



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas

Doctorado en Ciencias Químicas

“Preparación de derivados diterpénicos a partir de los
productos naturales de *Ageratina jocotepecana* y evaluación
de su actividad biológica”

Tesis

Que para obtener el Grado de
Doctor en Ciencias Químicas

Presenta:

M. C. David Calderón Rangel

Directores de tesis:

D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez

D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres

Morelia, Michoacán.

Marzo de 2022.



El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección del D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez y la codirección de la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres, con una beca de inversión en el conocimiento (264405) y una beca para estancia internacional (291276) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Proyecto realizado con el apoyo otorgado por la CIC-UMSNH y el CONACYT-Ciencia Básica (A1-S-47352).

Agradecimientos

A Dios por permitirme estar con salud y tener la fortuna de vivir estas etapas tan agradables de la vida. Primeramente quiero agradecer a mi familia, a mi mamá (Chilo), papá (Juan) y hermana (Aris) que siempre me brindaron el apoyo necesario para continuar con mis metas, agradecerles por siempre alentarme a seguir adelante a pesar de cualquier situación, a enseñarme a ser una persona humilde y de bien, que en base a trabajo y dedicación se puede llegar lejos y hasta donde uno se lo proponga, por inculcarme a siempre ayudar a quien lo necesite y nunca olvidar de donde viene uno, me siento afortunado de tener una familia unida, no hay palabras para describir el agradecimiento que les tengo a cada uno de ustedes. A mi asesor el doctor Hugo darle las gracias por haberme dado la oportunidad de ingresar a su equipo de trabajo, ya son varios años de conocerlo que se han pasado muy rápido desde la maestría y ahora doctorado, buenas convivencias dentro y fuera de lo académico, y por supuesto buenos resultados, además por ser una persona que siempre me brindo el apoyo necesario y estar al pendiente de lo que se ocupara en el laboratorio.

A la Dra Rosy también me da mucho gusto tenerla como mi codirectora, es una gran persona que siempre aporta cosas positivas y estar siempre atenta y disponible, también por su apoyo durante todo este tiempo, ambos son un ejemplo a seguir por su dedicación como profesionistas.

A mis sinodales Dra. Judith, Dr. Juan Diego, Dr. Carlos Cerda y en su momento Dra. Lidia, darles las gracias por sus contribuciones y aportaciones al proyecto, tuve la fortuna de ser alumno de la mayoría y tienen todo mi respeto por la dedicación, conocimiento y amor que le tienen a su profesión.

Dra Alejandra Ochoa y Dr. Joel Edmundo por permitirme ingresar a su equipo de trabajo en el CEMEB y poder realizar las pruebas biológicas necesarias, también por los buenos momentos vividos.

Christine Tomassigny estoy muy a gradecido en todos los aspectos por la gran experiencia que tuve y la fortuna de realizar una estancia internacional en Francia, siempre estuvo al pendiente de todo, me sentí muy cómodo y siempre aprendiendo algo nuevo, a pesar de la pandemia me llevo un excelente recuerdo, igual agradecido con su familia Fernando que me trato siempre muy bien, buenos momentos agradables.

A Karen que me ayudo bastante con las rotaciones opticas, Flavien con el RMN, Aurélie con las masas y a los doctores que tuve la fortuna de conocer que siempre me trataron con respeto Emmanuel Magnier, Damien, Xavier, Anne, Dominique.

A mis compañeros y amigos de años Pepe y Luisja, por los buenos momentos y experiencias, siempre será un gusto el convivir con ustedes, ya que han demostrado ser de mis mejores amigos y por la gran confianza que les tengo.

Lupita, Miriam y Luu de igual manera agradecido por haberlas conocido, considero son de mis mejores amigas, ya por el tiempo de conocernos y por las muy buenas y agradables convivencias, esperando que sean muchas más.

A mis compañeros del laboratorio Güero, Fran, Fidel, Martin, Gregory, Vero, Heidy, Adriana, Victor, Ale, Fernanda, Perla, Nereyda, Gaby, y Marilin, considero que no pude estar en un laboratorio mejor, siempre fue muy agradable el estar y compartir el área de trabajo con cada uno de ustedes, en diferentes tiempos o etapas pero siempre aprendiendo algo nuevo día con día, también por los momentos divertidos y tantas anécdotas vividas.

A mis compañeros de la posta, Lupita, Paola, Robert, Andrea, Marco, Marisol, Monique y Chava, que siempre me asesoraron y ayudaron con las pruebas biológicas en el laboratorio, a pesar de ser otra área distinta, me siento satisfecho por haber aprendido nuevas cosas.

A mis compañeros del laboratorio ahí en Francia, Armando que me ayudo bastante en el laboratorio y enseñarme cómo sobrevivir en Francia jaja, también a amigos que tuve la fortuna de conocer de diversas nacionalidades que mostraron ser excelentes personas, Fatma, Fernandinha, Abdu, Abdel, Rabie.

A Cony y Jose Manuel por su apoyo y análisis en las muestras RMN y José Luis por su amistad, son personas con quien forme una buena amistad y siempre muy accesibles, una disculpa cuando mandaba poquita muestra jeje.

A todo el núcleo académico del Instituto Químico Biológicas por sus enseñanzas.

Don Pedro, Ivan, Vicky, Nepita, Mace, Moy que siempre eran las primeras personas que veía cuando entraba al instituto, siempre saludándolos de buena manera, todos forman parte importante de una institución.

A mi tía Lulú que es como mi segunda mamá, por siempre el apoyo hacia mi persona y ayudarme cuando lo necesite, a todas mis tías y tíos, prim@s en general ya que son

bastantes jeje, que afortunadamente me llevo muy bien con todos y tener la dicha de tenerlos aun a la mayoría.

A mi amigo de infancia y de muchos años, el Yiyo que a pesar de que es complicado coincidir en tiempos, siempre es agradable tener una persona tan noble y sencilla como amigo y también por los buenos momentos divertidos, junto con el Jisra que ya bastante tiempo de conocernos y seguir teniendo una amistad tan cercana, además de coincidir en seguir jugando futbol.

A mis amigos de la facultad Oziel, Guillermo, Ivan, Gerardo, Alfredo, Abel que a pesar de tomar diferentes rumbos siempre volver a juntarse es bastante agradable, recordar anécdotas y los momentos vividos.

A todos mis compañeros del futbol del equipo Oviedo y la reta de los martes (Los alans vs Los retazos), son demasiados por nombrar, pero si jugaste ahí, claro que estas incluido, esperemos seguir practicando deporte y mantener la buena amistad que se tiene con cada uno de ustedes.

Si tienes la oportunidad de tomarte el tiempo de leer estos agradecimientos y haber llegado hasta esta parte y no encuentres tu nombre en ellos, sabes de antemano que también formas parte importante de mi persona.

Espero lo mejor para cada un@ de ustedes en salud, trabajo y todo lo bueno, que persigan sus metas sin importar las dificultades y tropiezos, todo esfuerzo tarde que temprano tendrá su recompensa.

Sigue estudiando, síguete preparando, sigue esforzándote, sigue mejorando, sigue haciendo lo que te gusta, sigue planteándote nuevas metas y cuando sientas que ya no puedas más, recuerda que el cansancio es temporal pero la satisfacción es para siempre.

David

Fin.

Parte de este trabajo generó la siguiente publicación:

1. Alpha-amination of labdane-type diterpenes by organocatalysis. **David Calderón-Rangel**, Hugo A. García-Gutiérrez, Rosa E. del Río, Christine Thomassigny. *Synthetic Communications* **2022**. DOI: [10.1080/00397911.2022.2032174](https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2032174) ISSN: 0039-7911 (print) 1532-2432 (web).

Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

2. “Interacción *in vitro* de derivados de ácidos diterpénicos con tubulina”. **David Calderón-Rangel**, Hugo A. García-Gutiérrez, Luis Prado-Villanueva, Rosa E. del Río, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. En la 13ª Reunión Internacional de Investigación de Productos Naturales celebrada del 17 al 20 de mayo de 2017 en Morelia, Michoacán, México.
3. “Modificación de productos naturales diterpénicos de *Ageratina jocosotepecana* y evaluación de su actividad *in vitro* frente a tubulina”. **David Calderón-Rangel**, Hugo A. García-Gutiérrez, Rosa E. del Río, Lidia Beiza-Granados, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. Participación en la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrada los días 22 y 23 de marzo de 2018 en la Ciudad de Mérida, Yucatán.
4. “Citotoxicidad de derivados diterpénicos tipo labdano en células MCF-7”. **David Calderón-Rangel**, Rosa E. del Río, Lidia Beiza-Granados, Alejandra Ochoa-Zarzosa, Hugo A. García-Gutiérrez. En el 9 Congreso Internacional la Investigación en el posgrado, celebrado los días 10, 11 y 12 de octubre de 2018 en Aguascalientes, Aguascalientes.
5. “Derivados de diterpenos tipo labdano y su evaluación en células MCF-7” **David Calderón-Rangel**, Rosa E. del Río, Lidia Beiza-Granados, Alejandra Ochoa-Zarzosa, Hugo A. García-Gutiérrez. Presentado en el 2^{do} Foro del Posgrado en

Ciencias Químicas realizado del 2 al 6 de julio de 2018 en Morelia, Michoacán, México.

6. “Citotoxicidad de diterpenos tipo labdano sobre células MCF-7”. **David Calderón-Rangel**, Rosa E. del Río, Lidia Beiza-Granados, Alejandra Ochoa-Zarzosa, Hugo A. García-Gutiérrez. En el marco de las actividades académicas del 13° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el Séptimo Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, realizado el 19 de octubre de 2018 en Morelia, Michoacán.
7. “Preparación de derivados diterpénicos de *Ageratina jocotepecana* y evaluación de su citotoxicidad en las líneas celulares MCF-7 y K562”. **David Calderón-Rangel**, Hugo A. García-Gutiérrez, Rosa E. del Río, Lidia Beiza-Granados, Alejandra Ochoa-Zarzosa, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. Durante la 15ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, 22 al 25 de mayo de 2019 en San Luis Potosí, SLP., México. En dicho evento se obtuvo el primer lugar en el Concurso de carteles en la categoría de Doctorado.
8. “Preparación de amidas y ésteres derivados del labdano y determinación de su actividad citotóxica en células MCF-7 y K562”. **David Calderón-Rangel**, Hugo A. García-Gutiérrez, Rosa E. del Río, Alejandra Ochoa-Zarzosa, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. En la 6ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental, en su modalidad virtual, celebrada los días 12 y 13 de noviembre del 2020 por el Instituto de Agroindustrias de la Universidad Tecnológica de la Mixteca y la Sociedad Mexicana de Resonancia Magnética Nuclear.
9. “Actividad citotóxica en células MCF-7 y K562 de derivados labdánicos”. **David Calderón-Rangel**, Rosa E. del Río, Alejandra Ochoa-Zarzosa, Juan D. Hernández-Hernández, Judit Aviña-Verduzco, Hugo A. García-Gutiérrez. Durante la 16ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, del 19 al 21 de mayo de 2021 en Zacatecas, Zac., México.





Home ▶ All Journals ▶ Synthetic Communications ▶ List of Issues ▶ Latest Articles ▶ Alpha-amination of labdane-type diterpen ...

Synthetic Communications >
An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry
Latest Articles

Submit an article | Journal homepage

Enter keywords, authors, DOI, ORCID etc | This Journal | Advanced search

49 Views
0 CrossRef citations to date
0 Altmetric

Research Article
Alpha-amination of labdane-type diterpenes by organocatalysis
David Calderón-Rangel , Hugo A. García-Gutiérrez , Rosa E. del Río  & Christine Thomassigny 
Received 10 Nov 2021, Published online: 31 Jan 2022

Download citation | <https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2032174> | Check for updates

Full Article | Figures & data | References | Supplemental | Citations | Metrics | Reprints & Permissions | Get access



La Asociación Mexicana de Investigación en Productos Naturales, A. C.
y la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Otorgan la presente

Constancia

a:

David Calderón Rangel

Por haber obtenido el Primer Lugar en el Concurso de Carteles en la categoría de
Doctorado con el tema:

**Preparación de derivados diterpénicos de *Ageratina jocospecana* y
evaluación de su citotoxicidad en las líneas celulares MCF-7 y K562**

Durante la 15ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales,
22 al 25 de mayo de 2019 en San Luis Potosí, SLP., México

Dra. Bertha Irene Juárez Flores
Presidenta del Comité Organizador

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera
Vicepresidenta del Comité Organizador

Dr. Sergio Rubén Peraza Sánchez
Presidente de la AMIPRONAT



Índice

I	Resumen de estructuras	1
II	Índice de figuras	7
III	Índice de tablas	15
IV	Glosario	16
1.	Resumen	20
2.	Abstract	21
3.	Introducción	22
3.1	Cáncer	22
3.2	Productos naturales: Terpenos	24
3.3	Diterpenos serie labdano y <i>ent</i> -labdano	25
3.4	Flora de México	26
3.5	Grupo funcional amida	27
3.6	Grupo funcional éster	28
3.7	Activadores del grupo carboxilo	30
3.8	Reacciones de α -aminación	31
3.9	Epóxidos	34
3.10	Fotooxidación de compuestos orgánicos	35

3.11	Generación de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$)	35
3.12	Fotosensibilizadores	36
3.13	Reacciones de fotooxidación	37
3.14	Química de flujo	38
4.	Antecedentes	39
5.	Justificación	41
6.	Objetivos	42
6.1	Objetivo general	42
6.2	Objetivos particulares	42
7.	Resultados y discusión	43
7.1	Metabolitos secundarios aislados	43
7.2	Reacción con diazometano del ácido labdadienoico	45
7.3	Reacción de amidación del ácido labdadienoico (1) empleando COMU	46
7.4	Reacción con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI)	49
7.5	Ensayo de viabilidad celular con MTT	55
7.6	Citometría de flujo	59
7.7	Reacciones de α -aminación	67
7.8	Reacciones de epoxidación	87

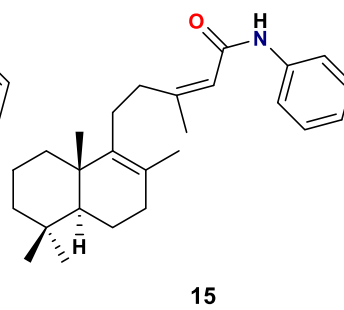
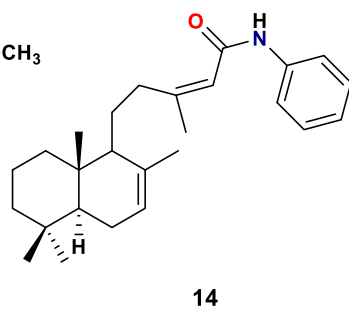
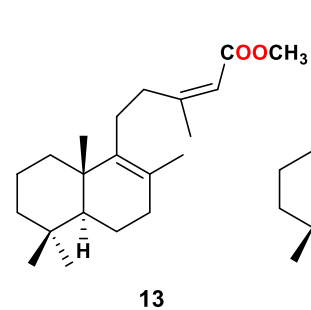
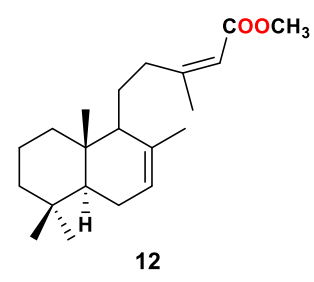
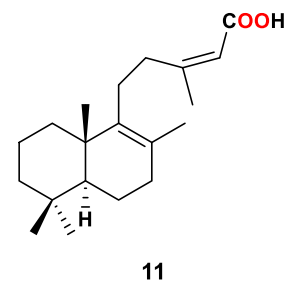
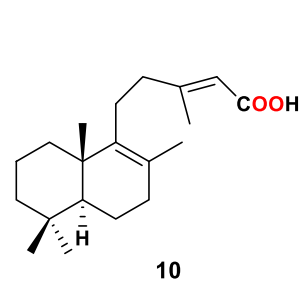
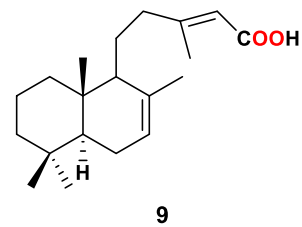
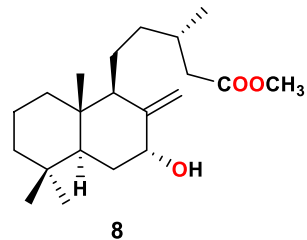
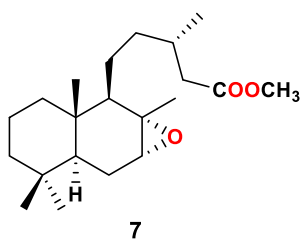
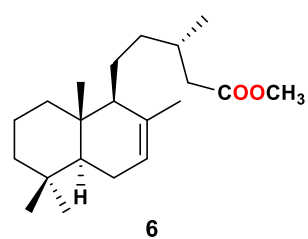
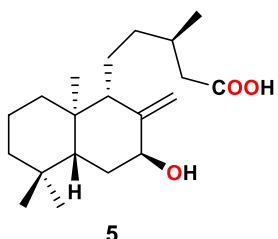
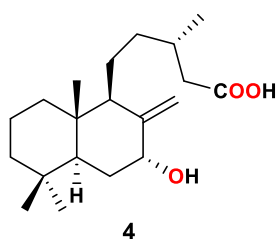
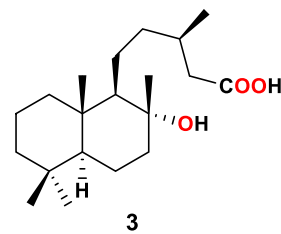
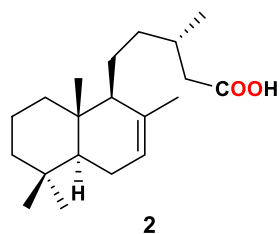
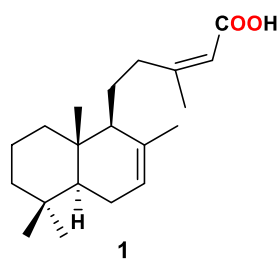
7.9	Reacciones de fotooxidación	88
8.	Conclusiones	92
9.	Parte experimental	94
9.1	Procedimientos generales	94
9.2	Procesamiento de la planta	95
9.3	Obtención directa del ácido labdadienoico y catívico	95
9.4	Cultivo de células MCF-7	96
9.5	Cultivo de células K562	96
9.6	Cultivo de células bMEC	96
9.7	Ensayo de viabilidad MTT	97
9.8	Ensayo de apoptosis y necrosis mediante citometría de flujo	97
9.9	Metodología general de reacción con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI)	98
9.10	Metodología general de reacción con COMU	98
9.11	Metodología general de reacción con LiAlH ₄	98
9.12	Metodología general de reacción con PCC	99
9.13	Metodología general de reacción de α -aminación y reducción <i>in situ</i>	99
9.14	Metodología general de reacción de hidrogenación	100
9.15	Metodología general de reacción de fotooxidación	100

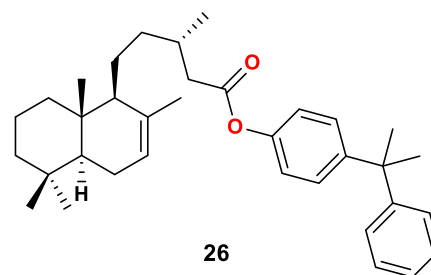
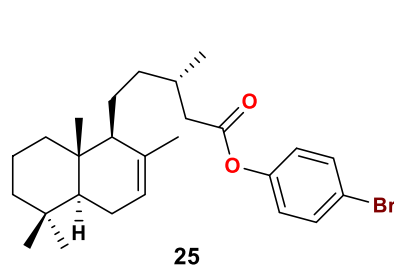
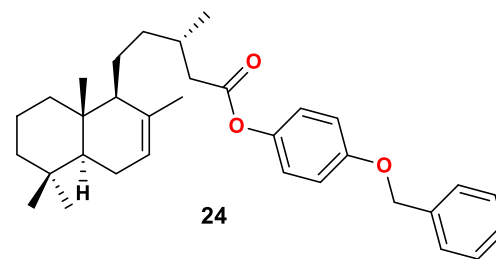
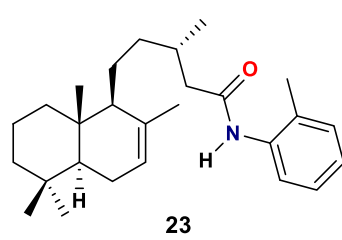
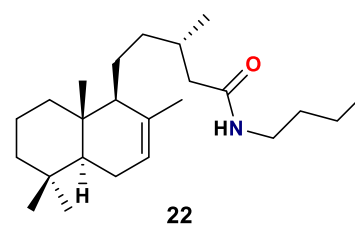
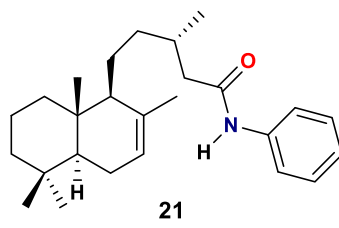
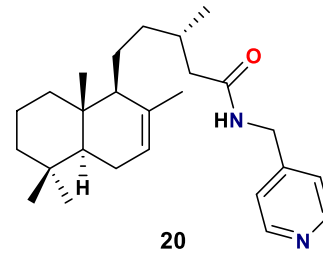
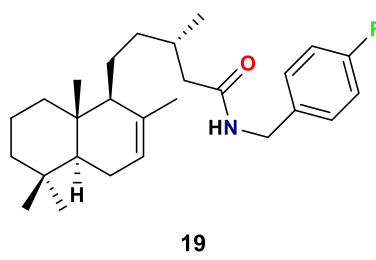
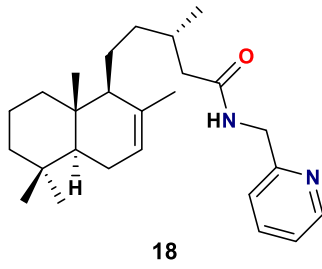
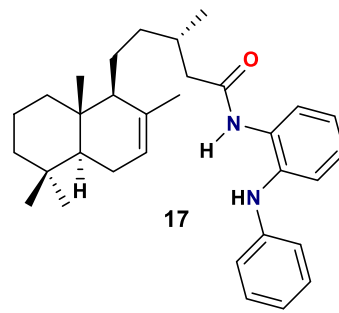
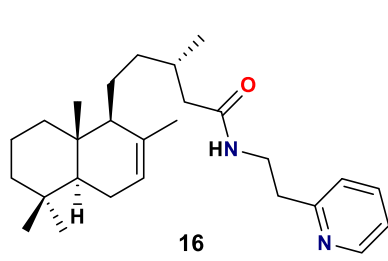
9.16	Metodología general de reacción de epoxidación con <i>m</i> CPBA	100
9.17	Metodología para la preparación del compuesto 61 por reacciones de epoxidación y fotooxidación	101
10.	Obtención y asignación de los derivados	102
10.1	<i>N</i> -2-(piridin-2-il)etil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (16)	102
10.2	<i>N</i> -(2-fenilamino)-fenil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (17)	102
10.3	<i>N</i> -piridin-2-ilmetil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (18)	103
10.4	<i>N</i> -4-fluorobencil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (19)	104
10.5	<i>N</i> -piridin-4-ilmetil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (20)	104
10.6	<i>N</i> -fenil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (21)	105
10.7	<i>N</i> -butil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (22)	105
10.8	<i>N</i> -2-metil-fenil-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-amida (23)	106
10.9	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labda-7-en-15-oato de 4-(benziloxi)fenilo (24)	107
10.10	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de 4-bromofenilo (25)	107
10.11	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo (26)	108
10.12	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de 4-alil-2-metoxifenilo (27)	109
10.13	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de 3-(<i>o</i> -tolilamino)fenilo (28)	109
10.14	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de 3-hidroxi-5-metilfenilo (29)	110
10.15	<i>bis</i> -(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de 5-metil-1,3-fenilo (30)	111
10.16	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de 4-metoxifenilo (31)	111
10.17	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-oato de metilo (32)	112
10.18	<i>N</i> -(2-(fenilamino)fenil-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxi)labdan-15-amida (33)	113

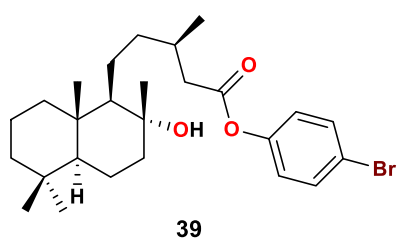
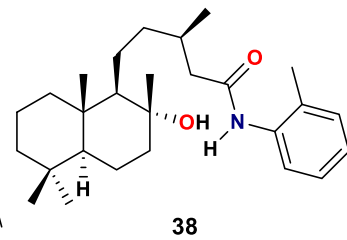
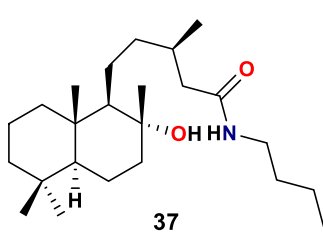
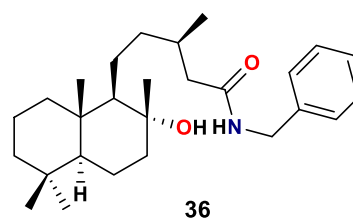
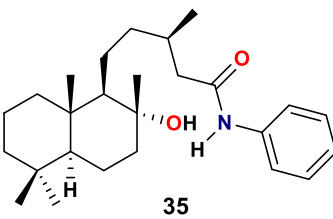
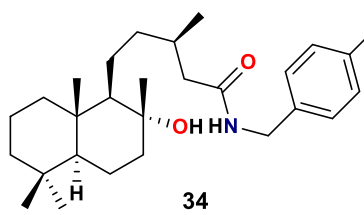
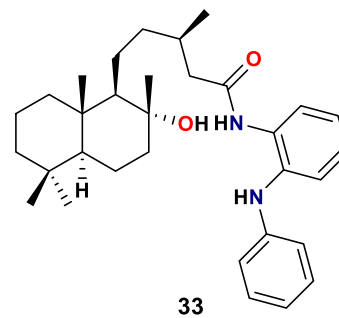
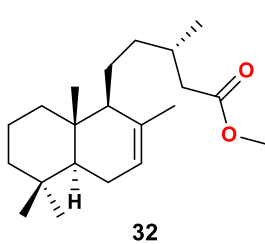
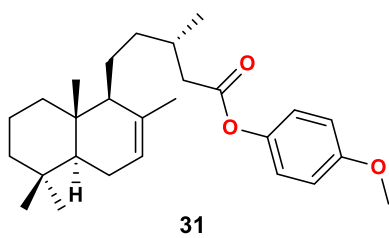
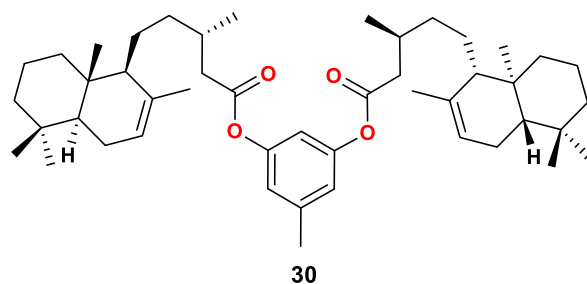
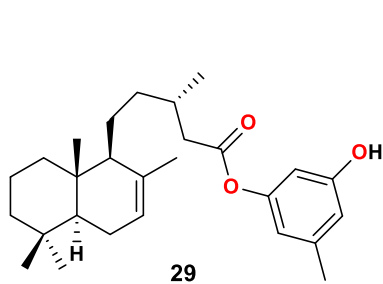
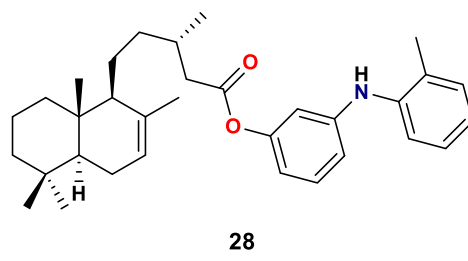
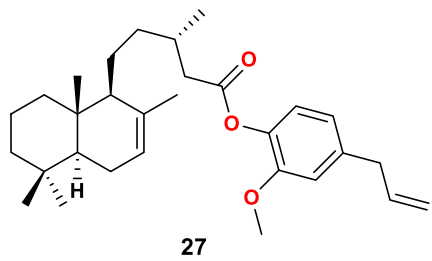
10.19	<i>N</i> -4-fluorobencil-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-amida (34)	113
10.20	<i>N</i> -fenil-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-amida (35)	114
10.21	<i>N</i> -bencil-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-amida (36)	115
10.22	<i>N</i> -butil-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-amida (37)	115
10.23	<i>N</i> -2-metil-fenil-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-amida (38)	116
10.24	(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-oato de 4-bromofenilo (39)	116
10.25	(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-oato de 4-(2-fenilpropan- 2-il)fenilo (40)	117
10.26	(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-oato de 4-metoxifenilo (41)	118
10.27	(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-oato de 2-isopropil-5- metilfenilo (42)	118
10.28	(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-oato de metilo (43)	119
10.29	(-)-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-ol (51)	120
10.30	(-)-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-labd-7-en-15-al (52)	120
10.31	(-)-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-labd-7-en-14-[<i>N,N'</i> -(dibenzilcarbonil) hidrazino]-15-ol (53a)	121
10.32	(-)-(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i>)-labd-7-en-14-[<i>N,N'</i> -(dibenzilcarbonil) hidrazino]-15-ol (53b)	121
10.33	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-14-amin-15-ol (54a)	122
10.34	(5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i>)-labd-7-en-14-amin-15-ol (55)	122
10.35	(-)-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8,15-labdandiol (57)	123
10.36	(+)-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxiabdan-15-al (58)	123
10.37	(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-14-[<i>N,N'</i> -(dibenzilcarbonil)hidrazino]-8,15-	124

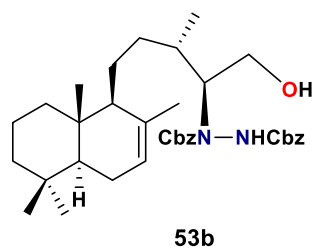
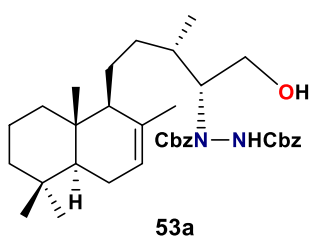
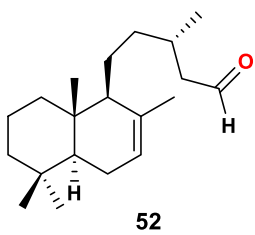
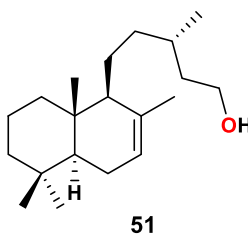
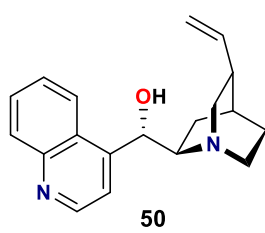
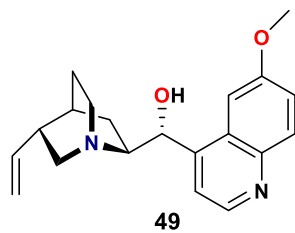
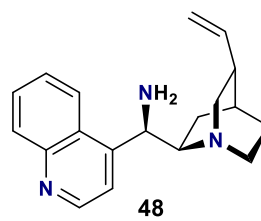
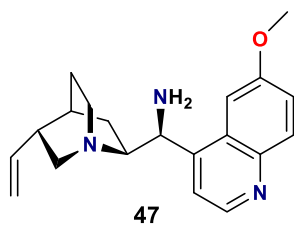
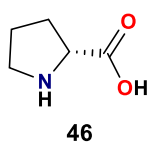
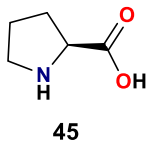
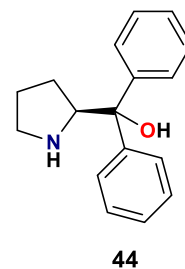
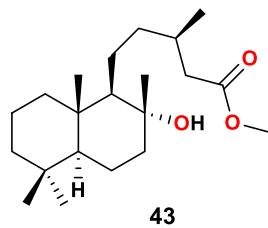
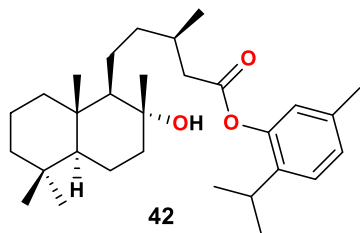
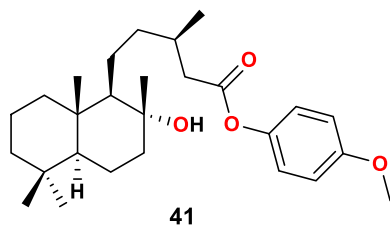
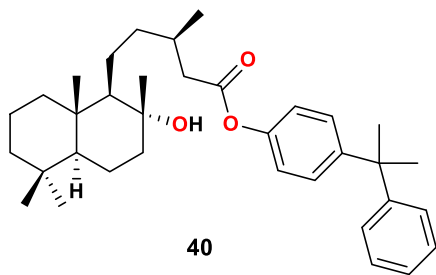
	labdandiol (59)	
10.38	(+)-(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-8-hidroxilabdan-14-[1,3,4-oxadiazinan-21-ona] (60)	125
10.39	7 <i>α</i> ,8 <i>α</i> -epoxicatívico (61)	125
10.40	7 <i>α</i> ,15-dihidroxilabd-8(17)-eno (62)	126
10.41	7 <i>α</i> ,8 <i>α</i> -epoxicativic-15-ol (63)	126
10.42	7 <i>α</i> ,8 <i>α</i> -epoxicativic-15-al (64)	127
10.43	7 <i>α</i> -hidroxiperóxido-15-hidroxilabd-8(17)-eno (65)	127
11.	Espectros de RMN de ¹ H y de ¹³ C	128
12.	Bibliografía	171

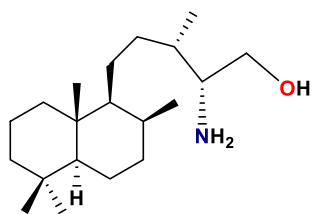
I. Resumen de estructuras



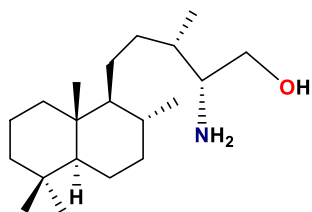




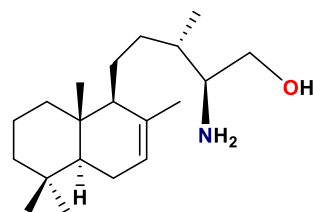




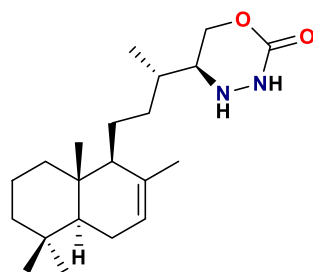
54a



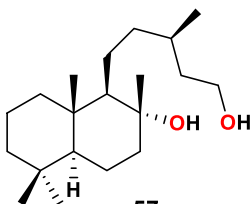
54b



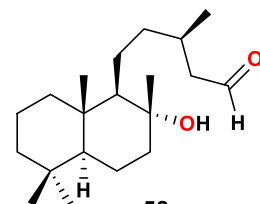
55



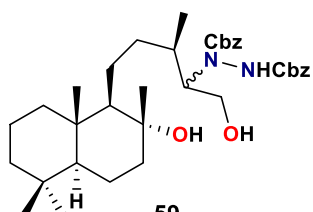
56



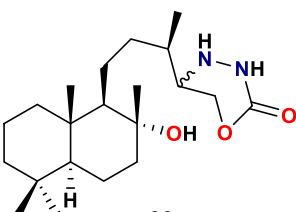
57



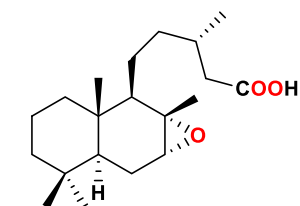
58



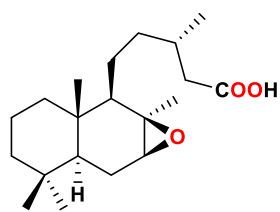
59



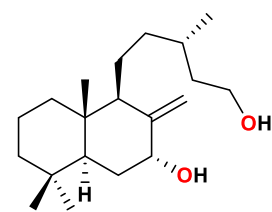
60



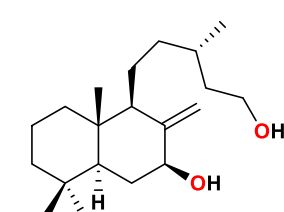
61a



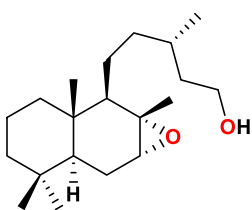
61b



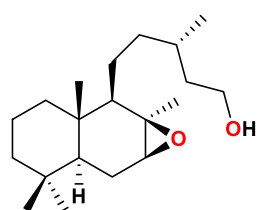
62a



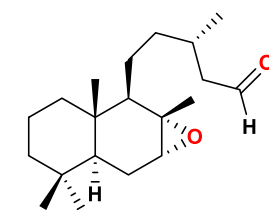
62b



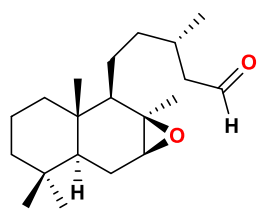
63a



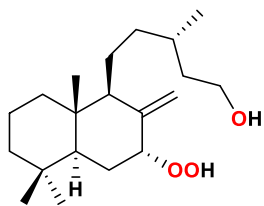
63b



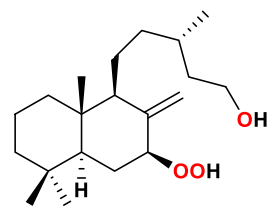
64a



64b



65a



65b

II. Índice de figuras

Figura 1.	Datos globales de cáncer, Modificado de GLOBOCAN 2020.	22
Figura 2.	Compuestos de origen natural con aplicación anticancerosa.	23
Figura 3.	Estructura química del isopreno, la unidad constitutiva de los terpenos.	24
Figura 4.	Compuestos bioactivos de origen natural.	25
Figura 5.	Estereoquímica de estructuras de labdano.	25
Figura 6.	Planta de <i>Ageratina jocotepecana</i> B. L. Turner.	26
Figura 7.	Estructura química de resonancia del grupo funcional amida.	27
Figura 8.	Fármacos con enlace amida en su estructura.	27
Figura 9.	Formación del enlace tipo amida a partir de ácidos carboxílicos.	28
Figura 10.	Esterificación de ácidos carboxílicos.	28
Figura 11.	Ejemplos de compuestos con enlace éster en su estructura.	29
Figura 12.	Estructura química de resonancia del grupo funcional éster.	29
Figura 13.	Ésteres y amidas a partir de ácidos carboxílicos.	29
Figura 14.	Agentes activadores del grupo carboxilo.	30
Figura 15.	Mecanismo de formación de la enamina.	32
Figura 16.	Enantioselectividad de α -aminación de aldehídos con L-prolina.	32
Figura 17.	Mecanismo de formación de iminas.	32
Figura 18.	Mecanismo de conversión de imina a enamina en medio ácido.	33
Figura 19.	Enantioselectividad de reacciones de α -aminación de cetonas catalizadas con derivado de <i>epi</i> -cinchonina.	33
Figura 20.	Epoxidación de alquenos mediante peroxiácido.	34
Figura 21.	Hemisíntesis del éster metílico 8 del ácido cistenólico (4) a partir de éster metilado 6 del ácido catívico (2).	34

Figura 22.	Activación del oxígeno triplete ($^3\text{O}_2$) a oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) mediante sensibilizadores y una determinada longitud de onda.	36
Figura 23.	Fotosensibilizadores químicos utilizados en reacciones de fotooxidación.	37
Figura 24.	Utilidad sintética del oxígeno singlete $^1\text{O}_2$ para generar enlaces C-O.	37
Figura 25.	Preparación de alcoholes alílicos a partir de alquenos.	38
Figura 26.	Influencia del efecto estérico y electrónico sobre la selectividad de las reacciones.	38
Figura 27.	Equipo de química de flujo con reactor y lámpara acoplado.	39
Figura 28.	Ácidos diterpénicos aislados de <i>Ageratina jocotepecana</i> .	39
Figura 29.	Fórmulas del ácido cistenólico (4) y ácido salvico (5).	40
Figura 30.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del ácido labdadienoico (1) e isómero 11 en CDCl_3 .	44
Figura 31.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del ácido labdadienoico (1) e isómero 11 en CDCl_3 .	44
Figura 32.	Mecanismo de reacción para la obtención de diazometano.	45
Figura 33.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la mezcla del labdadienato de metilo (12) e isómero metilado 13 en CD_3OD .	45
Figura 34.	Compuestos preparados por Nguen Van Tuen.	46
Figura 35.	Activación del grupo carboxilo mediante COMU.	46
Figura 36.	Mecanismo de reacción empleando COMU.	47
Figura 37.	Mezcla de isómeros 14 y 15 a partir del ácido labdadienoico (1).	47
Figura 38.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de los derivados 14 y 15 en CDCl_3 .	48
Figura 39.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz de los derivados 14 y 15 en CDCl_3 .	48
Figura 40.	Activación del grupo carboxilo utilizando CDI.	49
Figura 41.	Mecanismo de reacción con CDI como activador del grupo carboxilo.	50
Figura 42.	Estructuras químicas de los derivados obtenidos a partir de 2 y 3 mediante CDI.	51

Figura 43.	Reducción metabólica del anillo de tetrazol del MTT.	55
Figura 44.	Imágenes tomadas a 20X, A) Células MCF-7 intactas, B) Células K562 intactas, C) Células CEMB intactas, D) Células MCF-7 muertas, E) Células K562 muertas, F) Células bMEC muertas.	58
Figura 45.	Funcionamiento interno del citómetro de flujo.	59
Figura 46.	Mecanismo de acción del ensayo de apoptosis-necrosis con los fluoróforos Anexina V y 7AAD en las células. Modificado de Annexin V/7-AAD Staining in Keratinocytes.	60
Figura 47.	Absorción y emisión de energía de los fluoróforos.	60
Figura 48.	Longitud de onda de los espectros de absorción (curva punteada) y emisión (curva sólida) para Anexina V (color verde) y 7AAD (color rojo).	61
Figura 49.	Cuantificación del ensayo de apoptosis-necrosis con Anexina V y 7AAD.	61
Figura 50.	Experimento de apoptosis-necrosis mediante citometría de flujo en células MCF-7 con Anexina-V (eje X) y 7AAD (eje Y). Células vivas (Q1-LL), apoptosis temprana (Q1-LR), apoptosis tardía (Q1-UR) y necrosis (Q1-UL); A) Control de apoptosis (Actinomicina D 13 μ M), B) Control de necrosis (EDTA 150 mM), C) Vehículo (etanol 2%), D) Células tratadas con el ácido catívico (2), E) Células tratadas con el compuesto 16 , F) Células tratadas con el compuesto 18 , G) Células tratadas con el compuesto 20 , H) Células tratadas con el compuesto 29 , I) Células tratadas con el compuesto 34 , J) Células tratadas con el compuesto 35 , K) Células tratadas con el compuesto 36 , L) Células tratadas con el compuesto 37 , M) Células tratadas con el compuesto 38 , N) Células tratadas con el compuesto 41 , Ñ) Células tratadas con el compuesto 43 , todos los experimentos fueron evaluados con el IC ₅₀ de los compuestos a 24 h.	63
Figura 51.	Experimento de apoptosis-necrosis mediante citometría de flujo en células K562 con Anexina-V (eje X) y 7AAD (eje Y). Células vivas (Q1-LL), apoptosis temprana (Q1-LR), apoptosis tardía (Q1-UR) y necrosis (Q1-UL); A) Control de apoptosis (Actinomicina D 10 μ M), B) Control de necrosis (EDTA 150 mM), C) Vehículo (etanol 2%), D) Células tratadas con el ácido catívico (2), E) Células tratadas con el ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (3), F) Células tratadas con el compuesto 16 , G) Células tratadas con el compuesto 18 , H) Células tratadas con el compuesto 20 , I) Células tratadas con el	66

compuesto **23**, J) Células tratadas con el compuesto **25**, K) Células tratadas con el compuesto **29**, L) Células tratadas con el compuesto **32**, M) Células tratadas con el compuesto **33**, N) Células tratadas con el compuesto **34**, Ñ) Células tratadas con el compuesto **35**, O) Células tratadas con el compuesto **36**, P) Células tratadas con el compuesto **37**, Q) Células tratadas con el compuesto **38**, R) Células tratadas con el compuesto **39**, S) Células tratadas con el compuesto **41**, T) Células tratadas con el compuesto **42**, U) Células tratadas con el compuesto **43**, todos los experimentos fueron evaluados con el IC₅₀ de los compuestos a 24 h.

