



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Químico Farmacobiología

PREPARACIÓN DE BASES DE SCHIFF A PARTIR DE MORINA

TESIS

Que para obtener el título de Químico Farmacobiólogo

P R E S E N T A

Iván Álvarez Pérez

DIRECTORES:

DQ. Mario Armando Gómez Hurtado

MC. Lirenny Quevedo Tinoco

Morelia, Michoacán. Marzo, 2019

“Nada en la vida es para ser temido, es sólo para ser comprendido. Ahora es el momento de entender más, de modo que podamos temer menos”

Marie Curie

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a cada una de las personas que de una manera u otra han contribuido a mi persona para la culminación de mi carrera universitaria pero sobre todo y especialmente esto va dedicado a mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio a lo largo de todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido y seguirá siendo un orgullo y privilegio ser su hijo, son los mejores padres.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres **Ramiro Álvarez Ruiz** y **Martha Pérez Flores** que con su esfuerzo y dedicación me ayudaron y me dieron el apoyo suficiente para culminar mi carrera universitaria.

A mi novia **Celia Castillo Manzo** por ser uno de los pilares fundamentales en mi vida, por haberme apoyado incondicionalmente pese a la distancia y las adversidades que se presentaron, gracias por creer en mí y motivarme día con día no solo para lograr esta meta en mi vida, sino también para ser una mejor persona.

Asimismo, agradezco a mis hermanos **Omar Álvarez** y **Fabián Álvarez** que sin importar lo poco o mucho que me han acompañado en este camino siempre han estado ahí para mí.

A mis amigos de toda la vida **Erick Godoy Alcantar**, **Christian Pérez Ceja** y **Javier Castro Robledo** que gracias a su apoyo moral y su compañía contribuyeron para que yo alcanzara con éxito la meta propuesta, al igual que agradecer a mis amigos y compañeros de casa **Alonso López** y **Enrique Prado** por su amistad, convivencia y ayuda a lo largo de mi vida como estudiante universitario.

A mis amigas **Dulce Velázquez**, **Karen Vera**, **Samara Cruz** y **Jennifer Campos**, con las cuales compartí dentro y fuera de la facultad los que probablemente sean los mejores 5 años de mi vida y las cuales desde el primer día me brindaron su apoyo, cariño y compañía los cuales fueron un granito de arena muy importante para poder terminar mi carrera. Así como también les agradezco los miles de consejos de vida que me dieron a lo largo de este tiempo.

De manera especial a mis tutores de tesis, el doctor **Mario Armando Gómez Hurtado** y la maestra **Lirennny Quevedo Tinoco**, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino también a lo largo de mi estancia dentro del Instituto y por haberme otorgado conocimientos tan valiosos.

A mis compañeros de laboratorio y amigos: **Lirennny**, **Jessi**, **Héctor**, **Karen**, **Manne**, **Kari**, **Toño**, **Donaldo**, **Bulmaro**, **Diego**, **Luu**, **Itzel**, **Rebeca**, **Chava**, **Erika** y **Daniel** por recibirme de una manera tan amable en el laboratorio, por aconsejarme, resolverme dudas y brindarme una convivencia tan agradable.

De igual manera mis agradecimientos a la **Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**, a toda la **Facultad de Químico Farmacobiología** y al **Instituto de Investigaciones Químico Biológicas**, que me permitieron y me dieron las bases para poder culminar no solo con este proyecto de investigación si no también con mi carrera universitaria.

ÍNDICE

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. ANTECEDENTES.....	17
2.1. FLAVONOIDES.....	17
2.2. BASES DE SCHIFF.....	17
2.3. MORINA.....	25
3. JUSTIFICACIÓN.....	26
4. OBJETIVOS.....	27
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	27
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
5. METODOLOGÍA.....	28
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	29
6.1. MATERIA DE PARTIDA.....	29
6.2. OXIMA DE LA MORINA.....	33
6.3. SEMICARBAZONA DE LA MORINA.....	37
6.4. TIOSEMICARBAZONA DE LA MORINA.....	40
7. CONCLUSIÓN.....	43
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	44
8.1. PROCEDIMIENTOS GENERALES.....	44
8.2. PREPARACIÓN DE BASES DE SCHIFF A-C.....	44
9. BIBLIOGRAFÍA.....	46

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
B.S.	Base de Schiff
B.S.A.	Base de Schiff (A)
B.S.B.	Base de Schiff (B)
B.S.C.	Base de Schiff (C)
CoA	Coenzima A
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DMSO- _{d6}	Dimetilsulfóxido deuterado
ERO	Especies reactivas de oxígeno
Exp	Valor experimental
g	Gramos
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
P.M.	Peso molecular
p/p	Relación peso-peso
ppm	Partes por millón
Ref	Valor de referencia
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
Rto	Rendimiento
s	Señal simple
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TMS	Tetrametilsilano
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
μg	Microgramo

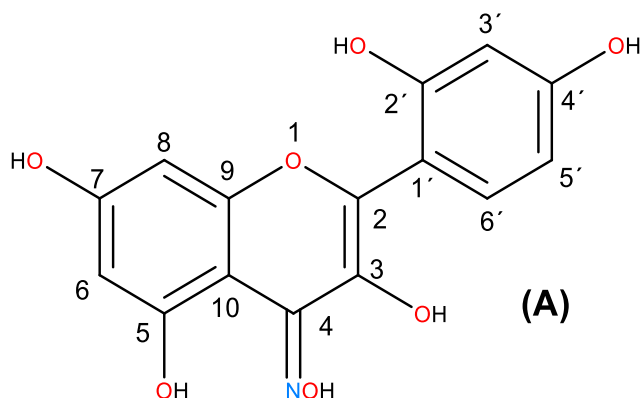
RESUMEN

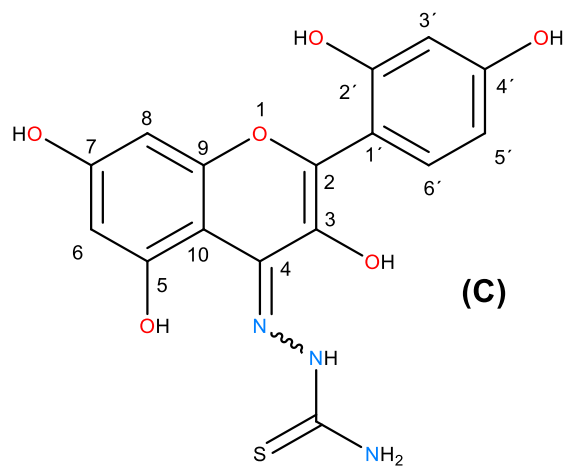
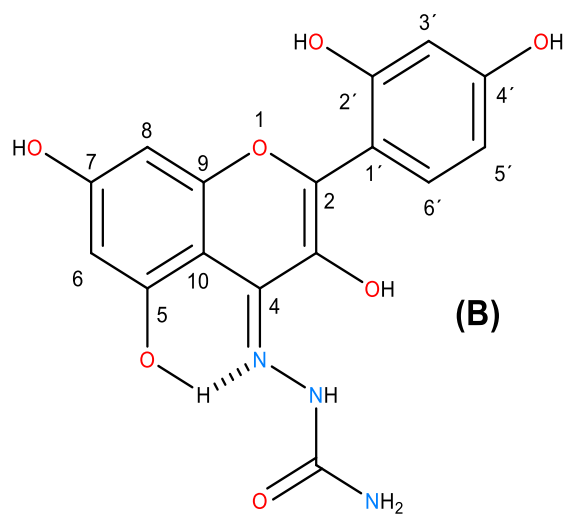
Los flavonoides son un tipo de metabolito secundario derivado de las plantas y que resultan ser de los más importantes debido a la amplia gama de actividades biológicas que presentan, y a que su distribución es variada entre diferentes alimentos como: frutas, verduras, chocolate amargo, vino, té negro, cerveza, café y muchas otras más. Actualmente, se conocen alrededor de 8,000 compuestos diferentes.

El morin o también conocido como morina es un compuesto químico miembro de los flavonoides y el cual pertenece a la subclase de los flavonoles los cuales son poderosos para proteger al cuerpo humano contra las especies reactivas de oxígeno (ERO) debido a su actuación como antioxidantes y a que exhiben múltiples efectos beneficiosos.

A partir de estos compuestos se puede lograr la preparación de bases de Schiff. En estudios químicos previos algunas bases de Schiff han demostrado ser moléculas interesantes para el área química y farmacológica, esto debido al amplio espectro de actividades biológicas que presentan incluyendo antifúngicas, antibacteriales, antimaláricas, antiproliferativas, antiinflamatorias, antivirales y propiedades antipiréticas.

En el presente trabajo se describe la preparación de las bases de Schiff **A-C**, a partir de morina, los cuales fueron caracterizados por sus datos físicos y por resonancia magnética nuclear.





Palabras clave: Flavonoides, morina, flavonoles, especies reactivas de oxígeno, bases de Schiff.

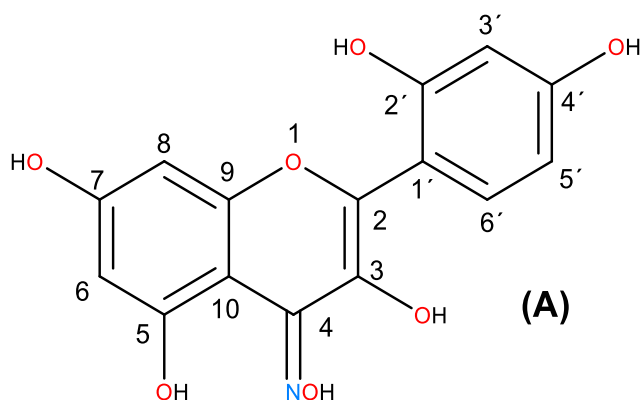
ABSTRACT

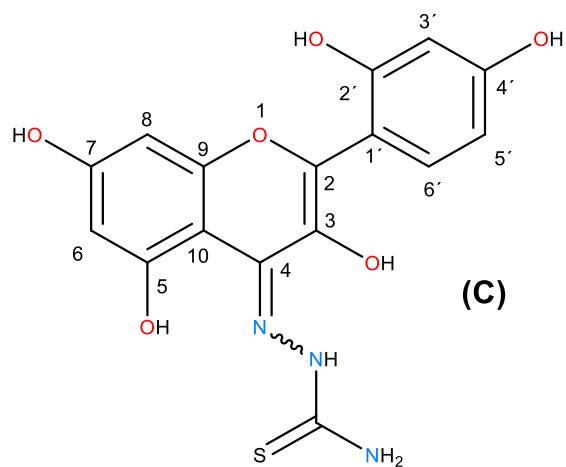
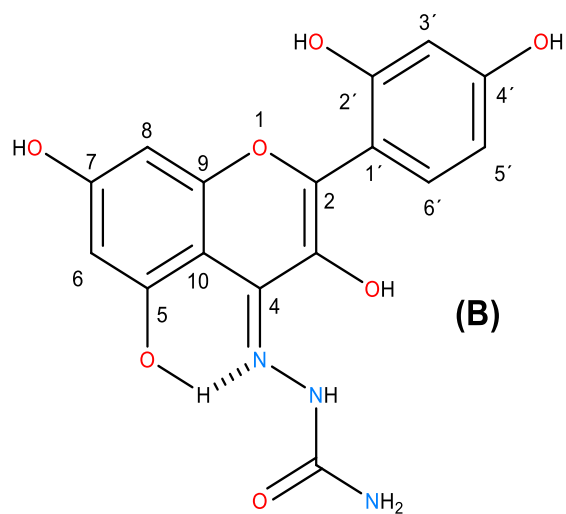
Flavonoids are a type of secondary metabolites found in terrestrial plants, and its scientific importance is related with a broad range of biological activities, as well as its wide distribution in nature; furthermore, more than 8,000 different compounds are found in several foods, including fruits, vegetables, dark chocolate, wine, black tea, beer, coffee, among others.

Morin is a chemical compound from the above mentioned family; and according to its functionalization at C ring, as a flavonol, these compounds are considered, a powerful bioactive subclass of flavonoids, capable to protect the human body against the reactive oxygen species (ROS) due to its antioxidant activity.

From these phenolic compounds, preparation of Schiff bases is possible. Such derivatizations provide interesting molecules with potential chemical and pharmacological applications, including antifungal, antibacterial, antimalarial, antiproliferative, anti-inflammatory, antiviral and antipyretic properties.

The present work describes the chemical preparation of **A-C** from morin, whose structural characterization was achieved by its physic and nuclear magnetic resonance data.





Keywords: Flavonoids, morin, flavonols, reactive oxygen species, Schiff bases.

1. INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional, también denominada medicina alternativa o complementaria ha retomado un papel importante en la actualidad por su contribución en el cuidado de la salud de las personas, sobre todo como proveedores de atención primaria de salud al nivel de la comunidad (Organización Mundial de la Salud, 2015). Este retorno ha sido propiciado por el descubrimiento de los efectos dañinos y adversos en fármacos sintéticos, por el regreso a lo natural y por el desarrollo de nuevas formas de preparación y administración de los medicamentos Fitoterapéuticos (Castro, 2006).

