



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
Cuna de héroes, crisol de pensadores



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“PREPARACIÓN DE LA SEMICARBAZONA DE
FRIEDELINA A PARTIR DE FRIEDELINOL”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

PRESENTA:

KARINA ZAMUDIO JAIME

DIRECTORES:

D.Q. MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO

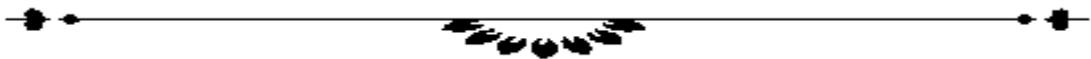
D.Q. GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA

Morelia, Michoacán.

Enero 2018

DEDICATORIA

A MIS PADRES.



AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que durante poco o mucho tiempo me han acompañado en este camino.

A amigos de la facultad: Maribel, Coco, Kokis y Oscar por hacer más fácil el estar lejos de mi familia

A mis compañeros de orientación: Toño, Luis Donaldo, Vane, Brenda; en poco tiempo se han convertido en grandes amigos.

A mis compañeros de laboratorio: Kari, Héctor, Jessi, Karen, Lirenny, Toño, Luis y Manny, porque desde que llegué a trabajar me recibieron amablemente, resolvieron mis dudas y me aconsejaron, por hacer del “trabajo” algo que no lo es.

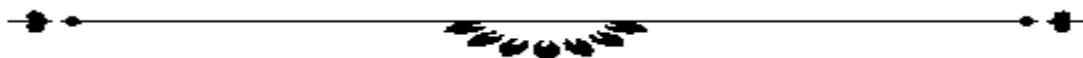
A Ever; por siempre estar cuando lo necesito, su manera de molestarme que no me molesta (casi nunca) por siempre echarme porras e invitarme a cometer crímenes. No hay palabras para agradecerte el estar presente.

A mi Tía Mari por apoyar tanto a mis papás y ser tan cariñosa.

A mis hermanas Yajahira y Claudia por aguantarme en mis abundantes momentos de estrés y demostrarme su amor en los momentos difíciles.

A la Doctora Gabi y el Doctor Mario, por aceptarme en su grupo de trabajo, enseñarme, tenerme paciencia y abrir las perspectivas del horizonte. Por todo el apoyo.

A mis papás por apoyarme incondicionalmente ante cualquier cosa que quería, por animarme en cada plan o meta, por creer en mí aun cuando yo no lo hacía. Por tanto amor.



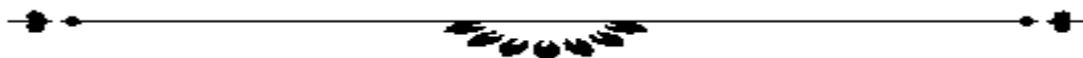
ÍNDICE

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES.....	11
2.1. TERPENOS.....	11
2.2. ALCOHOLES.....	11
2.3. OXIDACIÓN.....	14
2.4. ADICIÓN DE COMPUESTOS NITROGENADOS A CARBONILO	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. OBJETIVOS.....	18
4.1. OBJETIVO GENERAL	18
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	19
5.1. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL 3 β -FRIEDELINOL(4) DE <i>Verbesina parviflora</i>	19
5.2. PREPARACIÓN DE FRIEDELINA (5) A PARTIR DEL 3- β FRIEDELINOL (4)	25
5.3. DERIVATIZACIÓN DE LA FRIEDELINA (5) A LA SEMICARBAZONA DE LA FRIEDELINA (6).....	31
6. CONCLUSIÓN.....	36
7. PARTE EXPERIMENTAL	37
7.1. COLECTA E IDENTIFICACIÓN DE LA ESPECIE	37
7.2. OBTENCIÓN DE EXTRACTOS DE <i>Verbesina parviflora</i>	37
7.3. MÉTODOS INSTRUMENTALES	37
7.4. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL 3 β -FRIEDELINOL (4) DE <i>Verbesina parviflora</i>	37
7.5. PREPARACIÓN DE FRIEDELINA (5) A PARTIR DEL 3 β -FRIEDELINOL (4)	38
7.6. DERIVATIZACIÓN DE LA FRIEDELINA (5) A LA SEMICARBAZONA DE LA FRIEDELINA (6).....	38
8. BIBLIOGRAFÍA.....	40



SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

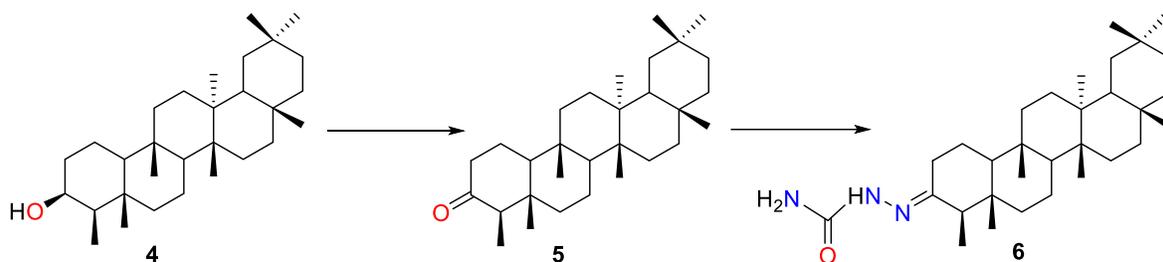
Δ	Desplazamiento químico
AcOEt	Acetato de etilo
D	Señal doble
Dd	Señal doble de doble
G	Gramo
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
EMIE	Espectro de masa por impacto electrónico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Señal múltiple
Mg	Miligramo
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
Ppm	Partes por millón
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
Rto	Rendimiento
S	Señal simple



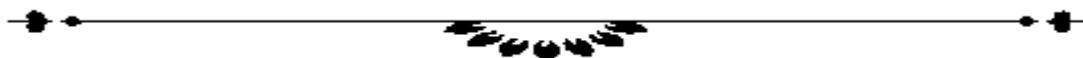
RESUMEN

Los alcoholes son compuestos orgánicos que se distinguen por la presencia de un grupo funcional hidroxilo en su estructura molecular, el cual es susceptible de derivatizarse a otros compuestos oxigenados, incluidos aquellos con una porción carbonílica, cuyo comportamiento nucleofílico permite explorar ensayos de reacción adicionales.

En estudios químicos previos de *Verbesina parviflora* se ha reportado 3 β -friedelinol (**4**) en el extracto hexánico de sus raíces. Este triterpeno posee un alcohol secundario, que puede ser oxidado para la formación de friedelina (**5**), cuyo grupo carbonilo puede experimentar una interesante variedad de reacciones químicas. En el presente trabajo se describe el aislamiento del 3 β -friedelinol (**4**), su oxidación para la obtención de friedelina (**5**) y su posterior derivatización a la semicarbazona de friedelina (**6**). Todos los compuestos fueron caracterizados mediante métodos físicos y espectroscópicos.



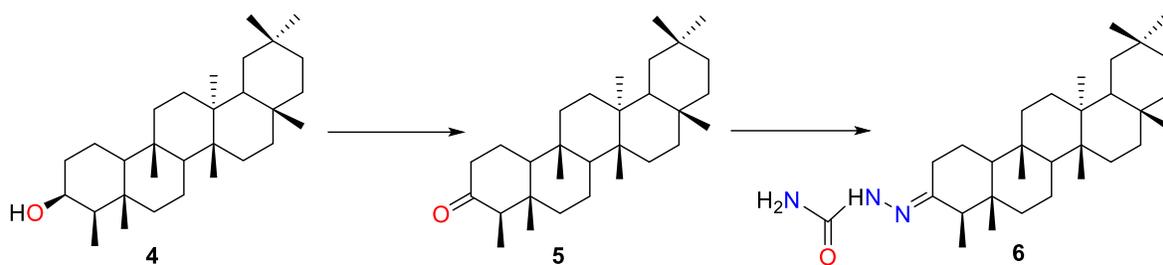
Palabras clave: *Verbesina parviflora*, friedelinol, friedelina, semicarbazona de friedelina.



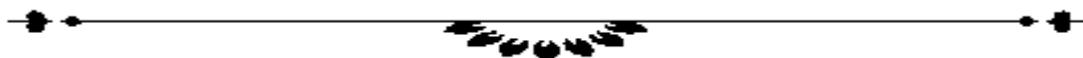
ABSTRACT

Alcohols are organic compounds distinguished by the presence of a hydroxyl functional group in its molecular structure, which is susceptible to deriving another oxygenated compounds, including those with a carbonyl moiety, whose nucleophilic behavior allows to exploring additional reaction assays.

The previous chemical studies of the hexanes extract from the roots of *Verbesina parviflora*, the triterpene 3β -friedelinol (**4**) was reported. This compound possesses a secondary alcohol functional group, which is susceptible to oxidation reactions yielding friedelin (**5**); whose carbonyl group can undergo an interesting variety of chemical reactions. In the present work, the isolation of 3β -friedelinol (**4**), its oxidation reaction to yield friedelin (**5**), and the subsequent derivatization to friedelin semicarbazone (**6**) are described. All compounds were characterized by its physical and spectroscopic data.



Keywords: *Verbesina parviflora*, friedelinol, friedelin, friedelin semicarbazone.



1. INTRODUCCIÓN

Desde su origen, el hombre ha mantenido íntimo contacto con las plantas y los animales, pues de ello ha dependido su subsistencia; esto le ha permitido acumular un rico acervo de conocimientos de las especies que utiliza. En México existe una gran diversidad vegetal relacionada con aspectos culturales, lo que ha resultado en un amplio uso de las plantas, con cerca de 7,000 especies útiles de un total de casi 22,000 especies de plantas con flores (Figura 1.1) (Martínez *et al.*, 2006).



Figura 1.1. Uso humano de plantas.

Dentro de este acervo se encuentra la familia de las asteráceas que comprende a las plantas vasculares y concentra el mayor número de géneros en el mundo, siendo entre 1,600-1,700 géneros y 2,400-3,000 especies, de las cuales, aproximadamente 300 comprenden el género americano *Verbesina* de la tribu Heliantheae, distribuidas desde Canadá hasta Argentina. En México se reconocen poco más de 180 especies, distribuidas en dos importantes centros de diversidad, las montañas del centro de México y la porción norte de la cordillera de los Andes (Figura 1.2) (Ruiz, 2015).



Figura 1.2. Flor de *Verbesina parviflora*.

El conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en un organismo constituye el metabolismo. La mayor parte del carbono, nitrógeno y de la energía termina en moléculas comunes a todas las células, necesarias para su



funcionamiento. Estas moléculas son aminoácidos, nucleótidos, azúcares y lípidos, las cuales forman parte del metabolismo primario. Además de este metabolismo, las plantas destinan una cantidad significativa del carbono asimilado y de la energía a la síntesis de una amplia variedad de moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos, y que se denominan metabolitos secundarios (Ávalos, 2009). Las rutas biosintéticas que forman parte del metabolismo secundario suelen estar restringidas a estadios específicos del desarrollo de cada tipo de organismo, células especializadas y períodos de estrés causados por la deficiencia de nutrientes o por el ataque de microorganismos.

Atendiendo a las vías biosintéticas que les dan origen, los compuestos secundarios se dividen en tres grandes grupos: los terpenos, fenoles y alcaloides (García, 2004). Todas estas variedades estructurales pueden contener grupos funcionales que incluyen halógenos, ácidos carboxílicos, ésteres, éteres, alcoholes, entre otros (Figura 1.3).

