



UADY

POSGRADO
INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y
BIOQUÍMICAS

Estudio fitoquímico de la raíz de *Maytenus
phyllanthoides* Benth

TESIS

PRESENTADA POR

Wendy Citlali Manzanarez Pech

EN OPCIÓN AL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS

MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO

2020



UADY

POSGRADO
INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y
BIOQUÍMICAS

**Estudio fitoquímico de la raíz de *Maytenus phyllanthoides*
Benth**

TESIS

PRESENTADA POR

Wendy Citlali Manzanarez Pech

EN OPCIÓN AL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS**

MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO

2020



UADY

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE YUCATÁN

COORDINACIÓN GENERAL
DEL SISTEMA DE POSGRADO
INVESTIGACIÓN Y VINCULACIÓN

MAESTRÍA EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS

Mérida, Yucatán, 17 de septiembre de 2020
Oficio Núm: PICQB/191/2020

Asunto: Autorización de digitalización

La tesis “Estudio Fitoquímico de la raíz de *Maytenus phyllanthoides* Benth” presentada por Wendy Citlali Manzanarez Pech, en cumplimiento parcial de los requisitos para optar por el grado de Maestra en Ciencias Químicas y Bioquímicas, ha sido aprobada en cuanto a su contenido científico y en cuanto a lo establecido en el Manual de Procedimientos del Posgrado Institucional en Ciencias Químicas y Bioquímicas, por lo que se le autoriza la digitalización de los ejemplares correspondientes.

Dr. Gonzalo J. Mena Rejón

Directores de tesis

Dr. Gumersindo Mirón López

Sinodales

Dra. Zhelmy Martín Quintal

Dr. Rolando David Cáceres Castillo

Dra. Marcela Gamboa Angulo

M. en C. Manlio Graniel Sabido

Firmas

ATENTAMENTE
“LUZ, CIENCIA Y VERDAD”

**DRA. MAIRA RUBI SEGURA CAMPOS COORDINADORA DEL POSGRADO
INSTITUCIONAL EN CIENCIAS QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS**

c.c. Archivo
MRSC

AGRADECIMIENTOS

Mi mayor agradecimiento a los **Dres. Gumersindo Mirón López y Gonzalo J. Mena Rejón** directores de este trabajo, por la confianza para el desarrollo de este proyecto, por sus consejos, conocimientos y por todo el apoyo brindado para la realización de esta tesis.

Al comité revisor y Honorable Sínodo: **Dra. Zhelmy del Rocío Martín Quintal, Dr. Rolando David Cáceres Castillo y Dra. María Marcela Gamboa Zamudio**, por el tiempo dedicado a la revisión, corrección y recomendaciones realizadas para la mejora de este trabajo.

Al **M. en C. Manlio Graniel Sabido**, por su apoyo, consejos e interés durante la realización de este trabajo.

A la **QBB. Reyna G. Baas Valdez y QFB. Alberto R. Chan Mezeta**, por su compañía, apoyo, consejos y amistad durante la maestría.

A **QFB. Adrián A. López Cen, QFB. Carlos A. Pech Cauich, QFB. Jesús A. Aguilera González QFB. Oscar I. Correa Polanco** y compañeros del laboratorio de Química Farmacéutica por compartir momentos de amistad, conocimientos y consejos para la mejora de este trabajo, mismos que sirvieron para mi desarrollo profesional académico.

A **M. en C. Dianela S. Lara Nah, M. en C. Jasmín Salazar Mendoza, M. en C. Vicente López Sáenz, M. en C. Marco A. Palacios Cornejo, M. en C. Claudia E. Dzul Pech y M. en C. Carolina S. Castro Segura** que fueron mis amigos y con quienes compartí momentos inolvidables. Sus consejos y apoyo en días buenos y malos hicieron un transcurso más llevadero para la realización de este trabajo.

Finalmente, a las autoridades de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Yucatán, por permitir la realización de este trabajo en sus instalaciones.

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Química Farmacéutica de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Yucatán, bajo la dirección de los Dres. Gumersindo Mirón López y Gonzalo Joaquín Mena Rejón; formó parte del proyecto “Desarrollo de compuestos con actividad antiproliferativa a partir de terpenoides y celastroides aislados de Celastráceas de Yucatán”, con registro SISTPROY financiado por la Facultad de Química con recursos propios se, contó con el apoyo de la beca número 724529 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

RESUMEN

Las especies del género *Maytenus* (Celastrácea) son conocidas por producir una amplia diversidad de compuestos bioactivos. En la actualidad el género se encuentra ampliamente distribuido en el continente americano desde el sureste de Estados Unidos hasta el archipiélago Tierra del Fuego en América del sur. En México habitan seis especies de este género y la especie *Maytenus phyllanthoides* es común encontrarla en la región peninsular. Es importante mencionar que esta especie ha sido poco estudiada desde el punto de vista fitoquímico, por lo que el presente trabajo se enfocó en el aislamiento y caracterización de metabolitos presentes en el extracto de hexano-éter etílico (Et₂O) de la raíz de dicha especie.

El extracto se fraccionó en una columna empacada con Sephadex™ LH-20, las fracciones obtenidas se separaron en repetidas cromatografías en columna usando como fases estacionarias gel de sílice con número de partícula 230-400 y 2-25 µm. Los compuestos se purificaron por medio de cromatografía en capa delgada preparativa (CCDP) y cromatografía de líquidos de alta eficiencia (CLAE). A partir de estos análisis, se aislaron: gutapercha, nueve triterpenos identificados como: olean-9(11):12-dien-3β-ol, 21α-hidroxfriedelan-3-ona, canofilol, 29α-hidroxfriedelan-3-ona, ácido ortosfénico, 21β-cafeoiloxifriedelan-3-ona, 29α-cafeoiloxifriedelan-3-ona, 21β-cafeoiloxi-3-hidroxfriedelan-3-en-2-ona y 22α-cafeoiloxi-3β-hidroxfriedelan-6-ona, siendo los cuatro últimos nuevos en la literatura química, siete celastroloides, cuatro de tipo triterpeno metilénquinona: Tingenona, escutiona, 20α-hidroxi-escutiona y 22β-hidroxi-escutiona, y tres triterpeno fenólicos: 22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol, (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidropiceno-2-carboxilato de metilo y (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo, de los cuáles, los dos últimos resultaron ser nuevos en la literatura.

Las estructuras de los compuestos aislados se establecieron basados en sus datos espectroscópicos, principalmente resonancia magnética nuclear (RMN) incluyendo correlaciones homonucleares (RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY ¹H-¹H, NOESY) y heteronucleares (HSQC, HMBC).

ABSTRACT

The genus *Maytenus* species (Celastraceae) are known to produce a wide variety of bioactive compounds. Actually, the genus is widely distributed in the American continent from the southeastern United States to the "tierra del fuego" archipelago in South America. There are records that in Mexico inhabit six species of this genus and the *Maytenus phyllanthoides* species is common to find it in the region. It is important to mention that this species has been little studied from the chemical point of view, so, the present work focused in the isolation and characterization of secondary metabolites from the roots of *Maytenus phyllanthoides* from a medium polarity extract.

The extract, was fractioned in a column on Sephadex™ LH-20, the resulting fractions, were separated in repeated column chromatography on silica gel 230-400 and 2-25 µm. The compounds were purified by preparative thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography (HPLC). From these analysis were isolated: gutta-percha, nine triterpenes identified as oleana-9(11):12-dien-3β-ol, 21α-hydroxyfriedelan-3-one, canophyllol, 29α-hydroxyfriedelan-3-one, orthosphenic acid, 21β-caffeoyloxyfriedelan-3-one, 29α-caffeoyloxyfriedelan-3-one, 21β-caffeolyxy-3-hydroxyfriedelan-3-en-2-one and 22α-caffeoyloxy-3β-hydroxyfriedelan-6-one, of which, the last four triterpenes are new for the chemistry literature; seven celastroloids, four quinomethide triterpenes tingenone, scutione, 20α-hydroxyscutione and 22β-hydroxyscutione, and three phenolic triterpenes 22β-hydroxy-6,23-dioxotingenol, methyl (2*R*,8*R*,12*bS*,14*aS*)-10,11-dihydroxy-2,6,9,12*b*,14*a*-pentamethyl-8-(2-oxopropyl) 1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahydropicene-2-carboxylate and methyl (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihydroxy-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-pentamethyl-8-(2-oxopropyl)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetradecahydropi cene-2-carboxylate, the last two turned out to be new.

The structures of isolated compounds were established from their spectroscopic data, mainly, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), including homonuclear (RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY ¹H-¹H, NOESY) and heteronuclear correlations (HSQC, HMBC).

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
Familia Celastrácea	3
Metabolitos secundarios en la Familia Celastrácea	4
<i>Sesquiterpenos</i>	4
<i>Diterpenos</i>	5
<i>Triterpenos</i>	5
<i>Celastrólides</i>	7
Género <i>Maytenus</i>	9
Estudios químicos en el género <i>Maytenus</i>	10
<i>Maytenus phyllanthoides</i> Benth	14
HIPÓTESIS	19
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	23
MATERIALES Y MÉTODOS	25
Material y equipo de laboratorio	25
Identificación de los metabolitos secundarios	25
Simulación de las estructuras en 3D	26
Recolecta y procesamiento de material vegetal	26
Extracción	26
Fraccionamiento del extracto ECCR.1	26
Triterpenos aislados	34
Datos espectroscópicos de los triterpenos aislados	36
Triterpenos metilénquinona aislados	45
Datos espectroscópicos de los triterpenos metilénquinona aislados	46
Triterpenos fenólicos aislados	50
Datos espectroscópicos de los triterpenos fenólicos aislados	51
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
Gutapercha	55

Triterpenos	57
<i>Olean-9(11):12-dien-3β-ol</i>	57
<i>21α-hidroxifriedelan-3-ona</i>	60
<i>Canofilol y 29α-hidroxifriedelan-3-ona</i>	63
<i>Ácido ortosfénico</i>	67
<i>21β-cafeoiloxifriedelan-3-ona</i>	71
<i>29α-cafeoiloxifriedelan-3-ona</i>	75
<i>21β-cafeoiloxi-3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona</i>	79
<i>22α-cafeoiloxi-3β-hidroxifriedelan-6-ona</i>	85
Triterpenos metilénquinonas	92
<i>Tingenona</i>	92
<i>Escutiona</i>	95
<i>20α-hidroxiescutiona</i>	99
<i>22β-hidroxiescutiona</i>	103
Triterpenos fenólicos	107
<i>22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol</i>	107
<i>(2R, 12bS, 14aS, 8R)-10, 11-dihidroxi-2, 6, 9, 12b, 14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 12b, 13, 14, 14a, 14b-dodecahidropiceno-2-carboxilato de metilo</i>	110
<i>(2R, 6aS, 8R, 12bR, 14aS)-10, 11-dihidroxi-2, 6a, 9, 12b, 14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 8, 12b, 13, 14, 14a, 14b-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo</i>	116
Rutas biogénicas. Triterpenos friedelanos y metilénquinonas	124
CONCLUSIONES	131
REFERENCIAS	133

INTRODUCCIÓN

Las plantas, son una fuente importante en el descubrimiento de nuevos productos para el desarrollo de nuevos fármacos y nuevos agentes agroquímicos, estos estudios toman como base la fitoquímica, la cual, comprende el análisis de los productos naturales de origen vegetal, por medio de métodos de extracción, aislamiento y purificación.^{1,2} Los productos aislados a menudo son conocidos como metabolitos secundarios, éstos han sido estudiados en los últimos 50 años, y son conocidos por jugar un rol en la adaptación de las plantas con su entorno, pero también, por presentar una fuente importante de productos activos.³ Las celastráceas, son una familia extensa que comprende alrededor de 106 géneros con aproximadamente 1,265 especies distribuidas en regiones tropicales y subtropicales, incluyendo el norte de África, sur de América y este de Asia. Entre los principales componentes químicos que han sido aislados de esta familia se encuentran los triterpenos pentacíclicos, generalmente de la serie de los friedelanos, oleananos, lupanos y ursanos, de los cuales, destacan los sustituidos por ésteres y metiléquinonas.^{4,5}

El género *Maytenus*, pertenece a la familia Celastrácea y ha sido ampliamente estudiado debido a la gran cantidad y variedad de compuestos aislados de sus especies, entre los que se encuentran sesquiterpenos, triterpenos friedonoroleananos, alcaloides sesquiterpénicos, flavonoides, taninos y ácidos fenólicos.⁶ La especie *M. phyllanthoides*, se encuentra distribuida en México con presencia en la península de Yucatán y ha sido empleada en medicina tradicional para tratar padecimientos, tales como dolor de brazos y piernas causados por reumas, disentería, y dolor de muelas, así como problemas de riñones y dolor de garganta.⁷ La especie cuenta con un estudio realizado a las hojas a partir de un extracto diclorometánico pero no cuenta con reportes en estudios fitoquímicos realizados a la raíz, es por eso que se propone el estudio con el fin de contribuir al conocimiento químico de la especie.

ANTECEDENTES

Familia Celastrácea

La familia Celastrácea consiste de aproximadamente 106 géneros con 1,265 especies, las cuáles radican en climas tropicales y subtropicales, son encontradas en la región del centro y sur de América y este de África y Asia (**Figura 1**).^{8,9}

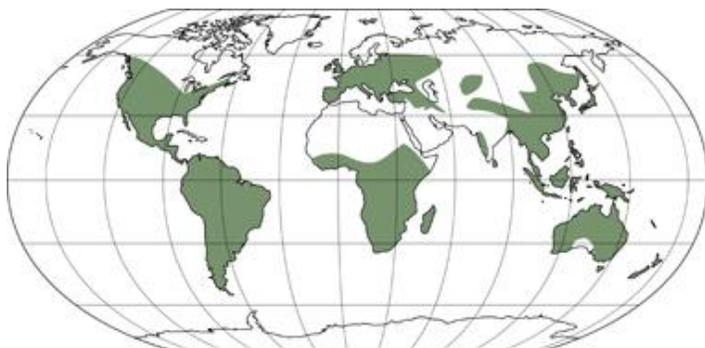


Figura 1. Distribución de la familia Celastrácea en el mundo.¹⁰

Las especies de la familia Celastrácea, crecen como árboles pequeños y arbustos o lianas, además, poseen tallos y hojas resinosas y a través del tiempo, han sido estudiadas en función de su uso en la medicina tradicional, además, investigaciones farmacéuticas y clínicas han demostrado que los extractos de las especies de esta familia poseen actividades sedantes, estimulantes, eméticas, purgantes, antitumorales, antibacterianas, antileucémicas entre otras.¹¹

Una variedad de metabolitos secundarios fueron aislados en los últimos 30 años de esta familia, entre los que destacan sesquiterpenos oxigenados de esqueletos dihidro- β -agarofurano y triterpenos de los cuales predominan los esqueletos de tipo lupano, oleanano y friedelano en estos últimos se incluyen las metilénquinonas triterpénicas, compuestos considerados marcadores quimiotaxonómicos de esta familia.⁸

Entre los géneros más importantes y representativos de la familia Celastrácea en la región peninsular Yucateca se encuentran: *Crossopetalum*, *Elaeodendron*, *Schaefferia*, *Wimmeria* y *Maytenus*.¹²

Metabolitos secundarios presentes en la familia Celastrácea

Sesquiterpenos

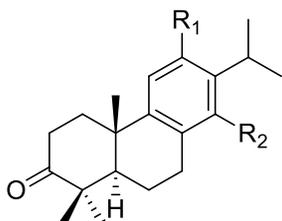
Los sesquiterpenos encontrados en la familia Celastrácea son del tipo dihidro- β -agarofurano, una clase de moléculas basadas en un esqueleto con un núcleo de 15 átomos de carbono 5,11-epoxi-5 β , 10 α -eudesman-4-(14)-eno. El esqueleto se encuentra 1,3-diaxialmente fusionado, con un anillo C, constituido por un tetrahidrofurano. Las Celastráceas, son la mayor fuente de compuestos dihidro- β -agarofuranos los cuales exhiben un amplio espectro de actividades biológicas tales como neuroprotectoras, citotóxicas y antiinflamatorias. Ejemplos de compuestos de tipo sesquiterpeno que han sido aislados de la familia Celastrácea, se ilustran en la **Tabla 1**.^{13,14}

Tabla 1. Sesquiterpenos aislados de la Familia Celastrácea.

Compuesto	Especie	Estructura química
Celangulina	<i>Celastrus angulatus</i>	
Triptofordina F-2	<i>Tripterygium wilfordii</i>	
3-deoxi-maytol	<i>Maytenus cuzconia</i>	
4 β ,14-dihidroxi-celapanol	<i>Crossopetalum tonduzzi</i>	

Diterpenos

Los diterpenos forman un gran número de diversas clases de estructuras químicas derivadas de cuatro unidades de isopreno y los característicos son los de tipo abietano, aislados principalmente del género *Tripterygium* entre ellos neotriptonoterpeneo, metilneotriptonoterpeneo y 12-metoxitriptonoterpeneo.^{15,16}



Neotriptonoterpeneo

R1

OH

R2

OCH₃

Metilneotriptonoterpeneo

OCH₃

OCH₃

12-metoxitriptonoterpeneo

OCH₃

OH

Triterpenos

Los triterpenos contienen 30 átomos de carbono y son compuestos naturales que se constituyen a partir de seis unidades de isopreno, se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal y existen en una amplia variedad de estructuras con cerca de 200 diferentes tipos de esqueletos conocidos de fuentes naturales o reacciones enzimáticas, también se dividen de acuerdo al número de anillos presentes, como acíclicos, tetracíclicos y pentacíclicos los cuáles, son encontrados comúnmente.^{17, 18}

Los triterpenoides poseen una química y farmacología diversa, los esqueletos pentacíclicos están basados en el esqueleto bacarano, el cual sufre una serie de modificaciones para producir grupos de triterpenos pentacíclicos como lo son: baurano, friedelano, glutinano, lupano, multiflorano, oleanano, paquisanano, taraxerano, taraxestano y ursano. **(Figura 2).**^{18,19}

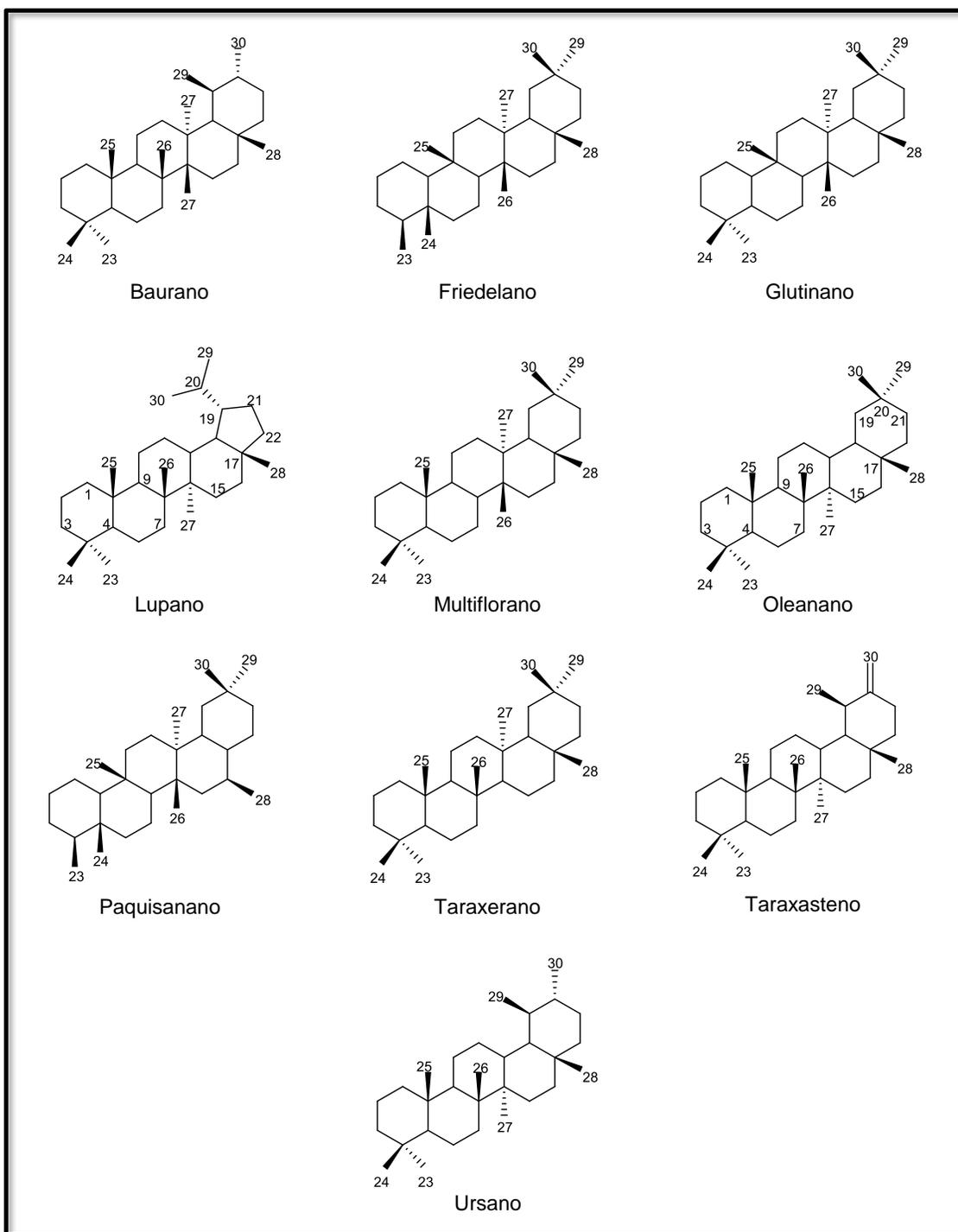
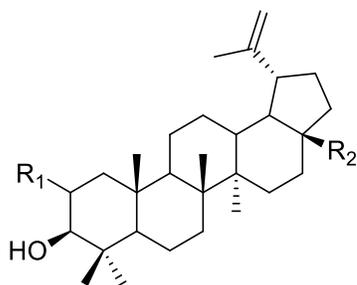


Figura 2. Diversidad esqueletal de los triterpenos derivados del bacarano.

Los triterpenos forman un grupo amplio de compuestos aislados en la familia Celastrácea, principalmente los de tipo celastroloides, de los cuales se hablará en el siguiente apartado. De igual manera, se han aislado otros con diferentes estructuras

químicas tales como friedelano, oleanano, lupano y ursano, ejemplos de esto son las estructuras aisladas del género *Salacia* entre las cuales destacan: 2-oxo-20(29)-lupen-3 β -ol, salicinina B y 2 β ,3 β -dihidroxilup-20(29)-eno.²⁰



2-oxo-20(29)-lupen-3 β -ol

R₁ **R₂**

=O CH₃

Salicinina B

=O CH₂OH

2 β ,3 β -dihidroxilup-20(29)-eno

β -OH CH₃

Celastroloides

Los celastroloides son metabolitos secundarios restringidos a la familia Celastrácea, y abarcan compuestos de tipo triterpeno metilénquinona y sus derivados. Éstos compuestos han mostrado una amplia variedad de actividades biológicas tales como antitumorales, antimicrobianas, antibióticas, entre otras.^{21,22,23}

En general, los celastroloides incorporan el esqueleto 24-*nor*-D: A-friedo-oleanano (**Figura 3**) y contiene funcionalidades en las posiciones C2 y C3.²¹

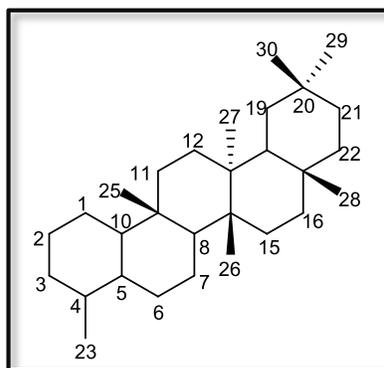


Figura 3. Núcleo base de los celastroloides.

Los triterpeno metilénquinona poseen sitios de oxidación especialmente en posiciones C2 y C3, donde es común encontrarlos sustituidos por cetonas y grupos hidroxilo (-OH). Otros sitios de oxidación conocidos del sistema metilénquinónico son C6 y C7. Oxidación en C6 origina la clase de *nor*-triterpenoides 6-oxofenólicos, mientras que oxidación en C7 produce 7-oxometilénquinonas. Triterpenos metilénquinonas con una insaturación adicional en C9(11) o C14(15) contienen un rearrreglo de grupo metilo y son clasificados como 9(11)-ene y 14(15)-ene-metilénquinonas respectivamente.²¹

El sitio más común de oxidación fuera del sistema metilenquinónico es C29, este grupo metilo se encuentra frecuentemente oxidado a un ácido carboxílico o sus derivados ésteres, una subsecuente descarboxilación origina 29-*nor* análogos y también son comunes. Todas las posibles transformaciones a partir del núcleo base triterpeno metilénquinona lleva a una diversa clase de celastroloides (**Figura 4**).²¹

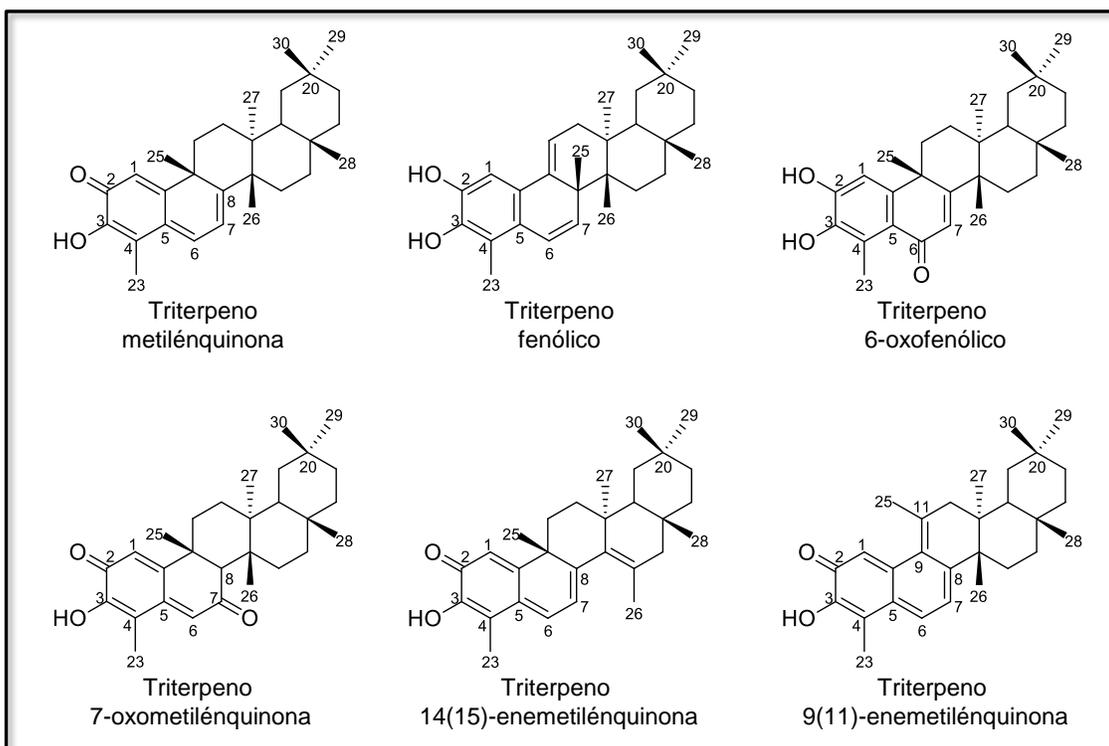
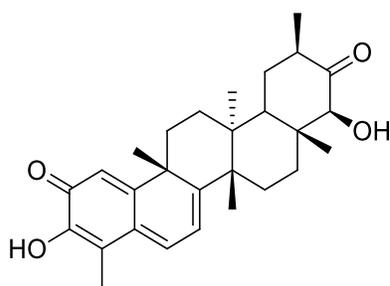


Figura 4. Diversidad esqueletal de los celastroloides.

Algunas técnicas de separación de celastroloides están basadas en métodos convencionales tales como columnas empacadas con gel de sílice o Sephadex™ LH-20 y en métodos analíticos como CLAE. Esta última técnica ha sido utilizada para la cuantificación de celastroloides un ejemplo, es un estudio realizado en diferentes extractos de *Maytenus chiapensis* en donde utilizaron una columna en fase reversa y un sistema de disolventes de H₂O con 0.4% de CH₂O₂ (v/v) y metanol (MeOH). El estudio reveló que la especie *M. chiapensis* es una fuente rica en pristimerina y tingenona dos componentes con gran potencial en el desarrollo de fármacos.²⁴

En otro estudio a la especie *Maytenus ilicifolia*, se empleó CLAE para la purificación y cuantificación de maytenina (tingenona) y 22β-hidroximaytenina. Para el análisis se empleó una columna C18 y una mezcla isocrática de disolventes de acetonitrilo (ACN):H₂O 85:15 con 0.1% de ácido acético (CH₃COOH), bajo un flujo de 1mL/min. El detector empleado fue de UV a 420 nm. Los resultados arrojados en el análisis fue que maytenina se encuentra en mayor proporción que 22β-hidroximaytenina.²⁵



22β-hidroximaytenina

Género *Maytenus*

El género *Maytenus*, agrupa aproximadamente 225 especies, los cuales se distribuyen a lo largo de América Central, Sureste de Asia, Micronesia, Australia y específicamente en los siguientes países: China, Paraguay, Brasil, Argentina, Uruguay y México (**Figura 5**).^{26, 27}

Son árboles o arbustos que llegan a medir de 1 a 9 m de alto, sus extractos son ampliamente usados en la medicina popular como agentes antitumorales, antiasmáticos, analgésicos y antimicrobianos. Crecen en una variedad de climas desde climas tropicales a subpolares.²⁸

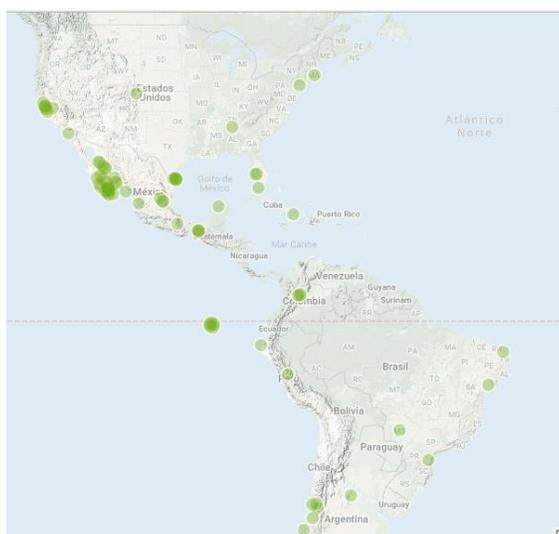


Figura 5. Distribución del género *Maytenus* en América.²⁹

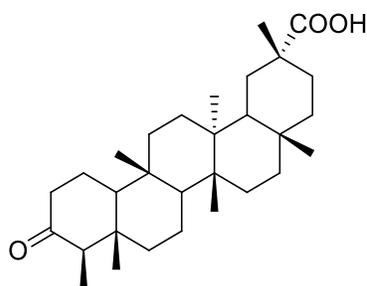
Es uno de los géneros más representativos de la familia Celastrácea y los compuestos aislados pertenecen a las siguientes clases de metabolitos secundarios: alcaloides sesquiterpénicos, triterpenos metilenquinonas y también se han aislado compuestos en

forma de dímeros o trímeros. Los alcaloides típicamente se encuentran en las hojas, mientras que los triterpenos generalmente son extraídos de la raíz.^{30, 31}

Los triterpenos metilenquinonas son conocidos por sus actividades antitumorales y son abundantes en este género, de los que se partieron como base para la preparación de análogos en estudios de estructura-actividad.³² A su vez, son de interés debido a sus actividades citotóxicas y antibióticas.³³

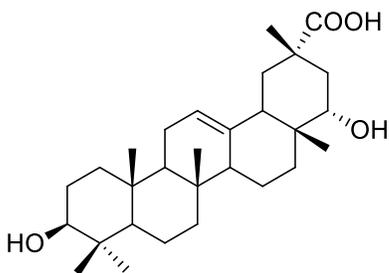
Estudios químicos al género *Maytenus*

Como se mencionó anteriormente, los estudios en el género *Maytenus* han sido diversos debido a la gran variedad de especies y sobre todo de metabolitos secundarios aislados, entre los que destacan en su mayoría triterpenos de la serie de los friedelanos y algunos celastroloides. Un ejemplo de esto es un estudio realizado al extracto metanólico de la corteza de raíz de la especie *Maytenus senegalensis* que permitió el aislamiento del compuesto ácido 3-oxo-friedelan-20 α -oico o ácido maytenónico, el cual, tras unas pruebas antibacteriales frente a *Escherichia coli* mostró inhibir el crecimiento bacterial (98 $\mu\text{g}/\text{mL}$) a pesar de que su actividad resultó ser menor al estándar utilizado neomicina (0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$).³⁴

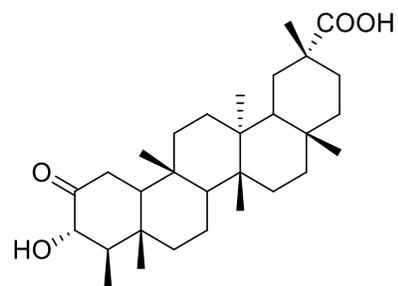


Ácido maytenónico

Los ácidos maytenfólico y 3 α -oxofriedelano-20 α -carboxílico se aislaron de la corteza de tallo de *M. heterophylla* a partir de un extracto etanólico. La actividad antimicrobiana de estos compuestos fue puesta a prueba contra bacterias, el ácido maytenfólico inhibió el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* a una MIC (Concentración mínima inhibitoria) de 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; el friedelano ácido fue menos activo en contra de estos organismos con valores MIC de 12.5-50 $\mu\text{g}/\text{mL}$.³⁵

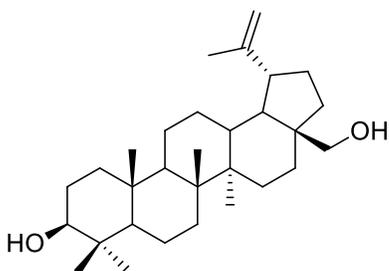


Ácido maytenfólico

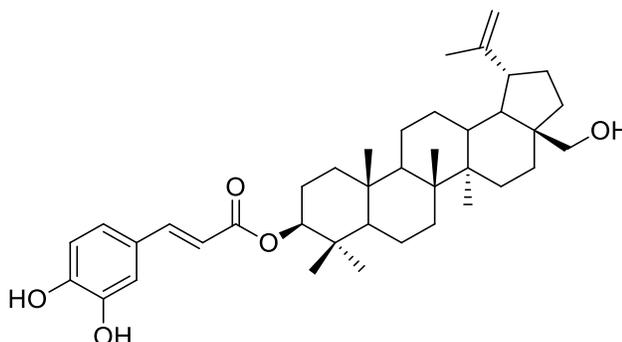


Ác. 3α-oxofriedelano-20α-carboxílico

La presencia de compuestos provenientes de la conjunción de dos rutas biogénicas también ha sido reportada en especies del género, ejemplo de estos son triterpenos sustituidos por el éster del ácido cafeico, en donde el producto, es resultado de la combinación de la ruta del shikimato y mevalonato. Como ejemplos de aislamientos de este tipo de compuestos, se reportó en la especie *M. chiapensis*, de donde se aislaron betulina y su derivado cafeato de 3-betulina. La actividad anti-inflamatoria fue evaluada en el estudio, determinándose que betulina presentó un 50.1 ± 3.0 % de inhibición para NO y para PGE_2 47.7 ± 4.3 . Para cafeato de 3-betulina, se observaron 9.3 ± 3.2 y 52.1 ± 2.6 % de inhibición para NO y PGE_2 respectivamente.³⁶

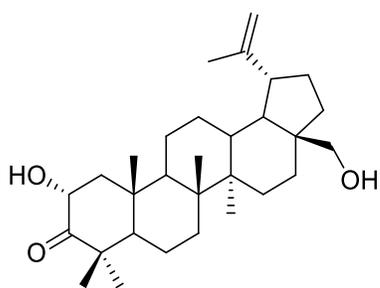


Betulina

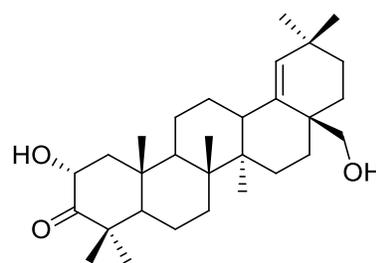


Cafeato de 3-betulina

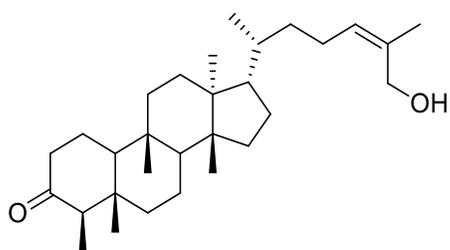
En la especie *M. ilicifolia* se reportó el aislamiento de cuatro nuevos triterpenos a partir de la partición de las hojas con AcOEt, los cuales se nombraron como maytefolina A, maytefolina B, maytefolina C y un triterpeno ursano sustituido por una unidad cafeoiloxi llamado cafeato de 3-uvaol, estos compuestos se evaluaron en contra de células de carcinoma epidermoide, sin embargo, no mostraron actividad significativa.³⁷



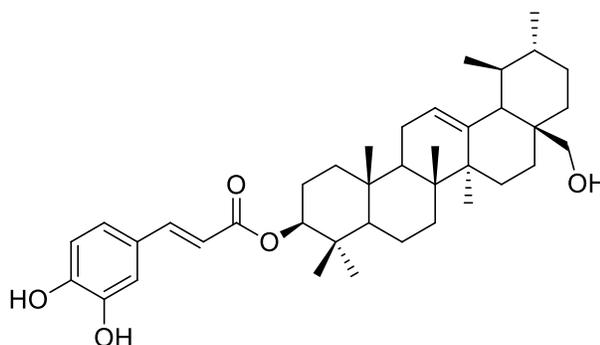
Maytefolina A



Maytefolina B

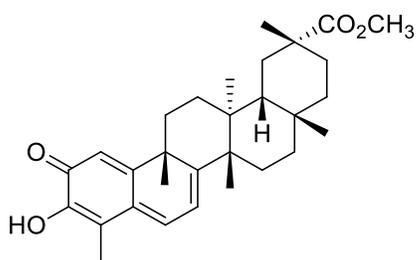


Maytefolina C

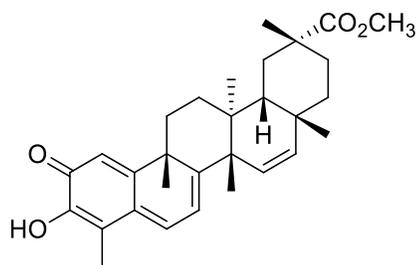


Cafeato de 3-uvaol

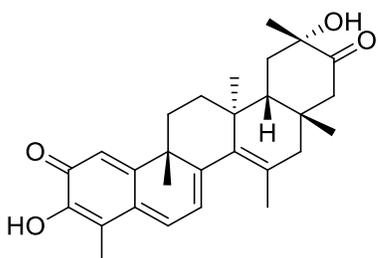
La presencia de celastroloides es marcada en el género *Maytenus* y es muy común encontrarlos en los extractos realizados a las raíces de sus especies. En un estudio de los extractos de raíz de *M. vitis-idaea* y *M. spinosa*, se aislaron pristimerina, 15-dehidropristimerina, 20 α -hidroxicustisona, un bis-notriterpenoide y 15 α -hidroxitingenona, que como su nombre lo indica, es un derivado del compuesto tingenona, con un grupo hidroxilo adicional.³⁸



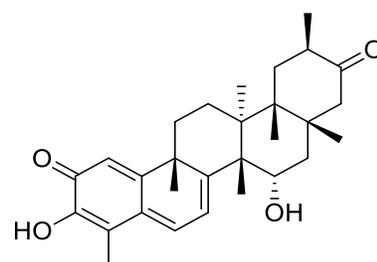
Pristimerina



15-dehidropristimerina



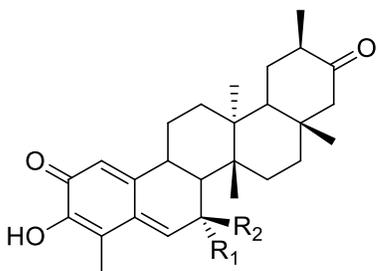
20α-hidroxicustisona



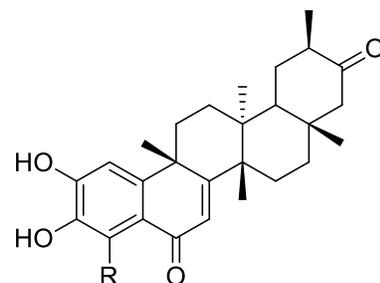
15α-hidroxitigenona

Los compuestos anteriormente descritos, resultaron ser activos contra células cancerígenas WiDr (colon) con valores TGI de 4.5, 3.2 y 2.6 μM respectivamente y contra células cancerígenas HeLa (cérvix) con valores TGI de 4.2, 3.1 y 3.1 μM respectivamente.³⁸

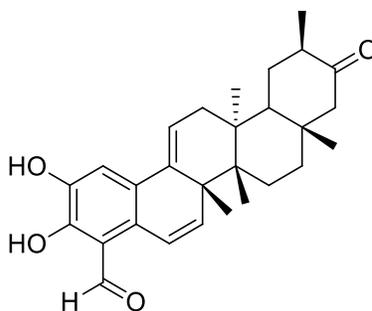
De la especie *M. amazonica* se aislaron por primera vez cinco compuestos celastrolídeos, dos presentaron un núcleo triterpeno metilénquinona llamados amazoquinona y (7*S*, 8*S*)-7-hidroxi-7,8-dihidrotingenona y tres compuestos triterpeno norfenólico nombrados 7,8-dihidro-6-oxotingenol, 23-*nor*-6-oxotingenol y 23-oxo-iso-tingenona. Los compuestos se probaron contra células cancerígenas, mostrando baja actividad.³⁹



Amazoquinona
(7*S*, 8*S*)-7-hidroxi-7,8-dihidrotingenona
 $R_1=R_2=O$
 $R_1=OH$;
 $R_2=H$



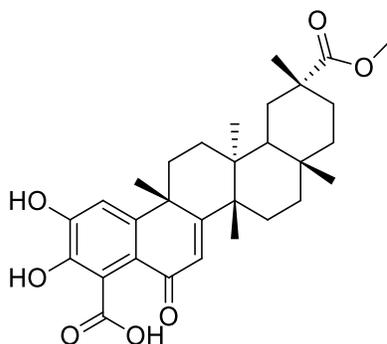
7,8-dihidro-6-oxotingenol
23-*nor*-6-oxotingenol
 $R=Me$;
 $R=H$



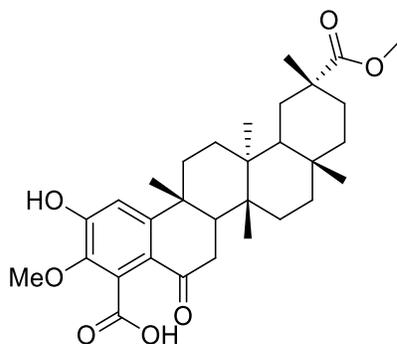
23-oxo-iso-tingenona

Los ácidos 3-metoxi-6-oxotingenol-23-oico, 6-oxo-7,8-dihidropiriminol-23-oico y 23-*nor*-blefarodol, se aislaron del extracto clorofórmico de la corteza de raíz de *M. retusa*. Para

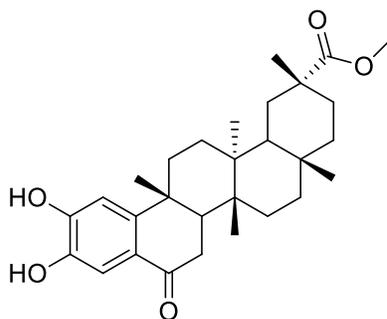
este estudio, los compuestos se reportaron como nuevos para la literatura química y no fue probada alguna actividad biológica.⁴⁰



Ácido 3-metoxi-6-oxotingenol-23-oico



Ácido 6-oxo-7,8-dihidropristimirol-23-oico



23-nor-blefarodol

***Maytenus phyllanthoides* Benth**

- Plantas (Reino plantae)
- Plantas vasculares (Subreino Tracheophyta)
- Clase Equisetopsida

- Orden Celastrales
- Familia Celastraceae
- Género *Maytenus*
- Especie *Maytenus phyllanthoides* Benth

La especie *M. phyllanthoides*, conocida comúnmente como “Mangle dulce” (**Figura 6**), es una planta que consiste a menudo de arbustos o árboles pequeños que llegan a medir de 4 a 6 m de alto. Posee ramificaciones densas y quebradizas, con corteza lisa y gris. Tiene hojas de color verde que miden de 2-6 por 1-3.5 cm, de tipo cuerosas y semisuculentas, ovaladas y flores de color verde a amarillo en solitario o en pequeños racimos axilares entre las hojas. La especie puede encontrarse en dunas costeras de climas tropicales.⁴¹



Figura 6. a) *M. phyllanthoides* Benth, b) hojas y c) flores.²⁹

En la península de Yucatán, se encuentra distribuida en la zona costera (**Figura 7**) y en el resto del país se puede encontrar en Baja California, Baja California Sur, Hidalgo, Puebla, Querétaro, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora y Tamaulipas.¹²

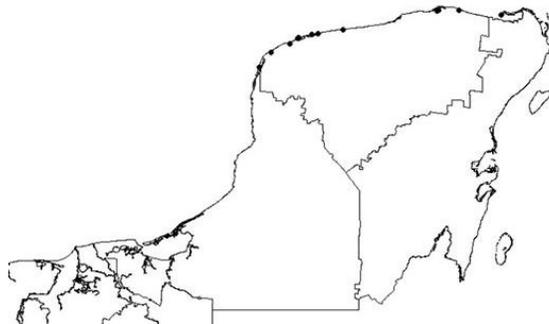
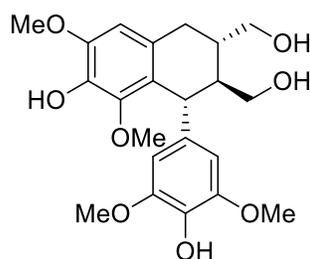


Figura 7. Distribución de *M. phyllanthoides* en la península de Yucatán.¹²

En el siglo XVI, se utilizaba la decocción de la madera de *M. phyllanthoides* para tratar las cataratas de los ojos al igual que para las hinchazones de la lengua. La decocción de la corteza la empleaban para la cura de la diarrea en niños.⁷

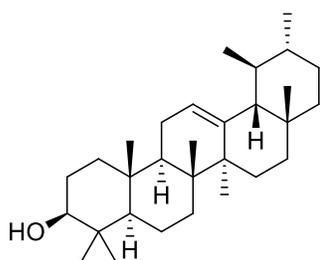
Debido a los usos en la medicina tradicional, la especie fue de interés para un estudio realizado a las hojas a partir del extracto metanólico, el cual fue sometido a una partición

con acetato de etilo (AcOEt). Posteriormente se fraccionó por procesos cromatográficos, se aisló e identificó el compuesto (+)-lioniresinol, cuya actividad en contra de *Trichomonas vaginalis* correspondió a un IC₅₀ 17.57 μM. Este compuesto, se reportó por primera vez en el género *Maytenus* y por segunda vez en la familia Celastrácea ya que, previamente había sido reportado de la especie *Salacia chinensis*.⁴²

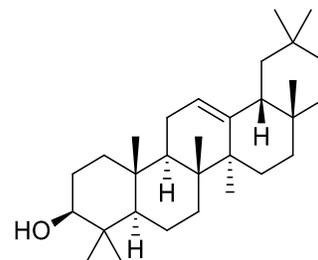


(+)-Lioniresinol

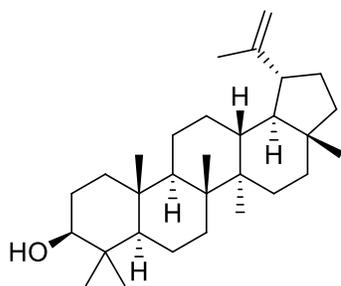
A partir de la fracción de diclorometano (CH₂Cl₂), obtenido de la partición se aislaron los triterpenos pentacíclicos, α-amirina, β-amirina, lupeol, ácido oleanólico y 3β-hidroxi-urs-11-en-28,13β-ólida. Siendo el primer reporte del compuesto β-lactona en la familia de las Celastráceas.⁴²



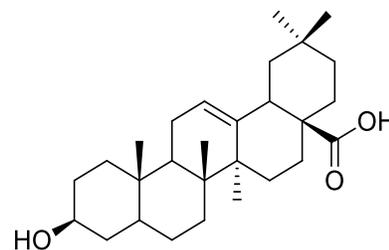
α-amirina



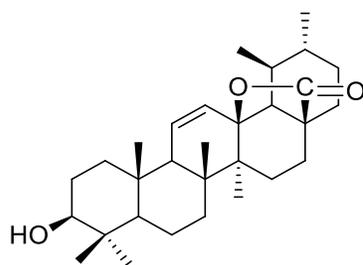
β-amirina



Lupeol



Ácido oleanólico



3β-hidroxi-urs-11-en-28,13β-ólida

HIPÓTESIS

El estudio fitoquímico de la raíz de *Maytenus phyllanthoides*, revelará compuestos de tipo triterpeno, específicamente friedelanos y algunos celastroloides, los cuales, han sido ampliamente reportados en estudios anteriores referentes a la raíz de especies del género *Maytenus*.

