Zanin J. L., de Carvalho B., Salles Martineli P., Dos Santos M. H., Lago J. H., Sartorelli P., Viegas Jr. C., Soares M. G. "The Genus *Caesalpinia* L. (Caesalpiniaceae)". *Molecules*. **2012** 17: 7887-7902.

Brahmachari G. "Bioactive Natural Products. Opportunities and Challenges in Medicinal Chemistry". 1a Edición. Ed. World Scientific, Singapore, **2011**.

Dalvi P. B., Lin S. F., Paik V., Sun C. M. "Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Dihydroquinoxalinones on Soluble Polymer Support". *ACS Combinatorial Science*. **2015** 17: 421-425.

Euzébio F. P. G., dos Santos F. J. L., Piló-Veloso D., Alcântara A. F. C., Ruiz Ana L. T. G., de Carvalho J. E., Foglio M. A., Ferreira-Alves D. L., de Fátima Â. "Synthesis, antiproliferative activity in cancer cells and theoretical studies of novel 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid Mannich base derivatives". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2010** 18: 8172-8177.

Fun H. K., Yodsaoue O., Chantrapromma S., Karalai C. "Absolute configuration of vouacapen-5 α -ol". *Acta Crystallographica*. **2010** 66: 2166-2167.

Gómez-Hurtado M. A., Álvarez-Esquivel F. E., Rodríguez-García G., Martínez-Pacheco M. M., Espinoza-Madrigal R. M., Pamatz-Bolaños T., Salvador-Hernández J. L., García-Gutiérrez H. A., Cerda-García-Rojas C. M., Joseph-Nathan P., del Río R. E. "Cassane diterpenes from *Caesalpinia platyloba*". *Phytochemistry*. **2013** 96: 397-403.

Harvey A. L. "The Continuing Value of Natural Products for Drug Discovery". *Revista de Salud Animal*. **2009** 31: 8-12.

Hu Y. L., Lu M., Ge Q., Wang P. C., Zhang S. B., Lu T. T. "An inexpensive and convenient procedure for chloromethylation of aromatic hydrocarbons by phase transfer catalysis in aqueous media". *Journal of the Chilean Chemical Society*. **2010** 55: 97-102.

Katritzky A. R., Ji Y., Fang Y., Prakash I. "Novel syntheses of 2,3-Disubstituted Benzofurans". *Journal of Organic Chemistry*. **2001** 66: 5613-5615.

Mamtora M. J., Mahetar J. G., Jadeja J. J., Manawar R. B., Shah M. K. "Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of benzofuran derivative and its metal complexes". *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. **2015** 7: 1456-1460.

Matsuno Y., Deguchi J., Hirasawa Y., Ohyama K., Toyoda H., Hirobe C., Ekasari W., Widyawaruyanti A., Zaini N. C., Morita H. "Sucutiniranes A and B, new

- cassane-type diterpenes from *Bowdichia nitida*". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2008** 18: 3774-3777.
- McChesney J. D., Venkataraman S. K., Henri J. T. "Plant natural products: Back to the future or into extinction?". *Phytochemistry*. **2007** 68: 2015-2022.
- Montejo M., Navarro A., Kearley G. J., Vázquez J., López González J. J. "Intermolecular Charge Transfer and Hydrogen Bonding in Solid Furan". *Journal of the American Chemical Society*. **2004** 126: 15087-15095.
- Navarro Moll M. C. "Los Productos Naturales en la Innovación Farmacológica". *Revista de Fitoterapia*. **2005** 5: 41-53.
- Newman D. J. "Natural Products as Leads to Potential Drugs: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery?". *Journal of Medicinal Chemistry*. **2008** 51: 2589-2599.
- Newman D. J., Cragg G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*. **2016** 79: 629-661.
- Newman D. J., Cragg G. M., Snaderb K. M. "The influence of natural products upon drug discovery". *Natural Product Reports*. **2000** 17: 215-234.
- Rajabi M., Radmannia S., Ameri M., Asghari A., Bakherad M. "Green and one-pot electrochemical synthesis of new benzofurans based on an ECC mechanism". *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism*. **2015** 40: 163-168.

- Riley A. P., Groer C. E., Young D., Ewald A. W., Kivell B. M., Prisinzano T. E. "Synthesis and κ -Opioid Receptor Activity of Furan-Substituted Salvinorin A Analogues". *Journal of Medicinal Chemistry*. **2014** 57: 10464-10475.
- Syed Khalid Y., Subhash Chandra T., Debaraj M. "Multicomponent Cascade Transformation of D-Glucal to Furan-Appended Triazole Glycoconjugates". *Journal of Organic Chemistry*. **2010** 75: 3097-3100.
- Talavera-Alemán A. "Estudio del Comportamiento Químico de Diterpenfuranos Naturales Bajo Condiciones de Transformación Oxidativa". Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, presentada en el Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, UMSNH, **2014**.
- Talavera-Alemán A., Gómez-Hurtado M. A., Rodríguez-García G., Cerda-García-Rojas C. M., Joseph-Nathan P. y del Río R.E. "Obtención de dos nuevos dinorcassanos isoméricos mediante oxidación del 6 β -acetoxivouacapano". *Revista Latinoamericana de Química*. **2016** 44: 70.
- Uchuskin M. G., Makarov A. S., Butin A. V. "Catalytic Alkylation of Furans by π -Activated Alcohols (Review)". *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2014** 50: 860-875.
- Wu J., Chen G., Xu X., Huo X., Wub S., Wub Z., Gao H. "Seven new cassane furanditerpenes from the seeds of *Caesalpinia minax*". *Fitoterapia*. **2014a** 92: 168-176.

Wu L., Luo J., Zhang Y., Wang X, Yang L., Kong L. "Cassane-type diterpenoids from the seed kernels of *Caesalpinia bonduc*". *Fitoterapia*. **2014b** 93: 201-208.

Yadav P. P., Maurya R., Sarkar J., Arora A, Kanojiya S., Sinha S., Srivastava M. N., Raghubir R. "Cassane Diterpenes from *Caesalpinia bonduc*". *Phytochemistry*. **2009** 70: 256-261.