

**OBTENCIÓN DE DIISOESPINTANOL Y BERENJENOL DEL SUBEXTRACTO DE
DICLOROMETANO DE LAS HOJAS DE *Oxandra xylopioides* Y REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA SOBRE ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LA FAMILIA
ANNONACEAE**

Presentado por:

LUCAS ENRIQUE HUMÁNEZ GALINDO

Director:

ALBERTO ANTONIO ANGULO ORTIZ

M.Sc.

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
MONTERÍA**

2020

**OBTENCIÓN DE DIISOESPINTANOL Y BERENJENOL DEL SUBEXTRACTO DE
DICLOROMETANO DE LAS HOJAS DE *Oxandra xylopioides* Y REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA SOBRE ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LA FAMILIA
ANNONACEAE**

Trabajo de grado para obtener el título de Químico

Presentado por:

LUCAS ENRIQUE HUMÁNEZ GALINDO

Director:

ALBERTO ANTONIO ANGULO ORTIZ

M.Sc.

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
MONTERÍA**

2020

Nota de Aceptación

El informe de grado titulado “**OBTENCIÓN DE DIISOESPINTANOL Y BERENJENOL DEL SUBEXTRACTO DE DICLOROMETANO DE LAS HOJAS DE *Oxandra xylopioides* Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LAS ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LA FAMILIA ANNONACEAE**” realizado por el estudiante **LUCAS ENRIQUE HUMANEZ GALINDO**, cumple con los requisitos exigidos por la facultad de ciencias básicas para optar el título de químico, el cual fue aprobado.



Director del trabajo de grado.

ALBERTO ANTONIO ANGULO ORTIZ M.Sc.

Jurado. ORLANDO JOSE PASTRANA FRANCO

Jurado. FERNIS JOSE MARIN SEVERICHE

AGRADECIMIENTO

A Dios, por permitirme llegar a donde estoy.

A mis padres, Nuvia Esther Galindo Ortega y Luis Enrique Humánez Peña, por ser mi ayuda incondicional, por apoyarme en todo este camino, gracias a ellos por todo lo que soy y lo que tengo hasta hoy.

A la Universidad de Córdoba, al grupo de investigación (química de los productos naturales) y a mis jurados, Orlando Pastrana y Fernis Marin.

A mi director Alberto Angulo Ortiz, primero por recibirme en el grupo de investigación, segundo por darme todo su apoyo, dedicación y el tiempo que siempre me brindo.

A mis compañeros del grupo de investigación, a Julian Salas Pajaro, por trabajar conmigo en el grupo de investigación, a Luisa Mercado, Manuel Camilo Salgado, Rosa Isela Pastrana y demás, por su compañerismo y momentos que compartimos.

A todos los profesores que me enseñaron y me formaron como profesional, que compartieron sus conocimientos y experiencias conmigo, en especial a la profesora Mary Montaña, que me saco de dudas muchas veces y que siempre está pendiente de todos en el laboratorio.

Gracias al grupo fusión, gracias por su amistad y su ayuda incondicional.

A todas las personas que directa e indirectamente me colaboraron en este proceso.

CON MUCHO CARIÑO, ¡GRACIAS A TODOS!

RESUMEN

En el presente trabajo se reporta el aislamiento de Diisoespintanol y Berenjenol de un subextracto de diclorometano de las hojas de *Oxandra xylopioides*, este aislamiento se realizó usando técnicas cromatográficas, como son cromatografía de columna y cromatografía de capa delgada, obteniéndose un porcentaje de 13,22% para el Diisoespintanol y 24,81% para el Berenjenol, en peso del subextracto usado.

Por otra parte, se habla sobre la composición química y las actividades biológicas reportadas en estudios desarrollados en especies de la familia Annonaceae. Se encontró que en diferentes especies están presentes compuestos con diversas actividades biológicas, siendo la actividad antioxidante, antimicrobiana unas de ellas. Además se muestra la variedad de compuestos que se pueden encontrar en esta familia que van desde los del tipo alcaloidal a no alcaloidal, con actividades biológicas muy interesantes, por lo que se llevó a cabo una breve descripción de los resultados revelados sobre los constituyentes químicos encontrados y su relación con las actividades biológicas en la que podrían ser empleados.

De este modo, a través de este trabajo se resalta a la familia Annonaceae, como una fuente promisoría de metabolitos secundarios y actividades biológicas. Por lo que, se considera el desarrollo de investigaciones sobre esta familia, ya que sus metabolitos pueden ser de interés farmacológico e industrial.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. OBJETIVOS	13
2.1. OBJETIVO GENERAL	13
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	13
3. GENERALIDADES.....	14
3.1. FAMILIA ANNONACEAE	14
3.2. CONSTITUYENTES FITOQUÍMICOS DE LA FAMILIA ANNONACEAE ...	15
3.2.1. ALCALOIDES DE LA FAMILIA ANNONACEAE.....	15
3.2.2. NO ALCALIDES DE LA FAMILIA ANNONACEAE	19
3.3. CONSTITUYENTES FITOQUÍMICOS DEL GÉNERO OXANDRA	25
4. SECCIÓN EXPERIMENTAL	28
4.1. MATERIAL VEGETAL	28
4.2. MATERIALES Y REACTIVOS.....	28
4.3. EQUIPOS	28
4.4. OBTENCIÓN DE DIISOESPINTANOL Y BERENJENOL DE <i>Oxandra</i> <i>xylopioides</i>	29
4.5. FRACCIONAMIENTO SUBEXTRACTO DE DICLOROMETANO (OHD).....	30
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	31
5.1. CONFIRMAIÓN DEL AISLAMIENTO POR RMN- ¹ H	32
5.1.1. FRACCIÓN OHD-7 (DIISOESPINTANOL).....	32
5.1.2. FRACCIÓN OHD-10 (BERENJENOL)	33
6. ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LA FAMILIA ANNONACEAE	36
6.1. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA	36
6.2. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE (AA)	41
6.3. ACTIVIDADES IN VITRO Y FITOQUÍMICA DE ANNONACEAE	47
7. CONCLUSIÓN	52
8. BIBLIOGRAFÍA	53

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Fracciones y pesos del Diisoespintanol y Berenjenol	31
Tabla 2: Datos de RMN- ¹ H de la muestra OHD-7, comparado con datos de RMN- ¹ H de diisoespintanol elucidado en un estudio anterior.....	33
Tabla 3: Datos de RMN- ¹ H de la muestra OHD-10, comparado con datos de RMN- ¹ H del berenjenol elucidado en un estudio anterior	35
Tabla 4. Diámetro de la zona de inhibición, por efecto de aceites esenciales y Eugenol frente algunas bacterias	38
Tabla 5: Actividad antifúngica (AAF) in vitro de semillas de <i>A. squamosa</i> contra <i>Aspergillus</i>	40
Tabla 6: Actividad antifúngica (AAF) in vitro de las hojas de <i>A. squamosa</i>	41
Tabla 7: Actividad antirradicalaria con DPPH• (IC ₅₀) en especies de <i>Annona</i>	42
Tabla 8: Actividad antioxidante de extractos, alcaloides totales y aceites esenciales de <i>Guatteria elliptica</i>	44
Tabla 9: Valores de IC ₅₀ para el extracto y subextracto de <i>Oxandra longipetala</i>	45
Tabla 10: Valores de IC ₅₀ para el extracto y subextracto de <i>Oxandra longipetala</i> frente al método DPPH•.....	44
Tabla 11: Uso tradicional, actividad in vitro y fitoquímica de la especie de la familia Annonaceae	47

LISTA DE DIAGRAMAS

Diagrama 1. Partición de OHE de las hojas de <i>Oxandra xylopioides</i>	31
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz, en CDCl ₃) de OHD-7	33
Figura 2: Estructura del Diisoespintanol.....	33
Figura 3: Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz, en CDCl ₃) de OHB-10	35
Figura 4: Estructura del Berenjenol.....	35

LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1: Absorbancia vs concentración del extracto y subextractos de madera de <i>Oxandra longipetala</i> y referencia (Ac ascórbico).	46
---	----

1. INTRODUCCIÓN

Annonaceae es una familia de angiospermas antiguas de distribución pantropical, situada taxonómicamente en el orden Magnoliales. Aunque se han descrito cerca de 5,130 nombres científicos para especies de la familia, solo 2,106 son reconocidos, y están agrupados en 128 géneros y de acuerdo a la filogenia más reciente, en cuatro subfamilias: Ambavioideae, Anaxagoreoideae, Annonoideae e Malmeoideae.[1]. Muchos de estos géneros tienen relevancia económica porque algunas especies, principalmente del género *Annona* generan esencias utilizadas en perfumería (*Cananga odorata* L.) o en la aromatización del chocolate (*Cymbopetalum penduliflorum* (Dunal) Baill.) y muchas de ellas biosintetizan moléculas de potencial interés para la industria farmacéutica y para la agricultura, debido a sus actividades anticancerígenas, antimicrobianas e insecticidas [1].

Oxandra es un género neotropical con aproximadamente 35 especies, se distribuye desde América Central y las Antillas hasta la Amazonía. En Colombia se pueden encontrar 10 especies, seis de ellas crecen en la región de Araracuara; principalmente como arbolitos del sotobosque de lugares poco disturbados del plano de inundación del río Caquetá, el plano sedimentario y las formas de roca dura; el resto de las especies se encuentran en la región Andina y Caribe [2]. En el género Oxandra sólo existe informe de 5 especies, y se han encontrado alcaloides tipo bis-dehidroaporfina, azafluorenonas, monoterpenos y triterpenos [3].

La especie *Oxandra* cf *xylopioides* posee pocos metabolitos secundarios, pero en grandes cantidades. En estudios se encontró en el extracto de diclorometano el nuevo cicloartano: 21:24-epoxi-24-metil-cicloartano, de nombre trivial berenjenol, el cual tiene propiedades

insecticidas sobre el gusano cogollero del maíz e inhibe el proceso inflamatorio agudo en pata de ratón inducido por carragenina con porcentajes moderadamente altos, además el berenjenol no produce efectos citotóxicos frente a macrófagos marinos RAW 264.7 [3]. Por otra parte, Ríos et al (12), estudiaron el efecto inflamatorio y proinflamatorios del berenjenol y sus derivados acetilados y oxidados en diferentes modelos como efectos sobre las enzimas cicloxigenasa-2 (COX-2) y la óxido nítrico oxidasa inducible; además, se examinaron los efectos sobre el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleuquina (IL)-1 β , citoquinas implicadas en la resolución de la inflamación [3,4].

Los isopropilmetilfenoles, como el timol, carvacrol, espintanol y la (\pm) schefflona, están asociados con diferentes actividades biológicas como antiparasitarios, antibacteriales, antifúngicos, larvicidas, tripanocida, leishmanicida, antioxidantes, entre otras. El isoespintanol (2-Isopropil-3,6-dimetoxi-5- metilfenol) es un monofenol extraído del extracto etéreo de las hojas de *Oxandra cf xylopioides* (Annonaceae).por otro lado, en un estudio encontraron que este compuesto a las 3 horas redujo en un 43 % la inflamación inducida por carragenina, en las patas de ratones [3]. En su proyección como antifúngico, se ha encontrado buena respuesta contra la especie *Colletotrichum acutatum*, patógeno responsable de la antracnosis, enfermedad que ocasiona lesiones ovales de color oscuro en hojas y frutas ocasionando grandes pérdidas económicas. De otro lado, el isoespintanol es un buen antioxidante en diversos ensayos in vitro, como la capacidad captadora del radical DPPH (Difenil picril hidracilo), y se comporta además como buen reductor en el método FRAP (Ferric reducing/antioxidant power) [5,6].

Los radicales libres como los microorganismos son responsables de un gran número de enfermedades, de manera que, producen un estrés oxidativo que se presenta en diversos

estados patológicos en los cuales se altera la funcionalidad celular, retroalimentando el desarrollo de enfermedades degenerativas como la aterosclerosis, cardiomiopatías, enfermedades neurológicas y cáncer [7].

En cuanto a los microorganismos existe un gran número de infecciones humanas y animales que se transmiten por el aire, los cuales causan enfermedades, principalmente, en el aparato respiratorio. Un ejemplo de ello son las enfermedades bacterianas que están producidas, principalmente, por bacterias Gram-positivas, las cuales afectan al tracto respiratorio superior (faringitis, epiglotitis, difteria) e inferior (bronquitis, neumonías, tosferina, tuberculosis). Por otra parte, también se encuentran enfermedades fúngicas que son transmitidas por el aire, así pues, ciertos hongos levaduriformes como (*Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*) son responsables de enfermedades pulmonares, desde donde pueden invadir otros tejidos y producir una enfermedad sistémica [8].

Por otra lado, el avance en el conocimiento sobre las características de los receptores y de la química combinatoria ha conducido a la síntesis de *novo* de un gran número de fármacos. Con estas tendencias, se fue dejando de lado el estudio de extractos de plantas y olvidando su potencial como fuente de compuestos bioactivos. Sin embargo, en épocas recientes, ha resurgido el interés por la medicina herbolaria y el desarrollo de fármacos a partir de especies vegetales como se observa en estudios reportados recientemente, donde encontramos que el empleo de extractos vuelve a ser una opción para la búsqueda de fármacos con actividad citotóxica en la inhibición del crecimiento tumoral [9,10, 11].

Otra razón importante para el renovado interés por la investigación en plantas medicinales, es el incremento exponencial de su consumo debido posiblemente al aumento desmesurado

de los precios de los medicamentos de patente, a la desconfianza de sectores de la población por los medicamentos alopáticos. Además de que la resistencia generada por células y/o bacterias a los medicamentos de patente hizo que los investigadores volvieran a pensar en las plantas como una alternativa [11].

Por lo anteriormente mencionado se considera investigar sobre las actividades biológicas como son, antioxidante, antifúngica y antibacteriana de la familia Annonaceae, teniendo en cuenta que el berenjenol por su parte tiene efectos como insecticida y propiedades antiinflamatorias, mientras que el diisoespintanol isómero del isoespintanol, el cual junto con otros compuestos con similitudes estructurales son asociados a un gran número de actividades biológicas. Así también, surge la posibilidad de estudiar y conocer sustancias activas con intereses industriales y farmacológicos que a su vez complementan los estudios realizados sobre la familia Annonaceae y la especie *Oxandra xylopioides*.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Aislar diisoespintanol y berenjenol del subextracto diclorometánico de las hojas de *Oxandra xylopioides*, utilizando técnicas cromatográficas e investigar las actividades biológicas de la familia Annonaceae.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Extraer y purificar diisoespintanol y berenjenol del subextracto diclorometánico de las hojas de *Oxandra xylopioides* mediante el uso de técnicas cromatográficas como cromatografía en columna (CC) y cromatografía en capa delgada (CCD).
- Realizar una selección bibliográfica en revistas científicas, sobre las actividades biológicas correspondientes a la familia Annonaceae, como son antimicrobiana y antioxidante.
- Realizar un análisis y la síntesis de la selección bibliográfica sobre las actividades biológicas de la familia Annonaceae.
- Enunciar algunas de las propiedades biológicas principales que presenta la familia Annonaceae.