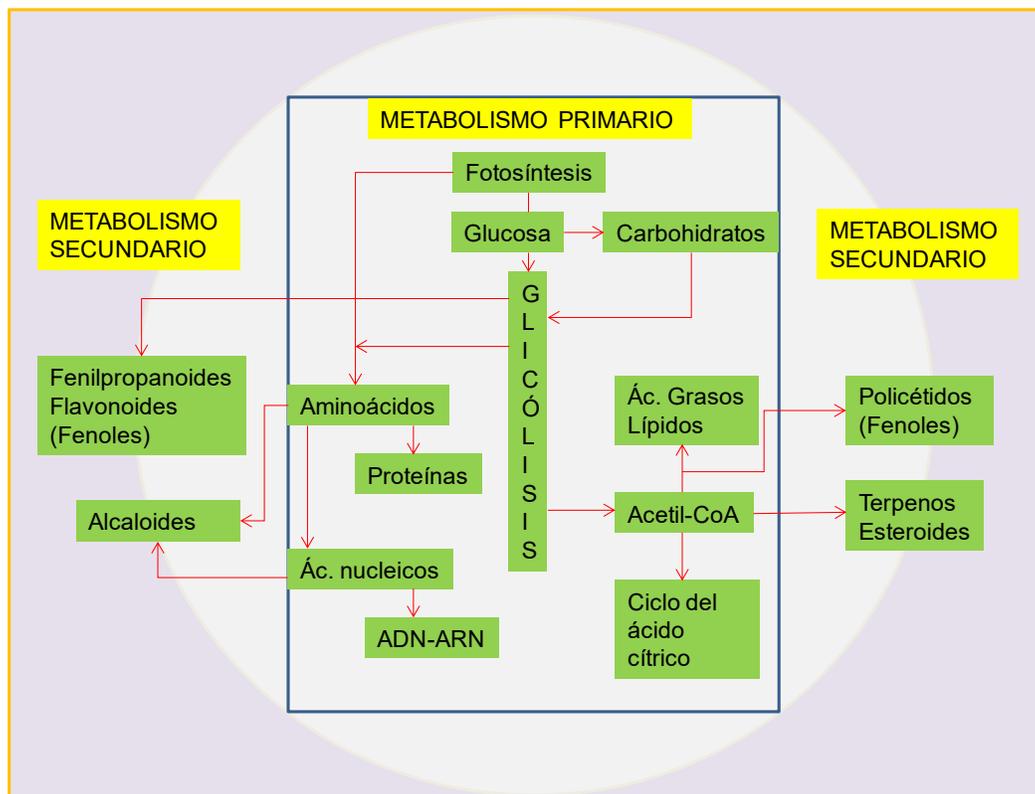
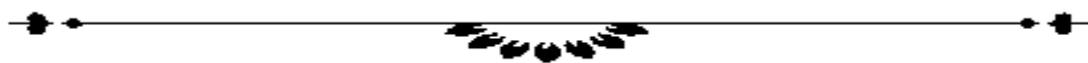


Figura 1.3. Metabolismo primario y su relación con el metabolismo secundario de las plantas (modificado de Ávalos, 2009)



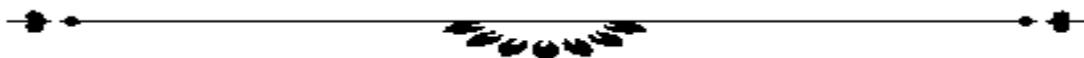
Por su parte, algunos de los compuestos que contienen grupos hidroxilo pueden considerarse subproductos de procesos químicos en el interior de las células de plantas y que se encuentran en tejidos y fluidos de vegetales. Quizá la reacción más valiosa es su oxidación para producir compuestos carbonílicos. Desde el punto de vista reactivo, los alcoholes primarios producen aldehídos o ácidos carboxílicos, los alcoholes secundarios producen cetonas (McMurry, 2012), quienes reaccionan con gran variedad de compuestos que contienen nitrógeno en su molécula tales como aminas, hidroxilamina, hidrazinas y semicarbazida para dar lugar a iminas, oximas, hidrazonas (en algunos casos azinas) y semicarbazonas respectivamente (Cabildo *et al.*, 2011), esta última es muy utilizada como pigmentos y colorantes, catalizadores, productos intermedios de síntesis inorgánica, y estabilizadores de polímeros (Figura 1.4) (Perentena *et al.*, 2015).



Figura 1.4. Utilidad de semicarbazonas como pigmentos y catalizadores.

La organocatálisis es la aceleración de las reacciones químicas con una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico que no contiene un átomo de metal. A pesar de la reciente introducción de este tipo de catálisis a la química sintética, se ha encontrado evidencia que este tipo de catálisis jugó un papel determinante en la formación de prebióticos clave bloques de construcción, como azúcares, y permitió la introducción y difusión de la homociralidad en organismos vivos (Dalko *et al.*, 2004).

En este trabajo se describe la formación de la semicarbazona de friedelina (6) a partir de 3β -friedelinol (4) obtenido de raíz de *Verbesina parviflora*, empleando como intermediario a la friedelina (5).



2. ANTECEDENTES

2.1. TERPENOS

Esta clase de compuestos se clasifica según el número de unidades de isopreno, las cuales están compuestas por cinco átomos de carbono (Beyer *et al.*, 1987; Taiz *et al.*, 2006):

- Monoterpenos: 10 carbonos (2 unidades de isopreno)
- Sesquiterpenos: 15 carbonos (3 unidades de isopreno)
- Diterpenos: 20 carbonos (4 unidades de isopreno)
- Triterpenos: 30 carbonos (6 unidades de isopreno)
- Tetraterpenos: 40 carbonos (8 unidades de isopreno)
- Politerpenos: $[C_{5n}]$, (>8 unidades de isopreno)

En términos de diversidad estructural, los terpenoides constituyen la familia más grande de productos naturales, con aproximadamente 30,000 compuestos conocidos (Vilela *et al.*, 2011), estos se encuentran funcionalizados formando éteres, aldehídos, cetonas y alcoholes (Beyer *et al.*, 1987).

2.2. ALCOHOLES

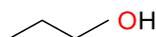
Se denominan alcoholes a aquellos compuestos en los que el grupo OH se encuentra directamente unido a un átomo de carbono. Se derivan de los alcanos por intercambio de un átomo de H por un grupo OH, y constituyen, como alcoholes “saturados” o alcanoles, una serie homóloga de fórmula empírica $C_nH_{2n+1}-OH$.

Los alcoholes se pueden nombrar de dos formas distintas: 1) se mantiene el nombre del correspondiente alcano con terminación “ol”, p. ej., metanol, etanol, propanol, butanol, etc. 2) a la palabra alcohol se le añade el nombre del grupo alquilo, por ejemplo alcohol metílico, etílico, propílico, butílico (Beyer *et al.*, 1987).

Existen tres tipos principales de alcoholes cuya diferencia en el comportamiento químico proporciona un buen ejemplo de la influencia de los grupos alquilo de su entorno (Nuffield Foundation, 1973).



- Alcoholes primarios: en los que el grupo hidroxilo está unido a un carbono terminal de una cadena carbonada. Ejemplo:



- Alcoholes secundarios: en los que el grupo hidroxilo está unido a un átomo de carbono, que se une a su vez, a otros dos átomos de carbono. Ejemplo:



- Alcoholes terciarios: en estos alcoholes el grupo hidroxilo está unido a un átomo de carbono que está unido a otros tres átomos de carbono. Ejemplo:



Los compuestos funcionalizados con grupos OH son de importancia biológica ya que están insertos en diferentes funciones vitales, por ejemplo: la glucosa (**1**), que también se denomina dextrosa por ser dextrógira, es el monosacárido más importante. En la naturaleza es quizá la sustancia orgánica más abundante. La glucosa es el producto final de la hidrólisis del almidón y de la celulosa, y está íntimamente asociada a los procesos metabólicos. Es la principal fuente de energía para todos los organismos vivos. Forma parte de un 0.08-0.1% del contenido sanguíneo de todos los mamíferos y es de las escasas sustancias orgánicas que pueden ser inyectadas directamente en la sangre como alimento (Figura 2.2.1) (Linstromberg, 1979). Esta molécula, tras diversas reacciones oxidativas favorece la generación de energía, así como otras moléculas indispensables para la vida.

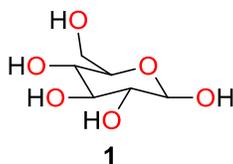
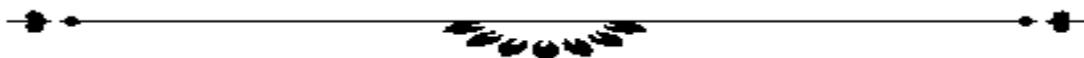


Figura 2.2.1. Estructura de la glucosa.



Otro compuesto que en su estructura presenta el OH es el colesterol (**2**), esta molécula es un alcohol esteroide, ya que está integrado en el grupo de las moléculas con esqueleto de ciclopentanoperhidrofenantreno o hidrocarburo de Diels. El colesterol se sintetiza en el hígado mediante un proceso complejo (Acuña 2006). Elemento fundamental de la membrana celular, está presente aproximadamente en la misma concentración que los fosfolípidos. Es una estructura anillada rígida que no forma parte de la membrana, sino que se inserta en la bicapa de fosfolípidos para modular la fluidez de la membrana al limitar los movimientos de los ácidos grasos de los fosfolípidos a temperaturas elevadas (Figura 2.2.2) (Kierszenbaum, 2008).

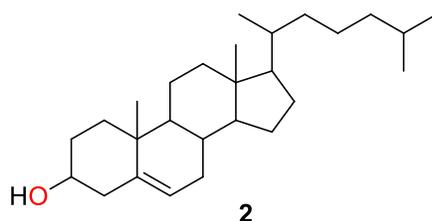


Figura 2.2.2. Estructura del colesterol.

Entre los alcoholes de interés comercial se encuentra el mentol (**3**), un alcohol obtenido de diversos aceites de menta o preparados por síntesis. Puede ser levógiro [(-)-mentol] a partir de fuentes naturales o preparado por sintéticas, o racémico [(±)-mentol]. En bajas concentración estimula en forma selectiva las terminaciones nerviosas sensitivas causando sensación de frescura. Este efecto se acompaña de cierta analgesia por lo que se emplea para tratar picaduras de insectos, prurito, quemaduras menores y quemaduras solares, hemorroides, odontalgias, llagas bucales, herpes y dolor de garganta (Figura 2.2.3) (Gennaro, 2003).

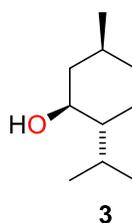


Figura 2.2.3. Estructura del (+)-mentol.

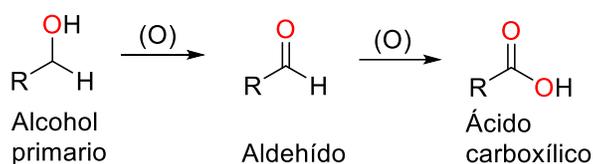
Desde el punto de vista químico, los alcoholes son compuestos orgánicos importantes debido a que el grupo hidroxilo se transforma fácilmente en casi cualquier otro grupo funcional.



2.3. OXIDACIÓN

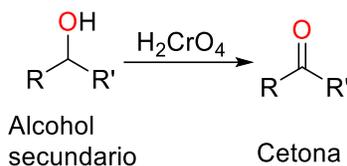
Los alcoholes primarios y secundarios se oxidan fácilmente empleando diversos reactivos, incluidos los óxidos de cromo, permanganato de potasio, ácido nítrico, e incluso el blanqueador de uso doméstico (NaClO).

La oxidación de un **alcohol primario** forma inicialmente un aldehído, el cual se oxida con facilidad para formar un ácido carboxílico. Con frecuencia es difícil obtener el aldehído, ya que la mayoría de los agentes oxidantes que son lo suficientemente fuertes para oxidar alcoholes primarios también oxidan aldehídos. El ácido crómico por lo general oxida un alcohol primario hasta formar un ácido carboxílico (Figura 2.3.1).



Esquema 2.3.1. Oxidación de alcoholes primarios

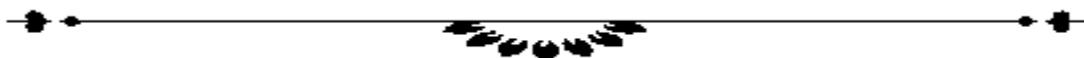
Los **alcoholes secundarios** son oxidados por los mismos reactivos que los alcoholes primarios (Carey, 2014), se oxidan con facilidad para generar cetonas con excelentes rendimientos. El ácido crómico se utiliza con frecuencia como reactivo en oxidaciones de alcoholes secundarios en el laboratorio (Figura 2.3.2) (Wade, 2012a).

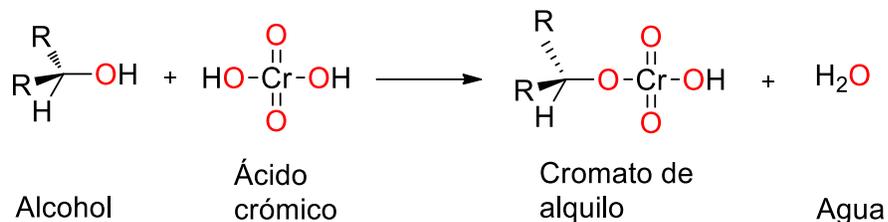


Esquema 2.3.2. Oxidación de alcoholes secundarios.

El mecanismo de oxidación con ácido crómico pero puede resumirse como una combinación de dos etapas (Carey, 2014).

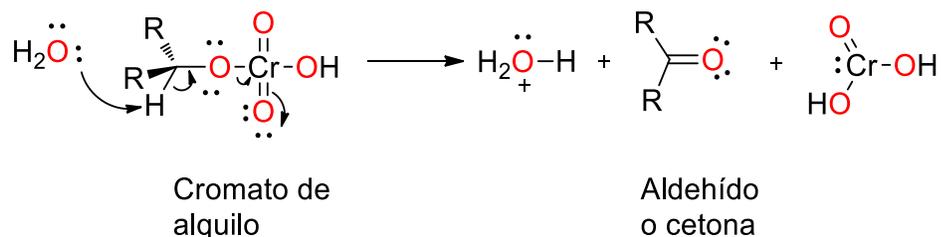
En la primera, el alcohol y el ácido crómico reaccionan para dar el cromato de alquilo (Figura 2.3.3).





