



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas

Maestría en Ciencias Químicas

Evaluación de la reactividad y preparación de derivados
nitrogenados a partir del 6 β -acetoxivouacapano

T E S I S

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Químicas

Presenta

Q.F.B. Gabriela Servín García

Directores

Doctora en Ciencias. Rosa Elva Norma del Río Torres

Doctor en Química. Mario Armando Gómez Hurtado

Morelia, Michoacán

Ciudad de México 2020

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 de la Doctora en Ciencias Rosa Elva Norma del Río Torres y el Doctor en Química Mario Armando Gómez Hurtado, con apoyo económico de la CIC-UMSNH.

Con una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de registro 736498.

DEDICATORIA

A mi familia.

Nunca dejaré de agradecerle a la vida por la familia en la que nací, me siento tan afortunada por cada momento que he compartido junto a ustedes. Han sido la base de cada logro que he tenido, me han dado los mejores valores y el carácter para enfrentar los momentos difíciles.

Sin duda les debo todo lo que soy, los amo infinitamente.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres porque sé los grandes esfuerzos que hicieron para darme toda la educación posible y siempre impulsarme a dar mi mejor esfuerzo en las cosas que realizo. Sé que no pude haber tenido mejores padres.

A mis hermanos Enrique, Berta, Lupita y David, más que mis hermanos son mis mejores amigos, hemos compartido tantas alegrías y los malos momentos que hemos pasado han servido para unirnos cada vez más. Gracias porque sé que puedo confiar plenamente en ustedes.

A mis revisores de tesis, los doctores Gabriela Rodríguez García, Yliana López Castro, Armando Talavera Alemán por todo el tiempo y aportaciones para el desarrollo y culminación de este proyecto.

Al D.C. Armando Talavera Alemán porque desde que llegué al laboratorio de Química de Productos Naturales me enseñó a trabajar de la mejor manera y hasta el momento sigue apoyándome.

A mi coasesor el D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado porque siempre ha tenido disponibilidad para atender cualquier duda que he tenido, me ha transmitido la pasión por la química y siempre he salido de su oficina con una gran motivación para seguir adelante.

A los profesores del IIQB por sus valiosos conocimientos transmitidos que hicieron que creciera en gran medida mi formación académica.

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

A las personas con las que convivo a diario y pasamos tantas horas juntos que se convierten en una familia; Odessa, Monica, Rosy, Dalia, Monsesita, Goretti, Monse, Mitzy, Verónica, Eva, Esther, Jan, Donaldo, Essau, Sinuhe, Irving, Toño, Ernesto y Giovanni. Gracias chicos

por su apoyo no solo en las cosas académicas sino también en las cosas personales, los días en el laboratorio se vuelven más agradables junto a ustedes.

A mis compañeros de generación Perla y Kari por todo lo compartido dentro de las aulas y la amistad que me ofrecieron. A mi homi Fidel por todos sus consejos en aspectos personales y académicos y compartir tantos buenos momentos. A Antonio Ferreira porque me brindaste una gran amistad, me siento muy agradecida por todas las cosas en las que me has apoyado y que siempre hayas tenido un momento cuando lo necesité aún cuando estabas en tus ocupaciones. A Doris por ser parte importante de esta etapa, no solo estando en los momentos de estrés que pasamos en exámenes y seminarios, sino también celebrando nuestros logros.

A mis amigos de otros laboratorios Cinthya, Karen Derek, Karen Villagomez, Dani, Mayra, Eli, El inge, Lireny, Morfina, Jairo, Yuri, Vero, Cesia, Gaby y Aidme por regalarme su Amistad y al doctor Carlos por todos sus consejos, aportaciones y haberme ofrecido su amistad.

A mi mejor amiga Nidia por seguir compartiendo los buenos momentos desde el inicio de mi formación profesional hasta ahora y siempre demostrarme que puedo contar con ella.

A Alan por siempre estar dispuesto a ayudarme cuando lo necesito y apoyarme sobre todo moralmente cuando tengo mis malos momentos. Gracias por formar parte en todos los aspectos de mi vida.

A todo el personal del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, en gran medida contribuyen a que se genere un mejor ambiente en esta área de trabajo.

A la UMSNH; mi alma mater, al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por brindar el espacio necesario para la realización de este proyecto.

Al CONACyT por la beca otorgada para la realización de este proyecto y la obtención del grado.

A mi asesora de tesis la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres

Le agradezco infinitamente todo el apoyo que me ha brindado en toda esta etapa de mi vida desde que llegue al laboratorio, usted es un ejemplo a seguir en todos los aspectos de la vida, además de los grandes conocimientos que tiene en el área en la que nos desarrollamos, tiene una gran calidad humana que muy pocas personas tienen. Siempre la he admirado y pensado que ojalá haya más personas como usted en el mundo. Gracias por la paciencia, dedicar tanto tiempo en este proyecto y darme consejos para ir por el mejor camino.

Por siempre **Team Rosy.**

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	4
3. JUSTIFICACIÓN.....	9
4. OBJETIVOS.....	10
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	10
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	11
5.1 Obtención del 6 β -acetoxivouacapano (30).....	11
5.2 Oxidación del 6 β -acetoxivouacapano (30).....	13
5.3 Hidrólisis de 30 y 33	15
5.4 Oxidación de los compuestos 31 y 38	19
5.5 Ensayos para la preparación de bases de Schiff.....	23
5.6 Base de Schiff de la cetona 39	25
5.7 Reacción para la formación del aldehído 41	28
5.8 Tratamiento del aldehído 39 con monohidrato de hidracina.....	30
5.9 Clorometilación de 33	33
5.10 Base de Mannich del compuesto 30	36
5.11 Formilación del 6 β -acetoxivouacapano (30).....	39
5.12 Formación de la hidrazona del compuesto 43	43
5.13 Formación de la tiosemicarbazona del compuesto 43	46
6. CONCLUSIONES.....	49
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	51
7.1 6 β -acetoxivouacapano (30).....	51
7.2 6 β -acetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (33).....	51
7.3 6 β -hidroxivouacapano (31).....	52
7.4 6 β -hidroxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (38).....	52
7.5 6-oxovouacapano (32).....	53
7.6 6-oxovouacapan-8(14),9(11)-dieno (39).....	53
7.7 6-hidrazin-7-oxovouacapan-8(14),9(11)-dieno (40).....	54
7.8 Aldehído 41	55
7.9 6 β -acetoxi-16-clorometilenvouacapan-8(14),9(11)-dieno (36).....	55

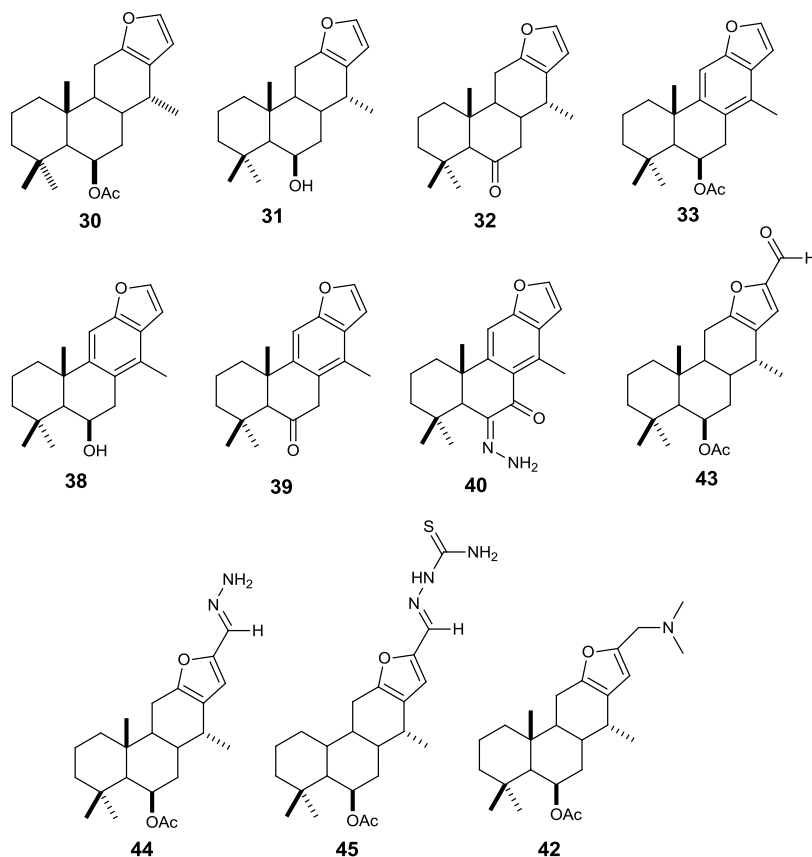
7.10 16-dimetilmetilenamino-6 β -hidroxivouacapano (42).....	56
7.11 Formilvouacapano 43	56
7.12 Hidrazona 44	57
7.13 Tiosemicarbazona 45	58
8. BIBLIOGRAFÍA	59

RESUMEN

Diversos tratamientos al 6 β -acetoxivouacapano (**30**), aislado de *Caesalpinia platyloba*, permitieron obtener modificaciones químicas que favorecieron la incorporación de átomos de nitrógenos.

Mediante reacciones de hidrólisis y oxidación se generaron los derivados **31**, **32**, **33**, **38** y **39**, que corresponden a estructuras previamente reportadas. A partir del derivado oxidado **39** se obtuvo la hidrazona **40**.

La reacción de formilación al 6 β -acetoxivouacapano (**30**) generó el derivado **43** y fue utilizado para generar bases de Schiff; la hidrazona **44** y la tiosemicarbazona **45**. Por otro lado, el derivado nitrogenado **42** se obtuvo mediante condiciones de Mannich directamente de **30**.



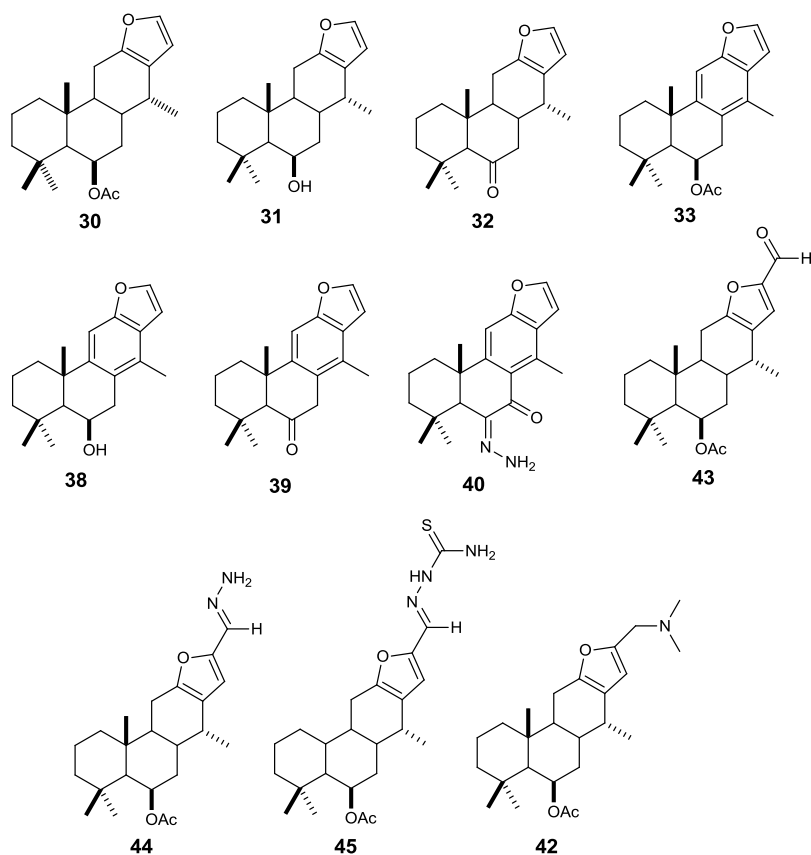
Palabras clave: Mannich, base de Schiff, diterpeno, *Caesalpinia platyloba*, formilación.

ABSTRACT

Different treatments of 6 β -acetoxivouacapane (**30**), isolated from *Caesalpinia platyloba*, were enabled to obtain several derivatives and this provided the incorporation of nitrogen atoms.

Through hydrolysis and oxidation reactions, compounds **31**, **32**, **33**, **38** and **39** were obtained, all of them correspond to structures previously reported. Hydrazone **40** was obtained from the oxidative compound **39**.

Compound **43** was obtained from the formylation reaction of **30**. Hydrazone **44** and Thiosemicarbazone **45** were obtained from **43**. On the other hand, the mannich reaction allowed to generate a new compound **42** from **30**.



Key Words: Mannich, Schiff base, diterpene, *Caesalpinia platyloba*, formylation.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de las civilizaciones, el hombre ha buscado resolver sus problemas de salud a través de los recursos naturales, principalmente de las plantas; actualmente, la ONU reporta que la medicina tradicional herbolaria es la preferida por la mayoría de la población en países emergentes.

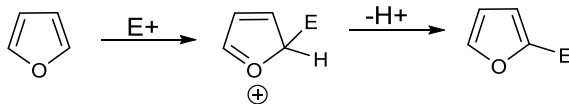
El estudio científico de las plantas medicinales requiere de la participación de varias disciplinas, que permitan revelar los perfiles químicos de una especie, e identificar aquellos compuestos que ejercen una actividad farmacológica específica.¹ A partir de estos estudios se ha generado un importante número de fármacos, donde, en algunos casos se desarrollan derivados que potencian las propiedades biológicas, así como su biodisponibilidad.² Generalmente, estas estrategias proveen resultados favorables, ya que los grupos funcionales incorporados permiten mejores interacciones con los receptores asociados a las enfermedades o desordenes.³

Los compuestos heterociclos ocupan un lugar significativo en la química orgánica y en la farmacología, ya que se consideran andamios para evaluaciones biológicas, además desempeñan un papel importante en la búsqueda de nuevas moléculas farmacológicamente activas. Este grupo de compuestos exhiben buena solubilidad y pueden facilitar la formación de sales, propiedades importantes para medicamentos de administración oral.⁴

Los furanos y sus derivados son compuestos que existen en un amplio rango de productos naturales y han presentado potencial biológico y farmacológico, por lo que resultan atractivos para el desarrollo de nuevos fármacos. También son precursores versátiles, así como intermediarios sintéticos en la preparación de moléculas cíclicas, acíclicas o reordenadas.

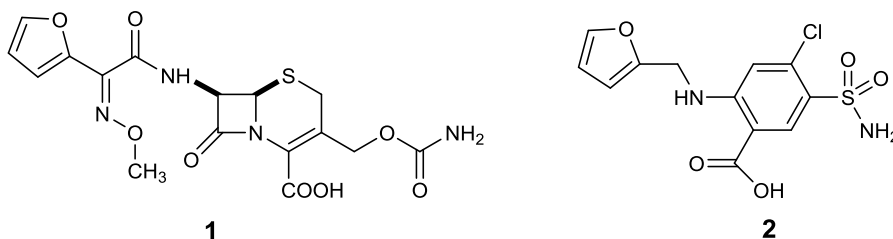
El furano es el compuesto más reactivo de los heterociclos aromáticos de cinco miembros, lo que permite la generación de derivados con relativa facilidad, por su naturaleza aromática, permite reacciones de sustitución electrofílica aromática que son regioespecíficas (**Esquema 1**), tienen lugar preferentemente en el carbono adyacente al

heteroátomo, además se considera que se llevan a cabo las sustituciones mediante vías de adición-eliminación.⁵

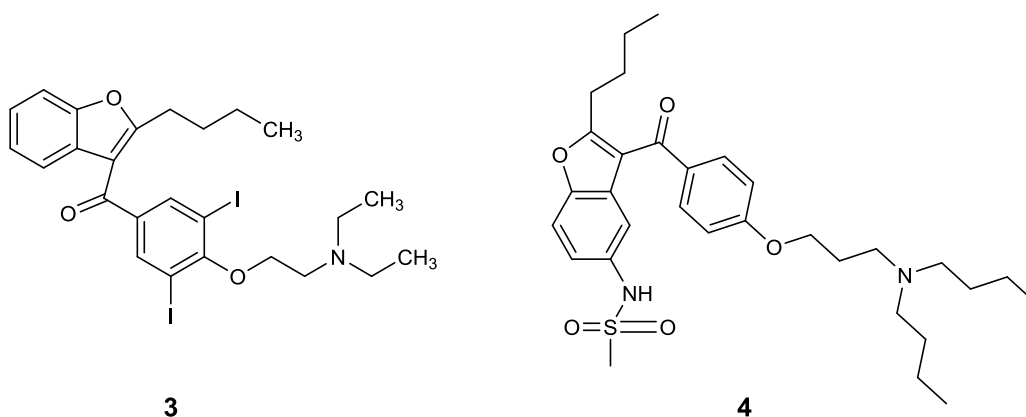


Esquema 1. Sustitución de furano vía adición-eliminación.

Entre los principios activos derivados de furano que se conocen se encuentran la cefuroxina (**1**), un derivado de la penicilina, y la furosemida (**2**), que es utilizada como diurético.



Compuestos que contienen la estructura de furano fusionada con un anillo de benceno son denominados benzofuranos, cuya reactividad y aplicaciones son similares a las del furano. Por ejemplo, la amiodarona (**3**) y el dronedarona (**4**), son utilizados como agentes antiarítmicos.⁶⁻⁷



En los estudios de investigación de desarrollo de fármacos se han encontrado interesantes las bases de Schiff que contienen heterociclos en la molécula ya que han

mostrado una amplia gama de actividades biológicas como antibacterianas, antifúngicas, antiinflamatorias, anticonvulsivas, antivirales y anticancerígenas.

Las bases de Schiff fueron nombradas así en honor a Hugo Schiff, son compuestos que contienen un grupo funcional con un doble enlace carbono-nitrógeno y el nitrógeno se encuentra conectado a un grupo arilo o alquilo. Su fórmula general es $R_1R_2C = NR_3$, donde R es una cadena lateral orgánica.⁸

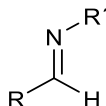
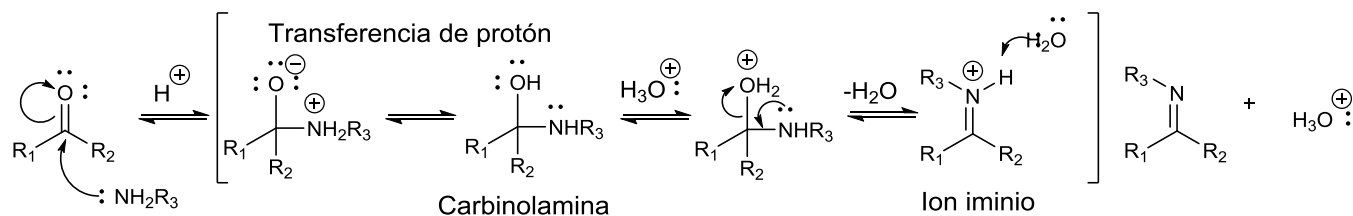


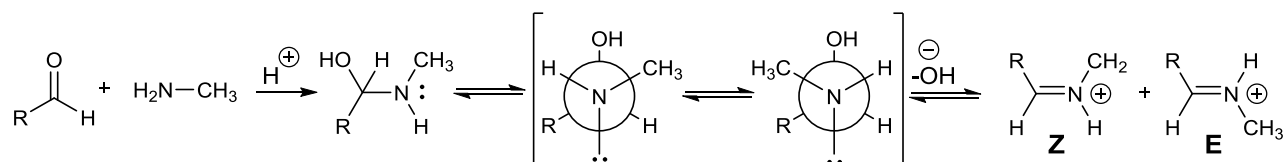
Figura 1. Estructura general del grupo azometino.

Una base de Schiff podrá ser generada a partir del grupo aldehído o grupo cetona en conjunto con una amina primaria y así se formará la respectiva imina (**Esquema 2**).



Esquema 2. Mecanismo de formación del grupo imino.

El grupo imino presenta la isomería E y Z (**Esquema 3**), dicha isomerización puede ocurrir al durante la reacción, o bien, posterior a la formación del producto.



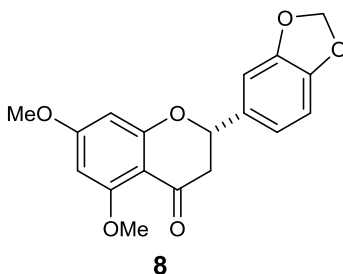
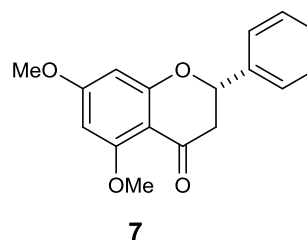
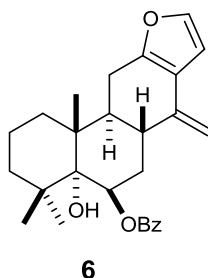
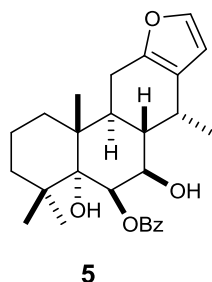
Esquema 3. Proceso de isomerización del grupo imino.

Con base a lo anterior, en el presente proyecto se plantea generar novedosas bases de Schiff partiendo de un diterpenofurano como el 6 β -acetoxivouacapano aislado de *Caesalpinia platyloba*, una planta endémica de Michoacán.

