



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



**“OBTENCIÓN DEL 2-IMINOFENOL DEL ACETATO DE
MATURINA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA

p.Q.F.B. JACOB ESAU GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR

D.Q. MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO

CO-DIRECTOR

M.C. JOSÉ ANTONIO FERREIRA SERENO

MORELIA, MICHOACÁN, NOVIEMBRE DE 2022.

El presente trabajo fue realizado 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 asesoría del Doctor en Química Mario Armando Gómez Hurtado y el Maestro en Ciencias Jose Antonio Ferreira Sereno con apoyo económico de la CIC-UMSNH.

*En veinte años estarás más decepcionado
por las cosas que no hiciste que por las que hiciste.
Así que suelta las amarras. Zarpa del puerto seguro.*

Mark Twain.

DEDICATORIA

A mis padres Mario y Lourdes que me han dado la existencia y en ella la capacidad por superarme y desear lo mejor en cada paso por este camino difícil y arduo de la vida. Gracias por ser como son, porque su presencia y persona han ayudado a construir y forjar la persona que ahora soy.

A mis hermanos; Olivia, Mario, Juan Carlos e Ivonne quienes han sido la guía y el camino para poder llegar a este punto de mi carrera. Con su presencia, respaldo y cariño me impulsan para salir adelante.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Al D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado, asesor de mi tesis a quien hago llegar mi más sincero agradecimiento por permitirme ser participe de su proyecto dentro del IIQB así como el tiempo, dedicación y paciencia en la elaboración de esta tesis.

A la D.Q Gabriela Rodríguez García por la confianza que depositó en mí, su constante apoyo, sus indicaciones y orientaciones indispensables durante mi estancia en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas.

Agradecer también de manera especial a mi co-asesor M.C. José Antonio Ferreira Sereno por compartirme sus conocimientos desde el primer día y guiarme en el proceso de la presente tesis. Te aprecio mucho Toño.

A Daniel Herrera por los consejos y conocimientos desde mis primeros días en el laboratorio, porque siempre que necesite de tu ayuda estabas para escucharme y orientarme.

A mis compañeros de laboratorio, Sinuhe, Toño, Irving, Adan, Eli y Monse. Por siempre resolver alguna duda, por hacer los días más amenos.

A Vanessa la ayuda que me has brindado ha sido sumamente importante, estuviste a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más difíciles, siempre ayudandome. No fue sencillo culminar con éxito este proyecto, sin embargo siempre fuiste muy motivadora y esperanzadora, me decías que lo lograría perfectamente.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me han motivado constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mis revisores de tesis D.Q. Gabriela Rodríguez García, D.Q. Rosa Elva Norma del Río Torres, Q.F:B Ricardo Vega Tavera, M.C. Luis Daniel Herrera Sanabria, D.Q. Sandra Guadalupe Sanchez Ceja, por el tiempo que se tomaron en la revisión de la tesis y sus recomendaciones para la culminación de este proyecto.

A la UMSNH, a la Facultad de Químico Farmacobiología y al IIQB.

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	I
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	IV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
4. OBJETIVOS.....	12
4.1. Objetivo general.....	12
4.2. Objetivos específicos.....	12
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	12
6. CONCLUSIÓN.....	24
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	24
7.1. Métodos instrumentales.....	24
7.2. Reactivos.....	25
7.3. Materia vegetal.....	25
7.4. Obtención de extractos.....	25
7.5. Aislamiento y purificación de acetato de maturina (1) de <i>Psacalium peltatum</i>	25
7.6. Formación del 2-iminofenol del acetato de maturina (26).....	26
8. BIBLIOGRAFÍA.....	

Abreviaturas, Símbolos y acrónimos

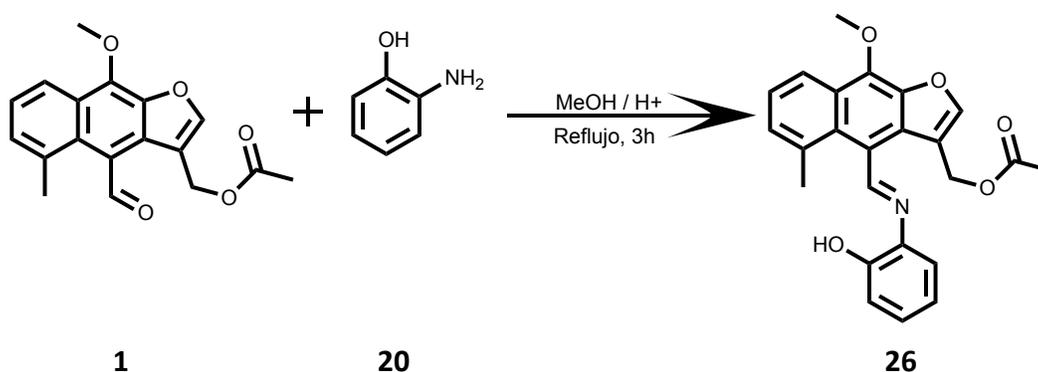
Δ	Desplazamiento químico
$\Delta\nu$	Diferencia de frecuencia
ν	Frecuencia
Z	<i>zusammen</i> (“juntos”).
E	<i>entgegen</i> (“opuesto”).
A.E	Análisis elemental
Cm	centímetro
HETCOR	Correlación de desplazamientos químicos heteronuclear
CCF	Cromatografía en capa fina
2D	Dos dimensiones
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalentes
COSY	Correlated Spectroscopy (por sus siglas en ingles)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (por sus siglas en ingles)
°C	Grados Celsius
G	gramo
Hz	Hertz
H	hora
IR	Infrarrojo
MHz	Megahertz
®	Marca registrada
MeOH	Metanol
M	metro
Msnm	metros sobre el nivel del mar
Mg	miligramo

mL	Mililitro
No.	Número
Ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN de ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón
D	Señal doble
Dd	Señal doble de dobles
S	Señal simple
T	Señal triple
1D	Una dimensión
TMS	Tetrametilsilano

RESUMEN

El acetato de maturina (**1**) es una molécula plana perteneciente al grupo de los eremofilanos (sesquiterpenoide), su esqueleto se compone de un naftaleno fusionado con un anillo de furano, de ahí que también se le considere un furanoeremofilano. En el anillo central presenta un grupo metoxilo así como un grupo aldehído, el cual es susceptible a derivatizar mediante reacciones de sustitución.

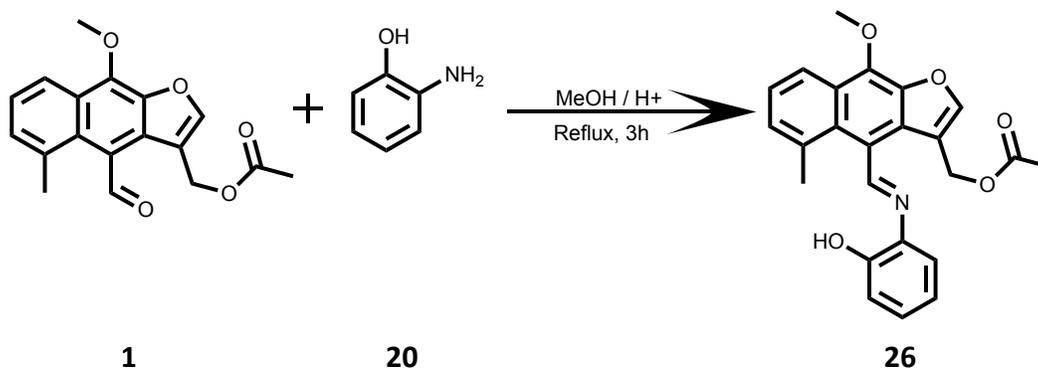
En el presente trabajo se describe un estudio sobre la reactividad del aldehído del acetato de maturina (**1**) frente al 2-aminofenol (**20**), que mediante las condiciones de reacción estándar aplicadas permitió la obtención estereoespecífica del *E*-2-iminofenol del acetato de maturina (**26**). La caracterización del producto de reacción se llevó a cabo mediante técnicas físicas y espectroscópicas, que incluyeron punto de fusión, RMN de 1D y 2D, así como espectroscopia de IR.



Palabras clave: Síntesis, acetato de maturina (**1**), bases de Schiff, furanoeremofilano, terpenos.

ABSTRACT

Maturine acetate (**1**) is a flat molecule belonging to the group of eremophilane compounds (sesquiterpenoid), whose molecular skeleton contains a naphthalene system fused with a furan ring, thus it is also considered as furanoeremophilan. In the central ring at **1** a methoxyl group is present, as well as an aldehyde group, which is susceptible to derivatization reactions by substitution reactions.



In the present work a study on the reactivity of maturine acetate aldehyde (**1**) against 2-aminophenol (**20**) is described, where standard reaction conditions are used, allowing stereoselectivity in reaction product, thereby, maturine acetate *E*-2-iminiphenol (**26**). The structural characterization of the reaction product was carried out by its physical and spectroscopic data, including melting point, 1D and 2D NMR, as well as IR spectroscopy.

Keywords: Synthesis, maturin acetate (**1**), Schiff base, furanoeremophilan, terpene.