Esquema 2.3.3. Mecanismo de oxidación, primera etapa.

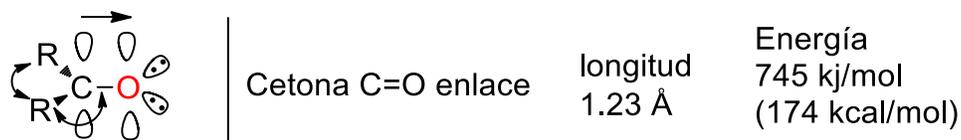
En seguida, el cromato de alquilo experimenta una eliminación β en la que se remueve un protón del carbono mientras se rompe el enlace Cr-O (Figura 2.3.4).



Esquema 2.3.4. Mecanismo de oxidación, segunda etapa.

Los grupos funcionales obtenidos tras la oxidación de alcoholes permiten explorar una gran variedad de reacciones adicionales (Wade, 2012a).

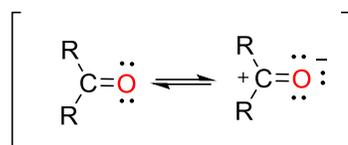
Un producto de oxidación que resulta interesante es el de las cetonas; en este grupo el átomo de "C" tiene hibridación sp^2 formando 3 enlaces sigmas coplanares con ángulos de alrededor de 120° entre ellos. El orbital p puro se traslapa con un orbital p del oxígeno para formar un enlace π . El enlace doble entre el carbono y el oxígeno es similar al enlace doble de un alqueno $C=C$, excepto que el enlace doble del grupo carbonilo es más corto, más fuerte y se encuentra polarizado (Figura 2.3.5).



Esquema 2.3.5. Características de los enlaces del grupo.

El enlace doble del grupo carbonilo tiene un momento dipolar grande, debido a que el oxígeno es más electronegativo que el carbono y los electrones de enlace no están compartidos de manera equitativa. Se pueden emplear formas de resonancia para representar la polarización de este grupo funcional (Figura 2.3.6).



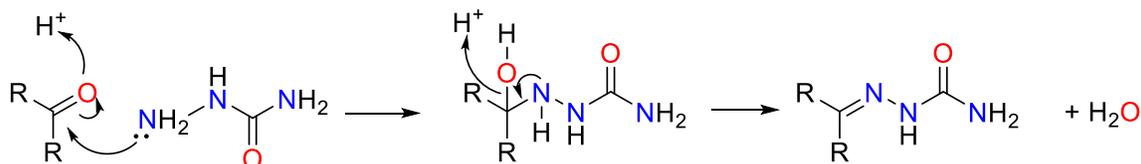


Esquema 2.3.6. Formas de resonancia de cetona.

La primera forma de resonancia es más importante debido a que involucra más enlaces y menos separación de carga; sin embargo, la polarización del grupo carbonilo contribuye a la reactividad: el átomo de carbono polarizado de manera positiva actúa como un electrófilo (ácido de Lewis) y el oxígeno polarizado con carga negativa actúa como un nucleófilo (base de Lewis) (Wade, 2012b).

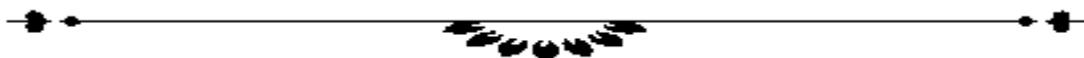
2.4. ADICIÓN DE COMPUESTOS NITROGENADOS A CARBONILO

Las bases de Schiff se forman cuando una amina primaria reacciona con una cetona en condiciones específicas. Estructuralmente, una base de Schiff es un análogo de nitrógeno de una cetona en la que el grupo carbonilo (C=O) ha sido sustituido por una imina o grupo azometina (Figura 2.4.1).



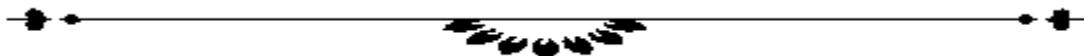
Esquema 2.4.1. Mecanismo de adición nucleofílica de semicarbazida.

Las bases de Schiff se han distinguido por exhibir una gama de actividades biológicas, incluida la antifúngica, antibacteriana, antipalúdicas, propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias, antivirales y antipiréticas (Perentena *et al.*, 2015).



3. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a los antecedentes de la familia de los terpenos donde se establece una abundancia y diversidad estructural, surge el interés de trabajar con un compuesto que forma parte de esta familia, el 3β -friedelinol (**4**), el cual es un alcohol oxidable para la formación de su cetona, grupo funcional donde la electronegatividad del oxígeno contribuye a la polarización del grupo carbonilo, de manera que el átomo de carbono polarizado puede actuar como un electrófilo poco impedido y susceptible a una adición nucleofílica para la posible formación de una base de Schiff, compuestos que reportan actividades biológicas incluida la antifúngica, antibacteriana, antipalúdicas, propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias, antivirales, antipiréticas y su aplicación como catalizadores.



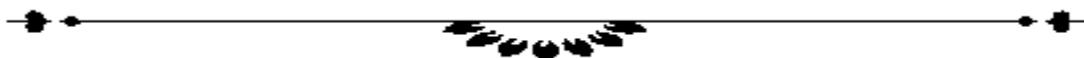
4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Preparar la semicarbazona de friedelina (**6**) a partir del 3β -friedelinol (**4**).

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Obtener extractos hexánicos de raíces de *Verbesina parviflora*.
2. Aislar y purificar al 3β -friedelinol (**4**).
3. Preparar friedelina (**5**) a partir del 3β -friedelinol (**4**).
4. Derivatizar la friedelina (**5**) a una la semicarbazona (**6**).
5. Caracterizar mediante técnicas físicas y espectroscópicas a los productos de reacción.



5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL 3 β -FRIEDELINOL (4) DE *Verbesina parviflora*

De un lote de 2.2 g de extracto hexánico mediante purificación en columna cromatográfica se obtuvieron cristales blancos en forma de prisma con punto de fusión 273-275 °C. En el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) se observó una señal ancha en δ 3.75 asignada al hidrógeno base del OH, se observaron las señales de los metilos de la estructura en δ 1.16 (s, CH_3 -30), 0.99 (s, CH_3 -26), 0.95 (s, CH_3 -27), 0.94 (s, CH_3 -24), 0.92 (s, CH_3 -29), 0.92 (s, CH_3 -23) y 0.86 (s, CH_3 -25) (Figura 5.1.1). En su espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) se apreciaron treinta señales, las cuales se encontraron entre δ 72.7 y 11.6 correspondientes a los carbonos alifáticos (Figura 5.1.2). En la espectrometría de masa se observó el ion molecular $[\text{M}]^+$ de 428 m/z (calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}$) (Figura 5.1.3). En la espectroscopia de infrarrojo se observó una banda de estiramiento característica de C-H en 2925 cm^{-1} , así como la banda de estiramiento de O-H en 3621.72 cm^{-1} (Figura 5.1.4).

Los datos físicos y espectroscópicos (Tabla 5.1.1) fueron comparados con la literatura (Li H *et al.*, 1995), los cuales coincidieron con el 3 β -friedelinol (4).



Cromatografía en columna

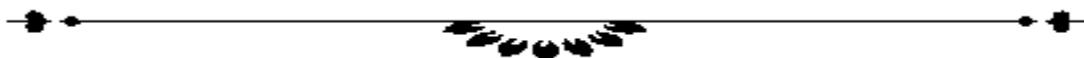
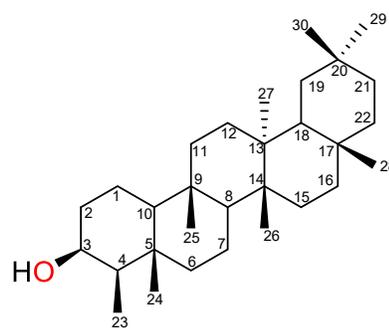


Tabla 5.1.1. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C de 3β -friedelinol (**4**). δ en ppm, (J en Hz).

	$^{13}\text{C}_{\text{Exp}}$	$^{13}\text{C}_{\text{Ref}}$		$^1\text{H}_{\text{Exp}}$	$^1\text{H}_{\text{Ref}}$
1	15.1	15.8	CH_2	1.53, m 1.42, m	1.52, m 1.41, m
2	35.1	35.2	CH_2	1.87, m 1.56, m	1.86, qd (9.5,3.0) 1.56, m
3	72.5	72.8	CH	3.73, m	3.73, m
4	49.1	49.2	CH	1.21, m	1.22, m
5	37.0	37.1	C	----	----
6	41.6	41.7	CH_2	1.70, m 0.94, m	1.69, m 0.96, m
7	17.5	17.6	CH_2	1.36, m	1.36, m
8	53.1	53.2	CH	1.25, m	1.25, m
9	48.4	48.4	C	----	----
10	61.3	61.4	CH	0.88, m	0.86, dd (12.0, 2.0)
11	35.3	35.3	CH_2	1.28, m 1.21, m	1.53, m 1.42, m
12	30.6	30.6	CH_2	1.28, m	1.28, m
13	37.8	37.8	C	----	----
14	39.6	39.7	C	----	----
15	32.3	32.3	CH_2	1.46, m 1.28, m	1.46, m 1.27, m
16	36.0	36.1	CH_2	1.53, m 1.30, m	1.52, m 1.31, m
17	30.0	30.0	C	----	----
18	42.7	42.8	CH	1.50, m	1.50, dd.(11.0, 6.0)
19	35.5	35.6	CH_2	1.42, m 1.12, m	1.42, m 1.11, m
20	28.1	28.2	C	----	----
21	32.7	32.8	CH_2	1.44, m 1.24, m	1.45, m 1.25, m
22	39.2	39.3	CH_2	1.46, m	1.46, dd (12.0, 2.0)
23	11.6	11.6	CH_3	0.92, s	0.91 d (7.0)
24	16.3	16.4	CH_3	0.94, s	0.93, s
25	18.2	18.2	CH_3	0.85, s	0.83, s
26	18.6	18.6	CH_3	0.99, s	0.98, s
27	20.1	20.1	CH_3	0.95, s	0.95, s
28	31.7	31.8	CH_3	0.96, s	1.97, s
29	35.0	35.0	CH_3	0.92, s	0.92, s
30	32.0	32.1	CH_3	1.16, s	1.14, s