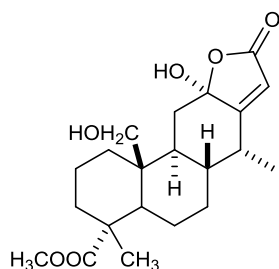
2. ANTECEDENTES

El género *Caesalpinia* comprende más de 200 especies, las cuales están principalmente distribuidas en regiones tropicales y subtropicales. Estudios químicos de este género describen la presencia de derivados fenólicos, esteroides, triterpenos y diterpencassanos. Especies del género son relevantes farmacológicamente por su actividad antiulcerosa, anticancerosa, antiinflamatoria, antimicrobiana, antireumática y citotóxica. El género *Caesalpinia* se caracteriza por la presencia de diterpenos, con esqueleto de vouacapano, los cuales se identifican por contener un anillo de furano en su esqueleto base.⁹

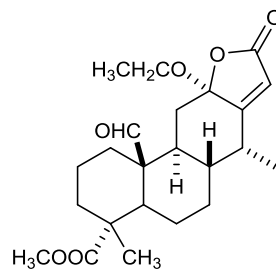
En estudios reportados se encuentran los vouacapanos **5** y **6**, los cuales fueron aislados de hojas de *Caesalpinia pulcherrima* y fueron probados biológicamente, mostrando actividad antimicrobiana moderada. Además, se reportó actividad antiinflamatoria de los compuestos **7** y **8** aislados de la misma especie.¹⁰



De *Caesalpinia sappan* aislaron a los diterpencassanos **9** y **10**. Mostrando el compuesto **10** actividad antiproliferativa contra cáncer bucal en la línea celular KB.¹¹

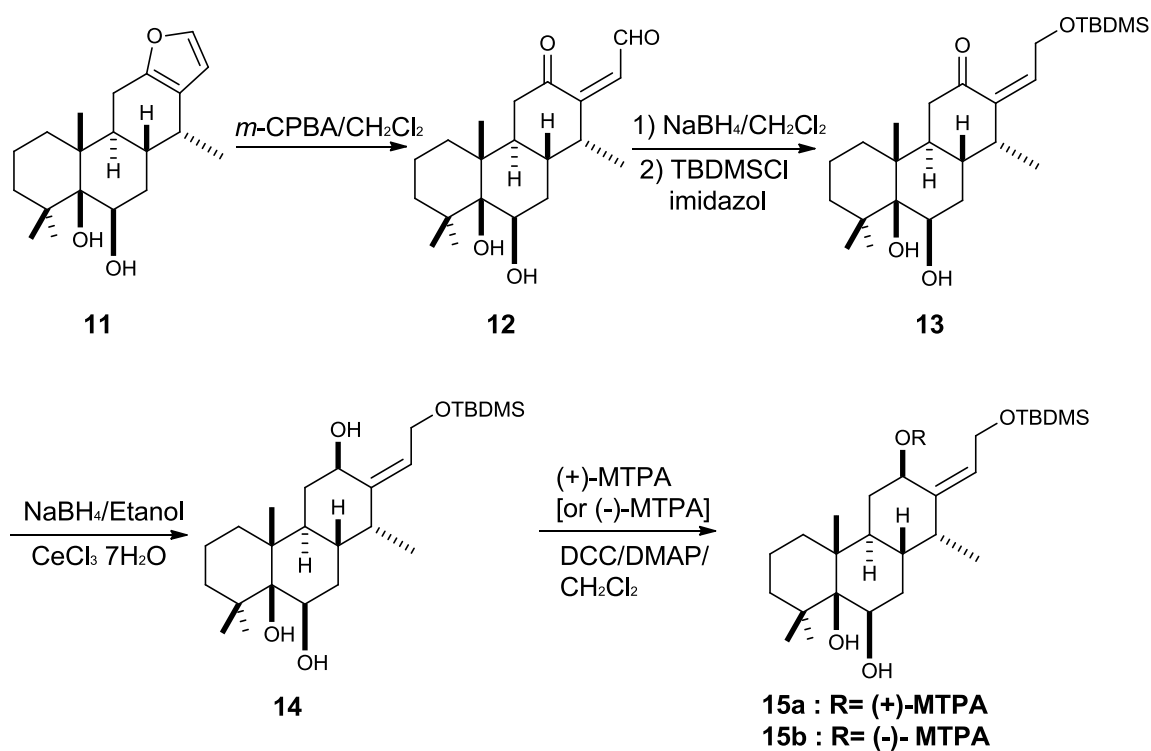


9



10

El análisis químico de *Caesalpinia major* desarrollado por Kitagawa et al, 1994, condujo al aislamiento de caesaldekarin b (**11**), dicho compuesto fue modificado en el anillo de furano. Prepararon el aldehído **12** y posteriormente fue reducido y protegido con TBDMS para llevar a cabo la reducción selectiva de la cetona a un alcohol secundario **14**, del cual se prepararon los ésteres de Mosher correspondientes y así poder establecer la configuración absoluta de **11** (**Esquema 4**).¹²



Esquema 4. Modificación química de caesaldekarin b (**11**).

Con la finalidad de potenciar la actividad analgésica del ácido 6 α ,7 β -dihidroxivouacapan-17 β -oico (**16**), aislado de *Pterodon polygalaeflorus*, por Belinelo et al,

16

17. $R = H_2C - N(CH_3)_2$

18. $R = H_2C - N(CH_2CH_2)_2$

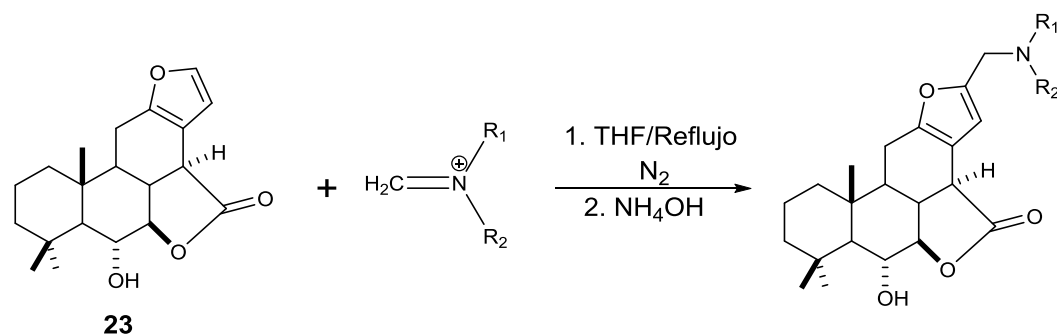
19. $R = H_2C - N(CH_2CH_2CH_2)_2$

20. $R = H_2C - N(CH_2CH_2CH_2)_2$

21. $R = H_2C - N(CH_2CH_2CH_2)_2$

22. $R = H_2C - N(CH_2CH_2CH_2)_2$

La lactona derivada del ácido 6 α ,7 β -dihidroxiyouacapan-17 β -oico (**16**) aislado de *Pterodon polygalaeiflorus* condujo a los derivados **24-29** con rendimientos del 55 al 84% (**Esquema 6**). Los seis derivados nitrogenados (**24-29**) fueron evaluados en nueve líneas celulares de cáncer y mostraron actividad prometedora contra la mayoría de los tipos de cáncer estudiados. Adicionalmente se realizaron cálculos teóricos mostrando que los grupos amino en el C-16 podrían ser importantes para la actividad antiproliferativa de estos derivados diterpenfuranos.¹⁴



24. $R_1 = R_2 = -CH_2-CH_3$

27. $R_1 = R_2 = -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$

25. $R_1 = R_2 = -CH_2-CH_2-CH_3$

28. $R_1 = R_2 = -CH_2-CH_2-CH_2CH_2-CH_2$

26. $R_1 = R_2 = -CH_2-CH-(CH_3)_2$

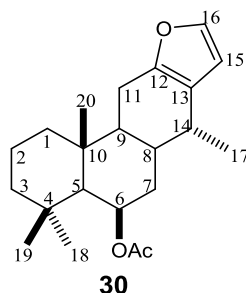
29. $R_1 = R_2 = -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$

Esquema 6. Bases de Mannich derivadas de 6 α -hidroxivuacapan-7 β ,17 β -lactona (**23**).

Con base en lo anterior, es interesante mencionar que las modificaciones estructurales en compuestos bioactivos pueden favorecer el perfil biológico, mejorando su afinidad por la diana de acción, o bien, su biodisponibilidad.

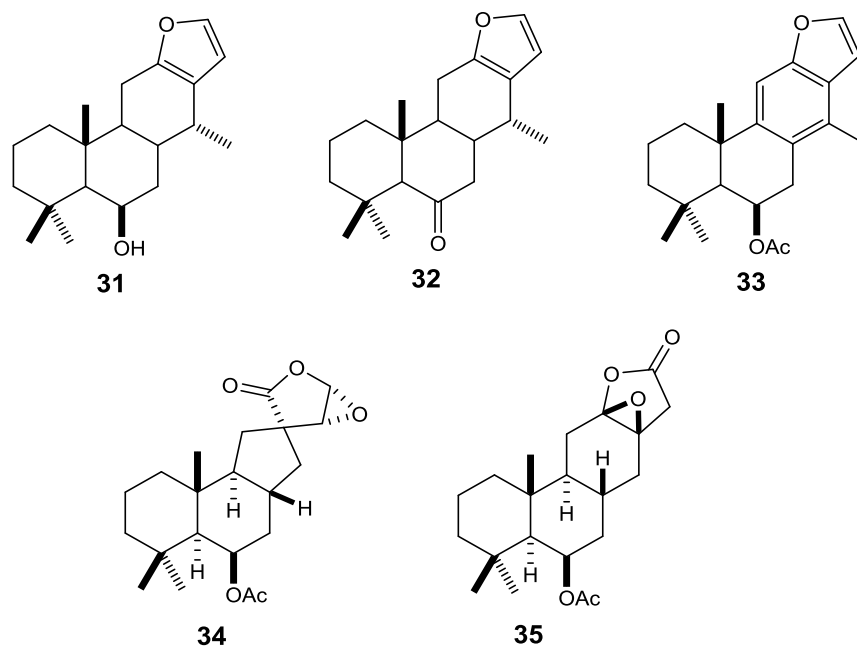
Las modificaciones en estructuras químicas se consideran favorecedoras, resaltando las sustituciones con derivados nitrogenados, debido a que se ha reportado que este tipo de compuestos promueve las actividades biológicas que presentan.

En nuestro grupo de trabajo se aisló de las hojas de *Caesalpinia platyloba* en buenos rendimientos al 6 β -acetoxivuacapano (**30**), el cual mostró actividad citotóxica sobre la línea celular immortalizada de próstata DU-145.^{9, 15}

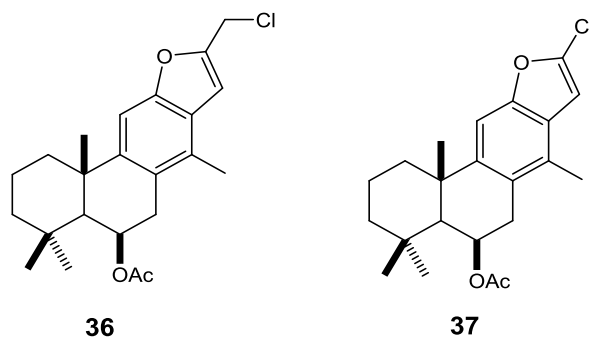


A partir de **30**, se prepararon los derivados **31** y **32** para su correlación química con vouacapanos de *Dipteryx lacunifera*.⁹ Adicionalmente, el compuesto **30** fue aromatizado en el anillo C dando como resultado al benzofurano **33**, un compuesto encontrado como

metabolito minoritario de *Caesalpinia bounduc*.¹⁶ De igual manera, se ha explorado la síntesis de lactonas **34** y **35** a partir de **30** mediante reacciones de foto-oxidación.¹⁷



Por otro lado, el estudio de la reactividad de **33** permitió sustituciones en la posición C-16, obteniéndose los derivados **36** y **37**.¹⁸



Con base en lo anterior, se plantea evaluar la reactividad del 6 β -acetoxivouacapano (**30**) para la inclusión de grupos funcionales nitrogenados como una estrategia para generar un incremento en el potencial biológico de diterpenos con esqueleto de vouacapano.

3. JUSTIFICACIÓN

A la fecha, el vouacapano **30** ha demostrado su versatilidad en la funcionalización de su esqueleto base; sin embargo, estudios sobre la reactividad para incluir grupos funcionales nitrogenados no ha sido descrita. La pertinencia en este tipo de estudios reside en los múltiples ejemplos de fármacos sintéticos y naturales que contienen grupos funcionales nitrogenados, donde la literatura sugiere que los átomos de nitrógeno favorecen las interacciones intermoleculares con los sitios diana que desencadenan la actividad farmacológica.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general.

Evaluar la reactividad del 6 β -acetoxivouacapano (**30**), para la obtención de nuevos derivados que incorporen en su estructura el átomo de nitrógeno.

4.2 Objetivos específicos.

1. Aislar, purificar e identificar el 6 β -acetoxivouacapano (**30**).
2. Preparar **33** a partir del 6 β -acetoxivouacapano (**30**).
3. Evaluar la reactividad de la posición 16 de **30** y **33** frente a bases de Mannich.
4. Realizar los tratamientos correspondientes al 6 β -acetoxivouacapano (**30**) y su derivado benzofuranico **33** para poder ser evaluados frente a la formación de bases de Schiff.
5. Caracterizar los compuestos obtenidos.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Obtención del 6 β -acetoxivouacapano (30).

La especie vegetal *Caesalpinia platyloba* se colectó en Los Charcos, municipio de Buenavista, Michoacán, se secó a la sombra y sus hojas se maceraron en hexano y posteriormente en diclorometano a temperatura ambiente y se obtuvieron los correspondientes extractos.

El extracto de diclorometano se fraccionó en cromatografía en columna y se utilizaron mezclas de hexano-AcOEt (98:2), obteniéndose cristales incoloros, los cuales fueron analizados por RMN.

En el espectro de RMN de ^1H (**Figura 2**) se observan en 7.22 y 6.18 ppm dos señales dobles con $J = 1.8$ Hz correspondientes a los protones del furano H-16 y H-15, respectivamente; en 5.51 ppm se observa una señal simple ancha correspondiente a un hidrógeno base de éster, en 2.03 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos característica de grupos metilo de acetilo, en 1.20, 1.02 y 0.99 ppm se observaron tres señales simples correspondientes a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. En 0.96 ppm se observa una señal doble con $J = 7.0$ Hz correspondiente al metilo secundario CH₃-17. Estos datos fueron comparados con los de la literatura y correspondieron al 6 β -acetoxivouacapano (30).⁹

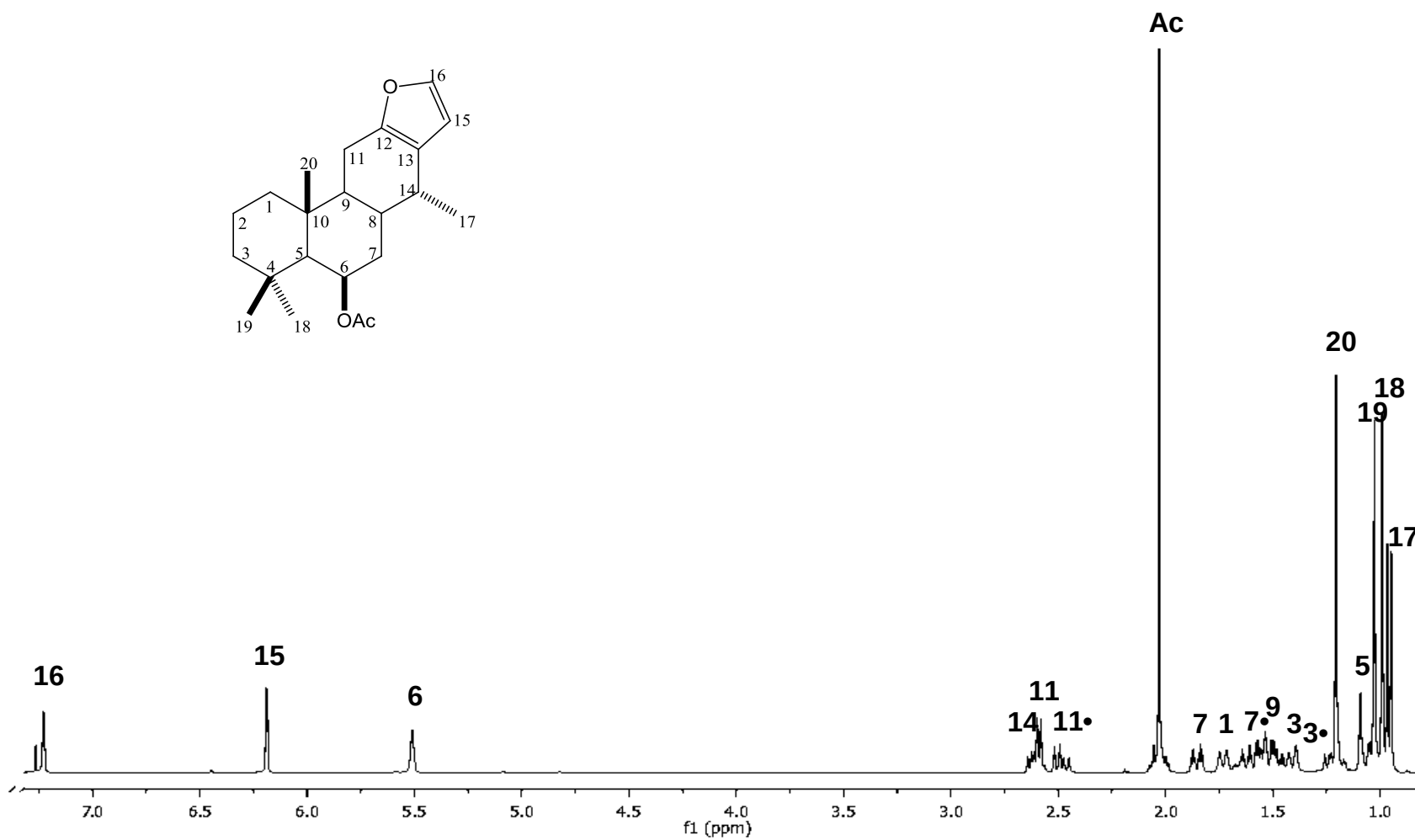
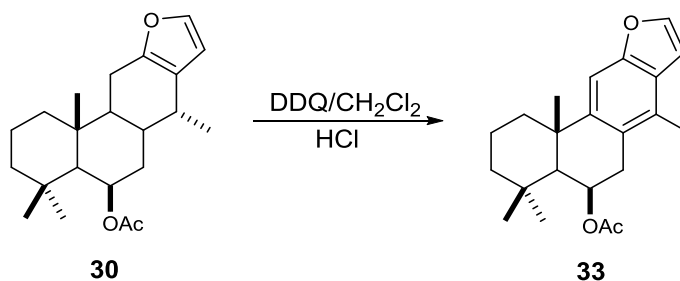


Figura 2. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ del 6β-acetoxivouacapano (30).

5.2 Oxidación del 6 β -acetoxivouacapano (30).

El 6 β -acetoxivouacapano (30) fue tratado con DDQ y HCl concentrado, en agitación a temperatura ambiente, utilizando CH₂Cl₂ como disolvente, durante 20 minutos.¹⁹ De esta reacción se obtuvo una miel incolora que fue analizada por RMN de ¹H y se identificó como único producto al 6 β -acetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (33).



Esquema 7. Oxidación del 6 β -acetoxivouacapano (30) con DDQ.

En el espectro de RMN de ¹H (**Figura 3**) se aprecia en 7.54 ppm una señal doble con $J = 2.2$ Hz, y en 6.72 ppm, una señal doble de dobles con $J = 2.2, 0.8$ Hz, correspondientes a los hidrógenos del anillo del furano H-16 y H-15 respectivamente. En 7.40 ppm se encuentra una señal simple para un protón aromático, la cual se asigna al H-11. En 5.84 ppm se muestra una señal doble ancha con $J = 5.4$ Hz, que corresponde al hidrógeno base de acetilo H-6. En 2.34 ppm se observa una señal simple característica de un metilo aromático y se asigna al CH₃-17. En 2.02 ppm aparece una señal simple intensa característica del metilo del acetilo. Así mismo, se observan tres señales de metilos terciarios en 1.61, 1.09 y 1.07 ppm correspondientes a los metilos CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18 respectivamente.