- Figura 52.** Catalizadores tipo amina primaria y secundaria (**44-49**). 67
- Figura 53.** Condiciones de reacción: A) PPh₃, DIAD, DPPA, THF, 0-45 °C; B) PPh₃, 45°C; C) H₂O, 45 °C, HCl_{aq} e NH₄OH. 68
- Figura 54.** Reactivos y condiciones: A) LiAlH₄, THF, 4 h, 94%; B) PCC, MgSO₄, CH₂Cl₂, 5 h, 92%; C) (i) L-Prolina, DBAD, CHCl₃, 24 h, t.a.; (ii) NaBH₄, MeOH, 2 h; 76% en 2 etapas, *ed.* 52%; D) (i) H₂, Pd/C, Pt, AcOEt, 24 h, (ii) Nickel Raney, 63%. 68
- Figura 55.** Reactivos y condiciones: A) (i) D-Prolina, DBAD, CHCl₃, 24 h, t.a.; (ii) NaBH₄, MeOH, 2 h; 74% en 2 etapas, *ed.* 58%; B) (i) H₂, Pd/C, AcOEt, 24 h, (ii) Nickel Raney, 80%. 71
- Figura 56.** Reactivos y condiciones: (i) H₂, Pd/C, AcOEt, 24 h, (ii) Nickel Raney, 95%. 71
- Figura 57.** Espectro de ¹H RMN a 300 MHz de la mezcla de productos **55-56** en CDCl₃. 72
- Figura 58.** Espectro de ¹³C RMN a 75 MHz de la mezcla de productos **55-56** en CDCl₃. 72
- Figura 59.** Condiciones de reacción: A) LiAlH₄, THF, 4 h, 94%; B) PCC, MgSO₄, CH₂Cl₂, 5 h, 80%; C) (i) L-Prolina, DBAD, CHCl₃, 48 h, t.a.; (ii) NaBH₄, MeOH, 2 h, 36%; D) (i) H₂, Pd/C, AcOEt, 24 h, (ii) Níquel Raney 3 h, 93%. 74
- Figura 60.** Estructuras de la activación vía enamina con los catalizadores L- y D-prolina de **52** y **58**, energía de los confórmeros **52a-1**, **52b-1**, **58a-1** y **58b-1** en kcal/mol. 75
- Figura 61.** Confórmeros de enamina con la activación con L-prolina de **52** para **52a-1** a **52a-12** en kcal/mol. 79
- Figura 62.** Confórmeros de enamina con la activación con D-prolina de **52**, **52b-1** a **52b-13** en kcal/mol. 81
- Figura 63.** Confórmeros de enamina con la activación con L-prolina de **58**, **58a-1** a **58a-9** en kcal/mol. 83

Figura 64.	Confórmeros de enamina con la activación con D-prolina de 58 , 58b-1 a 58b-11 en kcal/mol.	86
Figura 65.	Reactivos y condiciones: A) <i>m</i> CPBA, K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 3 h, t.a.; 85%, (<i>7R,8S</i>)- 61a :(<i>7S,8R</i>)- 61b 9:1; B) LiAlH ₄ , THF, 4 h y HCl 10%; 26%, (<i>7R</i>)- 62a :(<i>7S</i>)- 62b 9:1.	87
Figura 66.	Reactivos y condiciones: A) LiAlH ₄ , THF, 4 h, 94%; B) PCC, MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 5 h, 92%; C) <i>m</i> CPBA, K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ ; 3 h, R.T, 93% para 63 , 63a : 63b 9:1 o 12 h, 0 °C, 70% para 64 , 64a : 64b 9:1.	88
Figura 67.	Reactivos y condiciones: A) Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , aire, luz blanca, en CH ₃ CN, 50%, 65a : 65b 8:1 o en CH ₂ Cl ₂ , 40%, 65a : 65b 1:0; B) (i) Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , O ₂ , luz blanca, CH ₃ CN; (ii) NaBH ₄ , MeOH, 2 h; 34% en dos etapas, 62a : 62b 8:1.	89
Figura 68.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 16 en CDCl ₃ .	128
Figura 69.	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del derivado 16 en CDCl ₃ .	128
Figura 70.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 17 en CDCl ₃ .	129
Figura 71.	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del derivado 17 en CDCl ₃ .	129
Figura 72.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 18 en CDCl ₃ .	130
Figura 73.	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del derivado 18 en CDCl ₃ .	130
Figura 74.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 19 en CDCl ₃ .	131
Figura 75.	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del derivado 19 en CDCl ₃ .	131
Figura 76.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 20 en CDCl ₃ .	132
Figura 77.	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del derivado 20 en CDCl ₃ .	132
Figura 78.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 21 en CDCl ₃ .	133
Figura 79.	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del derivado 21 en CDCl ₃ .	133
Figura 80.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 22 en CDCl ₃ .	134
Figura 81.	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del derivado 22 en CDCl ₃ .	134
Figura 82.	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del derivado 23 en CDCl ₃ .	135

Figura 83.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 23 en CDCl_3 .	135
Figura 84.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 24 en CDCl_3 .	136
Figura 85.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 24 en CDCl_3 .	136
Figura 86.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 25 en CDCl_3 .	137
Figura 87.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 25 en CDCl_3 .	137
Figura 88.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 26 en CDCl_3 .	138
Figura 89.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 26 en CDCl_3 .	138
Figura 90.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 27 en CDCl_3 .	139
Figura 91.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 27 en CDCl_3 .	139
Figura 92.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 28 en CDCl_3 .	140
Figura 93.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 28 en CDCl_3 .	140
Figura 94.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 29 en CDCl_3 .	141
Figura 95.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 29 en CDCl_3 .	141
Figura 96.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 30 en CDCl_3 .	142
Figura 97.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 30 en CDCl_3 .	142
Figura 98.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 31 en CDCl_3 .	143
Figura 99.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 31 en CDCl_3 .	143
Figura 100.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 32 en CDCl_3 .	144
Figura 101.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 33 en CDCl_3 .	145
Figura 102.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 33 en CDCl_3 .	145
Figura 103.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 34 en CDCl_3 .	146
Figura 104.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 34 en CDCl_3 .	146

Figura 105.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 35 en CDCl_3 .	147
Figura 106.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 35 en CDCl_3 .	147
Figura 107.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 36 en CDCl_3 .	148
Figura 108.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 36 en CDCl_3 .	148
Figura 109.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 37 en CDCl_3 .	149
Figura 110.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 37 en CDCl_3 .	149
Figura 111.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 38 en CDCl_3 .	150
Figura 112.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 38 en CDCl_3 .	150
Figura 113.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 39 en CDCl_3 .	151
Figura 114.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 39 en CDCl_3 .	151
Figura 115.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 40 en CDCl_3 .	152
Figura 116.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 40 en CDCl_3 .	152
Figura 117.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 41 en CDCl_3 .	153
Figura 118.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 41 en CDCl_3 .	153
Figura 119.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 42 en CDCl_3 .	154
Figura 120.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 42 en CDCl_3 .	154
Figura 121.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 43 en CDCl_3 .	155
Figura 122.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 51 en CDCl_3 .	156
Figura 123.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 51 en CDCl_3 .	156
Figura 124.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 52 en CDCl_3 .	157
Figura 125.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 52 en CDCl_3 .	157
Figura 126.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 53a en CDCl_3 .	158

Figura 127.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 53a en CDCl_3 .	158
Figura 128.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 53b en CDCl_3 .	159
Figura 129.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 53b en CDCl_3 .	159
Figura 130.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 54a y 54b en CDCl_3 .	160
Figura 131.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 54a y 54b en CDCl_3 .	160
Figura 132.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 55 en CDCl_3 .	161
Figura 133.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 55 en CDCl_3 .	161
Figura 134.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 57 en CDCl_3 .	162
Figura 135.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 57 en CDCl_3 .	162
Figura 136.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 58 en CDCl_3 .	163
Figura 137.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 58 en CDCl_3 .	163
Figura 138.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 59 en CDCl_3 .	164
Figura 139.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 59 en CDCl_3 .	164
Figura 140.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 60 en CDCl_3 .	165
Figura 141.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 60 en CDCl_3 .	165
Figura 142.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 61 en CDCl_3 .	166
Figura 143.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 61 en CDCl_3 .	166
Figura 144.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 62 en CDCl_3 .	167
Figura 145.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 62 en CDCl_3 .	167
Figura 146.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 63 en CDCl_3 .	168
Figura 147.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 63 en CDCl_3 .	168
Figura 148.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 64 en CDCl_3 .	169

Figura 149.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 64 en CDCl_3 .	169
Figura 150.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado 65 en CDCl_3 .	170
Figura 151.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado 65 en CDCl_3 .	170

III. Índice de tablas

Tabla 1.	Clasificación taxonómica de <i>Ageratina jocotepecana</i> .	26
Tabla 2.	Preparación de los derivados para los ácidos diterpénicos 1-3 .	52
Tabla 3.	Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en ppm de 2 y 3 con los derivados 21, 22, 31, 35, 37 y 41 .	54
Tabla 4.	IC_{50} de los compuestos evaluados en células MCF-7, K562 y bMEC.	57
Tabla 5.	Reacciones de α -aminación del aldehído 52 con catalizadores tipo amina.	70
Tabla 6.	Reacciones de α -aminación del aldehído 58 con catalizadores tipo amina.	73
Tabla 7.	Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina 52a .	77
Tabla 8.	Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina 52b .	79
Tabla 9.	Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina 58a .	82
Tabla 10.	Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina 58b .	84
Tabla 11.	Condiciones de reacciones de fotooxidación de 51 .	91

IV. Glosario

$^1\text{O}_2$	Oxígeno singlete
$^3\text{O}_2$	Oxígeno triplete
7AAD	7-aminoactinomicina D
AcOEt	Acetato de etilo
C₆H₆	Benceno
<i>ca.</i>	Cerca
Cbz	Benciloxycarbonilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
bMEC	Células de epitelio mamario bovino
CH₂Cl₂	Cloruro de metileno
CHCl₃	Cloroformo
cm	Centímetros
CO₂	Dióxido de carbono
COSY	Espectroscopia de correlación homonuclear.
COMU	Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxi) dimetilamino-morfolino-carbenio
DBAD	Dibenzilazodicarboxilato
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCV	Dicroísmo circular vibracional
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient F-12 Ham
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DPPA	Difenilfosforilazida
<i>E</i>	Entgegen
<i>ed</i>	Exceso diasteromérico
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EIMS	Espectrometría de masas por impacto electrónico
<i>ent</i>	Enantiómero

<i>epi</i>	Epímero
FDA	Administración de medicamentos y alimentos de EUA
g	Gramo
h	Hora
H₂	Hidrógeno
HBTU	Hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazolil)-(dimetilamino)metilén]- <i>N</i> -metilmetanaminio
HETCOR	Resonancia magnética nuclear de correlación heteronuclear
Hex	Hexanos
HMBC	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de coherencia heteronuclear a múltiples enlaces
HSQC	Espectroscopia de coherencia cuántica única heteronuclear
Hz	Hertz
<i>i</i>BCF	Cloroformiato de isobutilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K562	Células de leucemia mieloide crónica
km	Kilómetro
M	Molaridad
MeOH	Metanol
μL	Microlitro
μm	Micrómetro
μM	Micromolar
MCF-7	Células de cáncer de mama
<i>m</i>CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MEP	Metileritritolfosfato
Mesh	Malla
Met	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
min	Minuto
mL	Mililitro

mm	Milímetro
mM	Milimolar
MTT	Bromuro de 3-(4,5- dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol
N	Normalidad
N₂	Nitrógeno
NCI	Instituto Nacional del Cáncer de EUA
nm	Nanómetro
NOESY	Espectroscopia de efecto nuclear Overhauser
OMS	Organización mundial de la salud
PCC	Clorocromato de piridinio
Pd/C	Paladio sobre carbono
p. f.	Punto de fusión
PPh₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
Pt	Platino
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino)fosfato
R	Rectus
Re	Rectus
RMN	Resonancia magnética nuclear
RPMI	Medio de cultivo Roswell Park Memorial Institute
t.a.	Temperatura ambiente
S	Sinister
S₀	Estado basal
S₁	Estado singlete electrónico
S₂	Estado electrónico excitado singlete
Si	Sinister
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
UICC	Unión para el Control Internacional del Cáncer
UV	Ultravioleta

V_{max}	Frecuencia máxima
Z	Zusammen
°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
®	Marca registrada

1. Resumen

El estudio de los extractos hexánicos de flores obtenidos de *Ageratina jocotepecana* proporcionó tres ácidos carboxílicos; el ácido (-)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*Z*)-labda-7,13-dien-15-oico (**1**), ácido (-)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labd-7-en-15-oico (**2**) y ácido (+)-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxiabdan-15-oico (**3**), que en conjunto con los agentes acoplantes CDI y COMU se prepararon nuevos derivados, el efecto citotóxico se evaluó para cada compuesto mediante el ensayo de MTT en células de cáncer de mama MCF -7 y en células de leucemia mieloide crónica K562. Los resultados obtenidos de la citometría de flujo para algunos de los compuestos están asociados a la vía de muerte celular por apoptosis, además, algunos de los derivados no mostraron un efecto citotóxico contra células no cancerosas de epitelio mamario bovino bMEC, mostrando especificidad citotóxica con células K562. Adicionalmente se realizaron las primeras reacciones electrofílicas de α -aminación de los ácidos **2** y **3**, en presencia de dibencilazodicarboxilato y organocatalizadores como prolina seguido de una reducción *in situ*, de esta manera se obtuvieron los correspondientes hidrazino alcoholes. Finalmente, mediante dos vías de reacción de epoxidación y fotooxidación del ácido **2** se llegó a la preparación del cistendiol un análogo del ácido cistenólico obtenido naturalmente de *Cistus symphytifolius*. Las reacciones de epoxidación para los diversos derivados se obtuvieron en misma proporción de isómero alfa-beta, por otro lado, las reacciones de fotooxidación de **51** se realizaron empleando $^1\text{O}_2$ como oxidante en presencia de eosina, azul de metileno y $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ como catalizadores, la variación de disolventes se realizó para determinar la relación de estereoselectividad del producto final.

Palabras clave: *Ageratina jocotepecana*, ácido catívico, ácido 13-*epi*-labdanólico, citotóxico, diasterómeros.

2. Abstract

The study of the hexanes extracts of flowers obtained from *Ageratina jocotepecana* provided three carboxylic acids; (-)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*Z*)-labda-7,13-dien-15-oic acid (**1**), (-)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labd-7-en-15-oic acid (**2**) and (+)-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hydroxylabdan-15-oic acid (**3**), that together with the coupling reagents CDI and COMU, were used as to prepare the new derivatives. The cytotoxic effect was measured by the MTT assay against breast cancer cells MCF-7 and chronic myeloid leukemia cells K562. The results obtained by flow cytometry for some compounds are associated with the apoptotic pathway; moreover, some of the derivatives did not exhibit a cytotoxic effect against non-cancer cells like bMEC, showing cytotoxic specificity towards K562 cells. Additionally, the first electrophilic α -amination reactions were carried out in acids **2** and **3**, in the presence of dibenzylazodicarboxylate and organocatalyzed like proline followed by an *in situ* reduction to obtain the corresponding hydrazino alcohols. Finally, two reactions pathways, as epoxidation and photooxidation of **2**, led to cistendiol, an analog of cistenolic acid naturally isolated from *Cistus symphytifolius*. The epoxidation reactions were accomplished in several derivatives to afford the same ratio of diastereomers (alpha-beta). Photooxidation reaction of **51** were achieved using $^1\text{O}_2$ as the oxidant in the presence of eosin, methylene blue and $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ as catalyst. Solvent variation was achieved to analyze the stereoselectivity ratio of the final product.

Keywords: *Ageratina jocotepena*, caticvic acid, 13-*epi*-labdanolic acid, cytotoxic, diastereomers.

3. Introducción

3.1 Cáncer

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, de acuerdo a la OMS casi 10 millones de fallecimientos se presentaron en 2020, siendo los de mayor incidencia el cáncer de mama, pulmón, colorrectal, próstata, estómago e hígado (Figura 1).

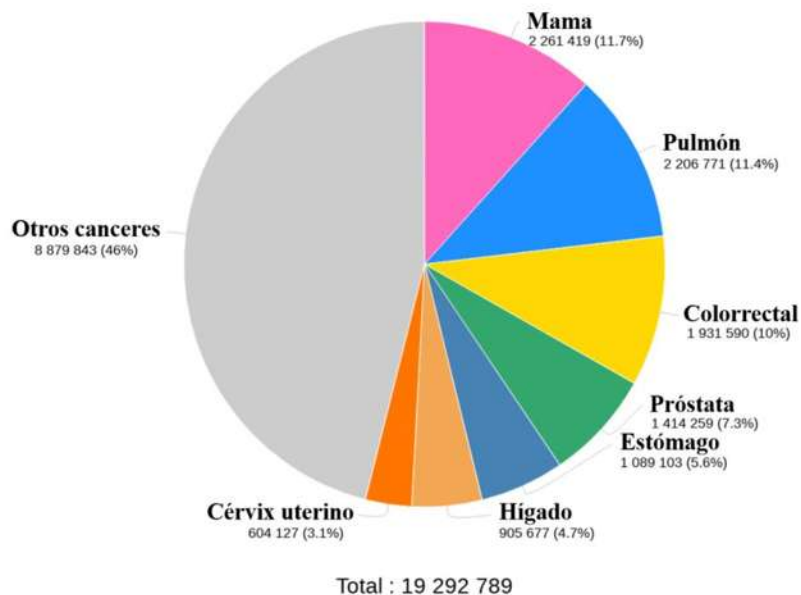


Figura 1. Datos globales de cáncer, Modificado de GLOBOCAN 2020.

El cáncer es un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo y se define como la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y que pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina metástasis.¹

El tratamiento del cáncer y su clasificación se proporcionan por diversas organizaciones como el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC).^{2,3} Las modalidades de tratamiento para el cáncer pueden ser cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico, que incluye quimioterapia, terapia dirigida, terapia hormonal o inmunoterapia.⁴ Desde la década de 1940 hasta finales de 2019, el 79% de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA son de origen natural o están inspirados al menos en estructuras de productos naturales.⁵ La exploración química de plantas ha llevado al descubrimiento de nuevas moléculas utilizadas como tratamiento de

diferentes tipos de cáncer como el paclitaxel, un terpeno tipo taxano aislado de *Taxus brevifolia*,^{6,7} los alcaloides vinblastina y vincristina aislados de *Catharantus roseus*,^{8,9} así como otros semisintéticos como el docetaxel^{10,11} un análogo del paclitaxel o la camptotecina aislada de *Camptotheca acuminata* que fue modificada estructuralmente para favorecer su actividad como antitumoral (Figura 2).^{12,13} Estos compuestos químicos se caracterizan por la presencia de determinados grupos funcionales como amidas, ésteres, éter, hidroxilos, aromáticos, heteroátomos, etc., que son los responsables de la interacción con determinados sitios activos y de la actividad biológica resultante, siendo así de gran relevancia la relación estructura química-actividad biológica.¹⁴

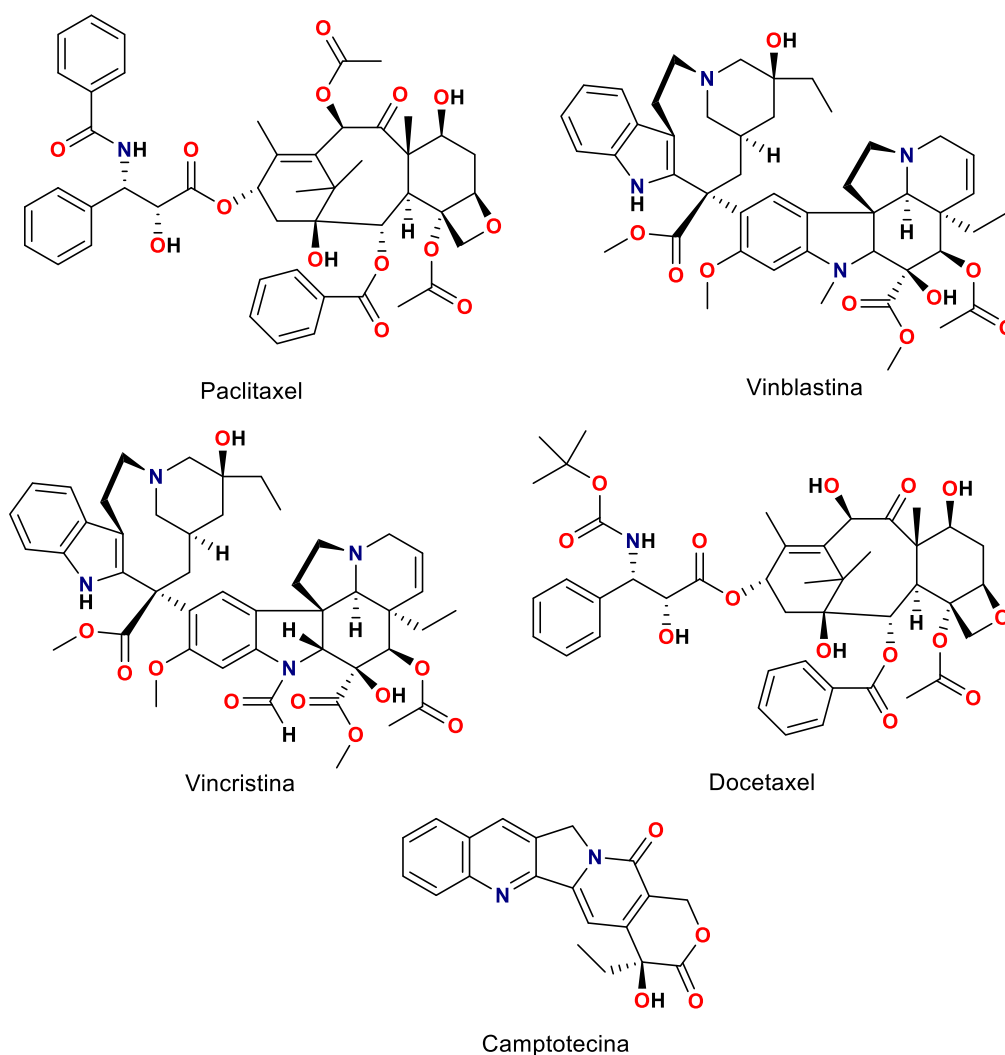


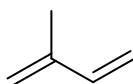
Figura 2. Compuestos de origen natural con aplicación anticancerosa.

En el presente trabajo se prepararon derivados de tipo amida y ésteres a partir de labdanos, debido a la estabilidad que presentan estos grupos funcionales se decidió incorporar diversas funcionalizaciones químicas, por lo que resulta interesante determinar su efecto citotóxico en células cancerosas para realizar la comparación entre estructura química y actividad citotóxica de los obtenidos naturalmente y los derivados.

3.2 Productos naturales: Terpenos

Los terpenos son metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en plantas y animales, estos son biosintetizados a través de las rutas bioquímicas del ácido mevalónico y la vía del metileritritolfosfato (MEP).¹⁵⁻¹⁷

Se pueden clasificar en hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, triterpenos, tetraterpenos y politerpenos, dependiendo de la cantidad de átomos de carbono estén presentes en su estructura o unidades de isopreno que consiste en 5 átomos de carbono (Figura 3).^{18,19}



Isopreno

Figura 3. Estructura química del isopreno, la unidad constitutiva de los terpenos.

1. *Hemiterpenos*: Terpenos que contienen 1 isopreno.
2. *Monoterpenos*: Terpenos que contienen 2 unidades de isopreno.
3. *Sesquiterpenos*: Terpenos que contienen 3 unidades de isopreno.
4. *Diterpenos*: Terpenos que contienen 4 unidades de isopreno.
5. *Triterpenos*: Terpenos que contienen 6 unidades de isopreno.
6. *Tetraterpenos*: Terpenos que contienen 8 unidades de isopreno.
7. *Politerpenos*: $[C_5]_n$ cuando $n > 8$ unidades de isopreno.

Son los metabolitos secundarios más abundantes, la mayoría de ellos han mostrado actividades biológicas importantes como antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios, antivirales, antiinflamatorios, hormonas de crecimiento o anticancerosos,²⁰⁻²² además

poseen un gran aporte en la industria de alimentos, cosméticos y farmacéuticas (Figura 4).²³⁻²⁷

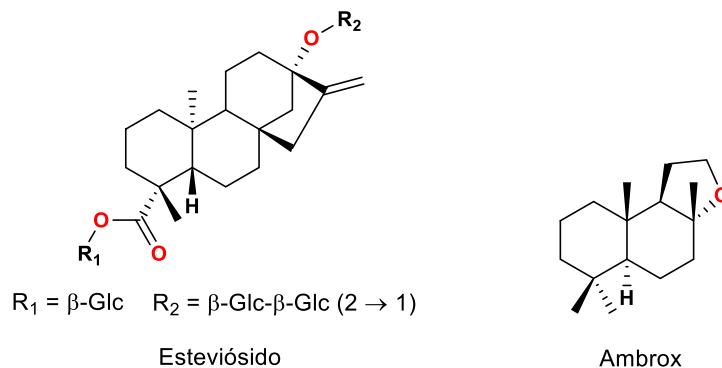


Figura 4. Compuestos bioactivos de origen natural.

La diversidad química estructural de los terpenos se debe principalmente por reacciones de ciclación carbocatiónica estereoespecíficas, reordenamientos y eliminaciones que transforman los precursores durante las rutas bioquímicas para dar origen a los distintos núcleos base.²⁸

3.3. Diterpenos serie labdano y *ent*-labdano

Los diterpenos tipo labdano se caracterizan por poseer un esqueleto básico bicíclico de decalina, naturalmente los podemos encontrar en dos series antípodas conocidas como labdano y *ent*-labdano, su principal diferencia radica en la orientación espacial opuesta en C-5, C-9 y C-10 (Figura 5).²³

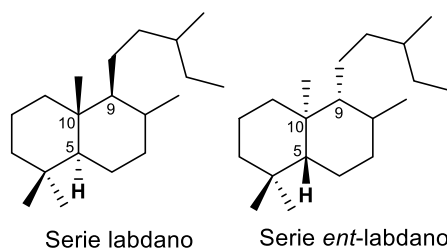


Figura 5. Estereoquímica de estructuras de labdano.

Estos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y en gran variedad de especies.^{20,21}

3.4 Flora de México

México es considerado como el cuarto país de mayor riqueza florística del mundo con mayor diversidad en plantas vasculares, siendo la familia Asteraceae la que posee mayor número de especies, aquí podemos encontrar la especie *Ageratina jocotepecana*, clasificada por B. L. Turner,²⁹ quien recolectó un ejemplar en Jocotepec, municipio de la Región Ciénega del estado de Jalisco (Tabla 1).³⁰

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Ageratina jocotepecana*.

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Asterales
Familia	Asteraceae
Género	<i>Ageratina</i>
Especie	<i>jocotepecana</i> B.L.Turner

Las características particulares de esta especie incluyen peciolo de 3 a 6 cm de largo, hojas deltoides subcordadas, palmeadas y nervadas cerca de la base, márgenes dentados irregulares, de 5 a 10 cabezas bracteadas dispuestas en racimos auxiliares, 50-80 flores por cabeza, corolas blancas de 5-6 mm de largo y aquenios cilíndricos *ca.* 4 mm de largo (Figura 6).³¹



Figura 6. Planta de *Ageratina jocotepecana* B. L. Turner.

3.5 Grupo funcional amida

Dentro de los derivados de ácidos carboxílicos, las amidas forman parte de los grupos funcionales más importantes, ya que está presente en moléculas sintéticas y de origen natural. Son considerados los derivados de ácidos carboxílicos más estables,^{32,33} la presencia del nitrógeno en su estructura le confiere un par de electrones con la capacidad para compartirlos con el carbonilo por un efecto de resonancia, lo que origina una efectiva estabilización de la carga positiva (Figura 7).³⁴

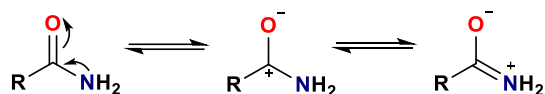


Figura 7. Estructura química de resonancia del grupo funcional amida.

El grupo funcional amida juega un papel importante debido a que están presentes en una gran cantidad de fármacos, en base a los datos de Química Medicinal reveló que este grupo funcional aparece mayoritariamente dentro de los fármacos conocidos (Figura 8), encontrándose aproximadamente en el 50% de todo el *Journal of Medicinal Chemistry*,³⁵ así como un constituyente estructural de los péptidos y a su vez las proteínas que se encuentran involucradas en funciones de importancia como en la catálisis enzimática (todas las enzimas conocidas son de naturaleza proteica), transporte y almacenamiento (hemoglobina), protección inmunológica (anticuerpos) y mecánica soporte (colágeno).³⁶

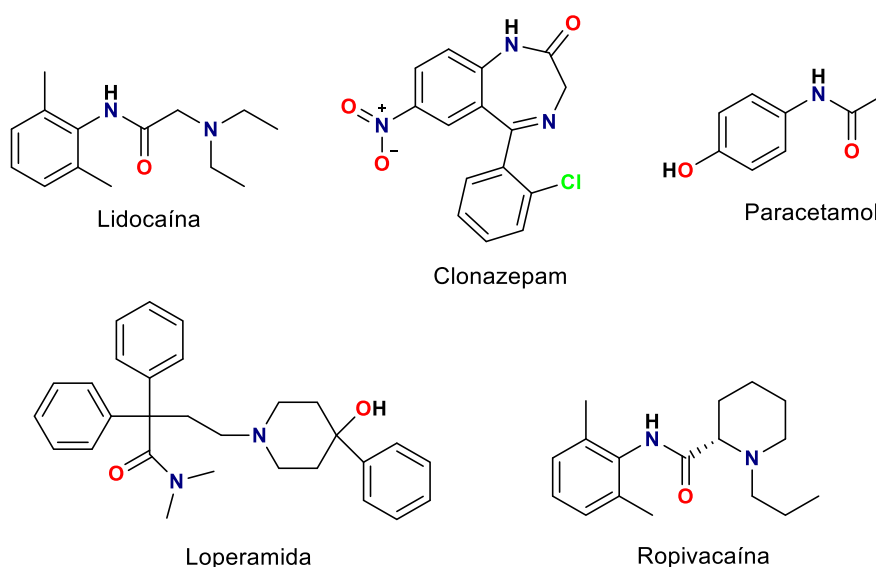


Figura 8. Fármacos con enlace amida en su estructura.

Los métodos de síntesis para amidas surgen de la condensación de un ácido carboxílico con una amina, pero esto no se lleva a cabo tan fácil debido al protón intercambiable y a que ambos son rápidamente desactivados, llevándose primeramente la reacción ácido-base produciendo una sal de carboxilato de amonio mediante la transferencia del protón del ácido carboxílico a la amina,³⁷ posteriormente tiene que sufrir un proceso que va en contra de la termodinámica y del equilibrio químico (Figura 9).



Figura 9. Formación del enlace tipo amida a partir de ácidos carboxílicos.

Para favorecer la condensación directa de la sal se puede llevar a cabo implementando condiciones drásticas como irradiación con microondas o altas temperaturas (160-180 °C), lo cual no es muy conveniente debido a que muchos de los compuestos son termolábiles y por lo tanto una técnica incompatible para la mayoría.³⁶

Debido a esto la activación del ácido carboxílico mediante agentes acoplantes es de suma importancia para que formen un intermediario más reactivo que facilite la incorporación de un nucleófilo y así formar sus derivados.³⁸

3.6 Grupo funcional éster

Los ésteres de igual manera son derivados de los ácidos carboxílicos, en donde el grupo OH del carboxilo es sustituido por un grupo –OR, las reacciones de un ácido carboxílico con un alcohol producen una reacción de equilibrio dando como producto el enlace tipo éster (Figura 10).

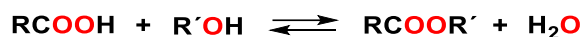


Figura 10. Esterificación de ácidos carboxílicos.

Varios de los aromas de las fragancias y frutas son ésteres, además se encuentran presentes una gran cantidad de fármacos, en la industria alimenticia, en la obtención de jabones e incluso debido a que son suficientemente estables son utilizados como disolventes en reacciones orgánicas (Figura 11).³⁹

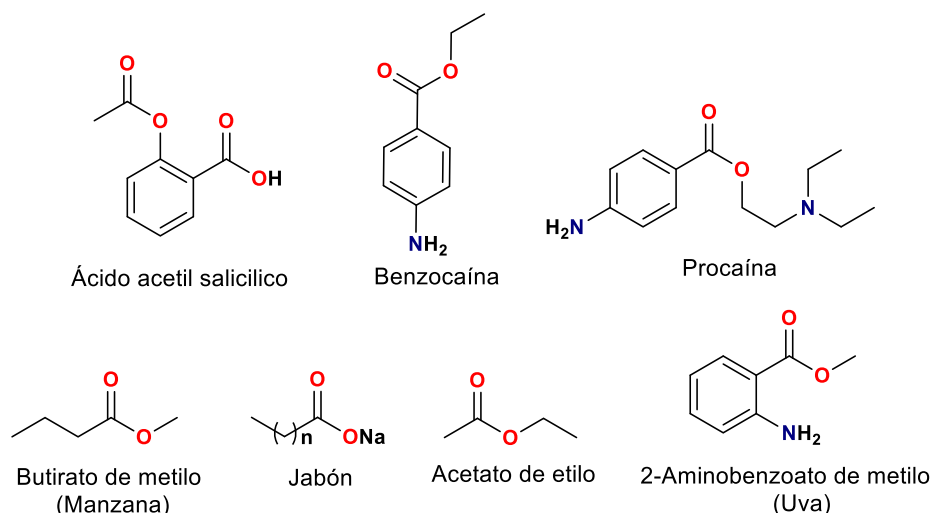


Figura 11. Ejemplos de compuestos con enlace éster en su estructura.

Los ésteres a su vez son más reactivos que las amidas debido que el oxígeno al ser más electronegativo no tiene un aporte tan grande de su par electrónico comparado con el nitrógeno menos electronegativo de las amidas que soporta más la carga positiva resultante (Figura 12).³⁴

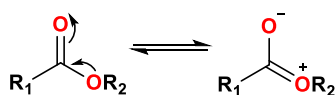


Figura 12. Estructura química de resonancia del grupo funcional éster.

Por otro lado, la preparación de ésteres a partir de ácidos carboxílicos al igual que las amidas no se lleva a cabo por la simple adición de estos, debido a que el grupo OH de ácido no es lo suficiente buen grupo saliente que favorezca el ataque nucleofílico por parte del alcohol o amina por lo que las reacciones no proceden (Figura 13).

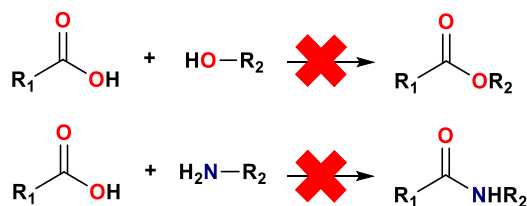


Figura 13. Ésteres y amidas a partir de ácidos carboxílicos.

3.7 Activadores del grupo carboxilo

Los activadores del grupo carboxilo o agentes acoplantes surgen con la necesidad de llevar a cabo la conversión del grupo funcional carboxilo a un intermediario más reactivo que incremente la electrofilicidad del carbonilo y por ende favorezca el ataque por parte de un nucleófilo, existen diversas maneras de formar el intermediario: que se forme en una etapa separada a la reacción cuando éste es estable o es generado *in situ* en presencia del nucleófilo.⁴⁰ Existe una gran diversidad de agentes acoplantes o de metodologías para la activación del grupo carboxilo (Figura 14), por ejemplo la vía de anhídridos mixtos donde implementa el cloroformiato de isobutilo (*i*BCF),^{38,41} el uso de carbodiimidias como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC),⁴² algunas sales de sales de fosfonio derivadas del HOBt y HOAt como el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino)fosfato (PyBOP), las llamadas sales de uronio/amínio como el hexafluorofosfato de *N*-[(1*H*-benzotriazolil)-(dimetilamino)metilen]-*N*-metilmetanaminio (HBTU) o el hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio) (COMU),⁴³⁻⁴⁶ finalmente el 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) que forma subproductos inocuos y fáciles de eliminar.^{47,48}

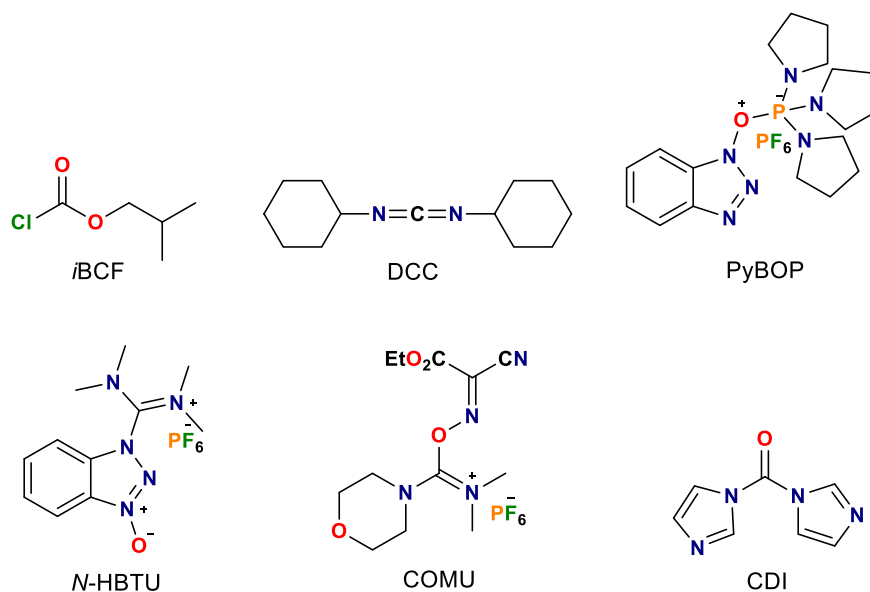


Figura 14. Agentes activadores del grupo carboxilo.