3. GENERALIDADES

3.1. FAMILIA ANNONACEAE

Annonaceae es una familia de árboles de zonas bajas que crecen principalmente en el sotobosque, aunque algunas especies de *Duguetia*, *Guatteria* y *Xylopia* son componentes del dosel y otras como *Annona hypoglauca* y *Annona scandens* son bejucos. Se caracteriza porque la corteza externa se desprende en tiras y la corteza interna es reticulada; las hojas son simples, dísticas, enteras y generalmente aromáticas; las flores son solitarias o reunidas en cimas helicoides con todas las ramas en un mismo plano, llamadas ripidios; el perianto es trímero y generalmente con dos verticilos de pétalos [12].

Esta familia tiene distribución pantropical y se encuentra principalmente en alturas menores de 2000 m; comprende unas 2000 especies y 130 géneros, en el neotrópico se presentan 40 géneros y 900 especies, la familia para Colombia registra 72 especies distribuidas en 17 géneros; un estudio reportó 11 especies de *Guatteria* de la sección *Chasmanta* y otro revisaron 94 especies y 19 géneros que crecen en la región de Araracuara (Amazonía) [12].

En Colombia se encuentra una gran variedad de especies pertenecientes a la familia Annonaceae, distribuidas ampliamente por todo el país, hallándose la mayor diversidad de especies en las regiones Amazónica (54%), Pacífica (27.5%) y Andina (27%); tan sólo en el departamento de Antioquia se encuentran alrededor de 70 especies [13]; se han reportado varios metabolitos secundarios en esta familia con variada actividad biológica, entre los que se encuentran las acetogeninas con actividad sobre el complejo enzimático ubiquinona oxidorreductasa [14]. Además, en diferentes partes del mundo se le ha dado diferentes usos medicinales a especies de esta familia, por ejemplo, el extracto de *Cleistochlamys kirkii* es

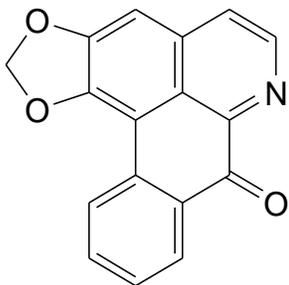
usado en Tanzania y Mozambique para el tratamiento de infecciones sobre heridas, reumatismo y tuberculosis [15]. La cocción de las raíces de *Polyalthia debilis* se emplea popularmente en la región noroccidental de Tailandia, para el alivio del dolor abdominal [16].

3.2. CONSTITUYENTES FITOQUÍMICOS DE LA FAMILIA ANNONACEAE

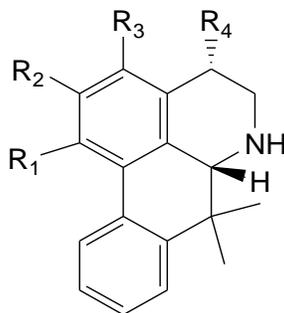
La familia Annonaceae, es reconocida por la variedad de metabolitos secundarios aislados: terpenoides, alcaloides, aceites esenciales, flavonoides, acetogeninas y ácidos grasos. Lo que permite, que existan compuestos que pueden ser clasificados como marcadores quimiotaxonómicos, tal es el caso de las acetogeninas de Annonaceae; su presencia en una planta es indicativa de que esta pertenece a la familia Annonaceae [17]. También existen núcleos estructurales que pueden ser interpretados como marcadores para un género en especial, tal es el caso del ácido (-)-16-Kauren-19-oico respecto al género *Mitrephora* (Annonaceae) [18].

3.2.1. ALCALOIDES DE LA FAMILIA ANNONACEAE

Existen varios estudios fitoquímico de algunas especies pertenecientes a esta familia, de la especie *Guatteriaopsis friesiana* se aisló el alcaloide oxoaporfínico, Liriodenina (1), junto a tres alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos 6,6a-dihidrodemetoxiguadiscina (2), guatterioipsiscina (3) y demetoxiguadiscina (4); y las protoberberínas Coripalmina (5) y Coreximina (6) [19].

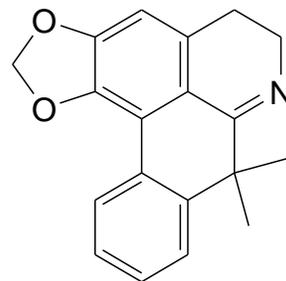


(1)

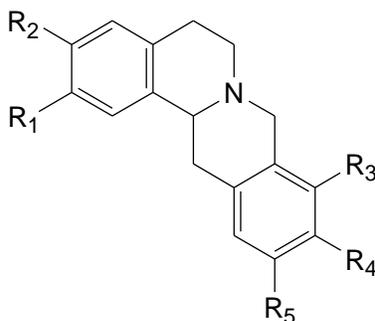


(2) R_1 - R_2 =OCH₂O; R_3 = R_4 =H

(3) R_1 = R_2 = R_3 =OCH₃; R_4 =OH



(4)

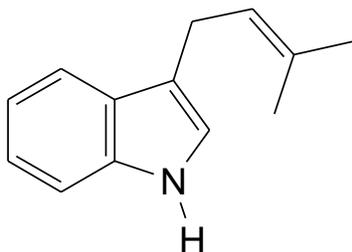


(5) R_1 = R_3 = R_4 =OCH₃; R_2 =OH; R_5 =H

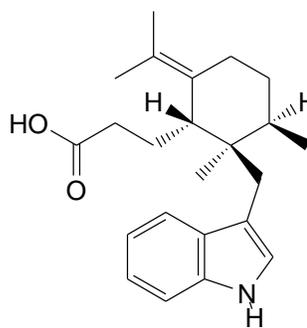
(6) R_1 = R_5 =OH; R_2 = R_4 =OCH₃; R_3 =H

De la especie *Monodora tenuifolia* se aisló un alcaloide con núcleo indolprenilado llamado 3- γ,γ -dimetilalilindol (7) que presentó actividad antibacterial y actividad antifúngica [20].

Además el alcaloide indolsesquiterpénico, con potente actividad antibacterial, Suaveolindol (8) también fue aislado de una especie perteneciente a la familia Annonaceae: *Greenwayodendron suaveolens* [21].

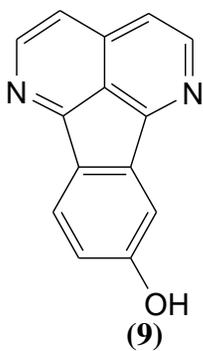


(7)

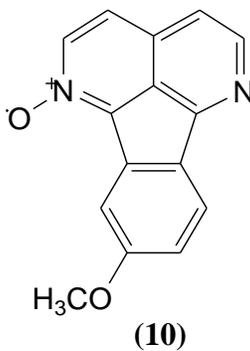


(8)

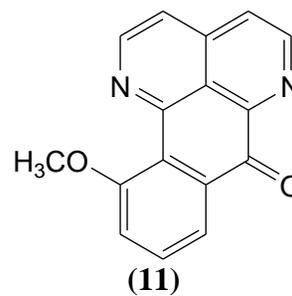
Mientras que, una publicación más reciente muestra además del aislamiento y la purificación de tres alcaloides 8-hidroxi eupolauridina (9), 1-oxido-9-metoxieupolauridina (10) y 11-metoxisampangina (11); y los alcaloides previamente reportados N-oxido-eupolauridina (12) y eupolauridina (13) en la raíz de *Ambavia gerrardii* [22].



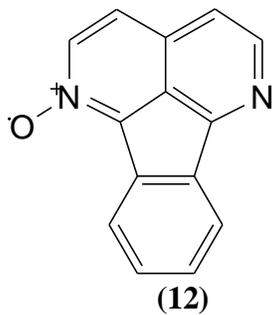
(9)



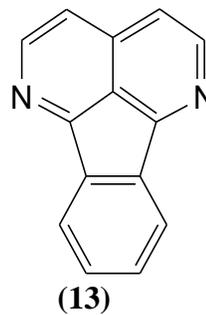
(10)



(11)

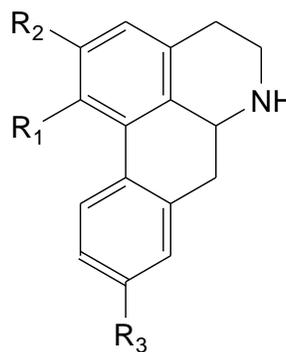
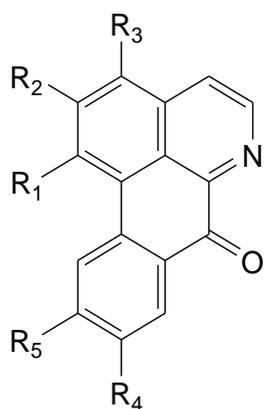


(12)

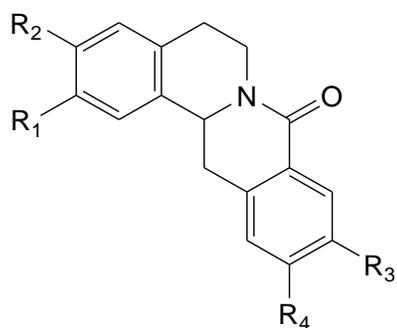


(13)

El estudio fitoquímico en la corteza de *Guatteria hispida* reveló la presencia de trece alcaloides; tres se reportaron como primicia: 9-metoxi-O-metilmoschatolina (**14**); 9-metoxiisomoschatolina (**15**) y isocerasonina (**16**); y las sustancias ya reportadas: 8-oxopseudopalmatina (**17**), O-metilmoschatolina (**18**), lisicamina (**19**), liriodenina (**1**), 10-metoxiliriodenina (**20**), nornuciferina (**21**), anonaina (**22**), xilopina (**23**), coreximina (**24**) y isocoreximina (**25**) [23, 24].



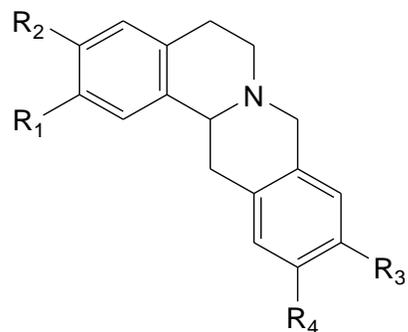
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		R ₁	R ₂	R ₃
(14)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	(21)	OCH ₃	OCH ₃	H
(15)	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	(22)	OCH ₂ O	H	H
(16)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	(23)	OCH ₂ O	H	OCH ₃
(19)	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H				
(20)	OCH ₂ O	H	H	H	OCH ₃				



R₁ R₂ R₃ R₄

(17) OCH₃ OH OCH₃ OCH₃

(18) OCH₃ OCH₃ OCH₃ OCH₃



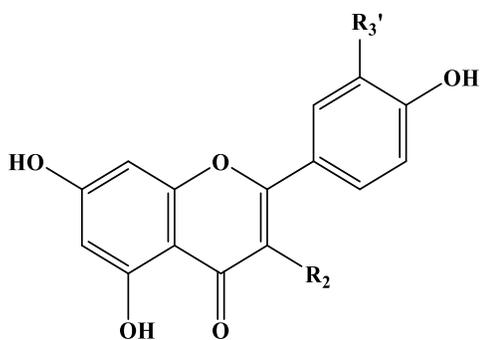
R₁ R₂ R₃ R₄

(24) OH OCH₃ OCH₃ OH

(25) OCH₃ OH OCH₃ OH

3.2.2. CONSTITUYENTES NO ALCALOIDES DE LA FAMILIA ANNONACEAE

Hay estudios de diferentes partes de especies pertenecientes a la familia Annonaceae que han reportado compuestos no alcaloides. Del tallo de *Xylopi ferruginea* se obtuvieron tres flavonoides, el kaempferol, (26) quercetina (27) y afzelina (28) [25].



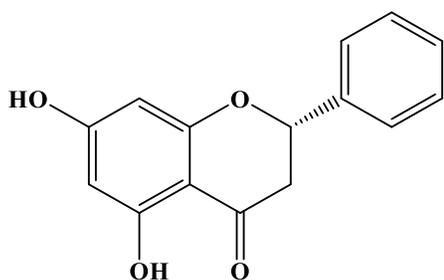
R₃ R₂

(26) H OH

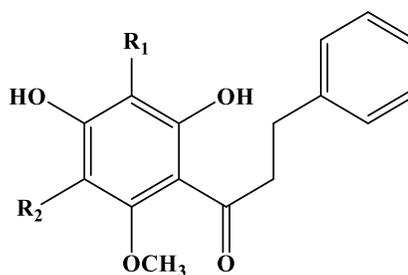
(27) OH OH

(28) H O-rham

Del género *Uvaria* se han aislado las flavonas C- benciladas y dihidroxichalconas C- benciladas, derivadas de Pinocembrina (**29**); cabe destacar, entre otras, a la chamanetina (**30**), Chamanetina-5-metil-éter (**31**), Isochamanetina (**32**) aisladas de *Uvaria chamae*, las cuales han presentado actividad biológica [25].



(29)



R₁

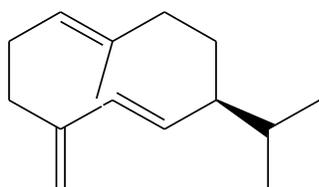
R₂

(30) H O-hidroxibencil

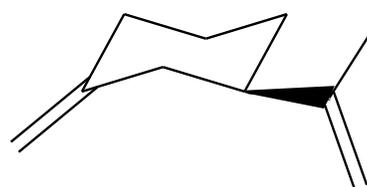
(31) O-hidroxibencil H

(32) O-hidroxibencil

En el estudio químico del aceite esencial de *Xylopiya aethiopica*, acompañado del estudio de sus propiedades antioxidantes, permitió la identificación del sesquiterpeno germacreno D (**33**) como constituyente mayoritario en las hojas, las frutas frescas y secas. Mientras, que en raíz y corteza el componente principal fue *trans-m*-menta-1(7), 8-dieno (**34**) [26].