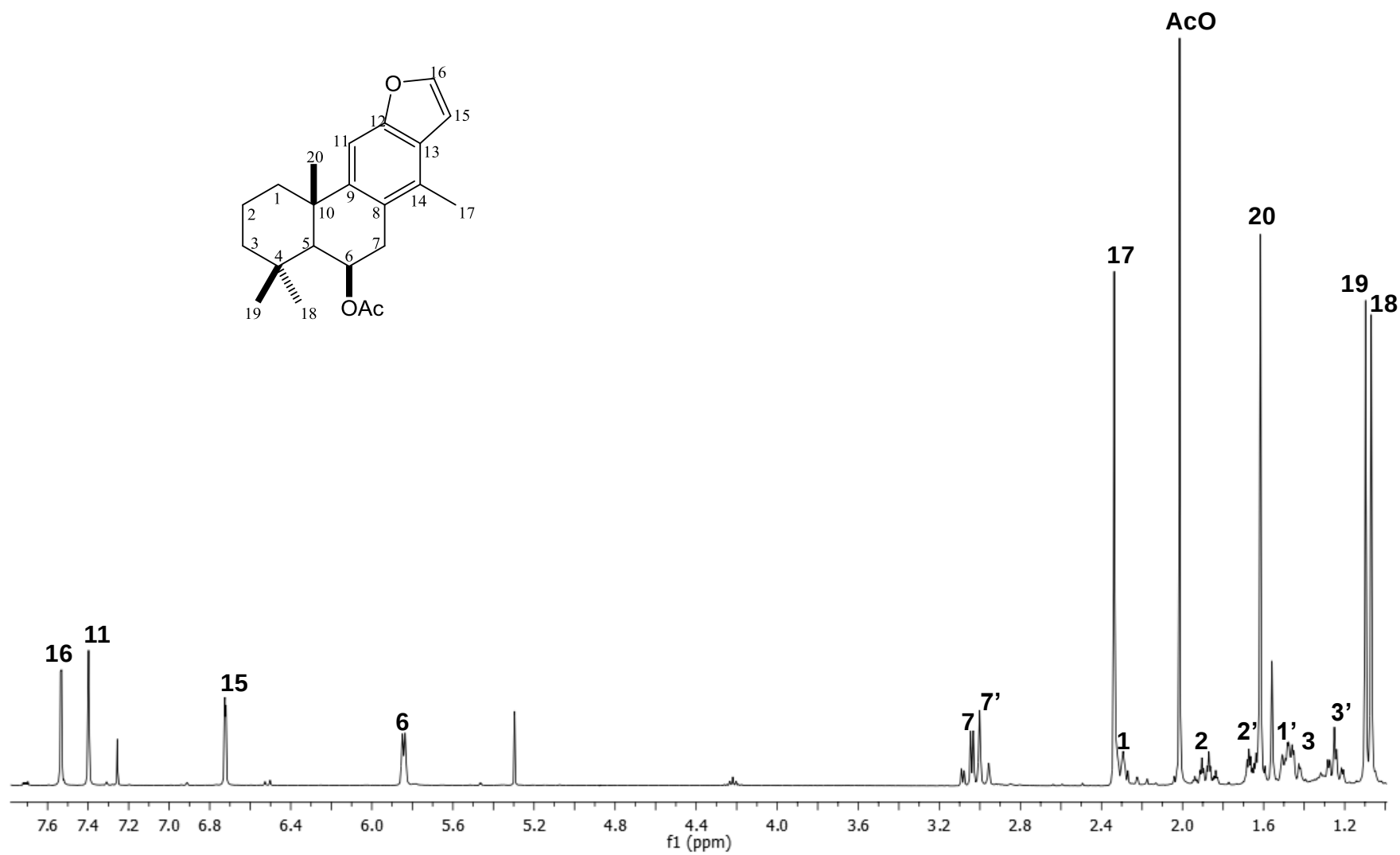
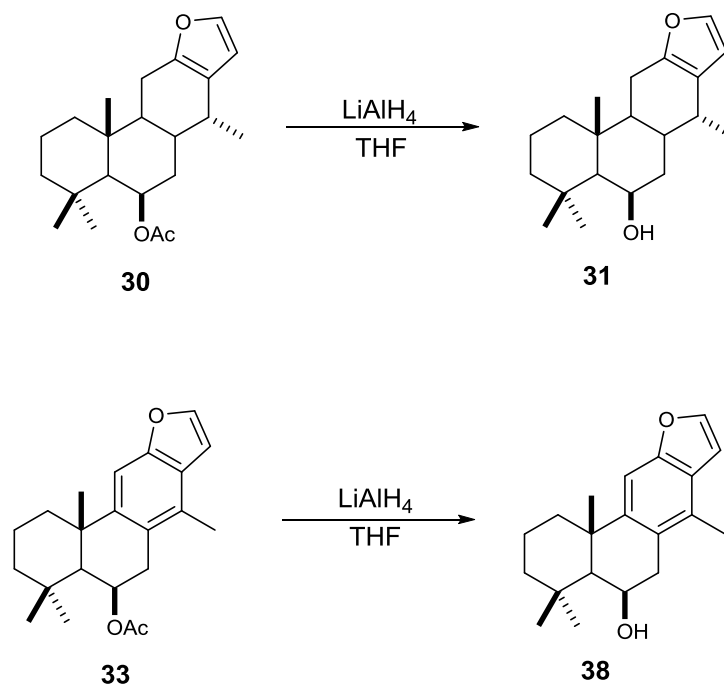


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del derivado benzofurano 33.

5.3 Hidrólisis de 30 y 33.

Una vez que se obtuvo el compuesto de partida 6 β -acetoxivouacapano (**30**) y su derivado **33**, se procedió a llevar a cabo la remoción del grupo acetato de ambos compuestos con LiAlH₄, utilizando condiciones previamente reportadas por Gómez-Hurtado y colaboradores ⁹, para la obtención de los alcoholes **31** y **38**.



Esquema 7. Hidrólisis del grupo acetato de **30** y **33**.

A partir del compuesto **30**, se obtuvo una miel incolora, en cuyo espectro de RMN de ¹H (**Figura 4**) se observa que la señal del H-6 apareció en la región de hidrógenos base de alcohol en 4.46 ppm, adicionalmente, la señal característica del acetato en 2.02 ppm de **30** desaparece. Los desplazamientos químicos de RMN de ¹H se compararon con los descritos y se confirmó la presencia del 6 β -hidroxivouacapano (**31**).

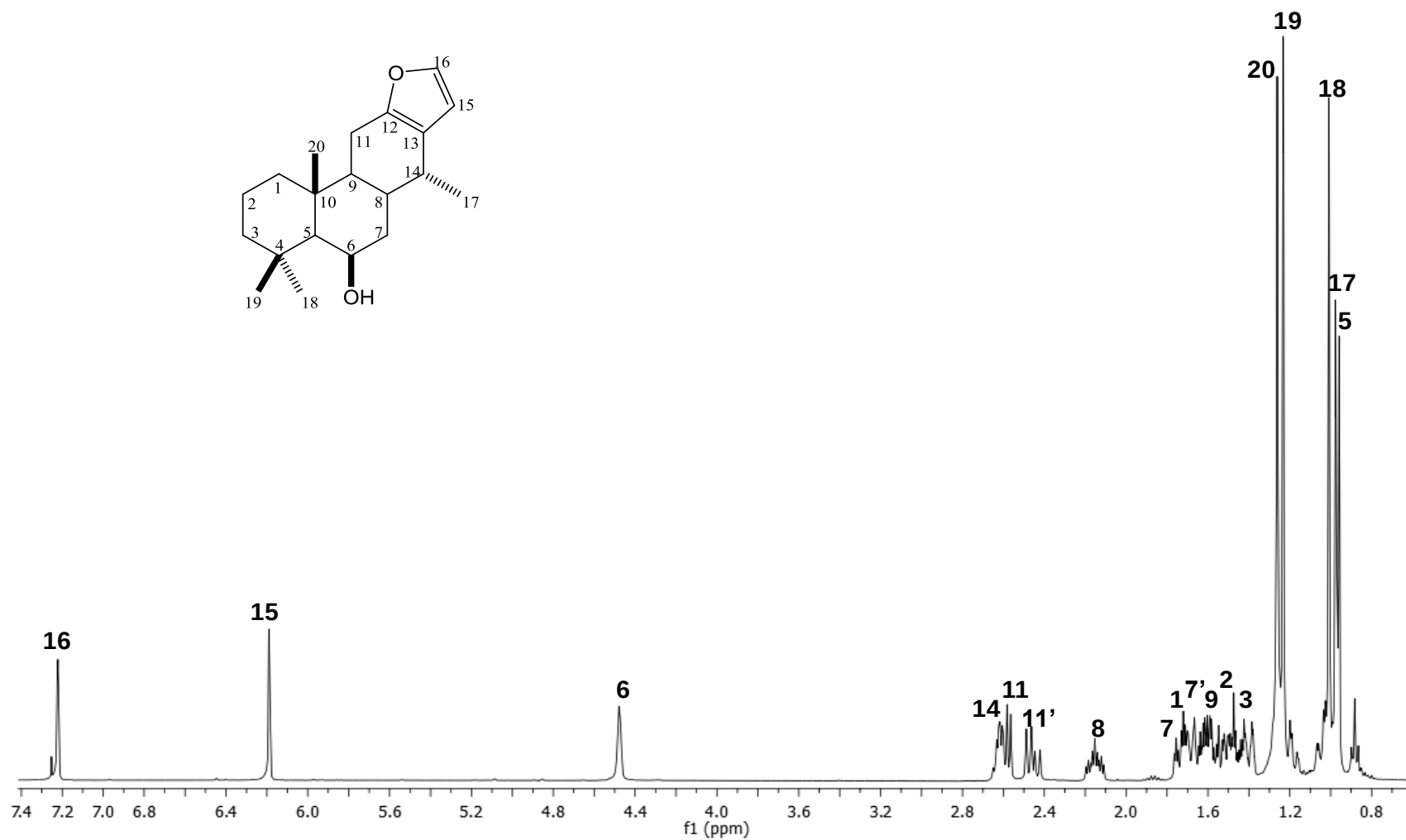


Figura 4. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ del 6β-hidroxivuacapano (31).

Por otra parte, de la reacción del benzofurano **33** con LiAlH_4 , se obtuvo una miel amarilla, la cual fue analizada por RMN identificándose un único producto al derivado **38**.

En el espectro de RMN de ^1H (**Figura 5**) se observan dos señales dobles en 7.53 y 6.72 ppm con una $J = 1.8$ Hz correspondientes a los hidrógenos del furano H-16 y H-15, respectivamente. El hidrógeno aromático H-11 se observa en 7.38 ppm, en 4.80 ppm se observa una señal doble con una $J = 3.6$ Hz para el hidrógeno base de alcohol H-6, entre 3.05 y 2.97 ppm se observa un sistema AB asignado para los hidrógenos H-7 y H-7' con una $J = 17.6$ Hz. En 1.46 ppm se observa el H-5, los metilos CH_3 -17, CH_3 -20, CH_3 -19 y CH_3 -18 presentan señales simples que integran para tres hidrógenos en 2.37, 1.63, 1.31 y 1.07 ppm, respectivamente.

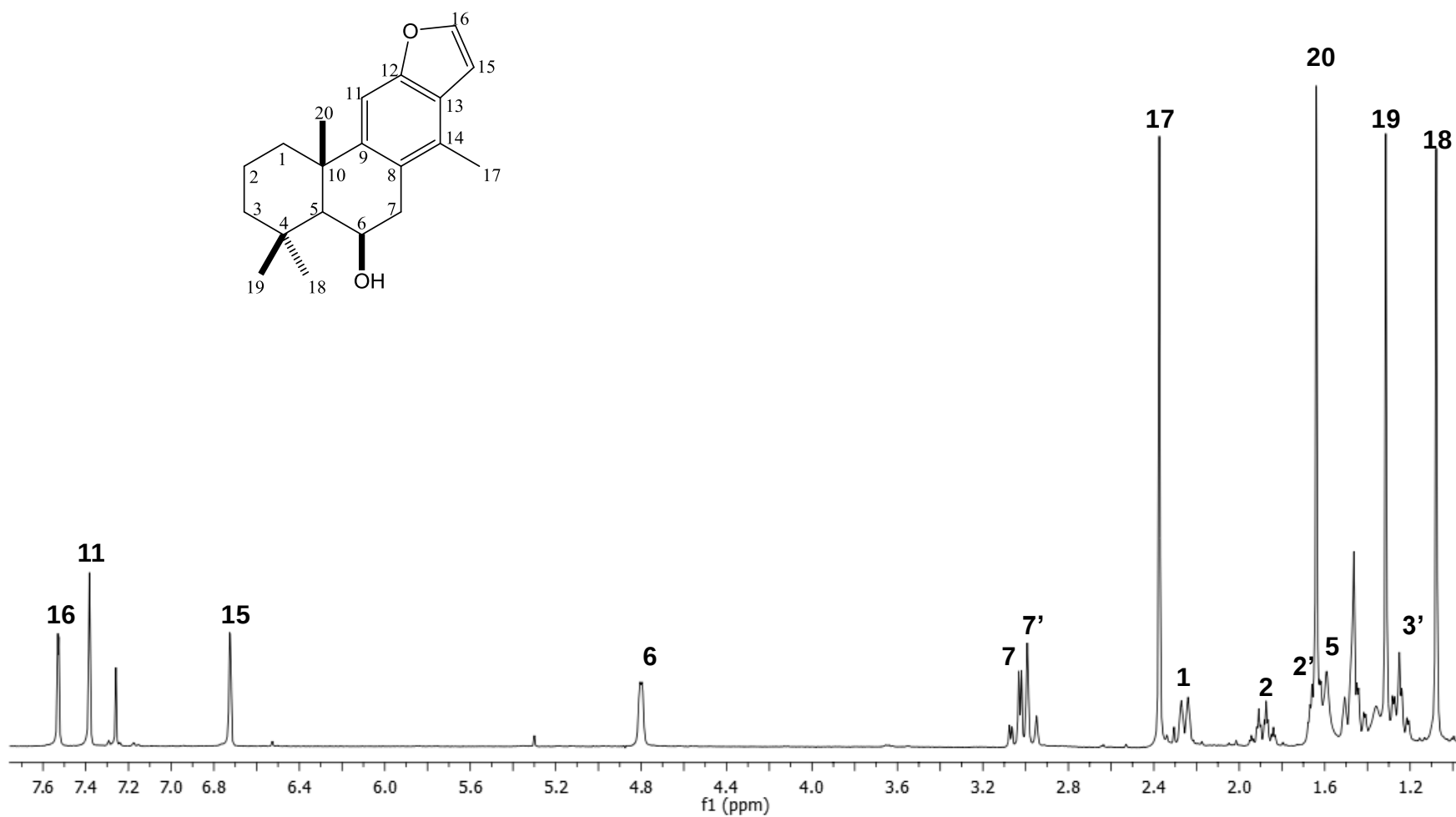
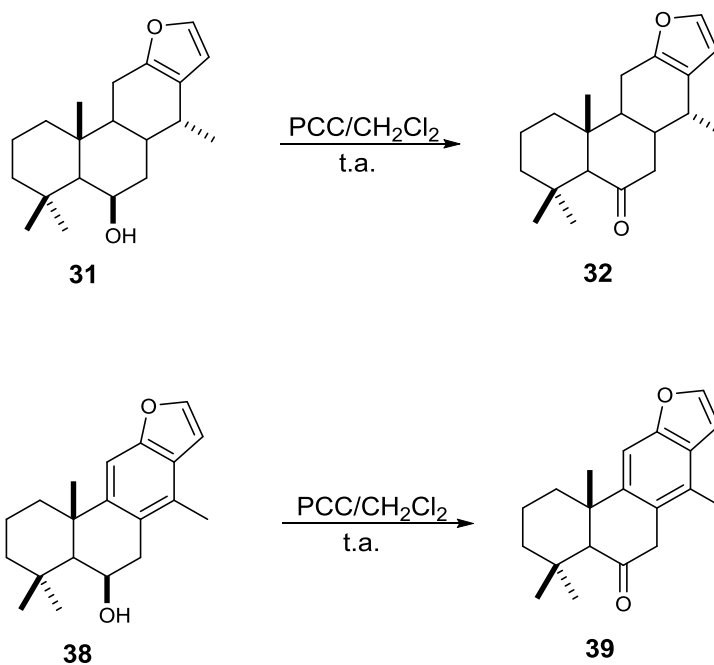


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del hidroxibenzofurano **38**.

5.4 Oxidación de los compuestos **31** y **38**.

La oxidación del hidroxilo del anillo B de los derivados **31** y **38** se llevó a cabo utilizando PCC como agente oxidante y diclorometano como medio de reacción.²⁰



Esquema 8. Oxidación de los alcoholes **31** y **38** con PCC.

Al tratar **31** con las condiciones de reacción reportadas se obtuvo una miel amarilla. En el espectro de RMN de ¹H (**Figura 6**) se observa en 7.25 y 6.20 ppm las señales características del furano, la señal de H-5 se desplazó de 0.97 a 2.14 ppm ya que ahora se encuentra en una posición α al carbonilo. Los hidrógenos del metileno 7 se encuentran en 2.32 y 2.23 ppm como señales múltiples, mientras que las señales de los metilos CH₃-17, CH₃-18 y CH₃-20 se desplazaron a 1.06, 0.99 y 0.88 ppm respectivamente. Estos datos fueron iguales a los descritos para el 6-oxovouacapano (**32**).¹⁹

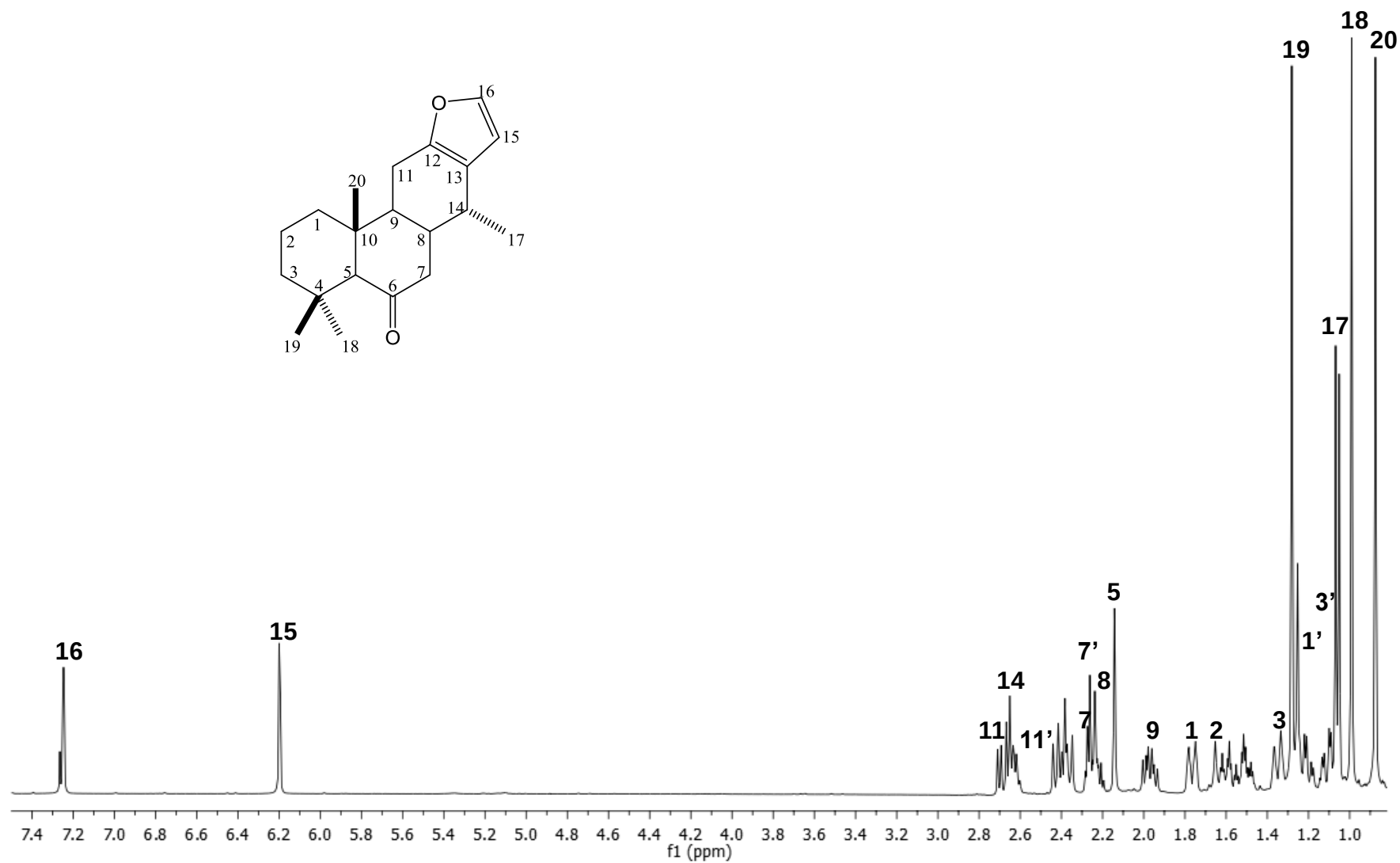


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del 6-oxovouacapano (32).

El producto de oxidación del benzofurano **33** muestra en su espectro de RMN de ^1H (**Figura 7**) dos señales dobles en 7.59 y 6.76 ppm con una $J = 2.3$ Hz, correspondientes a los protones H-15 y H-16 del anillo del furano, en 7.39 ppm se observa una señal simple asignada al H-11, los protones H-7 y H-7' presentan un sistema AB, mostrando señales dobles en 3.67 y 3.49 ppm, respectivamente, en 2.47 ppm se encuentra una señal simple que integra para un hidrógeno correspondiente al H-5, las señales de los grupos metilo se observan en 2.36 (CH_3 -17), 1.35 (CH_3 -20), 1.19 (CH_3 -19) y 1.10 ppm (CH_3 -18).

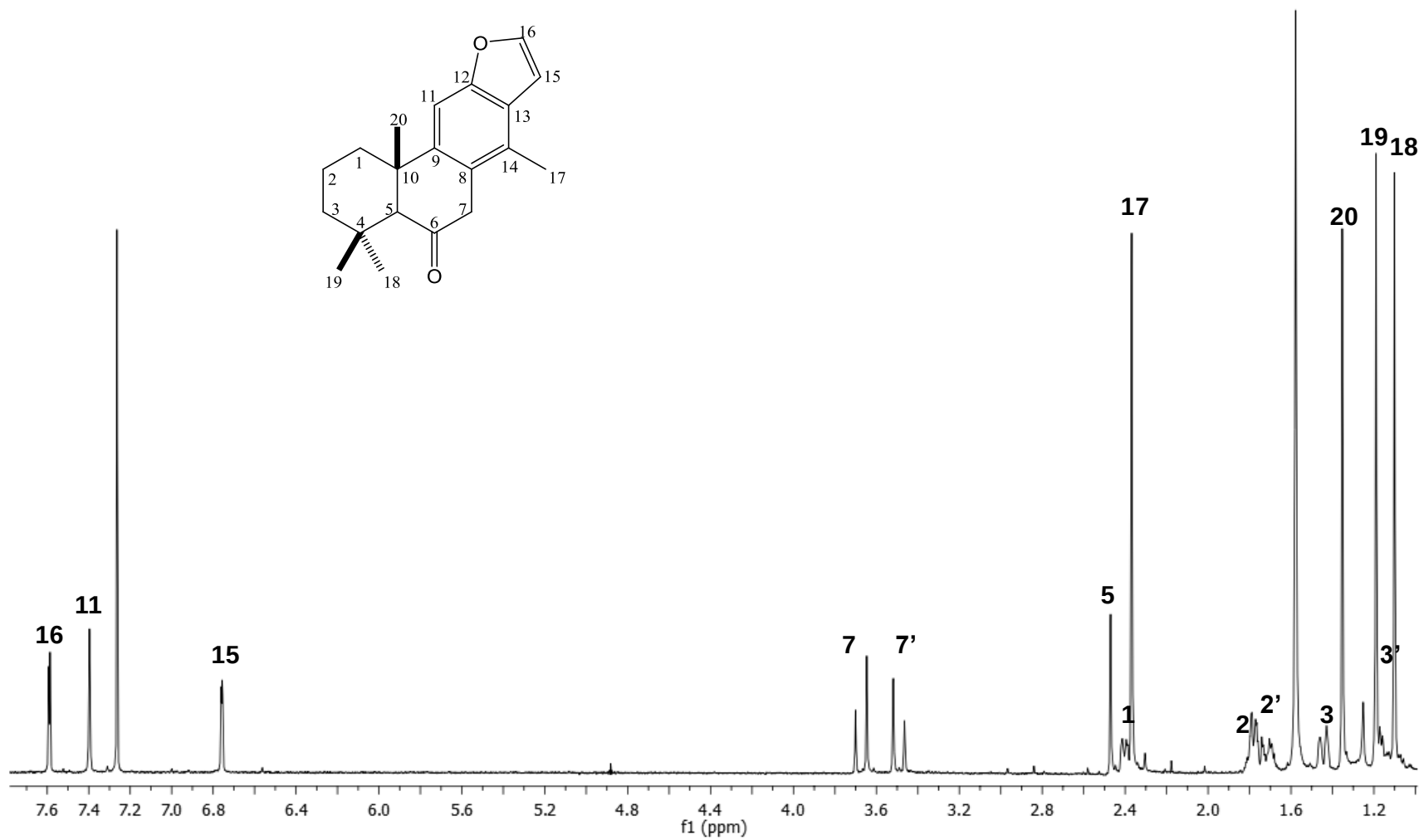


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto **39**.