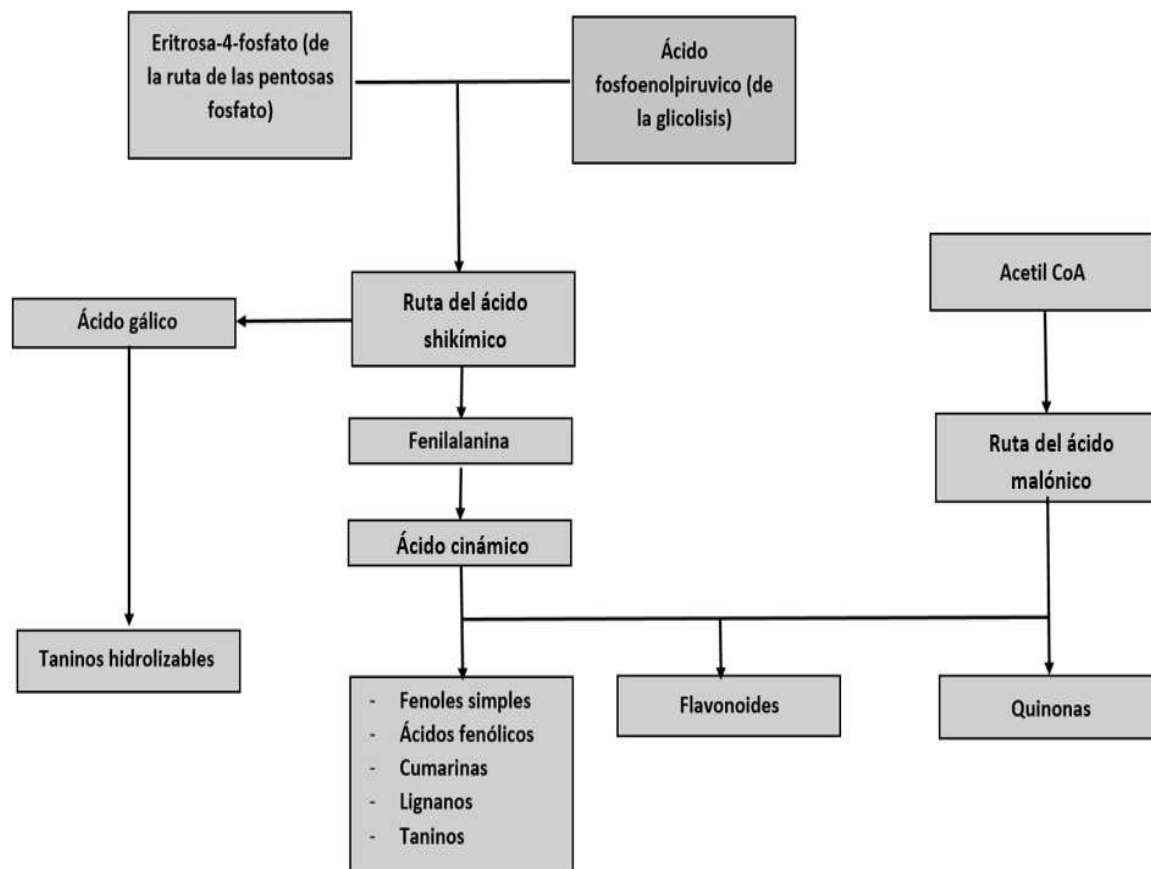
Al tratar la temática de la medicina tradicional es inevitable no mencionar a las plantas que serían uno de los protagonistas dentro de la química orgánica y específicamente dentro del área de productos naturales, y de las que se obtienen los metabolitos secundarios, los cuales se distribuyen diferencialmente entre grupos taxonómicos, presentan propiedades biológicas y se caracterizan por sus diferentes usos y aplicaciones como medicamentos, insecticidas, herbicidas, perfumes o colorantes, entre otros. Estos compuestos difieren de los metabolitos primarios en que algunos grupos se encuentran restringidos al reino vegetal, lo que significa que no todos los metabolitos secundarios se encuentran en todos los grupos de plantas. Se sintetizan en pequeñas cantidades, y dentro del metabolismo de la planta, se conoce que algunos funcionan como: atrayentes o repelentes de animales, pigmentos que proporcionan color a flores y frutos, al igual que intervienen en mecanismos de defensa y reproducción.

Estos metabolitos secundarios se pueden clasificar en cuatro clases principales: terpenos, compuestos fenólicos, glicósidos y alcaloides. Los compuestos fenólicos son sustancias que contienen al grupo fenol, el cual es un anillo aromático con un grupo hidroxilo. Desde el punto de vista de la estructura química, son un grupo que presentan gran diversidad integrando moléculas sencillas como ácidos fenólicos, moléculas complejas como los polímeros taninos y lignina; e incluso se incluyen algunos pigmentos involucrados en la interacción planta-herbívoro (Tabla 1.1) (Ávalos y Pérez, 2009).

Tabla 1.1. Clasificación de compuestos fenólicos según su grado de complejidad.

Clasificación de los compuestos fenólicos según su grado de complejidad
C ₆ Fenoles simples
C ₆ -C ₁ Ácidos benzoicos y relacionados
C ₆ -C ₂ Acetofenonas, ácidos fenilacéticos
C ₆ -C ₃ Fenilpropanoides y relacionados
C ₆ -C ₃ Cumarinas y relacionados
C ₆ -C ₃ -C ₆ Flavonoides y derivados
C ₆ -C ₁ -C ₆ Benzofenonas y estilbenos
C ₆ -C ₂ -C ₆ Xantonas
(C ₆ – C ₃) _n Lignanós, ligninas

Los compuestos fenólicos pueden sintetizarse a través de dos rutas básicas (Esquema 1.1) las cuales son: la ruta del ácido shikímico la cual es la responsable de la biosíntesis de la mayoría de los compuestos fenólicos en plantas y que se lleva a cabo a partir de eritrosa-4-fosfato y ácido fosfoenolpirúvico hasta llegar al corismato precursor común para los tres aminoácidos aromáticos (fenilalanina, triptófano y tirosina) y la ruta del ácido malónico que es fuente importante para la biosíntesis de fenoles en hongos y bacterias, pero poco usada en plantas (Ávalos y Pérez, 2009).



Esquema 1.1. Rutas de biosíntesis de metabolitos fenólicos (Modificado de Ávalos y Pérez, 2009).

De estos compuestos fenólicos el grupo de los flavonoides sin duda alguna es uno de los más importantes debido a la amplia gama de actividades biológicas que proporcionan (antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas, antimicrobianas, antitumorales, antiasmáticas e inhibidoras de enzimas), a su amplia distribución entre las frutas y los vegetales, así como en semillas, en el té negro, el café, la cocoa, la cerveza y el vino; y también al hecho de que existen más de 8,000 diferentes tipos de estos compuestos (Ávalos y Pérez, 2009). Su esqueleto carbonado contiene 15 carbonos ordenados en dos anillos aromáticos y ligados por un puente de tres carbonos (Figura 1.1). Una de las clasificaciones más usadas para estos compuestos considera el grado de oxidación del puente de tres carbonos, siendo las principales antocianidinas, flavanos, flavonas, flavonoles, catequinas e isoflavonas (Tabla 1.2) (Escamilla *et al.*, 2009).

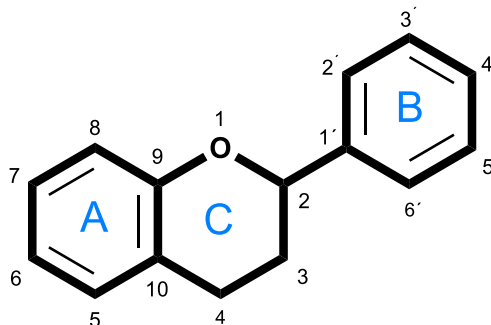
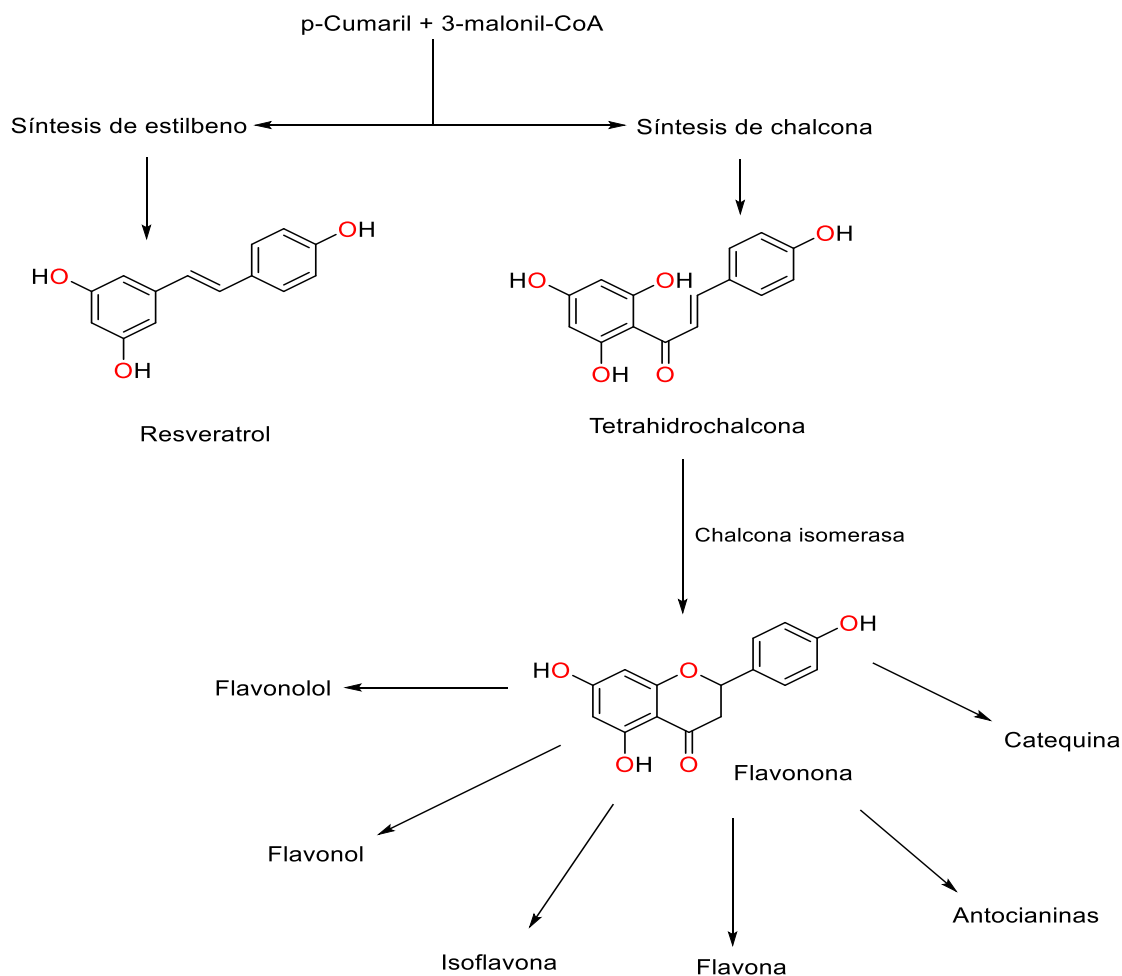


Figura 1.1. Estructura química de flavonoide con numeración y especificación de cada heterociclo.

La biosíntesis de los flavonoides comienza con la condensación de 3 moléculas de malonil-CoA y una molécula de *p*-cumaril-CoA. Esta reacción está catalizada por la chalcona sintasa y da lugar a la tetrahydrochalcona, la cual, a través de la chalcona isomerasa se transforma en una flavonona, que es la precursora de los flavonoles, isoflavonas, flavonas y antocianinas (Esquema 1.2) (Ávalos y Pérez, 2009).

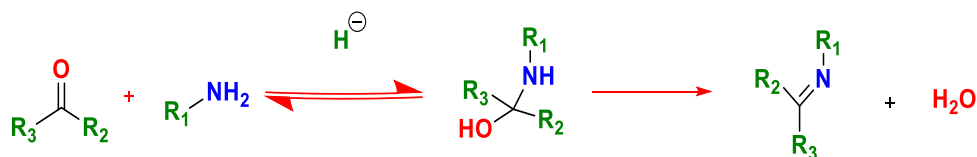
Tabla 1.2. Ejemplo de los principales grupos de compuestos fenólicos (Modificado de Escamilla *et al.*, 2009).

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	EJEMPLO	ESTRUCTURA
ANTOCIANIDINAS	Tiene un grupo -OH unido en posición 3, pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C.	Antocianidina	
FLAVANOS	Con un grupo -OH en posición 3 del anillo C.	Catequina	
FLAVONAS	Poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.	Diosmetina	
FLAVONOLES	Grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C.	Quercetina	



Esquema 1.2. Biosíntesis de flavonoides.

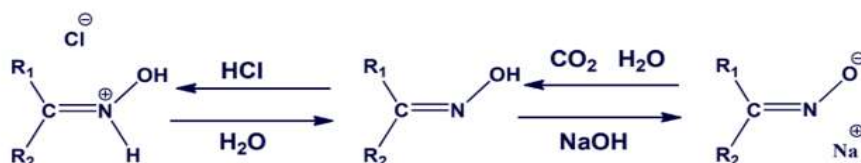
Debido a que algunos flavonoides presentan en su estructura un grupo carbonilo, se pueden preparar bases de Schiff, las cuales son conocidas como azometinas o iminas, son compuestos representados por la fórmula molecular general $R_3R_2C=N-R_1$. El sustituyente R_1 unido al nitrógeno imínico puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o algunos metales (por lo general Si, Al, B, Sn). El método más común para la preparación de iminas es a partir de reacciones de condensación entre aldehídos o cetonas con compuestos que presentan un grupo $-NH_2$, tales como aminas primarias (RNH_2), hidroxilaminas (NH_2OH), hidracinas (NH_2NH_2) y semicarbazidas ($NH_2NHCONH_2$) y en las cuales ocurre la eliminación de una molécula de agua (Esquema 1.3) (Layer, 1963).



