



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

TESIS

**OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS MEDIANTE MODIFICACIONES EN
EL ANILLO “A” DEL ÁCIDO MASTICADIENÓNICO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

PRESENTA

HEIDY VANESSA LÓPEZ ALCARAZ

DIRECTOR

D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA GUTIÉRREZ

CO-DIRECTOR

M.C. FIDEL RODRÍGUEZ LÓPEZ

Morelia, Michoacán, octubre de 2023.

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Orgánica Medicinal del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección del D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez con apoyo económico otorgado por Coordinación de la Investigación Científica Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (A-147352).

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por la vida de mis padres, también porque cada día bendice mi vida con la hermosa oportunidad de estar y disfrutar al lado de las personas que sé que más me aman, y a las que yo sé que más amo en mi vida, gracias a Dios por permitirme amar a mis padres. Cada obstáculo que encontré en el camino fue superado gracias a la fuerza que me brindaste, recordándome que con fe y perseverancia todo es posible.

A mis padres Elizabeth e Isaac, no puedo expresar con palabras lo agradecida que estoy por tenerlos como mis padres y por todo lo que han hecho por mí a lo largo de mi vida. Desde el comienzo de este proyecto, ustedes han estado a mi lado, animándome y motivándome cuando las cosas se ponían difíciles. Han sido mis mayores admiradores, siempre creyendo en mí y en mis capacidades incluso cuando dudé de mí misma. Su constante aliento ha sido la fuerza que me ha impulsado a seguir adelante y a dar lo mejor de mí cada día.

Además, quiero agradecerles por su generosidad y sacrificio. Se que han invertido tiempo y recursos en mi educación, y estoy infinitamente agradecida por ello. Su apoyo incondicional ha hecho posible que pueda llevar a cabo este proyecto y alcanzar mis metas académicas. Pero más allá de su apoyo, quiero agradecerles por su amor y cuidado. Su presencia constante en mi vida me ha dado la fortaleza emocional para enfrentar cualquier obstáculo que se ha presentado en mi camino.

En resumen, quiero agradecerles por ser los padres excepcionales que son. No solo han sido mi guía y apoyo en este proyecto, sino que también han sido los pilares de mi vida. Sin su amor incondicional y su apoyo constante, no estaría donde estoy hoy. Los amo profundamente y estoy eternamente agradecida por todo lo que han hecho y siguen haciendo por mí. Mi tesis no podría haberse completado sin ustedes a mi lado.

A mi hermana Ximena, gracias por tu energía positiva y por alegrar mis días con tu presencia. Tu inocencia y entusiasmo me recordaron la importancia de disfrutar cada momento, incluso en los momentos más estresantes de esta investigación. A mi hermano John por todo lo que has hecho por mí, tu influencia en mi vida es invaluable, y no puedo esperar a seguir compartiendo más momentos de éxito y celebración contigo.

Mi más sincero agradecimiento al D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez por su dedicación, apoyo y compromiso en revisar mis escritos, corregir errores durante todo este tiempo. Ha sido un privilegio ser su estudiante y poder contar con su guía en este importante proyecto académico. No podría haber concluido esta tesis sin su asesoramiento y guía, y me siento verdaderamente afortunada de haber contado con usted como mi asesor. Estoy segura de que estos conocimientos y experiencias adquiridas en este proceso serán de gran utilidad en mi futuro profesional.

A Fidel, que admiro mucho por su inteligencia. Te agradezco profundamente el tiempo que invertiste en revisar mis escritos y sugerir mejoras. Tu sabiduría y conocimiento fueron

fundamentales para desarrollar mi investigación de manera sólida y coherente. Pero más allá de eso quiero agradecerte por ser un soporte emocional durante este proceso, tu amistad ha sido fundamental en este camino.

Quiero agradecer a Fran por su constante apoyo. Siempre estuviste dispuesto a brindarme tu tiempo y conocimiento cuando lo necesitaba. No tengo palabras suficientes para expresar mi gratitud, tus aportes han sido fundamentales para este proceso.

A mis compañeros de laboratorio: Luisja, David, Ale, Víctor, Alex y Vero; quiero agradecerles por su valioso apoyo y colaboración, sus conocimientos y experiencias fueron clave para el éxito de mi investigación. Su dedicación y compromiso son un gran ejemplo a seguir, han sido una fuente constante de motivación y me siento afortunada de haberlos tenido como compañeros.

Gracias a la vida por este nuevo triunfo, gracias a todas las personas que me apoyaron y creyeron en la realización de esta tesis.

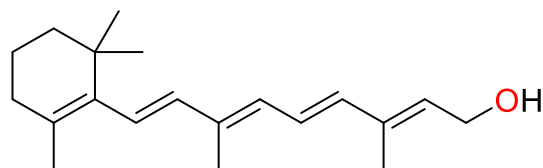
ÍNDICE

I.	ÍNDICE DE ESTRUCTURAS.	vii
II.	ÍNDICE DE FIGURAS.	x
III.	SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.	xi
IV.	RESUMEN.	xii
V.	ABSTRACT.	xiii
1.	INTRODUCCIÓN.	1
2.	ANTECEDENTES.	7
2.1	Familia Anacardiaceae.	7
2.2	Género <i>Pistacia</i> .	8
2.3	<i>Pistacia mexicana</i> .	9
2.4	Cromatografía en capa fina.	10
2.5	Cromatografía en columna.	11
3.	JUSTIFICACIÓN.	12
4.	OBJETIVOS.	12
4.1	Objetivo general.	12
4.2	Objetivos específicos.	12
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	13
5.1	Obtención del ácido masticadienónico (7).	13
5.2	Preparación de metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (8).	16
5.3	Preparación de ácido 3-oxotirucala-7,8-oxa-24-en-26-oico (9).	19

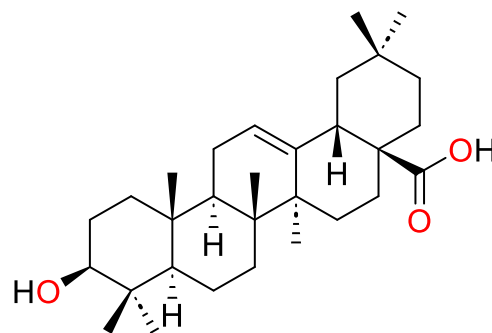
5.4	Preparación de metil-3-oxotirucala-7,8-oxa-24-en-26-oato (10).	19
5.5	Preparación de ácido 3-hidroxitirucala-7,24-dien-26-oico (11).	20
5.6	Preparación de oxepan-3-ontirucala-7,24-dien-26-oato de metilo (12).	23
5.7	Preparación de la oxima del ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (13).	23
5.8	Preparación de la oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (14).	27
5.9	Preparación del tosilato de la oxima del ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (15).	30
5.10	Preparación de la lactama del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (16).	31
6.	CONCLUSIONES.	32
7.	PARTE EXPERIMENTAL.	33
7.1	Datos de colecta de <i>Pistacia mexicana</i> .	33
7.2	Obtención de ácido masticadienónico (7).	33
7.3	Metilación de 7 .	34
7.4	Preparación de las oximas 13 y 14 a partir de 7 y 8 .	34
7.5	Epoxidación de 7 y 8 .	34
7.6	Oxidación de Baeyer-Villiger de 12 .	35
7.7	Reducción de 7 .	35
7.8	Tosilación de la oxima 13 .	35
7.9	Transposición de Beckmann de 16 .	36

8.	DATOS FÍSICOS Y ESPECTROSCÓPICOS.	37
8.1	Ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (7).	37
8.2	Metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (8).	38
8.3	Ácido 3-hidroxitirucala-7,24-dien-26-oico (11).	39
8.4	Oxima del ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (13).	40
8.5	Oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (14).	41
9.	BIBLIOGRAFÍA.	42

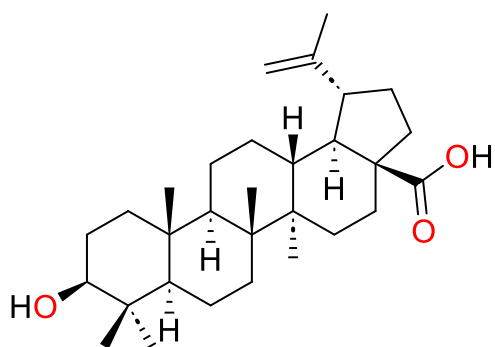
I. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS



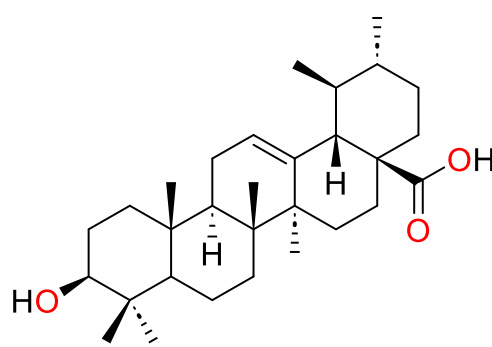
1



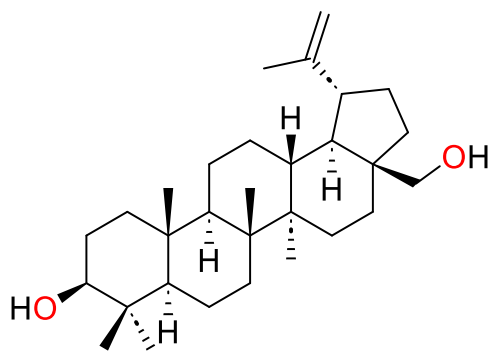
2



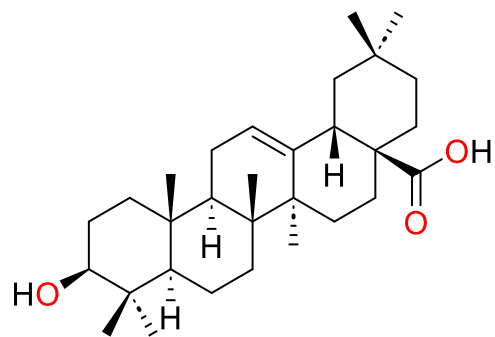
3



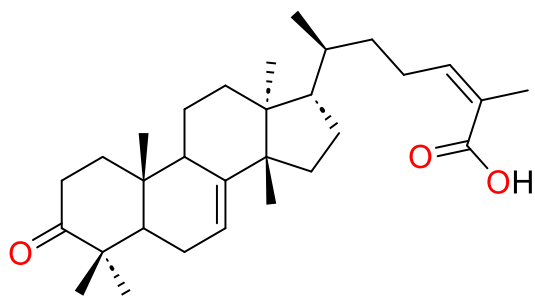
4



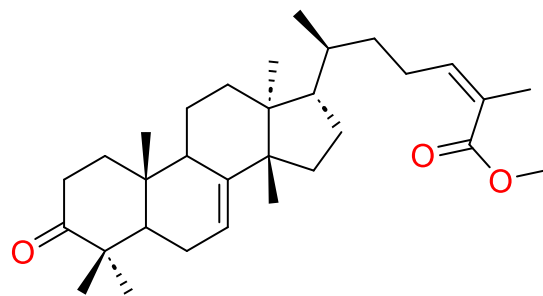
5



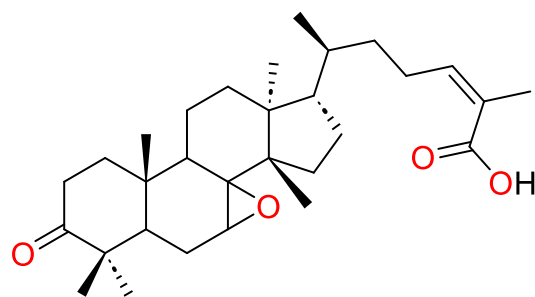
6



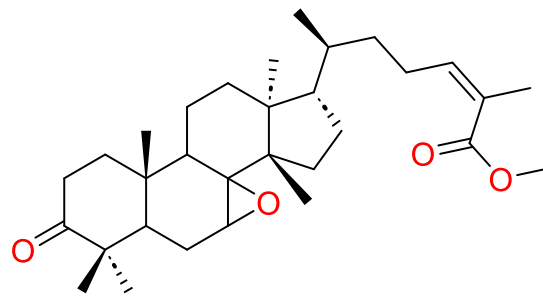
7



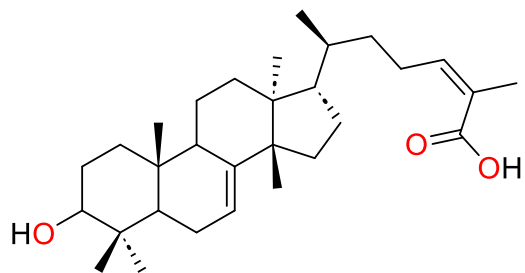
8



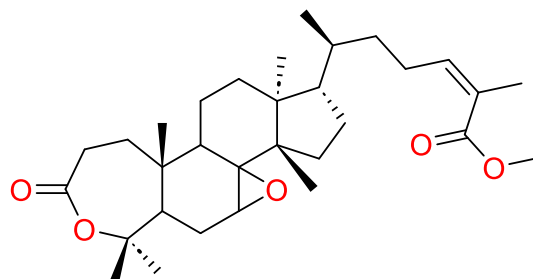
9



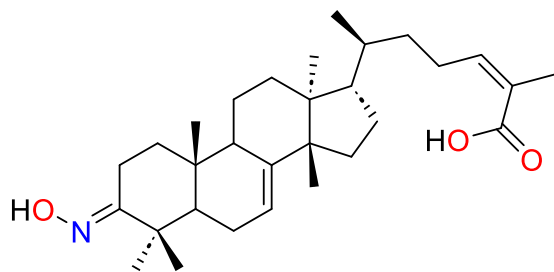
10



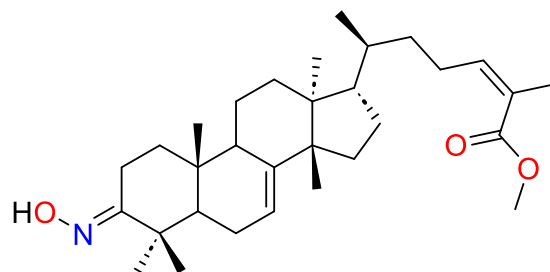
11



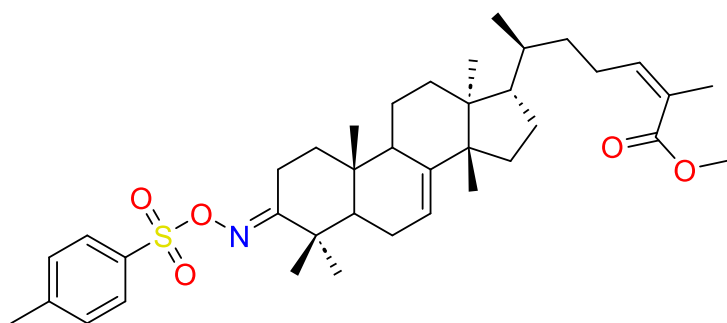
12



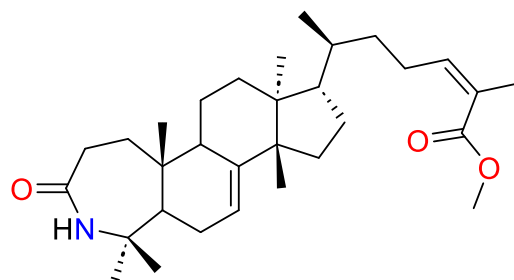
13



14



15



16

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura química de la vitamina A (1).	3
Figura 2.	Estructura química del ácido oleanólico (2), ácido betulínico (3) y ácido ursólico (4).	5
Figura 3.	Estructura química del ácido betulínico (3) y de la betulina (5).	6
Figura 4.	Estructura química del ácido oleanólico (2) y el ácido ursólico (4).	6
Figura 5.	Distribución geográfica del género <i>Pistacia</i> .	8
Figura 6.	Distribución geográfica de la especie <i>P. mexicana</i> .	9
Figura 7.	Fotografías de <i>P. mexicana</i> .	10
Figura 8.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del ácido masticadienónico (7) en CDCl_3 .	14
Figura 9.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del ácido masticadienónico (7) en CDCl_3 .	15
Figura 10.	Esquema de reacción de éster metílico 8 .	16
Figura 11.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del éster metílico de ácido masticadienónico (8) en CDCl_3 .	17
Figura 12.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del éster metílico de ácido masticadienónico (8) en CDCl_3 .	18
Figura 13.	Esquema de reacción para la obtención del epóxido 9 a partir de 7 .	19
Figura 14.	Esquema de reacción para la obtención del epóxido 10 a partir de 8 .	19
Figura 15.	Esquema de reacción de la reducción de 7 para la obtención de 11 .	20
Figura 16.	Espectro de RMN de ^1H (100 MHz) de ácido-3-hidroxitirucala-7,24-dien-26-oico (11) en $\text{DMSO}-d_6$.	21
Figura 17.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de ácido 3-hidroxitirucala-7,24-dien-26-oico (11) en $\text{DMSO}-d_6$.	22
Figura 18.	Esquema de reacción para la obtención de 12 .	23
Figura 19.	Esquema de reacción para la obtención de la oxima 13 a partir de 7 .	23
Figura 20.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la oxima del ácido-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (13) en CDCl_3 .	25
Figura 21.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la oxima del ácido-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (13) en CDCl_3 .	26