5.5 Ensayos para la preparación de bases de Schiff.

Se iniciaron los ensayos para la preparación de bases de Schiff a partir de las cetonas **32** y **39**. La búsqueda de estos derivados es importante ya que generaran estructuras novedosas.

La cetona **32** se hizo reaccionar con diferentes reactivos con la finalidad de generar las bases de Schiff correspondientes siguiendo la metodología descrita²¹ (**Tabla 1**). Sin embargo, después de varios ensayos en diferentes tiempos de reacción, hasta llegar a las 24 horas, no reacciono la materia de partida.

Tabla 1. Tratamiento del compuesto **32** para la preparación de base de Schiff.

Materia prima	Reactivos	Temperatura	Tiempo	Producto
Cetona 32	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ SO ₄ /Metanol/ Ácido acético	Reflujo (50-60 °C)	24 h	Materia prima
Cetona 32	CH ₅ N ₃ O·HCl/Metanol/ CH ₃ COONa	Reflujo (50-60 °C)	24 h	Materia prima
Cetona 32	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ SO ₄ /Metanol/ Ácido acético	Microondas	60 s	Materia prima
Cetona 32	CH ₅ N ₃ O·HCl/Metanol/ CH ₃ COONa	Microondas	60 s	Materia prima

El compuesto **39** fue tratado con las mismas condiciones de reacción que **32** (**Tabla 2**) ya que se esperaba que se favoreciera la formación de la base de Schiff debido a la aromaticidad del anillo C.

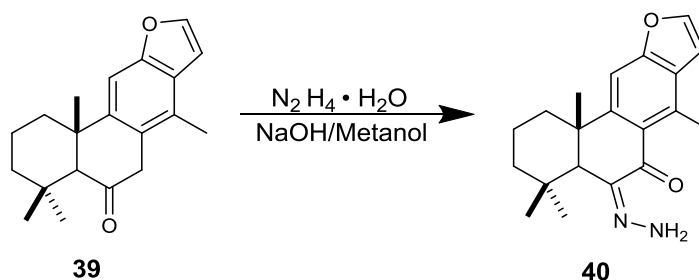
La reacción fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina, después de 24 h se decidió detener la reacción, el análisis del crudo de reacción por RMN mostró nuevamente la presencia de la materia prima.

Tabla 2. Tratamiento del compuesto **39** para la preparación de la base de Schiff.

Materia prima	Reactivos	Temperatura	Tiempo	Producto
Cetona 39	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ /Metanol/ CH_3COOH	Reflujo (50-60 °C)	24 h	Materia prima
Cetona 39	$\text{CH}_5\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ /Metanol/ CH_3COONa	Reflujo (50-60 °C)	24 h	Materia prima
Cetona 39	$\text{H}_2\text{NCSNHNH}_2$ /Metanol/ NaOH	Reflujo (50-60 °C)	24 h	Materia prima
Cetona 39	$\text{H}_2\text{NCSNHNH}_2$ /Metanol/ NaOH	Microondas	60 s	Materia prima
Cetona 39	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ /Metanol/ NaOH	Reflujo (50-60 °C)	24 h	Materia prima
Cetona 39	p-Toluidina/Metanol CH_3COOH	Reflujo (50-60 °C)	24 h	Materia prima
Cetona 39	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ /Metanol/ CH_3COOH	Microondas	60 s	Materia prima
Cetona 39	$\text{CH}_5\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ /Metanol/ CH_3COONa	Microondas	60 s	Materia prima

5.6 Base de Schiff de la cetona 39.

La incorporación de nitrógeno en el anillo B del benzofurano **39** se llevó a cabo utilizando monohidrato de hidrazina con NaOH en metanol.



Esquema 9. Derivado nitrogenado a partir de la cetona **39**.

El derivado **40** mostró en su RMN de ^1H (**Figura 8**) dos señales dobles con $J = 2.2$ Hz en 7.62 y 6.89 ppm asignadas a los hidrógenos del furano H-16 y H-15 respectivamente. En 7.35 ppm se encuentra la señal correspondiente al hidrógeno aromático H-11, adicionalmente el sistema de señales de los hidrógenos 7 y 7' desaparecieron y la señal del metilo 17 se desplazó a 2.84 ppm. Una señal doble con $J = 3.4$ Hz en 2.50 ppm se asignó al H-1, en 2.39 ppm se encuentra una señal simple que integra para un hidrógeno correspondiente al H-5. En 1.21, 0.92 y 0.12 ppm se encuentran tres señales simples que son asignadas a los metilos CH_3 -20, CH_3 -19 y CH_3 -8 respectivamente.

El espectro de ^{13}C (**Figura 9**) muestra las 20 señales esperadas. En 186.8 ppm se observa la aparición de un carbonilo que se asigna al C-7. El C-6 que ahora corresponde a un carbono amínico se desplaza a 146.3 ppm. Los carbonos del furano C-12, C-16, C-15, C-13 se encuentran en 156.75, 145.12, 127.50, 106.14 ppm respectivamente. En 59.29 ppm se ubica la señal característica del carbono metínico C-5. Entre 41.61 y 18.76 ppm se encontraron el resto de las señales de la estructura. Las señales de carbono fueron asignadas en base a experimentos en dos dimensiones y por comparación con la materia de partida.

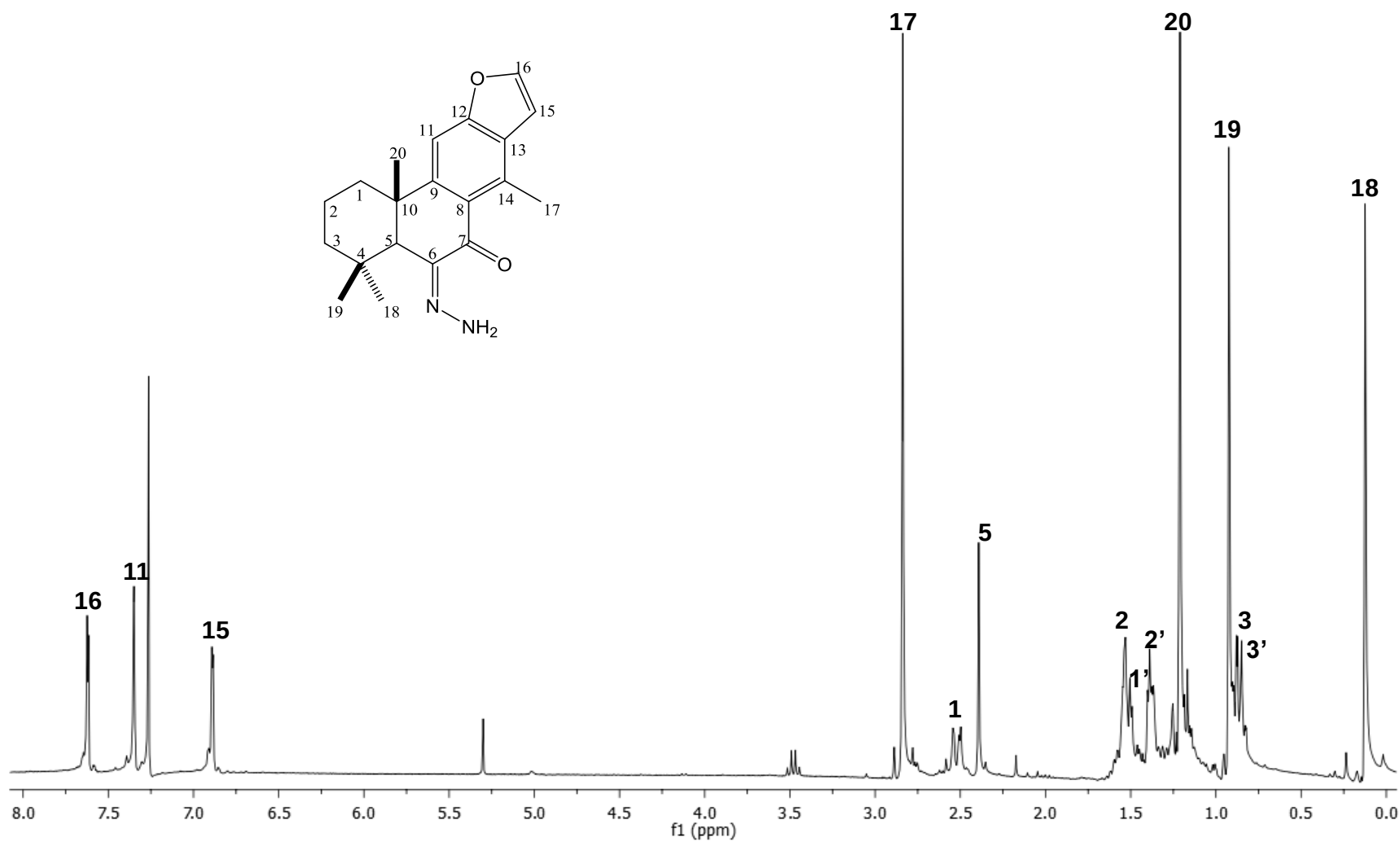


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto **40**.

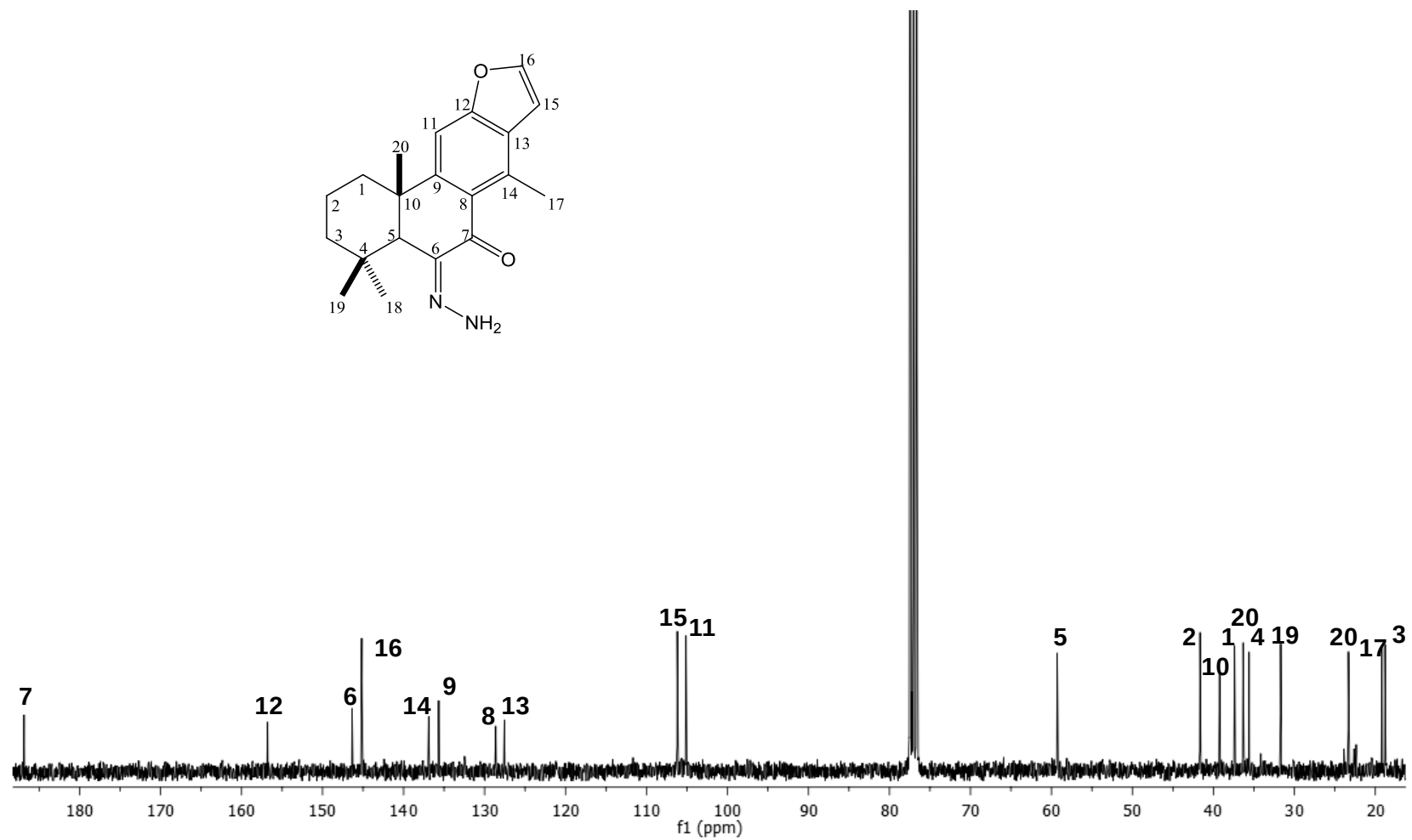
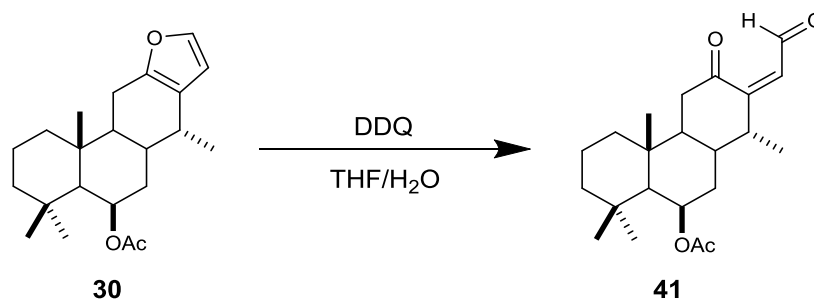


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del compuesto **40**.

5.7 Reacción para la formación del aldehído 41.

Con la finalidad de intentar generar bases de Schiff en una posición menos impedida el 6 β -acetoxivouacapano (**30**) fue tratado con DDQ en THF y H₂O generando la apertura del anillo de furano, en consecuencia, la formación de un aldehído en la posición 16.²⁰



Esquema 10. Formación del aldehído **41**.

El espectro de RMN de ¹H (**Figura 10**) mostró en 9.73 y 5.87 ppm dos señales dobles ($J = 7.9$ Hz), correspondientes a los protones del aldehído H-16 y al hidrógeno vinílico H-15, respectivamente. En 5.54 ppm se ubicó la señal del H-6, base de acetato. En 2.71 ppm se encuentra una señal doble de dobles con $J = 15.0$ y 5.0 Hz, que se asignó al hidrógeno α -carbonilo H-11. En 2.68 ppm se observa una señal múltiple que se asignó al protón H-14. En 2.35 ppm se ubica la señal correspondiente a H-11' como una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de 15.0 y 12.2 Hz. En 2.27 ppm se encontró una señal doble de triples con constantes de acoplamiento de 12.5 y 3.9 ppm correspondiente al H-8. En 2.08 ppm se observó la señal simple intensa característica del metilo del acetato. En 1.21, 1.02 y 0.99 ppm se ubicaron las señales simples correspondientes a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18, respectivamente. Por último, en 1.01 ppm se observó la señal doble correspondiente al metilo secundario CH₃-17.

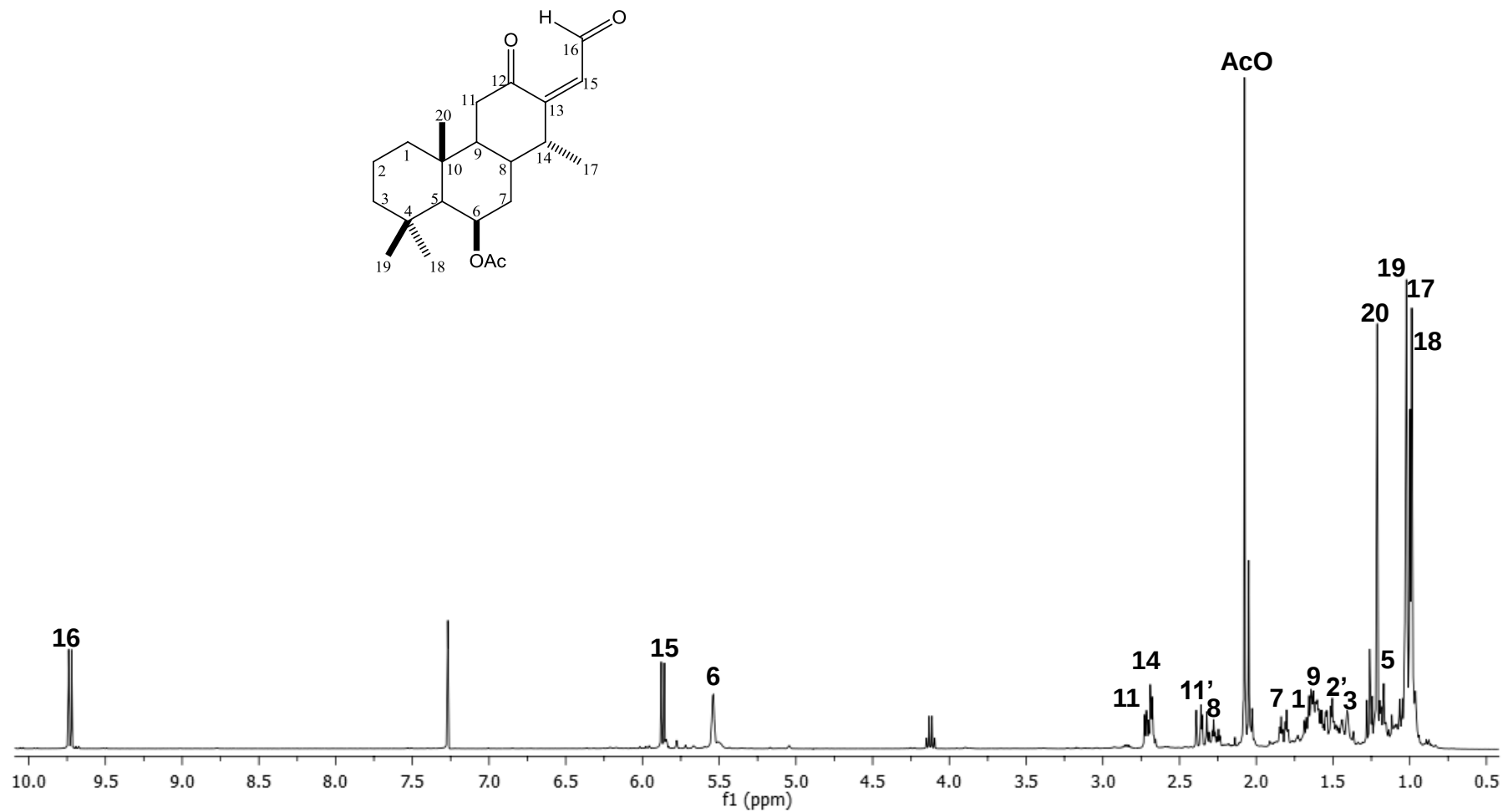


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 41.

5.8 Tratamiento del aldehído 39 con monohidrato de hidracina.

Un ensayo fue realizado para llevar a cabo la formación de una base de Schiff a partir del aldehído **41**, éste compuesto fue generado *in situ* debido a su inestabilidad. En un matraz se agregaron 50 mg del 6 β -acetoxivouacapano (**30**) con 100 mg de DDQ, la mezcla se colocó en agitación en 2 mL de THF y 0.4 mL de agua y se le añadió 2 equivalentes de monohidrato de hidracina durante 1 hora a temperatura ambiente.

El crudo de reacción fue analizado por RMN de ^1H (**Figura 11**) y se observó la desaparición del hidrógeno aldehídico y la aparición de señales en la región de hidrógenos pertenecientes a carbonos imínicos en 8.93 ppm. En 7.23 y 7.12 ppm se observan dos señales que se sugiere pertencen al H-15. El resto de las señales son similares a la materia de partida.

Debido a las señales interesantes del crudo de reacción, se decidió llevar a cabo la purificación en cromatografía en columna. Las fracciones colectadas mostraron diferentes factores de retención que los observados en el crudo de reacción en placa fina, además, fueron enviadas a RMN de ^1H y se observó un aumento de señales, asimismo, las señales de hidrógenos pertenecientes a carbonos imínicos desaparecieron.

Con la finalidad de llevar a cabo la formación de un solo producto se probaron los diferentes tiempos y variando las condiciones de reacción (**Tabla 3**). Se inició disminuyendo el tiempo de 1 hora a 15 minutos y se siguió observando la formación de diferentes productos por lo que se decidió disminuir el tiempo aún más y se dejó la reacción 1 minuto en baño de hielo; sin embargo, se siguió observando la formación de diferentes productos, por lo que se concluyó que los productos formados son igual de inestables que el aldehído **39**.

Tabla 3. Condiciones de reacción para la obtención de una base de Schiff.