1. INTRODUCCIÓN

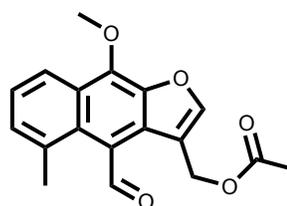
El uso de plantas con fines curativos se remonta al principio de la historia de la humanidad. El hombre recurría a la naturaleza en busca de alimento y salud. Por medio de observación, aciertos y errores aprendió a conocer las plantas que lo curaban; este conocimiento se transmitió de generación en generación y fue incrementándose con el tiempo. Sin los recursos que le ofreció la naturaleza, el hombre no hubiera sobrevivido. En la actualidad, la medicina se vale de drogas sintéticas para aliviar todas las enfermedades. Muchas de estas drogas son benéficas, pero también muchas, por mal uso o abuso, han perdido su eficacia y en incontables casos han provocado efectos secundarios nocivos.¹

Así mismo, se han descubierto y caracterizado una importante cantidad de compuestos provenientes de las plantas, que son característicos de una especie o de un número limitado de especies relacionadas entre sí y que, aunque inicialmente no se les atribuyó ninguna utilidad, hoy se sabe que pueden desempeñar funciones importantes de comunicación y defensa en los organismos que los producen. Estos compuestos han contribuido de manera importante al desarrollo de la vida del hombre y son conocidos como metabolitos secundarios, se les han asignado un alto valor agregado, convirtiéndose en un campo de estudio muy importante, debido a que representan una fuente invaluable de compuestos para la industria farmacéutica. Entre este grupo de compuestos se encuentran los: terpenos, alcaloides y fenoles, los cuales poseen actividades biológicas y terapéuticas muy importantes por lo que pueden ser utilizadas como fármaco-químicos, perfumes, estimulantes, colorantes, entre otros más.²

Se considera que los metabolitos secundarios no representan una base esencial para el crecimiento, desarrollo y reproducción del organismo que los produce, sino que la mayoría de ellos se sintetizan como respuesta a un inductor, por daño al tejido, o como defensa al ataque de patógenos, constituyendo una barrera que defienden a la planta contra el ataque de diversos patógenos microscópicos; y el consumo de sus diferentes estructuras anatómicas por parte de artrópodos y vertebrados herbívoros. En general, el metabolismo secundario frecuentemente se manifiesta en un órgano específico, como en el aroma de una flor o en el sabor de un fruto.^{3,4}

Por su parte, el acetato de maturina (1) es un metabolito secundario que se obtiene de *Psacalium peltatum*, dicha especie forma parte de un complejo de plantas medicinales conocido como matarique. Este es utilizado tradicionalmente para el tratamiento del dolor, reumatismo, úlceras, fiebre, infecciones de la piel y

enfermedades renales, así como en el control de la diabetes y como agente anticanceroso y antitumoral (**Figura 1**).^{5,6}



1

Figura 1. Estructura química del acetato de maturina (**1**).

En nuestro grupo de trabajo se llevan a cabo estudios de reactividad sobre el grupo aldehído presente en el acetato de maturina (**1**), con la finalidad de generar derivados de interés químico y farmacológico. La susceptibilidad de **1** para generar bases de Schiff ha sido demostrada con la obtención de la etanolimina (**2**)⁷, la semicarbazona (**3**) y la tiosemicarbazona del acetato de maturina (**4**) (**Figura 2**). Además los compuestos **3** y **4** fueron evaluados en estudios de reactividad coordinante frente a PdCl₂, permitiendo la obtención de novedosos complejos neutros⁸. De estos complejos se realizaron estudios relacionados con sus propiedades fotoluminiscentes y fotovoltaicas ya que se han utilizado como sensibilizantes en celdas solares, mostrando resultados prometedores.⁹

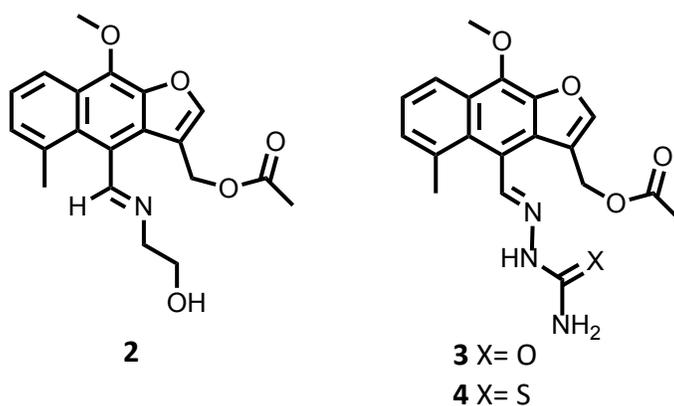


Figura 2. Etanolamina (**2**), semicarbazona (**3**) y tiosemicarbazona del acetato de maturina (**4**).

En el presente trabajo se contribuye a las investigaciones sobre la reactividad del aldehído del acetato de maturina (**1**) para la obtención estereoespecífica de la base de Schiff correspondiente, a partir del 2-aminofenol (**20**).

2. ANTECEDENTES

Se calcula que alrededor del 80% de los habitantes del planeta cubren principalmente con medicamentos tradicionales sus necesidades de atención primaria de salud, y se puede asegurar sin temor a equivocarse que una parte considerable de los tratamientos tradicionales usa extractos de plantas o algunos de sus principios activos.¹⁰

Los metabolitos secundarios se agrupan en cuatro grupos principales: terpenos, compuestos fenólicos, glicósidos y alcaloides, todos ellos con diferentes propiedades farmacológicas como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales grupos de metabolitos secundarios y sus principales aplicaciones.

Grupo	Subgrupos	Características principales	Ejemplos farmacológicos
Terpenos	Hormonas, pigmentos carotenoides, esteroides, látex, aceites esenciales	Grupo de mayor importancia con más de 40,000 moléculas, se consideran de importancia para la supervivencia de las plantas. Son insolubles en agua y derivan de la unión de unidades de isopreno	Anticarcinogénicas, antiulcerosas, antimalarías, antimicrobianas ^{11,12}
Compuestos fenólicos	Cumarinas, flavonoides, lignina, taninos	Derivan de la biogénesis de acetato y/o del ácido shikímico	Antidiarreicos, antitumorales, antimicrobianos, antivirales e inhibidores de enzimas ^{11,13}
Glicósidos	Saponinas, glicósidos cardíacos, glicósidos cianogénicos, glucosinolatos	Surgen a partir de la condensación de una molécula de azúcar con un metabolito secundario, formando así un enlace glucosídico	Antimicrobianas, fungicidas, insecticidas, anticancerígenos, antiinflamatoria, alelopáticas ^{11,14}
Alcaloides	Quinolina, isoquinolina, indol, tropano, quinolizidina, piperidina, purina, pirrolizidina	Grupo con alrededor de 15,000 metabolitos. Son solubles en agua, contienen al menos un átomo de nitrógeno y exhiben actividad biológica. La mayoría son heterocíclicos	Son muy tóxicos a dosis altas, sin embargo, a dosis bajas funcionan como relajantes musculares, tranquilizantes, antitusivos o analgésicos ¹¹

Entre los terpenoides de importancia, se encuentran aquellos obtenidos del género *Taxus* (Paclitaxel o Taxol®) (**Figura 4**), los cuales son utilizados como agentes anticancerosos.¹⁷

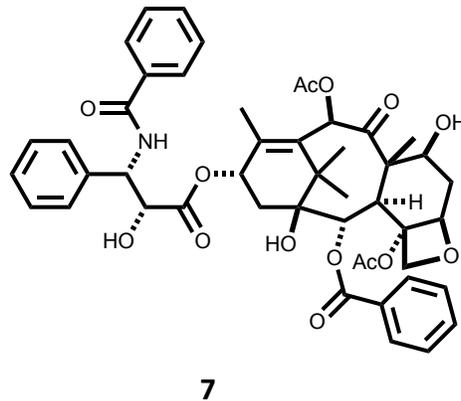


Figura 4. Estructura química del Taxol ® (paclitaxel) (7).

Otras moléculas terpénicas, como las que se muestran en la **Figura 5**, han mostrado actividad antibacteriana (**8**), antidepresivo (**9**), antitumoral (**10,13**), antimicrobiano (**11**) y antiinflamatorio (**12**). Su amplia diversidad estructural y su potencial actividad biológica han hecho que los científicos se interesen por estas moléculas.¹⁸

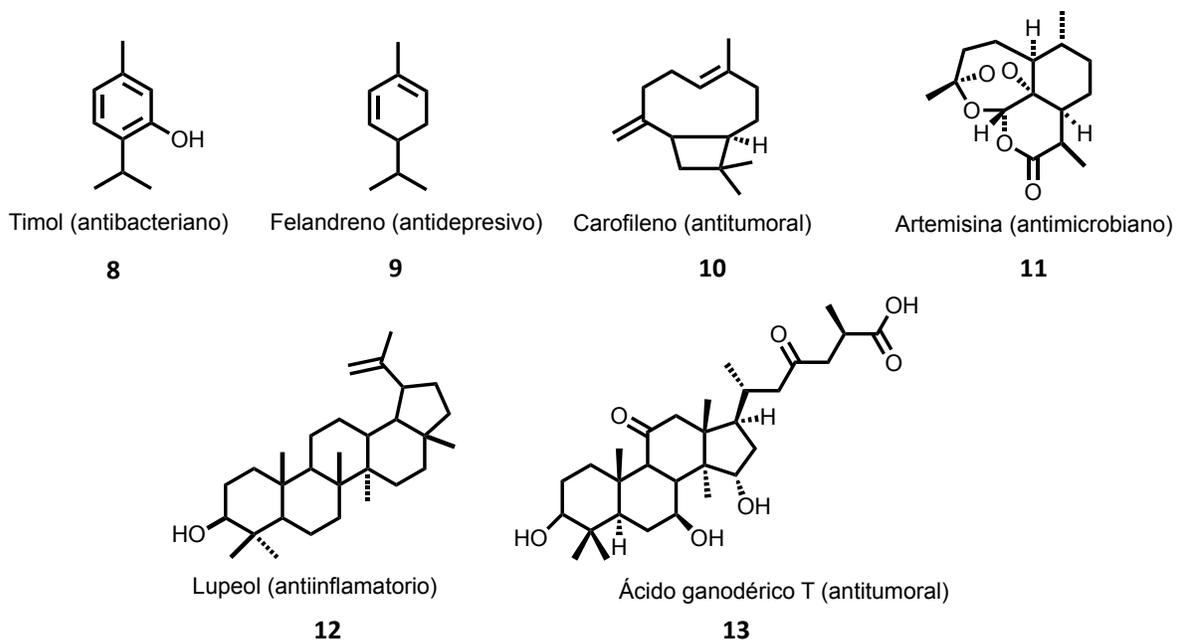


Figura 5. Moléculas terpénicas con actividad biológica.