La implementación de uno respecto al otro se basa en los requerimiento de las materias primas y los productos a obtener, como son las restricciones estéricas, solubilidad, estabilidad, posibles isomerizaciones o racemizaciones que pudiera sufrir los compuestos,

así como disminuir la cantidad de subproductos y facilitar la purificación del producto deseado.^{38,45,49}

3.8 Reacciones de α -aminación

La derivatización química a partir de productos naturales ha recibido una mayor atención, debido a que se pueden obtener estructuras con interesantes actividades farmacológicas, siendo las aminas estructuras o bloques de construcción importantes en química que proporcionan funcionalidades en los productos naturales.⁵⁰

Las reacciones electrofílicas de α -aminación surgen como un método directo y versátil para generar enlaces C-N en estructuras orgánicas.⁵¹⁻⁵³ En particular el uso de aminas quirales en reacciones ha recibido amplia atención en recientes años debido a las diversas aplicaciones como organocatalizadores.^{54,55}

Jorgensen reportó la primera reacción catalizada con prolina en una α -aminación enantioselectiva directa de aldehídos usando ésteres de azodicarboxilato como electrófilos.⁵⁶

List implementó la prolina para catalizar reacciones de aldehídos para preparar productos hidrazino alcohol después de una reducción *in situ* con NaBH₄.⁵⁷ Zhong realizó la α -aminación de aldehídos con prolina, explicando la enantioselectividad de las reacciones por un estado de transición vía enamina.^{58,59}

MacMillan y colaboradores reportaron el uso de la metilprolina y otras aminas secundarias como organocatalizadores en reacciones de α -aminación.⁶⁰

La manera en cómo el catalizador prolina actúa, es en una primera etapa activando el grupo carbonilo del aldehído, la cual por ser una amina secundaria origina preferentemente la formación de una *E*-enamina como intermediario reactivo (Figura 15).

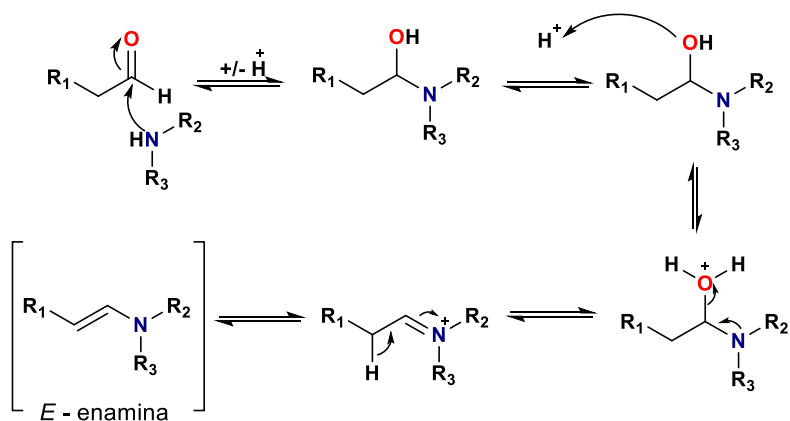


Figura 15. Mecanismo de formación de la enamina.

La segunda etapa consiste en la adición del electrófilo cuya enantioselectividad mostrada en los productos puede explicarse por el mecanismo en el estado de transición de la enamina formada, en donde el protón del ácido carboxílico de la prolina dirige el acercamiento mediante puente de hidrógeno de una cara de la enamina proquiral y el átomo de nitrógeno entrante del electrófilo (Figura 16).^{57,59}

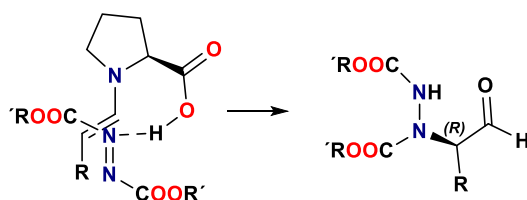


Figura 16. Enantioselectividad de α -aminación de aldehídos con L-prolina.

Por otro lado las aminas primarias también han sido utilizadas como organocatalizadores de reacciones de α -aminación,⁶¹⁻⁶³ el mecanismo de acción es un poco similar y consiste en la reacción del catalizador de amina primaria con el aldehído para dar formación primeramente a una imina (Figura 17).

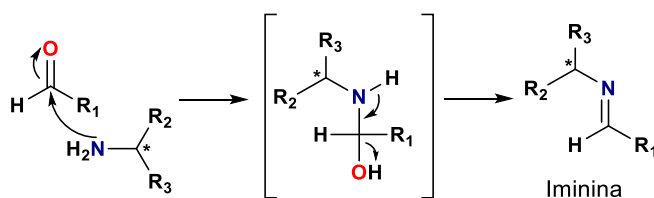


Figura 17. Mecanismo de formación de iminas.

Esta imina en condiciones ácidas se puede llegar a convertir a una enamina como intermediario para posteriormente llevar a cabo las reacciones de α -aminación (Figura 18).⁶²

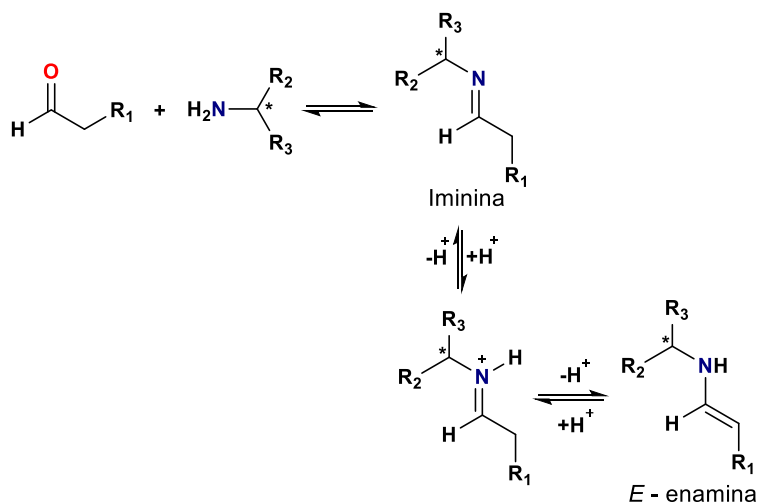


Figura 18. Mecanismo de conversión de imina a enamina en medio ácido.

Liu reportó la primera reacción enantioselectiva de α -aminación de cetonas aromáticas catalizada por aminas primarias quirales derivadas de alcaloides de cinchona, mostrando la diastereolectividad en los productos empleando derivados de *epi*-cinchonina (Figura 19).⁶⁴

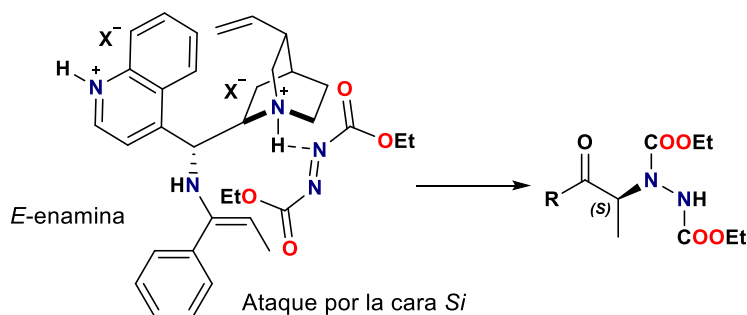


Figura 19. Enantioselectividad de reacciones de α -aminación de cetonas catalizadas con derivado de *epi*-cinchonina.

3.9 Epóxidos

Uno de los grupo funcionales bien conocidos son los epóxidos, intermedios importantes en la síntesis orgánica en el laboratorio y en procesos industriales, son productos versátiles que permiten la obtención de moléculas bifuncionales con la apertura en condiciones estereoespecíficas de reacción,⁶⁵ de aquí la gran relevancia e importancia de estos bloques de construcción, existen diversas maneras de generar epóxidos, siendo la peroxidación de alquenos la metodología más común empleada (Figura 20).⁶⁶

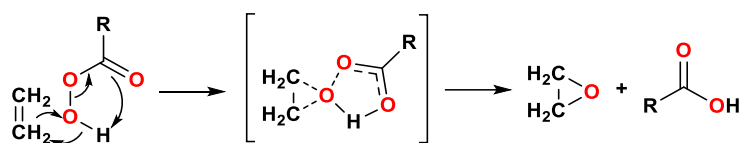


Figura 20. Epoxidación de alquenos mediante peroxiacido.

La adición del oxígeno a la doble ligadura puede ser estereoespecífica pero depende de la quiralidad y estructura química de las materias primas a reaccionar, quien determinará la configuración favorecida de los epóxidos. Ya una vez generado el epóxido se puede variar las condiciones de apertura para así obtener los grupos funcionales y estereoquímica deseadas. Calabuig reportó la preparación del éster metílico del ácido cistenólico (**8**) a partir del éster metílico del ácido catívico (**6**) mediante epoxidación para generar el éster metilado epoxidado **7** y posteriormente tratamiento con ácido (Figura 21).⁶⁷



Figura 21. Hemisíntesis del éster metílico **8** del ácido cistenólico (**4**) a partir de éster metilado **6** del ácido catívico (**2**).

La interconversión de labdanos por transformaciones sintéticas de diterpenos naturales resulta interesante para desarrollar técnicas más eficientes, estereo-controladas y con alternativa de obtención de diferentes fuentes naturales.^{68,69}

3.10 Fotooxidación de compuestos orgánicos

Las moléculas orgánicas tienen la capacidad de absorber energía formando estados excitados inestables que tienen tiempos de vida cortos pero con una alta reactividad y en determinados casos interactuar con ciertas moléculas del mismo organismo, esto se conoce como efecto fotodinámico, que sufrimos día con día y se puede ver reflejado en los efectos biológicos por el deterioro provocado por la radiación UV (320-400 nm) en la que intervienen fotosensibilizadores endógenos como flavinas, NADH/NADPH, ácido urocánico y algunos esteroides que son los responsables de las alteraciones de oxidaciones biológicas.^{70,71} La implementación, producción y el estudio del uso del oxígeno molecular singlete ($^1\text{O}_2$) ha surgido como una novedosa área aplicada a diferentes campos como tratamiento de aguas residuales, síntesis química, herbicidas e insecticidas activadas con luz, así como terapias fotodinámicas de cáncer y polímeros.⁷² Las reacciones con $^1\text{O}_2$ son utilizadas como paso esencial para la síntesis de algunos productos naturales, ya que permite la formación de enlaces C-O y heteroátomos con oxígeno, así como la oxidación de compuestos orgánicos y biológicos.⁷³ El oxígeno molecular se encuentra en su estado natural triplete ($^3\text{O}_2$), el cual al excitarse mediante una determinada longitud de onda puede dar formación al oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) quien tiene una vida de pocos microsegundos, el tiempo de vida media de un estado respecto al otro varía considerablemente debido a que el estado triplete es más estable y por ende el estado singlete es convertido rápidamente.⁷⁴ Cuando se encuentra en su forma singlete, este presenta un poder oxidante mayor que lo hace más electrofílico y por ende tiende a reaccionar rápidamente con las insaturaciones C-C de las moléculas orgánicas.

3.11 Generación de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$)

Existen diversas maneras de cómo generar $^1\text{O}_2$, una ellas es mediante la utilización de fotosensibilizadores que permiten la generación de $^1\text{O}_2$ de una manera simple y controlada, para esto solamente se requiere el O_2 molecular, una longitud de onda apropiada y un fotosensibilizador que debe de tener la capacidad de absorber la energía necesaria para posteriormente transmitirla al O_2 , que originará la formación del estado excitado singlete $^1\text{O}_2$ (Figura 22).⁷⁵

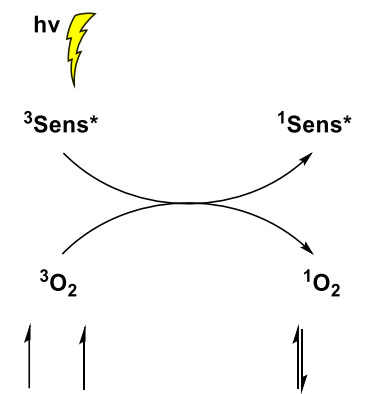


Figura 22. Activación del oxígeno triplete ($^3\text{O}_2$) a oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) mediante sensibilizadores y una determinada longitud de onda.

3.12 Fotosensibilizadores

Los fotosensibilizadores son moléculas orgánicas libres de metales o coordinados a ellos, existen diferentes grupos que tienen la capacidad de generar oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) y que absorben a una longitud de onda de UV y luz visible (Figura 23).⁷² Dentro de las características que deben de cumplir los fotosensibilizadores podemos encontrar:

1. Absorber la onda de luz a una determinada longitud de onda.
2. Tener la energía adecuada en el estado triplete para proporcionar suficiente energía en la transferencia al estado fundamental o basal.
3. Poseer un rendimiento cuántico apropiado del estado triplete.
4. Posee una larga vida en el estado triplete.
5. Tener una fotoestabilidad adecuada y alta.

Cada uno de estos presenta una determinada longitud de onda a la cual tienen su mejor absorbancia, por lo que es de suma importancia administrar la energía necesaria, dentro de las reacciones de fotooxidación se puede utilizar luz blanca (400-700 nm) o bien implementar lámparas o leds que proporcionen longitudes de onda específicos.

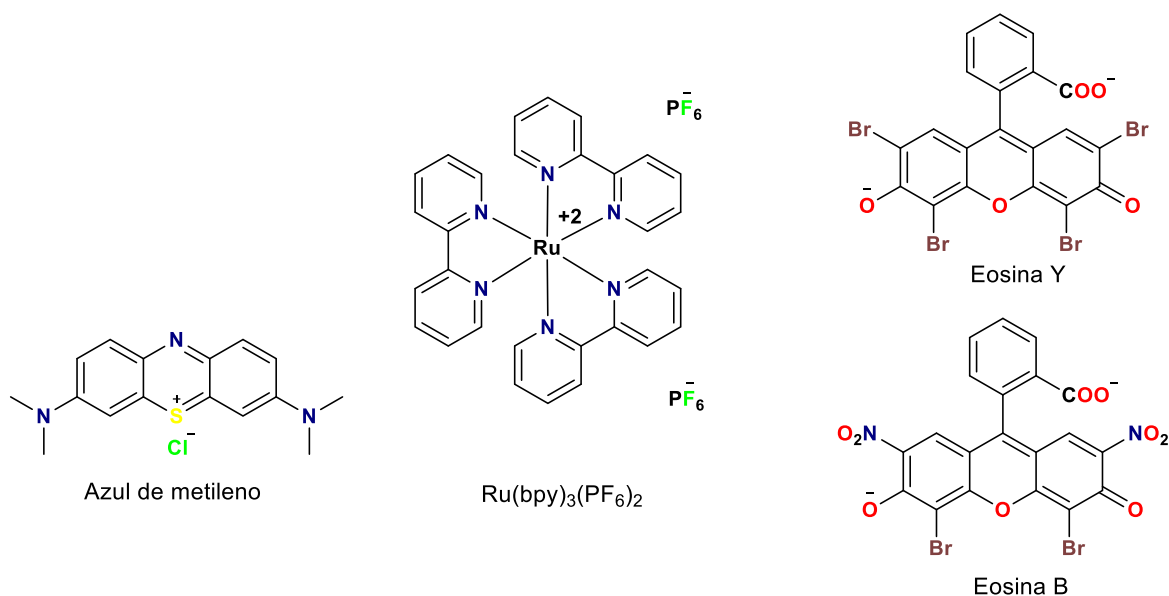


Figura 23. Fotosensibilizadores químicos utilizados en reacciones de fotooxidación.

3.13 Reacciones de fotooxidación

Los diferentes tipos de reacción entre el oxígeno singlete $^1\text{O}_2$ y compuestos orgánicos involucran: [2 + 2], [2 + 4] adiciones a alquenos (Figura 24) y las “ene” reacciones descubiertas por Schenck en 1953 en α - y β -pinenos,^{73,76,77} que fueron de las primeras reacciones químicas implementadas para la preparación de hidroperóxidos en donde se utilizaba el oxígeno singlete, además de que las oxidaciones alílicas fueron utilizadas como paso esencial en la síntesis de productos naturales o sus análogos sintéticos.⁷⁵

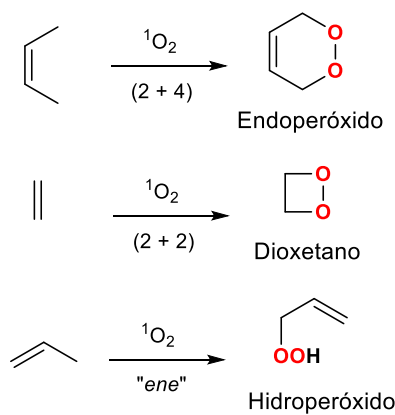


Figura 24. Utilidad sintética del oxígeno singlete $^1\text{O}_2$ para generar enlaces C-O.

Los alquenos en contacto con el oxígeno (O_2) reaccionan bajo irradiación de luz visible en presencia de un fotosensibilizador para dar hidroperóxidos de alilo, los cuales mediante una reducción *in situ* pueden ser reducidos a sus respectivos alcoholes alílicos (Figura 25).⁷⁴

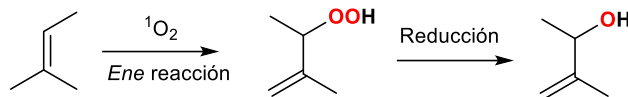


Figura 25. Preparación de alcoholes alílicos a partir de alquenos.

La estereoespecificidad de las reacciones de Schenck pueden estar explicadas por los factores estereoelectrónicos que inducen la regio y quimioselectividad de los productos finales, donde las posiciones y los efectos *cis* y *gem* determinan que H se ve más favorecido para ser abstraído (Figura 26), así como también se ven influenciado por los disolventes en los que se lleve a cabo la reacción.^{74,77}

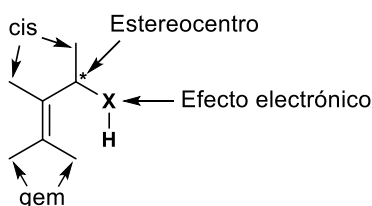


Figura 26. Influencia del efecto estérico y electrónico sobre la selectividad de las reacciones.

3.14 Química de flujo

El campo de la química de flujo ha crecido con el paso de los años para convertirse en una tecnología cada vez más accesible que permita preformar la síntesis química en los laboratorios.⁷⁸ La química de flujo por su parte surge de converger la química orgánica con la ingeniería con la finalidad de optimizar las condiciones de reacción mediante equipos que permiten controlar factores como temperatura, tiempo, presión, longitud de onda, flujo de volumen y composición, ahorro de disolventes y catalizadores (Figura 27).⁷⁹



Figura 27. Equipo de química de flujo con reactor y lámpara acoplado.

El implemento de estas tecnologías se hace cada vez más frecuente debido al interés de encontrar nuevas moléculas bioactivos elaboradas con metodologías más sostenibles, así como llevar a cabo la síntesis total de productos naturales.⁸⁰

4. Antecedentes

El estudio de los metabolitos secundarios mayoritarios tipo labdano más abundantes obtenidos de las partes aéreas de *Ageratina jocospecana* del extracto hexánico proporcionó el ácido (-)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*Z*)-labda-7,13-dien-15-oico (ácido labdadienoico, **1**), ácido (-)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-oico (ácido catívico, **2**) y ácido (+)-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-oico (ácido 13-*epi*-labdanólico, **3**) que se pueden observar en la figura 28.⁸¹

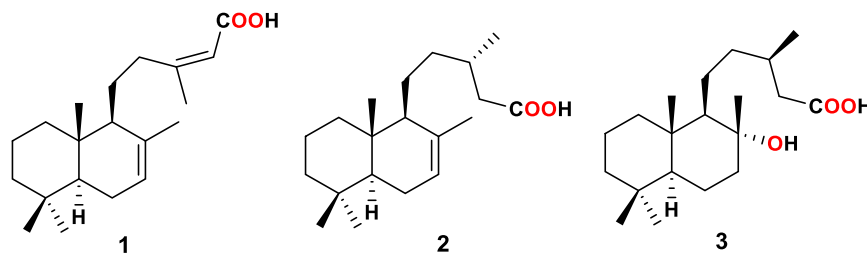


Figura 28. Ácidos diterpénicos aislados de *Ageratina jocospecana*.

Estos ácidos diterpénicos ya han sido reportados de diferentes especies, el ácido labdadienoico (**1**) fue reportado por Jakupovic de las partes aéreas de *Leyssera gnaphaloides*,⁸² así como por Masami del extracto metanólico de las hojas de *Sindora siamensis*, con una configuración *E* del doble enlace de C-13—C-14,⁸³ adicionalmente ya

fue previamente sintetizado junto con sus derivados metilados e isómeros *E* y *Z* por Nguen Van Tuen,⁸⁴ por su parte el ácido catívico (**2**) fue descrito por primera vez por Kalman del exudado resinoso obtenido de la especie *Prioria copaifera*, un árbol mejor conocido como árbol de “Cativa”,⁸⁵ también se obtuvo de *Epeura leucanta* pero la configuración de C-13 es la opuesta a la obtenida en *Ageratina jocotepecana*,⁸⁶ de la especie *Epeura falcata* de igual manera se identificó **2**; sin embargo, lo describen con una configuración opuesta en los carbonos del anillo de decalina C-5, C-9 y C-10,⁸⁷ mientras que el ácido (+)-13-*epi*-labdanólico (**3**) se describió su aislamiento de *Espeletiopsis muiska* por Torrenecra,⁸⁸ cabe destacar que con anterioridad se había descrito el ácido (-)-labdanólico el cual era obtenido de la goma de *Cistus ladaniferus* y cuya diferencia era la estereoquímica de C-13,⁸⁹ la confirmación de la configuración absoluta para C-13 de ácido obtenido de *Ageratina jocotepecana* quedó confirmada por estudios realizados mediante dicroísmo circular vibracional (DCV).⁸¹ Adicionalmente reportes de las especies de *Cistus symphytifolius* permitió el aislamiento de dos diterpenos de tipo labdano, el ácido catívico (**2**) y ácido cistenólico (ácido 7 α -hidroxi-labd-8(17)-en-15-oico, **4**), ambos pertenecientes a la serie (13*S*)-labdano.^{15,67} El ácido cistenólico (**4**) resultó ser el enantiómero del ácido sálvico (**5**) previamente aislado de *Eupatorium salvia*, que se asignó inicialmente a la serie normal-labdano.⁹⁰⁻⁹² Sin embargo, años después se corroboró su configuración clasificándolo en la serie *ent*-labdano,⁹³ y por ende forma parte de la serie (13*R*)-*ent*-labdano (Figura 29).⁹⁴

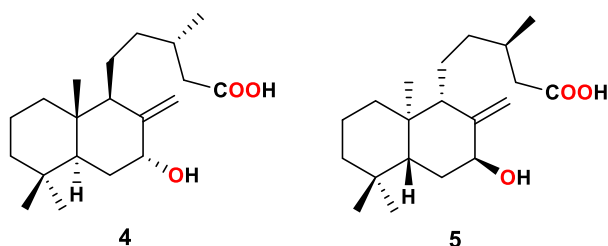


Figura 29. Fórmulas del ácido cistenólico (**4**) y ácido salvico (**5**).

Cabe mencionar que los diterpenos obtenidos de *Ageratina jocotepecana* no presentan un estudio previo respecto al efecto citotóxico en líneas celulares de cáncer por lo que resulta interesante complementar los estudios que se tienen hasta el momento, así como realizar derivados con características estructurales distintas para determinar la influencia de estos grupos funcionales, la relación estructura química-actividad biológica de los compuestos está relacionada con determinados grupos funcionales específicos que pueden modificar la

reactividad de moléculas o aumentar la estabilidad de estos, así, los anillos aromáticos por ejemplo generan rigidez, además por ser moléculas planas y por la presencia de los enlaces π generar interacciones entre grupos aromáticos de las proteínas, por otro lado, los grupos electrotractores o electrodonadores modifican la reactividad química de las moléculas, por su parte la incorporación de heteroátomos o halógenos tienden a generar estabilidad de las moléculas.

Adicionalmente, considerando las características estructurales de los diterpenos se abordaran metodologías diversas que permitan la interconversión entre moléculas de labdano de diferentes especies.

5. Justificación

La importancia del uso de plantas con fines medicinales radica en la gran variedad de compuestos químicos a los cuales se les han atribuido actividades farmacológicas de gran relevancia y de los cuales se basan para la producción de nuevos fármacos para tratar determinadas enfermedades. Debido a esto se decidió llevar a cabo el estudio de los ácidos diterpénicos obtenidos de *Ageratina jocotepecana* y preparación de sus derivados tipo éster y amida para posteriormente determinar su efecto citotóxico en diferentes líneas celulares de cáncer como lo son MCF-7 y K562, con la finalidad de que se puedan encontrar nuevas moléculas con efectos citotóxicos y como posibles alternativas para el tratamiento de estos tipos de padecimientos.

Adicionalmente la incorporación de nuevas funcionalizaciones en posiciones específicas y modificaciones estructurales de los compuestos resulta interesante para la aplicación de reacciones que permitan la generación de nuevos centros quirales de manera estereocontroladas, como son las reacciones de α -aminación para las cuales se emplearon diversos catalizadores quirales de aminas primarias y secundarias.

Por otro lado la interconversión de moléculas orgánicas obtenidas de manera natural entre diferentes especies resulta interesante como una alternativa de producción de los compuestos, ya que son específicos y característicos de cada especie, además de contribuir con un aporte quimiotaxonómico que tiende a explicar posibles mecanismos de reacción

para los compuestos que son formados naturalmente por procesos bioquímicos mediante enzimas dentro de cada especie, además de generar rutas alternativas sintéticas.

Finalmente, la implementación del oxígeno molecular en su forma activa $^1\text{O}_2$ como agente oxidante reciben un gran interés en química debido a los mecanismos de reacción diversos que se pueden presentar en cada estructura orgánica, pero principalmente por lo que implica ambientalmente al poderse utilizar el oxígeno presente en el aire, evitando así utilizar los agentes oxidantes fuertes cotidianos.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Llevar a cabo la preparación de los derivados tipo amida y éster para los ácidos diterpénicos labdadienoico (**1**), catívico (**2**) y 13-*epi*-labdanólico (**3**), empleando agentes acoplantes para la incorporación de diversos grupos funcionales con la finalidad de llevar a cabo una comparación respecto a la actividad citotóxica y su estructura.

6.2 Objetivos particulares

1. Aislar y purificar los tres ácidos diterpénicos; ácido labdadienoico (**1**), catívico (**2**) y 13-*epi*-labdanólico (**3**) a partir de las flores de *Ageratina jocosotepecana*.
2. Llevar a cabo las reacciones con activadores del grupo carboxilo para la obtención de sus derivados tipo amida y éster.
3. Caracterizar los compuestos derivados mediante sus datos físicos y espectroscópicos.
4. Evaluar la actividad citotóxica de los productos naturales y derivados en diferentes líneas celulares.
5. Determinar el tipo de muerte celular mediante citometría de flujo para los compuestos citotóxicos.
6. Llevar a cabo las reacciones pertinentes para la obtención de sus derivados y consecutivamente las reacciones de α -aminación para el ácido catívico (**2**) y 13-*epi*-labdanólico (**3**).
7. Probar distintos catalizadores para las reacciones de α -aminación.

8. Preparar los epóxidos del ácido catívico y derivados.
9. Realizar la apertura de los epóxidos.
10. Llevar a cabo la preparación de los compuestos oxidados para el ácido catívico y derivados.
11. Realizar las reacciones de fotooxidación.
12. Evaluar diversos catalizadores para las reacciones de fotooxidación
13. Implementar química de flujo para reacciones de fotooxidación.

7. Resultados y discusión

7.1 Metabolitos secundarios aislados

El extracto hexánico de flores fue desengrasado con metanol y sometido a cromatografía en columna para la obtención de los tres ácidos diterpénicos en diferentes rendimientos,⁸¹ en la polaridad 9:1 (hex:AcOEt) se obtuvo el ácido labdadienoico (5%) y el ácido catívico (15-20%), a partir de la polaridad 7:3 el ácido 13-*epi*-labdanólico (10-15%).

Del análisis exhaustivo de los espectros de RMN para el ácido labdadienoico se observa la identificación de un isómero estructural que difiere en la posición del doble enlace en C-8—C-9 con respecto al ácido labdadienoico (**1**) que presenta la insaturación en C-7—C-8, dicha mezcla inseparable se determinó por los resultados observados en su espectro de RMN de ¹H, mostrando señales duplicadas para los metilos (Figura 30), mientras que en su espectro de RMN de ¹³C se observan las señales para dos compuestos, además de las señales correspondiente al doble enlace endocíclico que presenta una diferencia en el desplazamiento químico (Figura 31).

Los valores fueron comparados con compuestos previamente reportados en la literatura, dicha mezcla de los compuestos **9** y **10** fue obtenida de manera natural del extracto metanólico de las hojas de *Sindora siamensis*,⁸³ cabe destacar que dichos compuestos difieren en la configuración *E* del doble enlace alfa al carbonilo C-13—C-14, con respecto a los obtenidos de *Ageratina jocotepecana* que presentan una configuración *Z* de **1** y **11**.

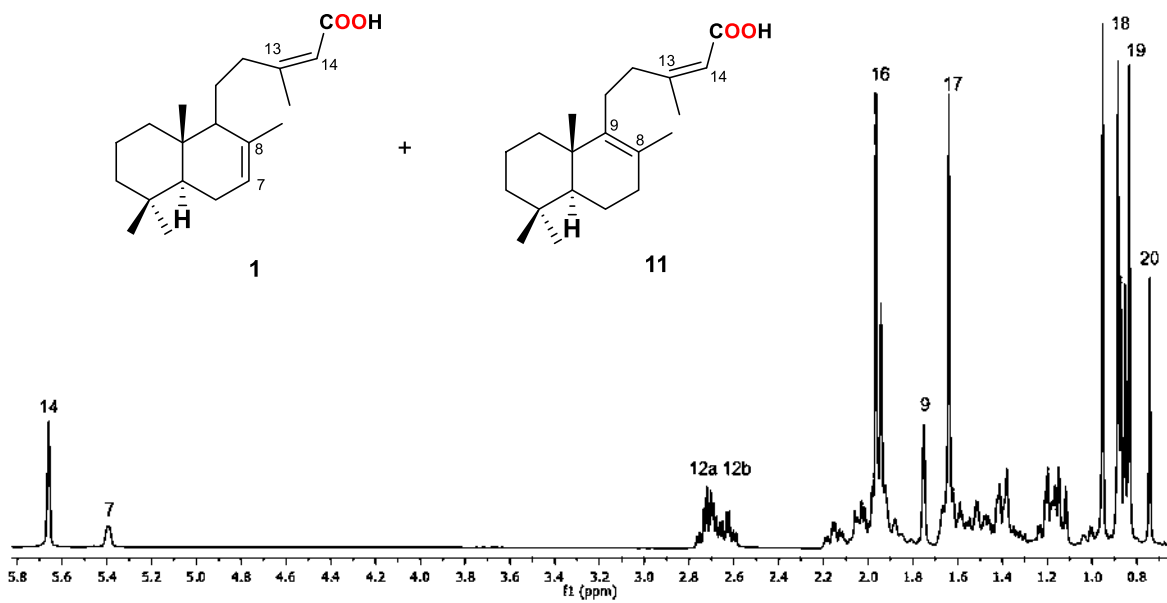


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del ácido labdadienoico (**1**) e isómero **11** en CDCl_3 .

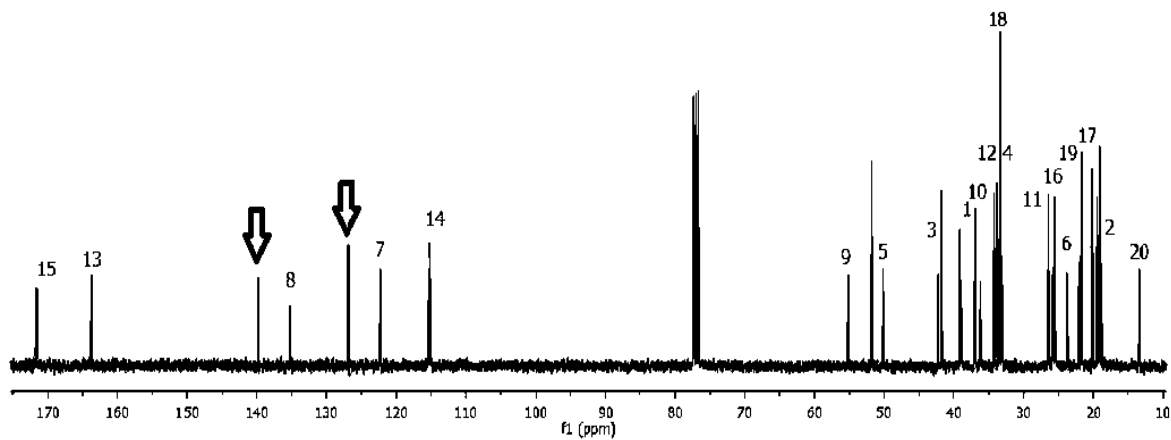


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del ácido labdadienoico (**1**) e isómero **11** en CDCl_3 .

7.2 Reacción con diazometano del ácido labdadienoico

Para generar los primeros derivados para la mezcla de compuestos **1** y **11** se realizó la reacción de metilación empleando la metodología tradicional de esterificación con diazometano generado *in situ* con la *N*-nitroso-*N*-metilurea, la cual mediante condiciones básicas se pueden obtener diazometano en buen rendimiento (Figura 32).

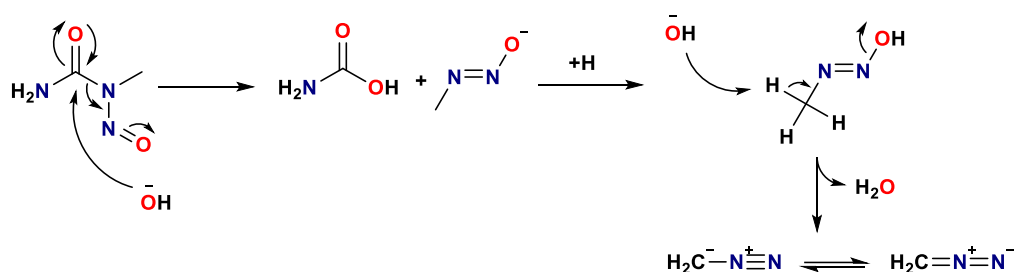


Figura 32. Mecanismo de reacción para la obtención de diazometano.

Los resultados obtenidos demostraron tener la misma mezcla inseparable de los compuestos metilados **12** y **13**, además de que se podía apreciar cambios en la solubilidad de los compuestos metilados, ya que fue necesario emplear Metanol- d_4 (CD_3OD) y no CDCl_3 como normalmente se realizaba, en su espectro de RMN de ^1H se observaron las señales duplicadas para el protón vinílico H-14 y el Me-21, lo que ponía de manifiesto y confirmaba la mezcla de compuestos **12** y **13** (Figura 33).

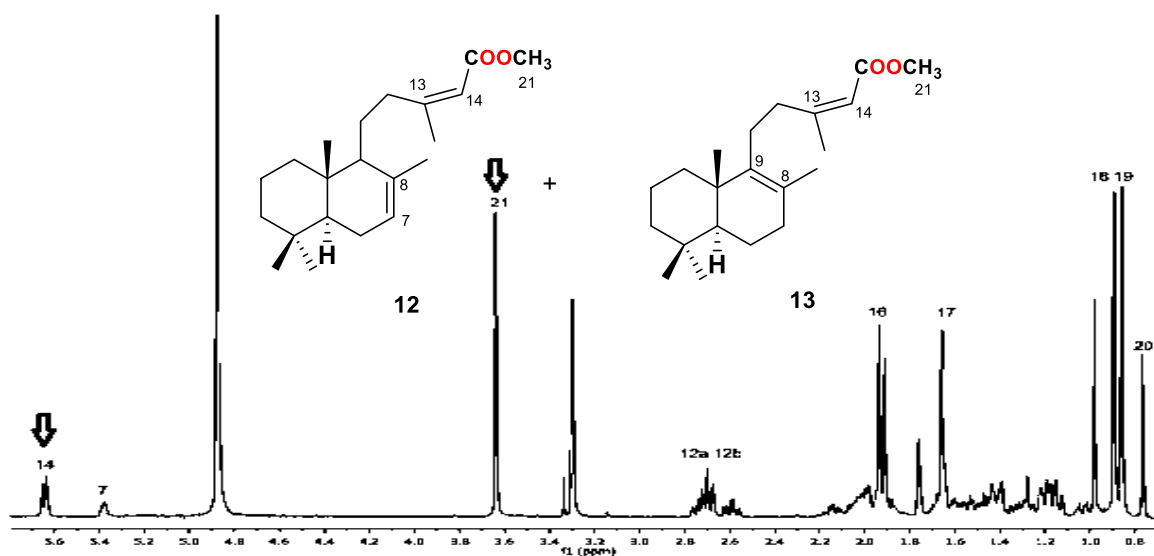


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la mezcla del labdadienato de metilo (**12**) e isómero metilado **13** en CD_3OD .

Esto se podía observar al comparar con el estudio realizado por Nguen Van Tuen,⁸⁴ que llevó a cabo la síntesis de los isómeros *E* y *Z* del ácido labdadienoico (**1**) y sus derivados metilados (Figura 34), por lo que se corroboró con los obtenidos en *Ageratina jocotepecana*.

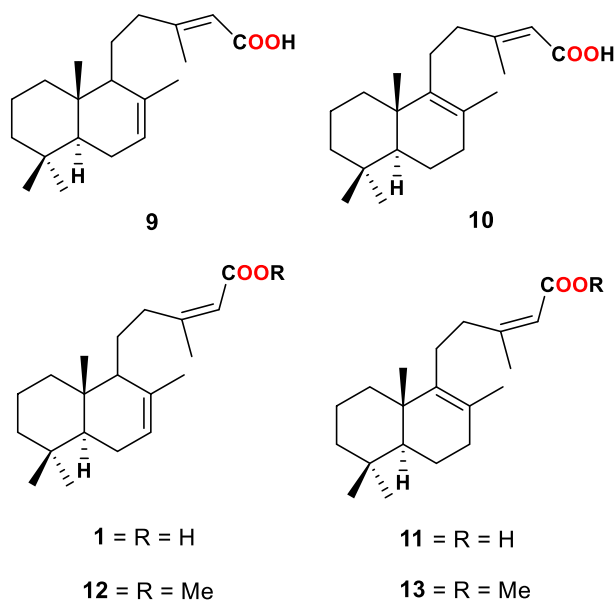


Figura 34. Compuestos preparados por Nguen Van Tuen.

7.3 Reacción de amidación del ácido labdadienoico (**1**) empleando COMU

El COMU está conformado por un grupo morfolino en conjunción de la oxima 2-ciano-2-(hidroxiiminio)acetato de etilo, la presencia de estos grupos incrementa la solubilidad, estabilidad y reactividad de este reactivo comparado con algunos de sus análogos.

La reacción se llevó a cabo utilizando la mezcla de isómeros **1** y **11**, COMU, DIPEA y la anilina como nucleófilo para incorporar un grupo más voluminoso que permitiera la separación de los isómeros (Figura 35).

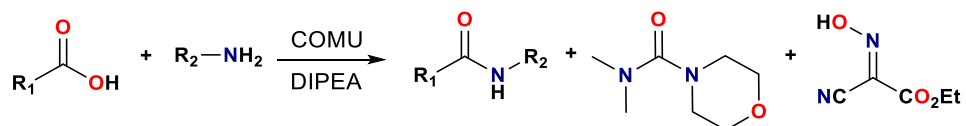


Figura 35. Activación del grupo carboxilo mediante COMU.

La reacción transcurre a través de un intermediario que se forma entre el acilo y la oxima el cual favorece posteriormente el ataque de la amina como nucleófilo para proporcionar el producto deseado (Figura 36).^{95,96}

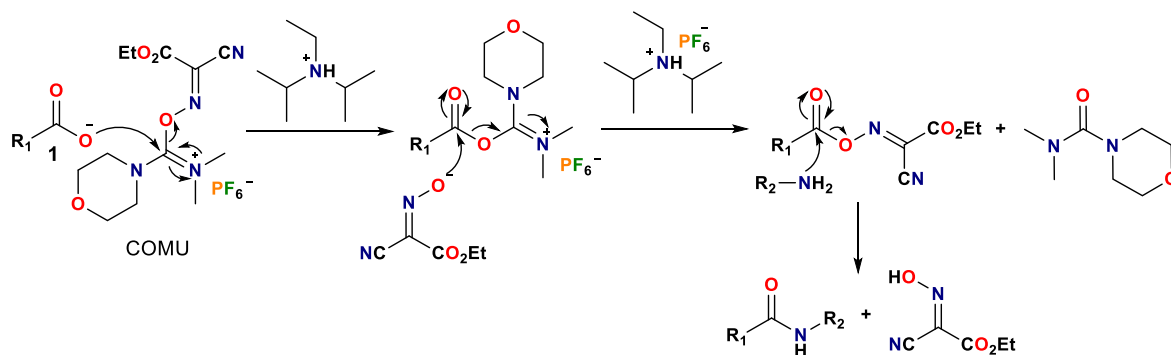


Figura 36. Mecanismo de reacción empleando COMU.