Figura 22.	Esquema de reacción para la obtención de la oxima 14 a partir de 8 .	27
Figura 23.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (14) en CDCl_3 .	28
Figura 24.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (14) en CDCl_3 .	29
Figura 25.	Esquema de reacción para la obtención de 15 .	30
Figura 26.	Esquema de reacción para la obtención de 16 .	31

III. SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
CDCl_3	Cloroformo deuterado
DCM	Diclorometano
$\text{DMSO}-d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
$m\text{CPBA}$	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
NaBH_4	Borohidruro de sodio
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

IV. RESUMEN

A partir de los frutos y tallos de *Pistacia mexicana* se obtuvieron los extractos hexánicos, de los cuales se aisló el ácido masticadiénico (**7**). El triterpeno **7** presenta dentro de su estructura diversos grupos funcionales, destacando un carbonilo y un carboxilo en las posiciones C-3 y C-26 respectivamente, los cuales permiten la preparación de derivados de interés farmacológico. Para la obtención del derivado **8** se sometió a **7** a una reacción de metilación empleando diazometano. Los derivados **9** y **10** se intentaron preparar mediante una epoxidación en C-7 y C-8 utilizando *m*CPBA a partir de **7** y **8**, respectivamente. La reducción con NaBH₄ de **7** permitió la obtención del derivado **11**. Se llevaron a cabo ensayos de la oxidación de Baeyer-Villiger del derivado **8** con *m*CPBA en C-3 para la posible preparación de **12**. Se llevó a cabo la formación de las bases de Schiff **13** y **14** empleando clorhidrato de hidroxilamina para hacer reaccionar el carbonilo de C-3 de los derivados **7** y **8**, posteriormente se pretendía obtener el tosilato **15** a partir de **14**, mediante la reacción con cloruro de tosilo en piridina. Finalmente se probó la síntesis de la amida cíclica **16** empleando oxicloruro de fósforo en piridina.

Palabras clave: *Pistacia mexicana*, ácido masticadiénico, epoxidación, bases de Schiff, triterpenos.

V. ABSTRACT

From the fruits and stems of *Pistacia mexicana*, hexanic extracts were obtained, from which masticadienonic acid (**7**) was isolated. The triterpene **7** presents within its structure various functional groups, highlighting a carbonyl and a carboxyl groups in positions C-3 and C-26 respectively, which allow the preparation of derivatives with pharmacological interest. To obtain derivative **8**, compound **7** was subjected to a methylation reaction using diazomethane. Derivatives **9** and **10** were attempted to be prepared by epoxidation in C-7 and C-8 from the derivatives **7** and **8** using *m*CPBA, respectively. The reduction with NaBH₄ of **7** allowed the derivative **11** to be obtained. Tests of Baeyer-Villiger oxidation of derivative **8** with *m*CPBA in C-3 were carried out for the possible preparation of **12**. It was carried out the formation of the Schiff bases **13** and **14** with hydroxylamine in C-3 from **7** and **8**, then it was intended to obtain tosylate **15** from **14**, by reaction with tosyl chloride in pyridine. Finally, the lactam **16** was tried to obtained using phosphorus oxychloride in pyridine.

Keywords: *Pistacia mexicana*, masticadienonic acid, epoxidation, Schiff bases, triterpenes.

1. INTRODUCCIÓN

El uso de las plantas en la medicina tiene una historia honorable, ya que en determinados momentos todos los medicamentos se obtenían de fuentes naturales. Esto dio lugar al establecimiento de una relación muy cercana y productiva entre el hombre y su medio vegetal.

Debido a la información sobre el potencial terapéutico del reino vegetal, se ha desarrollado la investigación de preparados obtenidos a partir de las plantas en las que la selección de sus metabolitos se realiza en laboratorios. Esto hace connotación al nacimiento de la nueva fitoterapia, en que la preparación y validación de las formulaciones a base de diversas especies vegetales las realizan profesionales especializados capaces de cumplir las necesidades que el consumidor de la fitoterapia reclama para la prevención y la salud.¹

Los avances de la ciencia han permitido conseguir a partir de los conocimientos de las plantas primero productos derivados, concentrados con mayor potencia, y después las sustancias sintéticas responsables de la actividad de la planta; es decir, los componentes activos.

Los procesos de secado, estabilización, pulverización, extracción, almacenamiento y conservación se hacían de manera artesanal e individual. El proceso, aunque con nuevos instrumentos se mantiene hasta hoy:

Recolección: la recolección de las materias primas permite hacer una primera selección de las partes de la planta con mayor actividad. El examen previo de los caracteres organolépticos da una idea de la idoneidad de la planta para su aprovechamiento. La fecha y la hora de su recolección proporcionarán resultados óptimos en contenido de principios activos.

Desecación: El proceso de secado tiene como función eliminar el agua de la planta para impedir la alteración de sus propiedades por fermentación, oxidación, hidrólisis, entre otras más. La utilización de estufas en secaderos apropiados facilita el control del tiempo e intensidad del calor y la aireación necesaria.

Estabilización: Pretende garantizar la conservación de la planta con la misma composición que tenía en el momento de la recolección. Este junto con el almacenamiento en condiciones adecuadas de temperatura y humedad permite disponer de materias primas vegetales activos para la elaboración de medicamentos.²

La actividad farmacológica de las plantas está determinada por la presencia de moléculas activas con capacidad de unirse a diferentes estructuras para su modificación, que es lo que hacen los fármacos de síntesis. La diferencia radica en la concentración en la que se encuentra el preparado administrado, por lo general menor en la planta, lo que determina diferencias cuantitativas de acción, pero también diferencias importantes en la incidencia de efectos adversos. Los medicamentos fitoterapéuticos presentan una menor intensidad en la acción farmacológica, su efecto es más lento, pero también provoca menos efectos adversos. En algunas especies destaca sobre los demás un determinado compuesto al que se responsabiliza de la acción farmacológica. Sin embargo, ocurre que los efectos derivados de la administración de una planta suelen ser distintos de los que inducen sus componentes aislados, por lo que se toma en cuenta la posibilidad de que el efecto final sea el resultado de fenómenos de sinergismo o antagonismo entre los diferentes principios activos que tiene la planta.

Por otra parte, algunos compuestos pueden interferir en la acción farmacológica de los principios activos al modificar su farmacocinética, incrementando o disminuyendo su biodisponibilidad. Esta es la razón de que la eficacia de determinados medicamentos fitoterapéuticos no haya podido ser superada por la administración de principios activos aislados, por ejemplo; las raíces de *Valeriana officinalis* con actividad sedante, o las raíces de *Panax ginseng* que son empleadas por su adaptividad adaptógena.^{3,4}

Terpenos

Los terpenos también conocidos como isoprenoides constituyen el grupo más abundante de los aceites vegetales; son los responsables de los aromas y sabores específicos de las plantas. Estos compuestos se forman a partir de isopreno; pueden contener de una hasta ocho unidades de isopreno. A pesar de que los terpenos están presentes en la gran mayoría de forma de vida, las plantas destacan por albergar una diversidad de estos compuestos, teniendo una amplia heterogeneidad en cuanto a su función y estructura. Dentro de los terpenos se clasifica a los carotenoides que son tetraterpenos muy importantes en los mamíferos, especialmente el β -caroteno que es precursor de la vitamina-A (1).⁵

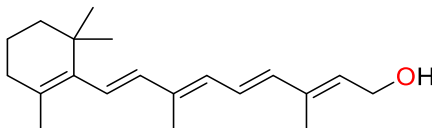


Figura 1. Estructura química de la vitamina A (1).

Los terpenos forman parte importante de la cotidianidad del ser humano, son utilizados por sus diferentes propiedades, como, saborizantes, colorantes, aromáticas, antitumorales, antioxidantes, antibióticos, insecticidas, entre muchas otras más.

Los terpenos constituyen la familia más grande de productos naturales. La ruta metabólica biosintética de los isoprenoides genera metabolitos primarios y secundarios que son de gran importancia en el crecimiento y supervivencia de las plantas.⁶ Los terpenos están a cargo de diversas funciones en las plantas, por ejemplo son reguladores del crecimiento vegetal, las giberelinas y el ácido abscísico, forman parte de los pigmentos fotosintéticos el fitol y los carotenoides, transportan electrones la ubiquinona y la plastoquinona, los fitoesteroides son componentes estructurales de las membranas. Además de funciones estructurales y fisiológicas, muchos terpenos generalmente de las familias de monoterpenos, sesquiterpenos y diterpenos están relacionados con la comunicación y la defensa de las plantas.

Los terpenos pueden funcionar como atrayentes de polinizadores y dispersores de semillas, fitotoxinas competitivas, antibióticos y repelentes de herbívoros. También se pueden encontrar en numerosos aceites esenciales, resinas y ceras. El grupo de los terpenos incluye también productos utilizados en la industria de polímeros como el caucho, chicle, fármacos como la artemisina y el taxol; y agroquímicos como piretrina, yazdiractina.⁷

Tabla 1. Clasificación de los terpenos.

Nombre	No. de isoprenos	Función	Ejemplo
Monoterpenos	2	Aromas y escencias	Geraniol, limoneno
Sesquiterpenos	3	Intermediario en la síntesis de colesterol	Farnesol, ácido abscísico
Diterpenos	4	Formación de pigmentos y vitaminas	Vitamina A, Vitamina E
Triterpenos	6	Intermediario en la síntesis de colesterol	Escualeno
Tetraterpenos	8	Pigmentos vegetales	β -caroteno
Politerpenos	n	Aislantes	Caucho, látex

Triterpenos

Los triterpenos son compuestos naturales que se construyen a partir de seis unidades de isopreno. Los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal y desempeñan un papel importante en la naturaleza. Dichas estructuras policíclicas pueden encontrarse ya sea en su estado libre o en forma de glicósidos. Como consecuencia, presentan una gran diversidad estructural.

Hasta ahora, se conocen alrededor de 100 diferentes tipos de esqueleto en la naturaleza y cientos de derivados han sido sintetizados. Los efectos biológicos correspondientes a este tipo de compuestos son muy diversos y pueden ser resumidos

como: antitumorales, antiinflamatorios, anti-VIH, antimicrobianos, hepa- y cardioprotectores, analgésicos, antimicóticos, quimiopreventivos, entre otros.⁸

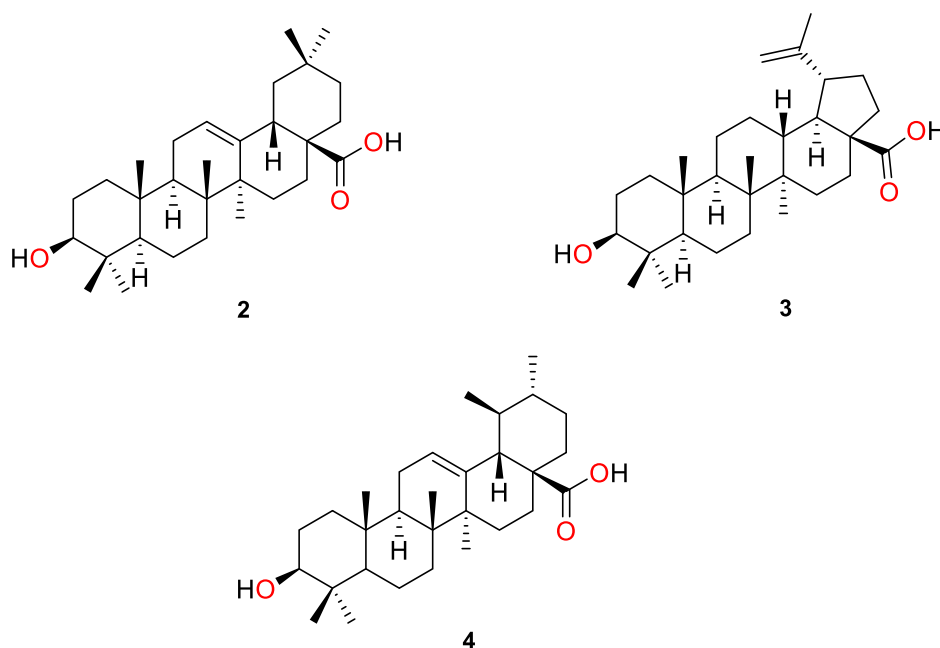


Figura 2. Estructura química del ácido oleanólico (2), ácido betulínico (3) y ácido ursólico (4).

Ácido betulínico

El ácido betulínico, es un lupano pentacíclico que se encuentra distribuido en diversos organismos, principalmente en las plantas. La forma reducida del ácido betulínico fue primeramente aislada de plantas en 1788 por Johan Tobias Lowitz a partir de cortezas de abedul. La betulina y el ácido betulínico han sido extraídos de diversas plantas como *Sarracenia flava*, *Diospyros* spp. y *Betula alba*. Esta última exhibe un alto contenido de betulina en su corteza, una oxidación de la betulina permite la obtención de ácido betulínico.⁷

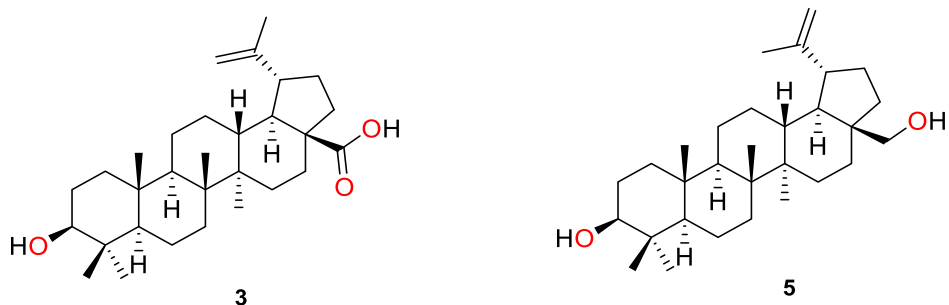


Figura 3. Estructura química del ácido betulínico (3) y de la betulina (5).