Dentro de los terpenos de interés en nuestro grupo de trabajo, se encuentran aquellos con esqueleto de eremofilano (**15**), los cuales son sesquiterpenos que derivan biogénicamente de los eudesmanos (**14**) por migración del grupo metilo en C-10 al carbono C-5 (**Figura 6**).¹⁹

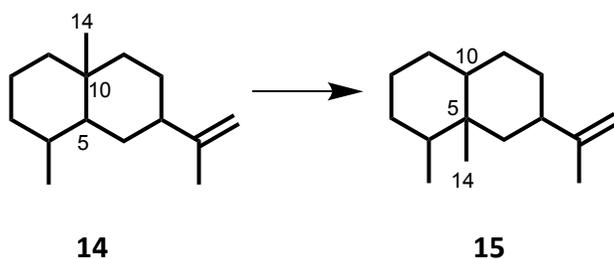


Figura 6. Estructura base de eudesmanos (**14**) y eremofilanos (**15**).

Estos se pueden encontrar en diversas especies vegetales como lo son *Psacalium decompositum*, *P. palmeri*, *P. peltatum*, *P. sinuatum*, *P. radulifolium* y *Acourtia thurberi*, que forman parte de un conjunto de plantas conocidas como matarique, a las que se le atribuye el tratamiento de diferentes enfermedades destacando la diabetes mellitus.²⁰

Específicamente, *Psacalium peltatum* es una herbácea perenne de rizoma grueso con raíces fibrosas. Se encuentra en los bosques de encino, bosques de coníferas, matorral xerófilo y pastizales. Se distribuye en muchas regiones de México, principalmente el Estado de México, Hidalgo, Jalisco, Michoacán y Puebla a un intervalo altitudinal que abarca desde los 1,300 a 4,200 msnm (**Figura 7**).²¹

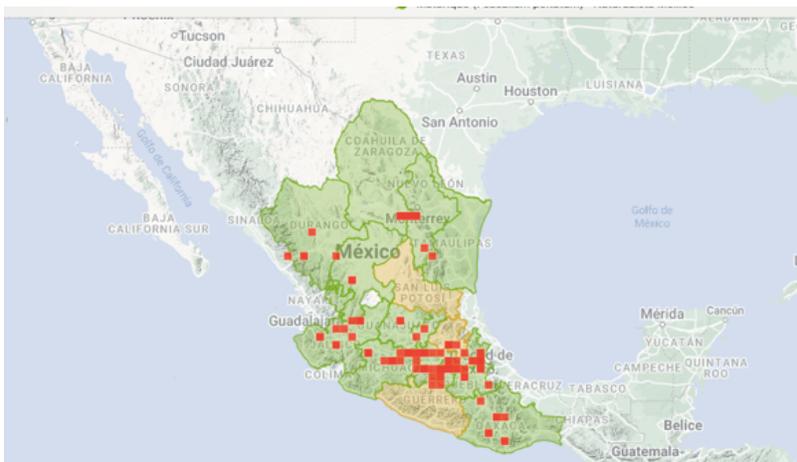


Figura 7. Distribución geográfica de *Psacalium peltatum*.

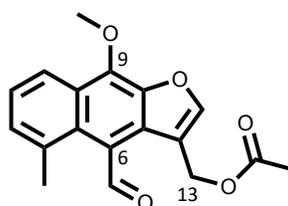
Psacalium peltatum posee propiedades muy diversas, pues se utiliza popularmente para el tratamiento y control de enfermedades como reumatismo, úlceras, fiebre, infecciones en la piel, dolor de dientes, enfermedades renales, dolor por mordedura de serpiente, como agente anticanceroso y antitumoral, y principalmente contra la diabetes (**Figura 8**).^{5,6}



Figura 8. *Psacalium peltatum*, componente de matarique.

Se sabe que el acetato de maturina (**1**) es un sesquiterpeno del tipo furanoeremofiliano, que es uno de los principales componentes de *Psacalium peltatum* al cual se le atribuyen las actividades biológicas de la especie. El acetato de maturina (**1**) fue aislado por primera vez de la especie africana *Senecio pterophorus*, también existen reportes en *Psacalium beamanii*, *Roldana angulifolia* y *Trichilia cuneata*.^{5,6}

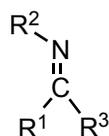
El acetato de maturina (**1**) además de contener un anillo de furano, contiene un metoxilo en la posición C-9, un acetato en C-13 y un aldehído en la posición C-6. Aprovechando esta última función, en nuestro grupo de trabajo se ha derivatizado exitosamente a **1** para formar bases de Schiff (**Figura 9**).



1

Figura 9. Estructura química del acetato de maturina (**1**).

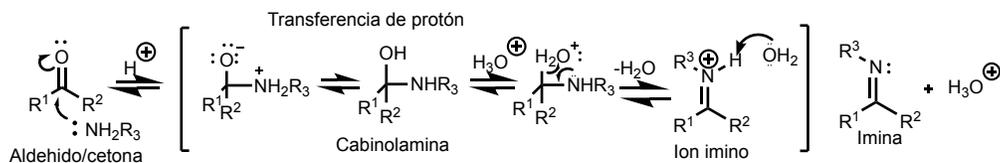
Las bases de Schiff (o azometino), nombrado así en honor a Hugo Schiff, son un grupo funcional que contiene un enlace doble carbono-nitrógeno, con el átomo de nitrógeno conectado a un grupo arilo o alquilo, estas presentan la fórmula general $R^1R^2C=N-R^3$, donde R^3 es un grupo arilo o alquilo lo que hace que la base de Schiff sea una imina estable (**Figura 10**).²²



16

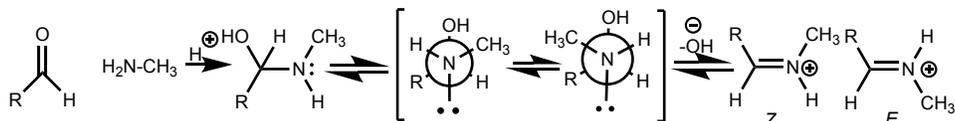
Figura 10. Fórmula general de una base de Schiff (**16**).

Estos compuestos pueden generarse a partir de aminas primarias, y aldehídos o cetonas, para producir las respectivas iminas. El mecanismo de formación se lleva a cabo mediante un ataque nucleofílico de la amina hacia el aldehído o cetona, dando un compuesto intermediario llamado carbinolamina que tras deshidratarse por catálisis ácida permite así la imina correspondiente (**Esquema 1**).



Esquema 1. Mecanismo general para la formación de bases de Schiff a partir de aldehídos o cetonas.

Estas reacciones pueden presentar la formación de los estereoisómeros *E* y *Z* en el grupo imina (**Esquema 2**). En este caso, dicha isomerización puede ocurrir durante el proceso de reacción, o posterior a la formación del producto.²³



Esquema 2. Procesos de isomerización del grupo imina.

Las bases de Schiff representan un grupo importante de moléculas nitrogenadas, de interesante valor para su síntesis por su versátil y amplia variabilidad estructural que permite controlar y dirigir racionalmente las propiedades de los compuestos por la introducción de grupos específicos. Estas moléculas han demostrado propiedades interesantes con una abundancia de aplicaciones como el N-(Salicilideno)-2-hidroxianilina (**17**) con actividad antibacteriana, la estructura de la ancistrocladidina (**18**) como antiparasitario, la estructura del ligante 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilimino)metil]-5-nitrofenol (**19**) como anticancerígeno, otros mas como antifúngicos, analgésicos, y antiinflamatorios (**Figura 11**).²⁴⁻²⁵

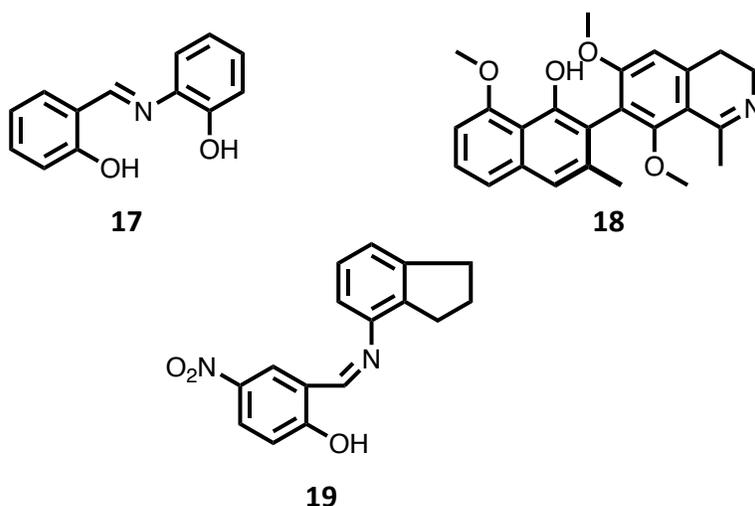


Figura 11. Ejemplos de bases de Schiff con actividad biológica.