De esta manera se llegó a la obtención de los derivados **14** y **15** a partir del ácido **1** con un rendimiento de 79% (Figura 37).

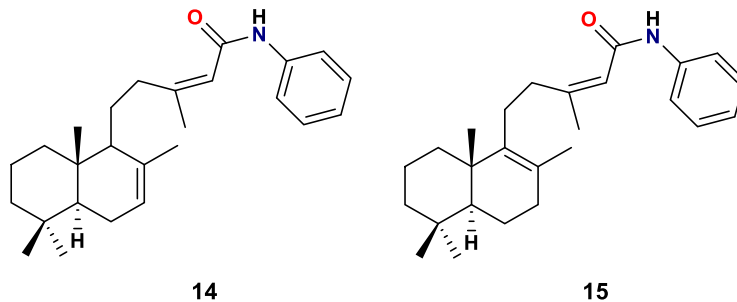


Figura 37. Mezcla de isómeros **14** y **15** a partir del ácido labdadienoico (**1**).

El espectro de RMN de ¹H mostró la presencia de las señales del anillo aromático de la anilina y el protón del grupo amida lo cual confirmaba la preparación del producto deseado; sin embargo, se observan los metilos duplicados que indicaba la presencia de los dos compuestos (Figura 38), en el caso del espectro de RMN de ¹³C se observaba la mezcla de señales de los dos isómeros **14** y **15** después de purificación con columna cromatográfica (Figura 39).

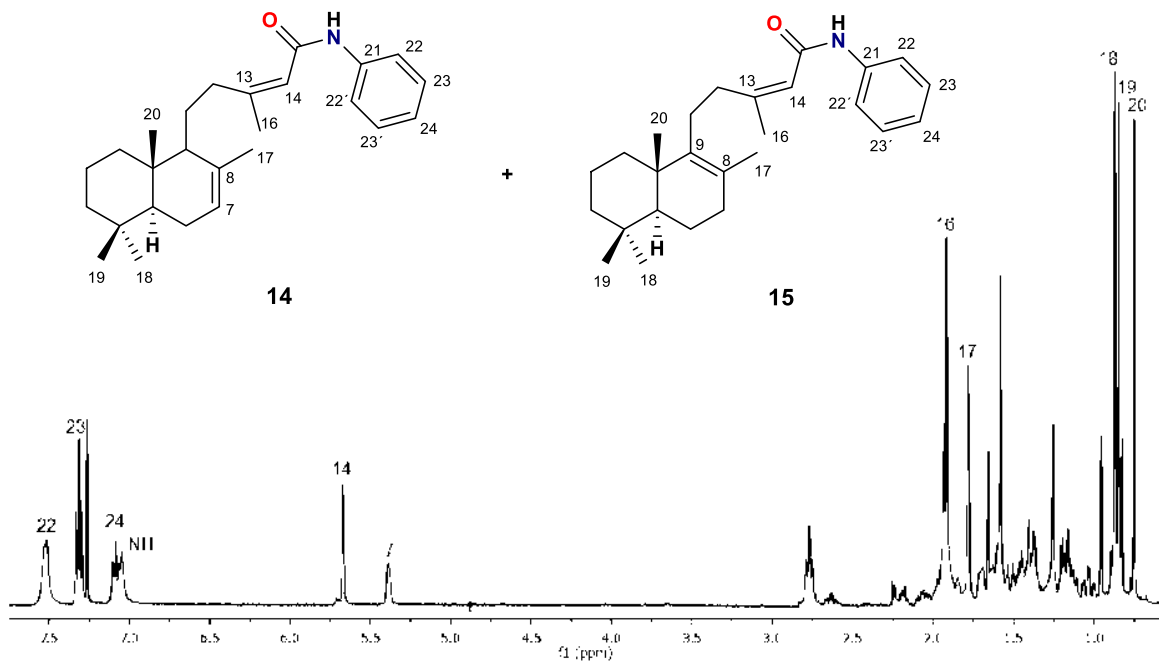


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de los derivados **14** y **15** en CDCl_3 .

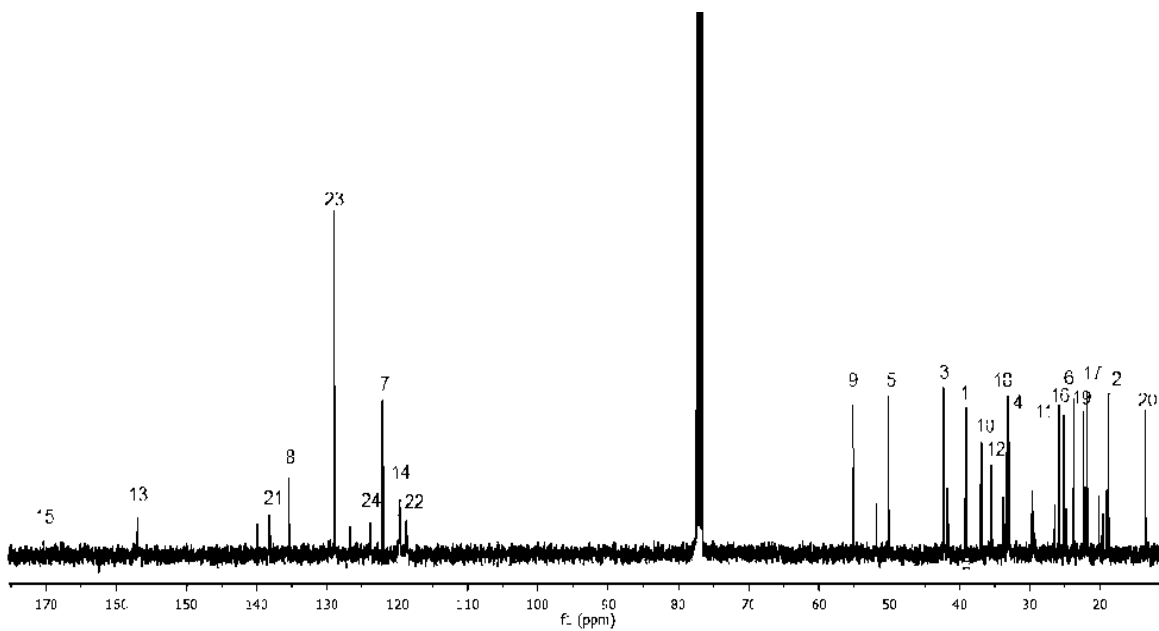


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz de los derivados **14** y **15** en CDCl_3 .

De acuerdo a los resultados no fue posible su separación, ya que ambos derivados presentan el mismo Rf, lo que indica que es necesario aplicar otras técnicas de separación como el uso de un equipo de HPLC o cromatografía en columna con sílice impregnada con plata.

7.4 Reacción con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI)

La activación del grupo carboxilo para el ácido labdadienoico (**1**) empleado 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) no procedió, debido a la insaturación alfa al carbonilo y el efecto resonante con el carbonilo lo que disminuye la electrofilicidad del carbonilo, mientras que, la activación de los ácidos **2** y **3** sí fue favorable, ya que se prepararon los 26 derivados tipo amida y éster respectivamente.

La reacción transcurre a través de un intermediario acil-imidazol que favorece el ataque nucleofílico por parte de un alcohol o amina para formar sus ésteres y amidas respectivos (Figura 40).^{36,97}

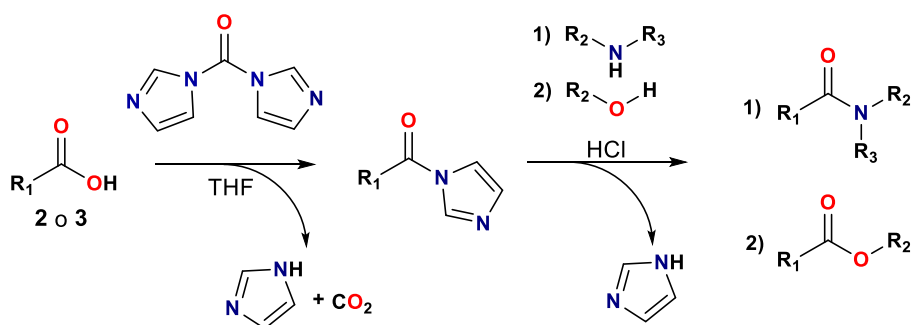


Figura 40. Activación del grupo carboxilo utilizando CDI.

La incorporación de ácido clorhídrico a la reacción logra la activación del intermediario acil imidazol, lo que aumenta la reactividad y favorece en mayor manera el ataque nucleofílico (Figura 41).⁹⁸

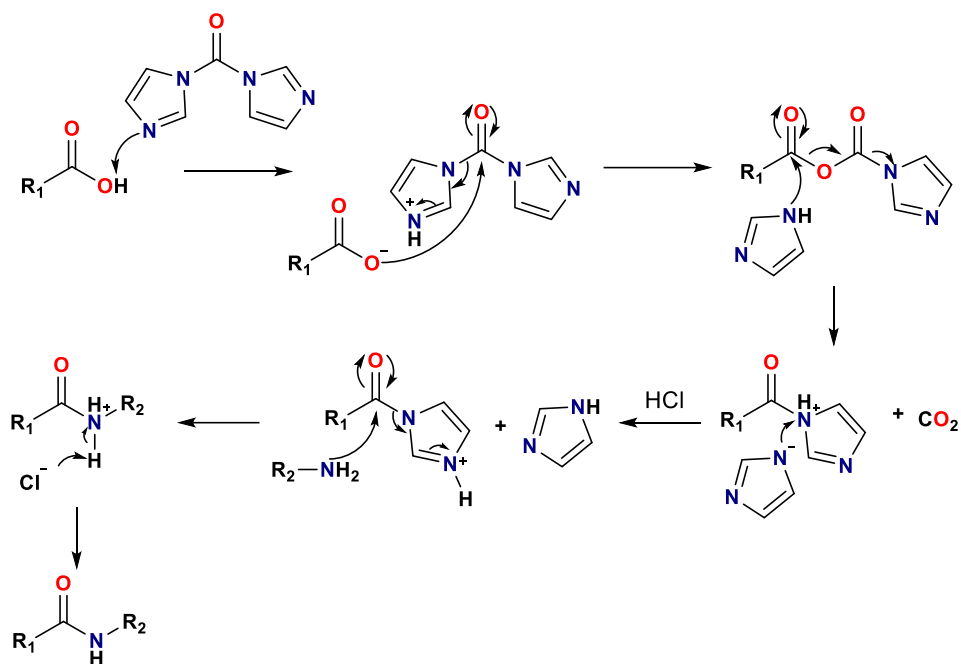


Figura 41. Mecanismo de reacción con CDI como activador del grupo carboxilo.

De esta manera se obtuvieron los derivados implementando el CDI como agente activante para los dos ácidos diterpénicos **2** y **3** (Figura 42), los derivados se obtuvieron en distintos rendimientos, así como su estado físico, adicionalmente se llevaron a cabo las reacciones de metilación para los ácidos **2** y **3** empleando la metodología con diazometano obteniendo los derivados metilados **32** y **43** (Tabla 2).

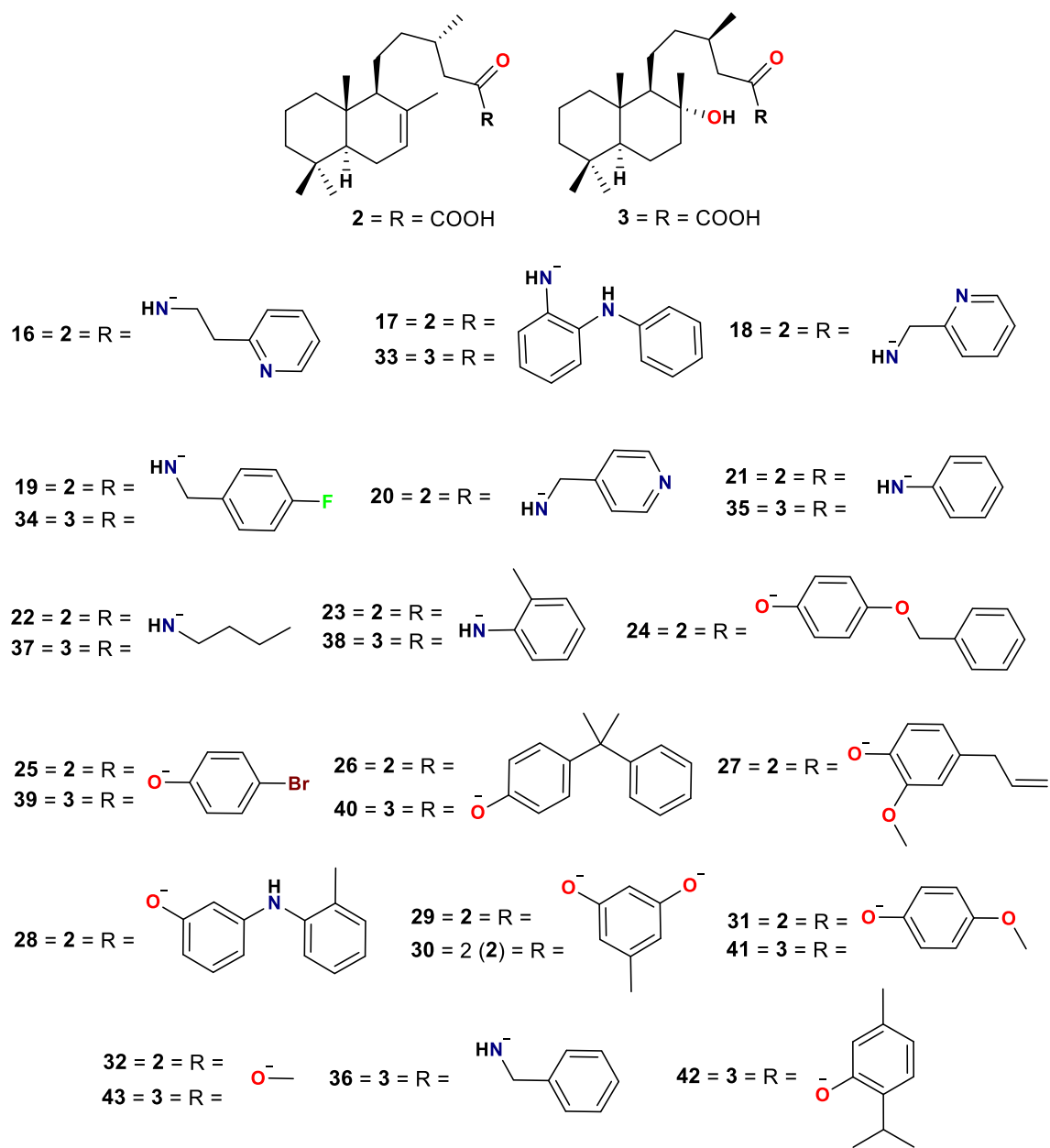


Figura 42. Estructuras químicas de los derivados obtenidos a partir de **2** y **3** mediante CDI.

Tabla 2. Preparación de los derivados para los ácidos diterpénicos **1-3**.

Reacción	Derivado	Estado físico	Rendimiento (%)
(1 + 6) + COMU + anilina	14 + 15	Oleoso incoloro	79
(1 + 6) + diazometano	12 + 11	Oleoso incoloro	cuantitativo
2 + CDI + 2-(2-aminoetil)piridina	16	Oleoso incoloro	50
2 + CDI + 2-aminodifenilamina	17	Oleoso marrón	50
2 + CDI + 2-picolilamina	18	Oleoso incoloro	44
2 + CDI + 4-fluorobenzilamina	19	Oleoso incoloro	45
2 + CDI + 4-picolilamina	20	Oleoso incoloro	44
2 + CDI + anilina	21	Oleoso verde	73
2 + CDI + <i>n</i> -butilamina	22	Oleoso incoloro	47
2 + CDI + <i>o</i> -toluidina	23	Oleoso verde	46
2 + CDI + 4-benziloxifenol	24	Oleoso incoloro	55
2 + CDI + 4- bromofenol	25	Oleoso incoloro	55
2 + CDI + 4- cumilfenol	26	Oleoso amarillo	31
2 + CDI + eugenol	27	Oleoso incoloro	71
2 + CDI + <i>m</i> -(<i>o</i> -toluidino) fenol	28	Oleoso marrón	22
2 + CDI + orcinol	29	Oleoso incoloro	52
	30	Oleoso incoloro	6
2 + CDI + <i>p</i> -metoxifenol	31	Oleoso incoloro	69
2 + diazometano	32	Oleoso incoloro	cuantitativo
3 + CDI + 2-aminodifenilamina	33	Oleoso marrón	46
3 + CDI + 4-fluorobenzilamina	34	Sólido blanco p. f. 117-119 °C	73
3 + CDI + anilina	35	Sólido blanco p. f. 136-138	74
3 + CDI + benzilamina	36	Sólido blanco p. f. 119-121 °C	49
3 + CDI + <i>n</i> -butilamina	37	Sólido blanco p. f. 73-75 °C	34
3 + CDI + <i>o</i> -toluidina	38	Oleoso incoloro	35
3 + CDI + 4-bromofenol	39	Sólido blanco p. f. 120-122 °C	44
3 + CDI + 4-cumilfenol	40	Oleoso incoloro	10
3 + CDI + <i>p</i> -metoxifenol	41	Sólido blanco p. f. 95-97 °C	42
3 + CDI + timol	42	Oleoso incoloro	25
3 + diazometano	43	Oleoso incoloro	cuantitativo

De las funcionalizaciones incorporadas se observan las señales esperadas para cada compuesto en los espectros de RMN ^1H , dependiendo si se tratan de señales de grupos alquilo, aromáticos, vinílicos o átomos que se encuentren unidos a determinados heteroátomos, lo cual influye en los desplazamientos químicos de dichos átomos, entre algunos ejemplos por mencionar para el derivado **21** se aprecian las señales del grupo aromático de la anilina en 7.51 ppm una señal doble con $J = 7.6$ Hz para H-22, en 7.31 ppm una señal triple con $J = 7.9$ Hz para H-23, en 7.20 ppm se observa una señal simple ancha que correspondía para el NH del grupo amida y en 7.11 ppm una señal triple con $J = 7.4$ Hz para H-24, en 5.37 ppm la señal del protón vinílico H-7 como una señal simple ancha, característica del ácido catiónico, mientras que para el derivado **35** de igual manera con la anilina se observó la señal del grupo amida en 7.70 ppm, desplazamiento químico que puede ser explicado por una posible interacción por puente de hidrógeno con el hidroxilo en C-8, adicionalmente se observaron las señales de los protones aromáticos en 7.53 ppm una señal doble con $J = 7.8$ Hz para H-22, en 7.30 ppm una señal triple con $J = 7.9$ Hz para H-23 y en 7.09 ppm una señal triple con $J = 7.4$ Hz para H-24, para el caso de los derivados tipo amida **22** y **37** donde se implementó la *n*-butilamina como nucleófilo se observó en su espectro de RMN de ^1H para el compuesto **22** la señal de H del grupo amida en 5.44 ppm, en 5.38 ppm la señal correspondiente al protón vinílico H-7, en 3.25 ppm una señal cuádruple con $J = 6.7$ Hz correspondiente al metileno CH_2 -21, por su parte los metilenos CH_2 -22, CH_2 -23 se encuentran como señales traslapadas alrededor de 1.46 y 1.32 ppm, el metilo CH_3 -24 por su parte alrededor de 0.92 ppm como una señal triple con $J = 7.1$ Hz, parte para el derivado **37** se observó de manera similar el protón del grupo amida en 5.61 ppm, el metileno CH_2 -21 en 3.23 ppm como una señal cuádruple con $J = 6.7$ Hz, mientras que los metilenos CH_2 -22, CH_2 -23 se encuentran traslapados alrededor de 1.45 y 1.33 ppm, adicionalmente el metilo CH_3 -24 en 0.92 ppm. Para el caso de los derivados **31** y **41** donde se implementó el *p*-metoxi fenol como nucleófilo se aprecia en su espectro de RMN de ^1H para el derivado **31** en 6.98 ppm una señal doble con $J = 8.9$ Hz para H-22, en 6.88 ppm una señal doble con $J = 9.0$ Hz para H-23, la señal del protón vinílico en 5.38 ppm de H-7 y en 3.78 ppm el metoxilo CH_3O -25, de igual manera para el derivado **41** se apreciaron las señales del anillo aromático para sustituido observándose en 6.98 ppm una señal doble con

$J = 9.1$ Hz para H-22, en 6.86 ppm una señal doble con $J = 9.1$ Hz para H-23 y en 3.78 ppm la presencia del metoxilo CH₃O-25.

Adicionalmente el cambio más significativo en los espectros de RMN de ¹³C, además de la incorporación de las señales pertenecientes a las aminas o alcoholes respectivos, fue el cambio en el desplazamiento químico del grupo funcional carboxilo para las materias primas **2** y **3** de 179.7 y 178.4 ppm, ya una vez transformado el grupo funcional en amidas o ésteres se observó el carbonilo C-15 alrededor de 170- 173 ppm (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ¹³C en ppm de **2** y **3** con los derivados **21**, **22**, **31**, **35**, **37** y **41**.

Carbono	Derivados							
	2	3	21	22	31	35	37	41
1	39.1	39.6	39.2	39.2	39.2	39.9	39.8	39.7
2	18.8	18.4	18.8	18.8	18.8	18.4	18.6	18.4
3	42.3	41.9	42.3	42.3	42.3	41.9	42.1	42.0
4	32.9	33.2	32.9	32.9	32.9	33.2	33.4	33.2
5	50.1	56.0	50.1	50.1	50.1	56.0	56.3	56.1
6	23.8	20.4	23.8	23.8	23.8	20.6	20.7	20.5
7	122.1	44.2	122.2	122.1	122.2	44.6	44.6	44.6
8	135.3	74.6	135.2	135.3	135.2	74.8	74.5	74.3
9	55.2	61.7	55.3	55.3	55.3	61.2	61.8	62.1
10	36.8	39.1	36.9	36.8	36.9	39.1	39.3	39.1
11	24.5	21.9	24.5	24.5	24.5	21.1	21.7	22.6
12	39.3	39.8	39.6	39.6	39.4	39.2	39.9	40.4
13	31.1	30.7	31.8	31.8	31.4	31.3	31.5	31.3
14	41.3	40.9	45.3	44.4	41.5	44.4	44.0	41.4
15	179.7	178.4	170.8	172.4	172.1	171.7	173.0	172.3
16	19.9	19.9	19.9	19.8	19.9	20.2	20.2	20.0
17	22.1	23.8	22.2	22.1	22.2	24.4	24.2	23.9
18	33.2	33.3	33.1	33.1	33.2	33.4	33.6	33.4
19	21.8	21.4	21.8	21.8	21.8	21.5	21.7	21.5
20	13.5	15.4	13.6	13.5	13.6	15.5	15.6	15.5
21			137.9	39.2	144.2	138.2	39.4	144.2
22			119.8	31.7	122.3	119.7	31.9	122.3
23			129.0	20.1	114.4	129.0	20.3	114.4
24			124.2	13.7	157.1	123.9	13.9	157.1
25					55.6			55.6

Los derivados se purificaron mediante columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes Hex:AcOEt en orden ascendente de polaridad, cada uno fue caracterizado mediante RMN de 1D y 2D observando las señales esperadas para las funcionalizaciones incorporadas a la estructura de los diterpenos, solo para el caso de los derivados **25** y **39** con 4-bromofenol se realizaron las purificaciones con Hex:CH₂Cl₂.

7.5 Ensayo de viabilidad celular con MTT

Con la finalidad de determinar si las modificaciones químicas realizadas a los ácidos diterpénicos **2** y **3**, presentaban actividad citotóxica, se realizaron los experimentos de citotoxicidad mediante el ensayo colorimétrico de MTT, el cual se basa en la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT), un compuesto soluble en agua y de coloración amarilla que al ser reducido por la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa forma unos cristales de color azul insolubles en agua o el medio de cultivo, conocidos como cristales de formazán, estos cristales se pueden observar en el fondo del medio incompleto DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient F-12 Ham), los cristales fueron disueltos con una mezcla de disolventes isopropanol:HCl 1M con una relación 19:1 (Figura 43), adicionalmente las lecturas se realizaron empleado un espectrofotómetro a 595 nm siguiendo la metodología de Mosmann.⁹⁹⁻¹⁰¹ Los resultados obtenidos se estandarizaron respecto al vehículo para obtener los resultados como porcentajes.

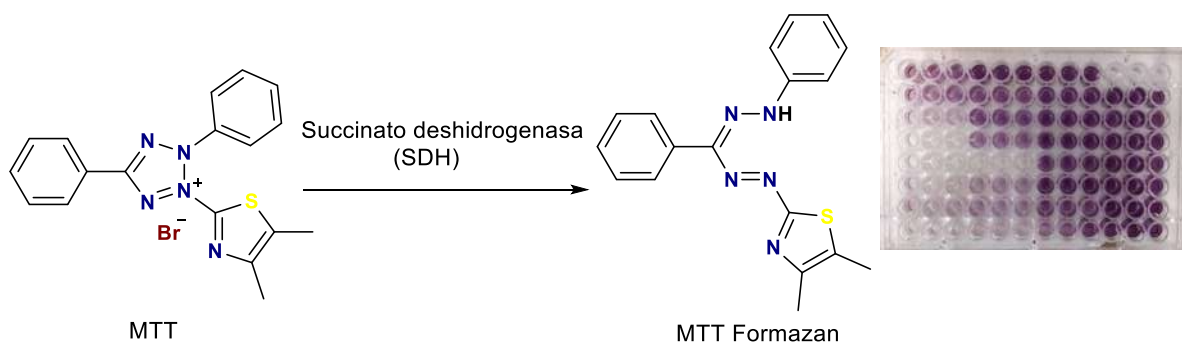


Figura 43. Reducción metabólica del anillo de tetrazol del MTT.

Cabe destacar que el experimento mide la actividad metabólica de las células viables, por lo que la cantidad de cristales formados y la absorbancia obtenida es directamente proporcional a la cantidad de células viables que reducen el MTT.

Todos los compuestos anteriormente descritos se evaluaron a diferentes concentraciones, en las líneas celulares MCF-7, K562 y bMEC, determinándose su efecto citotóxico y mediante el programa de análisis de datos GraphPad Prism 8 y el método Smoothing spline se determinó su IC_{50} (Tabla 4).

Tabla 4. IC₅₀ de los compuestos evaluados en células MCF-7, K562 y bMEC.

Compuesto	MCF-7		K562		bMEC	
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM
2	9.61 ± 0.55	31.36 ± 1.79	5.06 ± 0.89	16.51 ± 2.91	7.79 ± 0.33	25.42 ± 1.08
3	—	—	53.23 ± 0.69	164.04 ± 2.12	—	—
16	8.24 ± 1.83	20.06 ± 4.47	1.09 ± 0.22	2.66 ± 0.54	2.31 ± 0.03	5.62 ± 0.08
17	—	—	—	—	※	※
18	3.97 ± 2.12	10.00 ± 5.34	1.64 ± 0.75	4.14 ± 1.88	4.13 ± 0.02	10.41 ± 0.06
19	—	—	—	—	※	※
20	8.18 ± 2.69	20.61 ± 6.77	2.67 ± 0.70	6.72 ± 1.76	7.57 ± 0.08	19.09 ± 0.20
21	—	—	—	—	※	※
22	—	—	—	—	※	※
23	—	—	23.27 ± 5.91	58.82 ± 14.93	—	—
24	—	—	—	—	※	※
25	—	—	17.40 ± 1.15	37.71 ± 2.48	—	—
26	—	—	—	—	※	※
27	—	—	—	—	※	※
28	—	—	—	—	※	※
29	38.64 ± 8.78	93.64 ± 21.29	10.04 ± 1.59	24.34 ± 3.86	27.37 ± 4.93	66.33 ± 11.96
30	—	—	—	—	※	※
31	—	—	—	—	※	※
32	—	—	6.67 ± 1.62	20.81 ± 5.05	—	—
33	—	—	1.91 ± 0.05	3.89 ± 0.10	—	—
34	5.91 ± 1.78	13.69 ± 4.11	4.20 ± 0.78	9.73 ± 1.82	10.10 ± 0.94	23.41 ± 2.18
35	7.92 ± 3.87	19.81 ± 9.69	3.62 ± 0.80	9.07 ± 2.01	7.04 ± 0.33	17.62 ± 0.82
36	7.00 ± 1.20	16.93 ± 2.89	4.02 ± 0.57	9.72 ± 1.37	5.05 ± 0.36	12.22 ± 0.86
37	17.54 ± 0.97	46.20 ± 2.57	3.99 ± 0.96	10.50 ± 2.54	—	—
38	8.94 ± 3.62	21.61 ± 8.74	0.98 ± 0.12	2.38 ± 0.29	—	—
39	—	—	15.59 ± 4.60	32.51 ± 9.59	—	—
40	—	—	—	—	※	※
41	31.81 ± 2.51	73.87 ± 5.82	7.91 ± 0.69	18.37 ± 1.61	22.93 ± 1.50	53.25 ± 3.48
42	—	—	10.81 ± 1.45	23.67 ± 3.18	14.21 ± 0.51	31.12 ± 1.11
43	8.94 ± 1.72	26.41 ± 5.07	2.81 ± 0.38	8.29 ± 1.13	6.10 ± 0.23	18.03 ± 0.67
Actinomicina D ¹⁰²	13 ± 2.13	10.36 ± 1.70	10.00 ± 1.65	7.97 ± 1.31	13.00 ± 5.73	10.36 ± 4.56

— = No presento efecto citotóxico

※ = No se evaluó en la línea celular

Para los compuestos que presentaron un efecto citotóxico en alguna de las líneas celulares MCF-7 o K562, su IC_{50} se evaluó en células no cancerosas de epitelio mamario bovino (bMEC). Los cambios morfológicos que se podían apreciar en las células muertas para los compuestos activos eran evidentes (Figura 44).

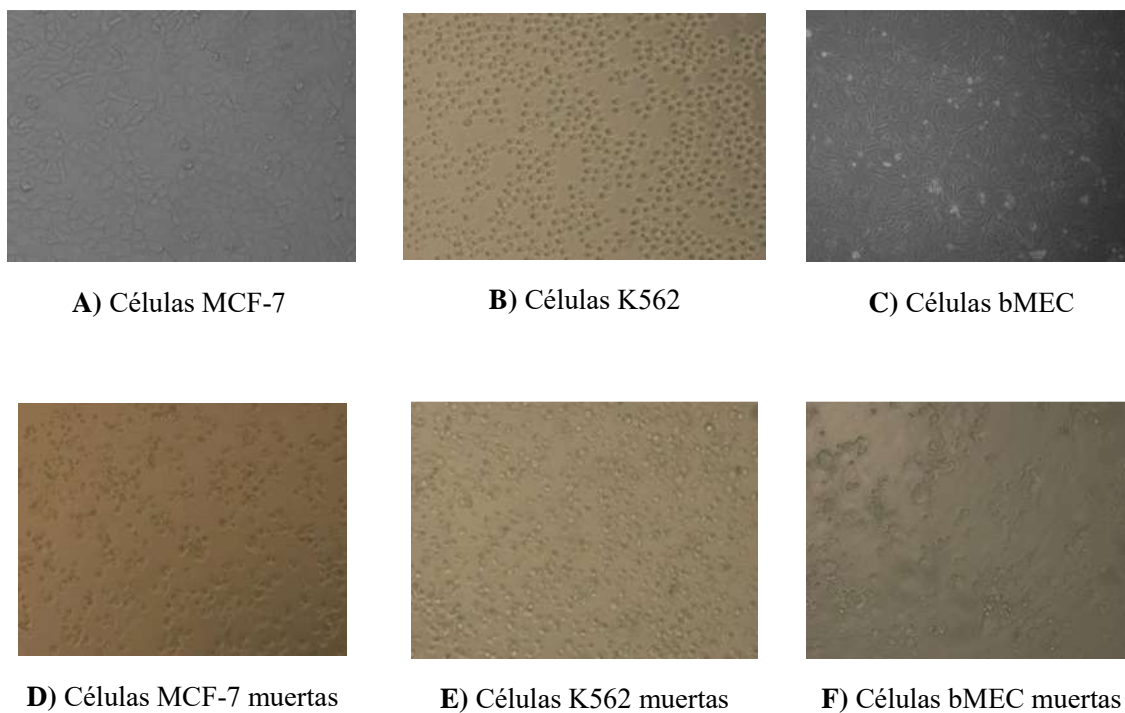


Figura 44. Imágenes tomadas a 20X, **A)** Células MCF-7 intactas, **B)** Células K562 intactas, **C)** Células bMEC intactas, **D)** Células MCF-7 muertas, **E)** Células K562 muertas, **F)** Células bMEC muertas.

7.6 Citometría de flujo

El citómetro de flujo es un equipo que permite determinar múltiples características físicas de las células, como su complejidad y tamaño a medida que las células fluyen en suspensión a través de un sistema de medición que clasifica las células de acuerdo a dichas características (Figura 45).¹⁰³

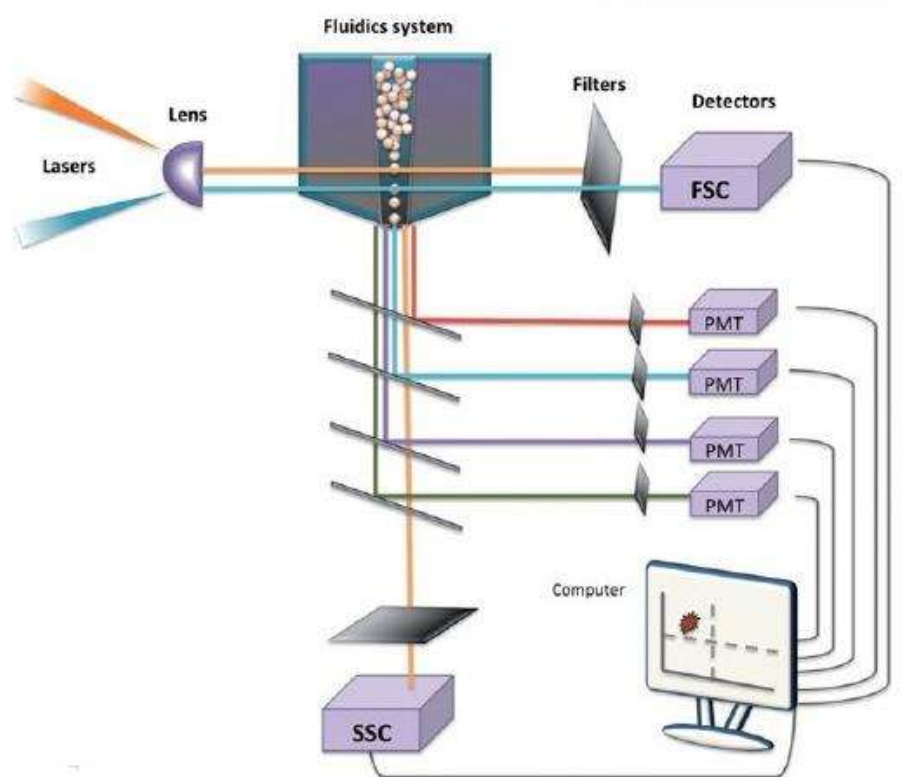


Figura 45. Funcionamiento interno del citómetro de flujo.

La citometría de flujo se implementó para determinar la muerte celular e identificación de las células apoptóticas o necróticas, basados en los cambios de la membrana plasmática que pueden ser determinados mediante una combinación de los fluoróforos Anexina V y 7-aminoactinomicina D (7AAD),¹⁰⁴ la Anexina V por su parte se une al fosfolípido de membrana interna la fosfatidilserina, un fosfolípido que cuando la célula se encuentra en apoptosis, este es expresado en la membrana externa, por otro lado el 7AAD se implementa como marcador para la identificación de necrosis ya que tiene la capacidad de intercalarse con el ADN cuando todo el contenido extracelular es liberado (Figura 46).^{105,106}

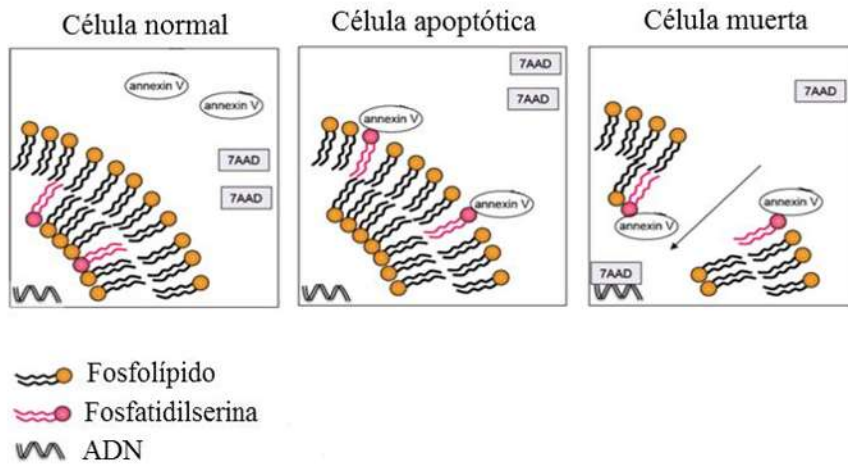


Figura 46. Mecanismo de acción del ensayo de apoptosis-necrosis con los fluoróforos Anexina V y 7AAD en las células. Modificado de Annexin V/7-AAD Staining in Keratinocytes.¹⁰⁵

Los fluoróforos son marcadores fluorescentes que permiten la detección de moléculas, de acuerdo a la absorción y emisión de una determinada longitud de onda, cuando el fluoróforo absorbe una longitud de onda, sus electrones pasan de estar de un estado basal (S_0) a un estado electrónico excitado singlete (S_2) de máxima energía, el fluoróforo luego sufre un cambio conformacional y los electrones caen a un nivel de energía más bajo y más estable llamado estado singlete electrónico (S_1) donde la diferencia de energía es liberada en forma de calor, finalmente los electrones regresan a su estado basal (S_0) liberando la energía restante como fluorescencia (Figura 47). Este ciclo se repite generando así la amplificación de la señal para cada fluoróforo que detecta el citómetro de flujo.¹⁰⁷

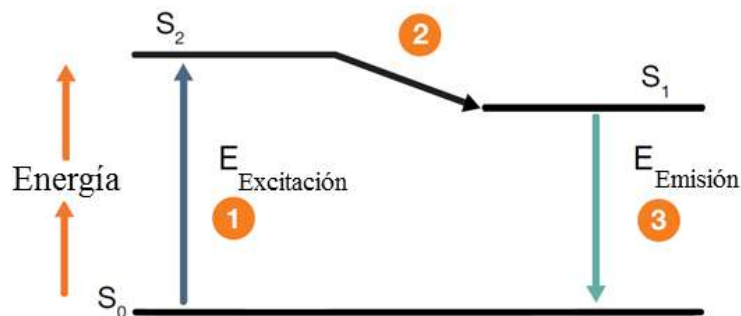


Figura 47. Absorción y emisión de energía de los fluoróforos.

Además de que ambos fluoróforos presentan una diferencia en la absorción con distinta longitudes de onda, la Anexina V presenta su máxima absorción alrededor de 500 nm y su emisión a 520 nm, mientras que el 7AAD presenta una absorción en 550 nm y su emisión en 650 nm aproximadamente, lo que puede observarse en la figura 48.¹⁰⁸

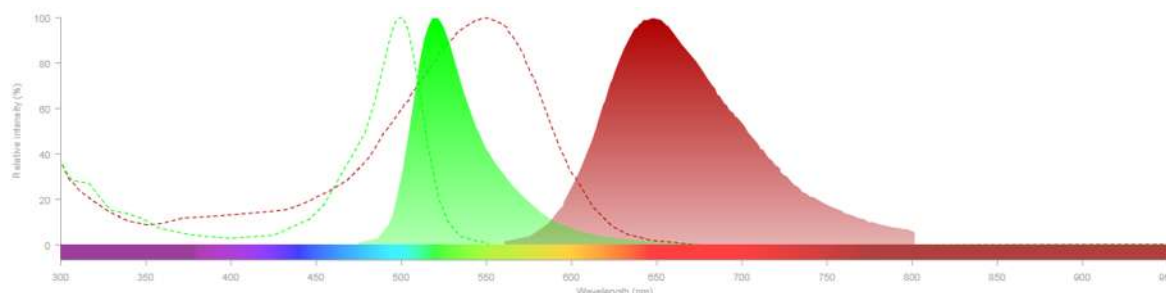


Figura 48. Longitud de onda de los espectros de absorción (curva punteada) y emisión (curva sólida) para Anexina V (color verde) y 7AAD (color rojo).

Los resultados obtenidos indican la distribución de las células en diferentes cuadrantes, dependiendo en donde se localicen la población corresponderá a un tipo de muerte celular o bien que las células se encuentren intactas; Q1-LL (células viables), Q1-LR (apoptosis temprana), Q1-UR (apoptosis tardía), Q1-UL (necrosis, Figura 49).¹⁰³

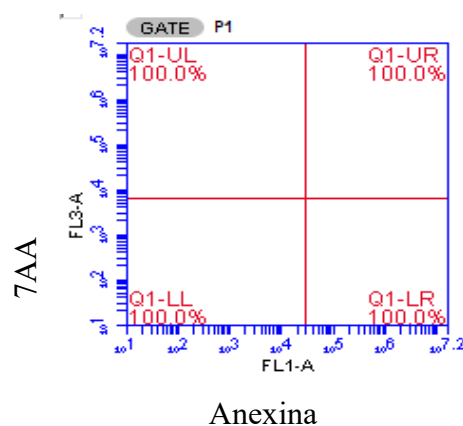


Figura 49. Cuantificación del ensayo de apoptosis-necrosis con Anexina V y 7AAD.