Esquema 1.3. Reacción de condensación para la formación de bases de Schiff.

Las bases de Schiff son uno de los compuestos orgánicos más ampliamente utilizados. Son usados como pigmentos, tintes, catalizadores, intermediarios en síntesis orgánicas, y como estabilizadores de polímeros. También ha sido demostrado que las bases de Schiff presentan un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo antifúngicas, antibacteriales, antimaláricas, antiproliferativas, antiinflamatorias, antivirales y propiedades antipiréticas. Se ha especificado que el grupo imina presente en este tipo de compuestos es crítico para sus actividades biológicas (da Silva *et al.*, 2011).

Estructuralmente, una base de Schiff es un análogo de nitrógeno proveniente de un aldehído o cetona en el cual su enlace carbonilo (C=O) fue remplazado por un doble enlace (C=N) (Cleiton *et al.*, 2011). De esta forma las oximas son consideradas bases de Schiff, donde R' es igual a -OH, lo que resulta en la fórmula general RR'C=N-OH (Araujo y Gonsalves, 2015). Cuando resultan de la condensación de la hidroxilamina con un aldehído, se llaman aldoximas, o con una cetona, denominándose cetoximas. El termino oxima data del siglo XIX, posiblemente de la contracción de las palabras oxígeno e imina. Estos son compuestos anfóteros, lo que significa que como álcalis forman sales con ácidos minerales concentrados; y como ácidos muy débiles se disuelven en álcalis acuosos, precipitándolas el dióxido de carbono (Esquema 1.4) (López, 2013).



Esquema 1.4. Síntesis de oximas.

Las oximas son de gran importancia farmacéutica debido a que son uno de los principales tratamientos utilizados en cuadros clínicos por intoxicación con organofosforados, y aunque su uso es muy controvertido en la literatura, de tal

manera que algunos estudios apoyan su uso y otros lo descalifican, se presume que estos compuestos son capaces de reducir los efectos colinérgicos, tanto nicotínicos como los muscarínicos (Bohórquez *et al.*, 2012).

En el presente trabajo se realizó el estudio químico para evaluar la reactividad en la formación de bases de Schiff, a partir de un flavonoide denominado morina, el cual se puede aislar a partir de plantas como la *Maclura pomífera*, *Maclura tinctoria* y de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba común).

2. ANTECEDENTES

2.1. FLAVONOIDES

Los flavonoides descubiertos en 1930 por el bioquímico húngaro Szent-Gyorgy ganador del premio nobel de psicología y medicina en 1937, en un principio fueron considerados sustancias sin acción beneficiosa para la salud humana y denominados como vitamina P y vitamina C2, lo cual nunca pudo ser confirmado y ambas denominaciones se abandonaron alrededor de 1950. Más adelante con el progreso de la ciencia se demostraron múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres (Fuentes y Granda, 1988).

Se conocen alrededor de 8000 flavonoides aislados de diferentes tipos de fuentes naturales. Estas clases de metabolitos secundarios no solo son importantes para la participación en los mecanismos de defensa de las plantas, sino que también son muy importantes para los beneficios biológicos de la salud humana. Los flavonoles, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas y chalconas son las clases más comunes de flavonoides, las cuales representaban aproximadamente el 80% de los flavonoides totales identificados, hasta la primera década del siglo XXI (Brescia, 2009).

2.2. Bases de Schiff

Los compuestos nitrogenados constituyen un grupo variado e importante de moléculas orgánicas que poseen propiedades de interés en las diferentes ramas de la química (da Silva *et al.*, 2011). Dentro de esta clasificación se encuentran los compuestos imínicos o también conocidos como bases de Schiff, las cuales fueron descubiertas por el químico alemán Hugo Schiff en el año de 1864 al reportar un

producto de condensación entre compuestos carbonílicos y aminas primarias (Schiff, 1864). Estas moléculas han demostrado propiedades interesantes con una plétora de aplicaciones biológicas de interés.

Actividad antimalárica

La malaria es una enfermedad descuidada que sigue causando graves problemas de salud a la población. Cada año aproximadamente 500 millones de personas son afectadas por esta enfermedad, de los cuales 1-3 millones mueren y el 90 por ciento de estos son niños, hablando específicamente del área del sub-Sahara en África. La malaria actualmente se puede encontrar en más de 100 países a lo largo de África, Latino América, Asia y Oceanía. Esta enfermedad es principalmente causada por especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*) siendo el mosquito del género *Anopheles* un vector de dicha enfermedad.

La búsqueda de nuevas drogas, vacunas o insecticidas para prevenir esta enfermedad es claramente una prioridad. Las bases de Schiff han demostrado ser una porción estratégica para la elaboración de agentes antimalaricos. Ancistrocladidina (**1**) (Figura 2.2.1) es un metabolito secundario producido por plantas de las familias *Ancistrocladaceae* y *Dioncophyllaceae* que presentan un grupo imino en su estructura, se ha demostrado que este compuesto es eficaz contra *P. falciparum*, la concentración mínima inhibitoria varía entre 0.3 y 1.9 µg/mL.

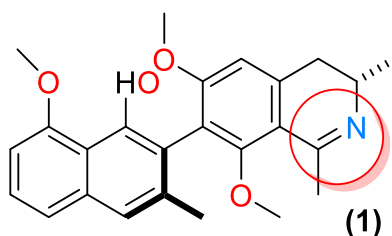


Figura 2.2.1. Estructura química de ancistrocladidina (**1**) (Actividad antimalarica).

Actividad antibacterial

El incremento de la mortalidad debido a enfermedades infecciosas está relacionado directamente a bacterias que están desarrollando resistencia a los antibióticos, así como a la escasez de tratamientos efectivos que ataquen directamente el problema. El desarrollo de nuevos agentes antibacteriales con un mecanismo de acción

eficiente es definitivamente una urgencia en el área médica. Las bases de Schiff presentan un panorama prometedor como nuevos agentes antibacteriales, por ejemplo la N-(salicilidena)-2-hydroxianilina (**2**) (Figura 2.2.2) es muy efectiva contra *M. tuberculosis* H37Rv.

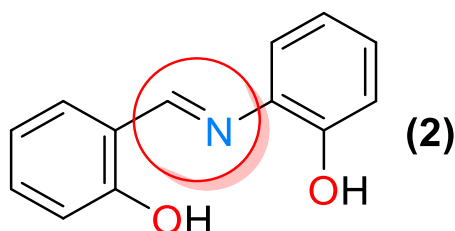


Figura 2.2.2. Estructura química de N-(Salicilidena)-2-hydroxianilina (**2**) (Actividad antibacterial y antifúngica).

En un estudio elaborado por Pandeya y colaboradores se estudió la actividad antibacterial de bases de Schiff derivadas de la isatina un derivado del indol obtenido a partir de plantas como *Isatis tinctoria*, *Calanthe discolor* y *Couroupita* sobre 28 especies de bacterias de interés clínico. Estos autores argumentaron que la base de Schiff (**13**) derivada de la isatina (Figura 2.2.3) se encuentran entre uno de los compuestos más potentes y efectivos de su clase contra el tipo de bacterias estudiadas (*E. coli*, *V. cholerae*, *E. faecalis*, *P. shigelloides*) siendo notablemente superior al sulfametoxazol (droga de referencia).

En 2005, Panneerselvam *et al.*, describió la síntesis y la actividad antibacterial *in vitro* de bases de Schiff derivadas del morfolino (**16-18**) (Figura 2.2.3) y a las cuales las bacterias *S. aureus*, *M. luteus*, *S. epidermidis*, *B. cereus* y *E. coli* resultaron ser sensibles.

Las bases de Schiff (**22-27**) (Figura 2.2.4) derivadas de la Madurahidroxilactona metabolito secundario producido por la planta *Actinomadura rubra* demostraron inhibición *in vitro* contra *B. subtilis*, *M. flavus*, *S. lutea* y *S. aureus*.

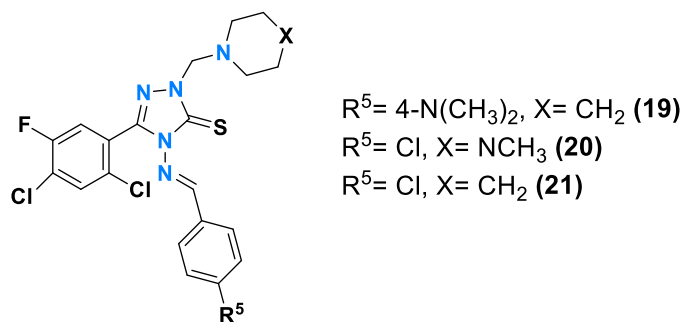
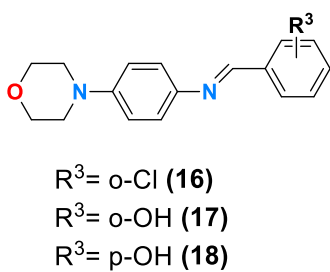
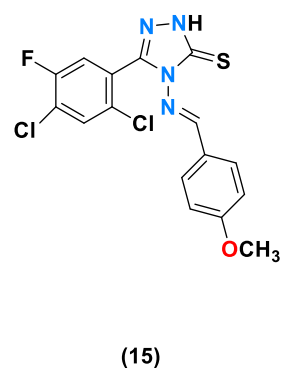
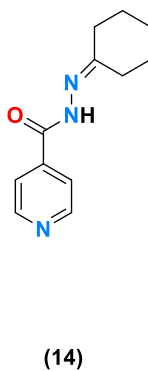
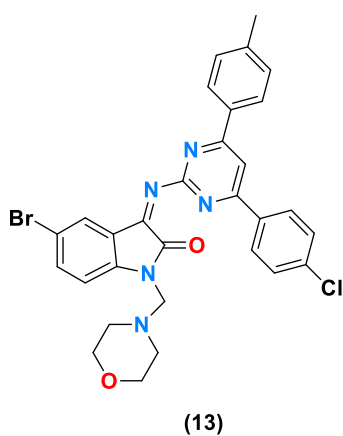
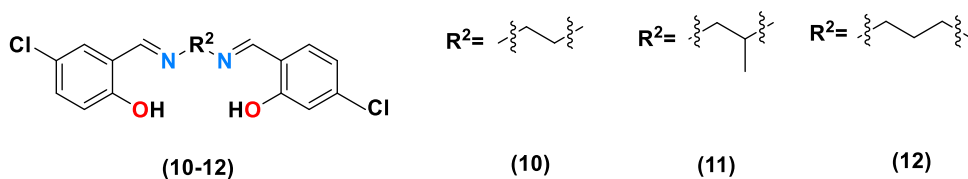
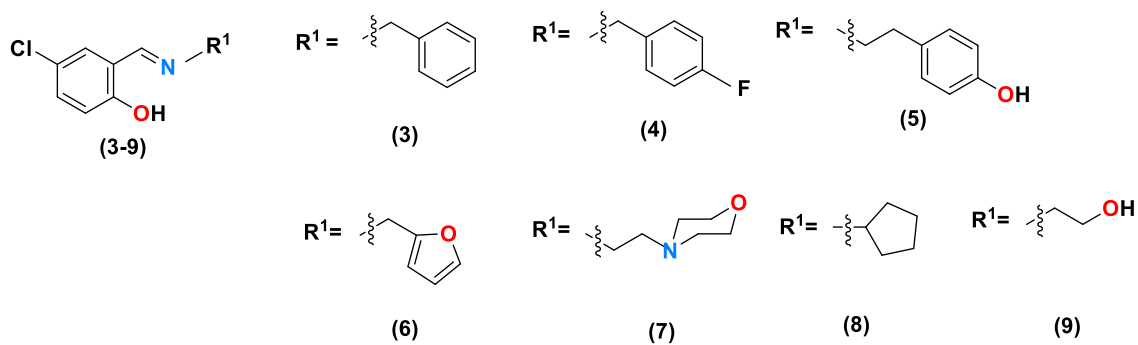


Figura 2.2.3. Estructuras químicas de bases de Schiff de origen sintético con actividades antibacteriales (3-21).