Materia prima	Reactivos	Temperatura	Tiempo	Producto
Compuesto 30	DDQ/Monohidrato de hidracina/THF/Agua	0 °C	1 hora	Mezcla de productos
Compuesto 30	DDQ/Monohidrato de hidracina/THF/Agua	25 °C	15 minutos	Mezcla de productos
Compuesto 30	DDQ/Monohidrato de hidracina/THF/Agua	25 °C	1 minuto	Mezcla de productos

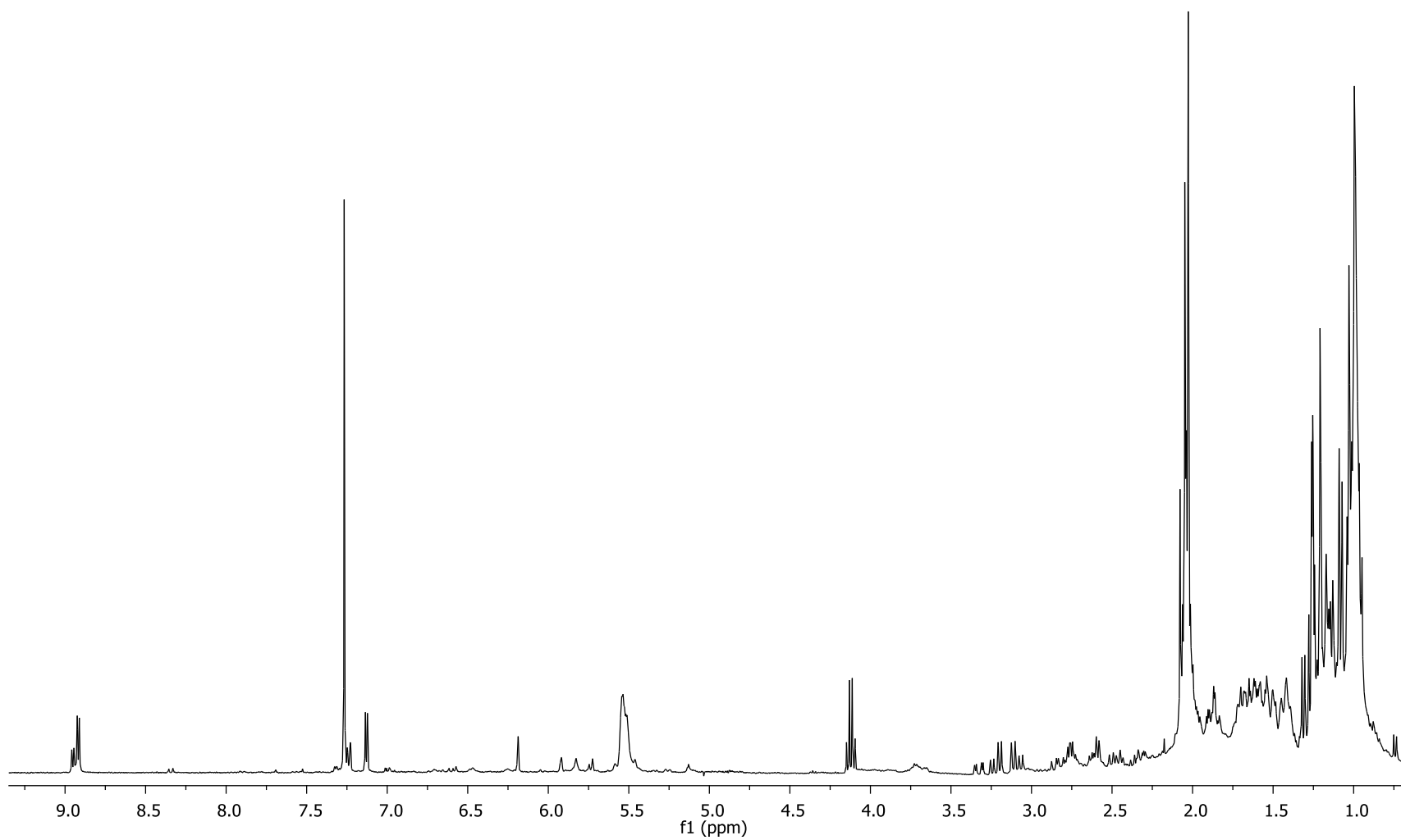
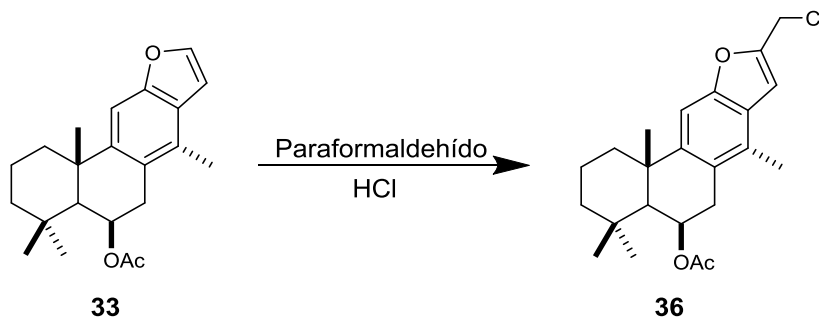


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de reacción del aldehído **41** con monohidrato de hidracina.

5.9 Clorometilación de 33.

Debido a que los haluros de alquilo son susceptibles a sustituciones del halógeno por otro grupo funcional, se llevó a cabo la clorometilación del derivado **33** en el anillo D utilizando paraformaldehído y HCl en ácido acético a temperatura ambiente durante 20 h.¹⁸



Esquema 11. Derivado halogenado de **33**.

En la clorometilación de **33** con las condiciones de reacción reportadas se obtuvo una miel transparente. En el espectro de RMN de ^1H (**Figura 12**) se observa en 7.38 y 6.71 ppm dos señales simples que corresponden a los protones aromáticos H-11 y H-15 respectivamente, además se observa la ausencia del H-16. En 5.83 ppm se encuentra una señal doble ancha con $J = 5.3$ Hz característica del hidrógeno base de acetato H-6. En 4.69 ppm aparece una señal simple que integra para dos hidrógenos asignada al $\text{CH}_2\text{-1''}$. En 3.04 ppm se observa una señal doble de dobles con $J = 18.2$ y 5.4 Hz que corresponde al H-7 y en 2.96 ppm se encuentra otra señal doble con $J = 18.2$ Hz asignada al H-7'. En 2.31 ppm se encuentra la señal correspondiente al metilo aromático H-17. Se observa una señal simple en 2.01 ppm característica del metilo del acetato. Las señales de los metilos $\text{CH}_3\text{-20}$, $\text{CH}_3\text{-19}$ y $\text{CH}_3\text{-18}$ se encuentran en 1.61, 1.09 y 1.07 ppm respectivamente.

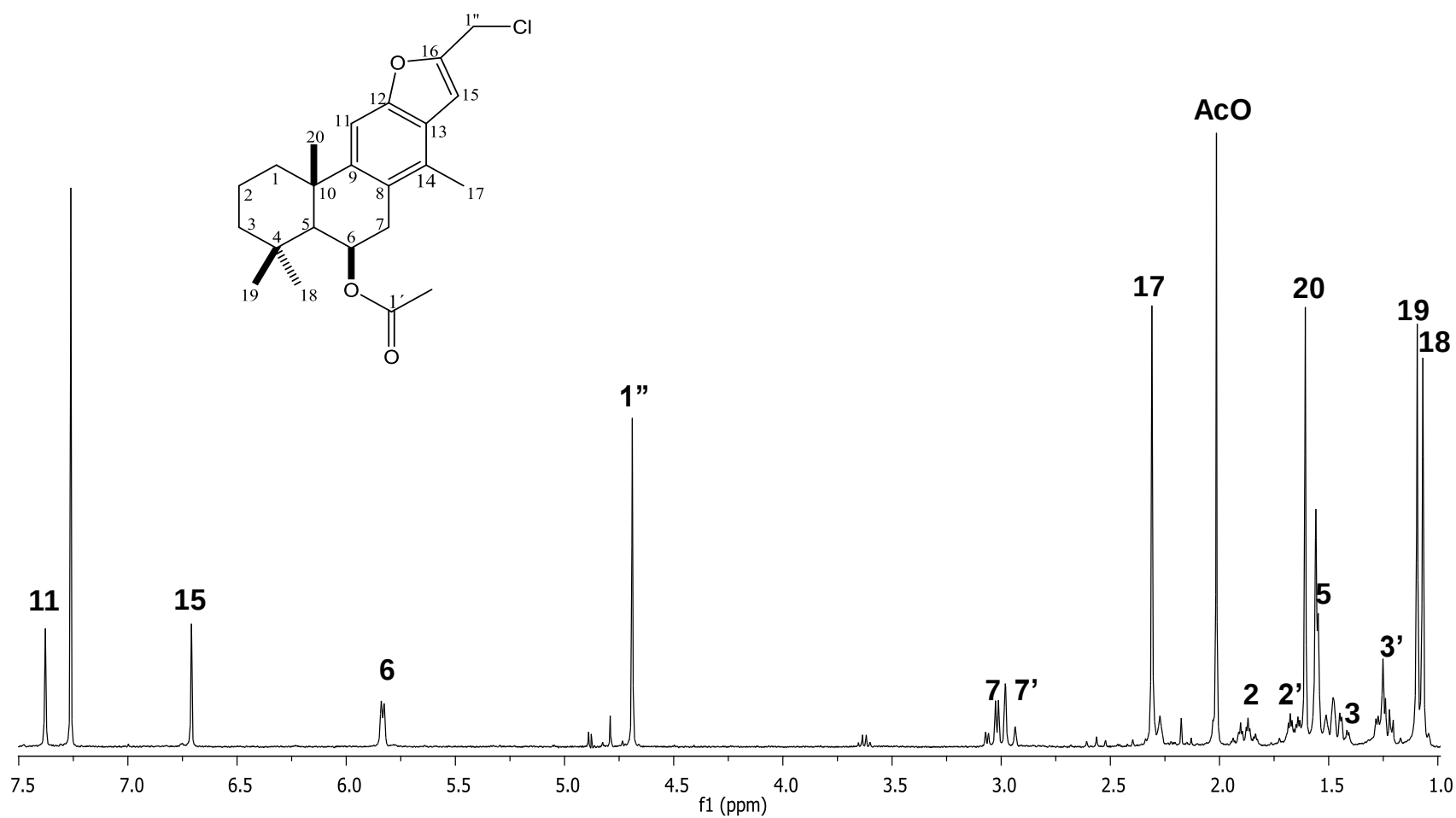
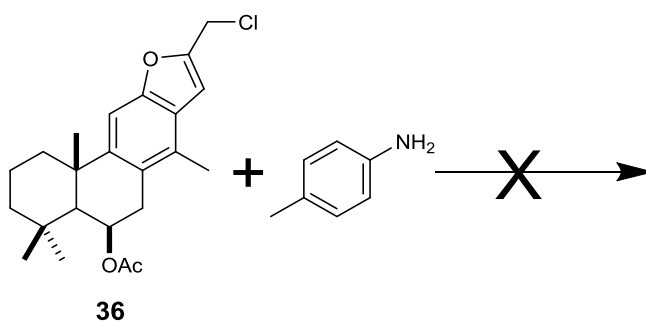


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 36.

Una vez que se obtuvo el derivado clorado se procedió a realizar un ensayo para llevar a cabo una sustitución del halógeno por un átomo de nitrógeno.

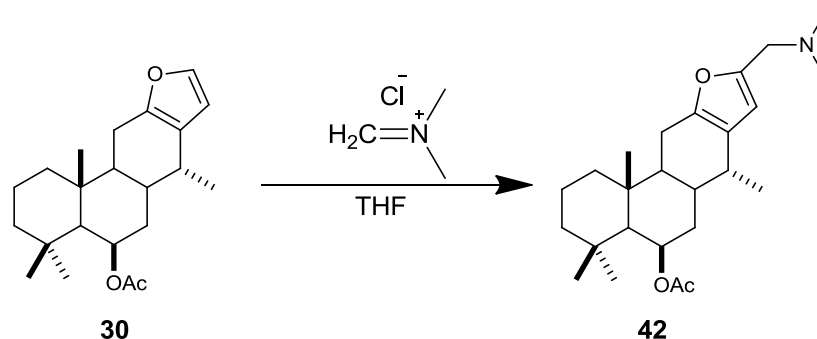
Se colocaron 50 mg del compuesto **36** disueltos en metanol con 2 equivalentes de *p*-toluidina y 5 equivalentes de hidróxido de sodio en reflujo durante 24 h. La reacción fue monitoreada en placa fina cada hora; sin embargo, no hubo ningún cambio y finalmente solo fue recuperada la materia de partida.



Esquema 12. Ensayo del derivado clorado **36** con *p*-toluidina.

5.10 Base de Mannich del compuesto 30.

El compuesto **30** fue tratado con el cloruro de dimetilmetileniminio en condiciones anhidras con THF generando la incorporación de nitrógeno en el anillo de furano.



Esquema 13. Derivado nitrogenado a partir de **30**.

Una vez terminada la reacción se obtuvo una miel transparente la cual fue analizada por RMN de ^1H (**Figura 13**), se observa en 5.98 ppm la señal simple del hidrógeno del furano H-15, la presencia de una sola de las señales correspondientes al anillo del furano, indicó la funcionalización en la posición C-16 del compuesto. En 3.41 y 3.34 ppm se observan dos señales dobles con $J = 13.8$ Hz que corresponden a los hidrógenos H-1a'' y H-1b''. Una señal simple que integra para seis hidrógenos se observa en 2.56 ppm y se asigna a los metilos $\text{CH}_3\text{-2''}$ y $\text{CH}_3\text{-3''}$. En 2.03 ppm se encuentra la señal simple que corresponde al metilo del grupo acetilo. En 1.20, 1.02, 0.98 ppm se encuentran las señales simples que corresponden a los metilos terciarios $\text{CH}_3\text{-20}$, $\text{CH}_3\text{-19}$, $\text{CH}_3\text{-18}$ y en 0.96 ppm se observa una señal doble con $J = 7.0$ Hz que se asigna al metilo secundario $\text{CH}_3\text{-17}$.

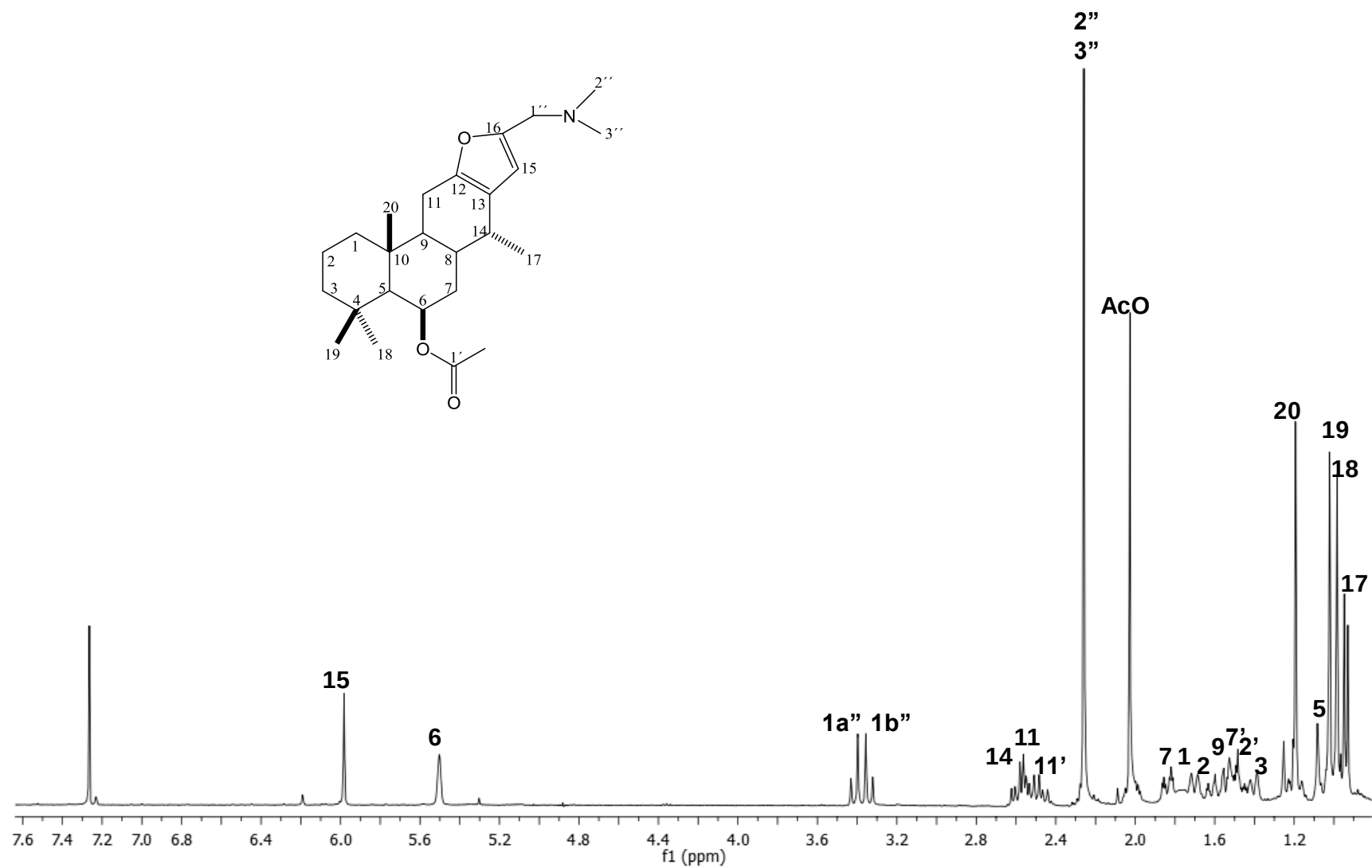
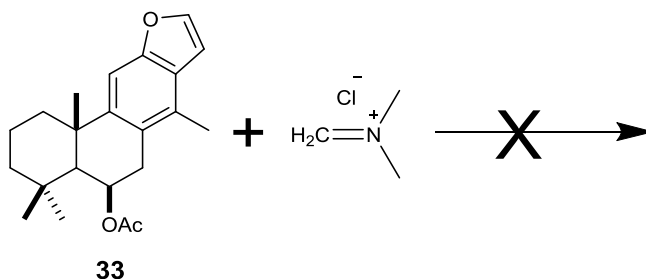


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 42.

Se realizó otro ensayo para la formación de una base de Mannich partiendo ahora del derivado benzofuránico **33**, se trató bajo las mismas condiciones de reacción y al observar que no reaccionaba la materia de partida se decidió prolongar el tiempo hasta 24 horas, sin embargo, se continuó observando que la reacción no procedió.

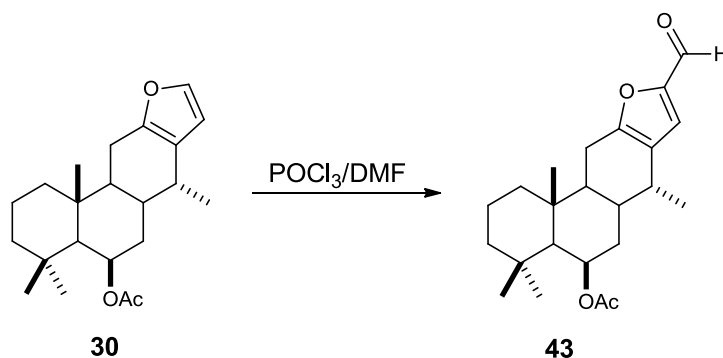


Esquema 14. Ensayo para formación de base de una Mannich a partir de **33**.

Este ensayo destaca la diferencia de reactividad que existe entre el sistema de furano y benzofurano. En la literatura se encuentra que el carácter del furano como sistema conjugado es bajo ya que en la espectroscopía de UV/Visible su absorción máxima en etanol es de 208 nm y se comparó con los heterociclos pirrol y tiofeno que mostraron una absorción de 210 nm y 235 nm respectivamente. Por lo tanto se concluye que el furano actúa más como un dieno al llevar a cabo sustituciones.²²

5.11 Formilación del 6 β -acetoxivouacapano (30).

El objetivo de incorporar un grupo aldehído al furano fue para tener una nueva fuente a fin de generar nuevas bases de Schiff. La reacción se llevó a cabo mediante la disolución de **30** en DMF y se añadió a una solución de POCl₃ con DMF.



Esquema 15. Incorporación de un grupo aldehído al furano del 6 β -acetoxivouacapano (**30**).

Al concluir las condiciones de reacción para obtener el derivado formulado **43** se observó la formación de cristales amarillos y fueron analizados por RMN de ¹H (**Figura 14**), mostraron la aparición de una señal en 9.48 ppm, la cual es característica de hidrógenos aldehídicos y se asignó al H-1'', adicionalmente la señal del H-16 del furano ya no se observa en el espectro, lo que indica la funcionalización en esta posición. El H-15 se desplazó a frecuencias más altas en 7.05 ppm. El H-6 base del grupo acetilo apareció en 5.52 ppm. Los metilos terciarios 20, 19, 18 se observaron en 1.21, 1.03, 1.00 ppm respectivamente y el metilo secundario 17 se observó como una señal doble en 0.99 ppm.

En su espectro de RMN de ¹³C (**Figura 15**) se observaron las 23 señales esperadas. Con respecto a la materia de partida se identificó una nueva señal en 176.9 ppm que se asignó al carbono aldehídico C-1''. La señal del carbonilo del acetato se conserva en 170.5 ppm y el carbono aromático C-16 se desplazó a 158.2 ppm. Mediante el experimento HETCOR (**Figura 16**) se ubicó a la señal del carbono metínico del furano C-15 en 121.8. El C-6 se asignó a la señal en 69.2 ppm y el C-5 en 55.2 pm.