Entre las aminas de interés debido a su reactividad química para la formación de bases de Schiff se encuentra el 2-aminofenol (**20**) que es un compuesto orgánico, útil para la síntesis de colorantes y compuestos heterocíclicos (**Figura 12**).

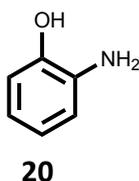


Figura 12. Estructura química del 2-aminofenol (**20**).

El compuesto exhibe enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares que involucran a los grupos amina e hidroxilo vecinos (**Figura 13**). Como resultado, el 2-aminofenol (**20**) tiene un punto de fusión relativamente alto (174 °C) en comparación con otros compuestos con una masa molecular similar; por ejemplo, el 2-metilfenol (**21**) que funde a 31 °C.²⁶

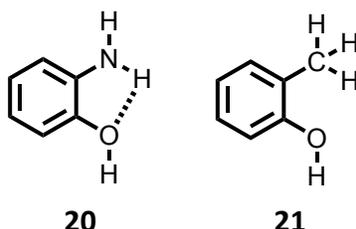


Figura 13. Representación de las interacciones intramoleculares de **20** y **21**

El 2-aminofenol (**20**) tiene una variedad de usos, como agente reductor, se comercializa con los nombres de Atomal y Ortol para desarrollar fotografías en blanco y negro. Es particularmente útil para producir tintes de complejo metálico cuando se diazotiza y se acopla a un fenol, naftol u otras especies de tintes aromáticos o resonantes.²⁷

Debido a la adyacencia de los grupos amino e hidroxilo, el 2-aminofenol (**20**) tiende a formar fácilmente heterociclos. Estos heterociclos, como los benzoxazoles (**22-25**), pueden ser biológicamente activos y útiles en la industria farmacéutica (**Figura 14**).²⁸⁻³⁰

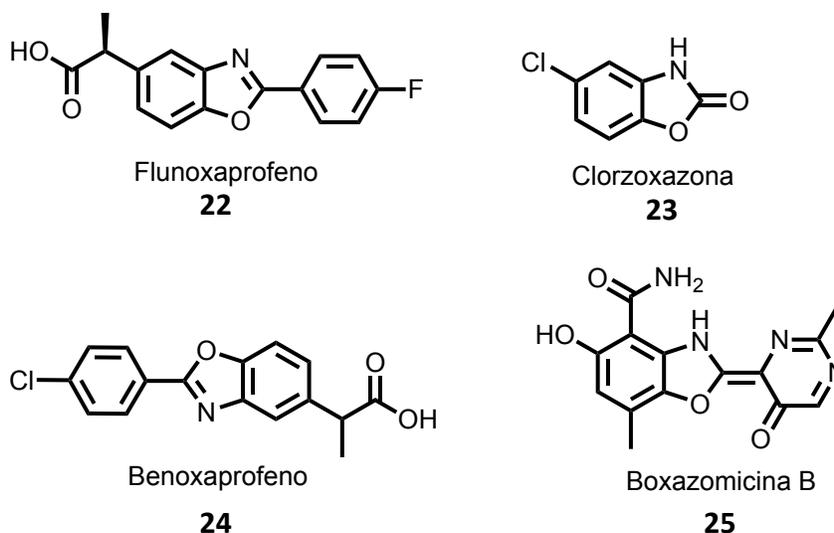


Figura 14. Medicamentos comercializados que contienen benzoxazol.

Por lo mencionado anteriormente es relevante llevar a cabo investigaciones sobre la reactividad del acetato de maturina (**1**) frente al 2-aminofenol (**20**) para la formación de un derivado novedoso con potencial aplicación en la química y farmacología.

3. JUSTIFICACIÓN

La familia de los compuestos terpenoides comprende una interesante variedad estructural, dentro de la que se encuentra el acetato de maturina (**1**) que se obtiene de la especie vegetal *Psacalium peltatum*, un sesquiterpeno con un grupo funcional aldehído, donde la electronegatividad del oxígeno contribuye a la polarización del grupo carbonilo, haciéndolo susceptible a una sustitución nucleofílica que favorezca la formación de una base de Schiff, para dar origen a compuestos novedosos con posible actividad biológica.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Preparar una base de Schiff a partir del acetato de matorina (**1**) y el 2-aminofenol (**20**) para la obtención de un derivado novedoso.

4.2 Objetivos específicos

- Obtener el acetato de matorina (**1**) a partir de *Psacalium peltatum*.
- Sintetizar el 2-iminofenol de acetato de matorina (**26**).
- Caracterizar por métodos físicos y espectroscópicos el producto de reacción.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para la obtención del acetato de matorina (**1**) se llevó a cabo la colecta de raíz de la especie vegetal *Psacalium peltatum* en la carretera México – Morelia (salida mil cumbres) en el kilómetro 207. La raíz se sometió a secado en sombra de 2 a 3 semanas para posteriormente molerla, de este proceso se obtuvieron 12.1 kg. Lotes de 1 kg de raíz se sometieron a reflujo en 3 L de hexanos durante 5 horas. Los reflujos se filtraron y se concentraron a presión reducida, del extracto crudo se obtuvo un precipitado amarillo el cual fue purificado por el método de precipitación con hexanos, permitiendo la obtención de cristales amarillos en forma de aguja con punto de fusión de 76 - 78° C que se analizaron por RMN de ¹H y ¹³C en CDCl₃.

Se realizó el análisis de **1** por espectroscopia de infrarrojo (IR), los resultados mostraron las bandas de vibración del grupo acetato en 1719 cm^{-1} , el grupo carbonilo de aldehído en 1672 cm^{-1} y C-O en 1210 cm^{-1} (**Figura 15**).

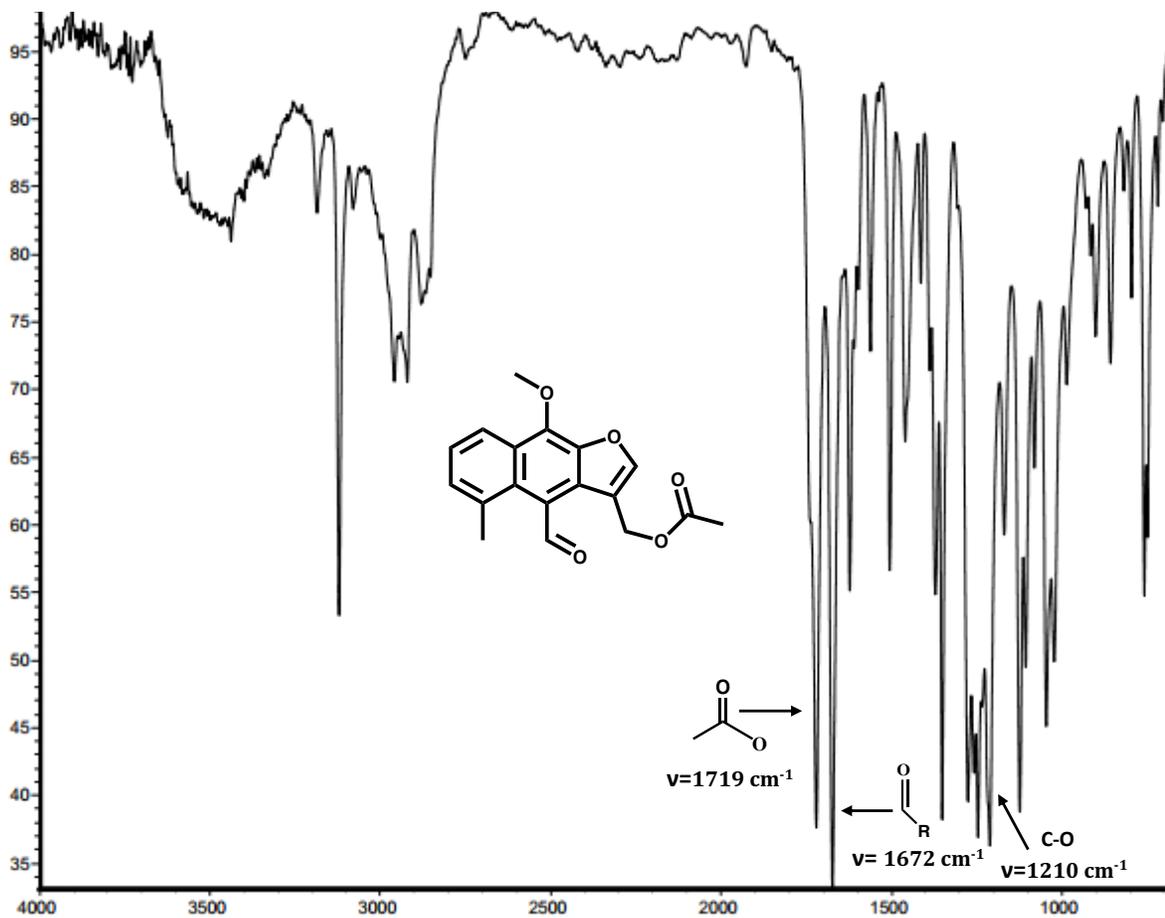


Figura 15. Espectro de IR de **1**.

En el espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **(1)** (**Figura 16**), se observó una señal simple en 11.00 ppm que integró para un protón correspondiente al aldehído H-14 de la molécula, en 8.30 ppm se apreció la señal múltiple que integró para el protón asignado al hidrógeno aromático H-1, en 7.83 ppm una señal simple que integró para un protón asignado al hidrógeno H-12 del anillo de furano, entre 7.41 y 7.40 ppm se aprecian señales multiples asignadas a H-3 y H-2, en 5.33 ppm se observó la señal simple que integró para dos protones asignados al metileno base de acetato CH_2 -13, en 4.44 ppm se encontró la señal simple asignada a los protones del metoxilo (OMe), en 2.78 ppm la señal simple que integró para los protones asignados para el CH_3 -15, finalmente en 2.08 ppm se observó la señal simple asignada a los protones del metilo del acetato.