Después de que se determinó el efecto citotóxico de los compuestos en las líneas celulares, se llevó a cabo la evaluación mediante citometría de flujo para determinar el tipo de muerte celular que producían los compuestos probados anteriormente en las células MCF-7 y

K562. Como controles se implementaron la Actinomicina D para apoptosis, el EDTA para la necrosis y como vehículo se implementó etanol.

Los resultados observados para los diversos compuestos que se evaluaron en las células MCF-7 mostraron una tendencia mayoritaria hacia la muerte celular por apoptosis, observándose los desplazamientos de la población de células hacia los cuadrantes Q1-LR (apoptosis temprana) y Q1-UR (apoptosis tardía), observándose que en determinados casos se apreció el desplazamiento de la población celular hacia el cuadrante Q1-UL (necrosis), esto puede ser explicado debido a un mayor tiempo de exposición de los compuestos con las células, que inducen a que las células después de la apoptosis permita el ingreso del 7AAD uniéndose al ADN generando el desplazamiento de la población (Figura 50).

De los mejores resultados obtenidos para la línea celular MCF-7 mediante citometría de flujo se encuentran los compuestos **2**, **16**, **18**, **35** y **37**, que fueron en donde se apreció de una mejor manera la distribución de la población de células en el cuadrante correspondiente para apoptosis temprana (Q1-LR), por su parte para los compuestos **38** y **43** la distribución de las células se localizó en el cuadrante de apoptosis tardía (Q1-UR), el compuesto **20** solo mostro un 19.3% de células en apoptosis temprana por lo que indica que requiere más tiempo de tratamiento con el compuesto, para el compuesto **36** se observó una distribución entre los cuadrantes de apoptosis temprana 20.7%, apoptosis tardía 42.3% y necrosis 25.2%, de los compuestos menos favorables en cuanto a citometría de flujo se encuentran **29**, **34** y **41** cuya población de células se observó preferentemente en los cuadrantes de necrosis (Q1-UL), para estos resultados se podría reducir el tiempo de exposición del compuesto para descartar una necrosis a largo plazo.

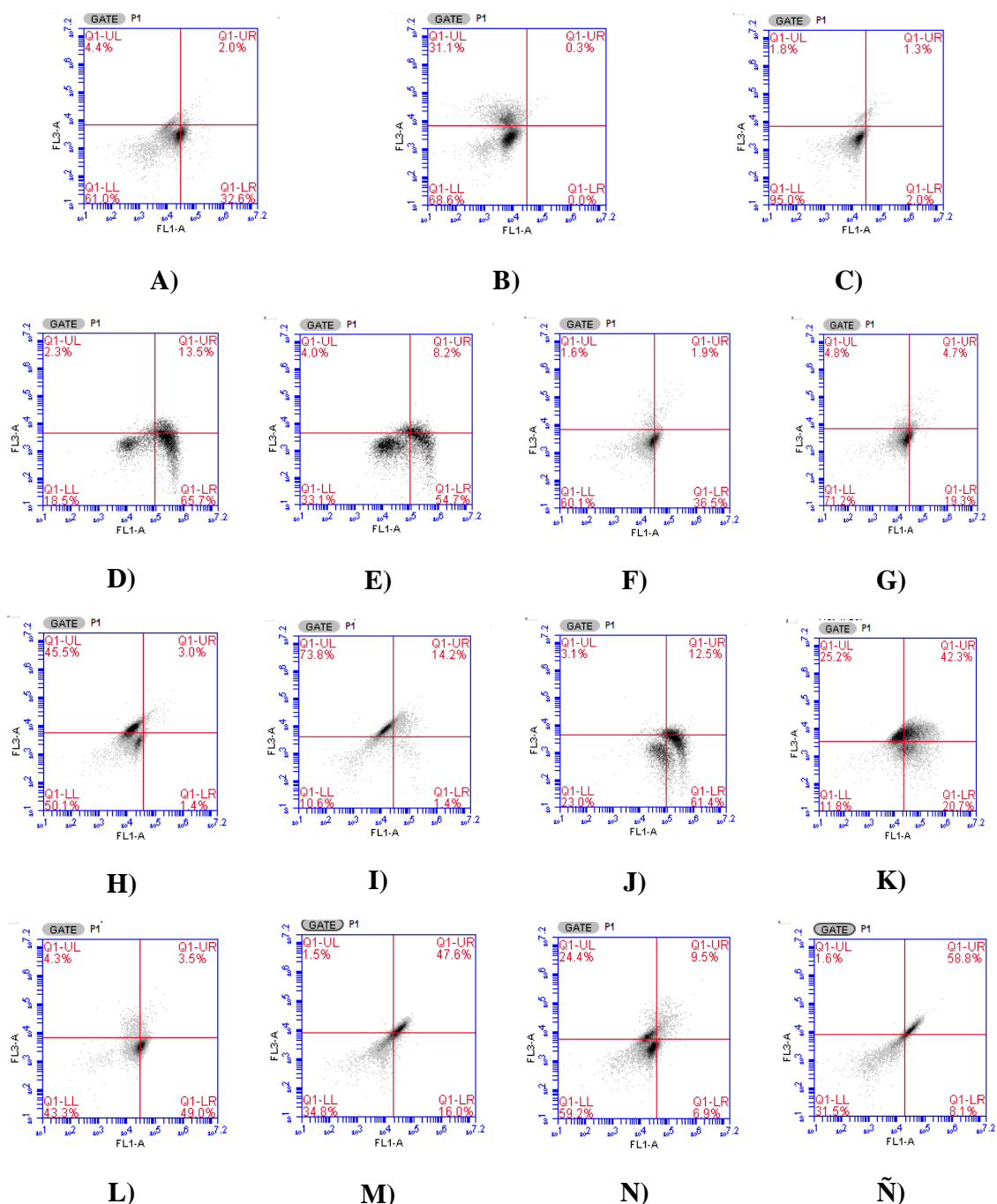
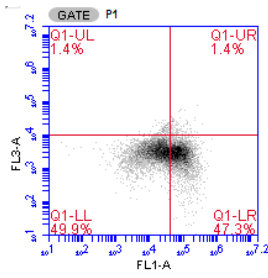


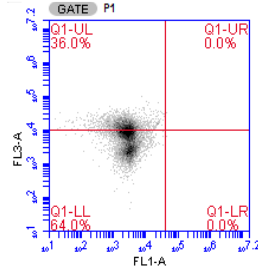
Figura 50. Experimento de apoptosis-necrosis mediante citometría de flujo en células MCF-7 con Anexina-V (eje X) y 7AAD (eje Y). Células vivas (Q1-LL), apoptosis temprana (Q1-LR), apoptosis tardía (Q1-UR) y necrosis (Q1-UL); **A)** Control de apoptosis (Actinomicina D 13 μ M), **B)** Control de necrosis (EDTA 150 mM), **C)** Vehículo (etanol 2%), **D)** Células tratadas con el ácido catívico (**2**), **E)** Células tratadas con el compuesto **16**, **F)** Células tratadas con el compuesto **18**, **G)** Células tratadas con el compuesto **20**, **H)** Células tratadas con el compuesto **29**, **I)** Células tratadas con el compuesto **34**, **J)** Células tratadas con el compuesto **35**, **K)** Células tratadas con el compuesto **36**, **L)** Células tratadas

con el compuesto **37**, **M**) Células tratadas con el compuesto **38**, **N**) Células tratadas con el compuesto **41**, **Ñ**) Células tratadas con el compuesto **43**, todos los experimentos fueron evaluados con el IC₅₀ de los compuestos a 24 h.

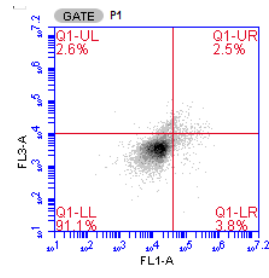
Para el caso de los compuestos evaluados en las células K562 se observó un comportamiento muy similar, de los mejores resultados se encuentran los compuestos **3**, **23**, **32**, **33**, **34**, **38** y **39** que presentaron la mayor población de células en el cuadrante de apoptosis temprana (Q1-LR), para el caso de los compuestos **2**, **16**, **18**, **20**, **29**, **35**, **36**, **37**, **41** y **43** la mayor población de las células se observaron en el cuadrante de apoptosis tardía (Q1-UR) y por su parte los compuestos **25** y **42** se observaron en una distribución entre los cuadrantes de apoptosis tardía (Q1-UR) y necrosis (Q1-UL) mayoritariamente, para estos ensayos de igual manera se implementaron los controles Actinomicina D, EDTA y etanol (Figura 51).



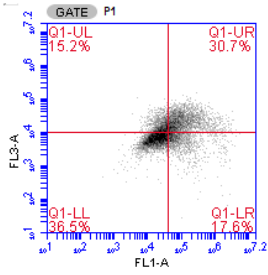
A)



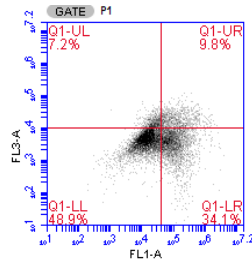
B)



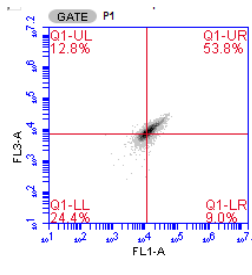
C)



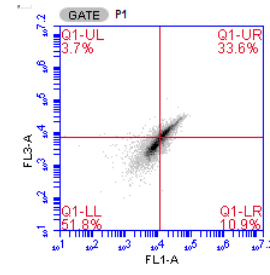
D)



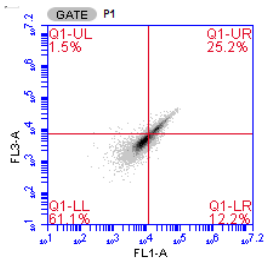
E)



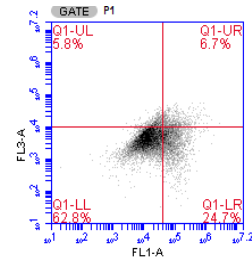
F)



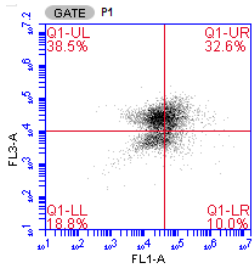
G)



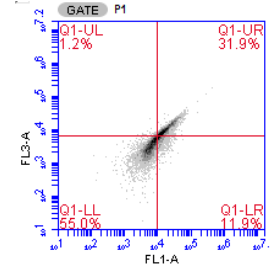
H)



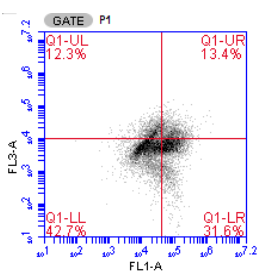
I)



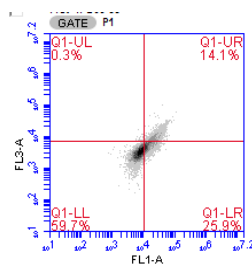
J)



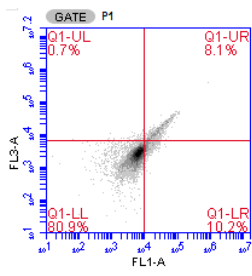
K)



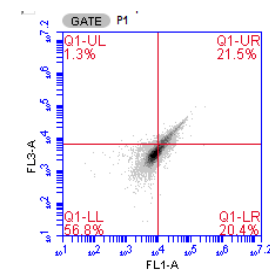
L)



M)



N)



Ñ)

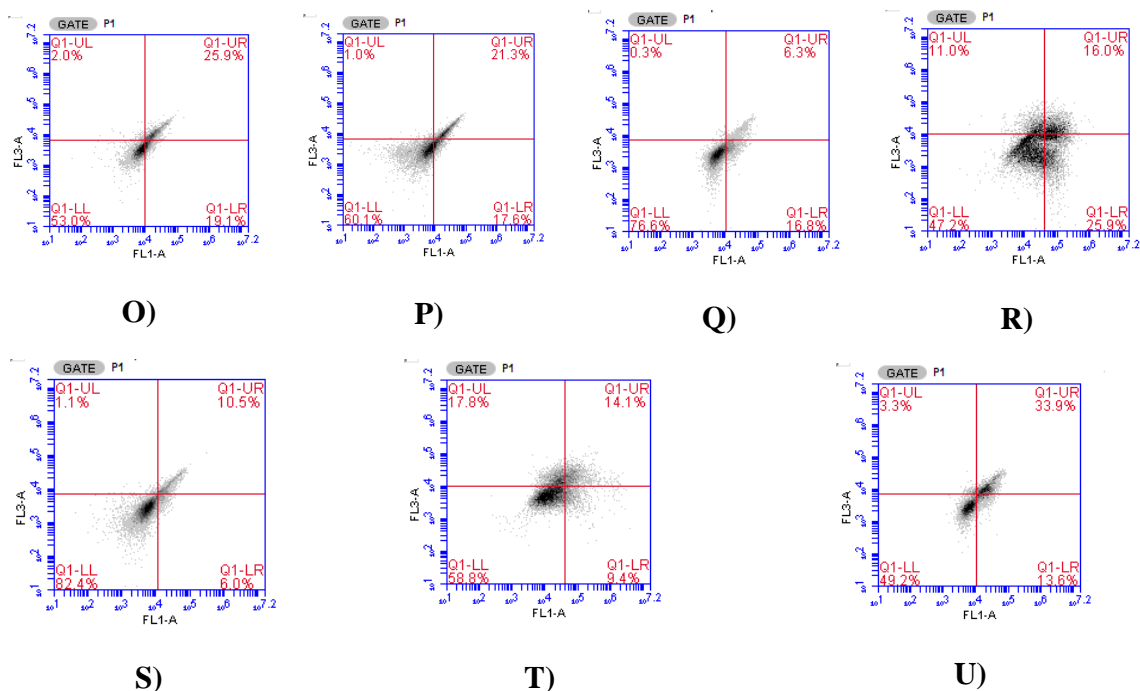


Figura 51. Experimento de apoptosis-necrosis mediante citometría de flujo en células K562 con Anexina-V (eje X) y 7AAD (eje Y). Células vivas (Q1-LL), apoptosis temprana (Q1-LR), apoptosis tardía (Q1-UR) y necrosis (Q1-UL); **A)** Control de apoptosis (Actinomicina D 10 μ M), **B)** Control de necrosis (EDTA 150 mM), **C)** Vehículo (etanol 2%), **D)** Células tratadas con el ácido catívico (**2**), **E)** Células tratadas con el ácido 13-*epi*-labdanólico (**3**), **F)** Células tratadas con el compuesto **16**, **G)** Células tratadas con el compuesto **18**, **H)** Células tratadas con el compuesto **20**, **I)** Células tratadas con el compuesto **23**, **J)** Células tratadas con el compuesto **25**, **K)** Células tratadas con el compuesto **29**, **L)** Células tratadas con el compuesto **32**, **M)** Células tratadas con el compuesto **33**, **N)** Células tratadas con el compuesto **34**, **Ñ)** Células tratadas con el compuesto **35**, **O)** Células tratadas con el compuesto **36**, **P)** Células tratadas con el compuesto **37**, **Q)** Células tratadas con el compuesto **38**, **R)** Células tratadas con el compuesto **39**, **S)** Células tratadas con el compuesto **41**, **T)** Células tratadas con el compuesto **42**, **U)** Células tratadas con el compuesto **43**, todos los experimentos fueron evaluados con el IC₅₀ de los compuestos a 24 h

Hasta esta parte se determinó el efecto citotóxico y el tipo de muerte celular que inducen los compuestos naturales **2** y **3**, así como sus derivados tipo amida y éster en las células de cáncer MCF-7 y K562 mediante los ensayos de viabilidad celular con MTT y el ensayo de apoptosis- necrosis con citometría de flujo.

Continuando con el estudio y exploración de la reactividad química de los diterpenos tipo labdano **2** y **3**, se decidió llevar a cabo reacciones que permitan atacar posiciones distintas

al carbonilo del ácido carboxílico, debido a que no hay reportes previos de la implementación de reacciones o metodologías en posiciones α para estos diterpenos, de esta manera se decidió implementar las primeras reacciones de α -aminación por organocatálisis de los productos naturales obtenidos de *Ageratina jocotepecana*.

7.7 Reacciones de α -aminación

Para estas reacciones de α -aminación de los productos naturales **2** y **3** se emplearon los catalizadores (*S*)-(-)- α,α -difeníl-2-pirrolidinmetanol (**44**), L-prolina (**45**), D-prolina (**46**), 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-quinina (**47**) y 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**48**, Figura 52).

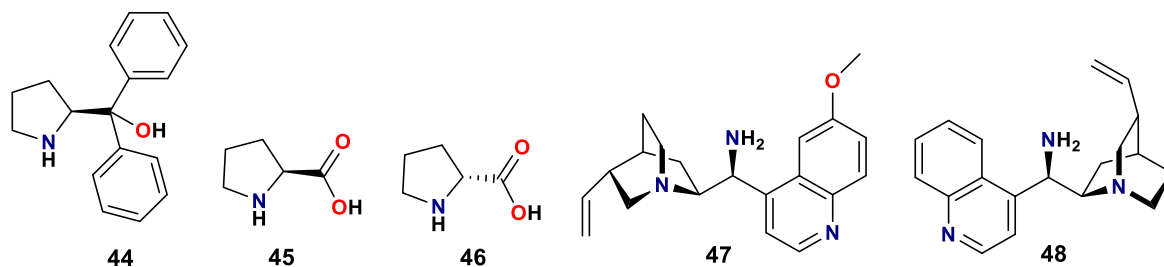


Figura 52. Catalizadores tipo amina primaria y secundaria (**44-48**).

Los catalizadores **47** y **48** fueron previamente sintetizados a partir de las materias primas, los alcaloides quinina (**49**) y cinchonidina (**50**), mediante tres etapas de reacción, la primera mediante una incorporación de un grupo azida con la reacción de Mitsunobu que realiza una inversión de la configuración del hidroxilo, seguida de una reducción *in situ* mediante la reacción de Staudinger y subsecuentemente la hidrólisis que proporciona la amina como producto (Figura 53).¹⁰⁹

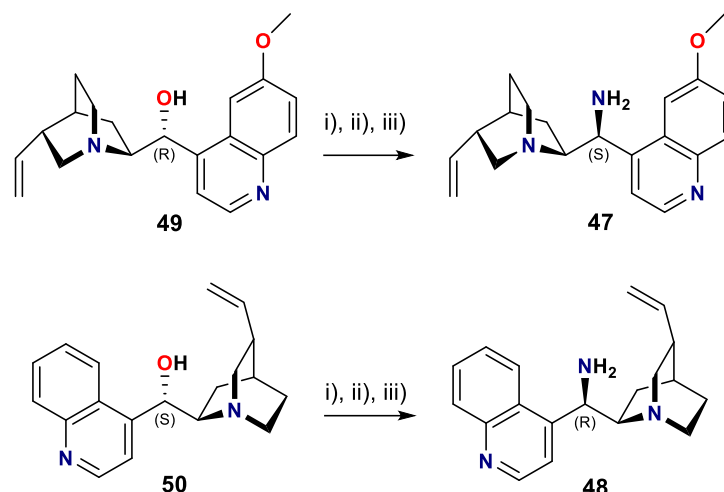


Figura 53. Condiciones de reacción: **A)** PPh₃, DIAD, DPPA, THF, 0-45 °C; **B)** PPh₃, 45 °C; **C)** H₂O, 45 °C, HCl_{aq} e NH₄OH.

Primeramente se trató el ácido carboxílico **2** con LiAlH₄ para proporcionar el alcohol primario **51** en un 94%, este alcohol se oxidó con clorocromato de piridinio (PCC) para dar el aldehído **52** en un 92%, la reacción de α -aminación se realizó usando DBAD como electrófilo (Figura 54).

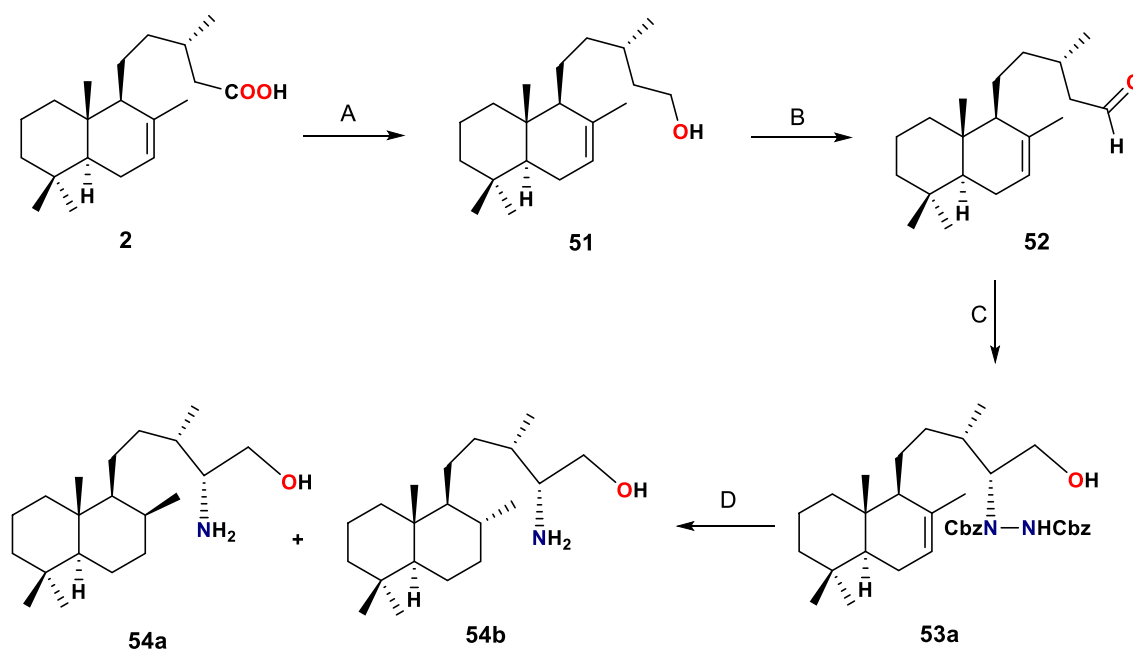


Figura 54. Reactivos y condiciones: **A)** LiAlH₄, THF, 4 h, 94%; **B)** PCC, MgSO₄, CH₂Cl₂, 5 h, 92%; **C)** (i) L-Prolina, DBAD, CHCl₃, 24 h, t.a.; (ii) NaBH₄, MeOH, 2 h; 76% en 2 etapas, *ed.* 52%; **D)** (i) H₂, Pd/C, Pt, AcOEt, 24 h, (ii) Nickel Raney, 63%.

Se decidió utilizar el dibenzil azodicarboxilato (DBAD), ya que incluye el grupo protector Cbz que es fácilmente removible y además la presencia de un grupo cromóforo como el benceno que puede ser detectado fácilmente por UV.

La reacción del aldehído **52** en acetonitrilo se realizó primeramente sin catalizador a t.a. durante 24 h (Tabla 5, ensayo 1), pero la reacción no procedió, posteriormente la reacción se realizó en acetonitrilo en presencia del catalizador prolina racémica a t.a. por 24 h (ensayo 2), el producto obtenido como aldehído no era estable por lo que se decidió llevar a cabo la reducción *in situ* del derivado α -hidrazinoaldehído, realizándose directamente en una reacción *one pot* con NaBH₄/MeOH para proporcionar la mezcla de diasterómeros α -hidrazinoalcohol **53a** y **53b** con un rendimiento medio de 61% después de purificación por columna cromatográfica, de acuerdo a los valores de 0% de exceso diasteromérico, lo cual sugiere que la configuración de la materia de partida **52** no está involucrada en la diastereoselectividad de la α -aminación de los diasterómeros **53a** y **53b**. El mismo resultado se observó cuando la reacción se realizó en cloroformo (ensayo 5), alentados por este resultado, se decidió evaluar los catalizadores enantioméricamente puros L- y D-prolina con similar rendimiento y bajo *ed* 17-14% (ensayos 3 y 4). La reacción en cloroformo dio mejores resultados con rendimientos de 76 y 74% para **53a** y **53b** respectivamente con un exceso diasteromérico de 52 y 58% (ensayos 6 y 7).

Por otro lado se implementó el catalizador (*S*)-(-)- α,α -difeníl-2-pirrolidinmetanol (**44**, ensayo 8), en este caso se consideró que por el efecto estérico del catalizador la reacción no procedió, por lo que se obtenía el material de partida intacto, para complementar el estudio se evaluaron catalizadores de aminas primarias para tratar de aumentar los rendimientos y *ed*, para este caso se utilizó el 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-quinina (**47**) y 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinconidina (**48**), donde el rendimiento fue mejor con 83 y 72% (ensayo 9 y 10); sin embargo, el exceso diasteromérico disminuyó en ambos casos, obteniéndose mezcla racémica en un caso y en el otro solo un 16%.

Tabla 5. Reacciones de α -aminación del aldehído **52** con catalizadores tipo amina.

Ensayo ^b	Electrófilo	Catalizador	Disolvente	Producto mayoritario	Rendimiento ^c (%)	<i>ed</i> ^d (%)
1	DBAD	—	CH ₃ CN	NR ^a		
2	DBAD	Prolina racémica	CH ₃ CN	53a y 53b	61	0
3	DBAD	L-prolina	CH ₃ CN	53a	53	17
4	DBAD	D-prolina	CH ₃ CN	53b	54	14
5	DBAD	Prolina racémica	CHCl ₃	53a y 53b	65	0
6	DBAD	L-prolina	CHCl ₃	53a	76	52
7	DBAD	D-prolina	CHCl ₃	53b	74	58
8	DBAD	(<i>S</i>)-(-)- α,α -difeníl-2-pirrolidinmetanol	CH ₃ CN	NR		
9	DBAD	9-amino-(9-desoxi)- <i>epi</i> -quinina	CHCl ₃	53a y 53b	83	0
10	DBAD	9-amino-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina	CHCl ₃	53a	72	16

^a NR = No reacciona

^b Reacción purificada después de una reducción directa.

^c Rendimiento aislado después de cromatografía en columna.

^d *ed* determinado después de cromatografía en columna.

La configuración del producto se estableció de acuerdo con el mecanismo del catalizador empleado, los diastereómeros **53a** y **53b** son accesibles en diferentes proporciones dependiendo del catalizador y disolvente utilizado. Así el uso de L-prolina proporciona en mayor rendimiento el compuesto **53a**, mientras que su enantiómero D-prolina da el compuesto **53b**. Reportes de la literatura mostraron que los compuestos de α -hidrazina derivados del DBAD pueden hidrolizarse con las condiciones clásicas de H₂, Pd/C, Níquel Raney en una reacción *one pot* para obtener el correspondiente amino alcohol libre.¹¹⁰ Se realizó la reacción de hidrogenación del diastereómero **53a** empleando como catalizador en mezcla de Pd/C y Pt para obtener el compuesto de hidrazina, que se hidrolizó posteriormente con el reactivo de Níquel Raney en una reacción *one pot*, obteniéndose una mezcla inseparable de los productos reducidos **54a** y **54b** con un rendimiento del 63% (Figura 54), los compuestos fueron corroborados por la espectrometría de masa que confirmó el ion molecular [M + H]⁺ *m/z* 310.3115, el cual corresponde con la fórmula molecular C₂₀H₄₀NO, además de notar la ausencia en RMN de ¹H del doble enlace característico del ácido catívico (**2**) entre C-7 y C-8 que aparece en 5.39 ppm, los resultados

sugieren que el catalizador de platino es el responsable de realizar la reducción del doble enlace dando una mezcla de productos en posición α y β con el CH₃-17, para mantener el doble enlace intacto se realizó la reacción de hidrogenación solo con el catalizador Pd/C, posteriormente el tratamiento de Níquel Raney para proporcionar el producto **55** en 80% de rendimiento crudo, el cual por ser un compuesto inestable no fue posible su purificación, el espectro de RMN de ¹H mostró la señal para el protón vinílico 7 en δ 5.37, el espectro de masa mostró el ion molecular [M + H]⁺ *m/z* 308.2946, correspondiente a la fórmula molecular C₂₀H₃₈NO donde el doble enlace es conservado (Figura 55).

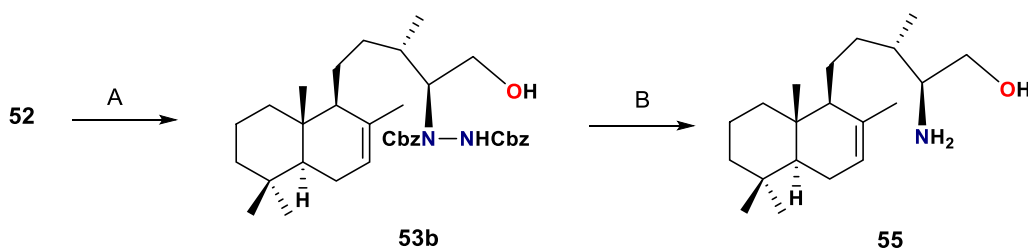


Figura 55. Reactivos y condiciones: **A**) (i) D-Prolina, DBAD, CHCl₃, 24 h, t.a.; (ii) NaBH₄, MeOH, 2 h; 74% en 2 etapas, *ed.* 58%; **B**) (i) H₂, Pd/C, AcOEt, 24 h, (ii) Nickel Raney, 80%.

En otra reacción de hidrogenación evaluada se encontró la mezcla del compuesto **55** y el producto ciclado **56** en 95% de rendimiento crudo, debido a la inestabilidad de los productos no fue posible su purificación (Figura 56).

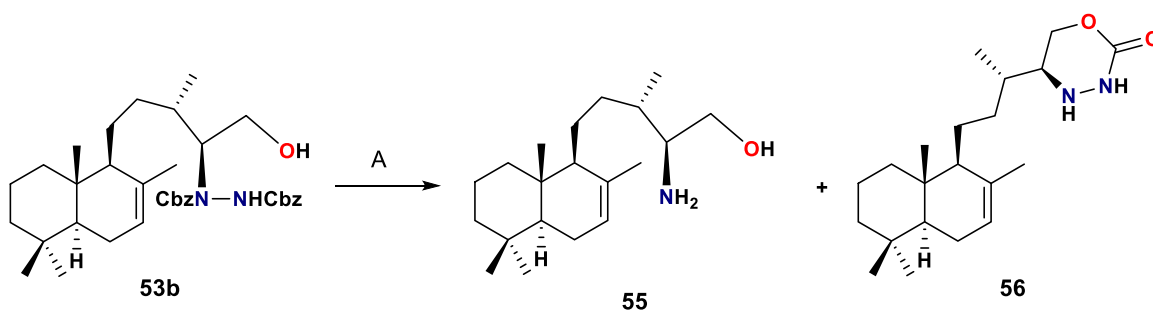


Figura 56. Reactivos y condiciones: **A**) (i) H₂, Pd/C, AcOEt, 24 h, (ii) Nickel Raney, 95%.

En el espectro de ¹H se observó la presencia de la señal del protón vinílico H-7 en 5.37 ppm indicando la conservación de la doble ligadura, así como la presencia de un conjunto de señales de 4.40 a 3.60 ppm, debido a la mezcla de productos (Figura 57).

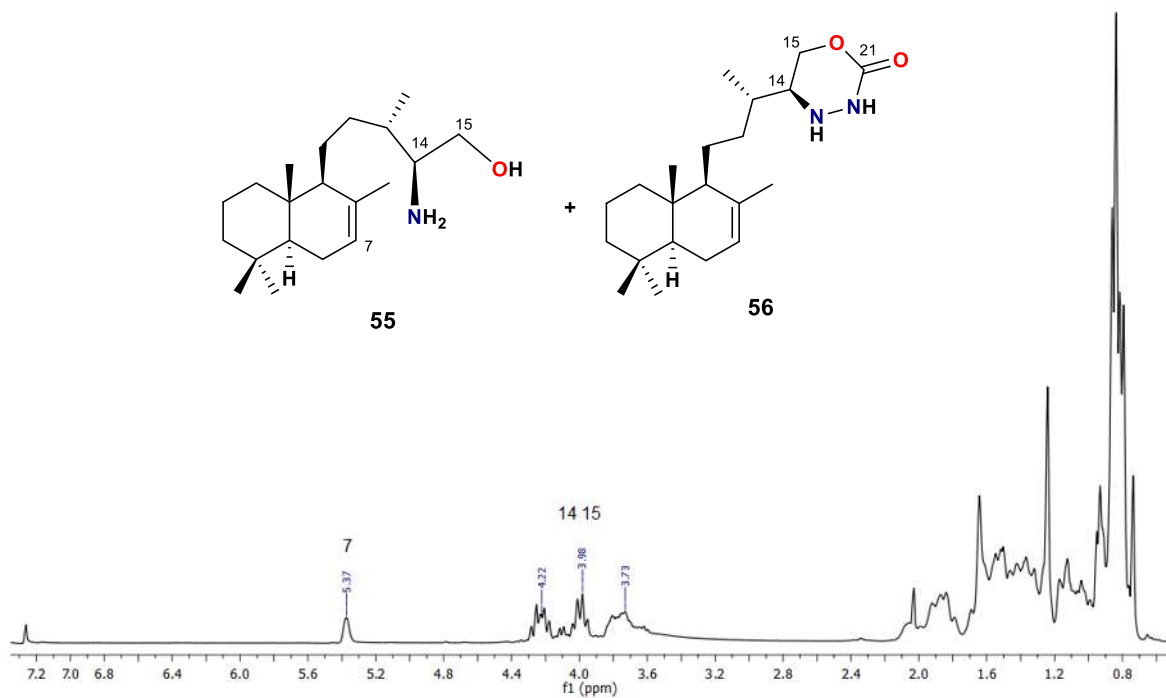


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de la mezcla de productos **55-56** en CDCl_3 .

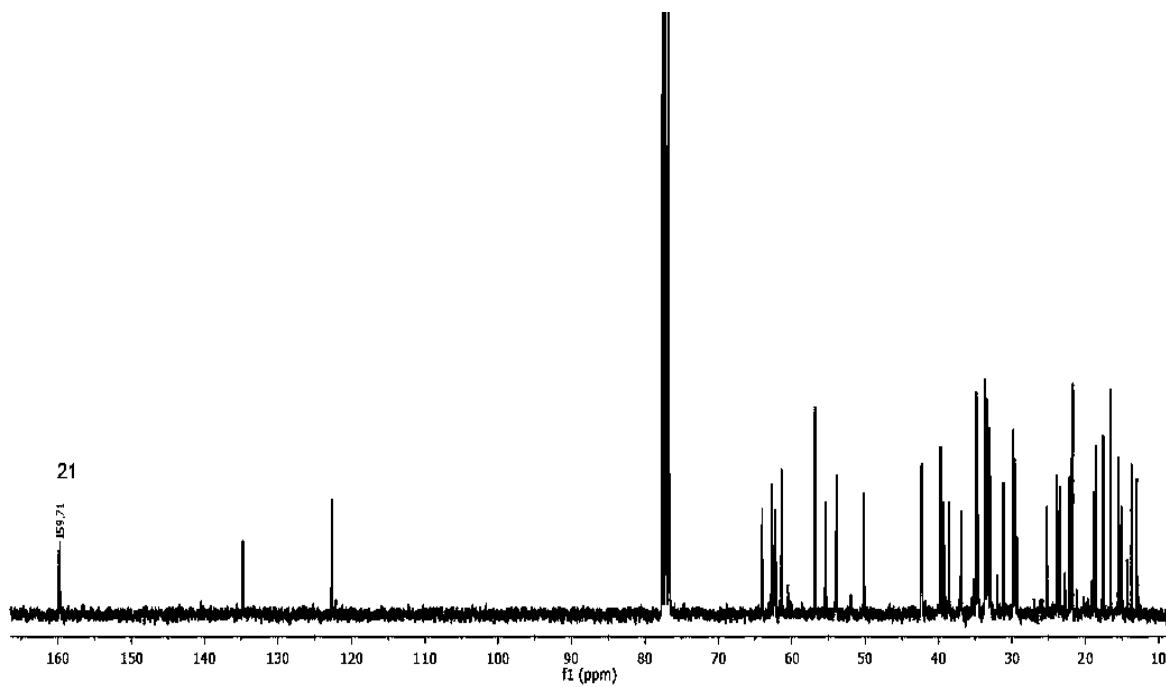


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz de la mezcla de productos **55-56** en CDCl_3 .

Mientras que en el espectro de RMN de ^{13}C se puede apreciar la señal de carbonilo en 159.71 ppm, lo que indicó la presencia del producto ciclado y correspondiente al carbonilo añadido del DBAD, además se observa la mezcla de señales que corresponden para 2 productos. (Figura 58).

Para el caso del el ácido 13-*epi*-labdanólico (**3**) previamente aislado en un 10-15% de rendimiento de flores de *Ageratina jocotepanaca*, se realizó la reacción de α -aminación de forma similar (Figura 59), la reacción de reducción de **3** con LiAlH_4 para proporcionar el alcohol **57** en un 94%, el cual se oxidó con PCC para dar el aldehído **58** en un 80% de rendimiento, la reacción de α -aminación se realizó primeramente en cloroformo y DBAD como electrófilo sin catalizador (Tabla 6, ensayo 1), pero la reacción no procedió, posteriormente la reacción se evaluó con prolina racémica como catalizador seguido de reducción *in situ* con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, ya que de igual manera el aldehído obtenido era inestable, por lo que la reducción se realizó para obtener el hidrazinoalcohol **59**, la quiralidad de **58** demostró tener influencia en el producto obtenido hidrazinoalcohol **59** con 33% de rendimiento y observarse un exceso diastereomérico de 44% (ensayo 2), por su parte las reacciones con los catalizadores L- y D-prolina, se obtuvo el mismo diastereómero como producto principal con rendimientos similares de 36 y 26% y *ed* superior al 60% (ensayos 3 y 4).

Tabla 6. Reacciones de α -aminación del aldehído **58** con catalizadores tipo amina.

Ensayo ^a	Electrófilo	Catalizador	Disolvente	Producto	Rendimiento ^b (%)	<i>ed</i> ^c (%)
1	DBAD	—	CHCl_3	NR	—	—
2	DBAD	Prolina racémica	CHCl_3	59	33	44
3	DBAD	L-prolina	CHCl_3	59	36	70
4	DBAD	D-prolina	CHCl_3	59	26	62

^a Reacción purificada después de una reducción directa.

^b Rendimiento aislado después de cromatografía en columna.

^c *ed* determinado después de cromatografía en columna.

Estos resultados pueden ser explicados por la presencia del grupo hidroxilo de **58** en posición C-8, donde por puente de hidrógeno con el DBAD puede dirigir el ataque por una cara de la enamina. Adicionalmente se realizó la reacción de hidrogenación con Pd/C y posteriormente el tratamiento con Níquel Raney, condujo únicamente al producto ciclado **60** con un rendimiento de 93%. La ciclación similar fue reportada por Bräse,¹¹¹ el compuesto hidrazinoalcohol **59** puede ser ciclado, donde el hidroxilo en la posición C-15 puede inducir una ciclación intramolecular con el carbonilo del Cbz, proporcionando el anillo de 6 miembros de 1,3,4-oxadiazinan-2-ona. El espectro de RMN de ¹³C mostró una señal δ 159.8 que se le atribuye al carbonilo obtenido del Cbz, en el espectro de IR también se aprecia la señal del carbonilo en 1746 cm⁻¹, adicionalmente el espectro de masa presentó un ion [M – OH]⁺ *m/z* 349.2854 que corresponde con la fórmula C₂₁H₃₇N₂O₂.

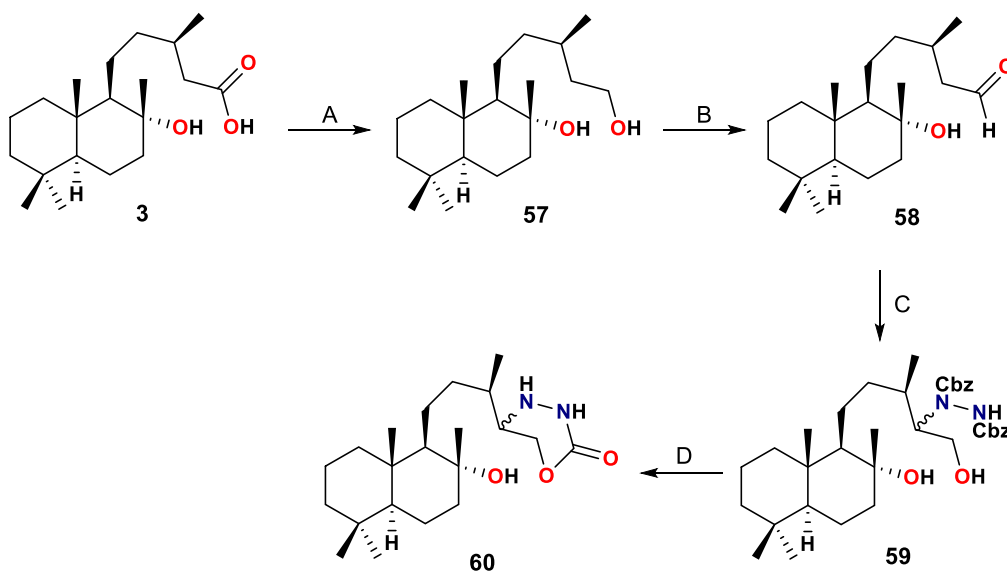


Figura 59. Condiciones de reacción: **A)** LiAlH₄, THF, 4 h, 94%; **B)** PCC, MgSO₄, CH₂Cl₂, 5 h, 80%; **C)** (i) L-Prolina, DBAD, CHCl₃, 48 h, t.a.; (ii) NaBH₄, MeOH, 2 h, 36%; **D)** (i) H₂, Pd/C, AcOEt, 24 h, (ii) Níquel Raney 3 h, 93%.