JUSTIFICACIÓN

Las plantas de la familia Celastrácea tienen una larga historia en la medicina tradicional, especialmente las pertenecientes al género *Maytenus*. Las especies de este género constituyen una rica fuente de metabolitos secundarios cuyo rango de actividades biológicas es muy amplio. Tales metabolitos pueden ser terpenoides principalmente triterpenos de tipo friedelano, metilénquinona, lupanos, oleananos y en ocasiones dímeros; también se reporta la presencia de diterpenos como los kauranos y abietanos, y sesquiterpenos como aductos hetero Diels-Alder.⁶

En la península de Yucatán existen tres especies del género *Maytenus*: *M. guatemalensis*, *M. phyllanthoides* y *M. schippii*, siendo la especie *M. phyllanthoides* quien se encuentra principalmente distribuida en el estado de Yucatán. Estas especies, cuentan con reportes de sus usos en la medicina tradicional, sin embargo, existen pocos estudios en cuanto a su composición química.¹²

M. phyllanthoides Benth es una planta de la que existen escasas investigaciones en cuanto a su estudio fitoquímico y únicamente se ha reportado la presencia de un compuesto polifenólico y ciertos triterpenos a las hojas de esta especie, sin embargo, no se han realizado estudios en otras partes de la planta como lo son las raíces, en donde se ha comprobado que ocurre una mayor diversidad de metabolitos secundarios reportados en especies del género *Maytenus*.^{31,43,44}

Es por esto que se propone la determinación de los metabolitos secundarios en la raíz de *M. phyllanthoides* Benth, con el fin de contribuir al conocimiento fitoquímico de este recurso natural. Además de que con el aislamiento de los metabolitos secundarios se podría comprobar la relación que guarda esta especie con otras pertenecientes al género *Maytenus* pueden representar nuevas alternativas para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

OBJETIVOS

General

- Contribuir al conocimiento químico del género *Maytenus* mediante el aislamiento y caracterización estructural de metabolitos secundarios de la raíz de *Maytenus phyllanthoides* Benth.

Específicos

- Aislar y purificar los metabolitos secundarios de los extractos orgánicos de *M. phyllanthoides* por medio de diversas técnicas cromatográficas.
- Caracterizar los metabolitos aislados de los extractos de *M. phyllanthoides* por técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material y equipo de laboratorio

Se utilizaron disolventes para la extracción, separación y purificación cromatográfica de grado industrial previamente destilados en el laboratorio de química farmacéutica.

El análisis por cromatografía en capa delgada (CCD) se realizó mediante cromatofolios de aluminio impregnados con gel de sílice G60 de 0.25 mm de espesor con indicador de fluorescencia F₂₅₄ marca Merck.

Para las separaciones por cromatografía en columna (CC) se utilizaron columnas de vidrio empacadas con SephadexTM lipofílico LH-20 y gel de sílice con tamaño de partícula 63-200 μm (malla 70-230) y 40-63 μm (malla 230-400); gel de sílice para CCD, con tamaño de partícula de 2-25 μm , con indicador de fluorescencia de la marca Merck.

Para los análisis por cromatografía en capa delgada preparativa (CCDP), se realizaron en placas de vidrio impregnados con gel de sílice G60 de 0.5 mm de espesor e indicador de fluorescencia F₂₅₄.

Para los análisis en CLAE, se utilizó un equipo de la marca Thermo Scientific Finnigan Surveyor con un detector UV-Vis, utilizando una columna analítica con diámetro interno 250 x 4.6 mm con tamaño de partícula de 5 μm con soporte octadecilsilano (C18) y una columna semipreparativa marca Zorbax Stanblebond con diámetro interno de 9.4 x 250 mm de longitud y tamaño de partícula de 5 μm con soporte de C18 y disolventes orgánicos de grado CLAE.

Se emplearon agentes reveladores de luz ultravioleta de onda corta (254 nm) y óleum (ácido sulfúrico, ácido acético glacial y agua en proporción 1:2:4).

Identificación de los metabolitos secundarios

Los experimentos de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-¹H) y carbono (RMN-¹³C) mononucleares y heteronucleares en una y dos dimensiones se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance Ultrashield de 400 MHz con una sonda BBO de 5 mm; los desplazamientos químicos se proporcionaron en partes por millón (ppm) y se referenciaron con respecto a la señal residual del disolvente utilizado en cada caso.

Para la determinación de la masa molecular y composición elemental de los metabolitos secundarios, se empleó un espectrómetro de masas de la marca Jeol GCMatell de inyección directa en tres métodos de ionización química dependiendo de la naturaleza

del analito; impacto electrónico (EI), ionización química (CI) e impacto por bombardeo rápido de átomos (FAB).

Simulación de las estructuras en 3D

Se tomó como base la conformación de las estructuras de acuerdo a la ruta biosintética reportada en la literatura. Las estructuras se simularon en el programa Chem3D Pro y se minimizaron con un nivel de cálculo MM2 mecánica molecular, las conformaciones resultantes se ilustran en el apartado **Resultados y discusiones**.

Recolecta y procesamiento del material vegetal

La recolecta de la raíz de la especie, se realizó en la carretera Progreso-Telchac Puerto el mes de Agosto del 2019, en Progreso Yucatán México, latitud 21.3021 y longitud -89.5483. La especie se identificó por el Dr. Juan Tun Garrido y una muestra se encuentra depositada en el herbario Alfredo Barrera Marín de la Universidad Autónoma de Yucatán con el número J. T. 12350.

La corteza de la raíz (177.3 g) se sometió a sequedad en un desecador de herbario y se obtuvo un total de 101.3 g de corteza de raíz molida.

Extracción

El material vegetal seco y molido (101.3 g) se sometió a una extracción continua por medio de un equipo Soxhlet con una mezcla de disolventes para extracción de hexano-éter etílico (Et₂O) en proporción 1:1. El extracto resultante se concentró en un evaporador rotatorio a presión reducida y se obtuvo 29.6 g de residuo seco (ECCR). El rendimiento de la extracción fue de 29 %. El extracto fue redisolto en acetona obteniéndose un precipitado blanco nombrado como **gutapercha (14.6 g)**. El sobrenadante del extracto fue etiquetado como ECCR.1 para posteriormente ser fraccionado. **(Figura 8)**.

Fraccionamiento del extracto ECCR.1

El extracto ECCR.1 (15.2 g), se fraccionó en una columna empacada con Sephadex™ lipofílico LH-20. Como eluyente se utilizó una mezcla isocrática de hexano-CHCl₃-metanol (MeOH) en proporción 2:1:1. Se recuperaron 26 fracciones las cuales se reunieron por su similitud en CCD en ocho fracciones etiquetadas de la A hasta la H. (Figura 8).

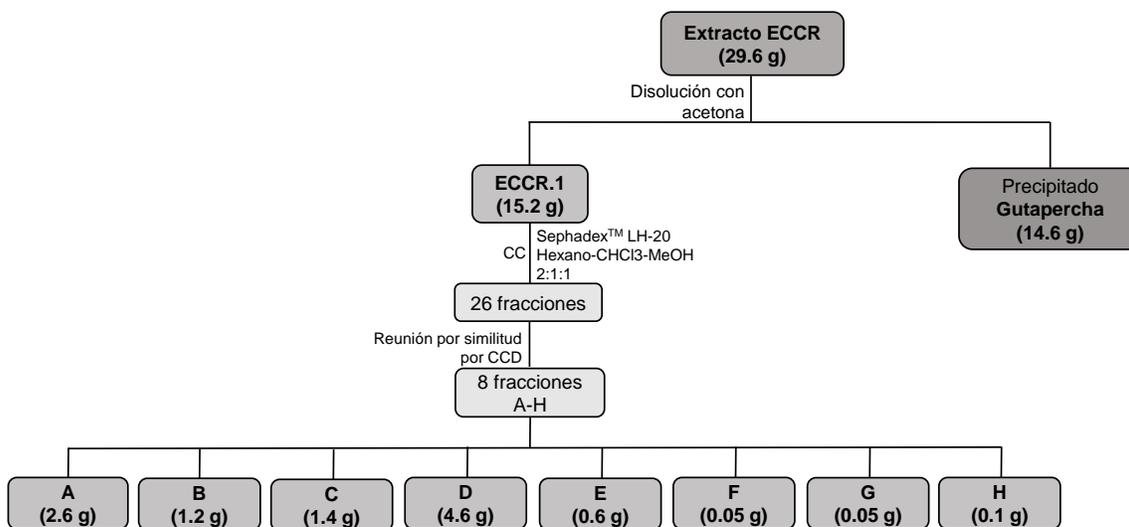


Figura 8. Fraccionamiento primario del extracto de la corteza de raíz de *M. phyllanthoides* Benth.

La **fracción D** (4.6 g) se sometió a fraccionamiento en una columna empacada con gel de sílice con tamaño de partícula 63-200 µm, se utilizó como fase móvil mezclas de hexano-acetato de etilo (AcOEt) de polaridad creciente (100:0 a 50:50). Como resultado se obtuvieron 21 fracciones, las cuales se reunieron por su similitud en CCD en nueve fracciones etiquetadas como D1-D9. La fracción **D5** (1.2 g), fue disuelta en acetona y se obtuvo un precipitado de color blanco, el cual fue filtrado a vacío y etiquetado como **21α-hidroxfriedelan-3-ona (253.6 mg)**.

La **fracción D7** (987.3 mg), se fraccionó por medio de una columna empacada con gel de sílice con tamaño de partícula 40-63 µm utilizando como fase móvil mezclas de CH₂Cl₂-acetona de polaridad creciente (99:1 a 50:50), se obtuvieron 51 fracciones las cuales se reunieron por su similitud en ocho subfracciones etiquetadas D7.1-D7.8. La **fracción D7.8** (16.4 mg) se redisolvió en acetona y se obtuvo un precipitado de color blanco el cual se etiquetó como **ácido ortosfénico (3.6 mg)**. Finalmente, de la **fracción D9** (30.1 mg), se obtuvo un precipitado de color blanco el cual se lavó con acetona y etiquetó como **29α-cafeoiloxifriedelan-3-ona (26.4 mg)**. (Figura 9).

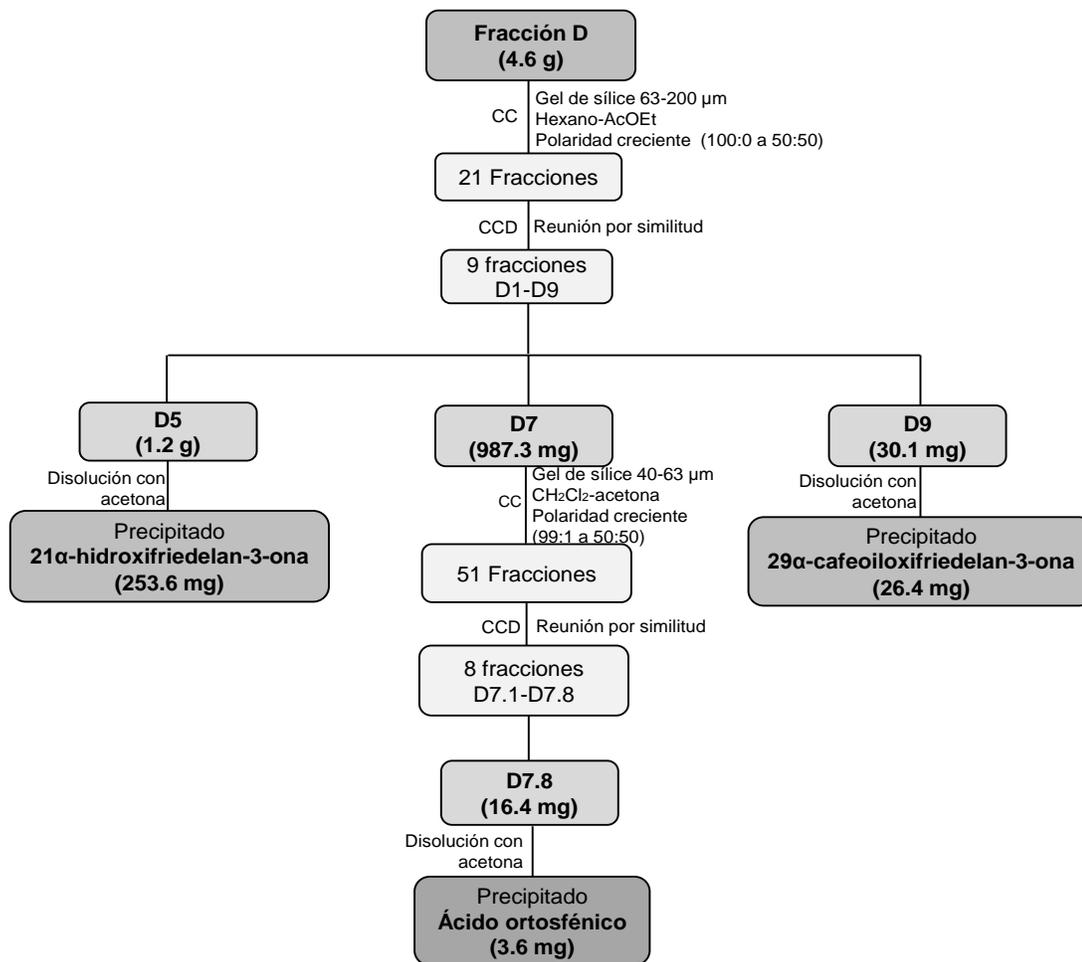


Figura 9. Esquema de fraccionamiento de la fracción D

La **fracción C** (1.4 g) se sometió a fraccionamiento en una columna empacada con gel de sílice de tamaño de partícula 40-63 μm , utilizando como fase móvil mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente (100:0 a 40:60) de donde se obtuvieron 14 fracciones etiquetadas C1-C14. En la **fracción C1** (13.1 mg) se obtuvieron unos cristales en forma de aguja, los cuáles se lavaron con acetona y se etiquetaron como **canofilol (3.2 mg)**.

La **fracción C6** (32.7 mg) se purificó por medio de CCDP utilizando una mezcla isocrática de disolventes hexano- CH_2Cl_2 -acetona en proporción 7:2:1, de donde se obtuvo el compuesto **escutiona (15.9 mg)**.

La **fracción C8** (389.2 mg), se fraccionó por medio de una columna empacada con gel de sílice de tamaño de partícula 40-63 μm , utilizando como fase móvil mezclas de hexano-AcOEt en polaridad creciente (100:0 a 40:60); de esta columna, se obtuvieron 63 fracciones y se reunieron por su similitud en CCD a 12 fracciones nombradas C8.1-C8.12. La **fracción C8.9** (87.7 mg), se separó una columna empacada con gel sílice de

tamaño de partícula 2-25 μm y se eluyó isocráticamente en la mezcla hexano- CHCl_3 -acetona (70:20:10) de donde se obtuvieron 45 fracciones que posteriormente se reunieron a ocho subfracciones etiquetadas como C8.9.1-C8.9.8. En la **fracción C8.9.5** (16.6 mg) se observó una laca de color naranja, que posteriormente se nombró como **tingenona (16.6 mg)**. Por otra parte, la **fracción C8.9.6** (25.8 mg) se purificó por medio de CLAE, con una mezcla isocrática de disolventes acetonitrilo (ACN)-MeOH- H_2O (12:77:11) con flujo de 1 mL por minuto (1 mL/min), de éste análisis se obtuvo el **tingenona (5.6 mg)** y el **22 β -hidroxiescutiona (9.5 mg)**.

Finalmente la **fracción C10** (224.6 mg), se fraccionó en una columna empacada con gel de sílice de tamaño de partícula 40-63 μm , se utilizó como fase móvil mezclas de hexano-AcOEt en polaridad creciente (95:5 a 40:60), a partir de esta columna se obtuvieron 108 fracciones, las cuales se analizaron por CCD y se reunieron por similitud a 15 nuevas y etiquetadas como C10.1-C10.15. La **fracción C10.11** (25 mg) se purificó por medio de CCDP utilizando la mezcla de disolventes hexano-AcOEt 1:1 y se obtuvo el compuesto **20 α -hidroxiescutiona (3 mg) (Figura 10)**.

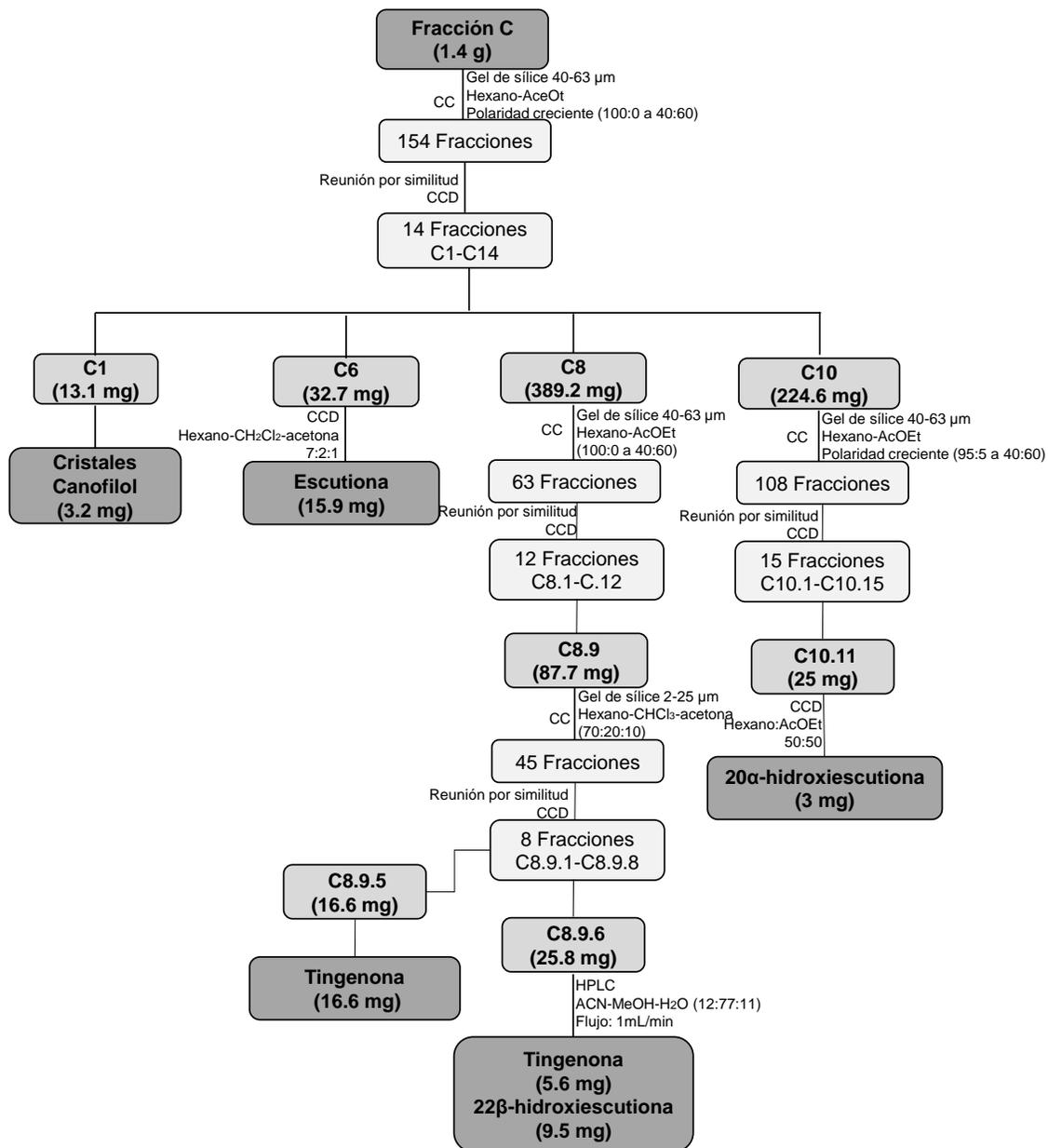


Figura 10. Esquema de fraccionamiento de la fracción C.

La fracción B (1.2 g) se fraccionó a través de una columna empacada con gel de sílice con tamaño de partícula 40-63 μm, empleando como eluyente mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente (100:0 a 30:70) a partir de esta columna, se obtuvieron 49 fracciones las cuales se reunieron por su similitud tras un análisis de CCD a 13 fracciones etiquetadas de la B1-B13. Se decidió purificar la **fracción B2** (40.4 mg) por medio de CCDP utilizando como fase móvil la mezcla de disolventes hexano-Et₂O-CH₂Cl₂, en proporción 70:25:05 obteniéndose el compuesto **olean-9(11):12-dien-3β-ol (3.7 mg)**.

La **fracción B4** (93.3 mg), se sometió a fraccionamiento en una columna empacada con gel de sílice de tamaño de partícula 2-25 μm utilizando como eluyente mezclas de hexano- CHCl_3 -acetona en proporción 65:20:15. Se obtuvieron 70 fracciones las cuales tras ser analizadas por CCD se reunieron por similitud a 10 fracciones etiquetadas como B4.1-B4.10, obteniendo el compuesto **21 α -hidroxifriedelan-3-ona (6.8 mg)** en la **fracción B4.3**. La **fracción B5** (124.1 mg) se disolvió en acetona y se observó la formación de un precipitado de color blanco el cual, tras ser analizado por RMN- ^1H fue etiquetado como **29 α -hidroxifriedelan-3-ona (11.7 mg)**.

Finalmente, la **fracción B7** (121.1 mg) se fraccionó a través de una columna empacada con SephadexTM LH-20, empleando como fase móvil mezclas de hexano- CHCl_3 -MeOH en proporción 20:10:10. Se obtuvieron 59 fracciones las cuales se reunieron por similitud a través de análisis en CCD a siete fracciones etiquetadas como B7.1-B7.7. Se decidió purificar la **fracción B7.3** (21.5 mg) por medio de CLAE, utilizando una mezcla isocrática de disolventes ACN-MeOH- H_2O (12:77:11) con flujo de 1 mL por minuto (1 mL/min) y se obtuvieron dos compuestos etiquetados como **(2R,12bS,14aS,8R)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,8,12b,13,14,14a,14b-dodecahidropiceno-2-carboxilato de metilo (4.2 mg)** y **(2R,6aS,8R,12bR,14aS)-10,11-dihidroxi-2,6a,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo (7.9 mg)**. (Figura 11).

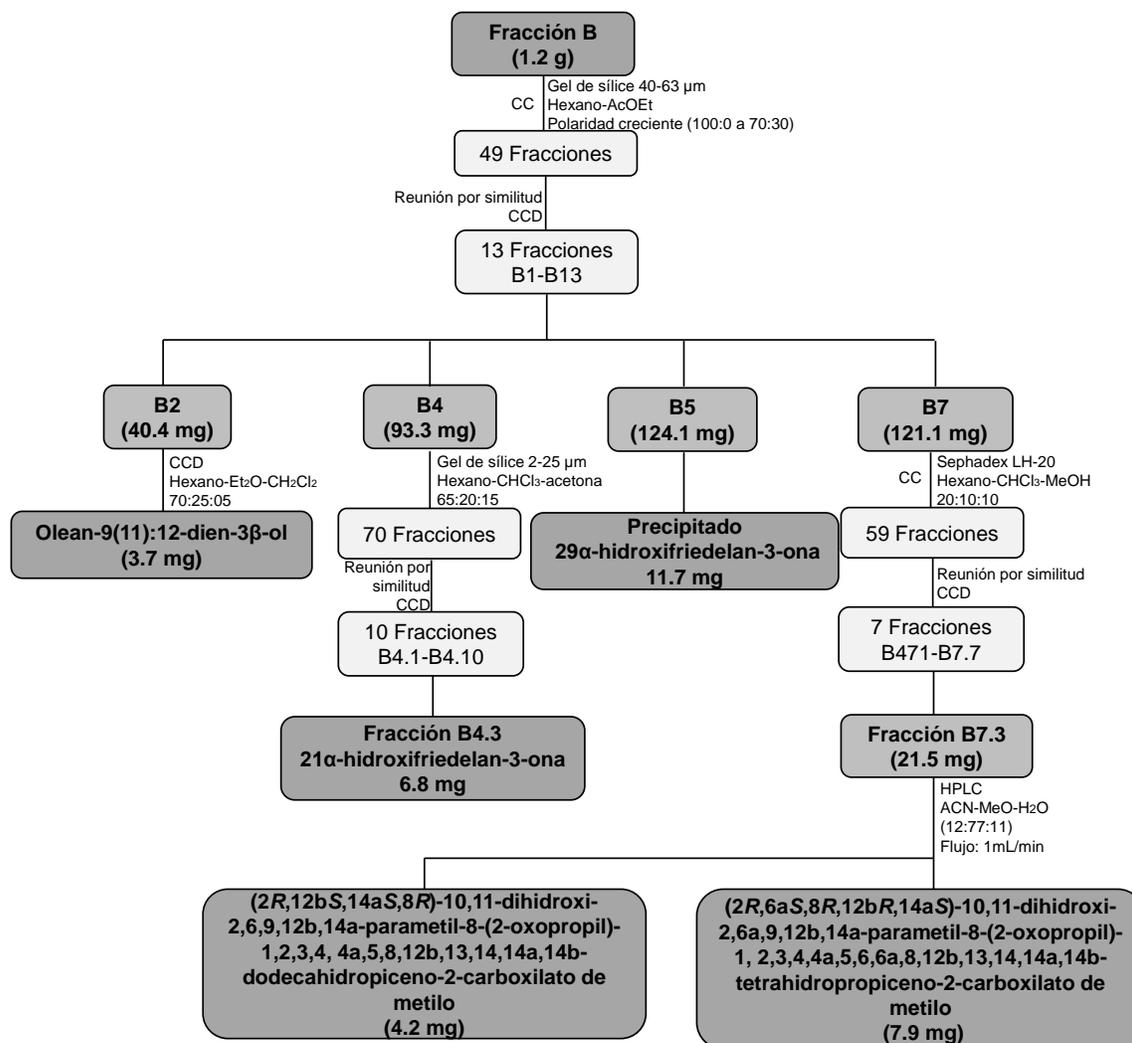


Figura 11. Esquema de fraccionamiento de la fracción B.

La fracción E, se separó por medio de una columna empacada con gel de sílice 40-63 μm y con mezclas de hexano-AcOEt en polaridad creciente (100:0 a 60:40), a partir de esta columna, se obtuvieron 57 fracciones las cuales se reunieron por similitud de acuerdo con los análisis por CCD a 10 fracciones etiquetadas como E1-E10. En las fracciones E4 (29 mg) y E5 (35.9 mg) se observaron precipitados blancos, los cuales se lavaron con acetona y tras un análisis por CCD y RMN- ^1H etiquetados como **21 β -cafeoiloxi-3-hidroxi-friedelan-3-en-3-ona (3.4 mg)** y **22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxi-friedelan-6-ona (9.9 mg)**.

Por otra parte, la fracción E8 (26.4 mg) se purificó a través de CCDP con una mezcla isocrática de hexano- CH_2Cl_2 -acetona (5.5: 2: 2.5), a partir de esto se obtuvo el **22 β -hidroxi-6,23-dioxotingenol (4.6 mg)**. (Figura 12).

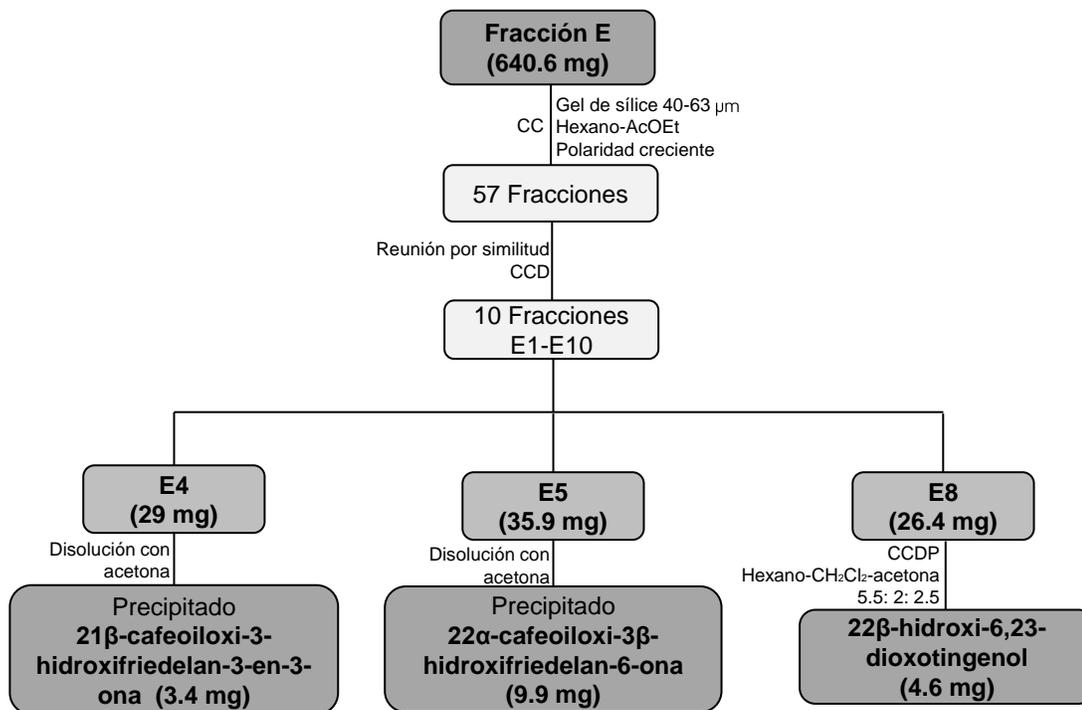


Figura 12. Esquema de fraccionamiento de la fracción E.

Triterpenos aislados

De los nueve triterpenos aislados, cinco han sido previamente reportados en la literatura química y se identificaron basados en la comparación de sus datos espectroscópicos existentes en la literatura. Así se identificó a: **olean-9(11):12-dien-3 β -ol**, **21 α -hidroxifriedelan-3-ona**, **canofilol**, **29 α -hidroxifriedelan-3-ona**, y **ácido ortosfénico**. (Figura 13). Los triterpenos aislados resultaron ser pentacíclicos y presentaron un esqueleto de tipo friedelano con diversas funcionalizaciones, excepto el olean-9(11):12-dien- β -ol que presentó un esqueleto de tipo oleanano, coincidiendo con los reportes de triterpenos comúnmente aislados e identificados en la familia Celastrácea.

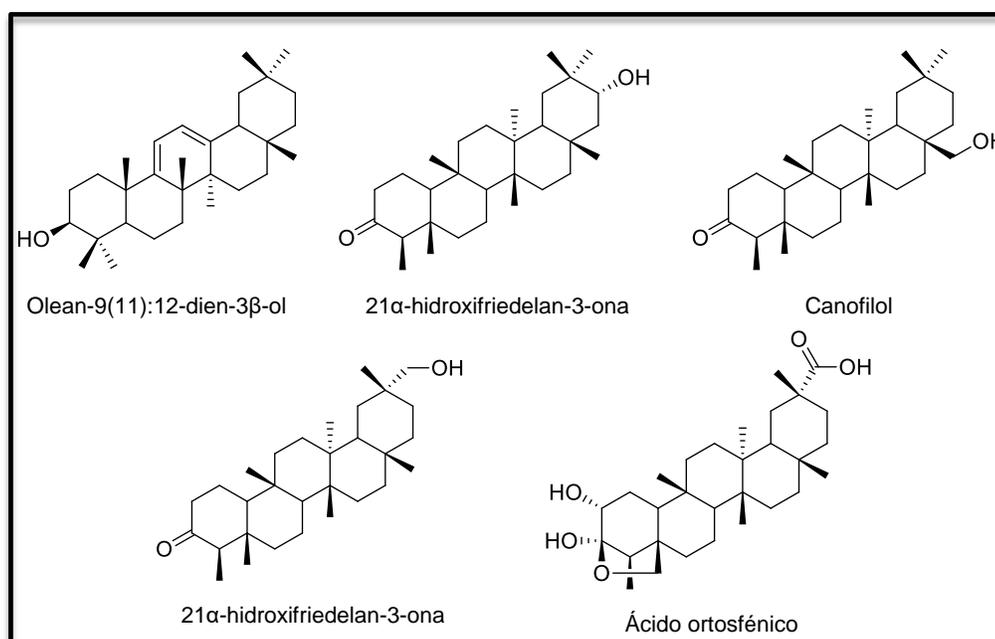


Figura 13. Triterpenos aislados en la corteza de raíz de *M. Phyllanthoides* previamente reportados en la literatura.

Por otro lado, los compuestos nombrados como: **21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona**, **29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona**, **21 β -cafeoiloxi-3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona** y **22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona** resultaron no estar descritos en la bibliografía. (Figura 14).

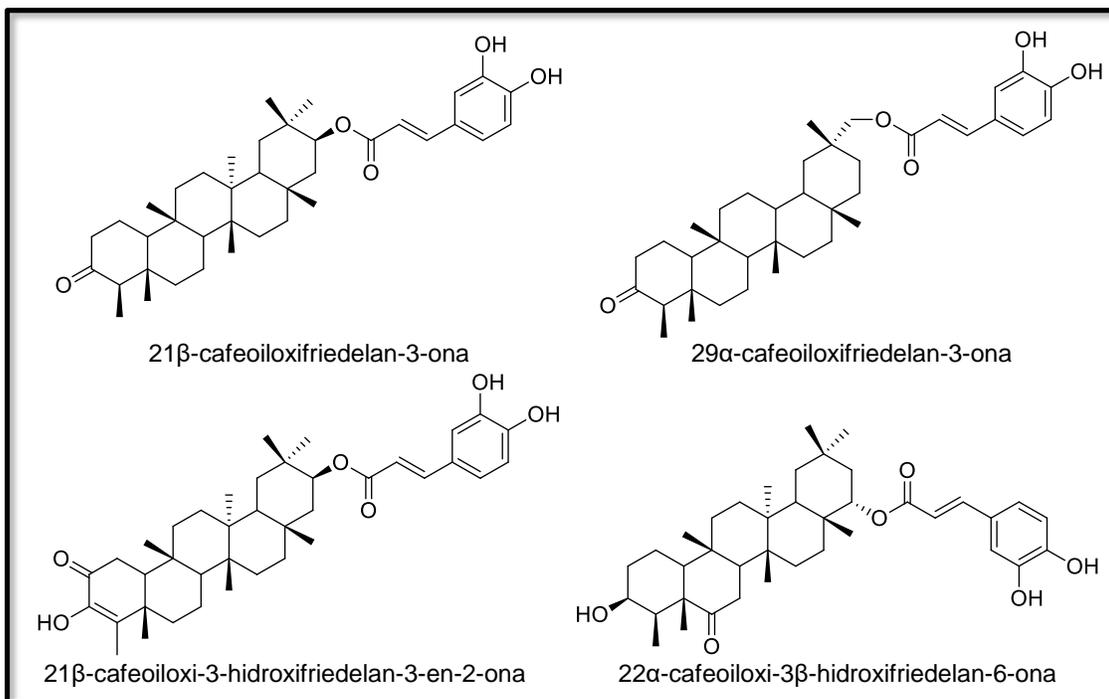
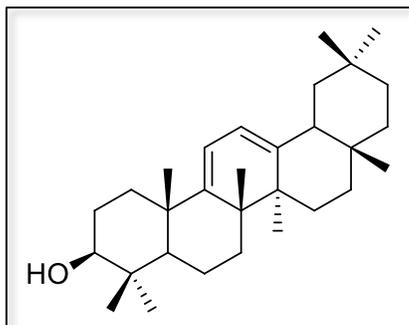


Figura 14. Triterpenos aislados de la corteza de raíz de *M. phyllanthoides* que resultaron ser nuevos para la literatura.

Datos espectroscópicos de los triterpenos aislados

Olean-9(11):12-dien-3 β -ol

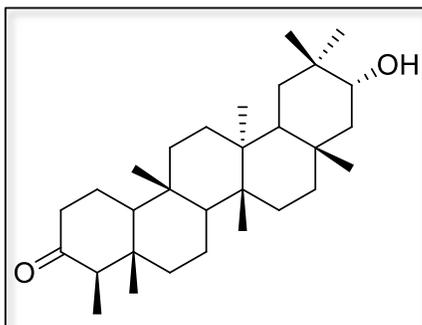


Descripción: Agujas de color blanco (3.7 mg).

RMN-¹H
(δ , CDCl₃) 0.81 (3H, s, Me23); 0.87 (3H, s, Me24); 0.89 (3H, s, Me25); 0.90 (3H, s, Me30); 0.99 (3H, s, Me26); 1.03 (3H, s, Me27); 1.14 (3H, s, Me28); 1.19 (3H, s, Me29); 3.24 (1H, d_a, J = 11.5 Hz, H3); 5.50 (1H, d, J = 5.7 Hz, H12), 5.57 (1H, d, J = 11.5 Hz, H11).

RMN-¹³C
(δ , CDCl₃) 15.7 (C24), 18.3 (C6), 20.1 (C25), 21.0 (C26), 23.7 (C29), 25.3 (C27), 25.6 (C15), 27.1 (C16), 27.8 (C2), 28.2 (C28), 28.7 (C23), 31.0 (C20), 32.1 (C7), 32.1 (C17), 33.2 (C30), 34.5 (C21), 37.1 (C8), 37.1 (C22), 38.7 (C1), 38.9 (C4), 40.6 (C10), 42.7 (C14), 45.5 (C18), 46.8 (C19), 51.1 (C5), 78.7 (C3), 115.7 (C11), 120.7 (C12), 147.1 (C13), 154.3 (C9).

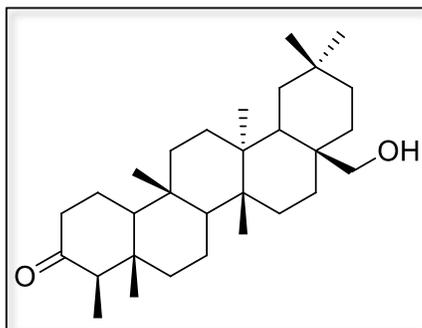
21 α -hidroxifriedelan-3-ona



Descripción: Polvo color blanco (6.8 mg).

RMN-¹H (δ , CDCl ₃)	0.72 (3H, s, Me24); 0.87 (3H, d, $J=6.4$ Hz, Me23); 0.88 (3H, s, Me25); 0.90 (3H, s, Me26); 0.98 (3H, s, Me30); 1.07 (3H, s, Me27); 1.11 (3H, s, Me29); 1.19 (3H, s, Me28); 2.24 (1H, d, $J=6.4$ Hz, H4); 2.30, 2.40 (2H, dd $J=14.0, 5.1$ Hz, H2); 3.69 (1H, dd, $J=12.2, 4.2$, H3).
RMN-¹³C (δ , CDCl ₃)	6.8 (C23), 14.6 (C24), 17.7 (C25), 18.1 (C7), 18.2 (C26), 19.2 (C27), 22.2 (C1), 24.9 (C30), 30.1 (C12), 30.3 (C15), 31.8 (C29), 32.4 (C17), 33.1 (C28), 34.3 (C20), 35.2 (C11), 35.9 (C19), 36.0 (C16), 37.4 (C9), 38.7 (C14), 38.9 (C13), 41.1 (C6), 41.4 (C2), 42.0 (C5), 44.2 (C18), 46.9 (C22), 51.4 (C8), 58.1 (C4), 59.4 (C10), 74.3 (C21), 213.2 (C30).

Canofilol



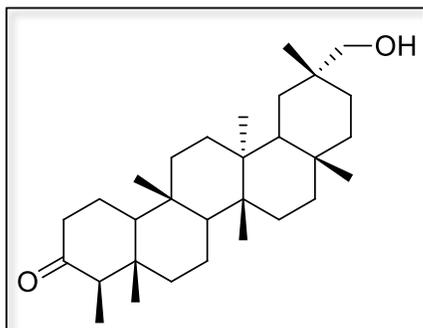
Descripción: Polvo color blanco (3.2 mg).

RMN-¹H
(δ , CDCl₃) 0.72 (3H, s, Me24); 0.86 (3H, s, Me27); 0.88 (3H, d, $J=6.7$ Hz, Me23); 0.92 (3H, s, Me25); 0.98 (3H, s, Me30); 0.99 (3H, s, Me29); 1.13 (3H, s, Me26); 1.27, 1.47 (2H, m, H11); 1.29 (1H, d, $J=5.5$ Hz, H18); 1.30 (2H, m, H19); 1.31, 1.86 (2H, m, H15); 1.35 (2H, m, H12); 1.37 (1H, d, $J=2.6$ Hz, H7); 1.40 (2H, m, H21); 1.42 (1H, m, H8); 1.43, 1.86 (2H, m, H16); 1.47 (1H, dd, $J=7.2, 2.1$ Hz, H7); 1.54 (1H, m, H10); 1.68, 1.96 (2H, m, H1); 2.25 (1H, d, $J=6.2$ Hz, H4); 2.31, 2.38 (2H, dd, $J=14.0, 5.1$ Hz, H2); 3.63 (2H, s_a, H28).

RMN-¹³C
(δ , CDCl₃) 6.8 (C23), 14.6 (C24), 18.2 (C27), 18.4 (C7), 19.2 (C25), 19.3 (C26), 22.3 (C1), 28.2 (C20), 29.2 (C16), 30.2 (C12), 31.3 (C21), 31.5 (C15), 32.8 (C29), 33.2 (C22), 35.4 (C19), 34.2 (C30), 34.6 (C11), 35.4 (C19), 35.5 (C17), 37.5 (C9), 38.2 (C13), 39.4 (C18), 39.6 (C14), 41.3 (C6), 41.6 (C2), 42.2 (C5), 52.6 (C8), 58.3 (C4), 59.6 (C10), 68.0 (C28), 213.3 (C3).

