

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería



**“CARACTERIZACIÓN FITOQUÍMICA DE METABOLITOS
BIOACTIVOS DE TIPO TERPENO Y FLAVONOIDE DE LA RAÍZ DE
SALVIA BRANDEGEEI Y APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE
ANÁLOGOS FLAVÓNICOS”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M.C. LAURA JANETH DÍAZ RUBIO

TIJUANA B.C.

ENERO 2019

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

FOLIO No. 268

Tijuana, B. C., a 17 de diciembre de 2018


C. Laura Janeth Díaz Rubio
Pasante de: Doctor en Ciencias
Presente


El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

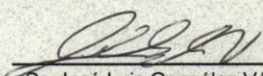
Es propuesto, por los C. Dres. Iván Córdova Guerrero y Marco Antonio Ramos
Ibarra


Quienes serán los responsables de la calidad de trabajo que usted presente,
referido al tema "CARACTERIZACIÓN FITOQUÍMICA DE METABOLITOS
BIOACTIVOS DE TIPO TERPENO Y FLAVONOIDE DE LA RAÍZ DE SALVIA
BRANDEGEI Y APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE ANÁLOGOS FLAVÓNICOS"
el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- HIPÓTESIS
- III.- OBJETIVOS
- IV.- ANTECEDENTES
- V.- METODOLOGÍAS
- VI.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS
- VII.- CONCLUSIONES
- VIII.- BIBLIOGRAFÍA
- IX.- APÉNDICES


Dr. Iván Córdova Guerrero
Director de Tesis


Dr. Marco Antonio Ramos Ibarra
Tutor de Tesis


Dr. José Luis González Vázquez
Sub-Director Secretario


Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director



“ El mejor premio que la vida te da es trabajar duro en lo que valoras. ”

Theodore Roosevelt

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A la Casa Máxima de Estudios, la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) y a la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, por abrirme las puertas hace ya 10 años y permitirme formarme como profesionista e investigadora en sus aulas.

A CONACYT, por la beca otorgada durante el periodo de realización de este proyecto (No. Apoyo 421609, No. Becario 292557).

Al Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana (ITT), así como al Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), por el apoyo brindado para la utilización de equipos e infraestructura.

A los miembros del comité de tesis, la Dra. Rufina Hernández Martínez, Dr. Ignacio Rivero Espejel, Dra. Lilia Angélica Hurtado Ayala y Dr. Víctor García González, por su tiempo, dedicación y consejos, los cuales contribuyeron enormemente a la conclusión de ésta tesis y a mi formación profesional.

Dr. Daniel Chávez Velazco, por su apoyo con la caracterización estructural de las moléculas presentadas en éste documento de tesis.

Al Departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en especial al Dr. Ricardo Salazar Aranda, por su gran apoyo para llevar a cabo la evaluación enzimática dentro de las instalaciones de su laboratorio.

Dr. Marco Antonio Ramos Ibarra, por la confianza depositada en mi y en mi director de tesis.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Luis Enrique Palafox Maestre, director de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, por el apoyo y las facilidades para la conclusión de éste proyecto.

A Dios, por las oportunidades, victorias y derrotas que ha puesto en mi camino, ya que de cada uno he aprendido algo esencial para la vida; gracias por las personas maravillosas que tengo a mi lado, sin las cuales no podría ser quien soy en este momento, ni estar en el lugar donde me encuentro y en el que quiero estar siempre.

A mi familia, mis hermanas Mayte, Jessica y Miriam, y en especial a mis padres Carmen y Rolando, por su infinito apoyo en cada decisión que he tomado, por su confianza y amor eterno.

A mi prometido Rubén Rodríguez Jiménez, por estar a mi lado celebrando cada victoria, pero también por prestarme su hombro para llorar las derrotas, por sus palabras de aliento y su apoyo y amor incondicional.

Muchas personas llegan a nuestras vidas, algunas pasan desapercibidas, pero otras dejan un gran impacto, sin importar el tiempo que hayan estado a nuestro lado, esas personas estaban ahí para cumplir un propósito, para enseñarnos algo; mi más sincero agradecimiento al Dr. Iván Córdova Guerrero, por haber confiando en mi y abrirme las puertas de su laboratorio 8 años atrás; por compartir conmigo sus conocimientos, por ayudarme y guiarme, por ser un maestro y sabio consejero de vida, por su amistad sincera.

Al Laboratorio de Química Medicinal y Productos Naturales, porque dentro de sus paredes he tenido la oportunidad de adquirir las destrezas prácticas necesarias para mi formación profesional, por ser mi hogar desde hace 8 años; a mis compañeros y amigos de laboratorio, Arturo, Rocío, Víctor, Eduardo, Ana, Manuel, Denise, Lluvia, Rosa, Andrea, Isabel, por todos los momentos compartidos, risas, diversión, llanto, estrés, etc., por su paciencia y apoyo, simplemente por ser una segunda familia y estar a mi lado en la realización de esta tesis.

RESUMEN

En el presente documento de tesis se muestra el trabajo relacionado al aislamiento, purificación y caracterización estructural de metabolitos obtenidos de la raíz de *Salvia brandegeei*, así como el potencial antioxidante de los extractos de ésta especie; además, se presenta la síntesis de moléculas de tipo chalcona y flavonoide y su evaluación como antioxidantes e inhibidores enzimáticos.

En la **introducción** se muestran aspectos históricos importantes de las plantas como fuentes medicinales y su evolución a través del tiempo, hasta llegar al contexto actual, en donde la alta demanda de medicamentos por la población ha llevado a los científicos a la búsqueda sistemática de nuevas moléculas bioactivas a partir de fuentes naturales.

El **capítulo 1** describe el proceso para el aislamiento, purificación y elucidación de metabolitos secundarios a partir de la raíz de *Salvia brandegeei*, así como las técnicas experimentales y resultados de la evaluación antioxidante de los extractos vegetales.

El **capítulo 2** muestra la ruta sintética para la generación de una familia de flavonas y su precursor de tipo chalcona, la caracterización espectroscópica y los resultados obtenidos de los ensayos *in vitro* como antioxidantes e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.

Finalmente, en las **conclusiones** se hace una recapitulación de los resultados más importantes obtenidos en los capítulos uno y dos.

ÍNDICE GENERAL

Índice general

Índice de figuras.....	I-II
Índice de tablas.....	III-IV
Índice de gráficas.....	V
Índice de esquemas y diagramas.....	VI
Abreviaturas y acrónimos	VII-IX
Introducción	
Contexto histórico.....	1 - 4
Contexto actual.....	5 - 6
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Capítulo I. Caracterización fitoquímica y evaluación antioxidante de metabolitos de tipo terpeno y flavonoide de la raíz de <i>Salvia brandegeei</i>	
Antecedentes	
Género <i>Salvia</i>	9-11
<i>Salvia brandegeei</i>	11-12
Estudios fitoquímicos del género <i>Salvia</i>	12-24
Metodología estudio fitoquímico.....	25-32
Discusión de resultados.....	33-48
Metodología evaluación antioxidante.....	49-58
Discusión de resultados.....	59-65
Capítulo 2. Síntesis, evaluación antioxidante y de inhibición enzimática de análogos flavónicos	
Antecedentes	
Las chalconas.....	66-69
Flavonoides.....	69-73
Metodología síntesis química.....	74-97
Discusión de resultados	98-122
Metodologías evaluación antioxidante e inhibición de acetilcolinesterasa.....	123-125
Discusión de resultados.....	126-136
Conclusiones	137-138
Bibliografía	139-147
Apéndices	
Técnicas experimentales.....	148-149
Anexos.....	150-201

ÍNDICE DE FIGURAS

Índice de figuras

Figura 1	Escritura cuneiforme de los sumerios.....	1
Figura 2	Pliego del papiro de Ebers escrito por médicos egipcios en el año 1500 a.C.....	2
Figura 3	Página de “De materia Médica” escrito por Dioscorides en el siglo VII (izquierda) e <i>Historia Naturalis</i> , códice de mediados del XII (derecha).....	3
Figura 4	Látex extraído de <i>Papaver somniferum</i> (izquierda) para el aislamiento del fármaco morfina (derecha).....	4
Figura 5	Composición de especies y diversidad floral de Salvias californianas dentro de las sects. <i>Audibertia</i> y <i>Echinosphece</i>	11
Figura 6	<i>Salvia brandegeei</i>	12
Figura 7	Tanshinona IIA, B: Criptotanshinona, C: Tanshinona I, D: Tanshinona IIB, E: Tanshinolactona y F: Dehidrotanshinona.....	13
Figura 8	Parte aérea de <i>Salvia miltiorrhiza</i> (izquierda) y raíz (derecha).....	14
Figura 9	A: Carnosol, B: Ácido carnósico, C: Rosmanol, D: Ácido rosmarínico, E: Genkwanina.....	15
Figura 10	A: ácido przewalskinico, B: przewaquinona C, C: metiltanshinonato.....	17
Figura 11	Metabolitos aislados de <i>Salvia texana</i>	18
Figura 12	Síntesis de 2 α -hidroxisurgiol.....	18
Figura 13	Variación estructural en los 9 esqueletos de diterpenos aislados de la raíz de <i>S. yunnanensis</i>	19
Figura 14	Compuestos aislados por González y col. de <i>S. apiana</i>	21
Figura 15	Compuestos aislados por González y col. de <i>S. mellifera</i>	22
Figura 16	Diterpenos aislados de <i>S. mellifera</i>	22
Figura 17	Estructura química de salvimelliferol aislado de <i>S. mellifera</i>	23
Figura 18	Diterpeno aislado de <i>S. munzii</i>	23
Figura 19	Estructura química de diterpenos aislados de <i>S. munzii</i>	24
Figura 20	Sitio de recolección del material vegetal.....	25
Figura 21	Acoplamiento COSY de M1.....	35
Figura 22	Acoplamiento HMBC de M1.....	36
Figura 23	Acoplamiento HMBC de M1.....	37
Figura 24	Criptotanshinona (M1)	37
Figura 25	Acoplamiento COSY de M2.....	40
Figura 26	Acoplamiento HMBC de M2.....	41
Figura 27	Criptotanshinona (M2)	41
Figura 28	Acoplamiento COSY de M3.....	45
Figura 29	Acoplamiento HMBC de M3.....	46
Figura 30	17-Hidroxicriptotanshinona (M3)	47
Figura 31	Mecanismo antioxidante de la técnica β -caroteno.	49
Figura 32	Mecanismo antioxidante de la técnica DPPH.	51
Figura 33	Mecanismo antioxidante de la técnica ABTS.	53
Figura 34	Mecanismo de la técnica de cuantificación de polifenoles por la técnica de Folin.....	55
Figura 35	Estructura química de los compuestos (A) carnosol, (B) rosmanol y (C) isorosmanol.	64
Figura 36	Isómeros trans (A) y cis (B) de chalcona.....	66
Figura 37	Síntesis de chalconas mediante condensación de Claisen-Schmidt.	67
Figura 38	Modificaciones sintéticas para la obtención de análogos de chalconas.....	68
Figura 39	Esquema sintético de chalconas y flavonas a partir de 2-hidroxiacetofenona.....	69
Figura 40	Mecanismo de la adición oxo-Michael para la síntesis de flavonas.....	70
Figura 41	Síntesis de flavonas a partir de flavanonas empleando DMSO- I_2	71

Figura 42	Síntesis de flavonas a partir de 2-aliloxichalconas.....	72
Figura 43	Esqueletos de flavona y cromona sintetizados en condiciones básicas.....	72
Figura 44	Síntesis de flavonas mediante uso de microondas.....	73
Figura 45	Compuesto 2e y numeración estructural.....	100
Figura 46	Correlaciones observadas en COSY del compuesto 2e.....	100
Figura 47	Correlaciones observadas en HMBC del compuesto 2e.....	101
Figura 48	Compuesto 2a y numeración estructural.....	102
Figura 49	Compuesto 2b y numeración estructural.....	104
Figura 50	Compuesto 2c y numeración estructural.....	105
Figura 51	Compuesto 2d y numeración estructural.....	106
Figura 52	Compuesto 2f (A) y 2g (B) con numeración estructural.....	108
Figura 53	Compuesto 2h con numeración estructural.....	109
Figura 54	Compuesto 2i con numeración estructural.....	110
Figura 55	Compuesto 2i con numeración estructural.....	111
Figura 56	Compuesto 2k con numeración estructural.....	113
Figura 57	Compuesto 3e con numeración estructural.....	114
Figura 58	Compuesto 3f (A) y 3g (B) con numeración estructural.....	116
Figura 59	Compuesto 3a con numeración estructural.....	117
Figura 60	Compuesto 3b con numeración estructural.....	118
Figura 61	Compuesto 3c con numeración estructural.....	119
Figura 62	Compuesto 3d con numeración estructural.....	120
Figura 63	Compuesto 3h (A) y 3i (B) con numeración estructura.....	120
Figura 64	Mecanismo de la técnica de inhibición de la enzima cetilcolinesterasa.....	124
Figura 65	Productos sintéticos evaluados.....	127
Figura 66	Formación del radical fenoxi y estructuras resonantes para la formación de hidroquinona.	128
Figura 67	Estructura química de los analogos 2j-2k y 3j-3k.	131
Figura 68	Mecanismo propuesto para la oxidación de antraceno.....	132
Figura 69	Mecanismo propuesto para la oxidación de furano.....	132
Figura 70	Estructura básica y posición de anillos en esqueletos de tipo (a) chalcona y (b) flavona.	134
Figura 71	Sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa.	135

ÍNDICE DE TABLAS

Índice de Tablas

Tabla 1	Reuniones obtenidas del primer fraccionamiento cromatográfico del extracto crudo.....	27
Tabla 2	Datos de RMN ¹ H del compuesto (M1) realizados en CDCl ₃	34
Tabla 3	Datos de RMN ¹³ C del compuesto (M1) realizados en CDCl ₃	35
Tabla 4	Datos de RMN ¹ H y correlaciones COSY del compuesto (M1) realizados en CDCl ₃	36
Tabla 5	Datos de RMN ¹ H, ¹³ C y correlaciones COSY, HSQC y HMBC del compuesto (M1) realizados en CDCl ₃	38
Tabla 6	Datos de RMN ¹ H del compuesto (M2) realizados en CDCl ₃	39
Tabla 7	Datos de RMN ¹³ C del compuesto (M2) realizados en CDCl ₃	40
Tabla 8	Datos de RMN ¹ H, ¹³ C y correlaciones COSY, HSQC y HMBC del compuesto (M2) realizados en CDCl ₃	42
Tabla 9	Datos de RMN ¹ H del compuesto (M3) realizados en CDCl ₃	44
Tabla 10	Datos de RMN ¹³ C del compuesto (M3) realizados en CDCl ₃	45
Tabla 11	Datos de RMN ¹ H, ¹³ C y correlaciones COSY, HSQC y HMBC del compuesto (M3) realizados en CDCl ₃	48
Tabla 12	Pruebas colorimétricas realizadas en los extractos de <i>Salvia brandegeei</i>	58
Tabla 13	Actividad antioxidante de extractos de la raíz de <i>Salvia brandegeei</i>	59
Tabla 14	Actividad antioxidante de reuniones de la raíz de <i>Salvia brandegeei</i>	63
Tabla 15	Resultados del tamiz fitoquímico.....	65
Tabla 16	Porcentajes de rendimiento de las moléculas sintetizadas.....	99
Tabla 17	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C , COSY y HMBC en CDCl ₃ para el compuesto 2e.	101
Tabla 18	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2a.....	103
Tabla 19	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2b.....	104
Tabla 20	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2c.	105
Tabla 21	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2d.	107
Tabla 22	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para los compuestos 2f y 2g.....	108
Tabla 23	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2h.	109
Tabla 24	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2i.	110
Tabla 25	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2j.	112
Tabla 26	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 2k.	113
Tabla 27	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 3e.	115
Tabla 28	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 3f y 3g.	116
Tabla 29	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 3a.	117
Tabla 30	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 3b.	118

Tabla 31	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 3c.	119
Tabla 32	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para los compuestos 3h y 3i.....	121
Tabla 33	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 3j.	122
Tabla 34	Datos de RMN ¹ H y RMN ¹³ C en CDCl ₃ para el compuesto 3k.	122
Tabla 35	Actividad Antioxidante de los compuestos sintetizados 2a-2k y 3a-3k.....	128
Tabla 36	Actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa de los compuestos sintetizados 2a-2k y 3a-3k.	133

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Índice de gráficas

Gráfica 1	Actividad antioxidante por la técnica de β -Caroteno de extractos de la raíz de <i>Salvia brandegeei</i>	60
Gráfica 2	Actividad antioxidante por la técnica de DPPH de extractos de la raíz de <i>Salvia brandegeei</i>	61
Gráfica 3	Cuantificación de polifenoles totales en los extractos de la raíz de <i>Salvia brandegeei</i>	62
Gráfica 4	Actividad antioxidante por la técnica de β -Caroteno de los compuestos sintetizados 2a-2k y 3a-3k.	130

ÍNDICE DE ESQUEMAS Y DIAGRAMAS

Índice de esquemas y diagramas

Esquema 1	Patrón de fragmentación para la formación de pico base en M1	33
Esquema 2	Patrón de fragmentación para la formación de pico base en M3	43
Esquema 3	Ruta sintética general para la síntesis de los análogos de tipo chalcona y flavona.....	74
Esquema 4	Ruta sintética general para la síntesis de los análogos de tipo flavona.....	86
Esquema 5	Ruta sintética general para la síntesis de los análogos de tipo chalcona y flavona.....	98
Diagrama 1	Proceso de partición del extracto crudo.....	26
Diagrama 2	Fraccionamiento cromatográfico para el aislamiento de los metabolitos Tanshinona IIA y Criptotanshinona.....	28
Diagrama 3	Fraccionamiento cromatográfico para el aislamiento del metabolito 17-hidroxicriptotanshinona.....	29
Diagrama 4	Extractos y reuniones generados de la raíz de <i>Salvia brandegeei</i>	62

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

a.C.	Antes de Cristo
AcOEt	Acetato de etilo
ABTS	Ácido 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6- sulfónico
ATCh	Acetilcolina
ATCI	Yoduro de acetilcolina
C	Columna
C (en RMN)	Carbono
°C	Grados Celsius
CE₅₀	Concentración efectiva media
CI₅₀	Concentración inhibitoria media
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CG/EM	Cromatografía de gases/Espectrometría de masas
cm	Centímetros
col.	Colaboradores
COSY	Correlation Spectroscopy
δ	Desplazamiento
d	Doblete
dd	Doble de dobles
DCM	Diclorometano
DDQ	Diclorodicianobenzoquinona
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetilsufóxido
DPPH	Difenil picril hidrazilo
DTNB	ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico
Eq	Equivalente químico
EtOH	Etanol
E.U.A	Estados Unidos de América
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramos
H (en RMN)	Protón
Hz	Hertz
HCl	Ácido clorhídrico
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC-MS	Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a Espectrometría de masas (por sus siglas en inglés)
H₂O	Agua
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramos
L.	Leonia
M1	Metabolito 1
M2	Metabolito 2

M3	Metabolito 3
M+	Ión molecular
m (en RMN)	Multiplete
m	Meta
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
mg EAG/100 g	miligramos equivalentes de Ácido Gálico por cada 100 gramos de extracto seco
mmol	Milimol
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
µL	Microlitro
µM	Micromolar
µm	Micrometros
m/z	Masa/carga
N	Norte
nm	nanómetros
NAOH	Hidróxido de sodio
O	Oeste
o	Orto
OMS	Organización Mundial de la Salud
p	Para
PN	Productos naturales
ppm	Partes por millón
Prep	Preparativa
q	Cuarteto
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RSB-EC	Raíz <i>Salvia brandegeei</i> extracto crudo
RSB-EH	Raíz <i>Salvia brandegeei</i> extracto hexano
RSB-ED	Raíz <i>Salvia brandegeei</i> extracto diclorometano
RSB-EB	Raíz <i>Salvia brandegeei</i> extracto butanol
RSB-EA	Raíz <i>Salvia brandegeei</i> extracto acuoso
ROS	Especies reactivas del oxígeno
s (en RMN)	Singlete
S.	Salvia
t	Triplete
TLC	Cromatografía de Capa Fina (del inglés, Thin Layer Chromatography)
TMS	Tetrametilsilano
U/mL	Unidad enzimática por mililitro

°	Grados
“	Minutos
’	Segundos
β	Beta
%	Porcentaje

INTRODUCCIÓN

La curación o el alivio de las enfermedades en el hombre mediante las plantas medicinales, ha sido a través de la historia la principal herramienta terapéutica a su alcance, si bien estos efectos curativos en las plantas eran atribuidos a la intervención de los dioses, hoy en día la ciencia ha permitido el descubrimiento y desarrollo de fármacos a partir de compuestos aislados de fuentes vegetales. Las plantas medicinales son un importante patrimonio de la humanidad, ya que además de ser un recurso renovable y no contaminante, son asequibles incluso a la población de los países más pobres.

Contexto histórico

Como una breve reseña histórica, existen evidencias arqueológicas del uso de ciertas plantas medicinales como el yezgo (*Sambucus ebuus* L.), fumaria (*Fumaria officinalis*), verbena (*Verbena officinalis*), la saponaria (*Saponaria officinalis*) o el trébol de agua (*Menyanthes trifoliata* L.) en la era neolítica. Tanto la recogida de las plantas como su aplicación terapéutica estaban regidas por rituales mágicos, y no es hasta la época de los egipcios cuando se empieza a hablar de una fitoterapia con base racional. [1] El término fitoterapia deriva del griego "Phuton", planta, y de "Therapeia", tratamiento, e incluye también otras terapias especiales como la aromaterapia (con aceites esenciales) y la gemoterapia (con yemas de tejidos vegetales). [2]

El primer texto escrito conocido sobre terapia mediante la aplicación de plantas está en unas tabletas de arcilla grabada en escritura cuneiforme, de la época de los sumerios, datadas aproximadamente en el año 3000 a.C., donde se citan las propiedades calmantes de la adormidera (*Papaver somniferum*).



Figura 1. Escritura cuneiforme de los sumerios

Con la cultura egipcia se inicia la fitoterapia más "racional" que conlleva una sistematización de los diferentes remedios vegetales. El papiro de Ebers (1500 a.C.) y el de Edwin Smith (1600 a.C.), son quizás los más conocidos que hacen referencia al uso de las plantas medicinales. El más antiguo conocido es el papiro Kahun (1900 a.C.) y relata remedios en relación con las enfermedades femeninas y como asistir un parto.

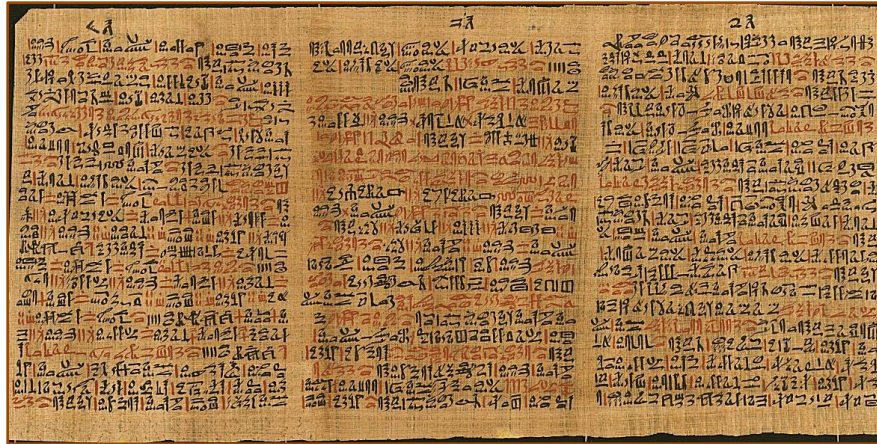


Figura 2. Pliego del papiro de Ebers escrito por médicos egipcios en el año 1500 a.C.

Se considera que el griego Cratevas (o Krateus) fue la primera persona en escribir un herbario ilustrado de plantas medicinales, influenciando el trabajo de otros médicos en la historia. El médico griego Hipócrates en el siglo IV a.C., redactó gran número de escritos, que comprenden 72 libros y 59 tratados que integran la Colección Hipocrática o *Corpus Hippocraticum*, en donde se atribuye el desarrollo de los medicamentos a la "observación, molienda, mezcla, cocción, etc., combinando los remedios débiles para adaptarlos a la constitución y fuerza del individuo", mencionando más de 257 plantas utilizadas aun en su mayoría hoy en día. Por otro lado, Dioscórides, médico griego de las legiones romanas de Nerón, es el autor del primer libro completo referente a plantas medicinales en el que se hace una recopilación de más de 600 especies vegetales, animales y minerales. Los trabajos de Dioscórides supusieron la base teórica de la farmacología europea hasta bien entrado el siglo XVII. Contemporáneo a Dioscórides, el procurador imperial romano Plinio,

escribió su obra titulada *Naturalis Historia*, 37 volúmenes dedicados al estudio de las plantas, siendo ésta la recopilación de plantas más exhaustiva que nos queda de esta época de la antigüedad.

La llegada de la imprenta en la época del renacimiento, marca el inicio en el desarrollo de textos de Fitoterapia, muchos de ellos compilaciones exhaustivas de manuscritos más antiguos; en ésta época también se produce un desarrollo importante del estudio y tratamiento con plantas medicinales, por ejemplo, Hyeronimus Brunschwig (1450-1512) se dedicó especialmente a la preparación de formulaciones empíricas a base de plantas, fue uno de los primeros en explicar la destilación de los líquidos y hace una primera aproximación a la fitoquímica y a los aceites esenciales.



(a)

(b)

Figura 3. Página de “De materia Médica” escrito por Dioscorides en el siglo VII (izquierda) e *Historia Naturalis*, códice de mediados del XII (derecha).

Muchos autores contribuyeron al inicio de la botánica sistemática, intrínsecamente ligada a la sistematización de todas las especies de seres vivos. Karl von Linneus (1707-1778) fue autor de una nueva y clara clasificación de todos los seres vivos conocidos e introductor de una nomenclatura binaria que constituyó la base de toda nomenclatura botánica durante dos siglos. [3]

Sin duda alguna los tiempos van cambiando y el hombre debía adaptarse a ello, la sociedad evolucionó y el conocimiento adquirido también, llevando a la mejora de todos los elementos que involucra la salud, como las medicinas que utilizaban; se dió un gran salto al comenzar con la utilización de formas farmacéuticas más elaboradas de las medicinas vegetales que se consumían. Al llegar al siglo XIX, no solamente se consumía el extracto de una planta, sino que, la curiosidad llevó al hombre a realizar las primeras extracciones de sustancias puras provenientes de plantas, por mencionar un ejemplo importante, el aislamiento de la morfina por el Alemán Freidrich Wilhelm Adam Sertürner a partir de la resina secretada por *Papaver Somniferum*, la amapola del opio; éste descubrimiento marcaría al mundo ya que por primera vez se logro aislar una sustancia pura de su fuente natural, lo que supuso el nacimiento de la química de los alcaloides (poco después se descubrieron la quinina, la cafeína, la nicotina, y así hasta llegar a los miles de alcaloides conocidos en la actualidad) y, dadas sus propiedades analgésicas, supuso un gran estímulo para el nacimiento de la industria farmacéutica moderna, permitiendo el diseño a conciencia y el uso particular de moléculas para tratar algún padecimiento.

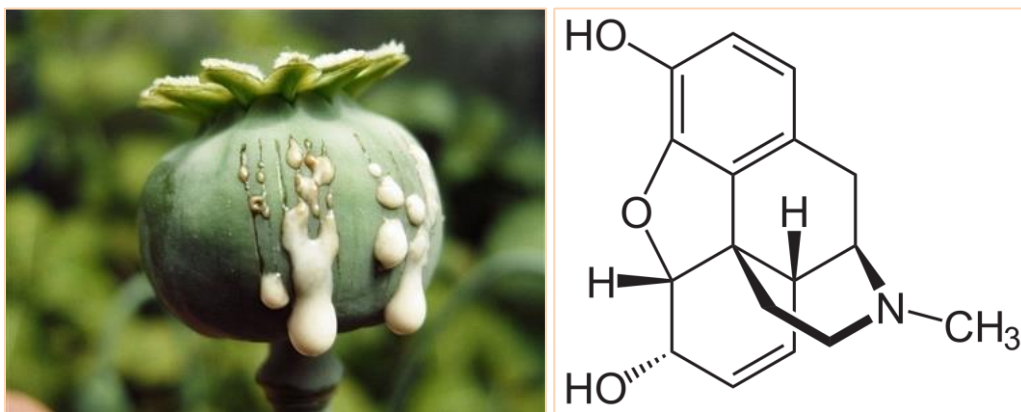


Figura 4. Látex extraído de *Papaver somniferum* (izquierda) para el aislamiento del fármaco morfina (derecha)

Contexto actual

De acuerdo con estadísticas de la OMS (Organización Mundial de la Salud), las plantas son utilizadas por 80% de la población mundial para satisfacer o complementar sus necesidades médicas y la demanda va en aumento. La industria de los PN tiene un alto valor económico, en 2005 las ventas de medicinas tradicionales en China ascendieron a \$14 mil millones de dólares, mientras que en el 2007 Brasil generó ingresos de \$160 millones de dólares por concepto de terapias tradicionales, y en 2008 los estadounidenses pagaron \$14.800 millones para adquirir productos naturales, todo esto como parte de un mercado mundial avaluado en más de \$ 60 mil millones de dólares [4]. Sin lugar a dudas el sector de la medicina herbolaria desempeña actualmente un papel importante en el desarrollo económico de muchos países [5].

El éxito de las plantas como una fuente para el aislamiento de principios activos para su aplicación directa o como modelos en la síntesis y semisíntesis de nuevas moléculas bioactivas mejoradas (con mayor actividad y/o menor toxicidad), ha llevado a que en la actualidad casi el 25% de los fármacos que se prescriben contienen uno o más principios activos derivados de alguna planta [6].

Los productos naturales (PN) y sus derivados representan más del 30% de las nuevas moléculas pequeñas aprobadas en los últimos 30 años como fármacos, ya que al ser el resultado de años de evolución, poseen estructuras químicas privilegiadas y optimizadas, con un gran número de farmacóforos que pueden interactuar con proteínas, por ello, los PN constituyen una de las quimiotecas de compuestos químicos de mayor diversidad estructural y bioactividad de las que se conocen en la actualidad, más que las sintéticas [7].

La creciente resistencia a los medicamentos de primera línea para el tratamiento de enfermedades, ha vuelto ineficaces a varios antibióticos y muchos otros fármacos, por lo

que científicos y laboratorios farmacéuticos están en la búsqueda urgente de nuevas fuentes de fármacos, volteando sus ojos cada vez más a la medicina tradicional.

Una gran parte de las moléculas bioactivas aisladas de una fuente natural, son obtenidas en bajas concentraciones, debido a esto, la síntesis de productos naturales es fundamental para el escalamiento de estos compuestos, sin embargo, las moléculas de origen natural no sólo poseen una importancia farmacéutica per se, sino que van mas allá, siendo precursores en la elaboración de fármacos semisintéticos, gracias a ésto el ser humano ha podido disponer en cantidades prácticamente ilimitadas de principios activos con actividad farmacológica semejantes a los encontrados de manera natural en el reino vegetal; hoy en día la síntesis orgánica, de la mano con la química médica, representan la principal herramienta para llevar a cabo ésta tarea.

La química medicinal se define como una ciencia que combina a otras ciencias básicas (química) y aplicadas (medicina); abarca diversos aspectos como la invención, descubrimiento, diseño, desarrollo, identificación y preparación de compuestos con actividad biológica, el estudio de su mecanismo de acción, y la interpretación de este mecanismo a nivel molecular para poder determinar una relación estructura-actividad (SAR) de la molécula. [8]

En México, alrededor de 4000 especies de plantas con flores (aproximadamente 15% de la flora total) tienen atributos medicinales, sin embargo, se estima que la validación química, farmacológica y biomédica de los principios activos que contienen se ha llevado a cabo sólo en 5% de estas especies, es por eso que la investigación fitoquímica y los estudios sobre la biosíntesis y la estructura molecular de los fármacos naturales, representa un recurso viable en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos aplicables en la resolución de problemáticas nacionales de salud o que permitan sintetizar compuestos análogos con una mayor actividad biológica y potencial terapéutica.

HIPÓTESIS

La gran riqueza y diversidad fitoquímica, aunada a la abundancia de especies del género *Salvia* en nuestro país, ha alentado la búsqueda de moléculas biológicamente activas en especies de *Salvias* mexicanas, sin embargo, son pocos los reportes existentes sobre la identificación química de metabolitos de la familia de las tanshinonas y flavonoides en plantas del género *Salvia* nativas y/o endémicas del estado de Baja California, en base a lo anterior descrito, la hipótesis propuesta para este trabajo es:

Los extractos de la raíz de *Salvia brandegeei* y los análogos sintéticos de tipo chalcona y flavonoide, presentan un perfil bioactivo antioxidante e inhibitorio de acetilcolinesterasa

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Caracterizar estructuralmente los metabolitos aislados de los extractos de la raíz de *Salvia brandegeei* y evaluar biológicamente los análogos sintéticos de tipo chalcona y flavonoide.

Para el desarrollo de esta tesis doctoral se han propuesto los siguientes objetivos específicos:

1. Recolectar y autenticar taxonómicamente la raíz de *Salvia brandegeei*.
2. Obtener extractos de diferente polaridad mediante métodos de maceración y partición.
3. Aislar y caracterizar metabolitos secundarios de tipo tanshinona presentes en algunos de los extractos obtenidos.
4. Llevar a cabo la síntesis química de análogos de productos naturales de tipo flavonoide mediante la ciclación oxidativa de 2-hidroxicalconas.
5. Evaluación antioxidante de los extractos y metabolitos secundarios aislados de la raíz de *Salvia brandegeei*, así como de los productos e intermedios obtenidos.
6. Evaluar la actividad como inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa de los productos e intermedios obtenidos.

CAPÍTULO 1

**Caracterización fitoquímica y evaluación antioxidante de
metabolitos de tipo terpeno y flavonoide de la raíz de
*Salvia brandegeei***

ANTECEDENTES

Género *Salvia*

Lamiaceae es una familia que comprende 220 géneros y 4000 especies distribuidas en la mayor parte del mundo como plantas anuales y perennes. *Salvia*, uno de los géneros más grandes de esta familia (*Lamiaceae*), está conformada por más de 1000 especies clasificadas en cinco subgéneros: *Sclarea*, *Audibertia*, *Jungia*, *Leonia* y *Salvia*. [9]

El nombre *Salvia* se deriva del latín "salvare" que significa "sanar o estar a sano y salvo", esto se resume en la creencia folklórica de sus propiedades terapéuticas "mágicas" para muchos tipos de dolencias y su popularidad en la medicina tradicional [10]. El género *Salvia* se distribuye ampliamente en diversas regiones del mundo, incluidas las zonas templadas y cálidas del planeta como el Mediterráneo, Asia Central, las Islas del Pacífico, África tropical y América. [11-12]

El género *Salvia* tiene una distribución subcosmopolita ya que se encuentra ausente en gran parte del norte y la mayoría de las zonas tropicales bajas del mundo, como la cuenca del Amazonas, África central y occidental. México es uno de los países con mayor cantidad de *Salvias* en el mundo, Turquía con alrededor de 90 especies que crecen naturalmente y la mitad de las cuales son endémicas [13], en Irán se encuentran 60 de las cuales 17 son endémicas [14] y en África, el mayor número de especies (alrededor de 30) se encuentra en el noroeste y en el sur [15].

México es considerado como una de las áreas con mayor diversidad del género en el mundo, con aproximadamente 300 especies, de las cuales un porcentaje importante (85-88%) son endémicas [16]. Villaseñor (2004) [17] indica que *Salvia* es el segundo género más diverso en la República Mexicana con 292 especies, superado únicamente por *Mammillaria* (Cactaceae) que tiene 306.

La mayor diversidad de especies del género *Salvia* se presenta en las zonas montañosas de México, principalmente en las del centro-sur del país. En consecuencia, los bosques templados y en particular los de coníferas y encinares, son los tipos de vegetación que

albergan la mayor proporción de especies de *Salvia* [18]. No obstante, también se encuentran en los bosques tropicales caducifolios y subcaducifolios, zonas áridas y desérticas [19].

Baja California es una de las 5 regiones del mundo que presenta inviernos fríos y húmedos mientras que los veranos son secos y calientes, estas condiciones climatológicas son correspondientes a un clima Mediterráneo. Predomina una vegetación de tipo chaparral, favoreciendo en gran parte a la dominancia del género *Salvia* L.

De las 1000 especies de Salvias conocidas, 19 son consideradas nativas y/o endémicas del oeste de América del Norte, eso incluye las del estado de Baja California. Estas salvias pertenecen a sect. *Audibertia* (alrededor de 15 especies) y sect. *Echinosphace* (cuatro especies, Figura 8). Aunque las distribuciones de las sects. de salvias *Audibertia* y *Echinosphace* están claramente centradas en la provincia florística de California, las especies van desde Baja California y los desiertos adyacentes que rodean el norte de esta zona florística hasta Washington, y desde el Océano Pacífico hacia el este y el centro de Utah. Estas salvias se encuentran principalmente en dos formaciones de arbustos: la formación *Larrea-Franseria* del desierto de Colorado y la formación de *Artemisia californica-Salvia* relacionada a la planicie costera. Doce especies de *Salvia* son elementos importantes o dominantes en una o ambas de las formaciones anteriores, mientras que las siete restantes están más ampliamente distribuidas o asociadas con otras formaciones [20].



Figura 5. Composición de especies y diversidad floral de *Salvias* californianas dentro de las sects. *Audibertia* y *Echinospheace*.

Salvia brandegeei

Salvia brandegeei es un arbusto herbáceo de hoja perenne; durante muchos años se pensó que era nativa solo de la isla de Santa Rosa (una de las Islas del Canal de California), sin embargo en las décadas de 1960 y 1970, se encontraron seis colonias en Baja

California México. Lleva el nombre de Kate Brandegeee, una botánica de campo pionera en las regiones de California y Baja California. Tiene hojas festoneadas de color verde oscuro, de aproximadamente 3-4 pulgadas de largo y 0.5 pulgadas de ancho. Las flores de color azul pálido o lavanda miden aproximadamente 0.5 pulgadas de largo, en espirales bien espaciadas. El cáliz de color violeta gris, combinado con los labios abiertos de flores, lo convierten en una flor muy vistosa [21].



Figura 6. *Salvia brandegeei*

Estudios fitoquímicos del género salvia

De las 1000 especies de Salvias conocidas, solo 134 han sido estudiadas a mayor profundidad, un ejemplo de esto es la raíz seca de *S. miltiorrhiza* (Danshen o Tanshen), una de las hierbas de la medicina tradicional mas populares en países asiáticos, esta raíz ha sido utilizada ampliamente para el tratamiento de enfermedades coronarias, angina de pecho, infarto al miocardio, enfermedades cerebrovasculares y varios tipos de hepatitis, falla renal crónica y dismenorrea; son más de 700 las empresas farmacéuticas que producen alguna preparación a base de Danshen en China, mientras que en Estados

Unidos y Europa han sido usados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, de hecho Fufang Danshen se ha convertido en la primera medicina herbal china aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para estudios clínicos en EUA [22].

La composición química de Danshen ha sido estudiada extensamente durante los últimos 50 años; el extracto alcohólico es particularmente rico en diterpenos de tipo abietano y diterpenoquinonas. Tanshinona IIA es uno de los mayores componentes activos de esta medicina tradicional china, ha demostrado ser efectiva contra calcificaciones ateroscleróticas, dilatación de las arterias coronarias e incremento del flujo coronario [23], antiinflamatorio [24], citotóxico [25]. Hasta la fecha, han sido identificado más de 40 tanshinonas o compuestos estructuralmente relacionados a partir de las raíces de *S. miltiorrhiza*: criptotanshinona, tanshinona I, tanshinona IIB, dehidrotanshinona I, tanshinolactona, solo por mencionar las mas conocidas [26].

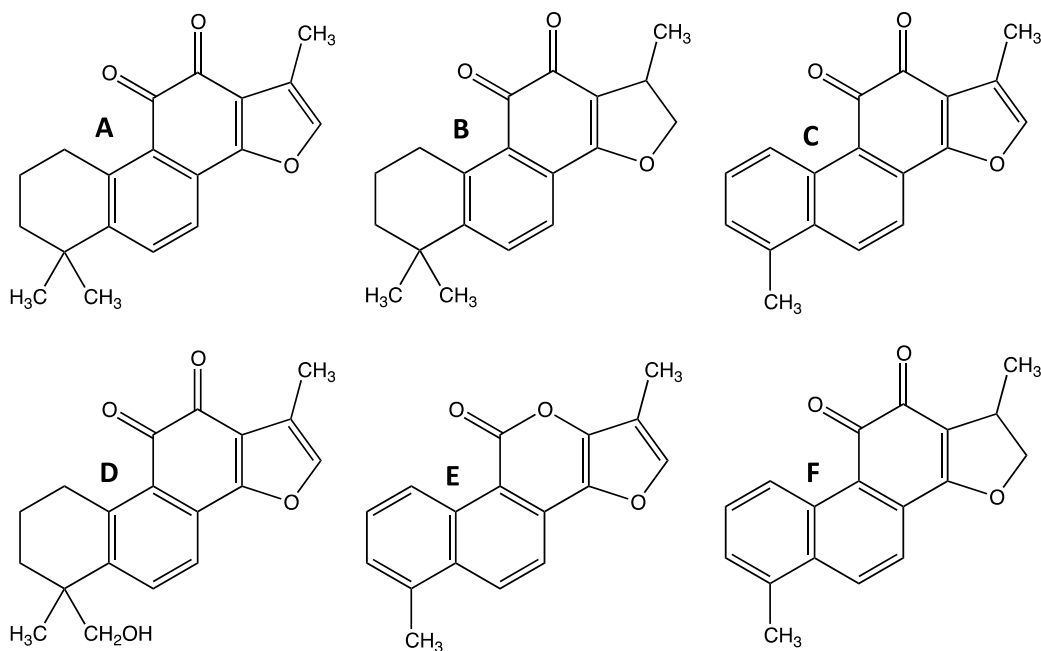


Figura 7. A: Tanshinona IIA, B: Criptotanshinona, C: Tanshinona I, D: Tanshinona IIB, E: Tanshinolactona y F: Dehidrotanshinona



Figura 8. Parte aérea de *Salvia miltiorrhiza* (izquierda) y raíz (derecha)

S. officinalis es una de las especies más distribuidas a través del globo y desde tiempos antiguos ha sido utilizada en el tratamiento de varios padecimientos como: tuberculosis, psoriasis y eczemas seborreicos, es también utilizada como antimicrobiana y antifúngico [27]. La composición química de esta planta ha sido estudiada, reportando: aceite esencial (0,8-2,5%), taninos condensados (3-7%, salviatanino), ácidos fenólicos (rosmarínico, cafeico, clorogénico, ferúlico, etc.), flavonoides (1-3%, luteolina, apigenina, genkwanina, hispidulina, cirsimaritina, 5,6,7-4'-tetrametoxiflavona [5-O-metilsalvigenina], nepetina, cirsilinol y sus heterósidos), α -D-glucósidos de timol, mentol y tuyol, diterpenos (carnosol, ácido carnósico y rosmanol), triterpenos (α -amirina y β -amirina, betulina y ácidos ursólico y oleanólico y sus derivados hidroxilados), fitosteroles (β -sitosterol, estigmasterol) [28].

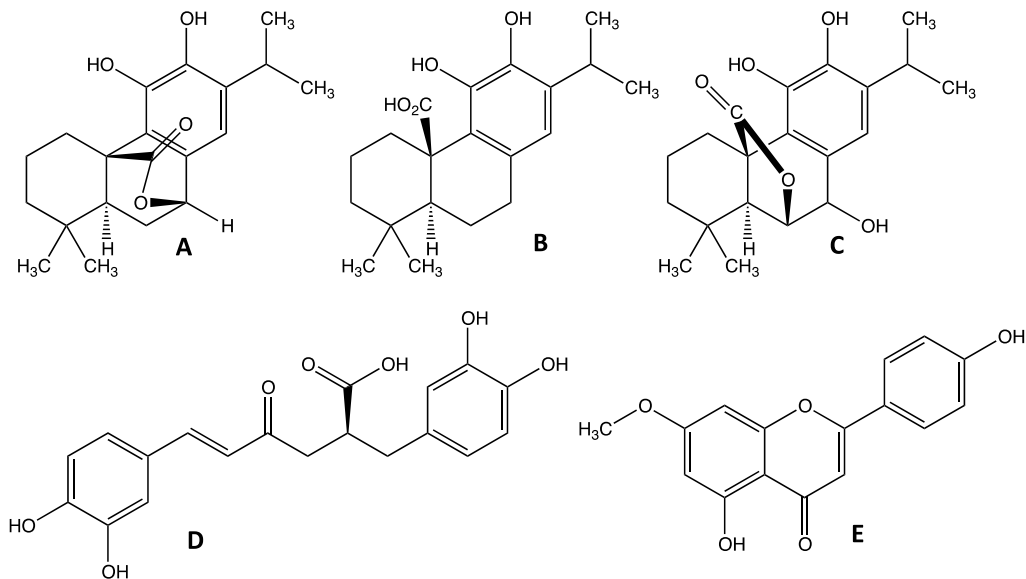
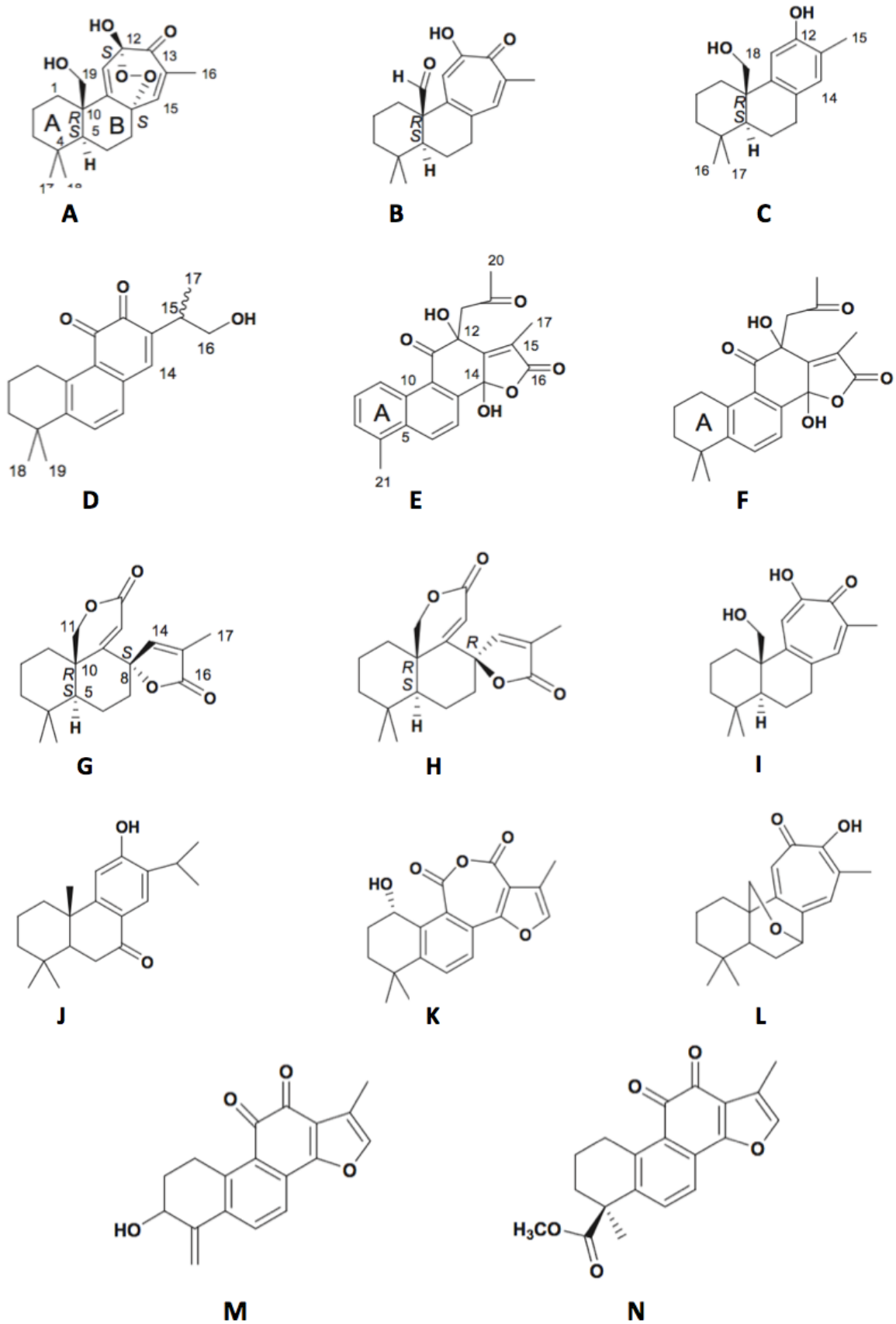


Figura 9. A: Carnosol, B: Ácido carnósico, C: Rosmanol, D: Ácido rosmarínico, E: Genkwanina

Salvia grandifolia, endémica de China; ha sido utilizada como sustituto de Dan-Shen en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante muchos años, fue hasta el año 2004 cuando Kang y col. reportaron el aislamiento de 8 diterpenoides ya conocidos: castanolida (G), *epi*-castanolida (H), isograndifoliol (I), sugiol (J), castanol A (K), miltipolona (L), hidroximetilenetanshinquinona (M) y metiltanshinonato (N); y 6 nuevos nombrados: grandifolia A-F [29].



En 2017, un grupo de investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Polonia, realizó la determinación de compuestos polifenólicos y diterpenoides en extractos de raíz de *S. miltiorrhiza* y *S. przewalskii*; esta última es utilizada para el tratamiento de falla renal crónica cirrosis hepática y enfermedades coronarias. La cuantificación fue realizada mediante HPLC-MS, los resultados obtenidos arrojaron un total de 39 metabolitos secundarios identificados en una proporción 60/40 polifenoles respecto a diterpenoides para *S. przewalskii* mientras que para *S.miltiorrhiza* una alta predominancia de compuestos polifenólicos, 80/20 respecto a los diterpenoides. Tetramero de ácido caféico y ácido litospermico B fueron los polifenoles predominantes en *S.miltiorrhiza*, ácido salvianolico en *S. przewalskii*; criptotanshinona y 1,2-dihidrotanshinona I los diterpenoides mas abundantes en *S.miltiorrhiza* y *S. przewalskii* respectivamente. 23 metabolitos fueron identificados en ambas especies y solo 7 compuestos fueron específicos para *S. przewalskii*: ácido przewalskinico, przewaquinonato A, przewaquinona C, metiltanshinonato [30].

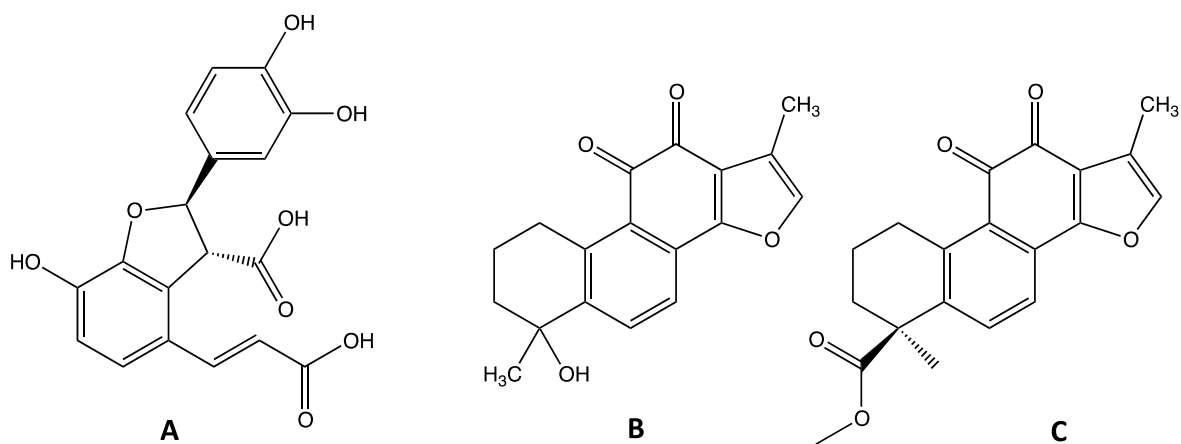


Figura 10. A: ácido przewalskinico, B: przewaquinona C, C: metiltanshinonato

González Antonio y colaboradores en el año 1989 reportaron los resultados de su investigación con la raíz de *Salvia texana*, planta nativa del estado de Texas E.U.A, Nuevo México y el norte de México; sus estudios fitoquímicos llevaron al aislamiento de 3 nuevos

diterpenos (**A-C**) y el ya conocido 2α -hidroxisurgiol (**D**) a partir del extracto metanólico de las raíces de esta salvia [31].

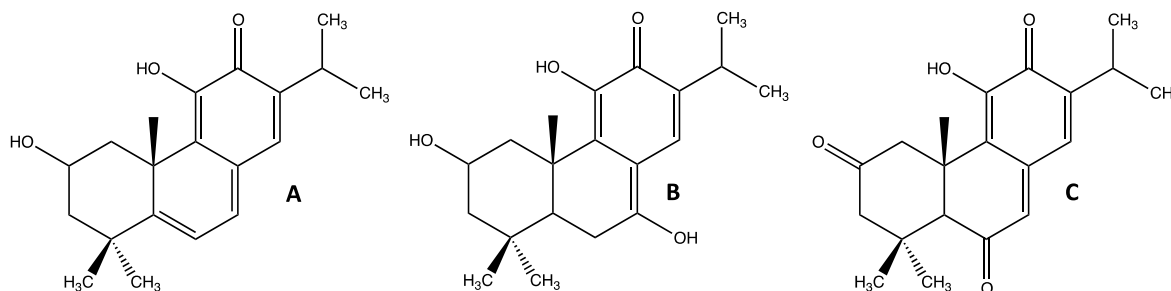


Figura 11. Metabolitos aislados de *Salvia texana*

El compuesto **A**, correspondiente a la estructura $2\alpha,11$ -dihidroxi-5,7,9(11),13-abietatetraen-12-ona fue identificado mediante la comparación de su espectro de UV con el del diterpeno ya conocido “fuerstiona”, esto estableció la presencia del mismo cromóforo en ambas moléculas, así también las resonancia magnética nuclear.

2α -hidroxisurgiol (**D**) fue obtenido de fracciones mas polares; los mismos autores anteriormente han reportado al síntesis química del compuesto **D** a partir de la oxidación con DDQ en dioxano y medio anhidro del producto natural salviol (**E**) [31].

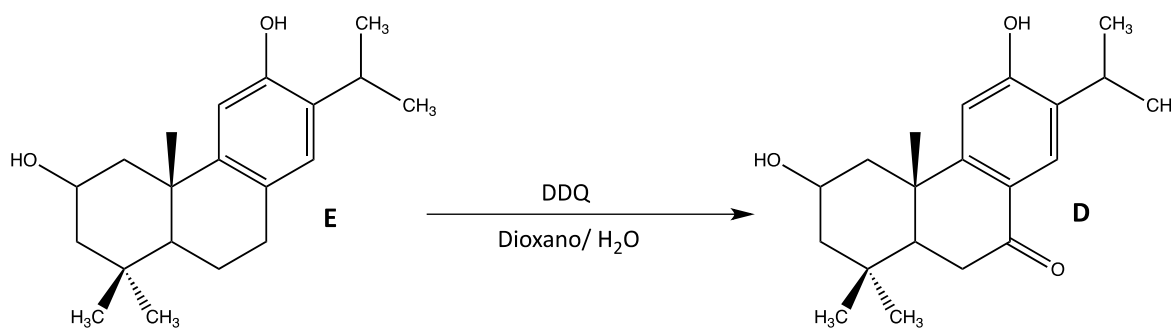


Figura 12. Síntesis de 2α -hidroxisurgiol

Salvia yunnanensis es una especie distribuida en las provincias de Yunnan y Guizhou en China; sus raíces han sido utilizadas también como alternativa a Danshen en la medicina tradicional china. Muchos diterpenoides han sido aislados de esta planta, especialmente

una serie de diterpeno alcaloide de tipo abietano. Gracias al trabajo de investigación realizado por el Dr. Chun-Yan Wu y su equipo de colaboradores en la búsqueda de diterpenoides de salvias, se han logrado aislar 6 nuevos abietanos nombrados Salyunnanin A-F y 40 análogos a estos ya conocidos previamente. De las 46 moléculas aisladas, es notable la presencia de 9 sistemas de anillos diferentes, esto solo es indicativo de amplia variedad estructural presente en los metabolitos secundarios de estas plantas.

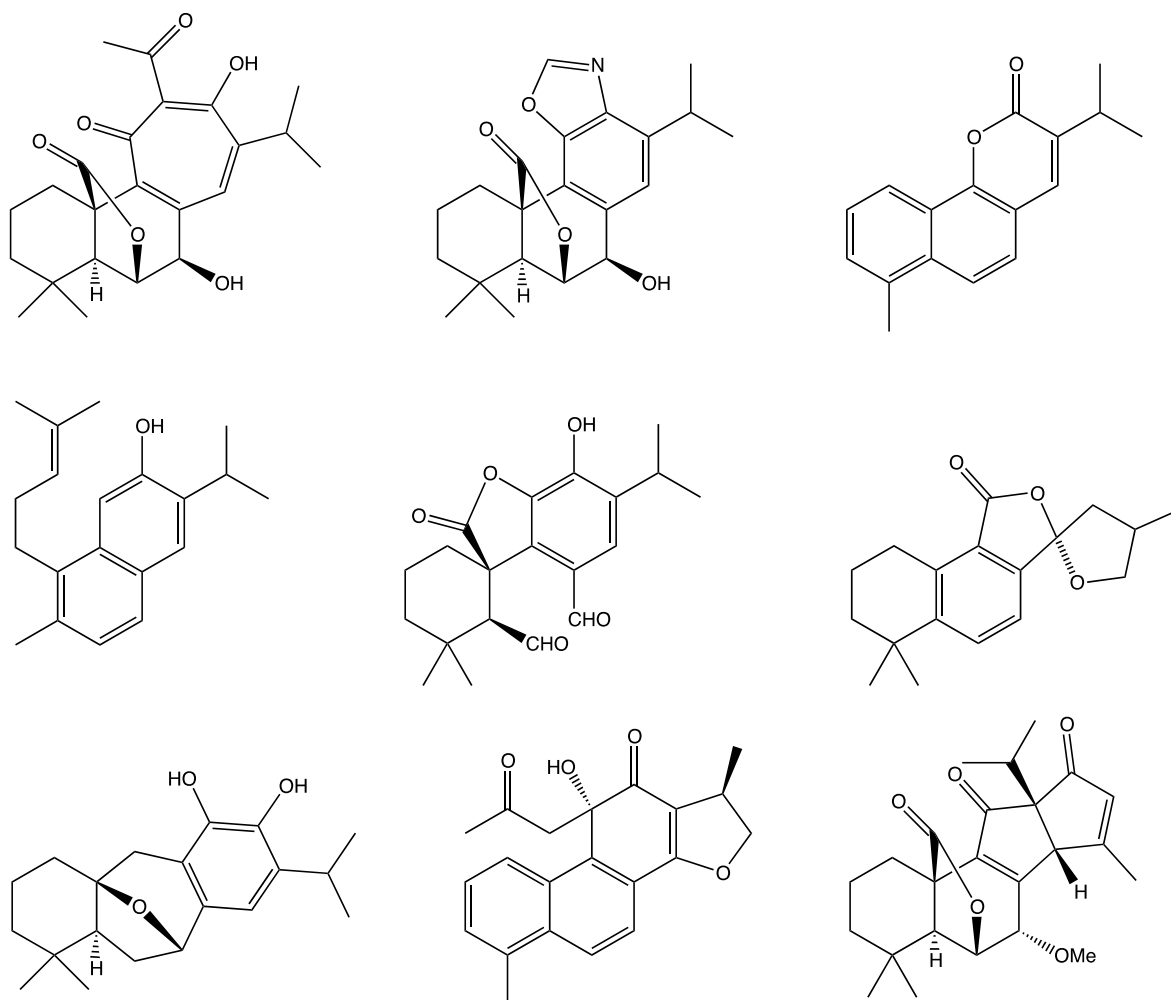


Figura 13. Variación estructural en los 9 esqueletos de diterpenos aislados de la raíz de *S. yunnanensis*

Entre los metabolitos aislados se encuentran: trijuganona B, danshenspirocetalactona, epi-danshenspirocetalactona, 5,6-dehidrosurgioliol, ferruginol, 6,12-dihidroziabieta-

5,8,11,13-tetraen-7-ona, saliunnanin D, saliunnanin E, danshenol, tanshinona IIA, 6 α -hidroxisurgiol, dihidroneotanshinolactona, castanol C, brussonol, rosmadial, criptoacetalida, danshenol A, danshenol C, criptotanshinona, tanshinona I, dihidrotanshinona I, isotanshinona II, metilinetanshinquinona, salvidorol, entre otros.

40 de los metabolitos aislados fueron evaluados como agentes citotóxicos frente a líneas celulares humanas: HeLa, NCI-H460, PC3, KB-3-1, MCF-7, and K562, siendo saliunnanin D, saliunnanin E, danshenol A, tanshinone IIA, 6 α -hydroxysurgiol, dihidroneotanshinolactone y castanol C altamente citotóxicos a concentraciones entre 11 - 0.7 μ M [32].

Estudios fitoquímicos en Salvias de Baja California

Es poca la investigación fitoquímica llevada a cabo en salvias de la región de Baja California, gran parte de esta información (o toda) ha sido reportada por el grupo de investigación a cargo de Dr. Antonio González en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”; han trabajado con el aislamiento de metabolitos bioactivos a partir de extractos de raíz y parte aérea de *Salvia apiana*, *S. mellifera* y *S. munzii*, dichas especies endémicas de Baja California y California EUA.

Salvia apiana, coloquialmente conocida como “salvia blanca” es un arbusto de hojas grisáceas aterciopeladas que se encuentran en las cordilleras costeras y los valles del sur de California. Las tribus indígenas de la región han tomado por largos años infusión de las hojas de esta planta como diurético y diaforético. Estudios sobre la composición química de la parte aérea de *S. apiana* han llevado al aislamiento de triterpenos como: α -amirina, ácido oleanólico, ácido ursólico y ácido 16-hidroxycarnosico, la composición química del aceite esencial de esta salvia también ha sido caracterizado [33].

En el año 1992 González y colaboradores [33] reportaron el aislamiento de 6 nuevos diterpenos y diterpenoquinonas a partir del extracto acetónico de la raíz de *S. apiana* así como 5 compuestos ya conocidos: 6,7-dihidroferruginol (**A**), 6,7-didehidrosemperivrol (**B**), 16-hidroxi-6,7-didehidroferruginol (**C**), 11,12,16-trihidroxi-20(10 \rightarrow 5)abeo-abieta-

1(10),6,8,11,13-pentaeno (**D**), 16- hidroxioleanona (**E**) y 6-deoxo-5,6-didehidrolanugon Q (**F**), respecto a los compuestos aislados previamente reportados por la literatura se encuentran: ferruginol, miltiodiol, cryptotanshinona, lanugon Q y salvicanol.

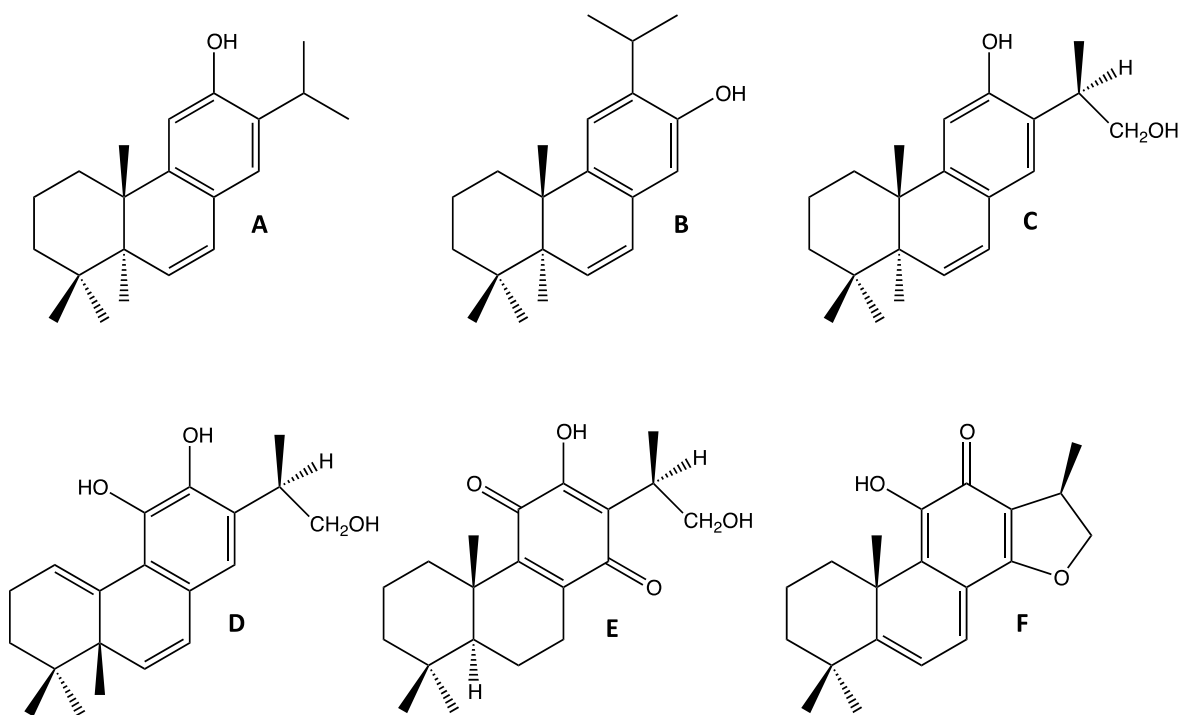


Figura 14. Compuestos aislados por González y col. de *S. apiana*

Salvia mellifera es un arbusto que crece abundantemente en California, EUA y Baja California, México, a alturas menores de 2000 pies, se caracteriza por experimentar hibridaciones con otras especies del mismo género, más comúnmente *S. apiana*, *S. columbariae* y *S. leucophylla*. [34]

En el año 1990, Antonio G. González y colaboradores [35] estudiaron el extracto acetónico de la parte aérea de *S. mellifera*, llevando al aislamiento de los compuestos ya conocidos: ácido carnósico, salvicanol, lupeol, acetato de ácido oleanólico, 3 β -hidroxi-A¹²-olean-28-al y 3 β -hidroxi-A¹²-ursan-28-al, y 2 nuevos triterpenos 3-ceto-13(28)-epoxi-ursan-11-eno (**A**) y 3,11-dioxo-ursan-12-eno (**B**).

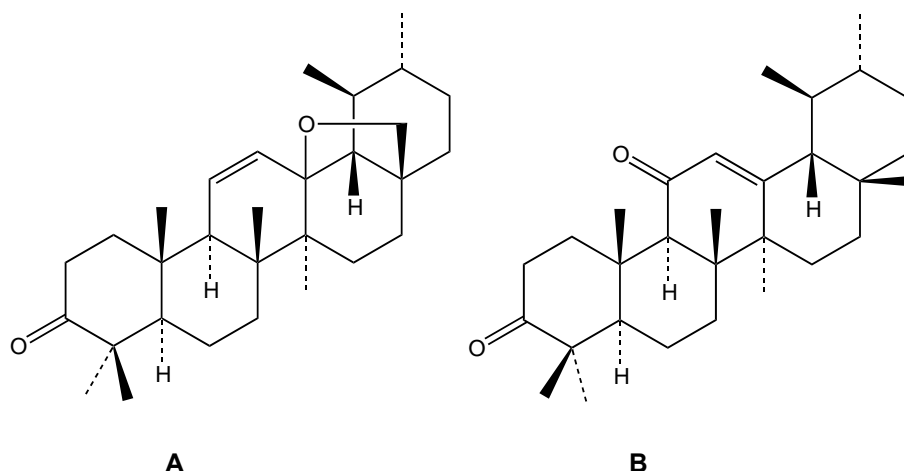


Figura 15. Compuestos aislados por González y col. de *S.mellifera*

El mismo grupo de investigación, en el año 1991, llevaron a cabo el aislamiento de 2 nuevos diterpenos aromáticos (11,12,20-trihidroxi-abieta-8,11,13- trieno (A) y 11,12,16-trihidroxi-abieta-8,11,13-trien-20-al (B)) y 7 diterpenos ya conocidos (ácido carnosico, carnosol, rosmanol, isorosmanol, galdosol, rosmadial, demetilsalvicanol y salvicanol) a partir del extracto acetónico de *S. mellifera*; [36] en el año de 1992, a partir del mismo extracto lograron el aislamiento de 2 nuevos diterpenos 11,12-dihidroxi-20-nor-abieta-5(10),8,11,13-tetraen-1-ona (C) y isogaldosol (D), además de los ya conocidos ácido carnosico, carnosol, rosmanol, rosmadial, galdosol e isorosmanol. [37]

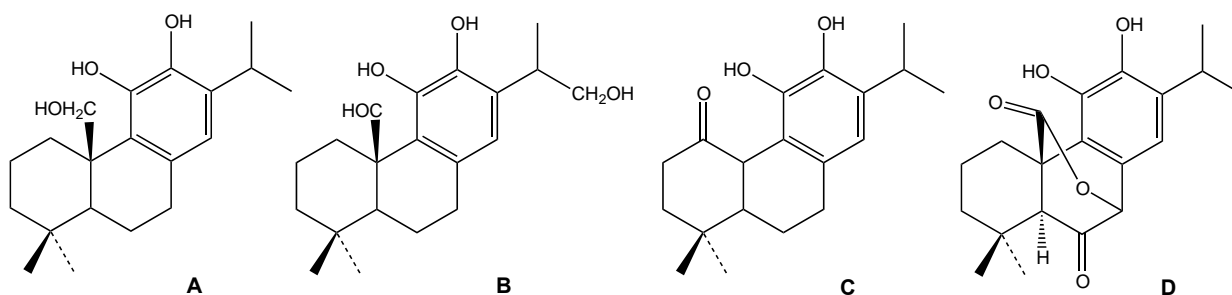


Figura 16. Diterpenos aislados de *S.mellifera*

Javier G. Luis y col. (1999), llevaron a cabo un estudio fitoquímico del extracto acetónico de la raíz de *S. mellifera*, llevando al aislamiento de 5 compuestos ya conocidos: salvicanol, pisiferanol, β -sitosterol, 5 α ,6-dihidro-salviasperanol y 8(14),15-isopimaradien-7 α -ol,

además de un nuevo sesquiterpeno de tipo eremofilano llamado salvimelliferol (A). [38]

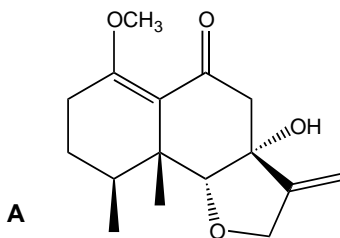


Figura 17. Estructura química de salvimelliferol aislado de *S.mellifera*

S. munzii Eplig es una especie nativa de la región de Baja California México, que crece como arbustos dispersos expuestos a una alta irradiación solar en zonas rocosas y desérticas. En el año de 1993, Javier G. Luis y col., como parte de un estudio sistemático de diferentes especies de Salvias, reportaron el aislamiento de un nuevo diterpeno de tipo abietatrieno: 16-hidroxi-7-metoxi-rosmanol (A), y once compuestos ya reportados: ácido carnósico, carnosol, 16-hidroxi-carnosol, isorosmanol, epirosmanol, rosmanol, 7-metoxi-rosmanol, 16-hidroxi-rosmanol, 16-hidroxi-isorosmanol, ácido 16-hidroxi-carnosoico y 16-hidroxi-epirosmanol, a partir del extracto acetónico de la parte aérea de *S. munzii*. [39]

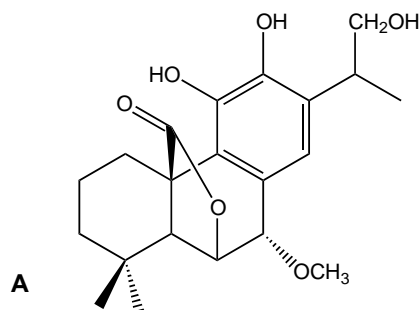


Figura 18. Diterpeno aislado de *S.munzii*

Por otro lado, ese mismo año Javier G. Luis y col., trabajaron con el extracto de la raíz de *S. munzii*, logrando el aislamiento de 3 nuevos diterpenos: 5,6-didehidroxi-7-hidroxi-taxodona (A), 17-hidroxicriptotanshinona (B) y salvicanaraldehído (C), además de 11 compuestos ya conocidos: taxodiona, taxodona, criptotanshinona, 7 α -hidroxiroileanona, ferruginol, 6,7-didehidroferruginol, 6,7-didehidrorosempervirol, dimeilsalvicanol, ácido

salvicanarico y una mezcla de 6-epimeric 11,12-dihidroxi-6,7-secoabieta-8,11,13- trien-6,7-dial-11,6-hemiacetal. [40]

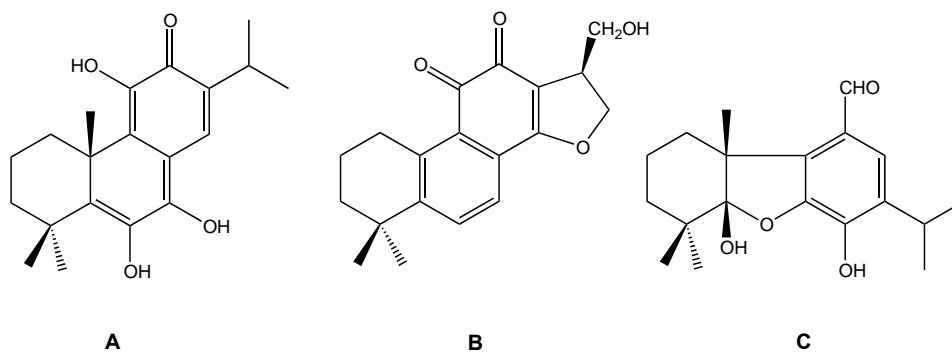


Figura 19. Estructura química de diterpenos aislados de *S. munzii*

METODOLOGÍA FITOQUÍMICA

Recolección e identificación de la planta

La recolecta de la raíz de *Salvia brandegeei* se realizó en el Ejido Punta Colonet, municipio de Ensenada, B.C., a una altitud de 20 metros sobre el nivel del mar (msnm) con coordenadas de 31° 06'' 60' N y 116° 16'' 09' O. La autenticación taxonómica fue realizada por el Botánico, Dr. José Delgadillo Rodríguez.

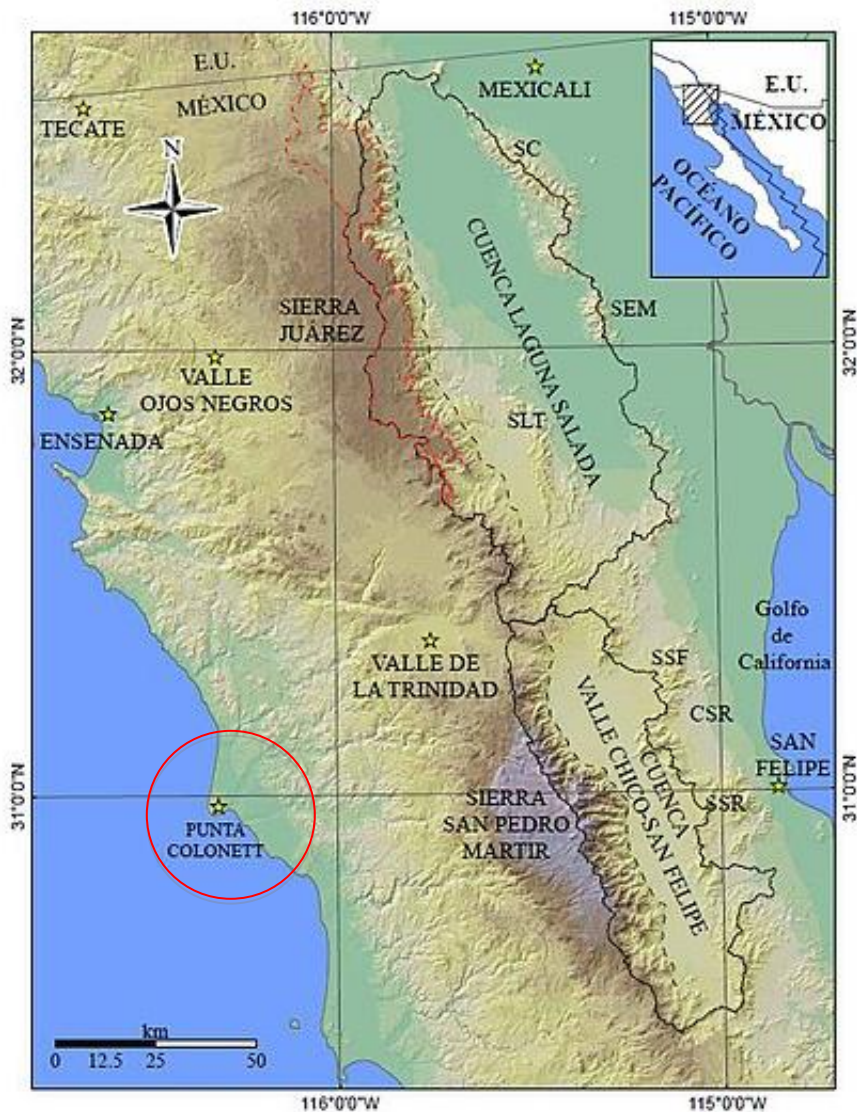


Figura 20. Sitio de recolección del material vegetal

Generación de extractos

El material vegetal fue secado a temperatura ambiente y posteriormente triturado, obteniendo al final un peso total de 1.9 kg de material vegetal seco; este procedimiento se llevo a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal y Productos Naturales de nuestra Facultad.

La generación del extracto inicial se realizó mediante un proceso de maceración metanólica, obteniendo una total de 258 g, a partir de éste crudo se continuó con sistemas de partición siguiendo los procedimientos de solubilidad diferencial, resultando en un total de 4 extractos: *n*-hexano (17 g), cloruro de metileno (45 g), butanol (15 g) y acuoso (22 g).