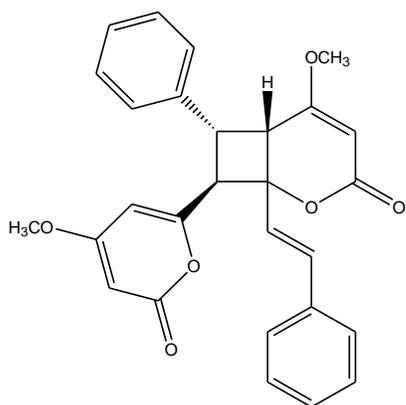


(33)

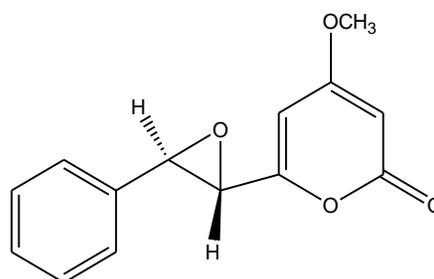


(34)

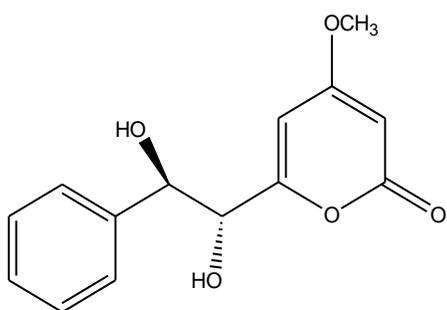
El estudio fitoquímico del tallo de *Annona squamosa*, permitió el aislamiento de veinte terpenos con núcleo *ent*-kaurénico, a estos diterpenos se les asocia actividad antimicrobial, antiinflamatoria, anti-VIH y efecto citotóxico; y se les comprobó la actividad de antiagregación plaquetaria [27]. Mientras que *Sanrafaelia ruffonammari* y *Ophrypetalum odoratum* permitió el aislamiento de constituyentes antifúngicos de núcleo esterilpironas como: (\pm)-5-Metoxi-7-fenil-[4-metoxi-2-pironil]-1-(*E*)-estiril-2-oxabicyclo-[4.2.0]-octa-4-en-3-ona (35), (+)-6-Estiril-7,8-epoxi-4-metoxipiran-2-ona (36), (-)-6-Estiril-7,8-dihidroxi-4-metoxipiran-2-ona (37) y (+)-6-Estiril-7,8-dihidroxi-4-metoxipiran-2-ona (38) [28].



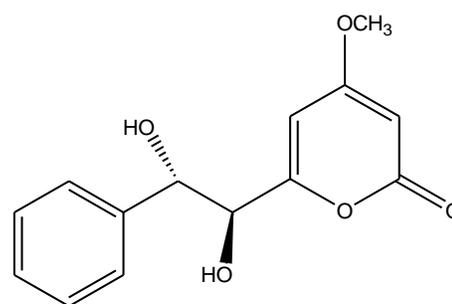
(35)



(36)

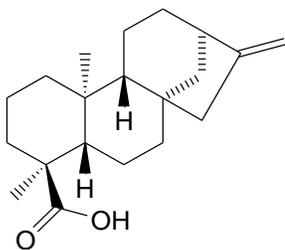


(37)

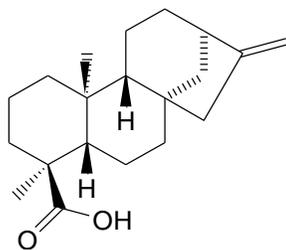


(38)

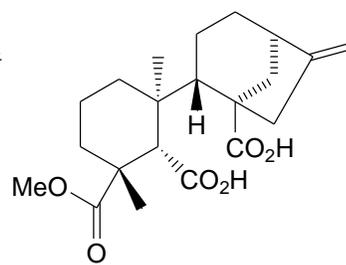
Otro reporte muestra que, mediante un fraccionamiento bioguiado, sobre *Mitrephora glabra*, el aislamiento de tres diterpenos *ent*-kaurenóicos; proponiendo a estos como sustancias bioactivas, junto a cinco Ester/Acido poliactilénicos [29]. Mostrados a continuación:



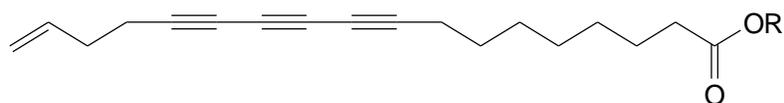
(39)



(40)



(41)



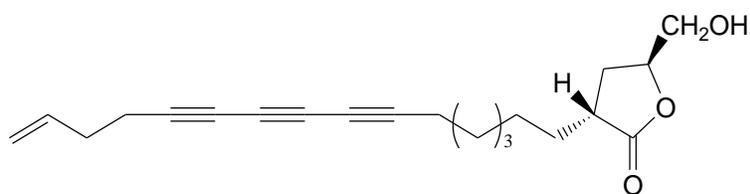
R

(42) H

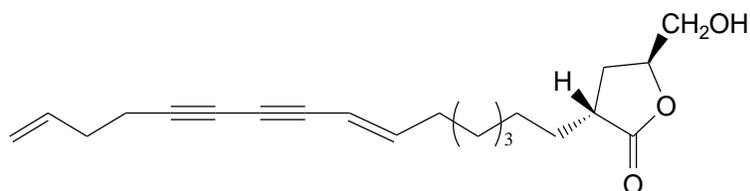
(43) CH₃



(44)

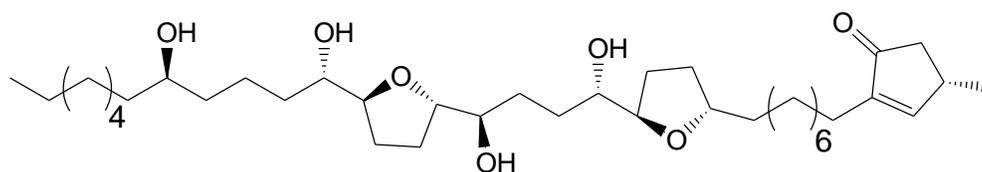


(45)

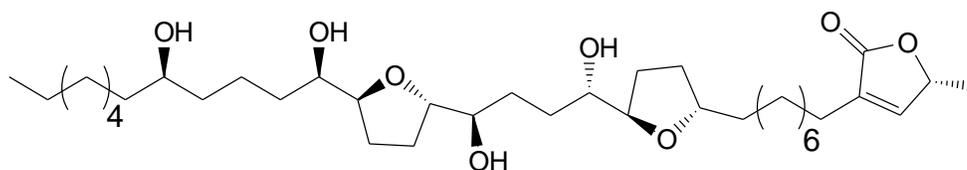


(46)

No cabe dudas de las características bioactivas asociadas al anillo butiril lactónico de origen policétido, del cual se presentan algunos metabolitos secundarios, un ejemplo son las acetogeninas de Annonaceae, que hasta 2009 se habían reportado más de 500 acetogeninas aisladas de fuentes naturales y como dato adicional, se les asocia propiedades citotóxica, parasiticida, pesticida e inmunosupresora [18]. El análisis de las semillas de *Annona squamosa* permitió conocer la estructura de dos acetogeninas citotóxica [18]:

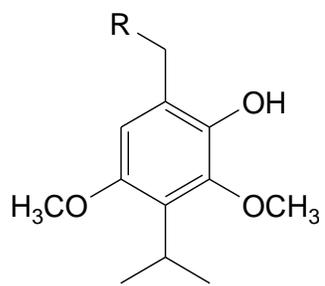


(47)



(48)

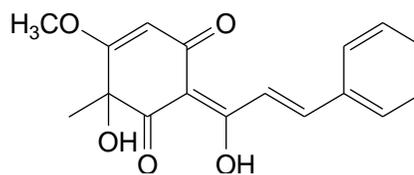
Continuando con los constituyentes no alcaloidales en la familia Annonaceae, importante mencionar el aislamiento de hidroxiespintanol (49) reportado por primera vez como resultado del estudio de *Uvaria scheffleri*, junto a schefflerichalcona (50) y los compuestos ya conocidos espintanol (51); schefflona (52); 5, 7, 8-trimetoxiflavanona (53), 5-hidroxi-7,8-dimetoxiflavanona (54), oxoxylopina (35) y oxoanolobina (36) [30].



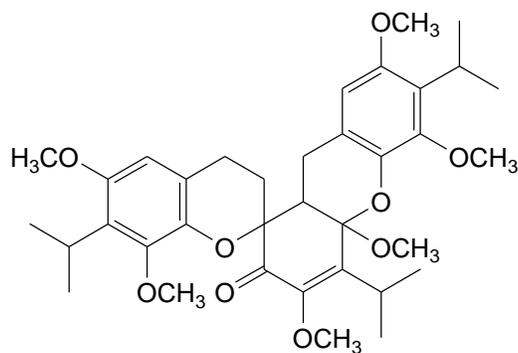
R

(49) OH

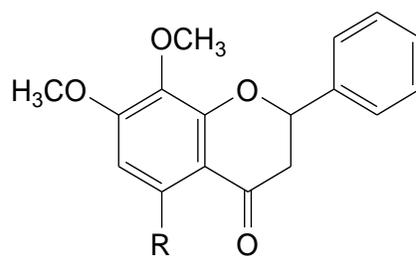
(51) H



(50)



(52)



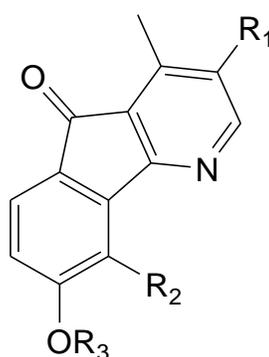
R

(53) CH₃

(54) OH

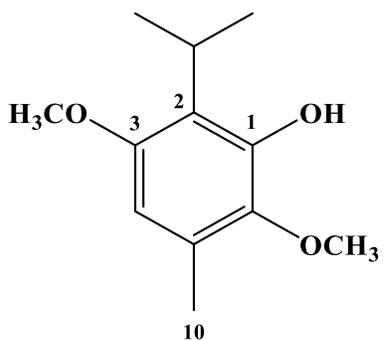
3.3. CONSTITUYENTES FITOQUÍMICOS DEL GÉNERO OXANDRA

En estudios de la especie *Oxandra xylopioides*, sobre la corteza del tronco y las ramas se reportó el aislamiento de tres alcaloides de núcleo 4-azafluorenónicos: 6-hidroxionichina (**55**); 5-hidroxi-6-metoxionichina (**56**); 2,6-dimetoxi-7-hidroxionichina (**57**) [31].

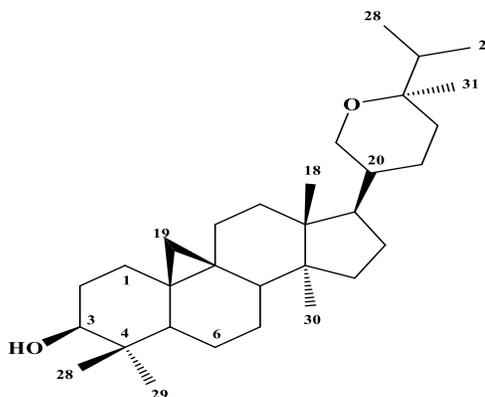


	R ₁	R ₂	R ₃
(55)	H	H	H
(57)	H	OH	H
(58)	OCH ₃	OH	CH ₃

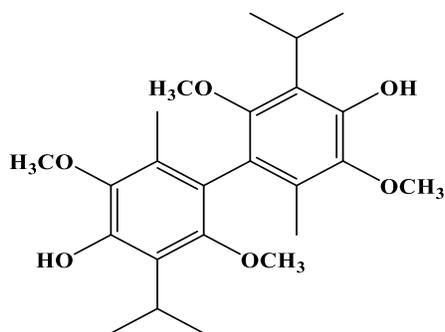
Por otro lado, el estudio fitoquímico de las hojas y corteza de *Oxandra xylopioides* se realizó aislamiento de tres sustancias: Isoespintanol (**59**) en una gran proporción en las hojas, al igual que en la corteza. Berenjenol (**60**) en el extracto de hojas y el primer reporte de Diisoespintanol (**61**) el cual manifestó su presencia tanto en las hojas como en la corteza. Además, en términos generales se comprobó que las hojas de *Oxandra xylopioides* posee constituyentes fitoquímicos promisorios como antioxidantes [31].



(59)

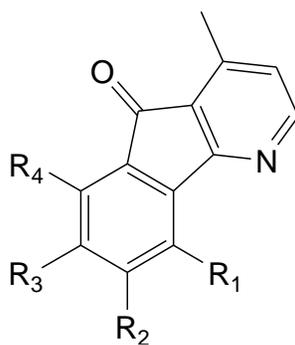


(60)



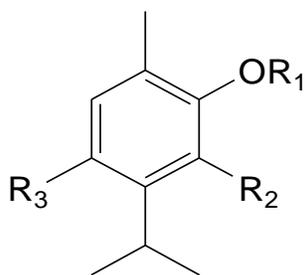
(61)

Asimismo, se realizó el estudio sobre la corteza, aislando O-metilmacondina (62), ursulina (63) y macondina, en cuanto a la especie *Oxandra longipetala*, se pudo identificar el alcaloide isoursulina (64) [32].



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
(62)	H	H	OCH ₃	OCH ₃
(63)	OCH ₃	OH	H	H
(64)	OH	OCH ₃	H	H

Dentro de los constituyentes no alcaloides del género *Oxandra*, se encuentra el aislamiento de O-metilcarvacrol (**65**), timoquinoldimetileter (**66**), espintanol, O-metilespintanol (**67**) y isoespintanol (**68**). Los monoterpenos aislados mostraron altos porcentajes en peso (7, 3, 15 y 2% respectivamente), en el extracto de éter de petróleo de *Oxandra espintana*, además el espintanol presentó actividad antiparasitaria frente a 12 especies del género *Leishmania* [33].



	R ₁	R ₂	R ₃
(65)	CH ₃	H	H
(66)	OCH ₃	H	CH ₃
(67)	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
(68)	CH ₃	OH	OCH ₃

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAL VEGETAL

Las hojas de la especie *Oxandra xylopioides* fueron recolectadas por parte del laboratorio productos naturales de la Facultad de Ciencias Básicas de la Universidad de Córdoba, en el kilómetro 25 vía Planeta Rica, municipio de Montería y clasificadas en el jardín botánico de Medellín.

4.2. MATERIALES Y REACTIVOS

En el aislamiento y purificación de los compuestos, se utilizaron cromatoplasmas de sílica-gel 60 F₂₅₄ soportadas sobre placas de aluminio marca Merck, para el monitoreo de las fracciones por cromatografía en capa delgada (CCD). La cromatografía en columna (CC) se usó para el fraccionamiento empaquetándolas con sílica-gel 60 F₂₅₄ de 0.063-0.2 mm y la visualización de las manchas se realizó empleando vapores de yodo (I₂) y luz UV (254 – 366) nm.

En la extracción inicial de las hojas se utilizó etanol al 96% previamente destilado. En el proceso de purificación de las fracciones se empleó en su gran mayoría solventes de grado analítico: diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etilo (AcOEt), hexano (Hex.) y metanol (MeOH).