El modelado molecular de las estructuras de enamina **52a** (Figura 61), **58a** (Figura 63) con L-prolina y **52b** (Figura 62), **58b** (Figura 64) con D-prolina se realizaron para explicar el mayor estereoisómero para esta reacción, en donde el grupo carboxílico en el estado de transición prolina-enamina favorece un puente de hidrógeno intramolecular quien dirige el ataque del azodicarboxilato por una cara (Figura 60).

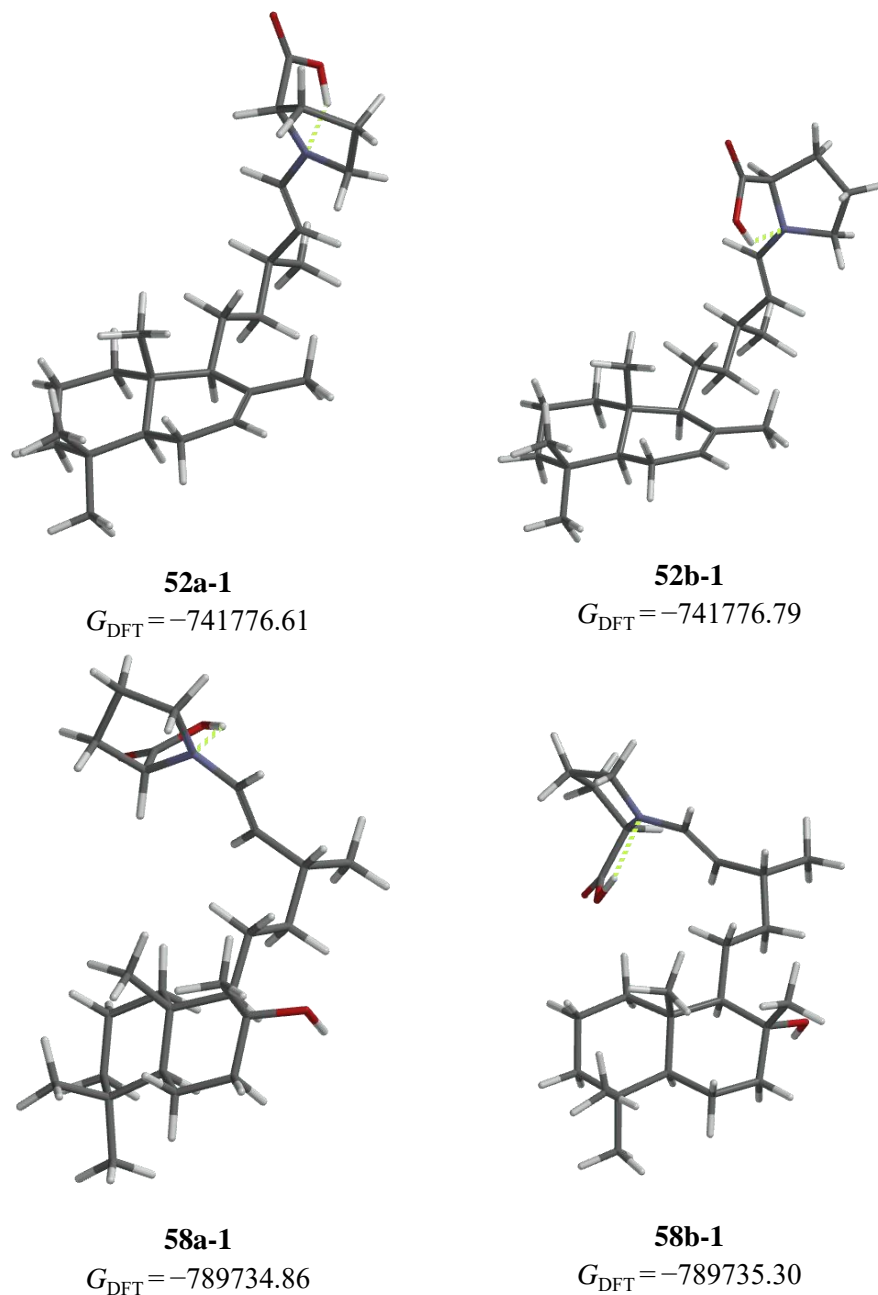


Figura 60. Estructuras de la activación vía enamina con los catalizadores L- y D-prolina de **52** y **58**, energía de los conformeros **52a-1**, **52b-1**, **58a-1** y **58b-1** en kcal/mol.

Los mínimos de energía para los conformeros de la *E*-enamina para **52** mostraron el puente de hidrógeno N-H con el grupo carboxilo de la prolina, donde se observa un ataque por caras opuestas de la enamina formada (C-14–C-15), la aproximación del DBAD por una orientación *anti* en la cara *Re* se observó cuando se implementaba la L-prolina (**52a-1**), dando origen a un producto con configuración *R* en C-14, la contribución poblacional

calculada a partir de la energía libre proporciono el 37.47% para **52a-1** (Tabla 7), el caso contrario se observó cuando la D-prolina se utilizó, mostrando una orientación *syn* y siendo la cara *Si* quien dirige hacia una configuración *S*, la contribución poblacional a partir de la energía libre calculada fue de 52.49% para **52b-1** (Tabla 8), de acuerdo a la estereoquímica obtenida es consistente por lo demostrado por Jorgensen⁵⁶ y List⁵⁷ con el uso de L-prolina (Figura 60).

En el caso de los mínimos globales para la *E*-enamina formada con el aldehído **58** y la L-prolina (**58a-1**), la orientación del puente de hidrógeno N-H fue observado por la cara *Si* con una orientación *anti*, donde la contribución poblacional del mínimo global es de 87.53% para **58a-1** (Tabla 9), dando la formación del producto con configuración *S*, finalmente el mínimo global para **58b-1** contribuyó con el 29.44% (Tabla 10) de población con una orientación *syn* y el puente de hidrógeno dirige hacia la cara *Re* de la enamina, proporcionando el producto con configuración *R*. De acuerdo a estos resultados, la presencia de la inversión de la configuración en C-13 para **58** con respecto a **52** podría generar un efecto estérico con el metilo que puede cambiar la orientación del mecanismo de la L-prolina, adicionalmente la presencia de grupo hidroxilo de **58** en posición C-8 muestra un puente de hidrógeno con el OH del carboxilo de la prolina **58a-8**, esta conformación fue observada solamente cuando la L-prolina fue utilizada; sin embargo, la contribución en la población fue menor al 1% del total de los conformeros.

Tabla 7. Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina **52a**.

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	$\%_{\text{MMFF}}^{\text{b}}$	$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{c}}$	$\%_{\text{DFT}}^{\text{d}}$	$\Delta G_{\text{OPT}}^{\text{e}}$	$\%_{\text{OPT}}^{\text{f}}$
52a-1	0.773	8.88	0.000	39.57	0.000	37.47
52a-2	0.000	32.74	0.431	19.13	0.102	31.53
52a-3	1.331	3.46	0.905	8.59	0.678	11.94
52a-4	1.902	1.32	0.609	14.16	0.835	9.16
52a-5	1.983	1.15	1.479	3.26	1.259	4.48
52a-6	1.965	1.19	1.919	1.55	1.896	1.53
52a-7	0.462	15.02	1.484	3.23	2.053	1.17
52a-8	1.100	5.11	1.629	2.53	2.119	1.05
52a-9	2.017	1.09	1.389	3.80	2.435	0.61
52a-10	0.173	24.46	1.825	1.82	2.703	0.39
52a-11	1.415	3.00	2.300	0.81	2.704	0.39
52a-12	1.506	2.58	1.917	1.55	2.872	0.28

^a Energía relativa de mecánica molecular de **52a-2** con $E_{\text{MMFF}} = 91.11$ kcal/mol.

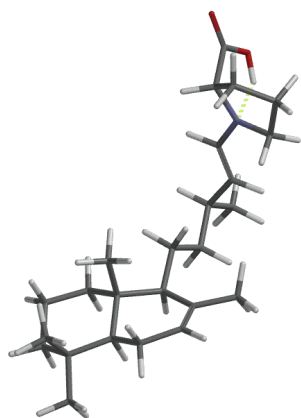
^b Población en % de mecánica molecular calculado de energías MMFF de acuerdo a $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$.

^c Energía relativa del single point B3LYP/DGDZVP de **52a-1** con $E_{\text{DGDZVP}} = -742130.53$ kcal/mol.

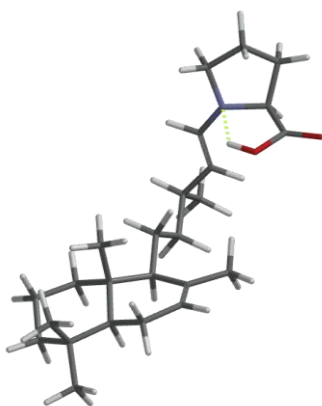
^d Población en % calculada de la energía electrónica de acuerdo a $\Delta E_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(E_2 - E_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.

^e Energía libre relativa B3LYP/DGDZVP de **52a-1** con $G_{\text{DGDZVP}} = -741776.61$ kcal/mol.

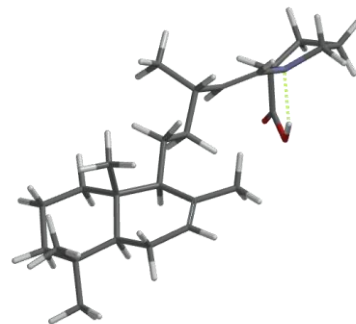
^f Población en % calculado de las energías libres de acuerdo a $\Delta G_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(G_2 - G_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.



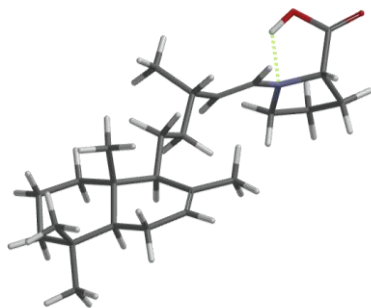
52a-1
 $G_{\text{DFT}} = -741776.61$



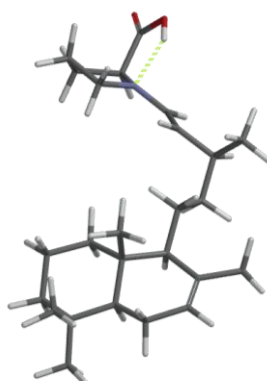
52a-2
 $G_{\text{DFT}} = -741776.50$



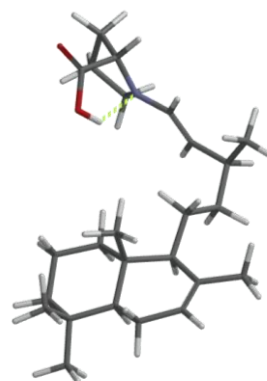
52a-3
 $G_{\text{DFT}} = -741775.93$



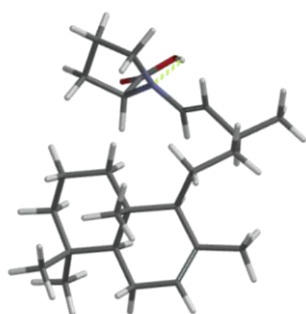
52a-4
 $G_{\text{DFT}} = -741775.77$



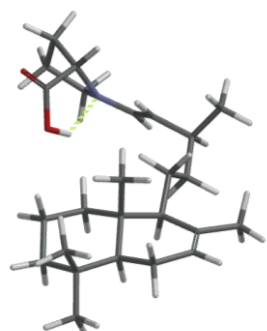
52a-5
 $G_{\text{DFT}} = -741775.35$



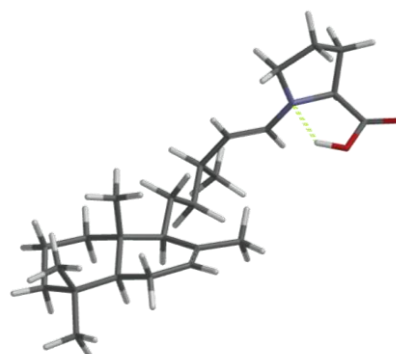
52a-6
 $G_{\text{DFT}} = -741774.71$



52a-7
 $G_{\text{DFT}} = -741774.55$



52a-8
 $G_{\text{DFT}} = -741774.49$



52a-9
 $G_{\text{DFT}} = -741774.17$

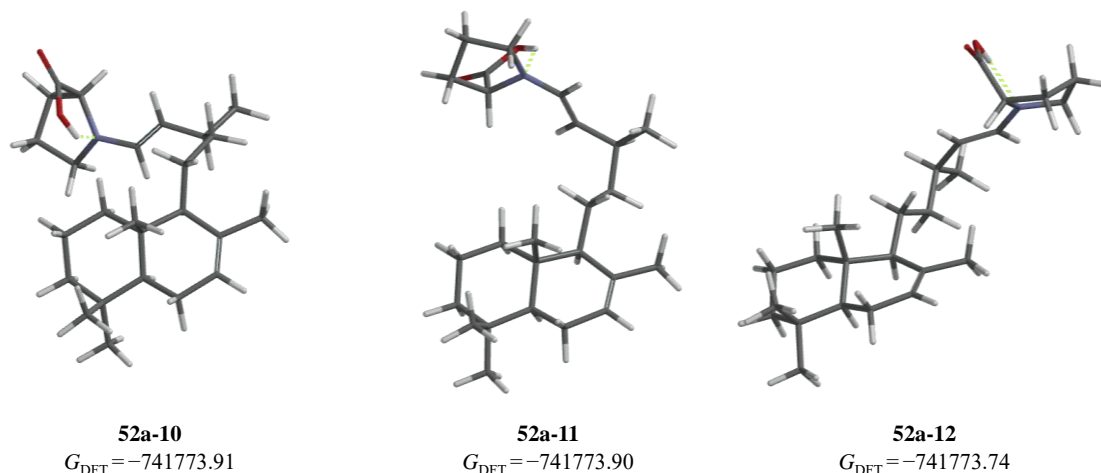


Figura 61. Conforméros de enamina con la activación con L-prolina de **52** para **52a-1** a **52a-12** en kcal/mol.

Tabla 8. Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina **52b**.

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	% $_{\text{MMFF}}^{\text{b}}$	$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{c}}$	% $_{\text{DFT}}^{\text{d}}$	$\Delta G_{\text{OPT}}^{\text{e}}$	% $_{\text{OPT}}^{\text{f}}$
52b-1	0.987	8.16	0.000	36.78	0.000	52.49
52b-2	0.285	26.70	0.333	20.98	0.794	13.73
52b-3	1.474	3.59	0.892	8.16	0.830	12.93
52b-4	2.032	1.40	0.519	15.33	0.985	9.96
52b-5	2.176	1.10	1.365	3.67	1.697	2.99
52b-6	1.538	3.22	1.882	1.54	1.798	2.52
52b-7	2.166	1.12	1.467	3.09	2.112	1.49
52b-8	2.425	0.71	1.715	2.03	2.319	1.05
52b-9	1.457	3.70	1.456	3.15	2.462	0.82
52b-10	2.157	1.13	1.907	1.47	2.595	0.66
52b-11	1.263	5.13	1.955	1.36	2.698	0.55
52b-12	0.000	43.22	1.773	1.85	2.809	0.46
52b-13	2.346	0.82	2.445	0.59	2.963	0.35

^a Energía relativa de mecánica molecular de **52b-12** con $E_{\text{MMFF}} = 90.96$ kcal/mol.

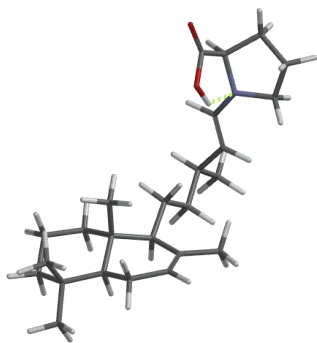
^b Población en % de mecánica molecular calculado de energías MMFF de acuerdo a $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$.

^c Energía relativa del single point B3LYP/DGDZVP de **52b-1** con $E_{\text{DGDZVP}} = -742130.48$ kcal/mol.

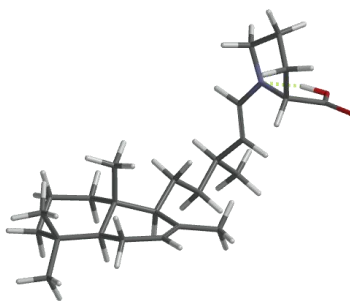
^d Población en % calculada de la energía electrónica de acuerdo a $\Delta E_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(E_2 - E_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.

^e Energía libre relativa B3LYP/DGDZVP de **52b-1** con $G_{\text{DGDZVP}} = -741776.79$ kcal/mol.

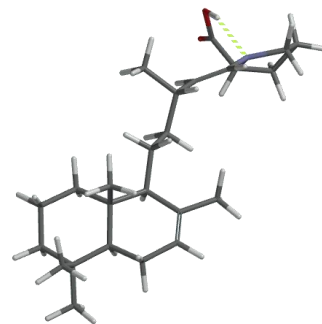
^f Población en % calculado de las energías libres de acuerdo a $\Delta G_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(G_2 - G_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.



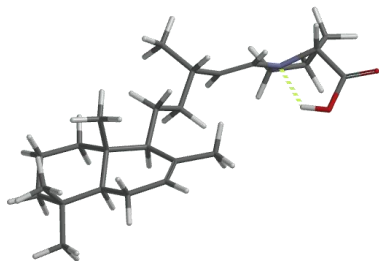
52b-1
 $G_{\text{DFT}} = -741776.79$



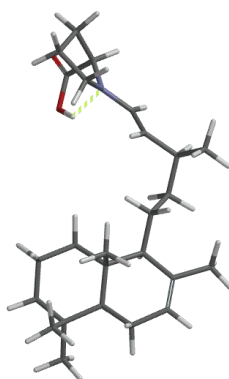
52b-2
 $G_{\text{DFT}} = -741776.00$



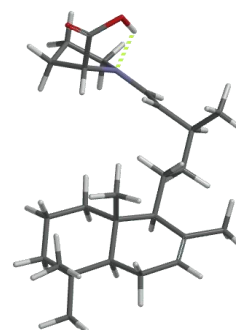
52b-3
 $G_{\text{DFT}} = -741775.96$



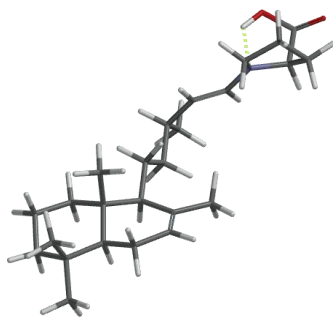
52b-4
 $G_{\text{DFT}} = -741775.81$



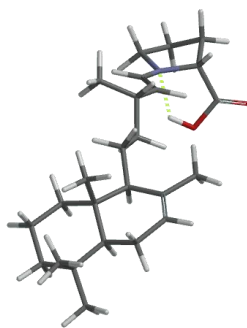
52b-5
 $G_{\text{DFT}} = -741775.09$



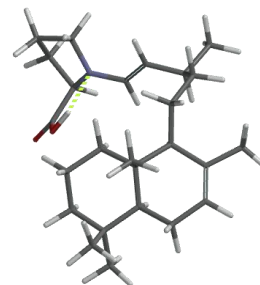
52b-6
 $G_{\text{DFT}} = -741774.99$



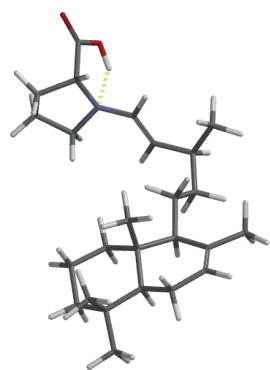
52b-7
 $G_{\text{DFT}} = -741774.68$



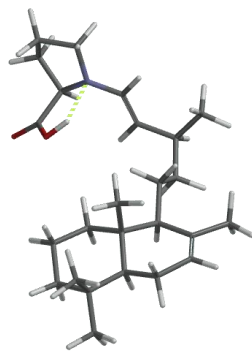
52b-8
 $G_{\text{DFT}} = -741774.47$



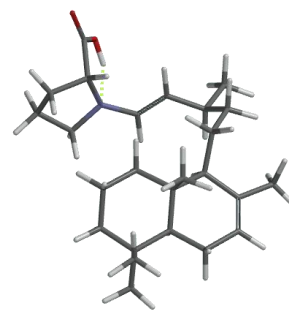
52b-9
 $G_{\text{DFT}} = -741774.33$



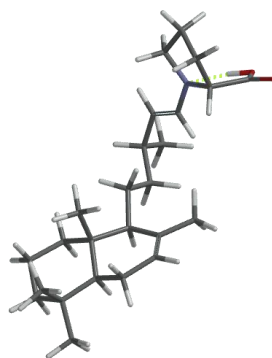
52b-10
 $G_{\text{DFT}} = -741774.20$



52b-11
 $G_{\text{DFT}} = -741774.09$



52b-12
 $G_{\text{DFT}} = -741773.98$



52b-13
 $G_{\text{DFT}} = -741773.83$

Figura 62. Confórmers de enamina con la activación con D-prolina de **52**, **52b-1** a **52b-13** en kcal/mol.

Tabla 9. Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina **58a**.

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	$\%_{\text{MMFF}}^{\text{b}}$	$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{c}}$	$\%_{\text{DFT}}^{\text{d}}$	$\Delta G_{\text{OPT}}^{\text{e}}$	$\%_{\text{OPT}}^{\text{f}}$
58a-1	0.000	24.50	0.000	36.95	0.000	87.53
58a-2	0.985	4.65	1.281	4.25	1.731	4.71
58a-3	0.474	11.00	1.932	1.42	2.259	1.93
58a-4	0.524	10.12	1.934	1.41	2.535	1.21
58a-5	1.012	4.44	1.479	3.05	2.597	1.09
58a-6	0.966	4.79	1.278	4.28	2.612	1.06
58a-7	0.032	23.23	0.042	34.42	2.673	0.97
58a-8	0.257	15.88	0.649	12.35	2.714	0.91
58a-9	1.698	1.39	1.769	1.87	2.959	0.59

^a Energía relativa de mecánica molecular de **58a-1** con $E_{\text{MMFF}} = 103.89$ kcal/mol.

^b Población en % de mecánica molecular calculado de energías MMFF de acuerdo a $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$.

^c Energía relativa del single point B3LYP/DGDZVP de **58a-1** con $E_{\text{DGDZVP}} = -790105.76$ kcal/mol.

^d Población en % calculada de la energía electrónica de acuerdo a $\Delta E_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(E_2 - E_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.

^e Energía libre relativa B3LYP/DGDZVP de **58a-1** con $G_{\text{DGDZVP}} = -789734.86$ kcal/mol.

^f Población en % calculado de las energías libres de acuerdo a $\Delta G_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(G_2 - G_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.

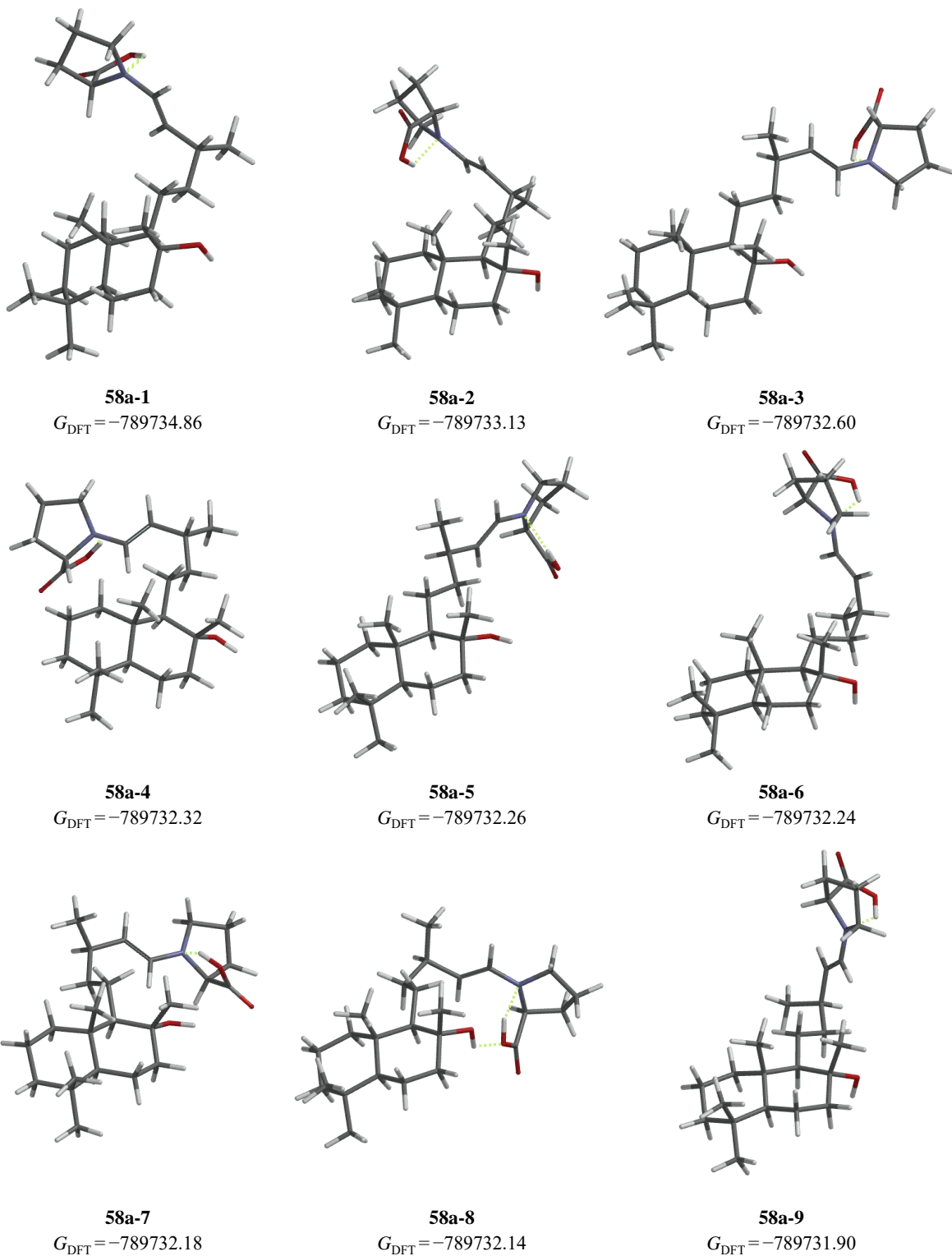


Figura 63. Conórmeros de enamina con la activación con L-prolina de **58**, **58a-1** a **58a-9** en kcal/mol.

Tabla 10. Parámetros termoquímicos del análisis conformacional de la enamina **58b**.

Confórmero	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	$\%_{\text{MMFF}}^{\text{b}}$	$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{c}}$	$\%_{\text{DFT}}^{\text{d}}$	$\Delta G_{\text{OPT}}^{\text{e}}$	$\%_{\text{OPT}}^{\text{f}}$
58b-1	0.000	44.45	0.000	21.83	0.000	29.44
58b-2	1.218	5.68	0.074	19.25	0.159	22.52
58b-3	1.467	3.74	0.795	5.71	0.289	18.07
58b-4	0.327	25.59	0.188	15.89	0.447	13.85
58b-5	1.067	7.34	0.107	18.23	0.461	13.52
58b-6	3.037	0.26	1.447	1.90	2.246	0.66
58b-7	1.489	3.60	2.252	0.49	2.359	0.55
58b-8	1.203	5.83	0.269	13.85	2.452	0.47
58b-9	2.266	0.97	1.876	0.92	2.599	0.37
58b-10	2.164	1.15	1.674	1.29	2.678	0.32
58b-11	2.054	1.39	2.086	0.64	2.863	0.23

^a Energía relativa de mecánica molecular de **58b-1** con $E_{\text{MMFF}} = 102.49$ kcal/mol.

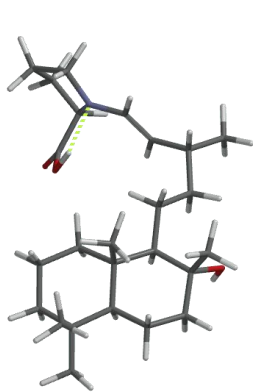
^b Población en % de mecánica molecular calculado de energías MMFF de acuerdo a $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$.

^c Energía relativa del single point B3LYP/DGDZVP de **58b-1** con $E_{\text{DGDZVP}} = -790106.06$ kcal/mol.

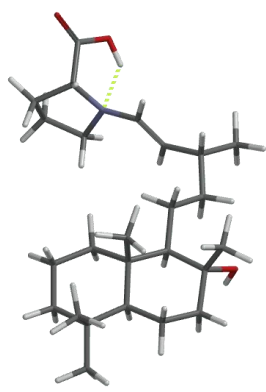
^d Población en % calculada de la energía electrónica de acuerdo a $\Delta E_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(E_2 - E_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.

^e Energía libre relativa B3LYP/DGDZVP de **58b-1** con $G_{\text{DGDZVP}} = -789735.30$ kcal/mol.

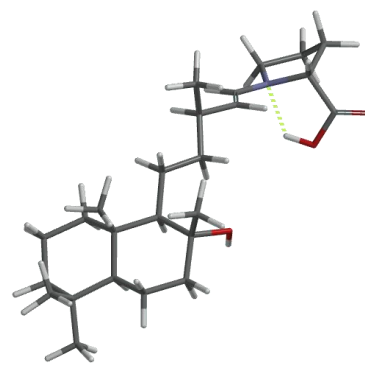
^f Población en % calculado de las energías libres de acuerdo a $\Delta G_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ usando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(G_2 - G_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.



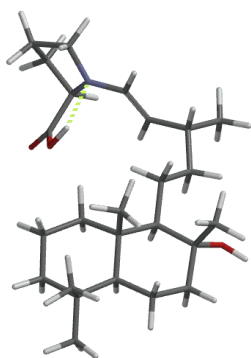
58b-1
 $G_{\text{DFT}} = -789735.30$



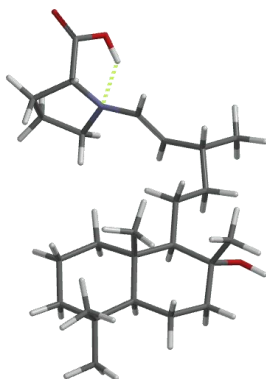
58b-2
 $G_{\text{DFT}} = -789735.14$



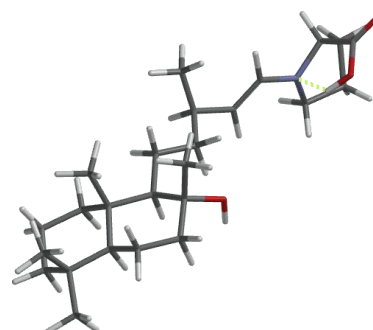
58b-3
 $G_{\text{DFT}} = -789735.01$



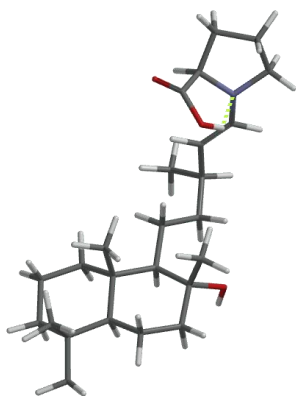
58b-4
 $G_{\text{DFT}} = -789734.85$



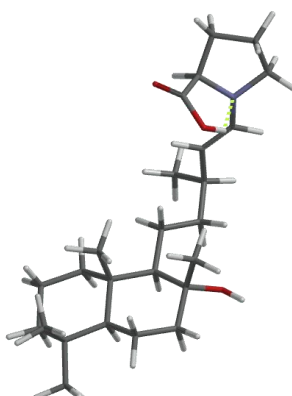
58b-5
 $G_{\text{DFT}} = -789734.84$



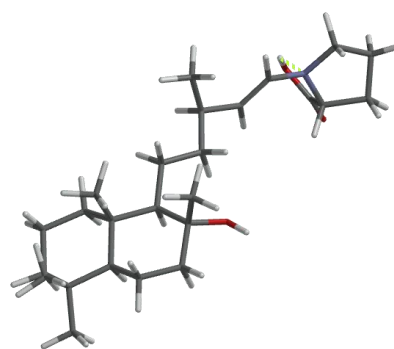
58b-6
 $G_{\text{DFT}} = -789733.05$



58b-7
 $G_{\text{DFT}} = -789732.94$



58b-8
 $G_{\text{DFT}} = -789732.85$



58b-9
 $G_{\text{DFT}} = -789732.70$

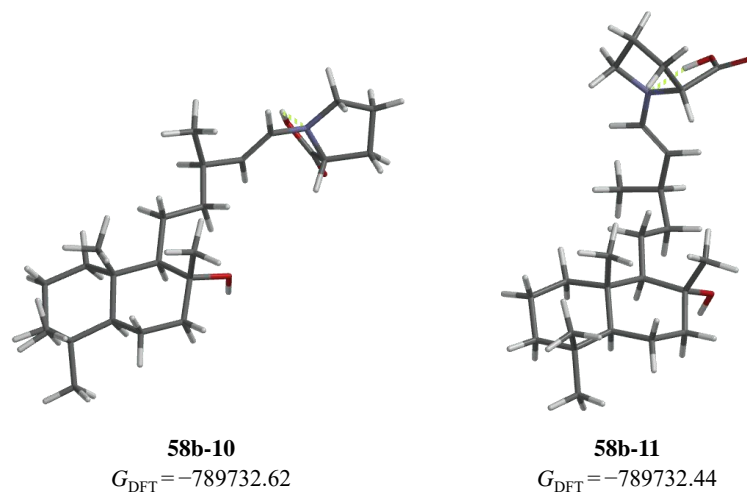


Figura 64. Conórmeros de enamina con la activación con D-prolina de **58**, **58b-1** a **58b-11** en kcal/mol.

De esta manera de se realizaron satisfactoriamente las reacciones de alfa aminación para los diterpenos **2** y **3**, empleando una serie de catalizadores que generan diversos rendimientos y *ed*, por lo que resulta ser una metodología versátil para la incorporación de grupos amino en posiciones alfa, los cálculos realizados fueron llevados a cabo para confirmar la estereoquímica de los productos de acuerdo a los mecanismo de reacción de los catalizadores que se encuentra ya reportados.¹¹²

Continuando con el estudio químico de los metabolitos mayoritarios de *Ageratina jocospecana* y la similitud estructural que presenta el ácido catívico (**2**) con diterpenos obtenidos de especies como *Cistus symphytifolius* se realizaron una serie de reacciones para promover la interconversión del ácido **2** en un derivado análogo del ácido cistenólico (**4**), se plantearon dos vías químicas distintas empleando diferentes agentes oxidantes.

7.8 Reacciones de epoxidación

En un inicio el ácido catívico (**2**) se trató con *m*CPBA en CH₂Cl₂ para proporcionar el epóxido **61** como una mezcla inseparable de diastereoisómeros alfa:beta en C-7 y C-8 con un 85% de rendimiento. El análisis de integración de la señal del protón H-7 en espectro de RMN de ¹H proporcionó una relación 9:1 entre las configuraciones (*7R,8S*) y (*7S,8R*), debido a estos resultados se supuso que los efectos estéricos que presentan la cadena alifática posicionada en C-9 y de acuerdo al mecanismo de reacción del *m*CPBA es diasterómero favorecido es el que cuenta con la configuración (*7R,8S*), es decir, cuando el anillo de oxirano se dirige en una orientación alfa. Posteriormente se realizó la reducción del grupo funcional carboxilo de **61** con LiAlH₄ seguido del tratamiento ácido, para producir el cistendiol (**62**) en una reacción *one pot* con un rendimiento del 26% después de la purificación por columna cromatográfica. La relación 9:1 se conservó después de estos pasos, lo que condujo a una mezcla inseparable de isómeros (*7R*) y (*7S*). La comparación de los datos con la literatura de RMN de ¹H y de ¹³C confirmó que el isómero mayoritario presenta la configuración (*7R*)-**62**, confirmando de la misma forma que el producto mayoritario en **62** era el (*7R,8S*)-**62** (Figura 65).¹¹³

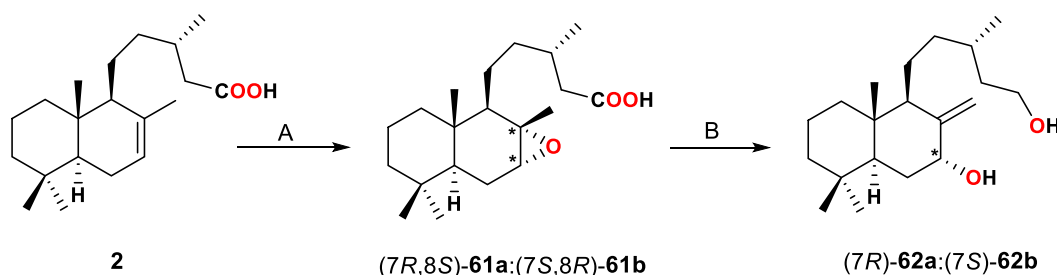


Figura 65. Reactivos y condiciones: **A)** *m*CPBA, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 3 h, t.a.; 85%, (*7R,8S*)-**61a**:(*7S,8R*)-**61b** 9:1; **B)** LiAlH₄, THF, 4 h y HCl 10%; 26%, (*7R*)-**62a**:(*7S*)-**62b** 9:1.

Para intentar mejorar el rendimiento y la diastereoselectividad en la obtención de **62**. Se realizó la reducción de **2** con LiAlH₄ para obtener el alcohol **51** con un 94% de rendimiento. Además, la oxidación de **51** se efectuó con PCC para dar el aldehído **52** con un rendimiento del 92%, para ambos derivados la reacción de epoxidación se llevaron a cabo con *m*CPBA en diclorometano. La epoxidación de **51** generó una mezcla de epóxidos **63** con un rendimiento del 93% y una relación similar de 9:1. La epoxidación del aldehído

52 a temperatura ambiente condujo al correspondiente **61** con un rendimiento del 88%, o al esperado **64** con un rendimiento del 70% a 0 °C y una relación de 9:1 (Figura 66).

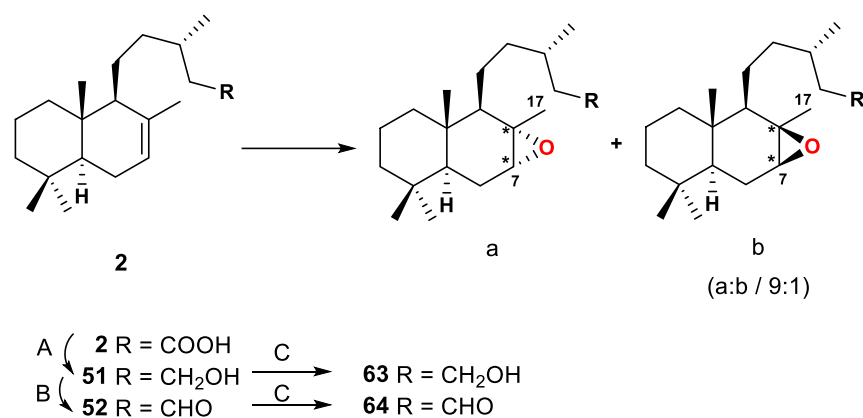


Figura 66. Reactivos y condiciones: **A)** LiAlH₄, THF, 4 h, 94%; **B)** PCC, MgSO₄, CH₂Cl₂, 5 h, 92%; **C)** *m*CPBA, K₂CO₃, CH₂Cl₂; 3 h, t. a., 93% para **63**, **63a:63b** 9:1 o 12 h, 0 °C, 70% para **64**, **64a:64b** 9:1.

7.9 Reacciones de fotooxidación

Como la separación de los diastéromeros a:b de los epóxidos **61**, **63**, **64** y cistendiol (**62**) seguía inviable, se cambió de estrategia para obtener **62**, vía reacción de fotooxidación (Figura 67). Debido a la posición del grupo hidroxilo en C-7 de **62**, la oxidación alílica de **51** podría realizarse de acuerdo con la reacción de Schenk con oxígeno singlete (¹O₂). Para esto se evaluó con oxígeno o aire como oxidantes en condiciones de fotooxidación para el alcohol **51**,¹¹⁴ empleando catalizadores como eosina, azul de metileno o rutenium-tri(2,2'-bipiridil)-dihexafluorofosfato (Ru(bpy)₃(PF₆)₂, Tabla 11). En la mayoría de los casos de los primeros ensayos se obtuvo una mezcla inviable en su separación de hidroxiperóxidos **65a** y **65b**. En particular, el espectro de masa de la mezcla mostró un ion molecular [M – OH]⁺ *m/z* 307,2634 correspondiente a la fórmula esperada C₂₀H₃₅O₂. En el espectro de RMN de ¹H de **65a/65b** se observó una señal en 7.89 ppm que se atribuyó al hidropéroxido, mientras que su espectro de RMN de ¹³C mostró una señal en 87.2 ppm para C-7, presentando un desplazamiento de 12.9 ppm en comparación con el átomo de carbono equivalente del cistendiol (**62**) que se aprecia en 74.3 ppm.

