

ÍNDICE

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES DE *Tridax procumbens* L.

1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 ANTECEDENTES	2
1.2.1 Consideraciones de <i>Tridax procumbens</i> L.	2
1.2.2 Descripción botánica y localización geográfica	3
1.2.3 Usos medicinales y actividad biológica	5
1.2.4 Fitoquímica de <i>Tridax procumbens</i> L.	6
1.2.5 Distribución de acetilenos de tipo C-17	8
1.2.6 Metabolismo secundario	13
1.2.7 Poliacetilenos	14
1.2.8 Biosíntesis de ácidos grasos	16
1.2.9 Oxilipinas	17
1.2.10 Biosíntesis de (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol	18
1.2.11 (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol	21
JUSTIFICACIÓN	22
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
ESTRATEGIA EXPERIMENTAL	24

CAPÍTULO II

OBTENCIÓN DE LA OXILIPINA (3S)-16,17-DIDESHIDROFALCARINOL MEDIANTE LA EXTRACCIÓN POR MACERACIÓN, PARA LA CUANTIFICACIÓN ANATÓMICA EN *Tridax procumbens* L.

2.1 INTRODUCCIÓN	25
2.2 ANTECEDENTES	26
2.2.1 Extracción	26

2.2.2 Extracción por disolventes orgánicos: maceración	27
2.2.3 Cromatografía	27
2.2.4 Cromatografía de gases (CG)	29
2.3 MATERIALES Y MÉTODOS	31
2.3.1 Material vegetal	31
2.3.2 Obtención de extractos metanólicos por maceración	33
2.3.3 Obtención de la fracción hexánica por partición	33
2.3.4 Análisis cualitativo de la oxilipina (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol	33
2.3.5 Análisis cuantitativo de la oxilipina (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol	34
2.3.6 Diseño experimental	34
2.3.7 Extracción por maceración a gran escala	34
2.3.8 Aislamiento y purificación de la fracción hexánica TPR-2a	36
2.3.9 Purificación de la subfracción TPR-3a	36
2.3.10 Purificación de la subfracción TPR-4b	37
2.3.11 Purificación de TPR-3b	38
2.3.12 Identificación y caracterización de los compuestos TPR-4b'1, TPR-5c1 y TPR-4a''1 mediante métodos espectroscópicos	39
2.3.13 Validación del método analítico	39
2.3.13.1 Linealidad	40
2.3.13.2 Precisión	40
2.3.13.3 Límite de Detección (LD)	41
2.3.13.4 Límite de Cuantificación (LC)	41
2.3.13.5 Especificidad (Selectividad)	41
2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
2.4.1 Identificación de metabolitos aislados	42
2.4.2 Espectrofotometría de Infrarrojo (IR) de TPR-4''a1	42
2.4.3 Espectrometría de masas (EM) de TPR-4''a1	44
2.4.4 RMN- ¹ H de TPR-4''a1	46
2.4.5 RMN- ¹³ C de TPR-4''a1	47

2.4.6 Localización anatómica de la oxilipina (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol en <i>Tridax procumbens</i> L. a lo largo de un año	52
--	----

CAPÍTULO III

EXTRACCIÓN DE LA OXILIPINA (3S)-16,17-DIDESHIDROFALCARINOL POR FLUIDOS SUPERCRÍTICOS

3.1 INTRODUCCIÓN	56
3.2 ANTECEDENTES	59
3.2.1 Extracción de moléculas de tipo falcarinol C-17	59
3.2.2 SFE vs extracción convencional	60
3.3 MATERIALES Y MÉTODOS	62
3.3.1 Instrumentación	62
3.3.2 Extracción por Fluidos Súper Críticos (SFE- CO ₂)	62
3.3.3 Análisis estadístico	63
3.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	64
3.4.1 Condiciones óptimas de la SFE-CO ₂ para la obtención del extracto de raíz	64
3.4.2 Perfil fitoquímico del extracto de raíz obtenido por SFE-CO ₂	67
3.4.3 (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol, aislamiento e identificación	70
3.4.4 Condiciones supercríticas para la obtención de (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol	70

CAPÍTULO IV

APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (3S)-16,17-DIDESHIDROFALCARINOL

4.1 INTRODUCCIÓN	73
4.2 ANTECEDENTES	75
4.2.1 Estrategias para la obtención de fármacos enantioméricamente puros	75

4.2.2 Resolución de mezclas	75
4.2.3 Síntesis estereoselectiva	76
4.2.4 Síntesis de poliacetilenos de tipo falcarinol C-17	77
4.3 MATERIALES Y MÉTODOS	82
4.3.1 Técnicas generales cromatográficas	82
4.3.2 Instrumentación	83
4.3.3 Análisis de retrosíntesis	83
4.3.4 Síntesis total	87
4.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	98
4.4.1 Síntesis lineal para la obtención de (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol	98

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS

5.1 CONCLUSIONES GENERALES	111
5.2 PERSPECTIVAS	112
BIBLIOGRAFÍA	113
ANEXOS	129

RESUMEN

De *Tridax procumbens* L. se logró aislar la oxilipina (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol, bioactiva frente a la leishmaniasis cutánea localizada (LCL) causada por el protozoo *Leishmania mexicana*, considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las enfermedades tropicales desatendidas. Actualmente, el tratamiento se limita a fármacos a base de antimonio, que generalmente suelen ser agresivos al paciente al despertar reacciones secundarias que en ocasiones conllevan a la muerte. En México se reporta una media anual de 637 nuevos casos. Por lo anterior, nace la urgente necesidad de obtener nuevas moléculas que ayuden a combatir este padecimiento.

En el presente trabajo se estudian tres diferentes vías para la obtención de (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol; en la primera de ellas, se plantea un estudio en el cual se cuantifica a (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol en diferentes partes anatómicas de *T. procumbens* (hoja, flor, fruto, tallo y raíz) a lo largo de un año, añadiendo los factores de precipitación pluvial (PP), temperatura (°C) y fotoperiodo (min); los resultados indican que la parte de la planta en donde más se concentra la molécula es en la raíz en el mes de junio durante el periodo de lluvias (0.0358 mg/g), lo que coincide con los meses de mayor temperatura (30 °C) y mayor fotoperiodo (488 min); además, se logró aislar la molécula extraída de las raíces vía maceración obteniendo 0.0359 mg/g. La segunda propuesta fue el uso de “tecnologías verdes” con la extracción supercrítica, en la que se exhibe el uso de CO₂ como disolvente de extracción. Mediante la variación de la temperatura (°C), presión (bar) y tiempo de extracción (h) fue posible obtener el extracto de raíz y con ello cuantificar la oxilipina (3S)-16,17-dideshidrofalcarinol. Los parámetros ideales que mejor se ajustaron para la máxima obtención de la molécula fueron: 150 bar, 45 °C, 1.5 h, con 0.0409 mg/g. Finalmente, en la tercera vía se propone la síntesis orgánica del compuesto. Para su preparación se plantea el análisis retrosintético en tres diferentes rutas, todas ellas lineales y con rendimientos aceptables ($\geq 75\%$); aun cuando han quedado inconclusas, se logró obtener la molécula novedosa heptadeca-1,16-dien-4,6,8-triin-3-ol, la cual será bioensayada en estudios *in vitro* de inhibición de crecimiento de promastigotes de *L. mexicana*.

Entre las dos técnicas de extracción utilizadas, no hubo diferencias significativas en cuanto a la cantidad de la oxilipina obtenida, sin embargo, destaca la SFE por el poco tiempo utilizado y ahorro en recursos.