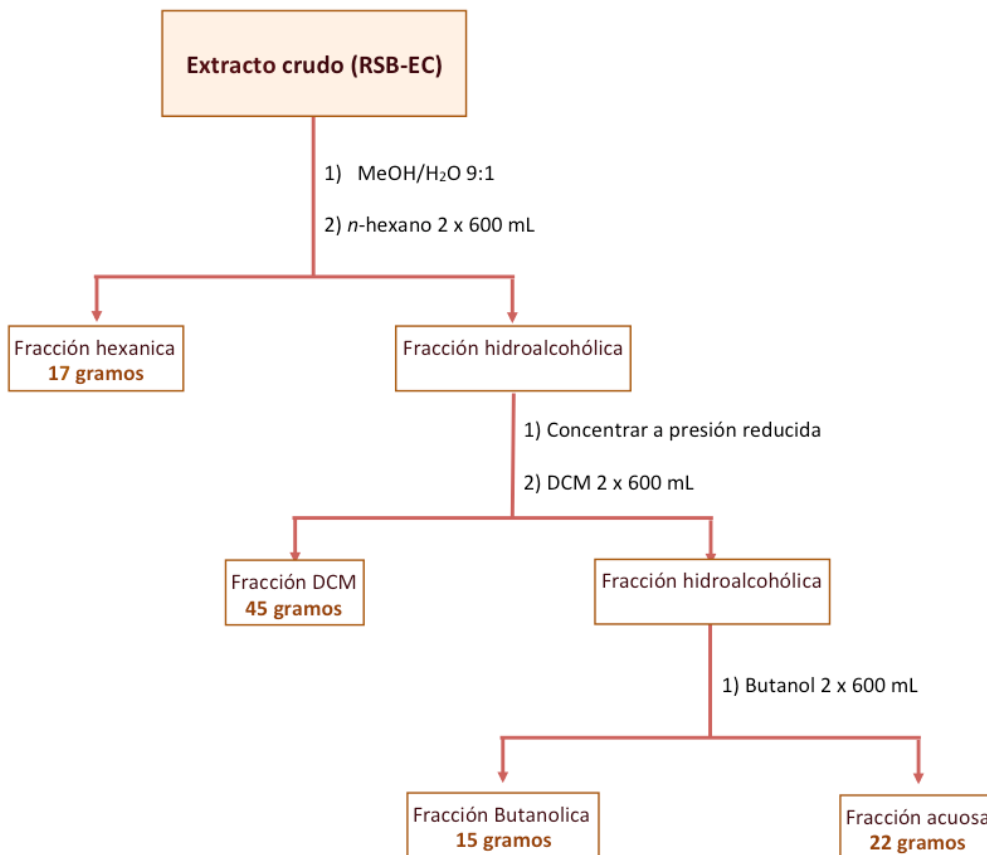


Diagrama 1. Proceso de partición del extracto crudo

Fraccionamiento cromatográfico

Se comenzó con el rastreo de metabolitos de tipo tanshinona en el extracto de polaridad media (cloruro de metileno); 5 gramos del extracto se disolvieron en 15 mL de cloruro de metileno (DCM), y se introdujeron sobre una columna de sílica gel 60 (40-63 μm) previamente compactada, la elución se inicio con *n*-hexano 100%, aumentando gradualmente la polaridad con mezclas de *n*-hexano/ AcOEt hasta llegar a AcOEt 100%, finalmente se lavó con metanol. Un total de 67 fracciones fueron recolectadas, monitoreadas por cromatografía de capa fina (CCF) y finalmente agrupadas en 14 reuniones.

Se realizó una segunda columna a mayor escala con 21 gramos del extracto de polaridad media (DCM), siguiendo las mismas condiciones experimentales de la primera columna, fueron recolectadas 154 fracciones agrupadas en 16 reuniones.

El aislamiento y purificación de los productos se realizó mediante técnicas de cromatografía en columna (flash) y cromatografía planar preparativa.

Tabla 1. Reuniones obtenidas del primer fraccionamiento cromatográfico del extracto crudo

Columna no. 1				Columna no. 2			
Reunión	Peso (g)	Reunión	Peso (g)	Reunión	Peso (g)	Reunión	Peso (g)
1	0.021	9	0.306	1	0.127	9	1
2	0.016	10	0.342	2	0.504	10	1.31
3	0.065	11	0.216	3	0.250	11	3.8
4	0.039	12	0.671	4	0.086	12	3.12
5	0.031	13	1.02	5	0.142	13	1.2
6	0.144	14	2.01	6	0.366	14	0.845
7	0.395			7	0.212	15	1.53
8	0.120			8	1.1	16	9

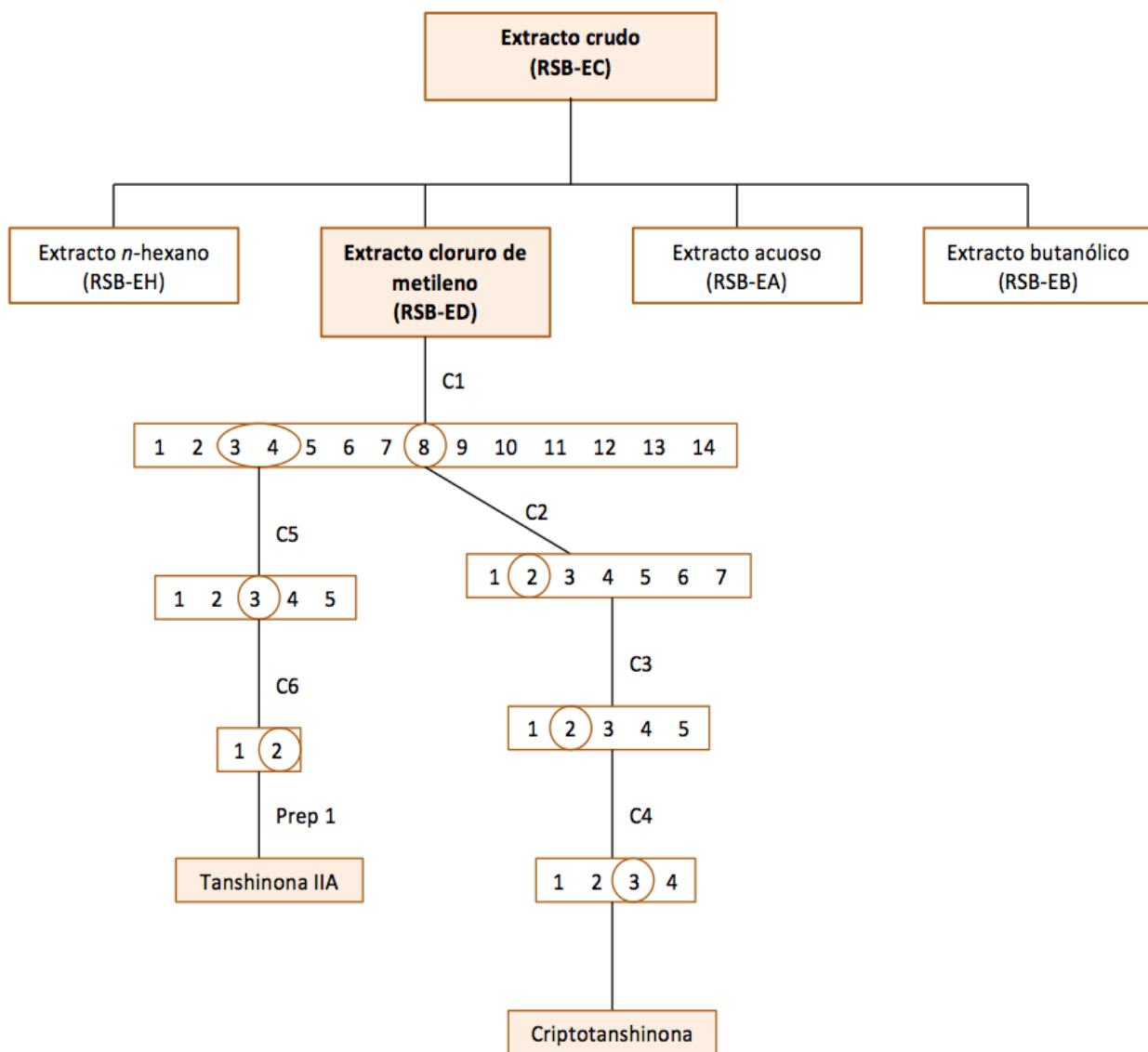


Diagrama 2. Fraccionamiento cromatográfico para el aislamiento de los metabolitos Tanshinona IIA y Criptotanshinona

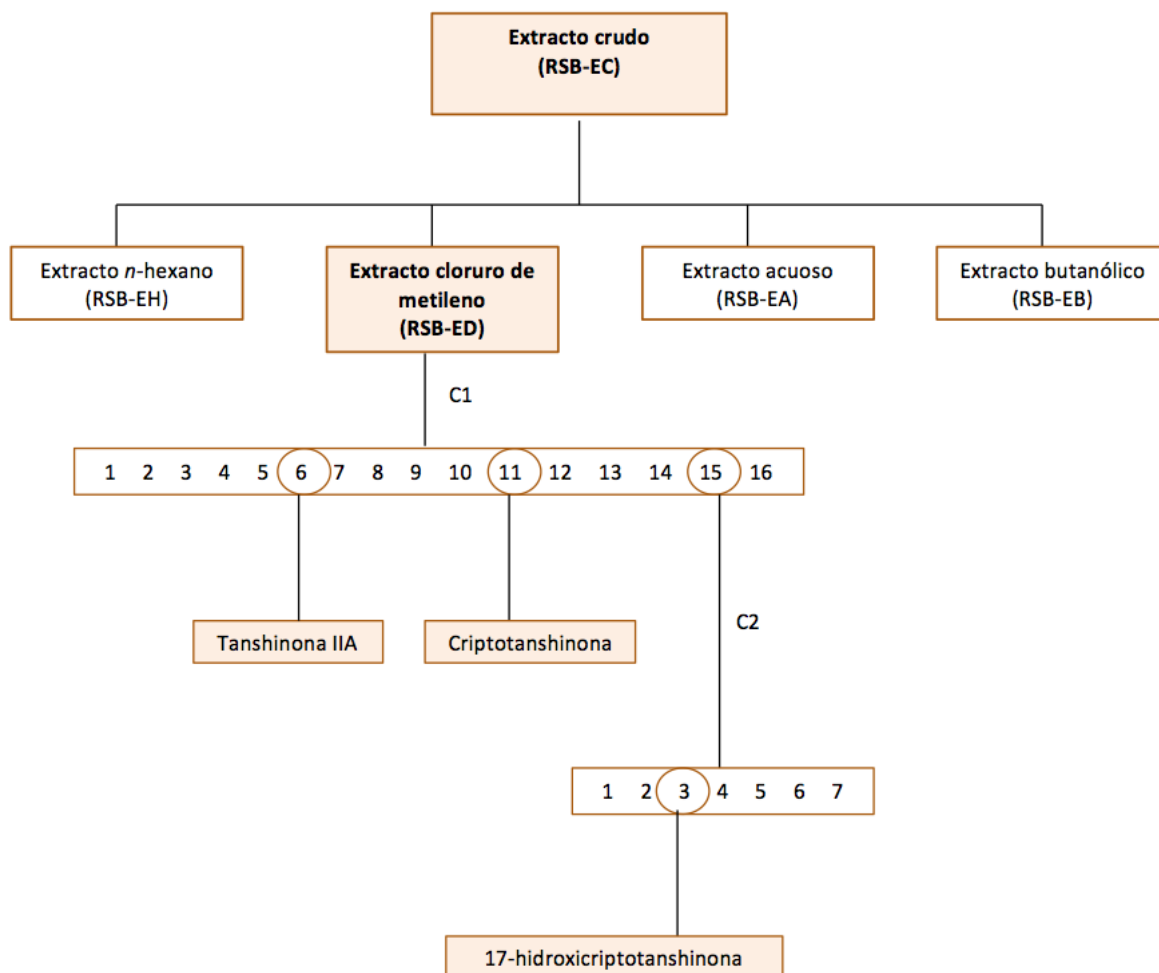


Diagrama 3. Fraccionamiento cromatográfico para el aislamiento del metabolito 17-hidroxicriptotanshinona

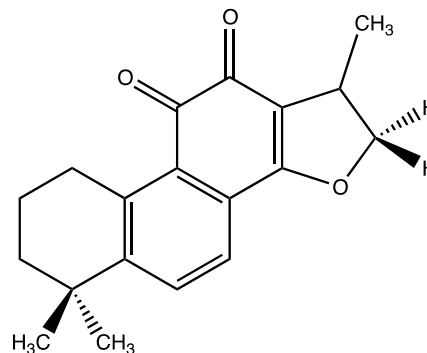
Datos físicos y espectroscópicos de los metabolitos aislados de *Salvia brandegeei*

1,6,6-trimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidrofenantro[1,2-*b*]furan-10,11-diona (M1)

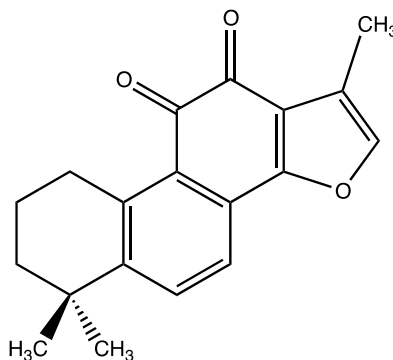
Nombre: Criptotanshinona

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀O₃

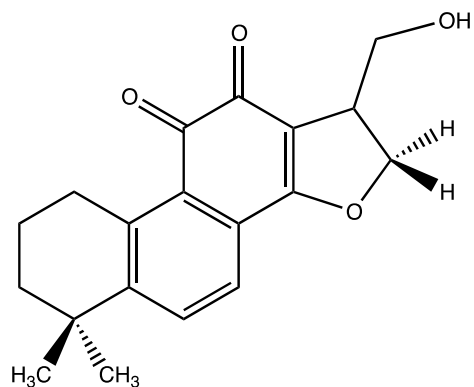
Aspecto físico: cristales naranjas (64 mg)



EM M/Z (%)=	296.27 [M ⁺] (13), 253.23 (26), 165.15 (17), 152.13 (18), 128.15 (32), 115.11 (43), 77.08 (24), 43.09 (41), 29.07 (100).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ	1.31 (6H, s, Me-18, Me-19), 1.35 (d, 3H, Me-17), 1.66 (m, 2H, H-3), 1.79 (m, 2H, H-2), 3.23 (m, 2H, J ₁ = 6.36 Hz, H-1), 3.59 (m, 1H, J ₁ = 6.76 Hz; J ₂ = 9.32, H-15), 4.36 (1H, dd, J ₁ = 9.32 Hz; J ₂ = 6.04 Hz, H-16b), 4.88 (1H, t, J ₁ = 9.44 Hz; J ₂ = 6.04 Hz, H-16a), 7.48 (d, 1H, J = 8.08 Hz, H-7), 7.62 (d, 1H, J = 8.08 Hz, H-6)
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:	18.83 (q, C-17), 19.09 (t, C-2), 29.67 (t, C-1), 31.89 (q, C-18), 31.94 (q, C-19), 34.64 (d, C-15), 34.87 (s, C-4), 37.84 (t, C-3), 81.47 (t, C-16), 118.32 (s, C-13), 122.52 (d, C-7), 126.30 (s, C-8), 132.57 (d, C-6), 142.44 (s, C-5), 143.70 (s, C-10), 152.40 (s, C-9), 170.77 (s, C-14), 175.73 (s, C-12), 184.28 (s, C-11)

1,6,6-trimetil-6,7,8,9-tetrahidrofenantro[1,2-b]furan-10,11-diona (M2)**Nombre:** Tanshinona IIA**Fórmula molecular:** C₁₉H₁₈O₃**Aspecto físico:** cristales naranjas (8 mg)

EM M/Z (%)=	294.23 [M ⁺] (6), 261.20 (5), 165.15 (8), 115.15 (8), 76.08 (4), 52.07 (12), 43.08 (24), 39.07 (19), 29.08 (100)
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ	1.31 (3H, s, H-18, H-19), 1.65 (m, 2H, H-3), 1.79 (m, 2H, H-2), 2.26 (s, 3H, H-17), 3.19 (t, 2H, J ₁ = 6.4 Hz, H-1), 7.25 (s, 1H, H-16), 7.54 (d, 1H, J= 8.16 Hz, H-7), 7.62 (d, 1H, J= 8.16 Hz, H-6)
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:	18.78 (q, C-17), 19.14 (t, C-2), 29.89 (t, C-1), 31.85 (q, C-18, C-19), 34.68 (s, C-4), 37.89 (t, C-3), 119.93 (d, C-7), 120.25 (s, C-15), 121.18 (s, C-13), 126.56 (s, C-8), 127.51 (s, C-5), 133.43 (d, C-6), 141.29 (d, C-16), 144.749 (s, C-10), 150.16 (s, C-9), 161.74 (s, C-14), 175.83 (s, C-12), 183.69 (s, C-11)

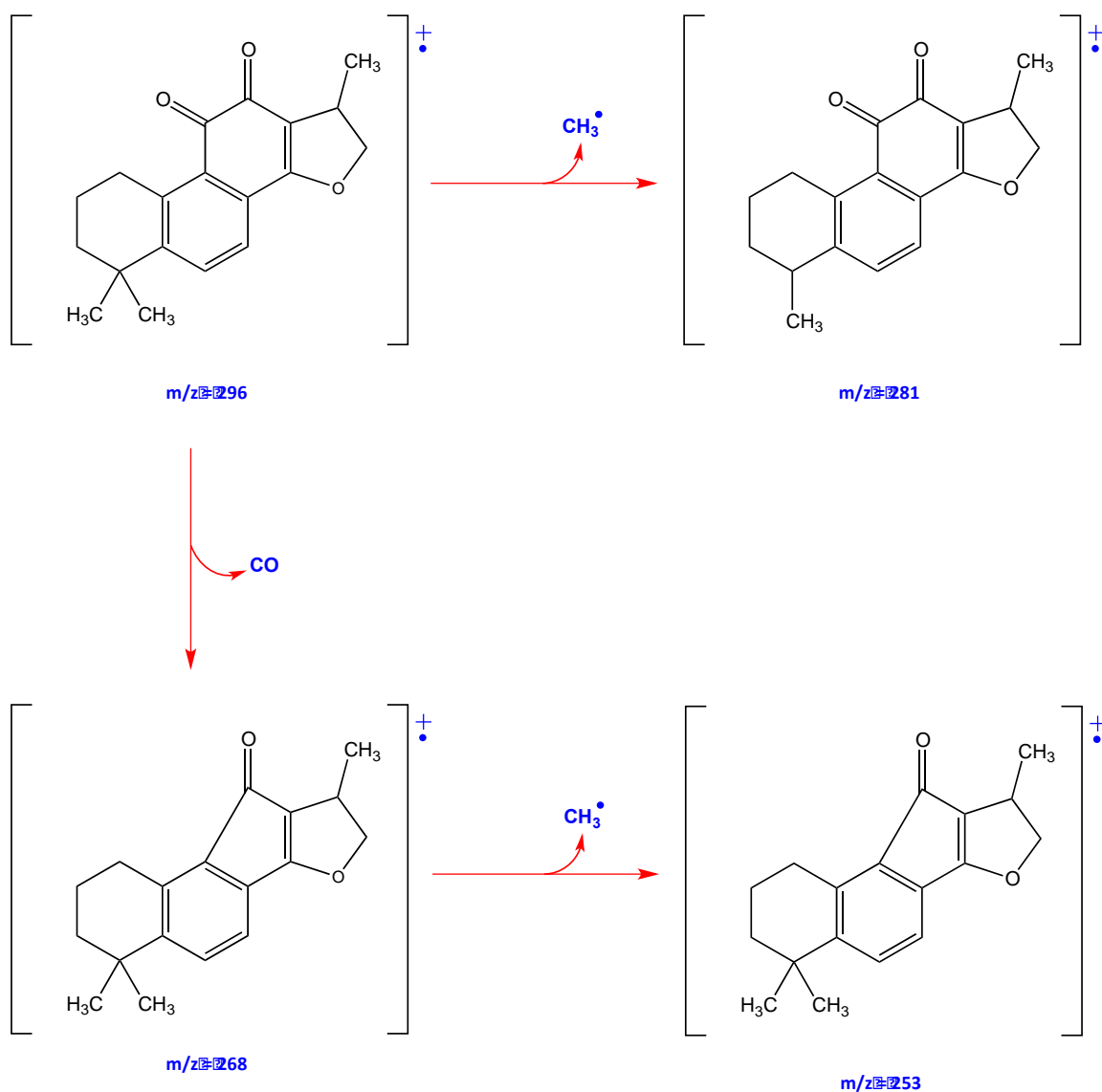
1-(hidroximetil)-6,6-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidrofenantro[1,2-b]furan-10,11-diona (M3)**Nombre:** 17-hidroxicriptotanshinona**Fórmula molecular:** C₁₉H₁₈O₃**Aspecto físico:** cristales naranjas (8 mg)

EM M/Z (%)=	312.21 [M ⁺] (1), 295.20 (0.93), 282.22 (3), 267.21 (0.98), 239.18 (2), 223.14 (1), 195.18 (1), 165.12 (2), 115.14 (4), 39.09 (9), 31.04 (100)
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ	1.30 (3H, s, H-19), 1.31 (3H, s, H-18), 1.65 (m, 2H, H-3), 1.78 (m, 2H, H-2), 3.19 (m, 2H, J ₁ = 6.4 Hz, H-1), 3.72 (m, 1H, J ₁ = 9.76 Hz; J ₂ = 9.96, H-15), 3.76 (d, 2H, H-17), 4.51 (1H, dd, J ₁ = 10.08 Hz; J ₂ = 7.12 Hz, H-16b), 4.93 (1H, dd, J ₁ = 9.96 Hz; J ₂ = 7.12 Hz, H-16a), 7.48 (d, 1H, J= 8.08 Hz, H-7), 7.63 (d, 1H, J= 8.08 Hz, H-6)
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:	19.13 (t, C-2), 29.80 (t, C-1), 31.99 (q, C-18), 32.03 (q, C-19), 35.08 (s, C-4), 37.86 (t, C-3), 43.53 (d, C-15), 64.22 (t, C-17), 76.84 (t, C-16), 115.64 (s, C-13), 122.99 (d, C-7), 125.86 (s, C-9), 128.32 (s, C-8), 132.87 (d, C-6), 144.14 (s, C-5), 153.39 (s, C-10), 173.30 (s, C-14), 176.55 (s, C-12), 183.87 (s, C-11)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS FITOQUÍMICA

Criptotanshinona (M1)

La información obtenida del análisis por espectrometría de masas indica la presencia de un ión molecular a m/z 296, con fragmentos característicos a 281 m/z correspondiente a la pérdida de un radical metilo, el pico base observado de m/z 253 se relaciona a la pérdida de $[CO]^+$, seguido de la eliminación de $[CH_3]^+$ como puede observarse en el esquema 1, esta información sugiere a un compuesto de fórmula molecular de $C_{19}H_{20}O_3$.



Esquema 1. Patrón de fragmentación para la formación de pico base en **M1**

El análisis por resonancia magnética nuclear de ^1H mostró la presencia de 2 singuletes a campo alto con desplazamiento de 1.31 δ , ambos con integración para tres protones, estas señales corresponden a la presencia de los metilos anulares H-18 y H-19, característicos de los esqueletos diterpénicos de tipo abietano; en la región aromática a 7.48 y 7.62 δ se observan dobletes que integran para un protón, con una constante de acoplamiento $J = 8.08$ Hz para ambos casos, correspondientes a protones vecinales H-6 y H-7. A mayor campo se encuentra el multiplete que integra para dos correspondiente a los protones H-1, con un desplazamiento de 3.23 δ y una constante de acoplamiento de $J_1 = 6.36$ Hz, otros dos multipletes se muestran a 1.79 y 1.66 δ (m, 2H), correspondientes a H-2 y H-3 respectivamente.

Respecto al sistema furano, se observa un doble a 1.35 δ que integra para tres protones, correspondiente al metilo H-17; a 3.59 δ se encuentra el protón del metino H-15, observado como un multiplete que integra para uno, presenta constantes de acoplamiento de $J_1 = 6.76$ Hz y $J_2 = 9.32$ Hz; finalmente, con los dos dobles de dobles observados a un desplazamiento de 4.88 y 4.36 δ y que integran para un protón, se confirmó la presencia de los protones diasterotópicos H-16a y H-16b ($J_1 = 9.44$ Hz, $J_2 = 6.04$ Hz y $J_1 = 9.32$ Hz, $J_2 = 6.04$ Hz respectivamente). Todas las asignaciones pueden observarse resumidas en la siguiente tabla:

Tabla 2. Datos de RMN ^1H del compuesto (**M1**) realizados en CDCl_3 .

PROTÓN	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	PROTÓN	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$
H-1	3.23 (m, 2H, $J_1 = 6.36$ Hz)	H-16 a	4.88 (1H, t, $J_1 = 9.44$ Hz; $J_2 = 6.04$ Hz)
H-2	1.79 (m, 2H)	H-16 b	4.36 (1H, dd, $J_1 = 9.32$ Hz; $J_2 = 6.04$ Hz)
H-3	1.66 (m, 2H)	H-17	1.35 (d, 3H)
H-6	7.62 (d, 1H, $J = 8.08$ Hz)	H-18	1.31 (3H, s)
H-7	7.48 (d, 1H, $J = 8.08$ Hz)	H-19	1.31 (3H, s)
H-15	3.59 (m, 1H, $J_1 = 6.76$ Hz; $J_2 = 9.32$)		

El espectro de RMN ^{13}C se observan 19 átomos de carbono (9 singuletes, 3 dobletes, 4 tripletes y 3 cuartetos), destaca la presencia a campo bajo de 2 singuletes a 184.28 y 175.73 δ , correspondientes a los carbonilos cetónicos C-11 y C-12, los carbonos aromáticos C-6 y C-7 a 132.57 y 122.52 δ respectivamente y los tres metilos C-17, C-18 y C-19 a mayor campo (18.83, 31.89 Y 31.94 δ respectivamente). Todas las señales fueron confirmadas con experimentos DEPT y de correlación heteronuclear HSQC.

Tabla 3. Datos de RMN ^{13}C del compuesto (**M1**) realizados en CDCl_3 .

Carbono	δ_c	Carbono	δ_c
C-1	29.67 (t)	C-11	184.28 (s)
C-2	19.09 (t)	C-12	175.73 (s)
C-3	37.84 (t)	C-13	118.32 (s)
C-4	34.87 (s)	C-14	170.77 (s)
C-5	142.44 (s)	C-15	34.64 (d)
C-6	132.57 (d)	C-16	81.47 (t)
C-7	122.52 (d)	C-17	18.83 (q)
C-8	126.30 (s)	C-18	31.89 (q)
C-9	152.40 (s)	C-19	31.94 (q)
C-10	143.70 (s)		

El experimento bidimensional COSY corrobora la existencia de los dos protones aromáticos vecinales H-6 y H-7 a tres enlaces, además de la correlación a dos enlaces de los protones geminales H-16a y H-16b; el protón H-15 del sistema furano mostró acoplamiento a tres enlaces con los protones diasterotópicos H-16 y los protones del metilo Me-17.

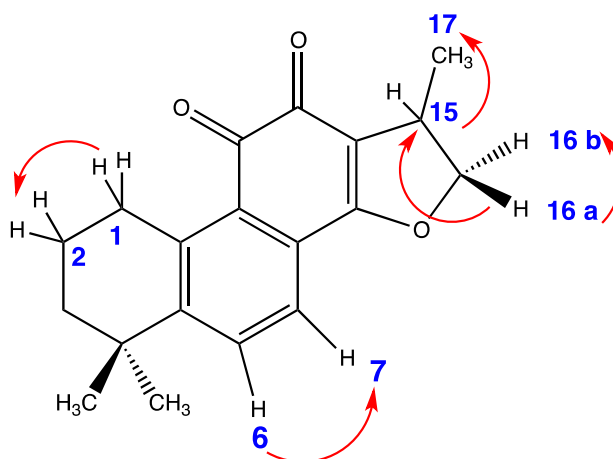
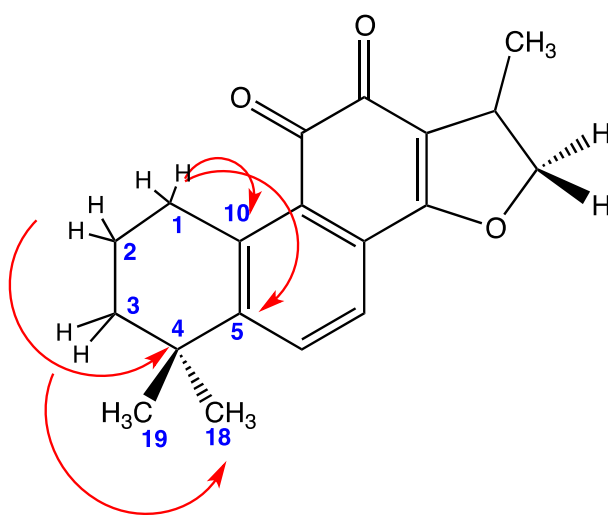


Figura 21. Acoplamientos COSY de M1

Tabla 4. Datos de RMN ^1H y correlaciones COSY del compuesto (**M1**) realizados en CDCl_3 .

PROTÓN	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	COSY
H-1	3.23 (m, 2H, $J_1= 6.36$ Hz)	2
H-2	1.79 (m, 2H)	1
H-3	1.66 (m, 2H)	---
H-6	7.62 (d, 1H, $J = 8.08$ Hz)	7
H-7	7.48 (d, 1H, $J = 8.08$ Hz)	6
H-15	3.59 (m, 1H, $J_1= 6.76$ Hz; $J_2= 9.32$)	17
H16	a: 4.88 (1H, t, $J_1 = 9.44$ Hz; $J_2 = 6.04$ Hz) b: 4.36 (1H, dd, $J_1= 9.32$ Hz; $J_2= 6.04$ Hz)	15, 16b 15, 16a
H-17	1.35 (d, 3H)	---
H18	1.31 (3H, s)	---
H19	1.31 (3H, s)	---

El experimento bidimensional heteronuclear HMBC muestra correlaciones a 3 enlaces de los protones H-1 con C-5 y a dos enlaces con C-10, también se observa la correlación de H-2 a tres enlaces con C-4 y la de H-3 con los carbonos metílicos C-18 y C-19 (a tres enlaces), esto confirma la presencia se un sistema alicíclico.

**Figura 22.** Acoplamientos HMBC de M1

Respecto a los protones aromáticos, H-6 mostró correlación con C-8 y C-10 a tres enlaces, mientras que H-7 con C-5, C-9 y C-14 también a tres enlaces, estas asignaciones corroboran la presencia de un sistema aromático conectado a otro anillo insaturado; por otro lado, en el sistema furano se observó la correlación de H-15 con C-13 y C-14 a dos y tres enlaces respectivamente, H-17 a dos enlaces con C-15 y los protones H-16 con C-15 y C-17 a dos y tres enlaces, esta conectividad confirma en la posición 16 un metileno con protones diastereoméricos adyacente a un grupo éter.

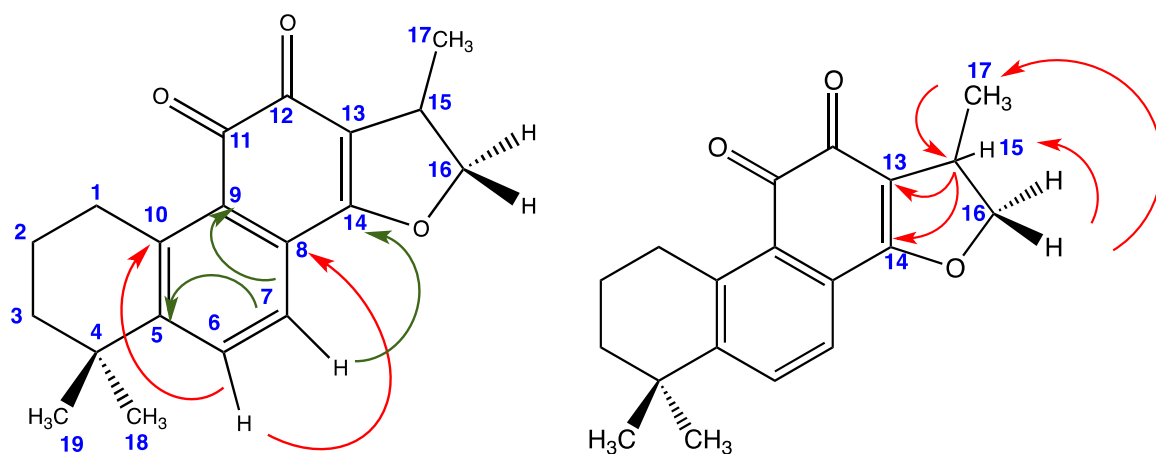


Figura 23. Acoplamientos HMBC de M1

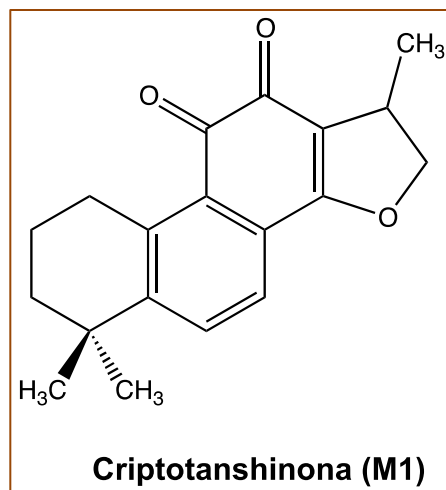


Figura 24. Criptotanshinona (M1)

Tabla 5. Datos de RMN ^1H , ^{13}C y correlaciones COSY, HSQC y HMBC del compuesto (**M1**) realizados en CDCl_3 .

Posición	1H RMN				Bidimensionales		
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	HSQC	COSY	HMBC
1	3.23	m	2H	6.36	29.67 (t)	H-2	C-2, C-18, C-19, C-5, C-10, C-9
2	1.79	m	2H		19.09 (t)	H-1	C-1, C-4, C-10
3	1.66	m	2H	---	37.84 (t)	---	C-2, C-1, C-18, C-19
4	---	---	---	---	34.87 (s)	---	
5	---	---	---	---	1428.44 (s)	---	
6	7.62	d	1H	8.08	132.57 (d)	H-7	C-8, C-10
7	7.48	d	1H	8.08	122.52 (d)	H-6	C-5, C-9, C-14
8	---	---	---	---	126.30 (s)	---	
9	---	---	---	---	152.40 (s)	---	
10	---	---	---	---	143.70 (s)	---	
11	---	---	---	---	184.28 (s)	---	
12	---	---	---	---	175.73 (s)	---	
13	---	---	---	---	118.32 (s)	---	
14	---	---	---	---	170.77 (s)	---	
15	3.59	m	1H	$J_1 = 6.76; J_2 = 9.32$	34.64 (d)	H-17	C-13, C-14
16	a: 4.88 b: 4.36	dd dd	1H 1H	$J_1 = 9.44; J_2 = 6.04$ $J_1 = 9.32; J_2 = 6.04$	81.47 (t)	H-15, H-16b H-15, H-16a	C-13, C-14, C-17, C-15
17	1.35	d	3H	---	18.83 (q)	H-17	C-15
18	1.31	s	3H	---	31.89 (q)	---	C-9, C-1, C-3
19	1.31	s	3H	---	31.94 (q)	---	C-9, C-1, C-3

Tanshinona IIA (M2)

El análisis de espectrometría de masas del compuesto M2, indica la presencia de un ión molecular a m/z 294, con fragmentos característicos a 261, 165, 152, 115 y 29 m/z .

La información arrojada por RMN ^1H y ^{13}C mostró evidencias de la presencia de un esqueleto muy similar al de criptotanshinona (M1), con dos singuletes que integran para tres protones, los metilos Me-18 y Me-19 a 1.31 δ , confirmando la presencia nuevamente de un diterpeno de tipo abietano; a 7.54 y 7.62 δ los protones aromáticos H-6 y H-7 con una constante de acoplamiento de $J = 8.16$ Hz. El H-16 se observa como un singulete que integra para un protón a un desplazamiento de 7.25 δ , aunado a esto, se identificó la presencia de una olefina entre las posiciones 15 y 16. Finalmente, a 2.26 δ un singulete con integración para tres protones correspondiente al metilo Me-17.

Tabla 6. Datos de RMN ^1H del compuesto (M2) realizados en CDCl_3 .

PROTÓN	δ_{H}^a	PROTÓN	δ_{H}^a
H-1	3.19 (t, 2H, $J_1 = 6.4$ Hz)	H-16	7.25 (s, 1H)
H-2	1.79 (m, 2H)	H-17	2.26 (s, 3H)
H-3	1.65 (m, 2H)	H-18	1.31 (3H, s)
H-6	7.62 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz)	H-19	1.31 (3H, s)
H-7	7.54 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz)		

En ^{13}C , se observó la presencia de 19 átomos de carbono donde C-17, C-18 y C-19 corresponden a metilos, C-1, C-2 y C-3 a metilenos, C-6, C-7 y C-16 a metinos, C-4, C-5, C-8 a C-15 a carbonos cuaternarios. El sistema dicarbonílico de tipo o -benzoquinona a campo bajo de 183.69 y 175.83 δ respectivamente, corroboran la presencia de un esqueleto de tipo tanshinona; a un desplazamiento de 133.43 δ y 119.93 δ , se identificaron carbonos pertenecientes a un sistema aromático propios del anillo B de los esqueletos de tipo tanshinona. Respecto al sistema furano, el carbono C-16 se observó con un

desplazamiento químico a menor campo de 141.29 δ (en comparación con criptotanshinona) debido al efecto de su hibridación Sp^2 .

Tabla 7. Datos de RMN ^{13}C del compuesto (**M2**) realizados en $CDCl_3$.

Carbono	δ_c	Carbono	δ_c
C-1	29.89 (t)	C-11	183.69 (s)
C-2	19.14 (t)	C-12	175.83 (s)
C-3	37.89 (t)	C-13	121.18 (s)
C-4	34.68 (s)	C-14	161.74 (s)
C-5	127.51 (s)	C-15	120.25 (s)
C-6	133.43 (d)	C-16	141.29 (d)
C-7	119.93 (d)	C-17	8.78 (q)
C-8	126.56 (s)	C-18	31.85 (q)
C-9	150.16 (s)	C-19	31.85 (q)
C-10	144.749 (s)		

En el experimento COSY se observó la correlación a largo alcance del protón 16 con los protones de C-17 y de C-1 a tres enlaces con C-2.

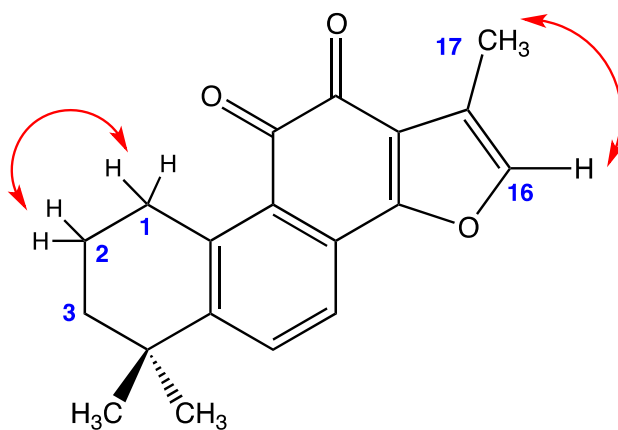


Figura 25. Acoplamientos COSY de M2

Por otro lado, dentro de las correlaciones más importantes observadas en el experimento HMBC se destaca la de H-1 con C-10, C-9, C-2 y C-3 a dos y tres enlaces, de los metilos H-18 y C-19 con C-3 a tres enlaces. Para los protones aromáticos se observó la correlación de H-6 con C-5 (2 enlaces) y C-10 (3 enlaces), mientras que H-7 a tres enlaces con C-5, C-9 y C-14. En el sistema furano D, se observó relación de los protones del metilo H-17 con C-15 (2 enlaces), C-16 (3 enlaces) y a largo alcance con C-16 (4 enlaces).

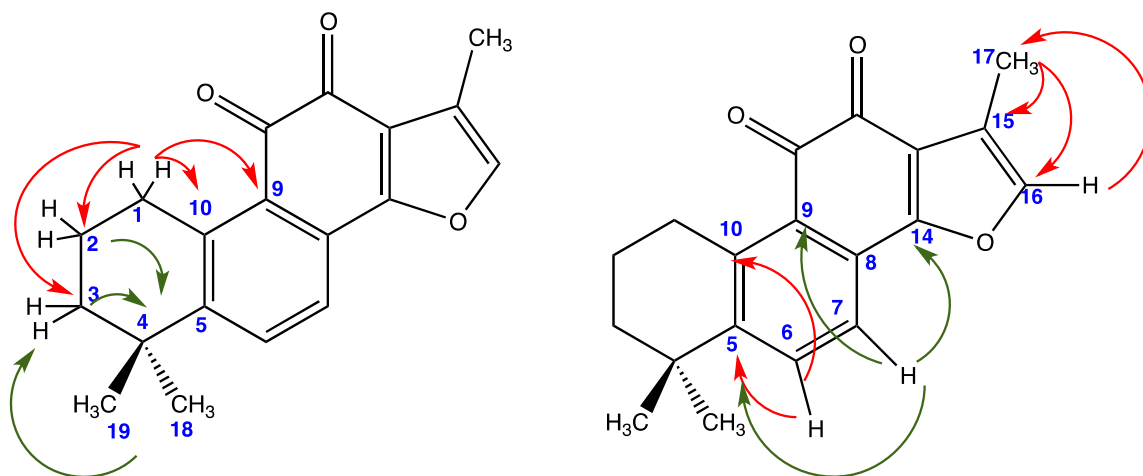


Figura 26. Acoplamientos HMBC de M2

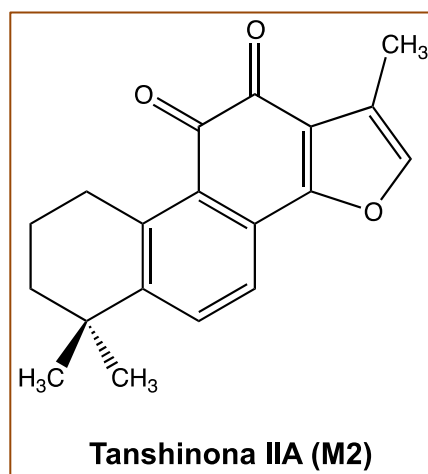


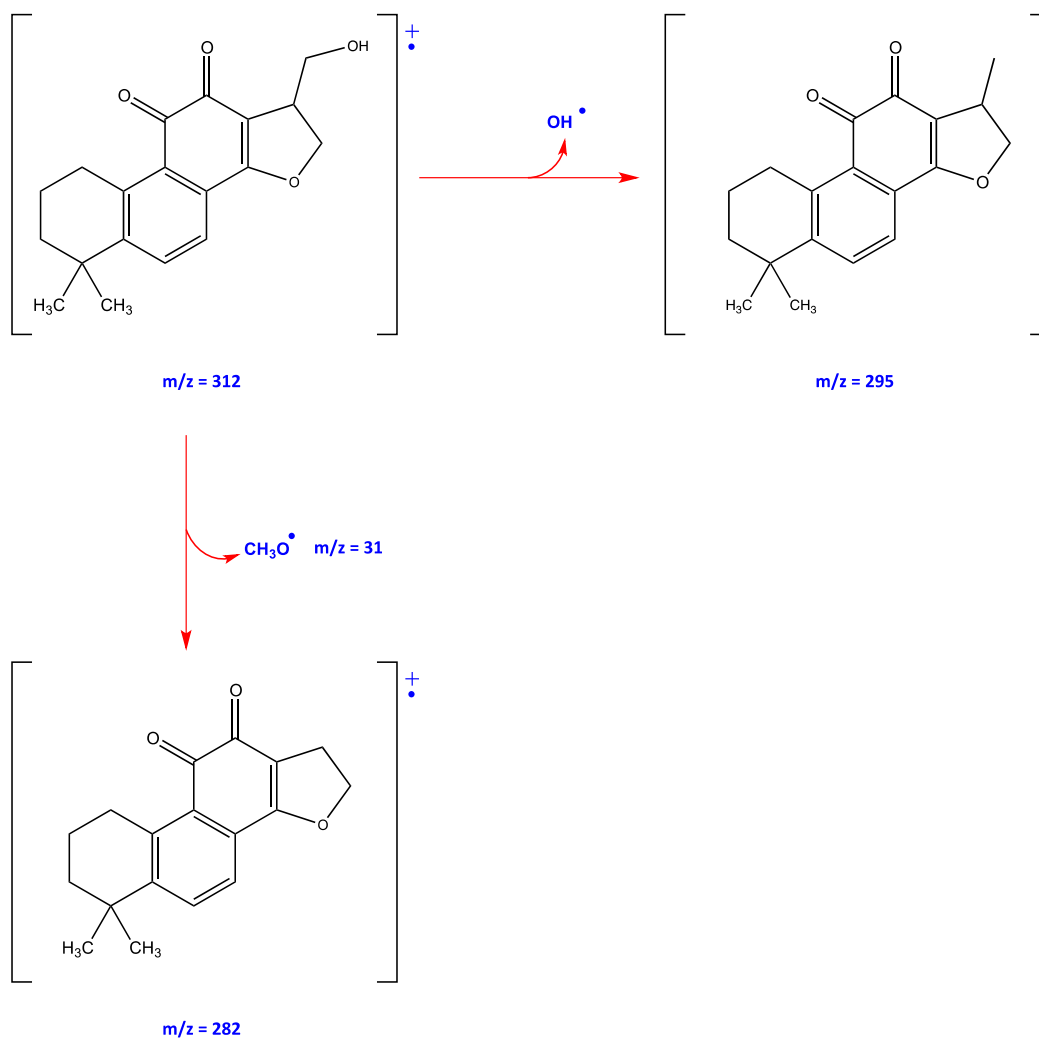
Figura 27. Criptotanshinona (M2)

Tabla 8. Datos de RMN ^1H , ^{13}C y correlaciones COSY, HSQC y HMBC del compuesto (**M2**) realizados en CDCl_3 .

Posición	1H RMN				Bidimensionales		
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	HSQC	COSY	HMBC
1	3.19	t	2H	6.4	29.89 (t)	H-2	C-2, C-3, C-9, C-10
2	1.79	m	2H	9.44	19.14 (t)	H-1	C-1, C-4
3	1.65	m	2H	---	37.89 (t)	---	C-1, C-4
4	---	---	---	---	34.68 (s)	---	---
5	---	---	---	---	127.51 (s)	---	---
6	7.62	d	1H	8.16	133.43 (d)	---	C-5, C-10
7	7.54	d	1H	8.16	119.93 (d)	---	C-5, C-9, C-14
8	---	---	---	---	126.56 (s)	---	---
9	---	---	---	---	150.16 (s)	---	---
10	---	---	---	---	144.749 (s)	---	---
11	---	---	---	---	183.69 (s)	---	---
12	---	---	---	---	175.83 (s)	---	---
13	---	---	---	---	121.18 (s)	---	---
14	---	---	---	---	161.74 (s)	---	---
15	---	---	---	---	120.25 (s)	---	---
16	7.25	s	1H	---	141.29 (d)	H-17	C-17
17	2.26	s	3H	---	8.78 (q)	H-16	C-15, C-16
18	1.31	s	3H	---	31.85 (q)	---	C-3, C-9
19	1.31	s	3H	---	31.85 (q)	---	C-3, C-9

17-hidroxicriptotanshinona (M3)

La espectrometría de masas mostró un ión molecular de 312.21 m/z, un fragmento de 295.20 m/z correspondiente a la pérdida de un radical hidroxilo de la posición 17, y un pico base de 31.04 m/z que corresponde a la pérdida de $[\text{CH}_3\text{O}]^{+\bullet}$



Esquema 2. Patrón de fragmentación para la formación de pico base en **M3**

El análisis por RMN de ^1H mostró la presencia de singuletes a campo alto asignables a la posición C-18 y C-19 (1.31 y 1.30 δ respectivamente); los protones aromáticos H-6 y H-7 se observan como dobletes con integración para un protón a un desplazamiento de 7.63 y 7.48 δ y una constante de acoplamiento de $J = 8.08$ Hz ; con un desplazamiento de 4.51 y 4.93 δ se detectó la presencia de un par de protones diastereoméricos H-16a y H-16b, mientras que la presencia de un metileno en la posición C-17 se observó como un doblete con integración para dos protones, las constantes de acoplamiento fueron calculadas y todas las asignaciones pueden observarse en la siguiente tabla:

Tabla 9. Datos de RMN ^1H del compuesto (**M3**) realizados en CDCl_3 .

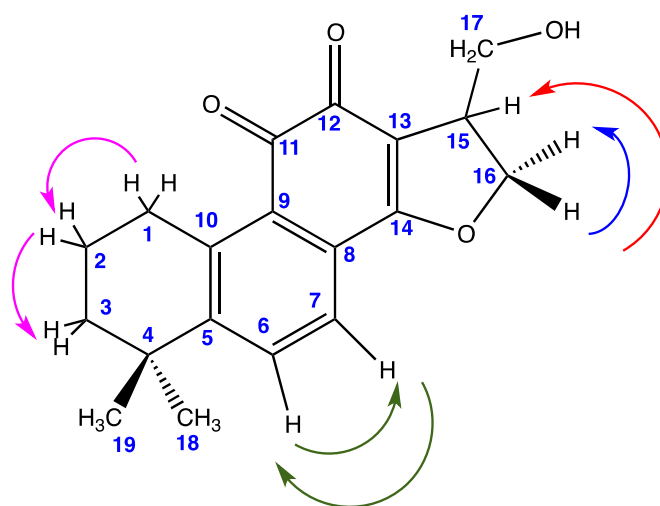
PROTÓN	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	PROTÓN	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$
H-1	3.19 (m, 2H, $J_1 = 6.4$ Hz)	H-16 a	4.93 (1H, dd, $J_1 = 9.96$ Hz; $J_2 = 7.12$ Hz)
H-2	1.78 (m, 2H)	H-16 b	4.51 (1H, dd, $J_1 = 10.08$ Hz; $J_2 = 7.12$ Hz)
H-3	1.65 (m, 2H)	H-17	3.76 (d, 2H)
H-6	7.63 (d, 1H, $J = 8.08$ Hz)	H-18	1.31 (3H, s)
H-7	7.48 (d, 1H, $J = 8.08$ Hz)	H-19	1.30 (3H, s)
H-15	3.72 (m, 1H, $J_1 = 9.76$ Hz; $J_2 = 9.96$)		

En el espectro de ^{13}C se detectó la presencia de 19 átomos de carbono, de los cuales destacan a campo bajo dos carbonos carbonílicos de tipo cetona a 176.55 y 183.87 δ (C-11 y C-12 respectivamente), los carbonos C-6 y C-7 en la zona aromática (132.87 y 122.99 δ respectivamente) y los carbonos C-16 (76.84 δ) y C-17 (64.22 δ) desplazados a menor campo debido a la desprotección generada por el oxígeno. El resto de las asignaciones fueron realizadas con experimentos DEPT y HSQC, pueden verse resumidas en la siguiente tabla:

Tabla 10. Datos de RMN ^{13}C del compuesto (**M3**) realizados en CDCl_3 .

CARBONO	δ_c	CARBONO	δ_c
C-1	29.80 (t)	C-11	183.87 (s)
C-2	19.13 (t)	C-12	176.55 (s)
C-3	37.86 (t)	C-13	115.64 (s)
C-4	35.08 (s)	C-14	173.30 (s)
C-5	144.14 (s)	C-15	43.53 (d)
C-6	132.87 (d)	C-16	76.84 (t)
C-7	122.99 (d)	C-17	64.22 (t)
C-8	128.32 (s)	C-18	31.99 (q)
C-9	125.86 (s)	C-19	32.03 (q)
C-10	153.39 (s)		

En el análisis de COSY se observó el acoplamiento de los protones aromáticos vecinales H-6 con H-7, y la conexión a tres enlaces de los protones H-16a Y H-16b con el protón H-15 y un acoplamiento geminal entre los protones diasterotópicos.

**Figura 28.** Acoplamientos COSY de M3

En HMBC es observable la conexión heteronuclear a tres enlaces entre H-6 con C-4, H-15 con C-16 (2 enlaces), H-17 con C-15 (2 enlaces) y C-16, C-13 (3 enlaces), además, protones H-16 con C-17 a tres enlaces.

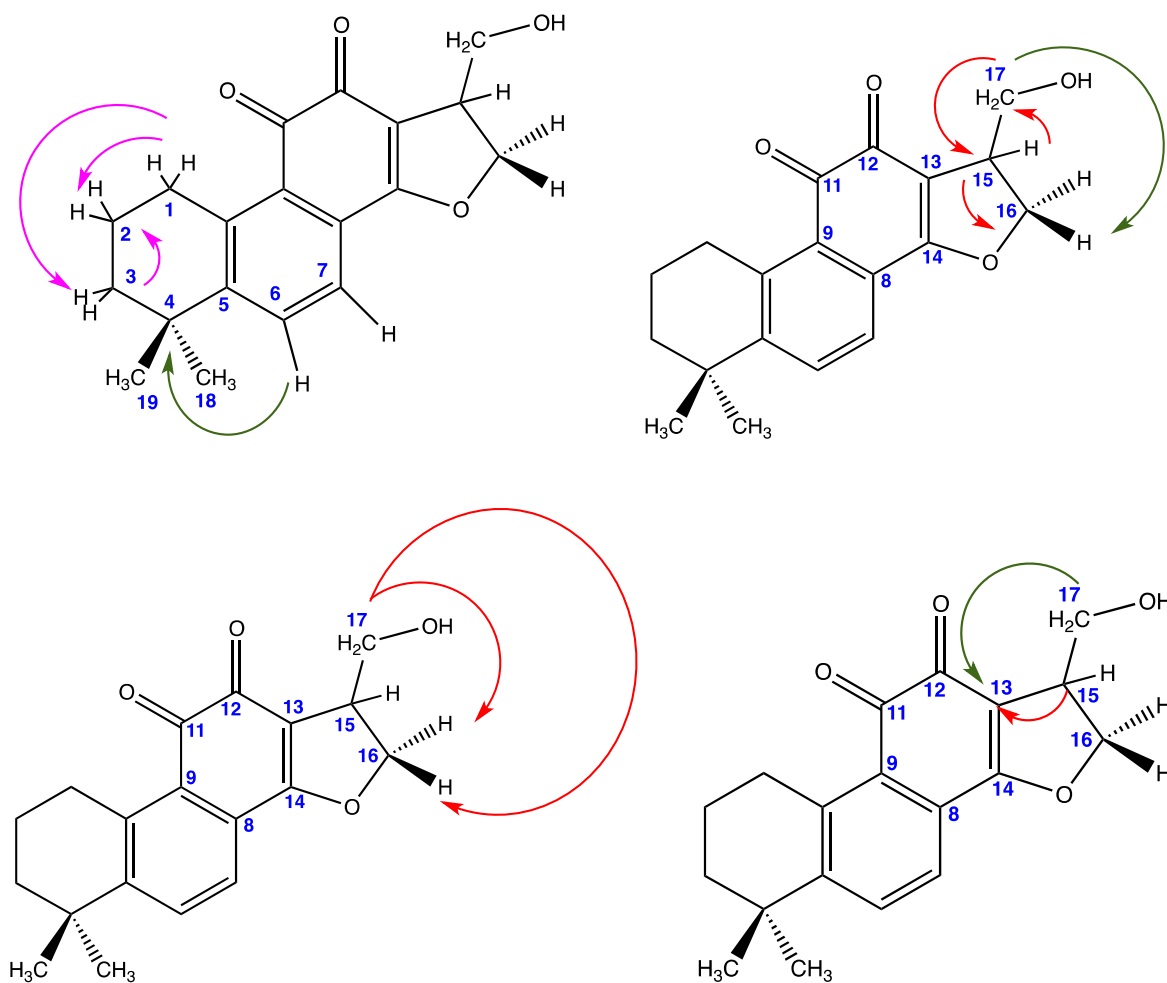


Figura 29. Acoplamientos HMBC de M3

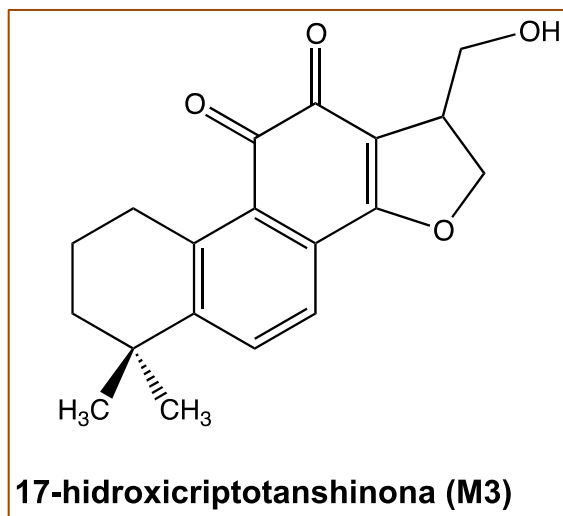


Figura 30. 17-Hidroxicriptotanshinona (M3)

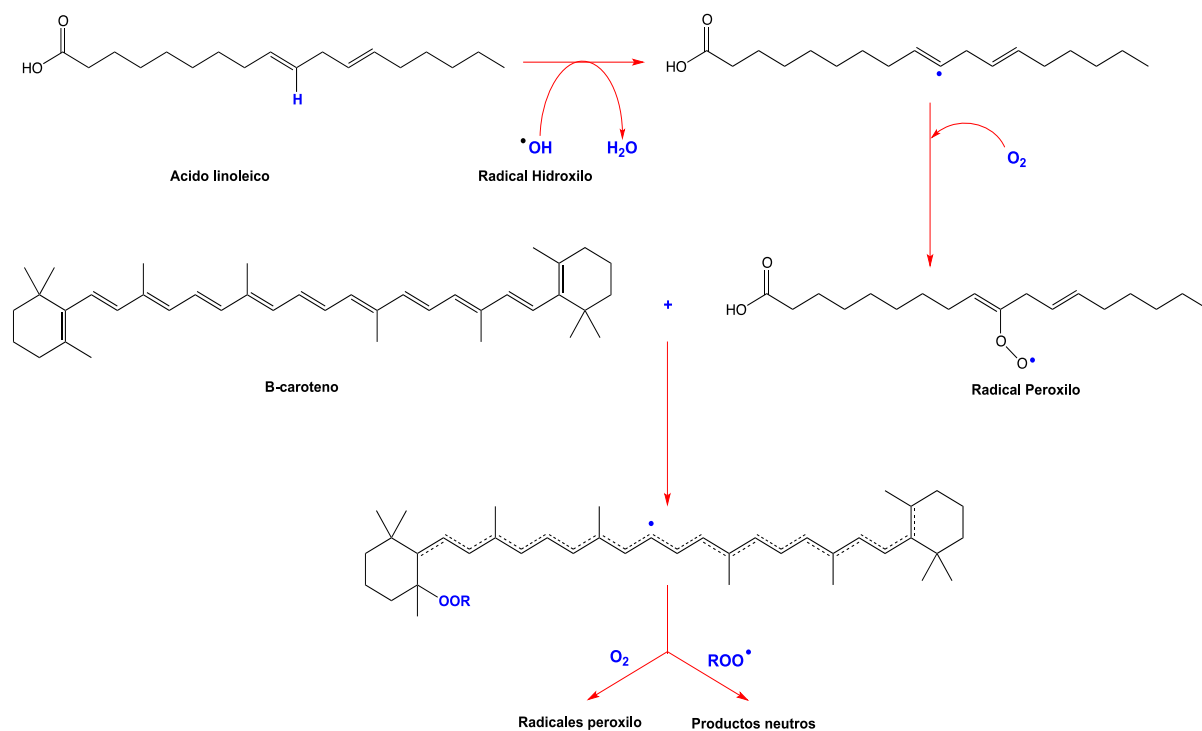
Tabla 11. Datos de RMN ¹H, ¹³C y correlaciones COSY, HSQC y HMBC del compuesto (**M3**) realizados en CDCl₃.

1H RMN					Bidimensionales		
Posición	δ _H ^a	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	HSQC	COSY	HMBC
1	3.19	t	2H	6.4	29.80 (t)	H-2, H1	C-2, C-3, C-5, C-10
2	1.78	m	2H	---	19.13 (t)	H-3	C-1, C-3, C-4, C-5
3	1.65	m	2H	---	37.86 (t)	H-2	C-1, C-2, C-4, C-10, C-18, C-19
4	---	---	---	---	35.08 (s)	---	---
5	---	---	---	---	144.14 (s)	---	---
6	7.63	d	1H	8.08	132.87 (d)	H-7	C-4, C-5, C-9
7	7.48	d	1H	8.08	122.99 (d)	H-6	C-9, C-10, C-14
8	---	---	---	---	128.32 (s)	---	---
9	---	---	---	---	125.86 (s)	---	---
10	---	---	---	---	153.39 (s)	---	---
11	---	---	---	---	183.87 (s)	---	---
12	---	---	---	---	176.55 (s)	---	---
13	---	---	---	---	115.64 (s)	---	---
14	---	---	---	---	173.30 (s)	---	---
15	3.72	m	1H	J ₁ = 9.76 J ₂ = 9.96	43.53 (d)	H-16a, H16b	C-13, C-16
16	a: 4.93 b: 4.51	dd dd	1H 1H	J ₁ = 9.96 J ₂ = 7.12 J ₁ = 10.08 J ₂ = 7.12	76.84 (t)	H-17, H-15	C-13, C-14, C-17
17	3.76	d	2H	---	64.22 (t)	H-16a, H16b	C-15
18	1.31	s	3H	---	31.99 (q)	---	C-3, C-4, C-10, C-19
19	1.30	s	3H	---	32.03e (q)	---	C-3, C-4, C-10, C-18

METODOLOGÍA EVALUACIÓN ANTIOXIDANTE

Decoloración oxidativa del β -caroteno

Esta técnica se basa en la medición espectrofotométrica de la decoloración de carotenoides (β -caroteno) causada por su interacción con radicales peroxilo producidos durante la oxidación del ácido linoléico. La reacción que tiene lugar es una adición del radical peroxilo al sistema poliénico de los carotenoides, produciendo un radical estabilizado por resonancia capaz de reaccionar con otros radicales, generando moléculas estables (etapa de terminación); de no ocurrir esto, el nuevo radical estabilizado añadirá oxígeno molecular en una etapa de propagación de una reacción en cadena, produciendo un radical caroteno-peroxilo. Si existen antioxidantes en la muestra a evaluar, los radicales reaccionaran con dichos compuestos en lugar de atacar al β -caroteno, evitando su decoloración; en consecuencia cuanto mayor sea la actividad antioxidante en la sustancia de interés, menor será la decoloración; éste ensayo se realizó siguiendo la técnica propuesta por Burda (2011) con algunas modificaciones. [41]

**Figura 31.** Mecanismo antioxidante de la técnica β -caroteno.

Procedimiento

1. Poner a burbujeo constante agua destilada durante un periodo no menor a 1 hora.
2. Preparar una disolución de carotenoides, para ello: disolver 0.2 mg de β - caroteno en 1-2 mL de cloroformo y adicionar 20 μ L de ácido linoléico y 200 μ L de Tween 20, mezclar y guardar en oscuridad hasta la evaporación del disolvente.
3. Preparar una solución de la muestra a evaluar a una concentración de 1 mg/ mL (variable según la muestra).
4. Disolver la solución de β -caroteno (ya sin cloroformo) en 50 mL de agua destilada previamente en burbujeo para generar la emulsión.
5. Tomar 350 μ L de la solución de la muestra y adicionar 2.5 mL de la emulsión de β -caroteno.
6. Inmediatamente realizar una primera lectura de la muestra a tiempo cero (Am^0) a una longitud de onda de 470 nm. Medir la absorbancia de la emulsión sin muestra a tiempo cero (Ac^0).
7. Mantener las muestras en baño maría a una temperatura de 50 °C durante 120 minutos.
8. Realizar una segunda lectura a las muestras (Am^{120}) y la emulsión (Ac^{120}) a las 2 horas.

Las absorbancias obtenidas se promedian para realizar los cálculos correspondientes del porcentaje de actividad antioxidante mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Actividad antioxidante} = [1 - (Am^0 - Am^{120}) / (Ac^0 - Ac^{120})] \times 100$$

Dónde:

Am^0 = Promedio de las absorbancias de la muestra a tiempo cero.

Am^{120} = Promedio de las absorbancias de la muestra a tiempo 120 min.

A_{c^0} = Promedio de las absorbancias de la emulsión tiempo cero.

$A_{c^{120}}$ = Promedio de las absorbancias de la emulsión a tiempo 120 min.

* El ensayo es realizado por triplicado utilizando α - tocoferol como control positivo.

Reducción del radical libre DPPH

Este es un método espectrofotométrico en el que se utiliza el radical libre difenil picril hidrazilo (DPPH), el cual presenta una coloración violeta en solución y al ponerse en contacto con una sustancia que puede donar átomos de hidrogeno, capaz de estabilizarlo, el color violeta intenso decae a un color residual amarillo pálido, con la consecuente disminución de la absorbancia.

Éste ensayo se realizó siguiendo la técnica propuesta por Salazar (2015) con algunas modificaciones. [42]

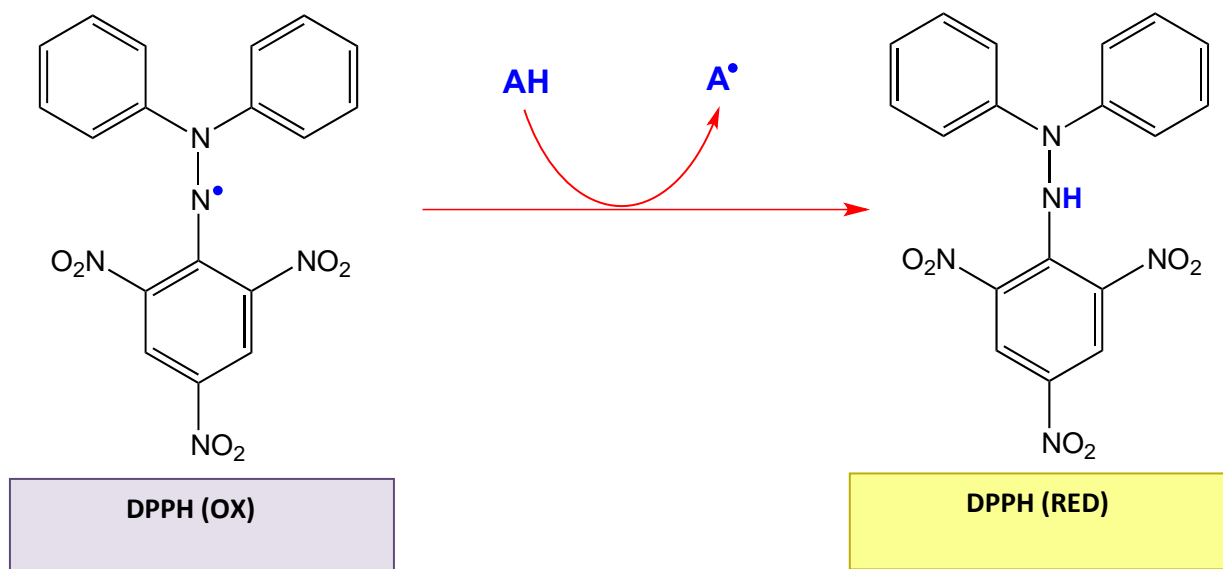


Figura 32. Mecanismo antioxidante de la técnica DPPH.**Procedimiento**

1. Preparar una solución patrón de la muestra a evaluar a una concentración de 1mg/ mL (variable según la muestra).
2. A partir de la solución patrón, realizar 10 disoluciones seriadas de la muestra por triplicado.
3. Preparar una solución del radical DPPH en metanol (7.5 mg/ 250 mL).
4. Añadir 500 µL de solución de DPPH a todas las disoluciones seriadas preparadas anteriormente.
5. Incubar durante 30 minutos en oscuridad.
6. Realizar la lectura de las muestras en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 517 nm.

Las absorbancias obtenidas se promedian para realizar los cálculos correspondientes del % de reducción del DPPH mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Reducción de DPPH} = [1 - (A_m / A_c)] \times 100$$

Dónde:

A_m = Absorbancia promedio de la muestra

A_c = Absorbancia de la muestra control (solución de DPPH + solvente)

Graficar los % de reducción del DPPH calculados contra la concentración para la obtención de la concentración efectiva media (**CE₅₀**).

* El ensayo es realizado por triplicado utilizando quercetina como control positivo.

Reducción del catión-radical ABTS

La generación del radical $\text{ABTS}\bullet^+$ (Ácido 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6- sulfónico) constituye la base de uno de los métodos espectrométricos que han sido aplicados para medir la actividad antioxidante, tanto en muestras hidrosolubles como liposolubles eligiendo el disolvente apropiado en cada caso, esta técnica implica la producción directa del cromóforo $\text{ABTS}\bullet^+$ verde- azul a través de la reacción entre ABTS y persulfato de potasio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$). La adición de antioxidantes al radical pre-formado conduce a la reducción, disminuyendo la coloración de esta manera el grado decoloración como porcentaje de inhibición del radical catiónico esta determinado en función de la concentración y el tiempo.

Éste ensayo se realizó siguiendo la técnica propuesta por Kuskoski (2005) y Re (1999) con algunas modificaciones. [43-44]

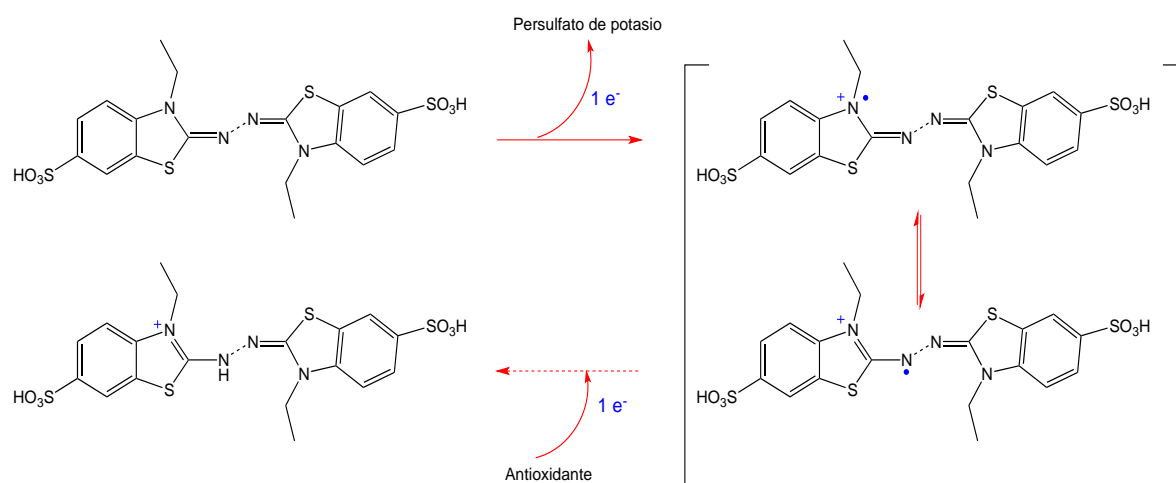


Figura 33. Mecanismo antioxidante de la técnica ABTS.

Procedimiento

1. Pesar 0.0033 g de persulfato de potasio y 0.0194 g de ABTS, disolverlos en 5 mL de agua destilada, dejar reposar en oscuridad durante 18 horas (Solución A).
2. Unos minutos antes de cumplirse las 18 horas de incubación del radical, preparar la solución patrón de la muestra a evaluar a una concentración de 1 mg/ mL (esta concentración puede variar dependiendo la muestra a analizar), y a partir de ésta realizar 10 disoluciones seriadas.
3. Preparar la solución del radical ABTS (solución B), para ello se toman 150 µL de la solución A de ABTS y se diluyen en 15 ml de metanol (preparar el volumen necesario); cubrir de la luz.
4. Tomar 980 µL la solución B de ABTS y medir la absorbancia a una longitud de onda de 734 nm, inmediatamente después adicionar 20 µL de la solución de la muestra correspondiente, incubar durante 7 minutos en oscuridad y realizar la lectura final.

Las absorbancias obtenidas se promedian para realizar los cálculos correspondientes del % de reducción del catión-radical ABTS mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Actividad antioxidante} = [(A_c - A_m / A_c)] \times 100$$

Dónde:

A_m = Absorbancia promedio de la muestra

A_c = Absorbancia de la muestra control (solución de ABTS B)

Graficar los % de reducción del catión- radical ABTS calculados contra la concentración para la obtención de la concentración efectiva media (**CE₅₀**).

* El ensayo es realizado por triplicado utilizando quercetina como control positivo.

Cuantificación de polifenoles totales

El método de Folin-Ciocalteu se basa en la capacidad de los fenoles para reaccionar con agentes oxidantes, ya que el reactivo contiene molibdato y tungstato de sodio, que reaccionan con cualquier tipo de fenol, formando complejos fosfomolibdico-fosfotúngstico. La transferencia de electrones a pH básico reduce los complejos fosfomolibdico-fosfotúngstico en óxidos cromógenos de color azul intenso, de tungsteno (W_8O_{23}) y molibdeno (Mo_8O_{23}), siendo proporcional este color al número de grupos hidroxilo de la molécula. Éste ensayo se realizó siguiendo la técnica propuesta por Pérez (2016) con algunas modificaciones. [45]

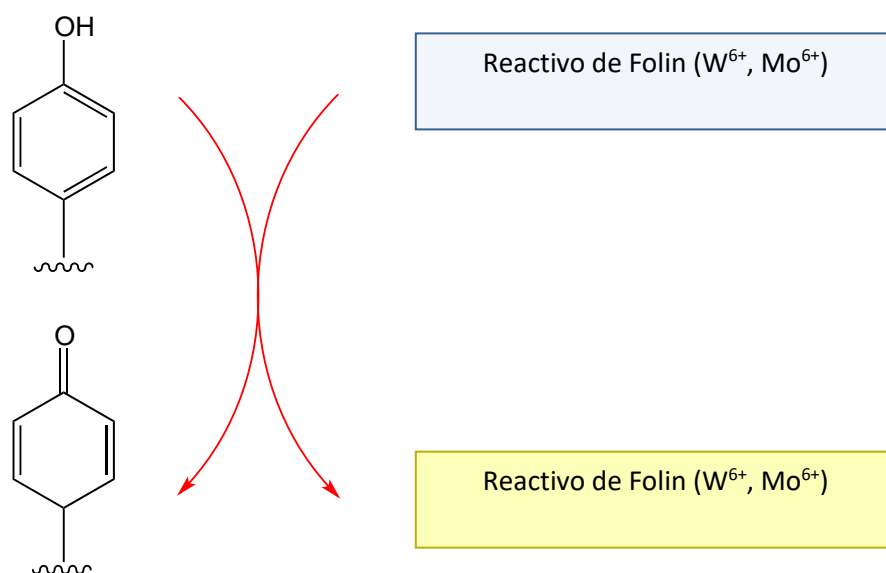


Figura 34. Mecanismo de la técnica de cuantificación de polifenoles por la técnica de Folin

Procedimiento

1. Preparar una solución patrón de la muestra a evaluar a una concentración de 1mg/mL (variable dependiendo la muestra).
2. En un tubo de ensaye adicionar 3 mL de agua destilada, 0.1 mL de solución de la muestra a evaluar y 0.5 mL de reactivo Folin, dejar reposar durante 3 minutos.
3. Adicionar 2 mL de carbonato de sodio al 20%, agitar para homogenizar e incubar durante 1 hora en condiciones ambientales de luz y temperatura.
4. Leer absorbancias de las muestras en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 650 nm.

Determinar el contenido de polifenoles totales expresados como mg EAG/100 g (miligramos equivalentes de Ácido Gálico por cada 100 gramos de extracto seco) mediante una curva de calibración con ácido gálico. El ensayo se realiza por triplicado.

Screening fitoquímico

Los metabolitos secundarios son subproductos de rutas metabólicas normales que ocurren en ciertas especies, siendo particulares dentro de un grupo taxonómico, estado de vida o tejido, presentando una distribución restringida dentro del reino vegetal y dando origen a la quimiotaxonomía. Su ocurrencia depende de condiciones externas tales como ataques de patógenos, predadores, cambios térmicos o lumínicos, deficiencias nutricionales o presencia de otros organismos intra o interespecíficos. El metabolismo secundario es una característica fundamental de la especialización, es decir, que el compuesto resultante puede no ser importante para la célula pero sí para el organismo como un todo. Los metabolitos secundarios pueden ser bioactivos pero no jugar un papel esencial en los procesos fisiológicos del organismo. Algunos de estos compuestos son “residuos bioquímicos”, es decir, productos de actividad enzimática de substratos no

apropiados o productos de detoxificación o desecho de importancia para la supervivencia y la buena condición de los organismos.

El tamizaje fitoquímico o screening fitoquímico es una de las etapas iniciales de la investigación fitoquímica, que permite determinar cualitativamente los principales metabolitos secundarios presentes en una planta y a partir de allí, orientar la extracción y/o fraccionamiento de los extractos para el aislamiento de los grupos de mayor interés.

El reconocimiento de metabolitos secundarios se realiza por medio de ensayos fitoquímicos preliminares, los cuales son pruebas químicas de caracterización que consisten en una reacción química que produce alteración rápida en la estructura molecular de un compuesto, por ejemplo, la modificación de un grupo funcional, la apertura de un sistema anular, la formación de un complejo, dando esto por resultado una manifestación sensible como puede ser el cambio de un color, la formación de un precipitado o el desprendimiento de un gas, dándonos indicios de la presencia o ausencia de un metabolito secundario en particular.

Procedimiento

- 1.** Preparar una disolución del extracto vegetal a concentración de 2 mg/mL en etanol para la realización de los ensayos de taninos, esteroides y triterpenosdes, flavonoides, carbohidratos, glucósidos antraquinónicos y cumarinas.
- 2.** Para la identificación de alcaloides, preparar una solución patrón del extracto vegetal (2 mg/mL) en HCl 5%.

Tabla 12. Pruebas colorimétricas realizadas en los extractos de *Salvia brandegeei*

Prueba	Método (s)
Alcaloides	Mayer Wagner Dragendorff
Taninos	FeCl ₃ Gelatina
Esteroides y triterpenoides	Lieberman – Burchard
Flavonoides	Shinoda
Carbohidratos	Benedict
Saponinas	Espuma
Glucósidos antraquinónicos	Borntrager
Cumarinas	Erlich

**DISCUSIÓN DE RESULTADOS EVALUACIÓN
ANTIOXIDANTE**

El estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de muchas condiciones patológicas como enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, cáncer, diabetes, etc.; la ingesta diaria de antioxidantes naturales protege a la células contra el daño producido por el exceso de especies reactivas del oxígeno (ROS). Se realizó la evaluación antioxidante de los extractos y reacciones obtenidos a partir de la raíz de *Salvia brandegeei* utilizando 2 técnicas, blanqueamiento de β -caroteno para lo cual se utiliza como modelo de prueba la oxidación inducida mediante calor de un sistema de emulsión acuosa de β -caroteno/ácido linoléico; y el método de decoloración del radical libre difenilpicrilhidracilo (DPPH) el cual se basa en la reducción del radical DPPH por los antioxidantes que se encuentren presentes en los extractos vegetales, por otro lado, los compuestos polifenólicos totales también fueron cuantificados; los resultados se observan en la tabla 13.