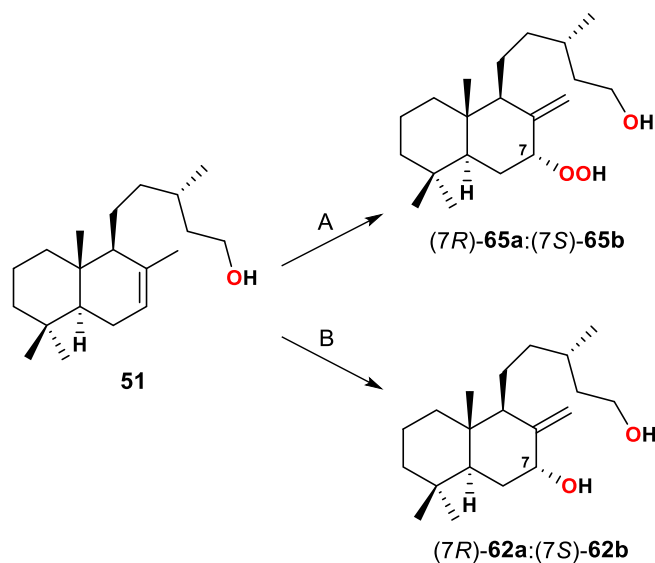


Figura 67. Reactivos y condiciones: **A)** Ru(bpy)₃(PF₆)₂, aire, luz blanca, en CH₃CN, 50%, **65a:65b** 8:1 o en CH₂Cl₂, 40%, **65a:65b** 1:0; **B)** (I) Ru(bpy)₃(PF₆)₂, aire, luz blanca, CH₃CN; (II) NaBH₄, MeOH, 2 h; 34% en dos etapas, **62a:62b** 8:1.

En un inicio, la reacción se realizó para obtener el alcohol **51** sin catalizador en acetonitrilo con luz blanca y bajo atmósfera de O₂ a t.a. (Tabla 11, ensayo 1), para determinar si la longitud de onda o el oxígeno O₂ producían alguna transformación química al material de partida **51**; sin embargo, la reacción no procedió. Posteriormente se probó el catalizador Ru(bpy)₃(PF₆)₂ en 10 mol%, la purificación de la reacción dio la mezcla del hidroperóxido alfa y beta **65** como producto principal con 45% de rendimiento con relación 4.4:1 en C-7 respectivamente (ensayo 2), una reducción del catalizador al 5 mol% dio un resultado similar (ensayo 3) con 44% de rendimiento y con una relación entre alfa y beta de 4.2:1, posteriormente se evaluó el azul de metileno a 5 mol% dando el mismo hidroperóxido **65** como producto principal con un rendimiento del 44% y en una relación 4.2:1 (ensayo 4), adicionalmente la reacción se llevó a cabo con eosina, y como resultado se obtuvo un mejor rendimiento, 65% del derivado **65** no obstante la relación de los diastéromeros disminuyó a 1.3:1 aunado a que el tiempo de reacción aumentó a 40 h, mientras que a 72 h no fue significativo el resultado obteniendo un rendimiento de 68% con relación 1.7:1 (ensayo 6), de acuerdo con el resultado de la ensayo 3 se probó una variación del oxidante empleando ahora el O₂ atmosférico, con lo que se observó el aumento en el rendimiento al 50% y la estereoselectividad en una relación 8:1 (ensayo 7), posteriormente se realizó la variación de disolventes para determinar su efecto en la estereoselectividad de la reacción, cuando se

empleó acetona la reacción procedió con un 46% de rendimiento y una relación 2.6:1 (ensayo 8), mientras que las reacciones llevadas a cabo con acetato de etilo y tolueno fueron ineficaces (ensayos 9 y 10), ya que la reacción no procedió, la reacción en CH₂Cl₂ resultó interesante proporcionando el hidroperóxido alfa **65a** en un 40%, aun cuando el tiempo de reacción se extendió a 5 días, para reducir el tiempo se repitió la reacción en CH₂Cl₂ a 40 °C, después de 2 días se detuvo la reacción ya que no se observó avance y solamente se determinaron trazas del producto deseado (ensayos 11 y 12). Para demostrar aún más el efecto de la longitud de onda, de acuerdo a la mejor absorción del catalizador Ru(bpy)₃(PF₆)₂ que presentó los mejores resultados, la reacción se llevó a cabo utilizando las condiciones del ensayo 7 pero con luz azul, los resultados obtenidos mostraron un mejor rendimiento con un 63%; sin embargo, con una notable disminución de la relación diastereomérica de 1.3:1 (ensayo 13). Finalmente, la reacción del derivado **51** se sometió a condiciones de fotooxidación química empleando química de flujo con un reactor fotoquímico; sin embargo, los resultados que se obtuvieron fueron bajos y además de perder la estereoselectividad cuando la reacción se llevó a cabo con luz azul o blanca, en un inicio se probó con la luz azul dando el hidroperóxido **65** con rendimiento de 21% y relación 1.1:1, mientras que la luz blanca dio el producto en un 25% con relación 1:1 (ensayos 14 y 15). La optimización de las condiciones de reacción mostró que las mejores estaban determinadas por el ensayo 7 cuando la reacción se realizaba en acetonitrilo como disolvente, aire como oxidante, Ru(bpy)₃(PF₆)₂ como catalizador y luz blanca dando el compuesto **65** con una proporción de 8:1. Adicionalmente en una reacción *one pot* después de la reacción de fotooxidación, se probó un método de reducción adecuado del hidroperóxido **65** con NaBH₄/MeOH para proporcionar el alcohol alílico **62** con un rendimiento del 34% (Figura 67).

Tabla 11. Condiciones de reacciones de fotooxidación de **51**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	Tiempo	Oxidante	Rendimiento (%)	Relación (C-7)
1	-	CH ₃ CN	24 h	O ₂	-	-
2	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 10 mol%	CH ₃ CN	16 h	O ₂	45	4.4:1
3	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5 mol%	CH ₃ CN	19 h	O ₂	45	4.4:1
4	Azul de metileno 5 mol%	CH ₃ CN	18 h	O ₂	44	4.2:1
5	Eosina 5% mol	CH ₃ CN	40 h	O ₂	65	1.3:1
6	Eosina 5% mol	CH ₃ CN	72 h	O ₂	68	1.7:1
7	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	CH ₃ CN	20 h	Aire	50	8:1
8	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	Acetona	72 h	Aire	46	2.6:1
9	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	AcOEt	24 h	Aire	-	-
10	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	Tolueno	24 h	Aire	-	-
11	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	CH ₂ Cl ₂	5 días	Aire	40	1:0
12	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	CH ₂ Cl ₂	48 h 40 °C	O ₂	Trazas	-
13	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	CH ₃ CN	20 h	Aire (Luz azul)	63	1.3:1
14	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	CH ₃ CN	Química de flujo	Aire (Luz azul)	21	1.1:1
15	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ 5% mol	CH ₃ CN	Química de flujo	Aire	25	1:1

8. Conclusiones

Se llevó a cabo la preparación de derivados tipo amida y éster para los tres ácidos diterpénicos **1-3** obtenidos de manera natural de la especie *Ageratina jocosotepecana*, mediante la implementación de los agentes acoplantes CDI y COMU, los cuales resultan ser buenas opciones para la preparación de ésteres y amidas. Se realizaron incorporaciones de diversos grupos funcionales y complejidad a los derivados. De acuerdo a los resultados obtenidos, se pudo apreciar la influencia de la insaturación alfa al carbonilo del ácido diterpénico **1** para el cual las condiciones de reacción mediante CDI no fueron efectivas, por lo que con COMU sí se obtuvo el producto deseado, resultando ser una alternativa para moléculas con insaturaciones similares. Además, se pudo determinar la presencia de un isómero estructural para el ácido **1**, el cual proviene naturalmente desde los extractos crudos de la especie vegetal. La mayoría de los derivados obtenidos y los ácidos **2** y **3** fueron evaluados a diversas concentraciones en las líneas celulares de cáncer MCF-7, K562 y células no cancerosas bMEC, en donde se determinó la IC₅₀ para los compuestos activos. Se pudo apreciar que el producto natural **2** presenta un efecto citotóxico. Además, se logró mejorar el efecto al incorporar grupos aromáticos con la presencia de nitrógeno en su estructura, por su parte el ácido 13-*epi*-labdanólico (**3**), no presentaba efecto citotóxico considerable, a diferencia de sus derivados que todos presentaron actividad citotóxica en al menos una línea celular, excepto **40** que no presentó ninguna actividad citotóxica, el mismo caso se presentó para el derivado **26** que presentaba la misma funcionalización incorporada para el ácido **2**, se pudo apreciar que las células MCF-7 son más resistentes que las K562, esto por la diferencia de concentración empleada. Cabe destacar que algunos de los derivados evaluados no presentaron efecto citotóxico en las células bMEC, mientras que otros mantienen una IC₅₀ mayor a la utilizada en las células cancerosas. Para los resultados obtenidos mediante la citometría de flujo, se pudo determinar el tipo de muerte celular que los derivados inducen a las células cancerosas MCF-7 y K562, observándose una tendencia mayor de la mayoría de los compuestos hacia la muerte celular por apoptosis, de acuerdo a la población de células y al cuadrante en donde se localizaron. Para las reacciones de α -aminación sobre los derivados de los ácidos diterpénicos catívico (**2**) y 13-*epi*-labdanólico (**3**), se emplearon diferentes catalizadores de tipo amina primaria y secundaria, los mejores resultados fueron obtenidos en CHCl₃ con prolina con un 58% de y 74% rendimiento, en

los ensayos realizados se demostró que el disolvente forma parte fundamental en la diastereoselectividad de los productos, ya que se podían observar cambios en el rendimiento y diastereoselectividad, así mismo con estas reacciones de α -aminación, es posible llegar a la obtención de ambos diastereómeros dependiendo del catalizador a utilizar, la prolina resultó ser el mejor catalizador, además de que la configuración de los productos obtenidos pueden ser asignadas de acuerdo al mecanismo de formación en el estado intermediario de la enamina formada, ya que la presencia del grupo carboxilo dirige el acercamiento del electrófilo por una de las caras, esto fue observable para el caso de los derivados del ácido catívico, a diferencia del ácido 13-*epi*-labdanólico que presentaba un grupo hidroxilo en posición C-8 y en donde fue favorecida la formación de un diastereómero, sin importar la configuración del catalizador, por lo que posiblemente el hidroxilo dirija de igual manera el acercamiento del electrófilo por una de las caras, para corroborar las configuraciones de los productos se realizaron los cálculos computacionales para el intermediario enamina formado, determinándose todas las conformaciones posibles, los resultados de los derivados del ácido catívico concuerdan con lo esperado al mecanismo de la prolina, caso contrario se observó para los derivados del ácido 13-*epi*-labdanólico, que mostraba inversión de la configuración en el estado intermediario de la enamina dirigiendo hacia la cara opuesta, posiblemente la posición del Me-16 provoque un efecto estérico que invierta el mecanismo de la prolina.

Por otro lado, el proceso fotocatalítico para la oxidación de alquenos en presencia de catalizadores y luz como fuente de energía, resultan ser una metodología versátil y eficiente para aplicarse en productos naturales que presenten insaturaciones en su estructura, este protocolo permite la generación directa de hidroxiperóxidos mediante reacciones “ene” que incorporan el oxígeno activo $^1\text{O}_2$, los productos obtenidos pueden reducirse fácilmente para generar alcoholes en posiciones alílicas. Con esta metodología y las reacciones de epoxidación se logró llevar a cabo la conversión del ácido catívico, obtenido naturalmente de la especie de *Ageratina jocotepecana* en un derivado cistendiol que es el producto reducido del ácido cistenólico, obtenido de *Cistus symphytifolius*. De acuerdo a los resultados obtenidos una de las configuraciones del carbono C-13 del ácido salvico (**5**) fue establecida en 2012 por dicroísmo circular vibracional y estudios de difracción de rayos X como (13*R*)-**5**. En este trabajo con la preparación de derivados del ácido catívico (**2**) se

llegó a la forma reducida de ácido cistenólico (**4**), que puede ser una prueba adicional de la estereoquímica de C-13, en concordancia con las mediciones⁹⁴ de su enantiómero.

9. Parte experimental

9.1 Procedimientos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher Johns y en un aparato Büchi (*Schemelzpunktbestimmungs-Apparat nach Dr.Tottoli*) y los valores no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear a 400 MHz para ¹H y ¹³C a 100 MHz y los experimentos COSY, HETCOR y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH. Los experimentos HMBC y HSQC se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN. Así como también se determinaron los espectros 1D y 2D en un equipo Bruker AVANCE1 300 MHz en la Universidad de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Francia. En todos los casos se empleó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, fueron referenciados con TMS y reportados en ppm, las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz.

Las purificaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice MERCK 60 (230-400 mesh) y las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (TLC).

Los espectros de masa (EIMS), se determinaron en un Varian Saturn 2000 de trampa iónica por impacto electrónico a 70 eV acoplado a cromatografía de gases. Los espectros de masas (HRESIMS), se determinaron en un Xevo Q-ToF WATERS Quadrupole Hybrid Time-of-Flight en la Universidad de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Versailles, Francia.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 341 empleando CHCl₃ como disolvente.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet 6700 FTIR - CsI.

Las reacciones con CDI se llevaron a cabo en un baño ultrasónico con calentamiento Cole-Parmer CPXH 08895-27.

Las células MCF-7 se contaron en el contador automático Bio-Rad TC20™, mientras que las K562 y bMEC en cámara de Neubauer.

Las absorbancias para el ensayo de viabilidad celular MTT se determinaron con un espectrofotómetro Bio-Rad iMark™ a una longitud de onda de 595 nm, los datos fueron procesados con el programa MPM 6, el IC₅₀ de los compuestos activos se determinó con el programa de análisis de datos GraphPad Prism 8 para Windows, empleando el método Smoothing spline.

Los análisis de citometría de flujo se realizaron mediante un citómetro BD Accuri™ C6, los datos fueron procesados con el BD Accuri C6 Software.

El modelado molecular se llevó a cabo en la computadora de alto rendimiento en el IIQB-UMSNH empleando un nodo de procesamiento con 20 núcleos a 2.3 GHz y 128 GB de RAM.

9.2 Procesamiento de la planta

Ageratina jocospecana fue colectada el 5 de febrero del 2015 alrededor del km 51 de la carretera federal No. 15 Morelia-Carapan. La planta se secó a la sombra y posteriormente se separó en sus diferentes partes (flores, hojas, tallos), debido a que los ácidos diterpénicos se pueden encontrar en mayor proporción en las flores, éstas se maceraron en hexanos de 3 a 7 días, después de este tiempo el disolvente se filtró, se concentró y el extracto crudo se resuspendió en MeOH para desengrasar, posteriormente el concentrado se purificó en columna cromatográfica empleando mezcla de disolventes Hex:AcOEt en orden ascendente de polaridad, en las fracciones eluidas con 9:1 se obtuvieron los ácidos diterpénicos labdadienoico (5%) y catívico (15 a 20%), en la polaridad 7:3 se determinó la presencia del ácido 13-*epi*-labdanólico (10 a 15%).

9.3 Obtención directa del ácido labdadienoico y catívico

El extracto crudo fue disuelto con hexanos y agitado en un matraz balón de 250 mL, solución saturada de NaHCO₃ fue añadida y agitado por 30 min, posteriormente neutralizado con solución alcohólica de KOH 0.5 N y diluida con agua hasta que el alcohol

esté al 50%, la fase acuosa-alcohólica fue separada y lavada en varias ocasiones con hexano hasta que este sea transparente, un exceso de HCl 10% fue añadido para precipitar los ácidos diterpénicos, finalmente se realizó la extracción con hexanos, la fase orgánica se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro para la obtención de ambos ácidos diterpénicos que posteriormente se purificaron mediante columna cromatográfica.

9.4 Cultivo de células MCF-7

La línea celular de cáncer de mama MCF-7 se obtuvo de la Colección American Type Culture, fueron cultivadas empleando medio Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 Ham (DMEM-F12, Sigma), suplementado con suero fetal bovino al 5% (Corning), y suero de ternera 5%, 100 U/mL penicilina y estreptomicina, 250 µg/mL anfoterisina B, ajustado a un pH de 7.4, cultivadas en un 5% de atmósfera de CO₂ a una temperatura de 37 °C.¹¹⁵

9.5 Cultivo de células K562

La línea celular de leucemia mieloide crónica K562 se obtuvo de la Colección American Type Culture, fueron cultivadas empleando medio RPMI-1640 (Sigma) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Equitech Bio) y 100 U/mL penicilina-estreptomicina (Gibco) y con una atmósfera de 5% de CO₂ a una temperatura de 37 °C.¹¹⁶

9.6 Cultivo de células bMEC

Las células bMEC se aislaron del tejido alveolar de la ubre de una vaca lactante, se cultivaron en un medio Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 Ham (DMEM-F12, Sigma) suplementado con suero fetal bovino al 10% (Equitech Bio), insulina 10 µg/mL (Sigma), 5 µg/mL de hidrocortisona (Sigma), 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina y 1 µg/mL de anfotericina B (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Se utilizaron células no mayores a 8 pasajes y fueron cultivadas en un 5% de atmósfera de CO₂ a una temperatura de 37 °C.¹¹⁷

9.7 Ensayo de viabilidad MTT

Las células correspondientes (15 000 MCF-7, 20 000 para K562 y bMEC) se sembraron en placas de 96 pozos, las células MCF-7 y bMEC se sembraron con medio DMEM suplementado y fueron sincronizadas a las 24 h con medio DMEM sin suplementos, las células K562 se sembraron con medio RPMI no suplementado directamente, las células fueron tratadas con los diferentes compuestos y como controles se implementaron como vehículo etanol y actinomicina D como control positivo, después de 24 h de tratamiento con cada compuesto, se retiró el medio sin suplementos para las células MCF-7 y bMEC, para las K562 no se retiró el medio, posteriormente la viabilidad celular se evaluó mediante el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT), añadiendo 10 μ L de MTT (5 g/mL) y 90 μ L de medio DMEM sin suplemento para las MCF-7 y bMEC, para las K562 se añadió directamente los 10 μ L de MTT, se llevó a incubar la placa por 4 h a 37 °C en atmósfera con 5% CO₂, se retiró el medio cuidadosamente, los cristales insolubles de formazán formados en el fondo del pozo se solubilizaron con una mezcla de disolventes isopropanol:HCl 1 M con una relación 19:1, los resultados fueron estandarizados con el vehículo para expresarse en %, el IC₅₀ para los compuestos activos se determinó mediante un análisis con el programa GraphPad Prism 8 y el método Smoothing spline.

9.8 Ensayo de apoptosis y necrosis mediante citometría de flujo

Las células correspondientes (60 000 MCF-7 y 80 000 para K562) se sembraron en placas de 24 pozos, las células MCF-7 se sembraron con medio DMEM suplementado y fueron sincronizadas a las 24 h con medio DMEM sin suplementos, las células K562 se sembraron con medio RPMI no suplementado directamente, las células fueron tratadas con los IC₅₀ de los compuestos y como controles se implementaron como vehículo etanol, actinomicina D como control positivo de apoptosis, EDTA 150 mM como control de necrosis, después de 24 h de tratamiento con cada compuesto se retiró el medio sin suplementos para las células MCF-7 y para las K652 no se retiró el medio, las células MCF-7 fueron tratadas con tripsina, ya una vez despegadas la células se centrifugaron al igual que las K562, posteriormente las células se lavaron con 100 μ L de PBS incompleto y fueron teñidas con

anexina V (Alexa Fluor™ 488) y 7AAD empleando buffer, se incubaron por 15 min, en los análisis se contaron 10 000 eventos por muestra.

9.9 Metodología general de reacción con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI)

Se colocó el ácido diterpénico en un matraz Erlenmeyer de 10 mL, se adicionó CDI y THF, la reacción se llevó a cabo en baño ultrasónico durante 3.5 h y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina, pasado este tiempo se le adicionó el HCl 10% y posteriormente la amina o el alcohol, la reacción se dejó en baño ultrasónico durante 24 h, transcurrido el tiempo la reacción se extrajo utilizando AcOEt, realizando lavados con H₂O destilada, la fase orgánica se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó. La muestra se impregnó en silica gel y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes Hex:AcOEt, Hex:CHCl₃ o Hex:CH₂Cl₂ en orden ascendente de polaridad, dependiendo de cada reacción.

9.10 Metodología general de reacción con COMU

La reacción se llevó a cabo en un matraz balón de 25 mL colocando el ácido diterpénico y el agente acoplante COMU. Se adicionó THF anhidro y se dejó en agitación durante 1 h, pasado este tiempo se adicionó la base (DIPEA) dejándose reaccionar por 5 min para finalmente adicionar la amina. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 h, tomando una coloración amarilla al transcurrir el tiempo y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina, se extrajo utilizando AcOEt y realizando lavados con HCl al 10%, solución saturada de NaHCO₃ y H₂O destilada, la fase orgánica se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro, posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna.

9.11 Metodología general de reacción con LiAlH₄

El ácido catívico (**2**, 1 eq) o 13-*epi*-labdanólico (**3**, 1 eq) se agitaron en THF anhidro (5 mL) en atmósfera de argón, LiAlH₄ (1.3 eq) fue adicionado en una porción en frío, la reacción

fue monitoreada por TLC dejándose reaccionar por 4 h, transcurrido este tiempo se adicionó HCl 10% (1 mL), la reacción se extrajo con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con H₂O destilada (40 mL), solución saturada de NaHCO₃ (60 mL) y H₂O destilada (60 mL), la fase orgánica fue filtrada sobre MgSO₄ y concentrada a presión reducida para proporcionar el compuesto **51** (94%) o **57** (94%), respectivamente.

9.12 Metodología general de reacción con PCC

El alcohol **51** o **57** (1 eq) fue agitado en CH₂Cl₂ con MgSO₄ (0.75 eq) y PCC (1.5 eq) por 5 h, la reacción fue monitoreada por TLC, el disolvente fue evaporado lentamente, pentano (20 mL) fue adicionado y posteriormente fue filtrado sobre celite, realizándose lavados con pentano, finalmente se evaporó para proporcionar el aldehído puro **52** (92%) o **58** (80%), respectivamente.

9.13 Metodología general de reacción de α -aminación y reducción *in situ*

El aldehído **52** o **58** (1 eq) fue agitado en CHCl₃ (2 mL) con el catalizador (40%) a temperatura ambiente por 10 minutos, DBAD (1.1 eq) fue adicionado hasta que la reacción finalizara monitoreándose con TLC, la reducción *in situ* se realizó con NaBH₄ (1.5 eq) y metanol (2 mL), después de 3 h se adicionó solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), la reacción se extrajo con acetato de etilo y se realizaron lavados con H₂O destilada (60 mL), la fase orgánica posteriormente fue filtrada sobre MgSO₄ anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, el crudo de reacción fue purificado mediante columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes en orden ascendente de polaridad pentano:acetato de etilo, para proporcionar los diasterómeros **53a**, **53b** o **59** dependiendo de la prolina utilizada.

9.14 Metodología general de reacción de hidrogenación

Los derivados **53a**, **53b** o **59** se agitaron individualmente con acetato de etilo (2 mL) y el catalizador Pd/C o Pt en atmósfera de H₂, la reacción fue monitoreada con TLC hasta que se completara (24 h), posteriormente se adicionó Níquel Raney *in situ*, después de 3 h la reacción fue filtrada sobre celite para proporcionar los compuestos inestables **54a** y **54b** (63%), **55** (80%), **60** (93%), respectivamente.

9.15 Metodología general de reacción de fotooxidación

El alcohol **51** (1 eq) fue disuelto en acetonitrilo, catalizador 5 mol% fue adicionado en agitación bajo radiación de luz blanca hasta que la reacción sea completa (monitoreado por TLC), posteriormente solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) fue añadida, la reacción se extrajo con acetato de etilo y se realizaron lavados con solución saturada de NaHCO₃ (60 mL), y H₂O destilada (60 mL), la fase orgánica fue filtrada sobre MgSO₄ anhidro y concentrada a presión reducida, el crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna con una mezcla de disolventes pentano:acetato de etilo para obtener la mezcla inseparable de alfa:beta hidroxiperoxido **65**.

9.16 Metodología general de reacción de epoxidación con *m*CPBA

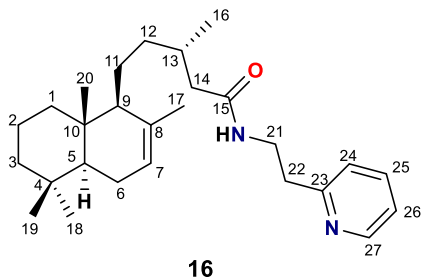
El ácido catívico (**2**) o alcohol **51** (1 eq) se disolvió en CH₂Cl₂ con K₂CO₃ (2 eq) a t.a., el *m*CPBA (1.2 eq) fue adicionado en agitación por 3 h, en el caso de **52** a 0 °C por 12 h, el final de la reacción fue monitoreado por TLC, posteriormente solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) fue añadida, la reacción se extrajo con acetato de etilo y se realizaron lavados con solución saturada de NaHCO₃ (100 mL), y H₂O destilada (60 mL), la fase orgánica fue filtrada sobre MgSO₄ anhidro y concentrada a presión reducida para proporcionar la mezcla alfa:beta de **61** (85%), **63** (92%) o **64** (70%), respectivamente con relación 9:1 en todo los casos.

9.17 Metodología para la preparación del compuesto **61** por reacciones de epoxidación y fotooxidación

- I. El epóxido **61** (1 eq) en THF anhidro (5 mL) se mantuvo en agitación y en atmósfera de argón, se añadió LiAlH_4 (1,3 eq) en una porción, después de 4 h la reacción se inactivó con HCl al 10% (1 mL), la reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con H_2O destilada (40 mL), solución saturada de NaHCO_3 (60 mL) y H_2O destilada (60 mL), la fase orgánica se filtró sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, la reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto **62**.
- II. Alcohol **51** (1 eq) se disolvió en acetonitrilo, se añadió catalizador al 5 mol% y se agitó bajo luz blanca hasta que se completó la reacción (monitoreado por TLC), la reacción se redujo *in situ* con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, la reacción se inactivó con NaHCO_3 , se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (60 mL) y H_2O destilada (60 mL), la fase orgánica se filtró sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto **62**.

10. Obtención y asignación de los derivados

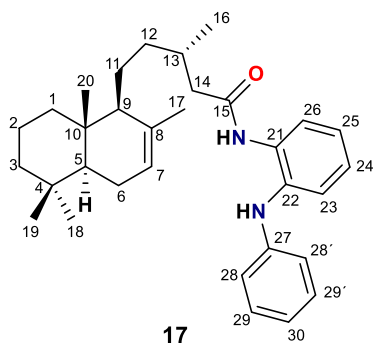
10.1 *N*-2-(piridin-2-il)etil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**16**)



16

Olesoso incoloro; RMN de ^1H δ 8.52 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-27), 7.62 (1H, td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, H-25), 7.17 (1H, m, H-24), 7.16 (1H, m, H-26), 6.44 (1H, br s, NH), 5.35 (1H, br s, H-7), 3.66 (2H, ddd, $J = 12.2, 6.3, 5.9$ Hz, H-21 y H-21'), 2.98 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, H-22 y H-22'), 2.20 (1H, dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, H-14a), 1.91 (2H, m, H-6a y H-6b), 1.90 (1H, m, H-13), 1.86 (1H, m, H-14b), 1.81 (1H, m, H-1a), 1.61 (3H, s, H-17), 1.52 (1H, m, H-2a), 1.51 (1H, m, H-9), 1.46 (1H, m, H-12a), 1.39 (1H, m, H-3a), 1.39 (1H, m, H-11a), 1.38 (1H, m, H-2b), 1.13 (1H, m, H-5), 1.11 (1H, m, H-3b), 1.10 (1H, m, H-11b), 1.10 (1H, m, H-12b), 0.95 (1H, m, H-1b), 0.88 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 0.85 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, s, H-18), 0.72 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.7 (C-15), 159.8 (C-23), 149.2 (C-27), 136.8 (C-25), 135.5 (C-8), 123.6 (C-24), 122.2 (C-7), 121.7 (C-26), 55.4 (C-9), 50.3 (C-5), 44.5 (C-14), 42.4 (C-3), 39.8 (C-12), 39.3 (C-1), 38.7 (C-21), 37.1 (C-22), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 31.8 (C-13), 24.6 (C-11), 23.9 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 19.9 (C-16), 18.9 (C-2), 13.7 (C-20).

10.2 *N*-(2-fenilamino)-fenil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**17**)

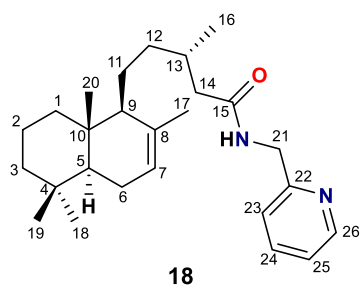


17

Oleoso marrón; RMN de ^1H δ 7.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-26), 7.55 (1H, s, NH), 7.25 (1H, m, H-23), 7.22 (2H, t, $J = 7.9$ Hz, H-29 y H-29'), 7.12 (2H, m, H-24 y H-25), 6.87 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-30), 6.78 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-28 y H-28'), 5.65 (1H, s, NH), 5.36 (1H, sa, H-7), 2.36 (1H, dd, $J = 13.7, 5.3$ Hz, H-14a), 2.02 (1H, dd, $J = 13.7, 8.6$ Hz, H-14b), 1.93 (1H, m, H-13), 1.93 (1H, m, H-6a), 1.82 (1H, m, H-6b), 1.81 (1H, m, H-1a), 1.62 (3H, s, H-17), 1.53 (1H, m, H-9), 1.52 (1H, m, H-12a), 1.44 (1H, m, H-11a), 1.40 (1H, m, H-2a), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.38 (1H, m, H-2b),

1.14 (1H, m, H-5), 1.14 (1H, m, H-3b), 1.12 (1H, m, H-12b), 1.10 (1H, m, H-11b), 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-16), 0.92 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.73 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 171.4 (C-15), 144.8 (C-27), 133.7 (C-22), 132.2 (C-21), 129.4 (2C, C-29), 125.4 (C-24), 124.9 (C-25), 123.9 (C-23), 122.5 (C-26), 120.3 (C-30), 116.2 (2C, C-28), 135.3 (C-8), 122.2 (C-7), 55.3 (C-9), 50.2 (C-5), 42.3 (C-3), 45.1 (C-14), 39.6 (C-12), 39.1 (C-1), 36.9 (C-10), 33.2 (C-18), 33.0 (C-4), 31.8 (C-13), 24.5 (C-11), 23.8 (C-6), 22.2 (C-17), 21.9 (C-19), 19.8 (C-16), 18.8 (C-2), 13.6 (C-20).

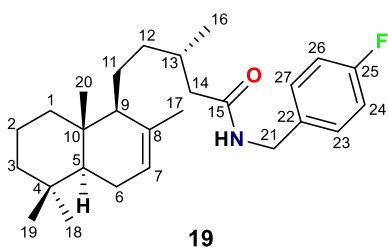
10.3 *N*-piridin-2-ilmetil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**18**)



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} +5$, $[\alpha]_{578} +5$, $[\alpha]_{546} +6$, $[\alpha]_{436} +10$, $[\alpha]_{365} +20$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 3384, 2920, 1651, 1508, 1457, 1383 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 8.53 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H-26), 7.66 (1H, td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, H-24), 7.27 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-23), 7.20 (1H, dd, $J = 7.5, 5.4$ Hz, H-25), 6.76 (1H, s, NH), 5.36 (1H, sa, H-7), 4.56 (2H, d, $J =$

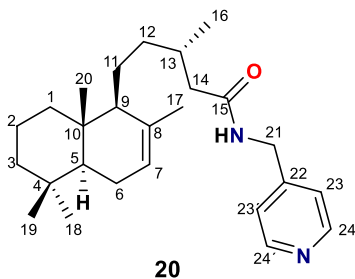
4.9 Hz, H-21), 2.33 (1H, m, H-14a), 2.03 (1H, m, H-14b), 2.00 (1H, m, H-13), 1.87 (1H, m, H-6a), 1.81 (1H, m, H-1a), 1.64 (1H, m, H-6b), 1.63 (3H, s, H-17), 1.52 (1H, m, H-2a), 1.52 (1H, m, H-9), 1.51 (1H, m, H-12a), 1.46 (1H, m, H-11a), 1.39 (1H, m, H-2b), 1.36 (1H, m, H-3a), 1.13 (1H, m, H-5), 1.13 (1H, m, H-12b), 1.11 (1H, m, H-3b), 1.11 (1H, m, H-11b), 0.97 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 0.93 (1H, m, H-1b), 0.86 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.74 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.2 (C-15), 156.4 (C-22), 148.9 (C-26), 136.7 (C-24), 135.4 (C-8), 122.3 (C-25), 122.2 (C-23), 122.1 (C-7), 55.3 (C-9), 50.1 (C-5), 44.3 (C-21), 44.1 (C-14), 42.3 (C-3), 39.6 (C-12), 39.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.1 (C-18), 32.9 (C-4), 31.6 (C-13), 24.4 (C-11), 23.8 (C-6), 22.1 (C-17), 21.8 (C-19), 19.9 (C-16), 18.8 (C-2), 13.5 (C-20).

10.4 *N*-4-fluorobencil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**19**)



Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 7.23 (2H, m, H-23 y H-27), 7.00 (2H, m, H-24 y H-26), 5.80 (1H, sa, NH), 5.36 (1H, sa, H-7), 4.39 (2H, m, H-21), 2.26 (1H, dd, $J = 12.6$, 4.5 Hz, H-14a), 1.96 (1H, m, H-13), 1.94 (1H, m, H-14b), 1.89 (2H, m, H-6), 1.81 (2H, m, H-1a), 1.63 (3H, s, H-17), 1.54 (1H, m, H-12a), 1.52 (1H, m, H-9), 1.44 (1H, m, H-11a), 1.41 (2H, m, H-2), 1.36 (1H, m, H-3a), 1.15 (1H, m, H-12b), 1.14 (1H, m, H-5), 1.13 (1H, m, H-3b), 1.09 (1H, m, H-11b), 0.95 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-16), 0.90 (1H, m, H-1b), 0.86 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.73 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.5 (C-15), 163.5 (C-25), 135.4 (C-8), 134.4 (C-22), 129.7 (C-23), 129.6 (C-27), 122.4 (C-7), 115.8 (C-24), 115.6 (C-26), 55.4 (C-9), 50.3 (C-5), 44.4 (C-14), 43.0 (C-21), 42.4 (C-3), 39.8 (C-12), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 31.8 (C-13), 24.6 (C-11), 23.9 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 20.0 (C-16), 19.0 (C-2), 13.7 (C-20).

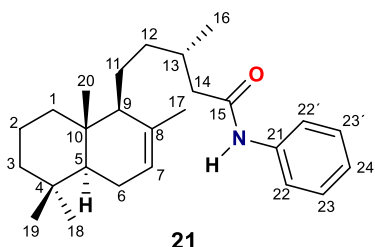
10.5 *N*-piridin-4-ilmetil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**20**)



Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 8.53 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, H-24 y H-24'), 7.18 (2H, d, $J = 5.2$ Hz, H-23 y H-23'), 5.99 (1H, sa, NH), 5.37 (1H, sa, H-7), 4.45 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, H-21), 2.32 (1H, dd, $J = 17.7$, 9.6 Hz, H-14a), 2.03 (1H, m, H-13), 1.99 (1H, m, H-14b), 1.93 (2H, m, H-6a y 6b), 1.84 (2H, m, H-1a), 1.63 (3H, s, H-17), 1.57 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-12a), 1.46 (1H, m, H-11a), 1.42 (1H, m, H-3a), 1.41 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.15 (1H, m, H-12b), 1.15 (1H, m, H-5), 1.14 (1H, m, H-3b), 1.13 (1H, m, H-11b), 0.97 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, H-16), 0.95 (1H, m, H-1b), 0.86 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.73 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.9 (C-15), 150.1 (2C, C-24), 147.7 (C-22), 135.3 (C-8), 122.5 (2C, C-23), 122.4 (C-7), 55.4 (C-9), 50.3 (C-5), 44.2 (C-14), 42.5 (C-21), 42.4 (C-3), 39.8

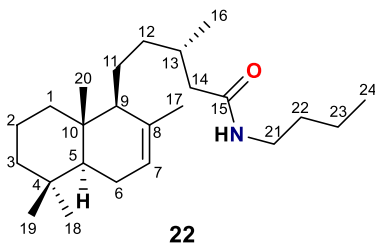
(C-12), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 31.8 (C-13), 24.6 (C-11), 23.9 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 20.1 (C-16), 18.9 (C-2), 13.7 (C-20).

10.6 *N*-fenil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**21**)



Oleoso verde; $[\alpha]_{589} -0.4$, $[\alpha]_{578} -1$, $[\alpha]_{546} -1$, $[\alpha]_{436} -3$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 3422, 2919, 1679, 1597, 1519, 1438, 1312 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 7.51 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-22 y H-22'), 7.31 (2H, t, $J = 7.9$ Hz, H-23 y H-23'), 7.20 (1H, sa, NH), 7.11 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-24), 5.37 (1H, sa, H-7), 2.41 (1H, m, H-14a), 2.08 (1H, m, H-14b), 2.06 (1H, m, H-13), 1.90 (2H, m, H-6), 1.84 (1H, m, H-1a), 1.65 (3H, s, H-17), 1.57 (1H, m, H-9), 1.57 (1H, m, H-12a), 1.53 (1H, m, H-2a), 1.51 (1H, m, H-11a), 1.43 (1H, m, H-2b), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.19 (1H, m, H-12b), 1.16 (1H, m, H-5), 1.14 (1H, m, H-3b), 1.16 (1H, m, H-11b), 1.02 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 0.94 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.75 (3H, s, H-20); NMR de ^{13}C δ 170.8 (C-15), 137.9 (C-21), 135.2 (C-8), 129.0 (2C, C-23), 124.2 (C-24), 122.2 (C-7), 119.8 (2C, C-22), 55.3 (C-9), 50.1 (C-5), 45.3 (C-14), 42.3 (C-3), 39.6 (C-12), 39.2 (C-1), 36.9 (C-10), 33.1 (C-18), 32.9 (C-4), 31.8 (C-13), 24.5 (C-11), 23.8 (C-6), 22.2 (C-17), 21.8 (C-19), 19.9 (C-16), 18.8 (C-2), 13.6 (C-20); EIMS m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (2), 366 (36), 191 (100), 135 (51), 121 (27), 109 (40), 93 (95), 77 (23), 41 (22).

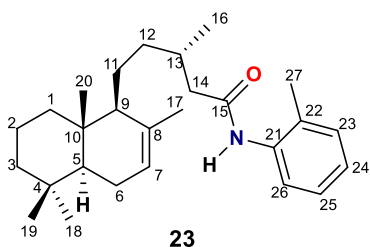
10.7 *N*-butil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**22**)



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} +1$, $[\alpha]_{578} +1$, $[\alpha]_{546} +1$, $[\alpha]_{436} 0$, $[\alpha]_{365} -3$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 3443, 2920, 1656, 1512, 1460, 1380 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 5.44 (1H, sa, NH), 5.38 (1H, sa, H-7), 3.25 (2H, q, $J = 6.7$ Hz, H-21), 2.22 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, H-14a), 1.97 (1H, m, H-6a), 1.94 (1H, m, H-13), 1.89 (1H, m, H-14b), 1.83 (1H, m, H-1a), 1.76 (1H, m, H-6b), 1.65 (3H, s, H-17), 1.54 (1H, m, H-2a), 1.54 (1H, m, H-9), 1.50 (1H, m, H-12a), 1.47 (1H,

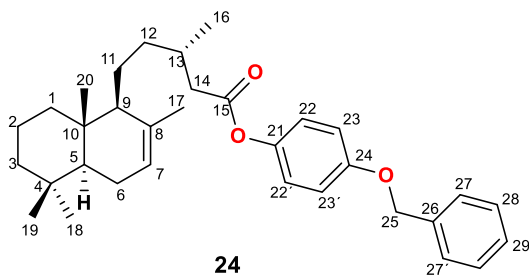
m, H-11a), 1.46 (2H, m, H-22), 1.41 (1H, m, H-2b), 1.38 (1H, m, H-3a), 1.32 (2H, m, H-23), 1.14 (1H, m, H-5), 1.13 (1H, m, H-3b), 1.12 (1H, m, H-12b), 1.11 (1H, m, H-11b), 0.94 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-16), 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-24), 0.92 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.75 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.4 (C-15), 135.3 (C-8), 122.1 (C-7), 55.3 (C-9), 50.1 (C-5), 44.4 (C-14), 42.3 (C-3), 39.6 (C-12), 39.2 (C-1), 39.2 (C-21), 36.8 (C-10), 33.1 (C-18), 32.9 (C-4), 31.8 (C-13), 31.7 (C-22), 24.5 (C-11), 23.8 (C-6), 22.1 (C-17), 21.8 (C-19), 20.1 (C-23), 19.8 (C-16), 18.8 (C-2), 13.7 (C-24), 13.5 (C-20).