Exp.=experimental Ref.=referencia



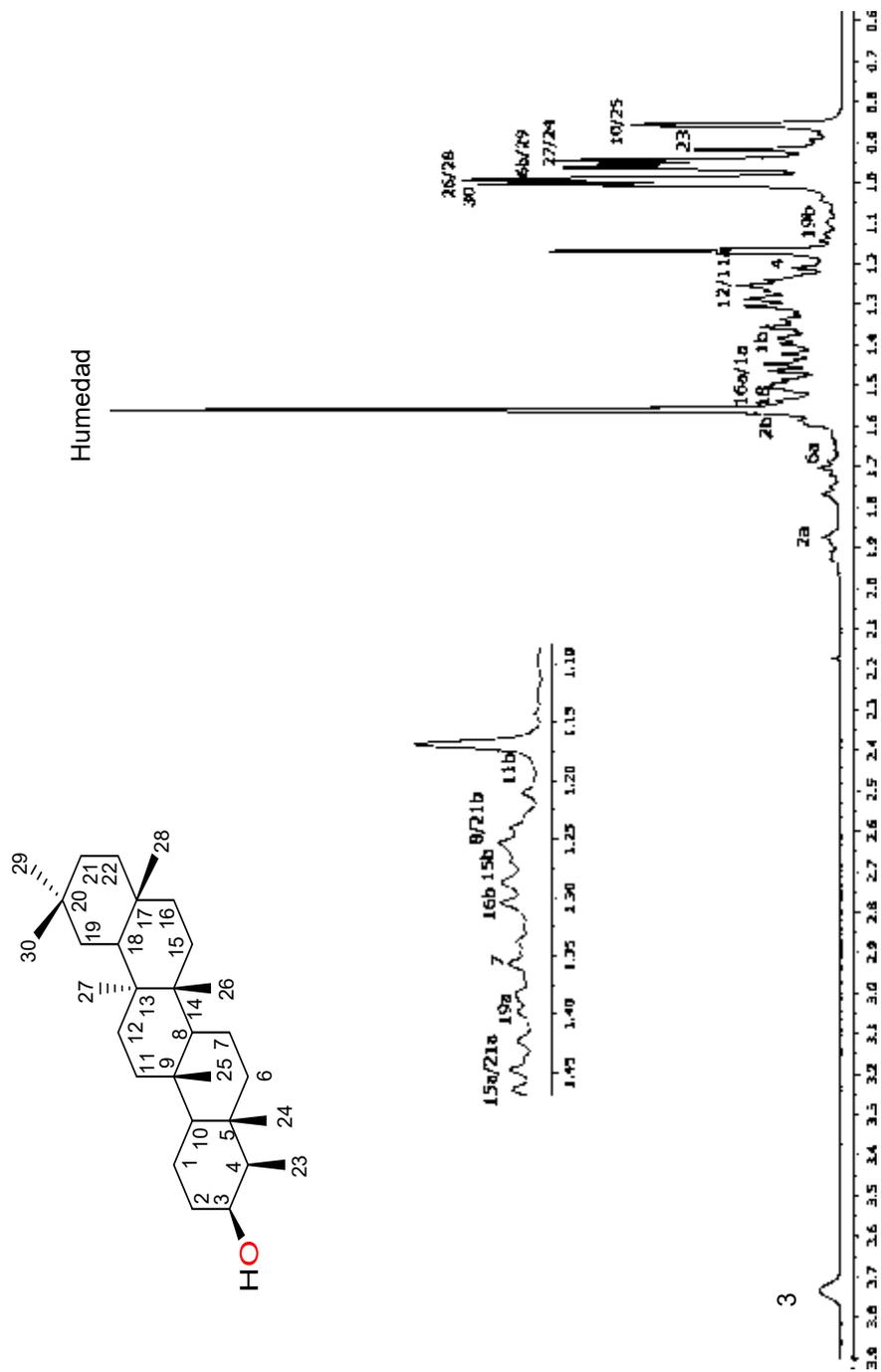


Figura 5.1.1. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de 3β -friedelinol (4), en CDCl_3 .

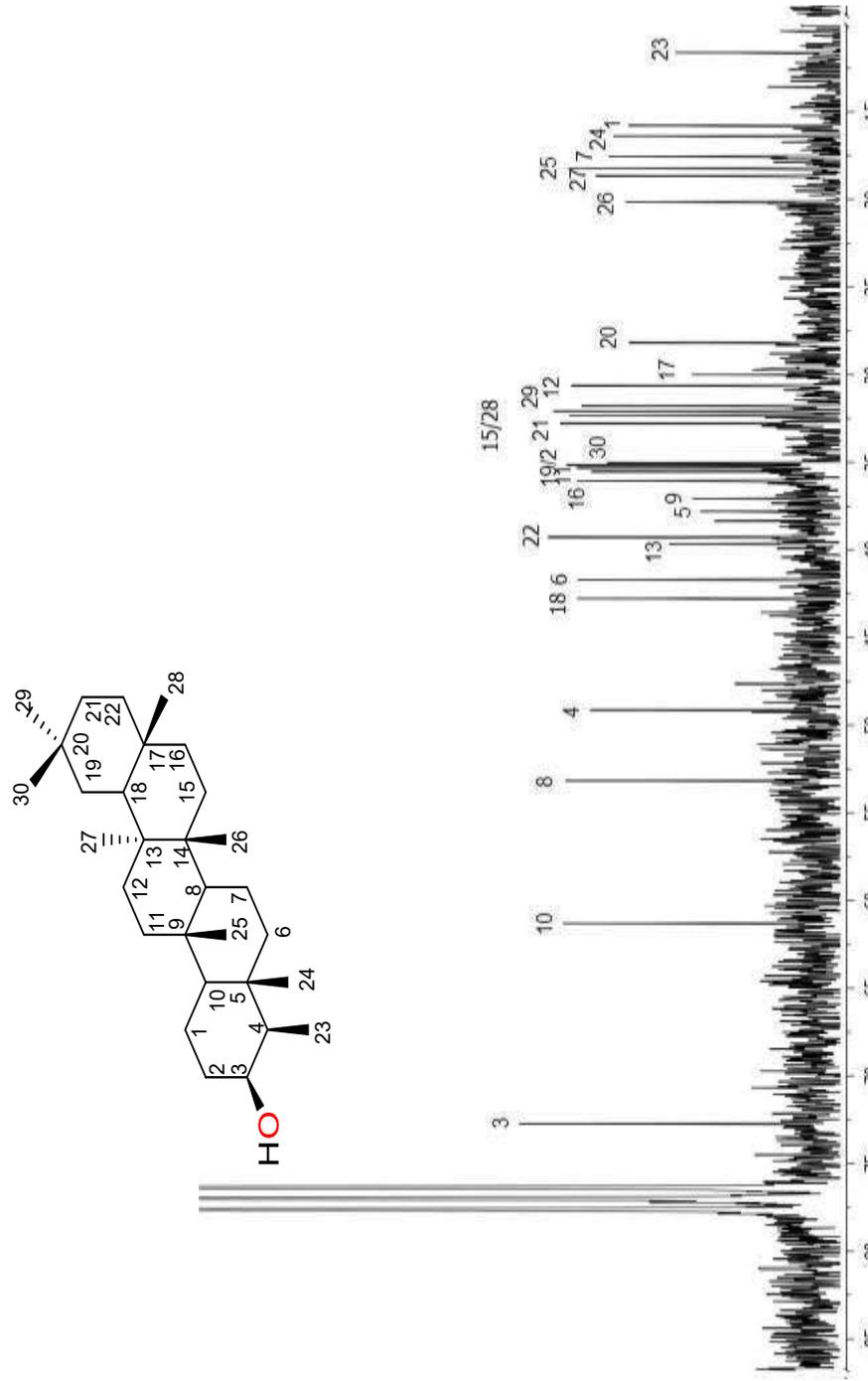


Figura 5.1.2. Espectro de RMN de ¹³C de 100 MHz de 3β-friedelinol (4), en CDCl₃.

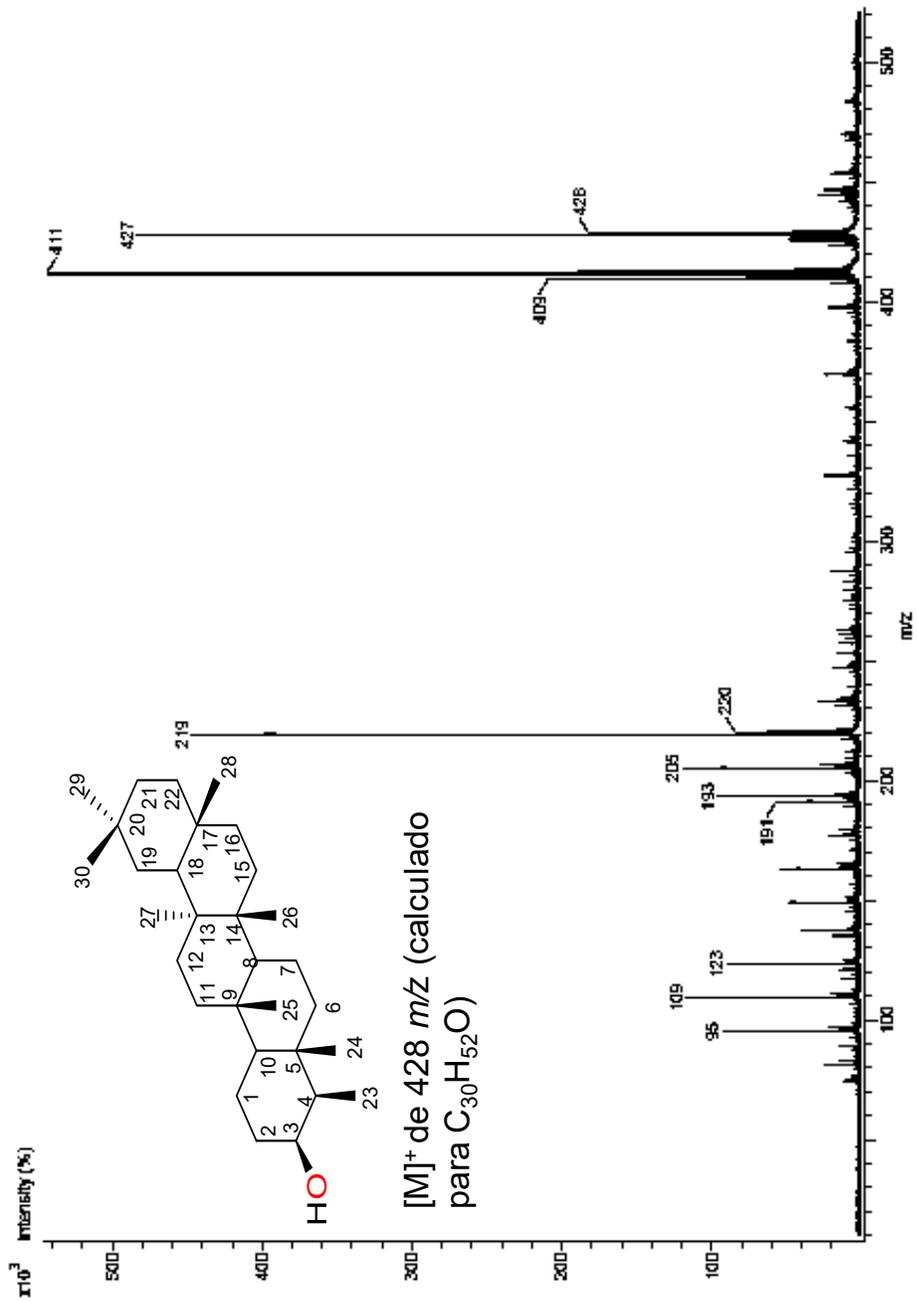


Figura 5.1.3. Espectro de masa de 3β-friedelinol (4).

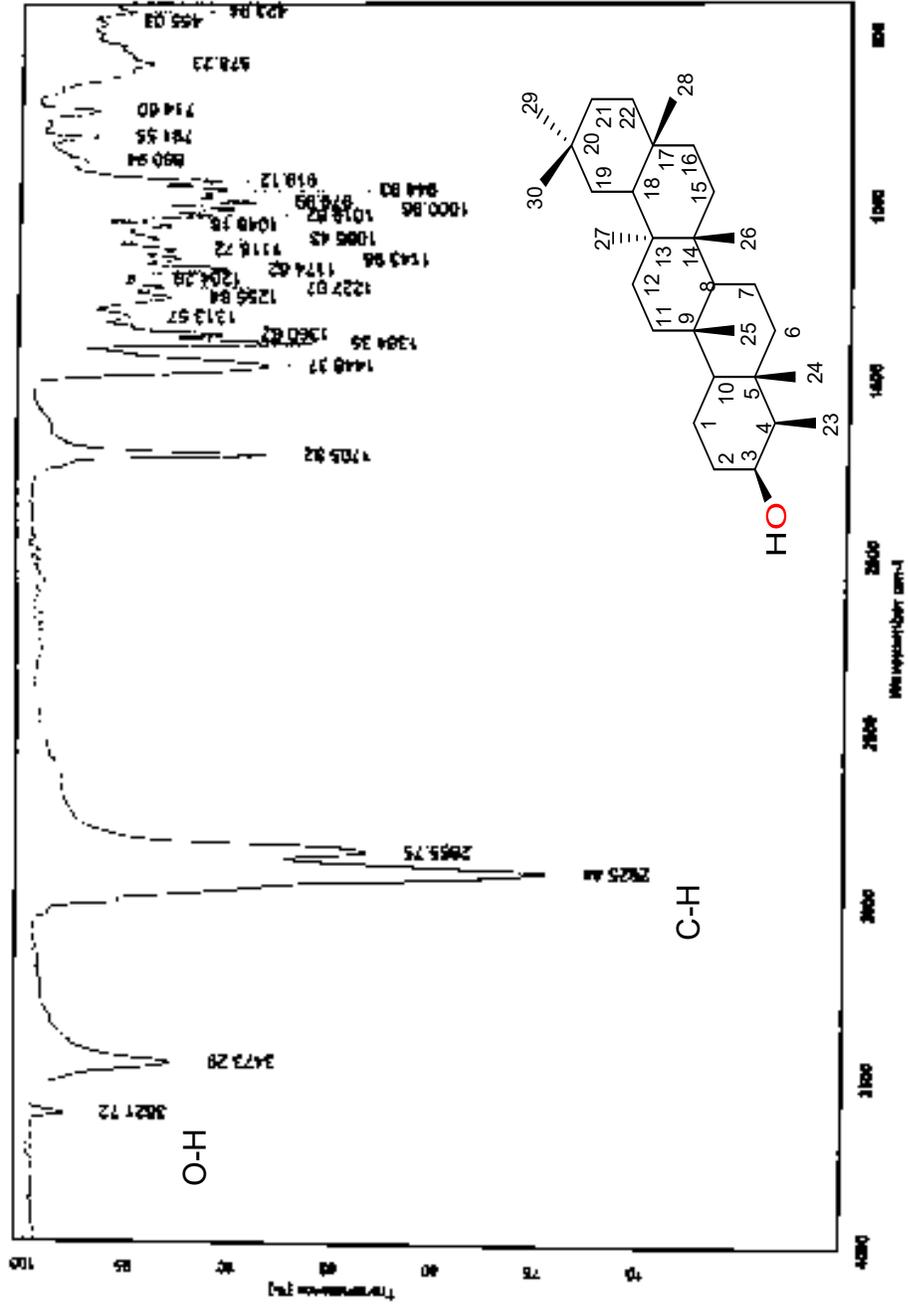


Figura 5.1.4. Espectro de IR de 3β-friedelinol (4).