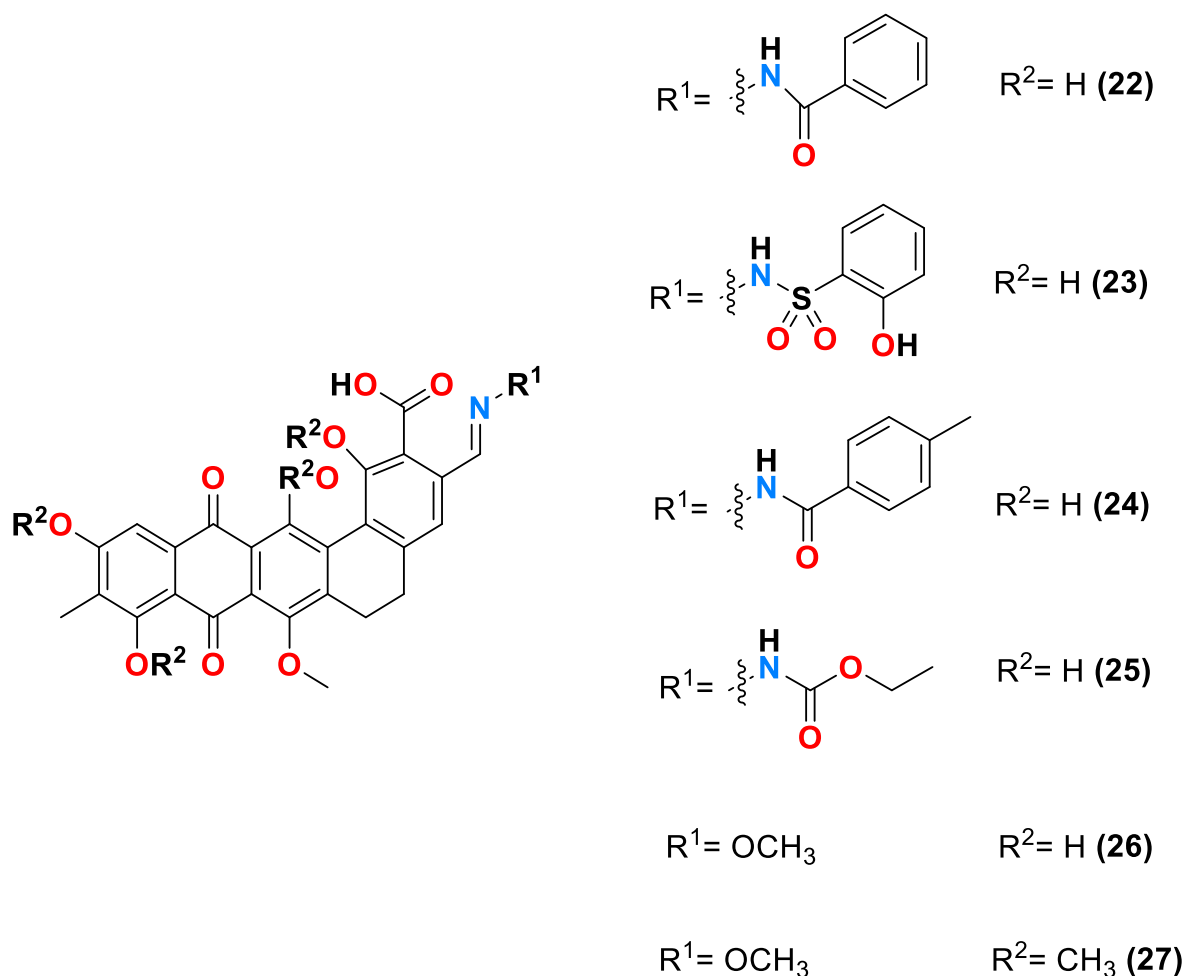


Figura 2.2.4. Estructuras químicas de bases de Schiff derivadas de productos naturales de plantas con actividades antibacteriales (22-27).

Actividad antifúngica

Aunque la mayor parte del tiempo las infecciones causadas por hongos resultan ser inofensivas, hay ocasiones en las que se puede llegar a desarrollar una infección fúngica grave, por lo que en la actualidad y gracias al avance de la tecnología ayudada de otras ramas de la ciencia, la investigación y el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos ha sido posible. En el desarrollo y preparación de estos nuevos agentes antifúngicos cabe mencionar la destacada actuación de las bases de Schiff, las cuales han demostrado ser efectivas contra los hongos (32-50) (Figura 2.2.7), como la N-(Salicilidena)-2-hydroxianilina (2) (Figura 2.2.2) la cual inhibe el crecimiento de hongos como *A. brassicae* y *A. brassicicola*, las bases de Schiff

derivadas de la nistatina y el piperonilo son efectivas contra el crecimiento de *C. albicans* (**30-31**) (Figura 2.2.6) y las bases de Schiff derivadas del chitosan (**28-29**) (Figura 2.2.5) inhiben el crecimiento de los hongos *B. cinérea* y *C. lagenarium*.

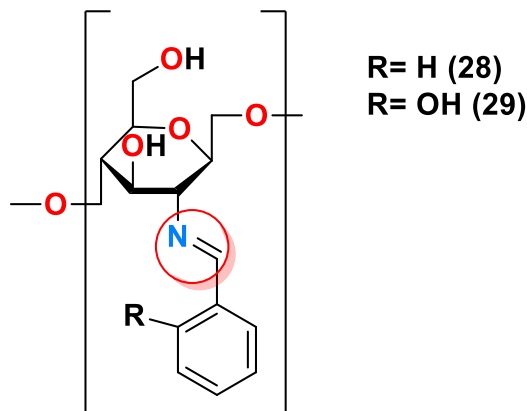


Figura 2.2.5. Bases de Schiff derivadas del chitosan (**28-29**) (compuesto derivado de productos naturales) con actividad antifúngica.

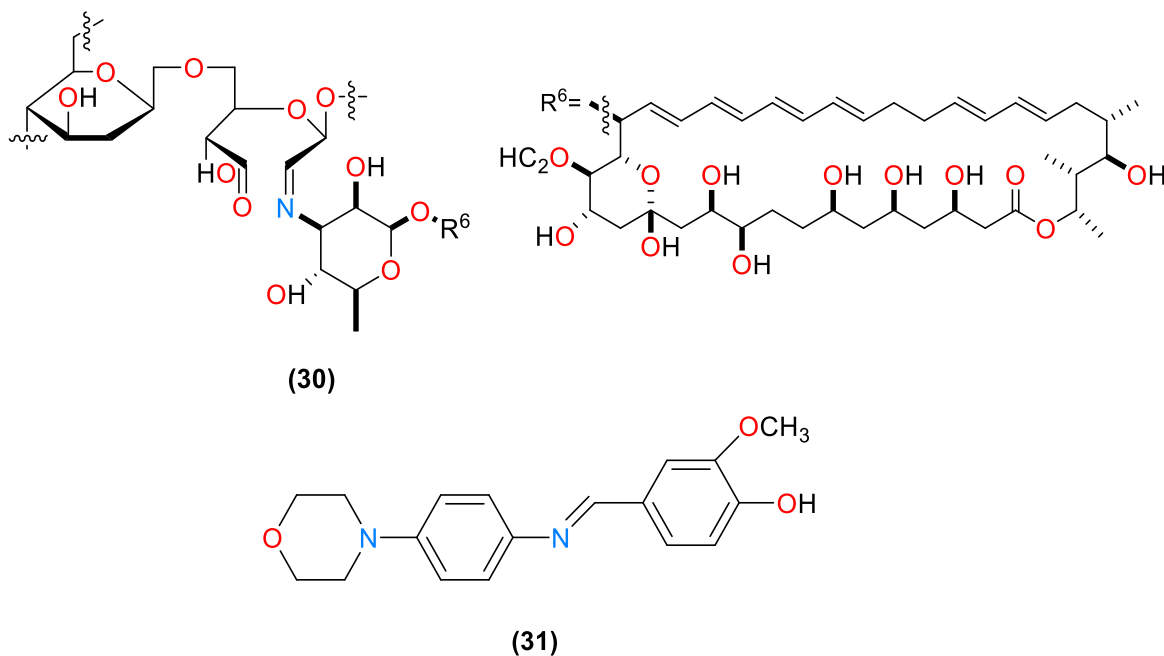
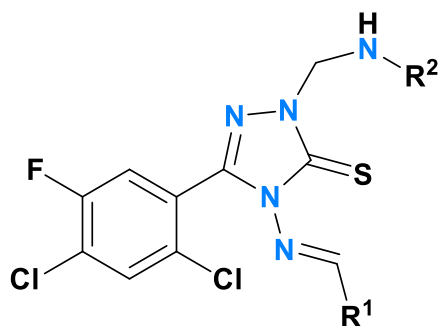


Figura 2.2.6. Estructuras químicas de bases de Schiff derivadas de la nistatina y del piperonilo con actividad antifúngica (**30-31**).

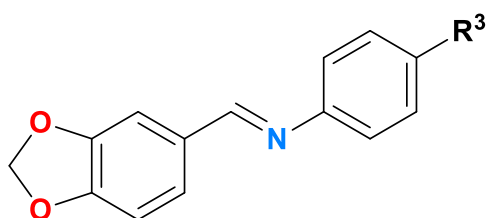


$R^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (**32**)

$R^1 = 3\text{-Cl-4-F-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (**33**)

$R^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Piperonil}$ (**34**)

$R^1 = 3\text{-Cl-4-F-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Piperonil}$ (**35**)



$R^3 = \text{OCH}_3$ (**36**)

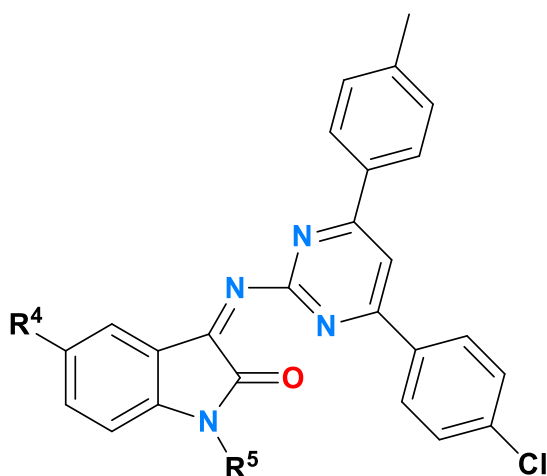
$R^3 = \text{OC}_2\text{H}_5$ (**37**)

$R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**38**)

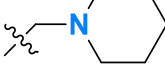
$R^3 = \text{Cl}$ (**39**)

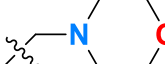
$R^3 = \text{Br}$ (**40**)

$R^3 = \text{I}$ (**41**)



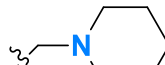
$R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{H}$ (**42**)

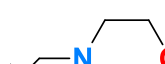
$R^4 = \text{H}$, $R^5 =$  (**43**)

$R^4 = \text{H}$, $R^5 =$  (**44**)

$R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{H}$ (**45**)

$R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$ (**46**)

$R^4 = \text{Cl}$, $R^5 =$  (**47**)

$R^4 = \text{Cl}$, $R^5 =$  (**48**)

$R^4 = \text{Br}$, $R^5 = \text{H}$ (**49**)

$R^4 = \text{Br}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$ (**50**)

Figura 2.2.7. Estructuras químicas de bases de Schiff derivadas de compuestos naturales y no naturales con actividad antifúngica (**32-50**).

Actividad antiviral

El uso de vacunas puede encaminarnos a la erradicación de patógenos virales tales como el de la viruela, el de la polio y el de la rubeola, pero en el caso de enfermedades como el SIDA o de algunos tipos de hepatitis las vacunas no ayudan a eliminar por completo el problema, por lo que en la actualidad la búsqueda de nuevos tratamientos y métodos que ayuden a la erradicación de estos patógenos virales es fundamental.

A pesar de que actualmente existen muchos tratamientos terapéuticos para este tipo de enfermedades virales muy pocos resultan ser totalmente efectivos y esto debido a la alta capacidad de mutación de estos sistemas biológicos, además de que en su gran mayoría los agentes antivirales conocidos llegan a producir efectos secundarios sobre sus pacientes.

En 2010, Sriram y colaboradores resaltaron la importancia de las bases de Schiff como compuestos de partida para el diseño de nuevos agentes antivirales. Estos autores reportaron la síntesis y la actividad antiviral positiva de las bases de Schiff (51-62) (Figura 2.2.8) derivadas del abacavir, un fármaco sintético análogo de los nucleósidos, inhibidor de la transcriptasa inversa y que es utilizado en el tratamiento contra el VIH, causante del SIDA y que está disponible bajo la marca comercial Ziagen® (da Silva *et al.*, 2011).

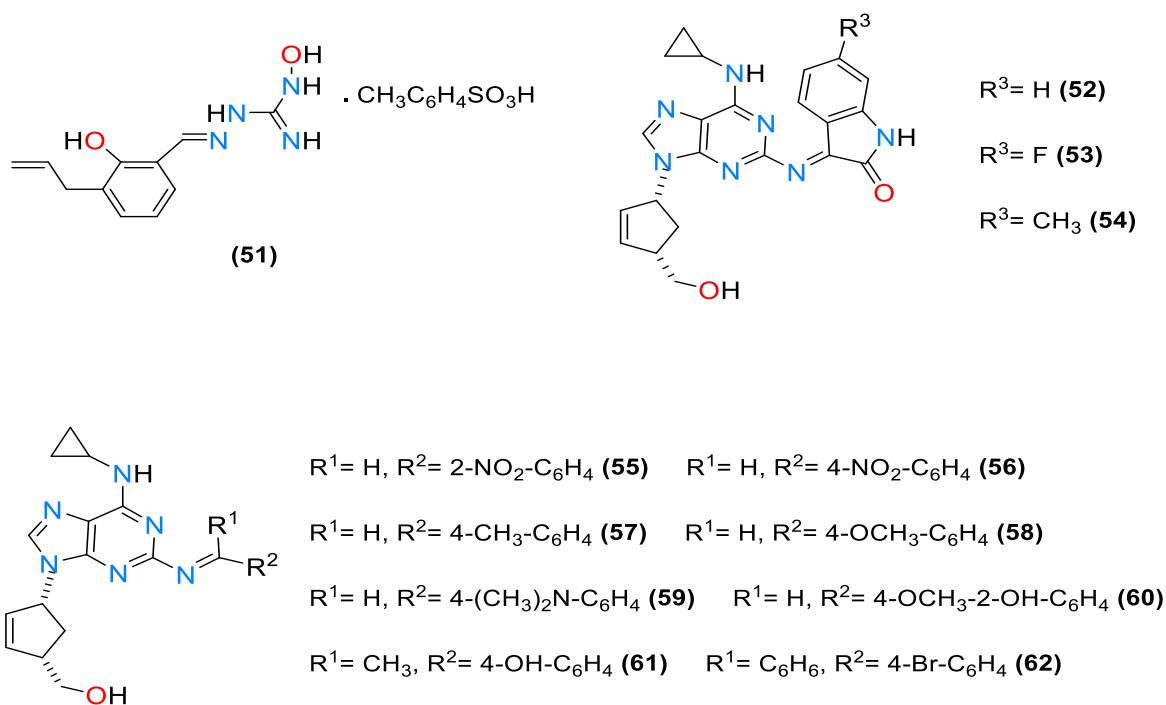


Figura 2.2.8. Ejemplos de bases de Schiff sintéticas con actividad antiviral (51-62).