4.3. EQUIPOS

Los equipos que se utilizaron en la realización experimental de este trabajo son:

- Molino Casero (corona).
- Equipo de destilación fraccionada.

- Lámpara ultravioleta (UV) Camag λ : 254-366 nm.
- Estufa 1 DIES modelo ED-65.
- Rotavaporador Buchi B-480.
- Bomba de vacío Buchi B-728.
- Balanza Analítica.
- Plancha de calentamiento.
- RMN (Brucker Advance DRX 400 MHz).

4.4. OBTENCIÓN DEL DIISOESPINTANOL Y BERENJENOL DE *Oxandra xylopioides*

Las hojas de *Oxandra xylopioides* fueron secadas a la sombra durante ocho días, se les disminuyó el tamaño por molienda y se obtuvieron 4.52 Kg de peso seco, los cuales se sometieron a extracción exhaustiva en un percolador con etanol (EtOH) al 96%. El extracto etanólico (**OHE**) se concentró a presión reducida en un rotaevaporador, obteniéndose 505 g de extracto etanólico. Luego este extracto se sometió a una hidrodestilación para aislar todo el isoespintanol posible, el cual fue lavado y secado, metodología usada por García Muños J. D. 2014. La fase acuosa resultante de la hidrodestilación se sometió a una partición con diclorometano y con acetato de etilo respectivamente. (Diagrama 1). Los extractos obtenidos de diclorometano (**OHD**) y Acetato de etilo (**OHA**), se iban concentrando en un rotaevaporador para posteriormente realizar el fraccionamiento. El extracto de diclorometano se monitoreó empleando cromatografía de capa delgada (CCD) para observar su complejidad y así encontrar el mejor sistema de elución que permitiría separar

los metabolitos presentes; se evaluaron cinco sistemas de elución Hexano-Acetato (80:20, 85:15, 90:10, 95:5 y 99:1), donde se encontró que el mejor sistema de elución que fue (90:10). Por lo que, el extracto de diclorometano fue fraccionado por CC, empleando como fase estacionaria: Silicagel 60 F254 de 0.063-0.2 mm y como fase móvil el mejor sistema de elución encontrado con el monitoreo en CCD.

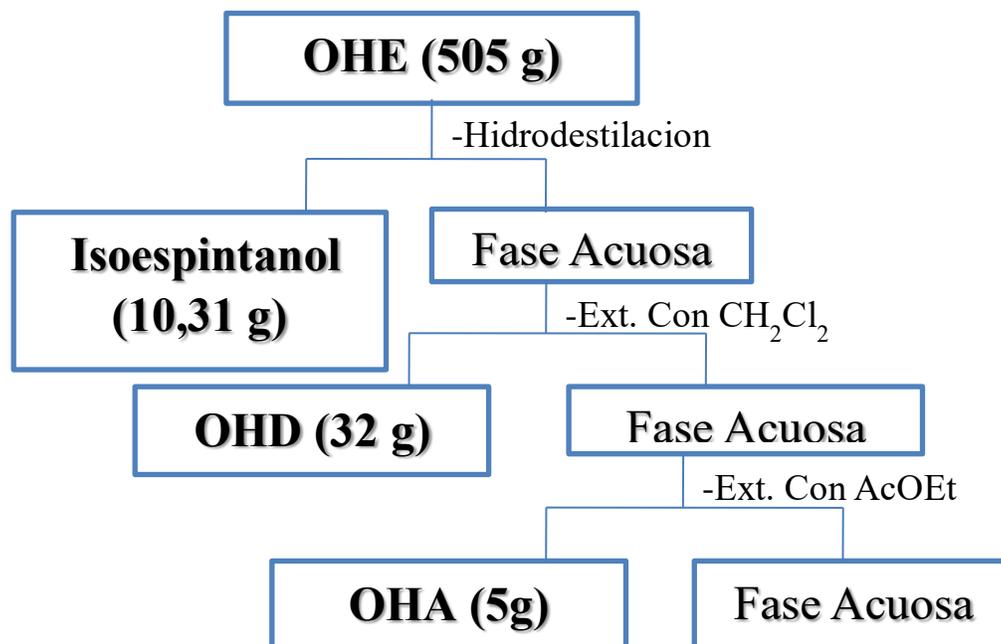


Diagrama 1. Partición de OHE de las hojas de *Oxandra xylopioides*.

4.5. FRACCIONAMIENTO DEL SUBEXTRACTO DE DICLOROMETANO (OHD)

El fraccionamiento se realizó usando la metodología planteada por García Muños J. D. 2014. Del subextracto de diclorometano se tomaron (10g) los cuales fueron fraccionados en una columna cromatográfica, empleando como fase estacionaria: Silicagel y como fase móvil el sistema Hexano:AcOEt en proporción (90:10), el cual se le iba cambiando la polaridad hasta llegar a (80:20), esto permitió la recolección de 160 fracciones que se iban monitoreando por (CCD), teniendo como referencia un patrón de isoespintanol, diisoespintanol y berenjenol,

posteriormente las fracciones similares se reunieron teniendo como criterio el Rf (visualización de las manchas) y la apariencia (forma de los cristales, coloración), obteniéndose así 22 fracciones a las que se les asignó la siguiente nomenclatura: OHD-1 hasta OHD-22, de las cuales solo se tomaron dos fracciones OHD-7 y OHD-10 que correspondían a los compuestos diisoespintanol y berenjenol respectivamente, estas fueron lavados con hexano y luego pesadas. Tabla 1. Cada una de las fracciones, OHD-7 y OHD-10 fueron sometidas a RMN-¹H de hidrógenos para confirmar el aislamiento de cada compuesto, los espectros correspondientes fueron comparados con los resultados de los espectros de RMN-¹H mostrados por García Muños J. D. 2014, con el fin de confirmar el aislamiento de estos compuestos.

5. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

El compuesto de la fracción OHD-7 fue aislado como un sólido cristalino en forma de escarcha y el compuesto de la fracción OHD-10 fue aislado como un sólido blanco en forma de agujas. En la (Tabla 1) se muestran los pesos correspondientes a las fracciones OHD-7 y OHD-10, de las cuales se obtuvieron porcentajes considerables en función del peso de la muestra fraccionada. Además, se puede observar que para la fracción del diisoespintanol (OHD-7) se reunieron 16 fracciones, mientras que para la fracción del berenjenol (OHD-10) se reunieron 27 fracciones.

Tabla 1: Fracciones y pesos del Diisoespintanol y Berenjenol

Nomenclatura	Fracciones	Peso (mg)	Porcentaje en peso seco
OHD-7	32-48	1322,4	13,224%
OHD-10	83-110	2481,3	24,813%

5.1.CONFIRMACIÓN DEL AISLAMIENTO POR RMN-¹H

5.1.1. FRACCIÓN OHD-7 (DIISOESPINTANOL)

El espectro de RMN-¹H a 400 MHz correspondiente a la fracción OHD-7 (Figura 1), fue comparado con el espectro RMN-¹H del diisoespintanol elucidado por García Muños J. D. 2014, quien lo aisló de la misma planta *Oxandra xylopioides*. Esta comparación permitió establecer las siguientes señales: En $\delta=5.80$ ppm (s, 2H), un singlete que integra para dos protones, correspondiente a los protones de grupos hidroxilos; se pueden observar en $\delta=3.78$ ppm (s, 6H) y $\delta=3.31$ ppm (s, 6H), dos singletes que integran para seis protones cada uno, atribuibles a protones de grupos metoxilos; una señal con $\delta=1.93$ ppm (s, 6H), un singlete característico de protones de grupos metilos, la señal a $\delta=3.44$ ppm (hept, $J=7.0$ Hz, 2H), y las señales superpuestas con $\delta=1.39$ (d, $J=7.0$ Hz, 6H) y $\delta=1.38$ (d, $J=7.0$ Hz, 6H), corresponden a los grupos isopropilos. (Figura 1).

Tabla 2: Datos de RMN-¹H de la muestra OHD-7, comparado con datos de RMN-¹H del diisoespintanol elucidado en un estudio anterior.

Desplazamiento	Multiplicidad e integral	Acoplamiento	Datos de comparación [García Muños J. D. 2014].	
			δ H, mult. (J in Hz)	Posición
$\delta=5.80$	(s, 2H)		5.80, s	OH
$\delta=3.78$; $\delta=3.31$	(s, 6H) (s, 6H)		3.78, s 3.31, s	CH ₃ -O-C5' CH ₃ -O-C2'
$\delta=1.93$	(s, 6H)		1.93, s	CH ₃ -Ar'
$\delta=3.44$	(h, 2H)	$J=7.0$ Hz,	3.44 h (7.0)	CH- <i>i</i> -Pr'
$\delta=1.39$ $\delta=1.38$	(d, 6H) (d, 6H)	$J=7.0$ Hz $J=7.0$ Hz	1.38-1.39 d (7.0)	2xCH ₃ - <i>i</i> -Pr'

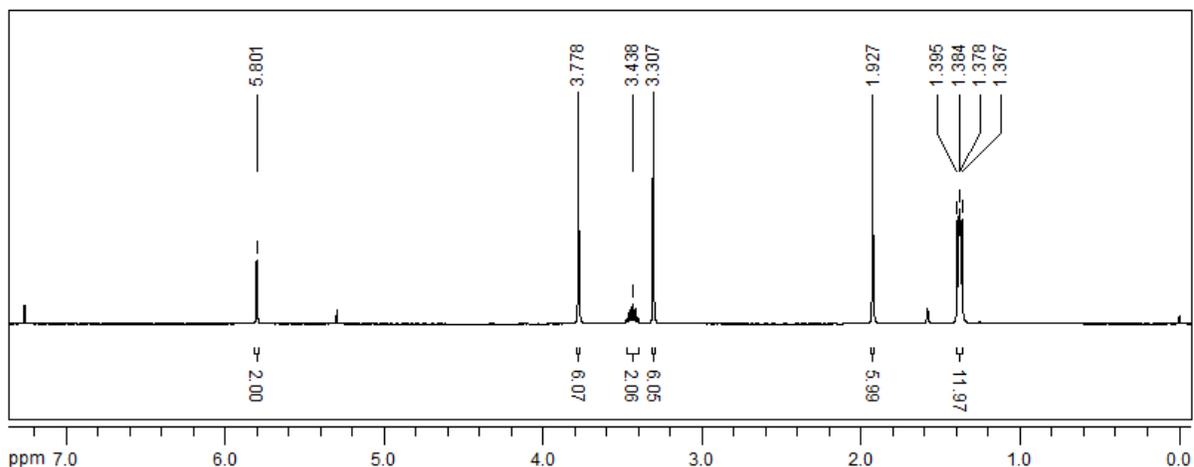


Figura 1: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, en CDCl₃) de OHD-7.

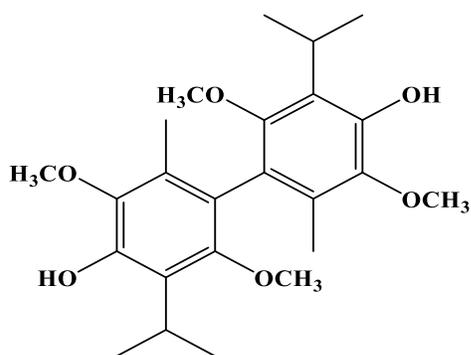


Figura 2: Estructura del Diisoespintanol.

Por todo lo anterior, monitoreo por capa delgada con referencia del patrón de diisoespintanol y la información propiciada por el espectro RMN-¹H y la comparación de este, con espectros de diisoespintanol elucidado en estudios anteriores, se puede comprobar que el compuesto aislado en la fracción OHD-7 corresponde al diisoespintanol (figura 2).

5.1.2. FRACCION OHD-10 (BERENJENOL)

El espectro de RMN-¹H a 400 MHz correspondiente a la fracción OHD-10 (Figura 3), fue comparado con el espectro RMN-¹H del berenjenol elucidado por [García Muños J. D. 2014] quien lo aisló de la misma planta *Oxandra xylopioides*. Esta comparación permitió establecer las siguientes señales: Se ilustra la presencia de cinco señales en forma de singlete

a $\delta=0.77$, 0.85 , 0.93 , 0.96 y 1.00 ppm, atribuido a grupos metilos, también indica la presencia de dos dobletes a 0.51 ppm ($1H$, d, $J=3.8$ Hz) y 0.31 ppm ($1H$, d, $J=3.8$ Hz) característico de metilenos ciclopropánicos como sistema AX., en 1.5 ppm muestra una serie de señales sobre puestas, correspondientes a los protones de tipo R-CH₂-R en sistemas cíclicos y las señales que se encuentran $0,89$ ppm y $0,92$ ppm se atribuyen al grupo Ciclo-CH-R₂. Además, la señal que sale sobre los 3.5 ppm corresponden al grupo donde se encuentra el hidroxilo H-C-OH que se manifiesta desde las 3.4 ppm a las 4 ppm y por último la señal que aparece entre las 3.1 ppm y 3.4 ppm corresponde a la función -CH₂-O- un éter, grupo funcional del tetrahidropirano. (Figura 3).

Tabla 3: Datos de RMN-¹H de la muestra OHD-10, comparado con datos de RMN-¹H del berenjenol elucidado en un estudio anterior.