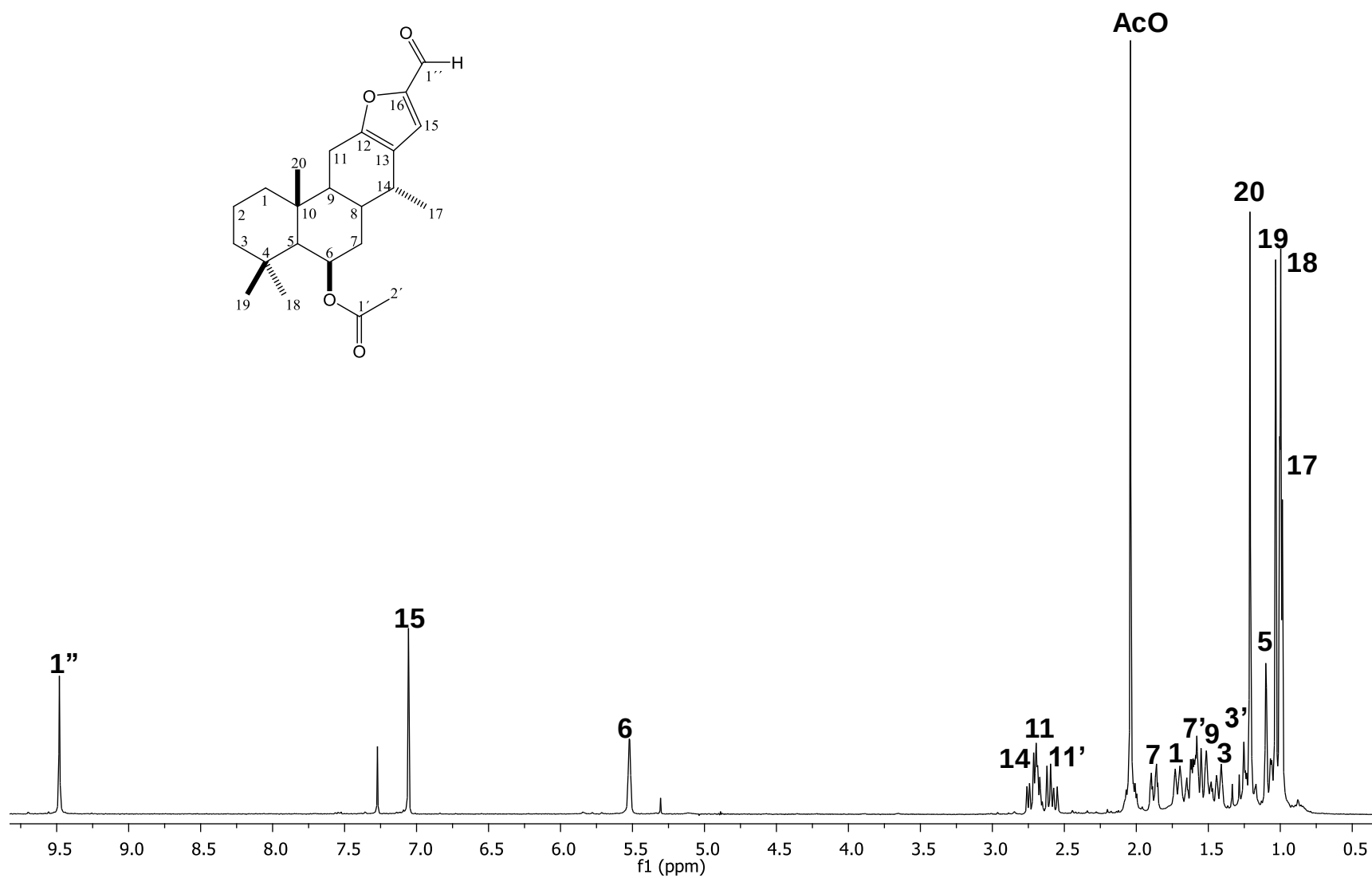


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del derivado formilado **43**.

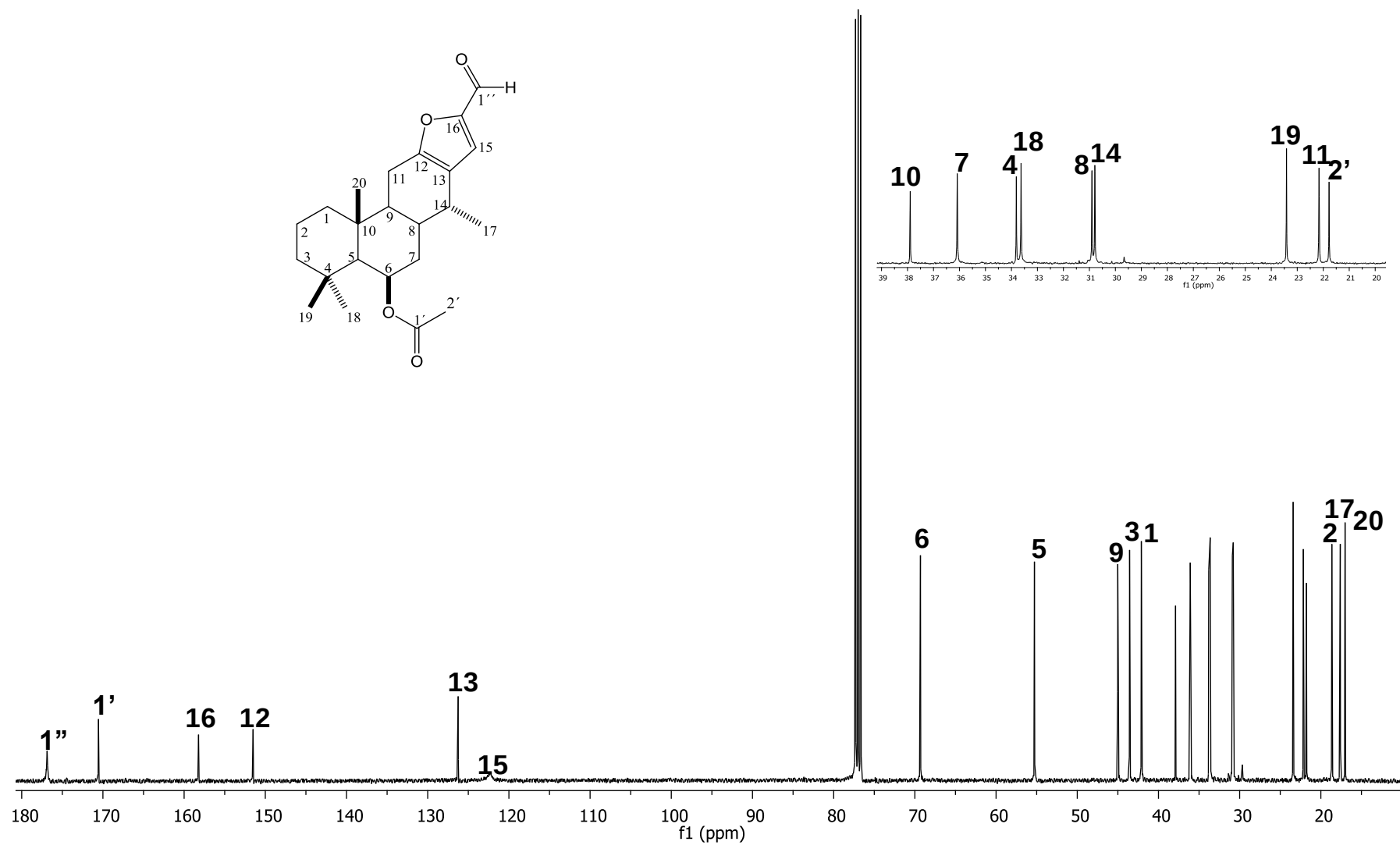


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del derivado formilado **43**.

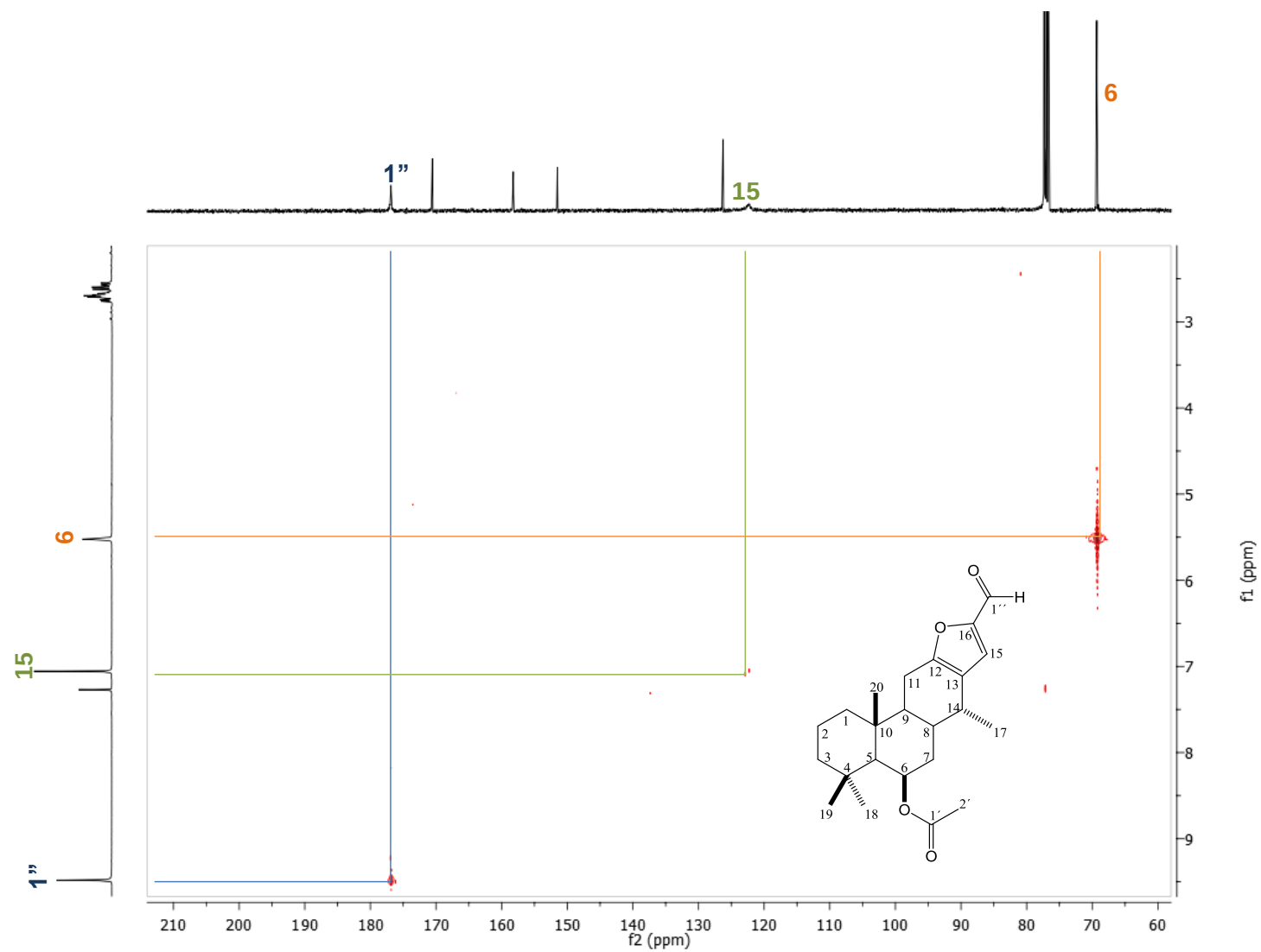
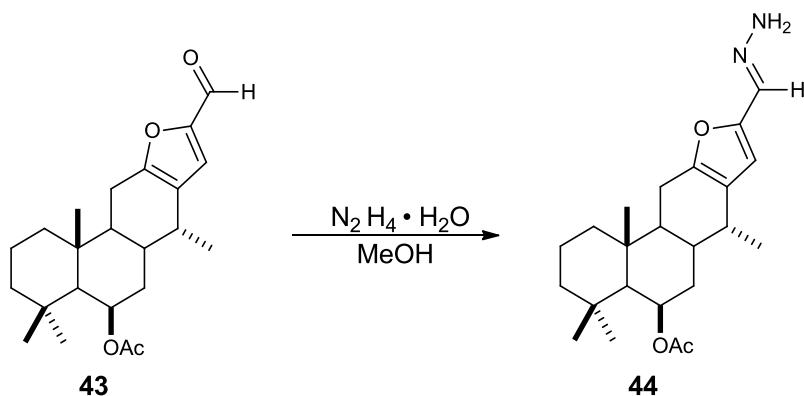


Figura 16. Experimento HETCOR del derivado formulado 43.

5.12 Formación de la hidrazona del compuesto 43.

La formación de la hidrazona se llevó a cabo en condiciones suaves de reacción. El derivado **43** fue disuelto en metanol y se le añadió monohidrato de hidracina, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.



Esquema 16. Hidrazona del aldehído **43**.

Después de realizar la purificación en cromatografía en columna se obtuvo un sólido amarillo que se analizó por RMN de ^1H y ^{13}C . En su espectro de RMN de ^1H (**Figura 17**) se observa que el hidrógeno perteneciente al aldehído de la materia de partida se desplazó a frecuencias bajas y apareció en 8.4 ppm y se asignó al hidrógeno del carbono imínico. El hidrógeno 15 del furano siguió conservando un desplazamiento similar en 7.2 ppm con respecto a la materia de partida. El H-6 base de acetato se observa en 6.6 ppm y los metilos terciarios 20, 19 y 18 se observan en 1.2, 1.0 y 0.9 ppm respectivamente.

En su espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 18**) se observan las 23 señales esperadas. En 170.6 ppm se observa la señal que pertenece al carbonilo del grupo acetato. El C-12 perteneciente al furano se observa en 154.8 ppm. El carbono imínico de la hidrazona C-1'' se asigna a la señal que se observa en 150.7 ppm. El resto de los carbonos del furano C-16, C-13 y C-15 se identifican en las señales en 147.6, 125.6 y 117.5 ppm respectivamente.

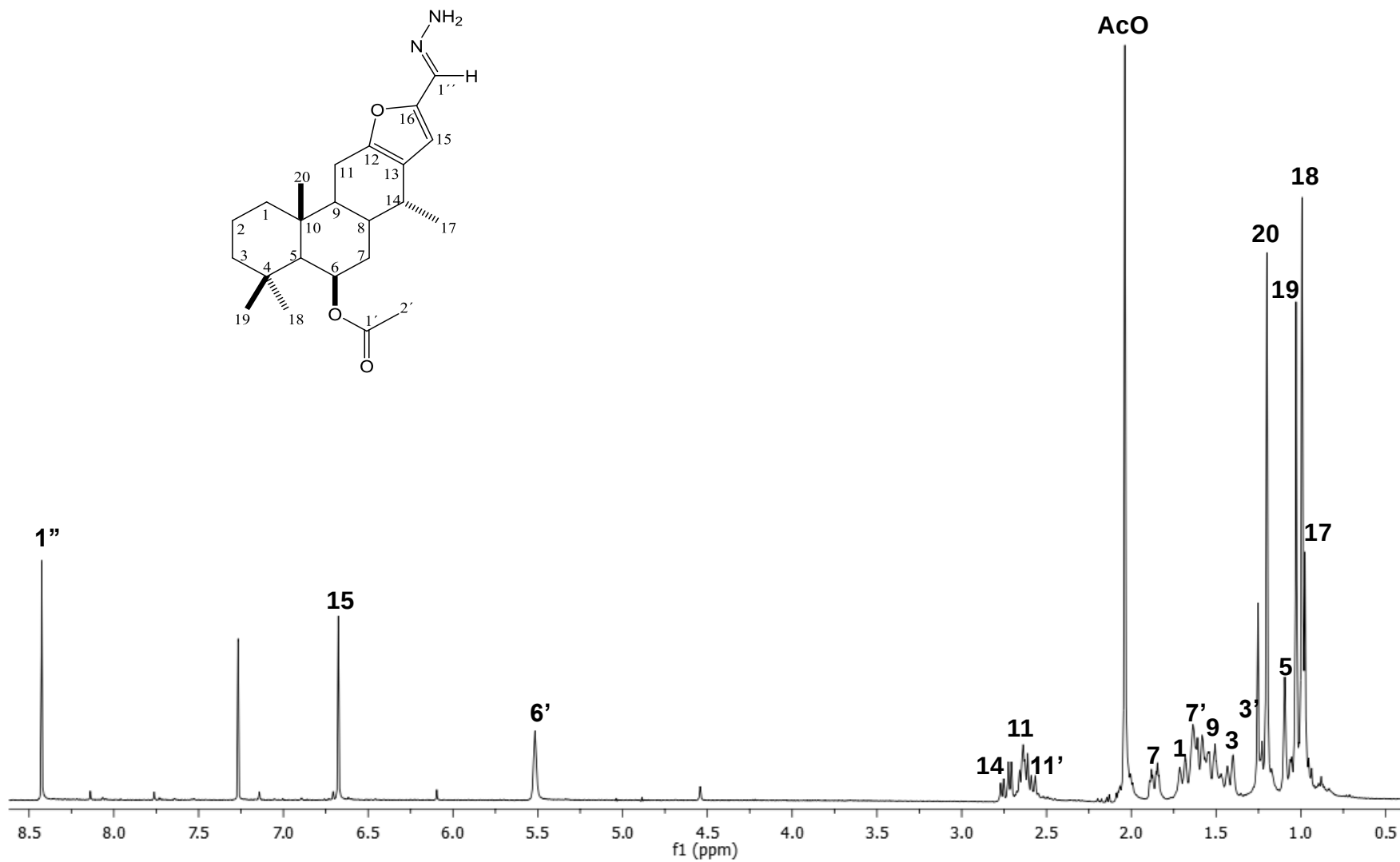


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de la hidrazona **44**.

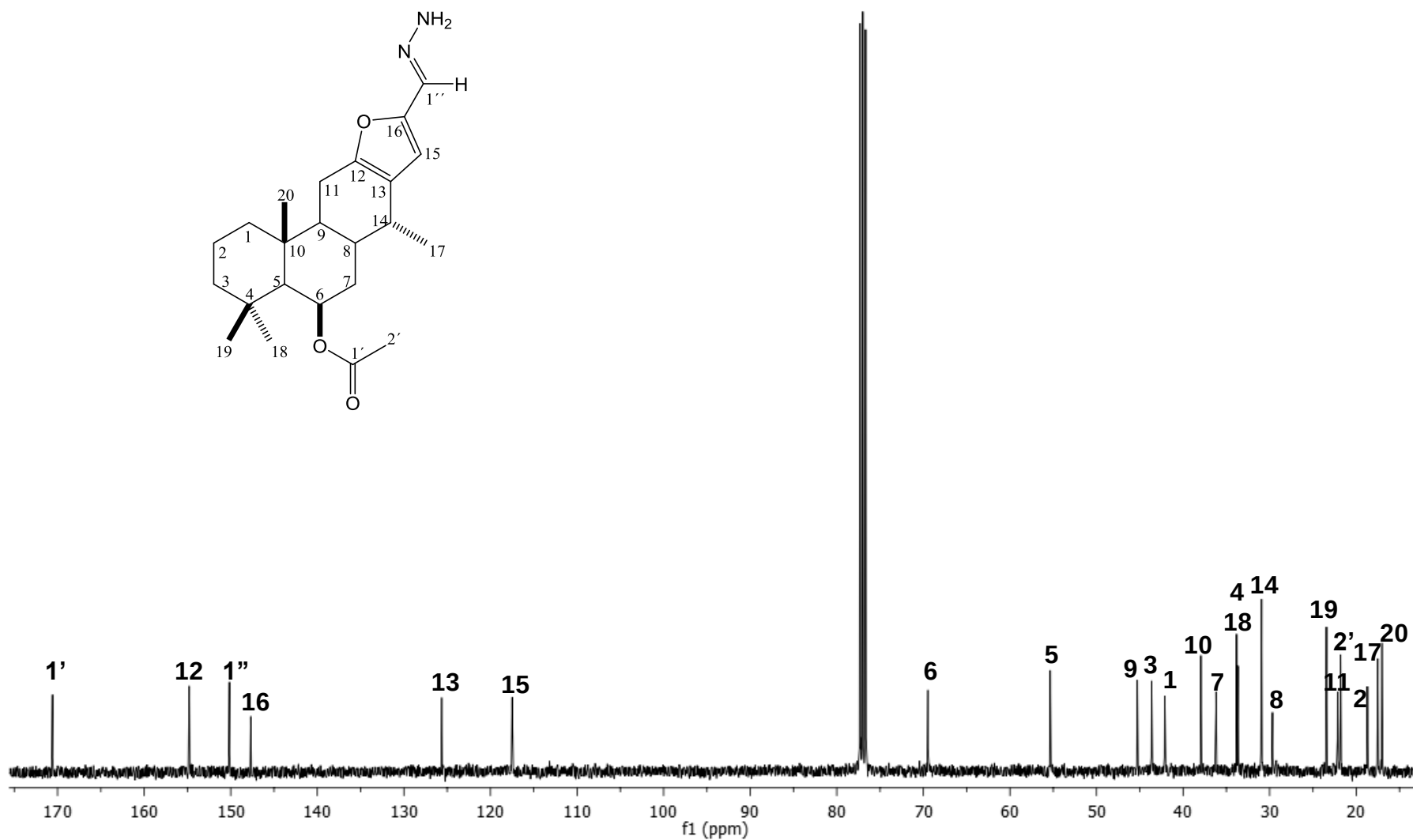
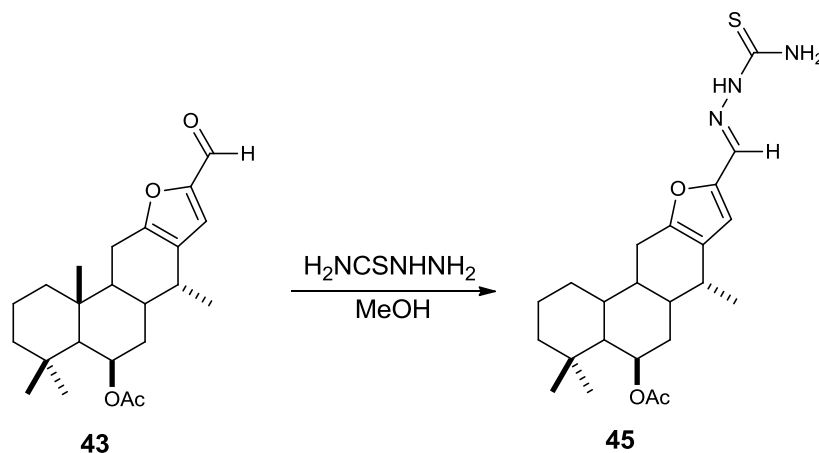


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de la hidrazona 44.