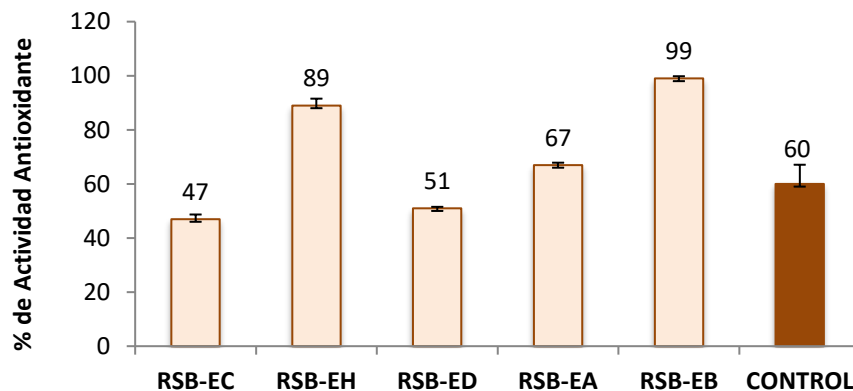
Tabla 13. Actividad antioxidante de extractos de la raíz de *Salvia brandegeei*

Extracto	β -Caroteno (%)	DPPH CE ₅₀ (mg/mL)	Fenoles totales mgEAG/ 100 g ES
RSB-EC	47 ± 1.69	2.65 ± 0.166	3.04 ± 0.010
RSB-EH	89 ± 2.53	2.07 ± 0.042	2.36 ± 0.042
RSB-ED	51 ± 0.52	0.21 ± 0.016	2.57 ± 0.014
RSB-EA	67 ± 0.85	1.44 ± 0.050	2.06 ± 0.007
RSB-EB	99 ± 0.82	0.0018 ± 9x10 ⁻⁵	5.91 ± 0.010
α -tocoferol	60 ± 7.09	---	---
Quercetina	---	0.003 ± 2.2x10 ⁻⁴	---

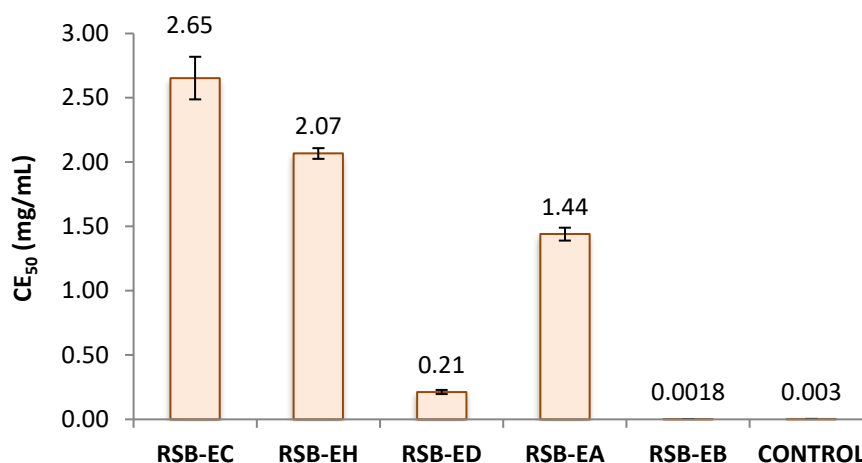
RSB-EC: extracto crudo (metanol) raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EH:** extracto hexánico de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-ED:** extracto de diclorometano de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EA:** extracto acuoso raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EB:** extracto butanólico de la raíz de *Salvia brandegeei*. Resultados ± DE.

Como puede observarse, para la técnica de β -Caroteno, el extracto crudo presentó menor actividad antioxidante con un 47%, seguido del de polaridad media (diclorometano) con 51%, en ambos casos los valores no se acercaron al control positivo α -tocoferol (60%); caso contrario, los mejores resultados se observaron para los extractos acuoso, hexánico y butanólico, con una inhibición oxidativa del 67, 89 y 99% respectivamente, superando el compuesto antioxidante de referencia.

Para la técnica de reducción del radical DPPH, nuevamente el extracto crudo presentó una menor actividad, con una concentración necesaria para reducir al radical en un 50% (CE_{50}) de 2.65 mg/mL, seguido del extracto hexánico y acuoso con 2.07 y 1.44 mg/mL; para esta técnica, los mejores resultados se observaron para el extracto de diclorometano con 0.21 mg/mL pero, con una CE_{50} de 0.0018 mg/mL, el extracto butanólico mostró un excelente resultado superando nuevamente al control positivo utilizado, el flavonoide quercetina que presenta una concentración de 0.003 mg/mL.

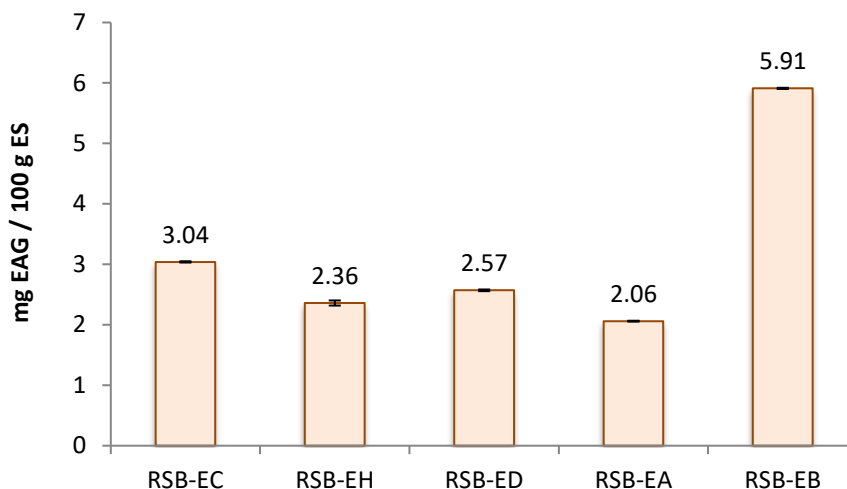


Gráfica 1. Actividad antioxidante por la técnica de β -Caroteno de extractos de la raíz de *Salvia brandegeei*. **RSB-EC:** extracto crudo (metanol) raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EH:** extracto hexánico de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-ED:** extracto de diclorometano de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EA:** extracto acuoso raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EB:** extracto butanólico de la raíz de *Salvia brandegeei*. Barras representan \pm DE.



Gráfica 2. Actividad antioxidante por la técnica de DPPH de extractos de la raíz de *Salvia brandegeei*. **RSB-EC:** extracto crudo (metanol) raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EH:** extracto hexánico de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-ED:** extracto de diclorometano de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EA:** extracto acuoso raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EB:** extracto butanólico de la raíz de *Salvia brandegeei*. Barras representan \pm DE.

Como técnica complementaria para la identificación de componentes de naturaleza antioxidante, la cuantificación de fenoles totales arrojó un mayor contenido de estos compuestos en el extracto de butanol, por lo que su potencial antioxidante podría deberse a la presencia de este tipo de compuestos como los flavonoides, los cuales pueden ser extraídos mediante disolventes polares como acetona y alcoholes cuando se trata de agliconas polihidroxiladas (flavonoles y chalconas) (Harborne, 1975; 1998). El extracto crudo (RSB-EC) y de diclorometano (RSB-ED) también mostraron un alto contenido de compuestos polifenólicos con 3.04 y 2.57 mg equivalentes de ácido gálico.



Gráfica 3. Cuantificación de polifenoles totales en los extractos de la raíz de *Salvia brandegeei*. **RSB-EC:** extracto crudo (metanol) raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EH:** extracto hexánico de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-ED:** extracto de diclorometano de la raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EA:** extracto acuoso raíz de *Salvia brandegeei*, **RSB-EB:** extracto butanólico de la raíz de *Salvia brandegeei*. Barras representan \pm DE.

Se llevó a cabo la evaluación antioxidante de las reuniones generadas a partir del primer fraccionamiento cromatográfico (ver diagrama 4), de las cuales fueron aislados los compuestos M1 y M2. Los resultados pueden observarse en la tabla 14.

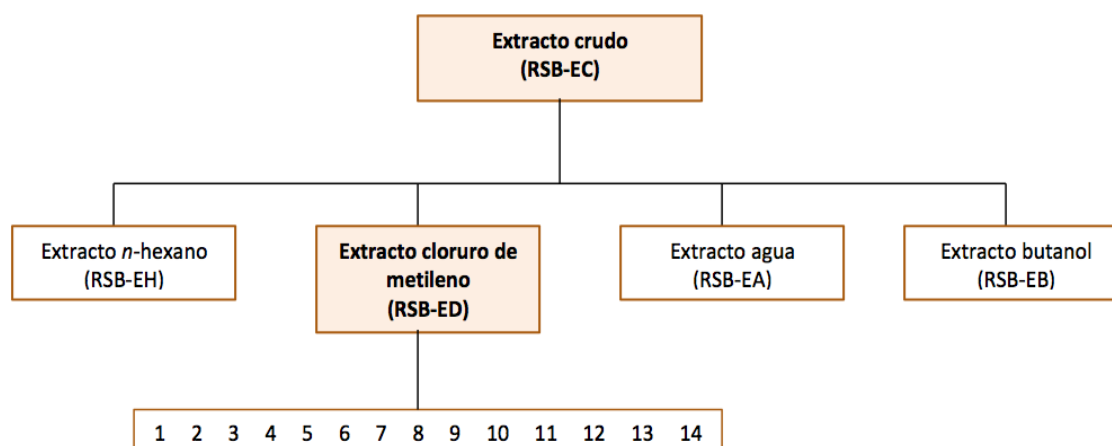


Diagrama 4. Extractos y reuniones generados de la raíz de *Salvia brandegeei*.

Tabla 14. Actividad antioxidante de reuniones de la raíz de *Salvia brandegeei*

Reunión	β -Caroteno (%)	DPPH CE ₅₀ (mg/mL)	Fenoles totales mgEAG/ 100 g ES
R1	26 \pm 0.92	0.011 \pm 0.008	2.73 \pm 0.008
R2	86 \pm 3.2	0.0062 \pm 0.00058	2.42 \pm 0.001
R3	N/E	N/E	N/E
R4	N/E	N/E	N/E
R5	15 \pm 0.87	1.54 \pm 0.002	2.18 \pm 0.007
R6	55 \pm 4.2	0.0043 \pm 0.0006	2.33 \pm 0.004
R7	19 \pm 2.1	0.57 \pm 0.017	3.47 \pm 0.011
R8	N/E	0.091 \pm 2.3x10 ⁻³	1.75 \pm 0.003
R9	52 \pm 1.5	1.7x10 ⁻⁵ \pm 1.6x10 ⁻⁷	2.37 \pm 0.006
R10	95 \pm 2.9	0.69 \pm 6x10 ⁻³	2.31 \pm 0.006
R11	84 \pm 5.2	0.009 \pm 1.4x10 ⁻⁴	2.29 \pm 0.003
R12	80 \pm 3.8	0.065 \pm 3.5x10 ⁻³	2.71 \pm 0.031
R13	55 \pm 3.8	0.0046 \pm 4.9x10 ⁻³	3.30 \pm 0.009
R14	48 \pm 1.3	0.026 \pm 1.5x10 ⁻³	2.63 \pm 0.016
α -tocoferol	60 \pm 7.09	---	---
Quercetina	---	0.003 \pm 2.2x10 ⁻⁴	---

N/E= no ensayado; Resultados \pm DE.

Respecto al contenido de polifenoles totales, no se aprecian cambios muy drásticos entre cada reunión, las que arrojaron un menor contenido fueron R8 y R5 con 1.75 y 2.18 mg EAG/ 100g respectivamente, por el contrario, las reuniones mas abundantes en polifenoles fueron R7, R13, R1 y R12 con concentraciones entre 3.47-2.71 mg.

Analizando los resultados mediante la técnica de DPPH, tres reuniones mostraron resultados muy similares al control quercetina (0.003 mg/mL), con valores de 0.009, 0.006 y 0.004 mg/mL para las reuniones R11, R2 y R6 respectivamente; de entre todas las muestra analizadas, la reunión R9 fue la que arrojó excelentes resultados con una concentración efectiva media (CE₅₀) de 1.7 x10⁻⁵ mg/mL, superando a quercetina.

En la técnica de β -Caroteno, fueron cuatro las reuniones que mostraron un alto porcentaje de actividad antioxidante respecto al control positivo (60%), con valores de 80,

84, 86 y 95% para las reuniones R12, R11, R2 y R10 respectivamente.

Las reuniones R2 y R11, fueron las que mostraron un mejor perfil antioxidante con ambas técnicas ensayadas, sin embargo, ninguna de las dos mostraron un alto contenido de polifenoles, esto permite inferir que las propiedades antioxidantes observadas no están estrechamente ligadas a la presencia de este tipo de metabolitos bioactivos.

Si bien, el extracto de polaridad media (diclorometano) no fue el que presentó un mejor perfil antioxidante, diversos estudios llevados a cabo con *Salvias* alrededor del mundo sugieren que el buen potencial antioxidante de estas plantas es debido a la presencia de diterpenos abietánicos como carnosol (A), rosmano (B) e isorosmanol (C) (Figura 63), los cuales pueden ser encontrados en extractos de polaridad intermedia. Estos compuestos han sido aislados de extractos de *Salvias*, incluyendo *S.pachuphylla*, también nativa de Baja California. [46]

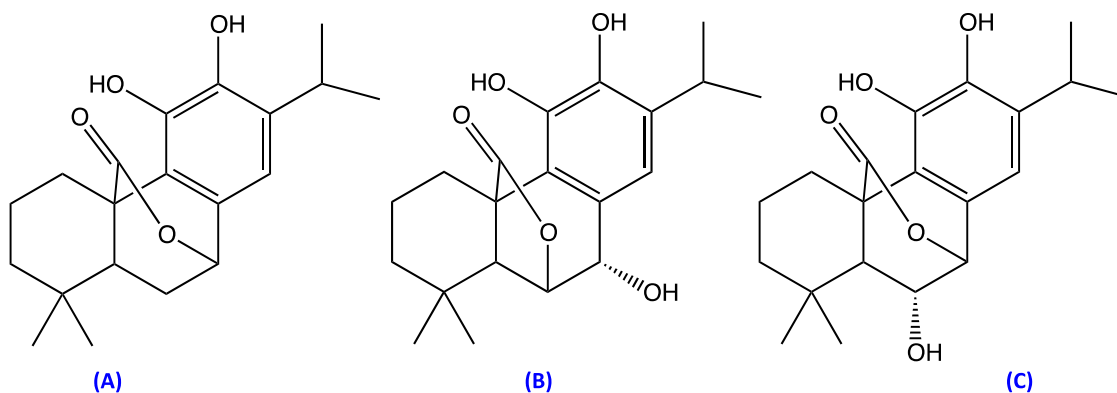


Figura 35. Estructura química de los compuestos (A) carnosol, (B) rosmanol y (C) isorosmanol.

Cuvelier et al. (1994) [47] realizó una evaluación antioxidante de diterpenos aislados de *Salvia officinalis* como carnosol y rosmano, estableciendo que la actividad de estos componentes es debido a su estructura fenólica. Por otra parte, Miura et al. (2002) [48] realizaron el análisis antioxidante de diterpenos aislados del extracto de diclorometano de *S. officinalis*, encontrando una potente actividad; estos autores mencionan que diterpenos abietánicos como los anteriormente mencionados, muestran alta actividad antioxidante

debido a los grupos orto-dihidroxi presentes en la estructura.

Por otro lado, el tamiz fitoquímico realizado a los diferentes extractos para la identificación de los principales grupos de metabolitos secundarios arrojó resultados negativos para la mayoría de los compuestos (ver tabla 15); al ser un análisis cualitativo, un resultado negativo no es garantía de la ausencia total de ese grupo de metabolitos, las pruebas colorimétricas carecen de alta sensibilidad, por lo que la detección es únicamente de los compuestos mayoritarios.

A excepción del acuoso, todos los extractos fueron positivos a la presencia de taninos, este grupo de metabolitos secundarios al ser una familia estructuralmente diversa, es posible su identificación en extractos de diferentes polaridades; los extractos de DCM, acuoso y butanol fueron positivos para carbohidratos, los cuales, debido a su naturaleza hidrofílica, es esperado detectarlos en extractos acuosos o de alta polaridad.

La identificación de esteroides y triterpenoides fue positiva en los extractos crudo y de polaridad media (DCM), lo cual es congruente ya que este tipo de metabolitos secundarios presentan esqueletos hidrocarbonados de 30 o más carbonos, lo que les confiere un carácter apolar o de polaridad media.

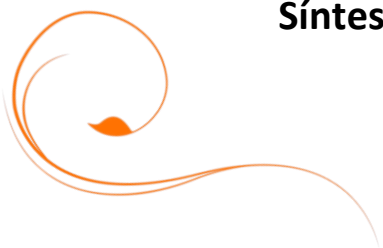
Tabla 15. Resultados del tamiz fitoquímico

Determinación	RSB-EC	RSB-EH	RSB-ED	RSB-EA	RSB-EB
Alcaloides	-	-	-	-	-
Taninos	Positivo	Positivo	Positivo	-	Positivo
Esteroides y triterpenoides	Positivo	-	Positivo	-	-
Carbohidratos	-	-	Positivo	Positivo	Positivo
Cumarinas	-	-	-	-	-
Flavonoides	-	-	-	-	-
Saponinas	-	-	-	-	-
Glucósidos antraquinonicos	-	-	-	-	-

Resultados negativos son expresados como (-)

CAPÍTULO 2

Síntesis, evaluación antioxidante y de inhibición enzimática de análogos flavónicos



ANTECEDENTES

Chalconas

Propiedades químico-biológicas

En la actualidad, los productos naturales son una fuente importante para la obtención de nuevos productos medicinales y cada vez es más importante el desarrollo de nuevos fármacos sintéticos a partir de materias primas naturales y renovables.

Uno de los tipos de compuestos de origen natural que más ampliamente han sido estudiados son las chalconas, [49] siendo estas intermediarios en la biosíntesis de otras moléculas. Las chalconas son compuestos naturales que presentan una estructura química simple y tienen una amplia distribución en verduras, frutas, té y otras plantas. La palabra "Chalcona" viene de la palabra griega "chalcos", que significa "bronce", debido a los colores de la mayoría de las chalconas naturales. Estos compuestos tienen una estructura química común la 1,3-diarilprop-2-en-1-ona, también conocido como chalconoide, que existen como isómeros cis y trans, siendo el isómero trans termodinámicamente más estable. [50]

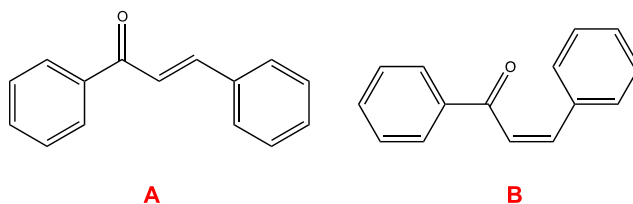


Figura 36. Isómeros trans (A) y cis (B) de chalcona

Las chalconas al estar un paso antes de los flavonoides en la biosíntesis, se las puede ver como flavonoides de cadena abierta con una estructura de 15 carbonos dispuestos en una configuración C6-C3-C6, consisten en dos anillos fenílicos (anillos A y B) conectados por un puente de 3C, con un doble enlace, lo que les confiere una estructura particularmente singular. [51]

Estos compuestos presentan un gran espectro de actividad biológica como: antibacterial,

antifúngica, antitumoral, antimalárica, antiviral, antiinflamatoria, antitubercular, analgésica, antioxidante y antipsicótica [52-54]; estas propiedades farmacológicas están estrechamente ligadas a la estructura química y juega un papel importante de acuerdo a los sustituyentes presentes en los anillos aromáticos. [55]

Síntesis química

La síntesis de chalconas se realiza habitualmente mediante una condensación de Claisen-Schmidt entre una acetofenona con diferentes grados de sustitución y un aldehído correspondiente, usando como disolvente un alcohol (metanol o etanol) y con una base como lo puede ser KOH o NaOH [56-58]. El mecanismo implicado es el de una reacción aldol, donde el empleo de la acetofenona y benzaldehídos sustituidos permite que no se generen diferentes subproductos de reacciones aldol cruzadas, con la obtención final del carbonilo α,β insaturado que constituye parte fundamental de la chalcona (Figura 31).

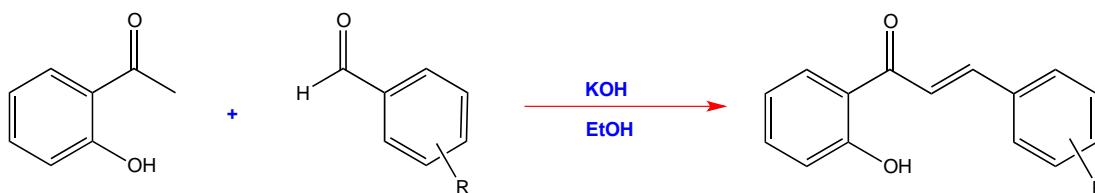


Figura 37. Síntesis de chalconas mediante condensación de Claisen-Schmidt.

El esquema general como ya se mencionó sería el uso de una base y un alcohol como disolvente. La base empleada puede usarse directamente o como disolución (por ejemplo, KOH 50%). Incluso se reporta esta reacción sin el uso de solvente, con resultados muy similares. Shah y Patel (2017) [59] logran la síntesis de chalconas mediante 1.2 equivalentes de un aril aldehído, 1 equivalente de 2-hidroxiacetofenona y NaOH en polvo, que tras triturarse en un mortero genera el producto esperado.

Existen variaciones sobre esta reacción, manteniendo el esquema de condensación Claisen-Schmidt. Hasan et al 2012 [60] mantiene el etanol como disolvente, sin embargo,

cambia el uso de hidróxido como base por cloruro de tionilo (SOCl_2), obteniendo como producto a las chalconas tras 3-4 horas en agitación a temperatura ambiente.

Estas condiciones “clásicas” para la condensación Claisen-Schmidt han sido aplicadas para obtener una serie de esqueletos relacionados a las chalconas, a manera de estructuras análogas. Ceylan y Findik (2009) [61] por medio de estas condiciones (NaOH/EtOH) reportan una serie de compuestos análogos a chalconas, a partir de *cis*-biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona. La diferencia con las chalconas se da en el número de miembros en los anillos; mientras que en la chalcona originada de acetofenona se tiene un anillo de 6 miembros adyacente al carbonilo, en este caso se observa un biciclo de 5 y 4 miembros (Figura 32). Incluso el benzaldehído puede ser sustituido por otro arilaldehído, para incorporar anillos con diferente tamaño e incluso con heteroátomos.

Otro ejemplo de modificaciones sobre la metodología sintética de chalconas es presentado por Ahmad et al (2016) [62]. De forma similar al grupo de investigación anterior, se pretende originar nuevas variaciones estructurales en el esqueleto básico de las chalconas. En esta ocasión se parte de 1-(5-metilfuran-2-il)etanona, para la síntesis de análogos de chalconas donde el anillo adyacente al carbonilo sea de tipo furano (Figura 32). Se mantienen las condiciones de etanol y KOH acuoso para la reacción, sin embargo, el empleo de un material de partida diferente a la acetofenona en esta ocasión requiere de 12-24 h para la obtención del producto, además de la aplicación de microondas.

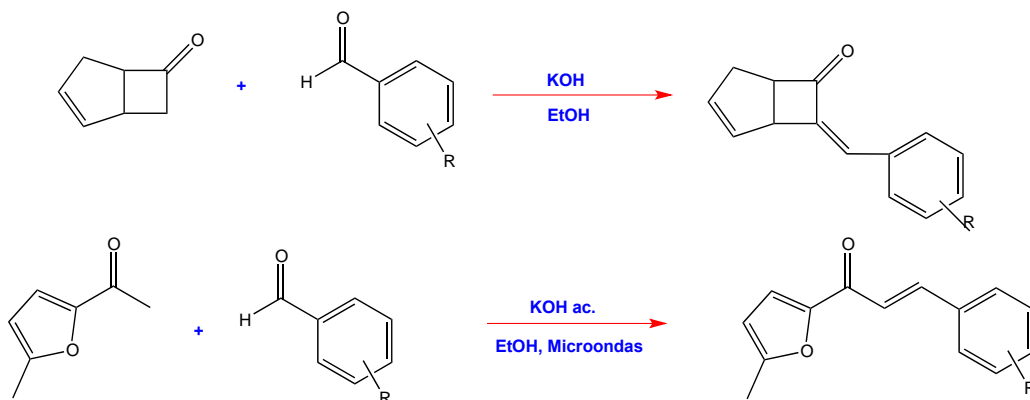


Figura 38. Modificaciones sintéticas para la obtención de análogos de chalconas.

En el caso del presente trabajo, se seleccionó trabajar con 2-hidroxiacetofenona como material de partida, para la obtención de 2'-hidroxichalconas. Este grupo hidroxilo es importante porque nos permite aprovecharlo para realizar una ciclación entre él y el enlace α,β insaturado al carbonilo, para la posterior obtención de las correspondiente flavonas (Figura 33). Si además empleamos benzaldehídos con diferentes grupos sustituyentes, podemos generar una familia de chalconas y otra de flavonas con variaciones estructurales en su anillo B que permitan realizar un estudio relación estructura-actividad, para poder identificar compuestos líderes en la evaluación antioxidante y anti-acetilcolinesterasa y continuar con la búsqueda de nuevos fármacos con dichas actividades.

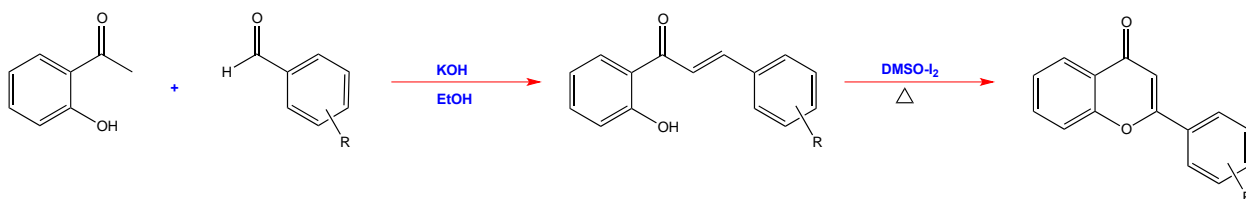


Figura 39. Esquema sintético de chalconas y flavonas a partir de 2-hidroxiacetofenona.

Flavonoides

Propiedades químico-biológicas

Los flavonoides son un grupo de más de 4000 compuestos polifenólicos, que se encuentran en diversas plantas. Poseen una estructura común de fenilbenzopirona (C6-C3-C6) y dependiendo de su nivel de saturación y apertura del anillo central de pirano pueden categorizarse como flavonas, flavanoles, isoflavonas, flavonoles, flavanonas y flavanonoles [63].

Se ha reportado una diversa cantidad de propiedades biológicas que poseen los flavonoides, como la antioxidante [64-66], anticancerígena [67-68], antiinflamatoria [69],

anti-VIH [70], e incluso ansiolítica [71], dentro de muchas otras, lo cual muestra la amplia versatilidad que estas estructuras poseen y que las convierte en una fuente para la búsqueda de nuevos principios activos de interés farmacológico.

Gran parte de los flavonoides que aportan a nuestra salud son consumidos a través de los alimentos, por ejemplo a través de frutas y especias que contienen estos compuestos. Se ha reportado que gran parte del poder antioxidante de los flavonoides se relaciona con sus fragmentos polifenólicos, que pueden actuar de esta manera al retardar o prevenir la oxidación mediada por radicales libres, esto debido a la estabilidad de los radicales atrapados por los flavonoides a través de puentes de hidrógeno intramoleculares [66].

Uriarte-Pueyo y Calvo (2011) [72] precisamente relacionan gran parte de los efectos biológicos de los flavonoides con su capacidad antioxidante. Algunas enfermedades causadas por estrés oxidativo, como las neurodegenerativas donde destaca la enfermedad de Alzheimer, han buscado en los flavonoides nuevos agentes terapéuticos. Estos autores han reportado entre varias estructuras flavonólicas algunas que poseen actividad anti-colinesterasa, propiedad farmacológica que se ha empleado como tratamiento del Alzheimer.

Síntesis química

En cuanto a la síntesis de flavonas, la metodología de DMSO-I₂ es ampliamente usada [57, 73, 63]. La literatura muestra cómo para sintetizar flavonas se ha trabajado tradicionalmente a partir de 2'-hidroxichalconas. El mecanismo involucraría una reacción intramolecular de tipo adición oxo-Michael, como se muestra en la Figura 34:

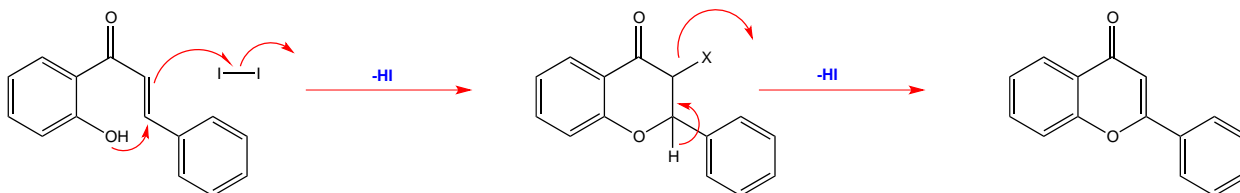


Figura 40. Mecanismo de la adición oxo-Michael para la síntesis de flavonas.

En este mecanismo, el yodo actúa como el catalizador. La función del DMSO correspondería a la de un oxidante que regeneraría a I_2 [74]. Una versión alterna pero similar sería el uso de SiO_2-I_2 .

Patonay et al (1997) [75] reportan este uso tradicional de 2'-hidroxichalconas con cantidades catalíticas de yodo en DMSO caliente, con rendimientos muchas veces mayores al 80% y donde se puede tener en el anillo de la chalcona tanto sustituyentes electroattractores como electrodonadores. Además, reportan que las mismas condiciones funcionaron a su vez cuando el material de partida fue una flavanona (Figura 35). Bano et al 2013 reportan que para 2'-hidroxichalconas y flavanonas, también se puede emplear SeO_2 y alcohol isoamílico en reflujo para la obtención de flavonas.

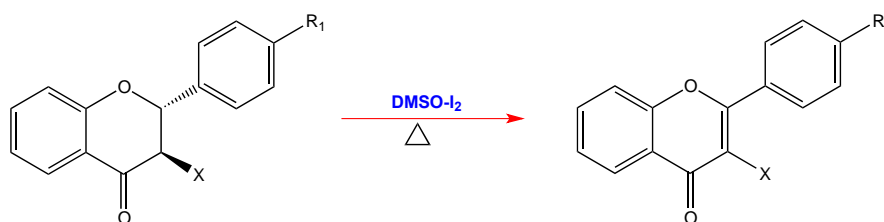


Figura 41. Síntesis de flavonas a partir de flavanonas empleando DMSO- I_2 .

No solamente de 2-hidroxichalconas es que esta metodología nos permite la obtención de flavonas. En caso de que los hidroxilos fenólicos de las chalconas precursoras requieran ser protegidos previamente, el complejo DMSO- I_2 es capaz de seguir permitiendo la ciclación del átomo de oxígeno con el enlace α,β al carbonilo para la generación del nuevo anillo, así como lo reporta Lokhande et al (2005). [76] Esto puede observarse en la Figura 36, donde el uso de DMSO- I_2 permitió la obtención de flavonas en reacciones de 30 minutos a partir de 2-aliloxichalconas con bencil y metoxi protección en el resto de sus grupos hidroxilo.

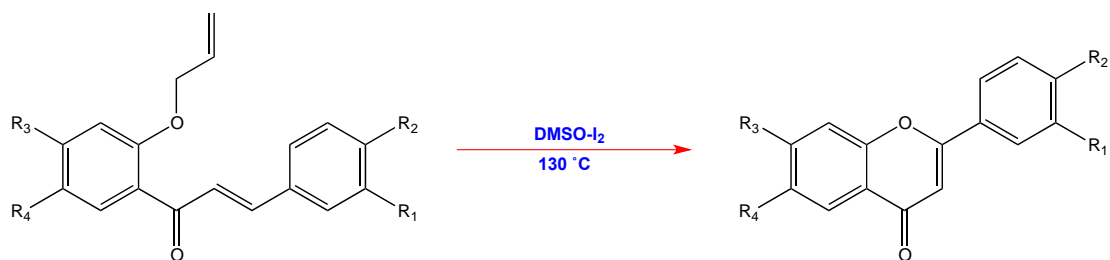


Figura 42. Síntesis de flavonas a partir de 2-aliloxichalconas.

A pesar del alto uso del sistema DMSO-I₂ y de las hidroxichalconas como material de partida para la síntesis de flavonas, se han llegado a desarrollar otras metodologías que permiten variaciones en el proceso. Zhao, Zhao y Fu (2012) [77] reportan una metodología para la escisión selectiva de enlaces C-O aromáticos. Esto permite que de compuestos 1,3-dicetónicos en condiciones básicas, se puedan sintetizar compuestos de tipo cromona y flavona (Figura 37).



Figura 43. Esqueletos de flavona y cromona sintetizados en condiciones básicas.

Por otra parte, es común que se propongan las llamadas alternativas de “química verde”, que procuran ser ambientalmente responsables, mediante la minimización de uso de solventes o procesos que generen un mínimo de residuos contaminantes. Dentro de esta tendencia sintética, el uso de radiación de microondas se encuentra en auge. Kabalka y Mereddy (2005) [78] proponen una síntesis de flavonas mediante el uso de microondas, si bien se requiere de etanol como solvente y de un catalizador de cobre, CuCl₂. Interesantemente, esta síntesis genera los productos con rendimientos entre 86-98%, con tiempos de reacción de solamente 5 minutos. Seijas y col (2004) [79] también logran sintetizar flavonas mediante microondas, si bien su metodología es en mayor proporción

ecológicamente amigable, ya que es libre de solvente y catalizadores químicos (Figura 38). Los rendimientos se obtienen de 66% hasta 96%, con tiempo de reacción también cortos (2-12 minutos). Estas dos metodologías, así como la mencionada anteriormente, parten de compuestos de tipo 1,3-dicetónicos.

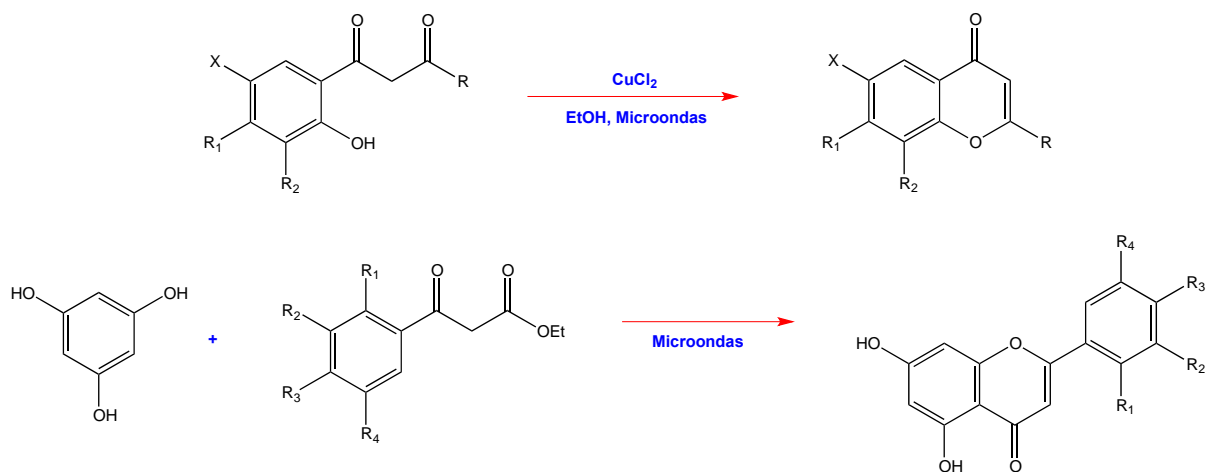
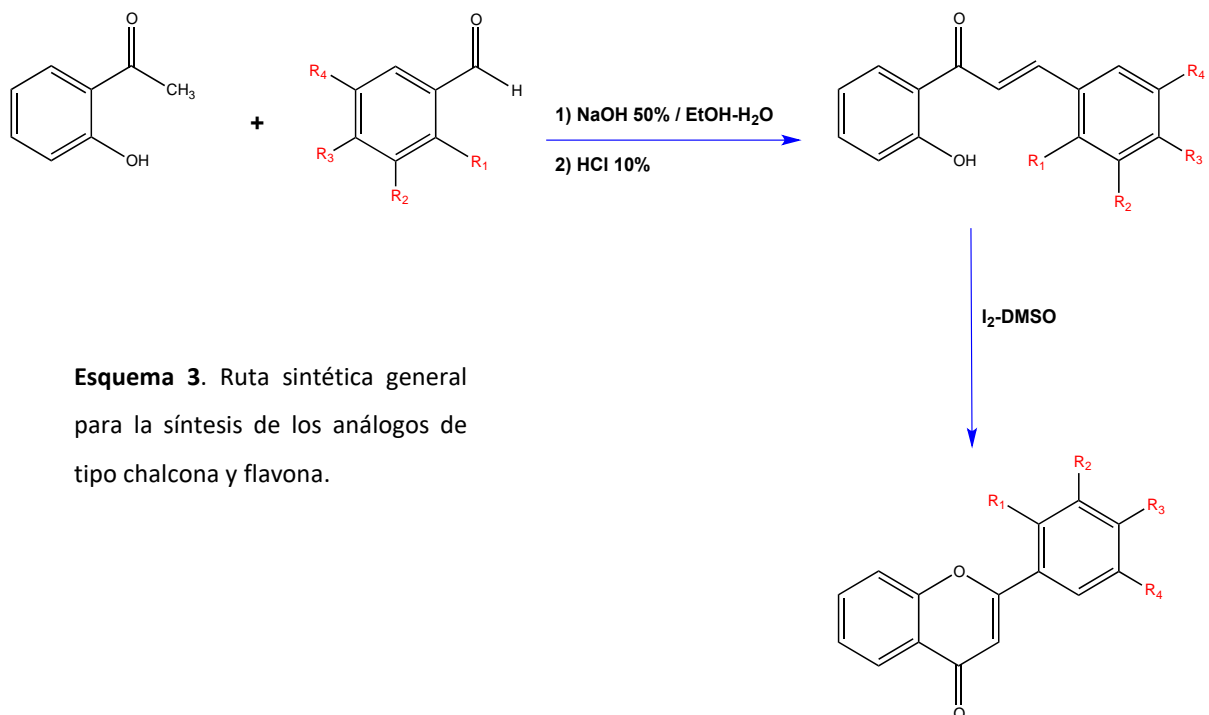


Figura 44. Síntesis de flavonas mediante uso de microondas.

METODOLOGÍA SÍNTESIS QUÍMICA

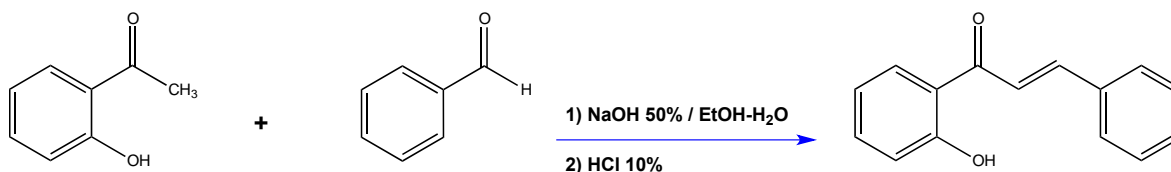
La generación de los derivados sintéticos fue dividida en dos etapas sintéticas, la **Etapa 1** donde se realizó la síntesis de precursores de tipo chalconas a partir de una arilcetona y diversos aldehídos, y una **Etapa 2**, con la cual se llevó a cabo la síntesis del núcleo flavónico.



Esquema 3. Ruta sintética general para la síntesis de los análogos de tipo chalcona y flavona.

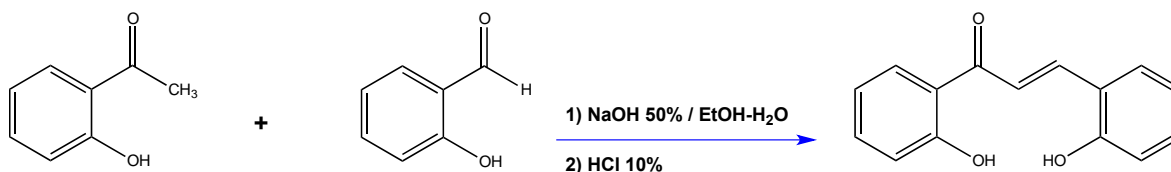
Etapa 1. Síntesis de chalconas

De manera general, esta etapa sintética consistió en una condensación Claisen-Schmidt en medio básico a partir de una mezcla de 2-hidroxiacetofenona (1Eq) y los correspondientes aldehídos correspondiente (1a-1k) (1Eq) en una mezcla de etanol / agua (8: 2). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente; el proceso de purificación fue variable según el producto obtenido, siendo utilizadas la cromatografía en columna y la recristalización.

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2a)

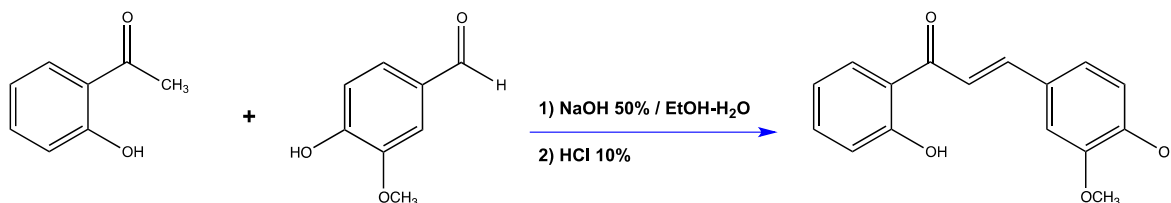
Se disolvió 0.893 mL (0.93 g, 8.7 mmol) de benzaldehído en 20 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) con agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 0.884 mL (1 g, 7.3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se llevó a pH 3 con HCl 10%. El precipitado formado se filtró y lavo con agua fría. El producto se purificó mediante recristalización con MeOH/H₂O.

Nombre:	(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Sólido blanco (rendimiento 46%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₁₂ O ₂
Punto de fusión:	58-60 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3358 (O-H), 3031 (C-H), 1683 (C=O)
CG-EM (m/z):	224.15 [M] ⁺ (11), 223.16 (12), 147.08 (17), 120.06 (49), 104.11 (54), 92.05 (100), 77.08 (54).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.79 (s, 1H, OH), 7.93 (d, J= 15.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 15.2 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 6H), 7.06 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.3 Hz, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.8 (s), 163.7 (s), 145.5 (d), 136.5 (d), 134.7 (s), 131.0 (d), 129.7 (2 x d), 129.1 (2 x d), 128.7 (d), 126.2 (d), 120.3 (s), 118.9 (d), 118.7 (d)

(E)-1,3-bis(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2b)

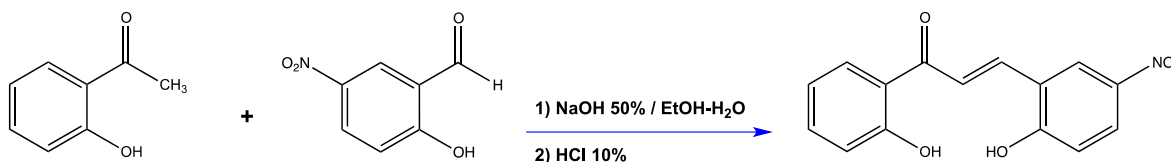
Se disolvió 0.934 mL (1.07 g, 8.7 mmol) de salicilaldehído en 20 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 0.884 mL (1 g, 7.3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C y se adicionó lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt y la fase orgánica se concentró a presión reducida para finalmente purificar por columna cromatográfica de gel de sílice con una fase móvil de *n*-hexano/AcOEt 5%.

Nombre:	(E)-1,3-bis(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales amarillos (rendimiento 41%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₁₂ O ₃
Punto de fusión:	137 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3267 (O-H), 3033 (C-H), 1683 (C=O), 1150 (C-O)
CG-EM (m/z):	240.18 [M] ⁺ (1), 222.18 (8), 147.11 (2), 121.09 (28), 92.1 (100), 63.07 (73), 39.06 (56)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.63 (s, 1H, OH), 10.36 (s, 1H, OH), 8.21 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> ₁ = 7.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, <i>J</i> ₁ = 8.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.6 Hz, <i>J</i> ₃ = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, <i>J</i> ₁ = 8.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₃ = 1.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.8 (s), 157.4 (s), 140.3 (d), 136.0 (d), 132.4 (d), 130.5 (d), 128.9 (d), 121.1 (s), 120.7 (d), 120.2 (s), 119.4 (d), 119.0 (d), 117.7 (d), 116.2 (d)

(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2c)

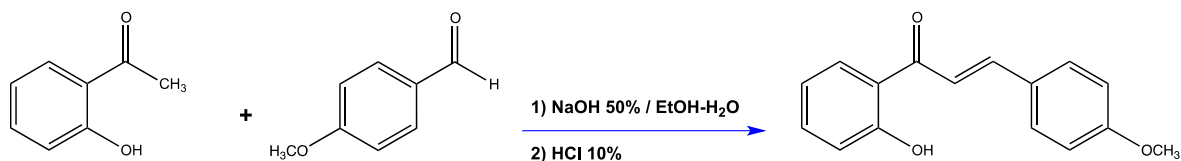
Se disolvió 1 g (6.57 mmol) de vainillina en 20 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 0.79 mL (0.895 g, 6.57 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice con una fase móvil de *n*-hexano/AcOEt 7%.

Nombre:	(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales anaranjados (rendimiento 42%)
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₁₄ O ₄
Punto de fusión:	120 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3377 (O-H), 3009 (C-H), 2965 (C-H), 1682 (C=O)
CG-EM (m/z):	270.25 [M] ⁺ (4), 150.19 (28), 135.16 (29), 121.15 (16), 120.15 (26), 107.16 (33), 92.11 (100), 77.15 (68), 64.12 (68)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.90 (s, 1H, OH), 7.94 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, <i>J</i> ₁ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₃ = 1.6 Hz, 1H), 7.14-6.93 (m, 5H), 3.97 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.6 (s), 163.5 (s), 148.7 (s), 146.9 (s), 145.8 (d), 136.1 (d), 129.5 (d), 127.4 (s), 123.7 (d), 121.6 (d), 120.9 (s), 118.7 (d), 118.1 (d), 117.6 (d), 110.3 (d), 56.1 (q)

(E)-3-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2d)

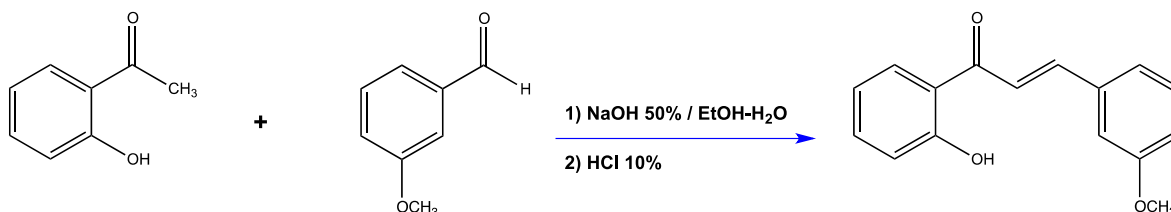
Se disolvió 3 g (18 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído en 50 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 2.17 mL (2.45 g, 18 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice con una fase móvil de DCM/AcOEt 20%.

Nombre:	(E)-3-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Polvo amarillo (rendimiento 46%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₁₁ NO ₅
Punto de fusión:	120 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3565 (O-H), 3068 (C-H), 1656 (C=O), 1578 (N-O), 1337 (N-O)
CG-EM (m/z):	285.15 [M] ⁺ (1), 253.64 (1), 220.22 (4), 191.54 (3), 171.27 (6), 149.28 (6), 137.01 (16), 117.17 (18), 84.18 (51), 73.10 (32), 69.20 (41), 63.11 (49), 61.14 (41), 30.16 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.44 (s, 1H, OH), 8.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J ₁ = 9.2 Hz, J ₂ = 2.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J ₁ = 7.4 Hz, J ₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J ₁ = 7.8 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.5 (s), 162.8 (s), 161.8 (s), 140.0 (s), 137.4 (d), 136.2 (d), 130.9 (d), 127.3 (2 x d), 124.5 (d), 123.2 (s), 121.7 (d), 119.0 (d), 117.6 (s), 116.6 (d)

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (2e)

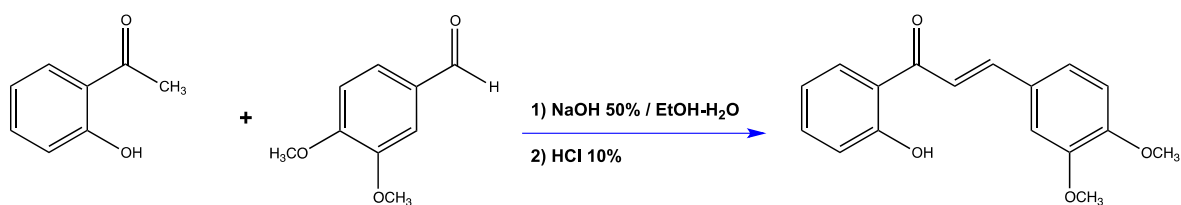
Se disolvió 1.45 mL (1.62 g, 11.9 mmol) de *p*-anisaldehído en 20 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 1.436 mL (1.62 g, 11.9 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice con una fase móvil de *n*-hexano/AcOEt 3%.

Nombre:	(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales amarillos (rendimiento 40%)
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Punto de fusión:	76-78 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3082 (C-H), 2963 (C-H), 1685 (C=O), 1255 (C-O)
CG-EM (m/z):	254.19 [M] ⁺ (17), 253.20 (12), 134.12 (100), 121.11 (34), 119.12 (40), 92.07 (79), 65.08 (84), 63.07 (90)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.91 (s, 1H, OH), 7.91 (dd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 15.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 15.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J ₁ = 8.6 Hz, J ₂ = 8.5 Hz, J ₃ = 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 2.0 Hz, 2H), 6.94 (ddd, J ₁ = 9.6 Hz, J ₂ = 10.9 Hz, J ₃ = 1.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.8 (s), 163.7 (s), 162.1 (s), 145.4 (d), 136.2 (s), 130.6 (2 x d), 129.6 (d), 127.5 (s), 120.2 (s), 118.8 (d), 118.7 (d), 117.7 (d), 114.6 (2 x d), 55.5 (q)

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (2f)

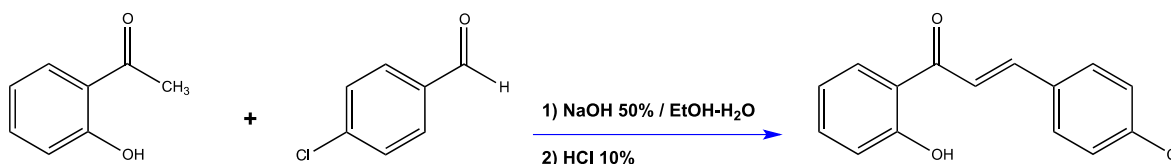
Se disolvió 2.69 mL (3 g, 22 mmol) de *m*-anisaldehído en 50 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 2.69 mL (3 g, 22 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó mediante un percolado con *n*-hexano 100%.

Nombre:	(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales amarillos-anaranjados (rendimiento 40%)
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Punto de fusión:	86-90 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3081 (C-H), 2918 (C-H), 1636 (C=O), 1253 (C-O)
CG-EM (m/z):	254.15 [M] ⁺ (11), 253.18 (8), 165.12 (3), 147.08 (27), 134.10 (17), 121.05 (52), 102.06 (18), 92.05 (36), 89.06 (41), 65.04 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.77 (s, 1H, OH), 7.91 (dd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 8.6 Hz, J ₃ = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J ₁ = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J ₁ = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J ₁ = 2.2 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J ₁ = 8.1 Hz, J ₂ = 8.2 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J ₁ = 8.1 Hz, J ₂ = 8.2 Hz, J ₃ = 1.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.85 (s), 163.7 (s), 160.1 (s), 145.5 (d), 136.5 (d), 136.13 (s), 130.1 (d), 129.8 (d), 121.4 (d), 120.6 (s), 120.1 (d), 118.9 (d), 118.7 (d), 116.7 (d), 113.9 (d), 55.5 (q)

(E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2g)

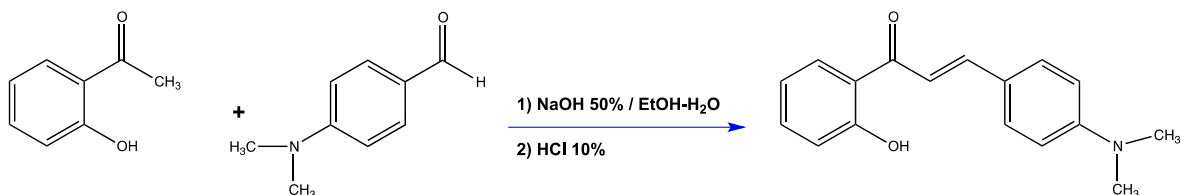
Se disolvió 1.16 g (7 mmol) de *m,p*-dimetoxibezaldehído en 20 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 0.88 mL (1 g, 7 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 1.4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice con una fase móvil de *n*-hexano/AcOEt 2%.

Nombre:	(E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales amarillos (rendimiento 57%)
Fórmula molecular:	C ₁₇ H ₁₆ O ₄
Punto de fusión:	88-90 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3079 (C-H), 1694 (C=O), 1142 (C-O)
CG-EM (m/z):)= 284.20 [M] ⁺ (8), 165.16 (4), 164.16 (33), 151.15 (25), 121.13 (24), 103.11 (27), 92.06 (69), 77.08 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.90 (s, 1H, OH), 7.94 (dd, J ₁ = 8.1 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 15.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 8.5 Hz, J ₃ = 1.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J ₁ = 8.3 Hz, J ₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (ddd, J ₁ = 8.3 Hz, J ₂ = 8.3 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J ₁ = 8.1 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.7 (s), 163.6 (s), 151.9 (s), 149.4 (s), 145.7 (d), 136.2 (d), 129.6 (d), 127.7 (s), 123.6 (d), 121.6 (d), 120.2 (s), 118.8 (d), 117.9 (d), 111.3 (d), 110.5 (d), 56.1 (2 x q)

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2h)

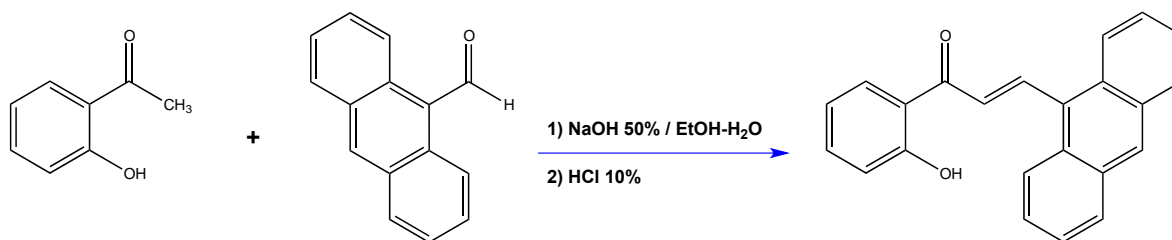
Se disolvió 1.30 g (9.3 mmol) de 4-clorobenzaldehído en 50 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 1.12 mL (1.27 g, 9.3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice con una fase móvil de *n*-hexano/AcOEt 1%.

Nombre:	(E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales amarillos (rendimiento 97%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₁₁ ClO ₂
Punto de fusión:	70-73 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3065 (C-H), 1641 (C=O), 748 (C-Cl)
CG-EM (m/z):	258.21 [M] ⁺ (4), 224.12 (5), 223.18 (26), 165.18 (7), 147.11 (20), 121.13 (32), 101.10 (39), 93.13 (26), 65.12 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.72 (s, 1H, OH), 7.90 (dd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 15.4 Hz, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.51 (ddd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 8.6 Hz, J ₃ = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.03 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J ₁ = 8.1 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, J ₃ = 1.1 Hz, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.5 (s), 163.7 (s), 144.0 (d), 137.0 (d), 136.6 (s), 133.2 (s), 129.9 (2 x d), 129.7 (d), 129.4 (2 x d), 120.7 (d), 120, 0 (s), 119.0 (d), 118.8 (d)

(E)-3-(4-(dimetilaminofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2i)

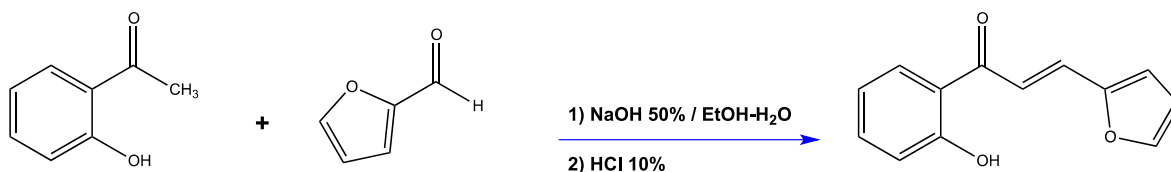
Se disolvió 3 g (20 mmol) de *p*-dimetilaminobenzaldehído en 50 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 2.42 mL (2.74 g, 20 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. Se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó mediante un percolado con DCM 100%.

Nombre:	(E)-3-(4-(dimetilaminofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales rojo-morado (rendimiento 51%)
Fórmula molecular:	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂
Punto de fusión:	163-165 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3064 (C-H), 1661 (C=O), 1276 (C-N)
CG-EM (m/z):	267.11 [M] ⁺ (6), 266.11 (3), 220.13 (9), 165.16 (8), 152.16 (3), 104.05 (11), 92.09 (21), 89.06 (39), 76.07 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	13.18 (s, 1H, OH), 7.91 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.8 Hz, 2H), 7.46 (ddd, <i>J</i> ₁ = 8.5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.2 Hz, <i>J</i> ₃ = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 145.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.0 Hz, 1H), 6.92 (ddd, <i>J</i> ₁ = 8.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.0 Hz, <i>J</i> ₃ = 1.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.6 (s), 163.6 (s), 152.4 (s), 146.6 (d), 135.7 (d), 130.9 (2 x d), 129.4 (d), 122.4 (s), 120.5 (d), 118.6 (s), 118.5 (d), 114.4 (d), 111.9 (2 x d), 40.1 (q)

(E)-3-(antracen-9-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2j)

Se disolvió 3 g (14.6 mmol) de 9-antraldehído en 50 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 1.76 mL (1.99 g, 14.6 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. El precipitado formado se filtró y lavó con agua fría. El producto se purificó mediante sucesivas recristalizaciones con MeOH/H₂O.

Nombre:	(E)-3-(antracen-9-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales anaranjados (rendimiento 45%)
Fórmula molecular:	C ₂₃ H ₁₆ O ₂
Punto de fusión:	148-150°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3046 (C-H), 1633 (C=O), 1157 (C-O)
CG-EM (m/z):	324.22 [M] ⁺ (27), 281.96 (5), 268.48 (5), 203.17 (17), 202.14 (35), 200.18 (11), 178.27 (12), 124.79 (15), 121.01 (90), 93.12 (36), 65.05 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.85 (s, 1H, OH), 8.89 (d, J= 15.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (dd, J ₁ = 9.4 Hz, J ₂ = 2.9 Hz, 2H), 8.02 (dd, J ₁ = 9.6 Hz, J ₂ = 2.9 Hz, 2H), 7.81 (dd, J ₁ = 9.6 Hz, J ₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 15.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.08 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J ₁ = 8.1 Hz, J ₂ = 8.1 Hz, J ₃ = 1.1 Hz, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.3 (s), 163.9 (s), 142.7 (d), 136.7 (d), 131.4 (s), 130.0 (2 x s), 129.8 (3 x d), 129.5 (2 x d), 129.1 (2 x s), 128.9 (2 x d), 126.7 (2 x d), 125.6 (s), 120.1 (2 x d), 119.1 (d), 118.8 (d)

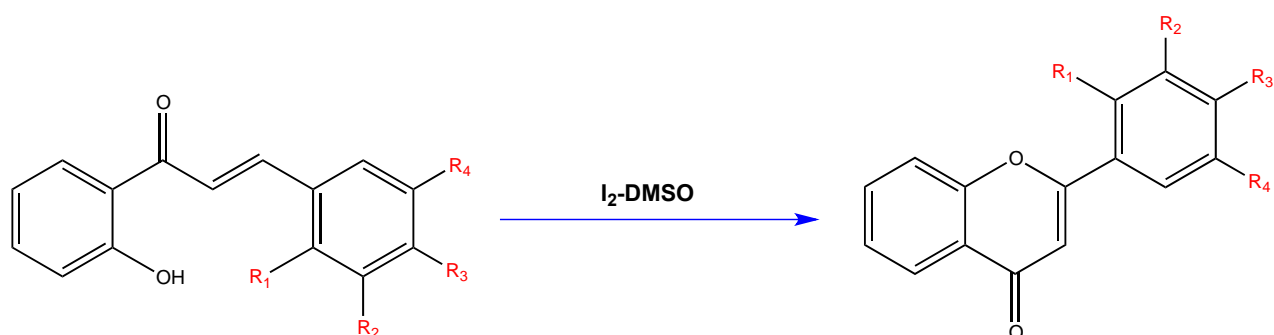
(E)-3-(furan-2-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (2k)

Se disolvió 0.78 g (8.1 mmol) de furfuraldehído en 20 mL de una mezcla EtOH/H₂O (8:2) bajo agitación magnética a temperatura ambiente; enseguida se adicionó 0.88 mL (1 g, 7.4 mmol) de 2-hidroxiacetofenona. La mezcla anterior se mantuvo en agitación a 0 °C para posteriormente adicionar lentamente 4 mL de NaOH 50% (acuoso); una vez adicionada la base, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de observar la completa transformación del material de partida por CCF, se llevó a pH 3 con HCl 10%. El precipitado formado se filtró y lavo con agua fría. El producto se purificó mediante sucesivas recristalizaciones con MeOH/H₂O.

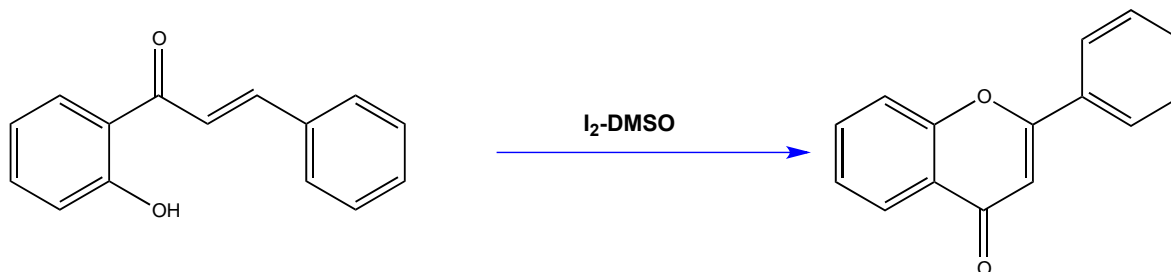
Nombre:	(E)-3-(furan-2-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
Aspecto físico:	Cristales amarillos (rendimiento 84%)
Fórmula molecular:	C ₁₃ H ₁₀ O ₃
Punto de fusión:	90-92°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3128-3150 (C-H), 1669 (C=C), 1636 (C=O), 1158 (C-O)
CG-EM (m/z):	214.20 [M] ⁺ (6), 157.12 (3), 131.17 (3), 128.16 (3), 121.12 (23), 94.13 (18), 92.11 (13), 77.10 (9), 65.11 (74), 39.09 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	12.86 (s, 1H, OH), 7.91 (dd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 15.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 15.1 Hz, 1H), 7.5 (dd, J ₁ = 3.4 Hz, J ₂ = 1.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 8.5 Hz, J ₃ = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J ₁ = 8.1 Hz, J ₂ = 8.1 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 6.76 (d, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.4 (s), 163.7 (s), 151.6 (s), 145.5 (d), 136.4 (d), 131.2 (d), 129.7 (d), 120.2 (d), 118.9 (s), 118.6 (d), 117.8 (d), 117.1 (d), 113.0 (d)

Etapa 2. Síntesis de flavonas

De manera general, esta etapa sintética consistió en una ciclación oxidativa del precursor de tipo chalcona (2a-2k) mediante la utilización el sistema I₂-DMSO a 130 °C hasta completar la reacción; después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el yodo se eliminó lavando con una solución saturada de tiosulfato de sodio. Los productos (3a-3k) se extrajeron con acetato de etilo y se purificaron por cromatografía en columna o recristalización.

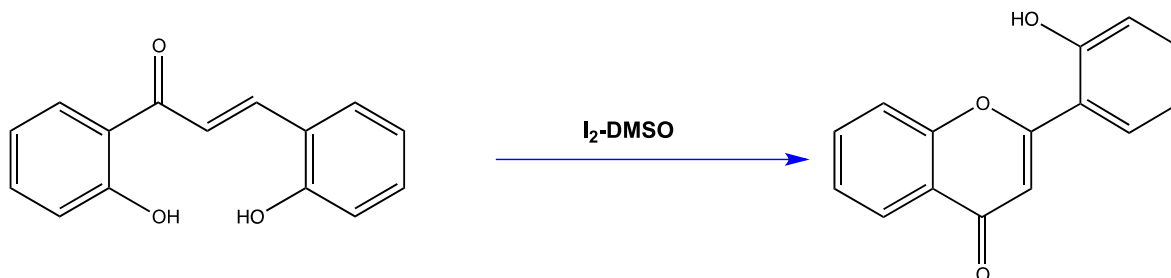


Esquema 4. Ruta sintética general para la síntesis de los análogos de tipo flavona.

2-fenil-4*H*-cromen-4-ona (3a)

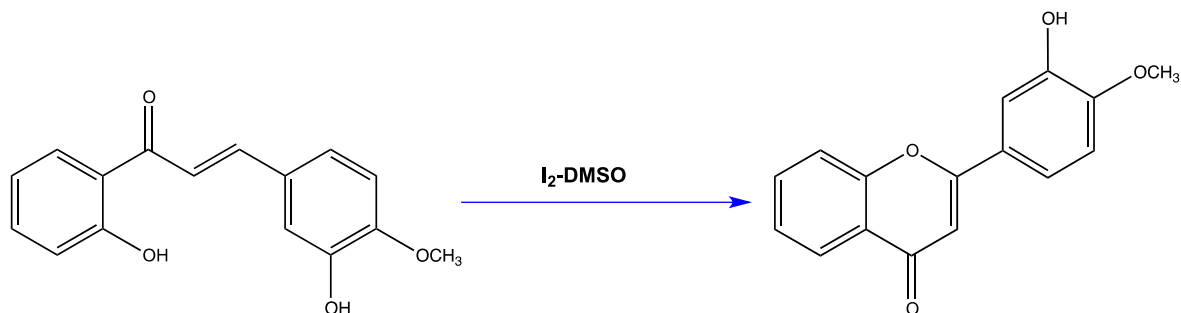
Se disolvió 0.15 g (0.68 mmol) del producto (2a) y 0.087 g (0.34 mmol) de I₂ en 2 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 6 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, el precipitado obtenido se lavó con agua fría. El producto se purificó mediante un percolado utilizando *n*-hexano 100% como solvente.

Nombre:	2-fenil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona
Aspecto físico:	Cristales blancos (rendimiento 61%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₁₀ O ₂
Punto de fusión:	85-87°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3072 (C-H), 1639 (C=O), 1030 (C-O)
CG-EM (m/z):	222.12 [M] ⁺ (19), 221.13 (5), 194.11 (14), 165.11 (7), 120.04 (48), 102.06 (28), 97.07 (15), 92.05 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	8.25 (dd, <i>J</i> ₁ = 7.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> ₁ = 9.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.7 Hz, 2H), 7.72 (ddd, <i>J</i> ₁ = 8.5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.6 Hz, <i>J</i> ₃ = 1.6 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.44 (ddd, <i>J</i> ₁ = 8.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.0 Hz, <i>J</i> ₃ = 1.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	178.5 (s), 163.5 (s), 156.4 (s), 133.8 (d), 131.9 (s), 131.7 (d), 129.1 (d), 126.4 (d), 125.8 (3 x d), 125.3 (s), 124.1 (d), 118.2 (d), 107.7 (d)

2-(2-hidroxifenil)-4H-cromen-4-ona (3b)

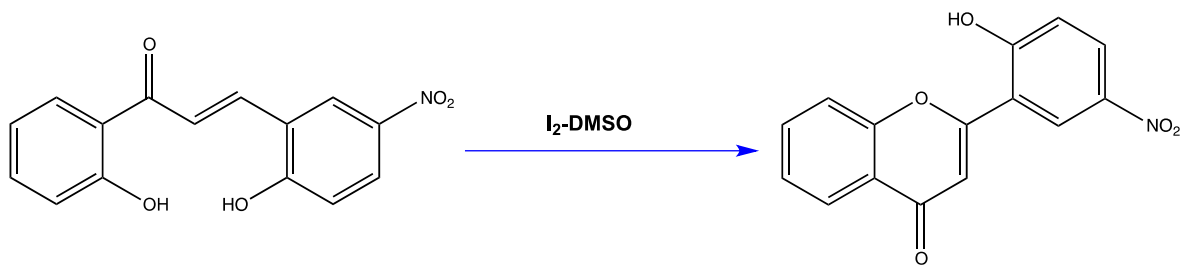
Se disolvió 0.15 g (0.62 mmol) del producto (2b) y 0.16 g (0.62 mmol) de I₂ en 5 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 3 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, el precipitado obtenido se lavó con agua fría. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando DCM/AcOEt 10% como fase móvil.

Nombre:	2-(2-hidroxifenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Cristales amarillo claro (rendimiento 60%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₁₀ O ₃
Punto de fusión:	254-256
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3141 (O-H), 3098 (C-H), 1638 (C=O), 1051 (C-O)
CG-EM (m/z):	238.23 [M] ⁺ (10), 210.20 (2), 152.27 (3), 121.15 (17), 120.14 (10), 118.16 (12), 92.14 (61), 90.16 (30), 76.15 (21), 64.14 (59), 63.13 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	11.02 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.05 (ddd, J ₁ = 8.6 Hz, J ₂ = 8.6 Hz, J ₃ = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J ₁ = 7.8 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, J ₃ = 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J ₁ = 8.6 Hz, J ₂ = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J ₁ = 7.9 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, J ₃ = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	177.0 (s), 159.1 (s), 156.7 (s), 156.3 (s), 140.6 (d), 136.2 (d), 134.1 (d), 125.2 (d), 124.64 (s), 124.61 (d), 123.0 (d), 120.3 (s), 119.5 (d), 118.5 (d), 111.4 (s)

2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3c)

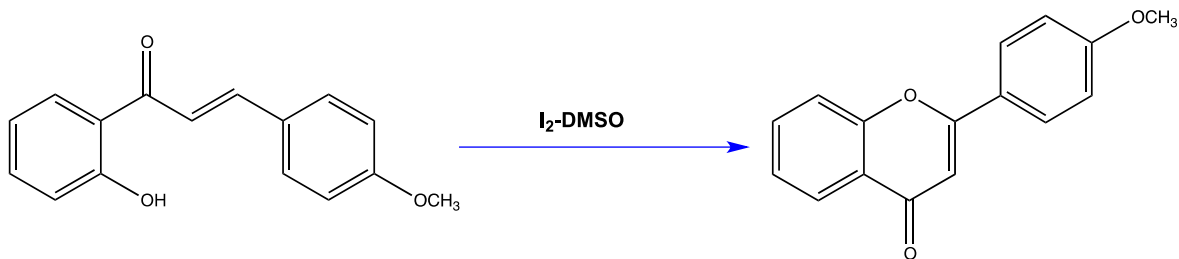
Se disolvió 0.501 g (0.186 mmol) del producto (2c) y 0.235 g (0.093 mmol) de I₂ en 3 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 4 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, el precipitado obtenido se lavó con agua fría. El producto se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice con una fase móvil de AcOEt/MeOH 2%.

Nombre:	2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo amarillo (rendimiento 40%)
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₁₂ O ₄
Punto de fusión:	198-200 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3295 (O-H), 3092 (C-H), 2935 (C-H), 1624 (C=O)
CG-EM (m/z):	268.24 [M] ⁺ (20), 197.16 (8), 148.18 (16), 121.13 (27), 105.14 (47), 92.12 (95), 63.13 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	8.12 (dd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, J ₃ = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, J ₃ = 1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	179.5 (s), 163.9 (s), 157.4 (s), 151.5 (s), 148.3 (s), 135.3 (d), 130.4 (d), 126.5 (s), 126.0 (d), 125.4 (s), 124.6 (d), 119.4 (d), 110.4 (d), 106.8 (d), 83.7 (d), 57.0 (q)

2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4H-cromen-4-ona (3d)

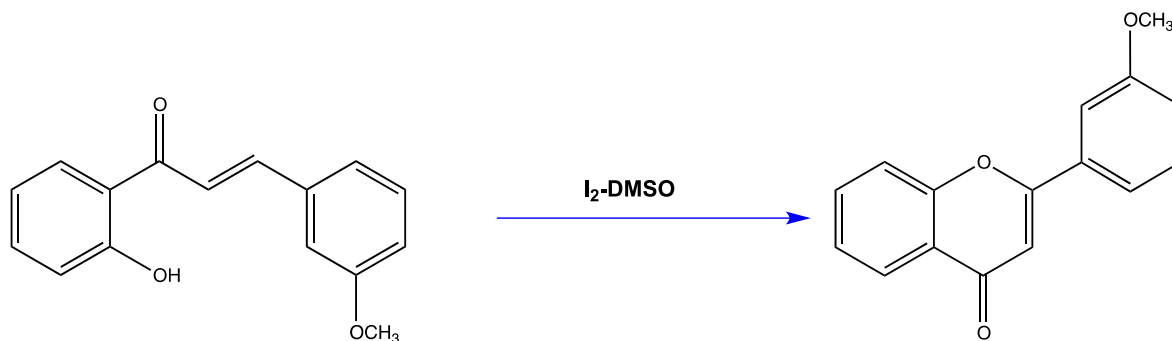
Se disolvió 1 g (3.51 mmol) del producto (2d) y 0.445 g (1.75 mmol) de I₂ en 5 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 4 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se mantuvo en refrigeración toda la noche, el precipitado obtenido se filtro y lavó con agua fría, el producto se purificó mediante un percolado utilizando AcOEt para la eliminación de las impurezas y MeOH para la obtención del producto.

Nombre:	2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo amarillo claro (rendimiento 58%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₉ NO ₅
Punto de fusión:	268-270 °C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3298 (O-H), 3024 (C-H), 1652 (C=O), 1342 (N-O)
CG-EM (m/z):	282.23 [M] ⁺ (3), 281.20 (10), 235.18 (3), 179.25 (7), 150.19 (10), 104.12 (9), 92.15 (8), 30.09 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	No analizado por solubilidad
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	No analizado por solubilidad

2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3e)

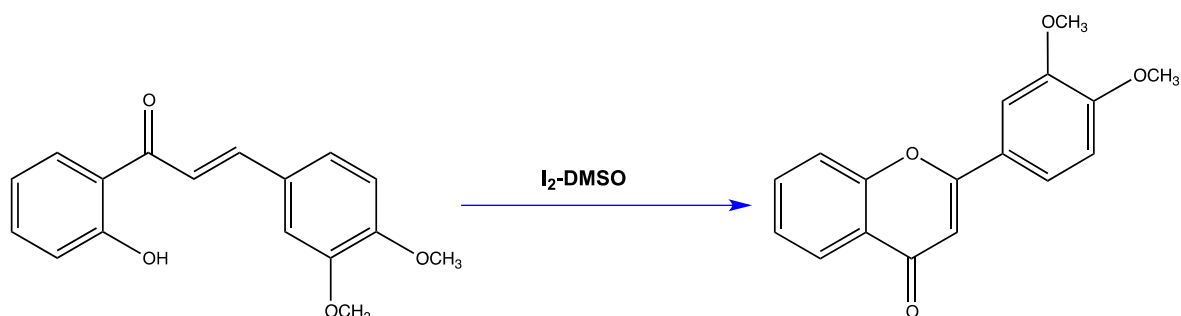
Se disolvió 0.3 g (1.2 mmol) del producto (2e) y 0.305 g (1.2 mmol) de I₂ en 5 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 4 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se mantuvo en refrigeración toda la noche, el precipitado obtenido se filtro y lavó con agua fría, el producto se purificó por recristalización MeOH/H₂O.

Nombre:	2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo blanco (rendimiento 50%)
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₁₂ O ₃
Punto de fusión:	158-160°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3051 (C-H), 2920 (C-H), 1644 (C=O), 1024 (C-O)
CG-EM (m/z):	252.18 [M] ⁺ (6), 209.14 (4), 181.09 (2), 132.11 (13), 117.09 (11), 92.05 (64), 89.07 (51), 76.05 (24), 63.07 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	8.22 (dd, J ₁ = 7.9 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J ₁ = 9 Hz, 2H), 7.69 (ddd, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 8.7 Hz, J ₃ = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J ₁ = 9 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	178.4 (s), 163.5 (s), 162.5 (s), 156.3 (s), 133.6 (d), 128.1 (2 x d), 125.7 (d), 125.1 (d), 124.1 (s), 124.0 (s), 118.0 (d), 114.5 (2 x d), 106.3 (d), 55.6 (q)

2-(3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3f)

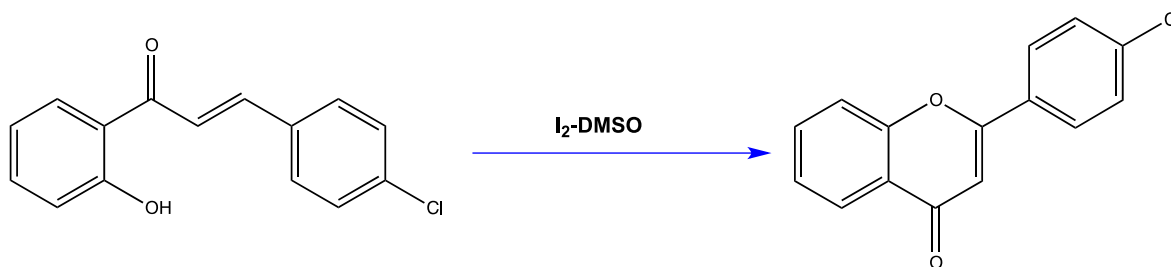
Se disolvió 1 g (3.94 mmol) del producto (2f) y 0.5 g (1.97 mmol) de I₂ en 5 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 2.5 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se mantuvo en refrigeración toda la noche, el precipitado obtenido se filtro y lavó con agua fría, el producto se purificó recristalización MeOH/H₂O.