2.3. MORINA

La morina (**63**) (Figura 2.3.1) es una sustancia de color amarillo que puede ser fácilmente aislada de plantas, tales como: *Maclura pomífera*, *Maclura tinctoria* y de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba común), y la cual es muy importante por su bioactividad y su interacción con ácidos nucleicos, enzimas y proteínas (Tian, 2006).

La morina o también conocido como morin es un compuesto químico miembro de los flavonoides y el cual pertenece en la subclase de los flavonoles los cuales al parecer son potentes compuestos para proteger al cuerpo humano contra especies reactivas de oxígeno (ERO). Las células humanas y los tejidos están continuamente siendo amenazados por el daño causado por los radicales libres y las ERO, los cuales se producen durante el metabolismo normal del oxígeno. Los flavonoles quercetina, kaempferol, morin, miricetina y rutina al actuar como antioxidantes, exhiben efectos beneficiosos como antiinflamatorios, antialérgicos, antivirales, anticancerígenos, así como también nos ayudan en enfermedades del hígado, cataratas y problemas cardiovasculares (Tapas *et al.*, 2008).

Además de los beneficios ya mencionados anteriormente se ha reportado que el morin puede regular las actividades metabólicas de las enzimas, incluyendo el citocromo P450. Además de que este sirve como antioxidante que protege un gran número de células humanas, como: miocitos, células endoteliales, hepatocitos y eritrocitos, contra daños oxidativos (Wu *et al.*, 1993). El morin también actúa como un agente quimiopreventivo contra carcinogénesis tanto *in vitro* como *in vivo* (Kawabata *et al.*, 1999).

En 2014, fue reportado el resultado positivo del morin, usado como pre tratamiento en infartos al miocardio, debido a que este posee actividades altamente antioxidantes (Numair *et al.*, 2014). En otro estudio realizado en ratas y administrando morina vía oral se descubrió que este ofrece protección contra hiperamonemia, reduciendo la cantidad de amoníaco y el estrés oxidativo, esto debido a sus propiedades antioxidantes (Subash y Subramanian, 2009).

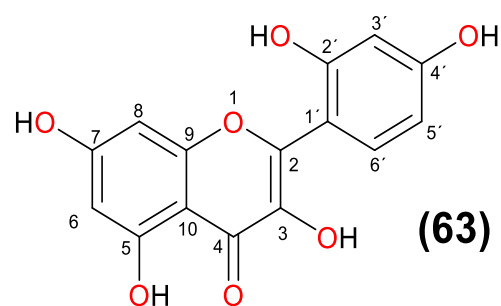


Figura 2.3.1. Estructura química de la morina (**63**).

3. JUSTIFICACIÓN

Hoy en día existe una taza alarmante de amenazas microbianas emergentes cuya resistencia a los fármacos existentes demandan urgentemente el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos más eficaces, con nuevos mecanismos de acción y actividad mejorada.

A pesar de que las bases de Schiff han sido ampliamente exploradas principalmente para sus aplicaciones industriales, la actividad biológica de este tipo de compuestos merece ser estudiada más a fondo. Las bases de Schiff han demostrado ser compuestos prometedores para el diseño de más y mejores agentes antimicrobianos. Aunque para lograr estos avances en el área de la medicina y la farmacéutica es necesario el análisis de la relación estructura-actividad de las bases de Schiff así como también el mecanismo de acción de este tipo de compuestos.

La ausencia de antecedentes sobre bases de Schiff derivadas de la morina, abre la oportunidad de realizar un estudio detallado sobre la preparación y síntesis de bases de Schiff derivadas de dicho flavonoide y nos otorga la posibilidad de llevar a cabo un estudio de reactividad de los compuestos resultantes.

En el presente trabajo se estudió la reactividad del grupo carbonilo de la morina para la preparación de bases de Schiff y de esta forma lograr contribuir al área química con la preparación de novedosos flavonoides nitrogenados con potenciales aplicaciones en las áreas médica y farmacéutica.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

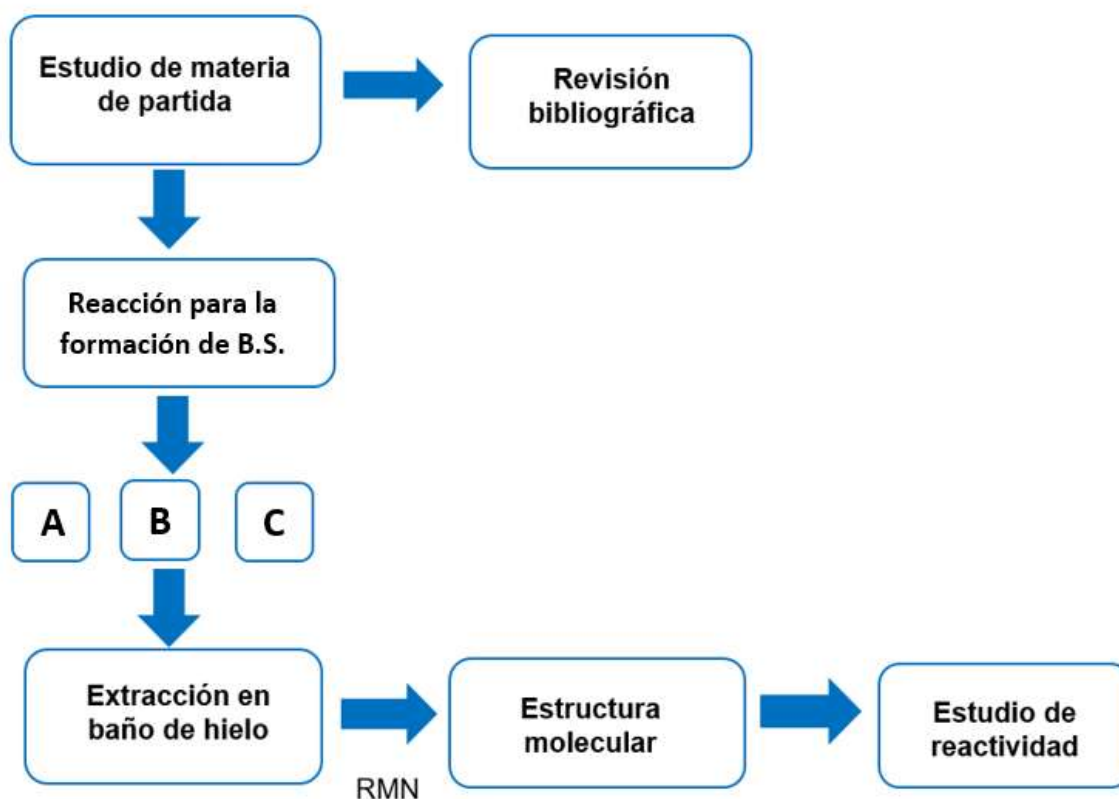
Preparar bases de Schiff derivadas de la morina.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar la oxima derivada de la morina, a partir del clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio.
- Preparar la base de Schiff derivada de la morina, a partir del clorhidrato de semicarbazida y acetato de sodio.
- Preparar la base de Schiff derivada de la morina, a partir de tiosemicarbazida y acetato de sodio.
- Caracterizar los compuestos formados mediante técnicas físicas y espectroscópicas.

5. METODOLOGÍA

La metodología propuesta se resume en el esquema 5.1.



Esquema 5.1. Metodología propuesta para la realización del proyecto.

- A. Oxima de la morina.
- B. Semicarbazona de la morina
- C. Tiosemicarbazona de la morina.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Materia de partida.

Para la preparación de las bases de Schiff **A**, **B** y **C** del presente trabajo de investigación se utilizó como materia de partida el flavonoide morina dihidratado de la marca comercial J.T. Baker® el cual presenta las siguientes características: polvo de color amarillo, con olor característico, punto de fusión de 285 – 290 °C, P.M. de 338.27 g/mol y formula molecular $C_{15}H_{10}O_7 \cdot 2H_2O$.



Tabla 6.1.1. Perfil de solubilidad de la morina.

Disolvente		Disolvente	
Acetona	S	H ₂ O	I
Hexano	PS	AcOEt	PS
Metanol	S	CH ₂ Cl ₂	PS

S (soluble), I (insoluble), PS (parcialmente soluble)

La morina fue analizada por RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) mostrando las siguientes señales: en 12.62 ppm una señal simple correspondiente a un puente de hidrógeno, en 7.22 ppm una señal doble, con acoplamiento orto ($J= 8$ Hz) asignada para el H-6' del anillo B, en 6.38 ppm una señal doble con acoplamiento meta ($J= 2.2$ Hz) asignada al H-3' del anillo B, en 6.33 ppm una señal doble de dobles con acoplamiento orto y meta con $J= 8.4$ Hz y $J= 2.2$ Hz, respectivamente, asignada para el H-5' de anillo B, en cuanto a los hidrógenos ubicados en el anillo A se observan dos señales dobles en 6.28 y 6.12 ppm, correspondientes a los H-8 y H-6, respectivamente (Tabla 6.1.2 y Figura 6.1.2). En su espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) se apreciaron quince señales, las cuales se encontraron entre 172.2 y 93.3 ppm (Tabla 6.1.2 y Figura 6.1.3).

Los datos espectroscópicos (Tabla 6.1.2) fueron comparados con la literatura (Pelachim y Nora, 2008).

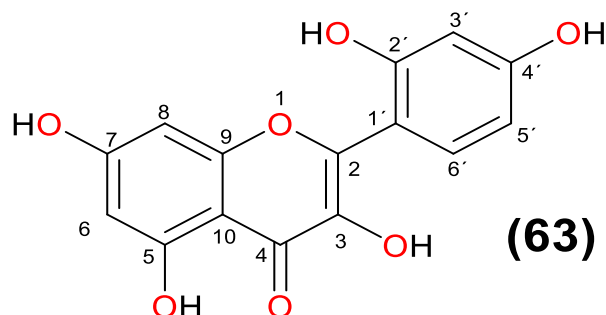


Figura 6.1.1. Estructura química de la morina (**63**).

Tabla 6.1.2. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C de la morina (**63**), δ en ppm.

	$^1\text{H}_{\text{Exp}}$	$^1\text{H}_{\text{Ref}}$	$^{13}\text{C}_{\text{Exp}}$	$^{13}\text{C}_{\text{Ref}}$
2			149.0	149.0
3			136.3	136.3
4			172.2	176.2
5	OH-12.62 s	OH-12.83 s	160.9	160.9
6	6.16 d	6.17 s	98.0	98.0
7			163.6	163.7
8	6.28 s	6.28 d	93.3	93.4
9			156.8	156.8
10			103.5	103.6
1'			109.2	109.3
2'			156.9	156.9
3'	6.38 d	6.38 d	103.5	103.6
4'			160.4	160.5
5'	6.33 dd	6.33 dd	106.8	106.8
6'	7.22 d	7.22 d	131.7	131.7