El ácido betulínico y sus derivados han sido reportados con diversas actividades biológicas como anti-VIH, antibacterial, antifúngica, antiplasmodial, anticancerosa y antiinflamatoria.⁷

Ácido oleanólico y ácido ursólico

Estos dos triterpenoides han sido muy estudiados y fueron hallados en forma natural en gran variedad de especies de plantas, incluyendo frutas y hierbas aromáticas como albahaca, romero, salvia, tomillo, manzanas y aceitunas, en la forma de ácido libre o agliconas dentro del grupo de saponinas triterpenoides. A estos compuestos se les atribuyen una gran variedad de actividades biológicas tales como antibacteriana, anti-oxidante, antiinflamatoria, anti-tumoral, anti-hiperglucémico, anti-VIH, anti-tripanosomas y anti-leishmania, anti-esclerótica, hepatoprotectora y cardiovascular.⁹

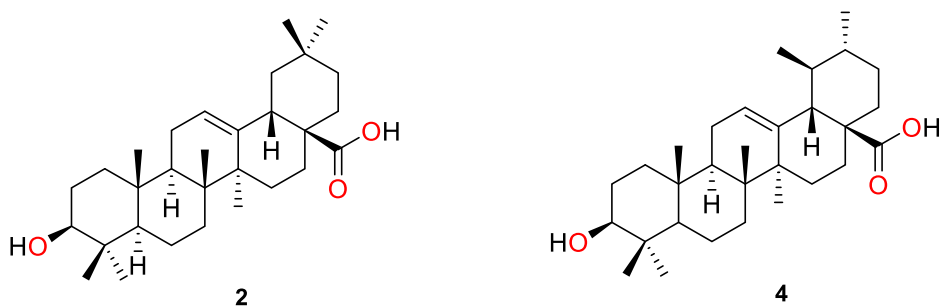


Figura 4. Estructura química del ácido oleanólico (2) y el ácido ursólico (4).

2. ANTECEDENTES

2.1 Familia Anacardiaceae

Es una familia de plantas esencialmente arbóreas y arbustivas pertenecientes al orden Sapindales. La constituyen 77 géneros con unas 700 especies aceptadas.

La familia Anacardiaceae es moderadamente grande; incluye unas 700 especies que se encuentran principalmente en zonas tropicales de todo el mundo. Aunque también hay algunos representantes en zonas templadas, éstos pertenecen sólo a unos cuantos géneros, por ejemplo: *Rhus*, *Toxicodendron* y *Cotinus*. Los ambientes donde se pueden encontrar son variados, desde las comunidades clímax de las selvas altas perennifolias y las selvas bajas caducifolias hasta los ambientes donde funcionan como colonizadoras tempranas, o las zonas costeras tipo manglar, así como en zonas xerófilas. Los miembros de esta familia se conocen por producir reacciones alérgicas al contacto, debido a la presencia de compuestos fenólicos en la resina.

El hábito predominante en la familia es el arbóreo, seguido del arbustivo y de las lianas; muy pocos son herbáceos. Una característica considerada típica de la familia es la presencia de canales resiníferos en la corteza, cuya resina es clara, pero al contacto con el aire se ennegrece. Las flores son usualmente muy pequeñas, actinomorfas pentámeras y unisexuales, por lo común se encuentran en inflorescencias determinadas, complejas o cimosas; tanto los sépalos como los pétalos tienden a estar separados aunque pueden encontrarse ligeramente connados, los estambres suelen ser de 5 a 10 y generalmente están libres, el ovario es súpero y se compone de 3 carpelos connados, en ocasiones 5, típicamente, sólo un carpelo es fértil e incluye un solo óvulo apótrofo con placentación apical y el fruto es una drupa dispersada por animales como mamíferos y aves, aunque algunos géneros utilizan la dispersión por viento.¹⁰

2.2 Género *Pistacia*

Es un género de plantas con flores de la familia Anacardiaceae. Contiene de 10 a 20 especies que son nativas de toda África y el sur de Europa, áreas cálidas y semidesérticas en Asia y América del Norte desde México hasta los Estados Unidos como Texas o California.

Las plantas de *Pistacia* son arbustos y árboles pequeños que crecen entre 5 y 15 m de altura. Las hojas son alternas, pinnadas compuestas y pueden ser de hoja perenne o caducifolias dependiendo de la especie. Todas las especies son dioicas, pero se han observado individuos monoicos de *Pistacia atlantica*.¹¹

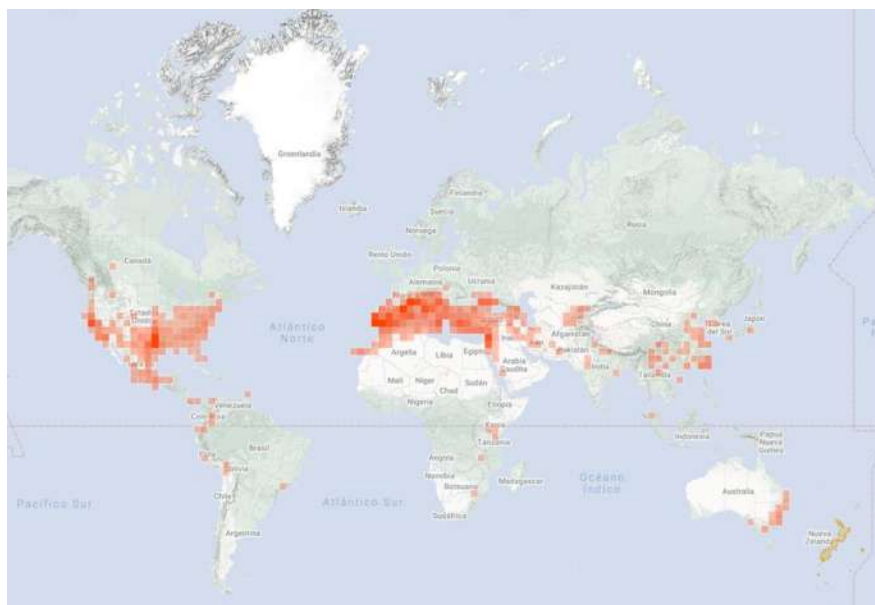


Figura 5. Distribución geográfica del género *Pistacia*.

2.3 *Pistacia mexicana*

Es una especie de planta del género *Pistacia*, perteneciente a la familia Anacardiaceae. Se encuentra en Guatemala y México. Actualmente se encuentra en peligro de extinción por la pérdida de hábitat y se encuentra vulnerable según el estado de conservación.

Es un árbol dioico, caducifolio, de hasta 10 m de altura. Las hojas de este árbol tienden a agruparse en el ápice de las ramas y miden alrededor de 15 cm de largo, presenta de 9 a 11 folíolos de 1.0 a 2.5 cm de largo por 0.5 a 1.0 cm de ancho. Las inflorescencias masculinas se encuentran en forma de panículas de ramas espiciformes, muy compactas, con flores muy pequeñas rodeadas de una bráctea amplia.

Las inflorescencias femeninas en forma de panículas o de espigas aisladas. Conforme los frutos van madurando, las ramas laterales de la panícula se van alargando de tal manera que las infrutescencias se muestran mucho más largas y amplias que las inflorescencias. Los frutos maduros son de color azul marino. Es un árbol característico de bosque tropical caducifolio, así como de algunos matorrales xerófilos.¹²



Figura 6. Distribución geográfica de la especie *P. mexicana*.



Figura 7. Fotografías de *P. mexicana*.

2.4 Cromatografía en capa fina

La cromatografía en capa fina es una técnica analítica rápida y sencilla, que permite separar una mezcla de compuestos, determinar el grado de pureza y realizar el seguimiento de una reacción química. La muestra por analizar se deposita cerca de un extremo de una lámina que previamente ha sido recubierta de una fina capa de adsorbente de 0.1 mm de espesor que se conoce como fase estacionaria. Entonces, la lámina se coloca en una cámara cerrada que contiene uno o varios disolventes mezclados conocidos como eluyente o fase móvil. A medida que la mezcla de disolventes asciende por capilaridad a través del adsorbente, se produce un reparto diferencial de los productos presentes en la muestra entre el disolvente y el adsorbente.¹³

2.5 Cromatografía en columna

La cromatografía en columna es un método utilizado para la separación y purificación, de diferentes compuestos orgánicos que se encuentren en estado sólido o líquido. La fase estacionaria utilizada; es decir, el absorbente, se coloca en el interior de una columna de vidrio, con terminación en una llave de paso. La fase estacionaria se impregna con el eluyente o fase móvil; en seguida, la muestra que nos interesa separar, la colocamos en la parte superior de la fase estacionaria y se hace pasar la fase móvil, generalmente hexano o éter de petróleo.

Los compuestos que se encuentran en la fase estacionaria poco a poco saldrán de la columna cromatográfica con la ayuda de la fase móvil, y se recogen en fracciones. Las fracciones menos polares serán las primeras en salir de la columna, las sustancias más polares, quedan retenidas por más tiempo en el absorbente, y a menudo es necesario el uso de diferentes disolventes con la finalidad de incrementar su polaridad para que sean arrastradas por estos. El tiempo que se necesita para hacer fluir un compuesto por la columna, se conoce con el nombre de tiempo de retención; éste es característico de cada compuesto absorbente, disolvente, presión, diámetro de la columna utilizada, entre otros.¹⁴

3. JUSTIFICACIÓN.

Resulta relevante realizar un estudio de la reactividad del ácido masticadienónico aislado de *Pistacia mexicana* para la obtención de derivados nuevos, debido a que varias especies del género han sido ampliamente estudiadas, encontrando una diversidad de metabolitos secundarios con aplicaciones importantes como antimicrobianos, antidiabéticos, antifúngicos, e incluso propiedades anticancerosas.⁸

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo general

Obtención de nuevos derivados a partir de modificaciones químicas en el anillo “A” del ácido masticadienónico (7).

4.2 Objetivos específicos

Aislar del ácido masticadienónico de la especie vegetal *Pistacia mexicana*.

Preparar nuevos derivados del ácido masticadienónico a partir del carbonilo en el anillo “A”.

Purificar los derivados de los compuestos aislados.

Caracterizar los derivados obtenidos mediante técnicas espectroscópicas.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Obtención del ácido masticadienónico (7)

El ácido masticadienónico **7** se aisló del extracto hexánico de los frutos de *P. mexicana* de las fracciones eluídas con 30% de acetato de etilo en hexanos a partir de las fracciones eluídas con 40% de acetato de etilo en hexanos. Se obtuvo en forma de cristales incoloros, solubles en diclorometano, cloroformo y acetona, y parcialmente soluble en metanol y etanol. Se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .

En el espectro de RMN de ^1H de **7** se pueden observar las señales características del sistema triterpénico. En 6.09 ppm una señal triple de dobles ($J = 7.4, 1.6$ Hz) que corresponde al hidrógeno vinílico H-24; en 5.31 ppm una señal doble de dobles ($J = 6.1, 3.3$ Hz) asignada al hidrógeno vinílico H-7; en 1.92 ppm una señal doble ($J = 1.4$ Hz) correspondiente al metilo vinílico Me-27; en 0.89 ppm una señal doble ($J = 6.2$ Hz) que se asigna al metilo Me-21, y finalmente en 1.12, 1.05, 1.01, 1.00 y 0.81 ppm se observaron cinco señales simples que integraron para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-29, Me-28, Me-19, Me-30 y Me-18, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **7** se observaron 30 señales correspondientes a los carbonos de la estructura triterpénica. Como señales destacadas podemos observar aquellas correspondientes a los carbonos de las funciones químicas presentes en la estructura: en 217.0 ppm la señal correspondiente al carbonilo de cetona C-3, en 173.4 ppm la señal del carbono de ácido carboxílico C-26 y en 147.3, 145.9, 125.8 y 117.7 ppm las señales que corresponden a los carbonos vinílicos C-24, C-8, C-25 y C-7, respectivamente.

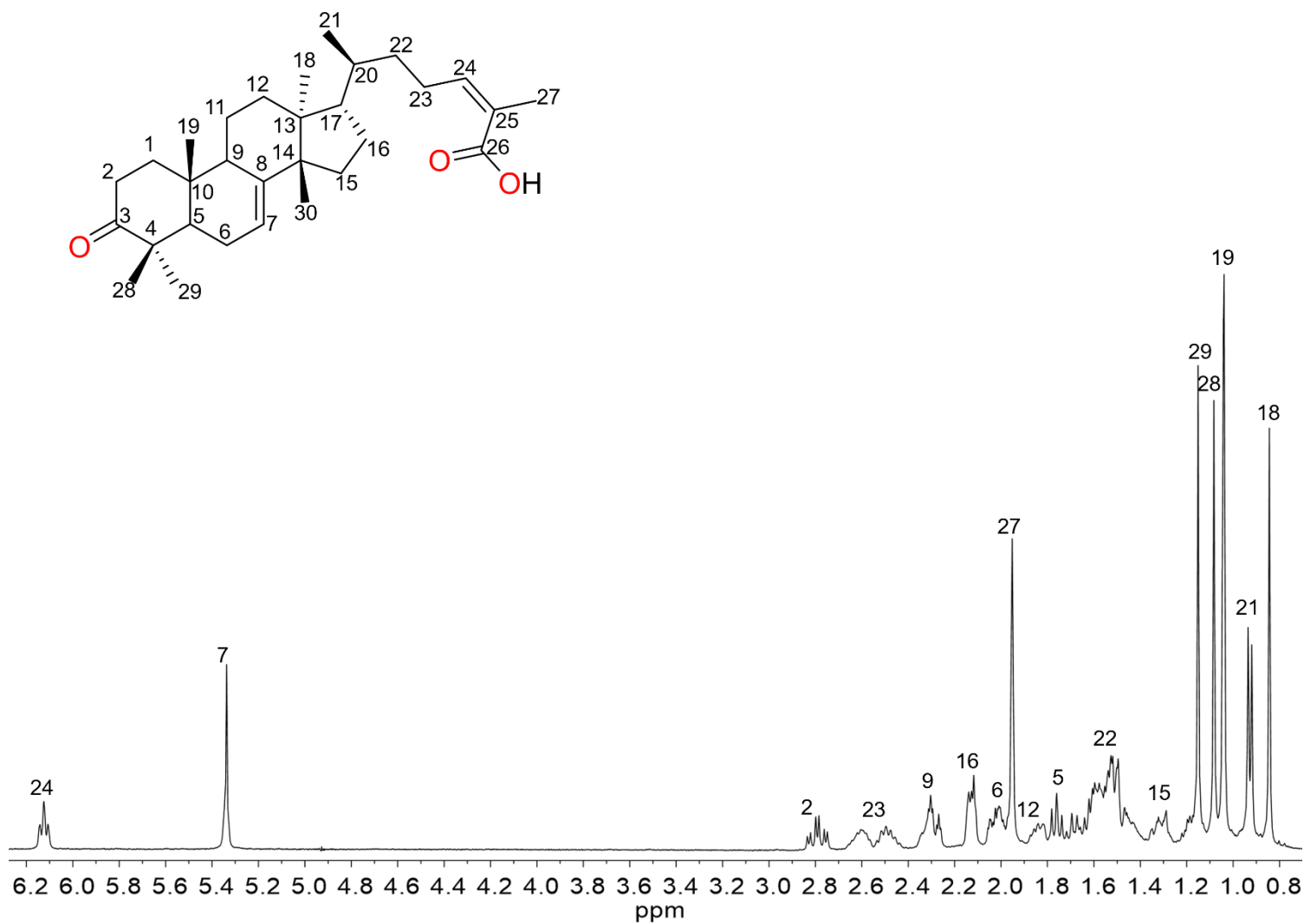


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del ácido masticadienónico (7) en CDCl₃.