Nombre:	2-(3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo blanco (rendimiento 49%)
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₁₂ O ₃
Punto de fusión:	118-120°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3036 (C-H), 2844 (C-H), 1639 (C=O), 1130 (C-O)
CG-EM (m/z):	252.25 [M] ⁺ (32), 251.23 (6), 224.24 (13), 152.19 (12), 132.18 (81), 120.14 (44), 102.17 (63), 92.13 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	8.24 (dd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, J ₃ = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, J ₃ = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 2.8 Hz, J ₃ = 2.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	178.6 (s), 163.3 (s), 160.1 (s), 156.3 (s), 133.9 (d), 133.2 (s), 130.2 (d), 125.8 (d), 125.3 (s), 124.1 (d), 118.8 (d), 118.2 (d), 117.3 (d), 111.9 (d), 107.9 (d), 55.6 (q)

2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3g)

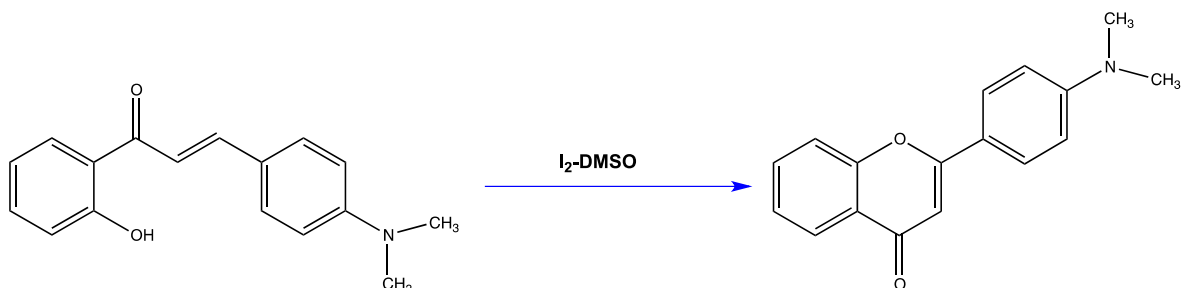
Se disolvió 0.2 g (0.7 mmol) del producto (2g) y 0.18 g (0.7 mmol) de I₂ en 6 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 3 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se dejó en refrigeración toda la noche y el precipitado obtenido se filtró y lavó con agua fría. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con una fase móvil de AcOEt 100%.

Nombre:	2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo blanco (rendimiento 85%)
Fórmula molecular:	C ₁₇ H ₁₄ O ₄
Punto de fusión:	128-130°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3062 (C-H), 2929 (C-H), 1651 (C=O), 1144 (C-O)
CG-EM (m/z):	282.18 [M] ⁺ (35), 168.13 (12), 147.11 (16), 127.18 (25), 121.08 (100), 119.05 (32), 92.07 (86), 91.09 (99), 76.08 (91)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	8.23 (dd, J ₁ = 7.9 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 8.6 Hz, J ₃ = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.9 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 7.6 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	193.7 (s), 163.6 (s), 151.9 (s), 149.4 (s), 145.7 (s), 136.2 (d), 129.6 (d), 127.7 (s), 123.6 (d), 121.6 (s), 120.2 (d), 118.8 (d), 117.9 (d), 111.3 (d), 110.5 (d), 56.1 (2 x q)

2-(4-clorofenil)-4H-cromen-4-ona (3h)

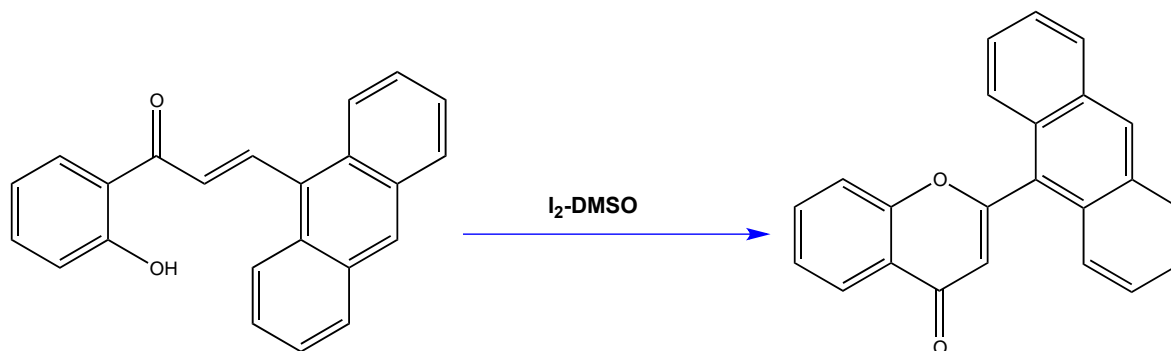
Se disolvió 0.3 g (1.16 mmol) del producto (2h) y 0.29 g (1.16 mmol) de I₂ en 5 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 3 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se dejó en refrigeración toda la noche y el precipitado obtenido se filtró y lavó con agua fría. El producto se purificó mediante recristalización con MeOH/H₂O.

Nombre:	2-(4-clorofenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo blanco (rendimiento 82%)
Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₉ ClO ₂
Punto de fusión:	188-190°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3071 (C-H), 1647 (C=O), 756 (C-Cl)
CG-EM (m/z):	258.18 [M] ⁺ (3), 256.18 (10), 228.16 (6), 165.18 (3), 136.13 (13), 120.12 (29), 101.13 (28), 92.11 (100)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	8.23 (dd, J ₁ = 7.9 Hz, J ₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 8.7 Hz, J ₃ = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (ddd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 7.8 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	178.2 (s), 162.3 (s), 156.2 (s), 138.0 (d), 134.0 (s), 130.3 (2 x d), 129.4 (2 x d), 127.6 (s), 125.8 (d), 125.4 (s), 124.0 (d), 118.1 (d), 107.8 (d)

2-(4-(dimetilamino)fenil)-4H-cromen-4-ona (3i)

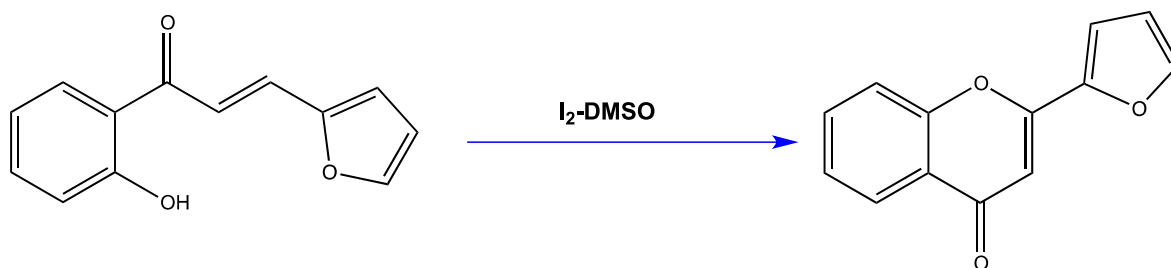
Se disolvió 1 g (3.77 mmol) del producto (2i) y 0.48 g (1.89 mmol) de I_2 en 5 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 3.5 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se dejó en refrigeración toda la noche y el precipitado obtenido se lavó con agua fría. El producto se purificó mediante un percolado utilizando DCM para la eliminación de las impurezas y MeOH para la obtención del producto, el cual fue sometido a un segundo proceso de purificación por cromatografía preparativa utilizando como fase eluyente AcOEt/MeOH 25%.

Nombre:	2-(4-(dimetilamino)fenil)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo blanco (67%)
Fórmula molecular:	$C_{17}H_{15}NO_2$
Punto de fusión:	193-195°C
IR (ATR diamante, cm^{-1}):	3057 (C-H), 1659 (C=O), 1277 (C-N)
CG-EM (m/z):	265.26 $[M]^+$ (10), 261.68 (1), 195.10 (2), 104.19 (10), 90.71 (9), 74.87 (11), 73.05 (100)
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ:	8.17 (dd, $J_1= 8.8$ Hz, $J_2= 2$ Hz, 1H), 8.04-7.78 (m, 3H), 7.77 (dd, 2H), 6.94 (dd, 2H), 6.84 (s, 1H), 2.99 (s, 6H)
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ:	176.63 (s), 162.4 (s), 155.4 (s), 152.5 (s), 135.7 (d), 133.8 (d), 133.5 (d), 133.1 (d), 125.2 (s), 124.6 (d), 118.2 (s), 117.9 (d), 116.7 (2 x d), 103.9 (d)

2-(antracén-9-il)-4H-cromén-4-ona (3j)

Se disolvió 0.3 g (0.93 mmol) del producto (2j) y 0.24 g (0.93 mmol) de I_2 en 5 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 3 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se dejó en refrigeración toda la noche y el precipitado obtenido se filtró y lavó con agua fría. El producto se purificó mediante un percolado utilizando *n*-hexano 100% como solvente.

Nombre:	2-(antracén-9-il)-4H-cromén-4-ona
Aspecto físico:	Polvo amarillo (rendimiento 84%)
Fórmula molecular:	$C_{23}H_{14}O_2$
Punto de fusión:	193-195°C
IR (ATR diamante, cm^{-1}):	3063 (C-H), 1643 (C=O), 1122 (C-O)
CG-EM (m/z):	322.27 [M] ⁺ (7), 321.25 (4), 305.25 (9), 202.15 (19), 200.16 (9), 189.11 (2), 120.06 (15), 92.08 (100)
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ:	8.62 (s, 1H), 8.40 (dd, $J_1= 7.96$ Hz, $J_2= 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J_1= 6.7$ Hz, $J_2= 1.5$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J_1= 7.9$ Hz, $J_2= 1.9$ Hz, 2H), 7.73 (ddd, $J_1= 8.5$ Hz, $J_2= 8.6$ Hz, $J_3= 1.6$ Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 6H), 6.69 (s, 1H)
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ:	178.1 (s), 163.8 (s), 157.4 (s), 144.0 (d), 134.0 (s), 131.1 (2 x s), 130.2 (2 x d), 130.0 (d), 128.8 (2 x s), 127.3 (2 x d), 126.1 (2 x d), 125.7 (2 x d), 125.6 (s), 125.0 (d), 124.3 (d), 118.5 (d), 116.3 (d)

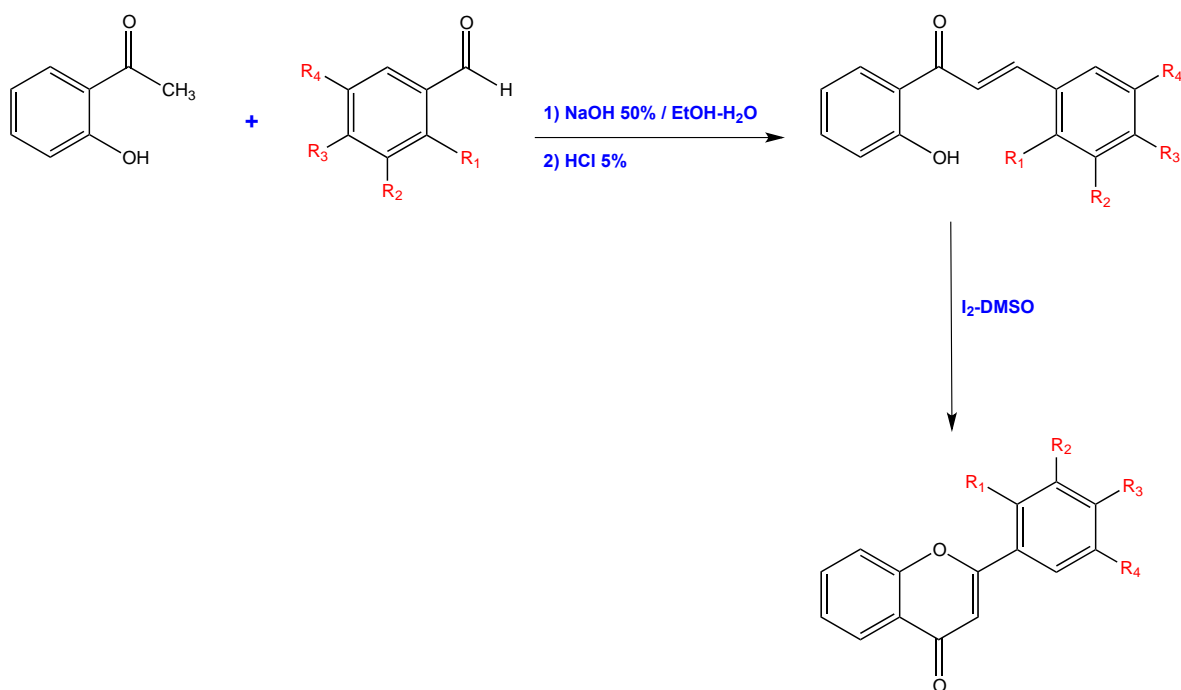
2-(furan-2-il)-4H-cromen-4-ona (3k)

Se disolvió 0.6 g (2.8 mmol) del producto (2k) y 0.71 g (2.8 mmol) de I₂ en 9 mL de DMSO. La reacción se mantuvo en reflujo a 130 °C durante 2 horas. El monitoreo de la reacción se realizó mediante CCF. Tras observar la completa transformación del material de partida, se adicionó lentamente en baño de hielo una solución saturada de tiosulfato de sodio, se dejó en refrigeración toda la noche y el precipitado obtenido se filtró y lavó con agua fría. El producto se purificó mediante recristalización con MeOH/H₂O.

Nombre:	2-(furan-2-il)-4H-cromen-4-ona
Aspecto físico:	Polvo café amarillo (rendimiento 45%)
Fórmula molecular:	C ₁₃ H ₈ O ₃
Punto de fusión:	118-120°C
IR (ATR diamante, cm⁻¹):	3105 (C-H), 1651 (C=O), 1054 (C-O)
CG-EM (m/z):	322.27 [M] ⁺ 212.12 (11), 184.12 (7), 156.12 (2), 128.12 (9), 120.07 (24), 92.07 (100), 63.07 (94)
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:	8.21 (dd, J ₁ = 7.9 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 8.7 Hz, J ₃ = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J ₁ = 2.3 Hz, J ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, J ₃ = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (dd, J ₁ = 3.5 Hz, J ₂ = 1.7 Hz, 1H)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:	177.8 (s), 155.9 (s), 155.2 (s), 146.5 (s), 145.9 (d), 133.8 (d), 125.8 (d), 125.2 (s), 124.3 (d), 117.9 (d), 113.1 (d), 112.6 (d), 105.6 (d)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS SÍNTESIS QUÍMICA

Se llevó a cabo la síntesis de una serie de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (chalconas) mediante una condensación de Claisen-Schmidt de la 2-hidroxiacetofenona y derivados de benzaldehído con diferente grado de sustitución, para finalmente mediante una ciclación oxidativa con el sistema I_2 /DMSO formar el respectivo núcleo flavónico. Los aldehídos utilizados para la generación de estas moléculas fueron seleccionados debido a la naturaleza química del sustituyente presente en el anillo aromático, encontrando funcionalizaciones con carácter electrodonador y electroattractor.



Esquema 5. Ruta sintética general para la síntesis de los análogos de tipo chalcona y flavona.

Para los análogos de chalconas los rendimientos de reacción oscilaron entre 40-97%; cabe mencionar que la formación de productos secundarios de reacción y los obtenidos por la autocondensación de la acetona y la desprotonación del aldehído aromático (reacción de Cannizzaro) fué uno de los factores responsables de los bajos rendimientos de la reacción de condensación Claisen-Schmidt, sin embargo, se observó un aumento en el rendimiento de los compuestos 2h y 2k con sustituyentes *p*-cl y furano respectivamente. Para los compuestos de esqueleto flavónico, los rendimientos de reacción oscilaron entre

40-85% (ver Tabla 16).

Tabla 16. Porcentajes de rendimiento de las moléculas sintetizadas

COMPUESTO	% RENDIMIENTO	COMPUESTO	% RENDIMIENTO
2a	46	3a	61
2b	41	3b	60
2c	42	3c	40
2d	46	3d	58
2e	40	3e	50
2f	40	3f	49
2g	57	3g	85
2h	97	3h	82
2i	51	3i	67
2j	45	3j	84
2k	84	3k	45

Los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante IR, CG-EM, ^1H RMN y ^{13}C RMN; tomando como base la estructura del compuesto **2e** con sustituyente *p*-OCH₃, el análisis por infrarrojo mostró bandas de estiramientos de C-H aromático a 3082 cm⁻¹, estiramiento C-H alifático correspondiente al metoxilo a 2963 cm⁻¹, a 1255 cm⁻¹ banda típica a C-O y a 1685 cm⁻¹ una banda intensa desplazada correspondiente al carbonilo cetónico; esto confirma la presencia de un fragmento molecular de tipo $\alpha\beta$ -insaturado. La espectrometría de masas indicó la presencia de un ion molecular de *m/z* 254.19 que corresponde a la fórmula molecular del compuesto sintetizado (C₁₆H₁₄O₃). Por otro lado, el análisis por resonancia magnética nuclear de protón permitió confirmar la estructura del compuesto debido a la presencia de dos señales a 7.91 y 7.54 ppm observadas como dobletes con integración para un hidrógeno, el cálculo de las constantes de acoplamiento mostró valores de *J* = 15 Hz, típicas de acoplamientos vecinales de tipo trans en el sistema $\alpha\beta$ -insaturado (H-7 y H-8); a campo bajo (12.91 ppm) se detectó la señal correspondiente al hidroxilo, los protones del sistema aromático A se observaron en un intervalo de 7.91-6.94 ppm como doblete y doblete, de igual forma en la zona aromática fue posible identificar las señales de los hidrógenos del anillo B a 7.62 y 7.60 ppm los desplazamiento de los protones H-2 y H-6 (*J* = 8.68 Hz) y a 7.95 un doblete que integra

para dos protones asignado a H-3 y H-5, la señal característica de este compuesto fue observada a 3.85 ppm como un singlete que integra para los tres hidrógenos del metoxilo en la posición 4. Por otro lado, el experimento de carbono 13 mostro a campo bajo la señal del carbonilo cetónico a 193.8 ppm, 145.4 y 117.7 ppm los desplazamientos correspondientes a los carbonos C-7 y C-8 del sistema vinílico, los carbonos unidos a oxígeno C-6' y C-4 a 163.7 y 162.1 ppm. Las asignaciones de todos los carbonos aromáticos fueron corroboradas mediante experimentos DEPT y HSQC (ver tabla 17).

Apoyándose de experimentos bidimensionales homo y heteronucleares, se confirmó la estructura del compuesto 2e.

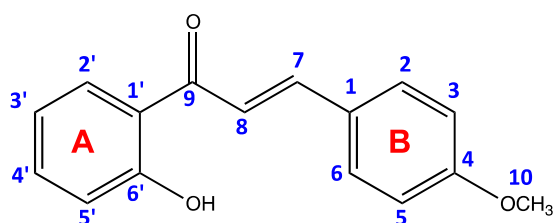


Figura 45. Compuesto 2e y numeración estructural

El experimento homonuclear COSY mostro para el anillo A de la chalcona correlación vecinal de protón H-2' con H-3'; H-4' con H-3' y H-5' a tres enlaces, en el sistema vinílico los protones H-7 y H-8 mostraron acoplamiento vecinal; en el anillo B el hidrógeno H-2 con H-3 y H-6 a tres y cuatro enlaces respectivamente y del hidrógeno H-5 con H-6 y H-3 (3 y 4 enlaces respectivamente).

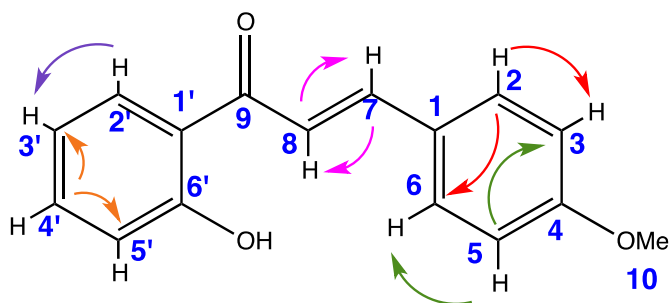
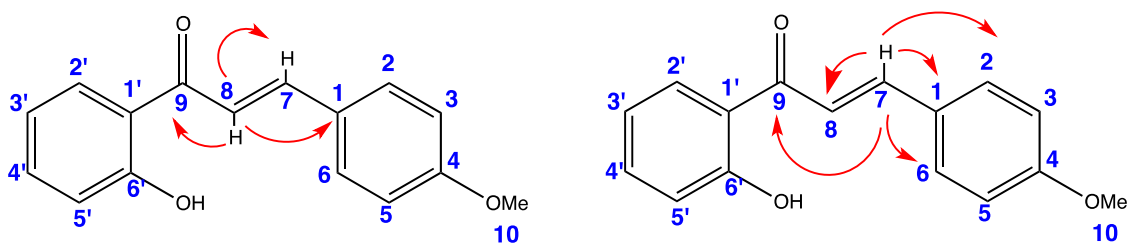


Figura 46. Correlaciones observadas en COSY del compuesto 2e

Tabla 17. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C , COSY y HMBC en CDCl_3 para el compuesto 2e.

Posición	$\delta^1\text{H}$	HSQC	COSY	HMBC
1	-----	127.526 (s)	---	-----
2	7.62 (dd, 1H, $J_1= 8.8$ Hz; $J_2= 1.8$ Hz)	130.671 (d)	H-6, H-3	C3, C6, C7, C4
3	6.95 (dd, 1H, $J_1= 8.8$ Hz; $J_2= 2.6$ Hz)	114.674 (d)	H-2, H-5	C4, C1
4	-----	162.192 (s)	---	-----
5	6.95 (dd, 1H, $J_1= 8.6$ Hz; $J_2= 2.1$ Hz)	114.674 (d)	H-3, H-6	C4, C1
6	7.60 (dd, 1H, $J_1= 8.6$ Hz; $J_2= 1.2$ Hz)	130.671 (d)	H-2, H-5	C5, C2, C7, C4
7	7.91 (d, 1H, $J= 15.4$ Hz)	145.476 (d)	H-8	C9, C2, C6, C1, C8
8	7.54 (d, 1H, $J= 15.36$ Hz)	117.790 (d)	H-7	C9, C1, C7
9	-----	193.815 (s)	---	-----
10	3.85 (s, 3H)	55.570 (q)	---	C10, C4
1'	-----	120.291 (s)	---	-----
2'	7.91 (dd, 1H, $J_1= 8.1$ Hz; $J_2= 1.7$ Hz)	129.664 (d)	H-3'	C9, C6', C4'
3'	6.94 (ddd, 1H, $J_1= 8.6$ Hz; $J_2= 8.6$ Hz; $J_3= 1.5$ Hz)	118.722 (d)	H-2', H-4'	C1', C5'
4'	6.49 (ddd, 1H, $J_1= 8.6$ Hz; $J_2= 8.6$ Hz; $J_3= 1.5$ Hz)	136.247 (d)	H-3', H-5'	C6', C2'
5'	7.02 (dd, 1H, $J_1= 8.4$ Hz; $J_2= 1.04$ Hz)	118.872 (d)	H-3'	C6', C1', C3'
6'	-----	163.712 (s)	---	-----
OH	12.91 (s, 1H)	---	---	C6', C4', C1', C5', C9

Por otro lado, el experimento heteronuclear HMBC presentó correlaciones del protón vinílico H-8 a tres enlaces con C-1 y a dos enlaces con C-7 y C-9; el protón H-7 con los carbonos C-8, C-1, C-6, C-2 y C-9 (Figura 41); nuevamente se confirma la generación del enlace α,β -insaturado.

**Figura 47.** Correlaciones observadas en HMBC del compuesto 2e

En el análisis espectroscópico por infrarrojo del compuesto **2a**, el cual presenta el esqueleto más básico sintetizado al no tener presente sustituyente, se observó la banda correspondiente al estiramiento C=O de carbonilo cetónico del sistema $\alpha\beta$ -insaturado a 1683 cm^{-1} , estiramientos de enlaces C-H Sp^2 a 3031 cm^{-1} y una banda ancha a 3358 cm^{-1} correspondiente al estiramiento O-H del hidroxilo en la posición 6'.

La espectrometría de masas mostró un ión molecular de m/z 224.15 correspondiente a la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ de la chalcona propuesta, un patrón de fragmentación de m/z 120.06 y 104.11, ambos correspondientes a los fragmentos generados de la ruptura α al carbonilo entre los carbonos C-8 y C-9, y un pico base de m/z 92.05 formado por la fragmentación del enlace C9-C1'.

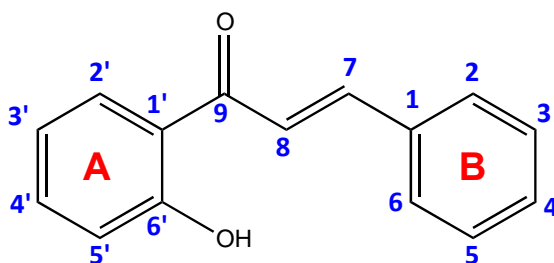


Figura 48. Compuesto 2a y numeración estructural

En resonancia magnética nuclear de ^1H , para el anillo A se observa a campo bajo el protón del hidroxilo a un desplazamiento de 12.79 ppm debido al puente de hidrógeno intramolecular del protón con el átomo de oxígeno del carbonilo; a 7.92 ppm un doblete que integra para un protón correspondiente a H-2' y una constante de acoplamiento de $J = 8$, típica de acoplamientos vecinales. Los protones vinílicos del sistema $\alpha\beta$ -insaturado se observan como dobletes a $\text{H}\alpha = 7.67\text{ ppm}$ y $\text{H}\beta = 7.93\text{ ppm}$, las constantes de acoplamiento $J_{\text{H}\alpha} - J_{\text{H}\beta} = 15.28 - 15.36\text{ Hz}$, indicando una configuración trans para estos protones. Todos los protones aromáticos fueron observados en la región esperada al igual que las constantes de acoplamiento. En los espectros de ^{13}C -NMR, el carbono carbonílico se observa a 193.8 ppm, los carbonos α - y β - aparecen a 118.9 ppm y 145.5 ppm respectivamente; a un desplazamiento de 163.7, la presencia

del carbono C-6', el cual se puede observar a campo bajo debido a su conexión directa con el heteroátomo de oxígeno (-OH), el resto de las asignaciones de carbono fueron realizadas mediante experimentos DEPT y HSQC (ver tabla 18).

Tabla 18. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 2a.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	134.7 (s)
2	7.509-7.377 (m,6H)	129.1 (d)
3	7.509-7.377 (m,6H)	129.7 (d)
4	7.509-7.377 (m,6H)	128.7 (d)
5	7.509-7.377 (m,6H)	129.7 (d)
6	7.509-7.377 (m,6H)	129.1 (d)
7	7.93 (d, $J= 15.3$ Hz, 1H)	145.5 (d)
8	7.67 (d, $J= 15.2$ Hz, 1H)	118.9 (d)
9	---	193.8 (s)
1'	---	120.3 (s)
2'	7.92 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H)	131.0 (d)
3'	6.95 (d, $J= 7.3$ Hz, 1H)	126.2 (d)
4'	7.509-7.377 (m,6H)	136.5 (d)
5'	7.06 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H)	118.7 (d)
6'	---	163.7 (s)
OH	12.79 (s, 1H)	---

Para el compuesto **2b**, espectrometría de masas mostró un ión molecular de m/z 240.18 que corresponde a la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Espectroscopía de infrarrojo presento bandas a 1150 cm^{-1} de estiramiento C-O, 1683 cm^{-1} carbono carbonílico de cetona $\alpha\beta$ -insaturada, 3033 cm^{-1} (estiramiento C-H aromático) y a 3267 cm^{-1} la banda ancha característica de O-H. El espectro de RMN ^1H mostró a campo bajo 2 señales a 12.635 y 10.361 ppm correspondientes a los protones de los hidroxilos de la posición 6' y 2 respectivamente. Los protones aromáticos fueron identificados en dicha zona, a un desplazamiento entre 8.21-6.02 ppm con constantes de acoplamiento vecinales de $J^1= 7.16$ -8.6 Hz y $J^2= 1$ -1.36 Hz. Los protones H-7 ($J= 15.8$ Hz) y H-8 ($J= 15.6$ Hz) del sistema vinílico se observaron como dobletes a un desplazamiento de 8.21 y 8.00 ppm respectivamente. Para RMN ^{13}C a menor campo la señal del carbono C-9 (carbonilo) a 193.8 ppm, C-8 y C-7 a 119.4 ppm y 140.3 ppm respectivamente y el carbono C-2 a

157.4 ppm; todos los carbonos aromáticos fueron asignados y se pueden observar en la Tabla 19.

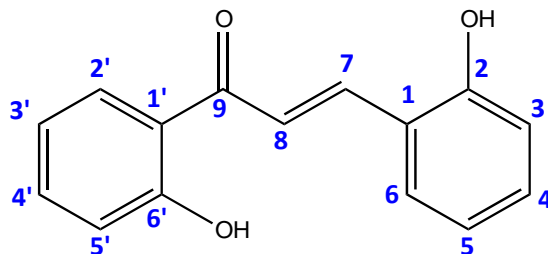


Figura 49. Compuesto 2b y numeración estructural

Tabla 19. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 2b.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	121.1 (s)
2	---	157.4 (s)
3	7.02 (ddd, $J_1= 8.3$ Hz, 1H)	116.2 (d)
4	7.33 (ddd, $J_1= 8.2$, $J_2= 8.4$, $J_3= 1.3$ Hz, 1H)	130.5 (d)
5	7.03 (ddd, $J_1= 7.1$ Hz, 1H)	119.0 (d)
6	7.92 (dd, $J_1= 7.8$, $J_2= 1.0$ Hz, 1H)	128.9 (d)
7	8.21 (d, $J= 15.3$ Hz, 1H)	140.3 (d)
8	8.00 (d, $J= 15.6$ Hz, 1H)	119.4 (d)
9	---	193.8 (s)
1'	---	120.2 (s)
2'	8.21 (dd, $J_1= 7.9$, $J_2= 1.4$ Hz, 1H)	132.4 (d)
3'	6.92 (dd, $J_1= 7.56$, $J_2= 1.4$ Hz, 1H)	120.7 (d)
4'	7.58 (ddd, $J_1= 8.6$, $J_2= 8.2$, $J_3= 1.4$ Hz, 1H)	136.0 (d)
5'	6.99 (dd, $J= 8.3$ Hz, 1H)	117.7 (d)
6'	---	163.2 (s)
OH	12.63 (s, 1H)	---
OH	10.36 (s, 1H)	---

Para el compuesto **2c**, espectrometría de masas arrojó un ión molecular de m/z 270.25, acorde a la fórmula del compuesto sintetizado ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$). Infrarrojo mostró bandas a 3377 cm^{-1} (O-H), 3009 cm^{-1} (C-H), 2965 cm^{-1} (C-H) y 1682 cm^{-1} (C=O). RMN ^1H mostró las señales siguientes: 12.90 ppm para el hidroxilo de la posición 6', un desplazamiento

químico de 7.93 ppm para el protón H-7 y 7.52 ppm para H-8, ambos con constantes correspondientes a acoplamientos vecinales de tipo trans ($J= 15.2$ Hz y $J= 15.6$ Hz respectivamente), los protones de la zona aromática fueron identificados con su respectivo desplazamiento y la señal característica de un metoxilo a 3.97 ppm como un singlete con integración para tres protones (H-10). Por otro lado, los espectros de ^{13}C permitieron identificar las señales del carbono carbonílico a 193.6 ppm y a campo alto la del metoxilo C-10 (56.1 ppm).

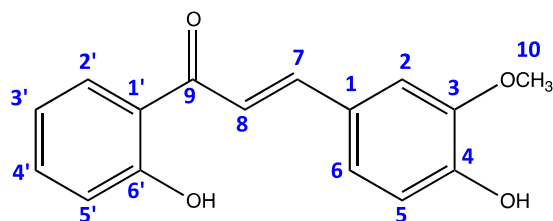


Figura 50. Compuesto 2c y numeración estructural

Tabla 20. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 2c.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	127.4 (s)
2	7.14-6.93 (m,5H)	110.3 (d)
3	---	148.7 (s)
4	---	146.9 (s)
5	7.14-6.93 (m,5H)	117.6 (d)
6	7.14-6.93 (m,5H)	123.7 (d)
7	7.93 (d, $J= 15.2$ Hz, 1H)	145.8 (d)
8	7.52 (d, $J= 15.6$ Hz, 1H)	118.7 (d)
9	---	193.6 (s)
10	3.97 (s, 3H)	56.1 (q)
1'	---	120.9 (s)
2'	7.94 (dd, $J_1= 8.1$ Hz, $J_2= 1.6$ Hz, 1H)	129.5 (d)
3'	7.14-6.93 (m,5H)	121.6 (d)
4'	7.51 (ddd, $J_1= J_2= 8.4$ Hz, $J_3= 1.6$ Hz, 1H)	136.1 (d)
5'	7.14-6.93 (m,5H)	118.1 (d)
6'	---	163.5 (s)
OH	12.90 (s, 1H)	---

La molécula **2d**, con sustituyentes *o*-OH, *m*-NO₂ en el anillo B, mostró un ión molecular de *m/z* 285.15, correspondiente a la fórmula molecular del producto esperado (C₁₅H₁₁NO₅), además de un patrón de fragmentación característico. En espectroscopía de infrarrojo la presencia de la banda ancha de estiramiento O-H a 3565 cm⁻¹, estiramiento C-H aromático en 3068 cm⁻¹, a 1656 cm⁻¹ la banda correspondiente al carbonilo; a 1578 y 1337 cm⁻¹ se presentan bandas características de estiramiento N-O sustentando la formación del producto. En el espectro de ¹H de resonancia magnética nuclear se observó como señales características las del hidroxilo a 12.44 ppm, protones vinílicos H7 y H-8 a 8.19 y 8.10 ppm respectivamente, ambos con constantes de acoplamiento típicas de un sistema *trans* (*J*= 15.56 H-7, *J*= 15.72 H-8); para los protones aromáticos de anillo A, se observaron desplazamientos y constantes de acoplamiento similares al resto de los compuestos antes descritos (ver tabla 21), sin embargo, en el anillo B, la presencia de los 2 sustituyentes mostró a campo bajo los protones H-4 y H-6, ambos en posición orto al grupo nitro, con desplazamientos de 8.28 y 8.81 ppm respectivamente, además de valores de constantes de acoplamiento *J*₁= 8.4 Hz, *J*₂= 1.36 Hz para H-4 y *J*₂= 2.7 para H-6. En los espectros de carbono 13 fue posible identificar claramente la presencia de carbono C-9 correspondiente al carbonilo a 193.5 ppm, los carbonos C-7 y C-8 vinílicos a 137.4 y 121.7 ppm respectivamente, además de C-2, C-5, C-6' a 162.8, 140.0, 161.8 ppm respectivamente.

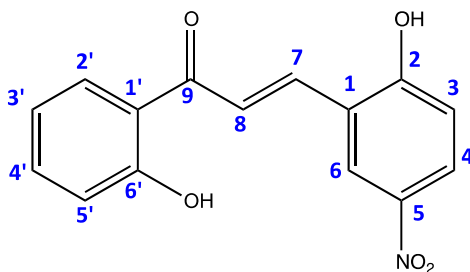


Figura 51. Compuesto 2d y numeración estructural

Tabla 21. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 2d.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	117.6 (s)
2	---	162.8 (s)
3	7.03 (d, $J_1= 7.8$ Hz, 1H)	116.6 (d)
4	8.28 (dd, $J_1= 8.4$ Hz, $J_2= 1.3$ Hz, 1H)	127.3 (d)
5	---	140.0 (s)
6	8.81 (d, $J_1= 2.7$ Hz, 1H)	127.3 (d)
7	8.19 (d, $J_1= 15.5$ Hz, 1H)	137.4 (d)
8	8.10 (d, $J_1= 15.7$ Hz, 1H)	121.7 (d)
9	---	193.5 (s)
1'	---	123.2 (s)
2'	8.19 (dd, $J_1= 9.2$ Hz, $J_2= 2.8$ Hz, 1H)	130.9 (d)
3'	7.13 (d, $J_1= 9.1$ Hz, 1H)	124.5 (d)
4'	7.60 (dd, $J_1= 7.4$ Hz, $J_2= 1.4$ Hz, 1H)	136.2 (d)
5'	7.04 (dd, $J_1= 7.8$ Hz, $J_2= 1.0$ Hz, 1H)	119.0 (d)
6'	---	161.8 (s)
OH	12.44 (s, 1H)	---

Los productos **2f-2g**, con grupos metoxilo sobre el anillo B, mostraron un ión molecular de m/z 254.15 y 284.20, correspondiente al peso molecular esperado para ambos; en infrarrojo se detectaron las bandas típicas de estiramiento C=O a $1636\text{-}1694\text{ cm}^{-1}$, C-O a $1253\text{-}1142\text{ cm}^{-1}$ y estiramiento C-H aromático a $3081\text{-}3079\text{ cm}^{-1}$. En ^1H RMN, para ambos compuestos se observaron los protones aromáticos del anillo A en un desplazamiento entre 6.95-7.94 ppm, los protones H-7 y H-8 como dobletes con integración para un protón a 7.53-7.89 ppm y constantes de acoplamiento trans $J= 15\text{-}36\text{-}15.84$ Hz. Sobre el anillo B, la presencia de un singulete con integración para tres protones a campo alto de 3.85 ppm (H-10) para el compuesto 2f y dos singuletes que integran para tres protones cada uno a 3.96 y 3.93 ppm (H-10, H-11) correspondientes a los dos metoxilos característicos del análogo 2g. En ^{13}C RMN se detectaron los carbonos cuaternarios del carbonilo cetónico a 193.8 y 193.7 (2f y 2g respectivamente), además de C-7 a 145.5- 145.7 ppm y C-8 a 118.8-118.9 ppm. El resto de las asignaciones para ambos productos fueron realizadas y se muestran en la tabla 22.

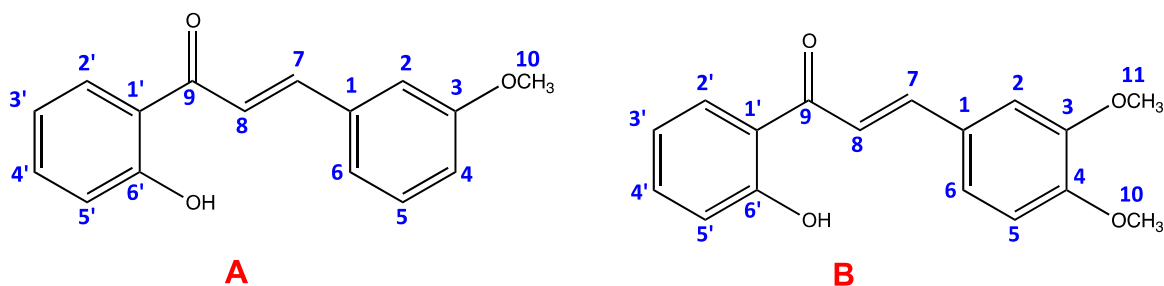


Figura 52. Compuesto 2f (A) y 2g (B) con numeración estructural

Tabla 22. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para los compuestos 2f y 2g.

Compuesto 2f			Compuesto 2g		
Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	136.1 (s)	1	---	127.7 (s)
2	7.16 (dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H)	113.9 (d)	2	7.17 (dd, $J_2=1.9$ Hz, 1H)	110.5 (d)
3	---	160.1 (s)	3	---	151.9 (s)
4	7.26 (dd, $J_1=7.6$ Hz, 1H)	116.7 (d)	4	---	149.4 (s)
5	6.99 (ddd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H)	129.8 (d)	5	6.91 (d, $J_1=8.3$ Hz, 1H)	11.3 (d)
6	7.36 (dd, $J_1=7.8$ Hz, 1H)	120.1 (d)	6	7.27 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H)	123.6 (d)
7	7.89 (d, $J=15.8$, 1H)	145.5 (d)	7	7.89 (d, $J=15.5$ Hz, 1H)	145.7 (d)
8	7.63 (d, $J=15.4$ Hz, 1H)	118.9 (d)	8	7.53 (d, $J=15.3$ Hz, 1H)	118.8 (d)
9	---	193.85 (s)	9	---	193.7 (s)
1'	---	120.6 (s)	1'	---	120.2 (s)
2'	7.91 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H)	130.1 (d)	2'	7.94 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H)	129.6 (d)
3'	6.96 (ddd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, $J_3=1.1$ Hz, 1H)	121.4 (d)	3'	7.03 (ddd, $J_1=J_2=8.3$ Hz, $J_3=1$ Hz, 1H)	121.6 (d)
4'	7.51 (ddd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, $J_3=1.6$ Hz, 1H)	136.1 (d)	4'	7.50 (ddd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, $J_3=1.3$ Hz, 1H)	136.2 (d)
5'	7.03 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H)	118.7 (d)	5'	6.95 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H)	117.9 (d)
6'	---	163.7 (s)	6'	---	163.6 (s)
10	3.85 (s, 3H)	55.5 (q)	10	3.96 (s, 3H)	56.1 (q)
			11	3.93 (s, 3H)	56.1 (q)
OH	12.77 (s, 1H)	---	OH	12.90 (s, 1H)	

El análisis del producto **2h** por espectrometría de masas mostró un ión molecular de m/z 258.21 correspondiente a la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$, bandas de estiramiento a

3065 (C-H), 1641 (C=O) y 748 (C-Cl) cm^{-1} ; en ^1H -RMN como señal característica el singulete del OH a 12.72 ppm, los protones vinílicos H-7 y H-8 a 7.82 y 7.62 ppm respectivamente con constantes de acoplamiento típicas de $J= 15.4$ Hz, el resto de las asignaciones correspondientes a los protones aromáticos fueron realizadas y se pueden observar en la tabla X. Por otro lado, en ^{13}C -RMN se observaron a campo bajo los carbonos C-9 (carbonilo) y C-8/C-7 (vinílicos) con desplazamiento de 193.5, 144.0 y 119.0 ppm respectivamente; a un desplazamiento de 133.2 se observó C-4, el cual se encuentra enlazado directamente al halógeno.

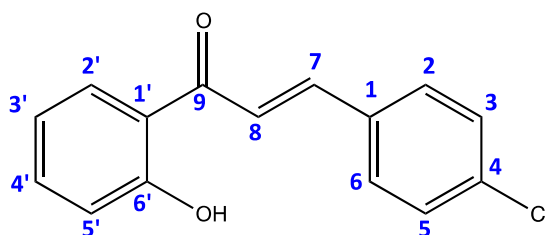


Figura 53. Compuesto 2h con numeración estructural

Tabla 23. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 2h.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	136.6 (s)
2	7.59 (d, $J_1= 8.3$ Hz, 2H)	129.9 (d)
3	7.41 (d, $J_1= 8.4$ Hz, 2H)	129.4 (d)
4	---	133.2 (s)
5	7.41 (d, $J_1= 8.4$ Hz, 2H)	129.4 (d)
6	7.59 (d, $J_1= 8.3$ Hz, 2H)	129.9 (d)
7	7.86 (d, $J= 15.4$ Hz, 1H)	144.0 (d)
8	7.86 (d, $J= 15.4$ Hz, 1H)	119.0 (d)
9	---	193.5 (s)
1'	---	120, 0 (s)
2'	7.90 (dd, $J_1= 8.0$ Hz, $J_2= 1.6$ Hz, 1H),	129.7 (d)
3'	6.95 (ddd, $J_1= 8.1$ Hz, $J_2= 8.0$ Hz, $J_3= 1.1$ Hz, 1H)	120.7 (d)
4'	7.51 (ddd, $J_1= 8.8$ Hz, $J_2= 8.6$ Hz, $J_3= 1.5$ Hz, 1H)	137.0 (d)
5'	7.03 (dd, $J_1= 8.4$ Hz, $J_2= 1.0$ Hz, 1H)	118.8 (d)
6'	---	163.7 (s)
OH	12.72 (s, 1H)	---

El análogo **2i** presentó un ión molecular de m/z 267.11 que corresponde a la fórmula molecular esperada de $C_{17}H_{17}NO_2$; en IR las bandas de estiramiento a 1661 (C=O cetona), 1276 (C-N) y 3064 (C-H aromático); en 1H -RMN los dobletes con integración para un protón correspondientes a H-7 y H-8 vinílicos a 7.91 y 7.45 ppm respectivamente y constantes de acoplamiento $J = 14.9$ y 15.1 Hz; a campo alto δ 3.03, un singlete intenso que integra para los 6 protones correspondientes de los metoxilos del grupo *p*-dimetilamino (tabla 24). En ^{13}C -RMN se observa el carbonilo cetónico C-9 a 193.6 ppm, los carbonos C-8 (α) y C-7 (β) a δ 118.5 y 146.6 respectivamente, así como los carbonos C-10, observados a campo alto δ 40.1 que corresponden a los metilos del sustituyente.

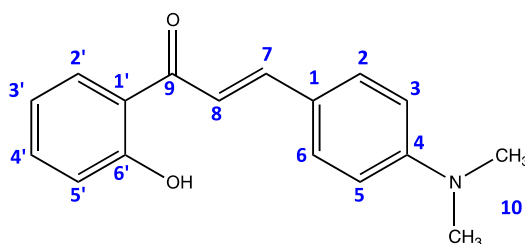


Figura 54. Compuesto 2i con numeración estructural

Tabla 24. Datos de RMN 1H y RMN ^{13}C en $CDCl_3$ para el compuesto 2i.

Posición	δ^1H	$\delta^{13}C$
1	---	122.4 (s)
2	7.56 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 2H)	130.9 (d)
3	6.68 (dd, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 2H)	111.9 (d)
4	---	152.4 (s)
5	6.68 (dd, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 2H)	111.9 (d)
6	7.56 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 2H)	130.9 (d)
7	7.91 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H),	146.6 (d)
8	7.45 (d, $J = 145.1$ Hz, 1H)	118.5 (d)
9	---	193.6 (s)
10	3.03 (s, 6H)	118.6 (s)
1'	---	129.4 (d)
2'	7.91 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H)	120.5 (d)
3'	6.92 (ddd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, 1H)	135.7 (d)
4'	7.46 (ddd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H)	114.4 (d)
5'	7.00 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.0$ Hz, 1H)	163.6 (s)
6'	---	40.1 (q)
OH	13.18 (s, 1H)	

El análogo **2j** con un peso molecular de m/z 324.22 observado en espectrometría de masas como ión molecular; en infrarrojo se detectaron bandas de estiramiento C-H aromático a 3046 y la banda intensa de carbonilo cetónico a 1633; en el espectro de ^1H -RMN se observaron las señales correspondientes a los protones H-16 (α) y C-15 (β) a δ 7.65 y 8.89 respectivamente, con constantes de acoplamiento $J= 15.6$ Hz en ambos casos, confirmando la formación del sistema $\alpha\beta$ -insaturado; las asignaciones de toda la zona aromática fueron realizadas (tabla 25). Por otro lado, con el espectro de ^{13}C -RMN mostró la presencia de 23 carbonos, de los cuales es importante mencionar al carbono carbonílico a 193.3 ppm, C-15 y C-16 (vinílicos) a 142.7 y 119.1 ppm respectivamente.

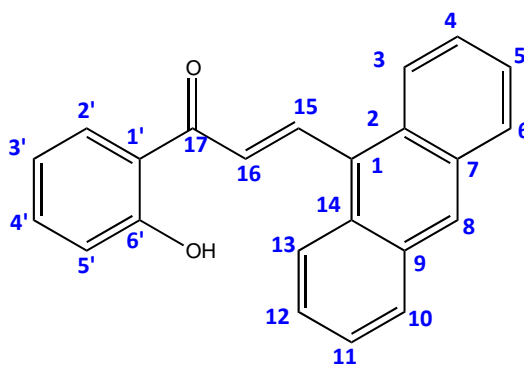


Figura 55. Compuesto 2i con numeración estructural

Tabla 25. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 2j.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	131.4 (s)	13	8.27 (dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=2.9$ Hz, 2H)	129.5 (d)
2	---	129.1 (s)	14	---	129.1 (s)
3	8.27 (dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=2.9$ Hz, 2H)	129.5 (d)	15	8.89 (d, $J=15.6$ Hz, 1H)	142.7 (d)
4	7.53-7.46 (m, 4H)	128.9 (d)	16	7.65 (d, $J=15.6$ Hz, 1H)	119.1 (d)
5	7.53-7.46 (m, 4H)	126.7 (d)	17	---	193.3 (s)
6	8.02 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=2.9$ Hz, 2H)	129.8 (d)	1'	---	136.7 (d)
7	---	130.0 (s)	2'	7.81 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H)	129.8 (d)
8	8.45 (s, 1H),	120.1 (d)	3'	6.89 (ddd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, $J_3=1.1$ Hz, 1H)	125.6 (s)
9	---	130.0 (s)	4'	7.53 (ddd, $J_1=J_2=8.3$ Hz, $J_3=1.7$ Hz, 1H)	120.1 (d)
10	8.02 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=2.9$ Hz, 2H)	129.8 (d)	5'	7.08 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H)	118.8 (d)
11	7.53-7.46 (m, 4H)	126.7 (d)	6'	---	163.9 (s)
12	7.53-7.46 (m, 4H)	128.9 (d)	OH	12.85 (s, 1H)	

El último compuesto de la serie de chalconas, **2k**, mostró un ión molecular esperado de m/z 214.20 correspondiente a la fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$; la espectroscopía de infrarrojo presentó bandas de estiramiento C-H aromáticos a $3128\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ y carbonilo cetónico a 1636 cm^{-1} por destacar algunas significativas. En resonancia magnética de ^1H , las señales aromáticas de los protones del anillo A se observaron a desplazamientos entre $7.91\text{-}6.94\text{ ppm}$ y el próton del hidroxilo a δ 12.86; los protones vinílicos H-5 y H-6 a 7.69 y 7.56 ppm respectivamente ($J=15.1\text{ Hz}$), para el anillo furano los protones H-2, H-3 y H-4 a desplazamiento entre δ $7.55\text{-}6.53$, las constantes de acoplamiento fueron calculadas corroborando las asignaciones realizadas (tabla 26). Para ^{13}C -RMN las señales de los carbonos C-5, C-6 y C-7 que conforman el sistema α,β -insaturado se observan a 118.6 , 129.7 y 193.4 ppm respectivamente.

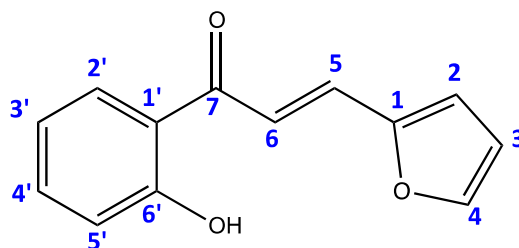


Figura 56. Compuesto 2k con numeración estructural

Tabla 26. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 2k.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	---	151.6 (s)
2	6.76 (d, 1H)	117.1 (d)
3	6.53 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H)	113.0 (d)
4	7.55 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H)	145.5 (d)
5	7.69 (d, $J=15.1$ Hz, 1H)	118.6 (d)
6	7.56 (d, $J=15.1$ Hz, 1H)	129.7 (d)
7	---	193.4 (s)
1'	---	118.9 (s)
2'	7.91 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H)	131.2 (d)
3'	6.94 (ddd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H)	120.2 (d)
4'	7.49 (ddd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, $J_3=1.5$ Hz, 1H)	136.4 (d)
5'	7.02 (dd, $J^1=8.3$ Hz, $J^2=1$ Hz, 1H)	117.8 (d)
6'	---	163.7 (s)
OH	12.86 (s, 1H)	

De manera general, para los compuestos de tipo flavona **3a–k**, el protón H-3 α al carbonilo se observó como un singulete que integra para un protón a desplazamientos químicos entre 6.69-7.12 ppm, los protones aromáticos del anillo A se encontraron a los desplazamientos y constantes de acoplamiento esperados, mientras que en el anillo B se observaron las señales típicas de cada sustituyente. Respecto al ^{13}C -NMR, a menor campo se identificó el carbono carbonílico con desplazamientos entre 177.0-193.7 ppm, los carbonos C-2 y C-3 a 155.9-163.9 ppm y 104.5-116.3 ppm respectivamente.

Tomando como base el producto sintético **3e**, en el análisis de espectrometría de masas se observó el ión molecular m/z 252.18 que corresponde a la fórmula molecular esperada del compuesto ($C_{14}H_{10}O_2$). En espectroscopía de Infrarrojo se observaron las bandas típicas de estiramiento C-H aromáticos a 3051 cm^{-1} , estiramiento C-O a 1024 cm^{-1} y se conserva la banda desplazada a menor frecuencia del estiramiento de carbonilo cetónico α,β -insaturado. Analizando el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del compuesto, la presencia de un singulete con integración a un protón correspondiente al hidrógeno de la posición H-3 α al carbonilo a δ 6.73, aunado a esto, la falta de hidrógenos en posición 2, confirma la ciclación del material de partida para la formación del anillo C; los protones aromáticos H-5 y H-8 se observaron a δ 8.22 y δ 7.54 respectivamente como un doble doblete con constantes de acoplamiento entre $J_1= 8.4\text{-}7.9\text{ Hz}$ y $J_2= 1.5\text{ Hz}$; en el anillo B, un singulete que integra para los tres protones del metoxilo H-11; el resto de las asignaciones aromáticas se pueden observar en la tabla 27. En los espectros de ^{13}C -RMN, a menor campo se observó el carbono carbonílico C-4 a 178.4 ppm, los carbonos C-2 y C-3 que conforman el sistema α,β -insaturado a δ 163.5 y 106.3, estando a mayor desprotección C-2 por su conexión directa al heteroátomo, de la misma forma, los carbonos C-9 y C4' se ven afectados por el oxígeno (156.3 y 162.5 ppm respectivamente), y a mayor campo el carbono C-11 correspondiente al metoxilo (55.60 ppm).

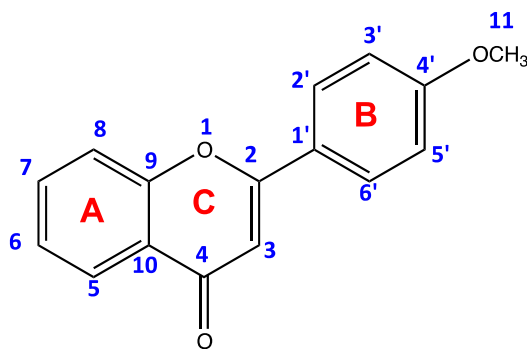


Figura 57. Compuesto 3e con numeración estructural

Tabla 27. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto **3e**.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	---	163.5 (s)
3	6.73 (s, 1H)	106.3 (d)
4	---	178.4 (s)
5	8.22 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H)	125.7 (d)
6	7.41 (ddd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H)	125.1 (d)
7	7.69 (ddd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, $J_3=1.7$ Hz, 1H)	133.6 (d)
8	7.54 (dd, $J_1=8.4$ Hz, 1H)	118.0 (d)
9	---	156.3 (s)
10	---	124.1 (s)
11	3.87 (s, 3H).	55.6 (q)
1'	---	124.0 (s)
2'	7.87 (dd, $J_1=9$ Hz, 2H)	128.1 (d)
3'	7.02 (dd, $J_1=9$ Hz, 2H)	114.5 (d)
4'	---	162.5 (s)
5'	7.02 (dd, $J_1=9$ Hz, 2H)	114.5 (d)
6'	7.87 (dd, $J_1=9$ Hz, 2H)	128.1 (d)

Los análogos **3f** y **3g**, también con sustituyentes de tipo metoxilo, mediante espectrometría de masas se observó el ión molecular esperado de m/z 225.25 (**3f**) y 282.18 (**3g**); en infrarrojo, para ambas moléculas se identificó la banda del carbonilo cetónico a $1639\text{-}1651\text{ cm}^{-1}$, estiramientos C-H aromático a $3036\text{-}3062\text{ cm}^{-1}$ y estiramientos C-O a $1130\text{-}1144\text{ cm}^{-1}$ (**3f** y **3g** respectivamente). En ^1H -RMN se observó a δ 6.83 (**3f**) y 6.77 (**3g**) el protón H-3 como un singlete, los protones aromáticos a un desplazamiento entre 8.24-7.08 ppm para **3f** y a 8.23-6.99 ppm para **3g**, las constantes de acoplamiento en ambos casos se calcularon y se resumen en la tabla 28; el metoxilo en el caso del compuesto **3f** se observó a 3.89 ppm como un singlete que integra para 3 hidrógenos, mientras que para **3g** a δ 3.98 y 3.96. Las asignaciones de ^{13}C -RMN corroboraron el esqueleto de los productos sintetizados.

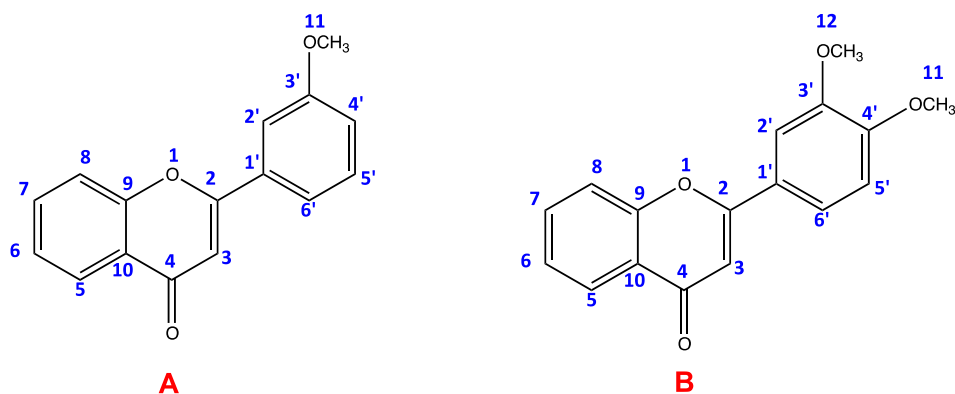


Figura 58. Compuesto 3f (A) y 3g (B) con numeración estructural

Tabla 28. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 3f y 3g.

Compuesto 3f			Compuesto 3g		
Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	---	163.3 (s)	2	---	163.6 (s)
3	6.83 (s, 1H)	107.9 (d)	3	6.77 (s, 1H)	110.5 (d)
4	---	178.6 (s)	4	---	193.7 (s)
5	8.24 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H)	125.8 (d)	5	8.23 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H)	129.6 (d)
6	7.08 (ddd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H)	124.1 (d)	6	7.42 (ddd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H)	123.6 (d)
7	7.52 (ddd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, $J_3=1.2$ Hz, 1H)	133.9 (d)	7	7.70 (ddd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, $J_3=1.7$ Hz, 1H)	136.2 (d)
8	7.57 (dd, $J_1=8.8$ Hz, 1H)	118.2 (d)	8	7.57 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 2H)	118.8 (d)
9	---	156.3 (s)	9	---	151.9 (s)
10	---	125.3 (s)	10	---	127.7 (s)
1'	---	133.2 (s)	1'	---	121.6 (s)
2'	7.44 (ddd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, $J_3=2.0$ Hz, 2H)	111.9 (d)	2'	7.57 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 2H)	120.2 (d)
3'	---	160.1 (s)	3'	6.99 (d, 1H), 6.77 (s, 1H)	117.9 (d)
4'	7.42 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H)	117.3 (d)	4'	---	145.7 (s)
5'	7.71 (ddd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, $J_3=1.6$ Hz, 1H)	130.2 (d)	5'	---	149.4 (s)
6'	7.44 (ddd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, $J_3=2.0$ Hz, 2H)	118.8 (s)	6'	7.39 (ddd, 1H), 6.99 (d, 1H)	111.3 (d)
11	3.89 (s, 3H)	55.6 (q)	11	3.98 (s, 3H)	56.14 (q)
			12	3.96 (s, 3H)	56.14 (q)

Para la estructura **3a**, la cual no presenta ningún sustituyente, se detecto el ión molecular de m/z 222.12 correspondiente a la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$; el análisis por IR permitió

observar los estiramientos detectados de enlaces C-H aromático (3072 cm^{-1}) y carbonilo de cetona (1639 cm^{-1}). En el espectro de ^1H -RMN como señal característica se observó a δ 6.82 el singulete H-3 que integra para un protón, todas las asignaciones de los protones aromáticos de los anillos A y B de la flavona se muestran en la tabla 29. Respecto a los carbonos, la presencia de un carbonilo (C-4) a δ 178.5, los carbonos α (C-3) a 107.7 y β (C-2) a campo bajo a 163.5 ppm debido a su unión directa con el heteroátomo de la posición 1, confirman la ciclación del respectivo material de partida.

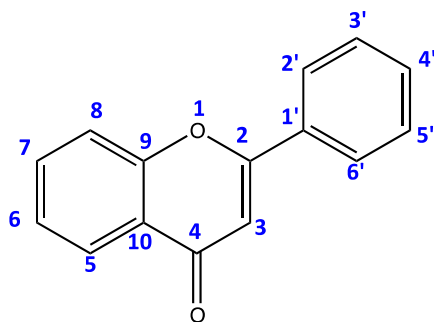


Figura 59. Compuesto 3a con numeración estructural

Tabla 29. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 3a.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	---	163.5 (s)
3	6.82 (s, 1H)	107.7 (d)
4	---	178.5 (s)
5	8.25 (dd, $J_1=7.9\text{ Hz}$, $J_2=1.5\text{ Hz}$, 1H)	125.8 (d)
6	7.58-7.50 (m, 4H)	124.1 (d)
7	7.72 (ddd, $J_1=8.5\text{ Hz}$, $J_2=8.6\text{ Hz}$, $J_3=1.6\text{ Hz}$, 1H)	133.8 (d)
8	7.58-7.50 (m, 4H)	118.2 (d)
9	---	156.4 (s)
10	---	125.3 (s)
1'	---	131.9 (s)
2'	7.94 (dd, $J_1=9.6\text{ Hz}$, $J_2=1.7\text{ Hz}$, 2H)	125.8 (d)
3'	7.58-7.50 (m, 4H)	131.7 (d)
4'	7.44 (ddd, $J_1=8.0\text{ Hz}$, $J_2=8.0\text{ Hz}$, $J_3=1.0\text{ Hz}$, 1H)	126.4 (d)
5'	7.58-7.50 (m, 4H)	129.1 (d)
6'	7.94 (dd, $J_1=9.6\text{ Hz}$, $J_2=1.7\text{ Hz}$, 2H)	125.8 (d)

Para el compuesto **3b** con hidroxilo en posición orto, la espectrometría de masas mostró el ión molecular m/z 238.23; en IR se observó a 3141 cm^{-1} una banda ancha correspondiente al estiramiento O-H, 3098 cm^{-1} estiramiento C-H aromático y a 1638 cm^{-1} el carbono de una cetona α,β -insaturada; en los espectro de protón de RMN, se detectó un singulete a 11.02 correspondiente al hidroxilo y el singulete del protón H-3 a un desplazamiento de 7.12 ppm. En ^{13}C -RMN, a campo bajo se observaron los carbonos C-4 (carbonilo), C-2, C-2' y C-9 a un desplazamiento de 177.0, 159.1, 156.3 y 156.7 ppm respectivamente, todo ellos desprotegidos por la cercanía al átomo de oxígeno. El resto de las señales fueron asignadas y se muestran resumidas en la tabla 30.

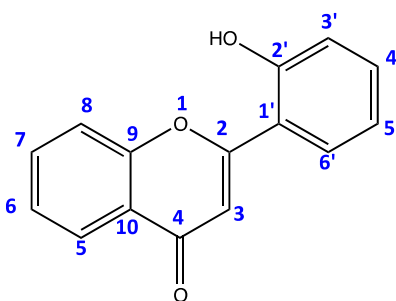


Figura 60. Compuesto 3b con numeración estructural

Tabla 30. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 3b.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	---	159.1 (s)
3	7.12 (s, 1H)	111.4 (s)
4	---	177.0 (s)
5	8.17 (dd, 1H)	125.2 (d)
6	7.84 (ddd, $J_1=7.8\text{ Hz}$, $J_2=8.0\text{ Hz}$, $J_3=1.0\text{ Hz}$, 1H)	124.61 (d)
7	8.05 (ddd, $J_1=8.6\text{ Hz}$, $J_2=8.6\text{ Hz}$, $J_3=1.1\text{ Hz}$, 1H),	140.6 (d)
8	7.84 (dd, $J_1=8.4\text{ Hz}$, $J_2=1.4\text{ Hz}$, 1H)	118.5 (d)
9	---	156.7 (s)
10	---	124.64 (s)
1'	---	120.3 (s)
2'	---	156.3 (s)
3'	6.92 (dd, 1H)	119.5 (d)
4'	7.80 (ddd, $J_1=8.0\text{ Hz}$, $J_2=8.0\text{ Hz}$, $J_3=1.4\text{ Hz}$, 1H)	136.2 (d)
5'	7.51 (ddd, $J_1=7.9\text{ Hz}$, $J_2=8.0\text{ Hz}$, $J_3=1.9\text{ Hz}$, 1H)	123.0 (d)
6'	7.70 (dd, $J_1=8.6\text{ Hz}$, $J_2=2.3\text{ Hz}$, 1H)	134.1 (d)
OH	11.02 (s, 1H)	

La flavona **3c** derivada de vainillina, mostró un ión molecular en espectrometría de masas de m/z 268.24, esperado para la fórmula molecular $C_{16}H_{12}O_4$; en espectroscopía de infrarrojo se observaron las bandas de los estiramientos O-H, C-H aromático, C=O cetónico a 3295, 3092 y 1624 cm^{-1} respectivamente. En el espectro de protón se observaron las señales esperadas para el esqueleto flavónico: δ 6.84 para el protón H-3 y un singulete con integración para 3 protones a δ 4.01 correspondiente al metoxilo H-11; por otro lado, en el espectro de carbono se detectó la presencia de carbonilo a δ 179.5 (C-4), carbonos vinílicos a δ 163.9 (C-2) y 83.7 (C-3) y a mayor protección el carbono del metoxilo C-11.

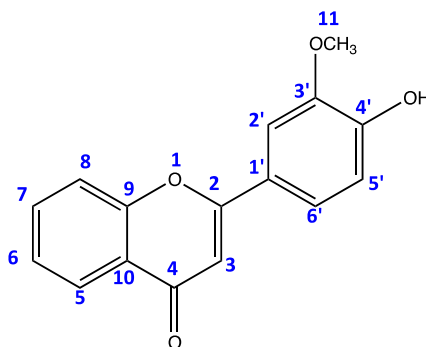


Figura 61. Compuesto 3c con numeración estructural

Tabla 31. Datos de RMN 1H y RMN ^{13}C en $CDCl_3$ para el compuesto 3c.

Posición	δ^1H	$\delta^{13}C$
2	---	163.9 (s)
3	6.84 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)	83.7 (d)
4	---	179.5 (s)
5	8.12 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H)	130.4 (d)
6	7.74 (ddd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, $J_3=1$ Hz, 1H)	126.0 (d)
7	7.82 (ddd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, $J_3=1.6$ Hz, 1H)	135.3 (d)
8	8.03 (dd, $J_2=2$ Hz, 1H)	110.4 (d)
9	---	157.4 (s)
10	---	126.5 (s)
11	4.01 (s, 3H)	57.0 (q)
1'	---	125.4 (s)
2'	7.50 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H)	124.6 (d)
3'	6.98 (d, 1H)	119.4 (d)
4'	---	151.5 (s)
5'	---	148.3 (s)
6'	7.59 (dd, $J_2=2$ Hz, 1H)	106.8 (d)

La molécula **3d** (*o*-OH, *m*-NO₂) mostró un ión molecular de *m/z* 282.23 correspondiente a fórmula molecular C₁₅H₉NO₅; en espectroscopía de infrarrojo se observó la banda ancha de estiramiento O-H a 3298 cm⁻¹, C-H aromático a 3024 cm⁻¹, carbonilo cetónico desplazado a 1652 cm⁻¹ y estiramiento N-O a 1342 cm⁻¹. Debido a problemas de solubilidad en solventes deuterados, no fue posible el análisis por resonancia magnética nuclear.

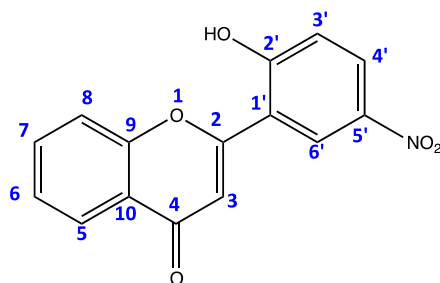


Figura 62. Compuesto 3d con numeración estructural

Los análogos **3h** y **3i**, ambos con una *para* monosustitución, fueron analizados por espectrometría de masas y en ambos casos se detectó el ión molecular esperado (*m/z* 258.18 y 265.16 respectivamente); en infrarrojo se observaron las bandas esperadas de estiramientos C=O a 1647 y 1659 cm⁻¹ respectivamente, además para el compuesto 3h, estiramiento C-Cl a 756 cm⁻¹ y para 3i a 1277 cm⁻¹ estiramiento C-N. En RMN de protón se observó el singlete del protón H-3 a 6.77 y 6.84 ppm; en el compuesto 3h se observó simetría en el anillo B, con dos doble dobletes a 7.50 y 87.86 ppm correspondientes a los protones H-2'/H-6' y H-3'/H-5' respectivamente; en el compuesto 3i se observó un singlete con integración para seis protones a 2.99 ppm. Todas las señales de carbono fueron asignadas y se observan en la tabla 32.

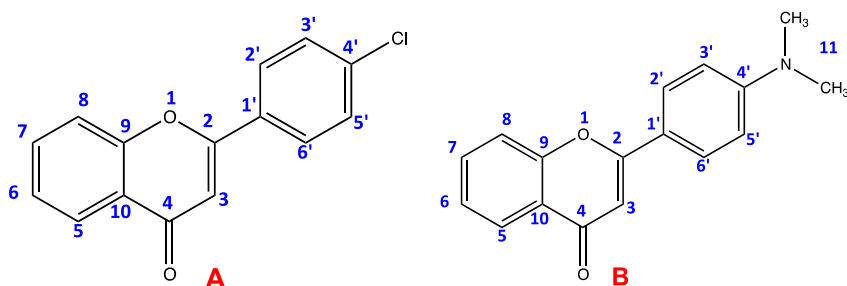


Figura 63. Compuesto 3h (A) y 3i (B) con numeración estructural.

Tabla 32. Datos de RMN ¹H y RMN ¹³C en CDCl₃ para los compuestos 3h y 3i.

Compuesto 3h			Compuesto 3i		
Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	---	162.3 (s)	2	---	162.4 (s)
3	6.77 (s, 1H)	107.8 (d)	3	6.84 (s, 1H)	103.9 (d)
4	---	178.2 (s)	4	---	176.63 (s)
5	8.23 (dd, $J_1= 7.9$ Hz, $J_2= 1.4$ Hz, 1H)	125.8 (d)	5	8.17 (dd, $J_1= 8.8$ Hz, $J_2= 2$ Hz, 1H)	133.1 (d)
6	7.43 (ddd, $J_1= 8.0$ Hz, $J_2= 7.8$ Hz, $J_3= 1.0$ Hz, 1H)	124.0 (d)	6	8.04-7.78 (m, 3H)	124.6 (d)
7	7.71 (ddd, $J_1= 8.5$ Hz, $J_2= 8.7$ Hz, $J_3= 1.7$ Hz, 1H)	138.0 (d)	7	8.04-7.78 (m, 3H)	135.7 (d)
8	7.55 (dd, $J_1= 8.4$ Hz, $J_2= 1.0$ Hz, 1H)	118.1 (d)	8	8.04-7.78 (m, 3H)	117.9 (d)
9	---	156.2 (s)	9	---	155.4 (s)
10	---	125.4 (s)	10	---	125.2 (s)
1'	---	127.6 (s)	1'	---	118.2 (s)
2'	7.50 (dd, $J_1= 8.8$ Hz, 2H)	130.3 (d)	2'	6.94 (dd, 2H)	133.8 (d)
3'	7.86 (dd, $J_1= 8.8$ Hz, 2H)	129.4 (d)	3'	7.77 (dd, 2H)	116.7 (d)
4'	---	134.0 (s)	4'	---	152.5 (s)
5'	7.86 (dd, $J_1= 8.8$ Hz, 2H),	129.4 (d)	5'	7.77 (dd, 2H)	116.7 (d)
6'	7.50 (dd, $J_1= 8.8$ Hz, 2H)	130.3 (d)	6'	6.94 (dd, 2H)	133.5 (d)
11			11	2.99 (s, 6H)	

Las flavonas con un anillo B de tipo antraceno (**3j**) y furano (**3k**) fueron analizadas mediante espectrometría de masas, detectando el ión molecular esperado para ambos casos: m/z 322.27 y 212 respectivamente. La presencia de bandas de estiramientos características en las moléculas analizadas se observaron: C-H aromático a 3063-3105 cm^{-1} respectivamente y carbonilo cetónico a 1643-1651 cm^{-1} . En 1H-RMN para el compuesto 3j se destaca el singulete a 6.69 ppm correspondiente al protón H-3, toda la zona aromática fue asignada y calculadas las constantes de acoplamiento (ver tabla 33); para el análogo 3k, se observó también un singulete a 6.72 ppm asignado al protón H-3. En el espectro de carbono se observó un total de 23 átomos de carbono para el compuesto 3j (9 cuaternarios y 14 metinos) y 13 para el compuesto 3k (5 cuaternarios y 8 metinos).

Tabla 33. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 3j.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	---	163.8 (s)	4'	7.53-7.47 (m, 6H)	126.1 (d)
3	6.69 (s, 1H)	116.3 (d)	5'	7.53-7.47 (m, 6H)	125.7 (d)
4	---	178.1 (s)	6'	8.08 (dd, $J_1=6.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H)	130.2 (d)
5	8.40 (dd, $J_1=7.96$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H)	130.0 (d)	7'	---	131.1 (s)
6	7.53-7.47 (m, 6H)	125.0 (d)	8'	8.62 (s, 1H)	124.3 (d)
7	7.73 (ddd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, $J_3=1.6$ Hz, 1H)	144.0 (d)	9'	---	131.1 (s)
8	7.53-7.47 (m, 6H)	118.5 (d)	10'	7.97 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 2H)	130.2 (d)
9	---	157.4 (s)	11'	7.53-7.47 (m, 6H)	125.7 (d)
10	---	125.6 (s)	12'	7.53-7.47 (m, 6H)	126.1 (d)
1'	---	134.0 (s)	13'	7.97 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 2H)	127.3 (d)
2'	---	128.8 (s)	14'	---	128.8 (s)
3'	8.08 (dd, $J_1=6.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H)	127.3 (d)			

Tabla 34. Datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 3k.

Posición	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	---	155.2 (s)
3	6.72 (s, 1H)	112.6 (d)
4	---	177.8 (s)
5	8.21 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H)	125.8 (d)
6	7.41 (ddd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, $J_3=1.0$ Hz, 1H)	124.3 (d)
7	7.68 (ddd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, $J_3=1.6$ Hz, 1H)	133.8 (d)
8	7.49 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H)	117.9 (d)
9	---	125.2 (s)
10	---	155.9 (s)
1'	---	146.5 (s)
2'	7.13 (d, 1H)	105.6 (d)
3'	6.60 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H)	113.1 (d)
4'	7.62 (dd, $J_1=2.3$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H)	145.9 (d)

**METODOLOGÍA EVALUACIÓN ANTIOXIDANTE Y
ENZIMÁTICA**

El perfil antioxidante de las dos familias de productos sintetizados fueron evaluados mediante las siguientes técnicas:

1. Decoloración oxidativa del sistema β -caroteno/ácido linoléico
2. Decoloración del radical libre DPPH
3. Decoloración del catión radical ABTS

Los procedimientos llevados a cabo para estas evaluaciones se muestran detallados en la sección **Metodología evaluación antioxidante** del Capítulo 1 (Pág 49-58).

De igual manera, los compuestos sintéticos de tipo chalcona y flavona se evaluaron con candidatos a inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.

Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa

El método de Ellman es uno de los métodos más utilizados para la determinación de colinesterasa. Este método detecta la aparición de tiocolina tras la hidrólisis del sustrato acetiltiocolina (ATCh) por la colinesterasa. La tiocolina reacciona con el cromóforo, el ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB), para producir un compuesto de color amarillo, el ácido 5-tio-2-nitrobenzoico, que puede ser medido espectrofotométricamente a una longitud de onda de 412 nm. Éste ensayo se realizó siguiendo la metodología reportada por Adewusi y col (2011) [80] con algunas modificaciones.

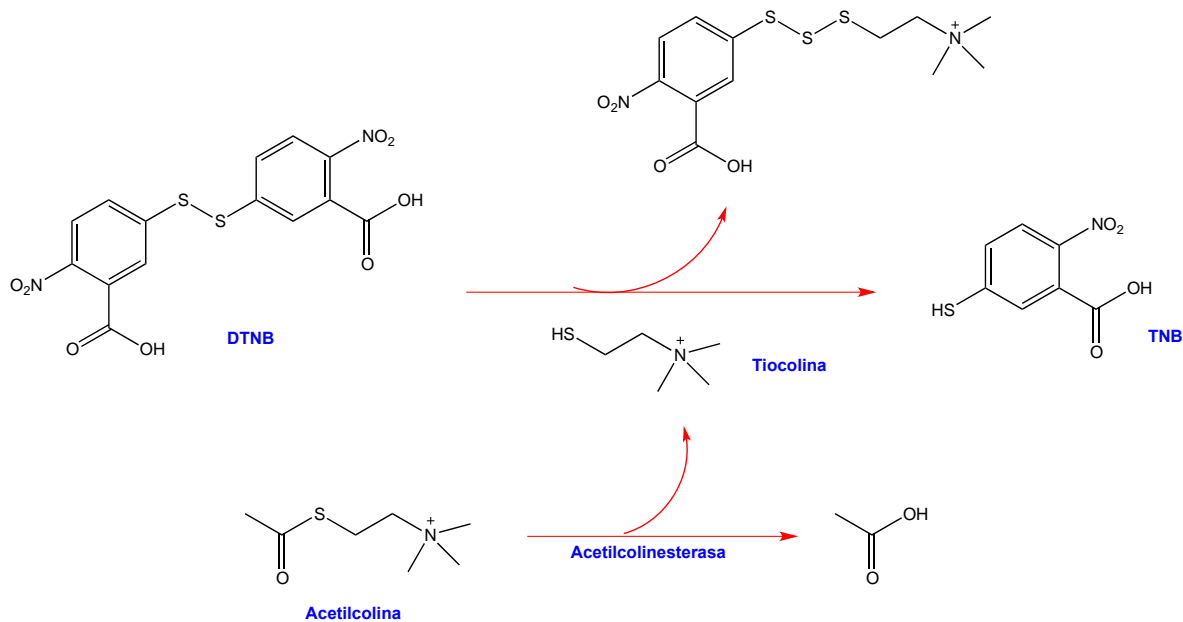


Figura 64. Mecanismo de la técnica de inhibición de la enzima cetilcolinesterasa

Procedimiento

1. En una placa de 96 pozos colocar 75 μL de amortiguador Trizma- HCl (50 mM, pH 8).
2. Adicionar en el primer pozo 75 μL de compuesto a evaluar y realizar diluciones seriadas, obteniendo concentraciones finales entre 150 y 2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en amortiguador y DMSO a concentración final máxima de 0.15%.
3. Agregar a cada pozo 25 μL de una solución de ATCI (yoduro de acetilcolina) 15 mM en amortiguador (concentración final de 1.5 mM) seguido de 125 μL de una solución de DTNB (ácido-5,5-ditio-2-nitrobenzoico) 3 mM en amortiguador (concentración final de 1.5 mM).
4. Se mide la absorbancia en un lector de placas a 405 nm cada 45 segundos por triplicado.
5. Adicionar a cada pozo 25 μL de una solución de enzima acetilcolinesterasa a 2 U/mL en amortiguador adicionado con albúmina sérica bovina 0.1 mg/mL

(concentración final de la enzima en el pozo 0.2 U/mL).