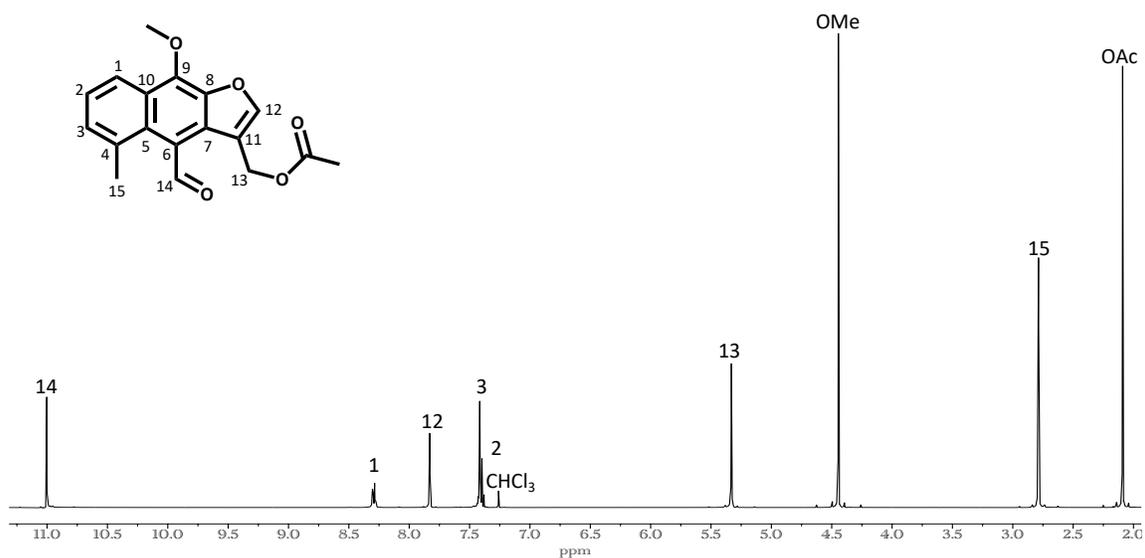


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **1**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), (**Figura 17**) se aprecian 18 señales, en 193.4 ppm y 170.5 ppm se observaron las señales de los carbonilos de aldehído C-14 y acetato, respectivamente, entre 148.8 y 116.3 ppm se encontraron las 12 señales que corresponden a los carbonos aromáticos de la molécula, en 61.0 ppm se encontró la señal asignada al carbono del metoxilo, en 58.4 ppm se observó la señal asignada al carbono del metileno C-13 y finalmente en 26.5 y 20.9 ppm se encontraron las señales asignadas para el carbono C-15 y el carbono del metilo del grupo acetato, respectivamente. Estos datos fueron comparados con los de la literatura, donde se confirma de manera inequívoca el aislamiento y purificación de **1**.³¹

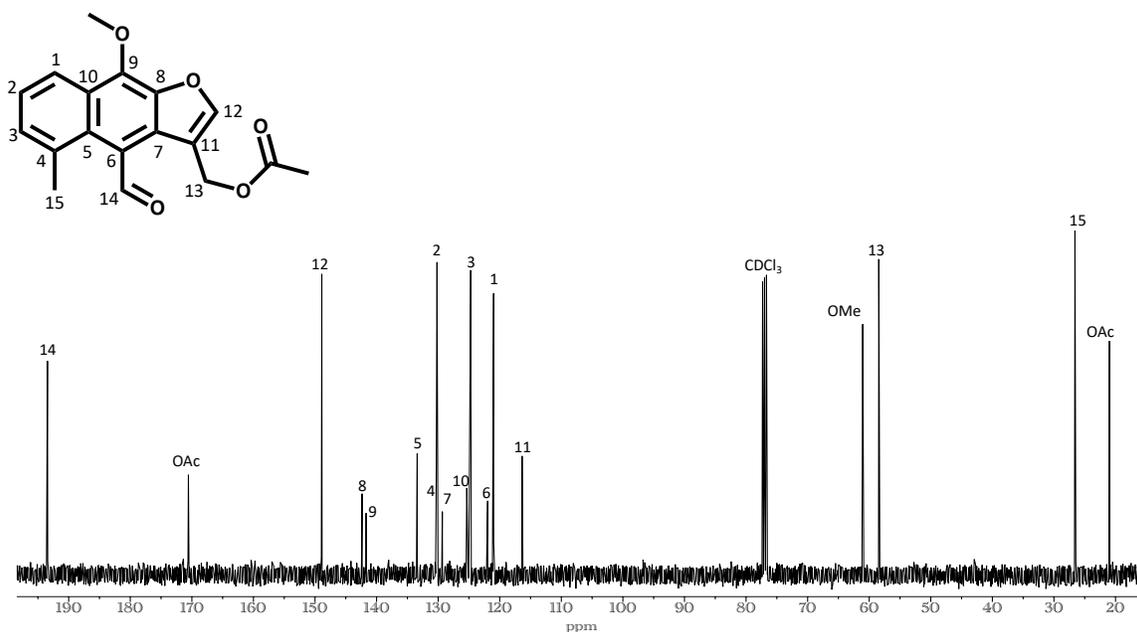
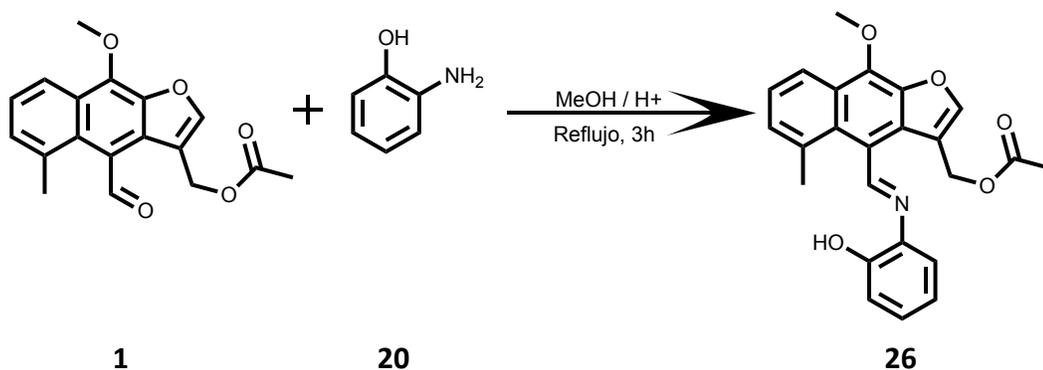


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de **1**.

Habiendo purificado y caracterizado el acetato de matorina (**1**) la reacción de formación de la base de Schiff en presencia del 2-aminofenol (**20**) se llevó a cabo de acuerdo a las condiciones empleadas en nuestro grupo de trabajo, para la obtención del 2-iminofenol del acetato de matorina (**26**), (**Esquema 3**) obteniendo así un precipitado amarillo, el cual presentó un punto de fusión de 158-160 °C, con un rendimiento del 75%.



Esquema 3. Reacción general para la obtención del 2-iminofenol de acetato de matorina (**26**).

El sólido amarillo fue analizado por espectroscopia de (IR) mostrando nuevas bandas de vibración, se observa la banda de tensión del grupo hidroxilo en 3352 cm^{-1} , la banda de tensión del grupo acetato en 1732 cm^{-1} , además un cambio en el desplazamiento para la banda de tensión del grupo imino en 1488 cm^{-1} y por último la banda de tensión para C-O en 1235 cm^{-1} (**Figura 18**).

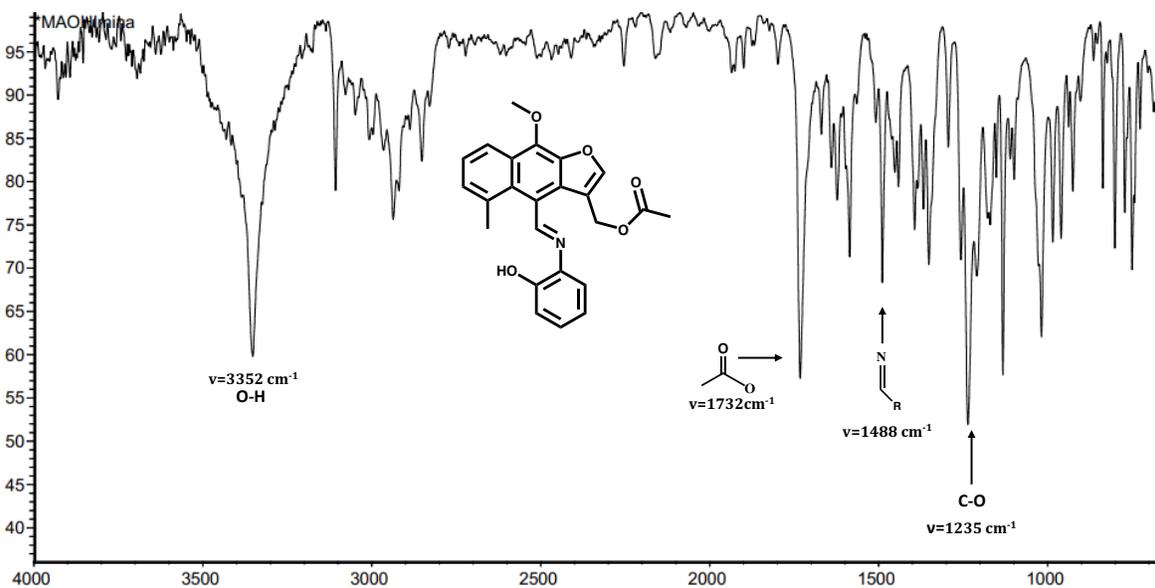


Figura 18. Espectro de IR de 26

En el espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 (**Figura 19**) mostró el desplazamiento a frecuencias menores, asignada al grupo imínico H-14 en 9.72 ppm, asimismo se observó entre 8.33 y 6.98 ppm las señales para hidrógenos aromáticos de H-1, H-2 y H-3 características de **1**, así como la presencia de nuevas señales correspondientes al anillo aromático de la fenolimina H-3', H-4', H-5' y H-6', en 5.09 ppm se encontró la señal asignada al H-13, en 4.40 ppm la señal asignada a los protones del metoxilo (OMe), en 2.69 ppm la señal simple que integró para los protones asignados para el CH_3 -15, y finalmente en 1.94 ppm la señal simple asignada a los protones del metilo del acetato, el resto de las señales mantienen su desplazamiento.