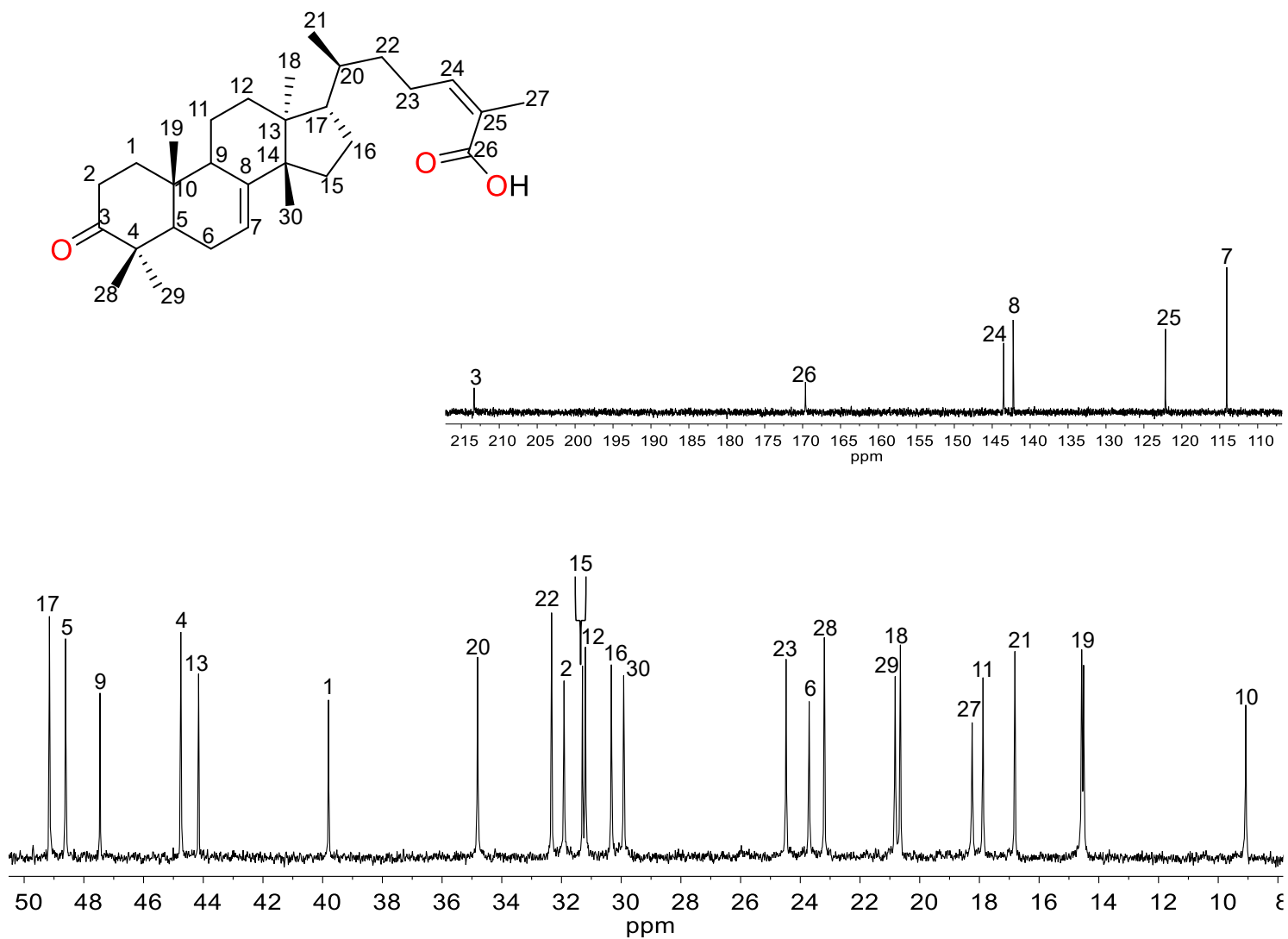


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del ácido masticadienónico (**7**) en CDCl_3 .

5.2 Preparación de metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (**8**)

La esterificación del compuesto **7** se llevó a cabo mediante la metilación del grupo carboxilo en C-26 de **7** en presencia de diazometano y éter etílico, la mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 4 °C durante 3 horas monitoreándose por cromatografía en capa fina. El derivado se identificó por medio de espectroscopia de RMN teniendo un sólido amorfo color blanco con un punto de fusión 124-126 °C.

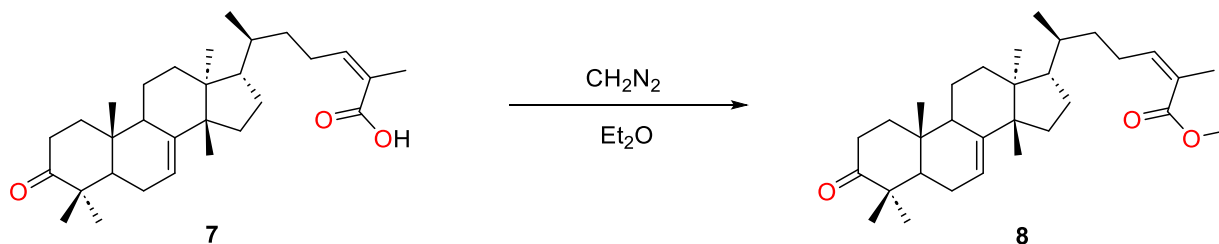


Figura 10. Esquema de reacción de éster metílico **8**.

En el espectro de RMN de ^1H de **8** se observan las señales representativas del sistema triterpénico y los correspondientes a las modificaciones químicas realizadas.

En 5.93 ppm (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz) y 5.31 ppm (dd, $J = 6.4, 3.4$ Hz) se pueden observar dos señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-24 y H-7 respectivamente. En 3.74 ppm se puede observar una señal simple intensa, que integra para 3 hidrógenos, y corresponde al Me-31 del éster. En 2.50 y 2.46 se observan dos señales múltiples que integran para un hidrógeno y que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos H-23 y H-23'. Se aprecian dos señales dobles en 1.90 ppm ($J = 1.2$ Hz) y 0.89 ppm ($J = 6.3$ Hz) que integran para tres hidrógenos y se asignan a los metilos Me-27 y Me-21. Finalmente se pueden observar cinco señales simples en 1.12, 1.05, 1.01, 1.00 y 0.81 ppm asignadas a los metilos Me-29, Me-28, Me-19, Me-30 y Me-18.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **8** se observaron 31 señales. En 217.0 y 173.4 ppm las señales correspondientes a los carbonilos C-3 y C-26. En 147.3, 145.9, 125.8 y 117.7 ppm se aprecian las señales de los carbonos vinílicos C-24, C-8, C-25 y C-7. Finalmente, en 51.2 ppm se observa la señal del carbono del metilo del éster C-31.

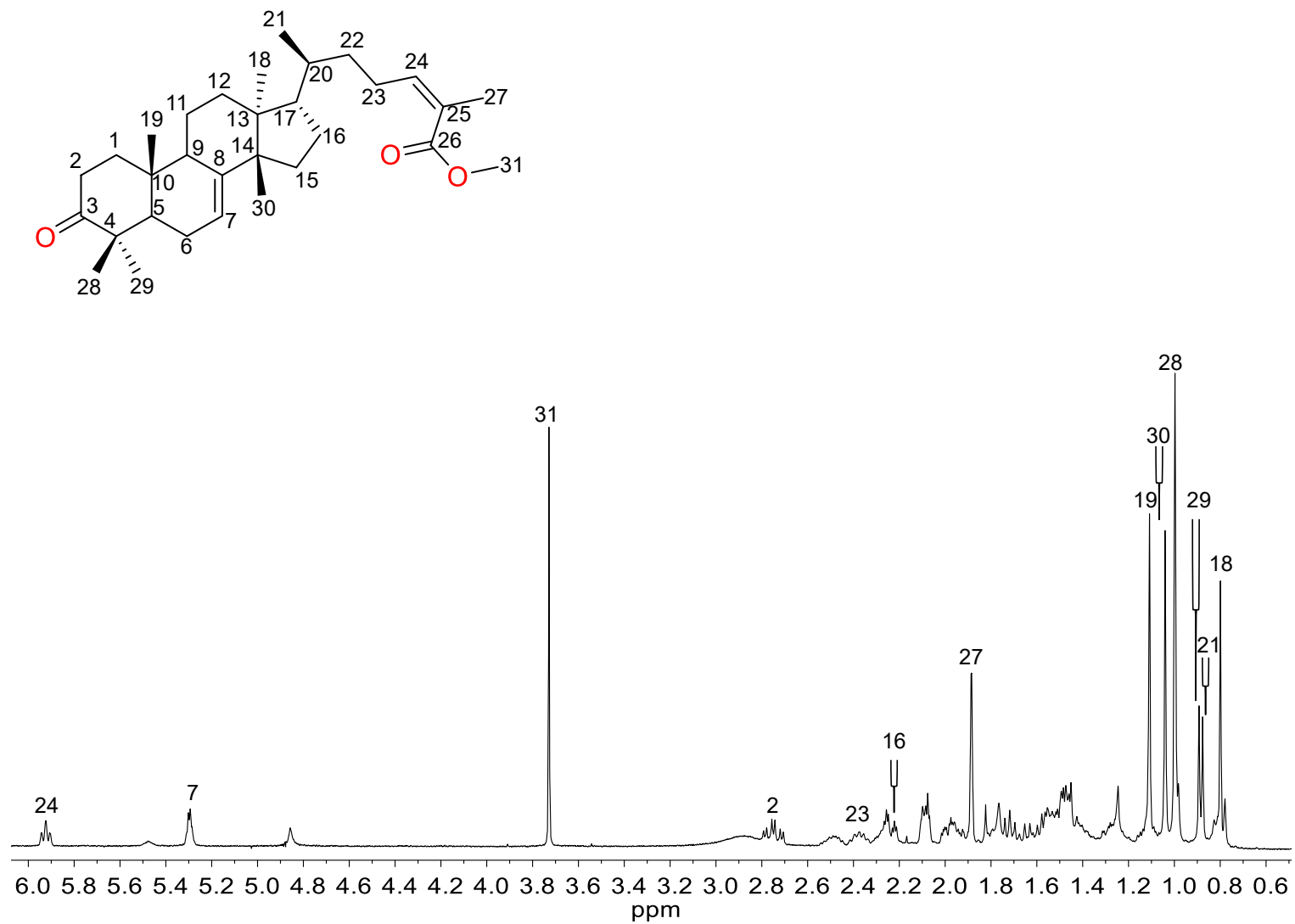


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del éster metílico de ácido masticadienónico (**8**) en CDCl_3 .

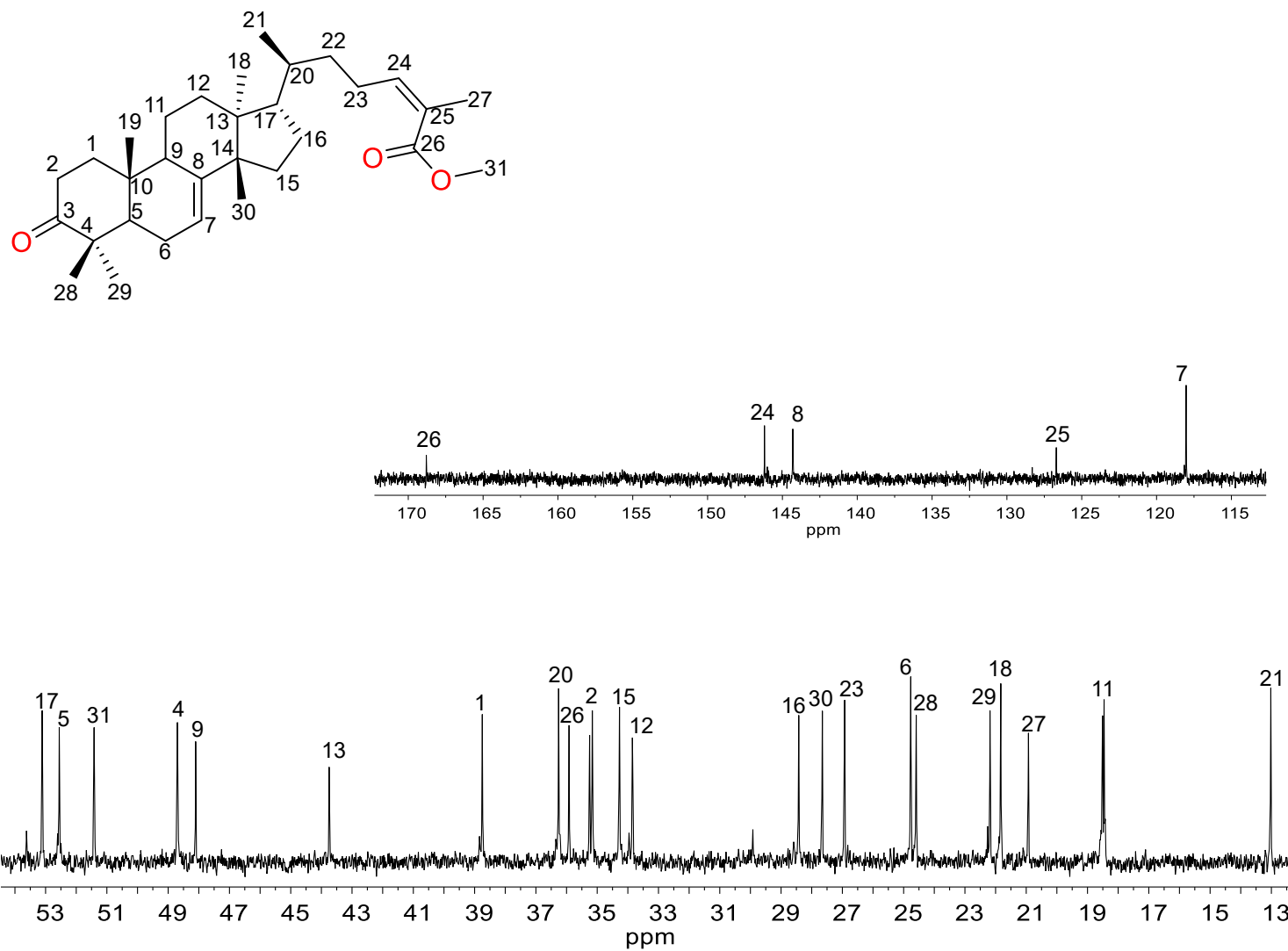


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del éster metílico de ácido masticadienónico (**8**) en CDCl_3 .

5.3 Preparación de ácido 3-oxotirucala-7,8-oxa-24-en-26-oico (9)

El epóxido **9** se intentó preparar partiendo del compuesto **7**, este se disolvió en DCM, posteriormente se adicionó *m*-CPBA para la epoxidación del doble enlace entre C-7 y C-8 por un periodo de 90 min, en agitación a temperatura ambiente. Después de varios intentos, el producto esperado no fue obtenido y en su lugar se aisló la materia prima.

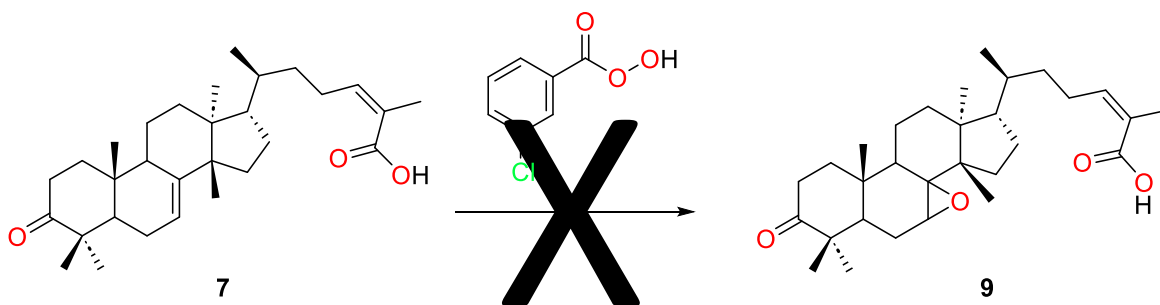


Figura 13. Esquema de reacción para la obtención del epóxido **9** a partir de **7**.