6. Se mide la absorbancia cada 45 segundos por quintuplicado bajo las mismas condiciones de la primer lectura
7. Seis pozos de cada placa serán utilizados como control del 100% de la actividad enzimática.
8. El incremento de absorbancia debido a hidrólisis espontanea del sustrato se corrige restando la absorbancia antes de añadir la enzima de la absorbancia obtenida después de añadir la enzima.

El porcentaje de inhibición se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ inhibición} = [1 - (A_{\text{muestra}} / A_{\text{control}})] \times 100$$

Donde:

A_{Muestra} = diferencia de absorbancia entre el tiempo 0 y el tiempo 225 segundos en presencia de cualquier compuesto prueba o inhibidor.

A_{control} = diferencia de absorbancia entre el tiempo 0 y el tiempo 225 segundos del control del 100% de actividad enzimática.

Graficar los % de inhibición enzimática calculados contra la concentración para la obtención de la concentración inhibitoria media (**IC₅₀**).

- El ensayo es realizado por triplicado utilizando galantamina como control positivo.

**DISCUSIÓN DE RESULTADOS EVALUACIÓN
ANTIOXIDANTE Y ENZIMÁTICA**

El término flavonoides denota un grupo muy amplio de compuestos polifenólicos caracterizados por una estructura benzo- γ -pirano, los cuales están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y se encuentran de forma universal en las plantas vasculares. Son muy importantes para el desarrollo y buen funcionamiento de las plantas ya que actúan como atrayentes de animales en la oviposición, como agentes protectores contra la luz UV o contra infecciones por organismos fitopatógenos.

Farmacológicamente, los flavonoides destacan por su baja toxicidad, presentando en general actividad sobre el sistema vascular con acción vitamínica P (efecto protector de la pared vascular, debido a la disminución de la permeabilidad y al aumento de la resistencia de los capilares). Asimismo, poseen efectos antimutagénicos, diuréticos, antiespasmódicos, antiulceros, antiinflamatorios y tienen la capacidad de inhibir diversas enzimas como algunas relacionadas con la funcionalidad vascular, la catecol O-metil transferasa (COMT), por lo que gracias a la acción de los flavonoides aumenta la duración de la acción de las catecolaminas, etc. Por otro lado, los flavonoides son ampliamente conocidos por tener efecto antioxidante e inhibir la peroxidación lipídica.

Existe un consenso de que la actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres (RL), además a la inhibición de oxidasas, evitando la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) *in vivo*, así como de hidroperóxidos orgánicos. Estructuralmente, la actividad antioxidante de estos compuestos bioactivos es atribuida a la alta reactividad de los sustituyentes hidroxilo que participan en la reacción.

La evaluación del potencial antioxidante de los productos sintéticos generados de tipo chalcona (2a-2k) y flavonoide (3a-3k) (ver Figura 64) se evaluó mediante las técnicas de: decoloración oxidativa de β -Caroteno, reducción del radical libre DPPH y reducción del catión radical ABTS (ver Tabla 35).

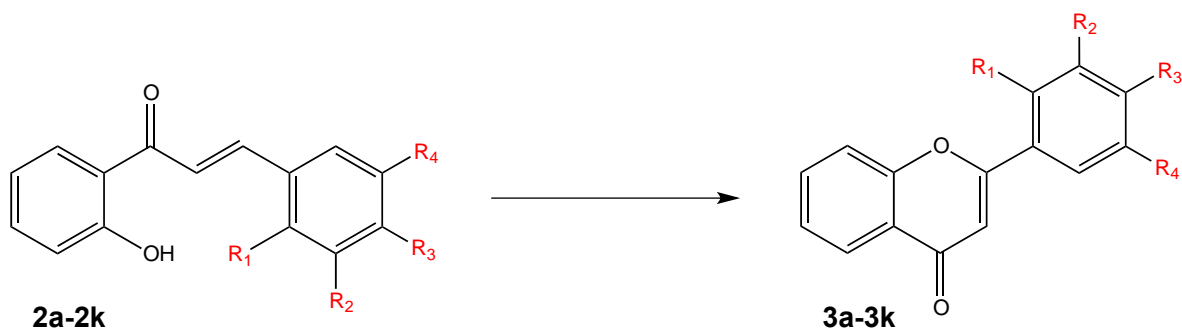


Figura 65. Productos sintéticos evaluados

Los resultados mostraron que la mayoría de los compuestos tienen una alta actividad antioxidante frente a los ensayos de DPPH y β -caroteno, y una baja actividad en ABTS, además, los derivados de tipo flavona mostraron una mejor actividad antirradicalaria y antioxidante en comparación con sus precursores de tipo chalcona (ver Tabla 35). La relación estructura-actividad antioxidante de las chalconas y las flavonas sugieren que está relacionada con una serie de mecanismos como la neutralización de los radicales libres, la donación de hidrógeno, neutralización del oxígeno singlete y la quelación de metales. [81]

La alta conjugación que presentan este tipo de sistemas (chalconas y flavonas), al igual que la presencia de un doble enlace C2-C3 y un carbonilo en la posición C-4, se ha reportado como características estructurales en la actividad antioxidante, dichas características fueron incluida en todos los productos sintetizados. [82]

En este contexto, las moléculas 2a y 3a no presentan sustituyentes en su estructura y mostraron la actividad mas baja de todos los productos evaluados, esto permite inferir que la adición del menos un sustituyente en la estructura para aumentar la reactividad favorece la actividad.

En las moléculas de tipo chalcona, las propiedades antioxidantes son directamente influenciadas por los dos grupos aril y sus patrones de sustitución; es considerado indispensable la presencia de grupos hidroxilo para mejorar la actividad antioxidante, esto

debido a su fácil conversión a radicales fenoxi mediante el mecanismo de transferencia de hidrógenos. [83]

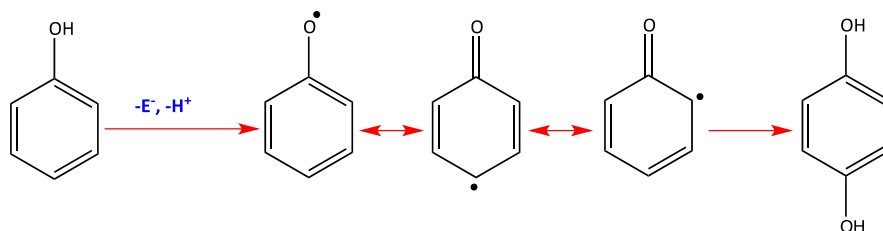


Figura 66. Formación del radical fenoxi y estructuras resonantes para la formación de hidroquinona.

Tabla 35. Actividad Antioxidante de los compuestos sintetizados 2a-2k y 3a-3k.

Compuesto	Sustituyente				Actividad Antioxidante (EC ₅₀ , µg/mL)	
	R1	R2	R3	R4	ABTS	DPPH
2a					1.61 x 10 ⁴ ± 5.73 x 10 ⁻³	260 ± 1.17 x 10 ⁻²
2b	OH				21 ± 7.07 x 10 ⁻⁵	8 ± 1.24 x 10 ⁻⁴
2c		Ome	OH		164 ± 4.95 x 10 ⁻⁴	19 ± 1.18 x 10 ⁻³
2d	OH			NO ₂	564 ± 4.24 x 10 ⁻⁴	23 ± 9.76 x 10 ⁻⁴
2e			Ome		341 ± 2.83 x 10 ⁻⁴	100 ± 2.57 x 10 ⁻³
2f		Ome			487 ± 6.93 x 10 ⁻³	170 ± 4.10 x 10 ⁻³
2g		Ome	Ome		1.14 x 10 ⁻² ± 7.42 x 10 ⁻⁷	5 x 10 ⁴ ± 7.76 x 10 ⁻¹
2h			Cl		5.23 x 10 ³ ± 9.90 x 10 ⁻⁴	15 ± 7.43 x 10 ⁻⁴
2i				N(CH ₃) ₂	6.96 x 10 ⁻² ± 2.12 x 10 ⁻⁷	9.3 ± 4.95 x 10 ⁻⁵
2j	Antraceno				548 ± 3.54 x 10 ⁻³	1.7 ± 6.82 x 10 ⁻⁵
2k	Furano				79 ± 6.36 x 10 ⁻⁴	5.4 x 10 ⁻³ ± 6.50 x 10 ⁻⁸
3a					2.53 x 10 ⁴ ± 4.24 x 10 ⁻³	170 ± 1.94 x 10 ⁻⁵
3b	OH				0.3 ± 3.54 x 10 ⁻⁵	0.1 ± 1.39 x 10 ⁻⁶
3c		Ome	OH		497 ± 1.98 x 10 ⁻⁴	9 ± 4.60 x 10 ⁻⁵
3d	OH			NO ₂	155 ± 1.11 x 10 ⁻³	6.2 ± 1.52 x 10 ⁻⁴
3e			Ome		3.00 x 10 ³ ± 1.21 x 10 ⁻³	30 ± 3.61 x 10 ⁻³
3f		Ome			112 ± 2.90 x 10 ⁻⁴	39 ± 1.58 x 10 ⁻³
3g		Ome	Ome		861 ± 2.55 x 10 ⁻⁴	410 ± 6.85 x 10 ⁻³
3h			Cl		2.6 x 10 ³ ± 1.06 x 10 ⁻³	7.4 ± 1.09 x 10 ⁻⁵
3i				N(CH ₃) ₂	1.9 x 10 ⁻³ ± 6.51 x 10 ⁻⁸	0.25 ± 2.14 x 10 ⁻⁵
3j	Antraceno				1.07 x 10 ⁵ ± 3.99 x 10 ⁻⁴	1 x 10 ⁻⁸ ± 1.61 x 10 ⁻¹²
3k	Furano				1.26 x 10 ³ ± 7.78 x 10 ⁻⁴	0.1 ± 7.85 x 10 ⁻⁶
*Quercetina					50 ± 4.1 x 10 ⁻⁴	3 ± 2 x 10 ⁻⁴

*utilizado como control positivo. Resultados \pm DE, n=2

La presencia del grupo hidroxilo se evaluó en los análogos 2b (*o*-OH), 2c (*p*-OH, *m*-OMe) y 2d (*o*-OH, *m*-NO₂); a pesar de que los tres presentaron buena actividad en las técnicas ensayadas, 2b mostró mejores resultados en comparación con los otros análogos en las técnicas antirradicalarias DPPH y ABTS, con un EC₅₀ de 8 μ g/mL y 21 μ g/mL respectivamente, superando al control quercetina en ABTS (EC₅₀ de 50 μ g/mL); esto indica que para la reducción de radicales mediante el mecanismo de donación de hidrógeno (como DPPH y ABTS), la adición de otros sustituyentes diferentes de los grupos hidroxilo disminuye la actividad, especialmente al usar grupos electroattractores como NO₂. [84] En los resultados de las flavonas 3b, 3c y 3d se aprecia un comportamiento similar, mostrando buena actividad el compuesto 3b con un EC₅₀ de 0.1 μ g/mL en DPPH y 0.3 μ g/mL en ABTS, en ambas situaciones superando el control positivo; nuevamente es posible inferir que la presencia de grupos electroattractores disminuye la actividad.

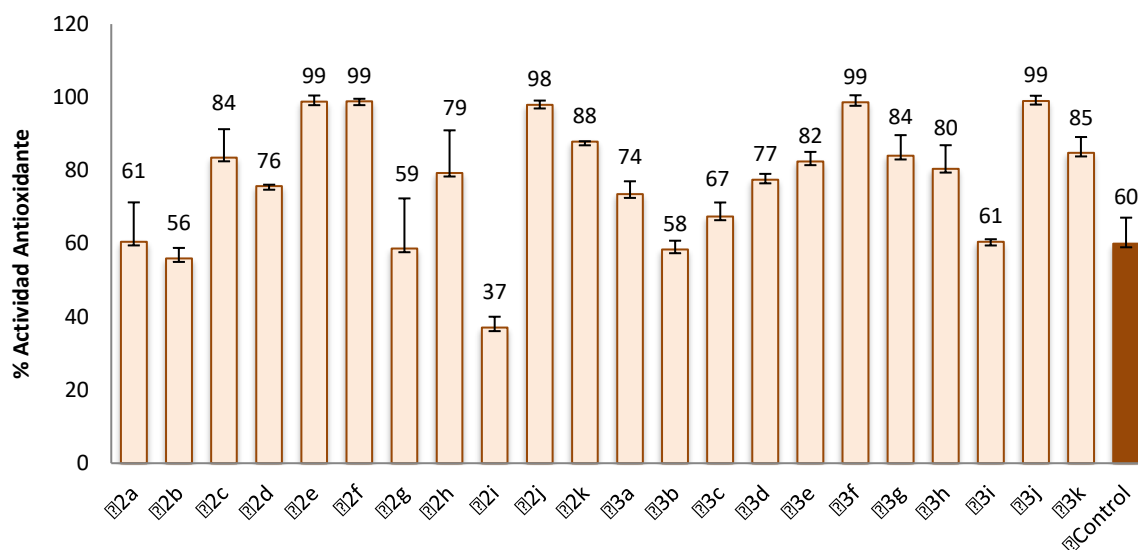
Los análogos 2h y 3h con cloro en posición para (*p*-Cl) no mostró actividad significativa respecto a los controles.

La influencia de sustituyentes electrodonadores como los grupos metoxilo se analizaron con los análogos 2e (*p*-OMe), 2f (*m*-OMe) y 2g (*p,m*-OMe); la presencia de estos grupos no favoreció la actividad, obteniendo concentraciones de 100, 170 y 5 x 10⁴ μ g/mL respectivamente en el ensayo de DPPH, mostrando resultados similares para los correspondientes análogos flavónicos 3e-3g con CE₅₀ DE 30, 39 y 410 μ g/mL. Estos resultados contrastan con los reportado por autores donde los grupos metoxilo son considerados un factor importante en la actividad antioxidante. [85-86]

Los análogos 2i-3i, ambos con sustituyente *p*-dimetilamino, mostraron muy buenos resultados con CE₅₀ de 9.3 y 0.25 μ g/mL respectivamente en DPPH, para ABTS las concentraciones fueron de 6.9 x 10⁻³ y 1.9 x 10⁻³ μ g/mL; los sustituyentes que incrementan la densidad electrónica como grupos dimetilamino, han mostrado potente actividad

antioxidante atribuida al efecto resonante del par de electrones libres del heteroatomo.

[87]



Gráfica 4. Actividad antioxidante por la técnica de β -Caroteno de los compuestos sintetizados 2a-2k y 3a-3k. α -tocoferol fue utilizado con control positivo. Barras representan \pm DE, n=2

En β -Caroteno las chalconas 2c y 2d con sustituyentes hidroxilo, mostraron buena actividad con porcentajes de 84 y 76% respectivamente, mientras que las flavonas con la misma sustitución presentaron menos actividad (67 y 77% respectivamente). Sin lugar a dudas la presencia de grupos metoxilo favoreció la actividad con esta técnica, las chalconas 2e y 2f tuvieron un 99% de actividad antioxidante, mientras que las flavonas 3e, 3f y 3g 82, 99 y 84 % respectivamente, todos ellos superando al control α -tocoferol (60%). Esto permitió determinar que la presencia de grupos electrodonadores en el anillo B favoreció la actividad. [88-89]

De todos los análogos sintetizados, es importante remarcar los resultados obtenidos de 2j, 2k, 3j y 3k que presentan antraceno y furano como sustituyentes; con CE_{50} de 1.7 y 5.4 $\times 10^{-3}$ μ g/mL para 2j y 2k, mientras que 1 $\times 10^{-8}$ y 0.1 μ g/mL para 3j y 3k, superando por

mucho la concentración de quercetina utilizado como estándar positivo (3 $\mu\text{g/mL}$).

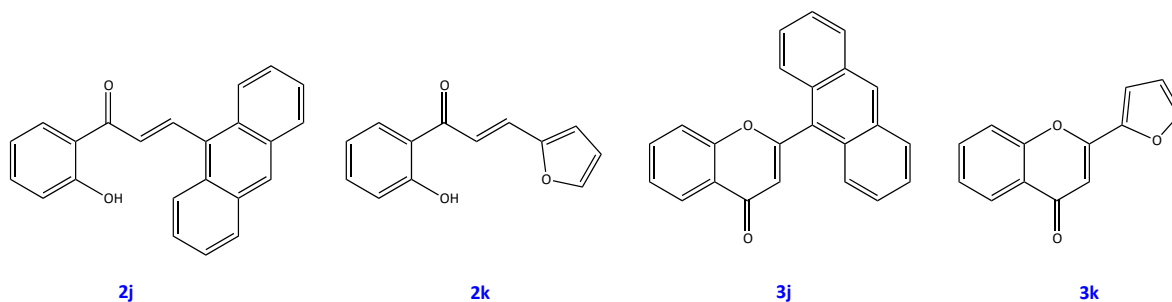


Figura 67. Estructura química de los analogos 2j-2k y 3j-3k.

Estas mismas cuatro moléculas mostraron una alta actividad antioxidante en la técnica del β -caroteno, con resultados del 98% y 88% para las chalconas 2j y 2k, mientras que las flavonas 3j y 3k tuvieron 99% y 85% respectivamente, superando al α -tocoferol (60%). Se sabe que la oxidación de hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el antraceno, genera productos de tipo antraquinona, siendo la 9,10-antraquinona y 9-hidroxi-antrona [90] (ver Figura 67) las más abundantes, el esqueleto básico de las antraquinonas y antronas proporciona la capacidad de actuar como aceptadores de electrones (electrófilos); además, su alta conjugación les brinda gran estabilidad (mediante resonancia), potenciando la actividad antioxidante. [91-92] Por otro lado, la oxidación de furanos da como resultado oxifuranonas (ver figura 68) en el caso de monosustituciones o dicetonas en el caso de furanos 2,5 disustituidos, [93] Y. Sugiyama et al (1996) informaron la importancia de los sistemas dicetónicos en la actividad antioxidante, ambos en su forma de ceto o enol. [94]

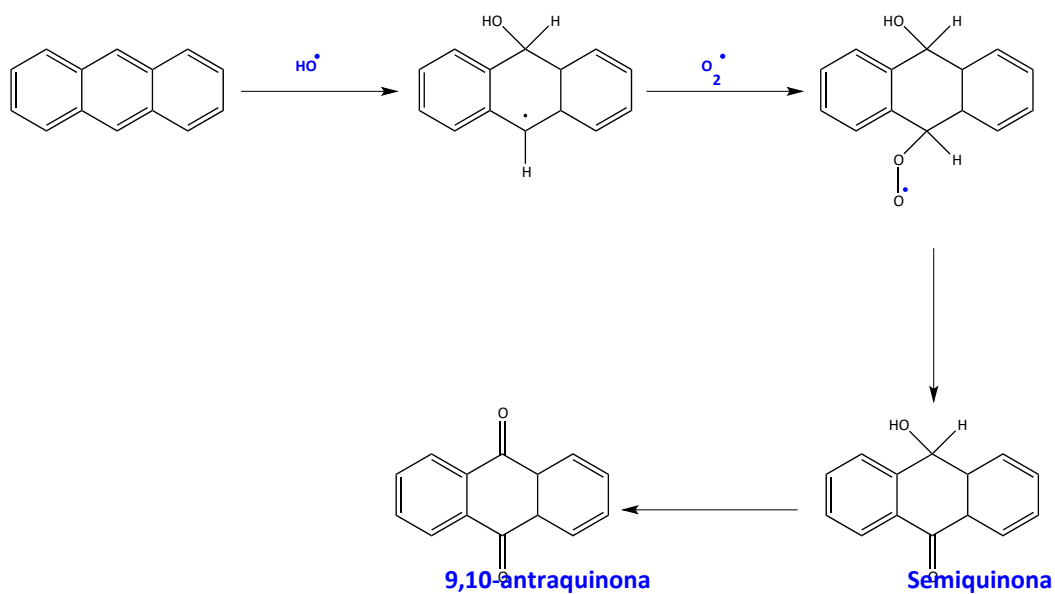


Figura 68. Mecanismo propuesto para la oxidación de antraceno

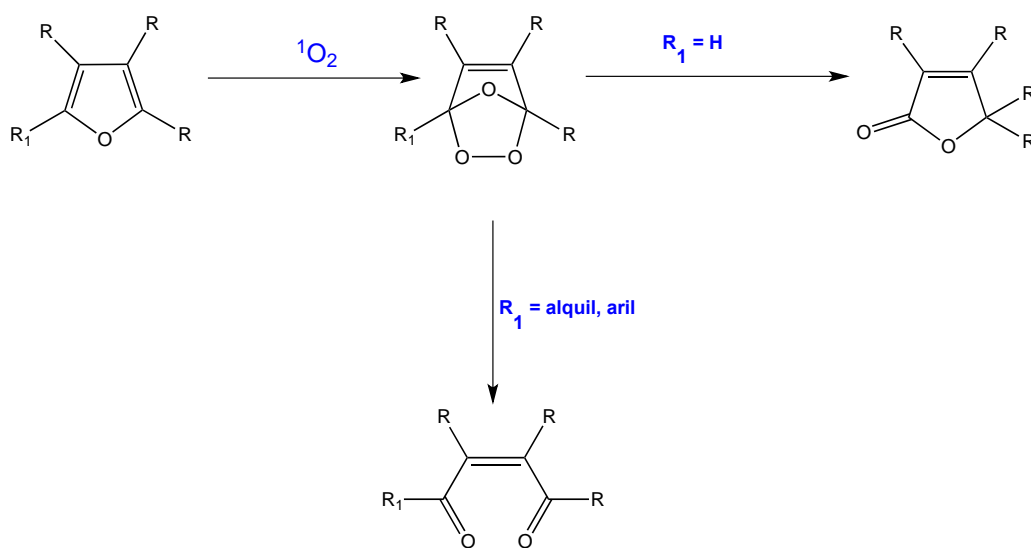


Figura 69. Mecanismo propuesto para la oxidación de furano

El estrés oxidativo juega un papel crucial en la etiología y la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. [95] La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en adultos mayores de 60 años; [96] el envejecimiento disminuye la actividad de los sistemas antioxidantes del organismo, desencadenando mecanismos de peroxidación de lípidos y daño estructural a las proteínas y al ADN, [97] lo que conduce a daño en el tejido cerebral. Su progresión está asociada a cambios bioquímicos como el déficit colinérgico, el daño metabólico neuronal derivado de la excitotoxicidad del glutamato y el estrés oxidativo. [98] Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) son actualmente la mejor farmacoterapia disponible para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer ya que aumentan los niveles del neurotransmisor acetilcolina durante las sinapsis de la corteza cerebral. [72]

Los productos sintetizados fueron analizados como inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa siguiendo el fundamento del método de Ellman con modificaciones, los valores de CI_{50} de estos compuestos se observan en la Tabla 36, galantamina fue utilizado como compuesto de referencia.

Tabla 36. Actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa de los compuestos sintetizados 2a-2k y 3a-3k.

Compuesto	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Compuesto	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
2a	> 150	3a	> 150
2b	> 150	3b	61.2 \pm 1.39
2c	52.7 \pm 11.98	3c	78.4 \pm 1.92
2d	21.5 \pm 2.61	3d	26.8 \pm 5.91
2e	> 150	3e	43.5 \pm 4.31
2f	> 150	3f	60 \pm 9.96
2g	> 150	3g	43.5 \pm 2.52
2h	> 150	3h	> 150
2i	80.4 \pm 5.97	3i	> 150
2j	> 150	3j	77.6 \pm 31.89
2k	66.4 \pm 6.15	3k	> 150
*Galantamina		0.574 \pm 0.07	

*utilizado como control positivo. Resultados \pm DE, n=3

Los chalconas son sistemas 1,3-difenil-2-propen-1-ona, en los cuales dos anillos aromáticos están unidos por un sistema carbonilo α , β -insaturado de tres carbonos. Se ha reportado que los compuestos con este esqueleto poseen diversas actividades biológicas. [99] Hasan et al. (2005) [100] reportó que los grupos hidroxilo en posición orto del anillo A de chalconas, son un elemento estructural importante en la actividad inhibitoria de la AChE; sin embargo, esta característica esta presente en todas las chalconas sintetizadas y la mayoría de ellas no mostró ningún efecto de inhibición en la escala de concentración probada. Los compuestos 2c, 2i y 2k mostraron un efecto inhibitorio con valores de Cl_{50} de 52.7, 80.4 y 66.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente, en contraste con el resto de moléculas que presentaron resultados anteriores a 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

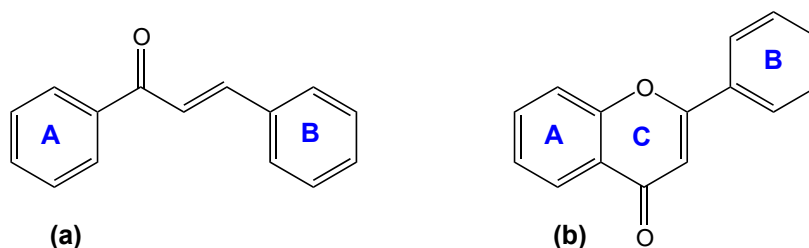


Figura 70. Estructura básica y posición de anillos en esqueletos de tipo (a) chalcona y (b) flavona.

Por otro lado, las flavonas presentan un esqueleto de quince carbonos en donde dos anillos de benceno (A y B) se encuentran unidos a través de un anillo heterocíclico pirano (C) (ver Figura 69); de manera general, los resultados de la evaluación indican que las flavonas presentaron mejor actividad que los precursores de tipo chalcona. Los compuestos 3a, 3h, 3i y 3k fueron los únicos que no presentaron inhibición ($>150 \mu\text{g}/\text{mL}$) en comparación con el resto de flavonas, las cuales, en su mayoría tienen grupos hidroxilo o metoxilo en el anillo B; de todos los análogos destacan 3e, 3g, 3f y 3b con una Cl_{50} de 43.5, 43.5, 60 y 61.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente; sin embargo, el compuesto 3d con sustituyentes *o*-OH, *m*-NO₂ en el anillo B mostró la mejor inhibición de las flavonas con una concentración de Cl_{50} de 26.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Estudios realizados previamente han llegado a la conclusión de que los grupos hidroxilo y metoxilo en los anillos A y B de las flavonas están estrechamente relacionados con la bioactividad y su capacidad de unión a proteínas, siendo los grupos favorables los hidroxilos para la interacción de los flavonoides con acetilcolinesterasa debido a la formación de puentes de hidrógeno en el sitio aniónico periférico (PAS), lo cual explicaría la actividad mostrada por los compuestos 3b, 3c y 3d (61.2, 78.4 y 26.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Por otro lado, la presencia de grupos metoxilo en flavonoides favorece el efecto de inhibitorio debido a la interacción con el residuo Trp279, ubicado en la entrada al sitio activo (en el PAS) [101], lo que podría explicar los resultados obtenidos para los análogos 3e-3g.

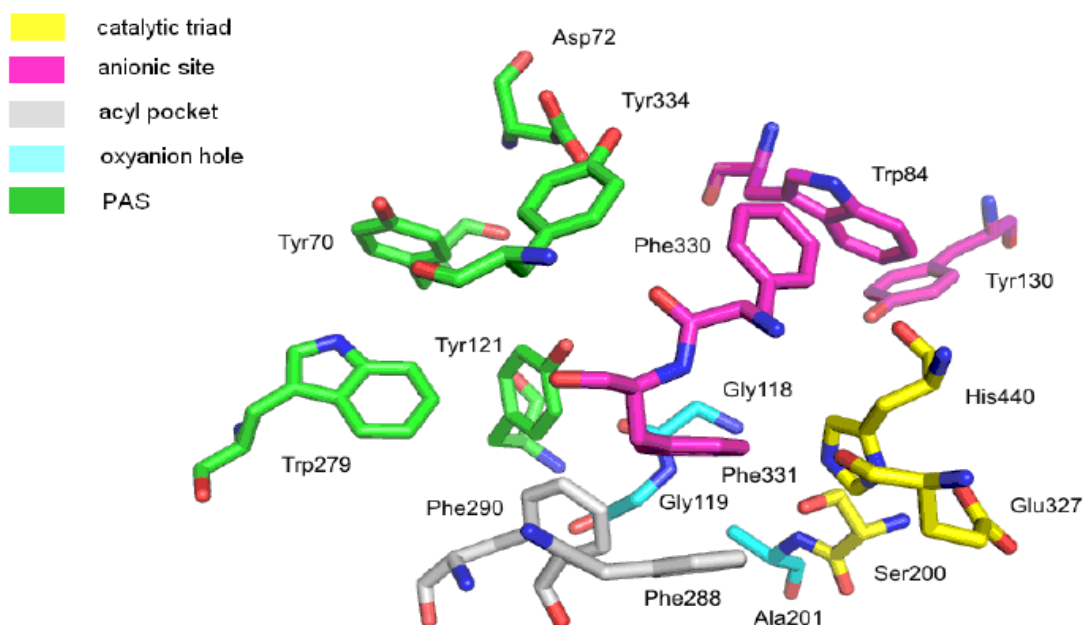


Figura 71. Sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa.

La chalcona y flavona 2d, ambas con sustituyente *o*-OH y *m*-NO₂, fueron los compuestos más activos con valores de IC₅₀ de 21.5 y 26.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente, estos resultados sigieren que la presencia del grupo nitro en ambas moléculas mejora la actividad; previamente ha sido reportado que la introducción de átomos de nitrógeno básicos o permanentemente cargados y sistemas aromáticos, son características estructurales

comunes en las moléculas para su interacción con el sitio de unión de la enzima acetilcolinesterasa. [102]

CONCLUSIONES

Con el análisis de resultados obtenidos del estudio fitoquímico llevado a cabo en esta tesis, se establecen las siguientes conclusiones:

Se realizó un estudio fitoquímico parcial de la raíz de *Salvia brandegeei*, de donde a partir del extracto de polaridad media se aislaron tres metabolitos secundarios de la familia de las tanshinonas conocidos como **Criptotanshinona**, **Tanshinona IIA** y **17-hidroxicriptotanshinona**.

Las moléculas aisladas fueron caracterizadas estructuralmente mediante estudios de espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C , así como técnicas bidimensionales homo y heteronucleares (COSY, HSQC y HMBC).

En la evaluación antioxidante realizada a los extractos generados de la raíz de *Salvia brandegeei*, el extracto butanólico mostró mejor actividad en ambas técnicas, con una CE_{50} de 1.8×10^{-3} mg/mL en DPPH y 99% de actividad en β -caroteno, en ambos casos superando los controles positivos ensayados.

El extracto butanólico presentó un mayor contenido de polifenoles totales, permitiendo establecer una relación entre su potencial antioxidante y la presencia de este tipo de metabolitos secundarios.

El extracto de polaridad media, aunque no presentó el mejor perfil antioxidante, arrojó buenos resultados para la técnica de DPPH, con CE_{50} de 0.21 mg/mL; pudiendo establecer una conexión entre éste potencial y el contenido de moléculas de tipo diterpenoide, ya que la bibliografía sugiere que estas estructuras poseen una alta actividad antioxidante y en este estudio fueron aislados 3 de ellos a partir de éste extracto.

Con el análisis de resultados obtenidos del estudio sintético llevado a cabo en esta tesis, se establecen las siguientes conclusiones:

De la ruta sintética propuesta se lograron obtener once análogos de chalcona (2a-2k) y sus correspondientes flavonas (3a-3k).

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante técnicas de IR, CG-EM, RMN ¹H y RMN ¹³C, confirmando sus estructuras.

Los compuestos sintetizados fueron evaluados como antioxidantes mediante tres técnicas, encontrando que los análogos de tipo flavona mostraron un mejor perfil antioxidante en comparación con las chalconas, sin embargo, esto no significa que estos últimos no presentaron actividad ya que algunos de ellos resultaron muy activos.

Los compuestos 2j, 2k, 3j y 3k presentaron un alto potencial como agentes antioxidantes, esto podría deberse a los productos de tipo quinona y oxifuranona generados después de su oxidación.

La presencia de grupos hidroxilo favorece la actividad antirradicalaria mediada por la donación de hidrógeno, ya que se pudo observar que los compuestos 2b y 3b superaron los controles positivos en los ensayos de DPPH y ABTS.

En la técnica del β-caroteno, las sustituciones electrodonadoras como grupos metoxilo fueron las más activas, con porcentajes de actividad hasta del 99%.

En el ensayo de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, los mejores resultados de los compuestos analizados fueron 2d y 3d, ambos con la presencia de un grupo nitro como sustituyente con valores de CI₅₀ DE 21.5 y 26.8 μg/mL.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Morales, M.A., González P.E.A., Morales, M.J.P. (2014). Fitoterapia, medicamentos herbales y automedicación. En Chateaneuf, R., Benavides, M. *Plantas Medicinales y Medicina Natural* (pp. 55-82). Santiago, Chile: Editorial Ocho.
- [2] Berdonces, J. L. (2003). Historia de la Fitoterapia. *Natura Medicatrix*, 21(3), 142-152.
- [3] Stübing Martínez, G., Peris Gisbert, J.B., Vanaclocha, B. (1995). *Fitoterapia aplicada*. Valencia, España: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia.
- [4] World Health Organization. (2005). *National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: report of a global WHO survey WHO*. Ginebra, Suiza: WHO Press.
- [5] Organización Mundial de la Salud. (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023*. Ginebra, Suiza: WHO Press.
- [6] Barquero, A. (2007). Plantas sanadoras: pasado, presente y futuro. *Química Viva*, 6 (2), 19-35.
- [7] González, C.J. (2013). El papel de los productos naturales en el mercado farmacéutico actual. *An. Quím.*, 109(2), 134–141.
- [8] Faruk, K.M.O., Deimling, M.J., Philip, A. (2011). Medicinal Chemistry and the Pharmacy Curriculum. *AM J PHARM EDUC*, 75(8): 161-171.
- [9] Wu, Y.B., Ni, Z.Y., Shi, Q.W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y.C., Cong, B. (2012). Constituents from *Salvia* Species and Their Biological Activities. *Chem. Rev.*, 112 (11), 5967–6026.
- [10] Ulubelen, A., Birman, H., Öksüz, S., Topcu, G., Kolak, U., Barla, A., Voelter, W. (2002). Cardioactive diterpenes from the roots of *Salvia eriophora*. *Planta Med.*, 68, 818-821.
- [11] Mohammadhosseini, M., Pazoki, A., Akhlaghi, H. (2008). Chemical composition of the essential oils from flowers, stems, and roots of *Salvia multicaulis* growing wild in Iran. *Chem. Nat. Compd.*, 44(1), 127-128.
- [12] Guajardo, T.E.M., Gómez, L.E., Reyes, A.P., Sánchez, H., Honecker, F., Achenbach, H. (1997). Parryin, a diterpene with a tricyclic 6-7-5-ring system from *Salvia parryi*. *Phytochemistry*, 45(2), 387-390.
- [13] Ulubelen, A., Öksüz, S., Kolak, U., Tan, N., Bozok-Johansson, C., Celik, C., Kohlbau, H. J., Voelter, W. (1999). Diterpenoids from the roots of *Salvia bracteata*. *Phytochemistry*, 52, 1455-1459.

- [14] Salehi, P., Sonboli, A., Dayeni, M., Eftekhar, F., Yousefzadi, M. (2008). Chemical composition of essential oils of *Salvia limbata* from two different regions in Iran and their biological activities. *Chem. Nat. Compd.*, 44(1), 102-105.
- [15] Kamatou, G.P., Makunga, N.P., Ramogola, W.P., Viljoen, A.M. (2008). South African *Salvia* species: a review of biological activities and phytochemistry. *J Ethnopharmacol.*, 119(3), 664-672.
- [16] Cornejo, T.G., Ibarra, M.G. (2011). Diversity and distribution of the genus *Salvia* (Lamiaceae) in Michoacan, Mexico. *Rev. Mex. Biodiv.*, 82(4), 1279-1296.
- [17] Villaseñor, J.L. (2004). Los géneros de plantas vasculares de la flora de México. *Bol. Soc. Bot. México*, 75, 105-135.
- [18] Ramamoorthy, T.P., Lorence, D.H. (1987). Species vicariance in the Mexican flora and description of a new species of *Salvia* (Lamiaceae). *Bulletin du. Museum National d'histoire Naturelle*, 4, 167- 175.
- [19] Ramamoorthy, T.P. y Elliott, M. (1998). Lamiaceae de México: Diversidad, distribución, endemismo y evolución. En Ramamoorthy, T.P., Bye, R., Lot, A., Fa, J. (Comp.). *Diversidad Biológica de México: Orígenes y Distribución* (pp. 501-526). México, D.F: Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México.
- [20] Walker, J.B., Drew, B.T., Sytsma, K.J. (2015). Unravelling Species Relationships and Diversification within the Iconic California Floristic Province Sages (*Salvia* Subgenus *Audibertia*, Lamiaceae). *Systematic Botany*, 40(3), 826-844.
- [21] California Native Plant Society (CALSCAPE). Recuperado de [http://calscape.org/Salvia-brandegeei-\(Santa-Rosa-Island-Sage\)?srchcr=sc584d10657cd1f](http://calscape.org/Salvia-brandegeei-(Santa-Rosa-Island-Sage)?srchcr=sc584d10657cd1f)
- [22] Wang, B.Q. (2010). *Salvia miltiorrhiza*: Chemical and pharmacological review of a medicinal plant. *J Med Plants Res*, 4, 2813-2820.
- [23] Chang, H.M., Cheng, K.P., Choang, T.F., Chow, H.F., Chui, K.Y., Hon, P.M., Tan, F. W. L., Yang, Y., Zhong, Z. P. (1990). Structure Elucidation and Total Synthesis of New Tanshinones Isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Damhen). *J. Org. Chem.*, 55, 3537-3543.
- [24] Ren, Z.H., Tong, Y.H., Xu, W., Ma, J., Chen, Y. (2010). Tanshinone II A attenuates inflammatory responses of rats with myocardial infarction by reducing MCP-1 expression. *Phytomedicine*, 17, 212-218.

- [25] Fronza, M., Murillo, R., Siusarczyk, S., Adams, M., Hamburger, M., Heinzmann, B., Laufer, S., Merfort, I. (2011). In vitro cytotoxic activity of abietane diterpenes from *Peltodon longipes* as well as *Salvia miltiorrhiza* and *Salvia sahendica*. *Bioorg. Med. Chem.*, 19(16), 4876-4881.
- [26] Zhang, Y., Jiang, P., Ye, M., Kim, S.H., Jiang, C., Lü, L. (2012). Tanshinones: Sources, Pharmacokinetics and Anti-Cancer Activities. *Int. J. Mol. Sci.*, 13, 13621-13666.
- [27] Esmaeili, A., Rustaiyan, A., Nadimi, M., Larijani, K., Nadjafi, F., Tabrizi, L., Chalabian, F., Amiri, H. (2008). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from leaves, stems and flowers of *Salvia reuterana* Boiss. grown in Iran. *Nat. Prod. Res.*, 22, 516-520.
- [28] Hernández, A.T.O, Carretero, A.M.E, Villar, del F.A.M. (2002). *Salvia*. Fitoquímica, farmacología y terapéutica. *Farmacía profesional*, 16, 59-64.
- [29] Kang, J., Li, L., Wang, D., Wang, H., Liu, C., Li, B., Yan, Y., Fang, F., Du, G., Chen, R. (2015). Isolation and bioactivity of diterpenoids from the roots of *Salvia grandifolia*. *Phytochemistry*, 116, 337–348.
- [30] Ożarowski, M., Piasecka, A., Gryszczyńska, A., Sawikowska, A., Pietrowiak, A., Opala, B., Mikołajczak, P. Ł, Kujawski, R., Kachlicki, P., Buchwald, W., & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2017). Determination of phenolic compounds and diterpenes in roots of *Salvia miltiorrhiza* and *Salvia przewalskii* by two LC–MS tools: Multi-stage and high resolution tandem mass spectrometry with assessment of antioxidant capacity. *Phytochemistry letters*, 20, 331-338.
- [31] González, A.G., Aguiar, Z.E., Luis, J.G., Ravelo, A.G., Domínguez, X.A. (1989). Minor quinone methide diterpenoids from the roots of *salvia texana*. *Phytochemistry*, 52(6), 1231-1236.
- [32] Wu, C.Y., Liao, Y., Yang, Z.G., Yang, X.W., Shen, X.L., Li, R.T., Xu, G. (2014). Cytotoxic diterpenoids from *Salvia yunnanensis*. *Phytochemistry*, 106, 171–177.
- [33] González, A.G., Aguiar, Z.E., Grillo, T.A., Luis, J.G. (1992). Diterpenes and diterpene quinones from the roots of *salvia apiana*. *Phytochemtstry*, 31(5), 1691-1695.
- [34] Keeley, J.E. (1986). (1986). Seed germination patterns of *Salvia mellifera* in fire-prone environments. *Oecologia*, 71, 1-5.
- [35] González, A.G, Andrés, L.S., Ravelo, A.G., Luis, J.G., Bazzochi, I.L., West, J. (1990). Terpenoids from *Salvia mellifera*. *Phytochemistry*, 29(5), 1691-1693.

- [36] González, A.G, Andrés, L.S., Luis, J.G., Brito, I., Rodríguez, M.L. (1991). Diterpenoids from *Salvia mellifera*. *Phytochemistry*, 30(12), 4067-4070.
- [37] González, A.G, Andrés, L.S., Aguiar, Z.E., Luis, J.G. (1992). Diterpenes from *Salvia mellifera* and their biogenetic significance. *Phytochemistry*, 31(4), 1297-1305.
- [38] Luis, J.G., Andrés, L.S. (1999) An Eremophylane-Type Sesquiterpene and Diterpenes from Roots of *Salvia Mellifera*, *Natural Product Letters*, 14:1, 25-30.
- [39] Luis, J.G., Grillo, T.A. (1993). Abietane diterpenes from *Salvia munzii*. *Phytochemistry*, 34(3), 863-864.
- [40] Luis, J.G., Grillo, T.A. (1993). New diterpenes from *Salvia munzii*: chemical and biogenetic aspects. *Tetrahedron*, 49(28), 6277-6284.
- [41] Burda, S., Oleszek, W. (2001). Antioxidant and Antiradical Activities of Flavonoids. *J Agric Food Chem.*, 49, 2774–2779.
- [42] Salazar, A.R., Granados, G.G., Pérez, M.J., González, G.M., Waksman, de T.N. (2015). Activity of Polyphenolic Compounds against *Candida glabrata*. *Molecules*, 20, 17903-17912.
- [43] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved abts radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26, 1231–1237.
- [44] Kuskoski, E.M., Asuero, A.G., Troncoso, A.M., Mancini, F.J., Fett, R. (2005). Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. *Food Science and Technology*, 25(4), 726-732.
- [45] Pérez-Meseguer, J., Delgado-Montemayor, C., Ortíz-Torres, T., Salazar-Aranda, R., Cordero-Pérez, P., De Torres, N.W. (2016). Antioxidant and Hepatoprotective Activity of *Hamelia patens* Extracts. *Pak J Pharm Sci.*, 29(1): 343-348.
- [46] Guerrero, I.C., Andrés, L.S., León, L.G., Machín, R.P., Padrón, J.M., Luis, J.G., Delgadillo, J. (2006). Abietane diterpenoids from *Salvia pachyphylla* and *S. clevelandii* with cytotoxic activity against human cancer cell lines. *J. Nat. Prod.*, 69, 1803–1805.
- [47] Cuvelier, M.E., Berset, C., Richard, H. (1994). Antioxidant Constituents in Sage (*Salvia officinalis*). *J. Agric. Food. Chem.*, 42, 665–669.
- [48] Miura, K., Kikuzaki, H., Nakatani, N. (2002). Antioxidant Activity of Chemical Components from Sage (*Salvia officinalis* L.) and Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Measured by

the Oil Stability Index Method. *J. Agric. Food Chem.*, *50*, 1845–1851.

[49] Ralston, L. (2005). Partial Reconstruction of Flavonoid and Isoflavonoid Biosynthesis in Yeast Using Soybean Type I and Type II Chalcone Isomerases. *Plant Physiology*, *137*(4), 1375-1388.

[50] Cadena Cruz, J.E. (2018). Preparación y caracterización de compuestos con estructura de chalconas (Tesis de Maestría). Universidad de Salamanca, España.

[51] Aksöz, B.E., Ertan, R. (2012). Spectral properties of chalcones II. *FABAD J.Pharm.Sci.*, *37*(4), 205-216.

[52] Silva, W.A., Andrade, C.k.Z., Napolitano, H.B., Vencato, I., Lariucci, C., Castro, M. R. C. de, Camargo, A.J. (2013). Biological and structure-activity evaluation of chalcone derivatives against bacteria and fungi. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *24*(1), 133-144.

[53] Detsi, A., Majdalani, M., Kontogiorgis, C.A., Hadjipavlou-Litina, D., & Kefalas, P.I. (2009). Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *17* 23, 8073-85.

[54] Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., Miao, Z. (2017). Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chem.Rev.*, *117*(12), 7762-7810.

[55] Singh, V.D., Salian, V.V., Narayana, B., Sarojini, B.K., Kamni, Anthal, S., Kant, R. (2017). Synthesis and Crystal Structure of a Chalcone Derivative. *Crystallogr. Rep.*, *62*(7), 1157-1159.

[56] Lee, Y.H., Jeon, S-H., Kim, S.H., Kim, C., Lee, S-J., Koh, D., Lim, Y., Ha, K., Shin, S.Y. (2012). A new synthetic chalcones derivative, 2-hydroxy-3',5,5'-trimethoxychalcone (DK-139), suppresses the Toll-like receptor 4-mediated inflammatory response through inhibition of the Akt/NF- κ B pathway in BV2 microglial cells. *Exp. Mol. Med.*, *44*(6), 369-377.

[57] Dao, T.T., Chi, Y.S., Kim, J., Kim, H.P., Kim, S., Park, H. (2004). Synthesis and inhibitory activity against COX-2 catalyzed prostaglandin production of chrysin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *14*, 1165-1167.

[58] Mills, C.J., Mateeva, N.N., Redda, K.K. (2006). Synthesis of novel substituted flavonoids. *J. Heterocyclic Chem.*, *43*, 59-64.

- [59] Shah, U.H., Patel, S.G. (2017). Synthesis of flavones from 2-hydroxy acetophenone and aromatic aldehyde derivatives by conventional methods and green chemistry approach. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 10(2), 403-406.
- [60] Hasan, S.A., Elias, A.N., Jwaied, A.H., Khuodaer, A.R., Hussain, S.A. (2012). Synthesis of new fluorinated chalcone derivative with anti-inflammatory activity. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 4(5), 430-434.
- [61] Ceylan, M., Findik, E. (2009). Synthesis and characterization of new chalcone derivatives from cis-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one. *Synth. Commun.*, 39(6), 1046-1054.
- [62] Ahmad, M.R., Sastry, V.G., Bano, N., Anwar, S. (2016). Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities. *Arab. J. Chem.*, 9(1), S931-S935.
- [63] Shah, U.H., Patel, S.G. (2017). Synthesis of flavones from 2-hydroxy acetophenone and aromatic aldehyde derivatives by conventional methods and green chemistry approach. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 10(2), 403-406.
- [64] Bao, H., Ren, H., Endo, H., Takagi, Y., Hayashi, T. (2004). Effects of heating and the addition of seasonings on the anti-mutagenic and anti-oxidative activities of polyphenols. *Food Chem.*, 86, 517-524.
- [65] Miura, T., Muraoka, S., Fujimoto, Y. (2003). Inactivation of creatine kinase induced by quercetin with horseradish peroxidase and hydrogen peroxide, pro-oxidative and anti-oxidative actions of quercetin. *Food Chem. Toxicol.*, 41(6), 759-765.
- [66] Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.*, 20(7), 933-956.
- [67] Ramos, S. (2007). Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J. Nutr. Biochem.*, 18(7), 427-442.
- [68] Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L. (2003). Flavonoids: Promising anticancer agents. *Med. Res. Rev.*, 23(4), 519-534.
- [69] Theja, D.N., Choudary, T.P., Reddy, M.I., Gupta, A., Reddy, K.U. (2011). A facile synthesis of flavone derivatives used as potent anti-inflammatory agents. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 3(2), 51-54.
- [70] Wang, Q., Ding, Z.H., Liu, J.K., Zheng, Y.T. (2004). Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*. *Antiviral Res.*, 64(3), 189-194.

- [71] De Almeida, E.R., Xavier, H.S., Chaves, T.M., Couto, G.B.C., Aragao-Neto, A.C., Silva, A.R., Da Silva, L.L.S. (2009). Anxiolytic and anticonvulsant effect of dioclenol flavonoids isolated from stem bark of *Diocle grandiflora* on mice. *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.*, 2(4), 44-51.
- [72] Uriarte-Pueyo, I., Calvo, M.I. (2011). Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors. *Curr. Med. Chem.*, 18, 5289-5302.
- [73] Nawghare, B.R., Gaikwad, S.V., Raheem, A., Lokhande, P.D. (2014). Iodine catalyzed cascade synthesis of flavone derivatives from 2'-allyloxy- α,β -dibromochalcones. *J. Chil. Chem. Soc.*, 59(1), 2284-2286.
- [74] Masesane, I.B. (2015). A comprehensive review of the oxidative cyclisation of 2'-hydroxychalcones to aurones and flavones. *Int. J. Chem. Stud.*, 3(3), 53-59.
- [75] Patonay, T., Cavaleiro, J.A.S., Levai, A., Silva, A.M.S. (1997). Dehydrogenation by iodine-dimethylsulfoxide system: a general route to substituted chromones and thiochromones. *Heterocycl. Commun.*, 3(3), 223-229.
- [76] Lokhande, P.D., Sakate, S.S., Taksande, K.N., Navghare, B. (2005). Dimethylsulfoxide-iodine catalyzed deprotection of 2'-allyloxychalcones: synthesis of flavones. *Tetrahedron Lett.*, 46(9), 1573-1574.
- [77] Zhao, J., Zhao, Y., Fu, H. (2012). K_2CO_3 -Catalyzed synthesis of chromones and 4-quinolones through the cleavage of aromatic C-O bonds. *Org. Lett.*, 14(11), 2710-2713.
- [78] Kabalka, G.W., Mereddy, A.R. (2005). Microwave-assisted synthesis of functionalized flavones and chromones. *Tetrahedron Lett.*, 46, 6315-6317.
- [79] Seijas, J.A., Vázquez-Tato, M.P., Carballido-Reboredo, R. (2005). Solvent-free synthesis of functionalized flavones under microwave irradiation. *J. Org. Chem.*, 70, 2855-2858.
- [80] Adewusi, E.A., Moodley, N., Steenkamp, V. (2011). Antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory activity of 468 selected southern African medicinal plants. *S Afr J Bot.*, 77, 638-644.
- [81] Shenvi, S., Kumar, K., Hatti, S.K., Rijesh, K., Diwakar, L., Reddy, G.C. (2013). Synthesis, anticancer and antioxidant activities of 2,4,5-trimethoxy chalcones and analogues from asaronaldehyde: Structure-activity relationship. *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 435-442.
- [82] Joshi, A.J., Gaghwal, M.K., Joshi, U.J., D'Mello, P., Sinha, R., Govil, G. (2013). Synthesis of B-ring substituted flavones and evaluation of their antitumor and antioxidant activities. *Med Chem Res.*; 22, 4293-4299.

- [83] Rezk, B.M., Haenen, G.R., Van der Vijgh, W.J., Bast, A. (2002). The antioxidant activity of phloretin: the disclosure of a new antioxidant pharmacophore in flavonoids. *Biochem Biophys Res Commun.*, 295, 9-13.
- [84] Pan, Y., Chen, Y., Li, Q., Yu, X., Wang, J., Zheng, J. (2013). The Synthesis and Evaluation of Novel Hydroxyl Substituted Chalcone Analogs with *in Vitro* Anti-Free Radicals Pharmacological Activity and *in Vivo* Anti-Oxidation Activity in a Free Radical-Injury Alzheimer's Model. *Molecules*, 18, 1693-1703.
- [85] Jung, J.-C., Lee, Y., Min, D., Jung, M., Oh, S. (2017). Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities. *Molecules*, 22, 1872-1883.
- [86] Sulpizio, C., Roller, A., Giester, G., Rompel, A. (2016). Synthesis, structure, and antioxidant activity of methoxy- and hydroxyl-substituted 2'-aminochalcones. *Monatsh Chem.*, 147, 1747-1758.
- [87] Scotti, L., Mendonça, J.J.B., Magalhaes, M.D.R., Sobral da Silva, M., Pitta, I.R., Scotti, M.T. (2012). SAR, QSAR and Docking of Anticancer Flavonoids and Variants: A Review. *Curr. Top. Med. Chem.*, 12(24), 2785-2809.
- [88] Detsi, A., Majdalani, M., Kontogiorgis, C.A., Hadjipavlou-Litina, D., Kefalas, P. (2009). Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorg Med Chem.*, 17(23), 8073-85.
- [89] Heijnen, C.G.M., Haenen, G.R.M.M., Oostveen, R.M., Stalpers, E.M., Bast, A. (2002). Protection of Flavonoids Against Lipid Peroxidation: The Structure Activity Relationship Revisited. *Free Radic Res.*, 36(5), 575-581.
- [90] Cordeiro, D.S., Corio, P. (2009). Electrochemical and photocatalytic reactions of polycyclic aromatic hydrocarbons investigated by raman spectroscopy. *J Braz Chem Soc.*, 20(1), 80-87.
- [91] Fouillaud, M., Caro, Y., Venkatachalam, M., Grondin, I., Dufossé, L. (2018). Anthraquinones. In Nollet, L.M.L.; Gutiérrez, U.J.A. Phenolic compounds in food characterization and analysis (pp 131-172). Florida, United States: CRC Press.
- [92] Whitehouse, M.W. (2015). The genus Aloe: phytochemistry and therapeutic uses including treatments for gastrointestinal conditions and chronic inflammation. In Rainsford, K.D.; Powanda, M.C.; Whitehouse, M.W. Novel Natural Products: Therapeutic Effects in Pain, Arthritis and Gastro-intestinal Diseases (pp179-235). Switzerland: Springer: Basel.

- [93] Höfer, M., Moszner, N., Liska, R. (2008). Oxygen scavengers and sensitizers for reduced oxygen inhibition in radical photopolymerization. *J. Polym. Sci. A.*, 46(20), 6916-6927.
- [94] Sugiyama, Y., Kawakishi, S., Osawa, T. (1996). Involvement of the beta-diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin. *Biochem Pharmacol.*, 52(4), 519-525.
- [95] Pérez, M.A., Arancibia, S.R. (2007). Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia?. *Arch Neurocién (Mex)*, 12(1), 45-54.
- [96] Tran, T.-D., Nguyen, T.-C.-V., Nguyen, N.-S., Nguyen, D.-M., Nguyen, T.-T.-H., Le, M.-T., Thai, K.-M. (2016). Synthesis of Novel Chalcones as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Appl. Sci.*, 6, 198-208.
- [97] Díaz-Hung, M.L., González, F.M.E. (2014). El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia?. *Neurología*, 29(8), 451-510.
- [98] Martínez-Lazcano, J.C., Boll-woehrlen, M.C., Hernández-Melesio, M., Rubio-Orsorio, M., Sánchez- Mendoza, M.A., Ríos, C., Pérez-Severiano, F. (2010). Estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. En: Álvarez, F.G., Bustos, J.I., Castañeda, P.C., Guevara, F.J., Romero, A.I., Vázquez, M.H. Mensaje Bioquímico (pp 43-59), México, DF: UMAN.
- [99] Chavan, B.B., Gadekar, A.S., Mehta, P.P., Vawhal, P.K., Kolsure, A.K., Chabukswar, A.R. (2016). Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones- A Review. *Asian J Biomed Pharm Sci*, 6(56), 1-7.
- [100] Hasan, A., Khan, K.M., Sher, M., Maharvi, G.M., Nawaz, S.A., Choudhary, M.I., Supuran, C.T. (2005). Synthesis and inhibitory potential towards acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and lipoxigenase of some variably substituted chalcones. *J Enzime Inhib Med Chem*, 20(1), 41-47.
- [101] Xie, Y., Yang, W., Chen, X., Xiao, J. (2014). Inhibition of flavonoids on acetylcholine esterase: binding and structure-activity relationship. *Food Funct.*, 5(10), 2582-2589.
- [102] Anderson, C.D., Forsgren, N., Asfur, C., Allgardsson, A., Berg, L., Engdahl, C., Qian, W., Ekström, F., Linusson, A. (2013). Divergent structure-activity relationships of structurally similar acetylcholinesterase inhibitors. *J Med Chem.*, 56(19), 7615-7624.

APÉNDICES

TÉCNICAS EXPERIMENTALES

Instrumentación

Fusionómetro.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Mel-Temp (Thermo Scientific), los grados se expresan en °C (grados Celcius).

Espectroscopia uv-vis

Las mediciones de absorbancia de las pruebas antioxidantes se realizaron en un espectrofotómetro THERMO SCIENTIFIC, modelo Genesys 20, en celdas de cuarzo de 10 mm. Como disolvente se empleó metanol, etanol, acetona o agua destilada.

Espectroscopía de Infrarrojo

Los espectros de IR fueron realizados en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet is5. Los valores de transmitancia (ν) están expresados en cm^{-1} .

Espectrometría de Masas

Para la obtención de los espectros de masas se empleó la técnica de ionización por impacto electrónico, utilizando un cromatógrafo de Gases Thermo Scientific modelo TRACE 1310 acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Thermo Scientific modelo ISQ LT.

Resonancia Magnética Nuclear

Para la obtención de los espectros de resonancia magnética nuclear se utilizó un espectrómetro Bruker Avance III de 400 MHz. Se utilizó CDCl_3 y DMSO como disolventes y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. Las siguientes abreviaciones se utilizaron para explicar las multiplicidades: s=singulete, d=doblete; t=triplete, q=cuarteto, dd=doble de doblete, m=multiplete.

Condiciones de reacción

Los rendimientos de las reacciones se establecieron una vez purificados los productos de cada reacción. Los reactivos y los disolventes empleados fueron comprados de la más alta calidad comercial, y usados sin purificaciones posteriores. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina.

Técnicas cromatográficas

Cromatografía de Capa Fina

Se emplearon placas FLUKA Analytical de 0.2 mm con indicador fluorescente de 254 nm. Se empleó como agente visualizador luz ultravioleta a 254 nm y Oleum, vainillina y AlCl_3 al 3% como reveladores químicos.

Cromatografía Preparativa

Se utilizaron placas preparativas Analtech de 20×20 cm, con una fase estacionaria de sílica gel con un poro de 500 μm e indicador fluorescente de 254 nm. La detección de los productos en las placas se hizo mediante una lámpara de luz ultravioleta a 254 nm.

Cromatografía de columna

Se empleó sílica gel grado técnico con tamaño de partícula de 0.063-0.040 mm de marca Aldrich Chemistry. La preparación de las columnas consistió en el empaquetado con una mezcla de sílica gel y *n*-hexano, a la que posteriormente se le adicionaba en la parte superior el crudo de reacción por purificar. Los eluyentes habituales fueron mezclas de *n*-Hex/AcOEt en distintas proporciones, así como DCM y MeOH.

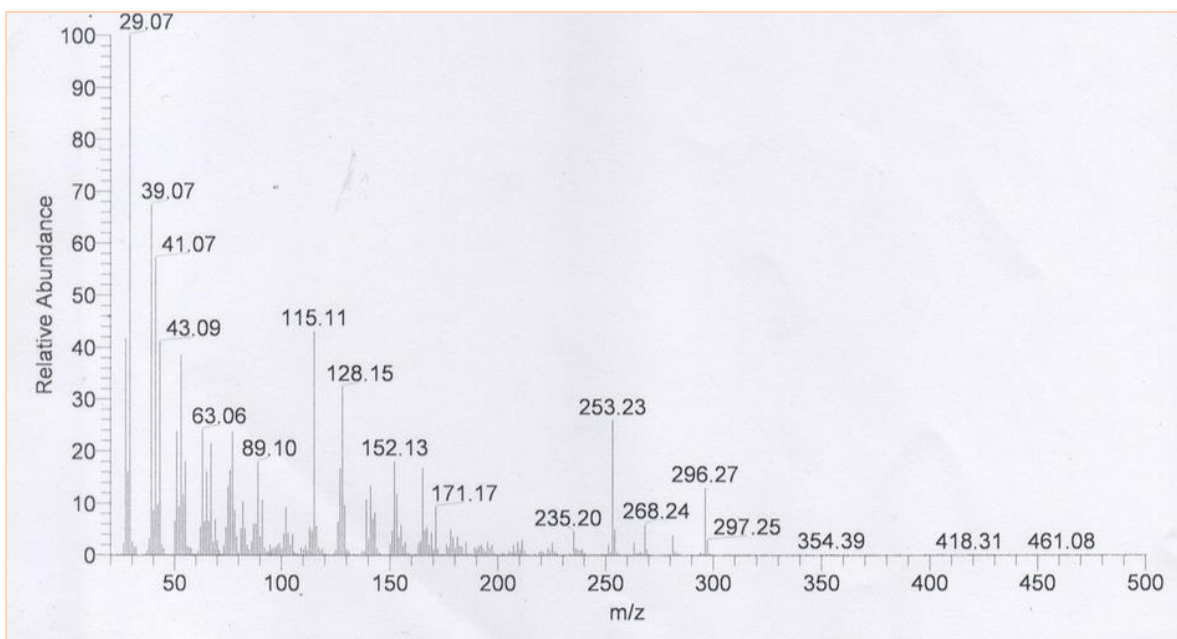
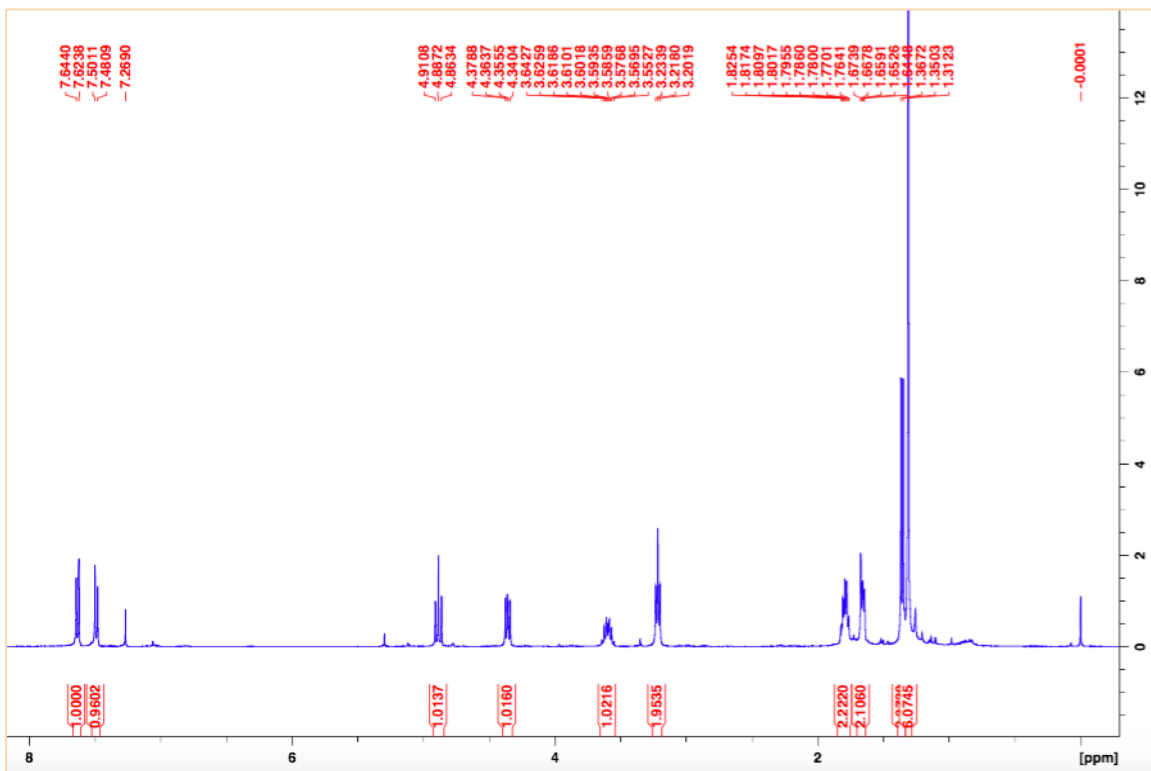
Programas informáticos

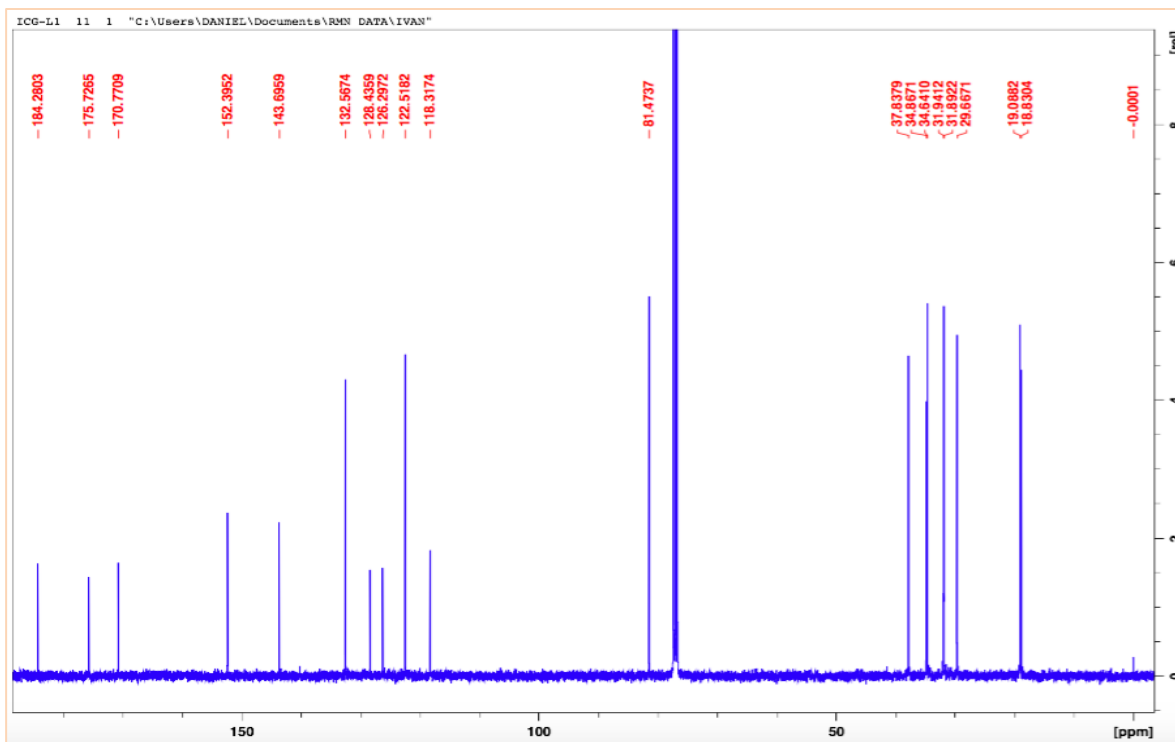
Se empleó el programa ChemDraw Professional 16.0 de Perkin Elmer para otorgarle los nombres sistemáticos a los productos sintetizados y la realización de las estructuras.

ANEXOS

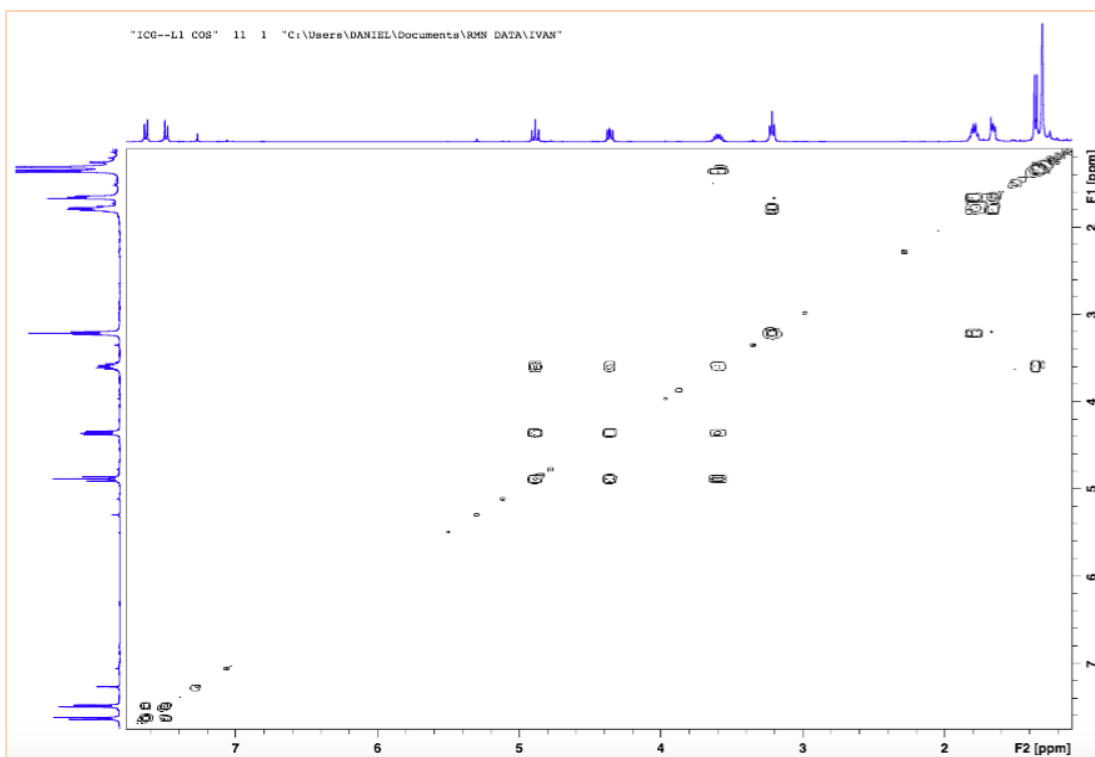
CAPITULO 1.