Señal	Multiplicidad e integral	Acoplamiento	Datos de comparación [García Muños J. D. 2014]	
			δH , mult. (J in Hz)	Posición
$\delta=0.77$, $\delta=0.85$ $\delta=0.93$, $\delta=0.96$ $\delta=1.00$	(s, 3H), (s, 3H) (s, 3H), (s, 3H) (s, 3H)		$0.77, s-0.85, s$ $0.93, s-0.97, s$ $1.00, s$	-CH ₃
$\delta=0.51$	(d, 1H)	$J=3.8$ Hz	$0.51d(3.8)$	
$\delta=0.31$	(d, 1H)	$J=3.8$ Hz	$0.31d(3.8)$	
$\delta=1.5$ $\delta=0,89$, $\delta=0,92$ $\delta=3.8$			1.50 $0,89, 092$ 3.78	R-CH ₂ -R Ciclo-CH-R ₂ H-C-OH
$\delta=3.1$, $\delta= 3.4$			$3.4; 3.3$	-CH ₂ -O-

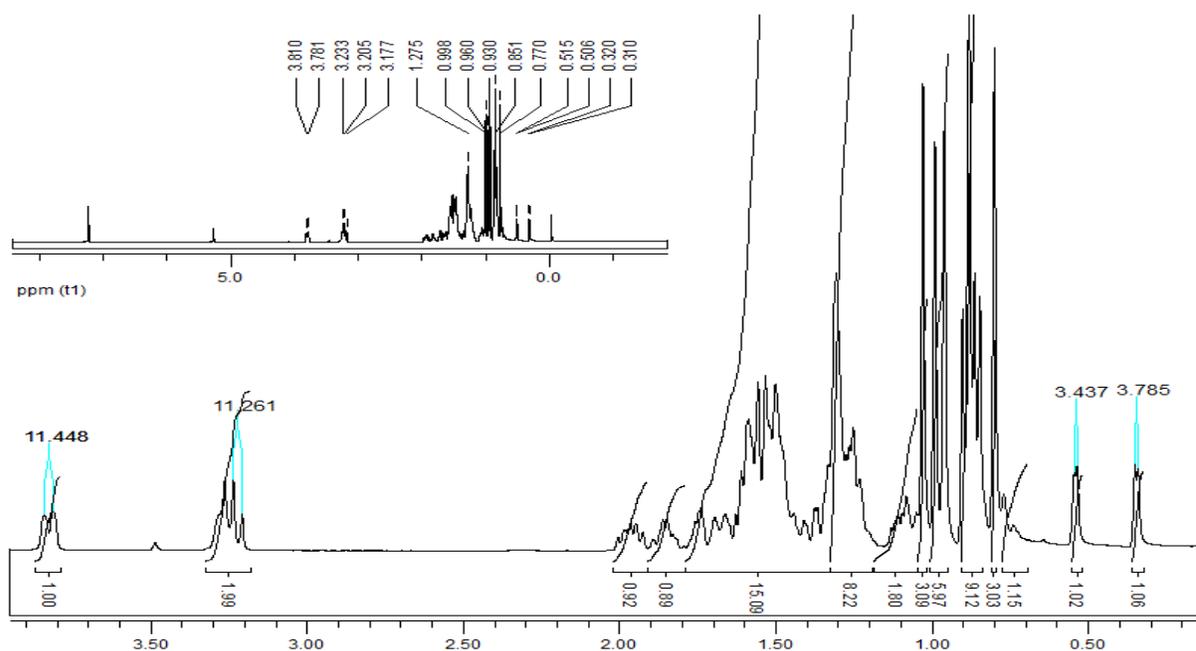


Figura 3: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, en CDCl₃) de OHB-10

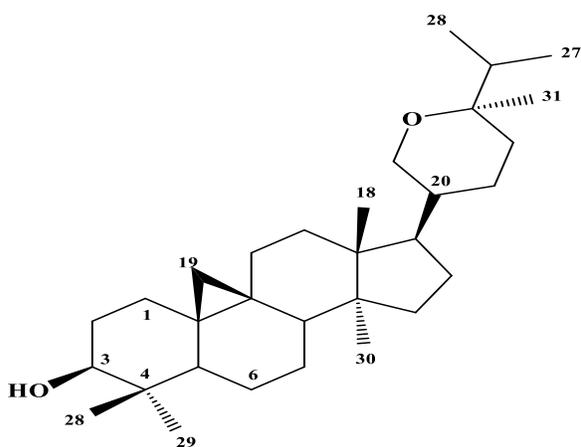


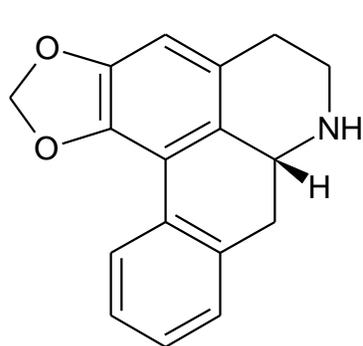
Figura 4: Estructura del Berenjenol

Por todo lo anterior, monitoreo por capa delgada con referencia del patrón de berenjenol y la información propiciada por el espectro RMN-¹H y la comparación de este, con espectros de berenjenol elucidado en estudios anteriores, se puede comprobar que el compuesto aislado en la fracción OHD-10 corresponde al berenjenol (figura 4).

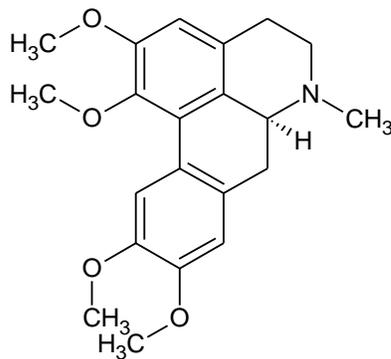
6. ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LA FAMILIA ANNONACEAE

6.1. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

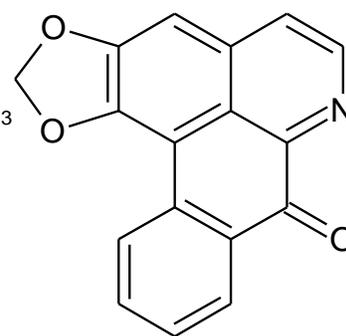
Macías Villamizar & González Ascanio. En un estudio de *Annona squamosa* informaron el aislamiento con propiedades antimicrobianas los compuestos anonaina (68), glaucina (69), liriodenina (70), reticulina (71), pronuciferina (72) y ácido 16 β -17-dihidroxi-ent-kauran-19-oico (73), entre otros [34].



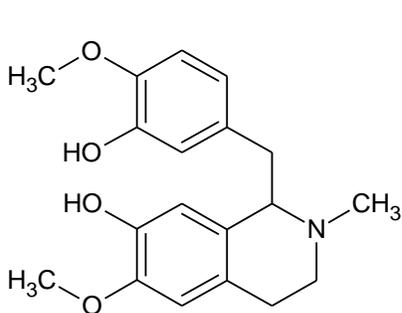
(68)



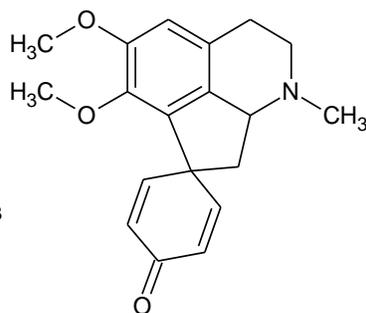
(69)



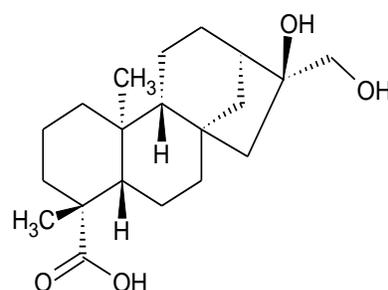
(70)



(71)



(72)

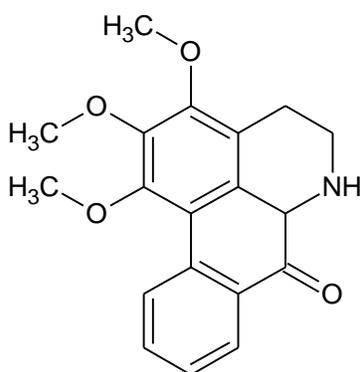


(73)

Del metabolito (68) informaron actividad contra *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* a concentración de 1 mg/mL; actividad contra *Plasmodium falciparum* (IC_{50} de $25,9 \pm 0,2 \mu M$ y IC_{50} de $19,6 \pm 1,1 \mu M$); del (69), actividad contra Echovirus (IC_{50} de $60 \mu M$) y contra el rinovirus humano tipo 14 en células HeLa Ohio-1 humanas (CC_{50} de $182 \mu M$); mientras que del (70) reportaron actividad contra *Leishmania guyanensis* (IC_{50} de $21,5 \mu M$) [34].

Del (71) y (72), informaron actividad contra el virus de la hepatitis B a concentraciones IC_{50} de 2143 y 2994 μM para (71) y mientras que para (72) un IC_{50} de 42 μM ; de (73) encontraron una actividad contra VIH con un valor de EC_{50} de 0,8 $\mu g/mL$ (índice terapéutico >5) [34].

También informaron de la especie *Cananga odorata* dos compuestos, *O*-metilmoscatolina (74) y liriodenina (70); donde (70); los cuales presentan actividad en dosis de 200 $\mu g/disc$ en especial contra *Klebsiella sp.* y *Candida albicans*; mientras que (74) actividad contra *Leishmania guyanensis* (IC_{50} de 103,7 μM) y *Leishmania braziliensis* (IC_{50} de 320,8 μM) [34].



(74)

Además, encontraron que un extracto presentó actividad antibacteriana y antifúngica; en dosis de 200 µg/disc contra *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Streptococcus β-haemolyticus* (*Streptococcus pyogenes*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi*, y *Klebsiella sp.* y con valor de 400 µg/disc contra *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* [34].

Victor N. V. y colaboradores evaluaron la actividad antibacterial de los aceites esenciales de las semillas de *Monodora myristica* frente a las bacterias *Salmonella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, usando eugenol como control positivo. Al considerar la zona de inhibición, determinaron que el aceite esencial tuvo mayores efectos antimicrobianos contra las bacterias Gram-negativas que contra bacterias Gram-positivas, presentando un ligero efecto inhibitor, el eugenol por su parte ejerce un efecto inhibitor moderado, efecto antibacteriano más fuerte que el aceite de *M. myristica* y presentando mayores efectos antimicrobianos contra las bacterias Gram-positivas que contra las bacterias Gram-negativas (Tabla 2). Atribuyeron estos efectos antibacterianos del aceite esencial de *M. myristica* a los compuestos como sesquiterpenos, monoterpenos y grupos hidroxifenólicos [35].

Tabla 4. Diámetro de la zona de inhibición, por efecto de aceites esenciales y Eugenol frente algunas bacterias

Aceites esenciales/Eugenol	Diámetro de la zona de inhibición (mm)			
	<i>Salmonella sp</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>M. myristica</i>	11.00±1.00	7.83±2.75	7.67±1.53	6.00±0.00
Eugenol	18.50±1.32	18.83±1.04	18.50±0.50	20.17±3.25

En un estudio Ordaz Díaz, E. y colaboradores evaluaron la actividad antifúngica de extractos y compuestos aislados de las semillas y hojas de *A. squamosa*; Reportaron que los extractos de éter de petróleo, CHCl₃ y EtOH de semillas de *A. squamosa*, así como las acetogeninas annotemoyina-1 y annotemoyina-2, acetogeninas con un anillo de tetrahydrofurano (THF) – mono-THF, aisladas del extracto de CH₂Cl₂, y la esquamocina, acetogenina con dos anillos de THF, bis-THF, aislada del extracto de éter de petróleo, fueron probadas contra *Aspergillus flavus*, *A. niger* y *A. fumigatus*, hongos oportunistas que provocan aspergilosis en humanos y moho negro en vegetales. Los resultados de AAF de los extractos y compuestos activos se resumen en la (Tabla 3) [87].

Tabla 5. Actividad antifúngica (AAF) in vitro de semillas de *A. squamosa* contra *Aspergillus*

Diámetro de la zona de inhibición (mm)				
<i>Aspergillus</i>	Extracto CHCl ₃ 200 µg/disco	Extracto EtOH 200 µg/disco	Annotemoyina-1 +Annotemoyina-2 200 µg/disco	Nistatina 200 µg/disco
<i>A. flavus</i>	6	7	13	8
<i>A. fumigatus</i>	6	6	10	25
<i>A. niger</i>	7	5	18	28

En este estudio encontraron que los extracto de éter de petróleo, y la acetogenina bis-THF esquamocina no presentaron AAF contra los hongos probados, las acetogeninas mono-THF, annotemoyina-1 y annotemoyina-2, mostraron la AAF in vitro mayor que los extractos de CHCl₃ y EtOH contra las tres especies de *Aspergillus* [87].

Por otro lado también evaluaron los extractos obtenidos con CHCl₃, MeOH y H₂O de las hojas de *A. squamosa*, las probaron contra cinco cepas: *Microsporium canis*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata* y *Fusarium solani* con el método de difusión en placa, obteniendo así porcentajes de inhibición considerables. (Tabla 4). Este estudio revela que los extractos de las hojas de *A. squamosa* poseen AAF in vitro de manera dependiente de la dosis contra las cinco cepas de hongos evaluadas a las concentraciones de 1 y 2 mg/mL. Los extractos de CHCl₃ y MeOH mostraron AAF mayor contra *C. albicans*, *A. alternata* y *F. solani*, mientras que los extractos de MeOH y H₂O mostraron una AAF mayor que el extracto de CHCl₃ contra *M. canis*. Así también, todos los extractos ensayados mostraron AAF similar contra *A. niger* [87].

Tabla 6. Actividad antifúngica (AAF) in vitro de las hojas de *A. squamosa*.

Porcentaje de inhibición (%)						
Hongos	Extracto CHCl ₃		Extracto MeOH		Extracto H ₂ O	
	1 mg/mL	2 mg/mL	1 mg/mL	2 mg/mL	1 mg/mL	2 mg/mL
<i>Microsporum canis</i>	22,06	41,18	66,18	72,06	52,94	67,65
<i>Aspergillus niger</i>	25,86	77,59	31,08	81,03	22,41	84,84
<i>Candida albicans</i>	27,69	64,62	43,08	70,77	9,23	33,85
<i>Alternaria alternata</i>	79,10	83,58	34,33	74,63	20,90	43,28
<i>Fusarium solani</i>	91,67	108,33	60,42	97,92	33,33	64,58

Por ultimo concluyeron que los datos antes mencionados establecen la importancia del estudio de AAF in vitro de los extractos obtenidos de las semillas de *A. squamosa* los cuales se evaluaron contra el hongo *F. solani* que es un hongo de importancia agrícola en Oaxaca y en general en México [87].

6.2. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE (AA)

Ordaz Díaz, E y colaboradores evaluaron la actividad antioxidante del fruto de especies de *Annona* frente al radical DPPH•, los resultados descritos para el ensayo de los frutos de especies de *Annona*, se resumen en la (Tabla 5), donde observaron que la parte del fruto que más se ha estudiado es la pulpa. Por otro lado, informaron que la actividad quelante hasta la fecha solo se ha determinado en la pulpa y cáscara de *A. cherimola* y las IC₅₀ correspondientes obtenidos fueron 115.8 ± 3.5 y 79.6 ± 2.2 µg/mL, respectivamente. En su

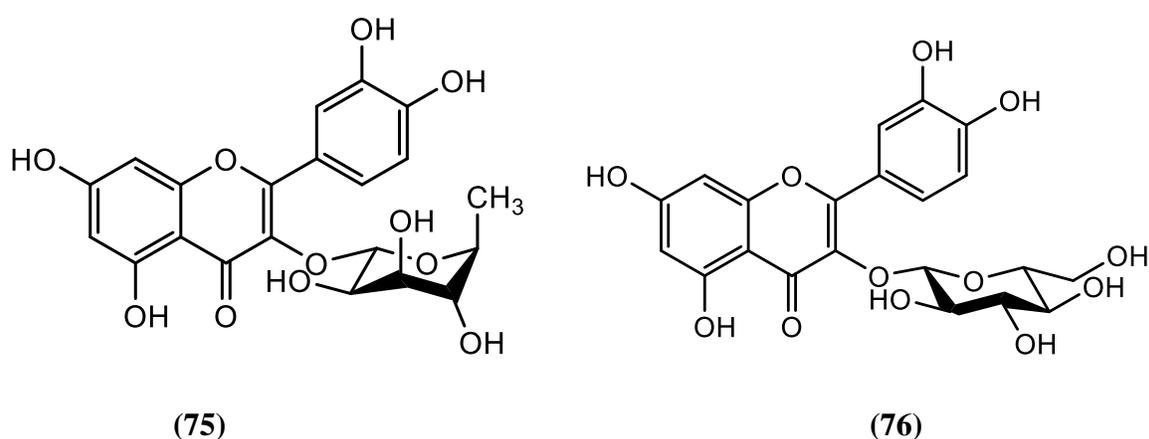
ensayo pudieron observar que la actividad antioxidante mayor en esta *Annona* la presentó la cáscara [87].