5.4 Preparación de metil-3-oxotirucala-7,8-oxa-24-en-26-oato (10)

Se intentó la preparación del epóxido **10** partiendo del derivado **8**, este se disolvió en DCM, posteriormente se adicionó *m*CPBA para la activación de C-7 y C-8 por un periodo de 90 min, en agitación a temperatura ambiente. Sin embargo, ambos ensayos resultaron negativos, recuperando nuevamente el compuesto proveniente de la materia prima.

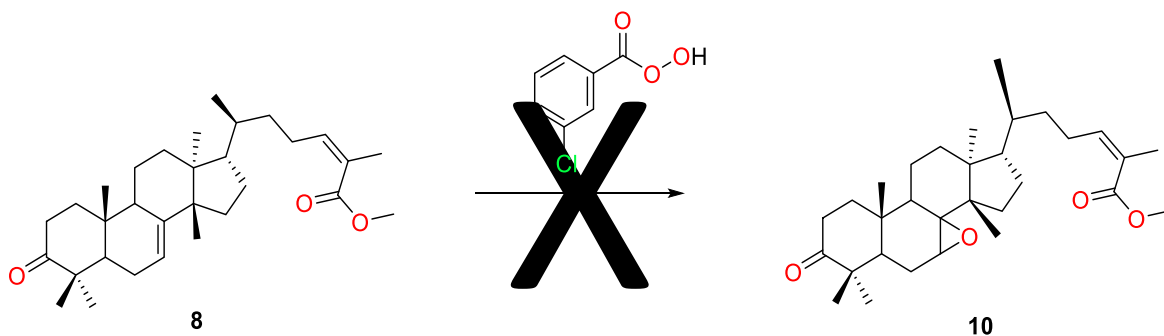


Figura 14. Esquema de reacción para la obtención del epóxido **10** a partir de **8**.

5.5 Preparación de ácido 3-hidroxitirucala-7,24-dien-26-oico (**11**)

El derivado **11** fue preparado a partir de **7**, mediante la reducción del carbonilo de cetona con borohidruro de sodio. El producto se obtuvo como un sólido amorfo de color blanco con un p.f. de 174-176 °C, se caracterizó mediante sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

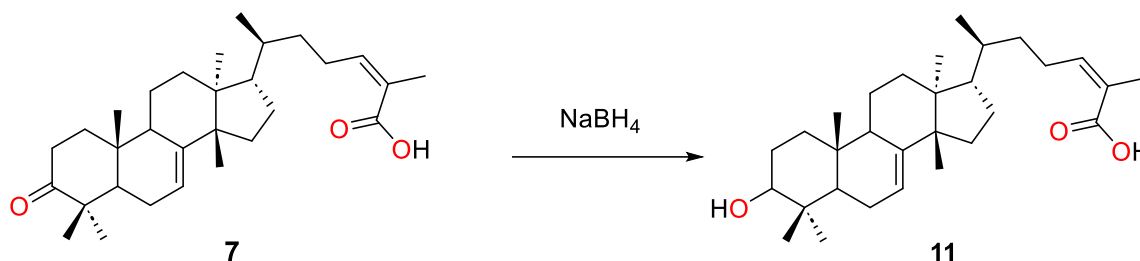


Figura 15. Esquema de reacción de la reducción de **7** para la obtención de **11**.

Se puede observar en el espectro de RMN de ^1H de **11** dos señales en 5.89 ppm ($J = 7.2, 1.3 \text{ Hz}$) y 5.22 ppm ($J = 6.0, 3.3 \text{ Hz}$) que corresponden a los hidrógenos vinílicos H-24 y H-7. En 3.03 ppm (dd, $J = 9.5, 3.3 \text{ Hz}$) una señal asignada al hidrógeno H-3 base del hidroxilo. Para los metilos Me-21 y Me-27 se pueden apreciar dos señales dobles en 1.79 ppm ($J = 1.2 \text{ Hz}$) y 0.85 ppm ($J = 6.4 \text{ Hz}$), respectivamente. Finalmente, en 0.93, 0.87, 0.76, 0.75 y 0.68 ppm, se encuentran cinco señales simples que integran para los hidrógenos de los metilos Me-29, Me-28, Me-19, Me-30 y Me-18.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **11** se pueden observar 30 señales correspondientes a los carbonos de dicho compuesto. Se observa una señal en 169.8 ppm correspondiente con el carbonilo de ácido carboxílico C-26. En 146, 142.3, 128 y 118.1 ppm las señales de los carbonos vinílicos C-24, C-8, C-25 y C-7. Finalmente, el desplazamiento del carbono C-3, base de hidroxilo, que se encuentra en 77.6 ppm.

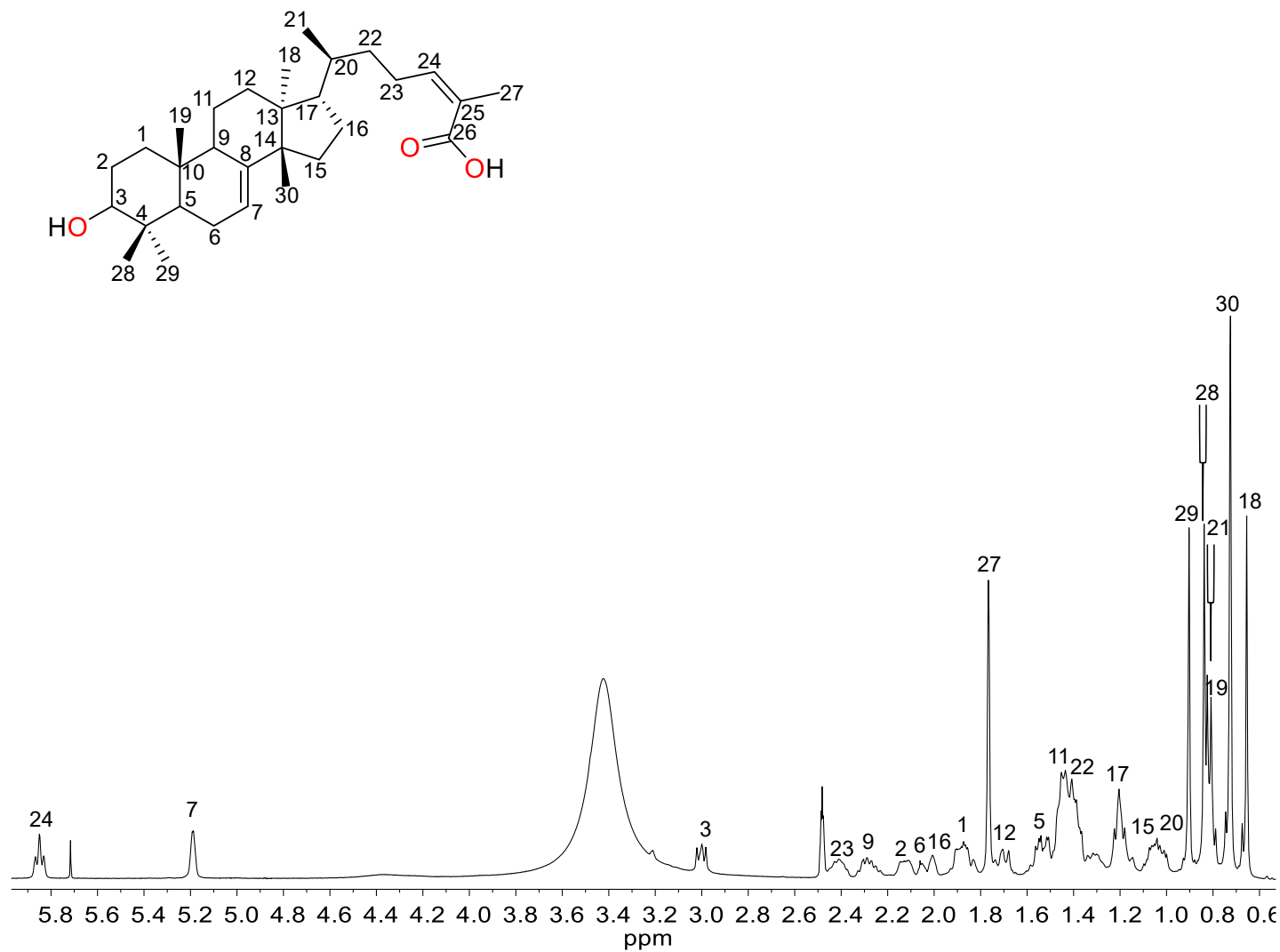


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (100 MHz) de ácido-3-hidroxitirucala-7,24-dien-26-oico (**11**) en $\text{DMSO}-d_6$.

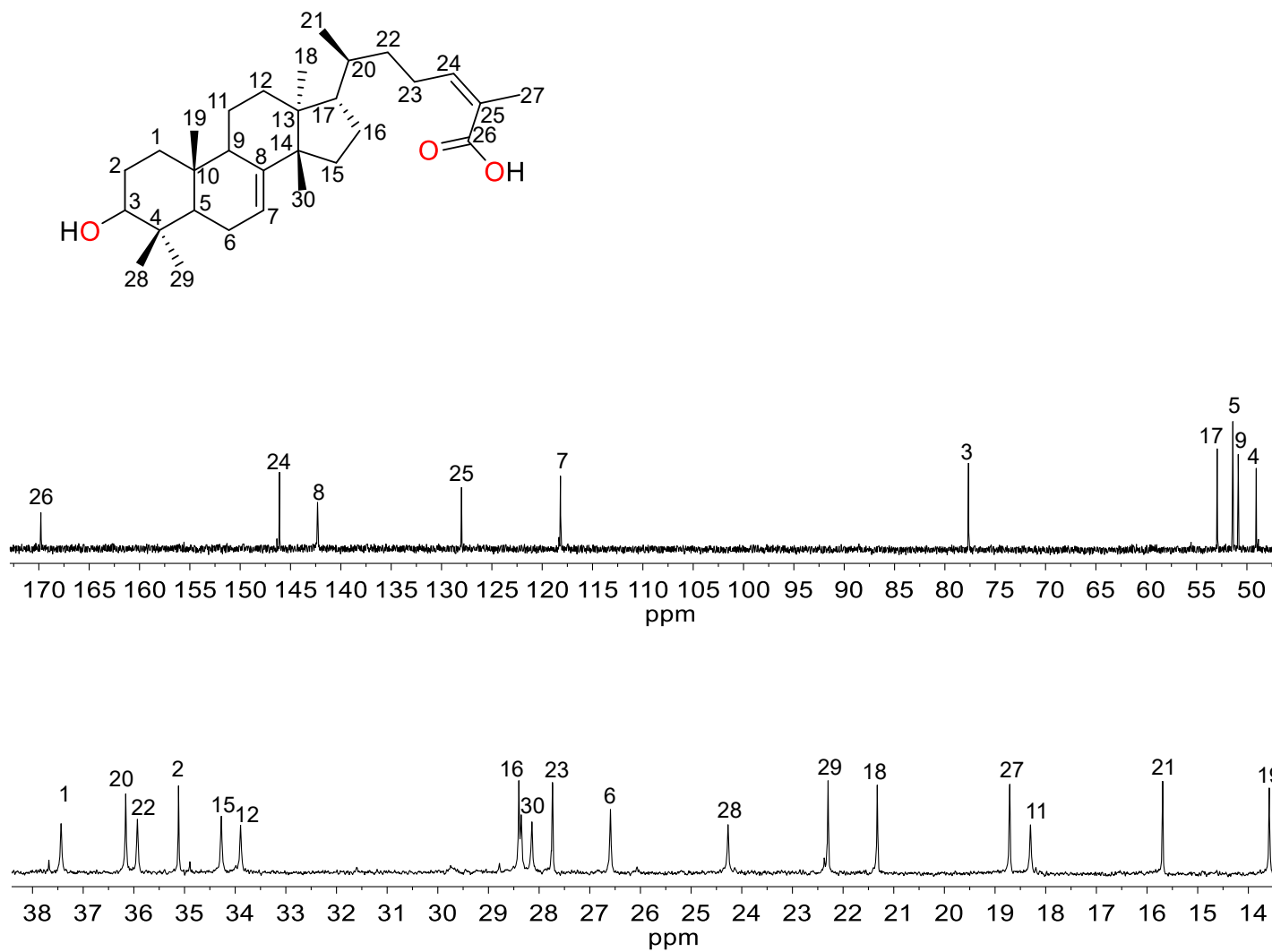


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de ácido 3-hidroxiritucala-7,24-dien-26-oico (11) en $\text{DMSO}-d_6$.

5.6 Preparación de oxepan-3-ontirucala-7,24-dien-26-oato de metilo (**12**)

La preparación del compuesto **12** se inició con la adición del *m*-CPBA para la oxidación del C-3 de **8**, con 2 mL de CHCl₃ a reflujo por un periodo de 12 horas. Se esperaba la formación de una lactona, un éster cíclico de 7 miembros, resultado de una oxidación de Baeyer-Villiger. No obstante, la reacción no procedió.

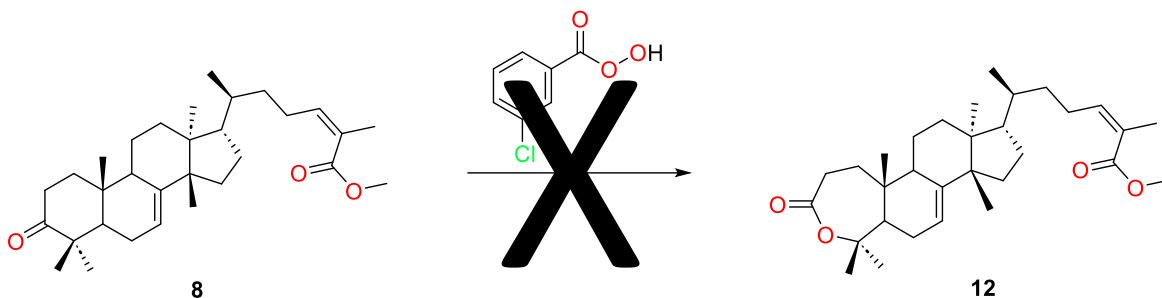


Figura 18. Esquema de reacción para la obtención de **12**.

5.7 Preparación de la oxima del ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (**13**)

El derivado **13** fue preparado a partir de **7** haciendo reaccionar el carbonilo C-3 con clorhidrato de hidroxilamina, obteniendo un sólido amorfo de color blanco con p.f. 132-134 °C.

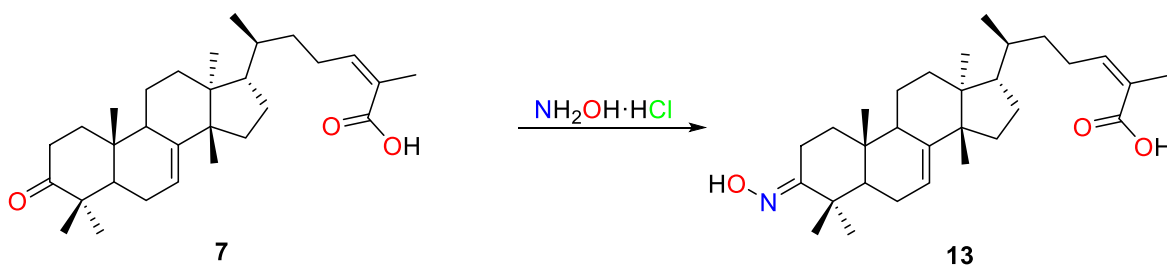


Figura 19. Esquema de reacción para la obtención de la oxima **13** a partir de **7**.