EMAR m/z Calculado para C₃₀H₅₀O₂, 442.38108; observado 442.38260.

29 α -hidroxifriedelan-3-ona

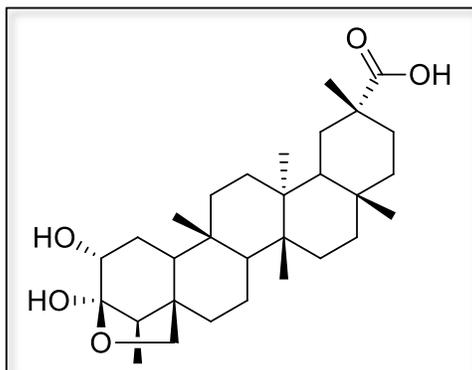


Descripción: Polvo color blanco (11.7 mg).

RMN-¹H
(δ , CDCl₃) 0.72 (3H, s, Me24); 0.87 (3H, d, J = 6.4 Hz, Me23); 0.88 (3H, s, Me25); 0.90 (3H, s, Me26); 0.98 (3H, s, Me30); 1.07 (3H, s, Me27); 1.19 (3H, s, Me28); 2.24 (1H, d, J = 6.4 Hz, H4); 2.30, 2.40 2H, dd, J = 14.0, 5.1 Hz, H2); 3.26 (2H, dd, J = 18.8, 10.2 Hz, H29).

RMN-¹³C
(δ , CDCl₃) 6.8 (C23), 14.6 (C24), 17.8 (C25), 18.2 (C26), 18.4 (C7), 20.7 (C27), 22.2 (C1), 25.7 (C30), 27.7 (C21), 29.6 (C12), 32.4 (C17), 30.5 (C19), 33.1 (C28), 32.6 (C15), 34.3 (C20), 35.5 (C16), 35.7 (C11), 37.4 (C9), 38.1 (C14), 39.4 (C22), 38.9 (C13), 41.2 (C18), 41.4 (C6), 41.4 (C2), 42.0 (C5), 53.3 (C8), 58.1 (C4), 59.3 (C10), 74.7 (C29), 213.2 (C3).

Ácido ortosfénico

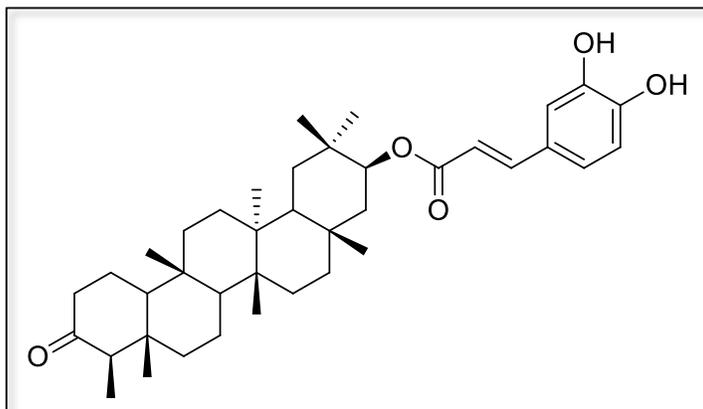


Descripción: Agujas color blanco (3.6 mg).

RMN-¹H
(δ , MeOD) 0.88 (3H, s, Me26); 0.92 (3H, d, $J=7.2$ Hz, Me23); 0.95, 2.09 (2H, d, $J=9.0$ Hz, H22); 0.97 (3H, s, Me25); 1.02 (3H, s, Me27); 1.04 (3H, s, Me28); 1.17 (3H, s, Me30); 1.31 (2H, d, $J=7.1$ Hz, H15); 1.34 (2H, d, $J=4.1$ Hz, H11); 1.36 (1H, m, H8); 1.48, 1.51 (2H, m, H7); 1.50, 1.78 (2H, m, H6); 1.53 (2H, dd, $J=9.6, 4.6$, H12); 1.54 (1H, m, H10); 1.56 (1H, m, H18); 1.56, 2.38 (2H, m, H19); 1.63 (2H, dd, $J=13.9, 4.9$ Hz, H1); 1.95 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H4); 2.12 (2H, d, $J=12.3$, H21); 3.58, 4.05 (2H, d, $J=8.2$ Hz, H24); 4.05 (2H, dd, $J=4.9, 1.0$, H24).

RMN-¹³C
(δ , MeOD) 7.3 (C23), 16.8 (C26), 17.2 (C25), 18.4 (C27), 20.3 (C7), 28.9 (C1), 30.1 (C12), 30.2 (C15), 31.0 (C17), 31.2 (C21), 31.4 (C19), 32.3 (C28), 32.6 (C30), 34.7 (C6), 35.3 (C11), 37.4 (C16), 37.8 (C22), 38.1 (C9), 40.2 (C13), 40.2 (C14), 41.5 (C20), 46.0 (C18), 47.4 (C4), 48.4 (C8), 48.5 (C10), 53.8 (C5), 72.8 (C24), 74.3 (C2), 108.2 (C3), 183.2 (C29).

21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona



Descripción: Polvo color blanco (253.6 mg).

RMN-¹H
(δ , C₅D₅N)

0.71 (3H, s, Me24); 0.80 (3H, s, Me25); 0.88 (3H, s, Me26); 0.99 (3H, d, $J=6.7$ Hz, Me23); 1.12 (3H, s, Me27); 1.17 (3H, s, Me30); 1.24, 1.39 (2H, m, H11); 1.27 (3H, s, Me29); 1.29, 1.38 (2H, m, H7); 1.30, 1.40 (2H, m, H15); 1.30 (3H, s, Me28); 1.31 (2H, m, H12); 1.36 (1H, m, H8); 1.38, 1.86 (2H, m, H22); 1.47, 1.73 (2H, m, H16); 1.51 (1H, m, H10); 1.54 (1H, m, H18); 1.56 (2H, m, H19); 1.62, 1.72 (2H, m, H6); 1.65, 1.85 (2H, m, H1); 2.25 (1H, d, $J=6.7$ Hz, H4); 2.27 (1H, dd, $J=13.8, 3.7$, H2a); 2.37 (1H, q, $J=6.9$ Hz, H2b); 5.35 (1H, d, $J=12.3, 4.3$ Hz, H21); 6.78 (1H, d, $J=15.7$ Hz, H8'); 7.28 (1H, m, H5'); 7.29 (1H, m, H6'); 7.74 (1H, d, $J=1.65$ Hz, H2'); 8.12 (1H, d, $J=15.7$ Hz, H7').

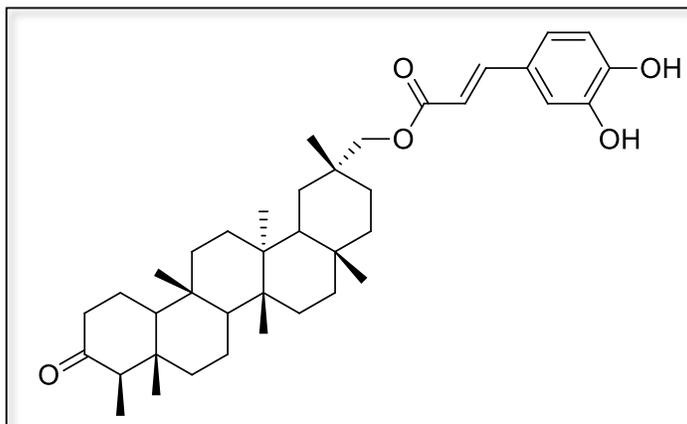
RMN-¹³C
(δ , C₅D₅N)

7.7 (C23), 15.1 (C24), 18.5 (C25), 18.9 (C7), 19.3 (C26), 19.7 (C27), 22.9 (C1), 27.0 (C30), 30.9 (C12), 31.5 (C29), 31.7 (C15), 32.6 (C17), 33.2 (C28), 34.5 (C20), 35.9 (C11), 36.6 (C19), 37.1 (C16), 38.0 (C9), 39.4 (C13), 39.9 (C14), 41.5 (C5), 42.0 (C2), 42.5 (C5), 44.1 (C18), 44.5 (C22), 52.6 (C8), 58.4 (C4), 59.7 (C10), 76.0 (C21), 116.0 (C8'), 116.3 (C2'), 117.2 (C5'), 122.5 (C6'), 127.5 (C1'), 146.1 (C7'), 148.2 (C4'), 150.9 (C3'), 167.9 (C9'), 212.2 (C3).

EMAR m/z

Calculado para C₃₉H₅₆O₅, 604.41277; observado 604.41150

29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona

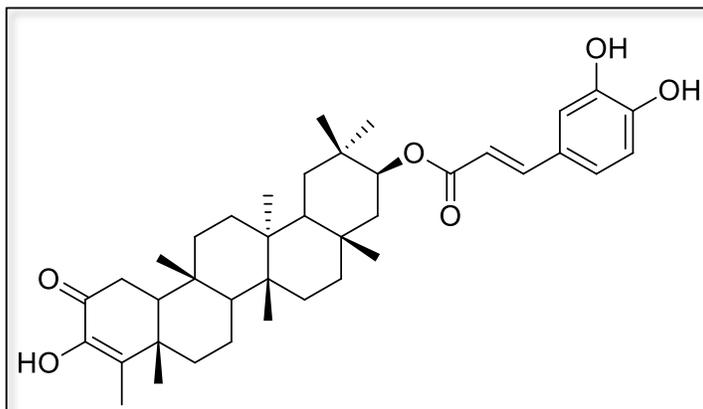


Descripción: Polvo color blanco
(26.4 mg).

RMN-¹H
(δ , C₅D₅N) 0.70 (3H, s, Me24); 0.79 (3H, s, Me25); 0.98, 1.33 (2H, m, H7); 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me23); 1.00 (3H, s, Me26); 0.99, 1.52 (2H, m, H22); 1.06 (3H, s, Me27); 1.06, 1.66 (2H, m, H19); 1.15, 1.61 (2H, m, H6); 1.18, 1.36 (2H, m, H11); 1.20 (3H, s, Me30); 1.23 (3H, s, Me28); 1.26, 1.47 (2H, m, H15); 1.30 (2H, m, H12); 1.33 (1H, m, H18); 1.35, 1.59 (2H, m, H16); 1.43, 1.55 (2H, m, H21); 1.47 (1H, m, H10); 1.57, 1.81 (2H, m, H1); 1.65 (1H, m, H18); 2.24 (1H, d, J = 6.7 Hz, H4); 2.31, 2.43 (2H, m, H2); 4.13 (2H, sa, H29); 6.89 (1H, d, J = 15.8 Hz, H8'); 7.27 (1H, sa, H6') 7.29 (1H, sa, H5'); 7.70 (1H, s, H2'); 8.11 (1H, d, J = 15.8 Hz, H7').

RMN-¹³C
(δ , C₅D₅N) 7.7 (C23), 15.1 (C24), 18.3 (C25), 18.9 (C7), 19.1 (C27), 21.2 (C26), 22.8 (C1), 27.1 (C29), 28.9 (C21), 30.8 (C19), 31.0 (C17), 31.8 (C12), 32.6 (C20), 32.7 (C28), 33.1 (C15), 36.1 (C11), 37.9 (C9), 38.8 (C14), 39.9 (C13), 39.9 (C22), 41.6 (C6), 42.0 (C2), 42.6 (C5), 42.6 (C18), 53.7 (C8), 58.3 (C4), 59.1 (C10), 74.6 (C29), 115.6 (C8'), 116.4 (C2'), 117.2 (C5'), 122.5 (C6'), 127.4 (C1'), 146.4 (C4'), 146.4 (C7'), 150.9 (C3'), 168.3 (C9'), 212.3 (C3).

21 β -cafeoiloxi-3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona

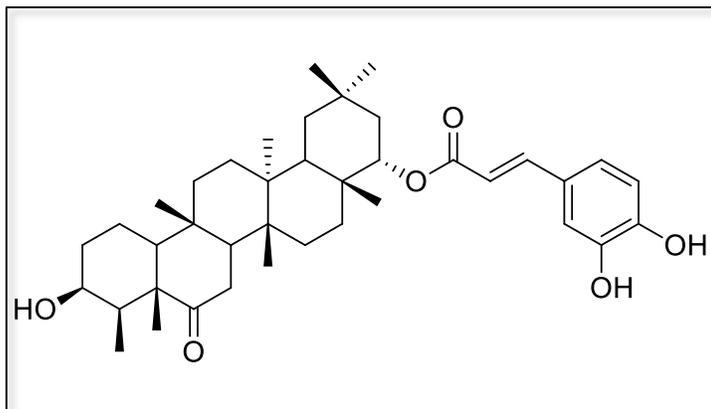


Descripción: Polvo color blanco (9.9 mg).

RMN-¹H
(δ , C₅D₅N) 0.85 (3H, s, Me25); 0.86 (3H, s, Me26); 1.00, 1.18 (2H, m, H11); 1.03 (3H, s, Me24); 1.07 (3H, s, Me27); 1.15 (3H, s, Me30); 1.25 (3H, s, Me29); 1.18 (2H, m, H12); 1.19, 1.75 (2H, m, H6); 1.24 (1H, m, H8); 1.28 (3H, s, Me28); 1.31 (2H, m, H15); 1.32, 1.79 (2H, m, H22); 1.37 (2H, m, H7); 1.40, 1.49 (2H, m, H16); 1.41 (2H, m, H19); 1.47 (1H, m, H18); 1.66 (1H, m, H10); 1.98 (3H, s, Me23); 2.54 (2H, m, H1); 5.35 (1H, dd, J = 12.5, 4.3 Hz, H21); 6.73 (1H, d, J = 15.8 Hz, H8'); 7.26 (1H, m, H5'); 7.26 (1H, m, H6'); 7.71 (1H, d, J = 1.7 Hz, H2'); 8.09 (1H, d, J = 15.8 Hz, H7').

RMN-¹³C
(δ , C₅D₅N) 11.1 (C23); 18.2 (C25), 18.7 (C7), 19.1 (C26), 19.3 (C24), 19.6 (C27), 27.0 (C30), 30.6 (C12), 31.5 (C29), 31.5 (C15), 32.5 (C28), 34.1 (C1), 34.4 (C20), 35.0 (C11), 36.5 (C16), 37.1 (C19), 37.3 (C9), 39.0 (C6), 39.1 (C14), 39.9 (C13), 40.0 (C5), 44.1 (C18), 44.5 (C22), 52.2 (C8), 56.2 (C10), 76.5 (C21), 116.0 (C8'), 116.3 (C2'), 117.2 (C5'), 122.5 (C6'), 127.5 (C1'), 130.9 (C3'), 140.5 (C4), 145.0 (C3), 146.1 (C7'), 148.2 (C4'), 167.9 (C9'), 195.2 (C2).

22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona



Descripción: Polvo color blanco (3.4 mg).

RMN-¹H
(δ , C₅D₅N)

0.71 (3H, s, Me24); 0.87 (3H, s, Me25); 0.96 (3H, s, Me26); 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz, Me23); 1.02 (3H, s, Me30); 1.12 (3H, s, Me27); 1.13 (3H, s, Me28); 1.30 (2H, m, H11); 1.30, 1.29 (2H, m, H7); 1.31 (3H, s, Me29); 1.32, 1.40 (2H, m, H15); 1.33, 1.80 (2H, m, H21); 1.38 (2H, m, H12); 1.40, 1.52 (2H, m, H1); 1.41 (1H, m, H10); 1.50, 1.71 (2H, m, H16); 1.55, 2.45 (2H, m, H2); 1.57 (1H, m, H8); 1.59 (2H, m, H19); 1.60 (1H, m, H18); 2.29 (1H, q, J = 6.5 Hz, H4); 4.11 (1H, t, J = 9.0 Hz, H3); 5.05 (1H, dd, J = 12.9, 4.2 Hz, H22); 6.25 (1H, d, J = 15.9 Hz, H8'); 6.87 (1H, d, J = 8.2 Hz, H5'); 7.01 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz, H6') 7.08 (1H, d, J = 1.7 Hz, H2');

RMN-¹³C
(δ , C₅D₅N)

6.5 (C23), 14.6 (C24), 18.1 (C1), 18.1 (C25), 18.7 (C26), 18.9 (C27), 26.3 (C30), 30.2 (C12), 30.8 (C28), 31.1 (C15), 31.1 (C20), 32.4 (C2), 32.6 (C29), 33.6 (C17), 35.3 (C11), 35.7 (C19), 36.4 (C16), 37.3 (C9), 38.4 (C14), 39.2 (C13), 41.1 (C7), 43.0 (C5), 43.6 (C21), 52.4 (C10), 55.4 (C4), 76.4 (C22), 114.2 (C2'), 115.4 (C5'), 116.3 (C8'), 122.3 (C6'), 127.7 (C1'), 143.1 (C3'), 144.1 (C7'), 145.9 (C4'), 167.3 (C9'), 212.4 (C6).

Triterpenos metilénquinona aislados

Otros cuatro compuestos celastroloides de tipo metilénquinona se aislaron (**Figura 15**), de las cuáles, tres ya se encuentran previamente reportadas en la literatura y se describieron a partir de sus datos espectroscópicos como: **tingenona**, **escutiona**, **20 α -hidroxiescutiona** y **22 β -hidroxiescutiona**, siendo éste último un compuesto nuevo para la literatura.

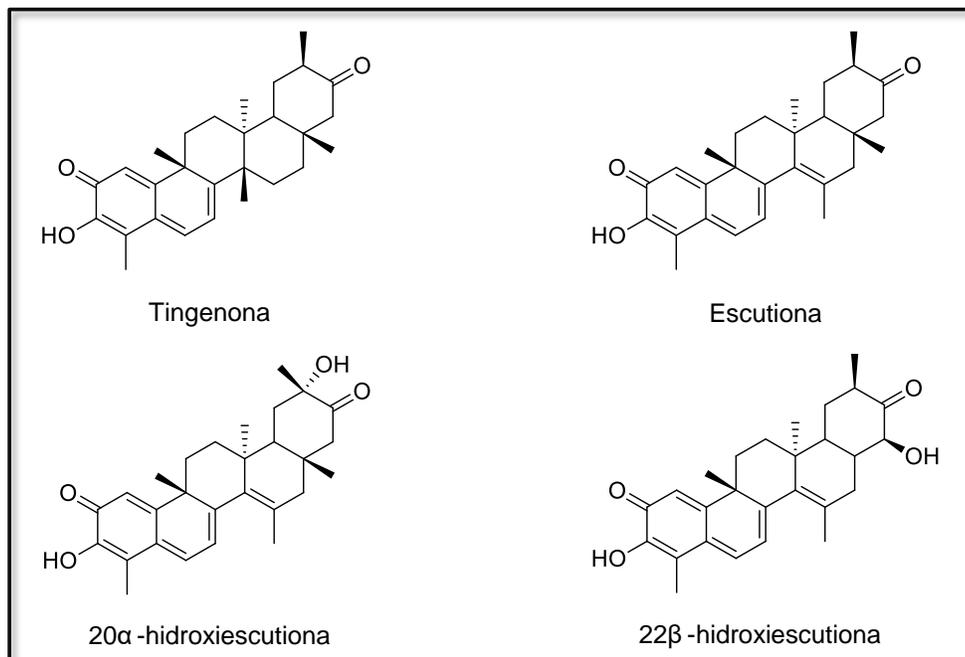
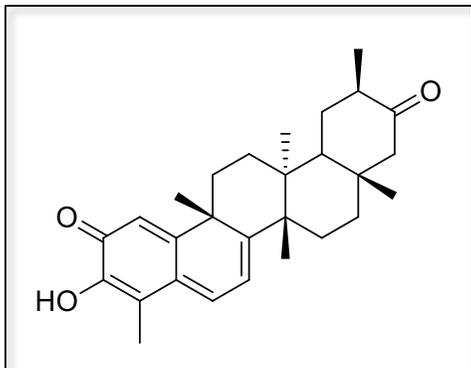


Figura 15. Celastroloides de tipo triterpeno metilénquinona aislados de la corteza de raíz de *M. phyllanthoides*.

Datos espectroscópicos de los triterpeno metilénquinona aislados

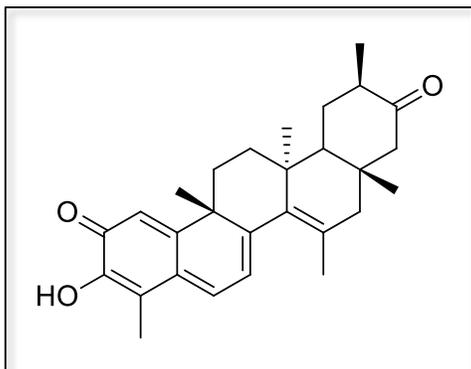
Tingenona



Descripción: Laca de color naranja (22.8 mg).

RMN-¹H (δ, CDCl₃)	0.96 (3H, s, Me27); 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz, Me30); 1.00 (3H, s, Me28); 1.24, 1.84 (2H, m, H12); 1.34 (3H, s, Me26); 1.50 (3H, s, Me25); 1.65, 1.78 (2H, m, H15); 1.65 (1H, m, H18); 1.74, 2.19 (2H, m, H19); 1.85, 2.90 (2H, d, J = 14.3 Hz, H22); 1.88, 1.93 (2H, m, H16); 2.00, 2.25 (2H, m, H11); 2.22 (3H, s, Me23); 2.49 (1H, q, J = 6.4 Hz, H20); 6.37 (1H, d, J = 7.2 Hz, H7); 6.54 (1H, s, H1); 7.04 (1H, d, J = 7.2 Hz, H6).
RMN-¹³C (δ, CDCl₃)	10.2 (C23), 15.0 (C30), 19.6 (C27), 21.4 (C26), 28.3 (C15), 29.8 (C12), 31.9 (C19), 32.4 (C28), 33.6 (C11), 35.3 (C16), 38.1 (C17), 38.9 (C25), 40.5 (C13), 41.8 (C20), 42.6 (C9), 43.4 (C18), 44.5 (C14), 52.4 (C22), 117.2 (C4), 118.0 (C7), 119.8 (C1), 127.6 (C5), 133.7 (C6), 146.0 (C3), 164.7 (C10), 168.8 (C8), 178.3 (C2), 213.6 (C21).

Escutiona

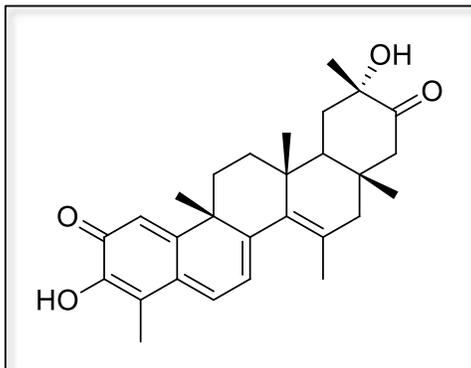


Descripción: Laca de color rojo (15.9 mg).

RMN-¹H
(δ , CDCl₃) 0.96 (3H, s, Me28); 1.07 (3H, s, Me27); 1.09 (3H, d, $J=6.5$ Hz, Me30); 1.24 (3H, s, Me25); 1.60 (1H, m, H18); 1.69 (3H, s, Me26); 1.72, 1.94 (2H, m, H19); 1.85, 2.13 (2H, m, H12); 1.86, 1.97 (2H, m, H11); 1.92, 2.12 (2H, m, H16); 2.27 (3H, s, Me23); 2.46 (1H, m, H20); 2.69 (2H, d, $J=14.4$ Hz, H22); 6.25 (1H, d, $J=6.7$ Hz, H7); 6.59 (1H, s, H1); 7.18 (1H, d, $J=6.7$ Hz, H6).

RMN-¹³C
(δ , CDCl₃) 10.4 (C23), 15.9 (C30), 21.2 (C26), 23.0 (C27), 28.5 (C25), 30.0 (C28), 31.7 (C12), 35.9 (C11), 36.2 (C17), 37.6 (C19), 41.5 (C20), 41.9 (C13), 44.1 (C9), 45.4 (C16), 47.7 (C18), 49.6 (C22), 116.8 (C4), 119.9 (C1), 122.0 (C7), 127.8 (C5), 127.9 (C15), 134.5 (C6), 135.4 (C14), 146.2 (C3), 158.6 (C8), 159.7 (C10), 178.0 (C2), 213.9 (C21).

20 α -hidroxiescutiona

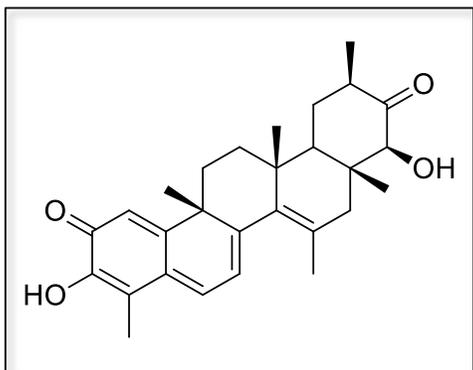


Descripción: Laca de color rojo (3 mg).

RMN-¹H
(δ , CDCl₃) 0.88 (3H, s, Me27); 1.22 (3H, s, Me28); 1.27 (3H, s, Me25); 1.30 (3H, s, Me30); 1.39, 2.32 (2H, m, H12); 1.63, 2.26 (2H, d, J = 15.0 Hz, H16); 1.68, 2.00 (2H, m, H19); 1.76 (3H, s, Me26); 1.91 (2H, m, H11); 1.93 (1H, m, H18); 2.18, 2.80 (2H, d, J = 12.7 Hz, H22); 2.26 (3H, s, Me23); 6.18 (1H, d, J = 6.8 Hz, H7); 6.59 (1H, s, H1); 7.16 (3H, d, J = 6.8 Hz, H6).

RMN-¹³C
(δ , CDCl₃) 10.3 (C23), 24.8 (C30), 22.0 (C26), 23.7 (C27), 29.5 (C25), 30.4 (C28), 35.8 (C12), 37.9 (C11), 39.8 (C17), 75.0 (C20), 41.9 (C13), 44.1 (C9), 40.6 (C16), 43.6 (C18), 50.4 (C22), 117.1 (C4), 120.0 (C1), 121.9 (C7), 128.6 (C5), 127.9 (C15), 139.6 (C6), 135.4 (C14), 146.2 (C3), 158.6 (C8), 159.7 (C10), 178.0 (C2), 213.0 (C21).

22 β -hidroxiescutiona



Descripción: Laca de color naranja (9.5 mg).

RMN-¹H
(δ , CDCl₃) 0.81 (3H, s, Me28); 1.11 (3H, s, Me27); 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz, Me30); 1.25 (3H, s, Me25); 1.69, 1.98 (2H, m, H19); 1.70 (1H, m, H18); 1.72 (3H, s, Me26); 1.84, 1.99 (2H, m, H11); 1.86, 2.61 (2H, d, J = 18.8 Hz, H16); 1.88, 2.15 (2H, m, H12); 2.24 (3H, s, Me23); 4.42 (1H, s, H22); 6.25 (1H, d, J = 6.7 Hz, H7); 6.59 (1H, s, H1); 7.19 (1H, d, J = 6.7 Hz, H6).

RMN-¹³C
(δ , CDCl₃) 10.3 (C23), 15.2 (C30), 21.1 (C26), 23.4 (C28), 23.8 (C27), 28.5 (C25), 31.5 (C12), 35.8 (C11), 38.1 (C19), 40.1 (C16), 40.9 (C20), 41.7 (C13), 42.2 (C17), 44.0 (C9), 48.8 (C18), 75.4 (C22), 116.8 (C4), 119.8 (C1), 122.1 (C7), 127.9 (C5), 128.3 (C15), 134.5 (C6), 135.0 (C14), 146.2 (C3), 158.8 (C8), 159.6 (C10), 178.0 (C2), 213.6 (C21).

Triterpenos fenólicos aislados

Se aislaron en total tres compuestos de tipo triterpeno fenólico (**Figura 16**), de los cuales, uno se identificó como **22 β -hidroxi-6,23-dioxotingenol** basado en la comparación de sus datos espectroscópicos con los existentes en la literatura y dos se reportaron como nuevos para la literatura química identificados como **(2R,12bS,14aS,8R)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,8,12b,13,14,14a,14b-decahidropiceno-2-carboxilato de metilo** y **(2R,6aS,8R,12bR,14aS)-10,11-dihidroxi-2,6a,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo**.

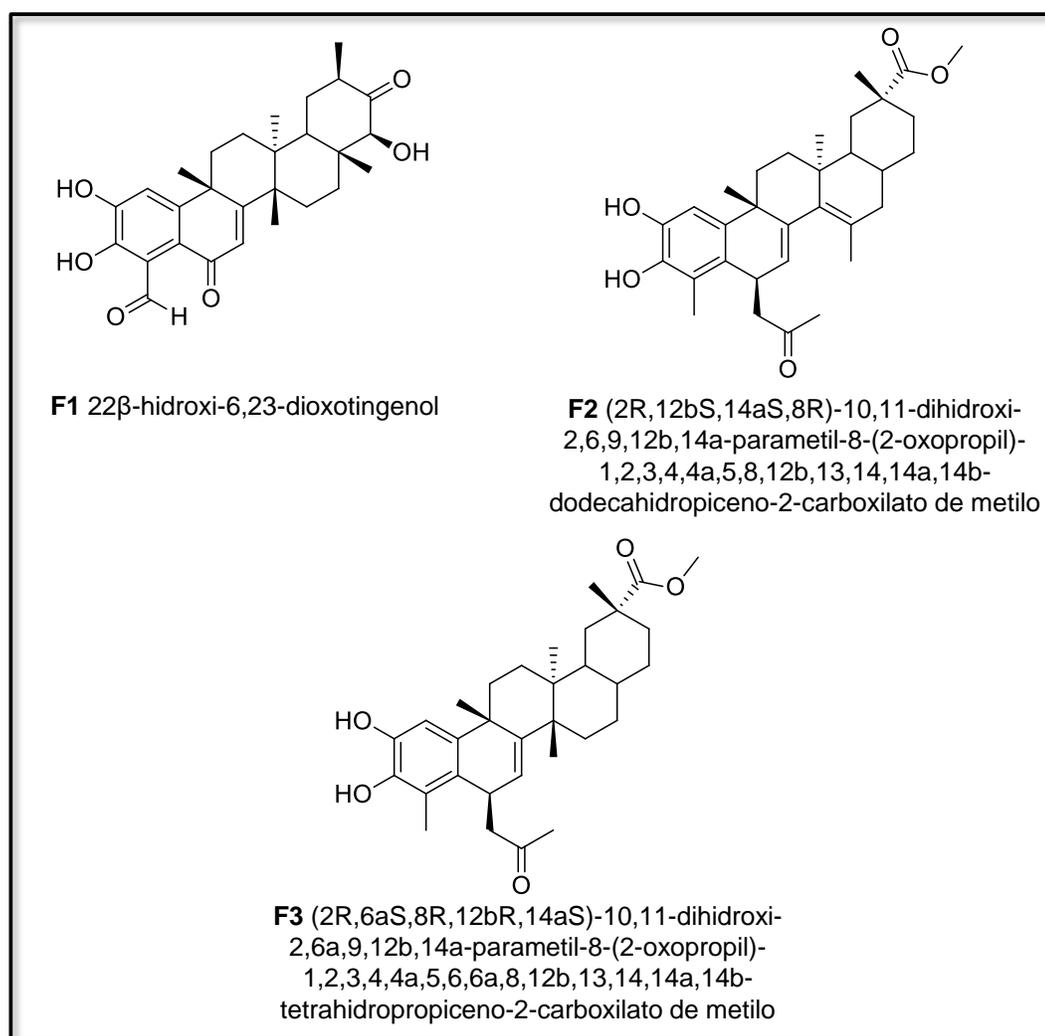
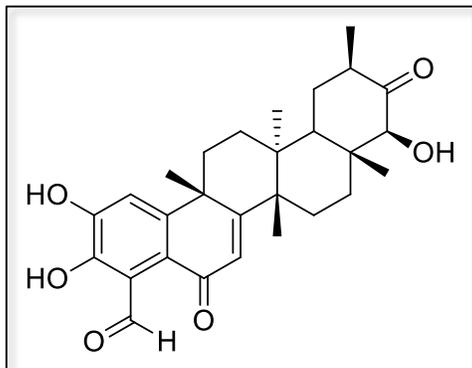


Figura 16. Celastroloides de tipo triterpeno fenólico aislados de la corteza de raíz de *M. phyllanthoides* Benth.

Datos espectroscópicos de los triterpenos fenólicos aislados

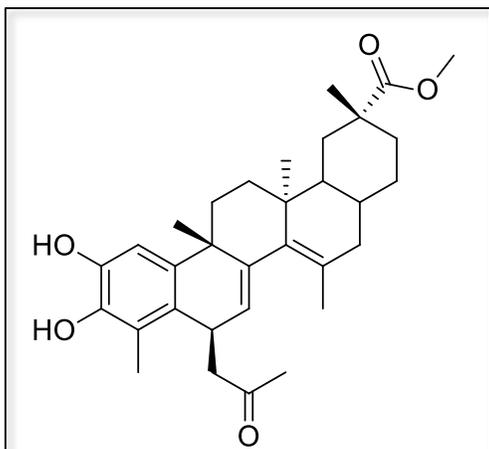
22 β -hidroxi-6,23-dioxotingenol



Descripción: Laca de color naranja (9.5 mg).

RMN-¹H (δ, CDCl₃)	0.88 (3H, s, Me28); 1.03 (3H, s, Me27); 1.07 (3H, d, J = 6.2 Hz, Me30); 1.42 (3H, s, Me26); 1.63 (3H, s, Me25); 1.63, 2.30 (2H, m, H16); 1.70, 1.90 (2H, m, H15); 1.81, 2.22 (2H, m, H19); 1.85 (1H, m, H18); 1.88 (2H, m, H12); 2.11, 2.37 (2H, m, H11); 2.65 (1H, m, H20); 4.54 (1H, s, H22); 6.39 (1H, s, H7); 7.30 (1H, s, H1); 11.00 (1H, s, H23).
RMN-¹³C (δ, CDCl₃)	14.7 (C30), 20.3 (C27), 20.4 (C26), 25.0 (C28), 28.1 (C15), 29.9 (C12), 31.8 (C19), 33.9 (C11), 37.5 (C25), 40.1 (C9), 40.3 (C13), 40.8 (C20), 44.3 (C17), 44.7 (C14), 44.9 (C18), 76.4 (C22), 115.9 (C1), 116.8 (C4), 122.8 (C5), 125.1 (C7), 146.5 (C3), 149.2 (C2), 150.3 (C10), 172.6 (C8), 185.7 (C6), 200.1 (C23), 213.3 (C21).

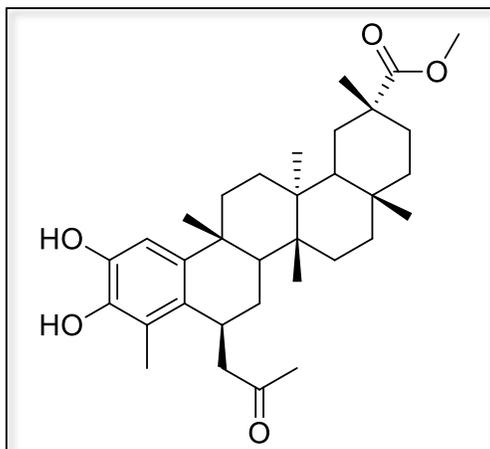
(2R,12bS,14aS,8R)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,8,12b,13,14,14a,14b-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo



Descripción: Laca de color naranja (4.2 mg)

RMN-¹H (δ , CDCl ₃)	0.82 (3H, s, Me27); 1.16 (3H, s, Me28); 1.16, 2.58 (2H, m, H22); 1.19 (3H, s, Me30); 1.29 (3H, s, Me25); 1.22, 1.58 (2H, m, H16); 1.31 (1H, m, H18); 1.40, 1.91 (2H, m, H21); 1.51, 1.66 (2H, m, H19); 1.70 (3H, s, Me26); 1.84 (2H, m, H11); 2.13 (3H, s, Me1'); 2.20 (3H, s, Me23); 2.35 (2H, m, H12); 2.54, 2.74 (2H, dd, $J=17.0, 2.2$ Hz, H3'); 4.04 (1H, ddd, $J=10.8, 5.0, 2.2$ Hz, H6); 5.56 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H7); 6.70 (1H, s, H1).
RMN-¹³C (δ , CDCl ₃)	11.3 (C23), 21.7 (C26), 23.5 (C27), 28.5 (C25), 30.2 (C1'), 31.6 (C28), 32.4 (C6), 33.6 (C20), 34.0 (C19), 36.1 (C12), 36.2 (C16), 37.8 (C22), 38.2 (C11), 39.7 (C9), 39.8 (C17), 42.6 (C13), 44.0 (C18), 51.8 (C30), 53.6 (C3'), 110.1 (C1), 120.2 (C5), 124.2 (C7), 125.4 (C15), 127.2 (C4), 135.5 (C14), 138.2 (C10), 139.5 (C8), 140.7 (C3), 141.5 (C2), 179.5 (C29), 207.2 (C2').
EMAR m/z	Calculado para C ₃₃ H ₄₄ O ₅ , 520.31887; observado, 520.31760

(2R,6aS,8R,12bR,14aS)-10,11-dihidroxi-2,6a,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a-5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo



Descripción: Laca color rojo vino (7.11 mg).

RMN-¹H (δ , CDCl ₃)	0.52 (3H, s, Me27); 0.92, 2.02 (2H, m, H22); 1.05 (3H, s, Me28); 1.16 (3H, s, Me29); 1.17 (3H, s, Me26); 1.36, 2.13 (2H, d, J = 4.4 Hz, H21); 1.40, 1.79 (2H, m, H16); 1.42, 1.52 (2H, m, H15); 1.46 (3H, s, Me25); 1.49 (1H, m, H18); 1.54 (2H, m, H12); 1.63 (1H, dd, J = 16.0, 8.0, H19 α), 2.33 (1H, d, J = 16.0 Hz, H19 β); 1.81, 2.01 (2H, m, H11); 2.13 (3H, s, Me3'); 2.21 (3H, s, Me23); 2.50 (1H, dd, J = 17.0, 10.8 Hz, H1' β); 2.73 (1H, dd, J = 17.0, 2.0 Hz, H1' α); 4.02 (1H, ddd, J = 10.8, 6.1, 2.7 Hz, H6); 5.87 (1H, d, J = 6.1 Hz, H7); 6.84 (1H, s, H1).
RMN-¹³C (δ , CDCl ₃)	11.1 (C23), 18.1 (C27), 22.2 (C26), 28.8 (C15), 29.7 (C21), 30.3 (C19), 30.3 (C12), 30.5 (C13), 30.8 (C3'), 31.4 (C28), 32.8 (C30), 32.8 (C6), 34.6 (C22), 35.5 (C11), 36.6 (C16), 36.7 (C25), 37.1 (C20), 37.1 (C9), 43.7 (C14), 44.4 (C18), 51.8 (C1'), 109.0 (C1), 119.8 (C5), 121.7 (C7), 127.7 (C4), 140.3 (C3), 142.1 (C2), 142.2 (C8), 150.9 (C10), 179.6 (C29), 208.5 (C2').
EMAR m/z	Calculado para C ₃₃ H ₄₆ O ₅ , 522.33452; observado 522.33430

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis fitoquímico del extracto de mediana polaridad de las raíces de la especie *M. phyllanthoides* Benth, permitió el aislamiento de 17 compuestos los cuales se clasificaron de acuerdo a la estructura de su esqueleto base en un polímero natural característico en especies de la familia Celastrácea (gutapercha); nueve triterpenos de los cuales uno pertenece a la serie oleanano (olean-9(11): 12-dien-3 β -ol) y los ocho restantes a la serie friedelano (21 α -hidroxifriedelan-3-ona, canofilol, 29 α -hidroxifriedelan-3-ona, ácido ortosfénico, 21 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona, 29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona, 21 β -cafeoiloxi-3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona, 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona). También se aislaron siete celastroloides, los cuales se dividieron en cuatro triterpeno metilenquinonas (tingenona, escutiona, 20 α -hidroxiescutiona, 22 β -hidroxiescutiona) y tres triterpenos fenólicos (22 β -hidroxi-6,23-dioxotingenol, (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*, 14*b*-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo y (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetrahidropropiceno-2-carboxilato de metilo. La descripción específica de cada grupo de compuestos se presenta a continuación.

Gutapercha

El compuesto, se aisló como un látex de color blanco soluble en CH₂Cl₂ y en CHCl₃. En el espectro de RMN-¹H (**Figura 17**) se observó primeramente una señal simple con δ 1.60 correspondiente a un metilo ya que integró para tres protones, seguidamente se observó una señal triple con δ 1.98 ($J= 8.4$ Hz) que además integró para dos protones y se atribuyó a un metileno. La siguiente señal observada fue un doble de doble con δ 2.07 ($J= 16.2$ y 6.7 Hz) que integra para dos protones y finalmente, una señal triple ($J=6.6$ Hz) con δ 5.12 atribuida a un protón vinílico. Las señales resultaron ser características del polímero natural *trans* poliisopreno o gutapercha como comúnmente es conocido y atribuidas a las posiciones Me 5, H1, H4 y H3 respectivamente.⁴⁵

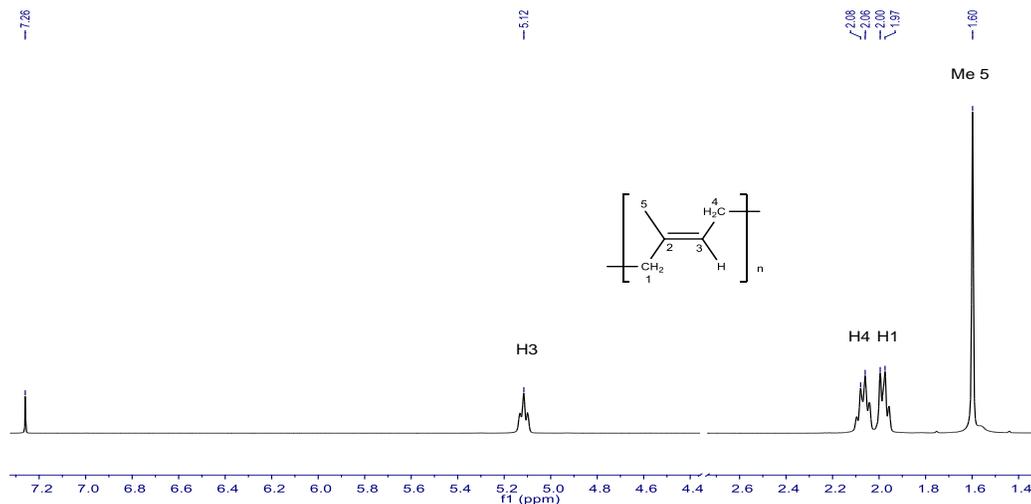


Figura 17. Experimento RMN-¹H de gutapercha (CDCl₃, 400 MHz).

Gutapercha o guta, es un poliisopreno que presenta enlaces *trans*, a diferencia del caucho que presenta dobles enlaces *cis*, por el ordenamiento y disposición de sus enlaces *trans* es dura a temperatura ambiente.^{46, 47} Entre las familias de plantas que producen gutapercha se encuentran Celastrácea, Eucomiácea, Euphorbiácea, Garryácea, Poaceácea y Sapotácea.⁴⁷

En odontología, este polímero natural ha sido empleado para obstruir el canal reticular efectivamente mediante una técnica que ha implicado la condensación lateral, vertical mediante calor o gutapercha ablandada por un disolvente como cloroformo. Existen ciertas ventajas para la utilización de la gutapercha en odontología tales como que el material puede ser compactado y por lo tanto puede adaptarse bien a las irregularidades del conducto, el material es inerte, son tolerados por los tejidos (no produce alergia), no altera la coloración de los dientes y puede ser retirado fácilmente del interior del conducto cuando es necesario.^{48, 49}

En ortopedia, este material también ha sido utilizado debido a que no tiene que moldearse con la parte afectada del paciente, como sucede con otros materiales termoplásticos, si no que puede moldearse directamente con la piel, aumentando sustancialmente la eficiencia y efectividad en el paciente.⁵⁰

Triterpenos

Olean-9(11):12-dien-3 β -ol

El compuesto se aisló en forma de agujas de color blanco, presentó en su espectro de masas un ion molecular a 427.1 m/z . En el experimento de RMN- ^1H (**Figura 18**), se observaron ocho señales simples cada una de ellas perteneciente a protones de metilos angulares con δ 0.81, 0.87, 0.89, 0.90, 0.99, 1.03, 1.14 y 1.19. Se observó un sistema AB de señales dobles con δ 5.50 y 5.57 ($J=5.7$ Hz) cuya constante de acoplamiento correspondió a un acoplamiento *cis*, por lo que estas señales se atribuyeron a H12 y H11 respectivamente, denotando la presencia de un dieno en el anillo C del triterpeno. Además, se observó una señal doble ancha con δ 3.24 ($J=11.5$ Hz), cuyo desplazamiento sugiere la presencia de un protón *geminal* a un grupo $-\text{OH}$ el cual, por biogénesis se encuentra unido a C3 y por lo tanto la señal se atribuyó a H3. Con base en los datos anteriores, se sugirió que el compuesto se trata del oleanano olean-9(11):12-dien-3 β -ol.⁵¹

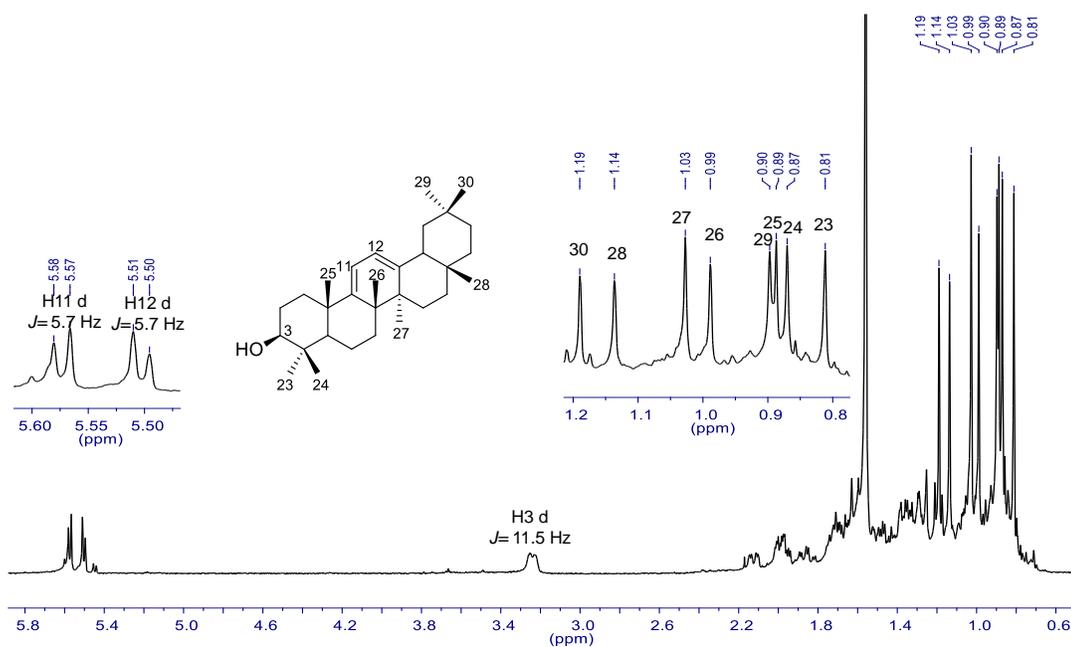


Figura 18. Experimento RMN- ^1H de olean-9(11):12-dien-3 β -ol (CDCl_3 , 400 MHz).