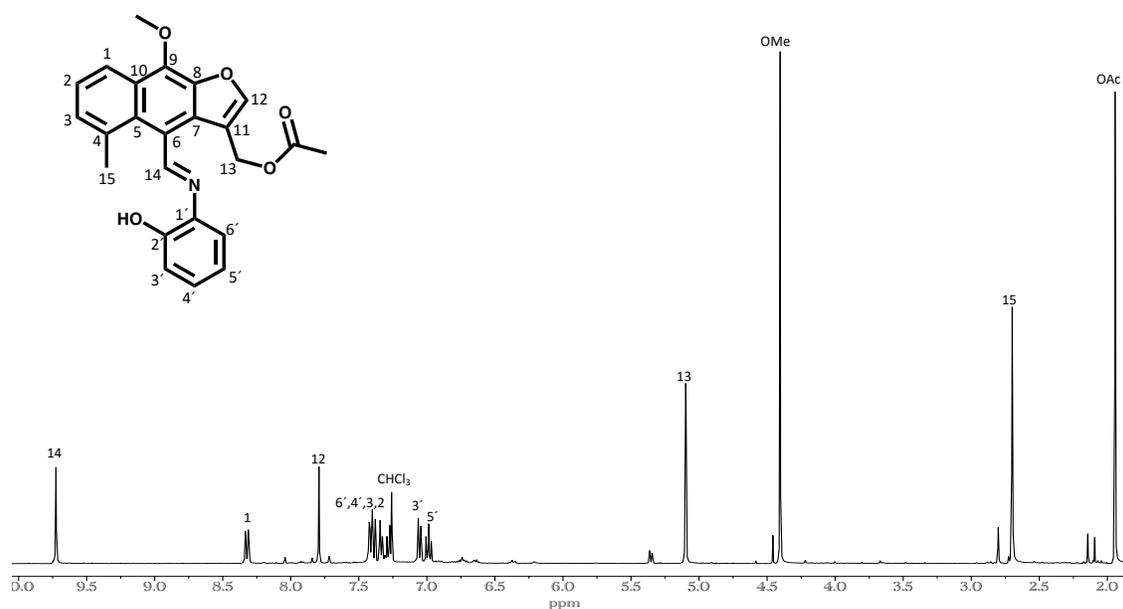


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **26**.

Se implementó el experimento homonuclear COSY (**Figura 20**) con la finalidad de asignar de manera inequívoca las señales para los hidrógenos aromáticos del anillo de la fenolimina donde se observó la correlación entre el H-6' en 7.41 ppm con H-5' en 6.99 ppm; el H-4' en 7.27 ppm correlacionó con H-5' y H-3' en 6.99 y 7.02 ppm respectivamente.

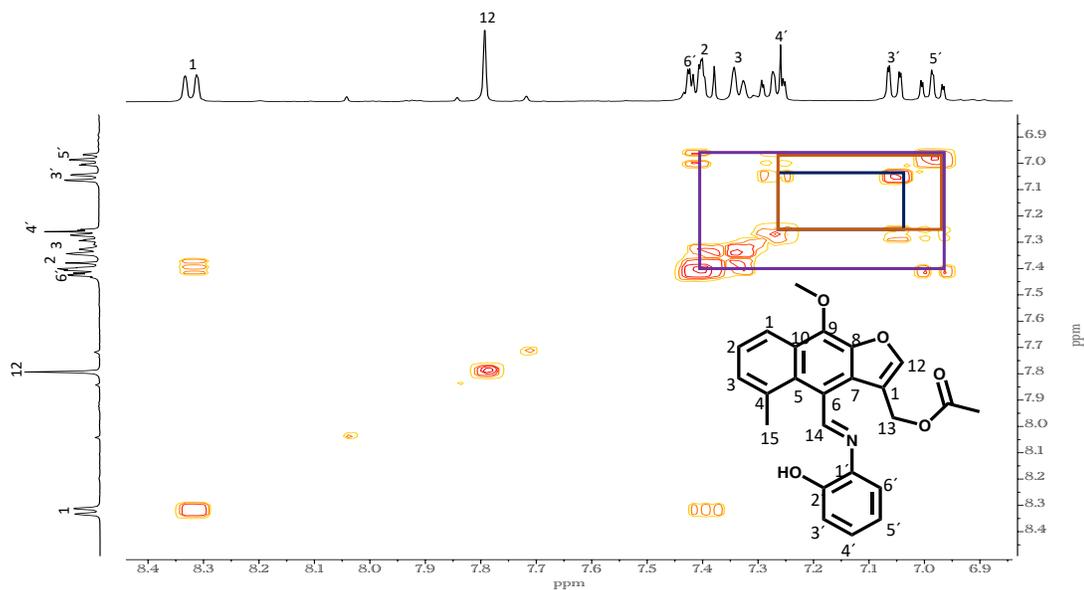


Figura 20. Expansión del experimento COSY de **26**.

Con la finalidad de determinar la conformación isomérica del derivado de acetato de maturina (**26**) se realizó el análisis bidimensional NOESY (**Figura 21**) donde se puede determinar que la conformación del enlace imínico se encuentra en posición *E* que fue modelado en el programa Spartan '04, minimizado utilizando mecánica molecular. Se observa la correlación del hidrógeno perteneciente al carbono del enlace imínico H-14 que se encuentra en 9.72 ppm con el hidrógeno H-6' perteneciente al anillo aromático que se encuentra en 7.41 ppm.

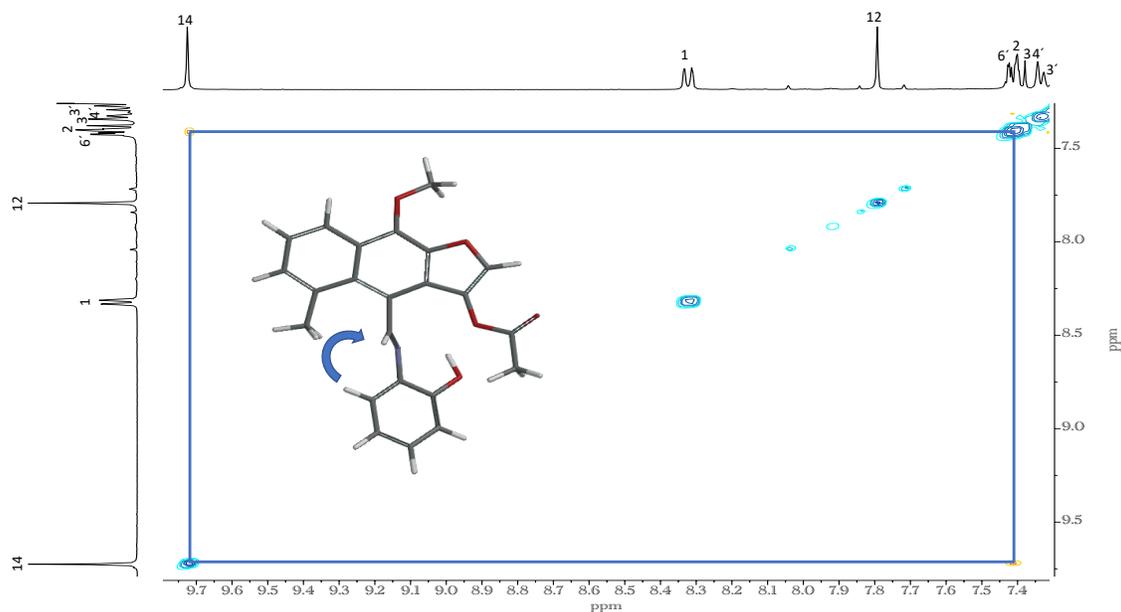


Figura 21. Expansión del experimento NOESY de **26**.

El espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 (**Figura 22**) mostró el desplazamiento a frecuencias menores de C-14 en 158.8 ppm el cual ahora corresponde a carbono imínico, también se observó la presencia de nuevas señales correspondientes a los carbonos aromáticos de la fenolimina, asignando la señal en 152.9 ppm para el C-1', en 134.9 ppm para el C-2', en 115.7 ppm se asigna la señal para el C-3', en 129.6 ppm la señal asignada para el C-4', en 120.3 ppm la señal asignada para el C-5' y finalmente en 115.6 ppm la señal asignada al C-6', en 148.3 ppm para el C-12, el resto de las señales mantienen su desplazamiento. asimismo, se observan entre 142.3 y 116.4 las señales de los carbonos aromáticos que no presentan cambios en su desplazamiento, en 61.3 ppm para el carbono del metoxilo, en 57.8 ppm para el C-13, en 27.4 ppm para el C-15 y por último en 170.5 ppm la señal asignada al carbono del carbonilo del grupo acetato y en 20.9 ppm la señal asignada al metilo del grupo acetato.