En el espectro de RMN de ¹H de **13** en 6.02 ppm se puede observar una señal triple de dobles (*J* = 7.4, 1.6 Hz) que corresponde al hidrógeno vinílico H-24; en 5.29 ppm una señal doble de dobles (*J* = 6.1, 3.3 Hz) asignada al hidrógeno vinílico H-7; en 3.38 (m, 1H) correspondiente al hidroxilo, en 1.91 ppm una señal doble (*J* = 1.5 Hz) correspondiente al metilo vinílico Me-27; en 0.89 ppm una señal doble (*J* = 6.2 Hz)

que se asigna al metilo Me-21, y finalmente cinco señales simples en 1.12, 1.05, 1.01, 1.00 y 0.81 ppm que integraron para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-29, Me-28, Me-19, Me-30 y Me-18, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **13** destacan las señales del carbono del carbonilo de cetona en 168.5 ppm C-3, en 163.4 ppm el carbono de ácido carboxílico C-26, 141.5, 141.1, 121.8, 113.0 ppm las señales de los carbonos metilenos C-24, C-8, C-25 y C-7.

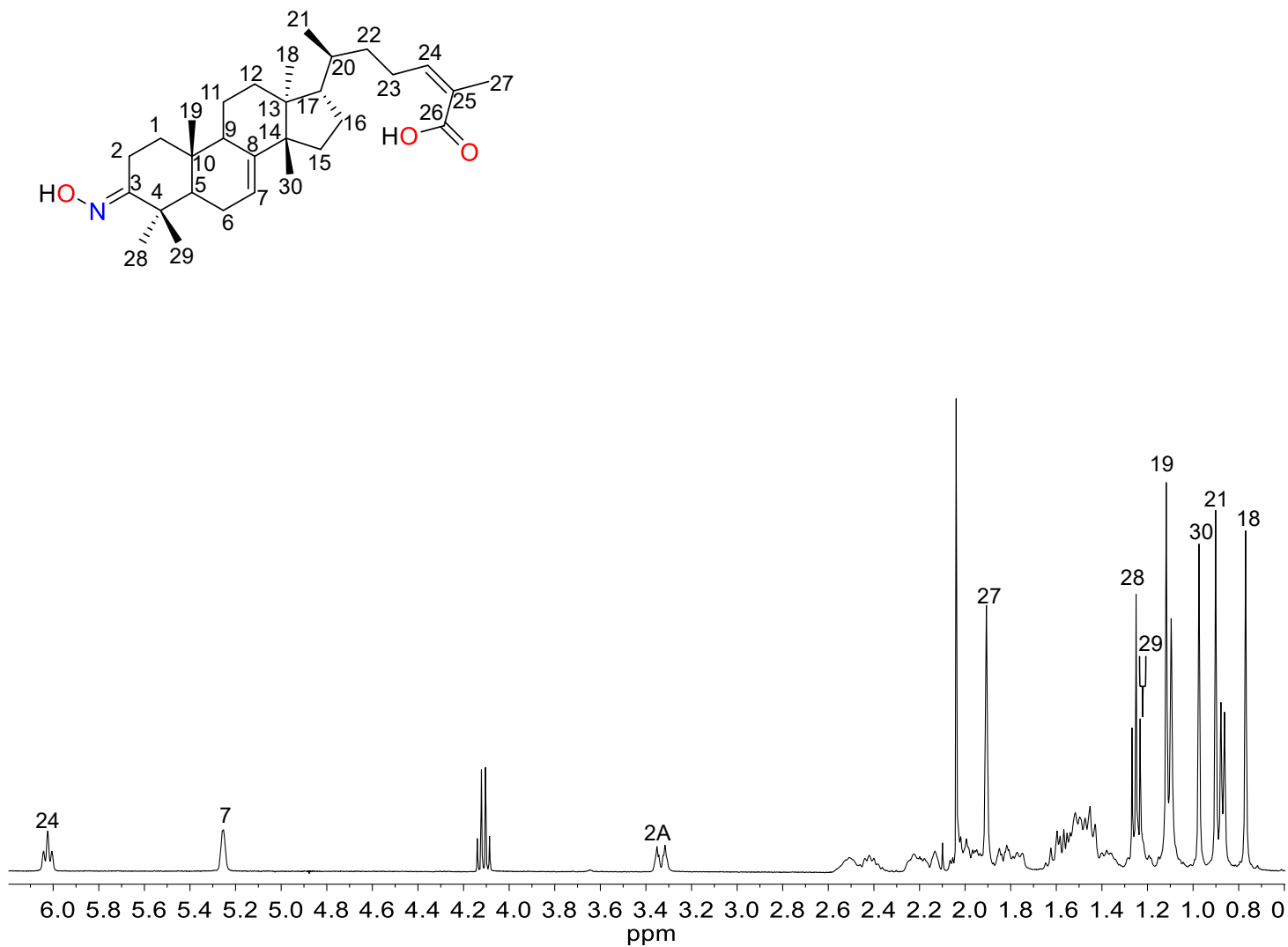


Figura 20 . Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la oxima del ácido-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (**13**) en CDCl₃.

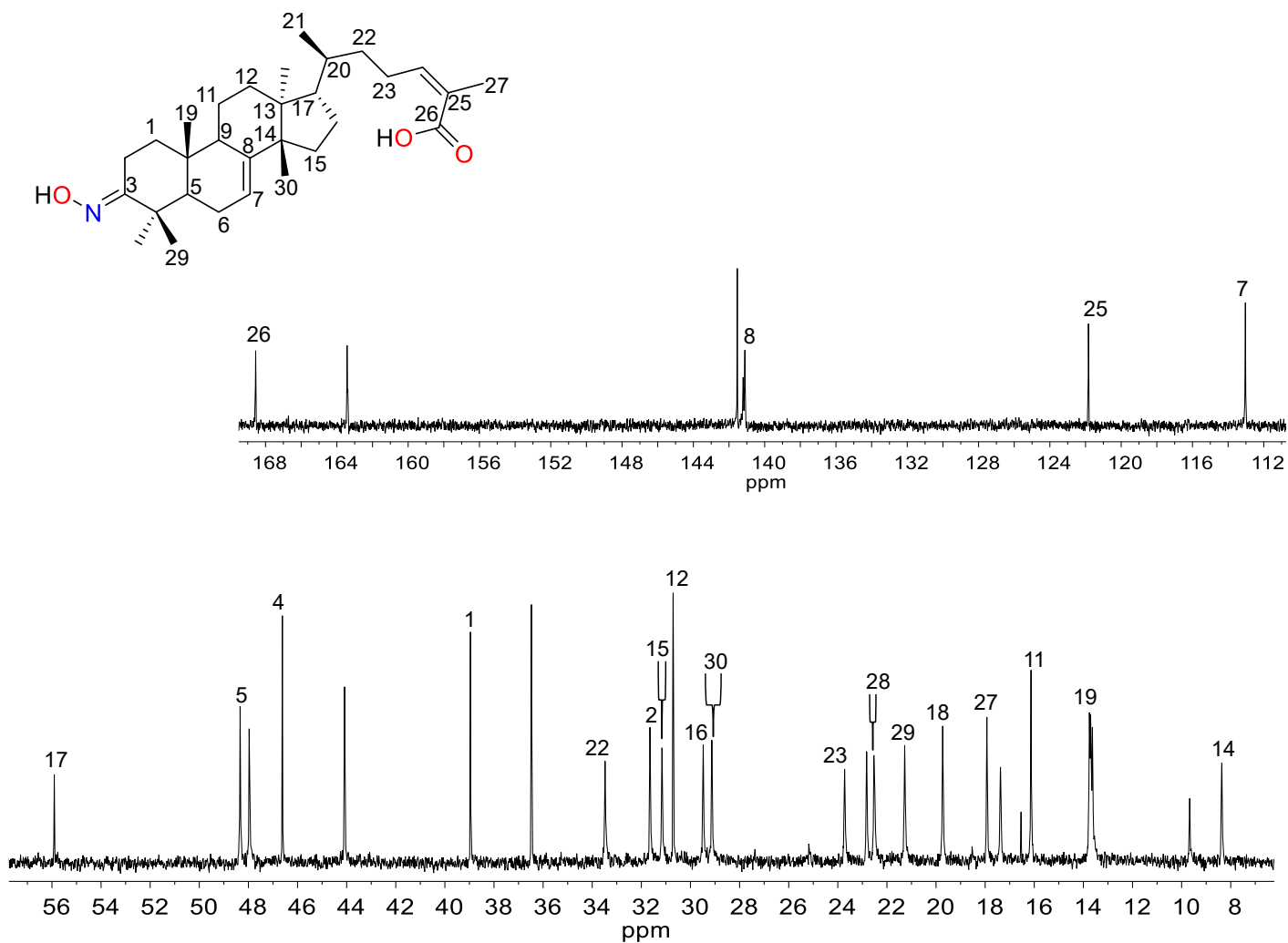


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la oxima del ácido-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (**13**) en CDCl_3 .

5.8 Preparación de la oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (**14**)

El derivado **14** fue preparado a partir de **8** haciendo reaccionar el carbonilo C-3 con clorhidrato de hidroxilamina, obteniendo un sólido amorfo de color blanco con un p.f. de 133-135 °C.

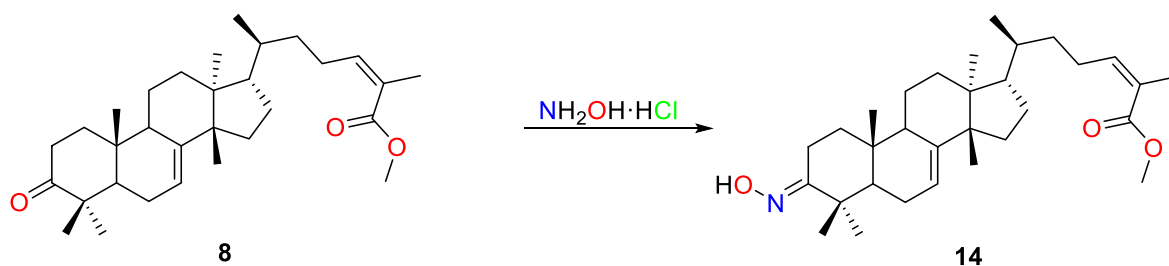


Figura 22. Esquema de reacción para la obtención de la oxima **14** a partir de **8**.

En el espectro de RMN de ^1H de **14** en 5.97 ppm se puede observar una señal triple de dobles ($J = 7.4, 1.6 \text{ Hz}$) que corresponde al hidrógeno vinílico H-24; en 5.29 ppm una señal doble de dobles ($J = 6.1, 3.3 \text{ Hz}$) asignada al hidrógeno vinílico H-7; en 3.34 ppm (m, 1H) correspondiente a la señal del hidroxilo, en 1.86 ppm una señal doble ($J = 1.5 \text{ Hz}$) correspondiente al metilo vinílico Me-27; en 0.83 ppm una señal doble ($J = 6.2 \text{ Hz}$) que se asigna al metilo Me-21, y finalmente cinco señales simples en 1.12, 1.05, 0.98, 0.92 y 0.78 ppm correspondientes a los metilos Me-29, Me-28, Me-19, Me-30 y Me-18, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **14** destacan las señales de los carbonos correspondientes en 167.5 ppm al carbonilo de oxima C-3, 146.2 ppm al carbono de ácido carboxílico C-26, en 144.3, 126.6, 117.8 y 53.0 ppm las señales de los carbonos metilenos C-24, C-8, C-25 y C-7 respectivamente.

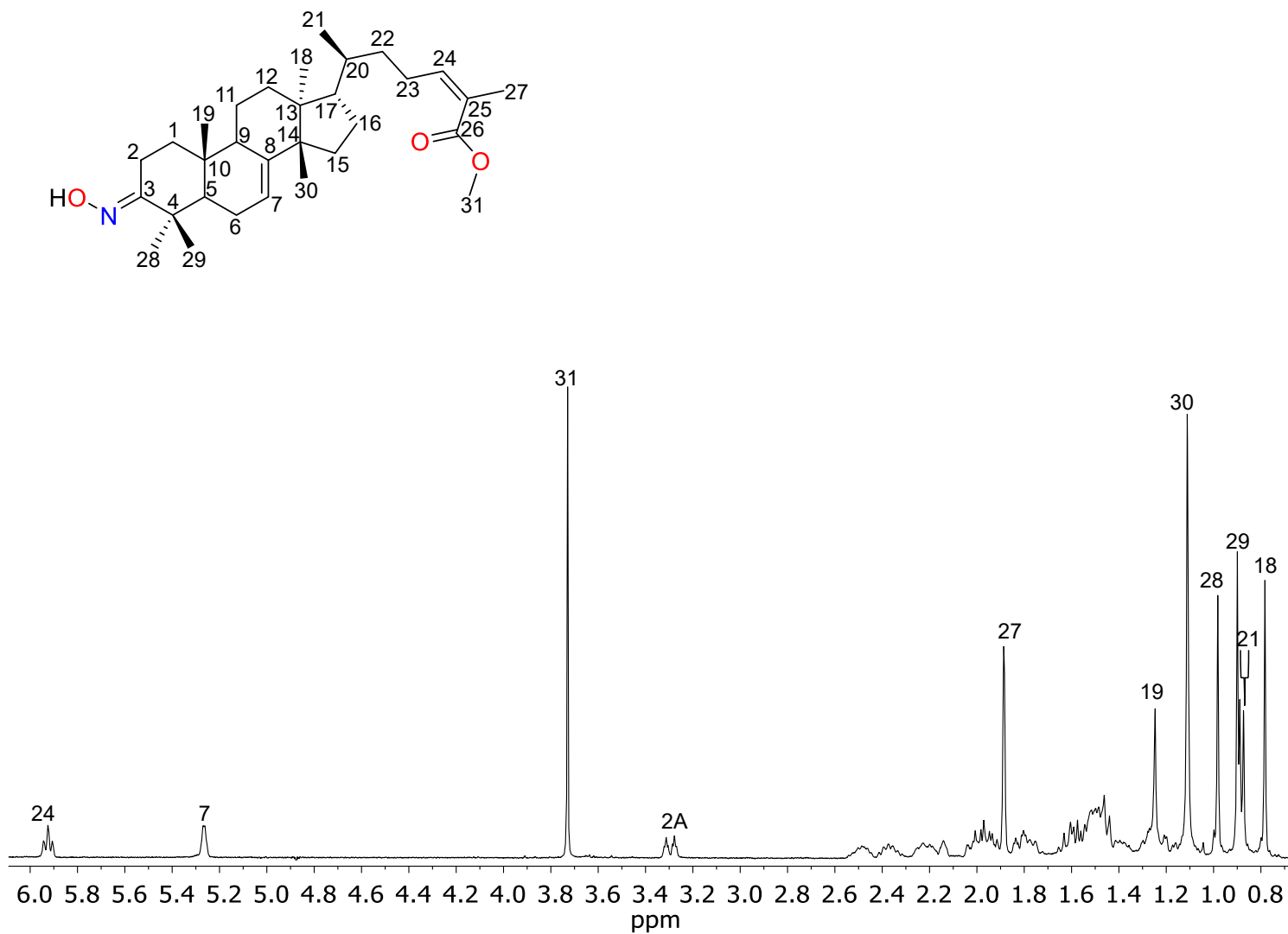


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (**14**) en CDCl_3 .