5.13 Formación de la tiosemicarbazona del compuesto 43.

El compuesto **43** se disolvió en metanol y se le agregó tiosemicarbazida, la reacción fue puesta en agitación a temperatura ambiente durante 2 h.



Esquema 17. Tiosemicarbazona de **43**.

La reacción fue filtrada y se obtuvo un sólido blanco. En el espectro de RMN de ^1H (**Figura 19**) se observa el desplazamiento del hidrógeno que pertenecía al aldehído de la materia de partida a frecuencias más altas en 10.2 ppm por lo que se asigna al H-1''. Se identificaron a los hidrógenos pertenecientes a los átomos de nitrógeno, en 7.7 ppm se asignó la señal simple del NH y los hidrógenos del NH_2 se observan como dos señales simples anchas en 7.3 y 6.5 ppm. En 6.6 ppm se encuentra la señal simple que se asigna al hidrógeno del furano H-15.

Mediante el experimento bidimensional NOESY (**Figura 20**) se puede determinar que la conformación del enlace imínico se encuentra en posición *trans* ya que se observa la correlación del hidrógeno perteneciente al carbono del enlace imínico 1'' que se encuentra en 10.2 ppm con el hidrógeno perteneciente a un átomo de nitrógeno que se encuentra en 7.7 ppm.

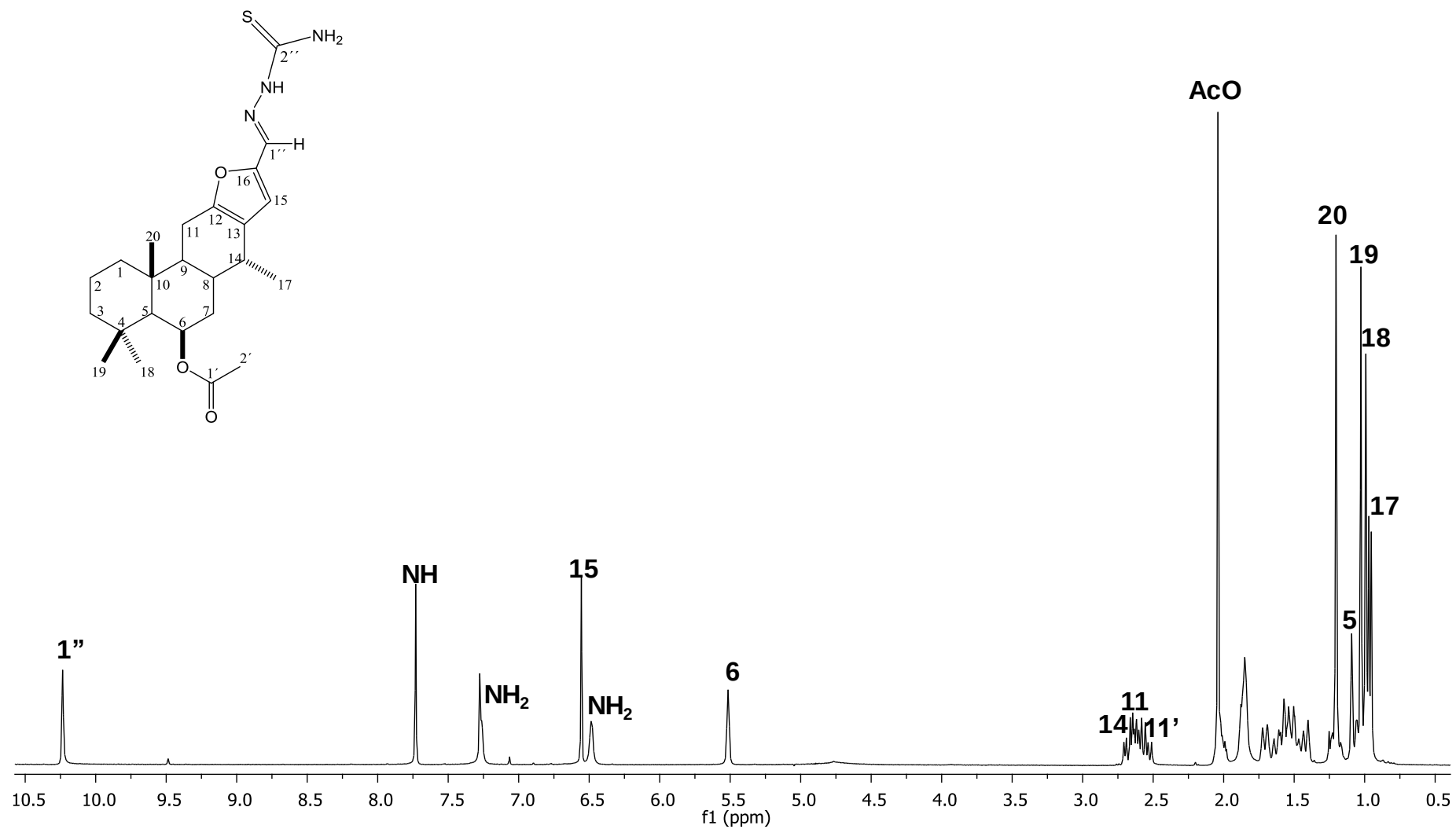


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de la tiosemicarbazona 45.

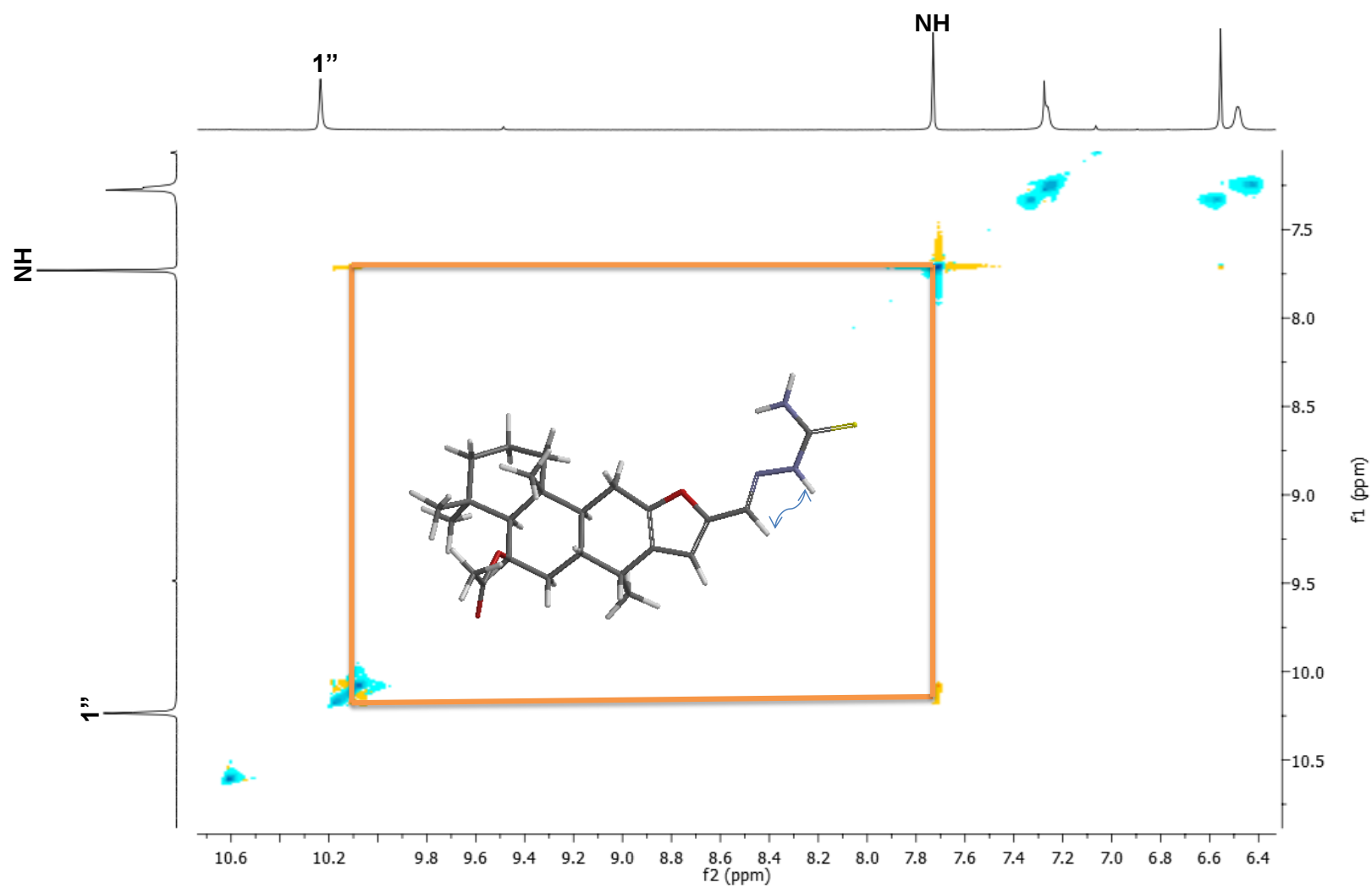
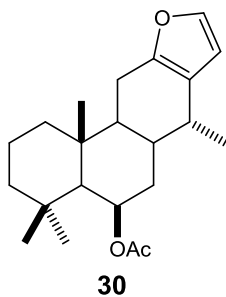


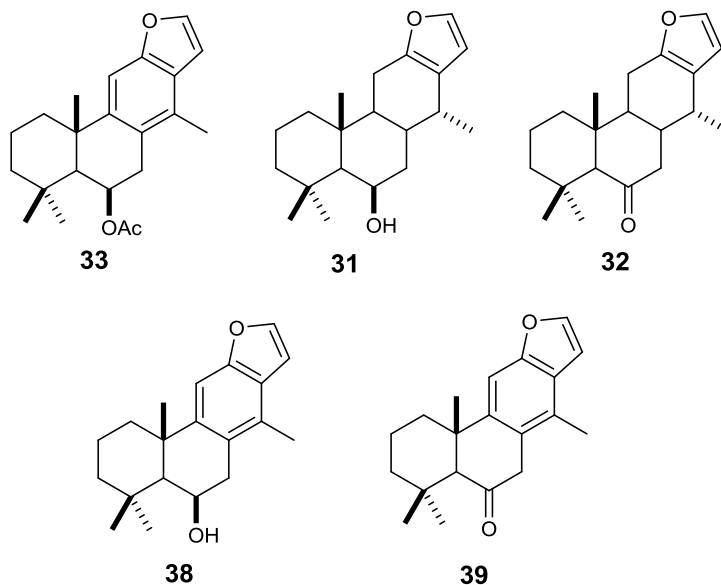
Figura 20. Experimento NOESY de la hidrazona 45.

6. CONCLUSIONES

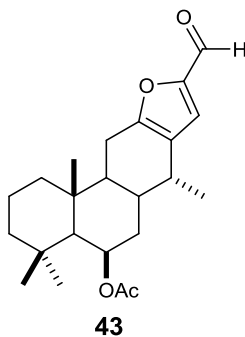
El 6 β -acetoxivouacapano (**30**) se aisló del extracto de diclorometano de hojas de *Caesalpinia platyloba* fue caracterizado por RMN de ^1H .



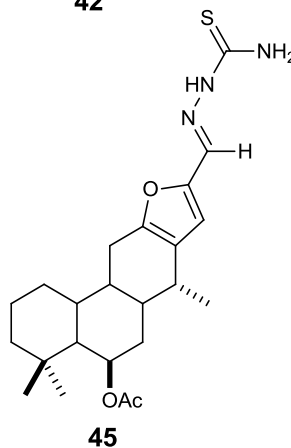
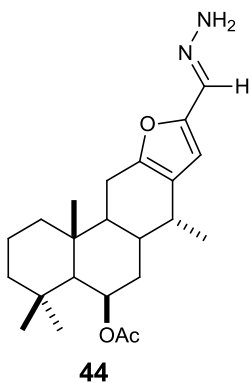
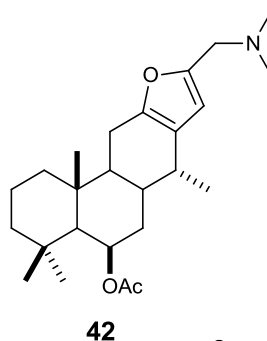
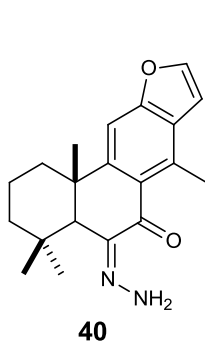
Se llevó a cabo la oxidación del 6 β -acetoxivouacapano (**30**) generando el derivado 6 β -acetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (**33**). Se obtuvieron los compuestos 6 β -hidroxivouacapano (**31**) y 6 β -hidroxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (**38**) mediante la hidrólisis del grupo acetato. Con la finalidad de preparar las bases de Schiff, los compuestos **31** y **38** fueron oxidados para obtener las cetonas **32** y **39**.



Se llevó a la cabo la formilación de Vilsmeier sobre el 6 β -acetoxivouacapano (**30**) generando el nuevo derivado **43** y fue usado como fuente para la formación de novedosas bases de Schiff.



Se logró incorporación de nitrógeno en el esqueleto de vouacapano, formándose 4 novedosas estructuras. A partir de la cetona **39** se obtuvo la hidrazona **40** que incorpora nitrógeno en el anillo B. Se realizó la reacción de Mannich sobre el 6 β -acetoxivouacapano (**30**) y se generó el compuesto **42**. El aldehído **43**, condujo a la formación de la hidrazona **44** y la tiosemicarbazona **45** que llevaron a cabo la sustitución de nitrógeno sobre el anillo de furano.

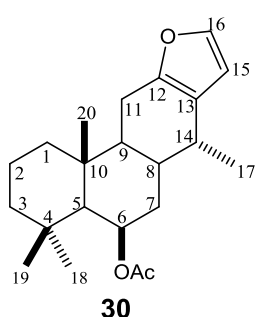


7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 6 β -acetoxivouacapano (30).

La especie vegetal *Caesalpinia platyloba* se colectó en Los Charcos, municipio de Buenavista, Michoacán, se secó a la sombra y sus hojas se maceraron durante 3 días en hexano y posteriormente en diclorometano a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo se filtró y concentró en rotavapor. Se obtuvieron 60 g del extracto de CH₂Cl₂ a partir de 1 kg de hojas secas lo que representa el 6% de rendimiento.

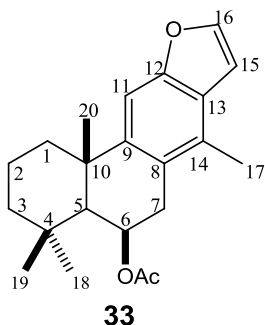
Un lote de 30 g del extracto de diclorometano se fraccionó en una columna de vidrio de 4 cm de diámetro empacada con gel de sílice de 230-400 mallas a una altura de 14 cm como fase estacionaria y como fase móvil se utilizaron mezclas de hexano-AcOEt (98:2), obteniéndose 1.2 g de cristales incoloros, los cuales fueron analizados por RMN.



RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22 (1H, da, J = 1.8 Hz, H-16), 6.18 (1H, da, J = 1.8 Hz, H-15), 5.51 (1H, sa, H-6), 2.60 (1H, m, H-14), 2.60 (1H, dd, J = 16.9, 7.1 Hz, H-11), 2.48 (1H, dd, J = 16.9, 10.1 Hz, H-11'), 2.03 (1H, m, H-8), 2.03 (3H, s, OAc), 1.85 (1H, dt, J = 14.5, 3.5 Hz, H-7), 1.73 (1H, da, J = 12.5 Hz, H-1), 1.63 (1H, dt, J = 13.6, 3.2 Hz, H-2), 1.54 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-7'), 1.48 (1H, m, H-2'), 1.41 (1H, da, J = 13.1, H-3), 1.20 (3H, s, CH₃-20), 1.19 (1H, m, H-3'), 1.09 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH₃-19), 0.99 (3H, s, CH₃-18), 0.96 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃-17).

7.2 6 β -acetoxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (33).

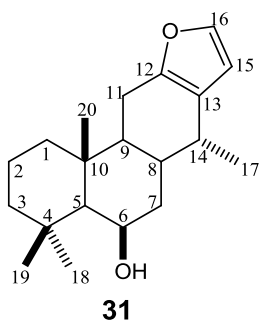
Una solución de 200 mg del 6 β -acetoxivouacapano (30) en 3 mL de CH₂Cl₂ acidificado con HCl se adicionó a una suspensión de 2.5 Eq. de DDQ en 2 mL de CH₂Cl₂, se dejó reaccionar durante 20 minutos en agitación a temperatura ambiente. Terminada la reacción se extrajo con 100 mL de CH₂Cl₂, se lavó tres veces con agua, tres veces con una solución saturada de NaHSO₃ y tres veces con agua. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó en rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexano-AcOEt con una polaridad de 98:2. Se obtuvieron 70 mg de una miel incolora. Se generó un 35 % de rendimiento.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-16), 7.40 (1H, s, H-11), 6.72 (1H, dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, H-15), 5.84 (1H, da, $J = 5.4$, H-6), 3.06 (1H, dd, $J = 18.2, 5.4$ Hz, H-7), 2.98 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, H-7'), 2.34 (3H, s, H-17), 2.28 (1H, da, $J = 10.2$ Hz, H-1), 2.02 (3H, s, OAc), 1.89 (1H, dt, $J = 13.7, 3.4$ Hz, H-2), 1.65 (1H, m, H-2'), 1.61 (3H, s, CH_3 -20), 1.58 (1H, s, H-5), 1.49 (1H, m, H-1'), 1.44 (1H, m, H-3), 1.25 (1H, td, $J = 13.4, 3.8$ Hz, H-3'), 1.09 (3H, s, CH_3 -19), 1.07 (3H, s, CH_3 -18).

7.3 6 β -hidroxivouacapano (31).

Una solución de 100 mg de **30** en 2 mL de THF anh. fueron adicionados a una suspensión de 22 mg de LiAlH_4 en 1 mL de THF anh., en condiciones anhidras (bajo atmósfera de nitrógeno) a temperatura ambiente, durante dos horas. Terminada la reacción fue neutralizada con una solución de HCl al 10% adicionada gota a gota en agitación. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó en rotavapor, obteniendo 80 mg del compuesto **31** que corresponde a un 91% de rendimiento.

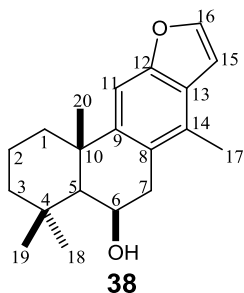


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.22 (1H, da, $J = 1.8$ Hz, H-16), 6.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-15), 4.46 (1H, sa, H-6), 2.59 (1H, dd, $J = 16.8, 7.1$ Hz, H-11), 2.63 (1H, m, H-14), 2.45 (1H, dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, H-11'), 2.15 (1H, ttt, $J = 12.5, 4.6$ Hz, H-8), 1.73 (1H, dt, $J = 13.9, 3.7$ Hz, H-7), 1.69 (1H, da, $J = 12.5$ Hz, H-1), 1.60 (1H, m, H-9) 1.48 (2H, m, H-2 y H-2'), 1.41 (1H, da, $J = 13$ Hz, H-3) 1.26 (3H, s, CH_3 -19), 1.24 (3H, s, CH_3 -20), 1.23 (1H, m, H-3'), 1.03 (1H, m, H-1'), 1.01 (3H, s, CH_3 -18), 0.98 (1H, s, H-5), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3 -17).

7.4 6 β -hidroxivouacapan-8(14),9(11)-dieno (38).

Una solución de 200 mg de **33** en 4 mL de THF anh. fueron adicionados a una suspensión de 44 mg de LiAlH_4 en 2 mL de THF anh., en condiciones anhidras (bajo atmósfera de nitrógeno) a temperatura ambiente, durante dos horas. Terminada la reacción se neutralizó con una solución de HCl al 10% adicionada gota a gota en agitación, se

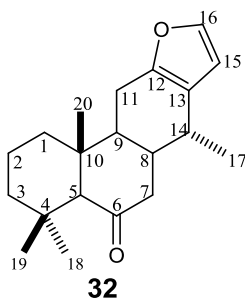
extraído con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó en rotavapor, obteniendo 170.5 mg del compuesto **38** como una miel ligeramente amarilla que corresponde a un 97 % de rendimiento.



RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-16), 7.38 (1H, s, H-11), 6.72 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-15), 4.80 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-6), 3.05 (1H, dd, *J* = 17.6, 4.9 Hz, H-7), 2.97 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, H-7'), 2.37 (3H, s, CH₃-17), 2.26 (1H, da, *J* = 12.5 Hz, H-1), 1.94 (1H, m, H-2), 1.65 (1H, m, H-2'), 1.63 (3H, s, CH₃-20), 1.50 (1H, m, H-3), 1.46 (1H, s, H-5), 1.44 (1H, m, H-1'), 1.31 (3H, s, CH₃-19), 1.25 (1H, m, H-3'), 1.07 (3H, s, CH₃-18).

7.5 6-oxovouacapano (**32**).

A una suspensión de 178 mg de PCC y 1 mL de diclorometano, se le adicionaron 100 mg del compuesto **31** disueltos en 0.5 mL de diclorometano en condiciones normales de temperatura y presión con agitación durante dos horas. El crudo de reacción se sometió directamente a columna cromatográfica con polaridad 96:4 (hexanos-AcOEt) obteniendo 26 mg de una miel amarilla que correspondió al compuesto **13** y generó el 26 % de rendimiento.