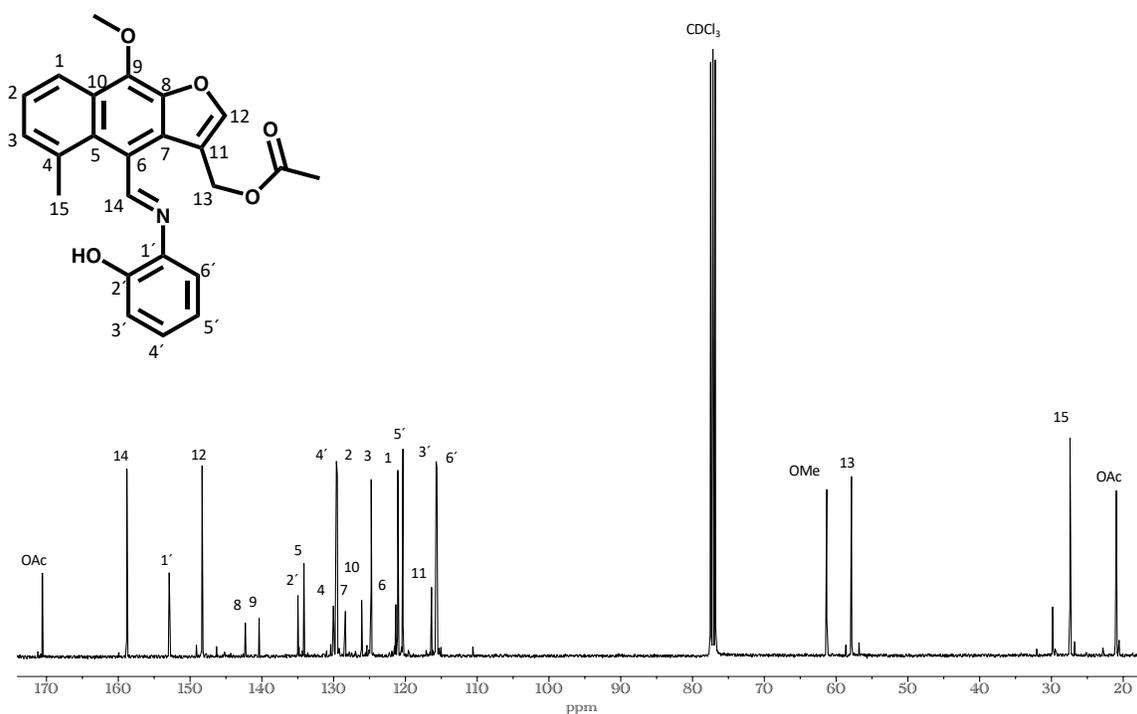


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de **26**.

El espectro bidimensional HETCOR permitió confirmar la asignación de las señales de carbono que corresponden al anillo de la fenolimina donde en 7.27 ppm la señal del H-4' correlacionó con la señal en 129.6 ppm del C-4', la señal en 6.99 ppm asignada al H-5' que correlaciona con la señal en 120.3 ppm asignada al C-5'; la señal ubicada en 7.41 ppm asignada al H-6' correlacionó con la señal ubicada en 115.6 ppm correspondiente al C-6' y por último la señal en 7.02 ppm asignada al protón H-3' que correlaciona en 115.7 ppm con el C-3' (**Figura 23**).

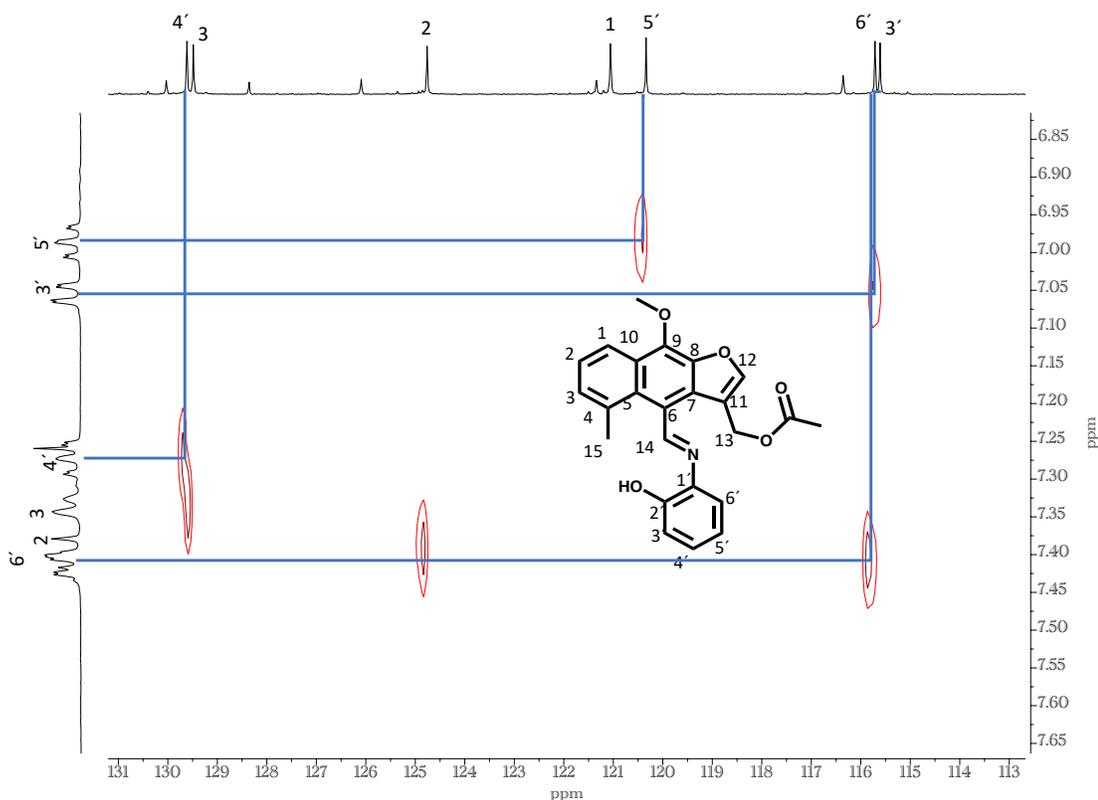


Figura 23. Expansión del experimento HETCOR de **26**.

Los datos espectroscópicos confirman la síntesis de una imina novedosa obtenida en una reacción estereosepécífica lo cual permitir proponer la formación de la *E*-2-iminofenol de acetato de maturina (**26**) y los datos de RMN de **26** fueron comparados con los de **1** facilitando la caracterización espectroscópica (**Tabla 3**).

Tabla 3. Comparativo de desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C de **1** y **26** en CDCl_3 (δ en ppm, J en Hz).

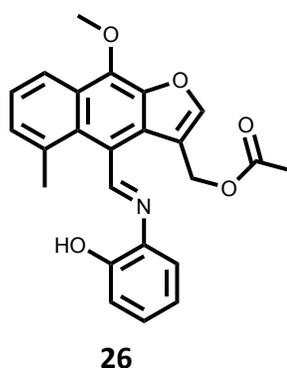
Átomo	^1H		^{13}C	
	1	26	1	26
1	8.30 (m)	8.33 (dd, 7.0, 1.0)	120.9	121.0
2		7.34 (t, 7.0)	130.2	129.4
3	7.41 – 7.40 (m)	7.37 (da, 7.0)	124.7	124.7
4			130.3	130.0
5			133.4	134.1
6			121.9	121.3
7			129.3	128.3
8			142.3	142.3
9			141.7	140.3
10			125.3	126.0
11			116.3	116.4
12	7.83 (s)	7.79 (s)	148.8	148.3
13	5.33 (s)	5.09 (s)	58.4	57.8
14	11.00 (s)	9.72 (s)	193.4	158.8
15	2.78 (s)	2.69 (s)	26.5	27.4
OMe	4.44 (s)	4.40 (s)	61.0	61.3
OAc (C=O)			170.5	170.5
OAc (CH3)	2.08(s)	1.94 (s)	20.9	20.9
1'				152.9
2'				134.9
3'		7.02 (dd, 8.1, 1.2)		115.7
4'		7.27 (td, 8.2, 1.24)		129.6
5'		6.99 (td, 8.1, 1.2)		120.3
6'		7.41 (dd, 8.1, 1.4)		115.6

6. CONCLUSIÓN

Se logró aislar y caracterizar al acetato de maturina (**1**) a partir de los extractos hexánicos de raíz de la especie vegetal *Psacalium peltatum*.

El grupo aldehído presente en el acetato de maturina mostró ser susceptible a reacciones de sustitución nucleofílica lo cual propició la formación estereoespecífica del *E*-2-iminofenol de acetato de maturina (**26**).

La imina **26** es un compuesto novedoso lo que permitirá estudios posteriores relacionados con su reactividad y posible actividad biológica.



7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Métodos instrumentales

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de 1D (^1H a 400 MHz y ^{13}C a 100 MHz) y 2D se determinaron en un espectrómetro Varian Mercury Plus-400, utilizando como disolvente deuteriocloroformo (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros fueron procesados mediante el programa MestRenova.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica de ATR. Los datos se expresan en números de onda ($\nu \text{ cm}^{-1}$) para los máximos principales de absorción.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Scientific y no están corregidos.

Todos los disolventes utilizados durante el proceso fueron destilados en el laboratorio.