5.2. PREPARACIÓN DE FRIEDELINA (5) A PARTIR DEL 3- β FRIEDELINOL (4)

De la oxidación del 3 β -friedelinol (4) se obtuvieron cristales blancos en forma de agujas con punto de fusión de 230-232 °C. En el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) se apreciaron entre δ 2.5 y 1.21 señales múltiples que corresponden a hidrógenos alifáticos, se observaron las señales de los protones que corresponden a los ocho metilos δ : 1.18 (s, CH_3 -28), 1.05 (s, CH_3 -27), 1.01 (s, CH_3 -26), 1.00 (s CH_3 -30), 0.95 (s, CH_3 -29), 0.88 (d, CH_3 -23), 0.87 (s, CH_3 -25) y 0.72 (s, CH_3 -24) (Figura 5.2.1). En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), se observaron treinta señales de carbonos: a campo bajo en δ 213.1 se observó la señal de carbono de cetona C-3, entre δ 61 y 35 se observaron carbonos alifáticos de la molécula, entre δ 35 y 6.8 se observaron ocho señales de carbonos metilos C-23, C-24, C-25, C-26, C-27, C-28, C-29 y C-30 (Figura 5.2.2). En la espectrometría de masa se observó el ion molecular $[\text{M}+1]^+$ de 427 m/z (calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O} + 1$) (Figura 5.2.3). En la espectroscopía de infrarrojo mostró una banda de estiramiento $\text{C}=\text{O}$ en 1711 cm^{-1} y entre $1920\text{-}1851\text{ cm}^{-1}$ bandas correspondientes CH_3 y CH_2 (Figura 5.2.4).

Los desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C (Tabla 5.2.1) obtenidos fueron comparados con los descritos (Estrella, 2010) los cuales coinciden con la friedelina (5)

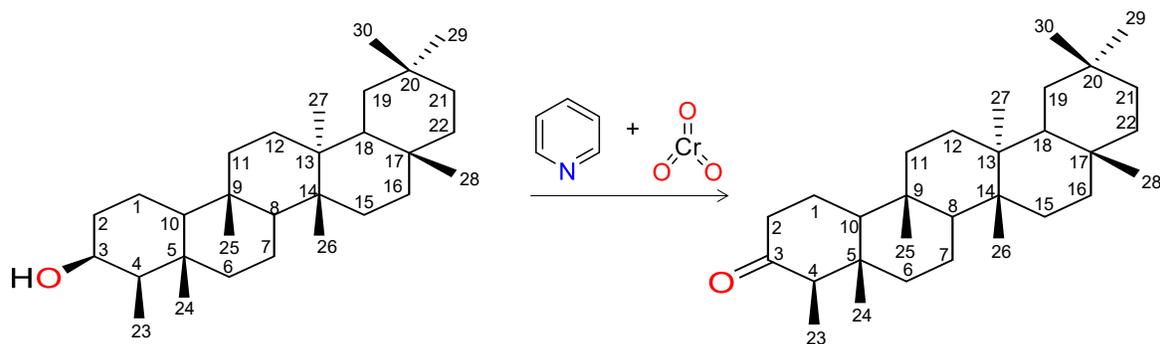


Tabla 5.2.1. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C de friedelina (**5**) δ en ppm, (J en Hz).

	$^{13}\text{C}_{\text{Exp}}$	$^{13}\text{C}_{\text{Ref}}$		$^1\text{H}_{\text{Exp}}$	$^1\text{H}_{\text{Ref}}$
1	22.2	22.28	CH_2	1.69, m 1.97, m	1.69, m 1.97, m
2	41.6	41.52	CH_2	2.38, m 2.31, m	2.38, m 2.31, m
3	213.1	213.09	$\text{C}=\text{O}$	-----	-----
4	58.1	58.25	CH	2.24, m	2.24, c (6.6)
5	42.1	42.13	C	-----	-----
6	41.2	41.32	CH_2	1.28, m 1.74, m	1.29, m 1.75, m
7	18.1	18.24	CH_2	1.39, m 1.48, m	1.39, m 1.49, m
8	53.0	53.12	CH	1.41, m	1.42, m
9	37.3	37.47	C	-----	-----
10	59.2	59.51	CH	1.54, m	1.55, m
11	35.9	35.64	CH_2	1.25, m 1.46, m	1.26, m 1.46, m
12	30.4	30.51	CH_2	1.34, m	1.34, m
13	39.6	39.70	C	-----	-----
14	38.2	38.32	C	-----	-----
15	32.3	32.43	CH_2	1.30, m 1.51, m	1.31, m 1.51, m
16	35.9	36.03	CH_2	1.59, m 1.39, m	1.59, m 1.39, m
17	29.9	30.00	C	-----	-----
18	42.7	42.83	CH	1.55, m	1.55, m
19	35.3	35.36	CH_2	1.22, m 1.37, m	1.22, m 1.37, m
20	28.1	28.16	C	-----	-----
21	32.7	32.80	CH_2	1.27, m 1.45, m	1.28, m 1.43, m
22	39.1	39.25	CH_2	1.52, m 0.93, m	1.53, m 0.95, m
23	6.8	6.79	CH_3	0.89, s	0.87, d (6.6)
24	14.6	14.65	CH_3	0.72, s	0.72, s
25	17.9	17.94	CH_3	0.87, s	0.87, s
26	20.2	20.26	CH_3	1.00, s	1.00, s
27	18.6	18.64	CH_3	1.05, s	1.05, s
28	32.0	32.08	CH_3	1.18, s	1.18, s
29	35.0	35.00	CH_3	0.95, s	0.95, s
30	31.7	31.78	CH_3	1.01, s	1.01, s

Exp.=experimental Ref.=referencia

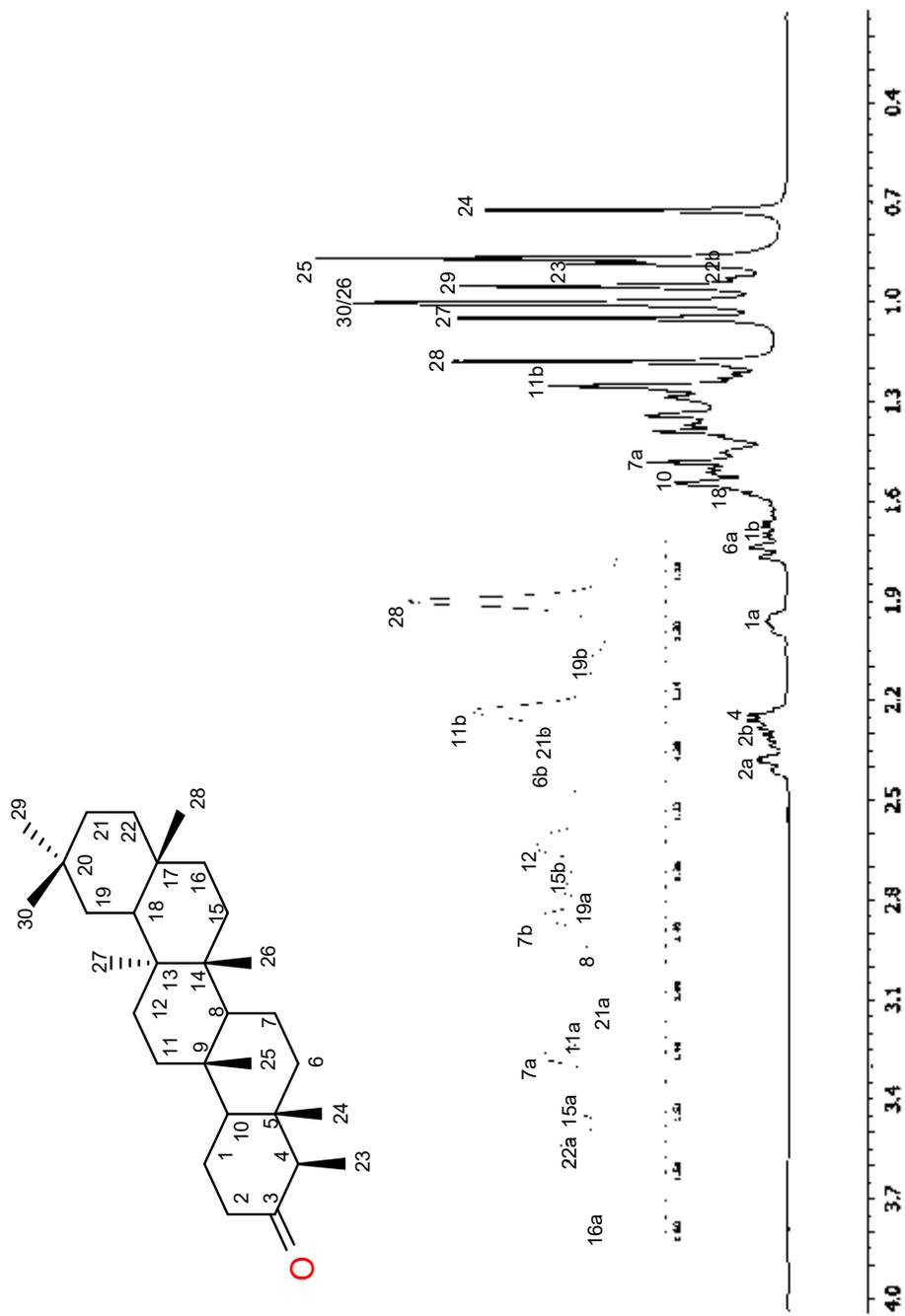


Figura 5.2.1. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz de friedelina (5), en CDCl₃.

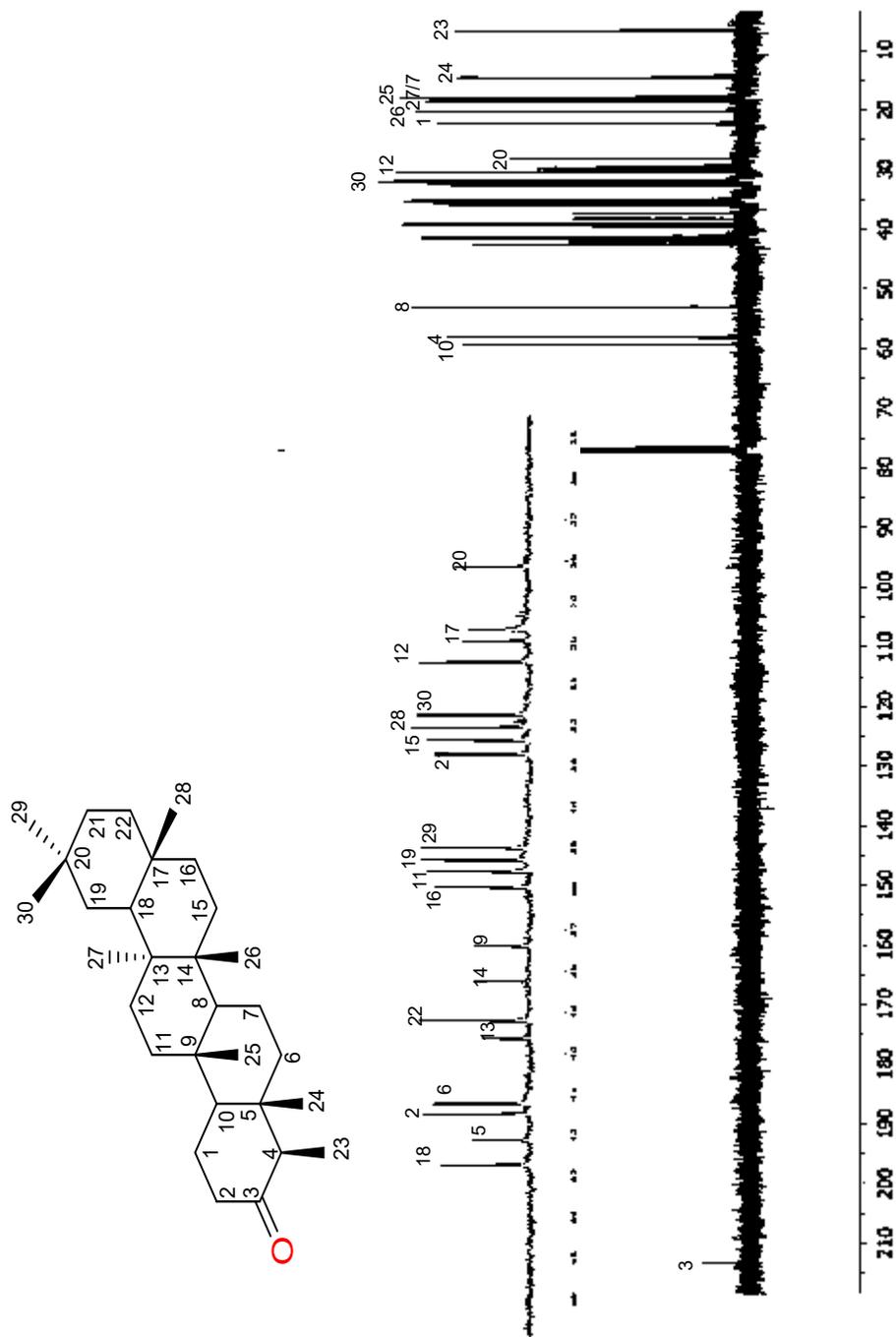


Figura 5.2.2. Espectro de RMN de ^{13}C de 100 MHz de friedelina (5), en CDCl_3 .