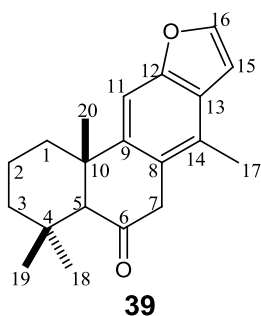


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-16), 6.20 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-15), 2.70 (1H, dd, *J* = 16.9, 6.7 Hz, H-11), 2.62 (1H, m, H-14), 2.41 (1H, dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, H-11'), 2.32 (1H, m, H-7), 2.23 (1H, m, H-7'), 2.22 (1H, m, H-8), 2.14 (1H, s, H-5), 1.97 (1H, m, H-9), 1.76 (1H, da, *J* = 12.9 Hz, H-1), 1.56 (2H, m, H-2 y H-2'), 1.35 (1H, da, *J* = 13.2 Hz, H-3), 1.28 (3H, s, CH₃-19), 1.22 (1H, m, H-1'), 1.09 (1H, m, H-3'), 1.06 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃-17), 0.99 (3H, s, CH₃-18), 0.88 (3H, s, CH₃-20).

7.6 6-oxovouacapan-8(14),9(11)-dieno (**39**).

A una solución de 178 mg de PCC en 1 mL de diclorometano se adicionaron 100 mg del compuesto **38** disuelto en 0.5 mL de diclorometano en condiciones normales de

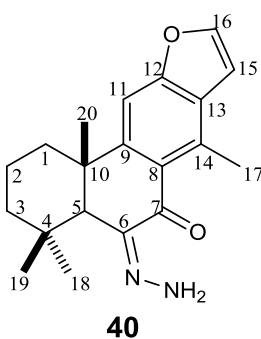
temperatura y presión con agitación durante 2 h. Posteriormente el crudo de reacción se sometió directamente a columna cromatográfica con polaridad 96:4 (hexanos-AcOEt) obteniendo 30 mg del compuesto **39** que corresponde al 30 % de rendimiento.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-16), 7.39 (1H, s, H-11), 6.76 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-15), 3.67 (1H, d, $J = 21.6$ Hz, H-7), 3.49 (1H, d, $J = 21.6$ Hz, H-7'), 2.47 (1H, s, H-5), 2.41 (1H, m, H-1), 2.36 (3H, s, H-17), 1.85 (1H, m, H-2), 1.74 (1H, m, H-1'), 1.71 (1H, m, H-2'), 1.44 (1H, m, H-3), 1.35 (3H, s, H-20), 1.19 (3H, s, H-19), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.10 (3H, s, H-18).

7.7 6-hidrazin-7-oxovouacapan-8(14),9(11)-dieno (**40**).

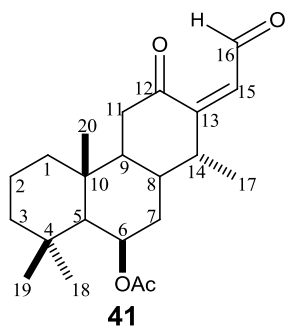
Una solución de 29 mg del compuesto **33** se le añadieron 2 equivalentes de monohidrato de hidracina y 37 mg de NaOH en metanol, se sometió a reflujo durante 12 h, transcurrido el tiempo de reacción, se extrajo con éter dietílico y se lavó tres veces con agua, el disolvente fue evaporado en rotavapor. El crudo de reacción fue purificado en cromatografía en columna, usando mezclas de hexano-AcOEt con polaridad 9:1, se recuperó materia prima y se obtuvo 13 mg del compuesto **40** que corresponde al 41 % de rendimiento.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-16), 7.35 (1H, s, H-11), 6.89 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-15), 2.84 (3H, s, H-17), 2.50 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1), 2.39 (1H, s, H-5), 1.54 (1H, m, H-2), 1.50 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1'), 1.21 (3H, s, H-20), 0.92 (1H, s, H-19), 0.88 (1H, m, H-3), 0.85 (1H, m, H-3'), 0.12 (3H, s, H-18). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 186.76 (CO, C-7), 156.75 (C, C-12), 146.31 (CN, C-6), 145.12 (CH, C-16), 136.85 (C, C-14), 135.62 (C, C-9), 128.57 (C, C-8), 127.50 (C, C-13), 106.14 (C, C-15), 105.08 (CH, C-11), 59.24 (CH, C-5), 41.61 (CH_2 , C-2), 39.19 (C, C-10), 37.35 (CH_2 , C-1), 36.28 (CH_3 , C-20), 31.65 (CH_3 , C-19), 23.27 (CH_3 , C-18), 19.14 (CH_3 , C-17), 18.76 (CH_2 , C-3).

7.8 Aldehído 41.

A una solución de 100 mg de **30** en 4 mL de THF se le adicionó una mezcla de 200 mg de DDQ en 4 mL de THF y 0.8 mL de H₂O, la mezcla se dejó reaccionar en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó tres veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO₃, tres veces con solución de NaHSO₃ y tres veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó en rotavapor. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice y una mezcla de hexanos-AcOEt (8:2) como eluente, para obtener 13 mg del aldehído **41** que corresponde al 12 % de rendimiento.

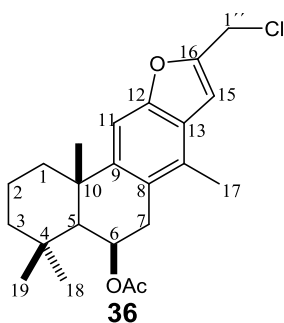


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-16), 5.87 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-15), 5.54 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-6), 2.71 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz, H-11), 2.68 (1H, m, H-14), 2.35 (1H, dd, *J* = 15.0, 12.2 Hz, H-11'), 2.27 (1H, dt, *J* = 12.5, 3.9 Hz, H-8), 2.08 (3H, s, AcO), 2.04 (1H, m, H-1), 1.82 (1H, dt, *J* = 14.2, 3.4 Hz, H-7), 1.66 (1H, m, H-9), 1.50 (1H, m, H-7'), 1.21 (3H, s, CH₃-20), 1.03 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH₃-19), 1.01 (3H, d, *J* = 7.3

Hz, CH₃-17), 0.99 (3H, s, CH₃-18).

7.9 6β-acetoxi-16-clorometilenvouacapan-8(14),9(11)-dieno (36).

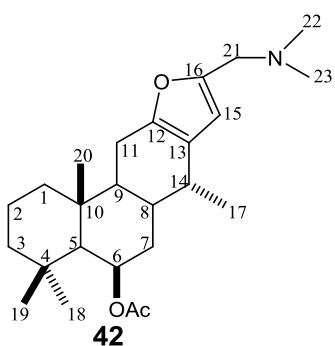
A una solución de 120 mg del benzofurano **33** en 3.7 mL de AcOEt se le adicionó 120 mg de paraformaldehído, 3.3 mL de CH₃COOH y 0.3 mL de HCl concentrado, se hizo reaccionar durante 20 h a temperatura ambiente. La reacción se extrajo vertiendo la mezcla sobre hielo y utilizando AcOEt como fase orgánica, después de seis lavados con agua, se filtró y se evaporó el disolvente en rotavapor, obteniéndose 100 mg de una miel incolora. El crudo de reacción fue sometido a purificación en columna cromatográfica utilizando 96:4 (hexanos-AcOEt) obteniendo 9 mg del compuesto **36** que corresponde al 6 % de rendimiento.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, s, H-11), 6.71 (1H, s, H-15), 5.83 (1H, da, $J = 5.3$, H-6), 4.69 (1H, s, H-1''), 3.04 (1H, dd, $J = 18.2, 5.4$ Hz, H-7), 2.96 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, H-7'), 2.31 (3H, s, H-17), 2.27 (1H, sa, H-1), 2.01 (3H, s, OAc), 1.89 (1H, dt, $J = 14.0, 3.2$ Hz, H-2), 1.65 (1H, m, H-2'), 1.61 (3H, s, CH_3 -20), 1.56 (1H, s, H-5), 1.49 (1H, m, H-1'), 1.44 (1H, m, H-3), 1.25 (1H, td, $J = 13.4, 3.8$ Hz, H-3'), 1.09 (3H, s, CH_3 -19), 1.07 (3H, s, CH_3 -18).

7.10 16-dimetilmetilnamino-6 β -hidroxivuacapano (42).

Una solución de 80 mg de cloruro de dimetilmetileniminio en THF con atmósfera de nitrógeno se le adicionó 100 mg del compuesto **30**, la mezcla se dejó reaccionar en reflujo durante 12 h, posteriormente se dejó enfriar, se colocó en 25 mL de agua y se le añadió hidróxido de amonio hasta alcanzar un pH de 8. El precipitado fue filtrado, obteniéndose 30 mg de una miel transparente del derivado nitrogenado **42**.

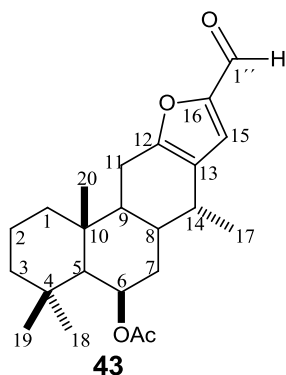


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.98 (1H, s, H-15), 5.50 (1H, sa, H-6), 3.41 (1H, d, $J = 13.8$, H-21), 3.34 (1H, d, $J = 13.8$, H-21'), 2.60 (1H, m, H-14), 2.60 (1H, dd, $J = 16.9, 7.1$ Hz, H-11), 2.56 (3H, s, CH_3 -22), 2.56 (3H, s, CH_3 -23), 2.48 (1H, dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, H-11'), 2.03 (1H, m, H-8), 2.03 (3H, s, OAc), 1.85 (1H, dt, $J = 14.5, 3.5$ Hz, H-7), 1.70 (1H, da, $J = 13.6$ Hz, H-1), 1.63 (1H, dt, $J = 13.6, 3.2$ Hz, H-2), 1.54 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-7'), 1.48 (1H, m, H-2'), 1.40 (1H, da, $J = 13.2$, H-3), 1.20 (3H, s, CH_3 -20), 1.19 (1H, m, H-3'), 1.08 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH_3 -19), 0.98 (3H, s, CH_3 -18), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3 -17).

7.11 Formilvuacapano 43.

Se preparó una solución de 160 μL de POCl_3 añadido gota a gota en 80 μL de DMF en agitación sobre un baño de hielo, posteriormente se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se le añadió una solución previamente preparada de 100 mg del

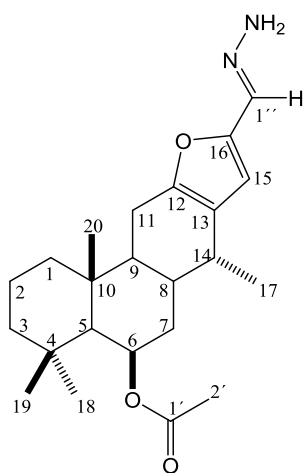
compuesto **30** en 0.6 mL de DMF, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se colocó en hielo y se dejó reposar durante toda la noche en baja temperatura. El crudo de reacción fue filtrado y lavado con agua quedando un precipitado de color blanco y se identificó como único producto al aldehído **43** con un rendimiento del 69%.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.48 (1H, s, H-1''), 7.05 (1H, s, H-15), 5.52 (1H, s, H-6), 2.74 (1H, m, H-14), 2.73 (1H, dd, $J = 18.5, 7.1$ Hz, H-11), 2.58 (1H, dd, $J = 18.5, 10.0$ Hz, H-11'), 2.10 (1H, m, H-8), 2.04 (3H, s, AcO), 1.88 (1H, dt, $J = 14.3, 3.4$ Hz, H-7), 1.71 (1H, da, $J = 12.9$ Hz, H-1), 1.62 (1H, m, H-2), 1.53 (1H, m, H-9), 1.50 (1H, m, H-2'), 1.43 (1H, da, $J = 13.2$ Hz, H-3), 1.21 (3H, s, CH_3 -20), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.10 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s, CH_3 -19), 1.00 (3H, s, CH_3 -18), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3 -17). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 176.9 (CO, C-1'), 170.5 (CO, OAc), 158.2 (C, C-16), 151.5 (C, C-12), 126.3 (C, C-13), 121.8 (CH, C-15), 69.3 (CH, C-6), 55.2 (CH, C-5), 45.0 (CH, C-9), 43.6 (CH_2 , C-3), 42.1 (CH_2 , C-1), 38.0 (C, C-10), 36.1 (CH_2 , C-7), 33.9 (C, C-4), 33.6 (CH_3 , C-18), 31.0 (CH, C-8), 30.8 (CH, C-14), 23.4 (CH_3 , C-19), 22.1 (CH_2 , C-11), 21.9 (CH_3 , OAc), 18.7 (CH_2 , C-2), 17.6 (CH_3 , C-17), 17.0 (CH_3 , C-20).

7.12 Hidrazona **44**.

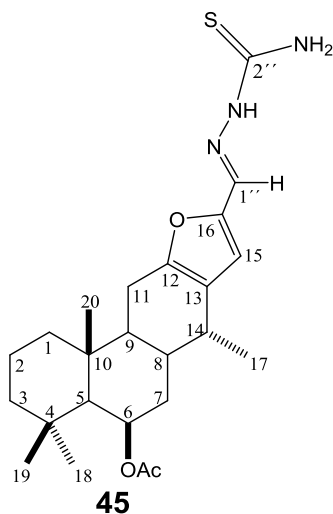
Se preparó una solución de 60 mg del aldehído **43** en 1 mL de metanol y se le añadió 40 μL de monohidrato de hidracina dejándose en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, el crudo de reacción se extrajo con AcOEt, se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó en el rotavapor y se obtuvieron 50 mg de una miel color amarilla que fue sometida a columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil mezclas hexanos-AcOEt con polaridad 8:2, en las fracciones 14 a 19 se obtuvieron 12 mg de un sólido amarillo que fue identificado como la hidrazona correspondiente. La reacción generó un 19 % de rendimiento.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.43 (1H, s, H-1''), 7.27 (1H, s, H-15), 6.68 (1H, s, H-6), 2.74 (1H, m, H-14), 2.73 (1H, dd, $J = 18.1, 7.1$ Hz, H-11), 2.63 (1H, dd, $J = 11.4, 7.4$ Hz, H-11'), 2.07 (1H, m, H-8), 2.03 (3H, s, AcO), 1.87 (1H, dt, $J = 14.3, 3.6$ Hz, H-7), 1.70 (1H, da, $J = 12.7$ Hz, H-1'), 1.62 (1H, m, H-2), 1.55 (1H, m, H-9), 1.47 (1H, m, H-2'), 1.42 (1H, da, $J = 14.0$ Hz, H-3), 1.25 (1H, s, H-3'), 1.20 (3H, s, CH_3 -20), 1.10 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s, CH_3 -19), 0.99 (3H, s, CH_3 -18), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3 -17). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.6 (CO, OAc), 154.8 (C, C-12), 150.2 (C, C-16), 147.7 (C, C-12), 125.7 (C, C-13), 117.5 (CH, C-15), 69.5 (CH, C-6), 55.4 (CH, C-5), 45.3 (CH, C-9), 43.6 (CH_2 , C-3), 42.1 (CH_2 , C-1), 38.0 (C, C-10), 36.2 (CH_2 , C-7), 33.9 (C, C-4), 33.7 (CH_3 , C-18), 31.0 (CH, C-8), 29.7 (CH, C-14), 23.4 (CH_3 , C-19), 22.1, 22.1 (CH_2 , C-11), 21.8 (CH_3 , OAc), 18.7 (CH_2 , C-2), 17.5 (CH_3 , C-17), 17.0 (CH_3 , C-20).

7.13 Tiosemicarbazona 45.

Una solución de 70 mg del aldehído 43 en 1 mL de metanol se colocó en agitación a temperatura ambiente y se le añadieron 2 equivalentes de tiosemicarbazida, después de 2 horas de reacción se observó un precipitado blanco el cual fue filtrado y lavado con abundante agua. Se identificó como único producto a la tiosemicarbazona correspondiente con un rendimiento del 61%.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.23 (1H, s, H-1''), 7.73 (1H, s, NH), 7.25 (1H, s, NH_2), 6.56 (1H, s, H-15), 6.49 (1H, s, NH_2), 5.52 (1H, s, H-6), 2.67 (1H, m, H-14), 2.55 (1H, dd, $J = 16.7, 8.7$ Hz, H-11), 2.59 (1H, dd, $J = 16.5, 8.2$ Hz, H-11'), 2.04 (3H, s, AcO), 2.03 (1H, m, H-8), 1.86 (1H, m, H-7), 1.71 (1H, da, $J = 13.0$ Hz, H-1), 1.62 (1H, m, H-2), 1.54 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-7'), 1.45 (1H, m, H-2'), 1.42 (1H, d, J

= 12.9 Hz, H-3), 1.20 (3H, s, CH₃-20), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.09 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH₃-19), 0.99 (3H, s, CH₃-18), 0.96 (3H, d, *J* = 7.0 Hz CH₃-17).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Villarreal, M.; Cardoso Taketa, A.; Sharma, A., Biotecnología para producir medicinas de plantas mexicanas. *Revista Digital Universitaria UNAM*. **2014**, 15,8.
2. Monge, A., El descubrimiento de fármacos a partir de plantas medicinales. *Ciencia e Investigacion*. **2003**, 6, 36-39.
3. Banerjee, R.; HKS, Kumar.; Banerjee, Mrityunjay., Medicinal significance of furan derivatives: A Review. *International Journal of Life-Sciences*. **2012**, 2, 7-16.
4. Khanam, H.; Shamsuzzaman., Bioactive Benzofuran derivatives: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, 97, 483-504.
5. Alajarin, R.; Burgos, C., *Modern Heterocyclic Chemistry*. **2011**; Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1st edition, 1-9.
6. Hohnloser, S. H.; Crijns, H. J.; Van Eickels, M.; Gaudin, C.; Page, R. L.; Torp-Pedersen, C.; Connolly, S. J., Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. **2009**, 360, 668-78.
7. Varró, A.; Takács, J.; Németh, M.; Hála, O.; Virág, L.; Iost, N.; Baláti, B.; Ágoston, M.; Vereckei, A.; Pastor, G.; Delbruyère, M.; Gautier, P.; Nisato, D.; Papp, J. G., Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *British Journal of Pharmacology*. **2001**, 133, 625-634.
8. Radi, S.; Tighadouini S.; Feron O.; Riant O.; Mabkhot Y.; Al-Showiman S.; Hadda T.; El-Youbi M.; Benabbes R.; Saalaoui E., One pot synthesis, antitumor, antibacterial and antifungal activities of some schiff base heterocycles. *International Journal of Pharmacy*. **2015**, 5, 39-45.
9. Gómez-Hurtado, M. A.; Álvarez-Esquivel, F. E.; Rodríguez-García, G.; Martínez-Pacheco, M. M.; Espinoza-Madrigal, R. M.; Pamatz-Bolaños, T.; Salvador-Hernández, J. L.; García-

- Gutiérrez, H. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P.; del Río, R. E., Cassane diterpenes from *Caesalpinia platyloba*. *Phytochemistry*. **2013**, 96, 397-403.
10. Ming, W.; Yu-Fang, W.; Man-Li, Z.; Chang-Hong, H.; Mei, D.; Qing-Wen, S.; Hiromasa, K., Chemical Constituents of Plants from the Genus *Caesalpinia*. *Chemistry & Biodiversity*. **2011**, 8, 1370-1399.
 11. Ma, G.; Wu, H.; Chen, D.; Zhu, N.; Zhu, Y.; Sun, Z.; Li, P.; Yang, J.; Yuan, J.; Xu, X., Antimalarial and Antiproliferative Cassane Diterpenes of *Caesalpinia sappan*. *Journal of Natural Products*. **2015**, 78, 2364-71.
 12. Kitagawa, I.; Simanjuntak, P.; Watano, T.; Shibuya, H.; Fujii, S.; Yamagata, Y.; Kobayashi, M., Indonesian Medicinal Plants. XI. Chemical Structures of Caesaldekarins a and b, Two New Cassane-Type Furanoditerpenes from the Roots of *Caesalpinia major* (Fabaceae). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. **1994**, 42, 1798-1802.
 13. J. Belinelo, V.; T. Reis, G.; M. Stefani, G.; L. Ferreira-Alves, D.; Piló-Veloso, D., Synthesis of 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid derivatives. Part IV: Mannich base derivatives and its activities on the electrically stimulated guinea-pig ileum preparation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2002**, 13, 830-837.
 14. Euzébio, F. P. G.; dos Santos F. J. L.; Piló-Veloso D.; Alcântara A. F. C.; Ruiz A. L. T.; Ernesto de Carvalho J.; Foglio M. A.; Ferreira-Alves D. L.; de Fátima A., Synthesis, antiproliferative activity in cancer cells and theoretical studies of novel 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid Mannich base derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2010**, 18, 8172-8177.
 15. Pamatz-Bolaños T. Actividad citotóxica de *Caesalpinia coriaria* (Jacq) Willd y *C. platyloba* S.Watson. Tesis de Maestría en Ciencias en Biología Experimental presentada en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, **2010**.
 16. Yadav, P. P.; Maurya, R.; Sarkar, J.; Arora, A.; Kanojiya, S.; Sinha, S.; Srivastava, M. N.; Raghubir, R., Cassane Diterpenes from *Caesalpinia bonduc*. *Phytochemistry*. **2009**, 70, 256-261.
 17. Talavera-Alemán, A.; Gómez-Hurtado, M.; del Río, R.; Marrot, J.; Thomassigny, C.; Greck, C., Epoxy lactones by photooxidative rearrangement of 6 β -acetoxyvouacapan. *Tetrahedron Letters*. **2017**, 58, 2901-2903.

18. Lara-Hernández Y. Preparación de nuevos derivados a partir del 6 β -acetoxivouacapano. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas presentada en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, **2016**.
19. Magallón-Chávez O. Preparación de los derivados de 6 β -acetoxivouacapano modificados en el anillo B. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas presentada en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, 2018.
20. Talavera-Alemán, A. Estudio del comportamiento químico de diterpenfuranos naturales bajo condiciones de transformación oxidativa. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas presentada en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, 2014.
21. Vidal-Ayala J. Síntesis de complejos de coordinación a partir de derivados de eremofilano. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas presentada en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, **2017**.
22. Wong H.; Hou Xue.; Yeung K.; Huang., *Modern Heterocyclic Chemistry*. **2011**; Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1st edition, 533-539.