7.2 Reactivos

El 2-aminofenol (**20**) (C₆H₇NO) se adquirió de manera comercial de la marca Aldrich[®], peso molecular: 109.13 g/mol, punto de fusión 170 - 174 °C, cristales de incoloros a blancos, vira a oscuro por exposición al aire o a la luz.

Ácido acético glacial (CH₃COOH) se adquirió de manera comercial de la marca J.T BAKER[®], peso molecular 60.052 g/mol, punto de fusión 16.6 °C, líquido transparente incoloro, olor fuerte similar a vinagre.

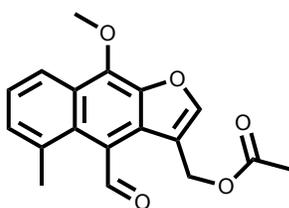
7.3 Material vegetal

Para la obtención del Acetato de maturina (**1**) se colectaron especímenes de *Psacalium peltatum* el 2 de septiembre de 2021 en el km 207 de la carretera federal No.15 México-Morelia. La planta se separó en sus distintas partes (raíz, tallos y hojas) y se secó a la sombra.

7.4 Obtención de extractos

La raíz seca y molida (12.1 kg) se colocó a reflujo en 3 L de hexanos por 5 horas, este proceso se realizó tres veces, posteriormente se llevó a evaporación del disolvente por presión reducida en rotavapor obteniéndose 42.9 gramos de extracto.

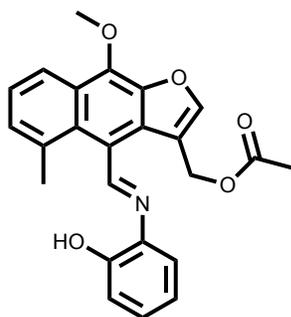
7.5 Aislamiento y purificación de acetato de maturina (**1**) de *Psacalium peltatum*



1

El extracto hexánico de raíz (42.9 gramos) se sometió a purificación por medio de precipitación el extracto se disolvió en mínima cantidad de diclorometano (CH₂Cl₂) y posteriormente se adicionó hexanos obteniendo así cristales amarillos en forma de aguja, con p.f. de 76-78 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: ver **Tabla 3**. IR (cm⁻¹): (CH₃COO) 1719 cm⁻¹, (C=O) 1672 cm⁻¹ y (C-O) 1210 cm⁻¹.

7.6 Formación de la *E*-2-iminofenol de acetato de matorina (26).



25

Se llevó a reaccionar 0.1 g de acetato de matorina y 0.56 g del 2-aminofenol disueltos en 3 mL de MeOH posteriormente se adicionaron 0.3 mL de ácido acético. La reacción se llevó a cabo a reflujo y agitación magnética constante durante tres horas, este proceso fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina (CCF). El producto obtenido se llevó a baño de hielo durante 10 minutos, obteniendo así un precipitado amarillo, el cual se filtró y se extrajo con diclorometano, obteniendo un rendimiento del 75% con p.f de 158-160 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ en ppm: ver **Tabla 3**. IR (cm^{-1}): (O-H) 3352 cm^{-1} , (CH_3COO) 1732 cm^{-1} , (C=N) 1488 cm^{-1} , y (C-O) 1235 cm^{-1} .

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Carrillo-Galván, G., Bye, R., Eguiarte, L. E., Cristians, S., Pérez-López, P., Vergara-Silva, F., & Luna-Cavazos, M. (2020). Domestication of aromatic medicinal plants in Mexico: Agastache (Lamiaceae)—an ethnobotanical, morpho-physiological, and phytochemical analysis. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 16.1: 1-16.
- 2.- Espinosa-Leal, C. A., Puente-Garza, C. A., & García-Lara, S. (2018). In vitro plant tissue culture: means for production of biological active compounds. *Planta*, 248(1), 1-18.
- 3.- Isah, T. (2019). Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biological research*, 52.
- 4.- Camacho-Escobar, M. A., Ramos-Ramos, D. A., Ávila-Serrano, N. Y., Sánchez-Bernal, E. I., & López-Garrido, S. J. (2020). Las defensas físico-químicas de las plantas y su efecto en la alimentación de los rumiantes. *Terra Latinoamericana*, 38(2), 443-453.
- 5.- Bello G., M. A. Plantas útiles no maderables de la sierra purépecha. Folleto técnico No. 10. Universidad de Michoacán, "San Nicolás Hidalgo". Michoacán, México. (1993).
- 6.- Argueta A., Martínez L., Cano A., Rodarte M. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. Instituto Nacional Indigenista. México D.F. 2: 985-990. (1994).
- 7.- Silva C. L., (2018). Preparación estereoespecífica de la *E*- etanolimina del acetato de maturina, Tesis. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- 8.- Vidal A.J., (2017). Síntesis de complejos de coordinación a partir de derivados de eremofilanos, Tesis. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- 9.- Renteria P. E., Estudio del efecto de derivados coordinados de maturina-paladio como sensibilizantes en celdas solares de TiO₂, Tesis. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, (2021)
- 10.- Van Wyk, A. S., & Prinsloo, G. (2020). Health, safety and quality concerns of plant-based traditional medicines and herbal remedies. *South African Journal of Botany*, 133, 54-62.
- 11.- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M. R., & Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 148, 80-89.
- 12.- Ávalos A., Pérez-Urria E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca, serie fisiología vegetal*. 2: 119-145. (2009).

- 13.- Hussein, R. A., & El-Anssary, A. A. (2019). Plants secondary metabolites: the key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. *Herb. Med*, 1(3).
- 14.- Thirumurugan, D., Cholarajan, A., Raja, S. S., & Vijayakumar, R. (2018). An introductory chapter: secondary metabolites. *Second metab—sources Appl*, 1-21.
- 15.- Boronat, A.; Rodríguez-Concepción, M. (2015). Terpenoid Biosynthesis in Prokaryotes. In *Biotechnology of Isoprenoids*; Shrader, J., Bohlmann, J., Eds.; Springer: Sitzerland, pp 4-15.
- 16.- Schmidt-Dannert, C. (2015). Biosynthesis of Terpenoid Natural Products in Fungi. In *Biotechnology of Isoprenoids*; Shrader, J., Bohlmann, J., Eds.; Springer: Sitzerland, pp 19-62.
- 17.- Centelles J. J., (2010). Imperial S; Paclitaxel, descubrimiento, propiedades y uso clínico. *Fitoterapia*. 29: 69-75.
- 18.- Ruíz-Reyes E., Suarez M. (2015). Lactonas sesquiterpénicas. Diversidad estructural y sus actividades Biológicas, *Revista Cenic. Ciencias biológicas*, 46: 0253-5688.
- 19.- Collado Pérez, A.M. (2002). Transposiciones de eudesmanos dirigidas por silicio. Aplicación a la síntesis de eremofilanos y sesquiterpenos espiránicos. Universitat de València. Departament de Química Orgànica.
- 20.- Romo de Vivar A., Pérez C. A., Arcieniegas.A., Villaseñor J. (2007). Secondary Metabolites from Mexican Species of the Tribe Senecioneae (Asteraceae), *Journal of Mexican Chemical Society*, 51: 160-172.
- 21.- Rzedowski, G., C., (2001). Flora fanerogámica del Valle de México. 2a. ed. Instituto de Ecología A.C. y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, Pátzcuaro (Michoacán), México. 1406 pp.
- 22.- Anand., Patil V., Sharma V., Khosa R., Masand N. (2012). Schiff bases: A review *Biological Insights. International journal of a Drug Design and Discovery*, 3, 851-868.
- 23.- Fernandez-Palacios, S., Vida-Pol, Y., & Ruíz-Delgado, M. D. C. (2022). New acyl hydrazones with promising photophysical properties.
- 24.- Da Silva C., Da Silva D., Modolo L., Alves R., Resende M., Martins C., Fatima A. (2010). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of advanced research*, 2, 1-8.
- 25.- Osowole A., Ott I. Y Ogunlana O. (2012). Synthesis, Spectroscopic, Anticancer, and Antimicrobial. Properties of Some Metal(II) Complexes of (Substituted) Nitrophenol Schiff Base. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Inorganic Chemistry*, 2012. 6.1.

- 26.- Haynes, William M., ed. (2016). Manual CRC de Química y Física (97ª ed.). Prensa CRC . pag. 5-89.
- 27.- Mitchell, S., C., y Waring, R., H., (2002) "Aminofenoles". En la Enciclopedia de Química Industrial de Ullmann.
- 28.- Chilumula N., R., Gudipati R., Ampati S., Manda S., Gadhe D., (2010). Synthesis of some novel methyl-2-(2-(arylideneamino)oxazol-4-ylamino)benzoxazole-5-carboxylate derivatives as antimicrobial agents. *Int J Chem Res* 1(2):1–6.
- 29.- Sondhi S., M., Singh N., Kumar A., Lozach O., Meijer L., (2006). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases. *Bioorg Med Chem* 14(11):3758–3765.
- 30.- Katsura Y, Inoue Y, Nishino S, Tomoi M, Itoh H, Takasugi H. (1992). Studies on antiulcer drugs. III. Synthesis and antiulcer activities of imidazo[1,2-a]pyridinylethylbenzoxazoles and related compounds. A novel class of histamine H2-receptor antagonists. *Chem Pharm Bull* 40(6):1424–1438.
- 31.- Rojano V. N. A., Jiménez E. M., Nieto C. A., Torres A. A., Bye A. R., Chávez A. M. V, Canales M. M., Martínez E. K. S., Rodríguez M. M. A. (2013). Isolation and anti-inflammatory effects of maturin acetate from the roots of *Psacalium peltatum* (Asteraceae), *Journal of Medicinal Plants Research*. 7: 1600-1607.