El experimento de RMN- ^{13}C (**Figura 19**) ayudó a confirmar el triterpeno. Se determinó la presencia de 30 átomos de carbono. Entre las señales con δ 154.3 y 147.1 generadas por carbonos sp^2 correspondientes a C19 y C13 del anillo dieno y otras dos con δ 115.7 y 120.7 atribuidas a los metinos C11 y C12 respectivamente. También se confirmó la presencia del grupo $-\text{OH}$ en C3 debida la señal con δ 78.7. Los desplazamientos

significativos de los carbonos de metilos se asignaron por medio de comparaciones con la literatura.⁵¹ (Tabla 2).

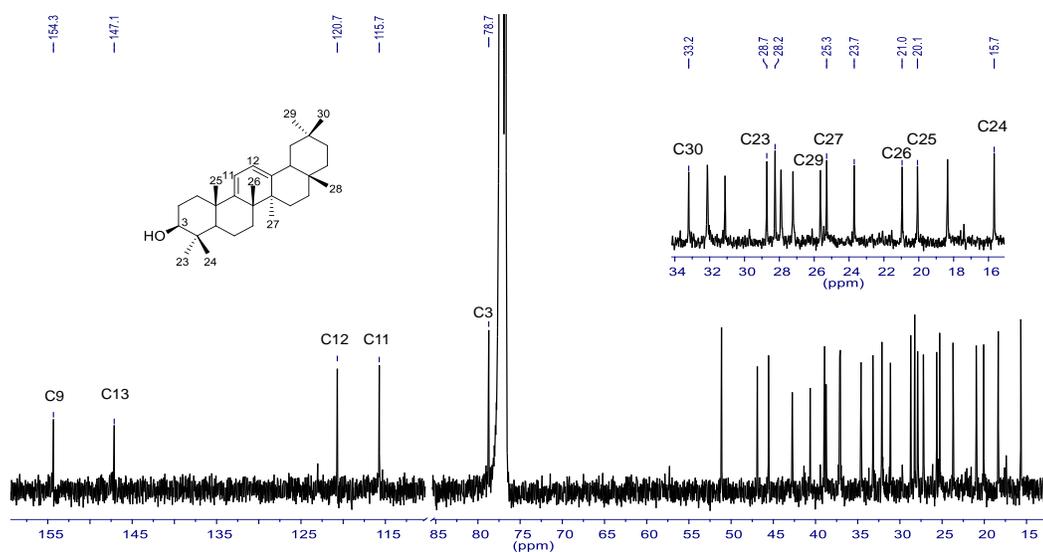


Figura 19. Experimento RMN-¹³C de olean-9(11):12-dien-3β-ol (CDCl₃, 100 MHz).

Tabla 2. Datos RMN-1H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de olean-9(11):12-dien-3β-ol en CDCl₃.

Posición	Olean-9(11):12-dien-3β-ol		Olean-9(11):12-dien-3β-ol ^{*51}	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C
1	---	38.7	---	38.7
2	---	27.8	---	27.8
3	3.24 d, 11.5	78.7	3.24 dd, 11.5, 6.0	78.6
4	---	38.9	---	38.9
5	---	51.1	---	51.0
6	---	18.3	---	18.3
7	---	32.1	---	32.1
8	---	37.1	---	37.0
9	---	154.3	---	154.3
10	---	40.6	---	40.6
11	5.57 d, 5.7	115.7	5.58 d, 6.0	115.7
12	5.50 d, 5.7	120.7	5.53 d, 6.0	120.7
13	---	147.1	---	147.1
14	---	42.7	---	42.8
15	---	25.6	---	25.6
16	---	27.1	---	27.2
17	---	32.1	---	32.1
18	---	45.5	---	45.6
19	---	46.8	---	46.9
20	---	31.0	---	31.1
21	---	34.5	---	34.6
22	---	37.1	---	37.1
23	0.81 s	28.7	0.81 s	28.2
24	0.87 s	15.7	0.88 s	15.0
25	0.89 s	20.1	0.89 s	20.0
26	0.99 s	21.0	0.99 s	20.9
27	1.03 s	25.3	1.04 s	25.2
28	1.14 s	28.2	1.14 s	28.7
29	1.19 s	23.7	1.19 s	23.7
30	0.90 s	33.2	0.90 s	33.2

*RMN ¹H (300 MHz) y RMN-¹³C (75.4 MHz) en CDCl₃.

El compuesto olean -9(11):12-dien-3β-ol fue aislado por primera vez de la corteza del tallo de la especie *Phyllanthus fleuosus* (Eupobiaceae).⁵¹ En la familia Celastrácea el compuesto ha sido previamente obtenido de especies del género *Maytenus*, como *M. horrida*, de donde fue aislada a partir de un extracto clorofórmico de la corteza del tallo.⁵² También, fue aislado de *M. obstusifolia* partiendo de un extracto etanólico de la raíz,

corroborando que el perfil químico de las especies *Maytenus* con el aislamiento de triterpenos de la serie oleanano.⁵³

El compuesto olean-9(11):12-dien-3 β -ol también fue aislado de las hojas de *Celastrus hypoleucus* y de *Salacia crassifolia*. Este compuesto ha sido evaluado contra *Salmonella tryphimurium*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus sanguinis* y *Candida albicans*, la concentración mínima inhibitoria (MIC₅₀) determinada fue: 250, 500, 500, 500, 500, 500, 500 y 500 μ g/mL respectivamente.^{54, 55}

21 α -hidroxifriedelan-3-ona

El compuesto se aisló en forma de un polvo color blanco y en su espectro de masas presentó un ion molecular de 442.6 *m/z*. En el experimento RMN-¹H (**Figura 20**), se observaron ocho señales pertenecientes a protones metilos con δ 0.72, 0.87, 0.88, 0.98, 1.07, 1.11 y 1.19 de los cuales, la señal con δ 0.87 presenta un desdoblamiento doble con $J=6.5$ Hz, lo que sugiere la presencia de un triterpeno friedelano ya que ésta última señal es característica del Me 23 de estos compuestos. Se observó una señal doble de dobles y una múltiple en la zona de 2.2 a 2.3 ppm que sugieren la presencia de protones metilenos α carbonilos, característicos del esqueleto friedelina. En el espectro también se visualizó una señal doble de dobles con δ 3.71 ($J=12.3, 4.2$ Hz), el desplazamiento sugirió que se encuentra *geminal* a un heteroátomo. Con base a comparaciones con la literatura, se determinó que el compuesto se trata de 21 α -hidroxifriedelan-3-ona.⁵⁶

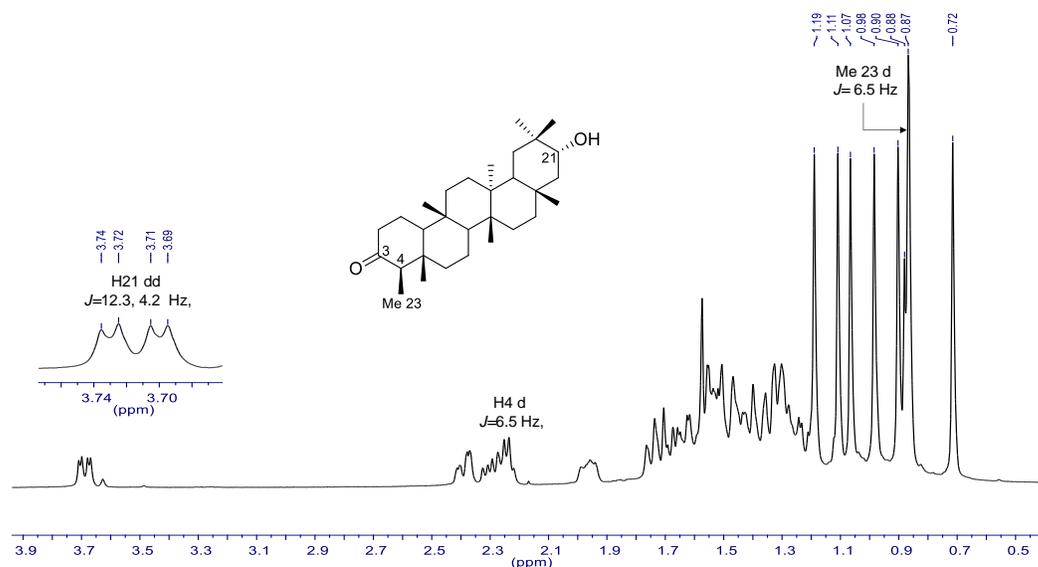


Figura 20. Experimento RMN-¹H de 21 α -hidroxifriedelan-3-ona (CDCl₃, 400 MHz).

En el espectro RMN- ^{13}C (**Figura 21**), se corroboró la estructura triterpénica del compuesto ya que se observaron 30 señales para átomos de carbono y además, una señal con δ 213.2 característica de una cetona en C3 del esqueleto friedelina. La presencia del grupo hidroxilo se corroboró por la señal con δ 74.4, la cual correspondió a C21. La comparación con los datos presentes en la literatura, llevó a confirmar el compuesto 21 α -hidroxifriedelan-3-ona. (**Tabla 3**).⁵⁶

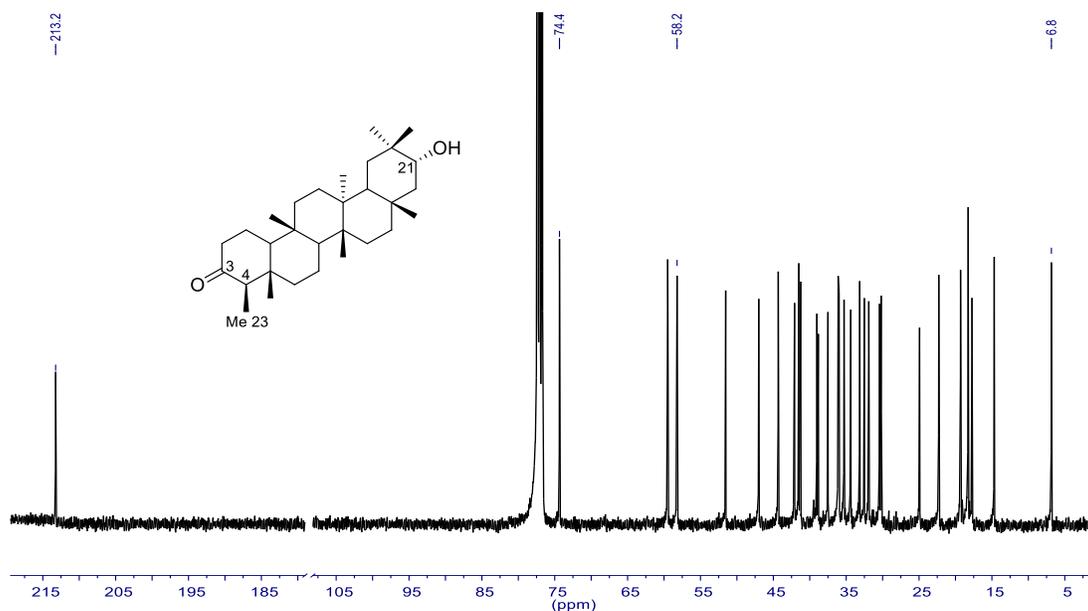


Figura 21. Espectro RMN- ^{13}C de 21 α -hidroxifriedelan-3-ona (CDCl_3 , 100 MHz).

Tabla 3. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 21 α -hidroxifriedelan-3-ona en CDCl₃.

Posición	21 α -hidroxifriedelan-3-ona		21 α -hidroxifriedelan-3-ona* ⁵⁶	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
2	2.30, 2.40 dd, 14.0, 5.1	41.4	2.29 td, 14.0, 7.1; 2.40 ddd 14.0, 5.0, 1.6	41.5
3	---	213.2	---	213.2
4	2.24 d, 6.4	58.1	2.25 q, 7.5	58.2
5	---	42.0	---	42.0
9	---	37.4	---	37.5
13	---	38.9	---	39.0
14	---	38.7	---	38.8
17	---	32.4	---	32.5
20	---	34.3	---	34.4
21	3.71 dd, 12.2, 4.2	74.5	3.69 dd, 12.1, 4.6	74.3
23	0.87 d, 6.4	6.8	0.87 d, 6.1	6.8
24	0.72 s	14.6	0.72 s	14.6
25	0.88 s	17.7	0.87 s	17.7
26	0.90 s	18.2	0.90 s	18.2
27	1.07 s	19.2	1.07 s	19.3
28	1.19 s	33.1	1.19 s	33.1
29	1.11 s	31.8	1.11 s	31.9
30	0.98 s	24.9	0.99 s	24.9

*RMN-¹H (500 MHz) y RMN-¹³C (125 MHz) en CDCl₃.

La presencia de 21 α -hidroxifriedela-3-ona ha sido reportada en diferentes especies de la familia Celastrácea, ejemplo de esto es la especie *Kokoona zeylanica*, del extracto hexánico de la corteza interior del tallo.⁵⁷ Es importante mencionar que el compuesto primeramente fue aislado de una especie de la familia Celastrácea, *Siphonodon australe*, y el segundo aislamiento fue a partir del extracto hexánico de las hojas de la especie *Phyllanthus reticulatus*.^{58,59}

El compuesto también fue aislado de la especie *Cheicoclinium cognatum* (Celastrácea) y sometido a un estudio para determinar su actividad angiogénica, en el cual mostró un efecto significativo con un 60-66% de inhibición de angiogénesis lo que indicó que compuestos de tipo friedelano pueden ser candidatos prometedores para la creación de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas a la angiogénesis.⁶⁰

Canofilol y 29 α -hidroxifriedelan-3-ona

Los compuestos se aislaron en forma de un polvo de color blanco. En sus espectros de masas, presentaron iones moleculares a 442.7 y 442.8 m/z . Con base en los datos espectroscópicos observados para cada compuesto, se determinó que las estructuras poseen el mismo esqueleto triterpénico que 21 α -hidroxifriedelan-3-ona presentado anteriormente. En sus espectros RMN- ^1H (**Figura 22**), se observaron siete señales pertenecientes a protones metilo angulares, una de ellas, doble perteneciente al Me 23 del esqueleto. Otras señales similares encontradas en los espectros son la señal simple con δ 0.87, correspondiente al Me 24 y las señales de protones α -carbonilo en la zona de 2.40 a 2.50 ppm. En la **Figura 22a**, se observó una señal simple proporcional a dos protones con δ 3.63, cuyo desplazamiento indicó la posición *geminal* con respecto a un heteroátomo y que se asignó al metileno en H28. En la **Figura 22b**, se observó una señal proporcional a dos protones doble de doble con δ 3.26 ($J= 18.8$ y 10.2 Hz) asignada al metileno H29. Con base a la comparación de los datos obtenidos con la literatura reportada, se sugiere que los compuestos se tratan de canofilol y 29 α -hidroxifriedelan-3-ona.^{61, 62}

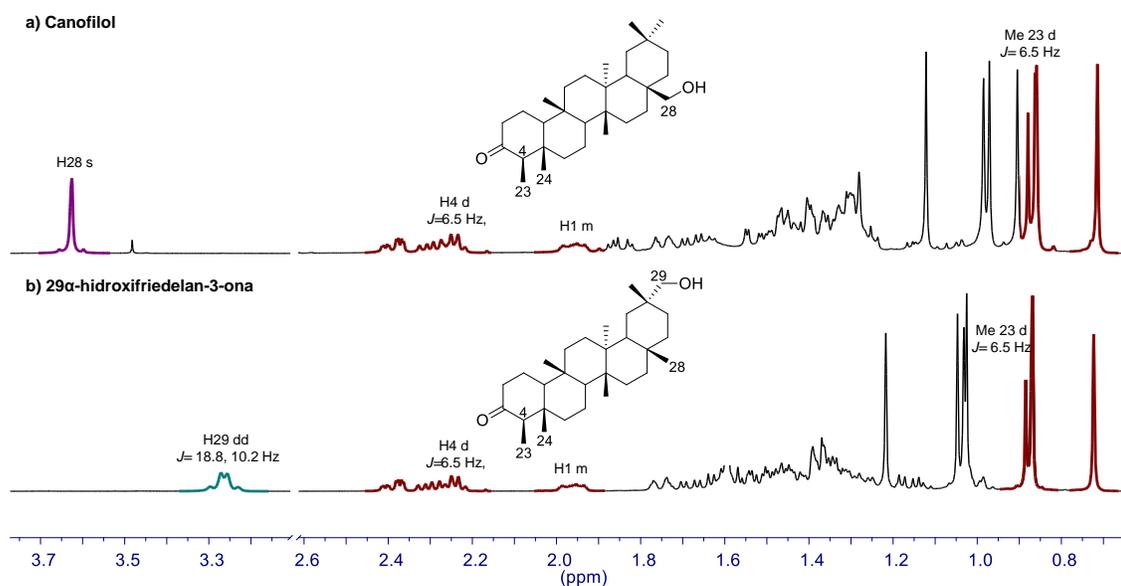


Figura 22. Espectros RMN- ^1H de a) canofilol y b) 29 α -hidroxifriedelan-3-ona (CDCl_3 , 400 MHz).

En los espectros RMN- ^{13}C , (**Figura 23**) se corroboró la estructura triterpénica de los compuestos. En cada espectro se observó una señal con δ 213.3, característica de una cetona en C3 del esqueleto friedelina. La presencia de un grupo hidroxilo en cada compuesto, se corroboró por las señales en la región de 65 a 77 ppm. Para el canofilol, la señal con δ 68.0 se asignó a C28 y para 29 α -hidroxi-3-friedelanona, la señal con δ 74.5 se asignó a C29.^{61, 62}

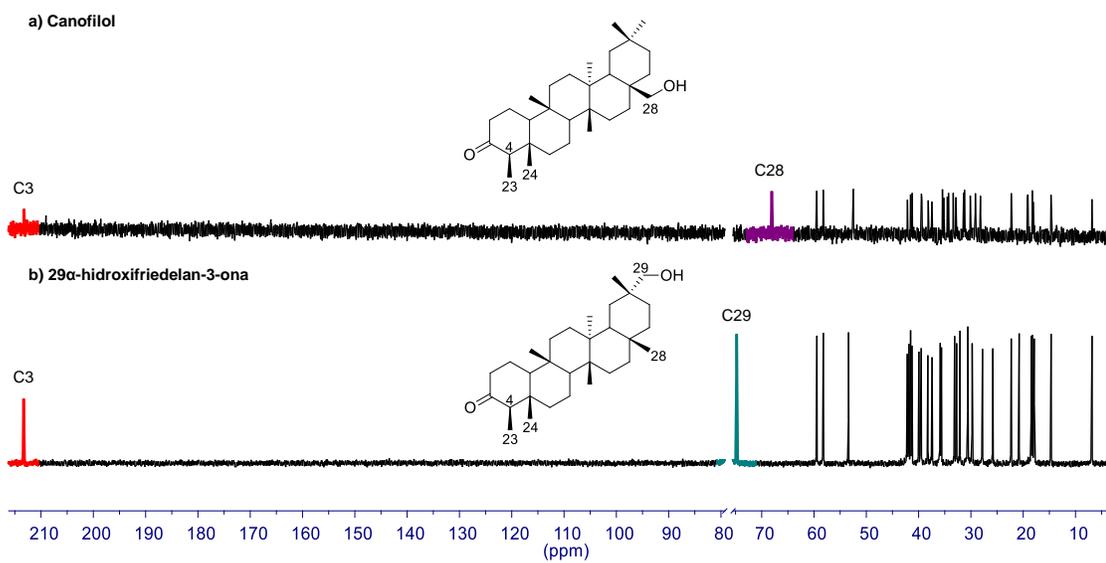


Figura 23. Espectros RMN- ^{13}C de a) canofilol y b) 29 α -hidroxifriedelan-3-ona (CDCl_3 , 100 MHz).

La comparación de los datos espectroscópicos obtenidos para cada compuesto con los reportados en la literatura, se presentan en las **Tablas 4 y 5**.

Tabla 4. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) del canofilol en CDCl₃.

Posición	Canofilol		Canofilol* ⁶¹
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm, m, J en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
1	22.3	1.68, 1.96, m	22.1
2	41.6	2.31, 2.38, m	41.3
3	213.3	--	212.6
4	58.3	2.25 d, 6.2	57.8
5	42.2	--	41.9
6	41.3	1.29, 1.75	41.0
7	18.3	1.37, d, 2.6; 1.47, dd, 7.2, 2.0	18.1
8	52.6	1.42, m	52.2
9	37.5	--	37.3
10	59.6	1.54, m	59.1
11	34.6	1.27, 1.47, m	35.3
12	30.2	1.35, m	29.9
13	38.2	--	39.1
14	--	--	38.0
15	31.5	1.31, 1.86, m	31.3
16	29.2	1.43, 1.86, m	29.0
17	35.5	--	35.1
18	39.4	1.29 d, 5.5	39.2
19	35.4	1.30, m	34.4
20	28.2	--	27.9
21	31.3	1.40, m	31.4
22	33.2	--	33.2
23	6.8	0.88, d, 6.7	6.7
24	14.6	0.72 s	14.5
25	19.2	0.92 s	18.2
26	19.3	1.13 s	18.9
27	18.1	0.86 s	19.1
28	68.0	3.63 s	67.0
29	32.8	0.99 s	32.9
30	34.2	0.98 s	34.2

*RMN-¹³C (125 MHz) en CDCl₃.

Tabla 5. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 29 α -hidroxifriedelan-3-ona en CDCl₃.

Posición	29 α -hidroxifriedelan-3-ona		29 α -hidroxifriedelan-3-ona ^{*62}	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
2	2.30, 2.40 dd, 14.0, 5.1	41.4	2.37, m	41.6
3	---	213.2	---	212.2
4	2.24 d, 6.4	58.1	2.23 q, 6.8	58.3
5	---	42.0	---	42.2
9	---	37.4	---	37.5
13	---	38.9	---	40.0
14	---	38.7	---	38.3
17	---	32.4	---	29.8
20	---	34.3	---	33.2
23	0.87 d, 6.4	6.8	0.87 d, 6.8	6.8
24	0.72 s	14.6	0.73 s	14.7
25	0.88 s	17.7	0.90 s	17.9
26	0.90 s	18.2	1.07 s	18.4
27	1.07 s	19.2	0.99 s	20.4
28	1.19 s	33.1	1.15 s	32.1
29	3.26 dd, 18.8, 10.2	74.7	3.26 dd, 18.8, 10.2	74.6
30	0.98 s	24.9	1.01 s	25.9

RMN-¹H y RMN-¹³C en CDCl₃.

El compuesto canofilol, ha sido aislado a partir del extracto metanólico del tallo de *M. diversifolia*, y ha exhibido actividad antifúngica contra *C. albicans*, *Microsporium canis*, *Fusarium oxysporum* y *Rhizoctonia solani*, con un porcentaje de inhibición de 15.45, 5.97, 1.90 y 25.9 respectivamente.^{63,64}

De igual manera, ha sido aislado de otras especies de la familia Celastrácea como el caso de *Elaeodendron buchananii* en donde fue aislado a partir del extracto de acetato de etilo y su actividad antimicrobiana fue probada en contra de *Neisseria meningitidis* con un valor MIC de 31.25 μ g/mL. También exhibió actividad contra *S. aureus* y *S. albus* con MIC de 62.5 μ g/mL.⁶⁵

El compuesto 29 α -hidroxifriedelan-3-ona, ha sido aislado previamente de un extracto hexánico de las hojas de *M. robusta*, y en este caso fue probado en células de cáncer de mama determinándose un CI₅₀ de 11.0 μ M.^{66,67}

Ácido ortosfénico

El compuesto, se aisló como cristales en forma de agujas de color blanco. En su espectro de RMN-¹H (**Figura 24**), se pudieron observar seis señales correspondientes a protones de grupo metilo, cinco de ellas simples con δ 0.88, 0.92, 0.97, 1.02, 1.09 y 1.17, una de ellas doble con δ 0.92 y $J=7.1$ Hz perteneciente al Me 23, indicando la presencia de un triterpeno friedelano. Se observaron dos señales dobles δ 3.58 y 4.05 ($J=8.1$ Hz), las cuáles se encuentran acopladas entre sí y que por su desplazamiento sugieren que se encuentran cercanas a un heteroátomo. Por otra parte, se observó una señal doble de doble con δ 3.74 ($J=4.8$ y 1.2 Hz), atribuible al metino H2 *geminal* a un grupo hidroxilo y que encuentra acoplado *vecinal* al protón en H1 (δ 1.48, $J=4.8$ Hz). Comparando los datos con la literatura, se hizo evidente que los desplazamientos en RMN-¹H son similares al ácido ortosfénico.⁶⁸

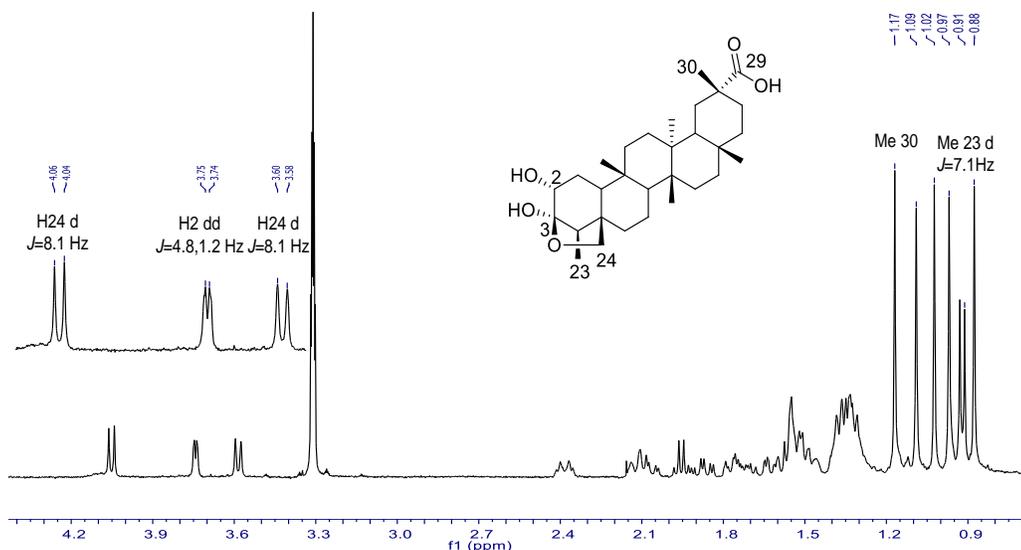


Figura 24. Espectro RMN-¹H del ácido ortosfénico (MeOD, 400 MHz).

En el experimento de RMN-¹³C (**Figura 25**), se observaron 30 señales lo que confirmó la presencia de un esqueleto triterpeno. Las señales sobresalientes se encontraron en la región de los carbonos unidos a oxígenos δ 74.3 y 72.8 las cuales se asignaron a las posiciones C2 y C24 respectivamente. También se observó una señal con δ 108.2 que por su desplazamiento indica un carbono hemiacetálico asignado a C3. Finalmente se observó una señal con δ 183.2 confirmando la presencia del ácido carboxílico en C29.

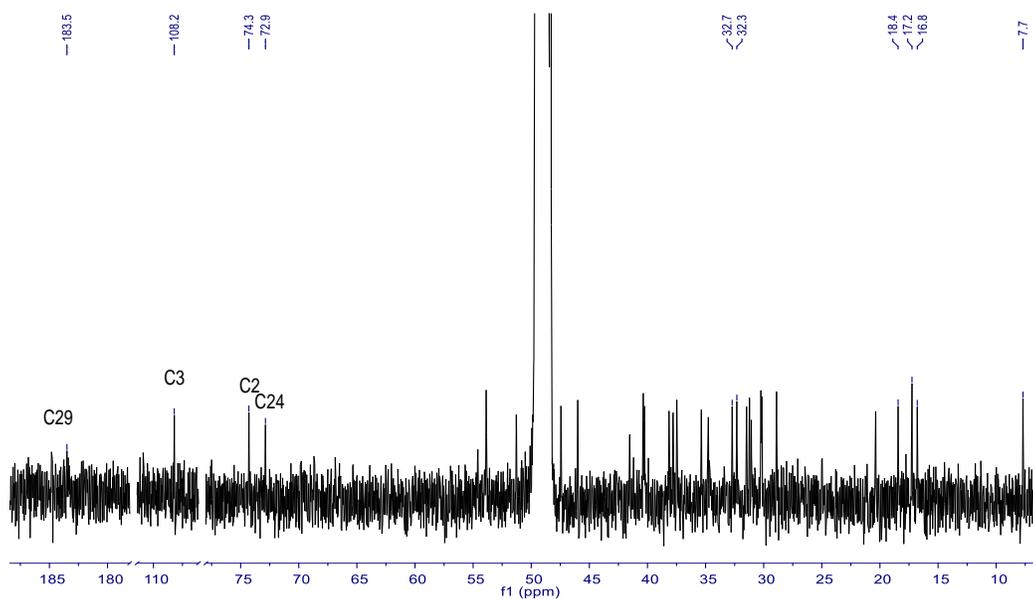


Figura 25. Espectro RMN-¹³C del ácido ortofosfónico (MeOD, 100 MHz).

Parte importante de la descripción de este compuesto fue corroborar si el puente de oxígeno se encuentra sobre el anillo A, por lo que se utilizó el experimento NOESY 1D, en donde se irradió H24 con δ 4.05 y se observó una correlación espacial con los protones del Me 25 (δ 0.97) el cual se encuentra en C9 con configuración β , según lo reportado por ruta biosintética (**Figuras 26 y 27**).

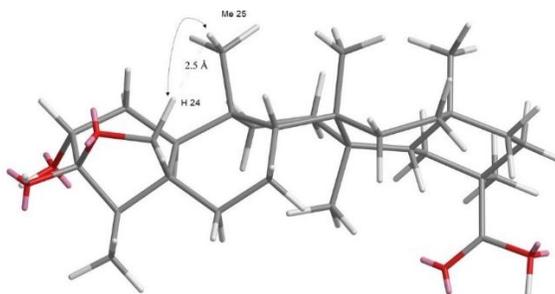


Figura 26. Estructura en 3D que muestra la correlación espacial en el ácido ortofosfónico.

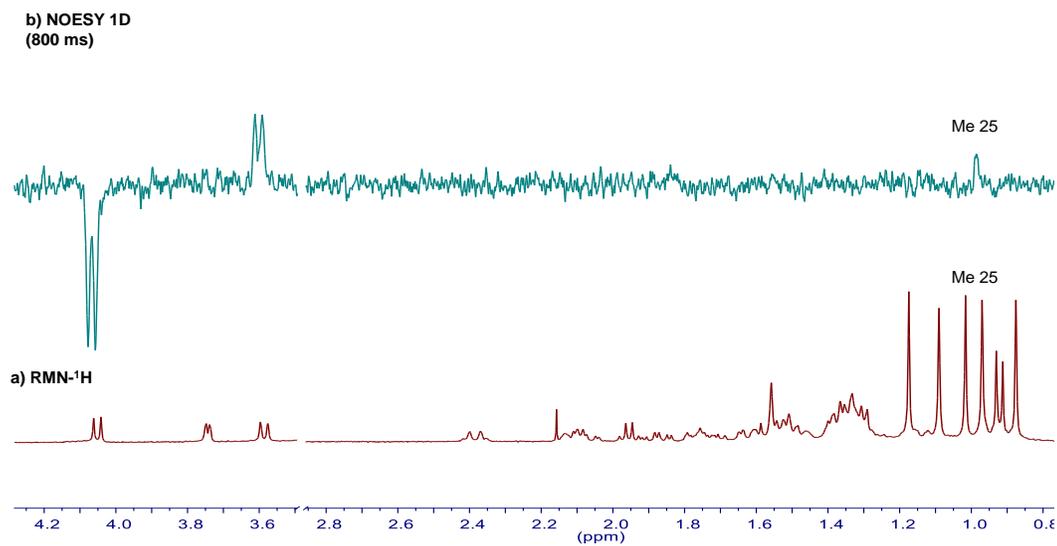


Figura 27. Espectro NOESY 1D del ácido ortofénico.

A partir de los datos espectroscópicos analizados (**Tabla 6**), se determinó que el compuesto es el ácido ortofénico, el cual, ya ha sido previamente aislado en la especie *Maytenus royleanus*.⁶⁸

Tabla 6. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) del ácido ortosfénico en MeOD.

Posición	Ácido ortosfénico		Ácido ortosfénico* ⁶⁸
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm, m, J en Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
1	28.9	1.63 dd, 13.9, 4.9	28.7
2	74.3	3.74 dd, 4.9, 1.0	74.2
3	108.2	--	108.1
4	47.4	1.95 d, 7.2	46.8
5	53.8	--	47.5
6	34.7	1.50, 1.78, m	34.0
7	20.3	1.48, 1.15, m	19.7
8	48.4	1.36 m	50.4
9	38.1	--	37.5
10	48.5	1.54, m	53.3
11	35.3	1.34 d, 4.15	34.7
12	30.1	1.53 dd, 9.6, 4.6	29.5
13	40.2	--	39.6
14	40.2	--	39.3
15	30.2	1.31 d, 7.1	29.7
16	37.4	1.37, 1.72, m	36.7
17	31.0	--	30.5
18	46.0	1.56 m	44.8
19	31.4	1.56, 2.38 m	30.9
20	41.5	--	40.7
21	31.2	2.12 d, 12.3	30.5
22	37.8	0.95; 2.09 d, 9.0	37.4
23	7.3	0.92 d, 7.2	8.4
24	72.8	3.58 d, 8.1; 4.05 d, 8.2	72.1
25	17.2	0.97 s	16.9
26	16.8	0.88 s	16.8
27	18.4	1.02 s	18.1
28	32.3	1.04 s	32.1
29	183.2	--	181.3
30	32.6	1.14 s	32.3

*RMN-¹³C (100 MHz) en C₅D₅N.

El ácido ortosfénico fue reportado en un extracto metanólico de las raíces de *M. royleanus*; sin embargo, no se reportó alguna actividad biológica para el compuesto.⁶⁸ Por otra parte, el compuesto también se aisló de la corteza de *M. macrocarpa* y fue probado en células infectadas con VIH, tuvo un valor de EC₅₀ 10 µg/mL.⁶⁹ El compuesto también se ha obtenido en especies del género *Salacia*, específicamente en *S. macrosperma*, de donde se aisló por primera vez del extracto etanólico de la corteza de tallo.⁷⁰

21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona

El compuesto, presentó una fórmula molecular $C_{39}H_{56}O_5$ determinada por espectrometría de masas de alta resolución. En su espectro de RMN- 1H (**Figura 28**) se observaron ocho señales atribuidas a protones metilos con δ 0.71, 0.80, 0.88, 0.99, 1.13, 1.17, 1.27, y 1.30, de las cuales siete son singuletes y una doble con δ 0.99 ($J=6.7$ Hz), lo que indicó la presencia de un esqueleto friedelano. Se identificó una señal doble de doble con δ 5.35 ($J=12.3, 4.3$ Hz) asignable a un protón *geminal* a heteroátomo. Así mismo, se observaron dos señales dobles correspondientes a un doble enlace *trans* con δ 8.12 y 6.78 ($J=15.7$ Hz). También se observó un sistema de protones aromáticos una señal que integró para dos protones δ 7.28 y 7.29 como señal múltiple que se atribuyeron a los protones H6' y H5' y una señal doble con δ 7.74 ($J=1.6$ Hz) asignada a H2' cuya J indicó un acoplamiento meta con H6'. Estos datos sugieren la presencia de un sistema aromático perteneciente al grupo cafeoiloxi.⁷¹ El espectro reveló señales similares a las de 21 α -hidroxifriedelan-3-ona (**Figura 20**), la diferencia es la presencia del cafeoiloxi sugiriendo la estructura del compuesto como 21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona.

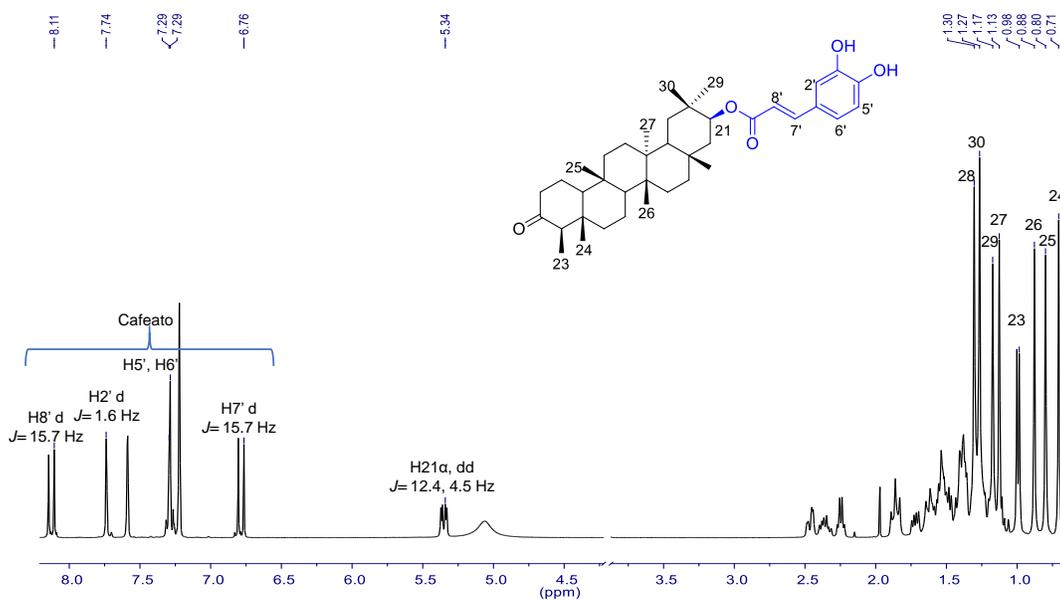


Figura 28. Espectro RMN- 1H de 21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona (C_5D_5N , 400 MHz).

La fórmula calculada por espectrometría de masas fue consistente con las 39 señales de carbono observadas en el espectro RMN- ^{13}C , la señal con δ 212.2 confirmó la presencia de un carbonilo cetona, también se identificó una señal con δ 76.5 asignada a un carbono unido a un átomo de oxígeno. En la zona de los carbonos sp^2 se observaron nueve señales, seis de ellas pertenecientes a los carbonos de un anillo aromático con δ 127.5, 116.3, 150.9, 148.2, 117.2 y 122.5 para C1', C2', C3, C4', C5' y C6'; dos pertenecientes al doble enlace *trans* con δ 146.1 y 116.0 para C7' y C8' y una perteneciente un carbonilo éster con δ 167.9, lo que confirmó la unidad cafeoiloxi como sustituyente en la molécula.⁷¹ (**Figura 29**).

A partir de los experimentos de DEPT-135° y 90° se pudo confirmar la presencia de ocho metilos, 13 metilenos y nueve metinos, entre las que destacó la señal con δ 76.0, así como nueve carbonos cuaternarios (**Figura 29**).

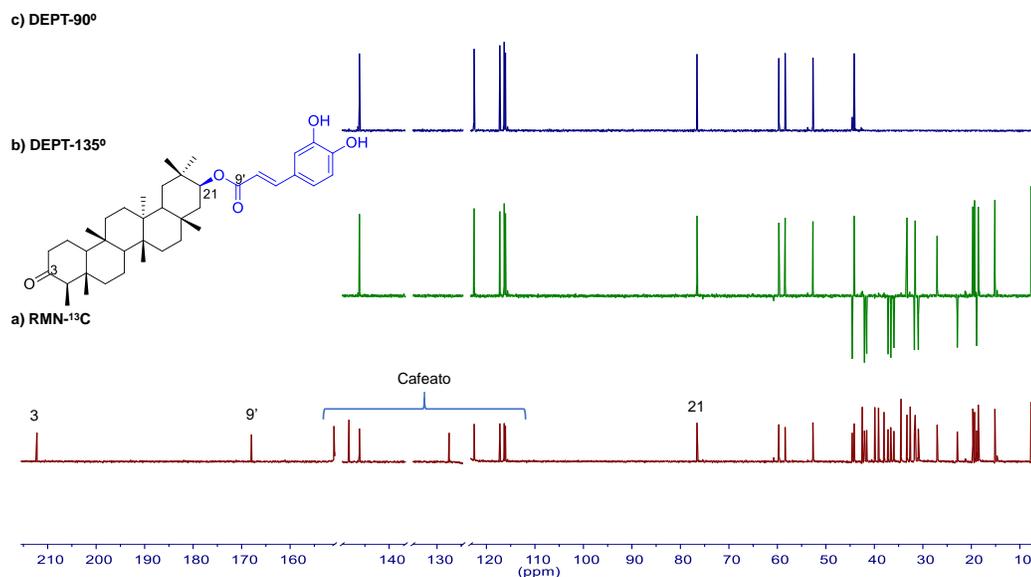


Figura 29. Espectro a) RMN-¹³C, b) DEPT-135° y c) DEPT-90° de 21β-cafeoiloxifriedelan-3-ona (C₅D₅N, 100 MHz).

La unión del grupo cafeoiloxi a la estructura base se determinó por medio del experimento HMBC, en donde pudo observarse la correlación del protón H21 (δ 5.35) con el carbono del éster (δ 167.9) de la unidad cafeoil, además se corroboró la posición H21 al observarse correlación con los carbonos C20 (δ 32.6), C22 (δ 44.5), C30 (δ 27.0). (**Figura 30**).

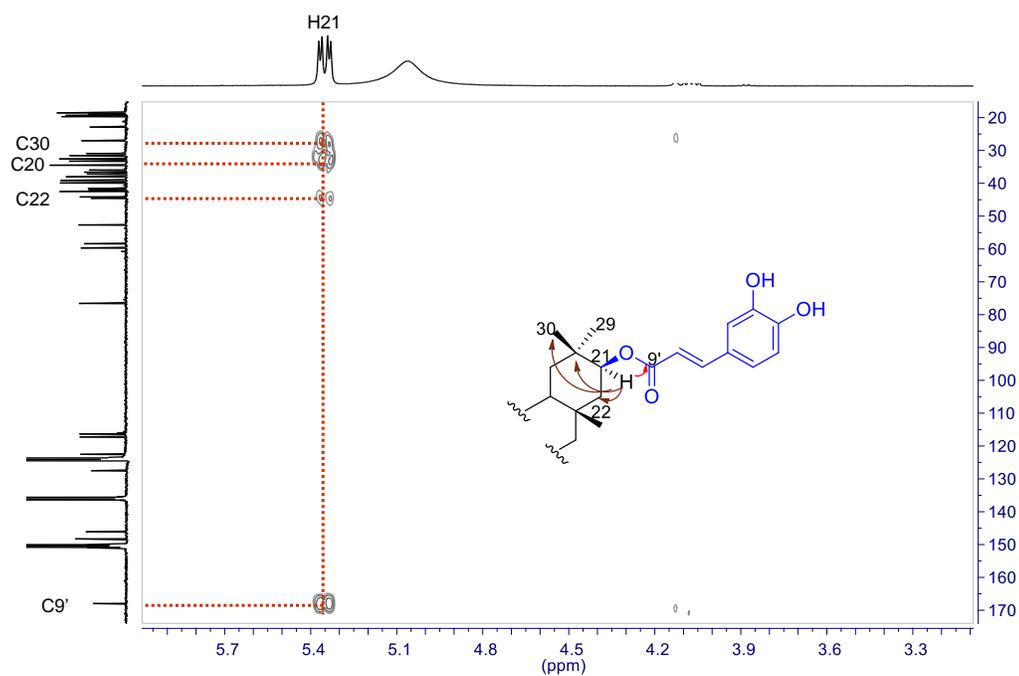


Figura 30. Correlaciones en el experimento HMBC de 21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona

La estereoquímica relativa del éster en C21 se determinó basándose en el experimento NOESY 1D, en donde se observó efecto NOE entre H21 (δ 5.35) con Me29 (δ 1.27), el cual, por ruta biogénica se encuentra en una orientación α sobre C20. (**Figura 31**). El compuesto se determinó como 21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona. (**Tabla 7**).