A partir de los resultados, datos de la (Tabla 5), pudieron observar que la AA de frutos del género *Annona* depende de factores como especie, estado de madurez, variedad, porción del fruto y condiciones ambientales de la región donde se cultivan las *Annonas*. Por ultimo informaron que hasta la fecha se ha determinado la IC₅₀ con el ensayo de reducción del DPPH• en las semillas de *A. cherimola*, *A. coriacea*, *A. crassiflora* y *A. sylvatica*. *A. crassiflora* tuvo la menor IC₅₀ ($31.14 \pm 0.85 \mu\text{g/mL}$) lo que sugiere una AA mayor que el resto [87].

Tabla 7. Actividad antirradicalaria con DPPH• (IC₅₀) en especies de *Annona*

Especie	Parte del fruto	IC ₅₀ (μg/mL)
<i>A. crassiflora</i>	Cascara muy madura	31.14 ± 0.85
	Pulpa muy madura	$1,204.22 \pm 27.43$
	Semilla muy madura	62.40 ± 1.11
<i>A. cherimola</i>	Cascara C. en Perry Vidal	370 ± 10
	Pulpa C. en Calabria	$4,590 \pm 60$
	Semilla C. en Perry Vidal	$4,240 \pm 310$
<i>A. diversifolia</i>	pulpa Variedad rosa	$1,998.19 \pm 63.14$
<i>A. squamosa</i>	Pulpa madura	135.2

En otro estudio Li, X., Jiang y colaboradores encontraron quercetina en las hojas de *Duguetia furfuracea*, así como también un glucósido formado a partir del flavonoide quercetina y el desoxiazúcar ramnosa, llamado quercitrina (**75**). También informaron sobre la presencia en esta especie de otro glucósido de quercetina, Isoquercitrina (**76**). Con los compuestos quercitrina y isoquercitrina evaluaron las actividades antioxidante frente a los agentes radicalarios DPPH• y FRAP, la quercitrina por su parte presento una $IC_{50}=4.45 \pm 0.17 \mu\text{g/mL}$ frente al radical DPPH' y una $IC_{50}=6.14 \pm 0.29 \mu\text{g/mL}$ frente al radical FRAP, en cuanto a isoquercitrina presento una $IC_{50}= 5.89 \pm 0.25 \mu\text{g/mL}$ frente al radical DPPH' y una $IC_{50}=5.71 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ frente al radical FRAP [88].



Ferreira A. Reportó la actividad antioxidante de extractos de hojas y ramas de *Guatteria elliptica* frente al radical DPPH• encontró que la menor actividad de los extractos la presento el extracto bruto de las ramas con una ($EC_{50}: 42,00 \pm 6,29 \mu\text{g/mL}$), de las fracciones alcaloidales, la que mejor actividad presento fue los alcaloides totales de hojas con una ($EC_{50}: 42,48 \pm 2,54 \mu\text{g/mL}$) y la mayor actividad la presento los aceites esenciales con una ($EC_{50}: 7,24 \pm 2,57 \text{mg/mL}$) (Tabla 6). Esta actividad es atribuible a hidrocarburos e

ácidos grasos que se presentan en estos aceites, aunque encontró en otros reportes que en estos aceites se encuentra un alto porcentaje de espatulenol, un sesquiterpeno oxigenado, que posee un grupo hidroxilo el cual le podría dar un mayor poder antioxidante que los hidrocarburos y ácidos grasos [89].

Tabla 8. Actividad antioxidante de extractos, alcaloides totales y aceites esenciales de *Guatteria elliptica*.

Muestra	EC ₅₀ (µg/mL)
EBF	48,92±4,53
EBG	42,00±6,29
ATF	42,48±2,54
ATG	52,11±6,51
Q	3,61±0,26
OE	7,24±2,57 (mg/mL)

EBF: Extracto bruto de hojas, **EBG:** Extracto bruto de ramas, **ATF:** Alcaloides totales de hojas, **ATG:** Alcaloides totales de ramas, **Q:** Quercetina, **OE:** Aceite esencial.

Por último mostro que los extractos de *Guatteria elliptica* (EBG y OE) presentaron una importante actividad antioxidante, ya que presentaron las mejores actividades frente al radical [89].

De la ossa J. Evaluó la actividad antioxidante de extractos y subextractos de madera de *oxandra longipetala* a diferentes concentraciones frente a radicales libres como DPPH•, ABTS+• y FRAP.

Tabla 9: Valores de IC₅₀ para el extracto y subextracto de *Oxandra longipetala*.

Extracto y subextractos de madera	IC ₅₀ (mg/L) ABTS+•
BDP	24.01
DCM	1.64
CHCl ₃	1.22
EtOH	57.40

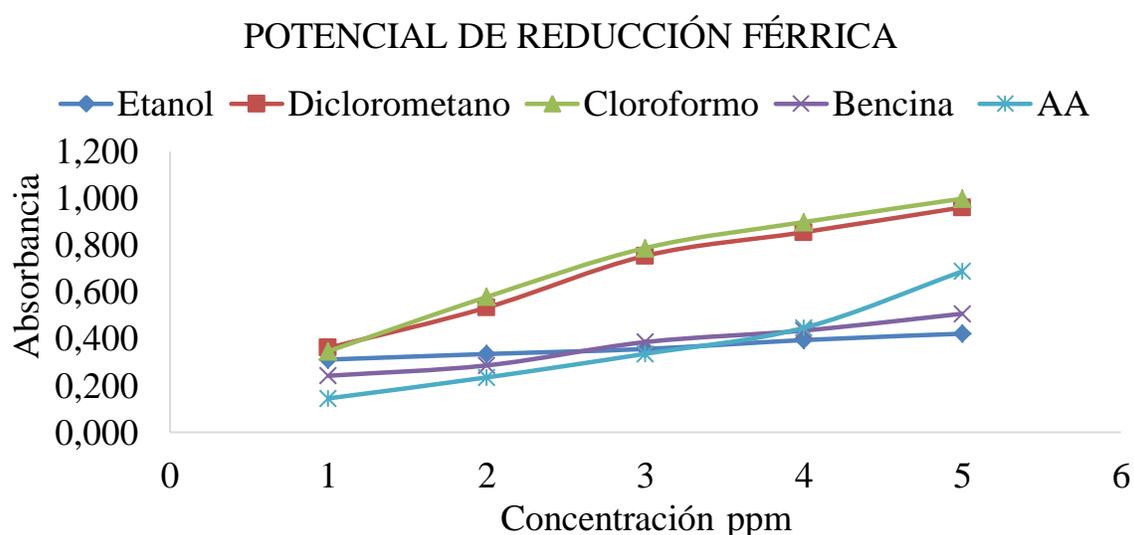
De la actividad antioxidante frente al radical ABTS+•, informo que el extracto etanólico presenta buena actividad antioxidante frente al radical ABTS+•, no obstante el subextracto de bencina presentó un IC₅₀: 24.01 mg/mL; duplicando de esta forma el potencial antioxidante, el subextracto diclorometanico (EDMO) con un IC₅₀:1.65 mg/L; disminuyó significativamente en comparación al subextracto en bencina y por ultimo informo que el subextracto en cloroformo (ECMO) con un IC₅₀:1.22 mg/mL; mostró los mejores resultados de actividad antioxidante [90].

Tabla 10: Valores de IC₅₀ para el extracto y subextracto de *Oxandra longipetala* frente al método DPPH•.

Extracto y subextractos de madera	IC ₅₀ (mg/L) DPPH•
BDP	53.81
DCM	9.42
CHCl ₃	8.45
EtOH	22.45

En cuanto a la actividad antioxidante frente al radical DPPH•, informo que el extracto etanólico presenta buena actividad antioxidante frente al radical DPPH•, no obstante el

subextracto de bencina presentó un IC_{50} :53.81 mg/mL; disminuyendo así el potencial antioxidante, en cuanto al subextracto diclorometanico (EDMO) mostro un IC_{50} :9.42 mg/L; el cual disminuyó significativamente en comparación con el subextracto en bencina, mejorando de esta forma la actividad antioxidante. Por último, informo que el subextracto de cloroformo (ECMO) con un IC_{50} :8.45 mg/mL; presento el mejor efecto de reducción frente al radical DPPH• [90].



Grafica 1: Absorbancia vs concentración del extracto y subextractos de madera de *Oxandra longipetala* y referencia (Ac ascórbico).

Del potencial de reducción férrica del extracto y subextractos de madera de *Oxandra longipetala*, informo que al compararlos con los obtenidos para el ácido ascórbico, los extractos presentan potencial de reducción a todas las concentraciones evaluadas, incluso superiores al patrón implementado. Por su parte, las absorbancias estuvieron en un intervalo de 0.2 a 0,998, debido a que estos resultados son mucho mayores para el subextracto en cloroformo y diclorometano que los obtenidos para el ácido ascórbico, pudo afirmar que la especie *Oxandra longipetala* es una fuente altamente promisorio para el aislamiento de antioxidantes [90].

6.3. ACTIVIDADES IN VITRO Y FITOQUÍMICA DE ANNONACEAE

Tabla 11. Uso tradicional, actividad in vitro y fitoquímica de algunas especies de la familia Annonaceae

ESPECIE	USO TRADICIONAL	ACTIVIDAD	FITOQUÍMICA
<i>Annona muricata L.</i>	Fruto comestible, anticancerígena, contra infecciones parasitarias, la fruta se utiliza para el dolor, neuralgia, diarrea, erupciones cutáneas, reumatismo ³⁹	Antifúngica ³⁶ , Antioxidante, ⁶⁷ Citotoxicidad, insecticida, antioxidante, antiinflamatorio ⁶⁸	Acetogeninas ³⁶ , Alcaloides, triglicósidos de flavonol, fenoles, ciclopéptidos, aceites esenciales ³⁹
<i>Annona cherimolia</i>	Fruto comestible, las hojas son usadas en tratamientos tópicos ³⁸	Larvicida, ³⁸ Antioxidante, ⁶⁹	Acetogeninas de annonaceas, flavonoides, fenoles, alcaloides bencilisoquinolínicos ³⁸
<i>Annona squamosa</i>	Fruto comestible, se usa como agente astringente, enfermedades de la piel, tos, la fruta y la flor se emplean como remedios para el catarro ⁴⁰	Insecticida, Piscicida ⁴⁰ , Antifúngica ³⁹ , Antioxidante ³⁹	Glucósidos, saponinas, taninos, flavonoides, fenoles ³⁹
<i>Annona spraguei</i>		Citotóxica, antimicrobiana ⁸⁰	Acetogeninas: squamocina, ⁸⁰ guanocona ⁸⁰
<i>Annona porpuria</i>	Fruto comestible, hojas y ramas se usan como infusiones, antiparasitarias, para tratar la fiebre y infecciones ⁴⁰	Citotoxicidad en línea celular tumoral, acción antiplaquetaria, antibacteriana, radicalaria,	Alcaloides aporfínicos, acetogeninas ⁴⁰

		leishmanicida ⁴⁰	
<i>Annona coriácea</i>	Fruto comestible, propiedades farmacológicas de diferentes partes de la planta ⁴²	Antimicrobiana, citoprotectora ⁴²	Flavonoides como luteolina y quercitina ⁴²
<i>Annona nutans</i>	Usada frente a inflamaciones ⁸²	Antiinflamatoria, antioxidante ⁸²	Alcaloides, flavonoides ⁸²
<i>Duguetia grabriuscula</i>		Antibacteriana ⁴⁴ Leishmanicida, antitumoral, citotoxicidad, antipalúdico ⁴⁸	Sesquiterpeno, terpenoide ⁴⁴
<i>Duguetia surinamensis</i>		Antifúngica, antibacteriana, citotóxica ⁷⁰	Alcaloides, coripalmina dicentrina duguetina hidroxinordicentrina dicentrinona duguetinina ⁷⁰
<i>Duguetia lanceolata</i>	Las hojas se usan como topico ⁷¹	Antinociceptiva, antiinflamatoria citotóxica ⁷²	Alcaloides, Lanuginosina Liriodenina Oxoglucina Deshidroglucina ⁷¹
<i>Duguetia furfurácea</i>	disfunción renal y el reumatismo ⁷³	Antioxidante, antirreumática, antiinflamatoria, ⁴⁵ Citotoxicidad ⁴⁸	Alcaloides, flavonoides, flavonoles, fenoles ⁴⁵
<i>Duguetia spixiana</i>	Tronco utilizado en construcción ⁸³	Antimalárica, antioxidante ⁸³	Terpenos, flavonoides ⁸³
<i>Dasymaschalon obtusipetalum</i>		Antiplasmodial ⁵⁵	Alcaloides ⁵⁵
<i>Enantia polycarpa</i>	Antipirético, curación de úlceras, corteza	Antiplasmodial ⁵⁵	Alcaloides ⁵⁵