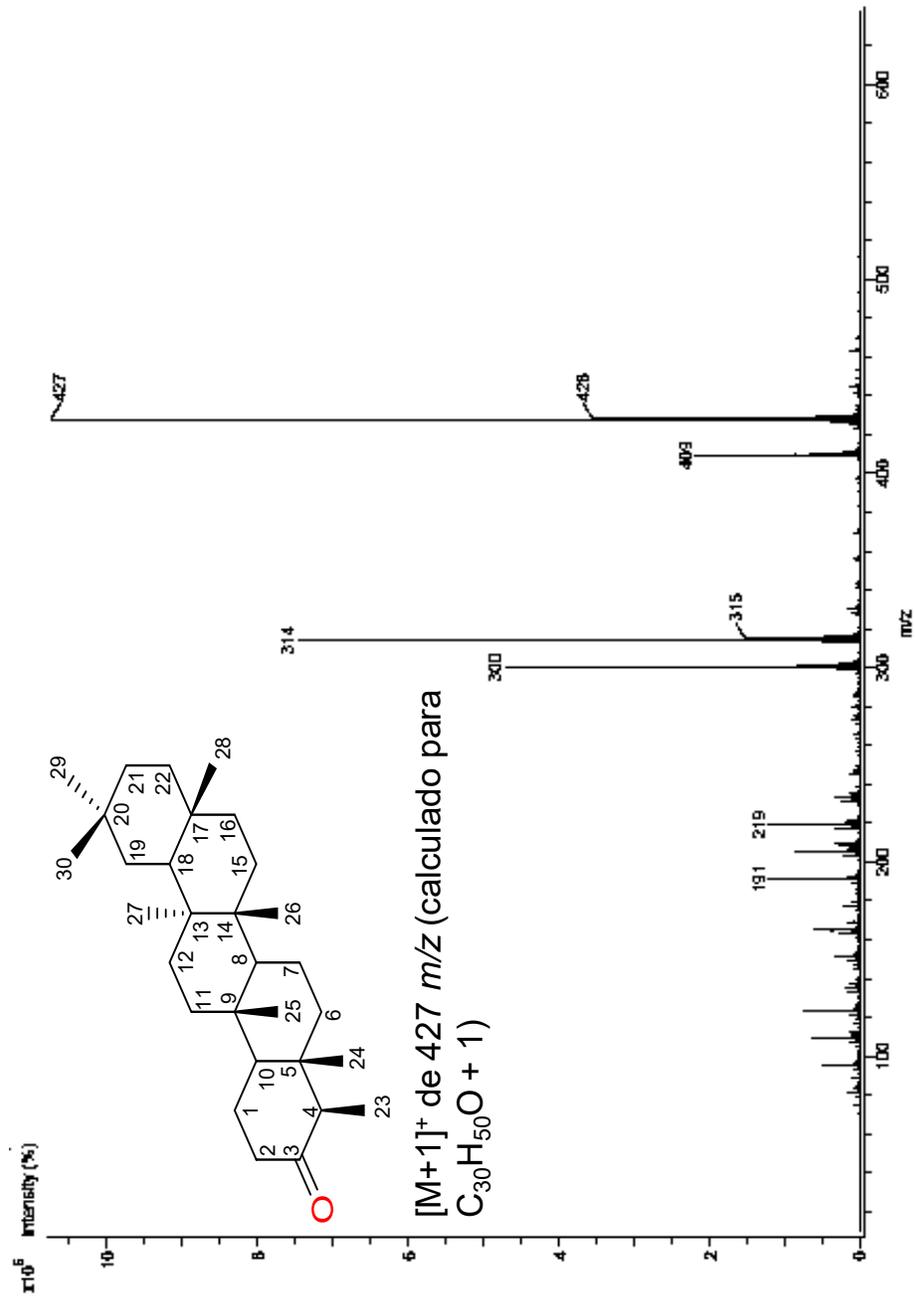


Figura 5.2.3. Espectro de masa de friedelina (5).

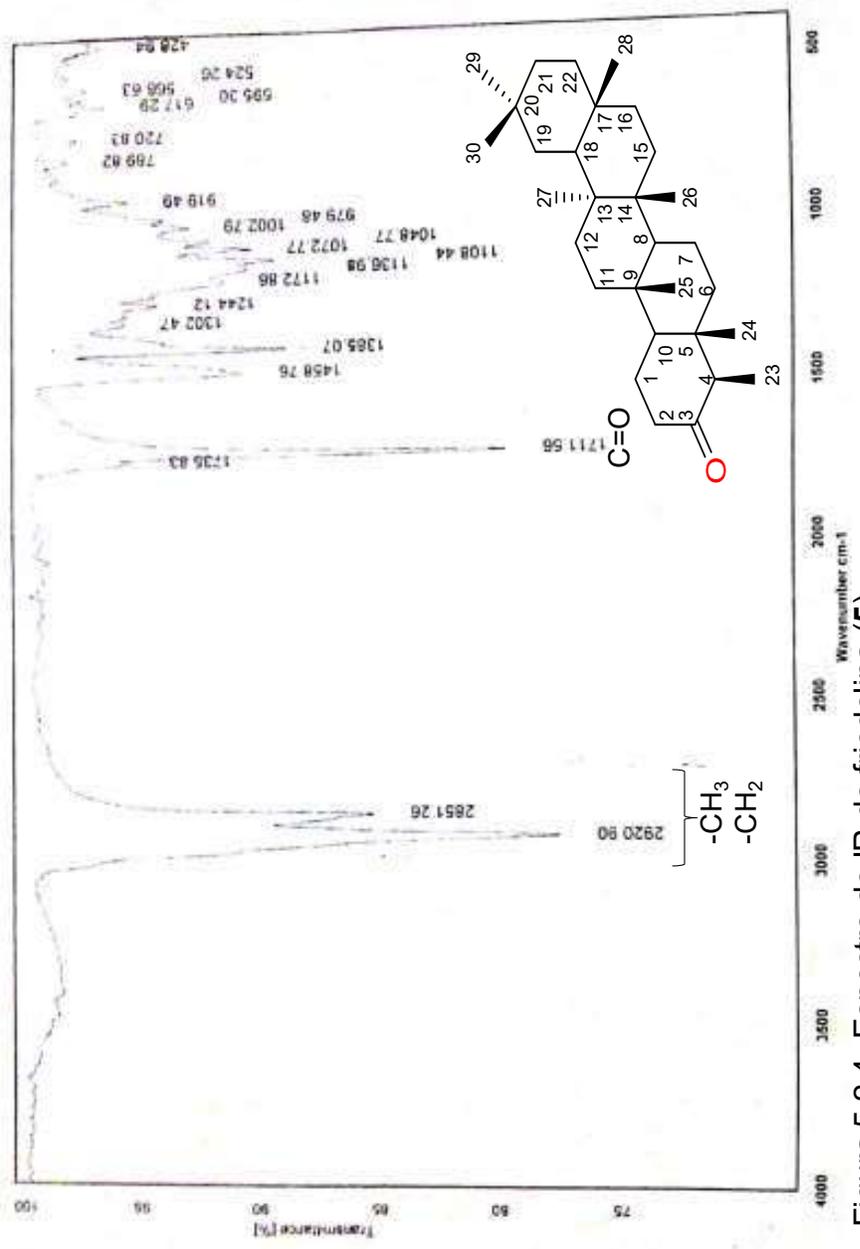
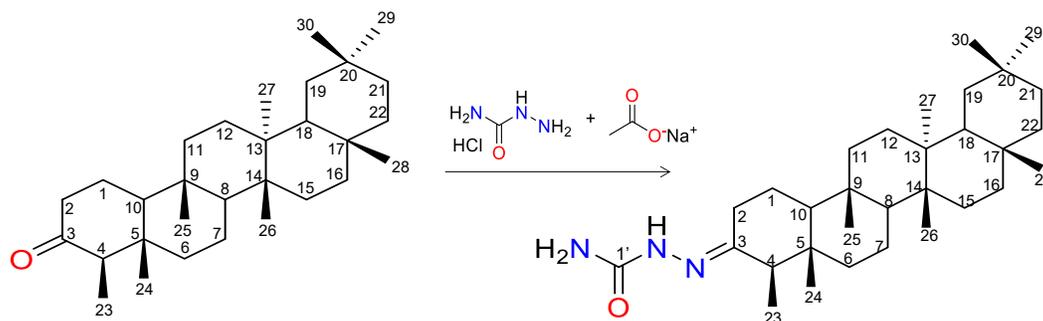


Figura 5.2.4. Espectro de IR de friedelina (5).

5.3. DERIVATIZACIÓN DE LA FRIEDELINA (5) A LA SEMICARBAZONA DE LA FRIEDELINA (6).

De la derivatización de la friedelina (5) con semicarbazida se obtuvo sólido amarillo con un punto de fusión de 245-250 °C. En el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) se observó en δ 7.61 la señal del protón N-H de semicarbazona, entre δ 2.5 y 1.2 los protones alifáticos de la estructura, se observaron los ocho metilos en δ : 1.18 (s, CH_3 -28), 1.05 (s, CH_3 -27), 1.03 (s, CH_3 -30), 1.00 (s, CH_3 -26), 0.95 (s, CH_3 -29), 0.89 (s, CH_3 -23), 0.87 (s, CH_3 -25) y 0.72 (s, CH_3 -24) (figura 5.3.1), con lo que se comprobó la integridad del resto de la estructura. En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), se observaron treinta y una señales: en δ 158.25 se observó el C-3, en δ 154.6 el C-1', entre δ 61 y 35.1 se ubicaron carbonos alifáticos de la molécula, entre δ 35.1 y 31.1 se encontraron las señales de carbonos metilos C-30, C-29 finalmente entre δ 21.8 y 12.8 se encontraron cinco señales de carbonos metilos C-23, C-24, C-25, C-26, C-27 (figura 5.3.2). En la espectrometría de masa se observó el ion molecular $[\text{M}+1]^+$ de 484 m/z (calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O} + 1$) (Figura 5.3.3). En su espectroscopía de infrarrojo mostró una banda de estiramiento en 1658 cm^{-1} correspondiente al C=N y bandas correspondientes a CH_3 y CH_2 en $1928\text{-}1865\text{ cm}^{-1}$ (Figura 5.3.4). Estos datos confirmaron la formación de la semicarbazona de friedelina (6). Este compuesto fue reportado por Parveen y colaboradores (2009), el cual fue preparado a partir de 5, y empleado como intermediario para la síntesis del derivado friedelina [2,3-d] selenadiazol. En este reporte, el compuesto 6 mostró alta actividad contra *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Penicillium notatum*, *Fusarium oxysporum* y *Trichoderma viridae*; así como muy alta actividad contra, *Aspergillus niger* y *Candida albicans*. Estos antecedentes permiten plantear nuevas investigaciones para la síntesis de novedosas bases de Schiff con esqueletos de friedelina (5), aprovechables como ligantes en la química de coordinación, un área de la química cultivada por nuestro grupo de trabajo, para obtención de compuestos con potencial biológico y/o catalítico.