Exp= experimental Ref= referencia

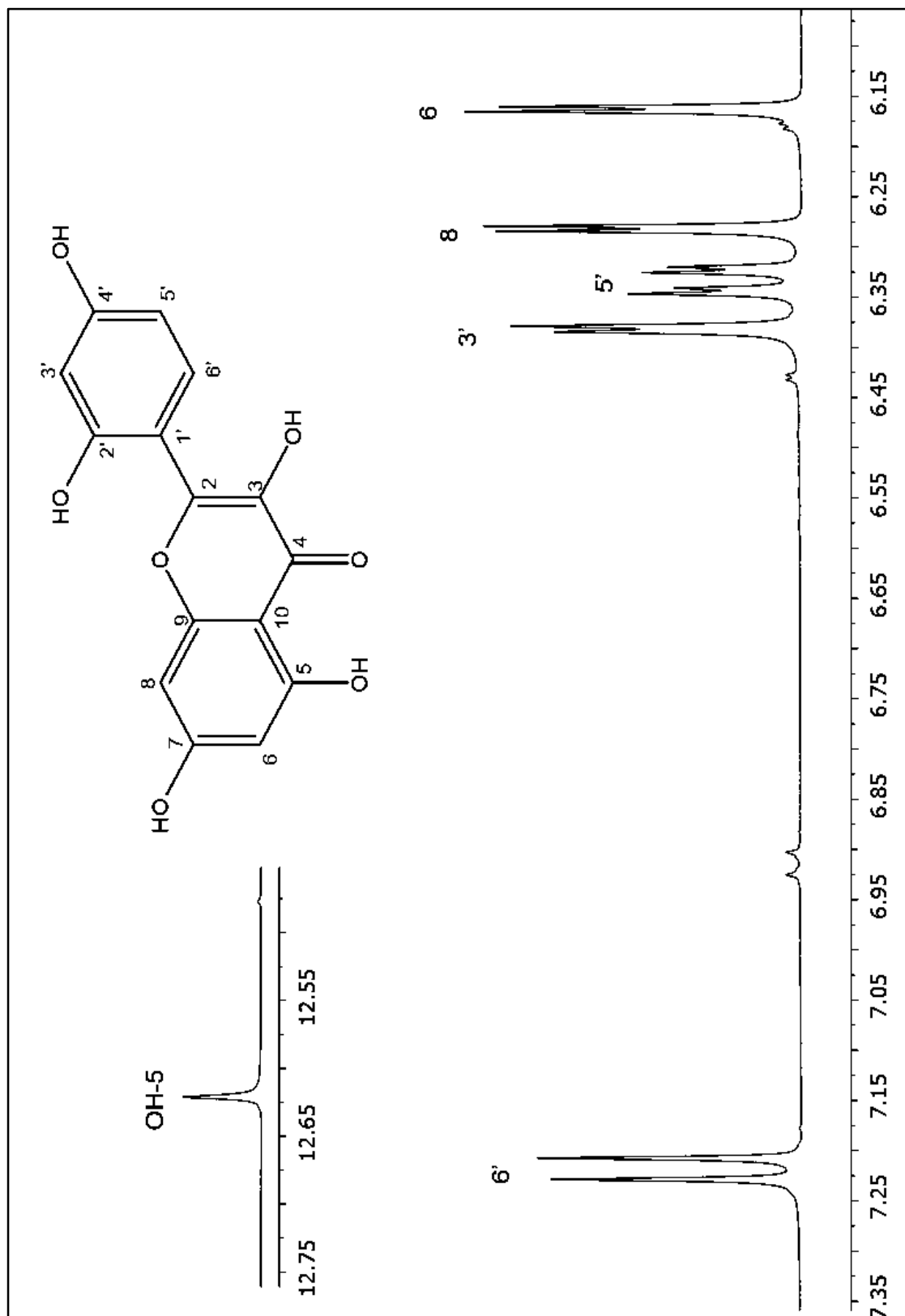


Figura 6.1.2. Espectro de RMN de ^1H de morina a 400 MHz, en $\text{DMSO}-d_6$.

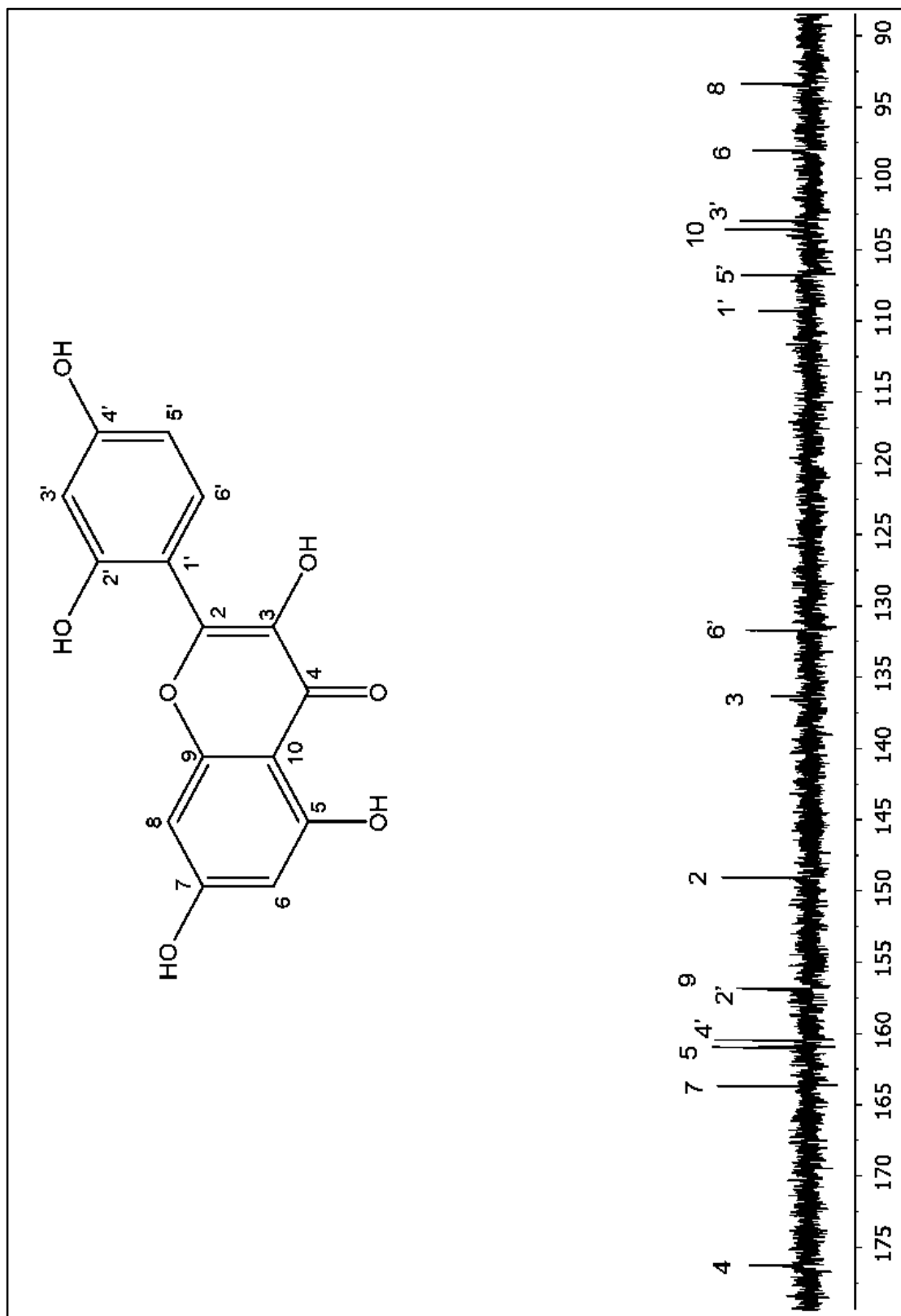
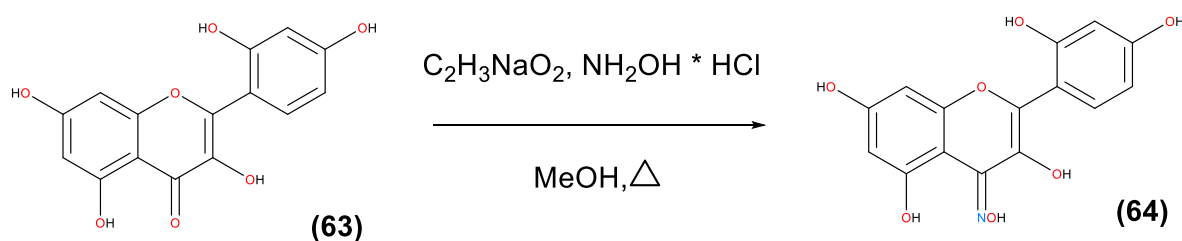


Figura 6.1.3. Espectro de RMN de ¹³C de morina a 100 MHz, en DMSO-d₆.

6.2. Oxima de la morina.

La oxima de la morina (**A**) (Esquema 6.2.1) se obtuvo en un rendimiento del 52% como cristales de color amarillo, con punto de fusión de 285-295 °C y los cuales son solubles en la mayoría de los disolventes utilizados para las pruebas de solubilidad (Tabla 6.2.1).



Esquema 6.2.1. Esquema general de reacción para la preparación de la oxima de la morina (**64**).

Tabla 6.2.1. Perfil de solubilidad de (**A**).



Disolvente		Disolvente	
Acetona	S	H ₂ O	PS
Hexano	I	AcOEt	S
Metanol	S	CH ₂ Cl ₂	I

S (soluble), I (insoluble), PS (parcialmente soluble)

En el espectro de RMN de ¹H se notó un ligero desplazamiento en todos los hidrógenos y se observó que la señal propuesta para el puente de hidrogeno contenido en la estructura de la morina desapareció. En cuanto al espectro de RMN de ¹³C, el cambio más significativo se observó en el C-4 el cual se desplazó de 176.2 ppm a 154.7 ppm debido a que el grupo carbonilo (C=O) de la morina se transformó en un carbono imínico (C=N), por lo que se propone la obtención de la oxima derivada de la morina y la cual corresponde a un derivado novedoso.

Tabla 6.2.2. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C de la base de Schiff (**A**) y de la morina (**63**), δ en ppm.

	$^1\text{H}_{\text{B.S.A.}}$	$^1\text{H}_{\text{Morina}}$	$^{13}\text{C}_{\text{B.S.A.}}$	$^{13}\text{C}_{\text{Ref}}$
2			144.3	149.0
3			122.0	136.3
4			154.7	176.2
5		OH-12.83 s	153.1	160.9
6	6.16 d	6.17 s	89.5	98.0
7			155.9	163.7
8	6.34 d	6.28 d	84.5	93.4
9			149.1	156.8
10			95.5	103.6
1'			102.9	109.3
2'			149.4	156.9
3'	6.39 d	6.38 d	95.5	103.6
4'			152.8	160.5
5'	6.45 dd	6.33 dd	99.5	106.8
6'	7.47 d	7.22 d	122.0	131.7

B.S.A.= base de Schiff (**A**).

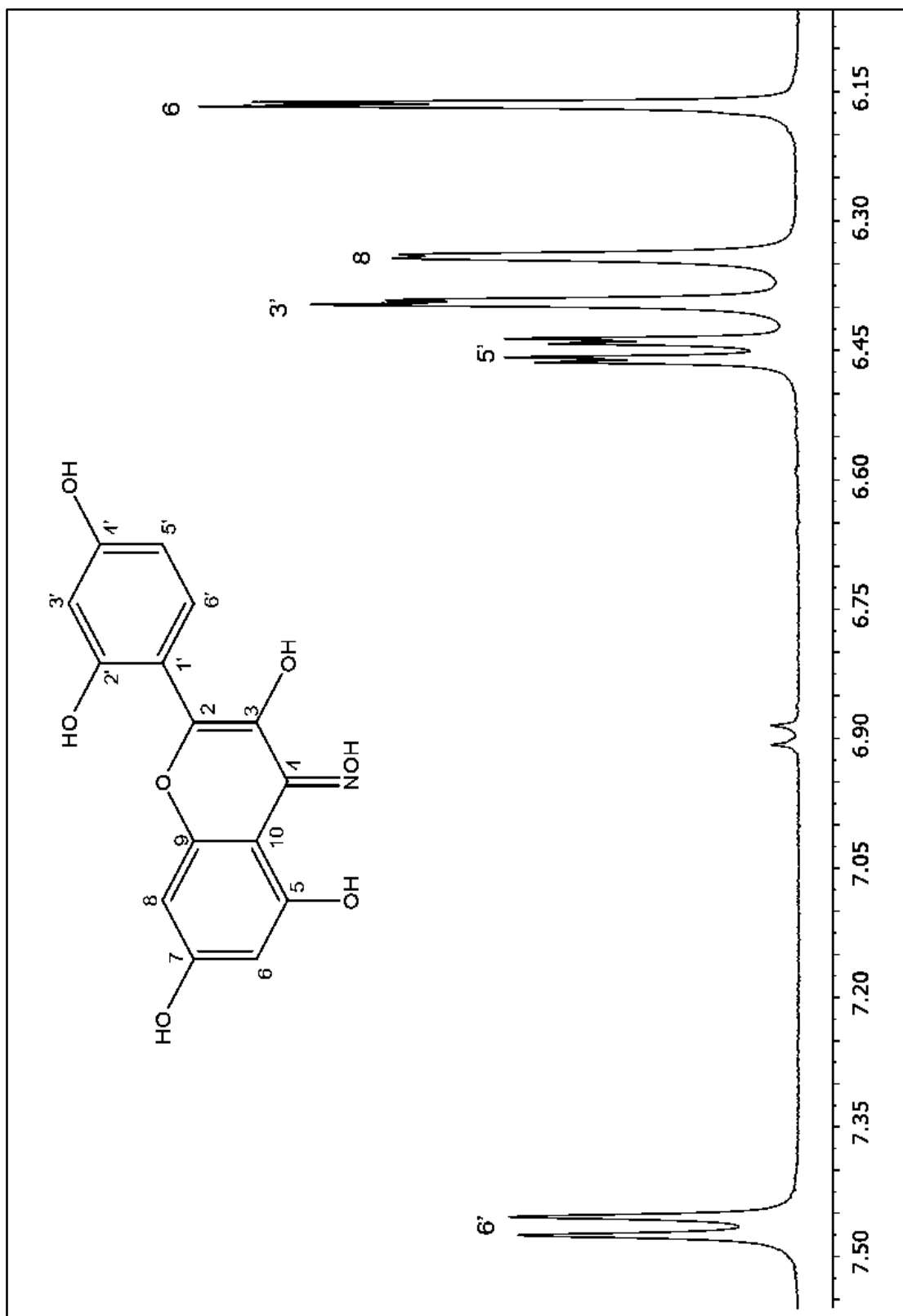


Figura 6.2.1. Espectro de RMN de ^1H de base de Schiff (A) a 400 MHz, en $\text{DMSO}-d_6$.