	usada en tratamiento de la malaria y como agente antibacterial ⁵⁵		
<i>Enantia chlorantha</i>	Frente a la malaria, ⁴⁹ úlceras, tuberculosis ⁴⁹	Antimalarica ⁴⁹ Antibacteriana ⁵⁰	Alcaloides de isoquinolina, acetogeninas, sesquiterpenos ⁴⁹
<i>Guatteria olivacea</i>		Citotoxicidad ⁴¹ leishmanicida, antimicrobiano, antitumoral, Antipalúdico ⁴⁸	Alcaloides derivados de isoquinolina, fenantrenos, aterosperminina, argentinina, N -óxido de aterosperminina, aporfina, asimilobina, puterina, discoguatina; oxoaporfina, liriodenina, oxoputerina, tetrahidroprotoberberinas, coripalmina y discretina ⁴¹
<i>Goniothalamus arvensis</i>		Citotóxica, antitumoral ⁸⁰	Estiril lactonas ⁸⁰
<i>Guatteria boliviana</i>	Madera para construcciones ⁷⁴	Antiglicación, ⁵¹ Antileucemia ⁵² , Citotoxicidad ⁵²	Alcaloides de aporfina ⁵¹ , Sesquiterpenos, lactonas, sesquiterpénicas ⁵¹
<i>Guatteria foliosa</i>	Repelente de insectos ⁷⁷	Antiparasitaria ⁷⁷	Alcaloides aporfínicos ⁷⁷ .
<i>Guatteria calva</i>		Citotoxicidad, antitumoral ⁸⁶	Alcaloides aporfínicos, oxoaporfínicos ⁸⁶
<i>Monodora myristica</i>	Fruto comestible, sus hojas y semillas como condimento por su sabor aromático ⁵⁶	Antiinflamatoria ⁵⁷	Flavonoides ⁵⁷
<i>Miliusa cf. Banacea</i>		Citotoxicidad ⁷⁸	Alcaloides

			oxoaporfínicos ⁷⁸
<i>Miliusa tomentosa</i>		Analgésica, antibacterial ⁷⁸	Aceites esenciales ⁷⁸
<i>Mitrephora sirikitiae</i>		Citotoxicidad ⁸⁴	Alcaloides, Diterpenos ⁸⁴
<i>Mitrephora diversifolia</i>		Antipaulidica, Antibacteriana ⁸⁰ Antiplasmodial ⁵⁵	Alcaloides de azafluorenona ⁵⁵
<i>Oxandra cf xylopioides</i>		Antioxidante ³⁷ , Antiespasmodica ⁴⁶ , Mejora la isquemia ⁴⁷	Isoespintanol ³⁷ , Timol ³⁷ ,
<i>Oxandra euneura</i>	Tronco usado como vara para pescar, cabos para hachas y palos para bailes ceremoniales ⁸⁵	Insecticida ⁸⁵	Monofenoles ⁸⁵
<i>Ocotea spixiana</i>		Larvicida ⁴³	Alcaloides de Isoquinolina ⁴³
<i>Polyalthia sclerophylla</i>		Citotoxicidad, antitumoral ⁸⁰	Benzopiranos prenilados ⁸⁰
<i>Polyalthia cerasoides</i>	Fiebre ⁵⁵	Citotoxicidad, antitumoral ⁸⁰	Benzopiranos prenilados ⁸⁰
<i>polyalthia chiliensis</i>	Fiebre reumática, úlceras gastrointestinales, dolor corporal generalizado ⁶⁰	Antitumoral, antiinflamatoria, antiviral, antimicrobial ⁵⁸	Alcaloides de aporfina ⁵⁸ , Flavonoides, diterpenos ⁶⁰
<i>Polyalthia longifolia</i>	Las hojas se usan frente a ulceraciones ⁵⁹	Antiinflamatoria ⁶⁰	Alcaloides, saponinas, taninos ⁵⁹ , Flavonoides ^{60, 55}
<i>Rollinia mucosa</i>	Tratamiento de tumores ⁷⁷	Citotoxicidad, antitumoral ⁷⁷	Acetogeninas ⁷⁷
<i>Uvaria afzelii</i>	Hojas, raíz y corteza, usadas contra la malaria ⁸¹	Antimalárica, tripanocida, leishmanicida, nematocida ⁸¹	Flavonoides ⁸¹

<i>Uvaria chamae</i>	Fiebre, enfermedades de la piel ⁶¹	Antioxidante ⁶¹	Vitamina A, Vitamina C ⁶¹
<i>Uvaria cherreensis</i>		Antiplasmodial, citotoxicidad, ^{62,63} antimicrobial ⁶³	Fenilnaftaleno, ciclohexanos polioxigenados, ⁶² Flavonoides ⁶³
<i>Uvaria tanzaniae</i>		Antimalárica ⁷⁹ .	Dihidrochalconas ⁷⁹ .
<i>Xylopiya cuspidata</i>	Tronco utilizado en construcción ⁸³	Antioxidante ⁸³	Terpenos, flavonoides ⁸³
<i>Xylopiya aethiopica</i>	Fruto comestible ⁶⁵	Citotoxicidad ⁶⁴ Antiinflamatoria ⁶⁶	Flavonoides ^{64,65} Alcaloides ⁶⁴ , Saponinas ⁶⁶
<i>Xylopiya aromatica</i>	Tronco utilizado en construcción ²	Citotoxicidad, antitumoral ⁷⁶ .	Aceites volátiles ¹⁸ . Diterpenos, sesquiterpenos, esteroides acetogeninas, alcaloides, flavonoides ⁷⁶ .

7. CONCLUSIONES

- De la especie *Oxandra xylopioides* (Annonaceae) se logró aislar los compuestos Diisoespintanol y berenjenol, obteniéndose un porcentaje de 13,22% para el Diisoespintanol y 24,81% para el Brenjenol en peso del subextracto usado, confirmando así su obtención por resonancia magnética nuclear protónica RMN ¹H.
- Los estudios reportados sobre la familia Annonaceae demuestran que esta, presenta diferentes especies con potentes actividad antioxidante y antimicrobiana, en esta última se encuentran actividades como antifúngica y antibacteriana, las cuales son atribuidas a diferentes sustancias que esta familia posee ya que se demuestra también que esta familia contiene un gran variedad de metabolitos secundarios, como lo son alcaloides, flavonoides, fenoles, taninos, acetogeninas, Sesquiterpenos, entre otros, que se relacionan con diferentes actividades biológicas.
- La búsqueda y análisis del material bibliográfico referido a estudios desarrollados en especies de la familia Annonaceae permite demostrar que estas especies presentan una gran variedad de metabolitos secundarios y de actividades biológicas, lo cual despierta el interés por el estudio de esta familia y la convierte como objeto en la búsqueda de nuevas e importante actividades biológicas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. De la Cruz Chacón, I., Moreno, M. C., Cázares, L. M. L., & Esquinca, A. R. G. (2017). La familia Annonaceae Juss. *Lacandonia*, 10(2), 73-85.
2. Murillo, J., Restrepo, D. (2001). Las Anonáceas de la región de Araracuara. Estudios en la Amazonía Colombiana XX, Soporte Editorial Bogotá. *Biota colombiana* 2 (1) 49-58.
3. Rojano, B. A., Gaviria, C. A., Saez, J. A., Yepes, F., Muñoz, F., & Ossa, F. (2019). berenjenol isolated from *Oxandra cf xylopioides* (annonaceae) as insecticide. *Vitae*, 14(2), 95-100.
4. Gutiérrez, P. A., & Rojano, B. A. (2009). Docking de cicloartanos inhibidores de tirosinasa. *Vitae*, 16(2), 245-251.
5. Rodríguez, F. Y. F. Y. R., & Vega, J. S. (2007). evaluación de isoespintanol aislado de *oxandra cf. xylopioides* (Annonaceae) sobre *spodoptera frugiperda* je smith (*lepidoptera: noctuidae*) smith (*lepidoptera: noctuidae*). *Revista Facultad Nacional de Agronomía-Medellín*, 60(1), 3691-3702.
6. Ramírez, R. D., Páez, M. S., & Angulo, A. A. (2015). Obtención de Isoespintanol por Hidrodestilación y Cristalización a partir del Extracto Bencínico de *Oxandra xylopioides*. *Información tecnológica*, 26(6), 13-18.
7. Cely, P., cortes, M. J., Galindres, M., Muños, P., Perdomo, A., Valderrama, L., y Vidal, T. (2016). Mezclas complejas de *solanum quitoense* l. *psidium guajava*. *Ly carica pubescens* para la protección de los medicamentos tetraciclina y omeprazol. 214-223.
8. De la Rosa M. C., Mosso. M. A., & Ullán, C. (2002). El aire: hábitat y medio de transmisión de microorganismos. *Observatorio medioambiental*, 375-402.
9. Lee S. D., Park S. K., Lee E. S., Kim H. M., Lee C. W., Lee K., Lee K. H., Kang M. R., Lee K. S., Lee J., Hwang W. I., Kim D. C. (2010). A lipid-soluble red ginseng extract inhibits the growth of human lung tumor xenografts in nude mice. *Journal of Medicinal Food*, 13(1):1-5.
10. Dos Santos Júnior H. M., Oliveira D. F., de Carvalho D. A., Pinto J. M., Campos V. A., Mourão A. R., Pessoa C., de Moraes M. O., Costa-Lotufo L. V. (2010). Evaluation of native and exotic Brazilian plants for anticancer activity. *Journal of Natural Medicines*, 64(2):231-238.
11. Loraine, S., & Mendoza-Espinoza, J. A. (2010). Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41(4), 18-27.

12. Giraldo Rivera, A. I., Guerrero Alvarez, G. E., Arrubla, J.P., Baena, L. M., Paredes Cuervo, D., Gomez Benitez, M. A. (2020). The effects of Annonaceae and Amaryllidaceae extracts in controlling the Thrips tabaco lindeman (Thysanoptera: thripidae). *Brazilian Journal of Agricultural Sciences/Revista Brasileira de Ciencias Agrarias*, 15(2).
13. Lombana-Alvarez, p., Monterroza-Alvarez, J. A., Chamorro-Quiroz, L. F., Franco-Molano, A. E., y Payares-Diaz, I.R. (2016). Nuevos registro de macromicetos para Colombia. *Actualidades biológicas*, 38 (105),181-189.
14. Gallardo, T., J. Saez, H. Granados, J.R. Tormo, I.D. Velez, N. Brun, B. Torres & D. Cortes (1998). 61: 1001-5.
15. Schmidt, B. (2010). Total Synthesis of (-)-Cleistenolide, *J. Org. Chem.*, 75, 2389–2394.
16. Kanokmedhakul, S. (2010). Polyacetylenes from the Roots of *Polyalthia debilis*, *J. Nat. Prod.*, 73, 1366–1369 (2010).
17. Chakthong, S., Saiyutones A-D: (2011). Four new unusual biflavones from *Desmos chinensis*, *Tetrahedron* 67, 5444 – 5449.
18. Li, X., Jiang, Q., Wang, T., Liu, J., & Chen, D. (2016). Comparison of the antioxidant effects of quercitrin and isoquercitrin: Understanding the role of the 6''-OH group. *Molecules*, 21(9), 1246.
19. Maia, S. (2009). 7,7-Dimethylaporphine Alkaloids from the Stem of *Guatteropsis friesiana*. *J. Nat. Prod.* 72, 1516 - 1519.
20. Oguntimein, B.O. (1986). 3-dimethylallylindole: an antibacterial and antifungal metabolite from *Monodora tenuifolia*. *J. Nat. Prod.* 49, 534 – 537.
21. Hu, J.F., (2005) Suaveolindole, a New Mass-Limited Antibacterial Indole sesquiterpene from *Greenwayodendron suaveolens* Obtained via High-Throughput *Natural Products Chemistry Methods*. *J. Nat. Prod.* 68, 122-124.
22. Kingston, D.G.I. (2011) Isolation and Synthesis of Antiproliferative Eupolauridine Alkaloids of *Ambavia gerrardii* from the Madagascar Dry Forest. *J. Nat. Prod.* 74, 1169–1174.
23. Costa, e. V., et al. (2010) Alkaloids from the Bark of *Guatteria hispida* and their Evaluation as Antioxidant and Antimicrobial Agents. *J. Nat. Prod.* 73, 1180-1183.
24. Khairunissa, N., et al, (2012) Oxoaporphine alkaloids and Mukherjee, R., The phytochemistry of de Annonaceae, *Phytochemistry*. 21, 2783-2813.

25. Skaltsa, H., et al. (2018). (Composition and Antioxidant Activity of the Essential Oils of *Xylopia aethiopica* (Dun) A. Rich. (Annonaceae) Leaves, Stem flavonols from *Xylopia ferruginea*, *Biochemical Systematics and Ecology* 43, 7–9.
26. Leboeuf, M., Cavé, A., Bhaumik, P., Mukherjee, B., and Bark, Root Bark, and Fresh and Dried Fruits, Growing in Ghana. J. (2004) *Agric. Food Chem.* 52, 8094-8098.
27. Ma, C., Chen, Y., Chen, J., Li, X. y Chen, Y. (2017). Una revisión sobre *Annona squamosa*. L.: fitoquímicos y actividades biológicas. *La revista estadounidense de medicina china*, 45 (50), 933-964.
28. Malebo, H. M.; Kihampa, C.; Mgina, C. A.; Sung’hwa, F.; Waibel, R.; Jonker, S. A.; Nkunya, M. H. (2014) Antifungal Enantiomeric Styrylpyrones from *Sanrafaelia ruffonammari* and *Ophrypetalum odoratum*. *Natural Products and Bioprospecting* 4 (2), 129-133.
29. Damthongdee, A., Aongyong, K., y Chaowasku, T. (2019). *Mitrephora chulabhorniana* (Annonaceae), an extraordinary new species from southern Thailand. *Brittonia*, 71 (4), 381-388.
30. Moriyasu, M. et al. (2010) Hydroxyespintanol and schefflerichalcone: two new compounds from *Uvaria scheffleri*, *J. Nat. Med.* 64, 75-79.
31. Slatkin, D.J. et al, (1987) New azafluorene alkaloids from *Oxandra xylopioides*, *J. Nat. Prod.* 50, 800-806.
32. Angulo, A. et al. (2007) Azafluorenonas en corteza de *Oxandra longipetala* R. E. FR. (Annonaceae). *Scientia et Technica.* 33, 177-178.
33. Cortes, D. et al. (1991) Isolement et synthese de L’ Espintanol. Nouveau Monoterpane Atiparasitaire. *J. Nat. Prod.* 54, 445-452.
34. Macías-Villamizar, V., & González-Ascanio, R. (2019). Plantas de Santa Marta con posible actividad biológica antimicrobiana. *Duazary*, 16(2), 414-439.
35. Heritier, VNV, Arthur, DN, Augustin, MM, Nadege, NK y Roger, KV (2018). Potencial antibacteriano y antiplasmodial de los aceites esenciales de dos plantas de productos de Tangawisi: *Zingiber officinalis* Roscoe y *Monodora myristica* (Gaertn) Dunal. *Revista de farmacognosia y fitoquímica*, 7 (1), 643-648.
36. Gaviria Calle MM, Posada Arias S, Mira Hernández J. (2018) Acetogeninas, alternativa en el tratamiento de cáncer en caninos. *Rev. CES Med. Zootec*; Vol 13 (2): 157-172.
37. Restrepo B, Giovanni y Rojano, Benjamín A. (2018) Actividad antioxidante del isoespintanol y el timol en el semen equino criopreservado. *Rev. investig. vet.* Perú. vol.29, n.1, pp.205-216. ISSN 1609-9117.