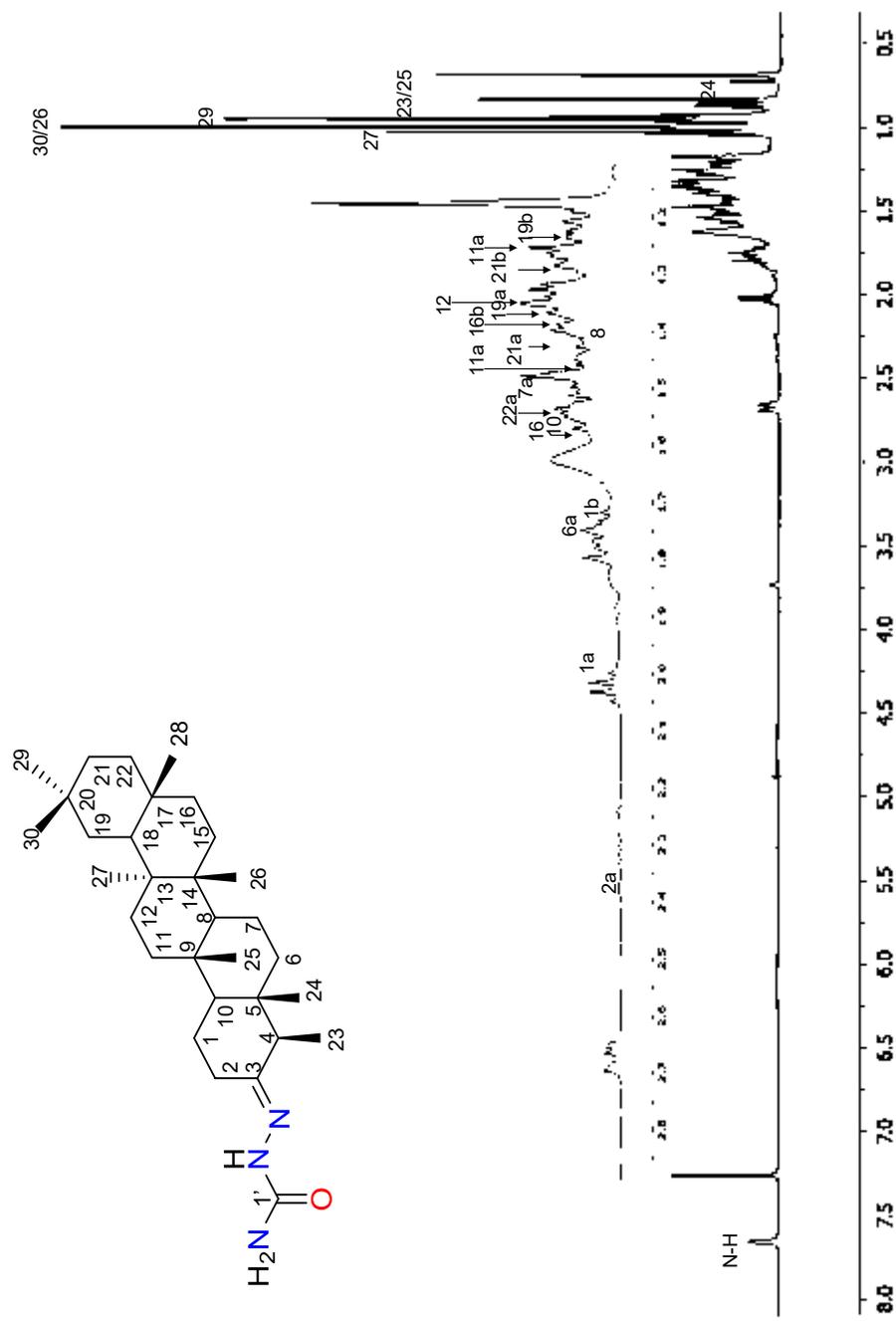


Figura 5.3.1. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz de semicarbazona de friedelina (6), en CDCl₃.

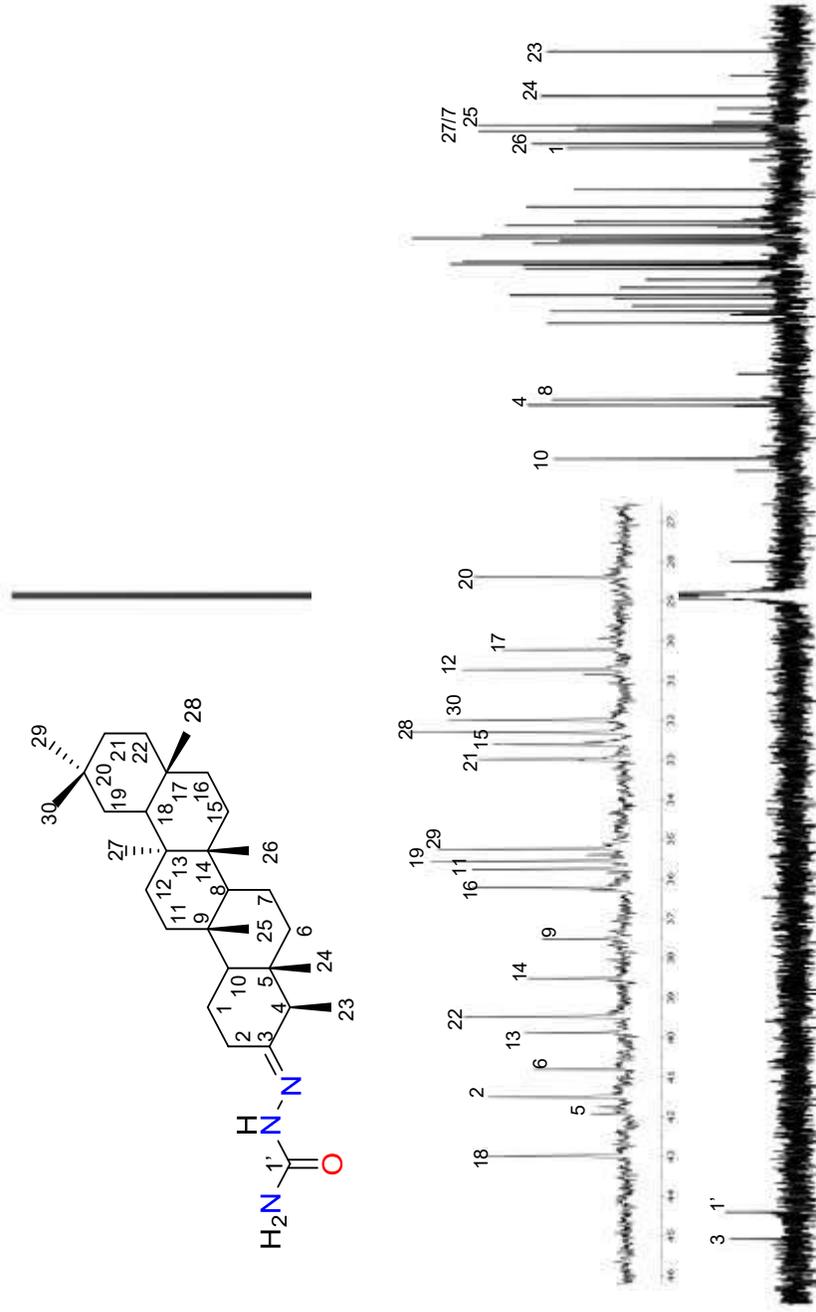


Figura 5.3.2. Espectro de RMN de ¹³C de 100 MHz de semicarbazona de friedelina (6), en CDCl₃.

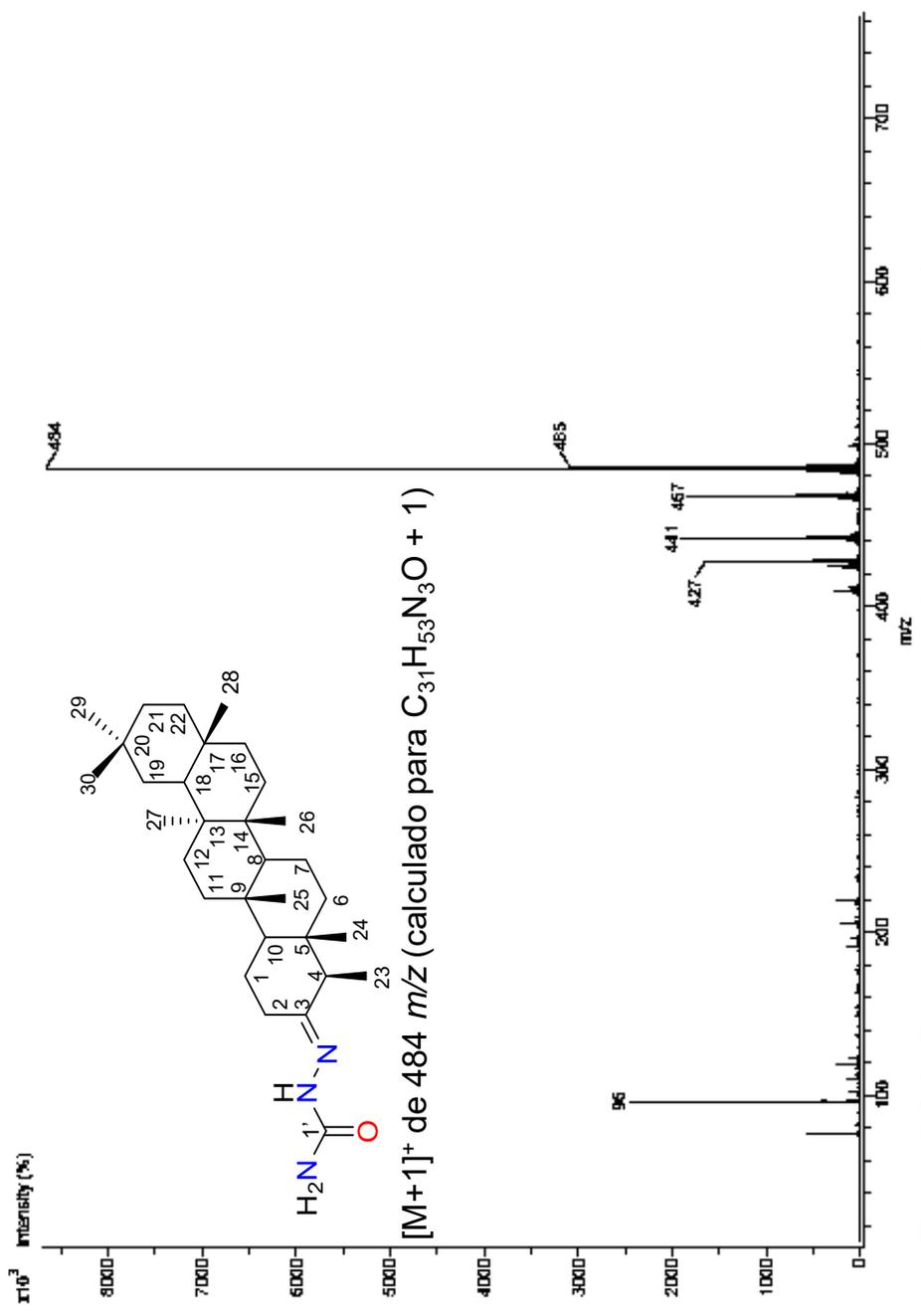


Figura 5.3.3. Espectro de masa de semicarbazona de friedelina (6).