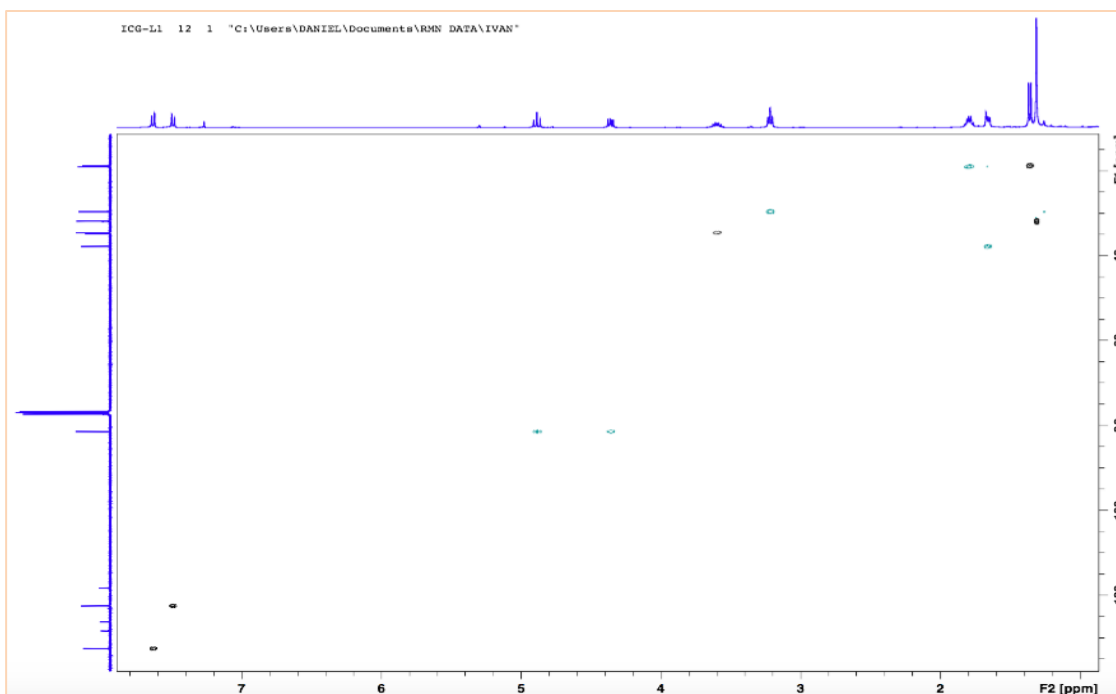
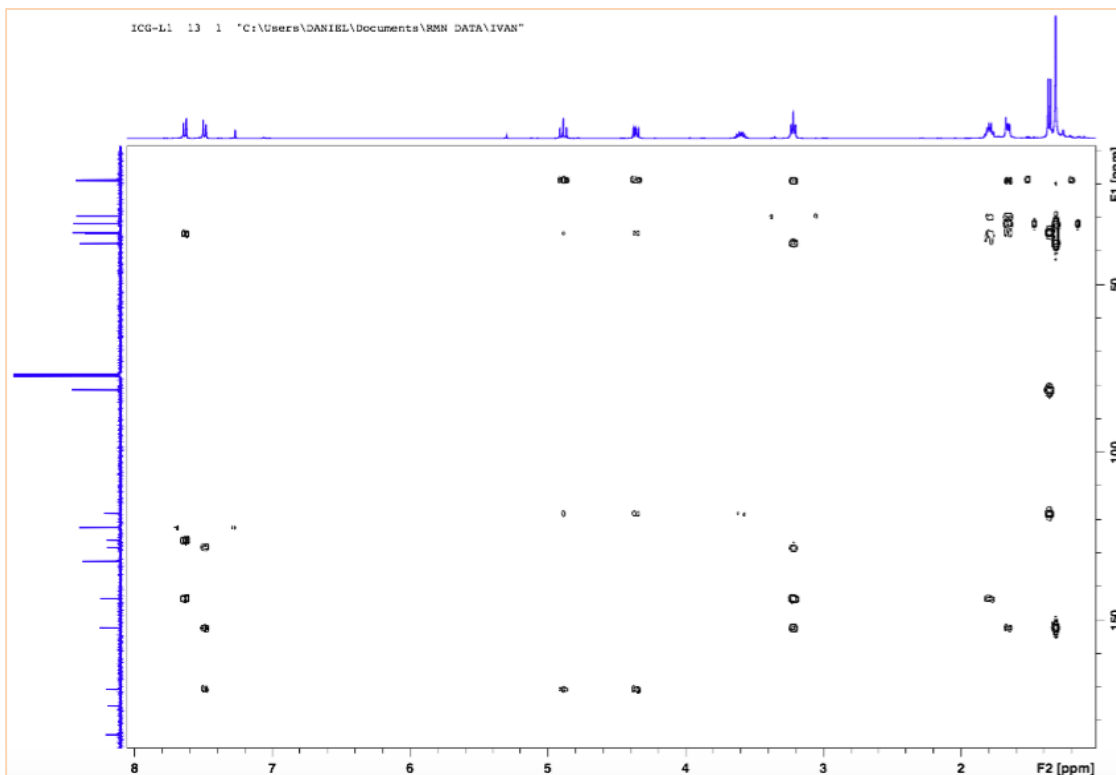
Espectro de EM del compuesto criptotanshinona (M1)

Espectro de ^1H del compuesto criptotanshinona (M1)

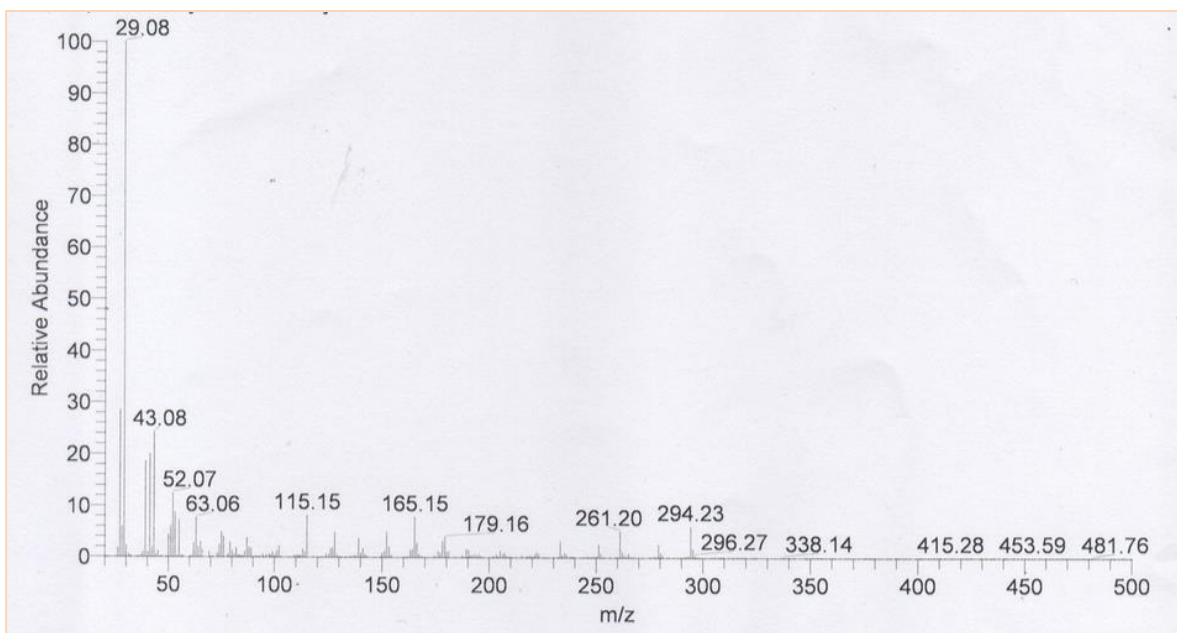
Espectro de ^{13}C del compuesto criptotanshinona (M1)

Espectro COSY del compuesto criptotanshinona (M1)

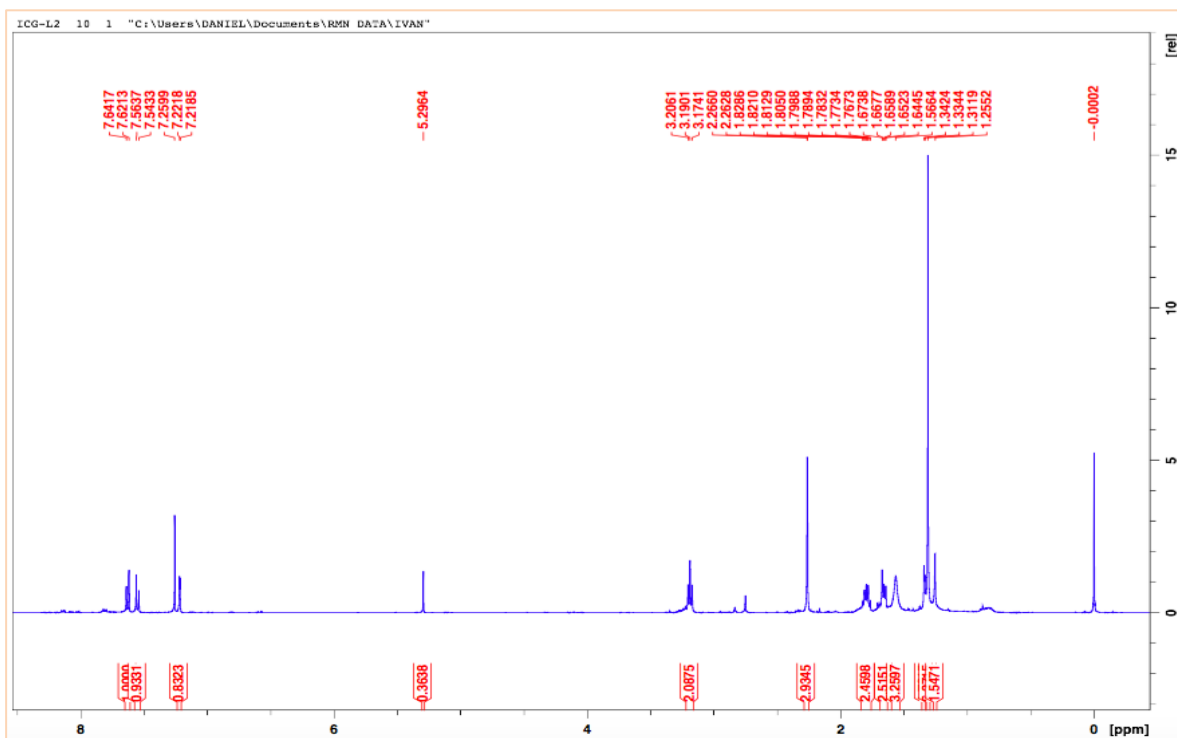


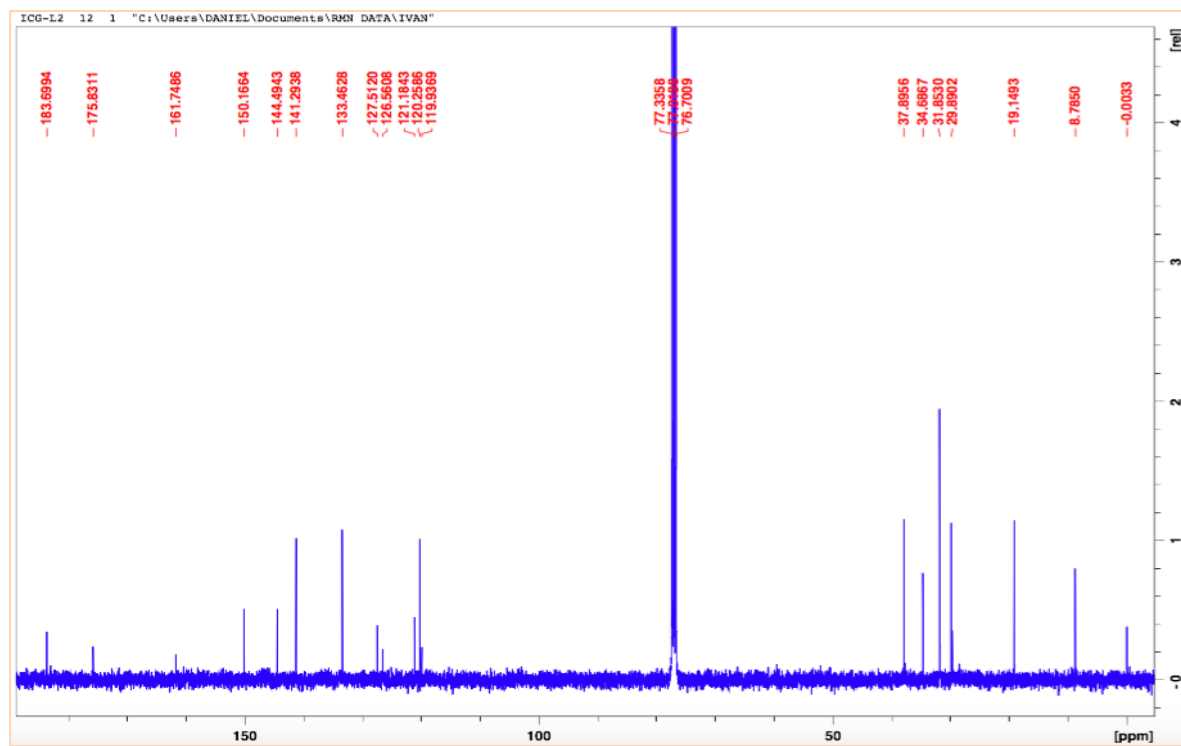
Espectro HSQC del compuesto criptotanshinona (M1)Espectro HMBC del compuesto criptotanshinona (M1)

Espectro de EM del compuesto tanshinona IIA (M2)

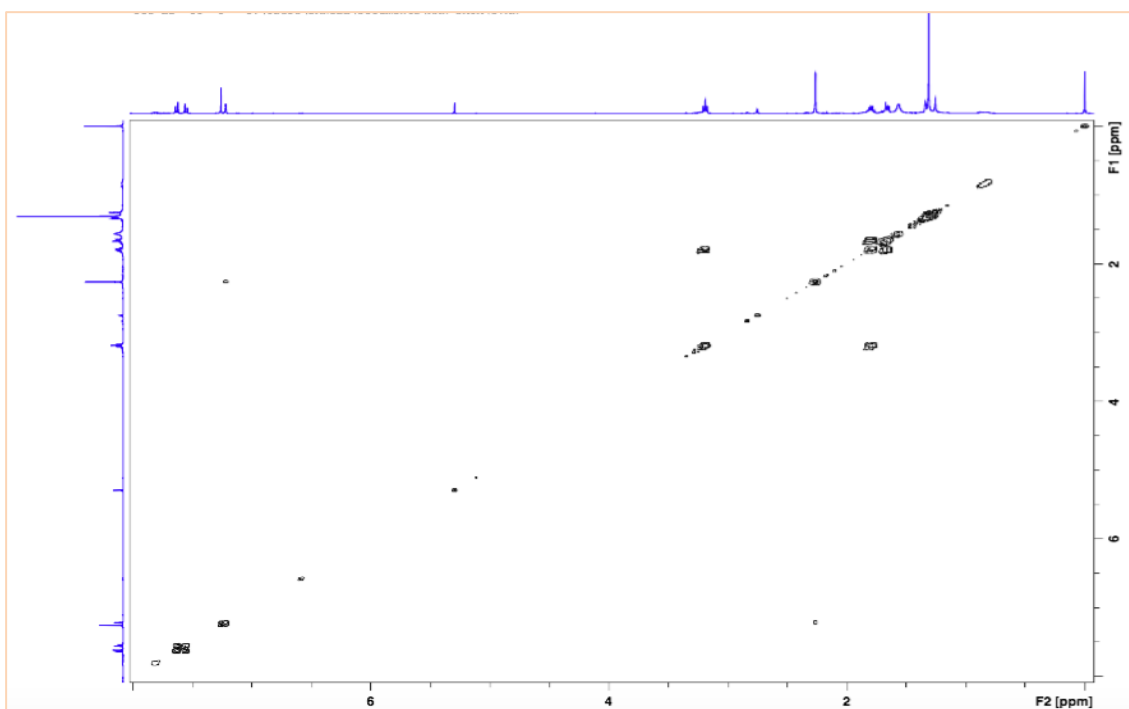


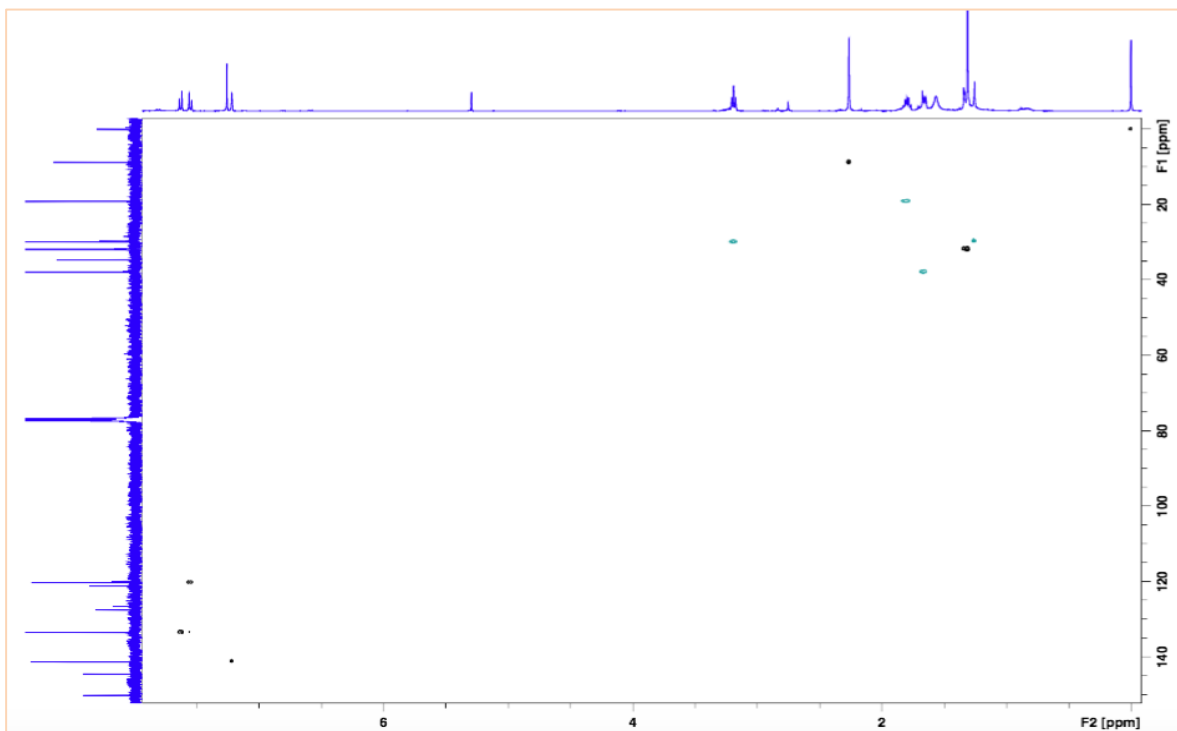
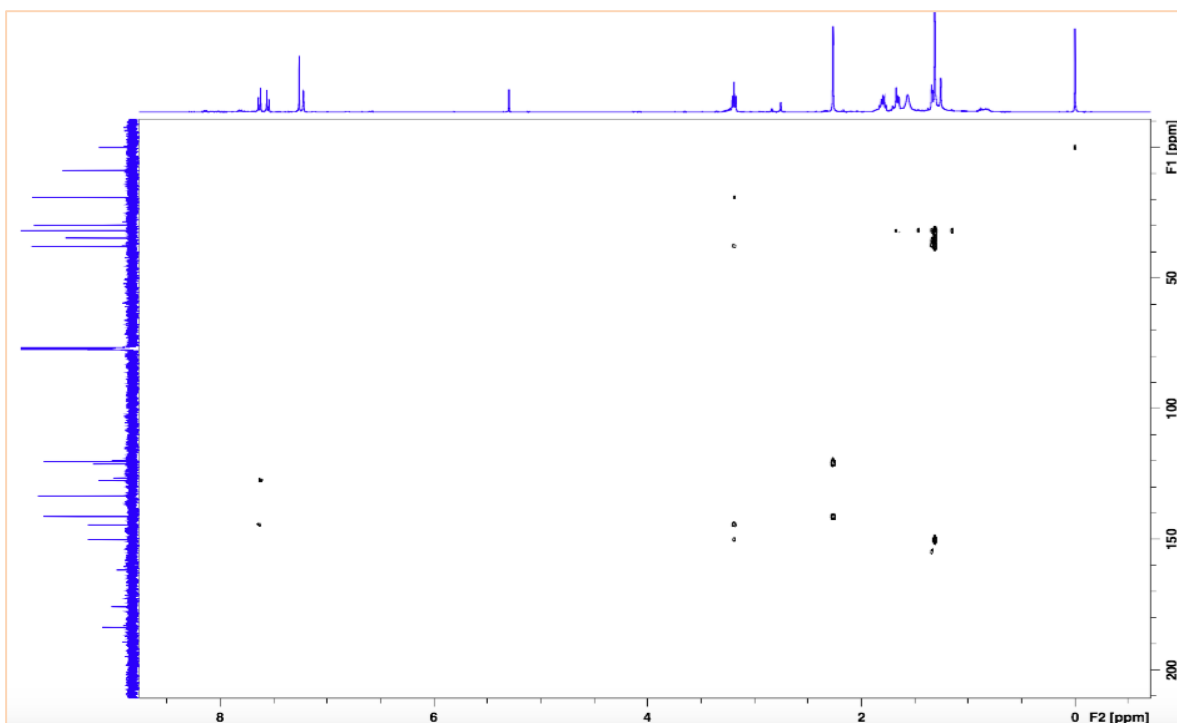
Espectro de ^1H del compuesto tanshinona IIA (M2)



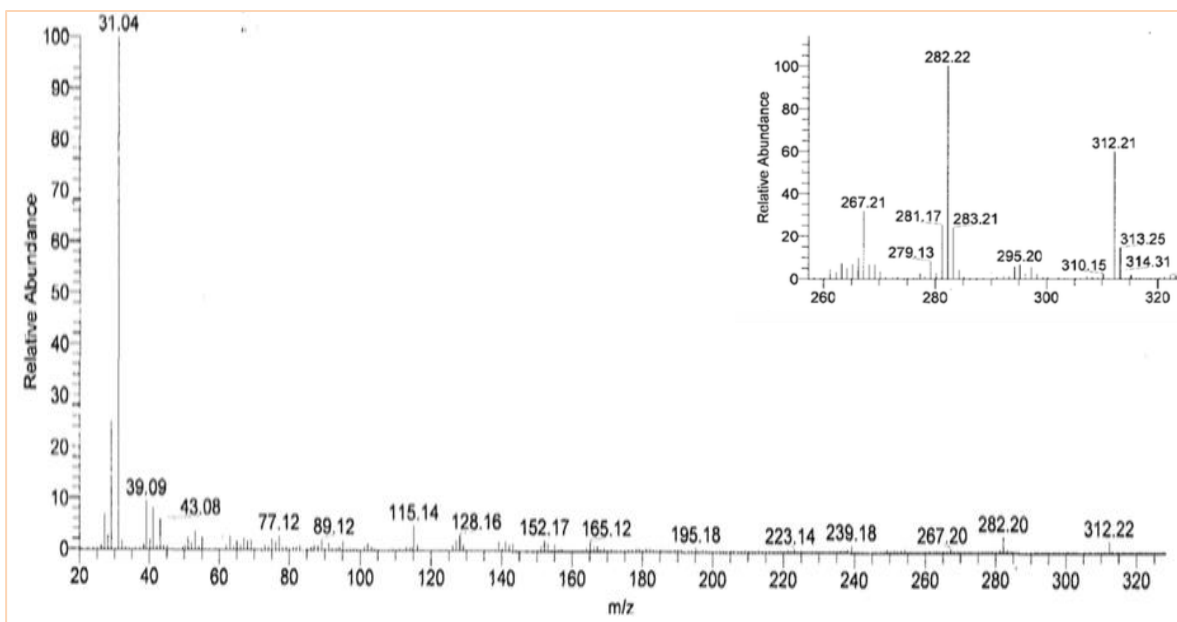
Espectro de ^{13}C del compuesto tanshinona IIA (M2)

Espectro COSY del compuesto tanshinona IIA (M2)

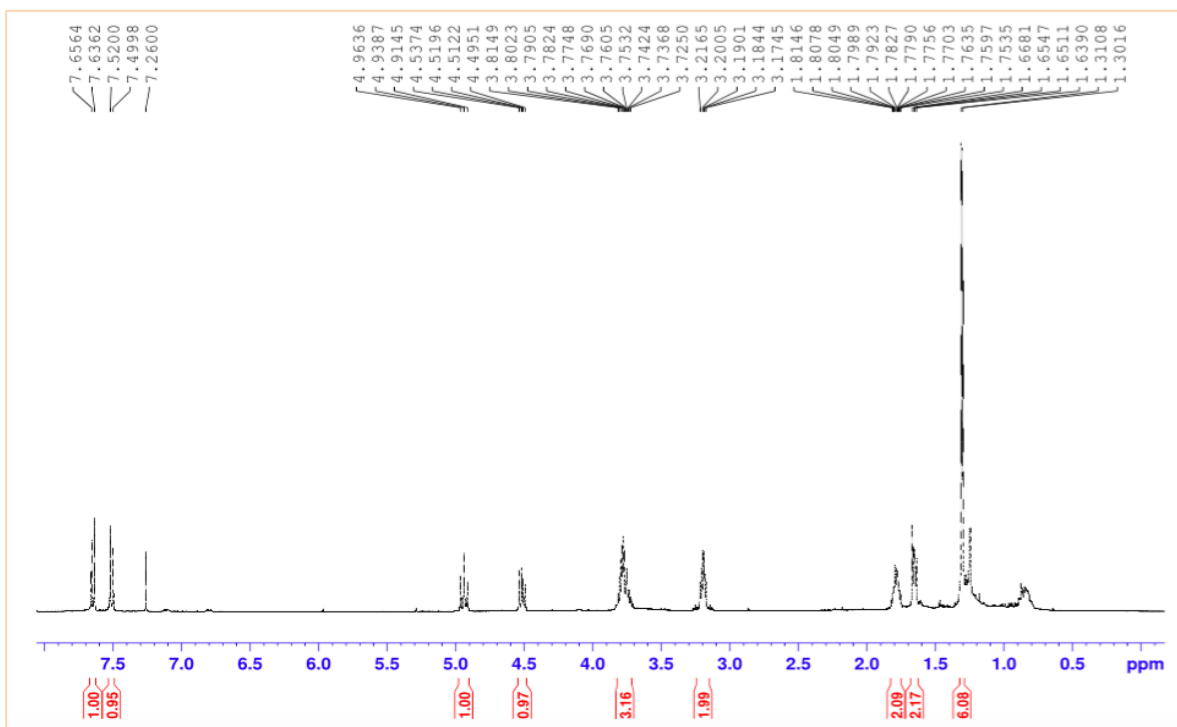


Espectro HSQC del compuesto tanshinona IIA (M2)Espectro HMBC del compuesto tanshinona IIA (M2)

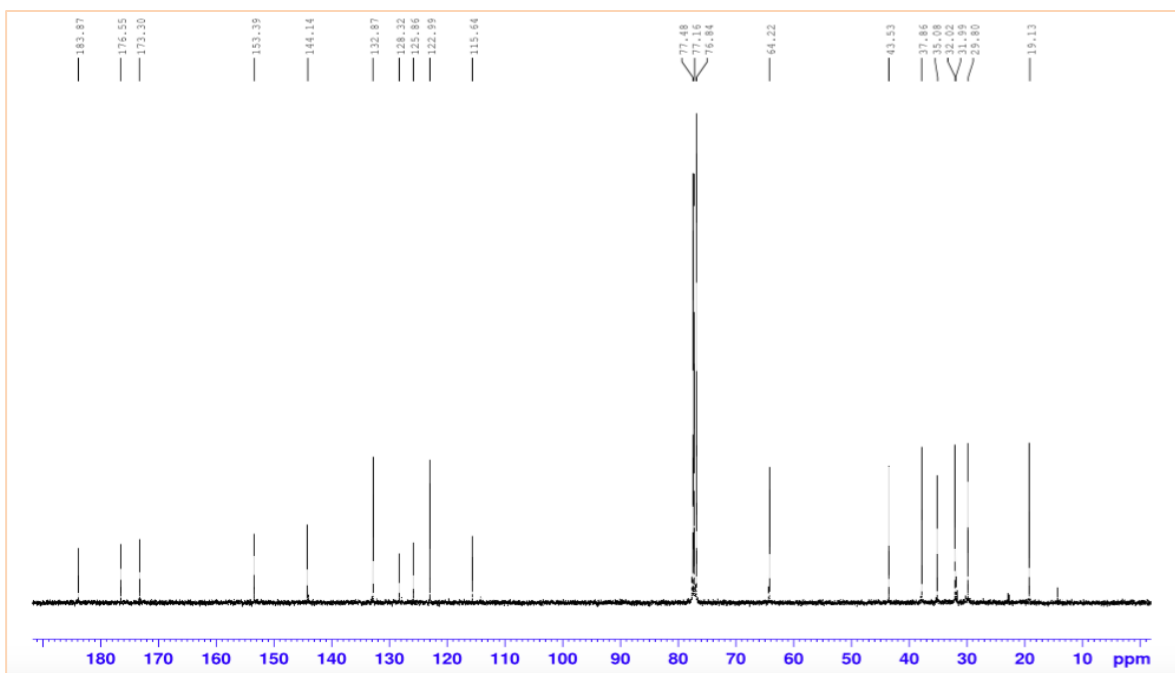
Espectro de EM del compuesto 17-hidroxicriptotanshinona (M3)



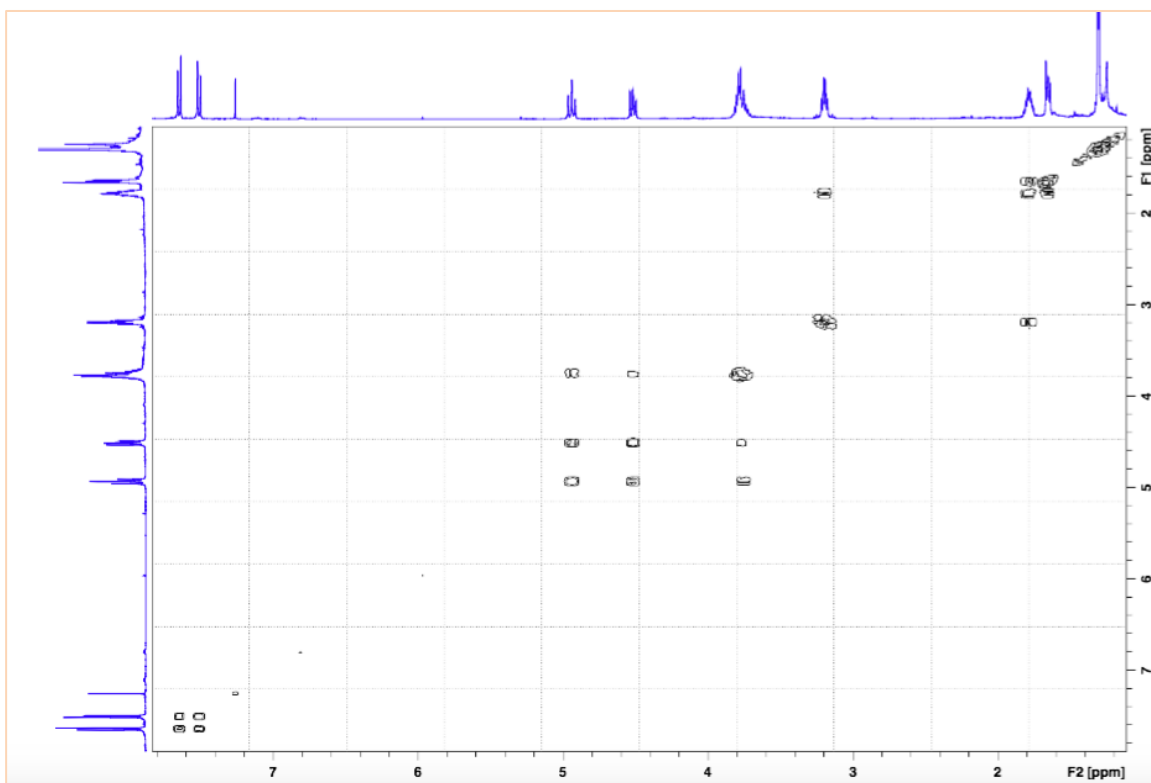
Espectro de ^1H del compuesto 17-hidroxicriptotanshinona (M3)



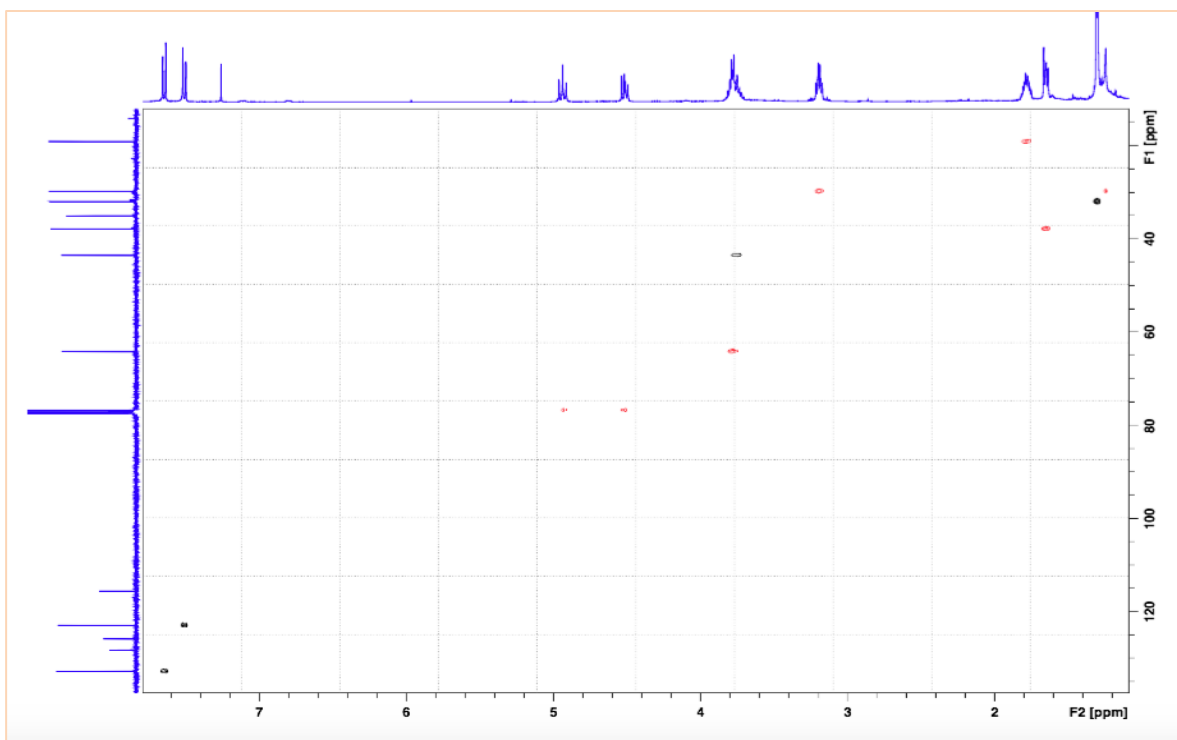
Espectro de ^{13}C del compuesto 17-hidroxicriptotanshinona (M3)



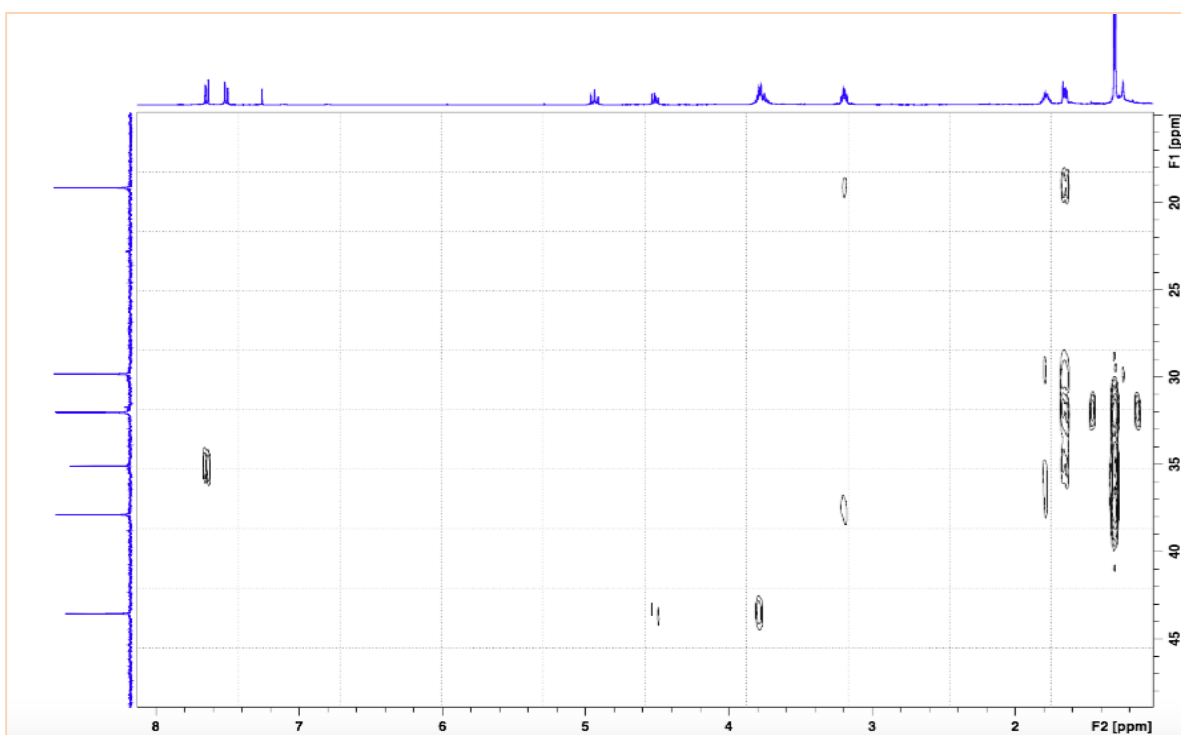
Espectro COSY del compuesto 17-hidroxicriptotanshinona (M3)



Espectro HSQC del compuesto 17-hidroxicriptotanshinona (M3)

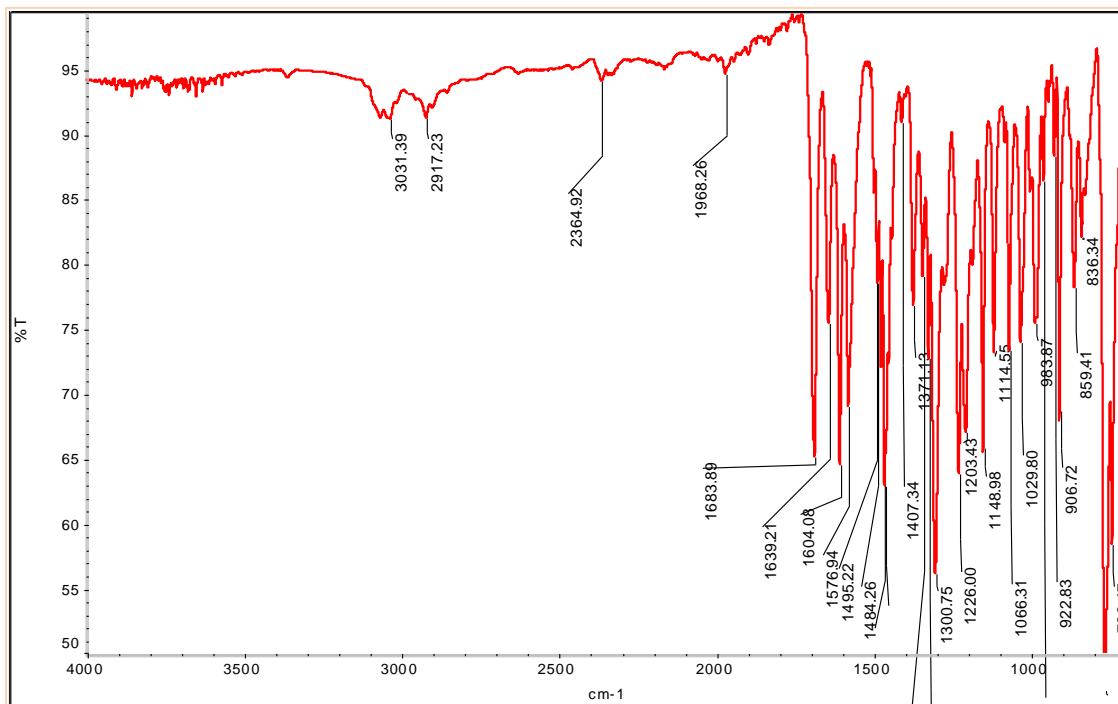


Espectro HMBC del compuesto 17-hidroxicrip ZXtotanshinona (M3)

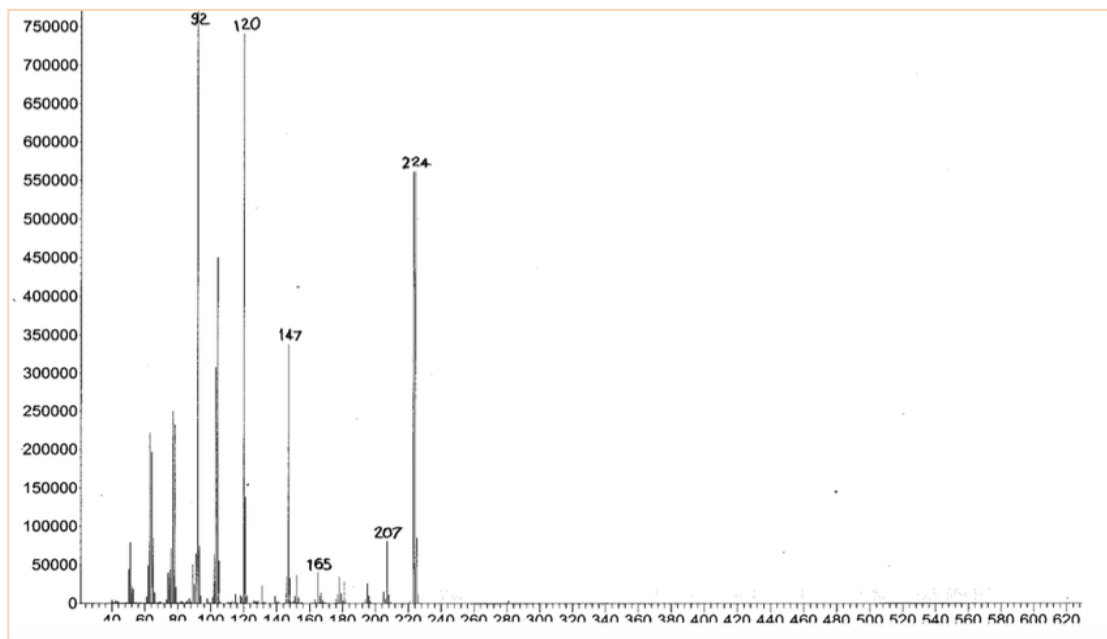


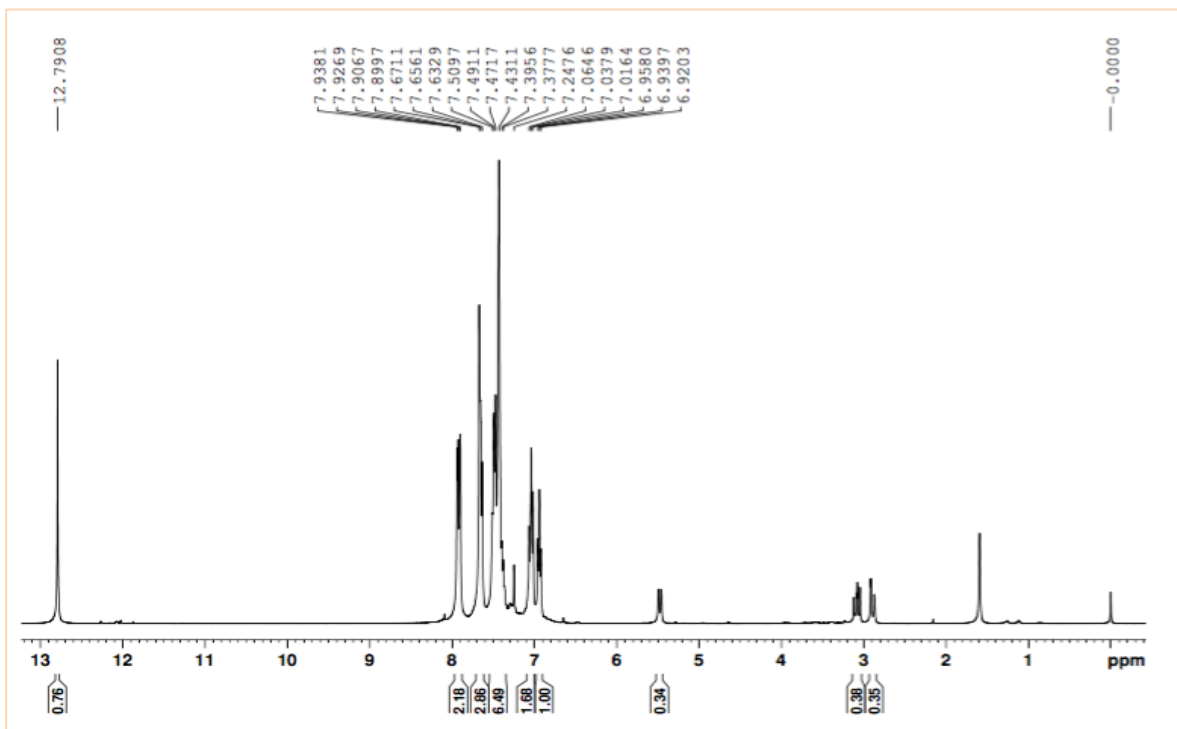
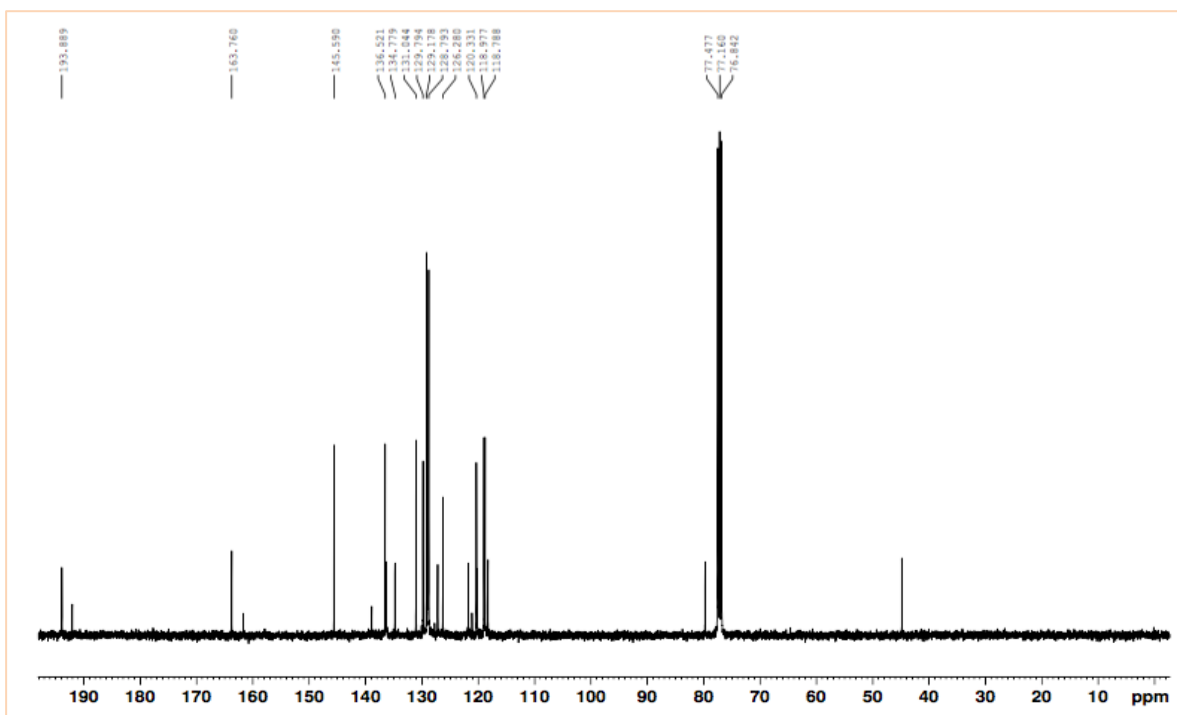
CAPITULO 2.

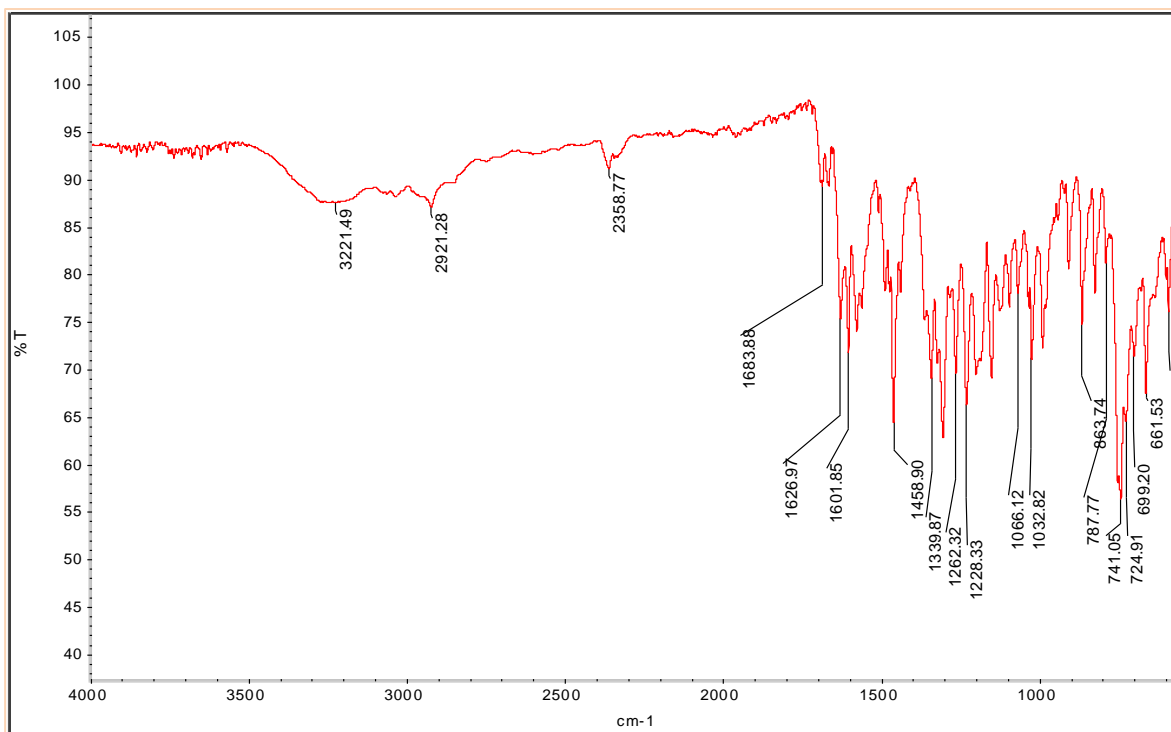
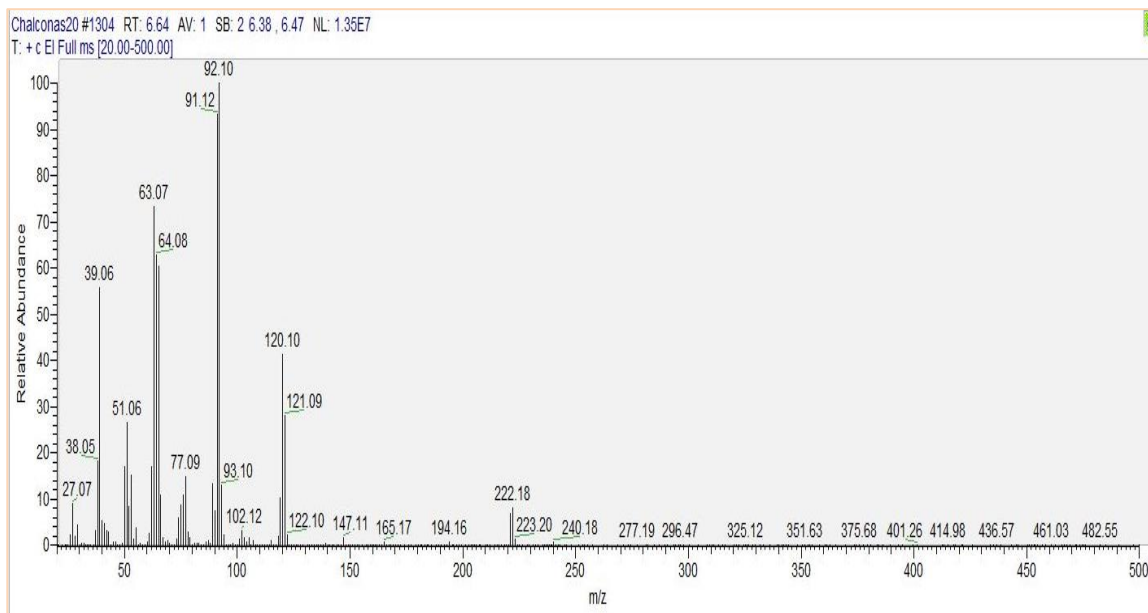
Espectro IR del compuesto 2a



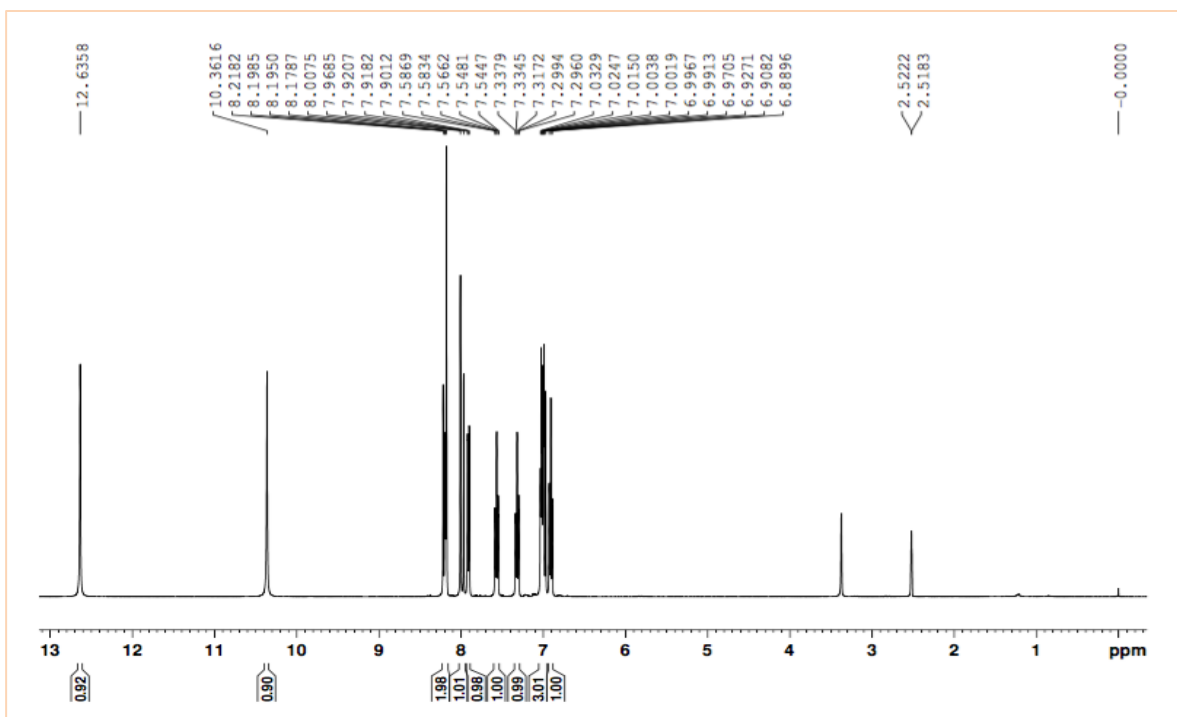
Espectro EM del compuesto 2a



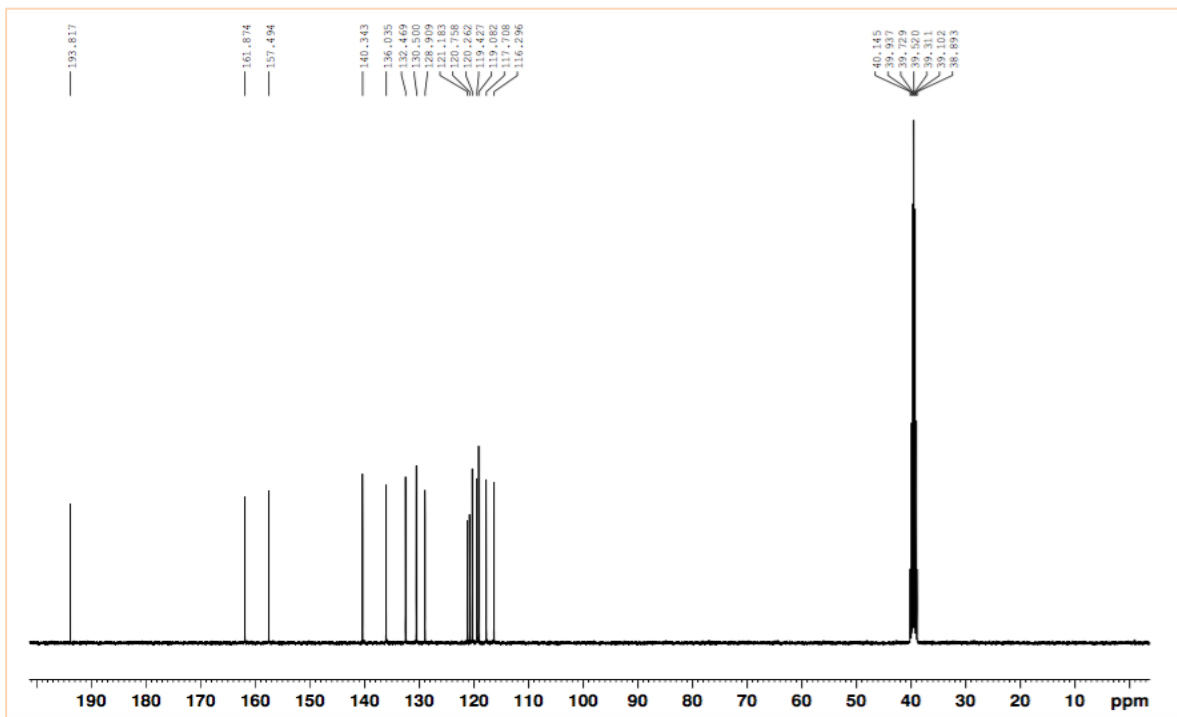
Espectro de ^1H del compuesto 2aEspectro de ^{13}C del compuesto 2a

Espectro IR del compuesto 2bEspectro EM del compuesto 2b

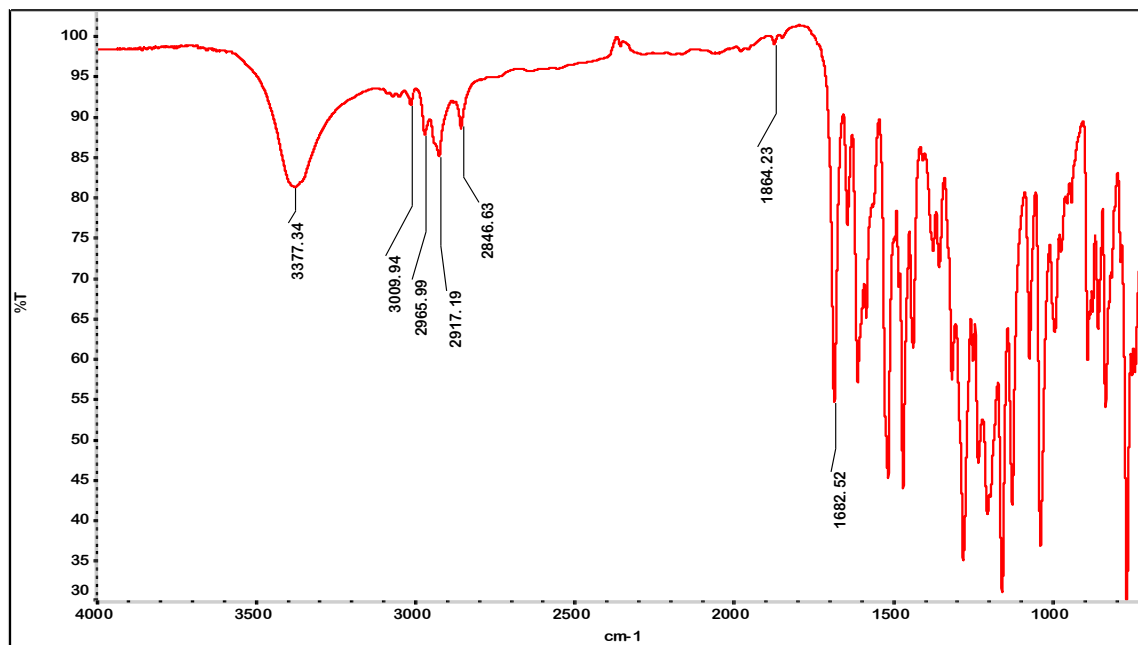
Espectro de ^1H del compuesto 2b



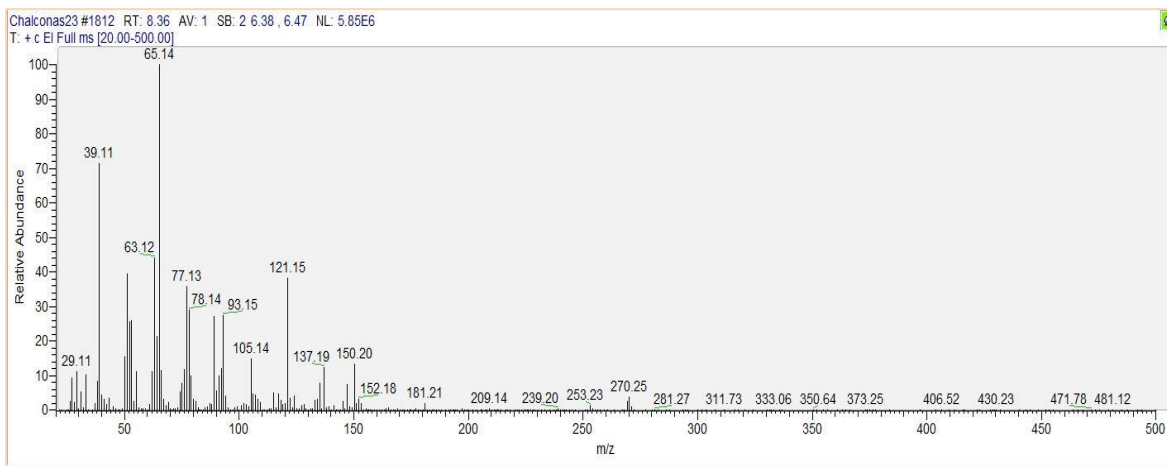
Espectro de ^{13}C del compuesto 2b



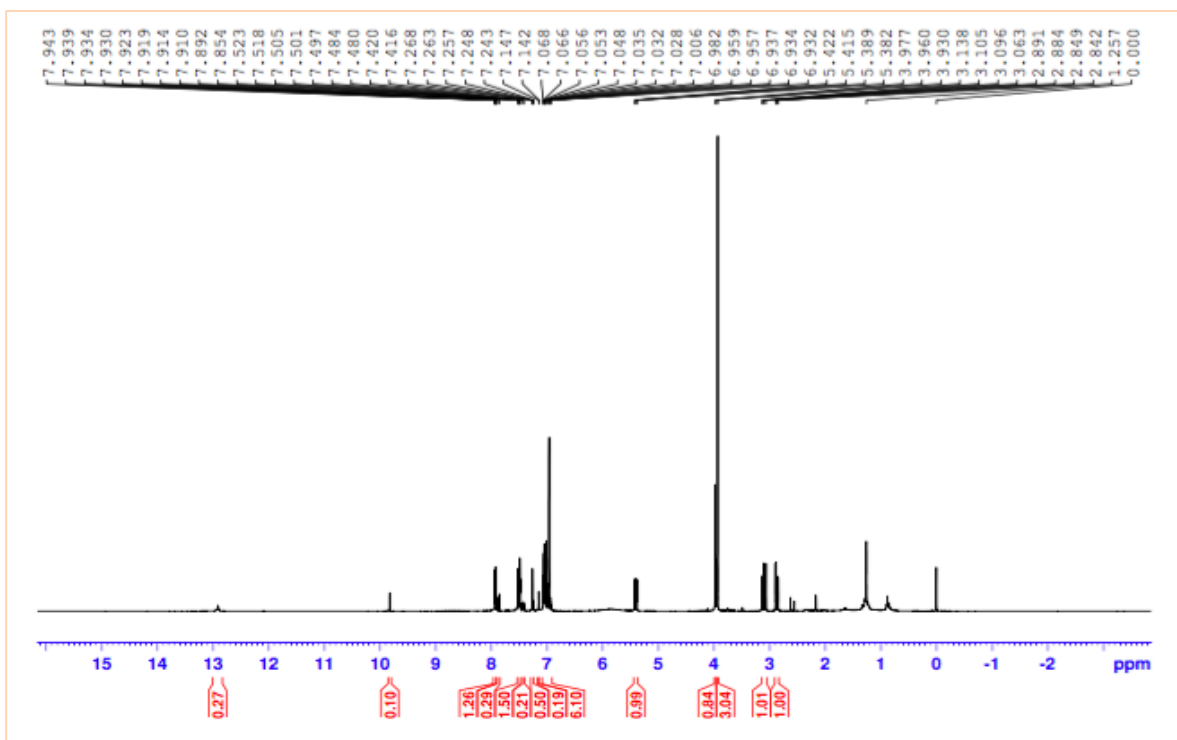
Espectro IR del compuesto 2c



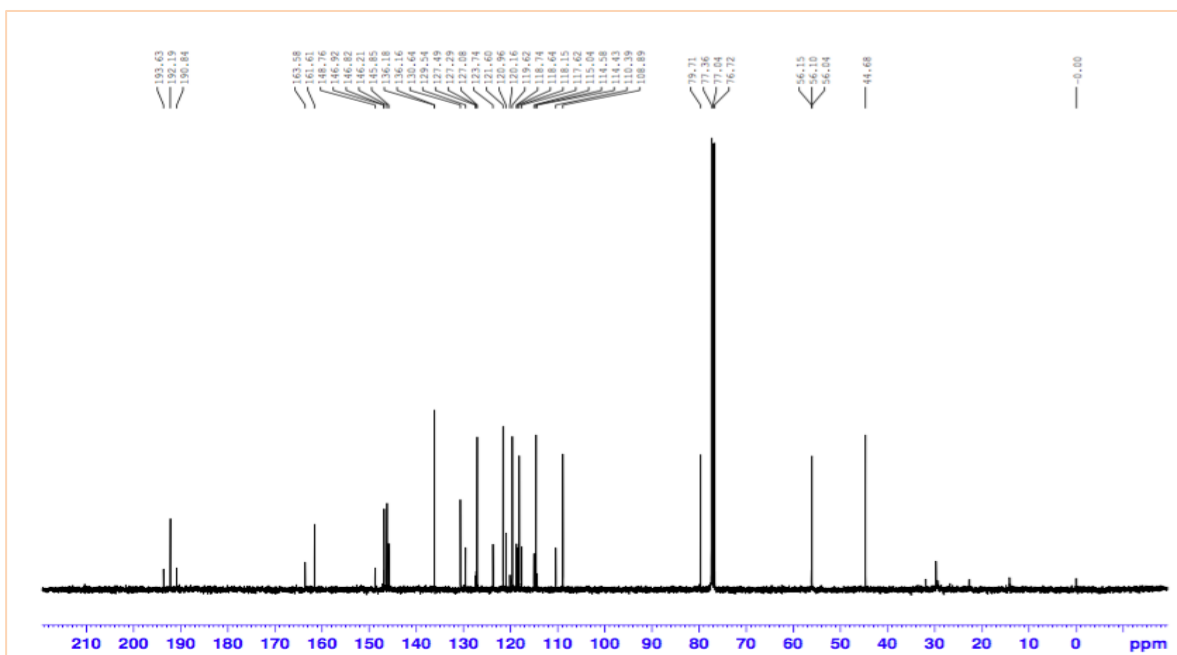
Espectro EM del compuesto 2c



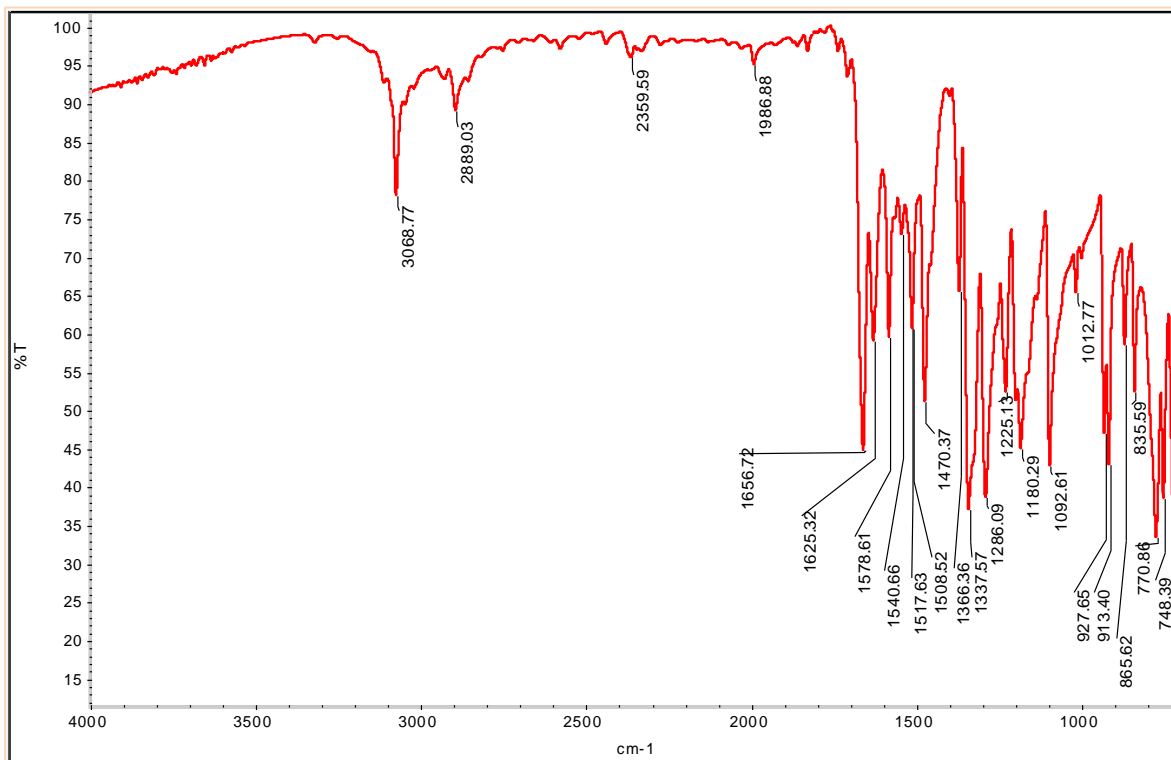
Espectro de ^1H del compuesto 2c



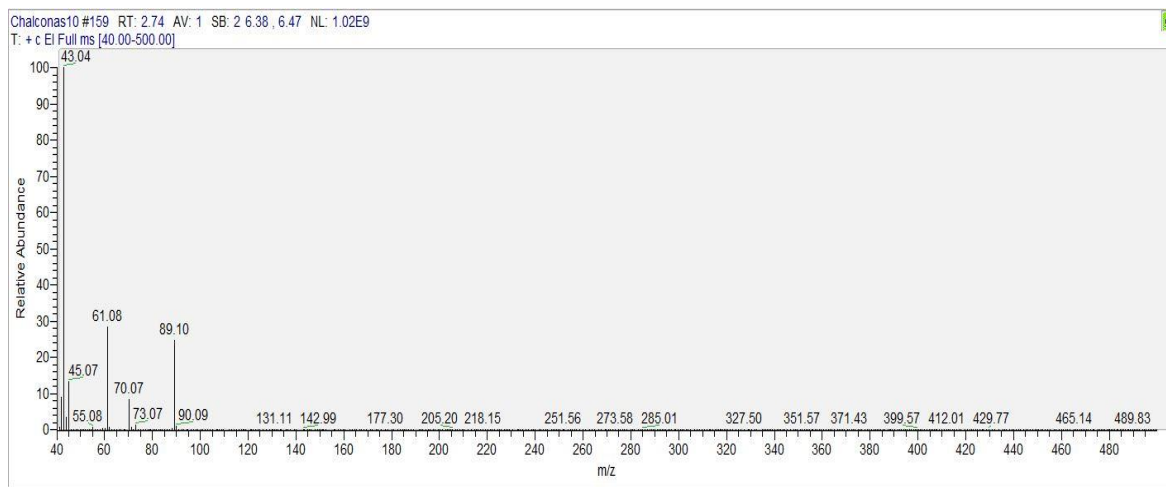
Espectro de ^{13}C del compuesto 2c

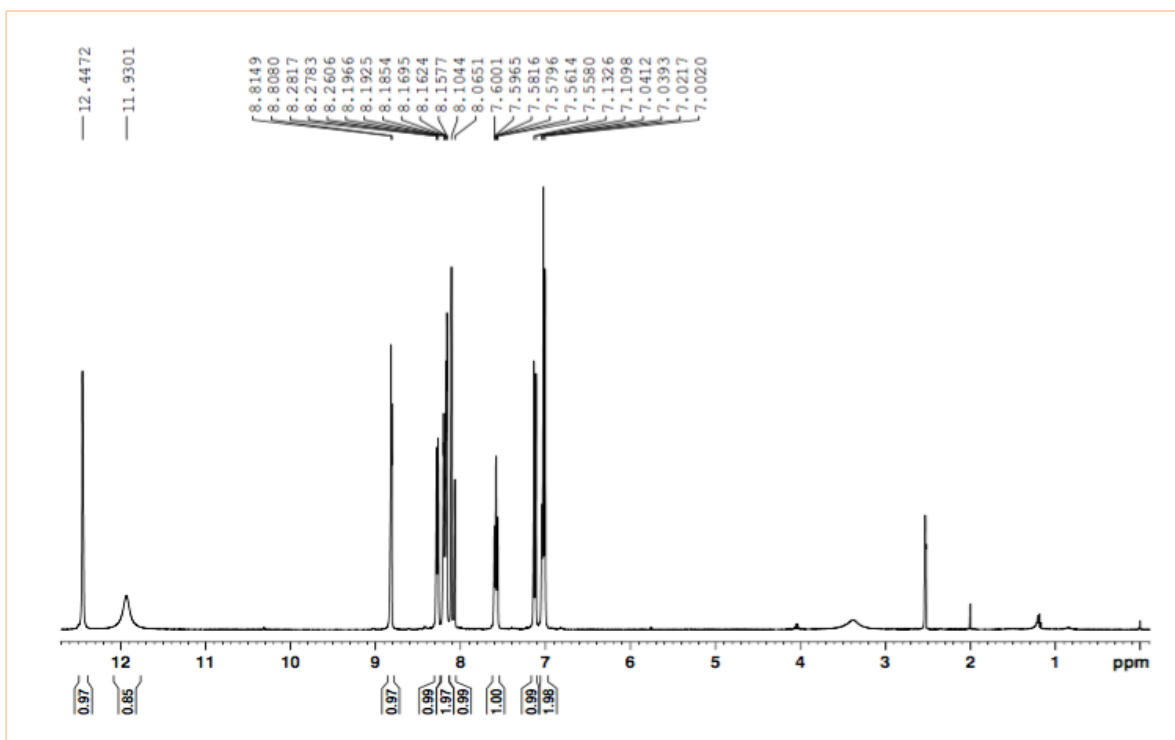
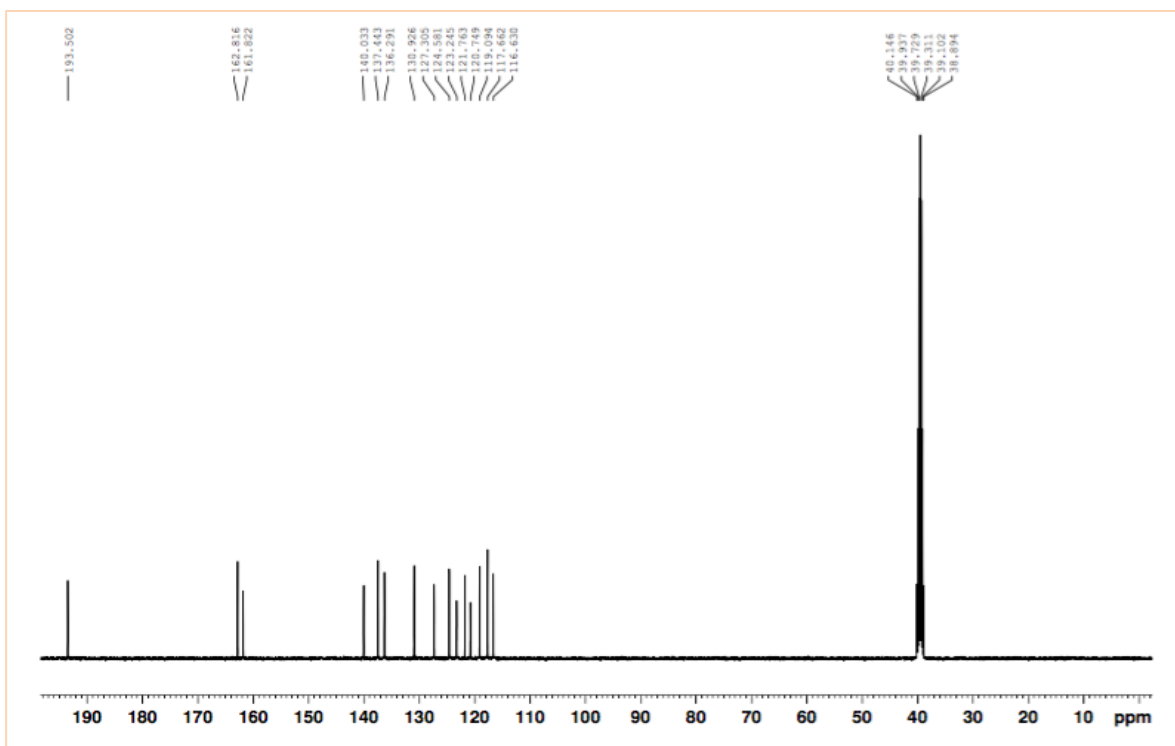


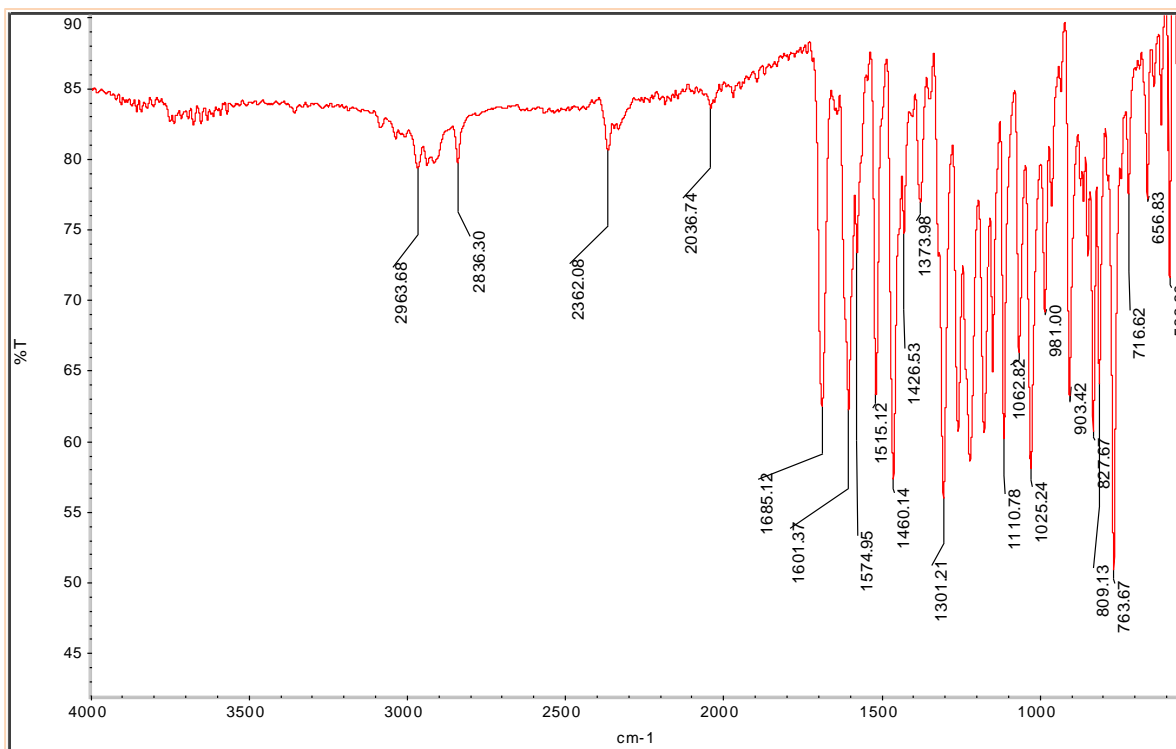
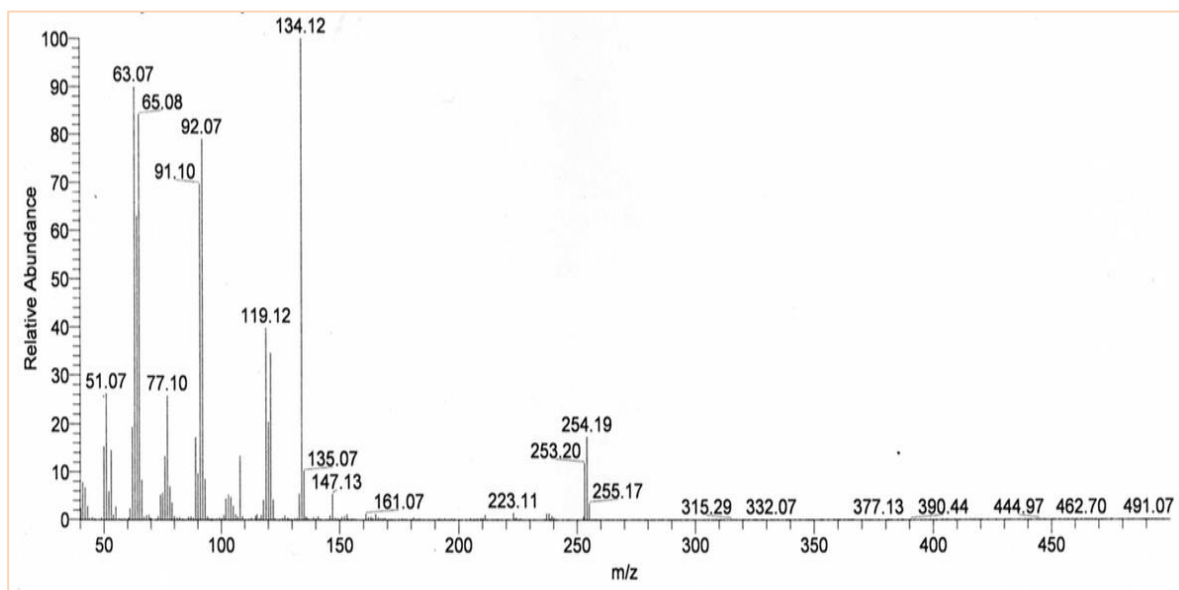
Espectro IR del compuesto 2d