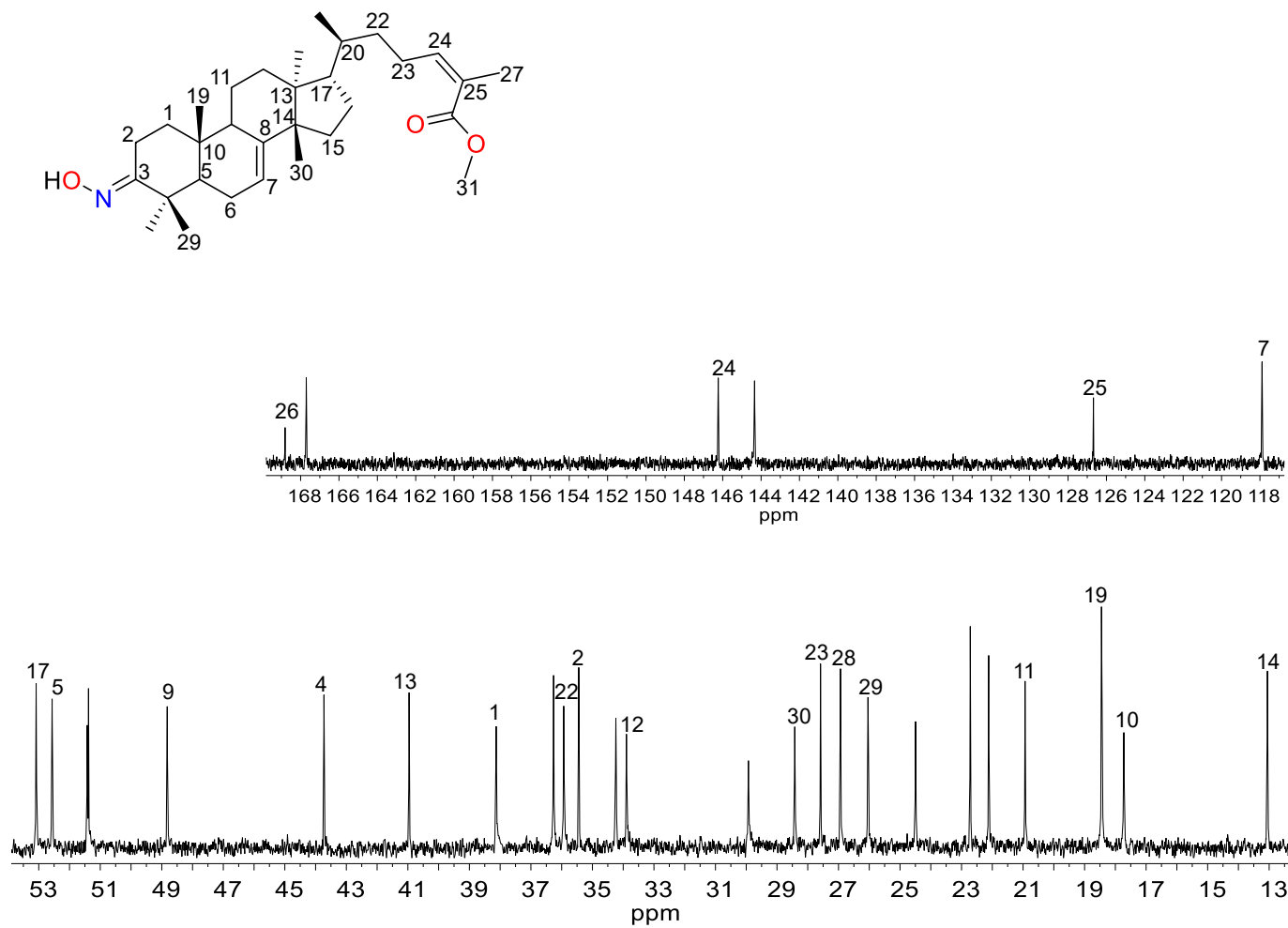


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (14) en CDCl_3 .

5.9 Preparación del tosilato de la oxima del ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (15)

Se intentó la preparación del derivado **15** a partir de **14** haciendo reaccionar al hidroxilo de la oxima con cloruro de tosilo en piridina. La reacción se llevó a cabo en agitación durante 24 horas y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina.

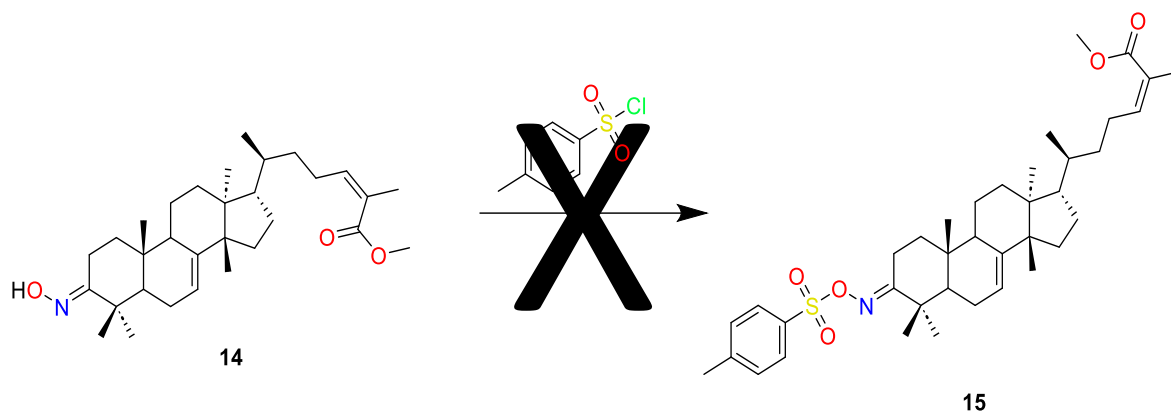


Figura 25. Esquema de reacción para la obtención de **15**.

5.10 Preparación de la lactama del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (**16**)

La amida **16** se intentó preparar partiendo del derivado **14**, el compuesto se hizo reaccionar con oxiclورو de fosforo en piridina para su transformación a amida, esta reacción se llevó a agitación durante un periodo de 24 horas y se monitoreo mediante cromatografía en capa fina, dando un resultado negativo. Esto llevo a que se probaran otras condiciones de reacción con azida de trimetilsilano en H_2SO_4 , obteniendo nuevamente resultados no satisfactorios.

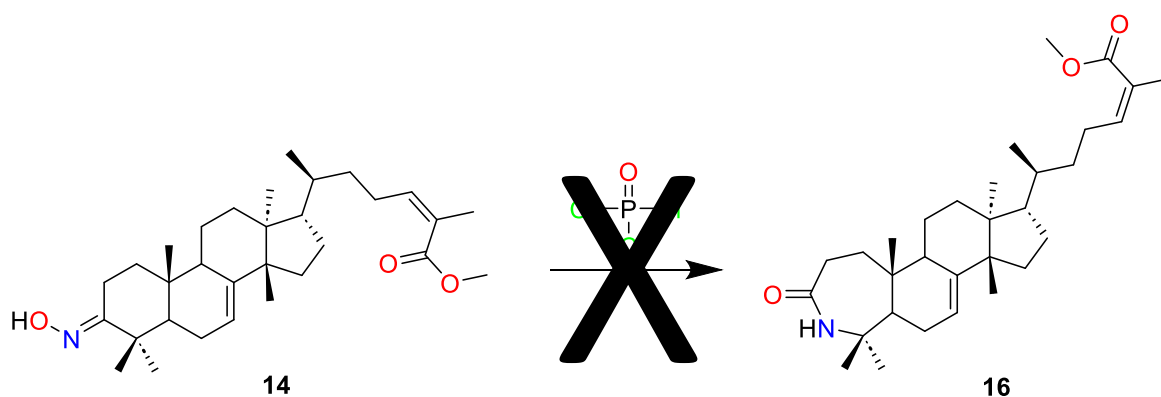


Figura 26. Esquema de reacción para la obtención de **16**.

6. CONCLUSIONES

Se logró aislar y purificar el ácido masticadienónico (**7**) a partir de la especie vegetal *Pistacia mexicana*.

Utilizando **7** como materia prima se logró la obtención del éster **8** con un rendimiento del 75% empleando diazometano para su preparación, para ser utilizado posteriormente para la síntesis de **9** y **10** mediante la epoxidación con *m*-CPBA, como compuestos precursores para una posterior oxidación, sin embargo, no se obtuvieron los derivados planteados, lo cual puede deberse a un impedimento estérico por parte del triterpeno. Se probó la oxidación de Baeyer-Villiger de **7** para la obtención de **12** directamente sin el aislamiento del posible intermediario **8**, no obstante, el derivado no logró sintetizarse.

Se realizaron posteriores reacciones sobre el carbonilo C-3 de **7** y **8**, como una reducción con NaBH₄ de **7** para sintetizar **11**. Además, se prepararon las bases de Schiff **13** y **14** a partir de los respectivos compuestos, empleando clorhidrato de hidroxilamina con un rendimiento del 76 y 70%, con el propósito de realizar una posterior transposición de Beckmann.

Adicionalmente se intentó la preparación del derivado **15** mediante la tosilación, como alternativa para la transposición de Beckmann, no obstante, las condiciones analizadas no fueron satisfactorias, posiblemente a causa de la hidrólisis del reactivo utilizado.

Finalmente se analizaron las condiciones para la transposición de Beckmann para la obtención de la lactama **16**, sin embargo, el producto esperado no fue obtenido con ambas condiciones evaluadas, recuperando la materia prima. Aunque se podría seguir explorando más a fondo esta reacción, quedó esta parte como una propuesta futura.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Datos de colecta de *Pistacia mexicana*.

Pistacia mexicana fue colectada en el Cerro de Camatarán Michoacán, ubicado entre los municipios de José Sixto Verduzco y Puruándiro Michoacán, cerca de las comunidades de San Martín y Janambó Michoacán, ($19^{\circ} 15' 30''$ N, $101^{\circ} 15' 30''$ W). Posteriormente se separó en sus distintas partes: tallos, hojas y frutos, y estas fueron secadas a la sombra, y sometidas a molienda para facilitar la extracción.

El material triturado fue sometido a extracción por reflujo por 4 horas por triplicado, utilizando disolventes en orden ascendente de polaridad (hexanos, diclorometano y metanol). Los extractos resultantes fueron concentrados a presión reducida y redissueltos en metanol y/o acetona para remover las grasas.

Los extractos fueron impregnados en gel de sílice de malla 70-230 para la obtención de fracciones gruesas, las cuales fueron recromatografiadas en lotes de 500 mg para la obtención de los distintos metabolitos, empleando gel de sílice de malla 230-400. Para ambos procedimientos, se utilizaron mezclas de hexano y acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

7.2. Obtención de ácido masticadienónico (7).

La especie vegetal *Pistacia mexicana* se separó en sus distintas partes: tallos, hojas y frutos, estas fueron secadas a la sombra y sometidas a molienda para facilitar la extracción. El material triturado fue sometido a extracción por reflujo durante 4 horas utilizando disolventes como hexano, diclorometano y metanol en orden ascendente de polaridad. Los extractos resultantes se concentraron a presión reducida y nuevamente se disolvieron en metanol y/o acetona para remover las grasas.

Estos extractos se impregnaron en gel de sílice de malla 70-230 para la obtención de fracciones gruesas, las cuales se volvieron a impregnar en lotes de 500 mg para la obtención de distintos metabolitos empleando gel de sílice de malla 230-400.

Para ambos procedimientos se utilizaron mezclas de hexano-acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

7.3. Metilación de 7.

Se disolvieron 3 equivalentes de *N*-nitroso-*N*-metilurea en una solución de éter etílico con hidróxido de potasio al 40%, la fase orgánica se separó en un embudo de separación para posteriormente agregar el ácido **7**. La reacción se llevó a una temperatura de 4 °C durante 3 horas monitoreándose en cromatografía en capa fina. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice 230-400 mallas con mezcla 9:1 de hexano-acetato de etilo.

7.4. Preparación de las oximas 13 y 14 a partir de 7 y 8.

Para la preparación de las oximas **13** y **14** se disolvieron 3 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina en 1 mL de piridina. La muestra se colocó en baño de vapor durante 15 minutos. Posteriormente se agregó 1 equivalente del compuesto a reaccionar **7** y **8**, se dejaron en agitación durante una hora a temperatura ambiente, monitoreando por cromatografía en capa fina. Al finalizar la reacción se neutralizó la piridina con una solución de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo y agua.

La fase orgánica obtenida se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad en rotavapor, la muestra obtenida se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice de 230-400 mallas con mezcla 85:15 de hexano-acetato de etilo, finalmente se realizó la identificación mediante RMN.

7.5. Epoxidación de 7 y 8.

Los compuestos a reaccionar **7** y **8** se disolvieron en 2 mL de DCM y se adicionaron 3 equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico. Las reacciones se llevaron a agitación durante 1.5 horas, monitoreando por CCP cada 30 min. Una vez finalizada la reacción, se impregnó con gel de sílice para su purificación en cromatografía en columna con gel de sílice de 230-400 mallas empleando mezclas de hexano-acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

Se repitió la prueba de reacción empleando la misma metodología, una vez finalizada se impregnó con alúmina neutra para su purificación en cromatografía en columna, con alúmina neutra empleando mezclas de hexano-acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

7.6. Oxidación de Baeyer-Villiger de 12.

La muestra por reaccionar se disolvió en 2 mL de cloroformo y se adicionaron 2 equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, la reacción se llevó a cabo en reflujo durante 12 horas, monitoreando por cromatografía en capa fina cada 3 horas, no se observó algún cambio en el Rf. Una vez realizada la reacción se llevó a RMN para su caracterización mediante la cual se comprobó la obtención de materia prima del compuesto **8**.

7.7. Reducción de 7.

El compuesto a reaccionar se disolvió en 3 mL de etanol y se adicionaron 2 equivalentes de NaBH₄. La reacción se dejó en agitación durante una hora y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Posteriormente se realizó la extracción con acetato de etilo y agua; la mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro para ser concentrada a presión reducida.

Se realizó la purificación de la mezcla mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 230-400 empleando mezclas de hexano-acetato en orden ascendente de polaridad.

7.8. Tosilación de la oxima 13.

Para la preparación del tosilato se hizo reaccionar la oxima **13** agregando 3 equivalentes de cloruro de tosilo y 1 ml de piridina. La reacción se llevó a cabo en agitación durante 24 horas y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina.

Se realizó la purificación de compuesto mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 230-400 empleando mezclas de hexano- acetato de etilo en orden ascendente de polaridad.

7.9. Transposición de Beckmann de 16.

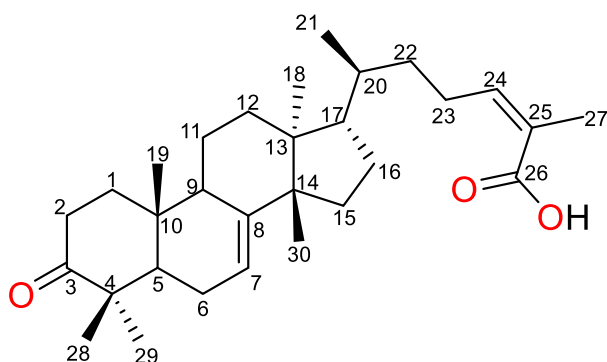
El compuesto a reaccionar **13** se disolvió en 1 mL de piridina, posteriormente se llevó a baño de hielo y se adicionaron 2 equivalentes del reactivo oxiclورو de fósforo. La reacción se llevó a cabo en agitación durante 24 horas y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina, una vez terminada la reacción se extrajo con AcOEt y solución de bicarbonato de sodio para la purificación de la mezcla mediante cromatografía en columna utilizando alúmina neutra empleando una mezcla de 8:2 de hexano-acetato de etilo. Posteriormente se llevó a RMN para su caracterización donde pudimos observar que la reacción no fue satisfactoria ya que solo se obtuvo materia prima del compuesto **14**.