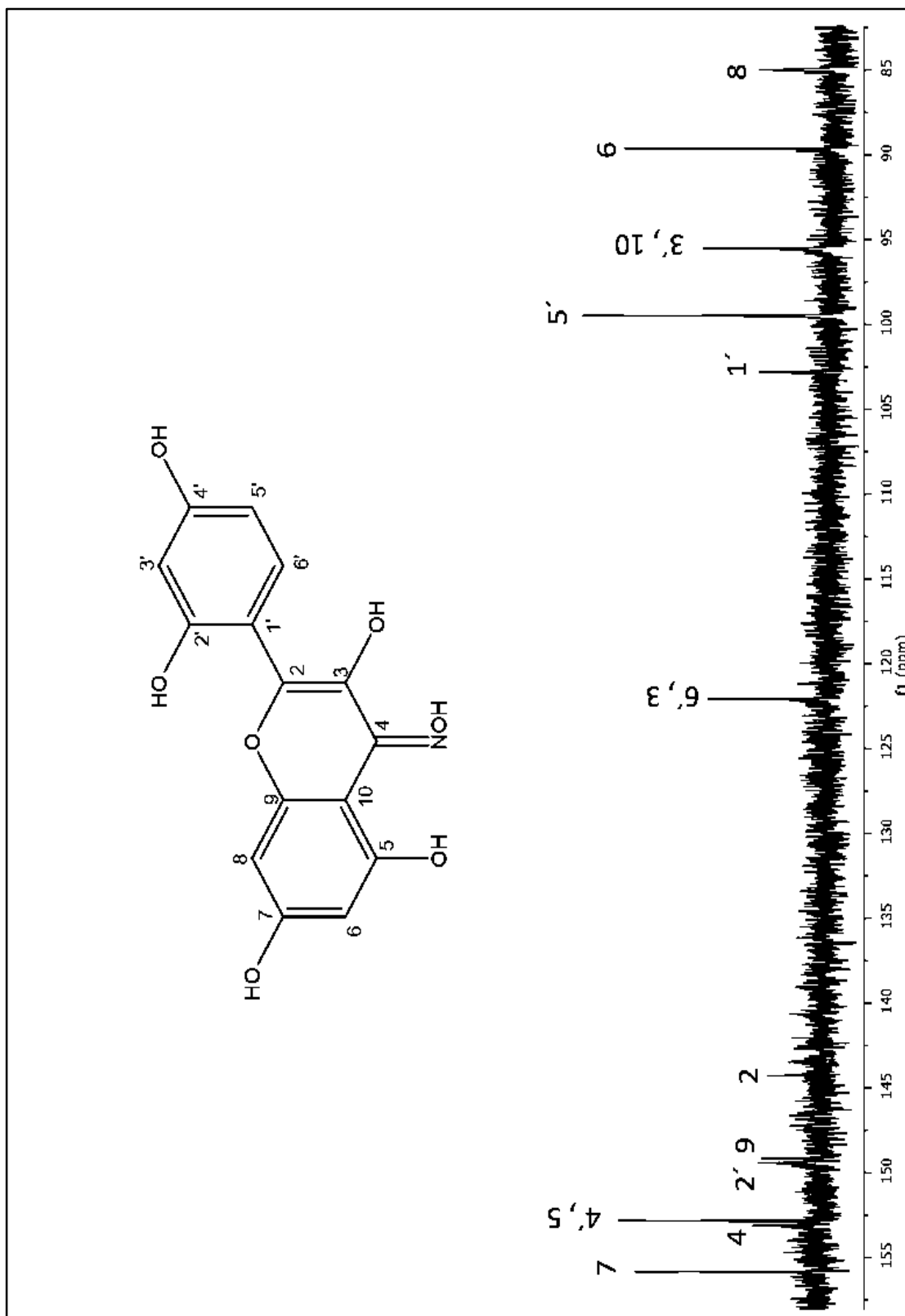
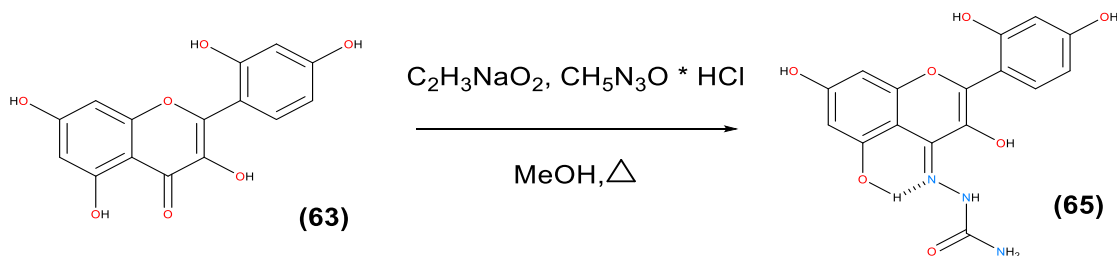


Figura 6.2.2. Espectro de RMN de ^{13}C de base de Schiff (A) a 100 MHz, en $\text{DMSO-}d_6$.

6.3. Semicarbazona de la morina.

La semicarbazona de la morina (**B**) (Esquema 6.3.1) se obtuvo en un rendimiento del 76% como cristales de color café claro, con punto de fusión de 275-280 °C y cuyo perfil de solubilidad se muestra en la Tabla 6.3.1.



Esquema 6.3.1. Esquema general de reacción para la preparación de la semicarbazona de la morina (**65**).

Tabla 6.3.1. Perfil de solubilidad de (**B**).



Disolvente		Disolvente	
Acetona	S	H ₂ O	I
Hexano	I	AcOEt	PS
Metanol	S	CH ₂ Cl ₂	I

S (soluble), I (insoluble), PS (parcialmente soluble)

En el espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) se observó en 12.63 ppm una señal simple correspondiente a un puente de hidrógeno en 10.71 ppm apareció una señal simple asignada para el hidrógeno del grupo NH, en 9.77 ppm se detectó una señal simple asignada para los hidrógenos del grupo NH₂, en 7.22 ppm una señal doble con un acoplamiento (*J*= 8.4 Hz) asignada para el H-6' del anillo B, en 6.37 ppm se observó una señal doble con acoplamiento meta (*J*= 2 Hz) asignada al H-3, en 6.33 ppm apareció la única señal doble de dobles con acoplamientos (*J*= 8.3 Hz y *J*= 2.4 Hz) asignada para el H-5, en cuanto a los hidrógenos ubicados en el anillo A el primero que aparece en 6.28 ppm como una señal doble (*J*= 2 Hz) asignada al H-8 y en 6.16 ppm una señal doble (*J*= 1.9 Hz) asignada al H-6 (Tabla 6.3.2 y Figura 6.3.1). Con base a estos resultados y resaltando los cambios significativos que fueron la aparición de los grupos NH y NH₂ se sugiere que se logró la preparación de la semicarbazona de la morina la cual corresponde a un compuesto nuevo. Con base en la señal asignada al puente de hidrógeno se propone que los sustituyentes del grupo imino de dicho compuesto se encuentran en una conformación *syn*.

Tabla 6.3.2. Datos de RMN de ^1H de la base de Schiff (**B**) y de la morina (**63**), δ en ppm.

	$^1\text{H}_{\text{B.S.B.}}$	$^1\text{H}_{\text{Morina}}$
5	OH-12.63 s	OH-12.83 s
6	6.16 d	6.17 s
8	6.28 d	6.28 d
3'	6.37 d	6.38 d
5'	6.33 dd	6.33 dd
6'	7.22 d	7.22 d
NH	10.71 s	
NH₂	9.77 s	

B.S.B.= base de Schiff (**B**).

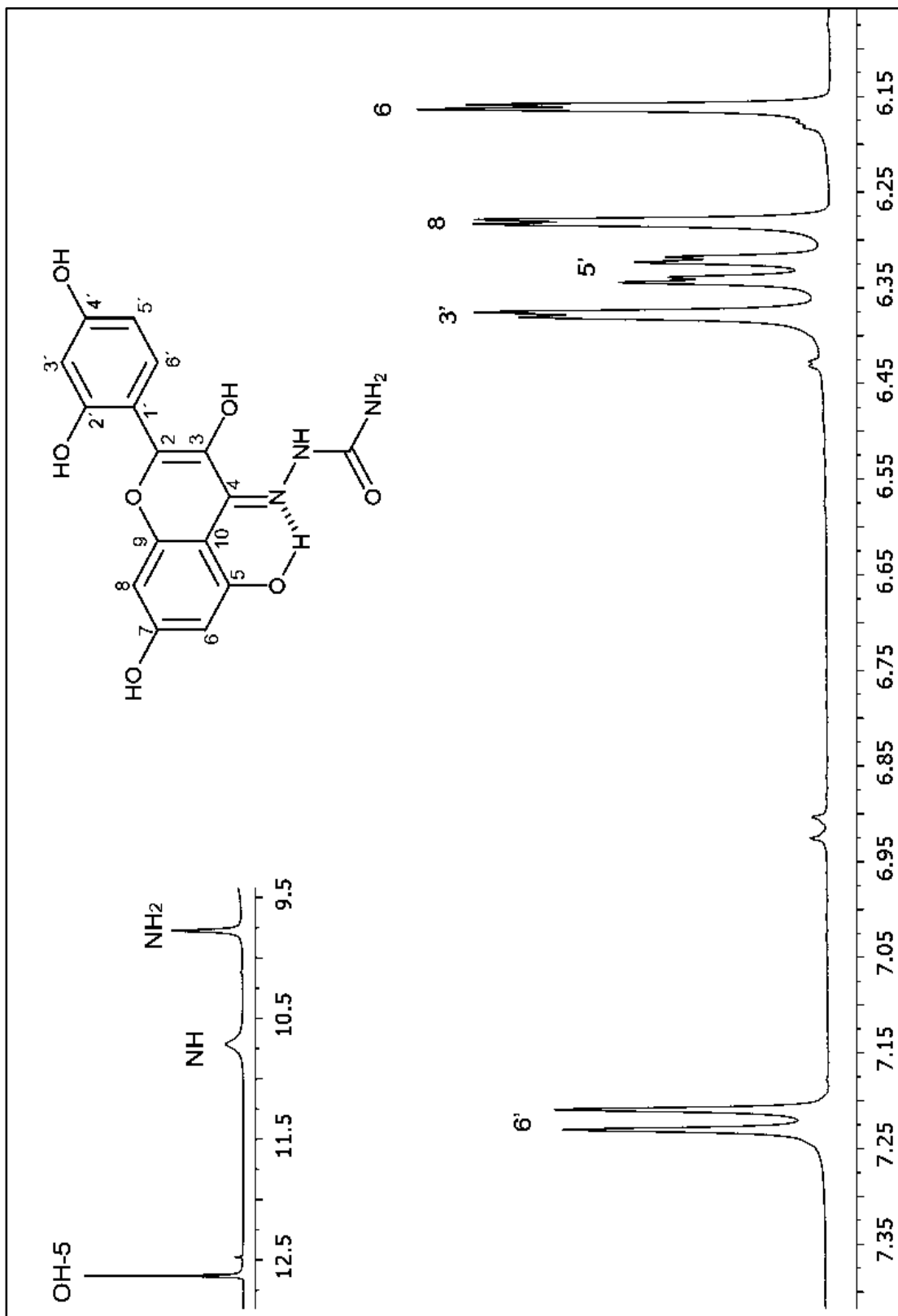
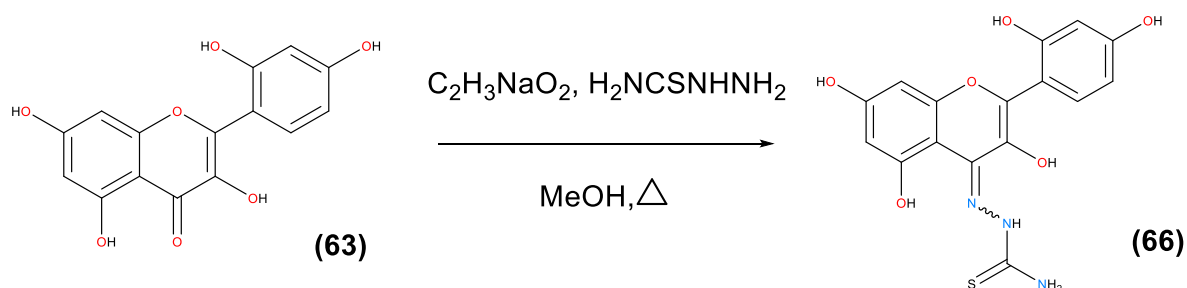


Figura 6.3.1. Espectro de RMN de ^1H de base de Schiff (B) a 400 MHz, en $\text{DMSO-}d_6$.

6.4. Tiosemicarbazona de la morina.

La tiosemicarbazona de la morina (**C**) (Esquema 6.4.1) se obtuvo en un rendimiento del 77% como cristales de color amarillo, con punto de fusión de 175-180 °C y los datos de solubilidad se muestran en la Tabla 6.4.1.



Esquema 6.4.1. Esquema general de reacción para la preparación de la tiosemicarbazona de la morina (**66**).

Tabla 6.4.1. Perfil de solubilidad de (**C**).