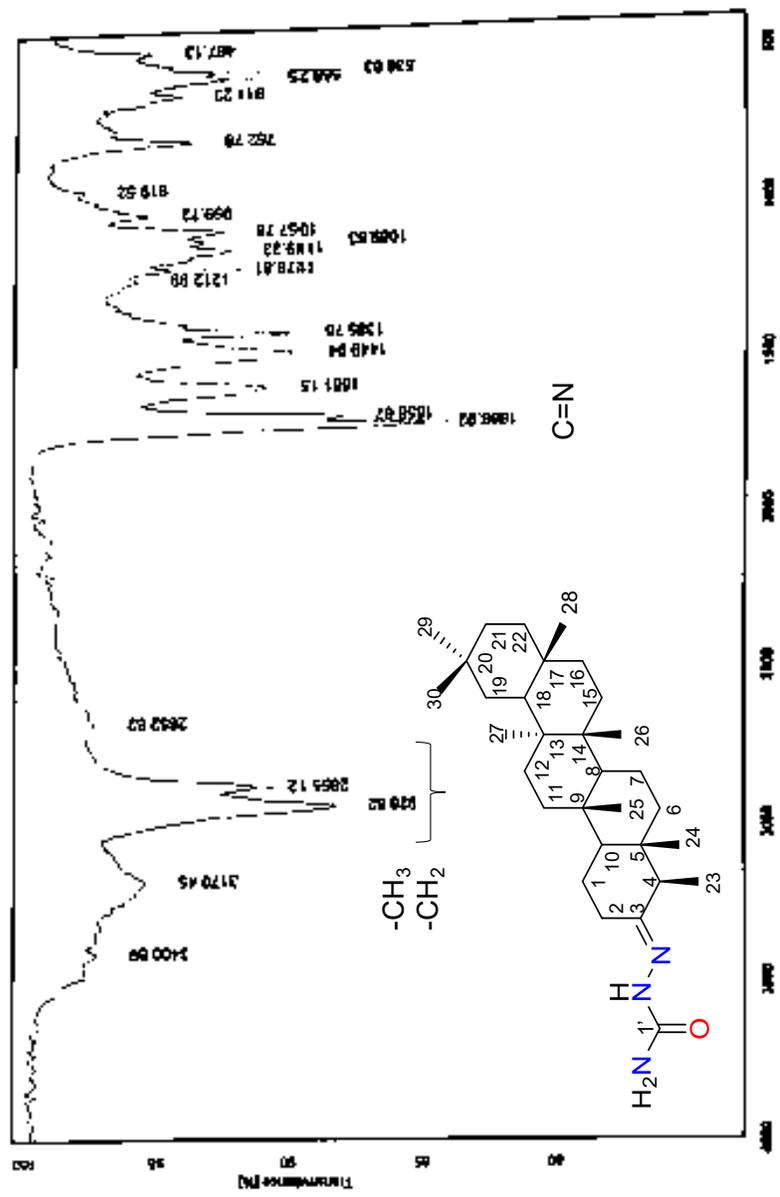
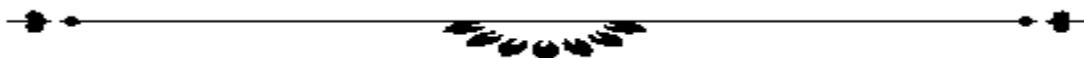


Figura 5.3.4. Espectro de IR de semicarbazona de friedelina (6).

6. CONCLUSIÓN

Del extracto hexánico de raíz de *Verbesina parviflora* se logró el aislamiento y purificación de 3 β -friedelinol (**4**) el cual fue posible oxidar a friedelina (**5**) la cual posteriormente se logró derivatizar a la semicarbazona de la friedelina (**6**), caracterizando mediante técnicas físicas y espectroscópicas cada uno de los productos de reacción.



7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. COLECTA E IDENTIFICACIÓN DE LA ESPECIE

Verbesina parviflora se colectó en el km 3.5 de la carretera Tiripetío-Villa Madero, Michoacán. Se separó una muestra y se envió al instituto de Ecología, A.C., en Pátzcuaro, Michoacán, para su identificación botánica por el profesor Jerzy Rzedowski. La especie se separó en sus distintas partes (flores, hojas, tallos y raíces), se secaron a la sombra por ocho días.

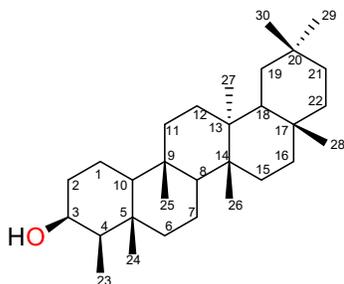
7.2. OBTENCIÓN DE EXTRACTOS DE *Verbesina parviflora*

Un lote de 200g de raíz seca y triturada se sometieron a extracción por el método de reflujo con hexanos por 6 horas, este proceso se realizó tres veces posteriormente se llevó a evaporación del disolvente en rotavapor obteniéndose 2.2 g de extracto.

7.3. MÉTODOS INSTRUMENTALES

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C se midieron en un equipo Varian Mercury Plus 400, a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Se determinaron los análisis elementales en un Perkin-Elmer 240. El espectro IR se registraron en un espectrómetro Bruker-Tensor 27 FT-IR como KBr Pellets, 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.

7.4. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DEL 3 β -FRIEDELINOL (4) DE *Verbesina parviflora*



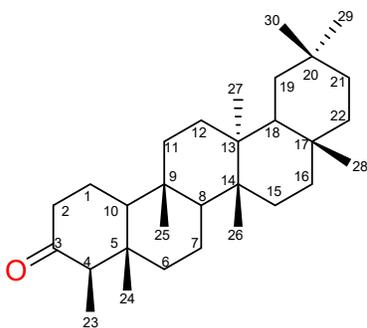
El extracto hexánico de la raíz (2.2g) de *V. parviflora* se sometió a separación mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice y como eluentes hexanos-AcOEt (97:3). Las fracciones 31-40 se unieron y se suspendieron en metanol (20 mL), se dejó reposar 20 minutos y se filtró, obteniendo cristales blancos forma de prisma. p.f

273-275 °C. IR $\nu_{\text{CH}}=2925$, $\nu_{\text{OH}} = 3627.72$. EMIE $[\text{M}]^+$ de 428 m/z (calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) y de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) ver tabla 5.1.1.

7.5. PREPARACIÓN DE FRIEDELINA (5) A PARTIR DEL 3- β FRIEDELINOL (4)

Se colocaron 75 mg de CrO_3 en un matraz Erlenmeyer de 25 mL sobre baño de hielo y se adicionaron 2.5 mL de piridina con agitación moderada. Con este proceso se preparó el reactivo de Sarett.

65.4 mg 3 β -friedelinol (4) se disolvieron en 1.5 mL de piridina y se adicionó el reactivo de Sarett recién preparado. La mezcla se dejó reaccionar durante 6 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se vertió en un embudo de separación con hielo y se agregaron 50 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó con



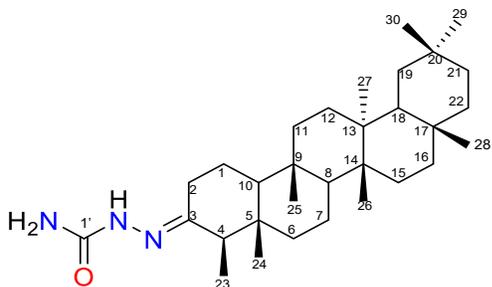
agua (x2), solución de HCl 10% (x3), agua (x2), solución saturada de NaHCO_3 (x3) y agua (x2). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en rotavapor con calentamiento suave. Se obtuvieron 51 mg (79% Rto) de cristales en forma de aguja. p.f 230-232 °C. IR $\nu_{\text{C=O}}=1711$, $\nu_{\text{CH}_3, \text{CH}_3}=1920-1851$. EMIE $[\text{M}+1]^+$ de 427 m/z (calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O} + 1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) y de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) ver tabla 5.2.1.

7.6. DERIVATIZACIÓN DE LA FRIEDELINA (5) A LA SEMICARBAZONA DE LA FRIEDELINA (6).

Se colocaron 13 mg de clorhidrato de semicarbazida con 10 mg de AcONa en 9 mL de metanol con agitación moderada. Se agregaron 52 mg de friedelina (5) con 1 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla se dejó reaccionar durante 6 h en reflujo. Posteriormente se realizó un lavado con hexanos. Se obtuvieron 47 mg (79 % Rto) de un sólido amarillo. p.f: 245-250°C .IR $\nu_{\text{C=N}}=1658 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CH}_3, \text{CH}_3}=1928-1865 \text{ cm}^{-1}$. EMIE $[\text{M}+1]^+$ de 484 m/z (calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O} + 1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61(1H, s, N-H) 2.38 (1H, m, H-2a), 2.32 (1H, m, H-2b), 2.24 (1H, m, H-4), 1.98 (1H, m, H-1a), 1.75 (1H, m, H-6a), 1.69 (1H, m, H-1b), 1.57 (1H, m, H-16a), 1.55 (1H, m, H-18), 1.54 (1H, m, H-10), 1.53 (1H, m, H-22a), 1.51 (1H, m, H-15a), 1.48 (1H, m, H-7a), 1.46 (1H, m, H-11a) 1.45 (1H, m, H-21a), 1.41 (1H, m, H-8),

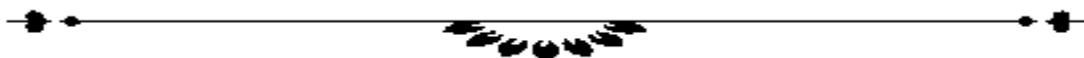


1.40 (1H, m, H-16b), 1.39 (1H, m, H-7b), 1.37 (1H, m, H-19a) 1.34 (2H, m, H-12), 1.32 (1H, m, H-15b), 1.28 (1H, m, H-6b), 1.27 (1H, m, H-21b), 1.25 (1H, m, H-11b), 1.22 (1H, m, H-19b), 1.18 (3H, s, H-28), 1.05 (3H, s, H-27), 1.01 (3H, s, H-30), 1.0 (3H, s, H-26), 0.95 (3H, s, H-29), 0.93 (1H, m, H-22b), 0.89 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-25), 0.72 (3H, s, H-24). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.2 (C=N, C-3), 154.6 (C=O, C-1'), 59.8 (CH, C-10), 52.6 (CH, C-4), 52.2 (CH, C-8), 42.8 (CH, C-18), 41.8 (C, C-5), 41.4 (CH_2 , C-2), 40.7 (CH_2 , C-6), 39.8 (C, C-13), 39.4 (CH_2 , C-22), 38.4 (C, C-14), 37.5 (C, C-9), 36.2 (CH_2 , C-16), 35.7 (CH_2 , C-11), 35.5 (CH_2 , C-19), 35.2 (CH_3 , C-29), 32.9 (CH_2 , C-21), 32.5 (CH_2 , C-15), 32.3 (CH_3 , C-28), 31.9 (CH_3 , C-30), 30.7 (CH_2 , C-12), 30.2 (C, C-17), 28.3 (C, C-20), 20.9 (CH_2 , C-1), 20.4 (CH_3 , C-26), 18.8 (CH_3 , C-27), 18.5 (CH_2 , C-7), 18.1 (CH_3 , C-25), 14.4 (CH_3 , C-24), 8.83 (CH_3 , C-23).



8. BIBLIOGRAFÍA

- Acuña F.; Química Orgánica, Ed Universidad estatal a distancia, (2006)
- Ávalos A., Pérez E.; Metabolismo secundario de plantas, Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal, (2009) 2: 119-145
- Beyer H., Walter W.; Manual de química orgánica, Ed Reverté, (1987)
- Cabildo M., García A., López C., Santa María M.; Química Orgánica, Universidad nacional de educación a distancia Madrid, (2011)
- Carey F., Giuliano R.; Química orgánica, Mc Graw Hill, (2014)
- Dalko P., Moisan L.; En la edad de oro de la organocatálisis, Angewandte chemie, (2004) 43: 5138-5175
- Estrella E.; Ecología química de *Vismia mexicana* Schldl (Clusiaceae): Metabolismo secundario y daño foliar, Tesis de maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, (2010)
- García D.; Los metabolitos secundarios de las especies vegetales, Pastos y Forrajes, (2004) 27: 1-12
- Gennaro A.; Remington Farmacia, Ed Panamericana, (2003)
- Kierszenbaum A.; Historia y biología celular Introducción a la anatomía patológica, Ed Elsevier, (2008)
- Li H., Chiann C., Yuan C.; Chemical Components from *Triumfetta bartramia*, Journal of the Chinese Chemical Society, (1995) 42: 93-95.
- Linstromberg W.; Curso breve de química orgánica, Ed Reverté, (1979)
- Martínez D., Alvarado R., Mendoza M., Basurto F.; Plantas medicinales de cuatro mercados del estado de Puebla, México, Boletín de la sociedad bótánica de México (2006) 79: 79-87
- McMurry J.; Química orgánica, Cengage Learning, (2012)
- Nuffield Foundation.; Etanol y otros alcoholes, Ed Reverté, (1973)
- Parveen M., Mehdi S., Ghalib R., Alam M., Hashim R., Salaiman O.; Síntesis, caracterización y actividad antimicrobial de friedelina [2,3-*d*] selenadiazol, Indo. J (2009) 9: 285-288



- Perentena L., González C., Celis B., Valbuena A., Colina M.; Síntesis de bases de Schiff derivadas del quitosano por reacción con *p*-dimetilaminobenzaldehído y 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, *Revista iberoamericana de polímeros* (2015) 16: 1-27
- Ruiz G.; Estudio químico de la Actividad antioxidante de *Verbesina parviflora*, Tesis de maestría, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, (2015)
- Taiz L., Zeiger E.; Fisiología vegetal, Publicacions de la Universitat Jaume I, (2006) vol 1
- Vilela A., González L., Ravetta D.; Metabolismo secundario de plantas leñosas de zonas áridas: mecanismos de producción, funciones posibilidades de aprovechamiento, *Ecología Austral*, (2011) 21: 317-327
- Wade L.; Química orgánica, Pearson, (2012a) vol 1
- Wade L.; Química orgánica, Pearson, (2012b) vol 2