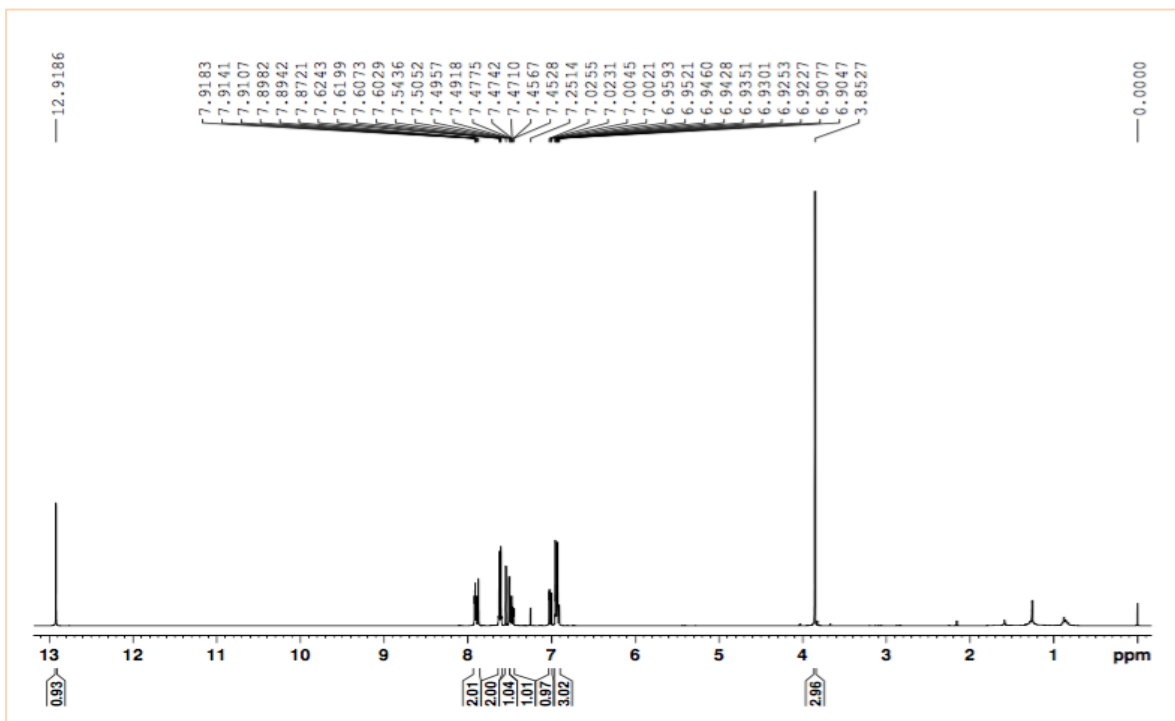
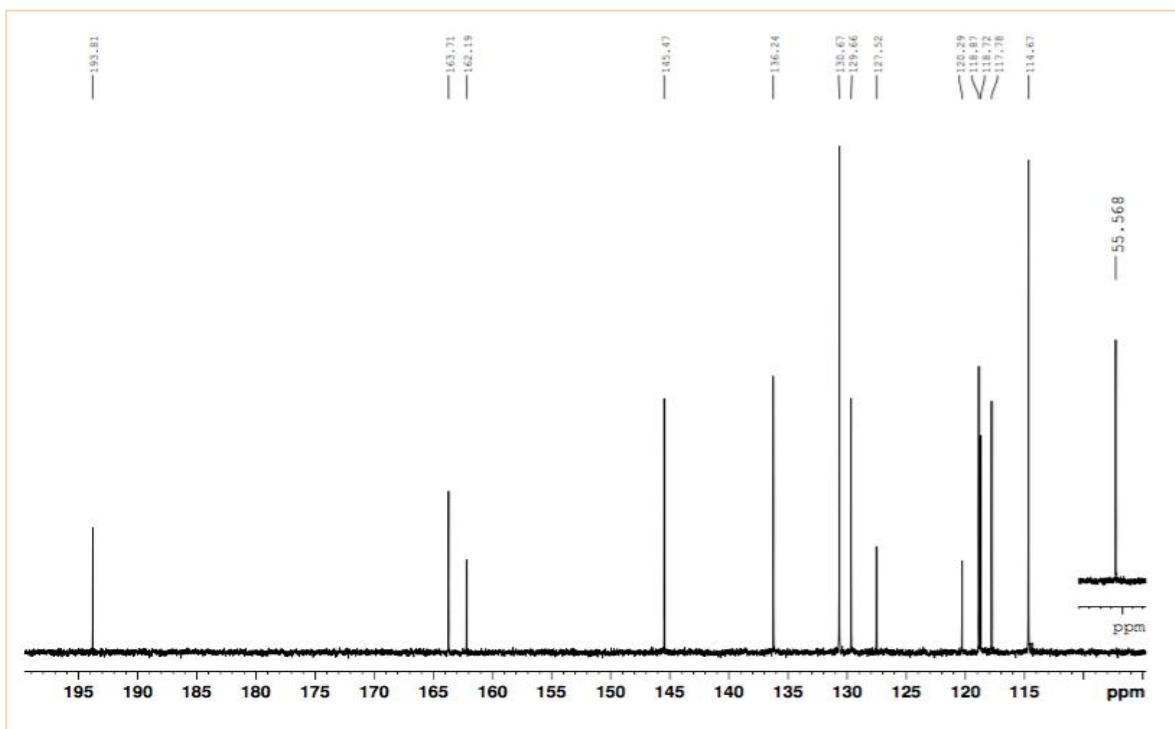


Espectro EM del compuesto 2d

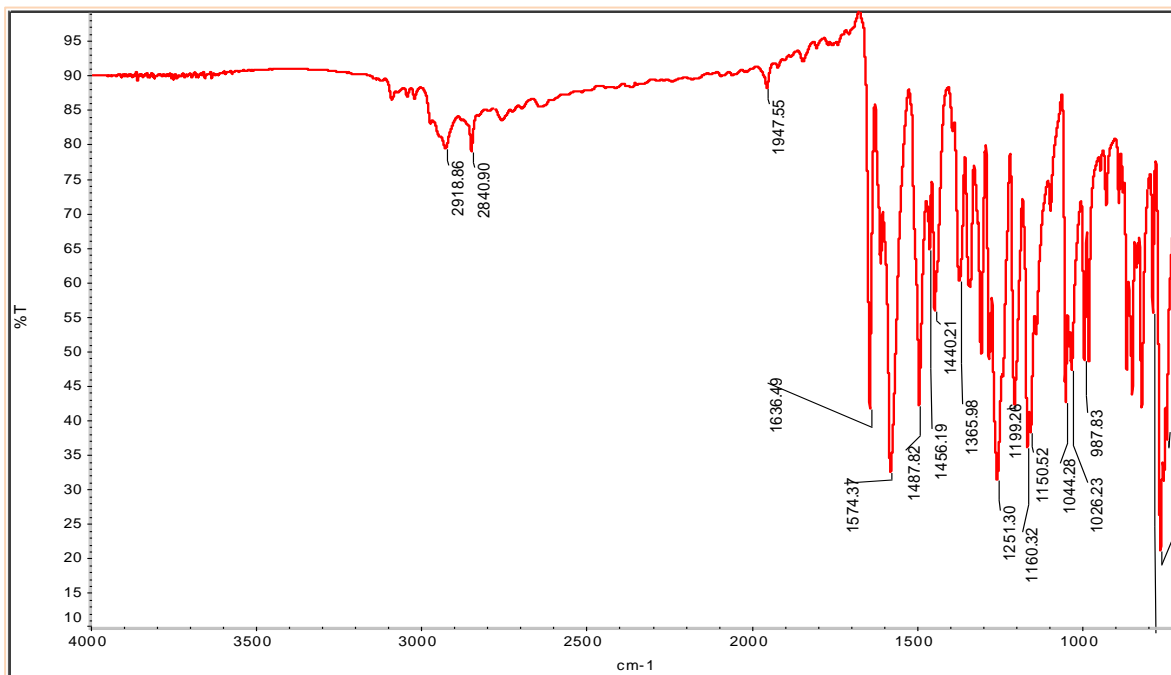


Espectro de ^1H del compuesto 2dEspectro de ^{13}C del compuesto 2d

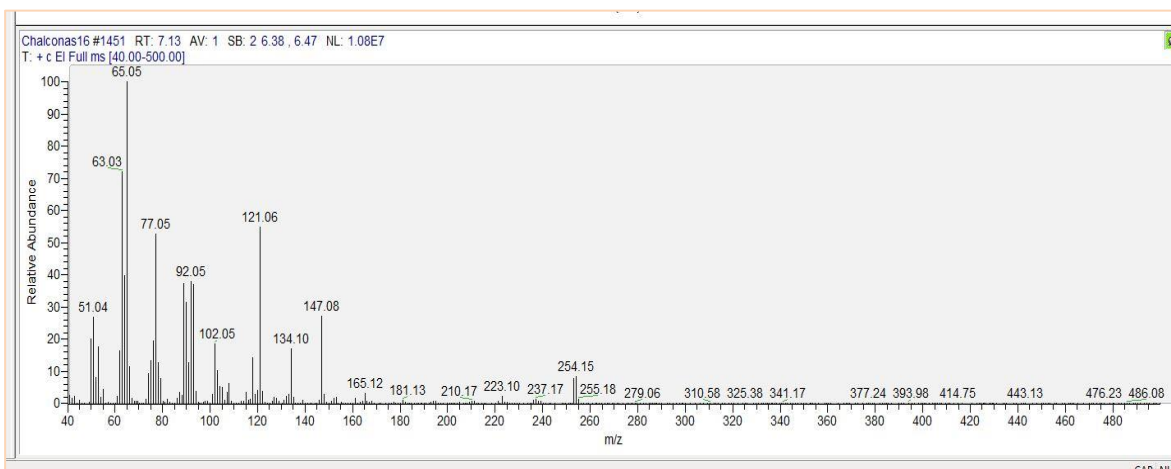
Espectro IR del compuesto 2eEspectro EM del compuesto 2e

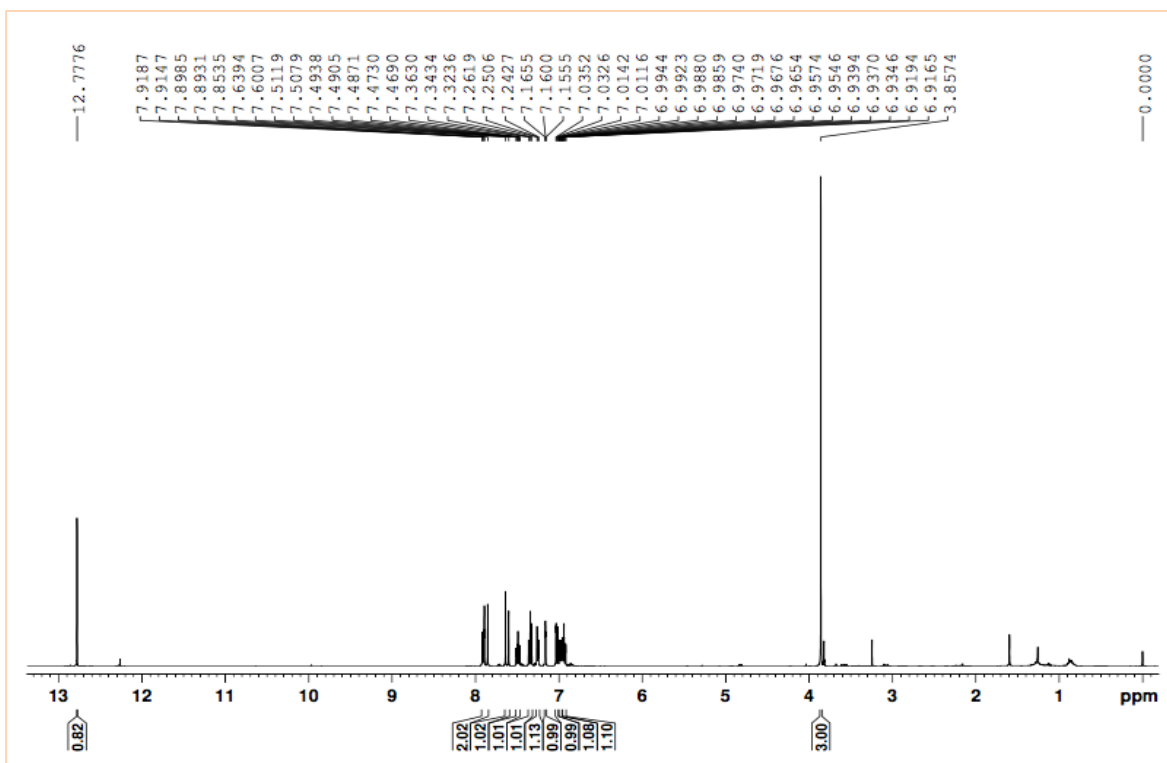
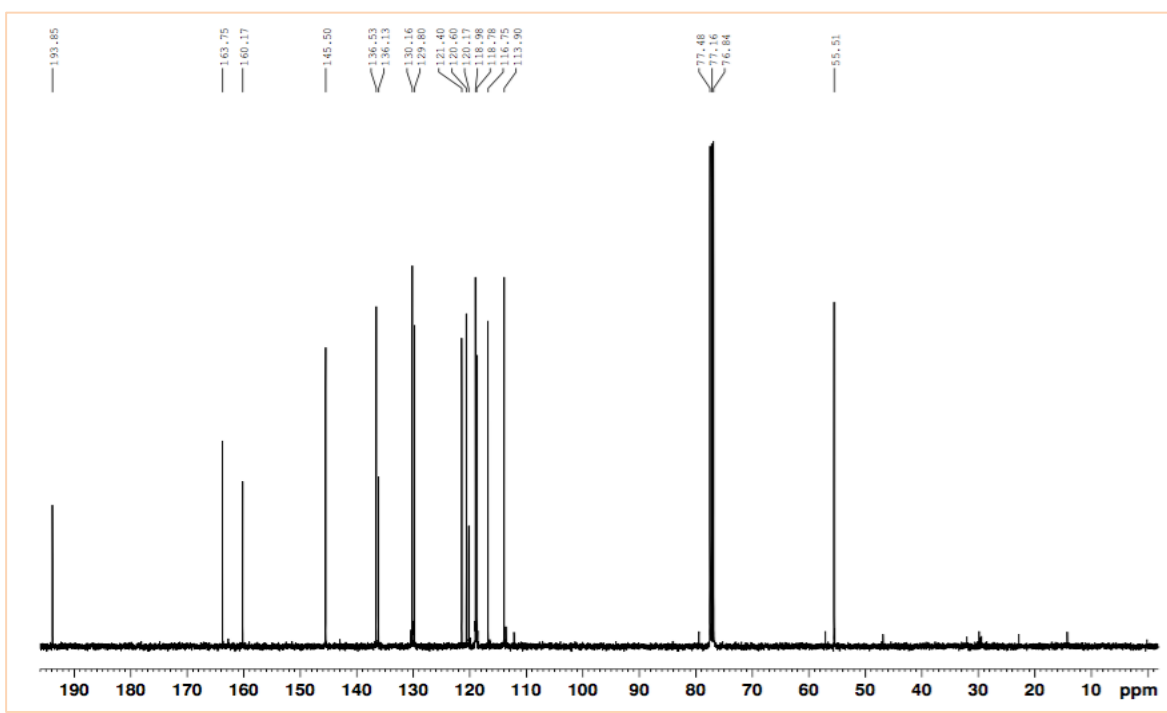
Espectro de ^1H del compuesto 2eEspectro de ^{13}C del compuesto 2e

Espectro IR del compuesto 2f

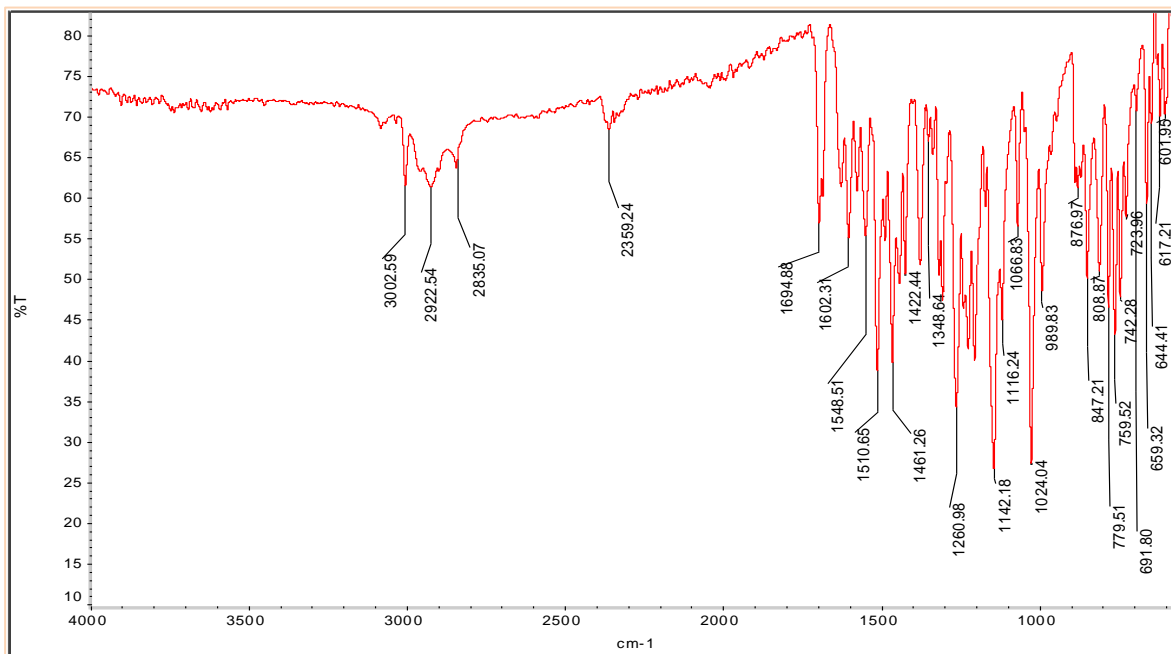


Espectro EM del compuesto 2f

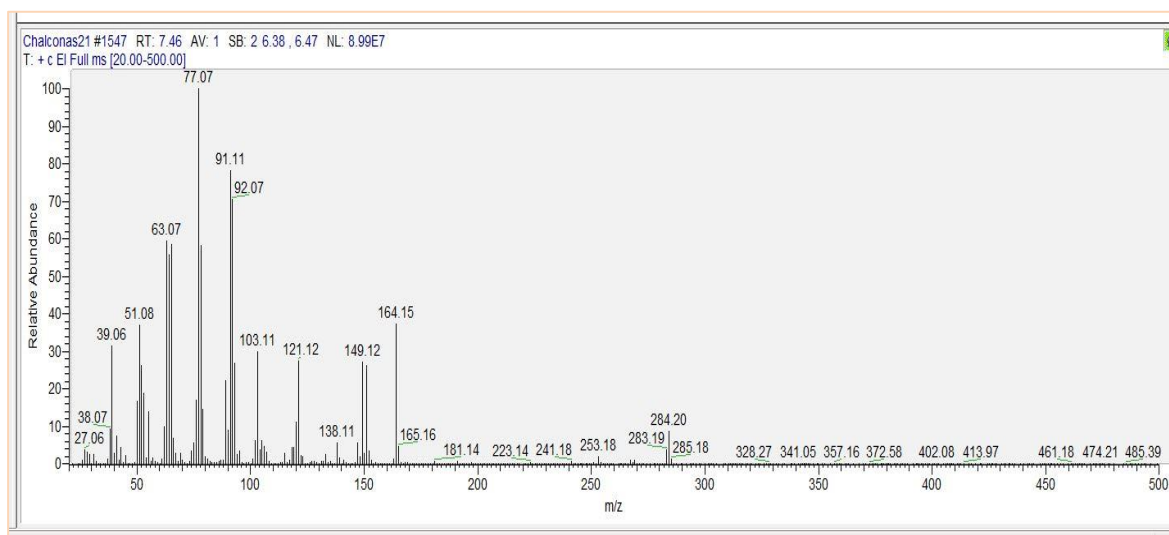


Espectro de ^1H del compuesto 2fEspectro de ^{13}C del compuesto 2f

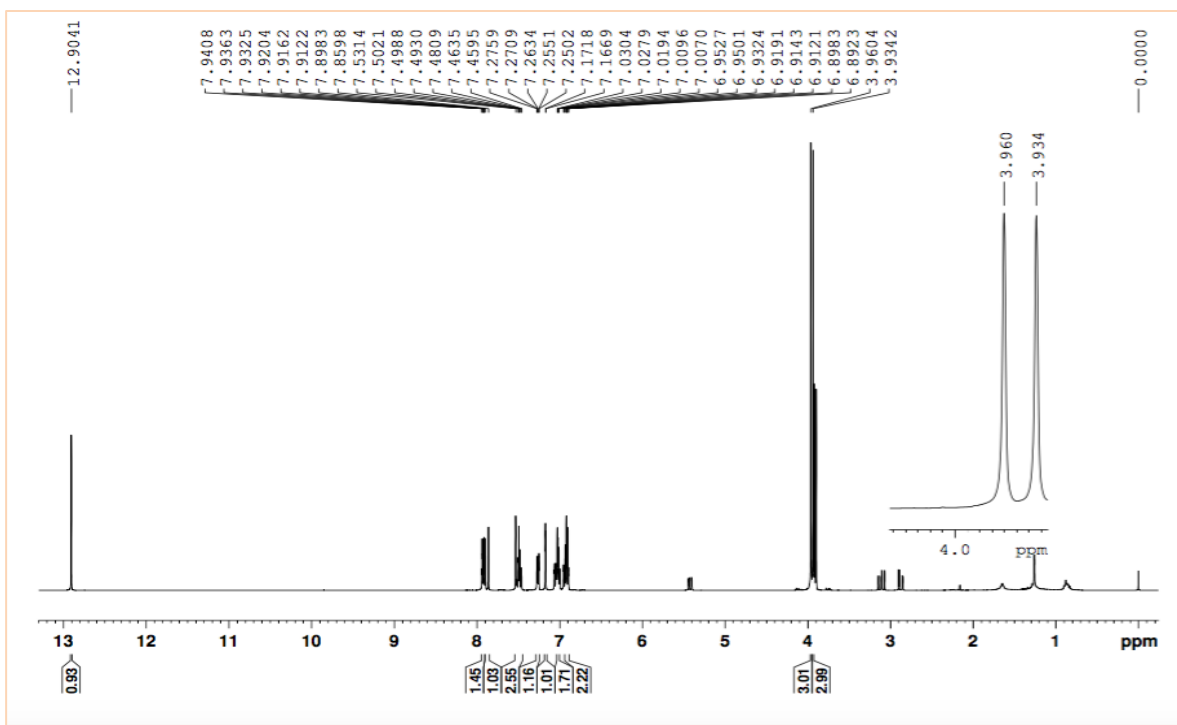
Espectro IR del compuesto 2g



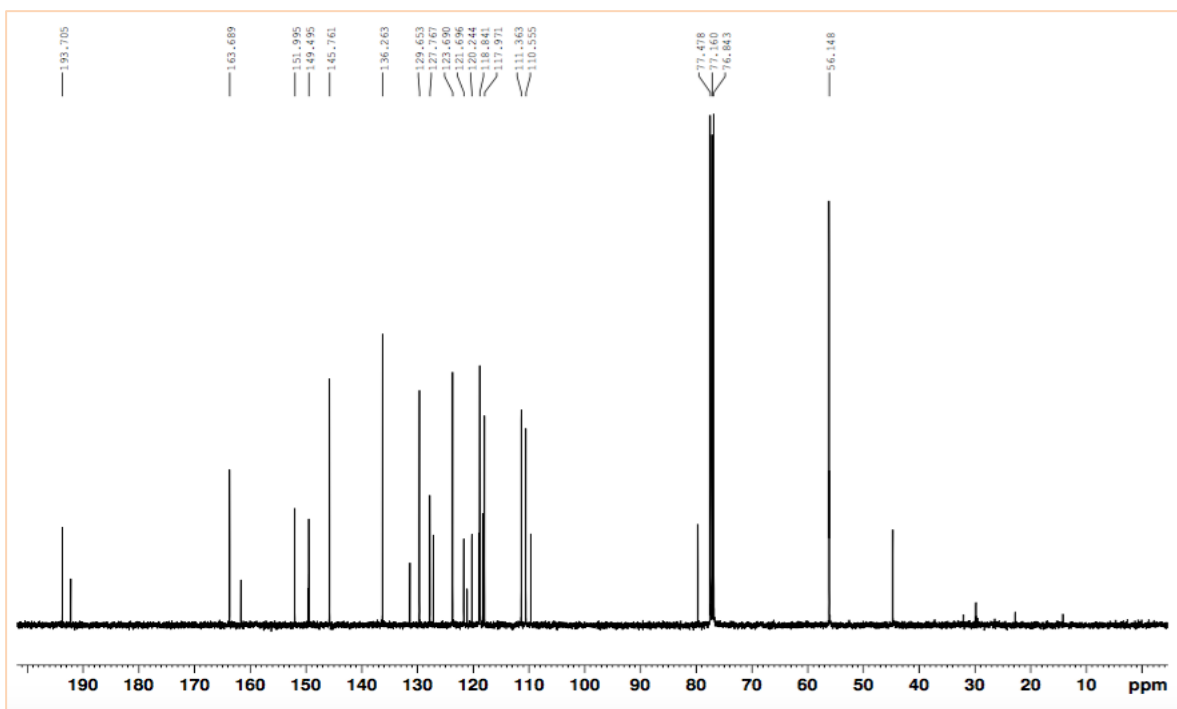
Espectro EM del compuesto 2g



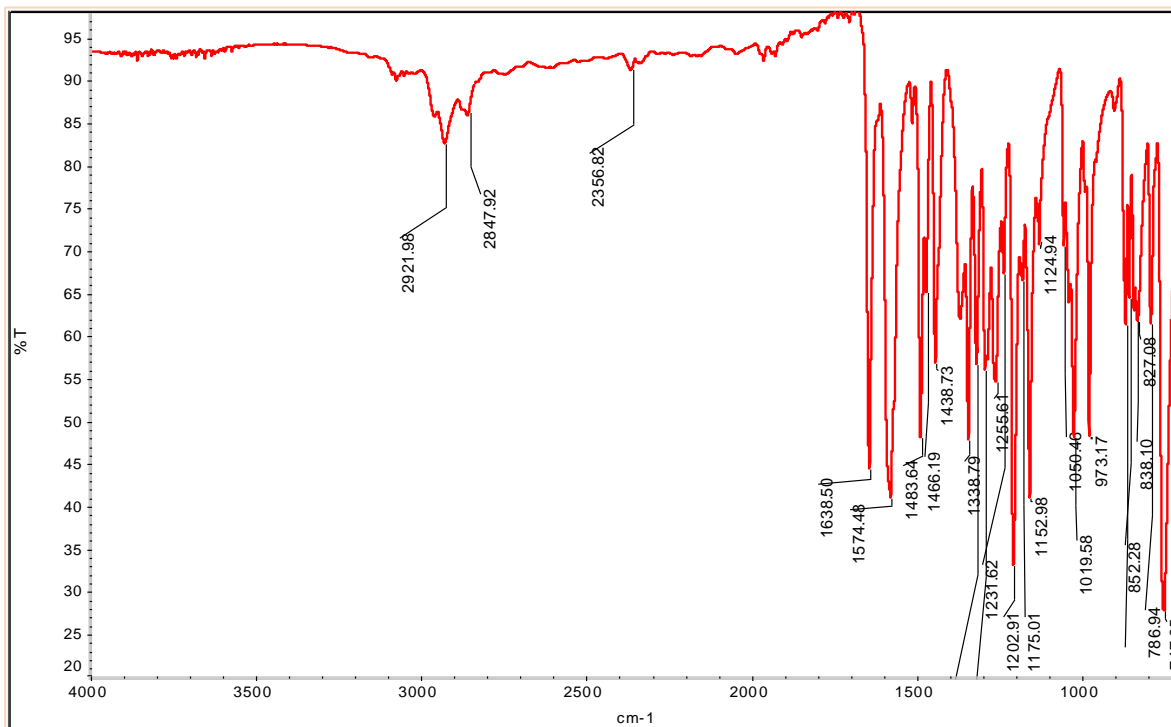
Espectro de ^1H del compuesto 2g



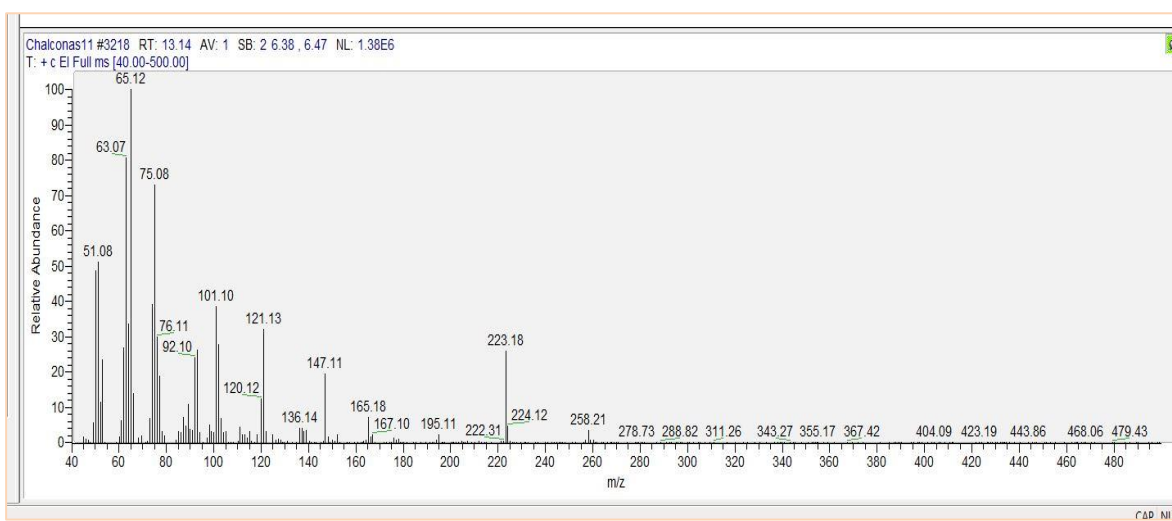
Espectro de ^{13}C del compuesto 2g

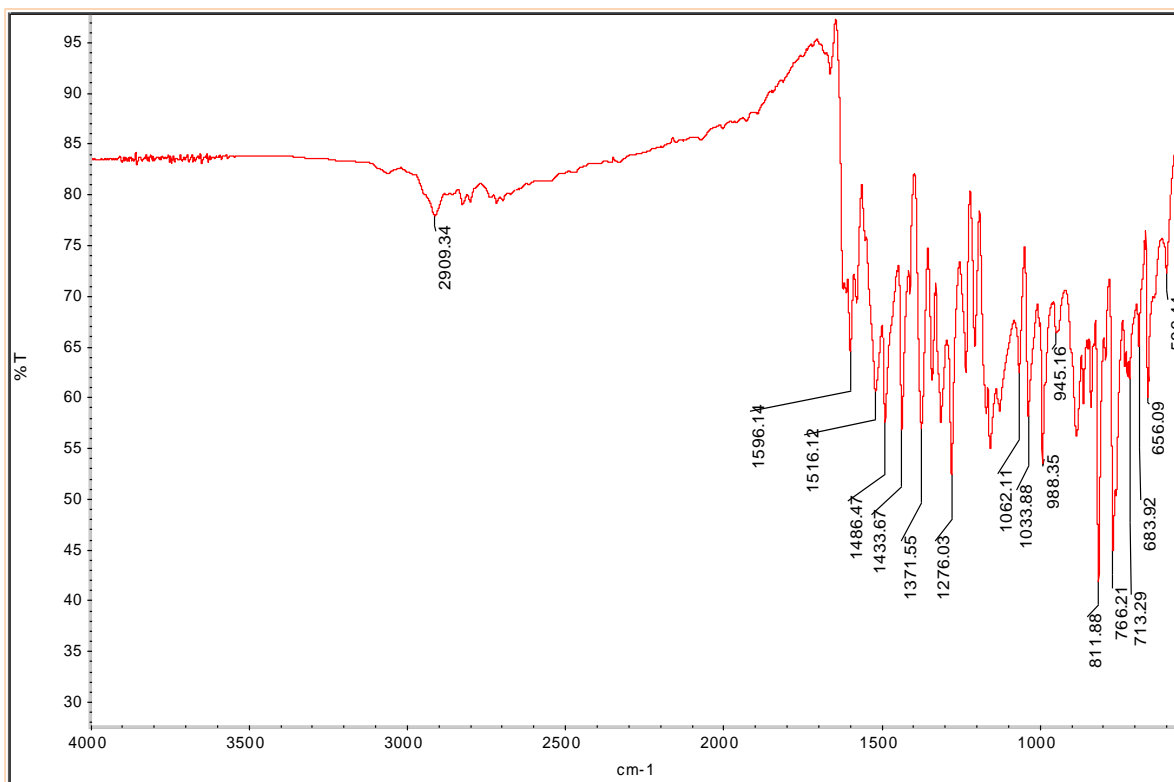
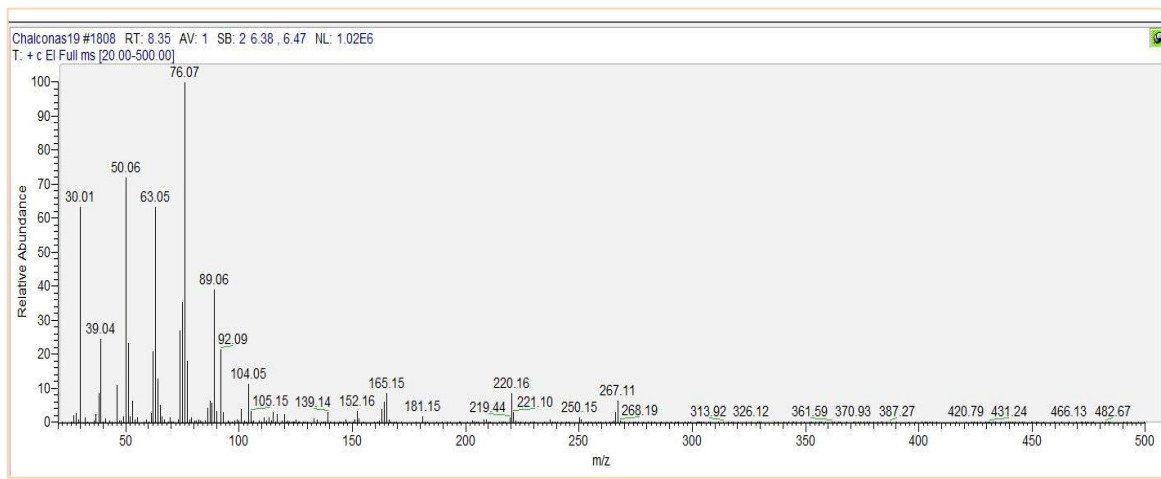


Espectro IR del compuesto 2h

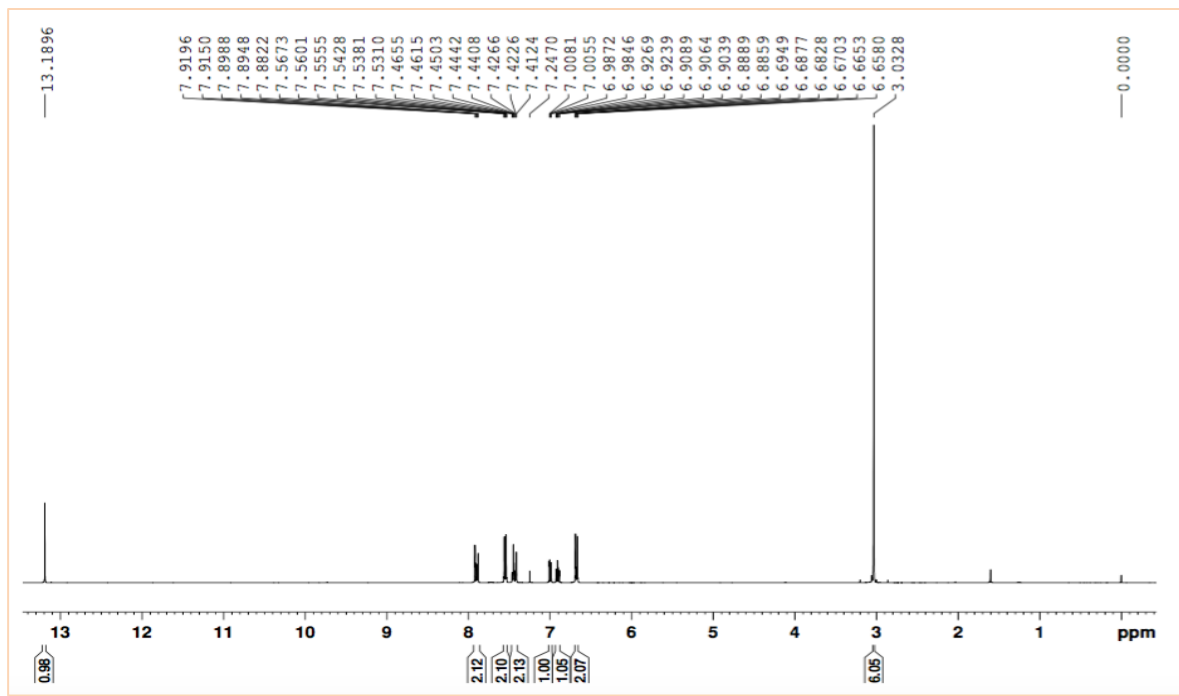


Espectro EM del compuesto 2h

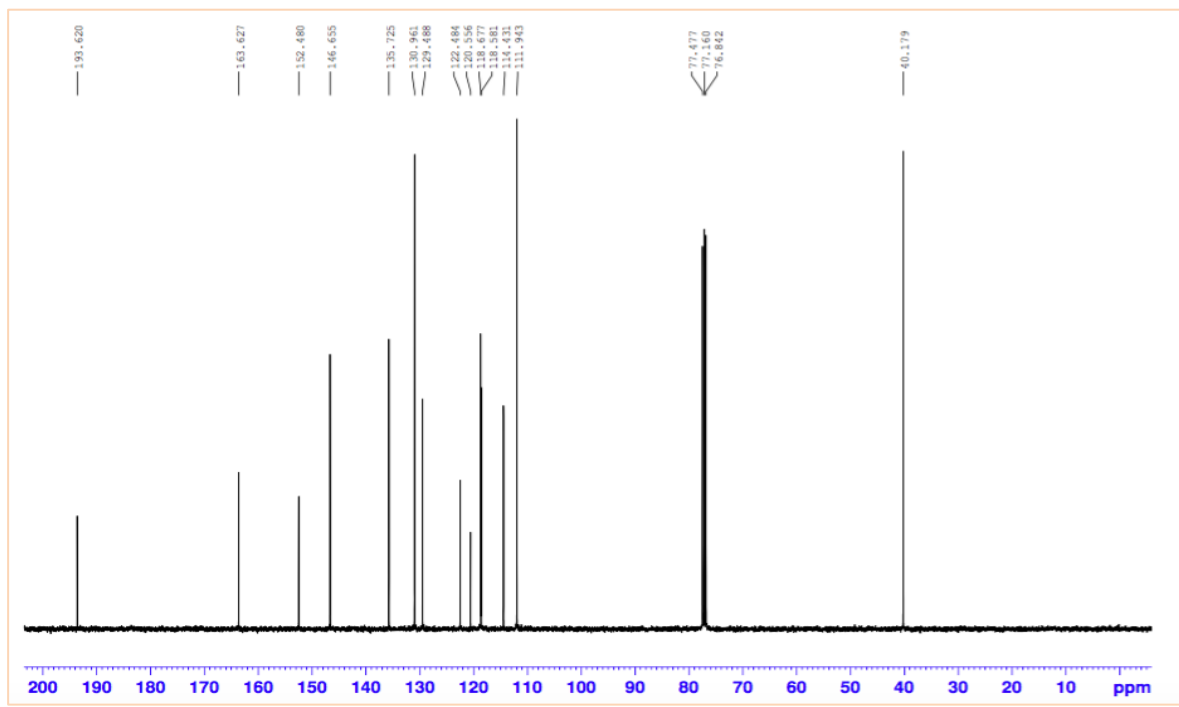


Espectro IR del compuesto 2iEspectro EM del compuesto 2i

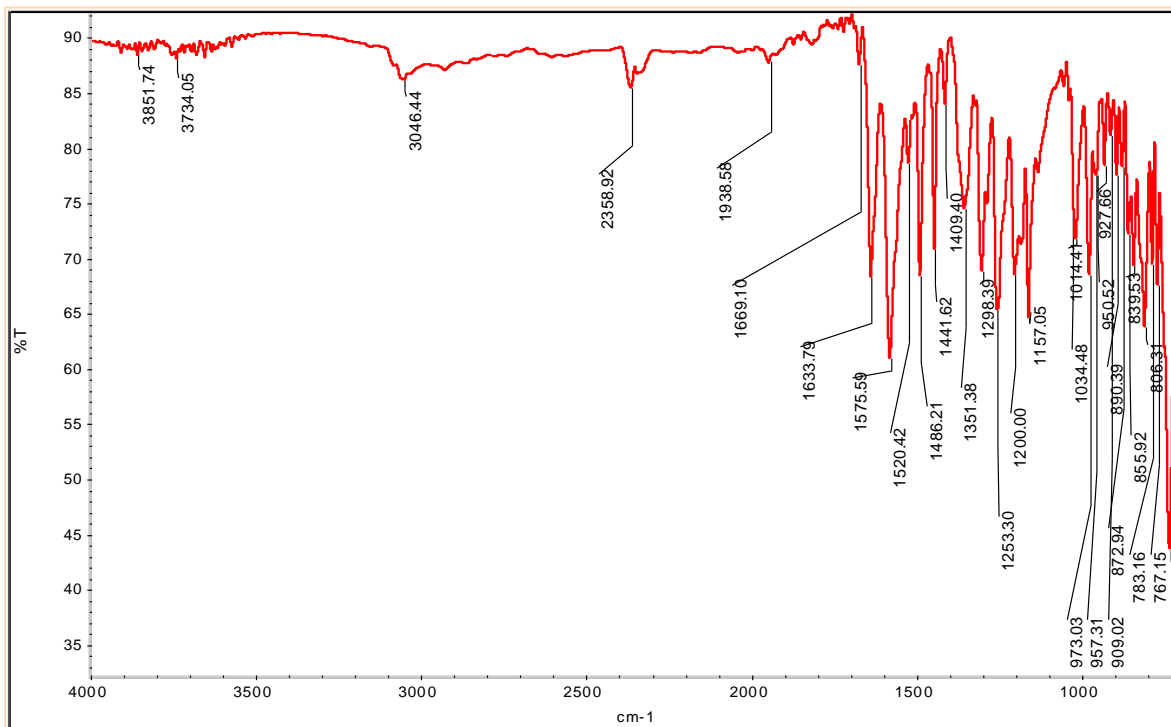
Espectro de ^1H del compuesto 2i



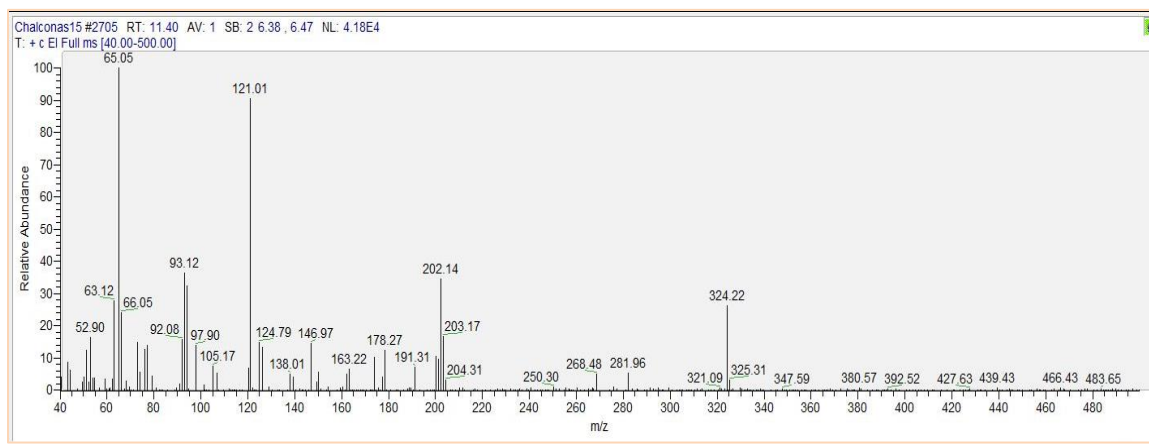
Espectro de ^{13}C del compuesto 2i



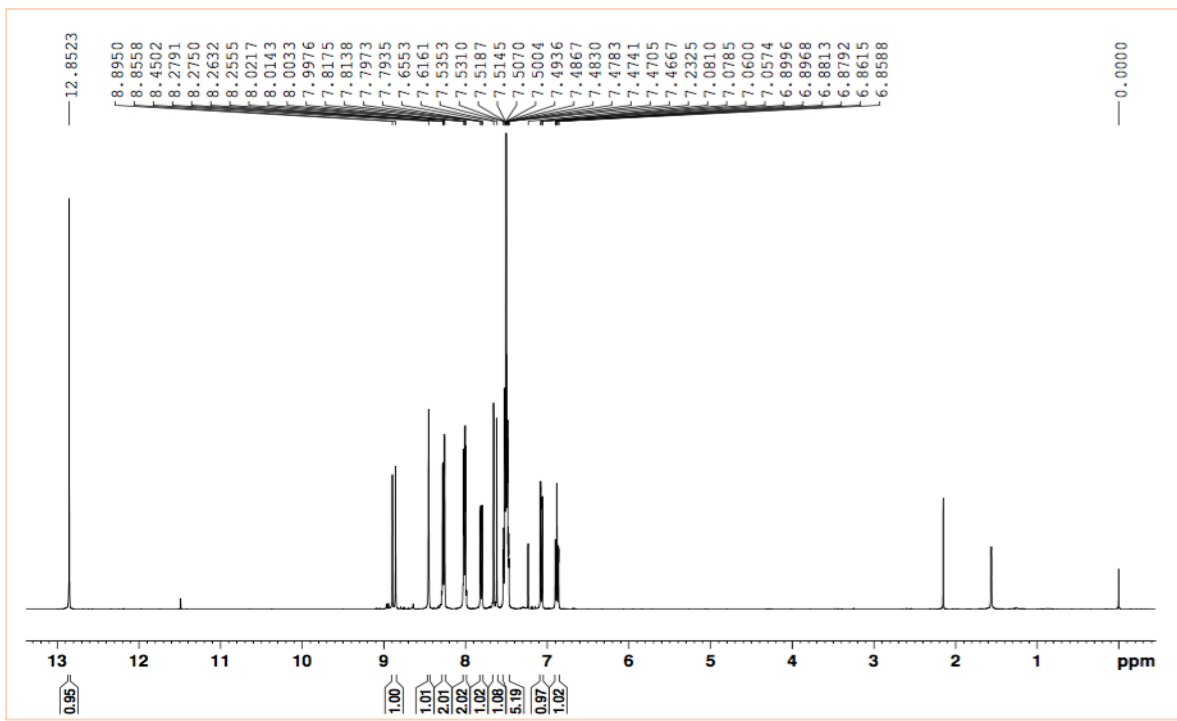
Espectro IR del compuesto 2j



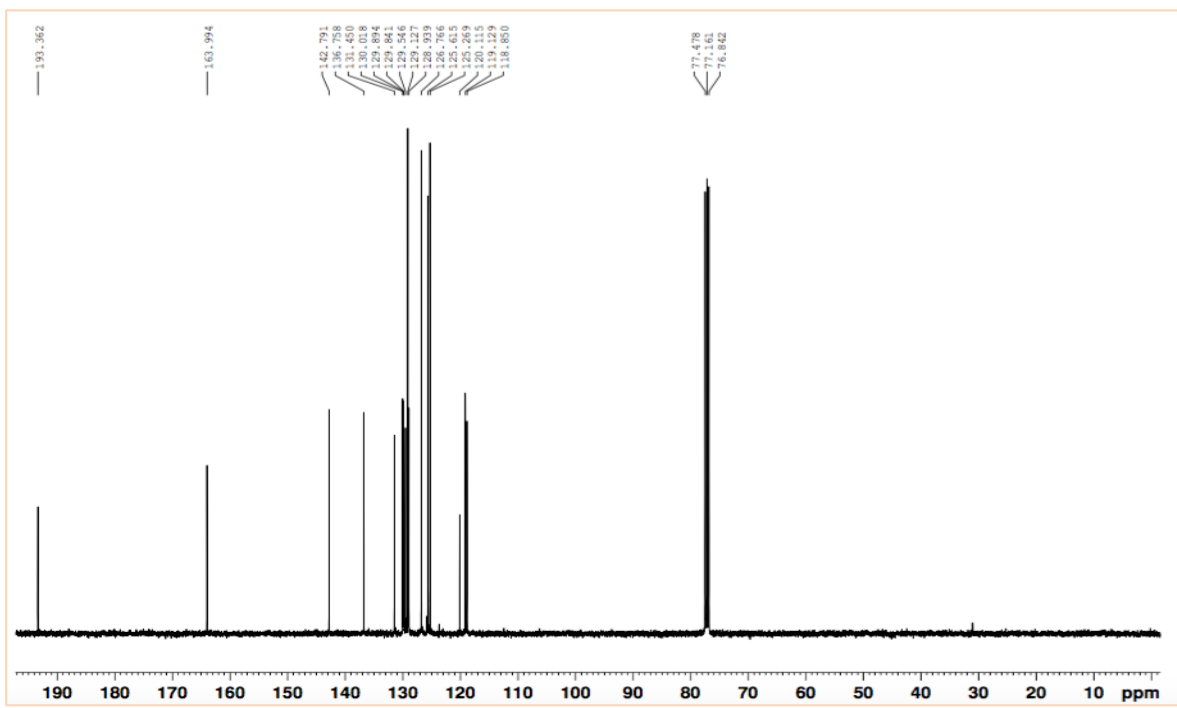
Espectro EM del compuesto 2j

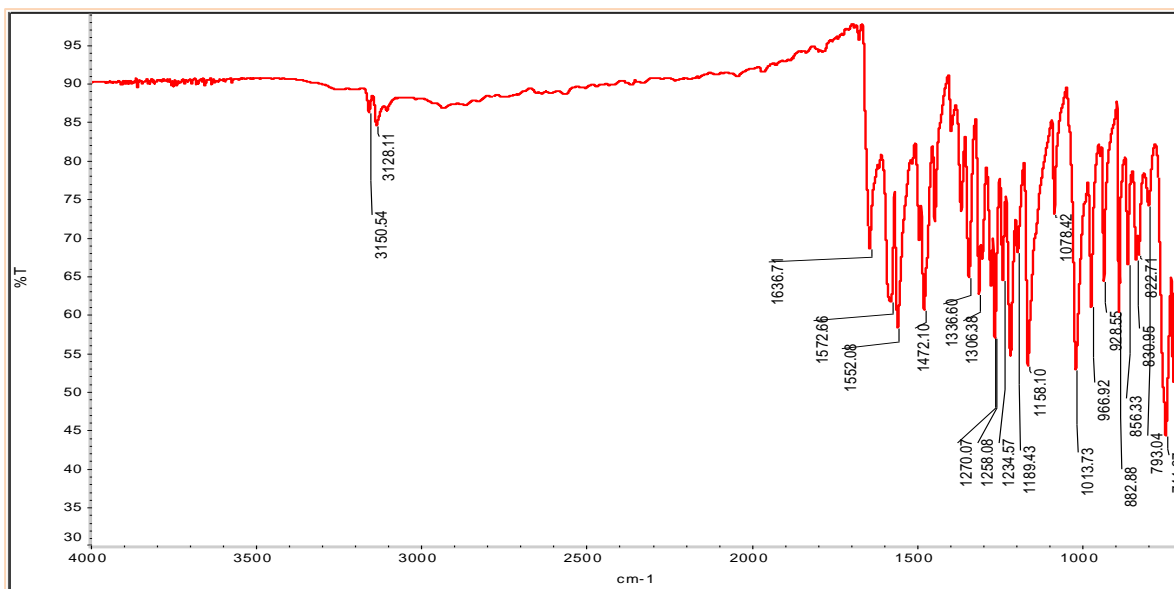
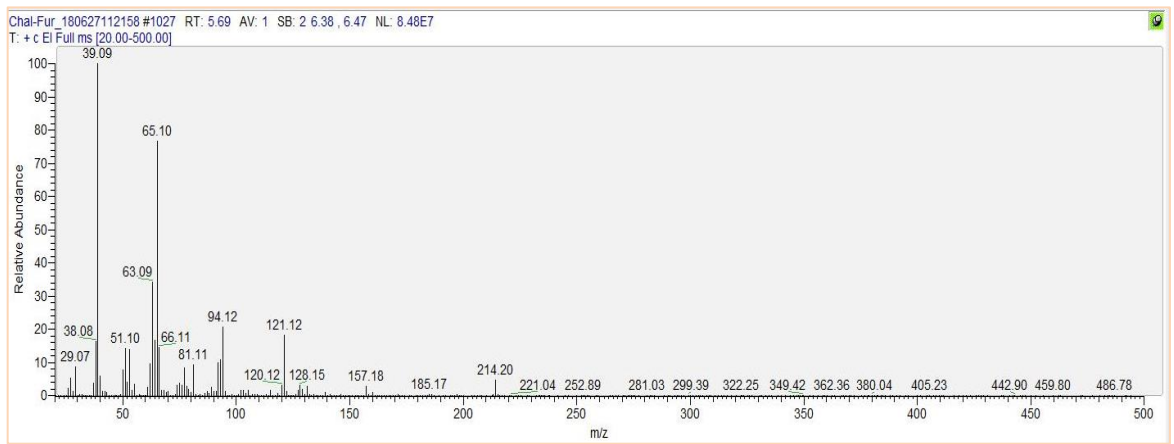


Espectro de ^1H del compuesto 2j

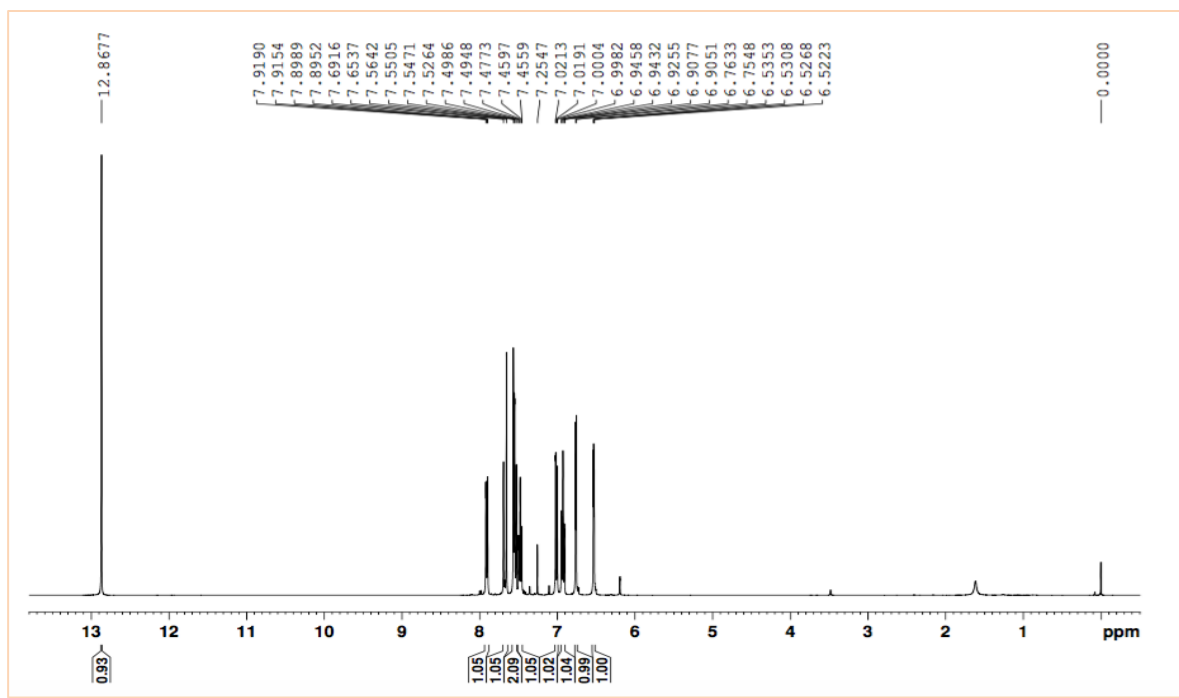


Espectro de ^{13}C del compuesto 2j

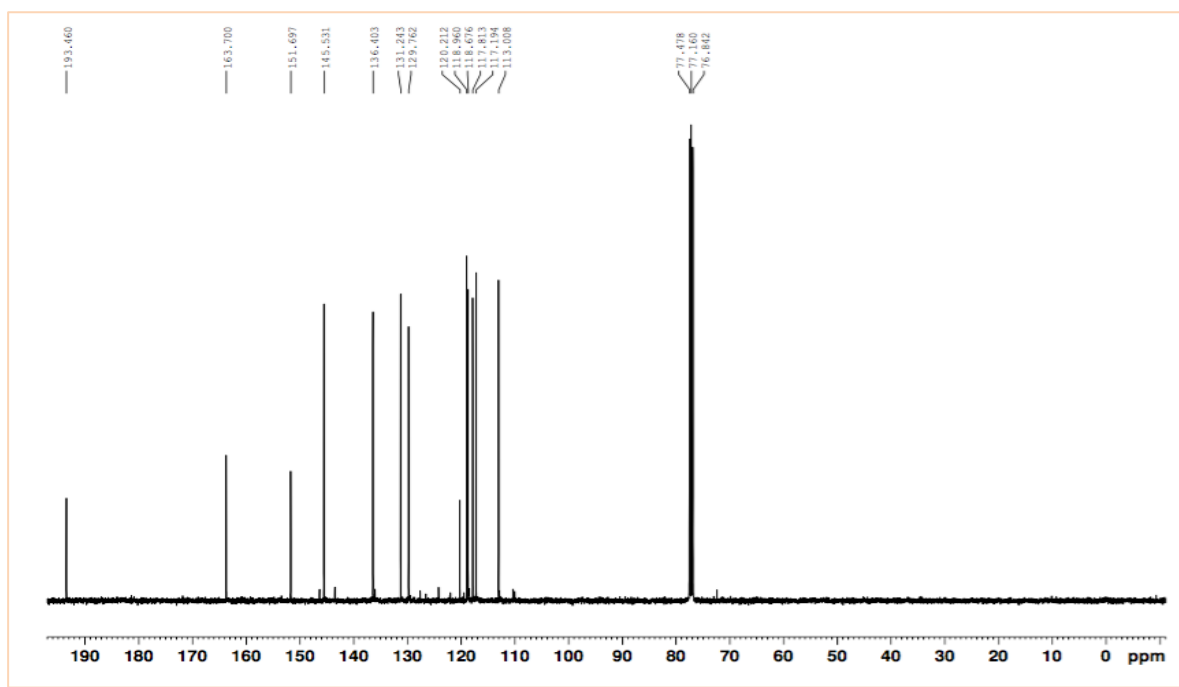


Espectro IR del compuesto 2kEspectro EM del compuesto 2k

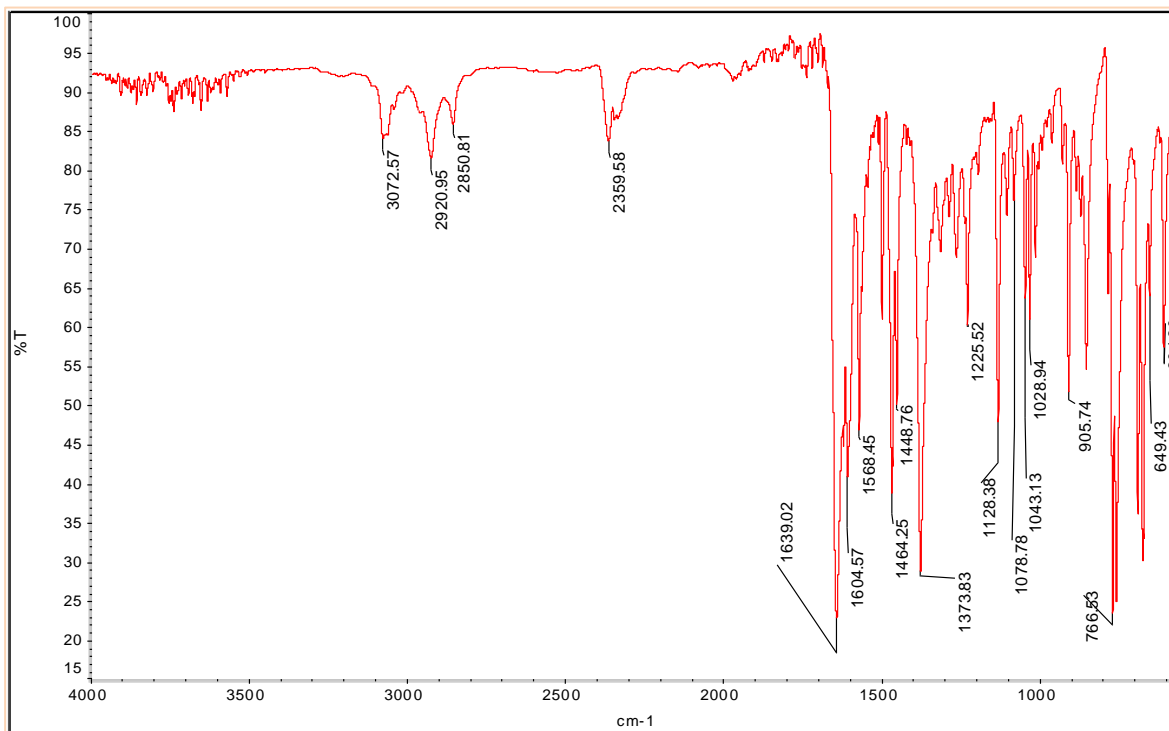
Espectro de ^1H del compuesto 2k



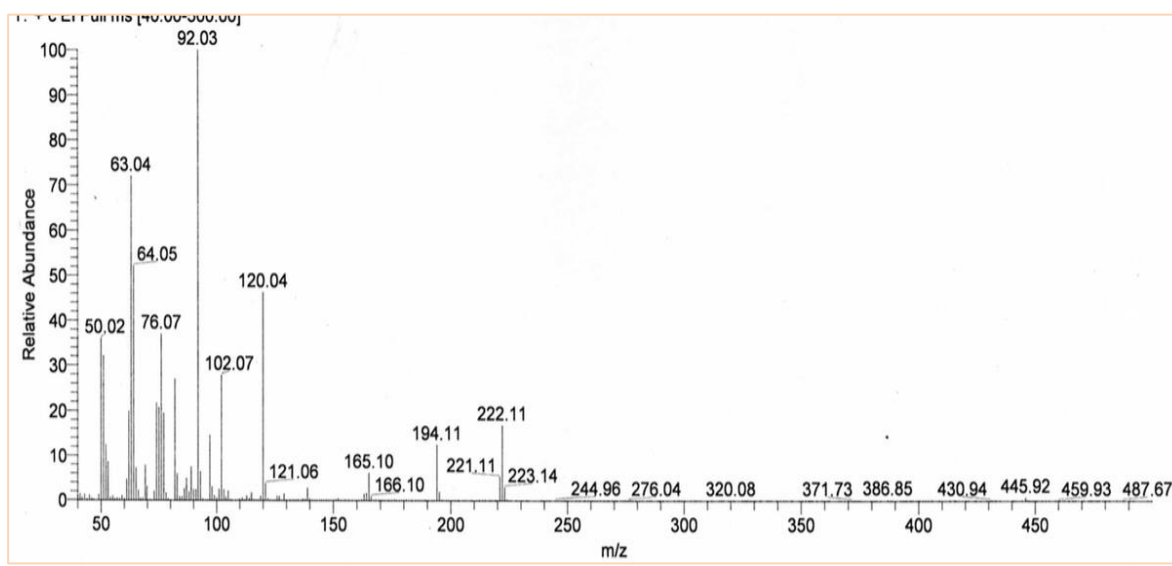
Espectro de ^{13}C del compuesto 2k

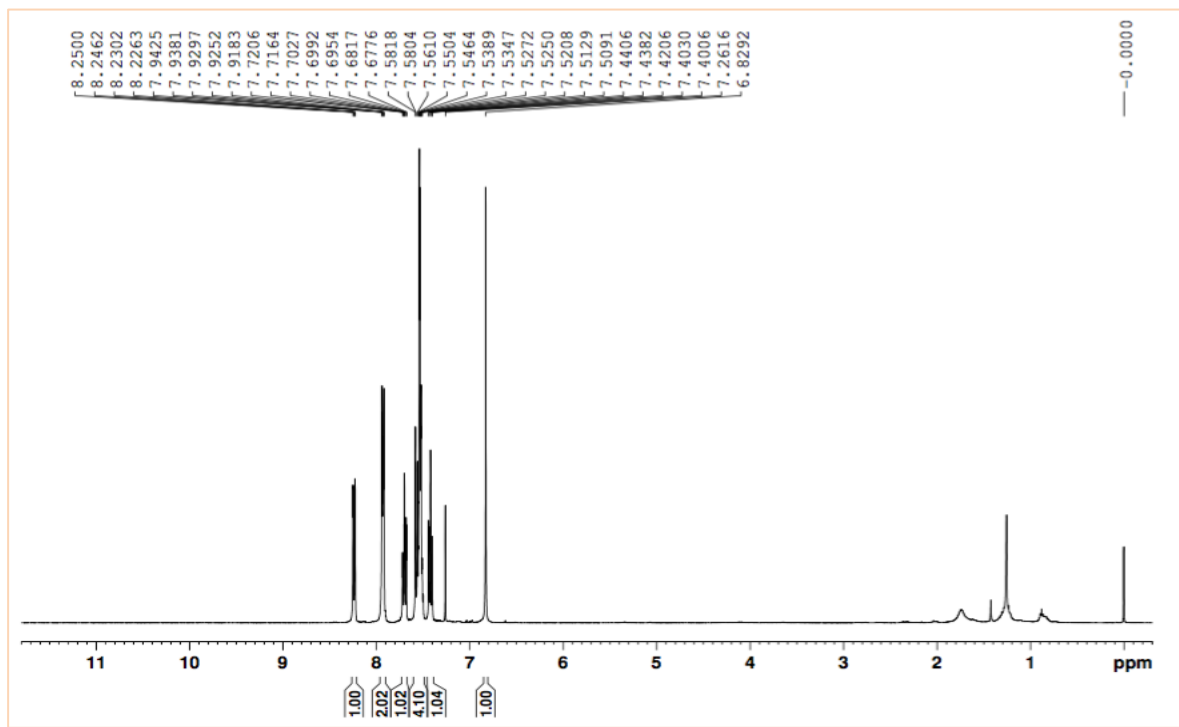
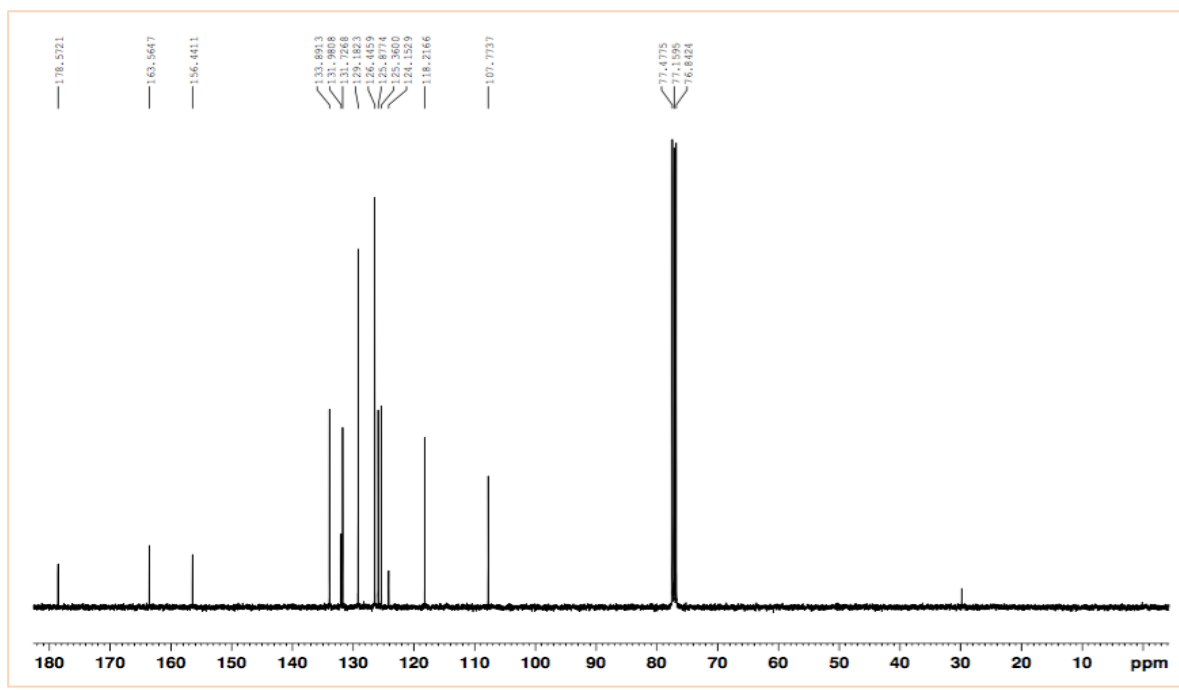


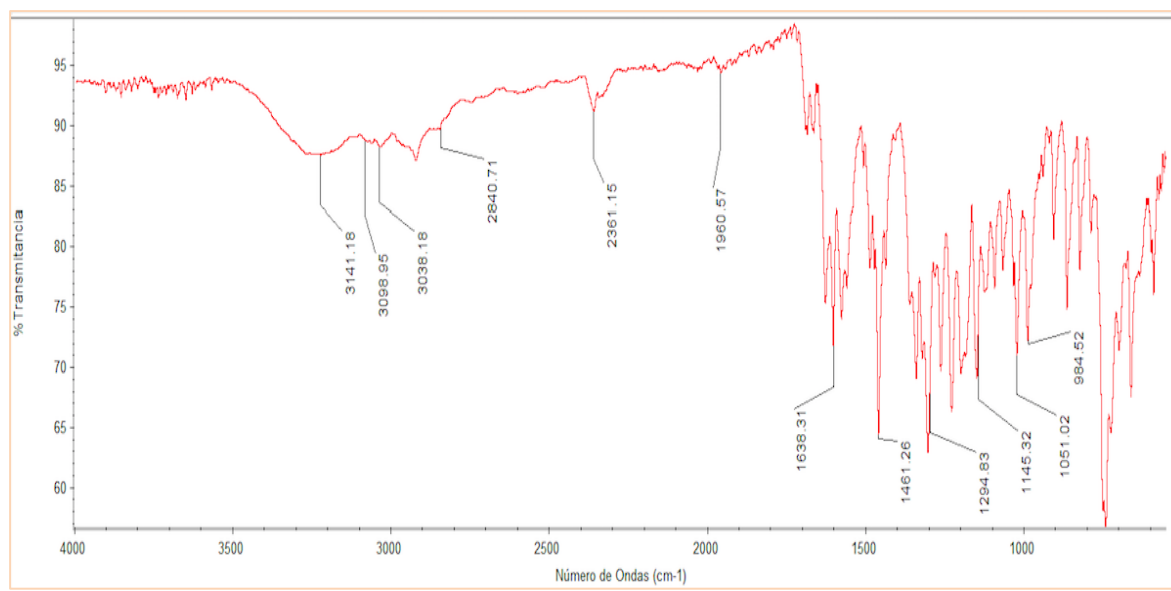
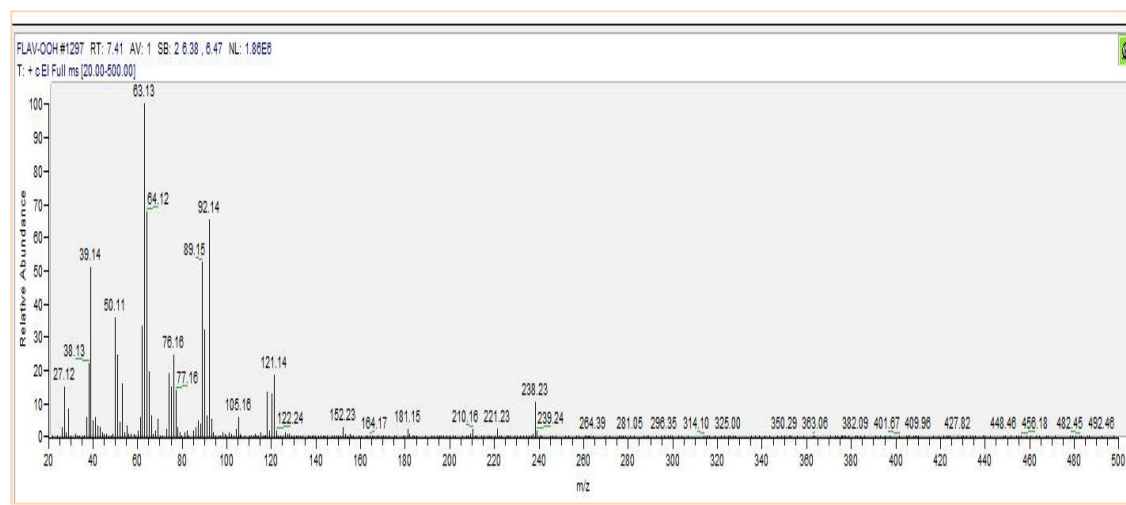
Espectro IR del compuesto 3a



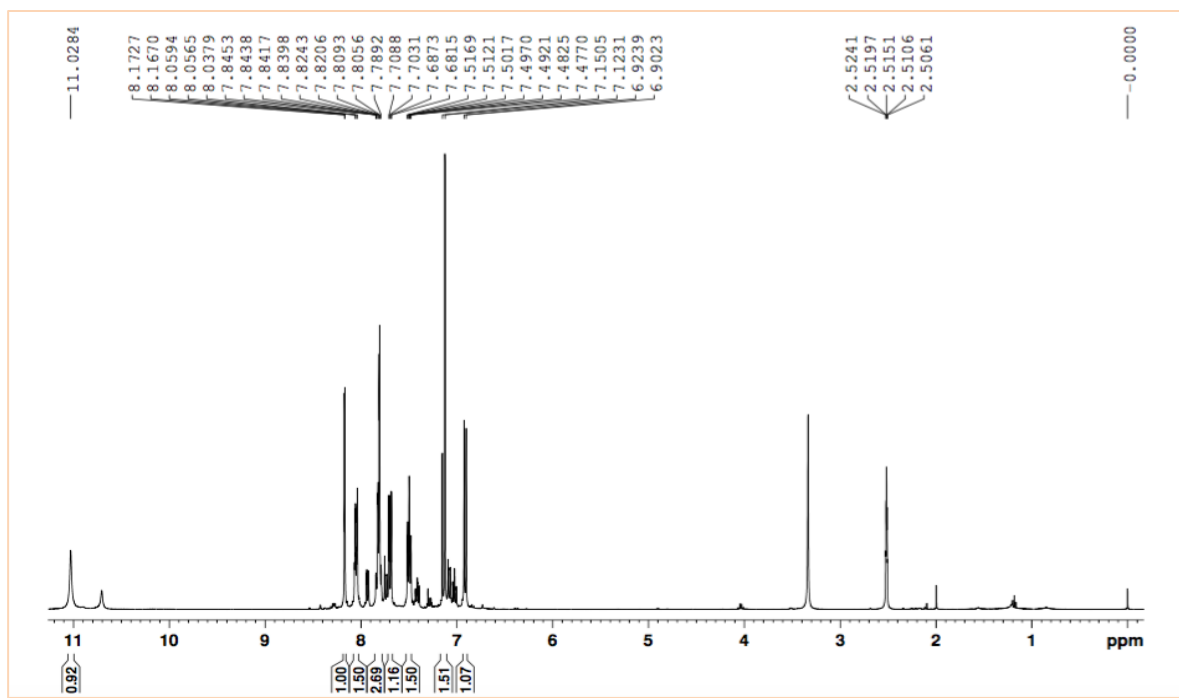
Espectro EM del compuesto 3a



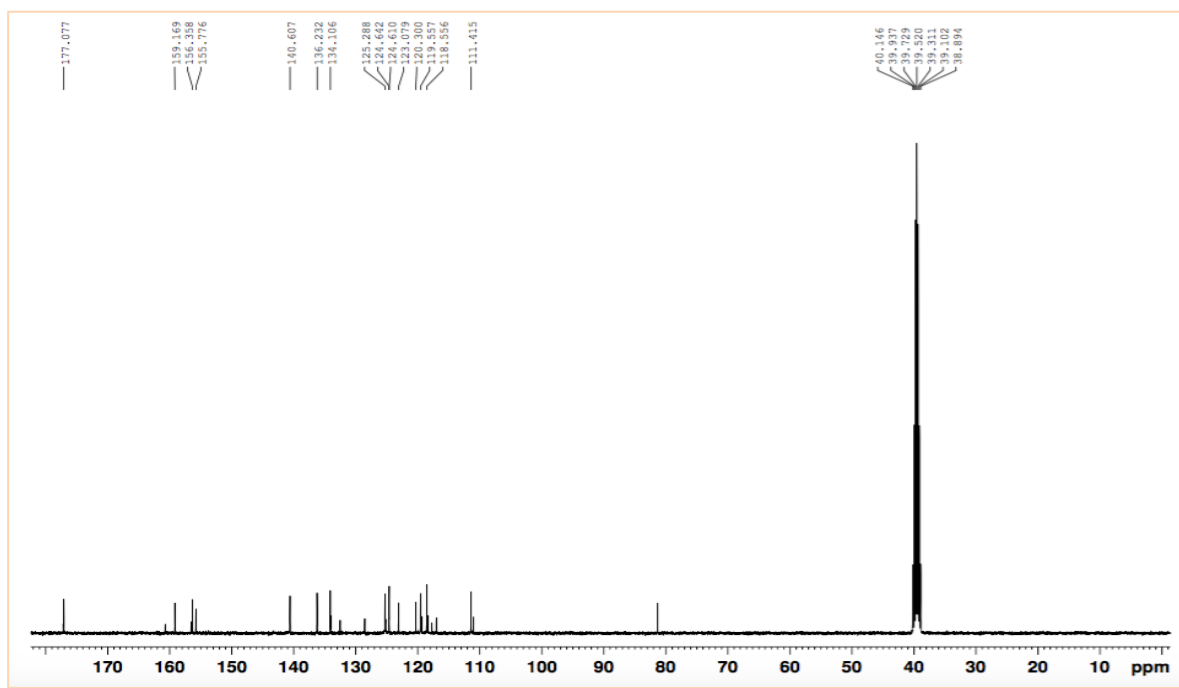
Espectro de ^1H del compuesto 3aEspectro de ^{13}C del compuesto 3a