38. Castro, L., Alzate, M., & Guerrero, G. E. (2010). Estudio preliminar de la bioactividad de extractos de semillas de *Annona cherimolia* de la familia Annonaceae. *Scientia et Technica*, 16(44), 326-330.
39. Kalidindi, N., Thimmaiah, N. V., Jagadeesh, N. V., Nandeeep, R., Swetha, S., & Kalidindi, B. (2015). Antifungal and antioxidant activities of organic and aqueous extracts of *Annona squamosa* Linn. leaves. *Journal of food and drug analysis*, 23(4), 795-802.
40. Muñoz-Acevedo, A., Aristizábal-Córdoba, S., Rodríguez, J. D., Torres, E. A., Molina, A. M., Gutiérrez, R. G., & Kouznetsov, V. V. (2016). Citotoxicidad/Capacidad antiradicalaria in-vitro y caracterización estructural por GC-MS/1H-13C-RMN de los aceites esenciales de hojas de árboles joven/adulto de *Annona purpurea* Moc. & Sessé ex Dunal de Repelón (Atlántico, Colombia). *Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas*, 15(2), 99-111.
41. Souza Araújo, M., da Silva, F. M. A., Koolen, H. H. F., & Costa, E. V. (2020). Isoquinoline-derived alkaloids from the bark of *Guatteria olivacea* (Annonaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 92, 104105.
42. Junior, J. G., Coutinho, H. D., Boris, T. C., Cristo, J. S., Pereira, N. L., Figueiredo, F. G., & Moreira, P. H. (2016). Chemical characterization and cytoprotective effect of the hydroethanol extract from *Annona coriacea* Mart.(Araticum). *Pharmacognosy research*, 8(4), 253.
43. Conceição, R. S., Reis, I. M., Cerqueira, A. P., Perez, C. J., Junior, M. C. D. S., Branco, A., & Botura, M. B. (2020). Rapid structural characterisation of benzyloisoquinoline and aporphine alkaloids from *Ocotea spixiana* acaricide extract by HPTLC-DESI-MSn. *Phytochemical Analysis*.
44. Maximo De Siqueira, J., Correa De Oliveira, C., & Boaventura, D. (1997). Bioactive sesquiterpenoid from *Duguetia grabriuscula*. *Fitoterapia (Milano)*, 68(1), 89-90.
45. Do Santos, R. C., de Souza, A. V., Andrade-Silva, M., Kassuya, C. A. L., Cardoso, C. A. L., do Carmo Vieira, M., & Formagio, A. S. N. (2018). Antioxidant, anti-rheumatic and anti-inflammatory investigation of extract and dicentrinone from *Duguetia furfuracea* (A. St.-Hil.) Benth. & Hook. f. *Journal of ethnopharmacology*, 211, 9-16.
46. Buñay, T. C. G., Colareda, G. A., Ragone, M. I., Bonilla, M., Rojano, B. A., Schinella, G. R., & Consolini, A. E. (2018). Intestinal, urinary and uterine antispasmodic effects of isoespintanol, metabolite from *Oxandra xylopioides* leaves. *Phytomedicine*, 51, 20-28.
47. Arbeláez, L. F. G., Pardo, A. C., Fantinelli, J. C., Rojano, B., Schinella, G. R., & Mosca, S. M. (2020). Isoespintanol, a monoterpene isolated from *oxandra cf*

- xylopioides*, ameliorates the myocardial ischemia-reperfusion injury by AKT/PKC ϵ /eNOS-dependent pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 393(4), 629-638.
48. Lúcio, A. S. S. C., da Silva Almeida, J. R. G., da-Cunha, E. V. L., Tavares, J. F., & Barbosa Filho, J. M. (2015). Alkaloids of the Annonaceae: occurrence and a compilation of their biological activities. In *The alkaloids: chemistry and biology* (Vol. 74, pp. 233-409). Academic Press.
 49. Olivier, D. K., Van Vuuren, S. F., & Moteetee, A. N. (2015). *Annickia affinis* and *A. chlorantha* (*Enantia chlorantha*)—a review of two closely related medicinal plants from tropical Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 176, 438-462.
 50. Etame, R. M. E., Mouokeu, R. S., Poundeu, F. S. M., Voukeng, I. K., Cidjeu, C. L. P., Tiabou, A. T. & Etoa, F. X. (2019). Effect of fractioning on antibacterial activity of n-butanol fraction from *Enantia chlorantha* stem bark methanol extract. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 56.
 51. Costa, E. V., Soares, L. N., Pinheiro, M. L., Maia, B. H., Marques, F. A., Barison, A., & Morgon, N. H. (2018). Guaianolide sesquiterpene lactones and aporphine alkaloids from the stem bark of *Guatteria friesiana*. *Phytochemistry*, 145, 18-25.
 52. Costa, R. G., da Anunciação, T. A., Araujo, M. D. S., Souza, C. A., Dias, R. B., Sales, C. B., & Costa, E. V. (2020). In vitro and in vivo growth inhibition of human acute promyelocytic leukemia HL-60 cells by *Guatteria megalophylla* Diels (Annonaceae) leaf essential oil. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 122, 109713.
 53. Muganza, D. M., Fruth, B. I., Lami, J. N., Cos, P., Kanyanga, R. C., Maes, L., & Pieters, L. (2015). In vitro antiprotozoal activity and cytotoxicity of extracts and fractions from the leaves, root bark and stem bark of *Isolona hexaloba*. *Journal of ethnopharmacology*, 174, 187-194.
 54. Mehndiratta, S., Satapathy, M. K., Mankotia, S., & Nepali, K. (2018). Chemistry and Structures of Plant Derived Antimalarials and Their Semi-synthetic Analogues. *Frontiers in Natural Product Chemistry*, 4, 240-283.
 55. Kaur, R., & Kaur, H. (2017). Plant derived antimalarial agents. *J. Med. Plants Stud*, 5(1), 346-363.
 56. Enwereuzoh, R. O., Okafor, D. C., Uzoukwu, A. E., Ukanwoke, M. O., Nwakaudu, A. A., & Uyanwa, C. N. (2015). Flavour extraction from *Monodora myristica* and *Tetrapleura tetraptera* and production of flavoured popcorn from the extract. *European Journal of Food Science and Technology*, 3(2), 1-17.
 57. Akinwunmi, K. F., & Oyedapo, O. O. (2015). In vitro anti-inflammatory evaluation of African nutmeg (*Monodora myristica*) seeds. *European Journal of Medicinal Plants*, 167-174.

58. Ge, Y. C., & Wang, K. W. (2018). New analogues of aporphine alkaloids. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(19), 1590-1602.
59. Bhoumik, D., Masresha, B., & Mallik, A. (2017). Antiulcer properties of herbal drugs: a review. *Int J Biomed Res*, 8(3), 116-24.
60. Yao, L. J., Jalil, J., Attiq, A., Hui, C. C., & Zakaria, N. A. (2019). The medicinal uses, toxicities and anti-inflammatory activity of *Polyalthia species* (Annonaceae). *Journal of ethnopharmacology*, 229, 303-325.
61. Nwakaego, N. L., ChibuikE, O. K., Chukwugekwu, E. M., Marylyn, A. C., Ngozi, E. I., & Chukwunonye, E. R. (2019). In vitro antioxidant and free radical scavenging potential of methanolic extracts of *Uvaria chamae* leaves and roots. *Int J Pharm Pharm Sci*, 11, 67-71.
62. Auranwiwat, C., Wongsomboon, P., Thaima, T., Rattanajak, R., Kamchonwongpaisan, S., Willis, A. C., & Limtharakul, T. (2017). 2-Phenyl-naphthalenes and a polyoxygenated cyclohexene from the stem and root extracts of *Uvaria cherrevensis* (Annonaceae). *Fitoterapia*, 120, 103-107.
63. Salae, A. W., Chairerk, O., Sukkoet, P., Chairat, T., Prawat, U., Tuntiwachwuttikul, P., & Ruchirawat, S. (2017). Antiplasmodial dimeric chalcone derivatives from the roots of *Uvaria siamensis*. *Phytochemistry*, 135, 135-143.
64. Kuete, V., Sandjo, L. P., Mbaveng, A. T., Zeino, M., & Efferth, T. (2015). Cytotoxicity of compounds from *Xylopi aethiopica* towards multi-factorial drug-resistant cancer cells. *Phytomedicine*, 22(14), 1247-1254.
65. Imo, C., Yakubu, O. E., Imo, N. G., Udegbonam, I. S., & Onukwugha, O. J. (2018). Chemical composition of *Xylopi aethiopica* fruits. *American Journal of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 7(2), 48-53.
66. Osafo, N., Obiri, D. D., Antwi, A. O., & Yeboah, O. K. (2018). The acute anti-inflammatory action of xylopic acid isolated from *Xylopi aethiopica*. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 29(6), 659-669.
67. George, V. C., Kumar, D. N., Suresh, P. K., & Kumar, R. A. (2015). Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *Journal of food science and technology*, 52(4), 2328-2335.
68. Coria-Téllez, A. V., Montalvo-González, E., Yahia, E. M., & Obledo-Vázquez, E. N. (2018). *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(5), 662-691.

69. Albuquerque, T. G., Santos, F., Sanches-Silva, A., Oliveira, M. B., Bento, A. C., & Costa, H. S. (2016). Nutritional and phytochemical composition of *Annona cherimola* Mill. fruits and by-products: Potential health benefits. *Food chemistry*, 193, 187-195.
70. Oliveira, R. N. D. (2017). Estudo fitoquímico e investigação da atividade citotóxica das cascas do caule de *Duguetia surinamensis* (Annonaceae) (tesis de maestría). *Universidade Federal de Sergipe*, São Cristóvão, Brasil.
71. Dantas, E. P., Monteiro, J., Medeiros, L. S. D., Romanelli, M. M., Amaral, M., Tempone, A. G., et al., Sartorelli, P. (2020). Dereplication of Aporphine Alkaloids by UHPLC-HR-ESI-MS/MS and NMR from *Duguetia lanceolata* St.-Hil (Annonaceae) and Antiparasitic Activity Evaluation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 31(9), 1908-1916.
72. de Sousa, O., Del-Vechio-Vieira, G., Santos, B., Yamamoto, C., de Matos Ara&ujo, A., de Ara&ujo, A., et al., Alves, M. S. (2016). In-vivo and vitro bioactivities of the essential oil of *Duguetia lanceolata* branches. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 10(14), 298-310.
73. Ribeiro, R. V., Bieski, I., Balogun, S., & de Oliveira Martins, D. (2017). Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 205, 69-102.
74. Ogeron, C., Odonne, G., Cristinoi, A., Engel, J., Grenand, P., Beauchêne, J., et al., Davy, D. (2018). Palikur traditional roundwood construction in eastern French Guiana: ethnobotanical and cultural perspectives. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 14(1), 28.
75. Santos, D., Salatino, and M. (2000). "Foliar flavonoids of Annonaceae from Brazil: taxonomic significance". *Phytochemistry*. **55**, 567-573.
76. Paredes, A., Hasegawa, M., Prieto, F., Mendez, J., Rodríguez, M., Rodríguez-Ortega, M. "Biological activity of *Guatteria cardoniana* fraction". *J. Ethnopharmacol.* **78**, 129-132 (2001).
77. Muños-Acevedo, A., Gonzalez, M. C., Rodriguez, S. M., Cervantes-Diaz, M., y Diaz, C. E. (2018). Some Medicinal and Aromatic plants Used for the Treatment of Cancer/Tumors, with Special Rference to its Scientific validations. *Ethnobotany: Application of Medicinal plant 1*.
78. Nguyen Thien, TV, Vo, TKL, Dang, PH, Huynh, NV, Ngo, TTD, Nguyen, TMN. (2020). Dos nuevos sesquiterpenos de los tallos de *miliusa velutia*. *Investigación de productos naturales*, 1-7.

79. Christopher, R., Mgani, Q. A., Nyandoro, S. S., Roussenu, A. L., Isaacs, M., y Hoppe, H. C. (2020). Anew índole alkaloid other constituents from *Monodora minor* and *Uvaria tanzaniae*: their antitrypanosomal and antiplasmodial evaluation. *Natural Product Research*, 1-8.
80. Morant, A. G. (2016). Síntesis de nuevas isoquinoleinas-1 sustituidas con actividad antibacteriana y antifúngica o dopaminérgica (*Doctoral dissertation, Universitat de Valencia, Facultad de Farmacia.*).
81. Eltayed, I. M., y Ali, H. A. R. (2016). Antioxidant Activity and Cytotoxic Studies of *Anogeissus leiocarpous* Root, Leaf and Stem.
82. Silva, N. L., Saldahana, A. A., Silva, D. B., Carollo, C. A., Sartori, A. L. B., Soares, A. C., y de Siqueira, J. M. (2019). Antiinflammatory, antioxidant, activities of the hidromethanolic fraction from *Annona nutans* leaves. *Bioscience Journal*, 35(5).
83. Faraone, I., Rai, D. K., Chiummiento, L., Fernandez, E., Choudhay, A., Prinzo, F., y Milella, L. (2018). Antioxidant Activity and Phytochemical Characterization of *Senecio clivicolus* Wedd. *Molecules*, 23(10), 2497.
84. Anantachoke, N., Lovacharaporn, D., Reutrakul, V., Michel, S., Gaslonde, T., Piyachaturawat, P., y Nuntasae, N. (2020). Cytotoxic compounds from the leaves and stems of the endemic thai plant *Mitrephora sirikitiae*. *Pharmaceutical Biology*, 58(1), 490-497.
85. Junukka, L., Maas, P. J. M., Maas-van de Kamer, H., y Westra, L. Y. (2016). Revision of *Oxandra* (Annonaceae). *Blumea-Biodiversity, Evolution and Biogeography of plants*, 61(3), 215-266.
86. De Souza Araújo, M., da Silva, F. M. A., Koolen, H. H. F., y Costa, E. V. (2020). Isoquinoline-derived alkaloids from the bark of *Guatteria* (Annonaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 92, 104105.
87. Ordaz Díaz, E. (2017). Actividad antioxidante, antifúngica y caracterización de metabolitos de las semillas de *Annona purpurea*. *Repositorio nacional conacyt*.
88. Santos, D., Salatino, and M. (2015). "Foliar flavonoids of Annonaceae from Brazil: taxonomic significance". *Phytochemistry*. 55, 567-573.
89. Ferreira, A. K. R. (2016). Análisis químico de actividades biológicas de *Guatteria elliptica* RE Fries (Annonaceae) doctoral dissertation, Universidade de sao paulo. *Thesis and Dissertations*.
90. De la ossa J. A. (2016). estudio químico, actividad antioxidante y bactericida de los extractos y subextractos de las hojas y corteza de *Oxandra xylopioides* (Annonaceae).