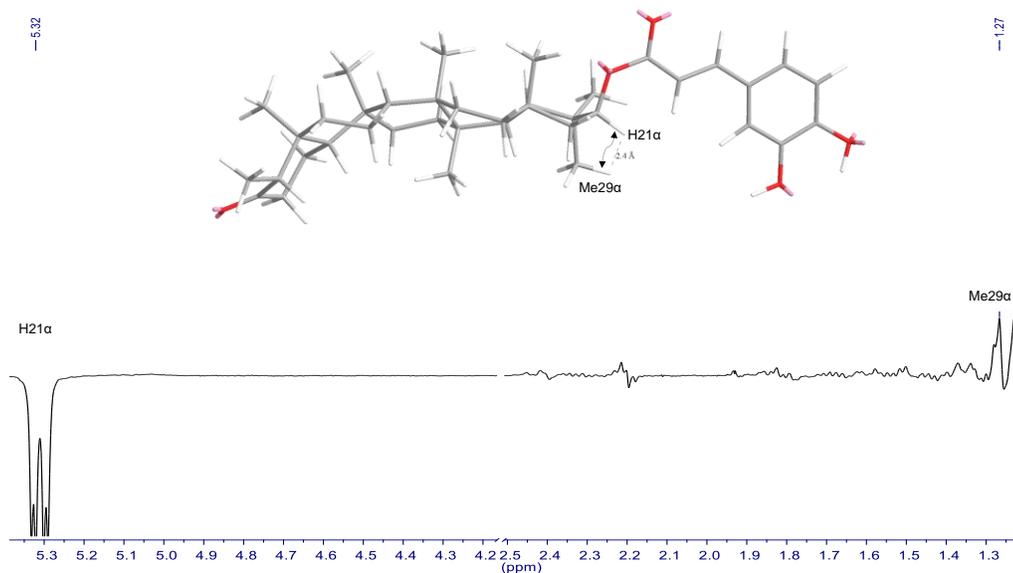


Figura 31. Espectro NOESY 1D de 21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona.

Tabla 7. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) del 21β-cafeoiloxifriedelan-3-ona en C₅D₅N.

Posición	21β-cafeoiloxifriedelan-3-ona		21α-hidroxifriedelan-3-ona ^{*55}	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	¹³ C (ppm)
1	1.85, 1.65	22.9	1.97, 1.68 qd, 13.1, 5.0	22.3
2	2.37 q, 6.9; 2.27, dd, 13.8, 3.7	42.0	2.29 td, 14.0, 7.1; 2.40 ddd, 14.0, 5.0, 1.6	41.5
3	---	212.2	---	213.2
4	2.25, d, 6.7	58.4	2.25, q, 7.5	58.2
5	---	42.5	---	42.0
6	1.62, 1.72	41.5	1.3-1.6	41.2
7	1.29, 1.38	18.9	1.3-1.6	18.0
8	1.36	52.6	1.3-1.6	51.5
9	---	38.0	---	37.5
10	1.51	59.7	1.3-1.6	59.5
11	1.24, 1.39	35.9	1.3-1.6	35.3
12	1.31	30.9	1.3-1.6	30.2
13	---	39.4	---	39.0
14	---	39.9	---	38.8
15	1.30, 1.40	31.7	1.3-1.6	30.4
16	1.47, 1.73	37.1	1.3-1.6	36.1
17	---	32.6	---	32.5
18	1.54	44.1	1.3-1.6	44.3
19	1.56	36.6	1.4-1.6	35.9
20	---	34.5	---	34.4
21	5.35, d, 12.3, 4.3	76.0	3.69 dd, 12.1, 4.2	74.3
22	1.38, 1.86	44.5	1.71, t 12.4; 1.23, dd, 12.8, 4.2	47.0
23	0.99, d, 6.7	7.7	0.87 d, 6.1	6.8
24	0.71 s	15.1	0.72 s	14.6
25	0.80 s	18.5	0.87 s	17.7
26	0.88 s	19.3	0.90 s	18.2
27	1.12 s	19.7	1.07 s	19.3
28	1.30 s	33.2	1.19 s	33.1
29	1.27 s	31.5	1.11 s	31.9
30	1.17 s	27.0	0.99 s	24.9
1'	---	127.5	---	---
2'	7.74, d, 1.65	116.3	---	---
3'	---	150.9	---	---
4'	---	148.2	---	---
5'	7.28 m	117.2	---	---
6'	7.29 m	122.5	---	---

7'	8.12, d, 15.7	146.1	---	---
8'	6.78, d, 15.7	116.0	---	---
9'	---	167.9	---	---

*RMN-¹H (500 MHz) y RMN-¹³C (125 MHz) en CDCl₃.

29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona

El compuesto, se obtuvo como un polvo de color blanco. En su espectro de RMN-¹H (**Figura 32**) indicó la presencia de siete señales asignadas a protones metilos con δ 0.70, 0.79, 0.98, 0.9, 1.06, 1.20 y 1.23, de las cuales, seis son singuletes y una doble con δ 0.98 ($J=6.6$ Hz), esta señal indicó un esqueleto triterpeno friedelano, que se caracterizan por presentar ocho metilos en su estructura; sin embargo, solo se observaron siete lo que sugirió que la molécula se encuentra sustituida en uno de ellos. Se observa una señal simple ancha que integró para dos protones con δ 4.13 cuyo desplazamiento indicó que se encuentra unida a un heteroátomo. Se identificaron dos señales asignables a un enlace *trans* con δ 6.89 y 8.11 ($J=15.7$ Hz) y un sistema aromático de señales simples con δ 7.27, 7.29 y 7.70, las cuales se atribuyeron a los protones H6', H5' y H2' respectivamente e indicaron la presencia de una unidad cafeoil.⁷¹ El experimento RMN-¹H presentó señales similares a las de 29 α -hidroxifriedelan-3-ona (**Figura 22**). A partir de esto, se sugirió la estructura del compuesto como 29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona.

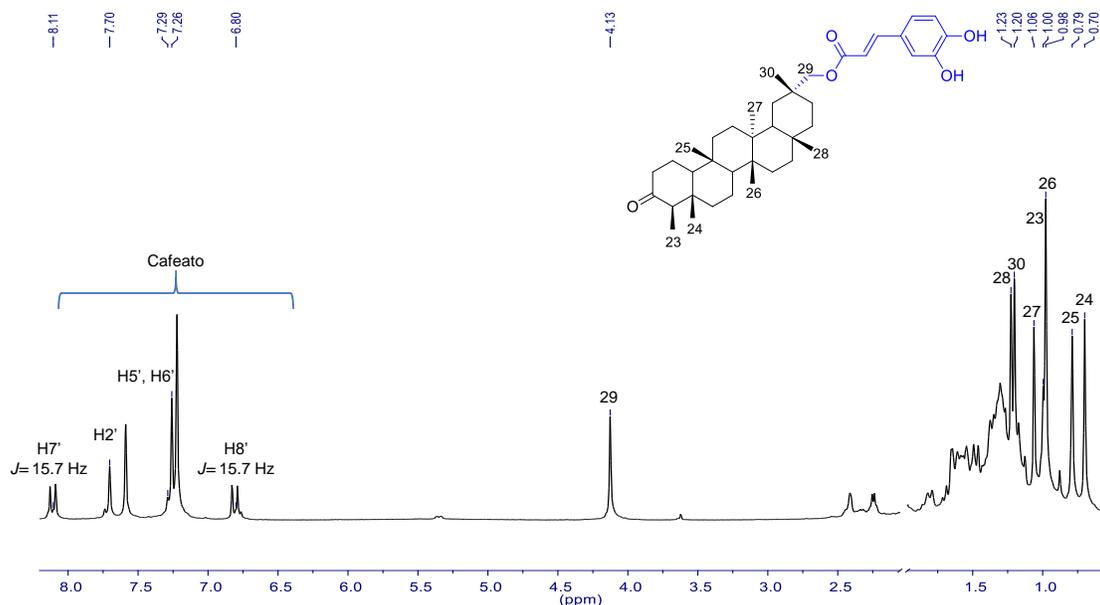


Figura 32. Experimento RMN-¹H de 29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona (C₅D₅N, 400 MHz).

El espectro de RMN-¹³C (**Figura 33**), permitió confirmar la estructura triterpénica con el sustituyente cafeoiloxi debido a que observaron 39 señales. La señal con δ 212.3 se

asignó a un carbonilo cetona y la señal con δ 74.6 que por su desplazamiento indicó un carbono unido a oxígeno. En la zona de los carbonos sp^2 se identificaron nueve señales pertenecientes a una unidad cafeoil, entre las que destacó el carbonilo del éster con δ 168.3.⁷¹

A partir de los experimentos de DEPT-135° y 90° se pudieron identificar siete metilos, 12 metilenos, entre las que destacó la señal con δ 74.6, nueve metinos y finalmente 11 carbonos cuaternarios. **(Figura 33).**

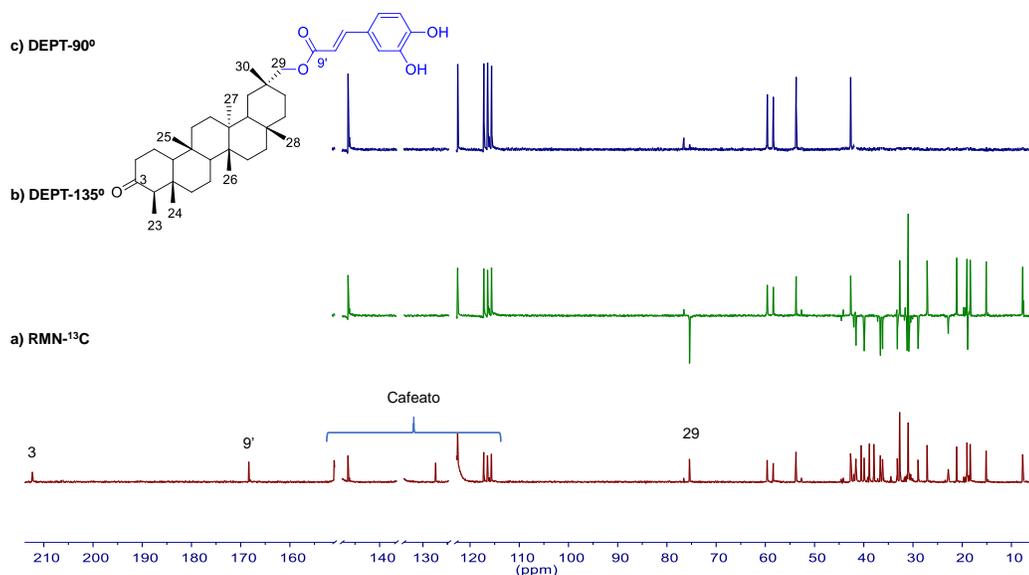


Figura 33. a) Experimento RMN-¹³C, b) experimento DEPT-135 y c) experimento DEPT-90 de 29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona (C₅D₅N, 100 MHz).

La asignación del grupo cafeoil a C29 estuvo determinada por medio del experimento HMBC, en donde se observaron correlaciones entre los protones del metileno H29 (δ 4.13) con los carbonos C19 (δ 30.8), C30 (δ 27.1) y al éster del cafeato C9' (δ 168.3). **(Figura 34).**

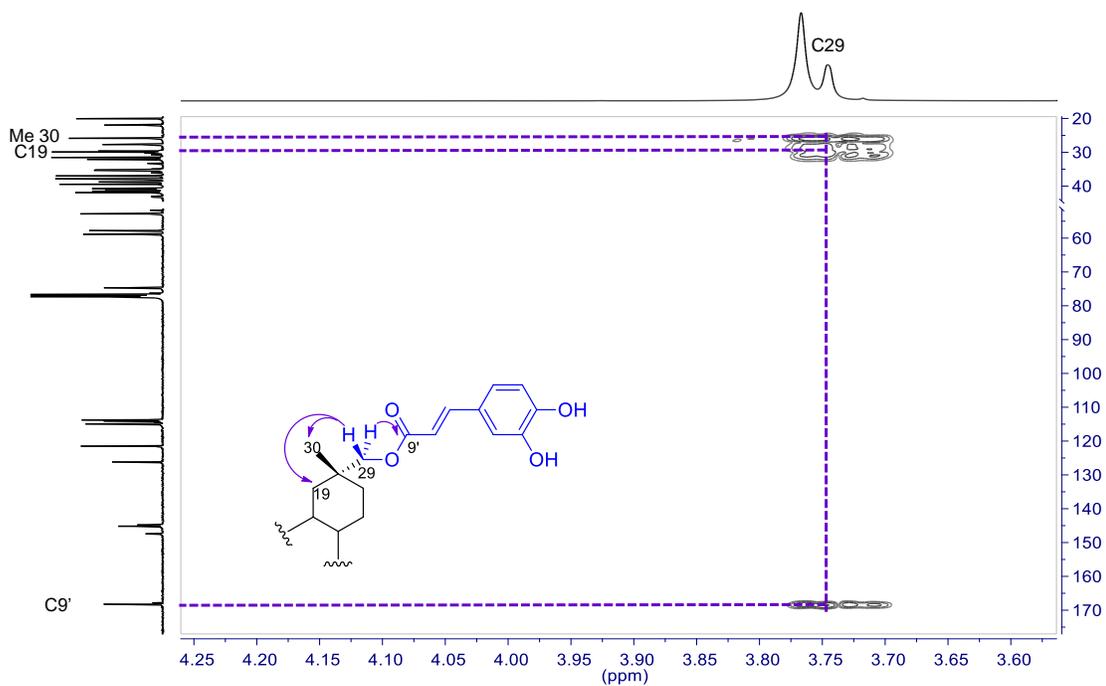


Figura 34. Correlaciones en el experimento HMBC de los protones H29.

El compuesto identificado como 29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona se reportó como nuevo para la literatura. (Tabla 8).

Tabla 8. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona en C₅D₅N.

Posición	29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona		29 α -hidroxifriedelan-3-ona ^{*57}	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	1.57, 1.81, m	22.8	1.97 m	22.2
2	2.31, 2.43, m	42.0	2.37 m	41.5
3	---	212.3	---	213.3
4	2.24, d, 6.7	58.3	2.23, q, 6.8	58.1
5	---	42.6	---	42.1
6	1.15, 1.61, m	41.6	1.77 m	41.2
7	0.98, 1.33, m	18.9	1.41 m	18.2
8	1.33, m	53.7	1.40 m	53.0
9	---	37.9	---	37.4
10	1.47, m	59.1	1.54 m	59.4
11	1.18, 1.36, m	36.1	1.58 m	35.5
12	1.30 m	31.8	1.51 m	29.7
13	---	39.9	---	39.7
14	---	38.8	---	38.3
15	1.26, 1.47, m	33.1	1.49 m	32.1
16	1.35, 1.59, m	36.6	1.22 m	29.7
17	---	31.0	---	29.9
18	1.65, m	42.6	1.51 m	42.6
19	1.06, 1.66, m	30.8	1.43 m	30.5
20	---	32.6	---	33.3
21	1.43, 1.55, m	28.9	1.19 m	28.1
22	0.99, 1.52, m	39.9	1.66 m	39.7
23	0.98, d, 6.7	7.7	0.87, d, 6.8	6.8
24	0.70 s	15.1	0.73 s	14.6
25	0.79 s	18.3	0.90 s	18.0
26	1.00 s	21.2	1.07 s	18.5
27	1.06 s	19.1	0.99 s	19.9
28	1.23s	32.7	1.15 s	32.1
29	4.13 sa	74.6	3.35, 3.43, d, 10.4	28.9
30	1.20 s	27.1	1.01 s	28.9
1'	---	127.4	---	---
2'	7.70 s	116.4	---	---
3'	---	150.9	---	---
4'	---	146.4	---	---
5'	7.29 sa	117.2	---	---
6'	7.27 sa	122.5	---	---
7'	8.11, d, 15.8	146.4	---	---

8'	6.89, d, 15.8	115.6	---	---
9'	---	168.3	---	---

*RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) en CDCl₃.

22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona

El compuesto se aisló como un polvo de color blanco. En el espectro de RMN-¹H (**Figura 35**), se observaron ocho señales simples asignables a protones metilos con δ 0.85, 0.86, 1.03, 1.07, 1.15, 1.25, 1.28 y 1.98, cuyo desplazamiento sugirió que el metilo se encuentra enlazado a un carbono sp^2 . Debido a la ausencia de un metilo doble característico en los triterpenos friedelanos, se sugirió que la molécula se encuentra funcionalizada por un doble enlace. Por otra parte, se observó una señal doble de doble proporcional a un protón con δ 5.35 ($J= 12.3, 4.3$) que por su desplazamiento sugirió que se encuentra *geminal* a un heteroátomo. Así mismo, se observaron dos señales dobles correspondientes a un doble enlace *trans* con δ 8.09 y 6.73 ($J= 15.8$ Hz) y un sistema de protones aromáticos una señal múltiple proporcional a dos protones δ 7.26 que se atribuyó a los protones H5' y H6' y una señal doble con δ 7.71 ($J= 1.7$ Hz) asignada a H2' cuya J indicó un acoplamiento meta con H6'. Estos datos sugieren que la molécula está sustituida por el éster del ácido cafeico.⁷¹

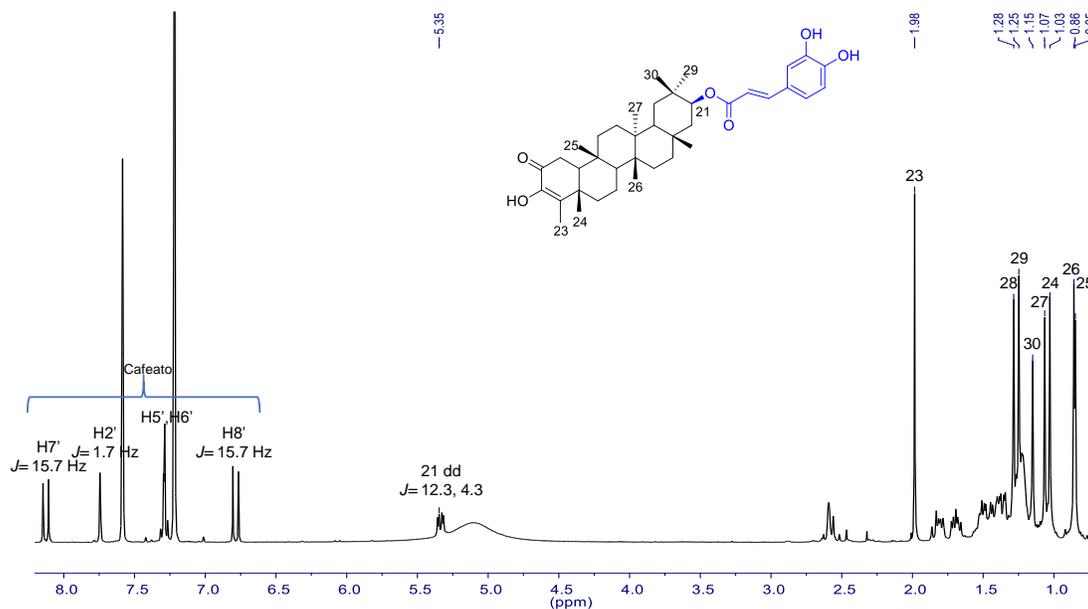


Figura 35. Experimento RMN-¹H de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona (C₅D₅N, 400 MHz).

El esqueleto triterpénico y la sustitución de la unidad cafeoil fue confirmada por el experimento RMN-¹³C en donde se pudieron observar señales pertenecientes a

carbonos sp^2 en la zona de 116.0-170.0 ppm adicional a estas, se observaron dos con δ 145.0 y 140.5 pertenecientes a la funcionalización del doble enlace. En el espectro se identificaron dos señales pertenecientes a carbonilo una con δ 168.0 asignada al éster del cafeato y otra con δ 195.3, atribuida a una cetona α,β -insaturada; adicional a esta, se observó una señal con δ 76.5 perteneciente a un carbono unido a oxígeno. (**Figura 36**).

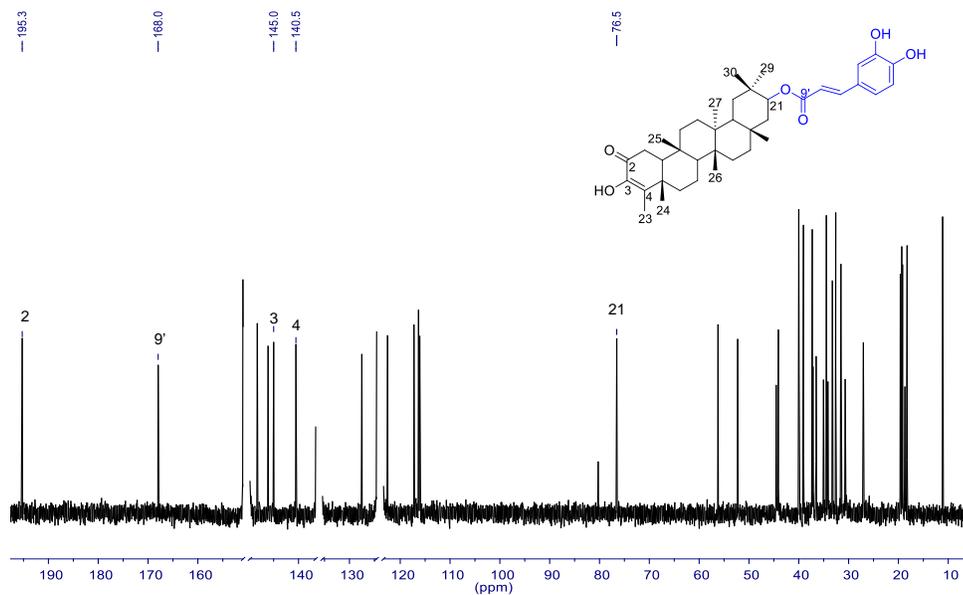


Figura 36. Experimento RMN- ^{13}C de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 100 MHz).

La asignación de la cetona (δ 195.3) en C2, se determinó por medio del experimento HMBC, en donde se observaron correlaciones de los protones H1 (δ 2.58) con los carbonos C2 (δ 195.2), C5 (δ 39.9) y C10 (δ 56.2). Por otra parte, la posición del doble enlace fue establecida en el anillo A debido a correlaciones entre los protones del Me 23 (δ 1.95), con los carbonos C2 (δ 195.3), C3 (δ 145.0), C4 (δ 140.5), C5 (δ 40.0) y C24 (δ 19.3). (**Figura 37**).

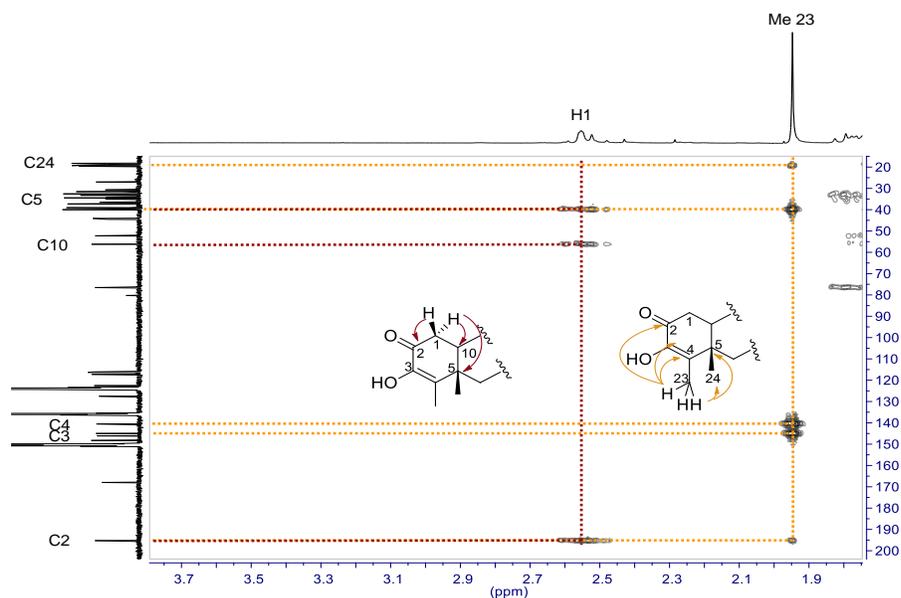


Figura 37. Correlaciones en el experimento HMBC de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona.

Finalmente, la asignación de la sustitución del grupo cafeoil, se estableció en C21 a partir de correlaciones en el experimento HMBC entre el protón H21 (δ 5.30) con los carbonos en el anillo E: Me 29 (δ 31.5), Me 30 (δ 27.0), C20 (δ 34.4), C22 (δ 44.5) y el carbonilo éster C9' (δ 167.9). (**Figura 38**).

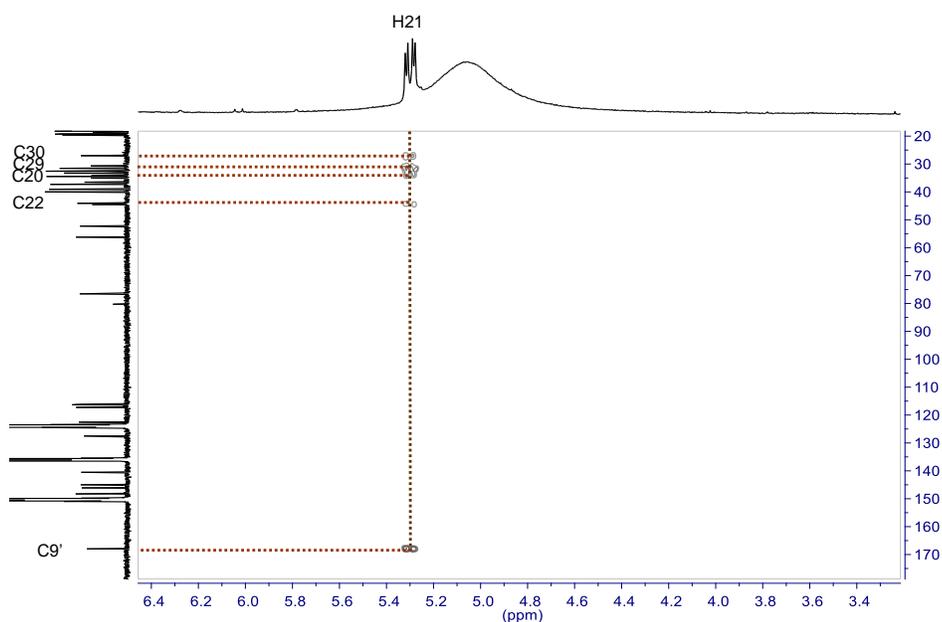


Figura 38. Correlaciones en el espectro de HMBC de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona.

El experimento NOESY 1D, permitió determinar la estereoquímica relativa del éster en C21 como β , al observarse efecto NOE entre el protón H21 (δ 5.30) y los protones del Me 29, los cuales, por ruta biogénica se encuentran en orientación α . **Figura 39.**

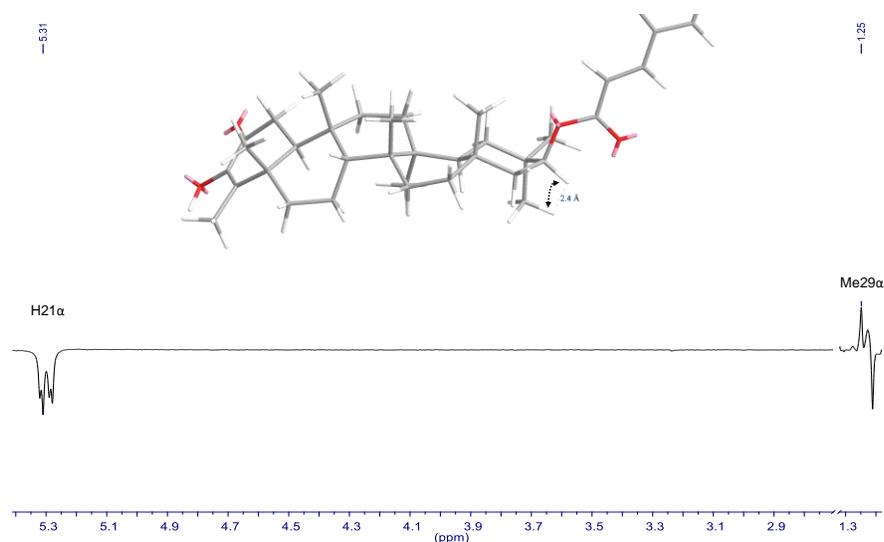


Figura 39. Experimento NOESY 1D de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona.

A partir de los datos obtenidos en los experimentos de RMN, se sugiere que el compuesto guarda una relación con su análogo 3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona, en donde se observa la ausencia del grupo cafeoiloxi, por lo que se identificó la estructura del compuesto como 21 β -cafeoiloxi-3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona. **(Tabla 9).**⁷²

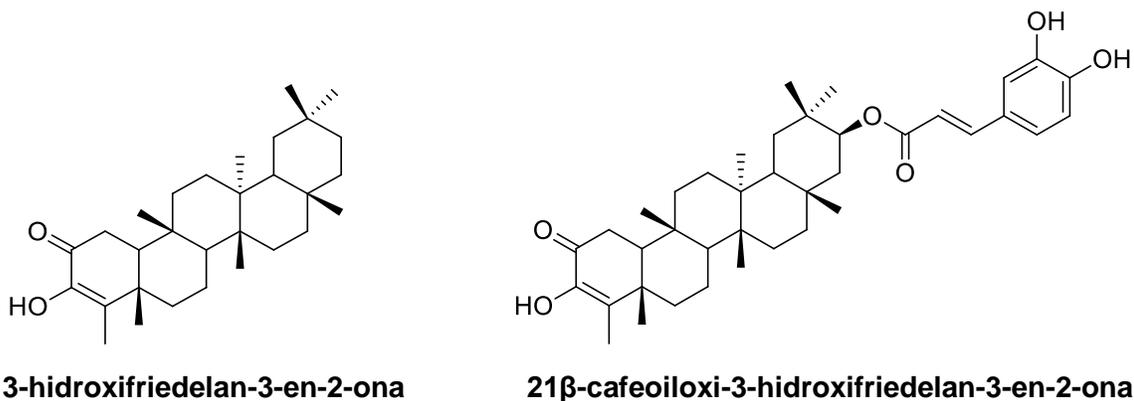


Tabla 9. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 21β-cafeoiloxi-3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona en C₅D₅N.

Posición	22α-cafeoiloxi-3β-hidroxifriedelan-6-ona		3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona*72	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	2.54 m	34.1	2.42, dd, 17.4, 14.4; 2.52, dd, 17.4, 3.6	32.1
2	---	195.3	---	195.0
3	---	145.0	---	142.5
4	---	140.5	---	140.7
5	---	40.0	---	39.7
6	1.19, 1.75 m	39.0	1.78, 1.92, dd, 12.6, 5.4	38.4
7	1.37 m	18.7	1.42, 1.50	17.9
8	1.24 m	52.2	1.30	52.6
9	---	37.3	---	36.7
10	1.66 m	56.2	1.33	55.7
11	1.00, 1.18 m	35.0	1.30, 1.33	34.7
12	1.18 m	30.6	1.36	30.2
13	---	39.9	---	39.5
14	---	39.1	---	38.2
15	1.31 m	31.5	1.30, 1.52	32.3
16	1.40, 1.49 m	36.5	1.41, 1.55	35.9
17	---	32.5	---	30.0
18	1.47 m	44.1	1.54	42.7
19	1.41 m	37.1	1.20, 1.42	35.3
20	---	34.4	---	28.1
21	5.35, dd, 12.5, 4.3	76.5	1.48	32.7
22	1.32, 1.79 m	44.5	1.49	39.2
23	1.98 s	11.1	1.81	10.3
24	1.03 s	19.3	1.09	17.6
25	0.85 s	18.2	0.93	18.5
26	0.86 s	19.1	1.04	18.8
27	1.07 s	19.6	0.98	20.0
28	1.28 s	33.2	1.18	32.1
29	1.15 s	31.5	0.99	31.7
30	1.11 s	27.0	0.94	34.9
1'	---	127.5	---	---
2'	7.71, d, 1.7	116.3	---	---
3'	---	130.9	---	---
4'	---	148.2	---	---
5'	7.26 m	117.2	---	---
6'	7.26 m	122.5	---	---

7'	8.09, d, 15.8	146.1	---	---
8'	6.73, d, 15.8	116.0	---	---
9'	---	168.0	---	---

*RMN-¹H (600 MHz) y RMN-¹³C (125 MHz) en CDCl₃.

El compuesto base 3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona, fue aislado a partir de un extracto metanólico de la especie *Amillaria mellea*. El estudio resultó significativo ya que se presentó por primera vez triterpenos de tipo friedelanos en organismos fúngicos.⁷²

Se tienen reportes del compuesto en la especie *Garcinia nuntasaenii*, (**Clusiaceáea**) de donde se aisló de un extracto hexánico en las raíces.⁷³ En especies de la familia Celastrácea, no se tienen reportes de 3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona ni del compuesto aislado 21β-cafeoiloxi-3-hidroxifriedelan-3-en-2-ona, por lo que se presenta como nuevo para la familia y el género *Maytenus*.

La sustitución en la unidad aromática de los compuestos fue determinada inicialmente a partir de experimentos RMN-¹H realizados en la mezcla de disolventes CDCl₃-MeOD (1:1) en donde se pudieron observar dos señales dobles con δ 6.14 y 7.45 (*J*= 15.8 Hz) cuya *J* indicó un acoplamiento *trans* por lo que se atribuyeron a los protones H8' y H7' respectivamente. También se observó un sistema de tres señales de protones aromáticos cuyas constantes de acoplamiento revelaron que se encuentran acopladas entre sí, para H5' se obtuvo una señal doble *J*= 8.1 Hz que se encuentra acoplada *orto* con H6', la cual se desdobló como un doble de doble *J*= 8.1, 1.8 Hz indicando un acoplamiento *orto* con H5' y *meta* con H2', ésta última se observó como un doble con *J*= 1.8 Hz, corroborando el acoplamiento *meta* con H6'. Los experimentos se realizaron en C₅D₅N debido a la baja solubilidad de los compuestos, además, se pretendió que los desplazamientos químicos sean referenciados a un único disolvente con la finalidad de evitar variaciones debidas a la proporciones de los disolventes en la mezcla CDCl₃-MeOD (**Figura 40**).

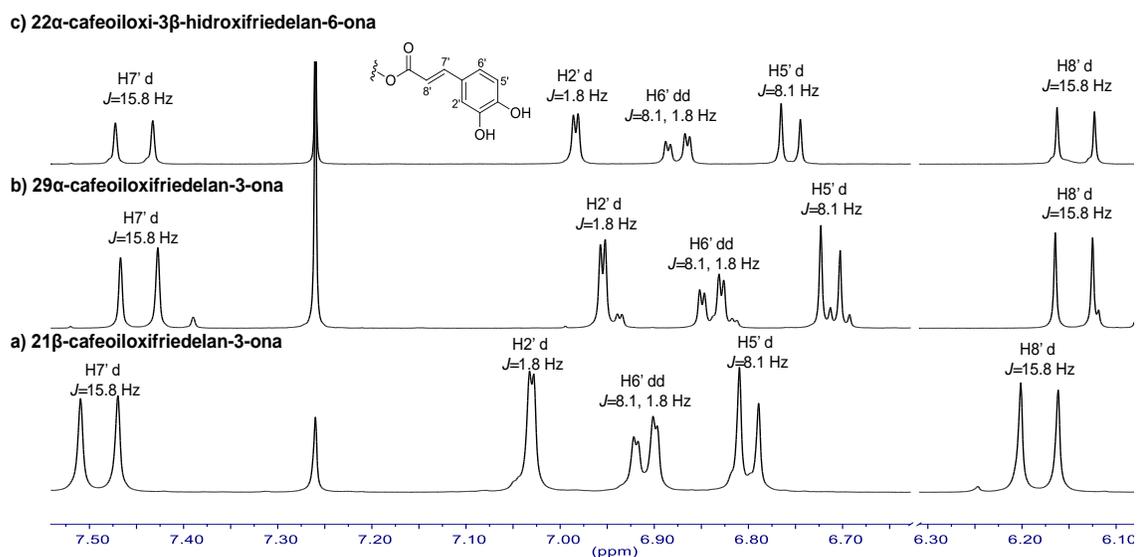


Figura 40. Experimentos RMN-¹H con el patrón de sustitución del ácido cafeico de a) 21 β -cafeoiloxifriedelan-3-ona, b) 29 α -cafeoiloxifriedelan-3-ona y c) 21 β -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona (CDCl₃-MeOD, 400 MHz).

22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona

El compuesto, se aisló como un sólido de color blanco. En su espectro de RMN-¹H se observaron siete señales simples de protones metilos angulares con δ 0.71, 0.87, 0.96, 1.02, 1.12, 1.13 y 1.31, también se observó una señal doble con δ 0.95 J = 6.5 Hz, indicando la presencia de un triterpeno friedelano. Seguidamente, se identificaron dos señales *geminales* a heteroátomo: una señal triple con δ 4.11 (J = 9.0 Hz) y otra señal doble de doble con δ 5.05 (J = 12.9, 4.2 Hz). En la zona de los protones unidos a carbono sp^2 se observaron dos señales atribuidas a un doble enlace *trans* con δ 6.25 y 7.54 (J = 15.9 Hz) así como también tres señales de un sistema ABC de anillo aromático δ 6.87 (J = 8.1Hz), 7.01 (J = 8.1, 1.7 Hz) y 7.08 (J = 1.7 Hz) las cuales se encuentran acopladas *orto*, *orto/meta* y *meta* respectivamente y se atribuyeron a una unidad cafeoil.⁷¹(Figura 41).

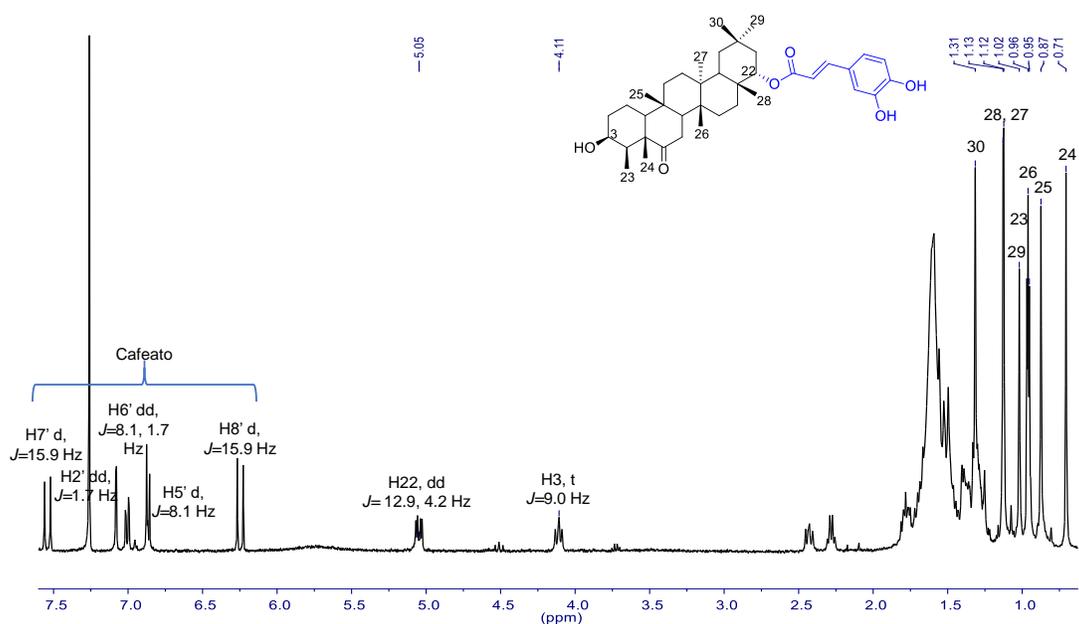


Figura 41. Experimento RMN-¹H de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona (CDCl₃, 400 MHz).

En el experimento RMN-¹³C (**Figura 42**), se observaron 39 señales entre las que se identificaron dos para carbonilo: una con δ 221.4 asignada a una cetona y otra con δ 167.3 perteneciente al éster cafeato. En la zona de los carbonos sp^2 , se observaron ocho señales pertenecientes a la unidad cafeoil. Así mismo, se identificaron dos señales de carbonos unidos a oxígeno con δ 74.9 y δ 76.4.

A partir de los experimentos DEPT-135° y 90° se pudo confirmar la presencia de siete metilos, nueve metilenos, 11 metinos y 12 carbonos cuaternarios. (**Figura 42**).

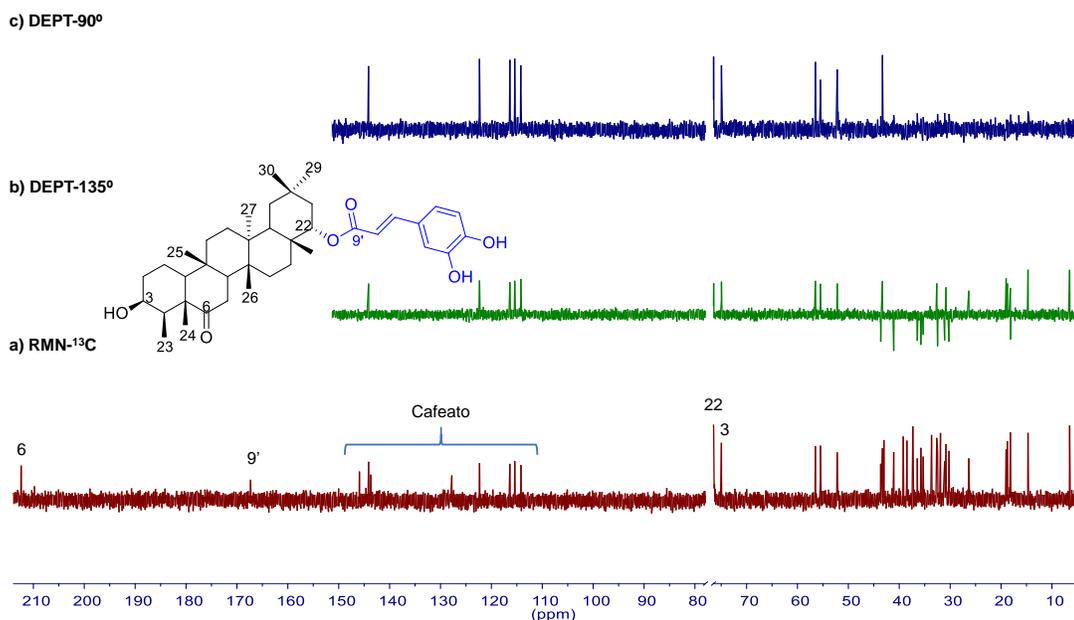


Figura 42. a) Experimento RMN-¹³C, b) DEPT-135° y c) DEPT-90° (CDCl₃, 100 MHz).

La asignación del grupo OH en C3, se estableció por medio del experimento COSY, donde el protón H3 (δ 4.11) correlacionó con los protones del metileno en C2 (δ 1.55 y 2.45), corroborando el sistema de spin en el anillo A. **(Figura 43).**

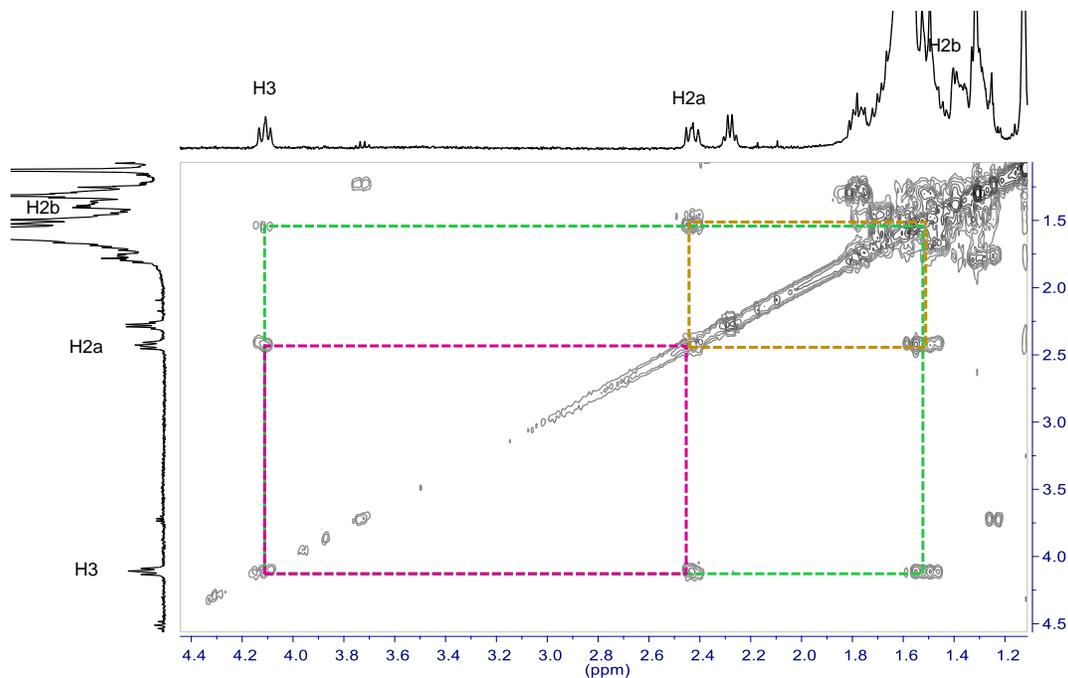


Figura 43. Correlaciones en el experimento COSY.