Disolvente		Disolvente	
Acetona	S	H ₂ O	PS
Hexano	I	AcOEt	S
Metanol	S	CH ₂ Cl ₂	I

S (soluble), I (insoluble), PS (parcialmente soluble)

El compuesto (**C**) al ser analizado por RMN de ¹H y comparado con la materia prima se pudo observar el cambio más relevante debido al cual se propone la obtención de la tiosemicarbazona de la morina que fue la aparición de señales entre (13.0-9.5 ppm) atribuidas a los grupos NH y NH₂. La presencia de dos juegos de señales sugiere la formación de la mezcla de los isómeros *syn-anti* de dicho compuesto, por lo que se deben explorar las condiciones de reacción para la obtención estereoselectiva de cada uno de los derivados de tiosemicarbazona de morina; no obstante, estos derivados son novedosos.

Tabla 6.4.2. Datos de RMN de ^1H de la base de Schiff (**C**) y de la morina (**63**), δ en ppm.

	$^1\text{H}_{\text{B.S.C.}}$	$^1\text{H}_{\text{Morina}}$
5	OH-7.6, 7.2 s	OH-12.83 s
6	6.18 d	6.17 s
8	6.28 d	6.28 d
3'	6.37 d	6.38 d
5'	6.33 dd	6.33 dd
6'	7.42 d	7.22 d
NH	13.0, 12.5 s	
NH₂	9.8, 9.5 s	

B.S.C.= base de Schiff (**C**).

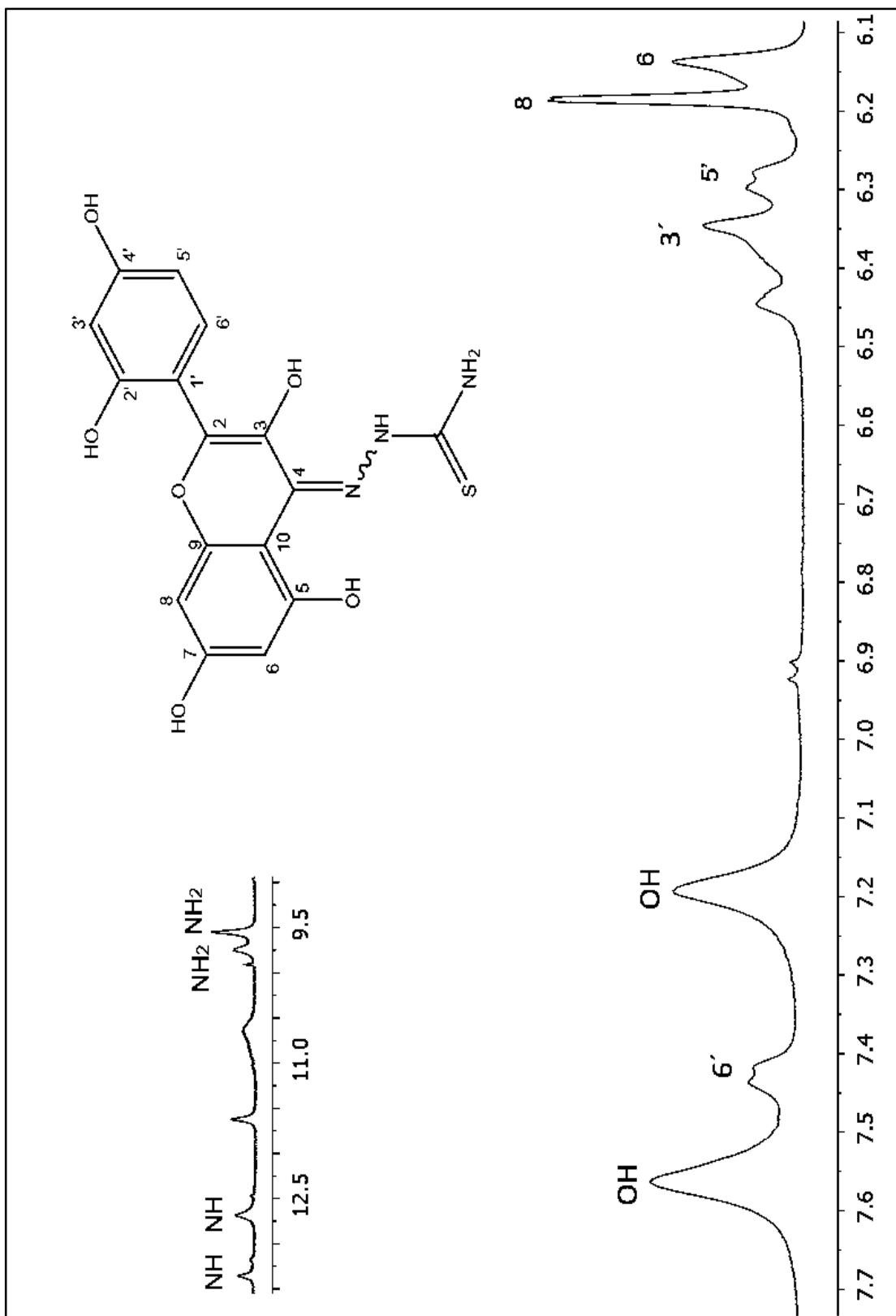


Figura 6.4.1. Espectro de RMN de ^1H de base de Schiff (C) a 400 MHz, en $\text{DMSO}-d_6$.

7. CONCLUSIÓN

A partir del flavonoide morina (**63**) y mediante las reacciones estratégicas se logró la preparación de una serie de bases de Schiff, que de acuerdo con Arthur Vogel los rendimientos obtenidos van de regulares a buenos, siendo estos de 52, 76 y 77%.

La serie de bases de Schiff obtenidas (**A-C**) fueron caracterizadas mediante métodos físicos y espectroscópicos de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C .

Estos compuestos son interesantes desde el punto de vista biológico ya que podrían presentar actividad.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1. PROCEDIMIENTOS GENERALES

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se determinaron en un espectrómetro modelo Varian Mercury Plus 400, a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) para ^1H y ^{13}C están reportados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Scientific y no están corregidos.

8.2. PREPARACIÓN DE BASES DE SCHIFF A-C

Un lote de 30 mg de morina (**63**) se disolvió en 5 mL de MeOH, posteriormente se agregó la fuente nitrogenada (20 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 33 mg de clorhidrato de semicarbazida o 27 mg de tiosemicarbazida) para la formación de la respectiva base de Schiff. Posteriormente, se agregó acetato de sodio en proporción 1:1 p/p con respecto a la materia de partida nitrogenada. Cada mezcla se llevó a reflujo durante 2.5 horas (para compuesto **A**) o 3 horas (para compuestos **B** y **C**), manteniendo constante agitación. Concluido el tiempo de reacción, se procedió a hacer la extracción del crudo de reacción vertiéndolo sobre un baño de hielo, con lo que se generaron cristales que fueron recuperados por filtración.

- Oxima de la morina (**64**).

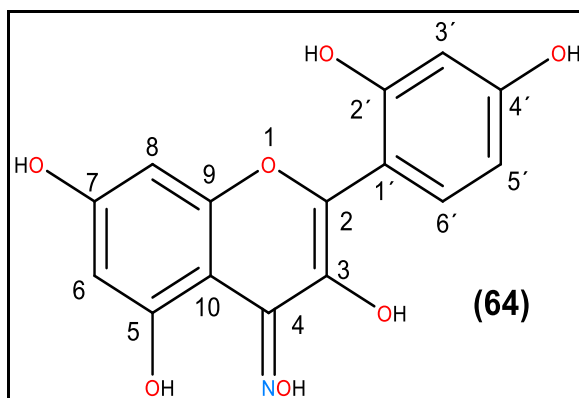


Figura 8.2.1. Estructura química de la oxima derivada de la morina (**64**).

Se obtuvieron 16 mg (52% Rto) de cristales de color amarillo, con punto de fusión de 285-295 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) y de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) ver Tabla 6.2.2.

- Semicarbazona de la morina (**65**).

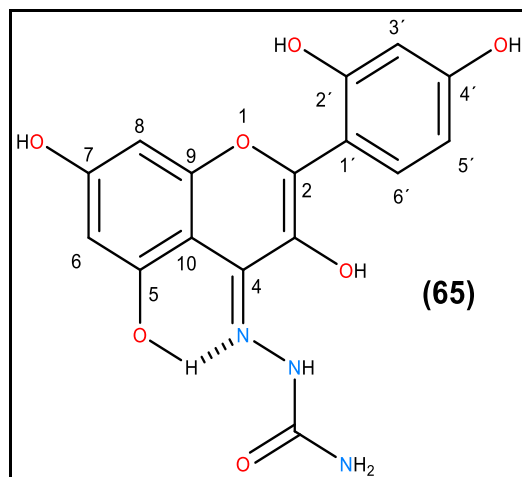


Figura 8.3.1. Estructura química de la semicarbazona de la morina (**65**).

Se obtuvieron 27 mg (76 % Rto) de cristales de color café claro, con punto de fusión de 275-280 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) que se encuentra en la Tabla 6.3.2.

- Tiosemicarbazona de la morina (**66**).

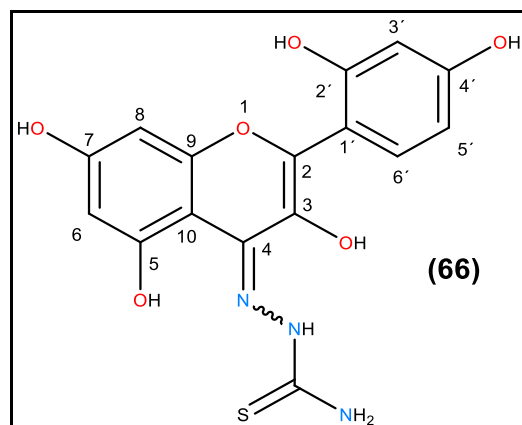


Figura 8.4.1. Estructura química de la tiosemicarbazona de la morina (**66**).

Se obtuvieron 28 mg (77 % Rto) de cristales de color amarillo, con punto de fusión de 175-180 °C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) que se encuentra en la Tabla 6.4.2.

9. BIBLIOGRAFÍA.

Araujo C., & Gonsalves A. (2015). Oximas: Propiedades Químicas, Métodos de Preparação e Aplicações na Síntese de Grupos Funcionais Nitrogenados. *Rev. Virtual Quim*, 7(4), 1469-1495.

Ávalos García A., & Pérez-Urria Carril E. (2009). Metabolismo secundario de plantas. *Rev. Reduca*, 2(3), 119-145.

Bohórquez D., Ciro Martínez L., Echavarría Ospina, L., Mendoza J., Ochoa Vélez, L., & Vásquez E. (2012). Oximas en el paciente intoxicado con inhibidores de la colinesterasa. *Rev. CES Salud Pública*, 3(2), 242-250.

Brescia C. (2015). Flavonoides: historia, clasificación y características. Recuperado de <https://foodnewslatam.com/paises/4965-internacional/2981-flavonoides-historia,-clasificaci%C3%B3n-y-caracter%C3%ADsticas.html>. Consultada el día 10/01/2019.

Castro Méndez I. (2006). Actualidad de la Medicina Tradicional Herbolaria. *Rev. Cubana Plant Med*, 11(2).

Escamilla Jiménez C., Cuevas Martínez E., & Guevara Fonseca J. (2009). Flavonoides y sus acciones antioxidantes. *Rev. Fac Med UNAM*, 50(2).

Fuentes V, Granda M. (1988). Estudio sobre la medicina tradicional en Cuba. *Rev. Cubana Farm* 22(77-90).

Kawabata K, Tanaka T, Honjo S, Kakumoto M, Hara A, Makita H, Tatematsu N, Ushida J, Tsuda H, Mori H. (1999). Chemopreventive effect of dietary flavonoid morin on chemically induced rat tongue carcinogenesis. *Rv. International Cancer Journal*. 83(2), 381–386.

Layer Robert W. (1963). The chemistry of imines. *Rev. Chem*. 63(5), 489-510.

López Tricas J. (2013). Oximas. Transposición de Beckmann (Ernst Otto Beckmann) - info-farmacia. Recuperado de <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/oximastransposiciondebeckmannernstottobeckmann>. Consultada el día 12/01/2019.

M. da Silva C., L. da Silva D., V. Modolo L., B. Alves R., A. de Resende M., V. Martins C., & de Fátima A. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Rev. Journal of Advanced Research*, 2(8).

Numair K., Chandramohan G., Alsaif M., Veeramani C., & Newehy A. (2014). Morin, a Flavonoid, on Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Experimental Myocardial Ischemic Rats. *Rev. AJTCAM*, 11(3), 14-20.

Pelachim R., & Castro R. (2008). Isolamento e identicacao de morina em mel brasileiro de *Apis mellifera*. *Rev. Quim Nova*. 31(6), 1472-1475.

Subash S. & Subramanian P. (2009). Morin a flavonoid exerts antioxidant potential in chronic hyperammonemic rats: a biochemical and histopathological study. *Rev. Mol Cell Biochem*. 327(15).

Tapas A., Sakarkar D., & Kakde R. (2008). Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Rev. Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1089-1099.

Tian W. (2006). Inhibition of Fatty Acid Synthase by Polyphenols. *Rev. Current Medicinal Chemistry*, 13(8), 967-977.

Vogel A., Tatchell A., Furnis B., Hannaford A., y Smith P. (1989). *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5ta ed. Reino Unido. Prentice Hall.

Wu TW, Zeng LH, Wu J, Fung KP. (1993). Morin hydrate is a plant-derived and antioxidant-based hepatoprotector. *Rev. Life Sci*. 53(1), 213–218.