Espectro IR del compuesto 3bEspectro EM del compuesto 3b

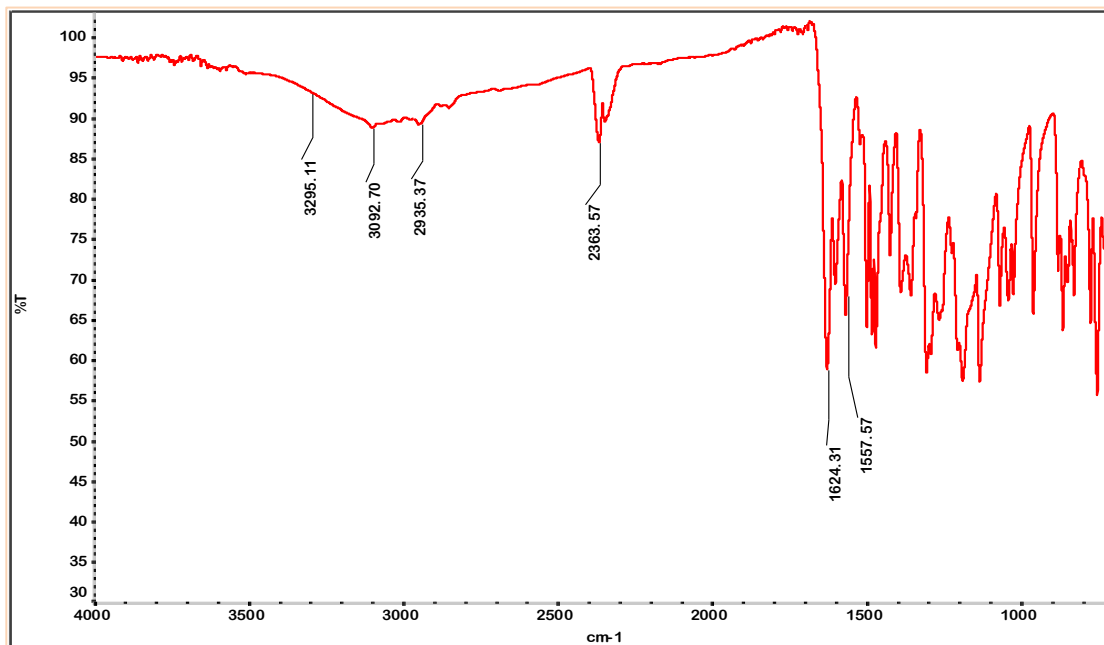
Espectro de ^1H del compuesto 3b



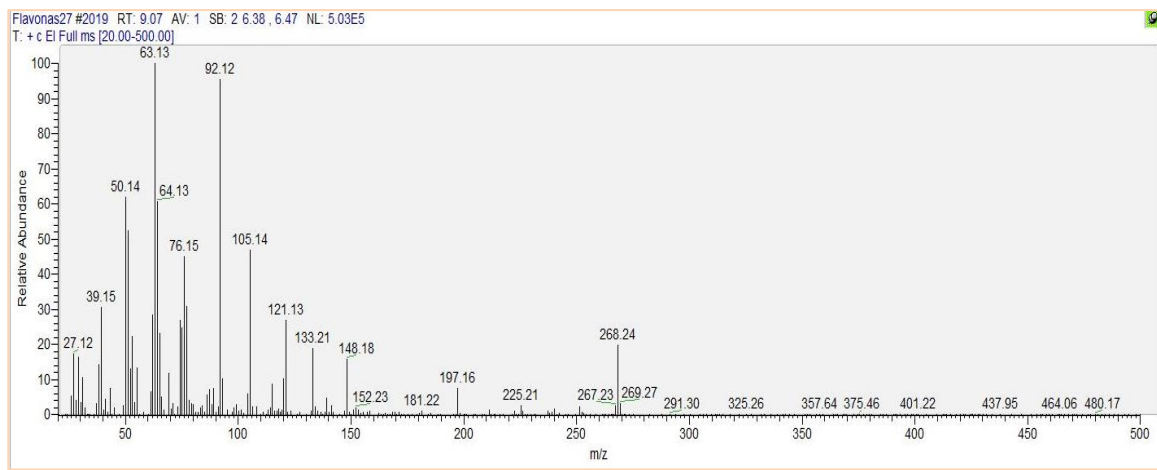
Espectro de ^{13}C del compuesto 3b



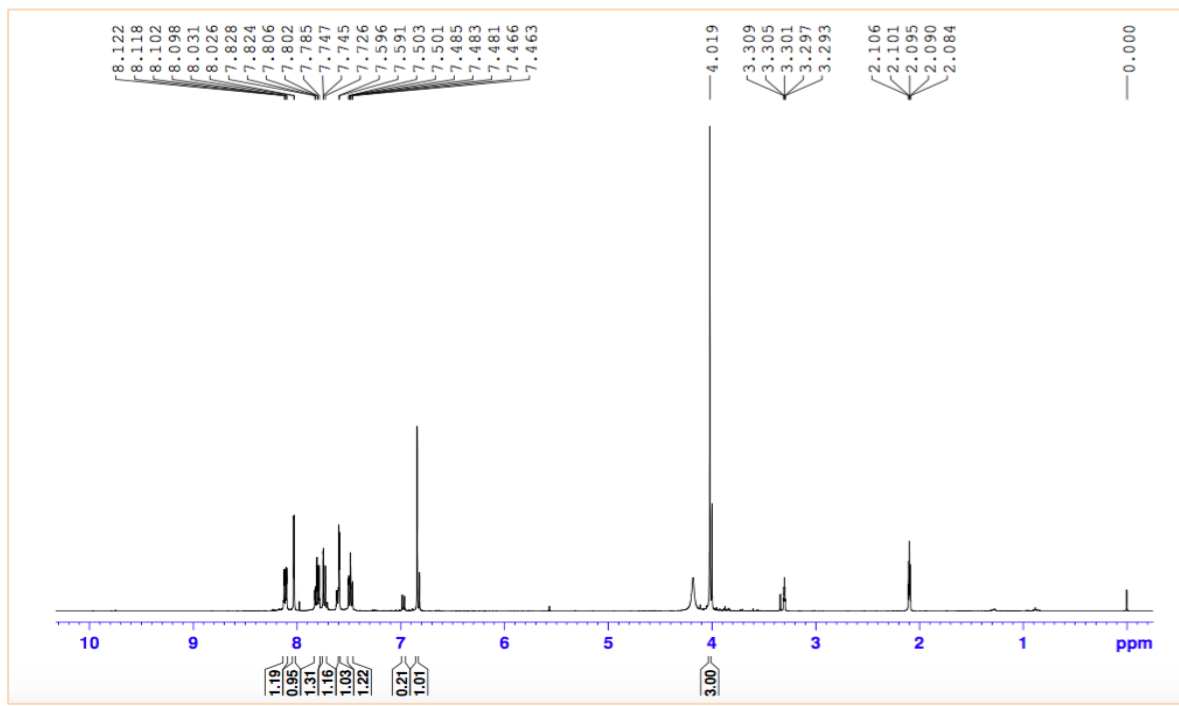
Espectro IR del compuesto 3c



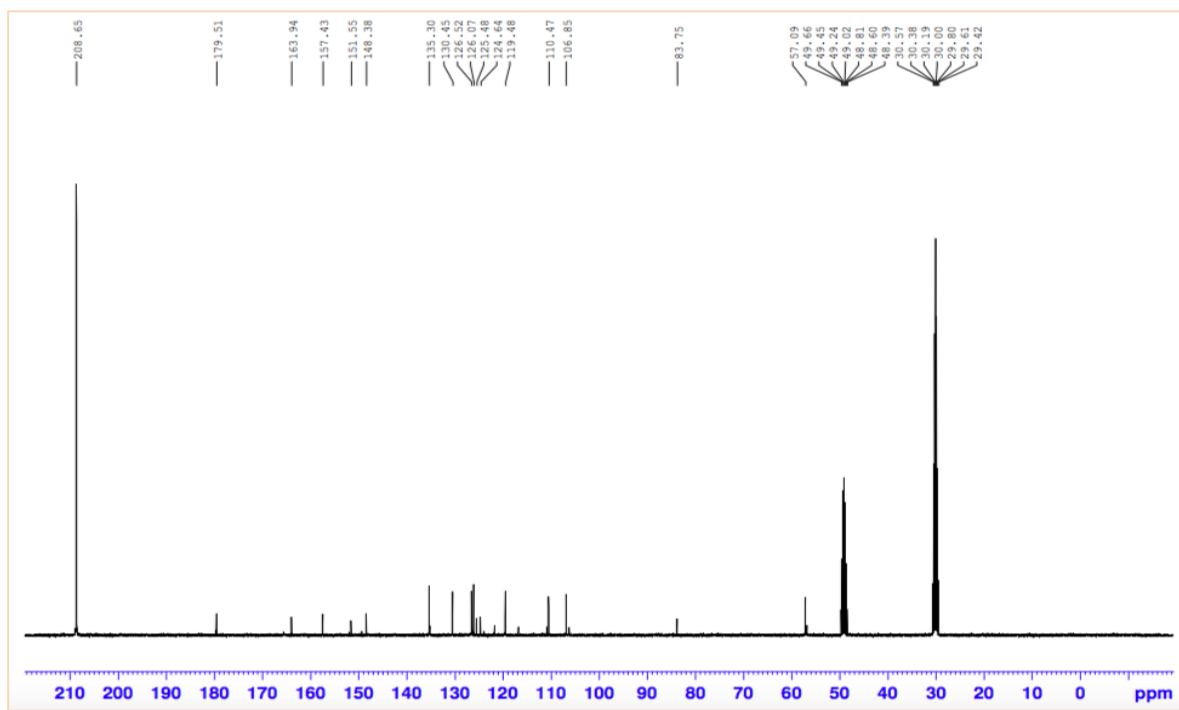
Espectro EM del compuesto 3c

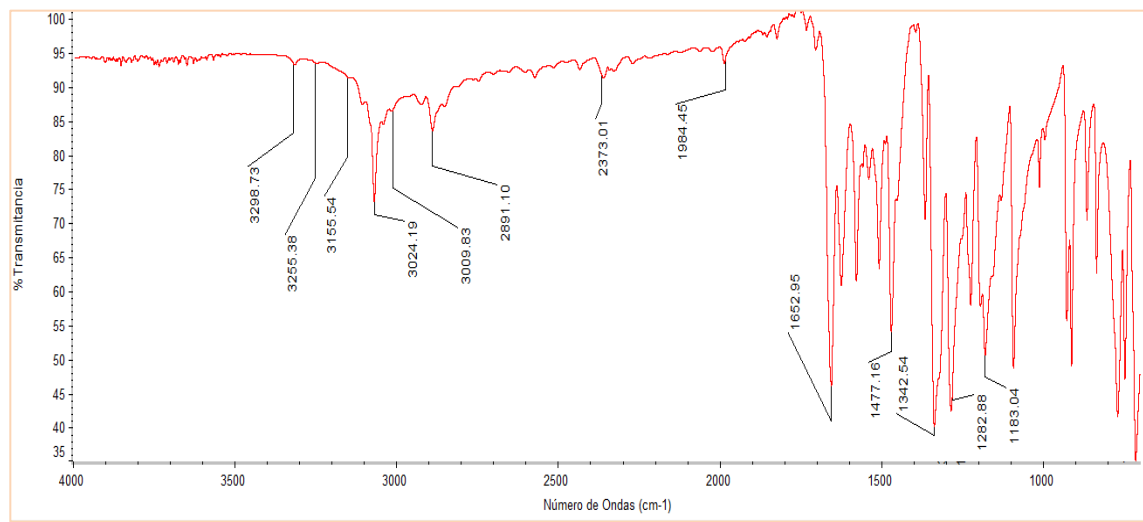
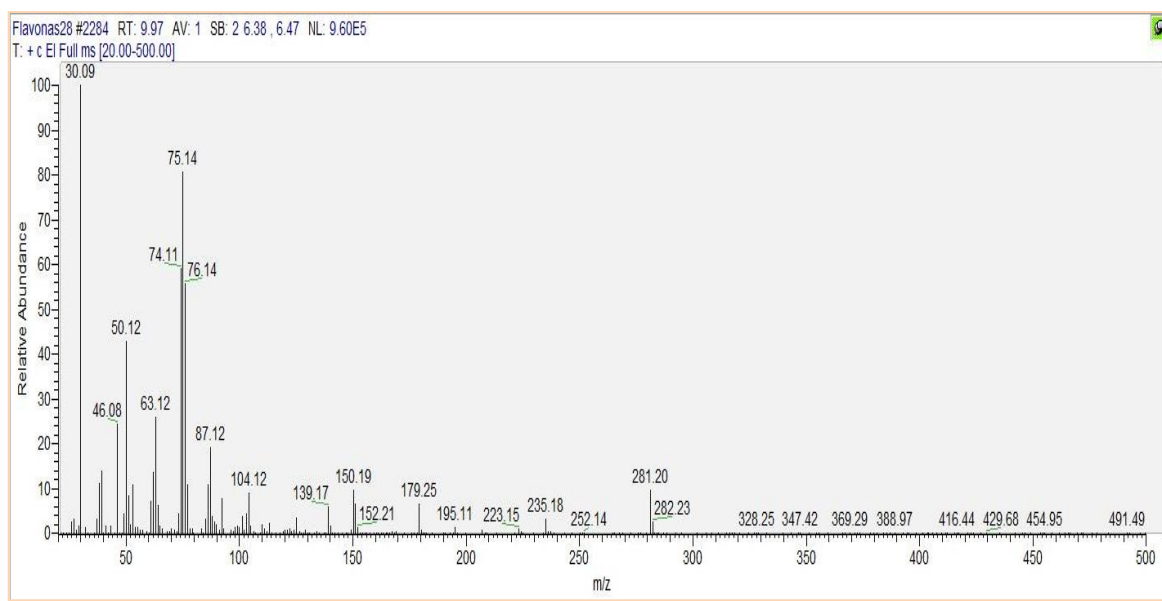


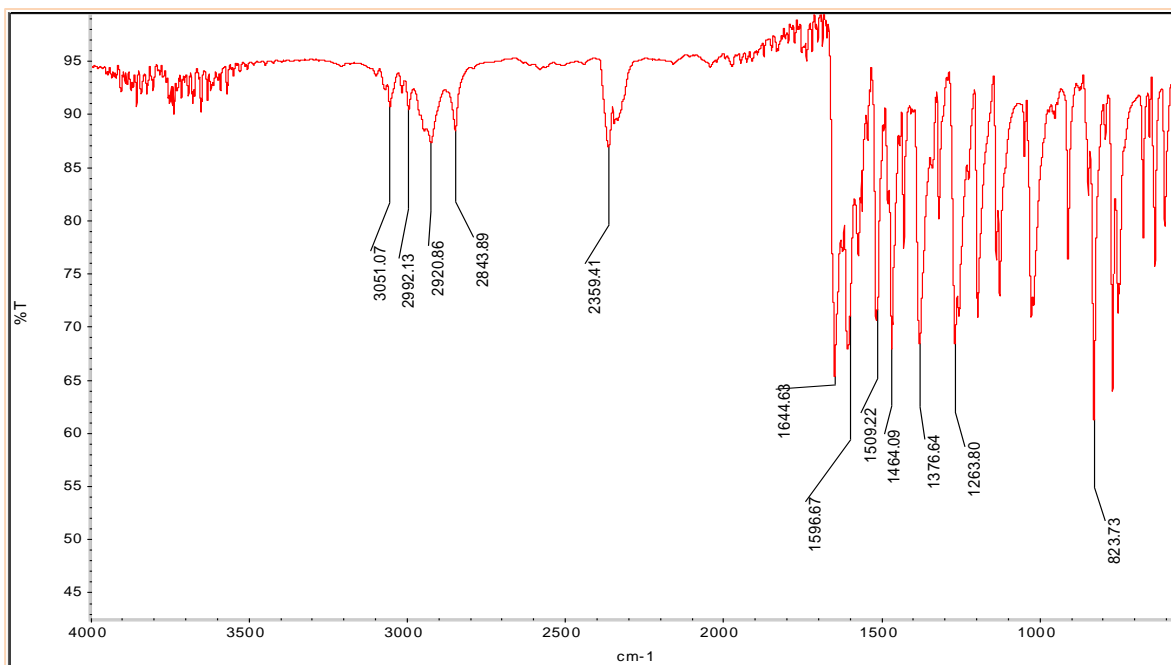
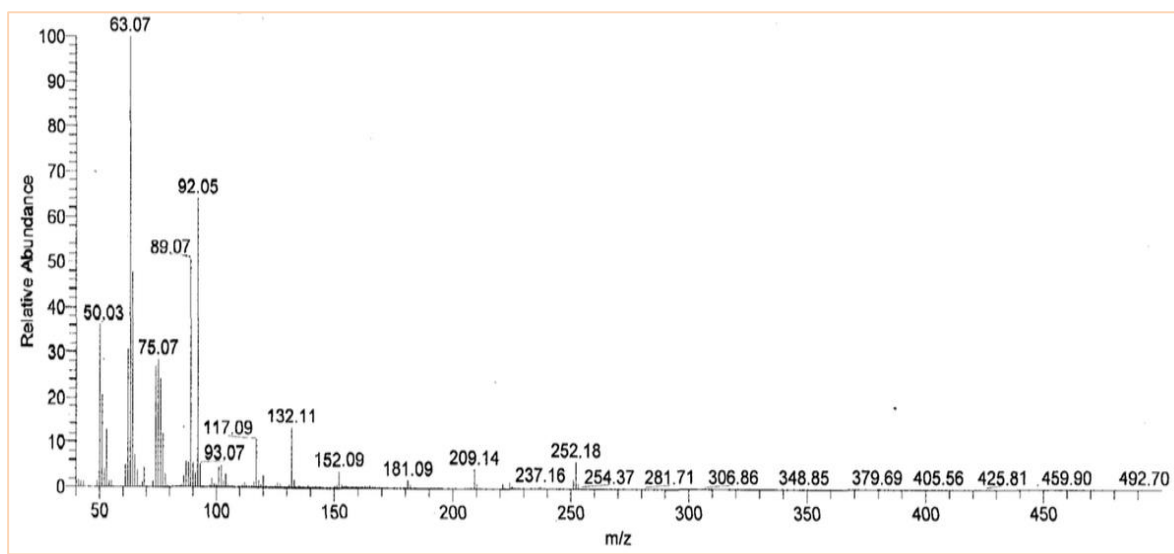
Espectro de ^1H del compuesto 3c

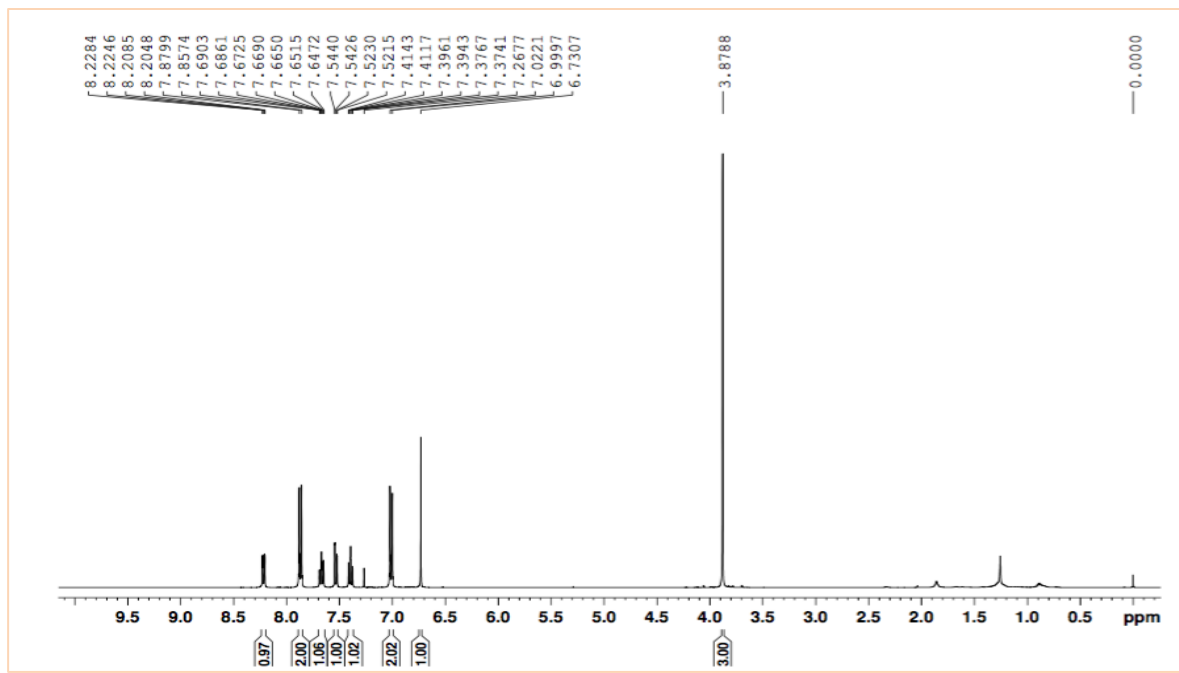
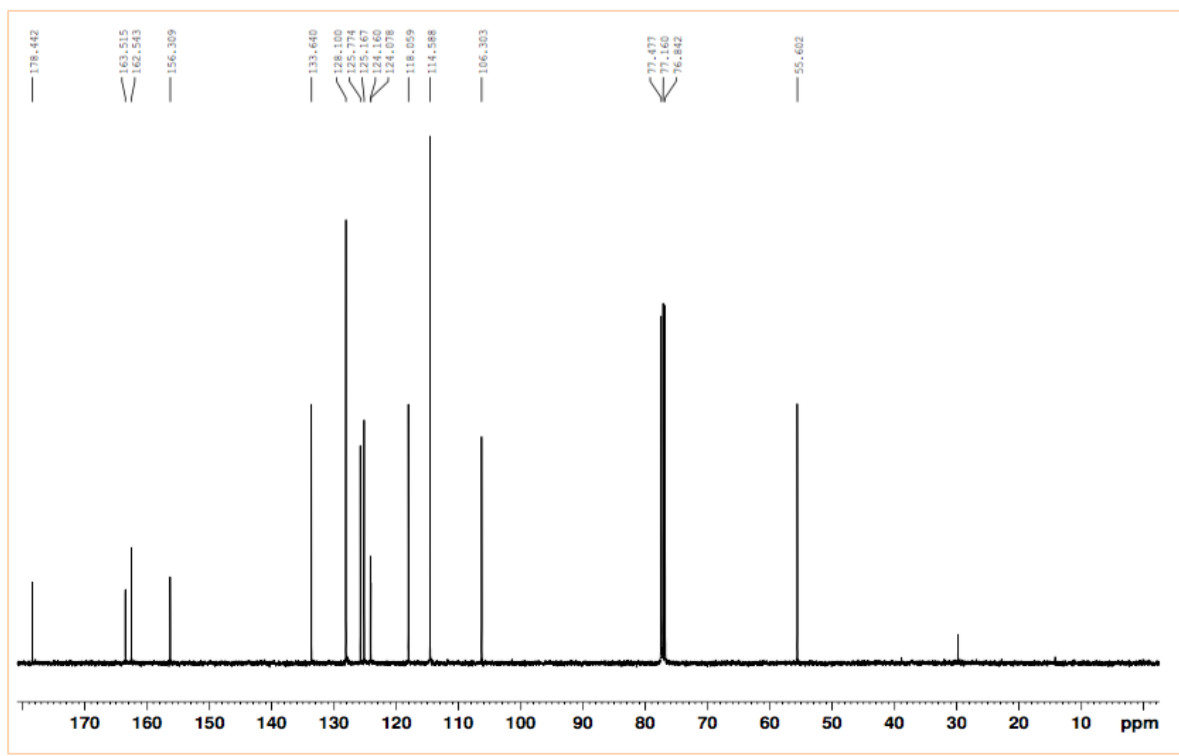


Espectro de ^{13}C del compuesto 3c

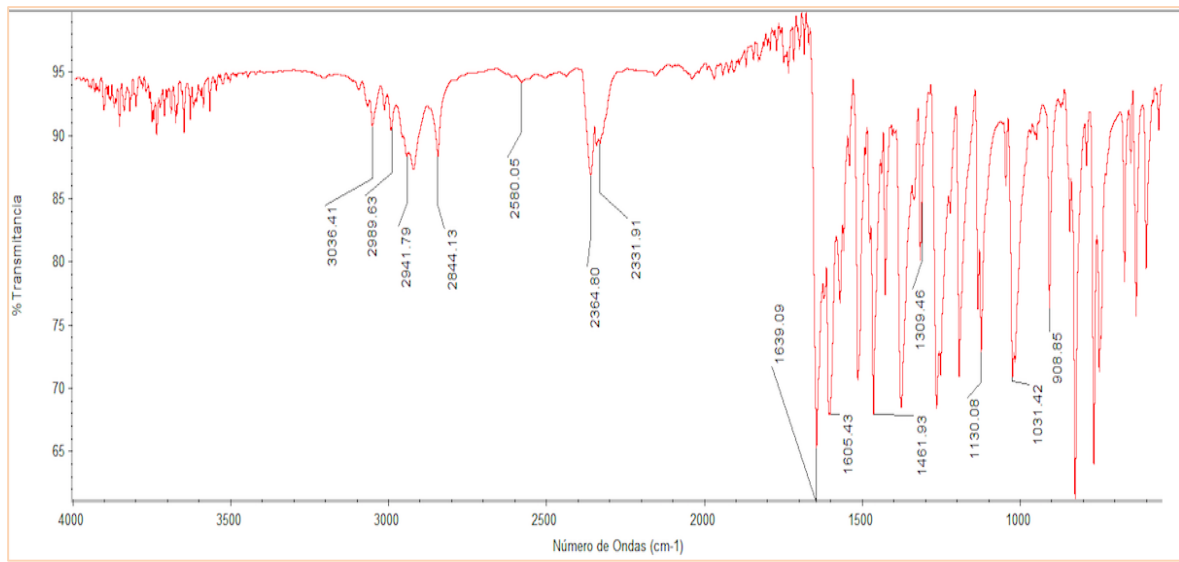


Espectro IR del compuesto 3dEspectro EM del compuesto 3d

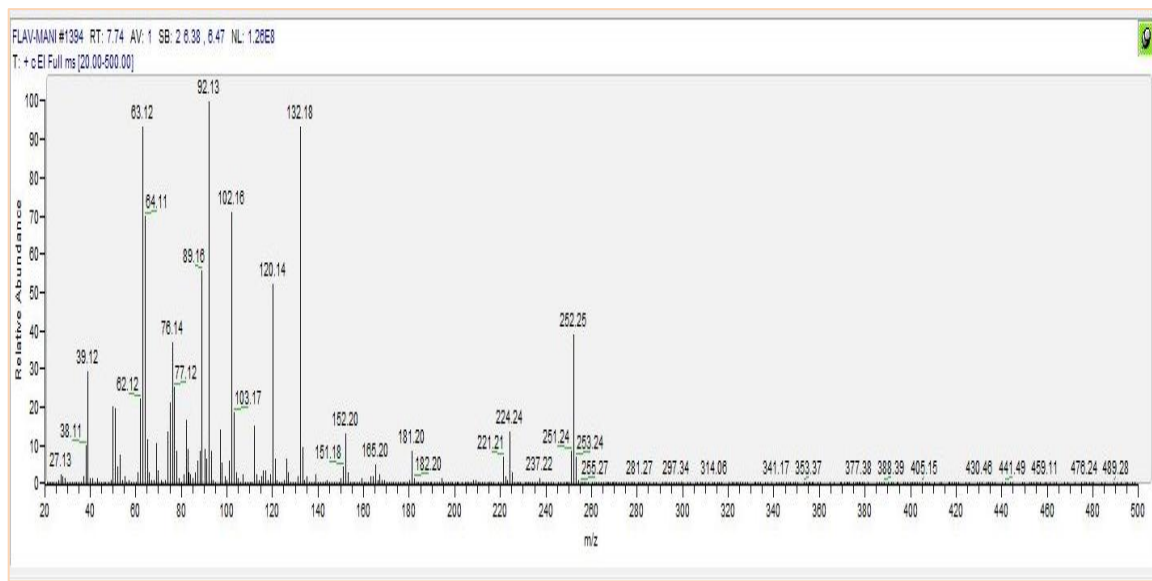
Espectro IR del compuesto 3eEspectro EM del compuesto 3e

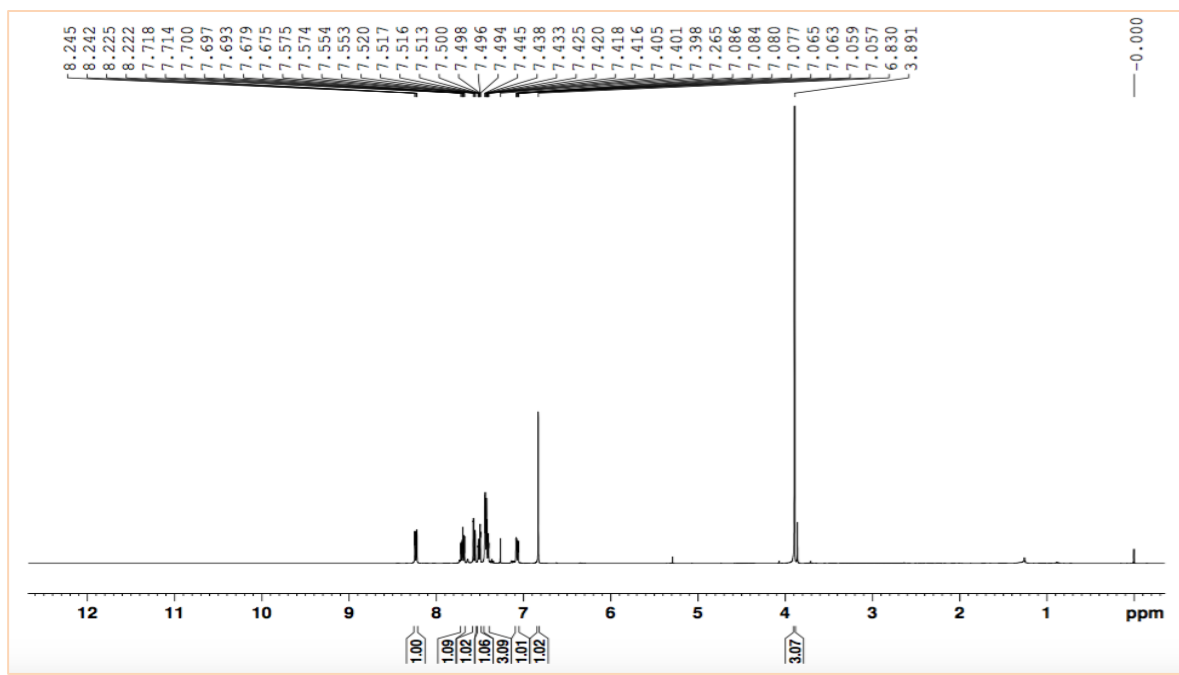
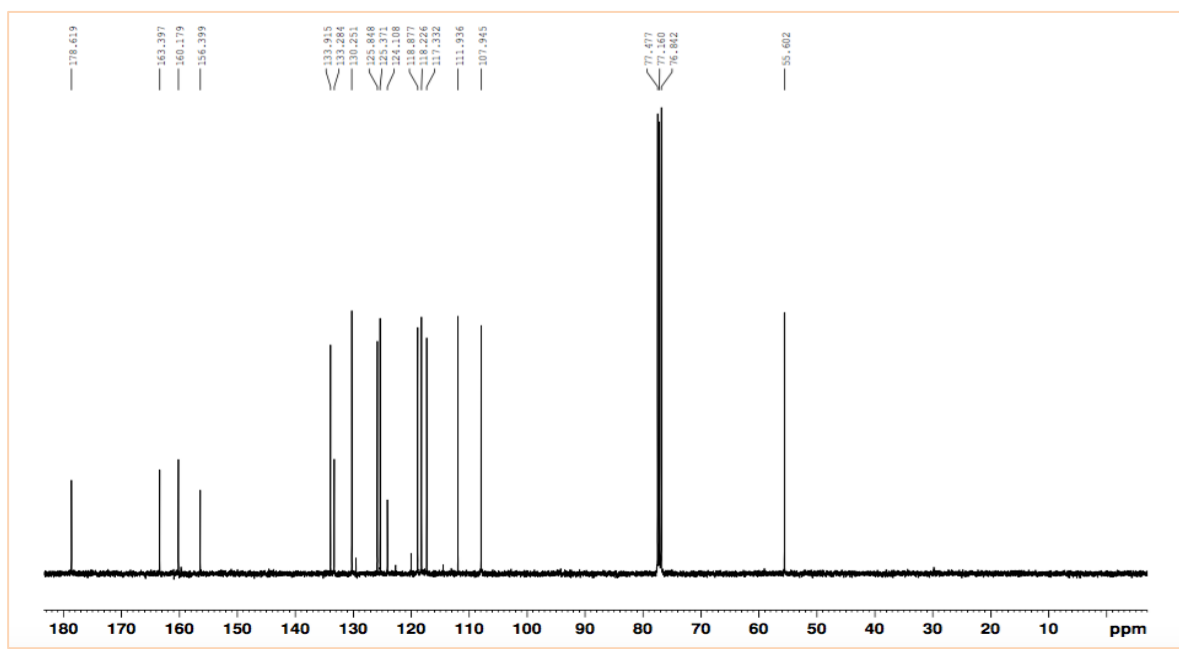
Espectro de ^1H del compuesto 3eEspectro de ^{13}C del compuesto 3c

Espectro IR del compuesto 3f

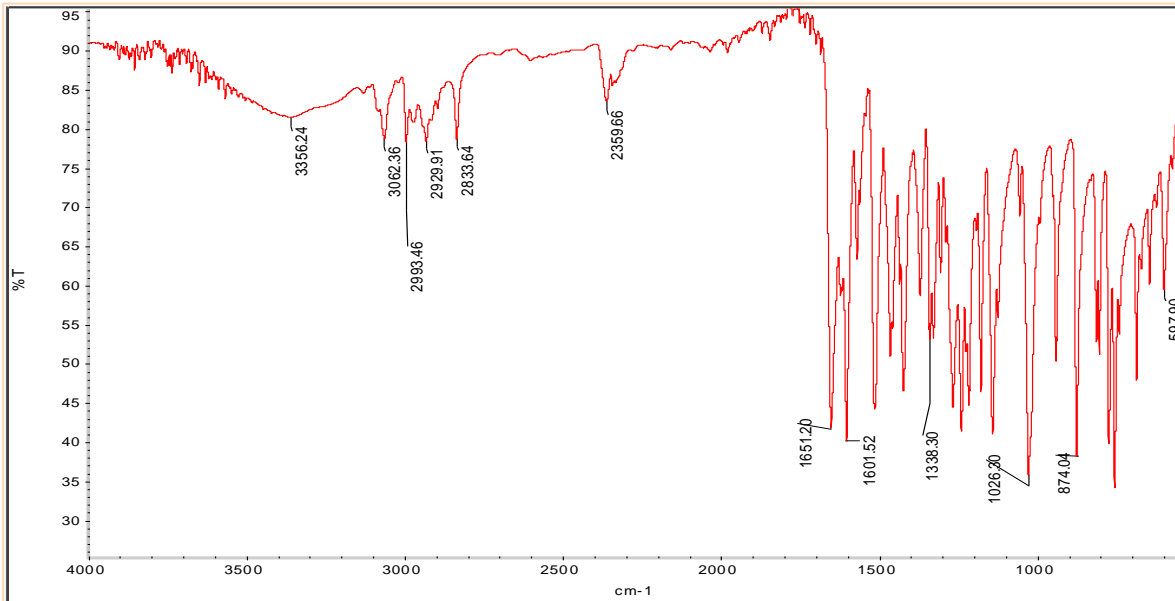


Espectro EM del compuesto 3f

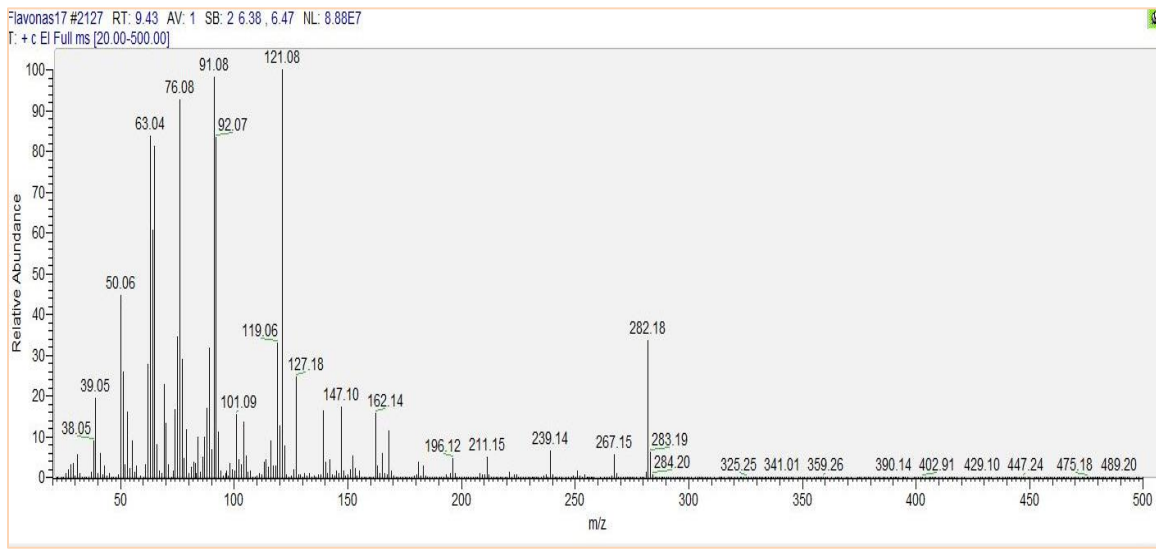


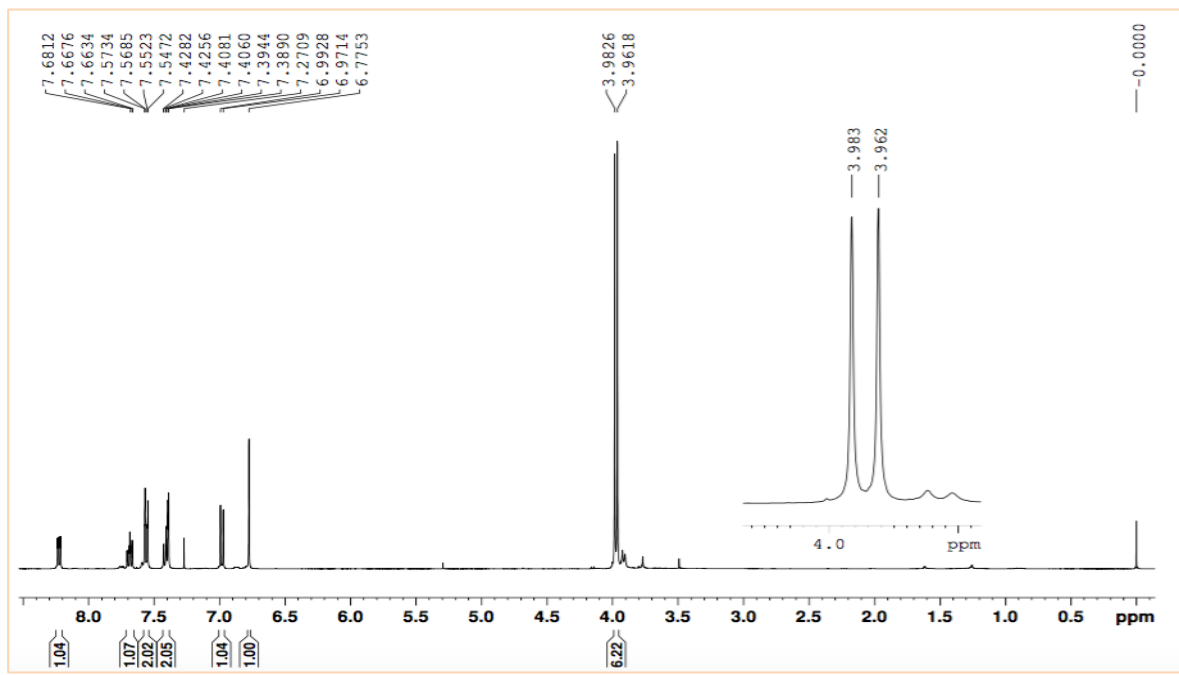
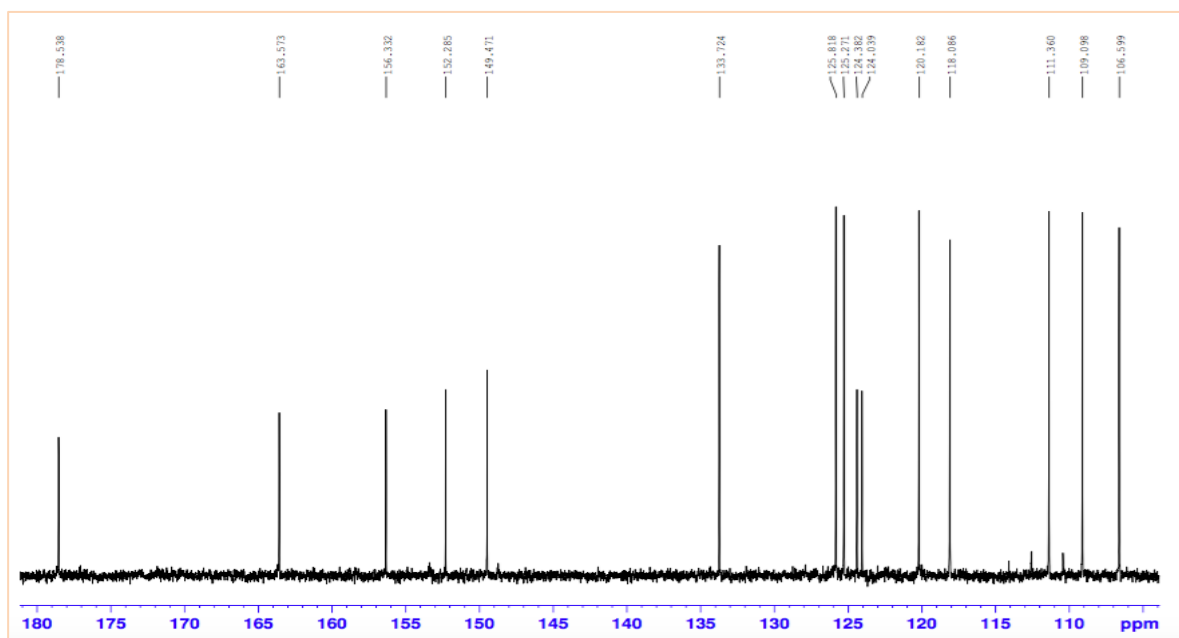
Espectro de ^1H del compuesto 3fEspectro de ^{13}C del compuesto 3f

Espectro IR del compuesto 3g

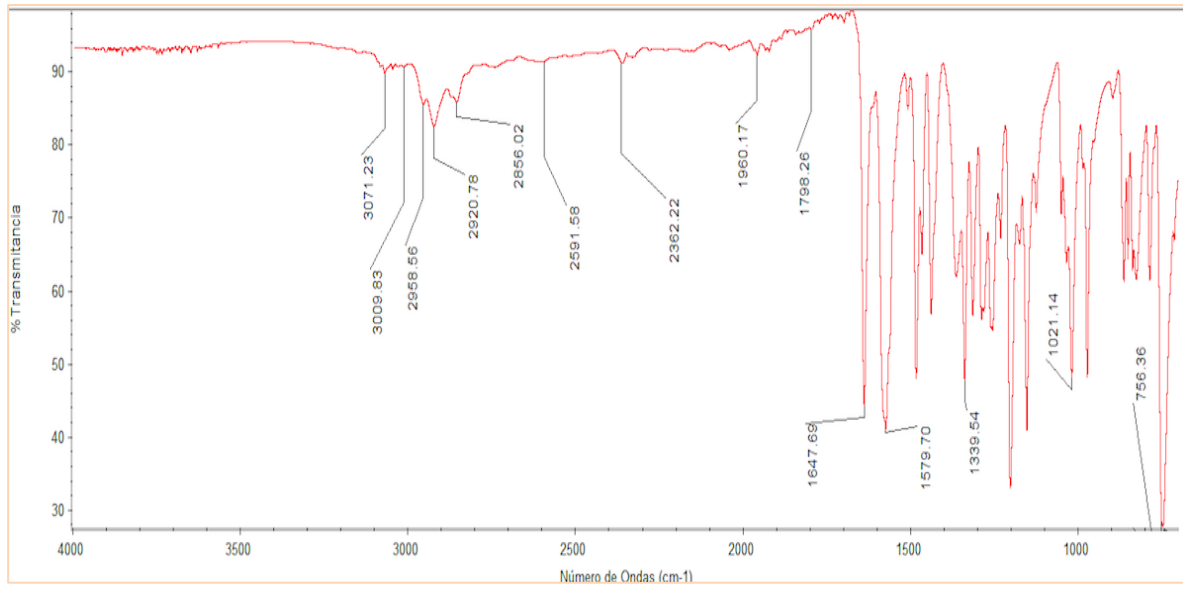


Espectro EM del compuesto 3g

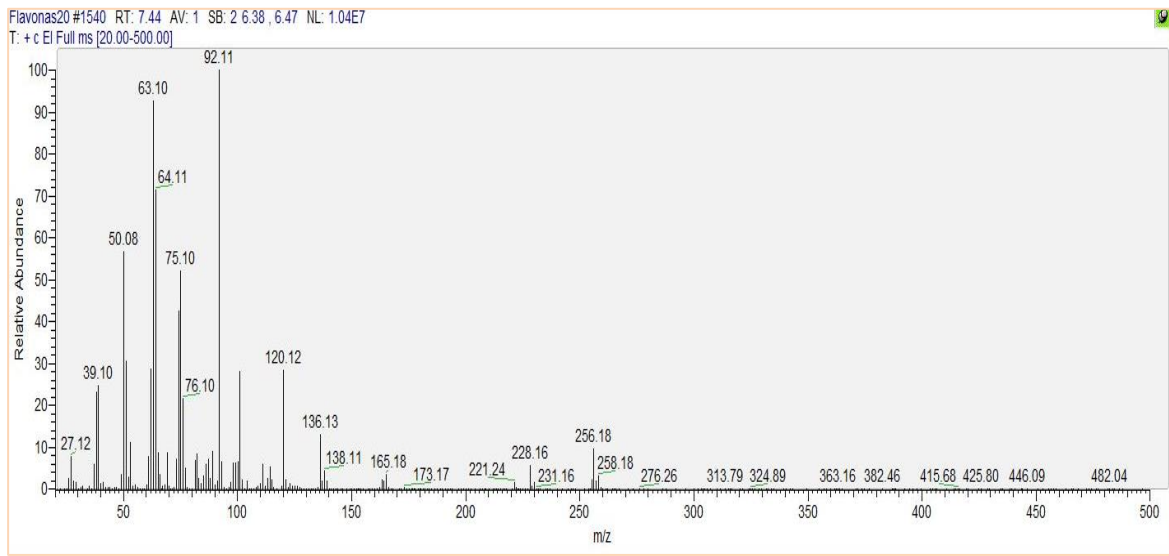


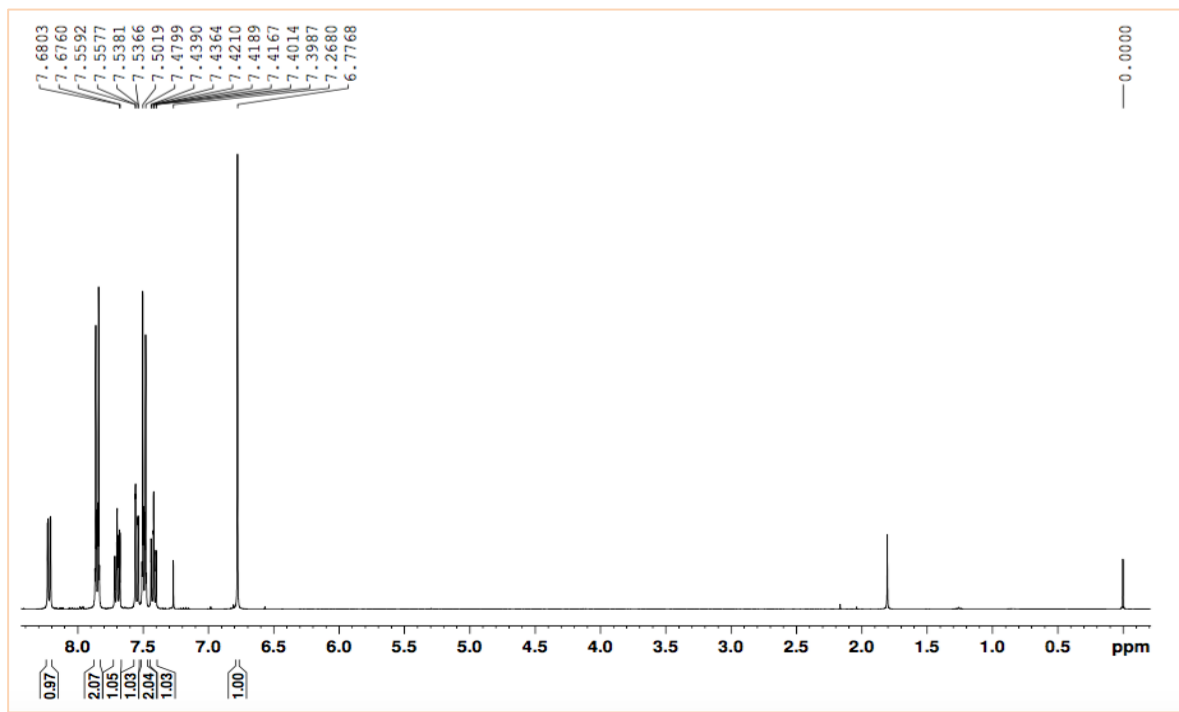
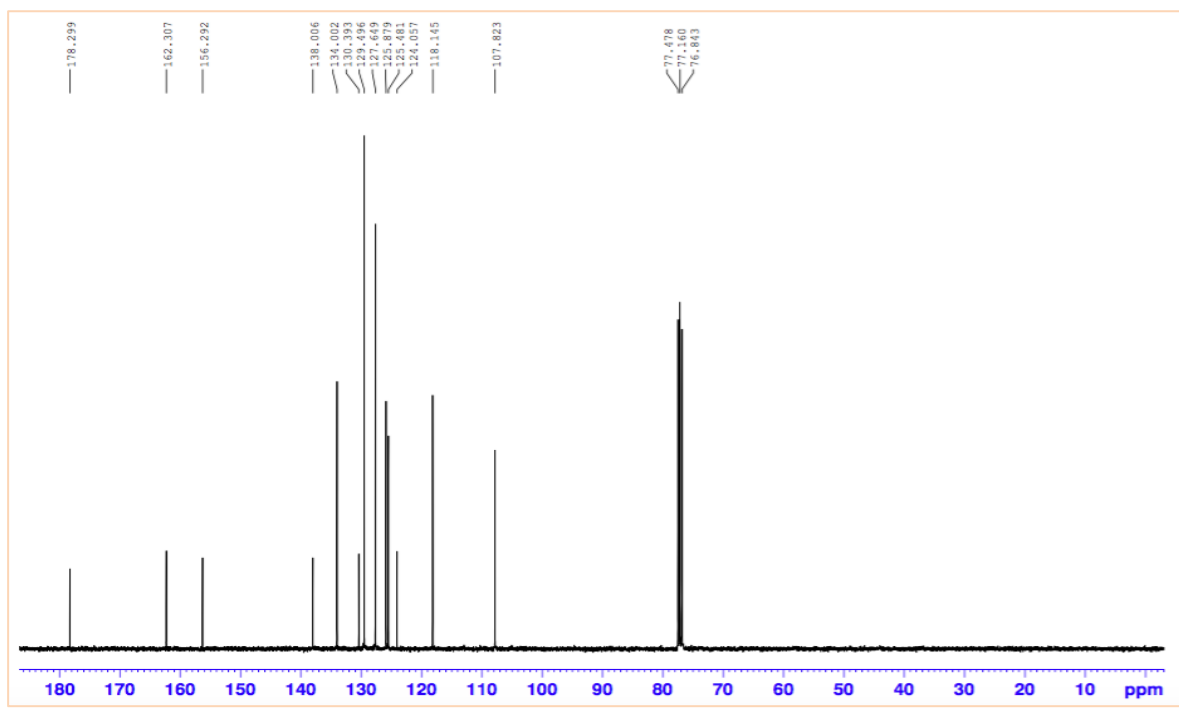
Espectro de ^1H del compuesto 3gEspectro de ^{13}C del compuesto 3g

Espectro IR del compuesto 3h

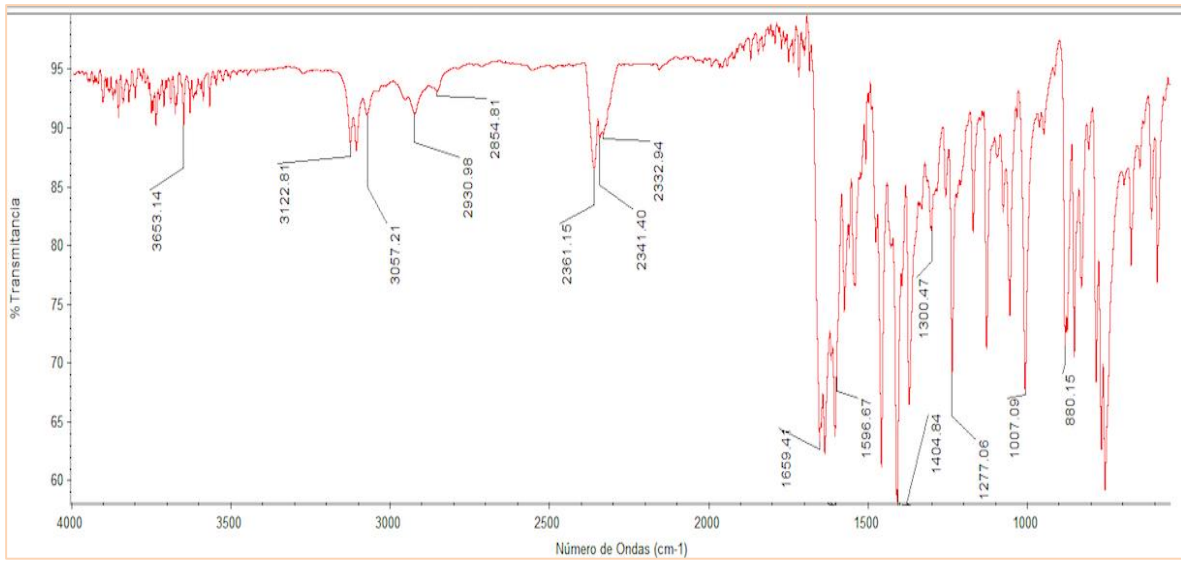


Espectro EM del compuesto 3h

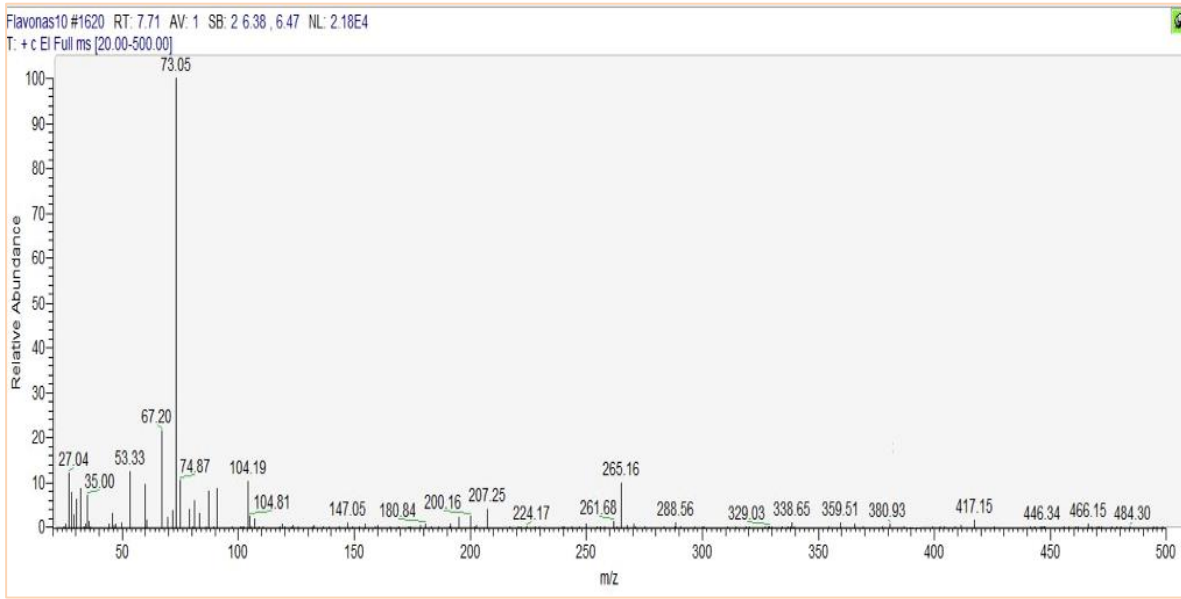


Espectro de ^1H del compuesto 3hEspectro de ^{13}C del compuesto 3h

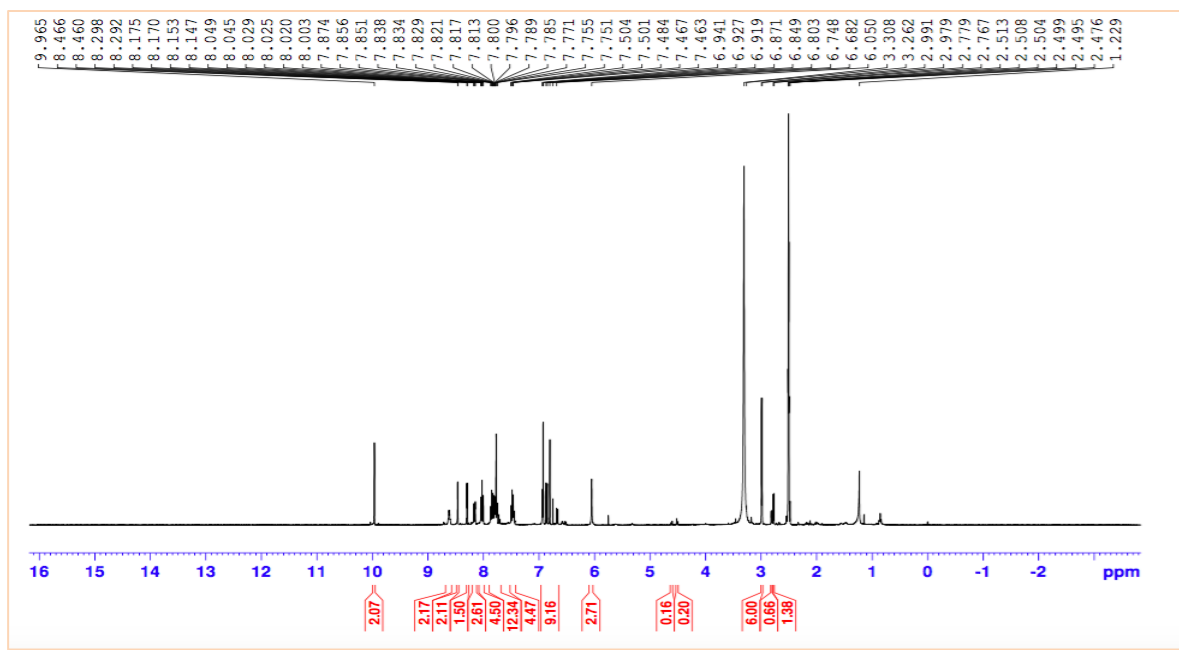
Espectro IR del compuesto 3i



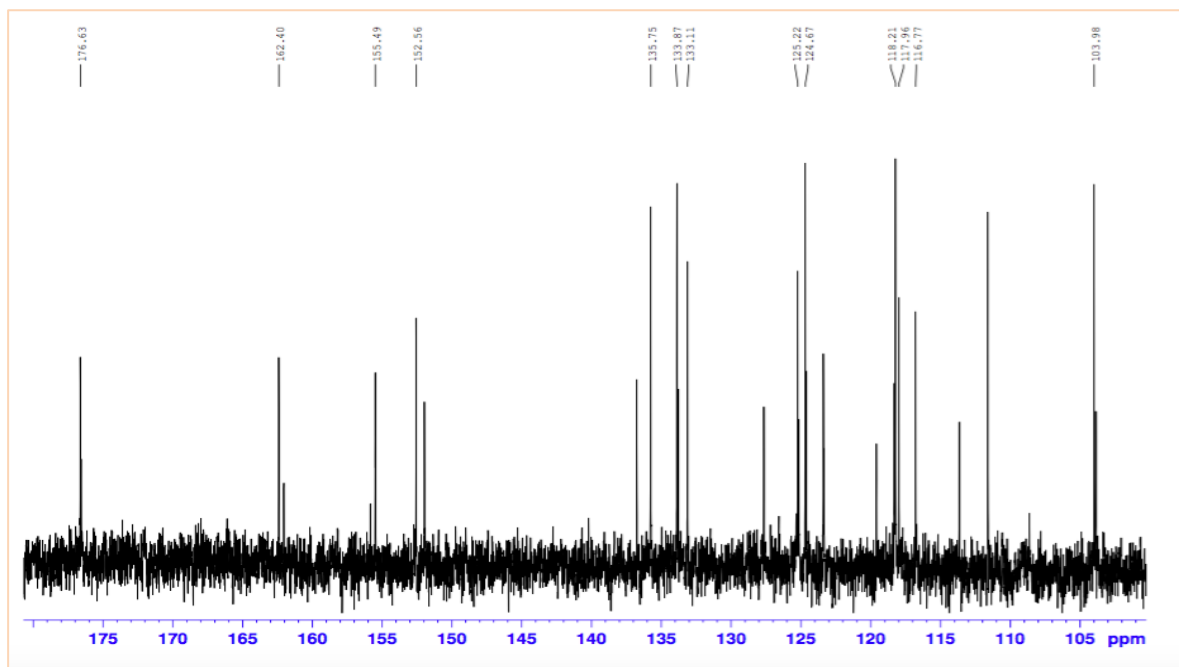
Espectro EM del compuesto 3i



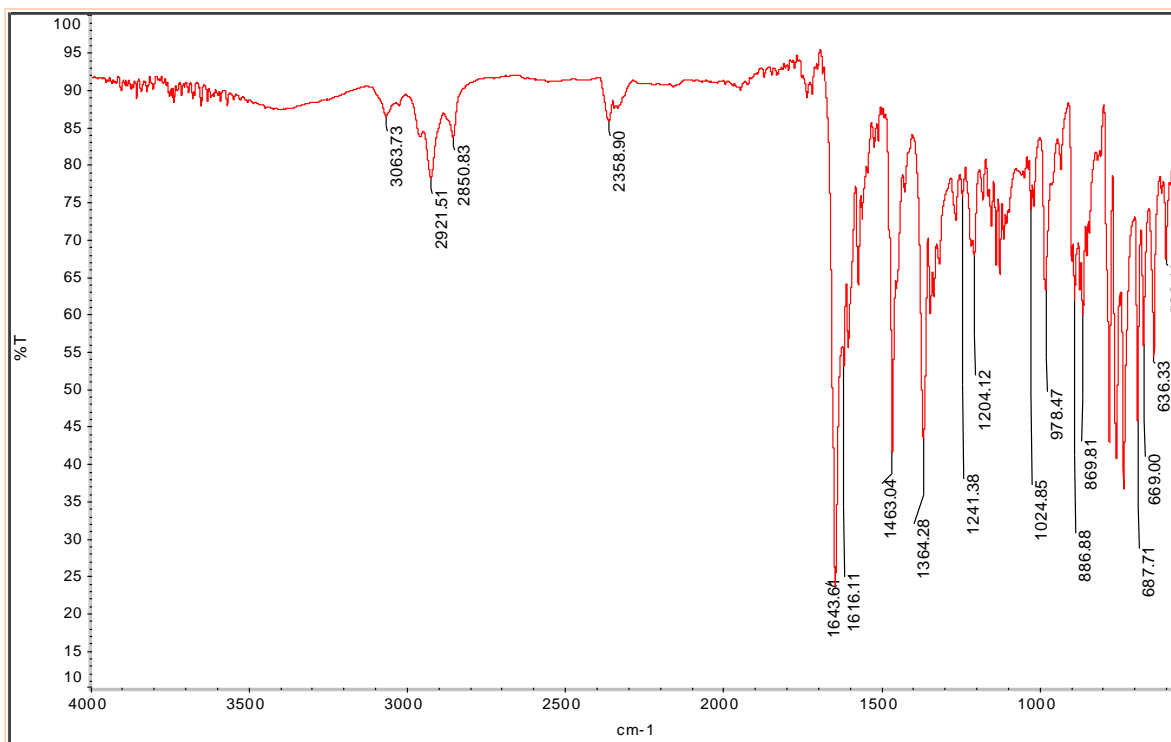
Espectro de ^1H del compuesto 3i



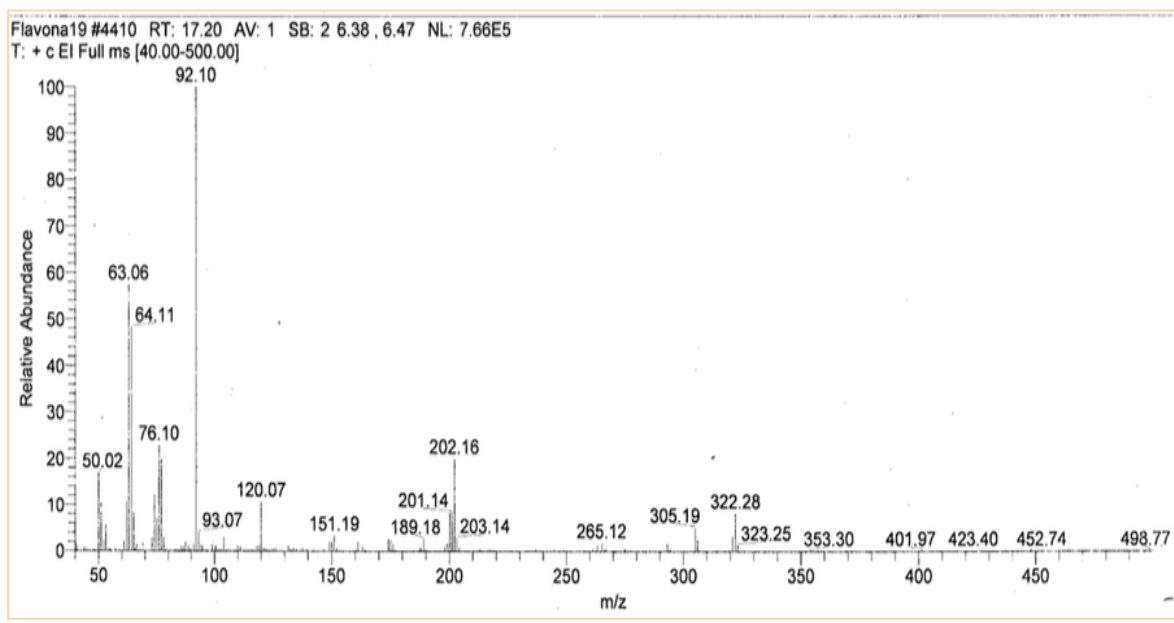
Espectro de ^{13}C del compuesto 3i

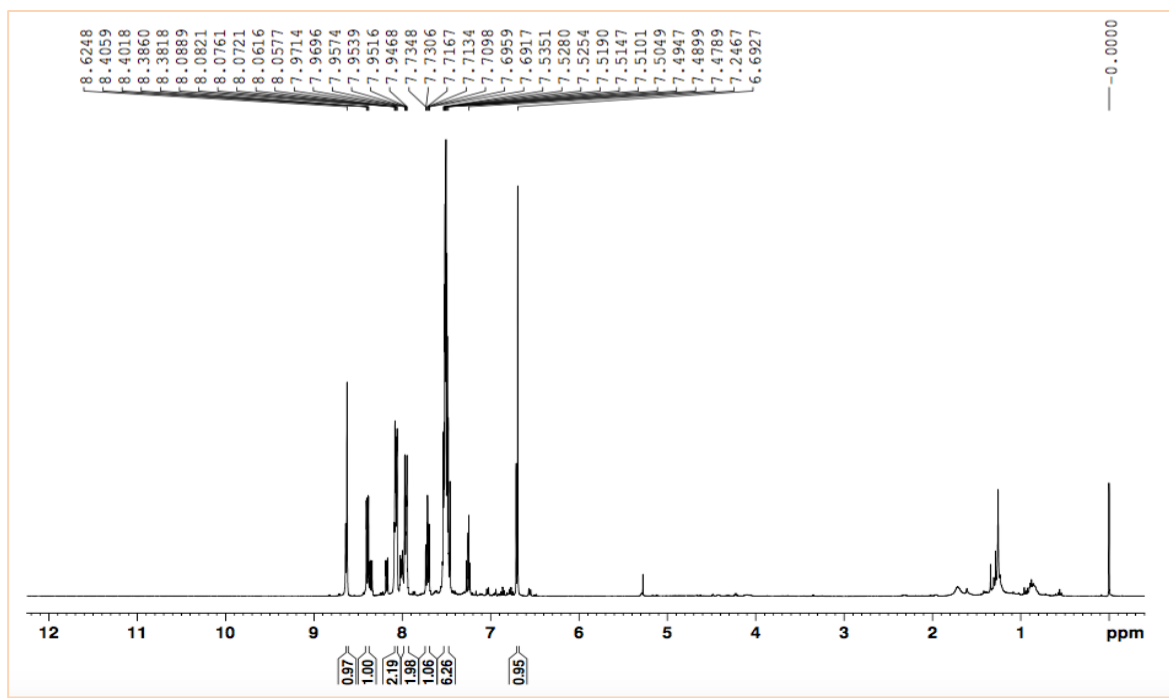
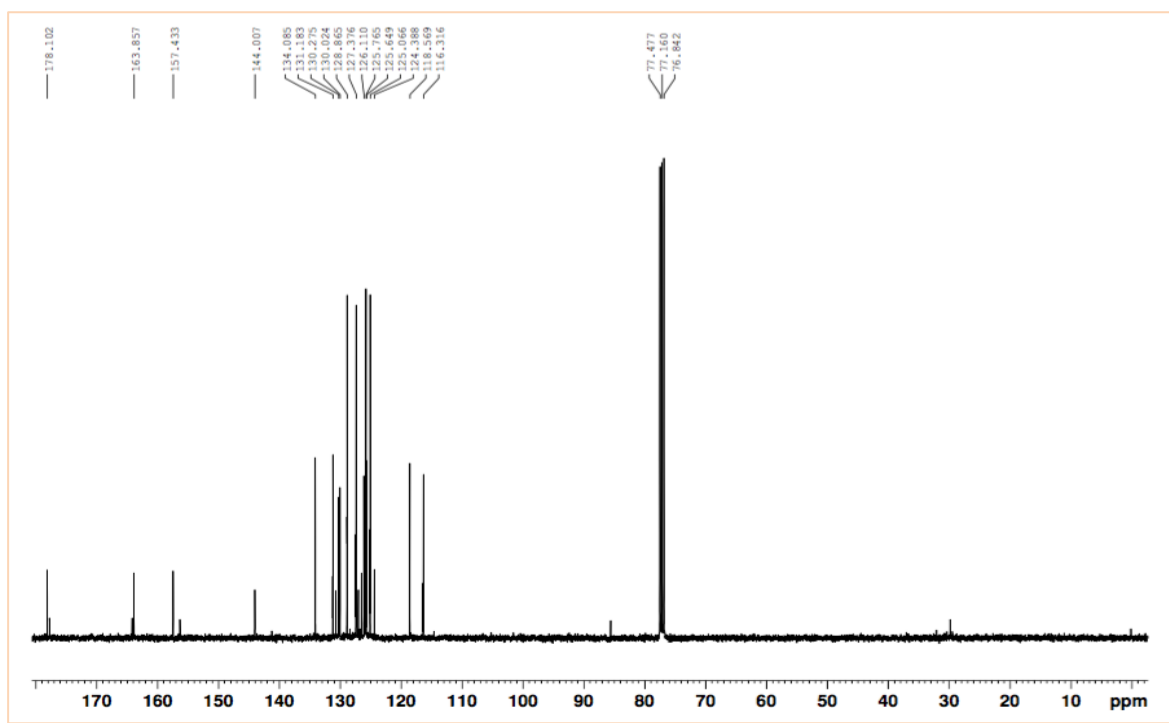


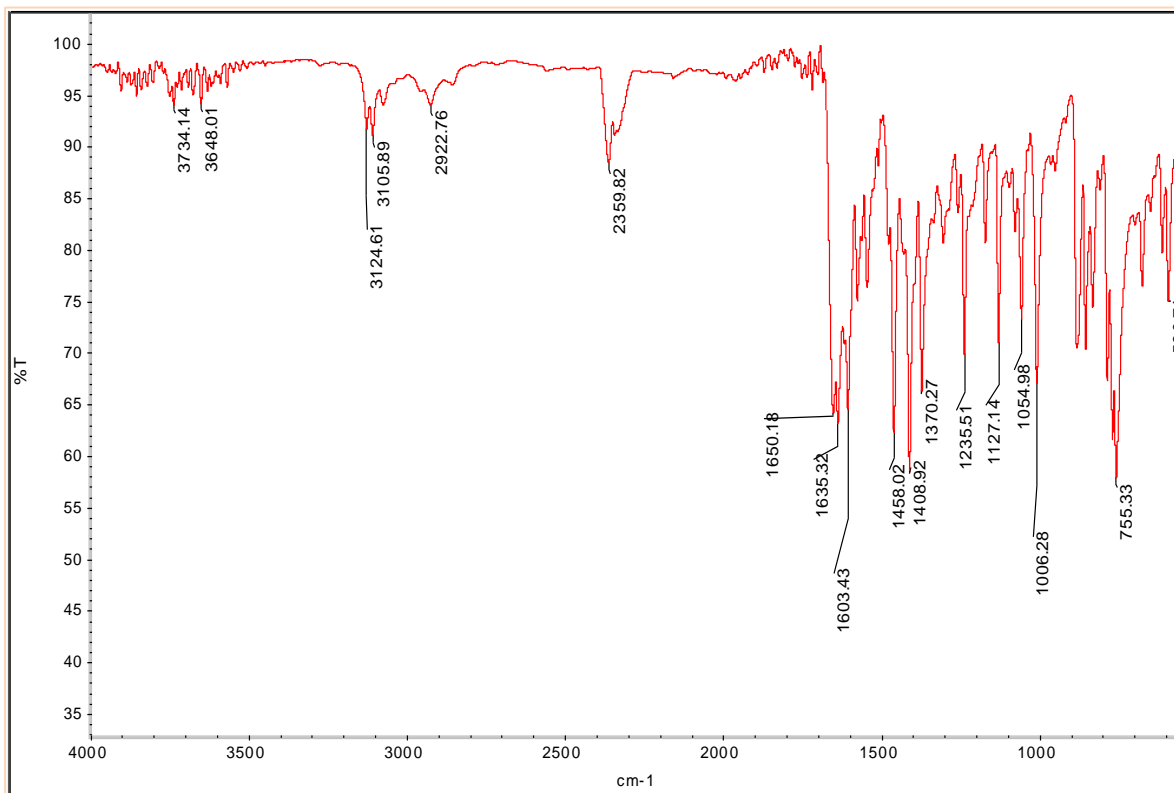
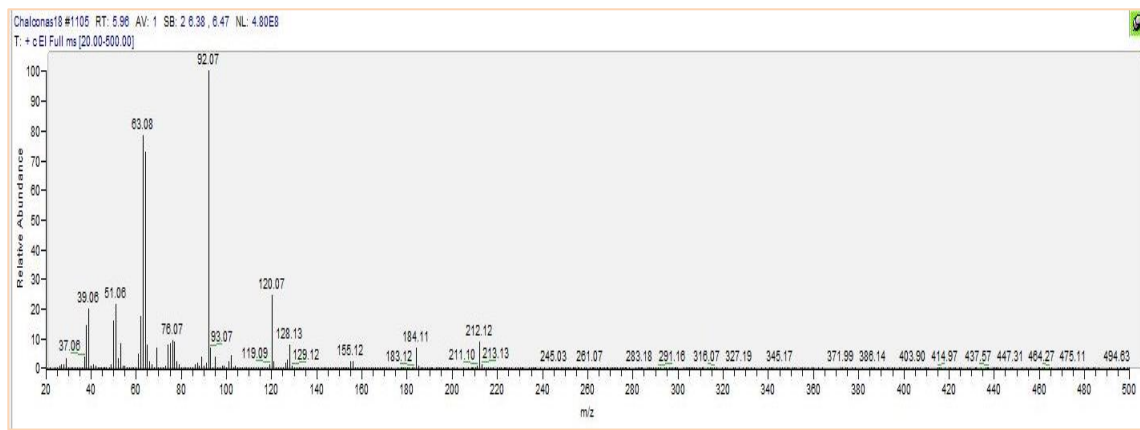
Espectro IR del compuesto 3j

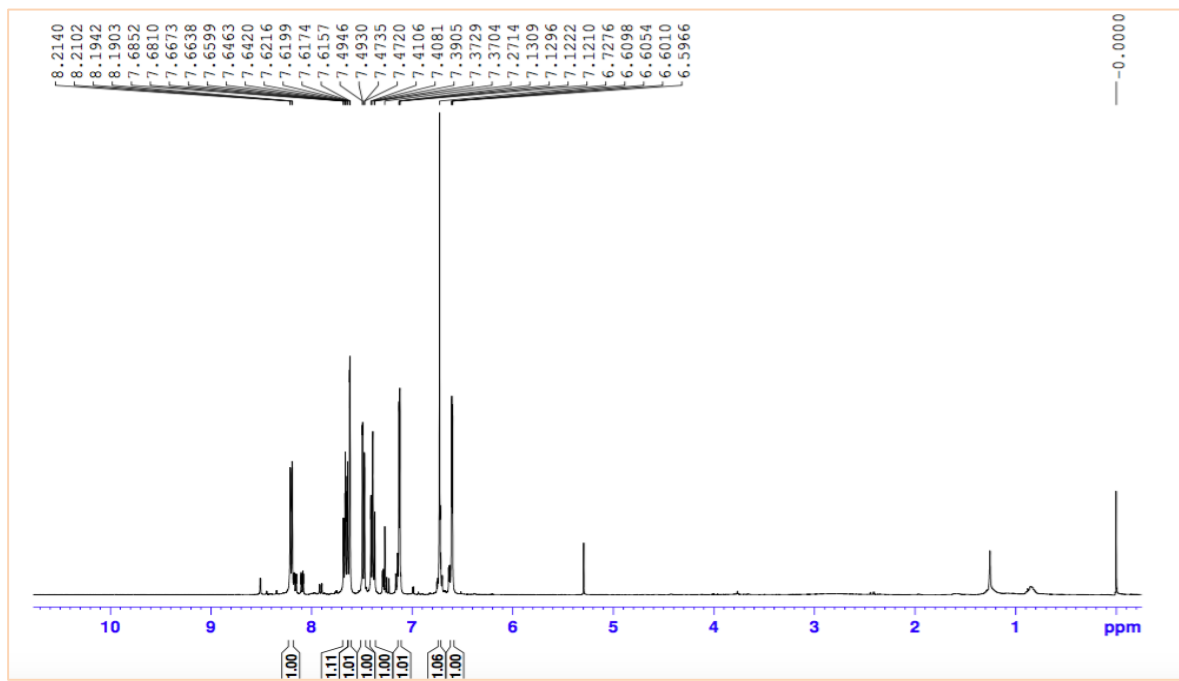


Espectro EM del compuesto 3j



Espectro de ^1H del compuesto 3jEspectro de ^{13}C del compuesto 3j

Espectro IR del compuesto 3kEspectro EM del compuesto 3k

Espectro de ^1H del compuesto 3kEspectro de ^{13}C del compuesto 3k