Por otra parte, la presencia de la cetona en el anillo B, fue asignada por correlaciones observadas en el experimento HMBC del metino H4 (δ 2.29) con C5 (δ 43.0) y la cetona en C6 (δ 212.4), así mismo, los protones del Me 23 (δ 0.97) confirmaron esta posición al observar correlación con los carbonos C4 (δ 55.4), C5, C6 y C10 (δ 52.4). (**Figura 44**).

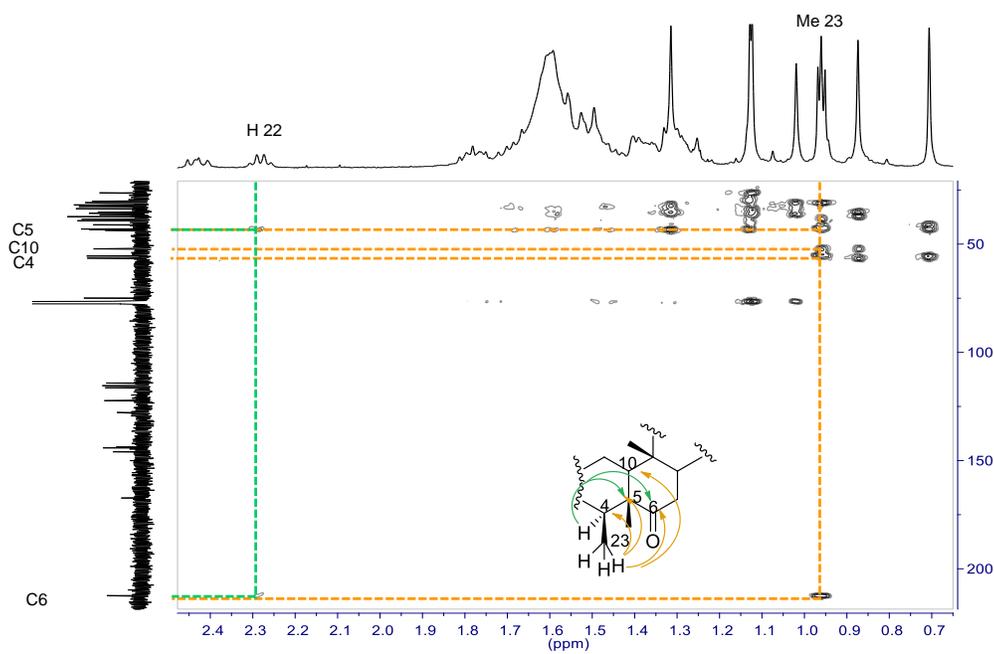


Figura 44. Correlaciones en el experimento HMBC de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona.

Finalmente, la posición de la unidad cafeoil fue asignada a C22 mediante el experimento HMBC debido a correlaciones de los metilos Me 28 (δ 1.13) y Me 30 (δ 1.02) con el carbono con δ 76.4. (**Figura 45**).

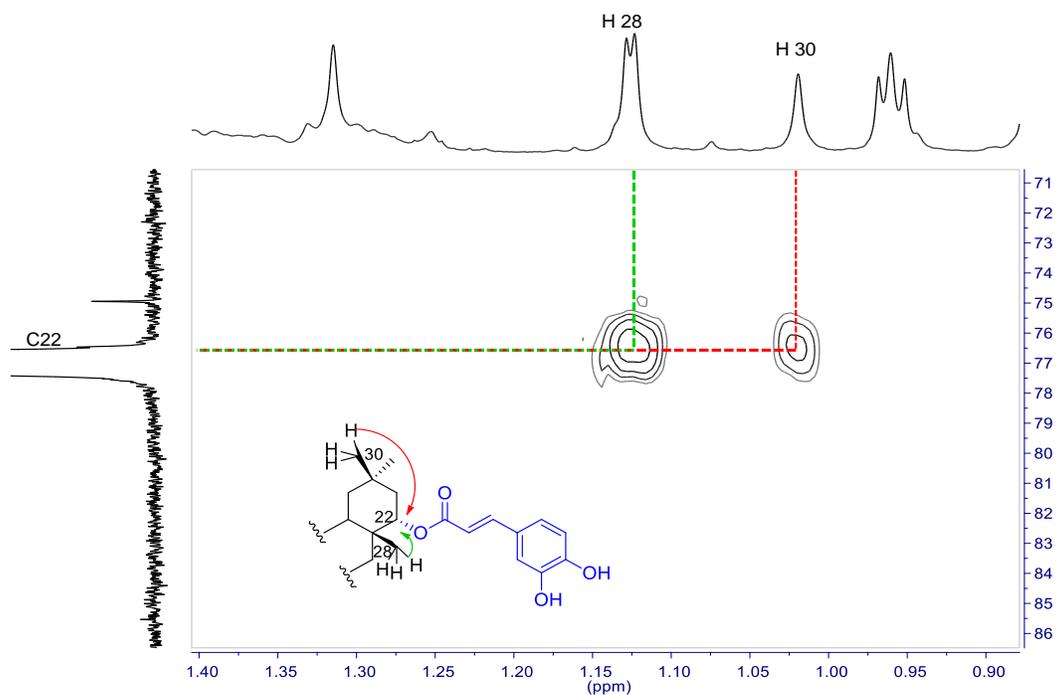


Figura 45. Correlaciones en el experimento HMBC de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona.

La configuración relativa del grupo hidroxilo en C3 fue establecida como β , por ruta biogenética y debido a que el protón H3 (δ 4.11) no mostró acoplamiento con H4 α (δ 2.29), lo que sugiere que el ángulo diedro entre estos dos protones es cercano de 30-45°, colocándolos a ambos en posición ecuatorial y por lo tanto a H3 en α , de lo contrario, se observaría para H3 β una señal doble de triples con un valor de J_{ax-ax} , que rondan desde 8-16 Hz.

La configuración relativa del cafeoil se determinó mediante el experimento NOESY 1D, en donde se pudo observar un efecto NOE entre el protón H22 (δ 5.05) y los protones de Me 28 (δ 1.13) y Me 30 (δ 1.02), los cuales por ruta biogenética se encuentran orientados β , acuñando la orientación del cafeato como α en C22. **(Figura 46).**

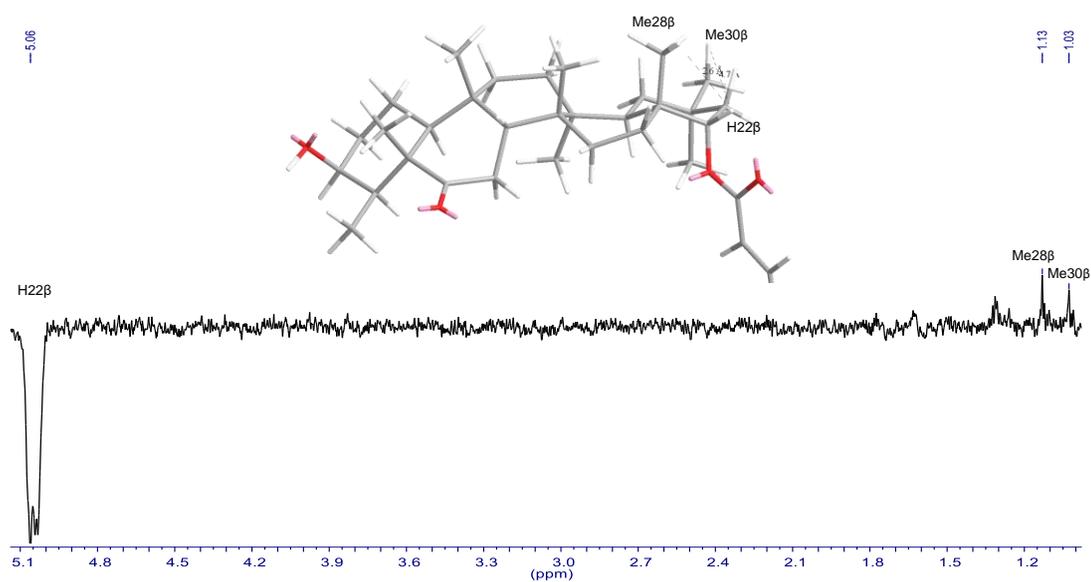


Figura 46. Experimento NOESY 1D de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona.

Esta información en conjunto con las conectividades y correlaciones observadas en los experimentos HSQC, HMBC y COSY, permitieron la asignación total de las señales para protones y para carbonos que se ilustran en la **Tabla 10**, por lo cual, se propone que la estructura tiene un esqueleto 3-friedelanol sustituido por una cetona en C6 y una unidad cafeoiloxi en C22, por lo que la estructura se identificó como 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona, la cual, no ha sido previamente reportado en la literatura.

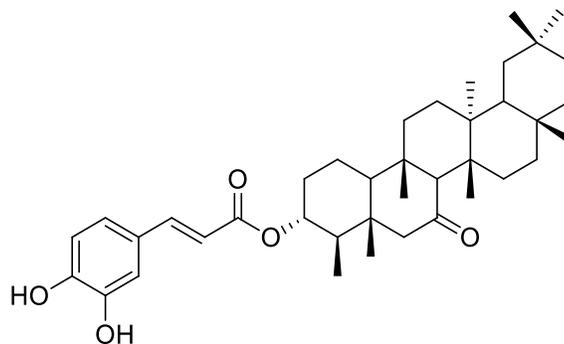
Tabla 10. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona en CDCl₃.

Posición	22 α -cafeoiloxi-3 β -hidroxifriedelan-6-ona		3 α -cafeoiloxifriedelan-7-ona*71	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	1.40, 1.52 m	18.1	1.49, 1.76 m	19.6
2	1.55, 2.45 m	32.4	1.44, 2.33 m	32.4
3	4.11, t, 9.0	74.9	4.74, td, 10.6, 4.6	74.4
4	2.29, q, 6.5	55.4	1.66 m	50.2
5	---	43.0	---	44.5
6	---	212.4	2.20, 2.29, d, 12.0	57.7
7	1.30, 1.29 m	41.1	---	211.9
8	1.57 m	56.4	2.77 s	63.8
9	---	37.3	---	42.8
10	1.41 m	52.4	1.62 m	59.8
11	1.30 m	35.3	1.48 m	36.4
12	1.38 m	30.2	1.34 m	30.1
13	---	39.2	---	39.5
14	---	38.4	---	37.6
15	1.32, 1.40 m	31.1	1.13, 1.94 m	32.0
16	1.50, 1.71 m	36.4	1.37 m	35.7
17	---	33.6	---	30.3
18	1.60 m	43.3	1.60 m	42.0
19	1.59 m	35.7	1.22, 1.36 m	35.1
20	---	31.1	---	28.2
21	1.33, 1.80 m	43.6	1.27, 1.49 m	33.0
22	5.05, dd, 12.9, 4.2	76.4	0.93, 1.49 m	38.8
23	0.95, d, 6.5	6.5	0.78 d, 6.5	10.2
24	0.71 s	14.6	0.89 s	14.9
25	0.87 s	18.1	0.88 s	19.5
26	0.96 s	18.7	1.04 s	18.4
27	1.12 s	18.9	1.41 s	19.6
28	1.13 s	30.8	1.18 s	31.7
29	1.31 s	32.6	0.95	34.7
30	1.02 s	26.3	0.99	32.2
1'	---	127.7	---	127.7
2'	7.08, d, 1.8	114.1	7.10, d, 1.8	114.3
3'	---	143.1	---	143.9
4'	---	145.9	---	146.2
5'	6.87, d, 8.1	115.4	6.88, d, 8.2	115.5
6'	7.01, dd, 8.1, 1.7	122.3	7.00, dd, 8.2, 1.8	122.4
7'	7.54, d, 15.9	144.1	7.56, d, 15.8	144.6

8'	6.25, d, 15.9	116.3	6.25, d, 15.8	116.1
9'	---	167.3	---	167.21

*RMN-¹H (600 MHz) y RMN-¹³C (125 MHz) en CDCl₃.

Un compuesto similar llamado 3 α -(E)-cafeoiloxifriedelan-7-ona, ha sido aislado del extracto diclorometánico de las raíces de la especie *Drypetes hoensis*, con la diferencia que el grupo cetona se encuentra en C7 del esqueleto friedelano y el cual, mostró actividad contra células cancerígenas de hígado (HepG2) con un CI₅₀ de 0.1 μ M.⁷¹



3 α -(E)-cafeoiloxifriedelan-7-ona

Triterpenos metilénquinonas

Tingenona

El compuesto, se aisló como una laca de color naranja. En su espectro de RMN-¹H (**Figura 47**), se observaron seis señales para protones metilos, cinco de ellas simples con δ 0.96, 1.00, 1.34, 1.50 y 2.22 y una señal doble con δ 0.99, $J= 6.4$ Hz. También se observó un sistema ABC de tres protones vinílicos característico de un sistema metilenquinónico con δ 6.54 como señal simple, δ 7.04 y 6.37 como señales dobles acopladas entre sí ($J= 7.2$ Hz). El espectro, presentó señales características del compuesto tingenona o maytenina que ha sido aislado mayoritariamente en especies de la familia Celastrácea.⁷⁴

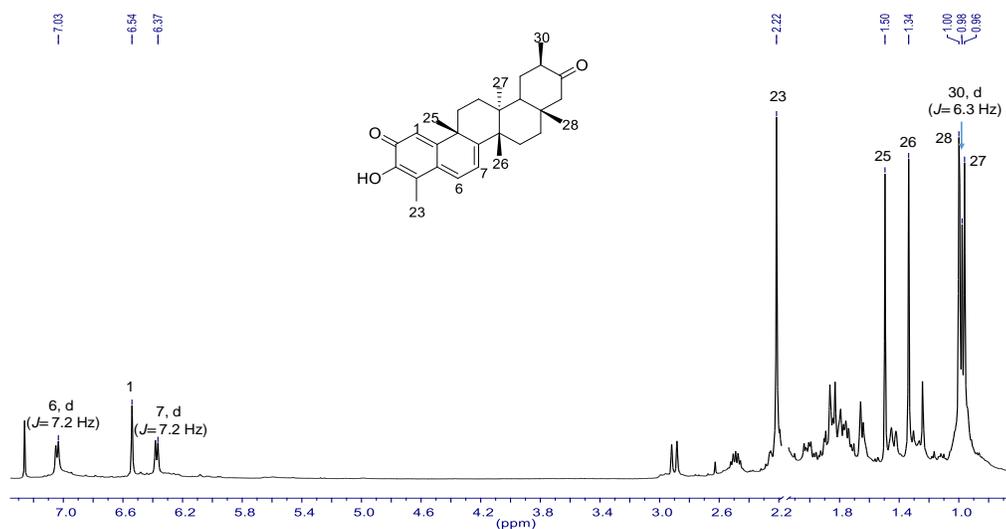


Figura 47. Espectro RMN-¹H del tingenona (CDCl₃, 400 MHz).

En el espectro de RMN-¹³C (**Figura 48**), se pudieron observar 28 señales de carbono, lo que indicó la presencia de un bis-*nor*triterpeno metilénquinona. Entre las señales representativas de este tipo de compuestos, son 10 pertenecientes a carbonos *sp*² tres de ellas metinos con δ 119.6, 133.7 y 118.0, dos señales asignadas a carbonilos cetona con δ 213.6 y δ 178.3 para una cetona α , β -insaturada característica del anillo A. Las señales restantes pertenecen a los carbonos cuaternarios distribuidos en los anillos A y B del sistema metilénquinónico: δ 146.0, 117.2, 127.6, 168.8 y 164.7.

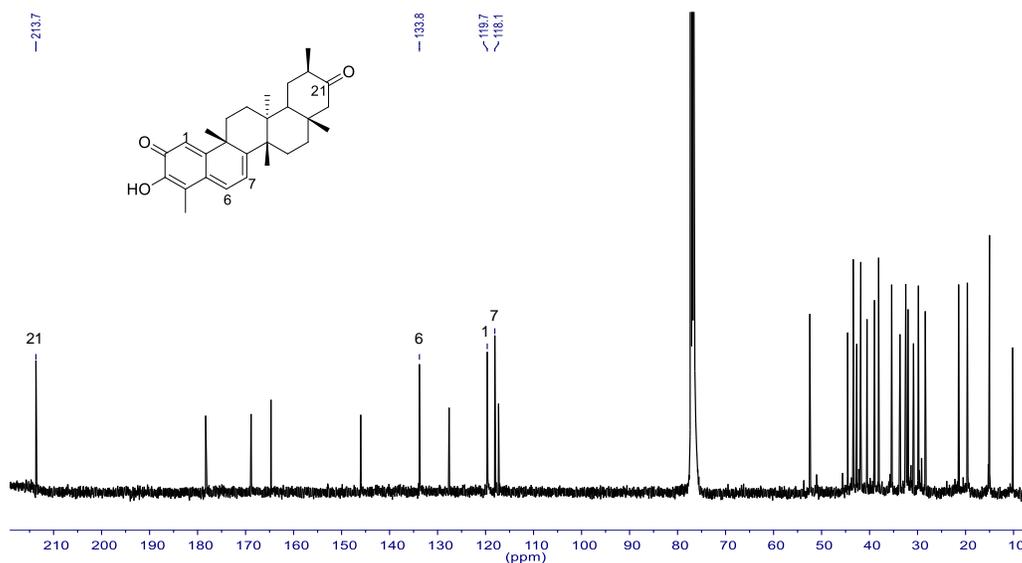


Figura 48. Espectro RMN-¹³C de tingenona (CDCl₃, 100 MHz).

A partir de los datos espectroscópicos analizados, los cuáles se presentan en la **Tabla 11** se determinó al compuesto como tingenona o maytenina.⁷⁴

Tabla 11. Datos RMN-1H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de la tingenona en CDCl₃.

Posición	Tingenona		Tingenona* ⁷⁴	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	6.54, s	119.8	6.55 d, 1.2	119.8
2	---	178.3	---	178.4
3	---	146.0	---	146.1
4	---	117.2	---	117.1
5	---	127.6	---	127.8
6	7.04, d, 7.2	133.7	7.04, dd, 7.3, 1.2	133.5
7	6.37, d, 7.2	118.0	6.39, d, 7.3	118.1
8	---	168.8	---	168.6
9	---	42.6	---	42.7
10	---	164.7	---	164.7
11	2.00, 2.25, m	33.6	2.03, 2.26	33.8
12	1.24, 1.84, m	29.8	1.89, 1.82	30.0
13	---	40.5	---	40.6
14	---	44.5	---	44.7
15	1.65, 1.78, m	28.3	1.81, 1.66	28.5
16	1.88, 1.93, m	35.3	1.46, 1.92	35.5
17	---	38.1	---	38.2
18	1.65, m	43.4	1.67, d, 7.0	43.6
19	2.19, 1.74, m	31.9	2.20, 1.77	32.1
20	2.49 q 6.4	41.8	2.50 ddq, 13.5, 7, 6.5	41.9
21	---	213.6	---	213.5
22	2.90, 1.85, d, 14.3	52.4	2.92, 1.86 d, 14.5	52.5
23	2.22 s	10.2	2.33 s	10.3
25	1.50 s	38.9	1.51 s	39.1
26	1.34 s	21.4	1.35 s	21.6
27	0.96 s	19.6	0.98 s	19.7
28	1.00 s	32.4	1.02 s	32.6
30	0.99, d, 6.4	15.0	1.00, d, 6.5	15.1

*RMN-¹H (399.98 MHz) y RMN-¹³C (100.57 MHz) en CDCl₃.

La tingenona ha sido ampliamente reportada en la familia Celastrácea. En especies del género *Maytenus* ha sido aislada en raíces de *M. spinosa*,⁷⁵ *M. catingarum*,³⁹ *M. amazónica*,⁷⁶ *M. bleharodes*, *M. canariensis* entre otras, por lo tanto, se ha atribuido el nombre “maytenina” en honor al género.⁷⁷

Las actividades biológicas que ha mostrado la tingenona son citotóxicas, antimicrobianas y antialimentaria contra los depredadores o patógenos externos, inhibiendo el crecimiento de la larva *Cydia pomonella* (L.) en especies del género *Maytenus*.^{76,77}

En un estudio fitoquímico de *Hippocratea excelsa* se aisló tingenona a partir de un extracto de Hx-Et₂O de corteza de raíz y se probó la actividad anti-giardiasica, donde se obtuvo un valor de CI₅₀ 0.11 μM, comparada con el metronidazol que tiene una actividad CI₅₀ 1.23 μM lo que la hace una molécula prometedora para el tratamiento de *Giardia intestinalis*, la desventaja es la alta citotoxicidad del compuesto.⁷⁸

La propiedad citotóxica de la tingenona ha servido para demostrar que es un agente promotor para el tratamiento de cáncer y antitumoral. En un estudio, la tingenona mostró actividad citotóxica contra células cancerígenas de mama (LM3) y pulmón (LP07) obteniendo un CI₅₀ de 2 μM. Estudios de relación estructura-actividad, sugieren que los anillos A y B contienen un sistema carbonilo α, β-insaturado esencial para la actividad citotóxica observada. La interacción que se da entre estas posiciones y residuos acetilcisteína sugiere un posible mecanismo de acción.⁷⁹

Escutiona

El compuesto, fue aislado como una laca de color rojo. En su espectro de RMN-¹H (**Figura 49**), presentó seis señales correspondientes a protones metílicos cinco de ellas singuletes con δ 0.96, 1.07, 1.24, 1.69 y 2.27 y una señal doble con δ 1.09 (*J*= 6.5 Hz). Se identificaron tres señales indicando un sistema ABC de tres protones olefínicos con δ 6.59 como señal simple y dos protones δ 7.18 y 6.25 (*J*= 6.8 Hz) ambas como señales dobles acopladas *orto*. El patrón de señales observadas es muy similar a las señales vistas en el espectro RMN-¹H de la tingenona (**Figura 47**), por lo que se propuso la estructura del compuesto como escutiona un derivado de la tingenona. Éste compuesto presenta una insaturación adicional en el anillo D de su estructura, lo que causa una variación en los desplazamientos de los metilos.⁸⁰

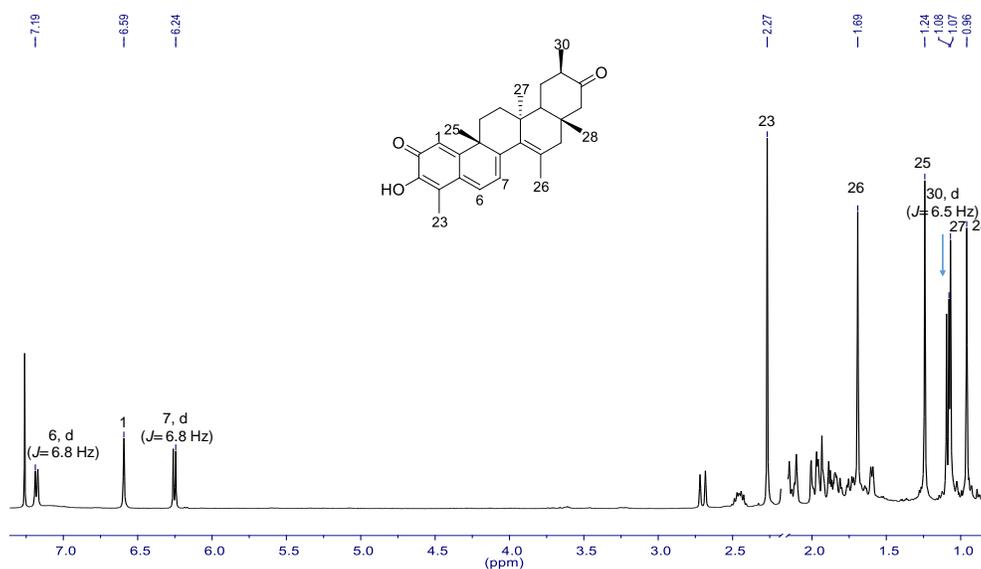


Figura 49. Espectro RMN-¹H de escutiona (CDCl₃, 400 MHz).

El espectro de RMN-¹³C del compuesto (**Figura 50**), confirmó la presencia de un bis *nor*-triterpeno debido a que se observaron 28 señales para átomos de carbono. Como se mostraron señales muy similares al espectro RMN-¹³C de la tingenona (**Figura 48**) corroborando la similitud entre estos compuestos la diferencia se encontró principalmente en la zona de los carbonos *sp*² en donde se observaron dos señales adicionales en el espectro de la escutiona con δ 135.4 y 127.9. Se encontraron dos señales para carbonilo cetona, una alifático con δ 213.9 y otra para cetona α , β -insaturada con δ 178.0, diez carbonos olefínicos, de los cuales, ocho pertenecen al sistema metilenquinónico en los anillos A y B con δ 119.9, 146.2, 116.8, 127.8, 134.5, 122.0, 158.6 y 159.7.

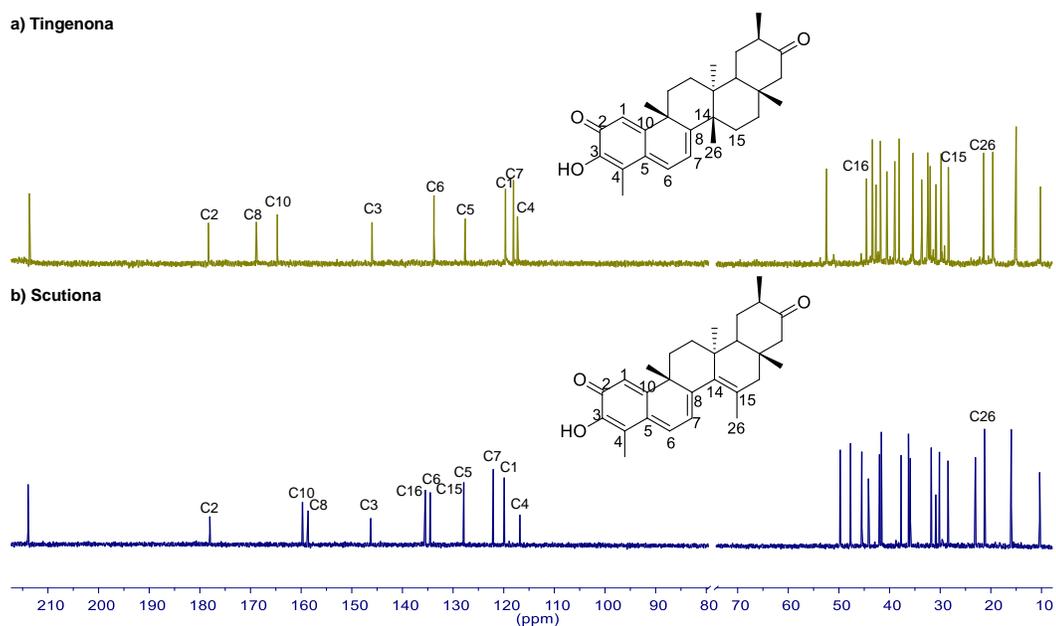


Figura 50. a) Espectro RMN-¹³C de tingenona (CDCl₃, 100 MHz) y b) espectro RMN-¹³C de escutiona (CDCl₃, 100 MHz).

A partir de los datos observados en los experimentos RMN-¹H y RMN-¹³C (**Tabla 12**), se determinó que el compuesto se trata escutiona, un triterpeno metilénquinona aislado de la especie *Maytenus scutioides*.⁸⁰

Tabla 12. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de la escutiona en CDCl₃.

Posición	Escutiona		Escutiona* ⁸⁰	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	6.59, s	119.9	6.60, s	120.0
2	---	178.0	---	178.1
3	---	146.2	---	146.3
4	---	116.8	---	116.8
5	---	127.8	---	128.1
6	7.18, d, 6.7	134.5	7.18, d, 6.8	134.4
7	6.25, d, 6.7	122.0	6.26, d, 6.8	122.1
8	---	158.6	---	158.6
9	---	44.1	---	44.2
10	---	159.7	---	159.7
11	1.86, 1.97, m	35.9	---	36.0
12	1.85, 2.13, m	31.7	---	31.8
13	---	41.9	---	42.1
14	---	135.4	---	135.6
15	---	127.9	---	127.9
16	1.92, 2.12, m	45.4	---	45.6
17	---	36.2	---	36.3
18	1.60, m	47.7	---	47.8
19	1.72, 1.94, m	37.6	---	37.8
20	2.46 m	41.5	2.47, m	41.7
21	---	213.9	---	213.8
22	2.69, d, 14.4	49.6	2.71, d, 14.6	49.8
23	2.27 s	10.4	2.28 s	10.4
25	1.24 s	28.5	1.26 s	28.5
26	1.69 s	21.2	1.71 s	21.3
27	1.07 s	23.0	1.08 s	23.1
28	0.96 s	30.0	0.98 s	30.2
30	1.09, d, 6.5	15.9	1.10, d, 6.6	16.0

*RMN (200 MHz) y RMN-¹³C (50 MHz) en CDCl₃.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto fue aislado por primera vez de la especie *M. scutioides* de un extracto de hexano-Et₂O en la corteza de raíz; la actividad antimicrobiana se determinó, obteniéndose que el efecto de escutiona está limitado a bacterias Gram-positivas, además de que es inactiva contra bacterias Gram-negativas y *C. albicans* a 20 µg/mL.⁸⁰

Debido a la similitud que presenta con tingenona, en donde difiere únicamente por el doble enlace en C14-C15, en un estudio compararon sus actividades antimicrobianas y el resultado fue que el valor MIC de la tingenona contra *Bacillus subtilis* es tres veces

mayor que el de escutiona, indicando que el doble enlace causa una disminución en la actividad y que juega un rol importante para esta misma.⁸⁰

También, se evaluó la actividad citotóxica de escutiona contra tres líneas celulares cancerígenas: HeLa, Hep-2 y Vero obteniéndose valores de 4.9, 5.6 y 7.2 $\mu\text{g/mL}$, demostrando la fuerte actividad que presenta el compuesto para la línea celular HeLa.⁸⁰

El compuesto también se ha reportado en raíces de las especies *M. macrocarpa* y *M. vitis-idaea*, siendo aislada de esta última a partir de un extracto de ciclohexano- Et_2O .⁸¹

38

20 α -hidroxiescutiona

El compuesto se aisló en forma de una laca color roja. En su espectro de RMN- ^1H (**Figura 51**), presentó seis señales simples para protones metílicos con δ 0.88, 1.22, 1.27, 1.30, 1.76 y 2.26. Se observó el sistema característico de triterpenos metilénquinona, el cual es un sistema ABC de tres protones vinilos con δ 6.59 como señal simple y δ 7.16 y 6.18 como señales dobles ($J=6.8$ Hz) acopladas *orto* entre sí. El patrón de señales observadas en el experimento reveló similitudes con la escutiona anteriormente descrita, sobre todo en la señal del Me26 con δ 1.76 cuyo desplazamiento es similar al de la escutiona (δ 1.71) (**Figura 51b**). La ausencia de la señal múltiple H20 con δ 2.46 que aparece en el espectro de la escutiona y la ausencia de una señal doble para protón metílico, sugirió que el compuesto se encuentra funcionalizado en esta posición por un heteroátomo (**Figura 51a**). A partir de este análisis, se propuso la estructura del compuesto como 20 α -hidroxiescutiona.³⁸

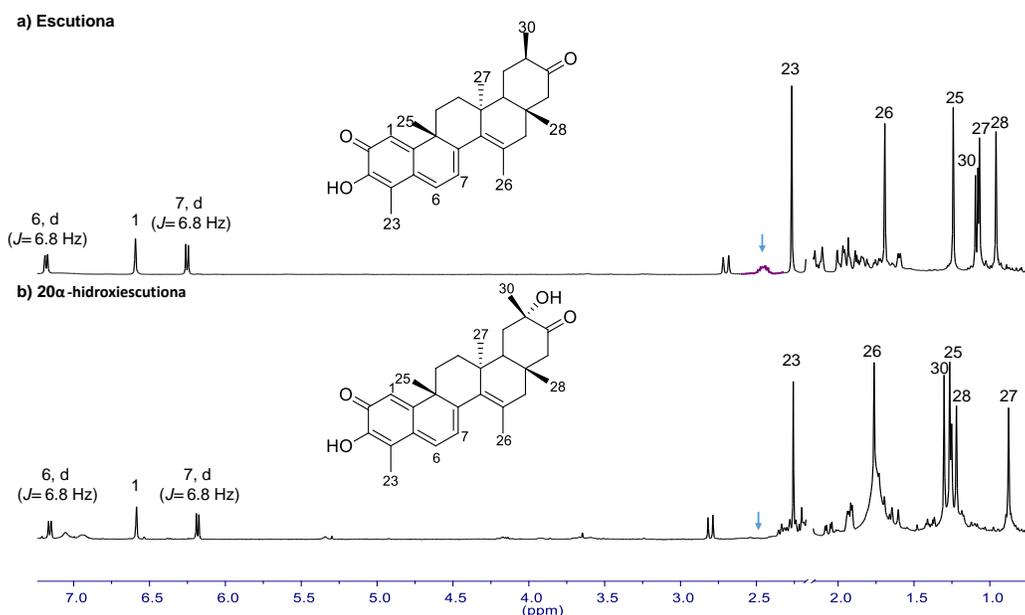


Figura 51. a) Espectro RMN- ^1H de escutiona (CDCl_3 , 400 MHz) y b) 20 α -hidroxiescutiona (CDCl_3 , 400 MHz).

En el espectro de RMN- ^{13}C se observaron 28 señales, lo cual sugirió una estructura bis *nor*-triterpeno similar a escutiona. Nuevamente se observa la presencia de diez señales para protones olefínicos, ocho distribuidas en los anillos A y B del sistema metilénquinónico con δ 120.0, 146.2, 117.1, 127.8, 134.5, 121.9, 158.6, 159.7 y dos señales en el anillo D con 139.6 y 128.6 ubicadas en C14 y C15 respectivamente. Se observó la presencia de dos señales para cetonas, una alifática con δ 213.0 en C21 y otra α , β -insaturada con δ 178.0 para C2. Como señal distintiva al espectro de RMN- ^{13}C de la escutiona, se identificó una señal con δ 75.0 asignable a carbono unido a oxígeno. (Figura 52).

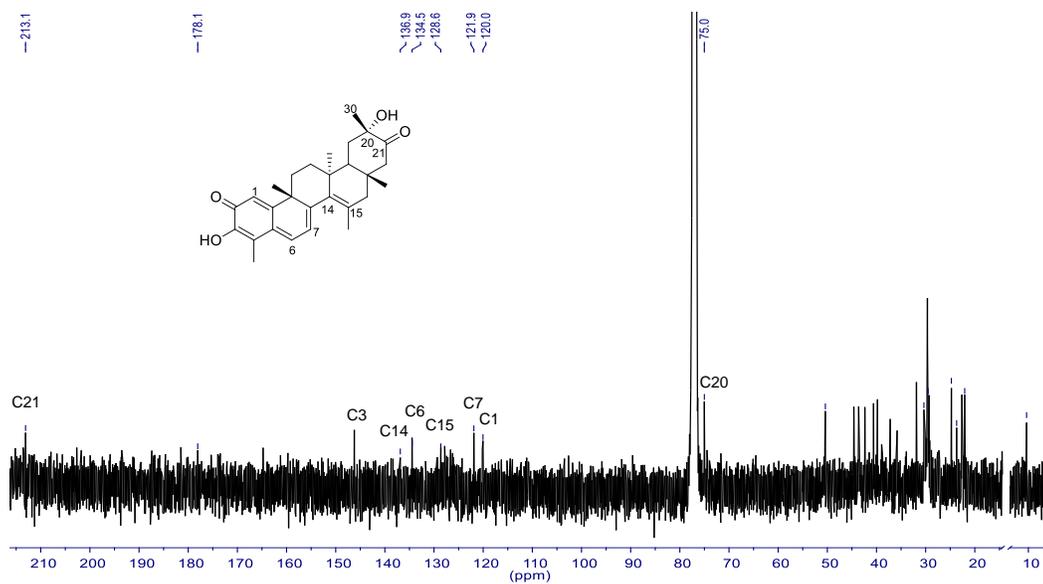


Figura 52. Espectro RMN- ^{13}C de 20 α -hidroxiescutiona (CDCl_3 , 100 MHz).

A partir de los datos observados en los experimentos RMN- ^1H y RMN- ^{13}C (**Tabla 13**), se determinó al compuesto como 20 α -hidroxiescutiona, un triterpeno metilénquinona aislado de la especie *M. vitis-idaea*.³⁸

Tabla 13. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 20α-hidroxiescutona en CDCl₃.

Posición	20α-hidroxiescutona		20α-hidroxiescutona* ³⁸	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C
1	6.59, s	120.0	6.59, s	120.0
2	---	178.0	---	178.1
3	---	146.2	---	146.3
4	---	117.1	---	116.8
5	---	127.8	---	127.9
6	7.16, d, 6.8	134.5	7.16, d, 7.0	134.4
7	6.18, d, 6.8	121.9	6.19, d, 7.0	121.9
8	---	158.6	---	158.6
9	---	44.1	---	44.6
10	---	159.7	---	159.7
11	1.91, m	35.9	1.93, m	37.3
12	1.39, 2.32	31.73	1.40, 2.32	35.9
13	---	41.9	---	42.4
14	---	139.6	---	136.9
15	---	128.6	---	128.6
16	1.63, 2.26 d, 15.0	45.4	1.63, 2.27 d, 15.0	40.5
17	---	36.2	---	39.8
18	1.93 m	47.7	1.93 m	43.7
19	2.00, 1.68	37.6	1.70, 2.07	40.7
20	---	41.5	---	75.0
21	---	213.9	---	213.0
22	2.18, 2.80 d, 12.7	49.6	2.19, 2.81 d, 13.0	50.5
23	2.26 s	10.4	2.26 s	10.4
25	1.27 s	28.5	1.27 s	29.6
26	1.76 s	21.2	1.77 s	22.1
27	0.88 s	23.0	0.88 s	23.7
28	1.22 s	30.0	1.23 s	30.4
30	1.30 s	24.8	1.31 s	24.8

*RMN (200 MHz) y RMN-¹³C (50 MHz) en CDCl₃.

El compuesto 20α-hidroxiescutona, fue aislado por primera vez de la raíz de *M. vitis-idaea* a partir de un extracto de ciclohexano-Et₂O y fue probada contra seis líneas celulares tumorales humanas: A2780 (ovario), HBL-100 (seno), HeLa (cérvix), SW1573 (pulmón), T-47D (seno) y WiDr (colon). Los resultados en TGI (inhibición total de crecimiento) son: 7.0, 1.1, 3.1, 1.7, 3.4 y 3.2 μM respectivamente. La molécula fue considerada altamente activa frente a este panel de líneas celulares, otro ejemplo de la importante actividad antitumoral que los celastroides exhiben.³⁸

22 β -hidroxiescutiona

El compuesto se aisló como una laca de color naranja. En su espectro de RMN-¹H se observaron seis señales correspondientes a protones metílicos, cinco de ellas simples con δ 0.81, 1.11, 1.25, 1.72, 2.24 y una señal doble con δ 1.13 ($J=6.5$ Hz). Se observó un sistema ABC de tres protones vinílicos con δ 6.59 como un simple y dos señales dobles con δ 7.19 y 6.25 ($J=6.5$ Hz) de un sistema triterpeno metilénquinona. Los desplazamientos de las señales, resultaron ser similares a los observadas en el espectro RMN-¹H de la escutiona, por lo que se dedujo que el compuesto se trata de un derivado de éste, la diferencia entre ambos espectros, se encuentra en los desplazamientos para dos señales simples en la zona de protones unidos a heteroátomos (**Figura 53**) con δ 3.75 y 4.42, la primera es atribuible a un protón intercambiable de grupo hidroxilo y la segunda corresponde al protón *geminal* a este.⁸⁰

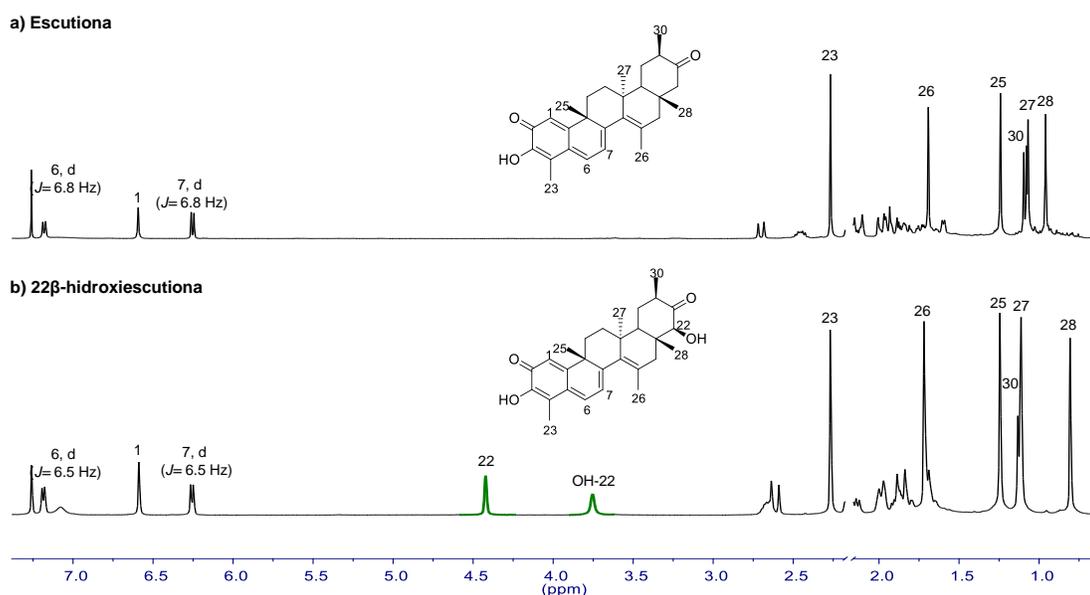


Figura 53. a) Espectro RMN-¹H de escutiona y b) espectro RMN-¹H de 22 β -hidroxiescutiona (CDCl₃, 400 MHz).

En el espectro de RMN-¹³C se pudo confirmar la similitud del compuesto con escutiona ya que se observaron 28 señales pertenecientes a un bis-*nor*triterpeno metilénquinona. Se identificaron dos señales para carbonilos cetona con δ 213.7 y otra con δ 178.0 para una cetona α,β -insaturada. Se observó una señal con δ 75.4 perteneciente a un carbono unido al grupo hidroxilo. Por otra parte, en la zona de carbonos sp^2 se pudieron visualizar 11 señales de las cuáles, nueve pertenecen a los carbonos distribuidos en los anillos A y B del sistema metilénquinona con δ 119.8, 178.0, 146.2, 116.8, 127.9, 134.5, 122.1, 158.8, 159.6 y las dos señales restantes con δ 135.0 y 128.3 se atribuyeron a la insaturación en el anillo D de la molécula, cuyas posiciones son C14 y C15 respectivamente. Finalmente, a partir de los experimentos DEPT-135° y 90° fue posible

clasificar a los carbonos en seis metilos, cuatro metilenos, seis metinos y 12 carbonos cuaternarios. Todos estos datos confirmaron la similitud del compuesto con escutiona. **(Figura 54).**

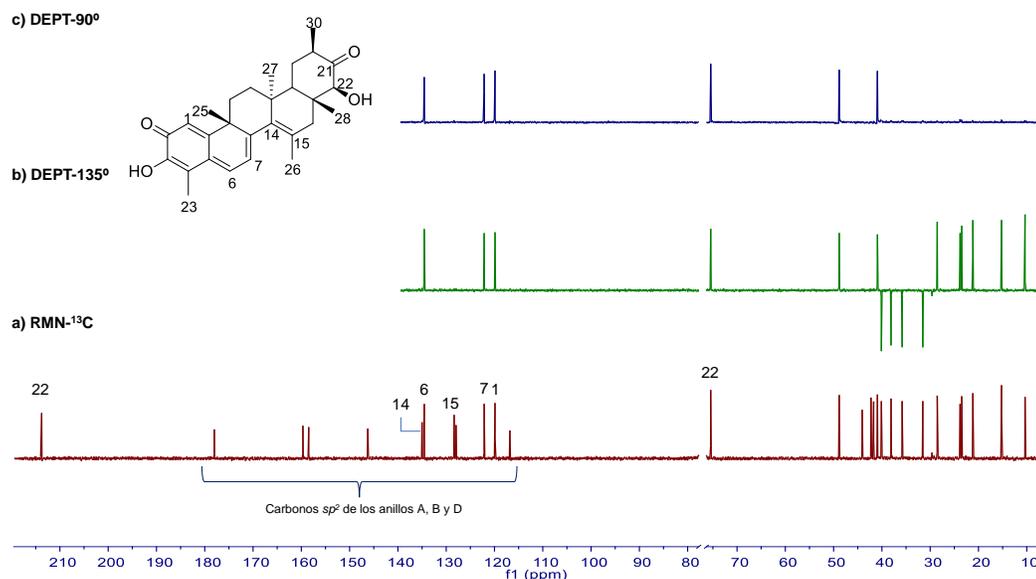


Figura 54. a) Espectro RMN-¹³C, b) espectro DEPT-135° y c) espectro DEPT-90° de 22β-hidroxi-escutiona (CDCl₃, 100 MHz).