8. Datos físicos y espectroscópicos.

8.1 Ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (7)

Cristales incoloros con p.f. de 176-178 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6.09 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, H-24), 5.31 (dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz, H-7), 2.76 (td, $J = 14.5, 5.4$ Hz, H-2), 2.59 (m, H-23), 2.45 (m, H-23'), 2.28 (dt, $J = 14.1, 3.8$, H-9), 2.25 (m, H-2'), (m, H-6), 1.98 (m, H-'), (m, H-1), 1.92 (d, $J = 1.4$ Hz, H-27), 1.82 (m, H-12), 1.73 (t, $J = 8.7$ Hz, H-5), 1.64 (m, H-'), (m, H-11), 1.53 (m, H-22), 1.49 (m, H-17), 1.48 (m, H-15), 1.48 (m, H-'), 1.40 (m, H-20), 1.28 (m, H-16'), 1.14 (m, H-') 1.12 (s, H-29), 1.05 (s, H-28), 1.01 (s, H-19), 1.01 (s, H-30), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, H-21), 0.81 (s, H-18).

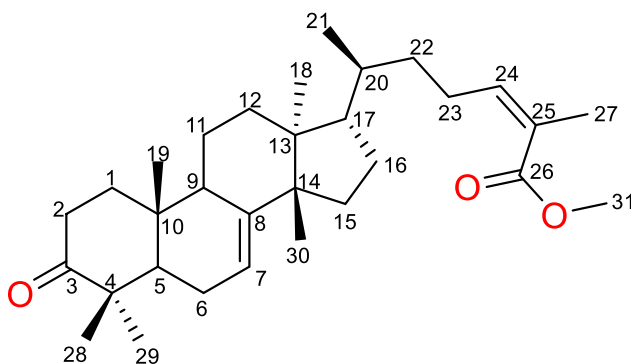
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 217.0 (C-3), 173.4 (C-26), 147.3 (C-24), 145.9 (C-8), 125.8 (C-25), 117.7 (C-7), 52.8 (C-17), 52.2 (C-5), 51.1 (C-14), 48.4 (C-9), 47.8 (C-4), 43.4 (C-13), 38.5 (C-1), 36.0 (C-20), 35.5 (C-22), 34.9 (C-10), 34.8 (C-2), 34.0 (C-15), 33.5 (C-12), 28.1 (C-16), 27.3 (C-30), 26.8 (C-23), 24.5 (C-28), 24.3 (C-6), 21.9 (C-18), 21.5 (C-29), 20.5 (C-27), 18.2 (C-11), 18.1 (C-21), 12.7 (C-19).



8.2 Metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (8)

Agujas blancas con p.f. de 124-126 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, H-24), 5.31 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, H-7), 2.76 (td, $J = 14.5, 5.5$ Hz, H-2), 2.50 (m, H-23), 2.38 (m, H-) . (dt, $J = 14.1, 3.8$ Hz, H-9), 2.25 (m, H-), . (m, H-6), . (m, H-), 1.99 (m H-1), 1.89 (d, $J = 1.4$, Hz, H-27), 1.81 (m, H-12), 1.73 (t, $J = 8.7$ Hz, H-5), 1.64 (m, H-), . (m, H-11), 1.53 (m, H-22), 1.49 (m, H-17), 1.48 (m, H-15), 1.48 (m, H-), . (m, H-20), 1.28, (m- H-), . (m,, H-), 1.12 (s, H-29), 1.05 (s, H-28), 1.01 (s, H-19), 1.01 (s, H-30), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, H-21), 0.81 (s, H-18).

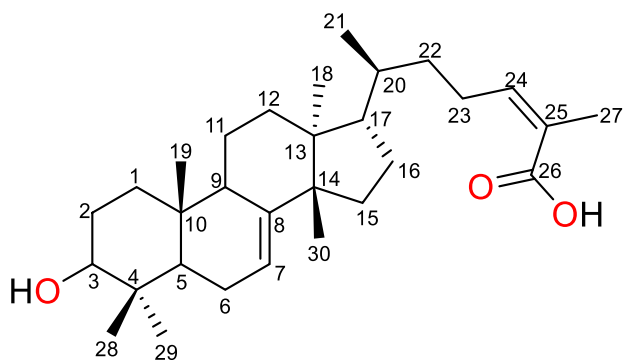
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 216.9 (C-3), 168.5 (C-26), 145.9 (C-24), 144.1 (C-8), 126.4 (C-25), 117.7 (C-7), 52.8 (C-18), 52.2 (C-5), 51.1 (C-31), 51.1 (C-14), 48.4 (C-9), 47.8 (C-4), 43.4 (C-13), 38.4 (C-1), 35.9 (C-20), 35.6 (C-22), 34.9 (C-10), 34.9 (C-2), 34.0 (C-15), 33.5 (C-12), 28.1 (C-16), 27.4 (C-30), 26.6 (C-23), 24.5 (C-28), 24.3 (C-6), 21.9 (C-18), 21.5 (C-29), 20.7 (C-27), 18.2 (C-21), 12.7 (C-19).



8.3 Ácido 3-hidroxitirucala-7,24-dien-26-oico (11)

Sólido blanco amorfo p.f. 174-176 °C. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5.6.09 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, H-24), 5.31 (dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz, H-7), 2.76 (td, $J = 14.5, 5.4$ Hz, H-2), 2.59 (m, H-23), 2.45 (m, H-23'), 2.28 (dt, $J = 14.1, 3.8$, H-9), 2.25 (m, H-2'), 2.10 (m, H-6), 1.98 (m, H-16), 1.99 (m, H-1); 1.92 (d, $J = 1.4$ Hz, H-27), 1.81 (m, H-12), 1.73 (t, $J = 8.7$ Hz, H-5), 1.64 (m, H-12'), 1.56 (m, H-11), 1.53 (m, H-22), 1.49 (m, H-17), 1.48 (m, H-15), 1.48 (m, H-1'), 1.40 (m, H-20), 1.28 (m, H-16'), 1.14 (m, H-22'), 1.12 (s, H-29), 1.05 (s, H-28), 1.01 (s, H-19), 1.01 (s, H-30), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, H-21), 0.81 (s, H-18).

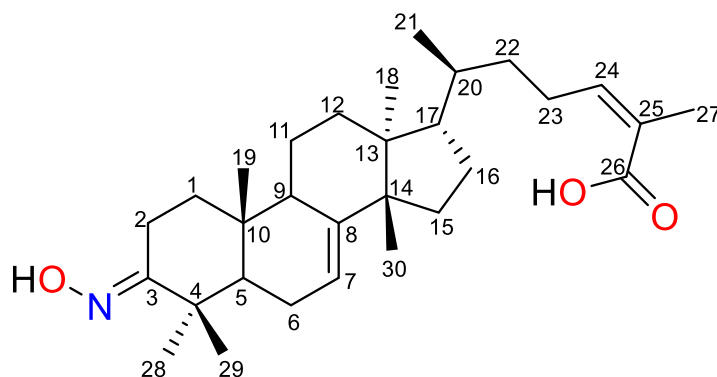
RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ . (C-26), 146.0 (C-24), 142.3 (C-8), 128.0 (C-25), 118.1 (C-7), 77.6 (C-3), 52.9 (C-17), 51.3 (C-5), 50.8 (C-9), 49.0 (C-4) 43.7 (C-13), 39.2 (C-1), 36.1 (C-20), 35.9 (C-22), 35.1 (C-2), 34.2 (C-15), 33.8 (C-12), 28.4 (C-16), 28.1 (C-30), 27.7 (C-23), 26.5 (C-6), 24.2 (C-28), 22.3 (C-29), 21.3 (C-18), 18.7 (C-27), 18.3 (11), 15.6 (C-21), 13.5 (C-19).



8.4 Oxima del ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-26-oico (13)

Sólido amorfo blanco con p.f. de 132-134 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6.02 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, H-24), 5.28 (dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz, H-7), 4.11 (td, $J = 14.5, 5.4$ Hz, H-2), 3.33 (m, OH), 2.51 (m, H-23'), 2.41 (dt, $J = 14.1, 3.8$, H-9), 2.22 (m, H-2'), 2.12 (m, H-6), 2.04 (m, H-16), 1.91 (m, H-1); 1.91 (d, $J = 1.4$ Hz, H-27), 1.76 (m, H-12), 1.73 (t, $J = 8.7$ Hz, H-5), 1.64 (m, H-12'), 1.56 (m, H-11), 1.53 (m, H-22), 1.49 (m, H-17), 1.48 (m, H-15), 1.48 (m, H-1'), 1.40 (m, H-20), 1.28 (m, H-16'), 1.14 (m, H-22'), 1.12 (s, H-29), 1.11 (s, H-28), 0.98 (s, H-19), 0.90 (s, H-30), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, H-21), 0.81 (s, H-18).

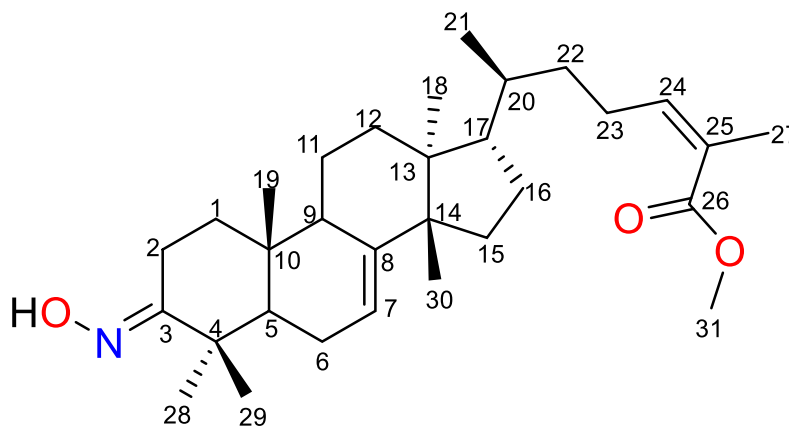
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ . (C-3), 163.4 (C-26), 141.5 (C-24), 141.2 (C-8), 121.5 (C-25), 113.0 (C-7), 55.8 (C-17), 48.3 (C-5), 47.9 (C-31), 46.6 (C-9), 44.0 (C-4), 38.9 (C-13), 36.4 (C-1), 33.4 (C-20), 31.6 (C-22), 31.1 (C-2), 30.7 (C-15), 29.4 (C-12), 29.1 (C-16), 23.7 (C-30), 22.8 (C-23), 22.5 (C-6), 21.2 (C-28), 19.7 (C-29), 22.6 (C-18), 17.9 (C-27), 17.3 (C-11), 16.1 (C-21), 13.7 (C-19), 9.7 (C-10), 8.3 (C-14).



8.5 Oxima del metil-3-oxotirucala-7,24-dien-26-oato (14)

Sólido amorfo color blanco con p. f. de 133-135 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.93 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, H-24), 5.27(dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz, H-7), 3.73 (td, $J = 14.5, 5.4$ Hz, H-2), 3.34 (m, OH), 2.52 (m, 0-23'H), 2.36 (dt, $J = 15.6, 7.6$, H-9), 2.23 (m, H-2'), 2.14 (m, H-6), 2.06 (m, H-16), 1.86 (m, H-1); 1.81 (d, $J = 1.4$ Hz, H-27), 1.76 (m, H-12), 1.73 (1, $J = 8.7$ Hz, H-5), 1.64 (m, H-12'), 1.56 (m, H-11), 1.53 (m, H-22), 1.49 (m, H-17), 1.48 (m, H-15), 1.48 (m, H-1'), 1.40 (m, H-20), 1.28 (m, H-16'), 1.14 (m, H-22'), 1.12 (s, H-29), 1.11 (s, H-28), 0.98 (s, H-19), 0.89 (s, H-30), 0.78 (d, $J = 6.2$ Hz, H-21), 0.76 (s, H-18).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ . (C-3), 146.2 (C-26), 144.3 (C-24), 126.6 (C-8), 117.8 (C-25), 53.0 (C-7), 52.5 (C-17), 51.4 (C-5), 51.3 (C-31), 48.8 (C-9), 43.7 (C-4), 40.9 (C-13), 38.1 (C-1), 36.2 (C-20), 35.9 (C-22), 35.4 (C-2), 34.2 (C-15), 33.9 (C-12), 29.9 (C-16), 28.4 (C-30), 27.5 (C-23), 26.9 (C-6), 26.0 (C-28), 24.5 (C-29), 22.6 (C-18), 22.1 (C-27), 20.9 (C-11), 18.4 (C-21), 18.4 (C-19), 17.7 (C-10), 13.0 (C-14).



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Carballo, M. A.; Cortada, C. M.; Gadano, A. B. (2005). Riesgos y beneficios en el consumo de plantas medicinales. *Theoria*, 14 (2), 95-108.
2. Rodríguez, N. F. A.; Pérez, J. A. F.; Iglesias, J. C. A.; Gallego, R. M.; Veiga, B. L.; Coteló, N. V. (2015). Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 4 (1), 42-52.
3. Carretero, M.E.; Ortega, T. (2001). Fitoterapia terapéutica con plantas medicinales. JANO Farmacia y Humanidades.
4. Bruneton, J. (2001). Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2ª ed. Ed. Acribia, S.A.
5. Nino Castro, M.; Jiménez Zarate, A. J.; Aliaga Cerron, J. R. (2021). Productos naturales. Trabajo de laboratorio No. 2 Triterpenos, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Química e Ingeniería Química. Departamento académico de química orgánica. pp. 3.
6. Mora Zamora, K. J. (2021). Utilización de plantas de interés medicinal en cuatro localidades de la zona sur de Manabí, Ecuador. Universidad Estatal Del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias Naturales de la Agricultura. Trabajo de Titulación. pp 14.
7. Almeyda Cen, A. I. (2017). Estudio de la acumulación de ácido betulínico y urechitola durante el desarrollo de *Pentalinon andrieuxii* y su relación con la metilación de ADN. Centro de Investigación Científica de Yucatán A. C. Posgrado en Ciencias Biológicas.
8. Cano-Flores, A. (2013). Biotransformación de triterpenos con diferentes microorganismos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 44 (2), 7-16.
9. Vázquez Rodríguez, E. (2015). Tesis Doctoral. Actividades biológicas de extractos de plantas y de sus combinaciones. Universidad Autónoma de Madrid Facultad de Ciencias. Departamento de Química-Física Aplicada.
10. Martínez-Millán, M.; Cevallos-Ferriz, S.R.S. (2005). Arquitectura foliar de *Anacardiaceae*. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 76 (29), 137-190.

11. Golan-Goldhirsh, A. (2009). Bridging the gap between ethnobotany and biotechnology of *Pistacia*. *Israel Journal of Plant Sciences*, 57 (1), 65-78.
12. Rauf, A.; Patel, S.; Uddin, G.; Siddiqui, B.S.; Ahmad, B.; Muhammad, N.; Mabkhot, Y.N.; Hadda, T.; Ben. (2017). Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus *Pistacia*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 393-404.
13. Castillo, J.; Herrera, T.; Fonseca, A. (2022). Métodos de separación y purificación de sustancias. Escuela Nacional Preparatoria UNAM. Consultado el 28 de marzo del 2022. Disponible en <http://www.ete.enp.unam.mx/MSepPur.pdf>.
14. Walton, N.J.; Brown, D.E. (1999). Chemicals from Plants: Perspectives on Plant Secondary Products. Imperial College Press.