La posición del grupo hidroxilo en C22 se asignó mediante el experimento HMBC en donde se observaron correlaciones entre los protones del Me 28 (δ 0.81) con los carbonos en C16 (δ 40.1), C17 (δ 42.2), C18 (δ 48.8) y C22 (δ 75.4) **(Figura 55).**

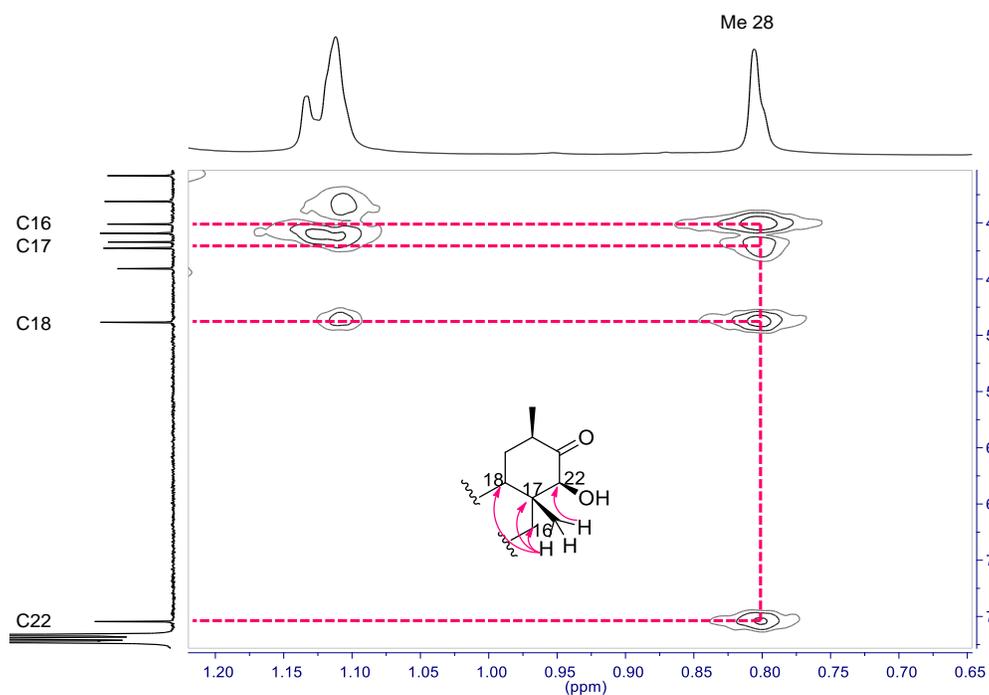


Figura 55. Correlaciones en el experimento HMBC de 22 β -hidroxiescutonina.

La estereoquímica relativa del hidroxilo sobre C22 se estableció como β al observarse en el experimento NOESY 1D efecto NOE entre el protón H22 (δ 4.42) con el protón en H20 (δ 2.67), el cual se encuentra α en esta posición, de esta manera se establece la estructura del compuesto MQ4 como 22 β -hidroxiescutonina (**Figura 56**).

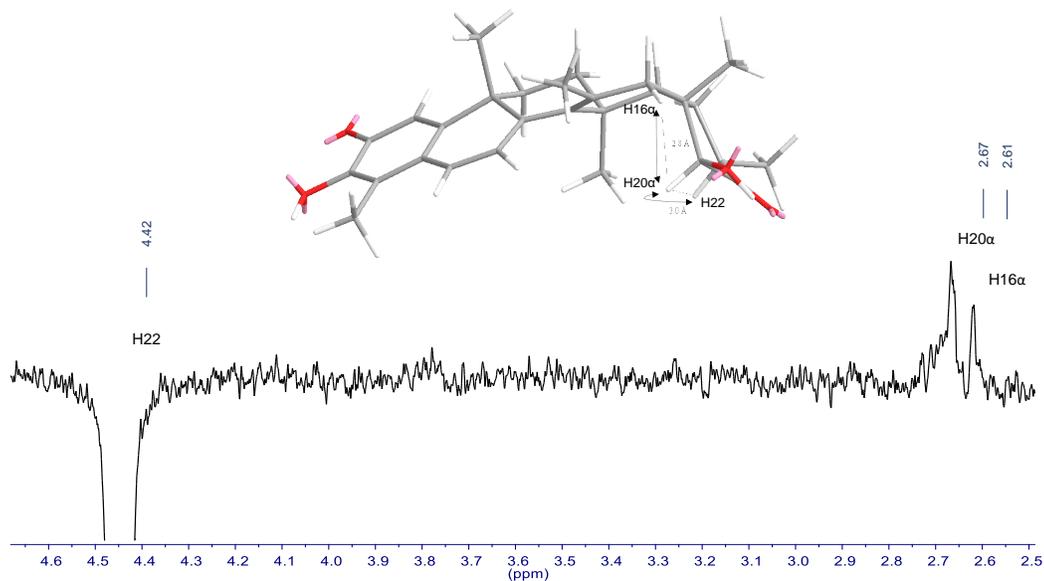


Figura 56. Experimento NOESY 1D de 22 β -hidroxiescutonina.

A partir de los datos espectroscópicos analizados (**Tabla 14**) se pudo establecer el derivado de escutona como 22β-hidroxiescutona. Los datos se compararon con el de su derivado ya que por el momento no se cuenta con ningún reporte de este compuesto en la literatura.

Tabla 14. Datos RMN-1H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 22β-hidroxiescutona en CDCl₃.

Posición	22β-hidroxiescutona		Escutona* ⁸⁰	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	6.59 s	119.8	6.60 s	120.0
2	---	178.0	---	178.1
3	---	146.2	---	146.3
4	---	116.8	---	116.8
5	---	127.9	---	128.1
6	7.19, d, 6.7	134.5	7.18, d, 6.8	134.4
7	6.25, d, 6.7	122.1	6.26, d, 6.8	122.1
8	---	158.8	---	158.6
9	---	44.0	---	44.2
10	---	159.6	---	159.7
11	1.99, 1.84	35.8	---	36.0
12	1.88, 2.15	31.5	---	31.8
13	---	41.7	---	42.1
14	---	135.0	---	135.6
15	---	128.3	---	127.9
16	1.86, 2.61, d, 18.8	40.1	---	45.6
17	---	42.2	---	36.3
18	1.70	48.8	---	47.8
19	1.69, 1.98	38.1	---	37.8
20	2.67 m	40.9	2.47 m	41.7
21	---	213.6	---	213.8
22	4.42 s	75.4	2.71, d, 14.6	49.8
23	2.24 s	10.3	2.28 s	10.4
25	1.25 s	28.5	1.26 s	28.5
26	1.72 s	21.1	1.71 s	21.3
27	1.11 s	23.8	1.08 s	23.1
28	0.81 s	23.4	0.98 s	30.2
30	1.13, d, 6.5	15.2	1.10 d, 6.6	16.0

*RMN (200 MHz) y RMN-¹³C (50 MHz) en CDCl₃.

Como se mencionó anteriormente, para este derivado de escutona no existen reportes en la literatura, sin embargo, fue posible su aislamiento debido a la presencia de su molécula base escutona, así como el derivado 20α-hidroxiescutona, lo que

posiblemente conlleve a una presencia diversidad de estos compuestos relacionados en la especie *M. phyllanthoides*.³⁸

Triterpenos fenólicos

22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol

El compuesto se aisló como una laca de color amarillo brillante. En el espectro RMN-¹H (**Figura 57**), se observaron cinco señales asignadas a protones metílicos, cuatro de ellas simples con δ 0.88, 1.03, 1.42 y 1.63 y una señal doble con δ 1.07 ($J= 6.2$ Hz). Se observó una señal simple proporcional a un protón con δ 4.54, cuyo desplazamiento sugirió un protón *geminal* a un hidroxilo. Se observaron dos señales simples en la zona de protones sp^2 con δ 6.39 y 7.29, estas señales sugirieron la presencia de un triterpeno fenólico. Adicional a estas, se identificó una señal con δ 11.04 perteneciente a un aldehído y una señal con δ 12.89 característica de un puente de hidrógeno o quelato del protón de un hidroxilo. Con base a los datos anteriores se sugirió que el compuesto se trata de 22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol, previamente reportado en la literatura.⁸²

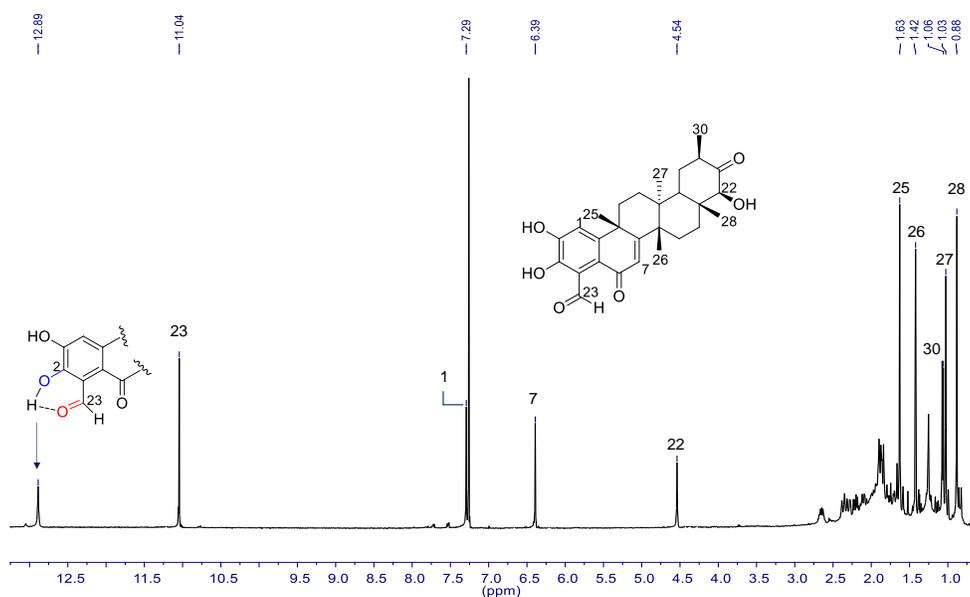


Figura 57. Espectro RMN-¹H de 22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol (CDCl₃, 400 MHz).

En el espectro de RMN-¹³C (**Figura 58**), se confirmó la presencia de la estructura triterpeno fenólica ya que se identificaron señales en la zona de 115 a 173 ppm, de las cuales, dos con δ 115.9 y 125.1 correspondieron a las posiciones C1 y C7 de los anillos A y B respectivamente. Se observaron tres señales en la zona de los carbonilos, una con

δ 185.7 asignada a una cetona α , β -insaturada, otra con δ 213.3 para una cetona alifática y una con δ 200.1 característica de un grupo aldehído. Adicional a estas, se observó una señal con δ 76.4 correspondiente a un carbono unido a un oxígeno.

Los experimentos de DEPT-135° y 90° permitieron clasificar a los carbonos en cinco metilos, cinco metilenos, seis metinos y 12 cuaternarios, tres de ellos, asignados a los carbonilos de la molécula (**Figura 58**).

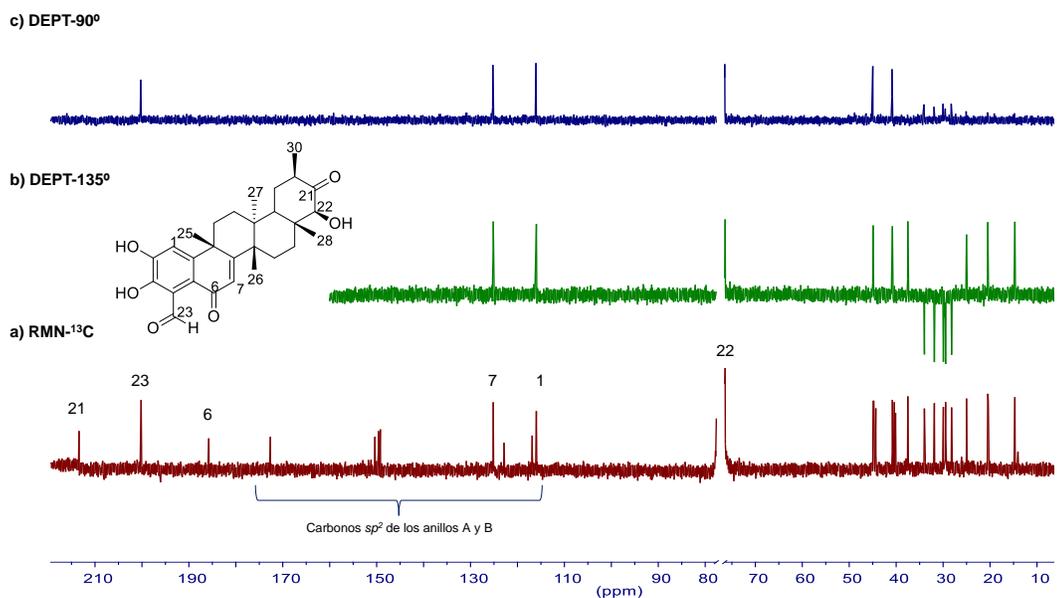


Figura 58. a) RMN-¹³C, b) DEPT-135° y c) DEPT-90° de 22 β -hidroxi-6,23-dioxotingenol (CDCl₃, 100 MHz).

Los datos espectroscópicos (**Tabla 15**), coincidieron con el compuesto 22 β -hidroxi-6,23-dioxotingenol previamente reportado en la especie *M. amazonica*.⁸²

Tabla 15. Datos RMN-1H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de 22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol en CDCl₃.

Posición	22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol		22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol ^{*82}	
	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C
1	7.29 s	115.9	7.30 s	116.0
2	---	149.2	---	149.2
3	---	146.5	---	149.6
4	---	116.8	---	116.6
5	---	122.8	---	122.8
6	---	185.7	---	185.8
7	6.39 s	125.1	6.39 s	125.1
8	---	172.6	---	172.7
9	---	40.1	---	40.4
10	---	150.3	---	150.4
11	2.11, 2.37	33.9	---	34.0
12	1.88	29.9	---	29.9
13	---	40.3	---	40.1
14	---	44.7	---	44.7
15	1.70, 1.90	28.1	---	28.2
16	1.63, 2.30	29.4	---	29.5
17	---	44.3	---	44.3
18	1.85 m	44.9	---	44.9
19	1.81, 2.22	31.8	---	31.9
20	2.65 m	40.8	---	40.8
21	---	213.3	---	213.4
22	4.54 s	76.4	4.55, d, 3.2	77.2
23	11.00 s	200.1	11.04 s	200.2
25	1.63 s	37.5	1.63 s	37.5
26	1.42 s	20.4	1.42 s	20.5
27	1.03 s	20.3	1.03 s	20.4
28	0.88 s	25.0	0.89 s	25.0
30	1.07, d, 6.2	14.7	1.07 d, 6.2	14.7

*RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) en CDCl₃.

El compuesto 22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol fue aislado por primera vez de la corteza de raíz de *M. amazonica* a partir de un extracto de hexano-Et₂O. El estudio demostró que los triterpenos fenólicos con un aldehído en C23 y un carbonilo en C6 resultan ser más citotóxicos, ya que 22β-hidroxi-6,23-dioxotingenol resultó tener actividad citotóxica contra líneas celulares P-388 (linfoma de ratón) y A-459 (carcinoma humano de pulmón) y obteniéndose como resultado un IC₅₀ de 0.25 μg/mL.⁸²

Se evaluó la actividad inhibitoria del compuesto frente a la enzima aldosa reductasa (enzima iniciadora de cataratas en diabéticos) y se obtuvo un valor de IC₅₀ de 25 μg/mL.⁸³

(2R,12bS,14aS,8R)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,8,12b,13,14,14a,14b-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo

El compuesto, se aisló como una laca de color naranja, presentó una fórmula molecular $C_{33}H_{44}O_5$ y un ion molecular de 520.3 m/z . En su espectro de RMN- 1H (**Figura 59**) se pudieron observar siete señales de protones metílicos con δ 0.82, 1.16, 1.19, 1.29, 1.69, 2.13 y 2.20. Se observó una señal simple con δ 6.70 y en la región de protones unidos a carbonos sp^2 también se identificó una señal doble con δ 5.55 ($J = 5.0$ Hz) con un acoplamiento *cis* con la señal doble de δ 4.04 ($J = 10.8, 5.0$ y 2.2 Hz); ésta última, también mostró acoplamientos de tipo *vecinal* con δ 2.54 ($J = 10.8$ Hz) y δ 2.74 ($J = 2.2$ Hz). Por otro lado, se observó una señal simple proporcional a tres protones con δ 3.66 indicando la presencia de un metoxilo.

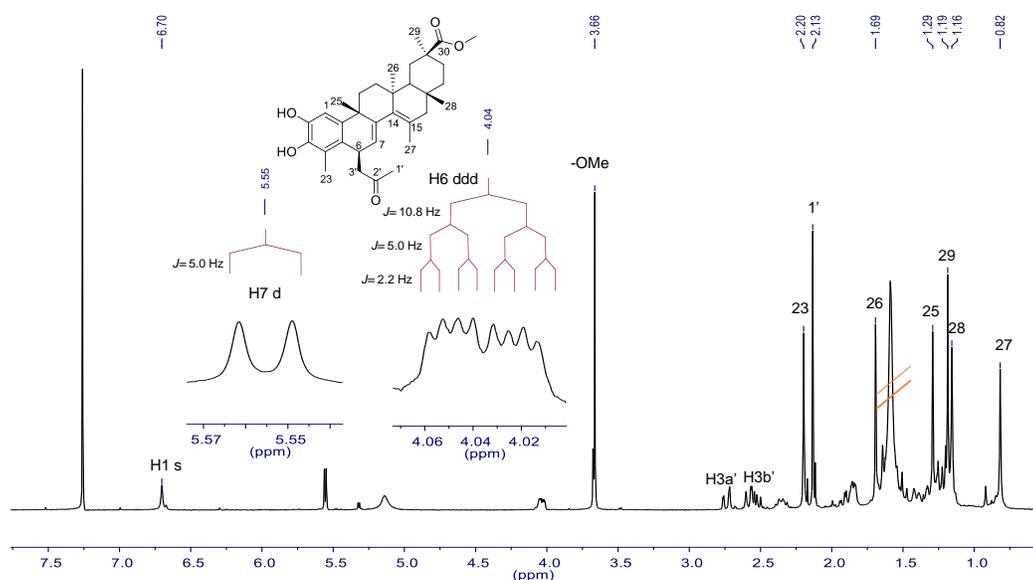


Figura 59. Experimento RMN- 1H de *(2R,12bS,14aS,8R)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,8,12b,13,14,14a,14b-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo*($CDCl_3$, 400 MHz).

En el experimento RMN- ^{13}C (**Figura 60**), se observaron 33 señales de carbono, confirmando la presencia de una molécula triterpeno fenólica sustituida. Se identificaron dos señales para carbonilo una δ 207.2 perteneciente a una cetona y otra con δ 179.5 asignada para un éster. Se observaron 10 señales en la zona de los carbonos sp^2 , de las cuales las señales con δ 141.5 y δ 140.7 se atribuyeron a carbonos sp^2 enlazados a grupos hidroxilo. También se encontraron dos señales para metinos con δ 110.1 y δ 124.9. Finalmente, se observó una señal con δ 51.8 atribuible a un metoxilo.

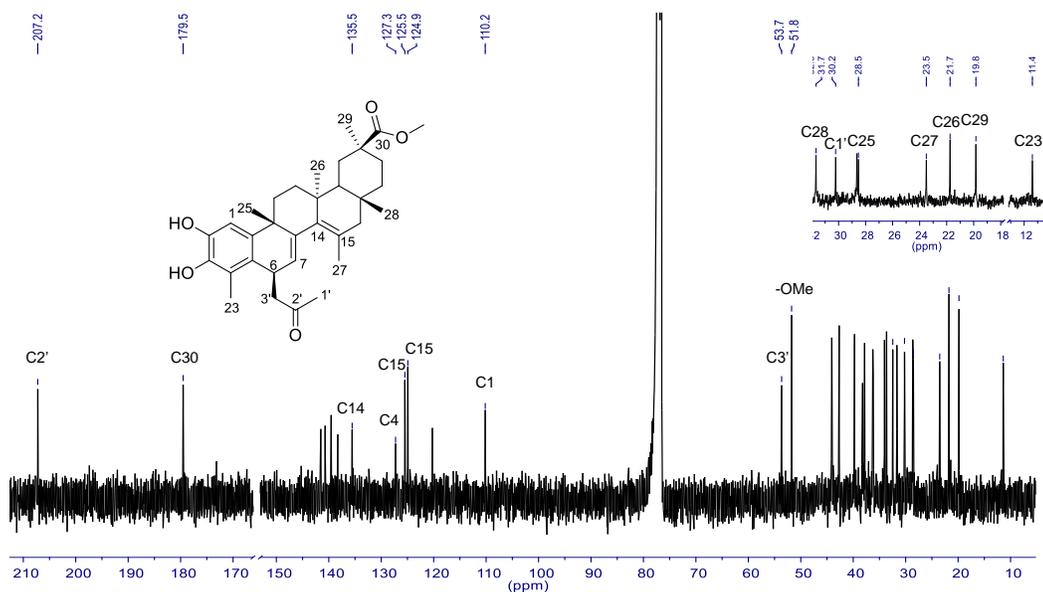


Figura 60. Experimento RMN- ^{13}C de $(2R,12bS,14aS,8R)$ -10,11-dihidroxi-2,6,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,8,12b,13,14,14a,14b-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo (CDCl_3 , 100 MHz).

A partir de los experimentos de DEPT-135 $^\circ$ y 90 $^\circ$ (**Figura 61**), se pudo determinar 8 metilos, de los cuales, se identificó a un metoxilo, siete metilenos, cuatro metinos y 14 carbonos cuaternarios.

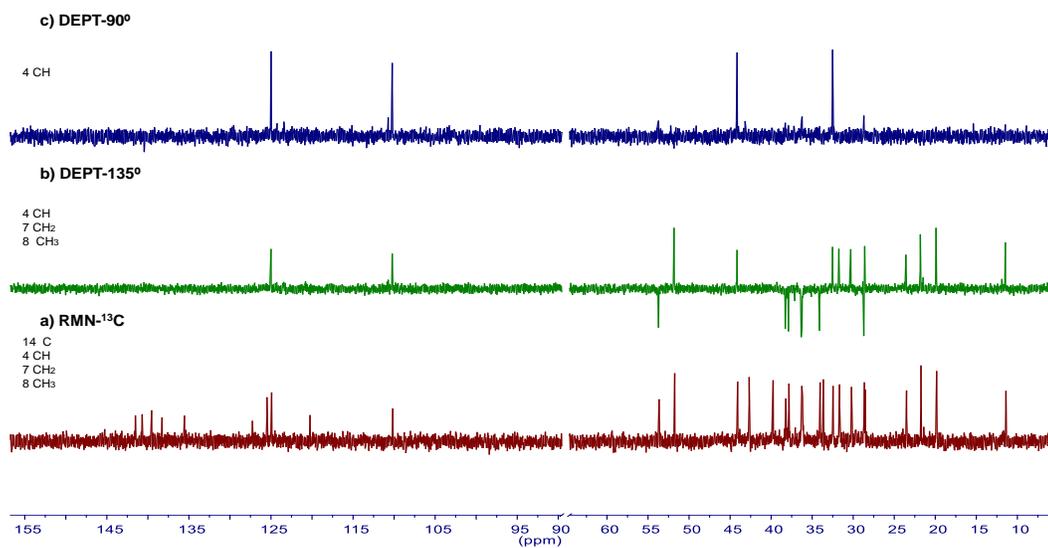


Figura 61. a) RMN- ^{13}C , b) DEPT-135 $^\circ$ y c) DEPT-90 $^\circ$ $(2R,12bS,14aS,8R)$ -10,11-dihidroxi-2,6,9,12b,14a-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4a,5,8,12b,13,14,14a,14b-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo (CDCl_3 , 100 MHz).

La posición del doble enlace en C7 y C8, fue asignada por medio de correlaciones en el experimento HMBC del protón H7 (δ 5.55) con los carbonos en C6 (δ 32.4), C9 (δ 39.7)

y C14 (δ 135.5). (**Figura 62**); además el protón en H7 mostró correlación en el experimento COSY con el metino H6 (δ 4.04) ambos comparten una J *cis* de 5.0 Hz. (**Figura 63**).

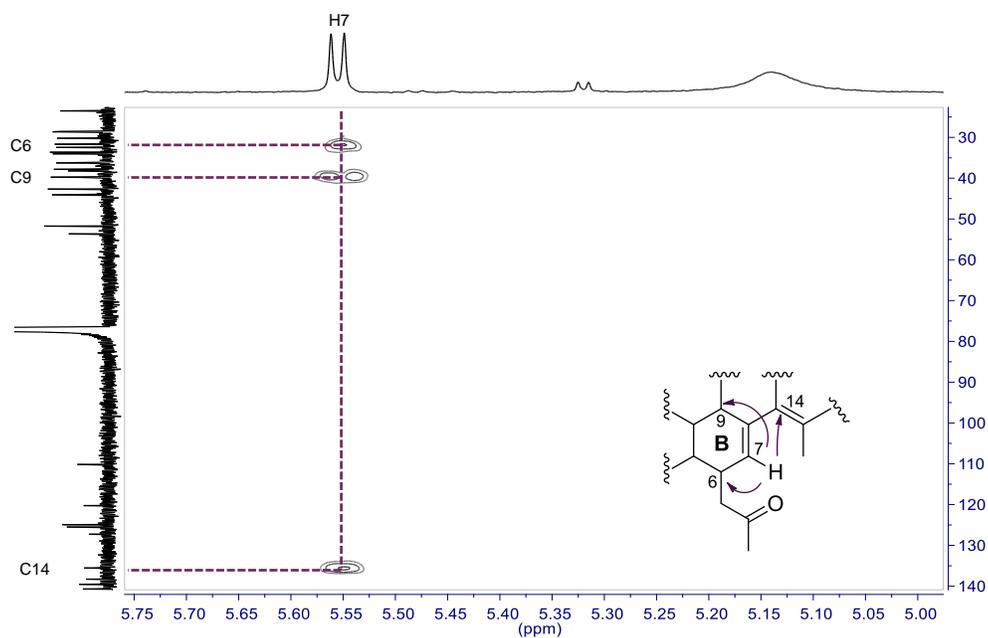


Figura 62. Correlación del anillo B en el experimento HMBC

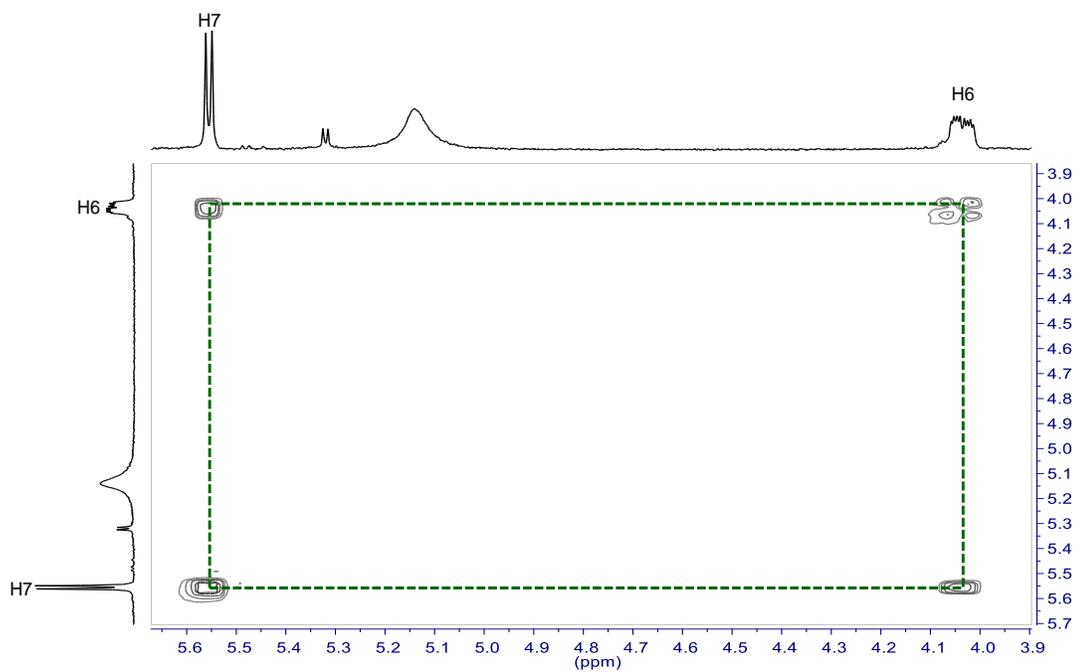


Figura 63. Correlación entre los protones H6 y H7 en el experimento COSY.

La conectividad del sustituyente al triterpeno fue establecida por medio del experimento HMBC, debido a correlaciones de los protones del Me 1' (δ 2.13) con la cetona en C2' (δ 207.2) y el metileno en C3' (δ 53.6). **(Figura 64).**

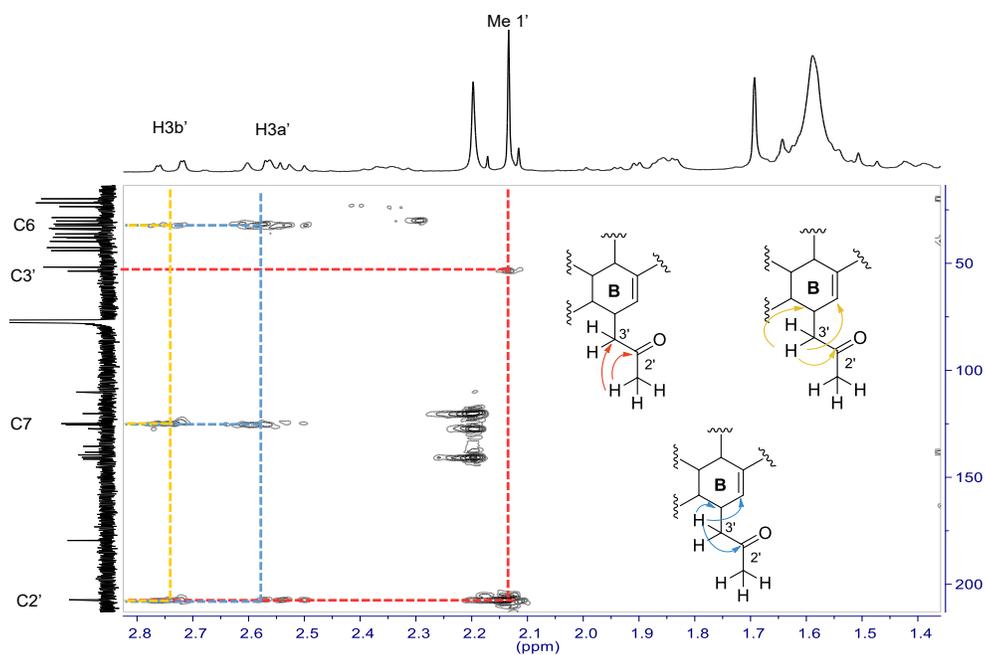


Figura 64. Correlaciones del sustituyente en el anillo B en el experimento HMBC

En el experimento COSY, se observaron correlaciones *vecinales* entre los protones H6 y H7, a su vez se identificó correlación entre el protón H6 con H3a' y un acoplamiento *geminal* entre los protones del metileno H3a' y H3b'. **(Figura 65).**

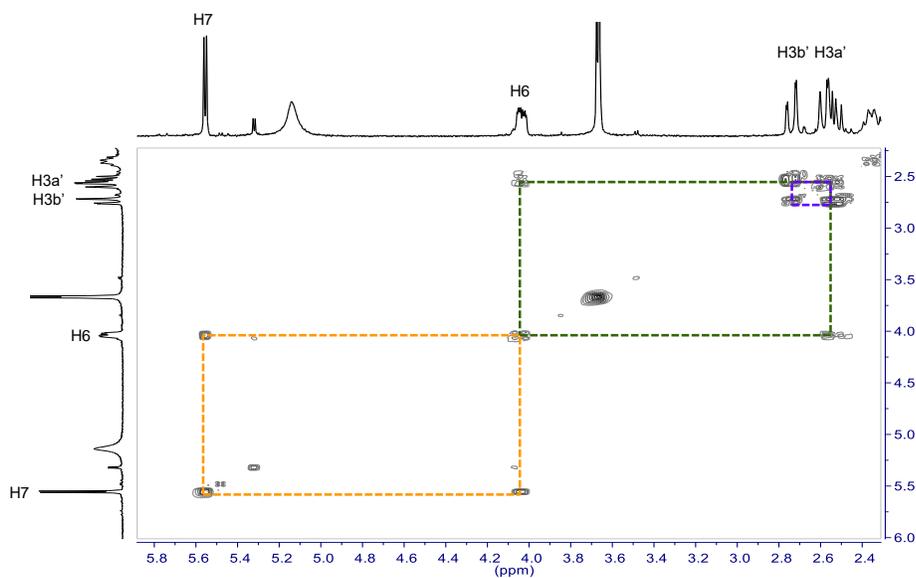


Figura 65. Correlación en el experimento COSY del sustituyente en el anillo B.

La estereoquímica relativa de la acetona sobre C6 se estableció como β al observarse en el experimento NOESY efecto NOE entre el metino H6 (δ 4.06) y el Me 27 (δ 0.82) el cual, por ruta biogénica se encuentra en orientación α . (**Figura 66**).

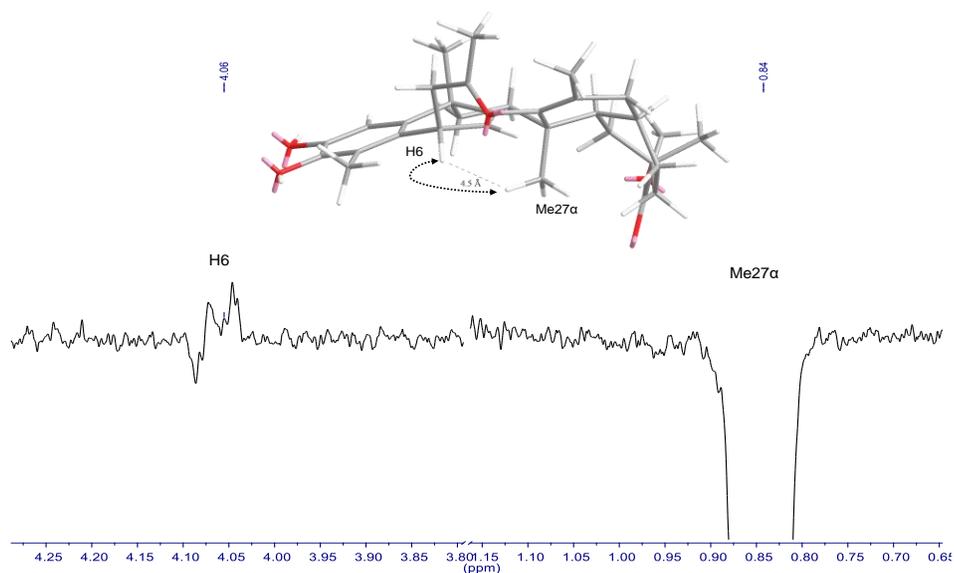


Figura 66. Efecto NOE observado en el experimento NOESY 1D de (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo.

La información en conjunto con las conectividades y correlaciones observadas en los experimentos HSQC, HMBC y COSY, permitieron la asignación total de las señales para protones y para carbonos (**Tabla 16**), por lo cual, se propone que la estructura de la molécula es un triterpeno fenólico identificado como (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidropiceno-2-carboxilato de metilo que no ha sido previamente reportado en la literatura.

Tabla 16. Datos RMN-¹H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo en CDCl₃.

Posición	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	6.70 s	110.1
2	--	141.5
3	--	140.7
4	--	127.2
5	--	120.2
6	4.04 ddd, 10.8, 5.0, 2.2	32.4
7	5.55, d, 5.0	124.9
8	--	139.5
9	--	39.7
10	--	138.2
11	1.84	38.2
12	2.35 m	36.1
13	--	42.6
14	--	135.5
15	--	125.4
16	1.58, 1.22	36.2
17	--	39.8
18	1.31 m	44.0
19	1.66, 1.51	34.0
20	--	33.6
21	1.91, 1.40	28.5
22	1.16, 2.58	37.8
23	2.20 s	11.3
25	1.29 s	28.5
26	1.70 s	21.7
27	0.82 s	23.5
28	1.16 s	31.6
29	---	179.5
30	1.19 s	19.8
1'	2.13 s	30.2
2'	--	207.2
3'	2.54 dd, 17.0, 10.8; 2.74, dd, 17.0, 2.2	53.6

(2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetra-hidropropiceno-2-carboxilato de metilo

El compuesto se aisló como una laca de color rojo vino y su espectrometría de masas de alta resolución reveló una fórmula molecular de $C_{33}H_{46}O_5$ y un ion molecular de 522.3 m/z . En el espectro de RMN- 1H (**Figura 67**), se observaron señales similares a (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo, lo que indicó la presencia de un triterpeno fenólico. Se encontró una señal simple con δ 6.84, una señal doble con δ 5.87 ($J=5.0$ Hz) cuyo valor de constante de acoplamiento indicó que se encuentra acoplada *cis* con δ 4.02, una señal doble de doble de doble ($J=10.8, 5.0$ y 2.0 Hz), que a su vez, se encuentra acoplada a los protones doble de dobles diastereotópicos con δ 2.50 ($J=16.8, 10.8$ Hz) y δ 2.73 ($J=16.8$ y 2.2 Hz), ambas señales presentaron un acoplamiento *geminal* entre ellas ($J=16$ Hz), y se encuentran acopladas *vecinal* cada una a δ 4.02. También, se observó una señal simple proporcional a tres protones atribuida a un metoxilo con δ 3.55 y siete señales simples pertenecientes a los metilos de la molécula. Finalmente δ 2.18 se atribuyó al metilo alfa a cetona.

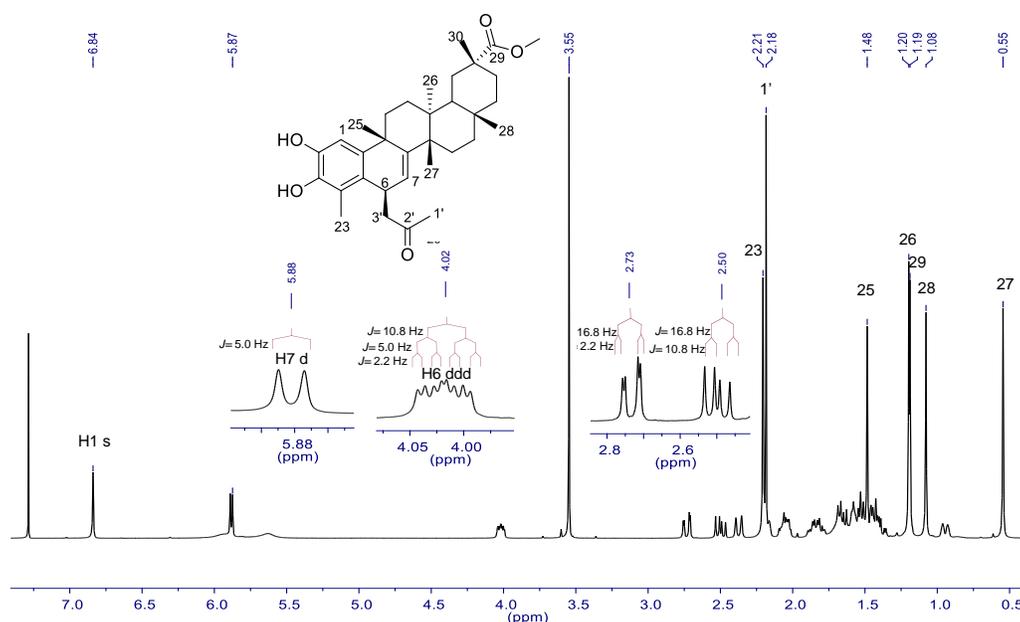


Figura 67. Espectro RMN- 1H de (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetra hidropropiceno-2-carboxilato de metilo ($CDCl_3$, 400 MHz).

En el espectro de RMN- ^{13}C (**Figura 68**), se observaron 33 señales para átomos de carbono. Se observaron dos señales para carbonilos pertenecientes a una cetona con δ 208.5 y un éster con δ 179.6. Se observaron ocho señales en la zona de carbonos sp^2 (105-150 ppm) encontrándose diferencias entre (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidro-

piceno-2-carboxilato de metilo y (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo, puesto que para el primero en esta zona se observaron 10 señales y para el último se observaron ocho, lo que indicando que el segundo compuesto no presenta una insaturación adicional como en el caso del primero. (Figura 69).

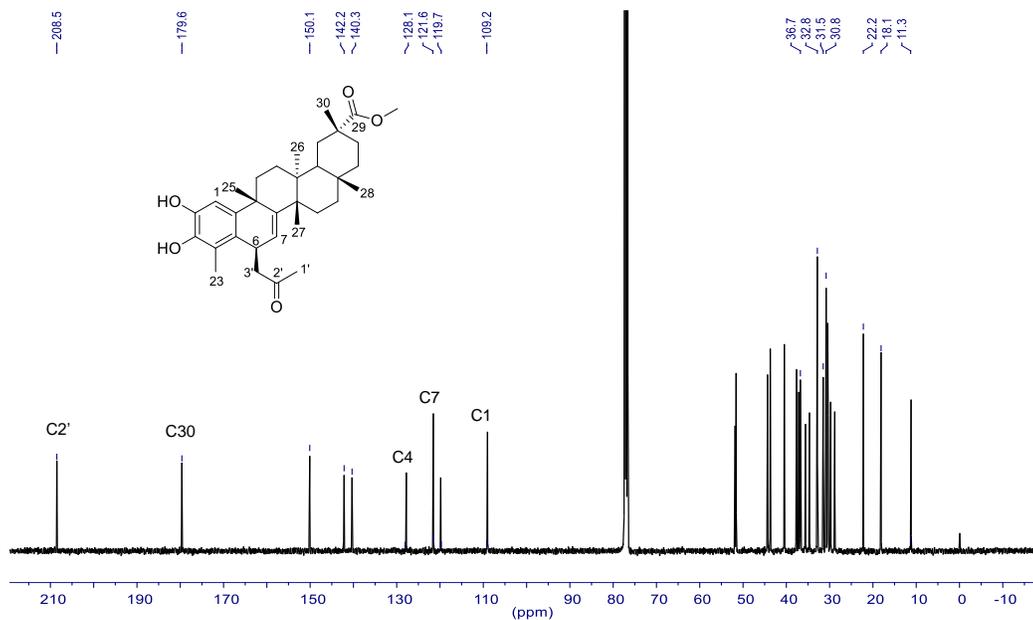


Figura 68. Espectro RMN-¹³C de (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo (CDCl₃, 100 MHz).

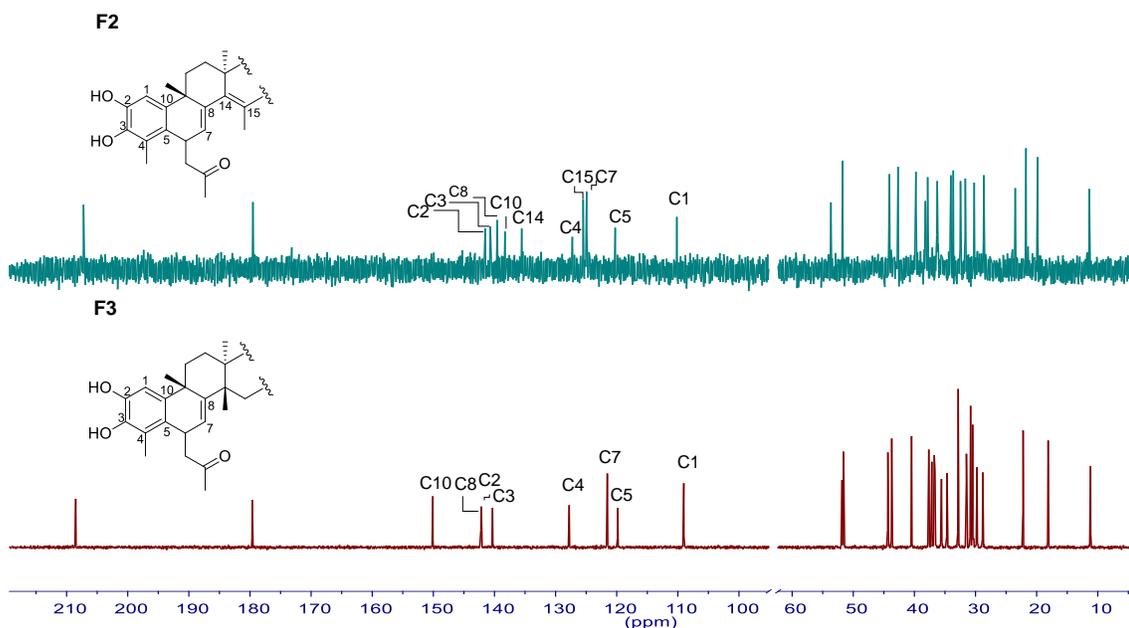


Figura 69. Comparación de los experimentos RMN-¹³C de (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo y (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetrahidropiceno-2-carboxilato de metilo (CDCl₃, 100 MHz).

Las correlaciones del anillo B en el experimento de HMBC (**Figura 70**) son similares las observadas para el compuesto anterior. Los protones H3 α ' y H3 β ' (δ 2.73 y 2.50), correlacionaron con C6 (δ 32.8) y con la cetona en C2' (δ 208.5); además en el Me 1' (δ 2.18) se pudo observar una correlación con el metileno C3' (δ 51.8) y con la cetona en C2', confirmando que el sustituyente acetilo es el mismo para los compuestos F2 y F3.

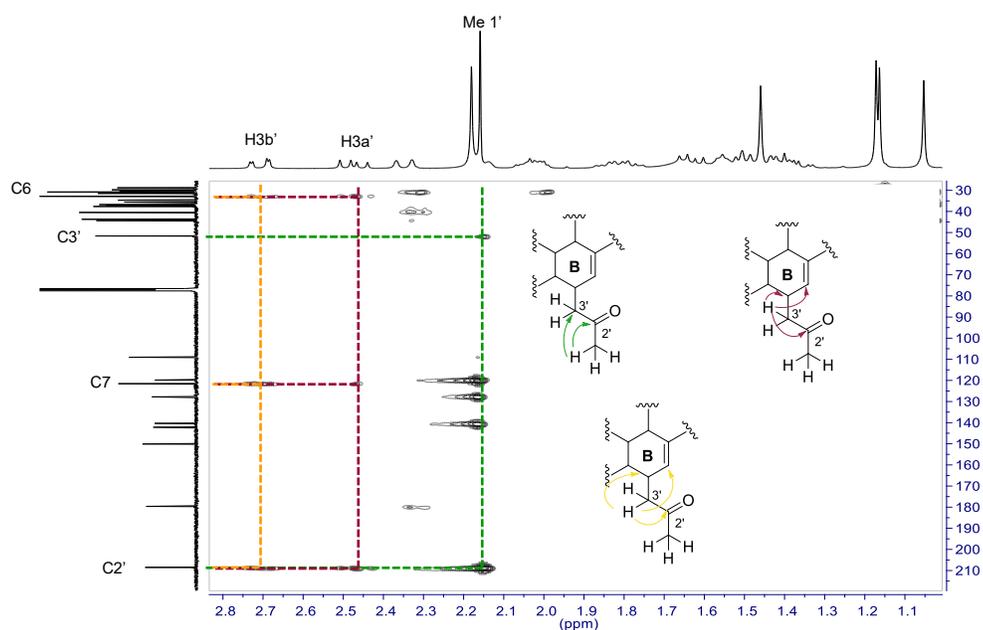


Figura 70. Correlaciones del sustituyente en el experimento HMBC del anillo B.

La estereoquímica relativa de la acetona sobre C6 se estableció como β al observarse en el experimento NOESY efecto NOE entre el metino H6 (δ 4.01) y el Me 27 (δ 0.55) que por ruta biogénica se encuentra orientada α .(Figura 71).

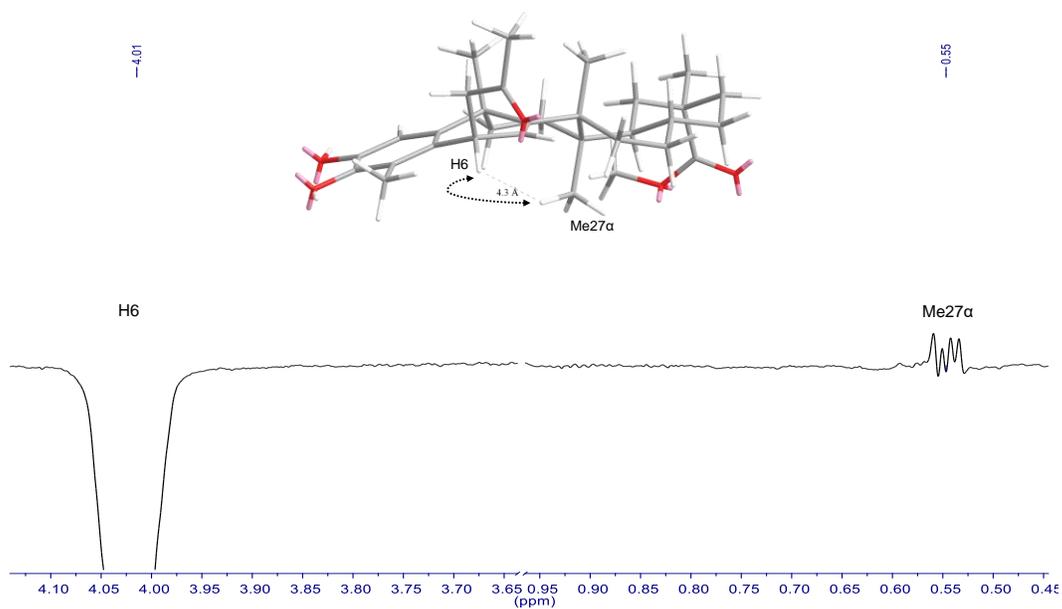


Figura 71. Efecto NOE observado en el experimento NOESY 1D de (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetra hidropropiceno-2-carboxilato de metilo.

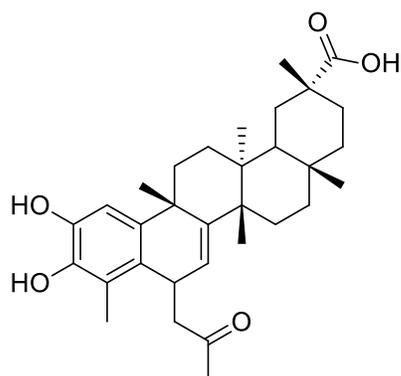
A partir de los datos espectroscópicos y conjunto con las conectividades y correlaciones observadas en los experimentos HSQC, HMBC y COSY, se asignaron las señales para protones y para carbonos (**Tabla 17**), por lo cual, se propone que la estructura de la molécula como (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetrahidropropiceno-2-carboxilato de metilo la cual, no ha sido reportada previamente en la literatura.

Tabla 17. Datos RMN-1H (400 MHz) y RMN-¹³C (100 MHz) de (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetra-hidropropiceno-2-carboxilato de metilo en CDCl₃.

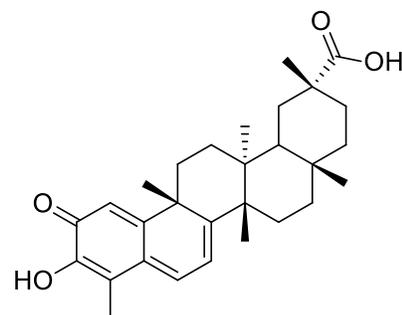
Posición	δ ¹ H (ppm, m, J en Hz)	δ ¹³ C (ppm)
1	6.84 s	109.0
2	--	142.1
3	--	140.3
4	--	127.7
5	--	119.8
6	4.04 ddd, 10.8, 6.1, 2.7	32.8
7	5.87 d, 6.1	121.5
8	--	142.2
9	--	37.1
10	--	150.9
11	1.81 m, 2.01 m	35.5
12	1.54 m	30.3
13	--	30.5
14	--	43.7
15	1.42 m, 1.52 m	28.8
16	1.79 m, 1.40 m	36.6
17	--	30.4
18	1.49 m	44.4
19	1.63 dd, 16.0, 8.0; 2.33 d, 16.0	30.3
20	--	37.1
21	1.36 d, 4.4; 2.13 m	29.7
22	0.92 dt, 13.7, 2.9; 2.02 m	34.6
23	2.21 s	11.1
25	1.46 s	36.7
26	1.17 s	22.2
27	0.52 s	18.1
28	1.05 s	31.4
29	1.16 s	179.6
30	--	32.8
1'	2.18	30.8
2'	--	208.5
3'	2.50 dd, 17.0, 10.8; 2.73 dd, 17.0, 2.7	51.8

Un compuesto similar a los compuestos se aisló en los tallos de *Trypterigium regelii* en un extracto de acetato de etilo y fue reportado con el nombre clave NST6A puesto que anteriormente, este producto había sido diseñado y posteriormente modificado a partir del celastrol con el fin de ampliar la diversidad esquelética en la posición C6 de éste

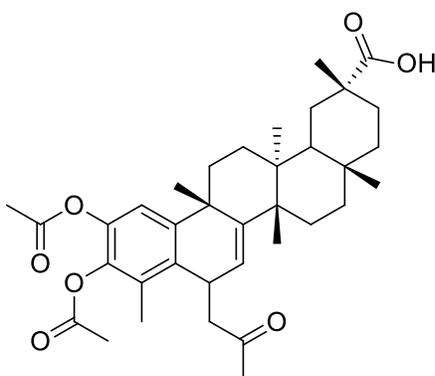
último, potenciar su actividad anticancerígena y disminuir su toxicidad.^{83,84} A partir del compuesto NST6A se derivó otra molécula a la que llamaron NST6A-A, la cual esterificaron en C2 y C3 y de la que se reportan desplazamientos químicos de carbono, por lo que ésta última sirvió para corroborar la relación entre los compuestos previamente identificados con estas moléculas. **(Tabla 18).**⁸⁴



NST6A



Celastrol



NST6A-A

Tabla 18. Comparación entre desplazamientos químicos de carbono de los compuestos NST6A-A, (2*R*,12*bS*,14*aS*,8*R*)-10,11-dihidroxi-2,6,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo y (2*R*,6*aS*,8*R*,12*bR*,14*aS*)-10,11-dihidroxi-2,6*a*,9,12*b*,14*a*-parametil-8-(2-oxopropil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,8,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-tetra-hidropropiceno-2-carboxilato de metilo.

NST6A-A* ⁸⁴ δ ¹³ C (ppm)	(2 <i>R</i> ,12 <i>bS</i> ,14 <i>aS</i> ,8 <i>R</i>)-10,11-dihidroxi- 2,6,9,12 <i>b</i> ,14 <i>a</i> -parametil-8-(2- oxopropil)- 1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,8,12 <i>b</i> ,13,14,14 <i>a</i> ,14 <i>b</i> - dodecahidro-piceno-2-carboxilato de metilo δ ¹³ C (ppm)	(2 <i>R</i> ,6 <i>aS</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>bR</i> ,14 <i>aS</i>)-10,11- dihidroxi-2,6 <i>a</i> ,9,12 <i>b</i> ,14 <i>a</i> -parametil-8- (2-oxopropil)-1,2,3, 4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,8,12 <i>b</i> ,13,14,14 <i>a</i> ,14 <i>b</i> -tetra- hidropropiceno-2-carboxilato de metilo δ ¹³ C (ppm)
	207.2	207.2
184.1	179.5	179.6
168.5	--	--
168.2	--	--
149.7	141.5	150.0
148.2	140.7	142.2
140.8	139.5	142.1
138.7	138.3	140.3
134.1	135.5	127.7
127.4	127.3	121.5
121.3	125.5	119.8
117.3	124.9	109.3
53.7	120.2	51.8
51.4	110.2	51.6
44.2	153.7	44.3
43.8	51.8	43.7
40.1	44.1	40.4
37.6	42.7	37.6
36.6	39.9	37.1
35.4	39.7	36.7
34.5	38.2	36.6
33.0	37.8	35.5
32.6	36.3	34.6
31.5	36.2	32.8
30.8	34.0	32.8
30.4	33.6	31.4
30.1	32.5	30.5
29.4	31.7	30.4
28.8	30.2	30.3
22.6	28.6	30.3
22.4	28.5	29.7

20.7	23.5	28.8
20.4	21.7	22.2
18.6	19.8	18.1
12.1	11.4	11.1

*RMN-¹³C (100 MHz) en CDCl₃.

NST6A-A fue evaluada contra células cancerígenas BGC823 (VPH), H4 (astrocitoma) y Bel17402 (carcinoma endocervical relacionado con VPH), la actividad para este compuesto disminuyó obteniéndose valores de CI₅₀ mayores a 150 µM para cada línea celular, sugiriendo que las sustituciones carbono en C6 del celastrol no potencian la actividad anticancerígena.⁸⁵

Rutas biogénicas. Triterpenos friedelanos y metilénquinonas

La presencia de triterpenos friedelanos y metilénquinonas en especies de la familia Celastrácea, ha llevado a postular que la ruta biogénica de este tipo de compuestos se encuentra relacionada, sin embargo, la ruta planteada aún presenta incertidumbre y diversas investigaciones se han realizado para el análisis de esta. Ejemplo de esto fue un estudio donde se comprobó como el ácido mevalónico y friedelina son los precursores primarios de tingenona y pristimerina. El estudio que siguieron fue *in vitro* en cultivos de la raíz de *Peritassa laevigata*.²¹

Los problemas principales encontrados en la exploración de los compuestos celastroloides han sido los sitios restringidos a su síntesis, los cuales, se sabe que únicamente se encuentran presentes en una capa delgada de tejido que cubre la superficie de las raíces y en pequeña cantidad (típicamente ≤ 0.4% del peso seco) en raíces de plantas.^{25, 86}

A partir de esto y de que la ruta biosintética aún no ha sido establecida totalmente, se consideran los estudios biotecnológicos como alternativa para saber los motivos por los que los celastroloides se producen, lo que permitió saber que la edad de las plantas influye en la acumulación de triterpenos metilénquinona, en donde se ha observado una mayor producción en plantas de 10 años que en plantas jóvenes según lo reportado para la especie *M. ilicifolia* y *Peritassa laevigata*.^{21, 87}

Los triterpeno metilénquinonas se sintetizan en diferentes capas de la raíz, incluyendo en el endodermo y el parénquima cortical, pero tienden a acumularse en partes externas, especialmente en el ritidoma. El transporte de estos metabolitos potencialmente tóxicos, está relacionado con una estrategia vegetal destinada a reducir la citotoxicidad en la región productora mientras se protege el tejido radicular por ataque de organismos patógenos. Esto coincide con los resultados obtenidos para este trabajo, puesto que en

su mayoría, los compuestos aislados resultaron ser de tipo triterpeno friedelano y celastroloides.^{88, 89}

El precursor inicial en la ruta de los triterpenos es 2,3-oxidosqualeno el cual, tiene que encontrarse en una conformación silla-silla-silla-bote, este sufre una serie de rearrreglos de tipo Wagner-Meerwein y posteriormente ocurre la primera migración de hidruro generando un nuevo catión seguida de un rearrreglo 1,2-metilo. El catión dammarenil (catión terciario) sufre una expansión de anillo, originando el catión bacarenil, seguidamente, éste último es convertido a un anillo de cinco miembros para originar un nuevo catión llamado lupanil, a partir de una serie de rearrreglos 1,2-metilo Wagner-Meerwein el catión lupenil es convertido al catión oleanil. El catión oleanil es posteriormente convertido luego a friedelina, un precursor clave de las triterpeno metilénquinonas (**Figura 72**). La ruta hipotética involucra una serie de oxidaciones secuenciales posiblemente por la presencia de enzimas P450, las cuales catalizan más de una reacción de oxidación. Entre estas series de oxidaciones se encuentran implicadas algunas moléculas tales como el ácido polpunónico, zeylanol, ácido salaspérmico y ácido ortosfénico como posibles precursores de celastrol y pristimerina.^{21, 90} (**Figura 73**).

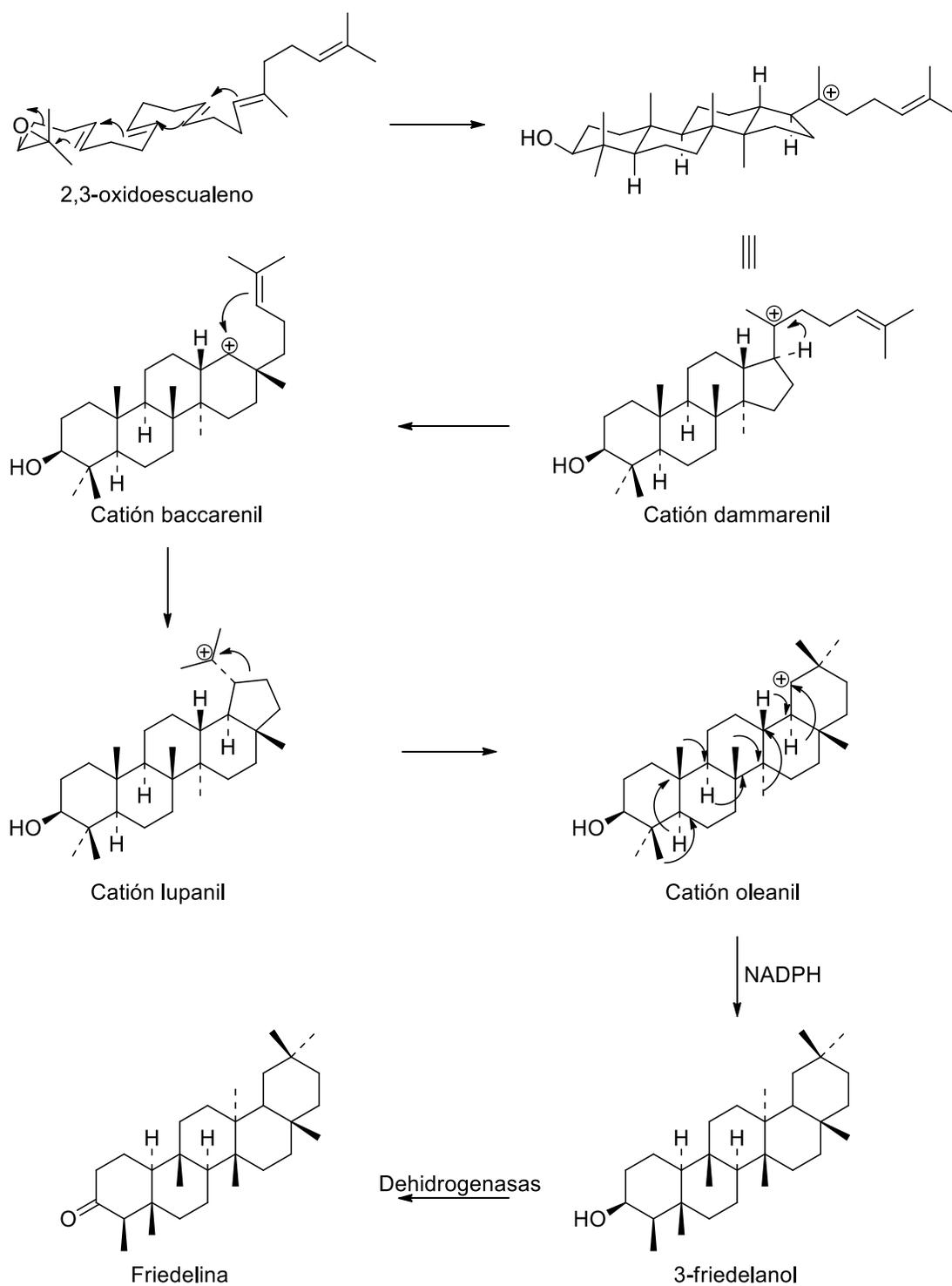


Figura 72. Ruta biogénica de los triterpenos friedelano.

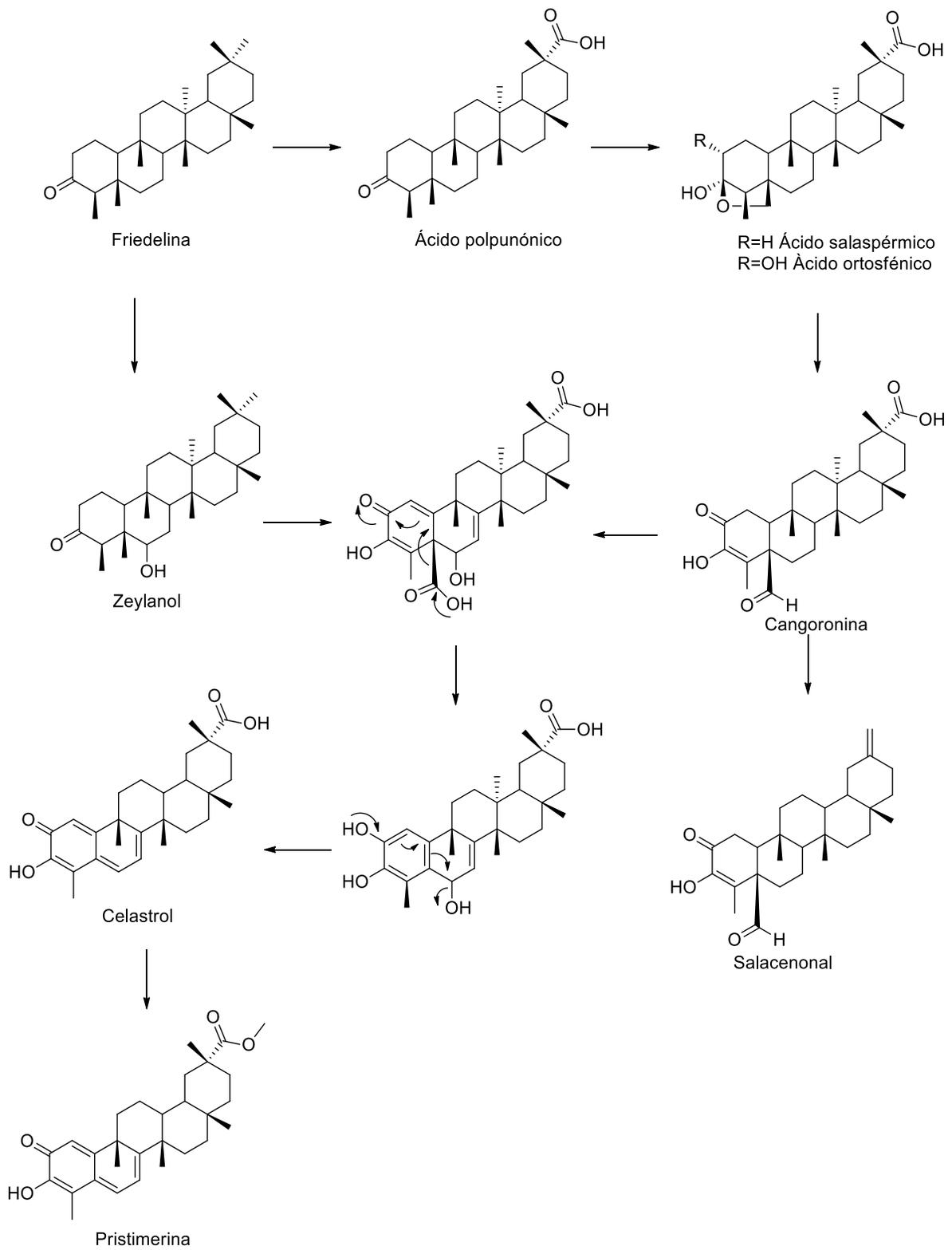


Figura 73. Ruta biogénica de los celastroloides.

Por otra parte, se han reportado triterpenos de tipo ursano y lupano sustituidos por el ácido cafeico en especies del género *Maytenus*. Ejemplo de estos son los triterpenos reportados en las especies de *M. leavis* y *M. ilicifolia* como se mencionó anteriormente en los antecedentes.³⁶

El ácido cafeico es un ácido cinámico y es considerado un importante fenilpropanoide encontrado en las plantas; conocido por estar involucrado en la tolerancia del estrés biótico y abiótico en las plantas causado por ataque de patógenos, temperaturas altas y bajas, sequía, metales pesados y salinidad. Por ejemplo, se ha reportado que bajo un ataque fúngico, la alta acumulación de ácido cafeico resulta en la prevención de enfermedades fúngicas.⁹¹ Bajo estrés salino, también resulta una alta acumulación de este metabolito, lo que puede justificar la presencia de este compuesto en la raíz de la especie, dado que, la planta fue recolectada de un suelo con una concentración elevada de sal.⁹²

El ácido cafeico, es sintetizado por todas las plantas y es un precursor para la formación de lignanos en las plantas. Es el principal intermediario en la ruta de los fenilpropanoides sintetizados de fenilalanina o L-tirosina.⁹³

En plantas, el primer paso es la eliminación de amonio de la cadena lateral para generar el *trans* ácido cinámico. En el caso de fenilalanina este podría originar ácido cinámico, mientras que tirosina podría originar ácido 4-cumárico. Todas las plantas, tienen la habilidad de desaminar fenilalanina por medio de la enzima fenilalanina amonio liasa (PAL). Los ácidos cinámicos son obtenidos por futuras hidroxilaciones y algunas reacciones de metilación (**Figura 74**). Se cree que las enzimas involucradas en este proceso se cree que se presentan en el citoplasma en las proximidades del retículo endoplásmico.¹⁵

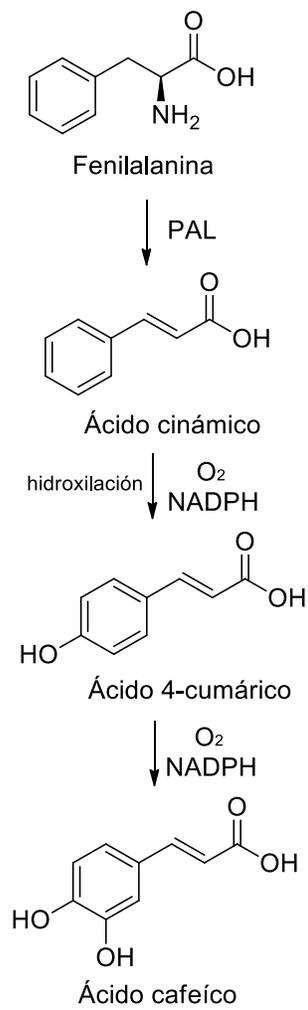


Figura 74. Ruta biosintética del ácido cafeíco.

CONCLUSIONES

Después de realizar la exploración fitoquímica en la raíz de la especie *M. phyllanthoides* con los métodos mencionados con anterioridad, se concluye la relación que guarda la especie con otras pertenecientes al género, confirmando que la hipótesis planteada al inicio de la investigación se cumplió ya que se pudieron encontrar en su mayoría compuestos triterpeno especialmente de tipo friedelano y celastroloide de acuerdo a lo reportado anteriormente para el género *Maytenus* y familia Celastrácea.

Se aislaron nueve compuestos triterpenos, de los cuales, cuatro se encontraron sustituidos por el éster del ácido cafeico, siendo el primer reporte de triterpenos friedelanos sustituidos por esta unidad en el género *Maytenus* y lo que sugiere la posibilidad de una sustitución en el esqueleto triterpénico poco común encontrada en la especie *M. phyllanthoides*.

Se aislaron e identificaron siete celastroloides, de los cuales, cuatro resultaron ser de tipo triterpeno metilénquinona, siendo uno de ellos 22 β -hidroxiescutiona la cual, se reportó por primera vez en especies de la familia Celastrácea. Adicionalmente se identificaron tres triterpenos fenólicos, de los cuales, dos resultaron ser nuevos para la literatura química.

Para mejorar la descripción de las estructuras químicas de las moléculas aisladas, sería necesario poder realizar otras técnicas como lo son espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopia de infrarrojo con la finalidad de corroborar la estructura química y complementar los datos obtenidos por espectroscopia de RMN.

El estudio reveló que *M. phyllanthoides* es una fuente de triterpenos friedelanos y celastroloides, compuestos cuyas estructuras representan un gran potencial para el desarrollo de nuevos fármacos. Los resultados indicaron que la mezcla de hexano-Et₂O (1:1) es una mezcla de disolventes para la extracción óptima de estos componentes.

REFERENCIAS

1. Tiwari, R.; Rana, C. S. Plant secondary metabolites: a review. *Int. J. Eng. Res. Gen.* **2015**, *3*, 661-670.
2. Marcano, D.; Hasegawa, M. Fitoquímica orgánica, 2da ed.; Universidad Central de Venezuela: Caracas, 2002; pp: 54.
3. Bougard, F.; Graovot, A.; Milesi, S. Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. *Plant. Sci.* **2001**, *161*, 839-851.
4. Filho, V.; Duarte, L.; Santos, M. Constituents of *Salacia elliptica* (Celastraceae). *S. Mag. Res. Chem.* **2001**, *39*, 746.
5. Corsino, J.; Carvalho, P.; Kato, R. Biosynthesis of friedelane and quinomethide triterpenoids is compartmentalized in *Maytenus aquifolium* and *Salacia campestris*. *Phytochemistry.* **2000**, *55*, 741-748.
6. Martins, M.; Estevam, C.; Santos, A. Chemical constituents from *Maytenus guianensis* Klotzsch ex Reissek (Celastraceae) amazon rainforest. *Biochem. Syst. Ecol.* **2015**, *58*, 270-273.
7. Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana, <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=&id=7605> (Consultado Septiembre 2018).
8. Brügger, R.; Wagner, H. Übersicht über die celastraceen-inhaltsstoffe: Chemie, chemotaxonomie, biosynthese, pharmakologie. *Phytochemistry.* **1978**, *17*, 1821-1858.
9. Munoz, O.; González, A.G.; Ravelo, A.G.; Bazzochi, I.L.; Alvarenga, N.L. The Celastraceae from latin america chemistry and biological activity. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1995**, *18*, 739-783.
10. Laboratorio de sistemática de Plantas Vasculares, Celastraceae R. Br. http://www.thecompositaehut.com/www_tch/webcurso_spv/familias_pv/celastraceae.html (Consultado Octubre 2018).
11. Wang, K.W.; Sun, H.X.; Wu, B.; Pan, Y.J. Two novel olean triterpenoids from *Celastrus hypoleucus*. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 990-995.
12. Centro de Investigación Científica de Yucatán https://www.cicy.mx/sitios/flora%20digital/ficha_virtual.php?especie=1163 (Consultado, Octubre 2018).
13. Tantry, M.A.; Khuroo, M.A.; Shawl, A.S.; Najar, M.H. Dihydro- β -agarofuran sesquiterpene pyridine alkaloids from the seeds of *Euonymus hamiltonianus*. *J. Saudi. Chem.* **2016**, *20*, 323-327.
14. Maheswari, M.L.; Jain, T.C.; Bates, R.B. Tepenoids-xli: Structure and absolute configuration of α -agarofuran, U-agarofuran and dihydroagarofuran. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *19*, 1079-1090.

15. Dewick, P.; Medicinal Natural Products a Biosynthetic Approach, 2a ed.; John Wiley & Sons: Inglaterra, 2002; pp: 203.
16. Shamon, L.A.; Pezzuto, M.J.; Graves, J.M.; Evaluation of the mutagenic, cytotoxic, and antitumor potential of triptolide, a highly oxygenated diterpene isolated from *Trypterygium wilfordii*. **1997**, *112*, 113-117.
17. Cano, F. A. Biotransformación de triterpenos con diferentes microorganismos. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* **2013**, *44*, 7-16.
18. Laszczyk, M. Pentacyclic Triterpenes of the Lupane, Oleanane and Ursane Group as Tools in Cancer Therapy. *Planta Medica.* **2009**, *75*, 1549-1560.
19. Grishko, V.; Tolmacheva, I. A.; Pereslavitseva, A. V. Triterpenoids with five-membered A-ring: Distribution in nature, biotransformations, synthesis, and biological activity. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 1-21.
20. Silva, F.M.; Paz, W. H.; Vasconcelos, L.S. Chemical constituents from *Salacia impressifolia* (Miers) A.C. Smith collected at the Amazon rainforest. *Biochem. Syst. Ecol.* **2016**, *68*, 77-80.
21. Gunatilaka, A. A. L. Triterpenoid quinomethides and related compounds (Celastraceae). Springer: New York, 1996; pp: 1-123.
22. Rodrigues, A.C.; Oliveira, F. P.; Dias, R. B. In vitro and in vivo anti-leukemia activity of the stem bark of *Salacia impressifolia* (Miers) A. C. Smith (Celastraceae). *J. Ethnopharmacol.* **2019**, *66*, 215-223
23. Gonzalez, A. G.; Darias, V.; Boada, J.; Alonso, G. Study of cytostatic activity of iguesterin and related compounds. *Planta medica.* **1977**, *32*, 282-286.
24. Taddeo, A.V.; Castillo, G. U.; Jiménez, A. I. Bazzocchi, L. I. Development and validation of an HPLC-PDA method for biologically active quinomethide triterpenoids isolated from *Maytenus chiapensis*. *Medicines.* **2019**, *6*, 1-8.
25. Filho, B. W.; Bolzani, S. V.; Furlan, M. In vitro propagation of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) as potential source for antitumoral and antioxidant quinomethide triterpenes production. A rapid quantitative method for their analysis by-reverse high performance liquids chromatography. *ARKIVOC.* **2004**, *6*, 137-146.
26. Jeller, A. H.; Silva, Bolzani, V.S.; Furlan, M. A. Antioxidant phenolic and quinomethide triterpenes from *Cheiloclinium cognatum*. *Phytochemistry.* **2004**, *65*, 1977-1982.
27. Orabi, K.; Al-Qasoumi, S.; Mossa, M. Dihydroagafuran alkaloids and triterpenes from *Maytenus arbutifolia*. *Phytochemistry.* **2001**, *58*, 475-480.
28. Robson, N.; Halle, N.; Mathew, N. Celastraceae. In flora of tropical east Africa, Rotterdam: Balkema, 1994.
29. Naturalista, género *Maytenus* <https://www.naturalista.mx/taxa/72231-Maytenus> (Consultado, Septiembre 2018).
30. Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K. Sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus ilicifolia*. *Heterocycles*, **1994**, *38*, 383-389.
31. González, A.; Alvarenga, N.; Bazzochi, I. Ethnobotanical uses of the Celastraceae. Biactive Metabolites. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, *23*, 649-738.

32. Ravelo, A.; Estévez-Braun, A.; Chávez, H. Recent studies on natural products as anticancer agents. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 241-265.
33. Moujir, L.; Gutiérrez, A.; González, A. The relationship between structure and antimicrobial activity in quinones from the Celastraceae. *Biochem. Syst. Ecol.* **1990**, *61*, 429-436.
34. Lindsey, K. L.; Budesinky, M.; Kohout, L. Antibacterial activity of maytenonic acid isolated from root-bark of *Maytenus senegalensis*. *S. Afr. J. Bot.* **2006**, *72*, 473-477.
35. Orabi, K. Y.; Al-Qasoumi, S. I.; Mahmoud, M. Dihydroagarofuran alkaloid and triterpenes from *Maytenus heterophylla* and *Maytenus arbutifolia*. *Phytochemistry*. **2001**, *58*, 475-480.
36. Reyes, P. C.; Núñez, J. M.; Jiménez, A. I.; Bazzocchi, L. I. Activity of lupane triterpenoids from *Maytenus* species as inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E₂. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1573-1579.
37. Ohsaki, A.; Imai, Y.; Naruse, M. Four new triterpenoids from *Maytenus ilicifolia*. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 469-471.
38. Almeida, M.; Luci, C.; Padrón, J. Antiproliferative terpenoids and alkaloids from the roots of *Maytenus vitis-idaea* and *Maytenus spinose*. *Phytochemistry*. **2010**, *71*, 1741-1748.
39. Chávez, H.; Braun, A. G.; González, A. G. New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus amazonica*. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 434-436.
40. Sandra, M.; Chávez, H.; Rodríguez, M. P. Citotoxic Triterpenoids from *Maytenus retusa*. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 2029-2034. Felger, R.; Johnson, M.; Wilson, M. The trees of Sonora, Mexico, Oxford: New York, 2001; pp: 132.
41. Felger, R.; Johnson, M.; Wilson, M. The trees of Sonora, Mexico, Oxford: New York, 2001; pp: 132
42. Moo, J.; Martín, Z.; Mirón, G. Mena, G. Isolation and antitumor activity of the chemical constituents of the leaves of *Maytenus phyllanthoides* Benth. (Celastraceae). *Quim. Nova*. **2014**, *37*, 85-88.
43. Núñez, M.J.; Reyes, P.C.; Jiménez, I.A. ent-Rosane and abietane diterpenoids as cancer chemopreventive agents. *Phytochemistry*. **2011**, *72*, 385-390.
44. Fonseca, T.; Silva, F.; Haendel, G. Properties of constituents from *Maytenus gonoclada* against *Entamoeba histolytica* and two leukemia cell strains. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2015**, *9*, 717-722.
45. Tangpakdee, J.; Tanaka, Y.; Shiba, K.; Sakurai, K. Structure and biosynthesis of *trans*-polliisoprene from *Eucomia ulmoides*. *Phytochemistry*, **1997**, *45*, 75-80.
46. Ege, S.; Química orgánica estructura y reactividad, 3a ed.; Reverté: Barcelona, 2000; pp: 1286.
47. Seigler, D.; Plant secondary metabolism, 1a ed.; Springer Science Business Media: New York, 1998; pp: 320-321.
48. Milas, V. B.; Pathways of the pulp, 10a ed.; St. Louis, C. V. Mosby Co, 2011; pp: 629.
49. Macchi, L. R.; Materiales dentales, 4a ed.; Médica panamericana: Buenos Aires, 2007; pp: 368.

50. Jones, R. H.; Wei, Y. K. Application of trans-1,4 polyisoprene in orthopedic and rehabilitation medicine. *J. Biomed. Mater. Res. Symposium*, **1971**, 1, 19-39.
51. Tanaka, R.; Matsu, S. Triterpene diols and other constituents from the bark of *Phyllanthus flexuosus*. *Phytochemistry*. **1988**, 27, 2273-2277.
52. González, A.; Ferro, E.; Ravelo, A. Triterpenes from *Maytenus horrida*. *Phytochemistry*. **1987**, 26, 2785-2788.
53. Da Silva, M.; De Sousa, D.; De Medeiros, V. Alkaloid, flavonoids and pentacyclic triterpeneoids of *Maytenus obstusifolia* Mart. *Biochem. Syst. Ecol.* **2008**, 36, 500-503.
54. Wang, H.; Tian, X.; Chen, Y. Chemical constituents of the aerial part of *Celastrus hypoleucus*. *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, 49, 433-436.
55. Rodrigues, V.; Duarte, L.; Silva, R. *Salacia crassifolia* (Celastraceae): Chemical constituents and antimicrobial activity. *Quim. Nova.* **2015**, 38, 237-241.
56. Setzer, W.; Setzer, M.; Peppers, R. Triterpenoid constituents in the bark of *Balanops australiana*. *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 809-812.
57. Gunatilaka, A.; Dhammika, N.; Nanayakkara, N. Friedelin, D:A-friedo-olean-3,21-dione and 21 α -hydroxy-D:A-friedo-olean-3-one from *Kokoonia zeylanica*. *Phytochemistry*. **1982**, 21, 2061-2063.
58. Courtney, J. L.; Gascoigne, R. M.; Szumer, A. Z. Triterpenes of the friedelane series. Part II. Hydroxy-ketones and alcohols. *J. Chem.Soc.* **1956**, 2119-2124.
59. Hui, W.; Li, M.; Wong, K. A new compound, 21 α -hydroxyfriedel-4(23)-en-3-one and other triterpenoids from *Phyllanthus reticulatus*. *Phytochemistry*. **1976**, 15, 797-798.
60. Pereira, R.; Sousa, G.; Duarte, L. Triterpenes from leaves of *Cheiloclinium cognatum* and their in vivo antiangiogenic activity. *Magn. Reson. Chem.* **2018**, 56, 360-366.
61. Ragasa, C.; Ebajo, V.; De los Reyes, M. Triterpenes from *Calophyllum inophyllum* Linn. *IJPPR.* **2015**, 4, 718-722.
62. Mahato, S. B.; Kundu, P. A. ¹³C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids-a compilation and some salient features. *Phytochemistry*. **1994**, 37, 1517-1575.
63. Nozoki, H.; Suzuki, T.; Hirayama, T. Antitumor triterpenes of *Maytenus diversifolia*. *Phytochemistry*. **1986**, 25, 479-485.
64. Quintans, J.; Costa, E.; Tavares, J. Phytochemical study and antinociceptive effect of the hexanic extract, in orofacial nociceptive protocols. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2014**, 24, 60-66.
65. Odak, A. J.; Manguro, L. O.; Wong, K-C. New compounds with antimicrobial activities from *Elaeodendron b Buchananii* stem bark. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2017**, 20, 1-15.
66. Sousa, G. F.; Soares, D. C.; Mussel, W. N. Pentacyclic triterpenes from branches of *Maytenus robusta* and *in vitro* cytotoxic property against 4T1 cancer cells. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, 8, 1338-1345.
67. Antonisamy, P.; Duraipandiyan, V.; Ignacimuthu, S. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from *Azina tetracantha* Lam. in mouse and rat models. *J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, 63, 1070.

68. Uddin, A.; Uddin, G.; Choudhary, M. Isolation of triterpenes and bioassay of fractions from roots of the *Maytenus royleanus* (Wall. Ex M.A Lawson) cufonditis. *World App. Sci.* **2013**, *2*, 196-202.
69. Piacente, S.; Dos Santos, L. Triterpenes from *Maytenus macrocarpa* and evaluation of their Anti-HIV activity. *Nat. Prod. Commun.* **2006**, *1*, 1073-1078.
70. Wiswanatham, N. Salaspermic acid, a new triterpene acid from *Salacia macrosperma* Wight, J. *Chem. Soc. Perkin trans.* **1979**, *2*, 349-352.
71. Wittayalai, S.; Mahidol, C.; Prachyawarakorn, V. Terpenoids from the roots of *Drypetes hoensis* and their cytotoxic activities. *Phytochemistry*, **2014**, *99*, 121-126.
72. Guo, W. J.; Guo, X. S.; Yang, J. S. Triterpenes and steroids from *Armillaria mellea* Vahl. ex. Fr. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 790-793.
73. Chaturonrutsamee, S.; Kuhakarn, C.; Surawatanawong, P. Polycyclic polyprenated acylphloroglucinols and biphenyl derivatives from the roots of *Garcinia nuntasaenii* Ngerns. & Suddee. *Phytochemistry*. **2018**, *146*, 63-74.
74. Gunitalika, L. A. Kikuchi, T. ¹H and ¹³C NMR Analysis of three Quinone-Methide triterpenoids. *Magn. Reson.Chem.* **1989**, *27*, 803-811.
75. Alvarenga, N.; Velázquez, C.; Gómez, R. A new antibiotic nortriterpene quinone methide from *Maytenus catingarum*. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 750-751.
76. Gonzalez, A.; Alvarenga, N.; Rodríguez, F.; Ravelo, A. New phenolic and quinone-methide triterpenes from *Maytenus* species (Celastraceae). *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 209-218.
77. Avilla, J.; Teixidó, A. Insecticidal activity of *Maytenus* species (Celastraceae) nortriterpene quinone methides against codling moth, *Cydia pomonella* (L.) (Lepidoptera: Tortricidae). *J. Agric. Food. Chem.* **2000**, *48*, 88-92.
78. Mena, R. G.; Pérez, E. A.; Moo, P. R. Antigiardial activity of triterpenoids from root bark of *Hippocratea excelsa*. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 863-865.
79. Gomes, P. J.; Cardoso, P. C.; Varanda, A. E. Antitumoral, mutagenic and (anti)estrogenic activities of tingenone and pristimerin. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.* **2011**, *6*, 963-971.
80. González, G. A.; Alvarenga, L. N. Ravelo, G. A. Scutione, a New Bioactive Norquinomethide Triterpene from *Maytenus scutioides* (Celastraceae). *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 815-820.
81. Malaník, M.; Tremel, J.; Rjasková, V. *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq.: Phytochemistry and Pharmacological Activity. *Molecules*. **2019**, *24*, 1-22.
82. Chávez, H.; Valdivia, E.; Braun, A. E. Structure of New Bioactive Triterpenes Related to 22-β-Hydroxy-tingenone. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 13579-13590.
83. Fan, D.; Parhira, S.; Zhu, G-Y. Triterpenoids from the stems of *Trypterigium regelii*. *Fitoterapia*. **2016**, *113*, 69-73.
84. Tang, K.; Huang, Q. Design, synthesis and biological evaluation of C(6)-modified celatrol derivatives as potential antitumor agents. *Molecules*. **2014**, *19*, 10177-10188.

85. Antonisamy, P.; Duraipandiyan, V.; Ignacimuthu, S. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from *Azina tetracantha* Lam. in mouse and rat models. *J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, *63*, 1070.
86. Paz, T. A.; dos Santos, V. A.; Inácio, M. C. Production of the quinone-methide triterpene maytenin by in vitro adventitious roots of *Peritassa campestris* (Cambess.) A. C. Sm. (Celastraceae) and rapid detection and identification by APCI-IT-MS/MS. *Biosmed. Res. Int.* **2013**, *2013*, 1-7.
87. Coppede, J. S.; Pina, T. A.; Fachin, A. L. Cell cultures of *Maytenus ilicifolia* Mart. Are richer sources of quinone-methide triterpenoids than plant roots *in natura*. *Plant. Cell. Tissue. Organ. Cult.* **2014**, *118*, 33-43.
88. Roberts, S. C.; Naill, M.; Gibson, D. M. A simple method for enhancing paclitaxel release from *Taxus canadiensis* cell suspension cultures utilizing cell wall digesting enzymes. *Plant. Cell. Rep.* **2003**, 1217-1220.
89. Sirikantaramas, S.; Yamazaki, M.; Saito, K. Mechanisms of resistance to self-produced toxic secondary metabolites in plants. *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 467-477.
90. Pina, S. E.; Silva, B. D.; Coppede, S. J. Mevalonate-derived quinomethide triterpenoid from *in vitro* roots of *Peritassa laevigata* and their localization in root tissue by MALDI imaging. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1-7.
91. Martínez, J. A. Natural Fungicides Obtained from Plants. *Fungicides for Plant and Animal Diseases.* **2012**, 1-28.
92. Jamalian, S.; Gholami, M.; Esna-Ashari, M. Abscisic acid-mediated leaf phenolic compounds, plant growth and yield is strawberry under different salt stress regimes. *Theor. Exp. Plant Physiol.* **2013**, *25*, 291-299.
93. Rippert, P. J.; Puyaubert, D. Tyrosine and phenylalanine are synthesized within the plastids in *Arabidopsis*. *Plant. Physiol.* **2009**, *149*, 1251-1260.