10.8 *N*-2-metil-fenil-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-amida (**23**)



Oleoso verde; $[\alpha]_{589} -0.2$, $[\alpha]_{578} -0.2$, $[\alpha]_{546} -0.3$, $[\alpha]_{436} -1$, (c 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 3422, 2919, 1678, 1586, 1452 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 7.78 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-26), 7.20 (1H, m, H-25), 7.17 (1H, m, H-23), 7.08 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-24), 6.92 (1H, sa, NH), 5.38 (1H, sa, H-7), 2.44 (1H, dd, $J = 13.1, 4.7$ Hz, H-14a), 2.26 (3H, s, H-27), 2.12 (1H, m, H-14b), 2.08 (1H, m, H-13), 1.92 (1H, m, H-6a), 1.85 (1H, m, H-1a), 1.84 (1H, m, H-6b), 1.66 (3H, s, H-17), 1.59 (1H, m, H-12a), 1.57 (1H, m, H-9), 1.52 (1H, m, H-11a), 1.51 (1H, m, H-2a), 1.45 (1H, m, H-2b), 1.39 (1H, m, H-3a), 1.20 (1H, m, H-12b), 1.17 (1H, m, H-11b), 1.16 (1H, m, H-5), 1.15 (1H, m, H-3b), 1.04 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 0.94 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.76 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 170.7 (C-15), 135.7 (C-21), 135.3 (C-8), 130.4 (C-25), 128.9 (C-22), 126.8 (C-23), 125.2 (C-24), 123.3 (C-26), 122.2 (C-7), 55.3 (C-9), 50.2 (C-5), 45.2 (C-14), 42.3 (C-3), 39.6 (C-12), 39.1 (C-1), 36.9 (C-10), 33.2 (C-18), 33.0 (C-4), 31.8 (C-13), 24.5 (C-11), 23.8 (C-6), 22.2 (C-17), 21.8 (C-19), 19.9 (C-16), 18.8 (C-2), 17.8 (C-27), 13.6 (C-20); EIMS m/z 396 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (2), 380 (42), 272 (11), 204 (23), 191 (84), 149 (63), 107 (100), 91 (27), 77 (23), 55 (14), 41 (20).

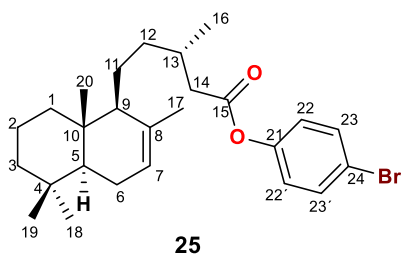
10.9 (5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labda-7-en-15-oato de 4-(benziloxi)fenilo (**24**)



Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 7.44 (2H, m, H-27 y H-27'), 7.40 (2H, m, H-28 y H-28'), 7.34 (1H, m, H-29), 6.98 (2H, m, H-22 y H-22'), 6.97 (2H, m, H-23 y H-23'), 5.40 (1H, sa, H-7), 5.05 (2H, s, H-25), 2.58 (1H, dd, $J = 14.8, 6.0$ Hz, H-14a), 2.35 (1H, dd, $J = 14.8,$

8.2 Hz, H-14b), 2.08 (1H, m, H-13), 1.94 (2H, m, H-6a y H-6b), 1.86 (1H, m, H-1a), 1.69 (3H, s, H-17), 1.65 (1H, m, H-12a), 1.60 (1H, m, H-9), 1.51 (1H, m, H-11a), 1.44 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.29 (1H, m, H-12b), 1.18 (1H, m, H-5), 1.17 (1H, m, H-3b), 1.15 (1H, m, H-11b), 1.07 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.98 (1H, m, H-1b), 0.89 (3H, s, H-19), 0.86 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.2 (C-15), 156.3 (C-24), 144.5 (C-21), 137.0 (C-26), 135.4 (C-8), 128.7 (2C, C-28), 128.2 (C-29), 127.6 (2C, C-27), 122.5 (2C, C-22), 122.4 (C-7), 115.6 (2C, C-23), 70.6 (C-25), 55.4 (C-9), 50.3 (C-5), 42.5 (C-3), 41.6 (C-14), 39.6 (C-12), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 31.5 (C-13), 24.6 (C-11), 24.0 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 20.1 (C-16), 19.0 (C-2), 13.7 (C-20).

10.10 (5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labd-7-en-15-oato de 4-bromofenilo (**25**)

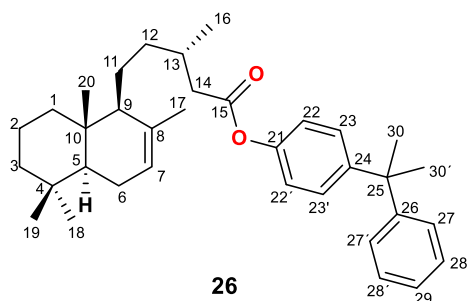


Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 7.48 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-23 y H-23'), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-22 y H-22'), 5.39 (1H, sa, H-7), 2.58 (1H, dd, $J = 14.9, 6.0$ Hz H-14a), 2.35 (1H, dd, $J = 14.9, 8.1$ Hz H-14b), 2.07 (1H, m, H-13), 1.90 (2H, m, H-6a y H-6b), 1.85 (2H, m, H-1a), 1.67 (3H, s, H-17), 1.63 (1H, m, H-12a), 1.58 (1H,

m, H-9), 1.58 (1H, m, H-2a), 1.51 (1H, m, H-11a), 1.39 (1H, m, H-3a), 1.39 (1H, m, H-2b), 1.26 (1H, m, H-12b), 1.17 (1H, m, H-5), 1.14 (1H, m, H-3b), 1.14 (1H, m, H-11b), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.97 (1H, m, H-1b), 0.88 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.76 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 171.5 (C-15), 149.9 (C-21), 135.3 (C-8), 132.6 (2C, C-23),

123.5 (2C, C-22), 122.5 (C-7), 119.0 (C-24), 55.4 (C-9), 50.3 (C-5), 42.5 (C-3), 41.6 (C-14), 39.5 (C-12), 39.4 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 31.5 (C-13), 24.6 (C-11), 24.0 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 20.1 (C-16), 19.0 (C-2), 13.7 (C-20).

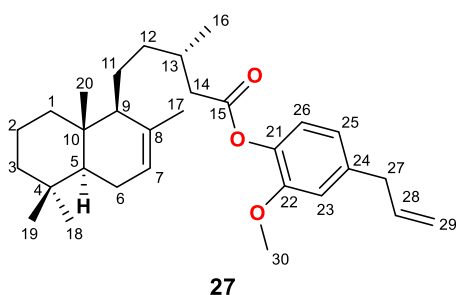
10.11 (5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labd-7-en-15-oato de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo (**26**)



Oleoso amarillo; $[\alpha]_{589} -3$, $[\alpha]_{578} -3$, $[\alpha]_{546} -4$, $[\alpha]_{436} -7$, (*c* 1.0, CHCl₃); IR (CDCl₃) ν_{\max} , 2923, 1748, 1503, 1462, 1364, 1170, 1144, 1084, 1017 cm⁻¹; RMN de ¹H δ 7.28 (2H, m, H-28 y H-28'), 7.24 (2H, m, H-27 y H-27'), 7.22 (2H, m, H-23 y H-23'), 7.18 (1H, m, H-29), 6.97 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-22 y H-22'), 5.39 (1H, sa, H-7), 2.57 (1H,

dd, *J* = 14.8, 6.1 Hz, H-14a), 2.34 (1H, dd, *J* = 14.8, 8.1 Hz, H-14b), 2.06 (1H, m, H-13), 1.93 (1H, m, H-6a), 1.86 (1H, m, H-1a), 1.86 (1H, m, H-6b), 1.68 (3H, s, H-17), 1.68 (6H, s, H-30 y H-30'), 1.61 (1H, m, H-12a), 1.59 (1H, m, H-9), 1.55 (1H, m, H-2a), 1.51 (1H, m, H-11a), 1.44 (1H, m, H-2b), 1.41 (1H, m, H-3a), 1.22 (1H, m, H-12b), 1.19 (1H, m, H-11b), 1.18 (1H, m, H-5), 1.15 (1H, m, H-3b), 1.06 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-16), 0.97 (1H, m, H-1b), 0.88 (3H, s, H-19), 0.86 (3H, s, H-18), 0.76 (3H, s, H-20); RMN de ¹³C δ 171.8 (C-15), 150.3 (C-26), 148.4 (C-21), 148.0 (C-24), 135.2 (C-8), 128.0 (2C, C-28), 127.7 (2C, C-23), 126.7 (2C, C-27), 125.6 (C-29), 122.2 (C-7), 120.8 (2C, C-22), 55.2 (C-9), 50.1 (C-5), 42.6 (C-25), 42.3 (C-3), 41.5 (C-14), 39.3 (C-12), 39.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.1 (C-18), 32.9 (C-4), 31.3 (C-13), 30.8 (C-30 y C-30'), 24.4 (C-11), 23.8 (C-6), 22.1 (C-17), 21.8 (C-19), 19.9 (C-16), 18.7 (C-2), 13.5 (C-20).

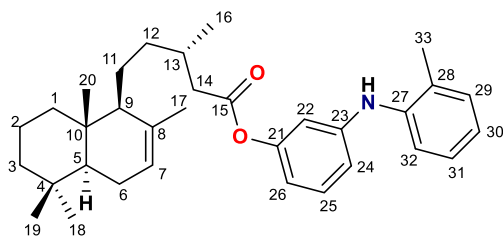
10.12 (5S,9S,10S,13S)-labd-7-en-15-oato de 4-alil-2-metoxifenilo (27)



27

Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 6.92 (1H, d, $J= 7.9$ Hz, H-26), 6.78 (1H, s, H-23), 6.76 (1H, d, $J= 7.9$ Hz, H-25), 5.96 (1H, ddt, $J= 16.9, 10.1, 6.7$ Hz, H-28), 5.39 (1H, sa, H-7), 5.10 (2H, m, H-29), 3.80 (3H, s, H-30), 3.38 (2H, d, $J= 6.7$ Hz, H-27), 2.62 (1H, dd, $J= 14.1, 5.8$ Hz, H-14a), 2.36 (1H, dd, $J= 14.8, 8.3$ Hz, H-14b), 2.09 (1H, m, H-13), 1.91 (2H, m, H-6a y H-6b), 1.86 (1H, m, H-1a), 1.68 (3H, s, H-17), 1.65 (1H, m, H-12a), 1.59 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-11a), 1.44 (1H, m, H-2a y H-2b), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.27 (1H, m, H-12b), 1.18 (1H, m, H-5), 1.16 (1H, m, H-11b), 1.15 (1H, m, H-3b), 1.08 (3H, d, $J= 6.7$ Hz, H-16), 0.97 (1H, m, H-1b), 0.88 (3H, s, H-19), 0.86 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 171.5 (C-15), 151.0 (C-22), 138.1 (C-21), 139.0 (C-24), 137.2 (C-28), 135.5 (C-8), 122.7 (C-26), 122.3 (C-7), 120.8 (C-25), 116.3 (C-29), 112.8 (C-23), 55.9 (C-30), 55.4 (C-9), 50.3 (C-5), 42.5 (C-3), 41.4 (C-14), 40.2 (C-27), 39.6 (C-12), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 31.5 (C-13), 24.6 (C-11), 24.0 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 20.0 (C-16), 19.0 (C-2), 13.7 (C-20).

10.13 (5S,9S,10S,13S)-labd-7-en-15-oato de 3-(*o*-tolilamino)fenilo (28)

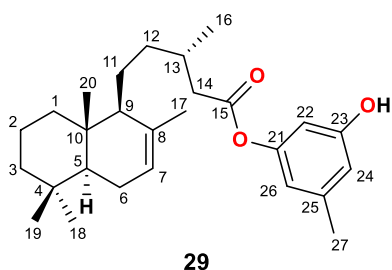


28

Oleoso marrón; $[\alpha]_{589} -5$, $[\alpha]_{578} -6$, $[\alpha]_{546} -7$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CDCl_3) ν_{max} 3425, 2921, 1746, 1597, 1489, 1317, 1145, 999, 895 cm^{-1} ; RMN de ^1H 7.25 (1H, m, H-32), 7.21 (1H, m, H-25), 7.20 (1H, m, H-29), 7.15 (1H, m, H-31), 6.97 (1H, td, $J= 7.4, 1.2$ Hz, H-30), 6.76 (1H, ddd, $J= 8.1, 2.2, 0.9$ Hz, H-24), 6.62 (1H, t, $J= 2.2$ Hz, H-22), 6.57 (1H, ddd, $J= 8.0, 2.2, 0.9$ Hz, H-26), 5.42 (1H, sa, NH), 5.38 (1H, sa, H-7), 2.55 (1H, dd, $J= 14.8, 6.1$ Hz, H-14a), 2.33 (1H, dd, $J= 14.8, 8.2$ Hz, H-14b), 2.25 (3H, s, H-33), 2.06 (1H, m, H-13), 1.91

(1H, m, H-6a), 1.86 (2H, m, H-1a), 1.86 (1H, m, H-6b), 1.67 (3H, s, H-17), 1.60 (1H, m, H-12a), 1.58 (1H, m, H-9), 1.54 (1H, m, H-2a), 1.53 (1H, m, H-11a), 1.44 (1H, m, H-2b), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.20 (1H, m, H-12b), 1.19 (1H, m, H-11b), 1.17 (1H, m, H-3b), 1.17 (1H, m, H-5), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.96 (1H, m, H-1b), 0.88 (3H, s, H-19), 0.86 (3H, s, H-18), 0.76 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 171.6 (C-15), 151.7 (C-21), 145.5 (C-23), 140.3 (C-27), 135.2 (C-8), 131.0 (C-29), 129.9 (C-25), 129.2 (C-28), 126.6 (C-31), 122.8 (C-30), 122.2 (C-7), 120.0 (C-32), 114.0 (C-24), 112.9 (C-26), 109.7 (C-22), 55.2 (C-9), 50.1 (C-5), 42.3 (C-3), 41.5 (C-14), 39.3 (C-12), 39.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.1 (C-18), 32.9 (C-4), 31.3 (C-13), 24.4 (C-11), 23.8 (C-6), 22.1 (C-17), 21.8 (C-19), 19.9 (C-16), 18.7 (C-2), 17.8 (C-33), 13.5 (C-20); EIMS m/z 488 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (32), 364 (3), 212 (1), 200 (32), 199 (100), 198 (9), 119 (3), 109 (8), 81 (4), 39 (4).

10.14 (5S,9S,10S,13S)-labd-7-en-15-oato de 3-hidroxi-5-metilfenilo (**29**)

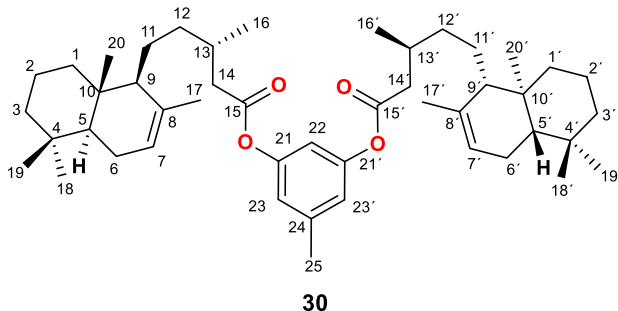


29

Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} -8$, $[\alpha]_{578} -9$, $[\alpha]_{546} -10$, $[\alpha]_{436} -20$, $[\alpha]_{365} -36$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 3586, 2917, 1744, 1591, 1461, 1133 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 6.51 (1H, s, H-24), 6.47 (1H, s, H-26), 6.38 (1H, s, H-22), 5.39 (1H, sa, H-7), 4.93 (1H, sa, OH), 2.56 (1H, dd, $J = 14.8$, 6.1 Hz, H-14a), 2.33 (1H, dd, $J = 14.8$, 8.2 Hz, H-14b), 2.29 (3H, s, H-27), 2.06 (1H, m, H-13), 1.93 (1H, m, H-6a), 1.86 (1H, m, H-6b), 1.86 (1H, m, H-1a), 1.68 (3H, s, H-17), 1.60 (1H, m, H-12a), 1.59 (1H, m, H-9), 1.54 (1H, m, H-2a), 1.53 (1H, m, H-11a), 1.45 (1H, m, H-2b), 1.41 (1H, m, H-3a), 1.22 (1H, m, H-12b), 1.20 (1H, m, H-11b), 1.18 (1H, m, H-5), 1.17 (1H, m, H-3b), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.97 (1H, m, H-1b), 0.88 (3H, s, H-19), 0.86 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 171.8 (C-15), 156.1 (C-23), 151.4 (C-21), 140.6 (C-25), 135.2 (C-8), 122.2 (C-7), 114.6 (C-26), 113.6 (C-24), 106.2 (C-22), 55.2 (C-9), 50.1 (C-5), 42.3 (C-3), 41.5 (C-14), 39.3 (C-12), 39.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.1 (C-18), 32.9 (C-4), 31.3 (C-13), 24.4 (C-11), 23.8 (C-6), 22.1 (C-17), 21.8 (C-19), 21.3 (C-27), 19.9 (C-16), 18.7 (C-2), 13.5 (C-20); EIMS m/z

413 $[M + H]^+$ (2), 397 (31), 288 (10) 191 (94), 165 (50), 149 (31) 124 (100), 109 (72), 105 (23), 67 (30).

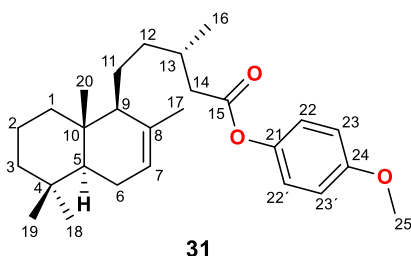
10.15 bis-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labd-7-en-15-oato de 5-metil-1,3-fenilo (30)



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} -1$, $[\alpha]_{578} -2$, $[\alpha]_{546} -2$, $[\alpha]_{436} -3$, $[\alpha]_{365} +4$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 2919, 1751, 1593, 1462, 1262, 1124 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 6.77 (2H, s, H-23), 6.66 (1H, s, H-22), 5.40 (1H, sa, H-7), 2.55 (1H, dd, $J = 14.9, 6.0$ Hz, H-14a), 2.35 (1H, m, H-

14b), 2.35 (3H, s, H-25), 2.06 (1H, m, H-13), 1.94 (1H, m, H-6a), 1.87 (1H, m, H-6b), 1.87 (1H, m, H-1a), 1.68 (3H, s, H-17), 1.61 (1H, m, H-12a), 1.60 (1H, m, H-9), 1.57 (1H, m, H-11a), 1.54 (1H, m, H-2a), 1.45 (1H, m, H-2b), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.26 (1H, m, H-12b), 1.20 (1H, m, H-11b), 1.19 (1H, m, H-5), 1.16 (1H, m, H-3b), 1.07 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.97 (1H, m, H-1b), 0.88 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 171.4 (C-15), 150.9 (C-21), 140.3 (C-24), 135.2 (C-8), 122.3 (C-7), 119.7 (2C, C-23), 112.5 (C-22), 55.3 (C-9), 50.2 (C-5), 42.3 (C-3), 41.5 (C-14), 39.4 (C-12), 39.2 (C-1), 36.9 (C-10), 33.2 (C-18), 33.0 (C-4), 31.4 (C-13), 24.5 (C-11), 23.8 (C-6), 22.2 (C-17), 21.9 (C-19), 21.4 (C-25), 20.0 (C-16), 18.8 (C-2), 13.6 (C-20).

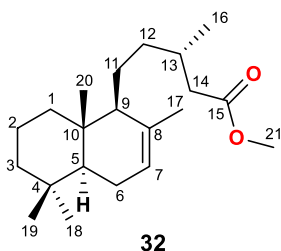
10.16 (5*S*,9*S*,10*S*,13*S*)-labd-7-en-15-oato de 4-metoxifenilo (31)



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} -7$, $[\alpha]_{578} -7$, $[\alpha]_{546} -8$, $[\alpha]_{436} -17$, $[\alpha]_{365} -31$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 2924, 1746, 1506, 1465, 1248, 1141 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 6.98 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-22 y H-22'), 6.88 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-23 y H-23'), 5.38 (1H, sa, H-7), 3.78 (3H, s, H-

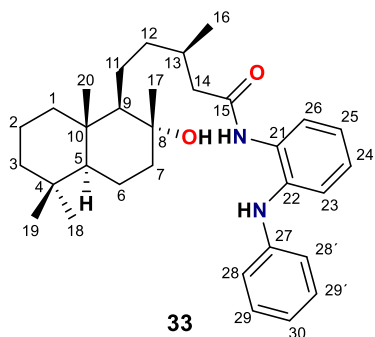
25), 2.55 (1H, dd, $J = 14.8, 6.1$ Hz, H-14a), 2.34 (1H, dd, $J = 14.8, 8.1$ Hz, H-14b), 2.08 (1H, m, H-13), 1.92 (1H, m, H-6a), 1.87 (1H, m, H-6b), 1.85 (1H, m, H-1a), 1.67 (3H, s, H-17), 1.62 (1H, m, H-12a), 1.59 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-11a), 1.52 (1H, m, H-2a), 1.44 (1H, m, H-2b), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.23 (1H, m, H-12b), 1.17 (1H, m, H-11b), 1.17 (1H, m, H-5), 1.15 (1H, m, H-3b), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.96 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.1 (C-15), 157.1 (C-24), 144.2 (C-21), 135.2 (C-8), 122.3 (2C, C-22), 122.2 (C-7), 114.4 (2C, C-23), 55.6 (C-25), 55.3 (C-9), 50.1 (C-5), 42.3 (C-3), 41.5 (C-14), 39.4 (C-12), 39.2 (C-1), 36.9 (C-10), 33.2 (C-18), 32.9 (C-4), 31.4 (C-13), 24.5 (C-11), 23.8 (C-6), 22.2 (C-17), 21.8 (C-19), 19.9 (C-16), 18.8 (C-2), 13.6 (C-20); EIMS m/z 398 $[\text{M} - \text{Me}]^+$ (2), 191 (4), 125 (9), 124 (100), 109 (15), 95 (5), 81 (6), 67 (5), 41 (5).

10.17 (5S,9S,10S,13S)-labd-7-en-15-oato de metilo (**32**)



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} -7$, $[\alpha]_{578} -9$, $[\alpha]_{546} -10$, $[\alpha]_{436} -19$, $[\alpha]_{365} -36$ (c 0.1, CHCl_3); IR ν_{max} 2955, 1728, 1658, 1650, 1643, 1440, 1380, 1368 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 5.37 (1H, sa, H-7), 3.66 (3H, s, OCH_3), 2.33 (1H, dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, H-14a), 2.11 (1H, dd, $J = 14.6, 8.2$ Hz, H-14b), 1.94 (1H, m, H-13), 1.92 (1H, m, H-6a), 1.84 (1H, m, H-6b), 1.83 (1H, m, H-1b), 1.65 (3H, s, H-17), 1.56 (1H, m, H-9), 1.54 (1H, m, H-2a), 1.51 (1H, m, H-12a), 1.49 (1H, m, H-11a), 1.45 (1H, m, H-2b), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.16 (2H, m, H-3b y H-5), 1.14 (1H, m, H-12b), 1.12 (1H, m, H-11b), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.94 (1H, m, H-1a), 0.87 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.75 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 173.8 (C-15), 135.3 (C-8), 122.2 (C-7), 55.2 (C-9), 51.4 (C-21), 50.2 (C-5), 42.3 (C-3), 41.4 (C-14), 39.4 (C-12), 39.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.2 (C-18), 33.0 (C-4), 31.3 (C-13), 24.5 (C-11), 23.8 (C-6), 22.1 (C-17), 21.8 (C-19), 19.9 (C-16), 18.8 (C-2), 13.5 (C-20). Las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se compararon con los reportados en la literatura, confirmándose la obtención del derivado metilado.⁸¹

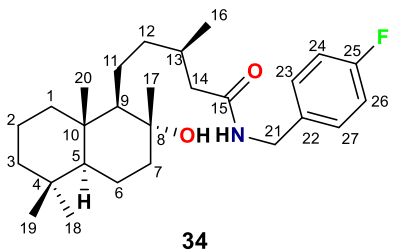
10.18 *N*-(2-(fenilamino)fenil)-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-amida (**33**)



Oleoso marrón; RMN de ^1H δ 7.92 (1H, s, NH), 7.81 (1H, m, H-26), 7.28 (1H, m, H-23), 7.21 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H-29 y H-29'), 7.10 (2H, m, H-24 y H-25), 6.87 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-30), 6.82 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, H-28 y H-28'), 5.88 (1H, s, NH), 2.46 (1H, m, H-14a), 2.03 (1H, m, H-13), 2.03 (1H, m, H-14b), 1.76 (1H, m, H-7a), 1.60 (2H, m, H-6a y H-6b), 1.58 (1H, m, H-2a), 1.55 (1H, m, H-1a),

1.41 (1H, m, H-11a), 1.41 (1H, m, H-2b), 2.03 (1H, m, H-7b), 1.39 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.34 (1H, m, H-3a), 1.28 (1H, m, H-7b), 1.23 (1H, m, H-11b), 1.12 (3H, s, H-17), 1.10 (1H, m, H-3b), 0.96 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, H-16), 0.96 (1H, m, H-9), 0.86 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.85 (1H, m, H-1b), 0.77 (6H, s, H-19 y H-20); RMN de ^{13}C δ 172.1 (C-15), 144.8 (C-27), 134.3 (C-22), 131.8 (C-21), 129.4 (2C, C-29), 125.5 (C-24), 124.4 (C-25), 123.4 (C-23), 123.1 (C-26), 120.2 (C-30), 116.3 (2C, C-28), 74.6 (C-8), 61.4 (C-9), 56.0 (C-5), 44.5 (C-7), 44.1 (C-14), 41.9 (C-3), 39.8 (C-1), 39.1 (C-12), 39.0 (C-10), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 31.3 (C-13), 24.1 (C-17), 21.5 (C-19), 20.9 (C-11), 20.6 (C-6), 20.0 (C-16), 18.4 (C-2), 15.5 (C-20).

10.19 *N*-4-fluorobencil-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-amida (**34**)

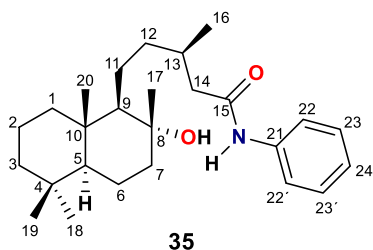


Sólido blanco; p. f. 117-119 °C; RMN de ^1H δ 7.25 (2H, m, H-23 y H-27), 7.00 (2H, t, $J = 8.7$ Hz, H-24 y H-26), 6.16 (1H, sa, NH), 4.44 (1H, dd, $J = 14.7, 6.0$ Hz, H-21a), 4.31 (1H, dd, $J = 14.7, 5.5$ Hz, H-21b), 2.32 (1H, dd, $J = 13.1, 7.0$ Hz, H-14a), 2.03 (1H, m, H-13), 1.95 (1H, dd, $J = 13.1, 7.3$ Hz, H-14b), 1.80 (1H, m, H-7a),

1.61 (1H, m, H-6a), 1.51 (1H, m, H-1a), 1.42 (2H, m, H-12a y 12b), 1.40 (1H, m, H-7b), 1.39 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.30 (2H, m, H-11a y H-11b), 1.26 (2H, m, H-3a y H-3b), 1.16 (1H, m, H-6b), 1.12 (3H, s, H-17), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.93 (1H, m, H-9), 0.86

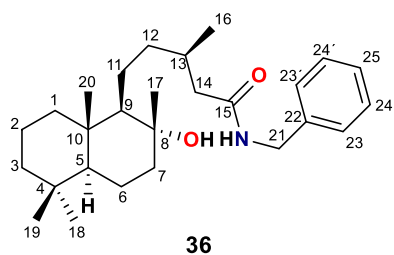
(3H, s, H-18), 0.83 (1H, m, H-5), 0.80 (1H, m, H-1b), 0.77 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 173.1 (C-15), 163.5 (C-25), 134.6 (C-22), 129.8 (C-23), 129.7 (C-27), 115.7 (C-24), 115.5 (C-26), 74.6 (C-8), 61.7 (C-9), 56.2 (C-5), 44.6 (C-7), 43.5 (C-14), 42.9 (C-21), 42.1 (C-3), 39.9 (C-1), 39.3 (C-12), 39.2 (C-10), 33.5 (C-18), 33.4 (C-4), 31.4 (C-13), 24.3 (C-17), 21.6 (C-19), 21.1 (C-11), 20.7 (C-6), 20.2 (C-16), 18.6 (C-2), 15.6 (C-20); HRESIMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ m/z$ 454.3097 (calcd para 454.3098).

10.20 *N*-fenil-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxiabdan-15-amida (**35**)



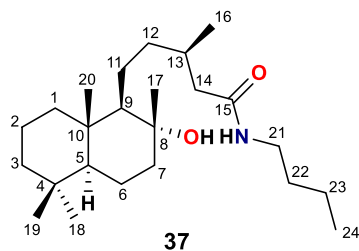
Sólido blanco; p. f. 136-138 °C; $[\alpha]_{589} -1$, $[\alpha]_{578} -1$, $[\alpha]_{546} -1$, $[\alpha]_{436} -2$ (*c* 1.0, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν_{max} 3585, 3430, 2937, 1679, 1598, 1440 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 7.70 (1H, sa, NH), 7.53 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-22 y H-22'), 7.30 (2H, t, $J = 7.9$ Hz, H-23 y H-23'), 7.09 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-24), 2.51 (1H, dd, $J = 13.1, 6.2$ Hz, H-14a), 2.10 (1H, m, H-13), 2.05 (1H, dd, $J = 13.1, 7.7$ Hz, H-14b), 1.87 (1H, dt, $J = 12.3, 3.2$ Hz, H-7a), 1.65 (1H, m, H-6a), 1.61 (1H, m, H-1a), 1.57 (1H, m, H-2a), 1.51 (1H, m, H-11a), 1.45 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.44 (1H, m, H-2b), 1.43 (1H, m, H-7b), 1.36 (1H, m, H-3a), 1.28 (1H, m, H-11b), 1.28 (1H, m, H-6b), 1.18 (3H, s, H-17), 1.15 (1H, m, H-3b), 1.10 (1H, m, H-9), 1.02 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.93 (1H, m, H-1b), 0.92 (1H, m, H-5), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-20), 0.79 (3H, s, H-19); RMN de ^{13}C δ 171.7 (C-15), 138.2 (C-21), 129.0 (2C, C-23), 123.9 (C-24), 119.7 (2C, C-22), 74.8 (C-8), 61.2 (C-9), 56.0 (C-5), 44.6 (C-7), 44.4 (C-14), 41.9 (C-3), 39.9 (C-1), 39.2 (C-12), 39.1 (C-10), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 31.3 (C-13), 24.4 (C-17), 21.5 (C-19), 21.1 (C-11), 20.6 (C-6), 20.2 (C-16), 18.4 (C-2), 15.5 (C-20). EIMS m/z 382 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ (2), 307 (9), 191 (31), 162 (26), 135 (32), 93 (100), 69 (14), 43 (15).

10.21 *N*-bencil-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-amida (**36**)



Sólido blanco; p. f. 119-121 °C; RMN de ^1H δ 7.33 (2H, m, H-23 y H-23'), 7.28 (2H, m, H-24 y H-24'), 7.27 (1H, m, H-25), 6.05 (1H, sa, NH), 4.48 (1H, dd, $J = 14.7, 5.8$ Hz, H-21), 4.36 (1H, dd, $J = 14.7, 5.4$ Hz, H-21'), 2.32 (1H, dd, $J = 13.2, 6.9$ Hz, H-14a), 2.04 (1H, m, H-13), 1.95 (1H, dd, $J = 13.2, 7.4$ Hz, H-14b), 1.79 (1H, m, H-7a), 1.59 (1H, m, H-6a), 1.58 (1H, m, H-12a), 1.46 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.45 (1H, m, H-1a), 1.42 (1H, m, H-11a), 1.36 (1H, m, H-3a), 1.30 (1H, m, H-1b), 1.29 (1H, m, H-7b), 1.18 (1H, m, H-11b), 1.15 (1H, m, H-6b), 1.13 (1H, m, H-3b), 1.11 (3H, s, H-17), 0.96 (1H, m, H-9), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.90 (1H, m, H-12b), 0.85 (1H, m, H-5), 0.85 (3H, s, H-18), 0.76 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-20); ^{13}C RMN δ 173.0 (C-15), 138.7 (C-22), 128.8 (2C, C-24), 128.2 (2C, C-23), 127.6 (C-25), 74.6 (C-8), 61.8 (C-9), 56.2 (C-5), 44.6 (C-7), 43.7 (C-21), 43.6 (C-14), 42.1 (C-3), 39.9 (C-12), 39.4 (C-1), 39.2 (C-10), 33.5 (C-18), 33.4 (C-4), 31.5 (C-13), 24.3 (C-17), 21.3 (C-11), 21.6 (C-19), 20.7 (C-6), 20.2 (C-16), 18.6 (C-2), 15.6 (C-20).

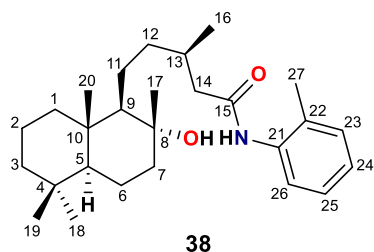
10.22 *N*-butil-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-amida (**37**)



Sólido blanco; p. f. 73-75 °C; RMN de ^1H δ 5.61 (1H, sa, NH), 3.23 (2H, q, $J = 6.7$ Hz, H-21), 2.26 (1H, dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, H-14a), 1.98 (1H, m, H-13), 1.88 (1H, m, H-14b), 1.87 (1H, m, H-7a), 1.64 (1H, m, H-6a), 1.57 (1H, m, H-1a), 1.47 (1H, m, H-11a), 1.45 (2H, m, H-22), 1.43 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.40 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.37 (1H, m, H-7b), 1.35 (1H, m, H-3a), 1.34 (1H, m, H-6b), 1.33 (2H, m, H-23), 1.19 (1H, m, H-11b), 1.15 (3H, s, H-17), 1.11 (1H, m, H-3b), 1.03 (1H, m, H-9), 0.95 (3H, m, H-16), 0.92 (3H, m, H-24), 0.91 (1H, m, H-1b), 0.90 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.78 (6H, s, H-19 y H-20); RMN de ^{13}C δ 173.0 (C-15), 74.5 (C-8), 61.8 (C-9), 56.3 (C-5), 44.6 (C-7), 42.1 (C-

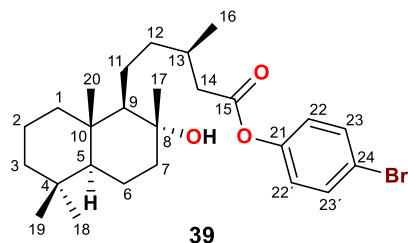
3), 44.0 (C-14), 39.9 (C-12), 39.8 (C-1), 39.4 (C-21), 39.3 (C-10), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 31.9 (C-22), 31.5 (C-13), 24.2 (C-17), 21.7 (C-11), 21.7 (C-19), 20.7 (C-6), 20.3 (C-23), 20.2 (C-16), 18.6 (C-2), 15.6 (C-20), 13.9 (C-24).

10.23 *N*-2-metil-fenil-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-amida (**38**)



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} +0.2$, $[\alpha]_{578} +0.1$, $[\alpha]_{546} +0.1$, $[\alpha]_{436} +0.3$ (*c* 1.0, CHCl₃), IR (CDCl₃) ν_{\max} 3590, 3423, 2927, 1679, 1539, 1522, 1456 cm⁻¹; RMN de ¹H δ 7.76 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-26), 7.20 (1H, m, H-23), 7.17 (1H, m, H-25), 7.07 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H-24), 2.53 (1H, m, H-14a), 2.26 (3H, s, H-27), 2.09 (1H, m, H-13), 2.06 (1H, m, H-14b), 1.85 (1H, dt, *J* = 12.2, 3.0 Hz, H-7a), 1.69 (1H, m, H-6a), 1.63 (1H, m, H-1a), 1.57 (1H, m, H-2a), 1.48 (1H, m, H-11a), 1.47 (2H, m, H-12), 1.40 (1H, m, H-2b), 1.37 (1H, m, H-7b), 1.36 (1H, m, H-3a), 1.28 (1H, m, H-11b), 1.25 (1H, m, H-6b), 1.16 (3H, s, H-17), 1.12 (1H, m, H-3b), 1.07 (1H, m, H-9), 1.04 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-16), 0.93 (1H, m, H-1b), 0.91 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-20), 0.78 (3H, s, H-19); RMN de ¹³C δ 171.1 (C-15), 135.8 (C-21), 130.4 (C-23), 129.3 (C-22), 126.7 (C-25), 125.1 (C-24), 123.5 (C-26), 74.5 (C-8), 61.4 (C-9), 56.1 (C-5), 44.5 (C-14), 44.5 (C-7), 41.9 (C-3), 39.8 (C-1), 39.7 (C-12), 39.1 (C-10), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 31.5 (C-13), 24.2 (C-17), 21.7 (C-11), 21.5 (C-19), 20.6 (C-6), 20.2 (C-16), 18.4 (C-2), 17.9 (C-27), 15.5 (C-20); EIMS *m/z* 397 [M – H₂O]⁺ (3), 381 (18), 192 (46), 177 (31), 150 (50), 134 (15), 107 (100), 91 (12), 67 (15), 41 (17).

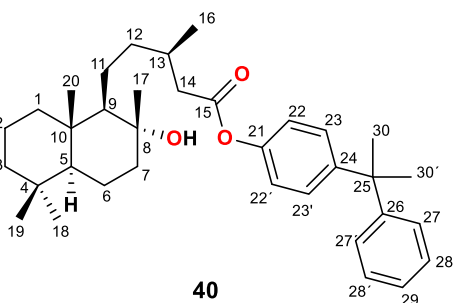
10.24 (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-oato de 4-bromofenilo (**39**)



Sólido blanco; p. f. 120-122 °C; RMN de ¹H δ 7.48 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-23 y H-23'), 6.96 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-22 y H-22'), 2.59 (1H, dd, *J* = 14.8, 6.2 Hz, H-14a), 2.35 (1H, dd, *J* = 14.8, 8.0 Hz, H-14b), 2.07 (1H, m, H-

13), 1.87 (1H, dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, H-7a), 1.62 (1H, m, H-6a), 1.60 (1H, m, H-1a), 1.59 (1H, m, H-2a), 1.49 (1H, m, H-11a), 1.44 (1H, m, H-12a), 1.37 (1H, m, H-2b), 1.34 (1H, m, H-7b), 1.33 (1H, m, H-3a), 1.25 (1H, m, H-12b), 1.24 (1H, m, H-6b), 1.24 (1H, m, H-11b), 1.15 (3H, s, H-17), 1.08 (1H, m, H-3b), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 1.00 (1H, m, H-9), 0.92 (1H, m, H-1b), 0.88 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-20), 0.78 (3H, s, H-19); RMN de ^{13}C δ 171.8 (C-15), 149.9 (C-21), 132.6 (2C, C-23), 123.6 (2C, C-22), 118.9 (C-24), 74.4 (C-8), 62.3 (C-9), 56.3 (C-5), 44.8 (C-7), 42.1 (C-3), 41.6 (C-14), 40.5 (C-12), 39.9 (C-1), 39.3 (C-10), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 31.4 (C-13), 24.1 (C-17), 22.7 (C-11), 21.6 (C-19), 20.7 (C-6), 20.1 (C-16), 18.6 (C-2), 15.6 (C-20).

10.25 (5S,8R,9R,10S,13R)-8-hidroxilabdan-15-oato de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo (**40**)

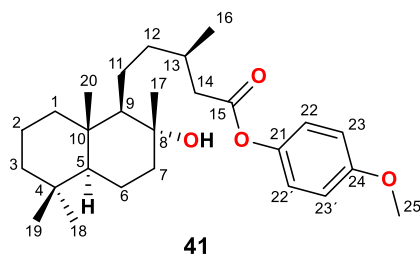


Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} +4$, $[\alpha]_{578} +4$, $[\alpha]_{546} +5$, $[\alpha]_{436} +8$, $[\alpha]_{365} +10$ (c 1.0, CHCl_3); IR (CDCl_3) ν_{max} 3591, 2922, 1744, 1504, 1463, 1387, 1364, 1171, 1085, 1017 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 7.24 (2H, m, H-27 y H-27'), 7.24 (2H, m, H-28 y H-28'), 7.21 (2H, m, H-23 y H-23'), 7.19 (1H, m, H-29), 6.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-22 y H-22'), 2.58 (1H, dd, $J =$

14.7, 6.2 Hz, H-14a), 2.34 (1H, dd, $J = 14.7, 7.9$ Hz, H-14b), 2.07 (1H, m, H-13), 1.86 (1H, m, H-7a), 1.67 (6H, s, H-30), 1.65 (2H, m, H-6a y H-6b), 1.64 (1H, m, H-1a), 1.48 (1H, m, H-11a), 1.47 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.39 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.36 (1H, m, H-3a), 1.36 (1H, m, H-7b), 1.28 (1H, m, H-11b), 1.15 (3H, s, H-17), 1.14 (1H, m, H-3b), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 1.03 (1H, m, H-9), 0.92 (1H, m, H-5), 0.91 (1H, m, H-1b), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-20), 0.78 (3H, s, H-19); RMN de ^{13}C δ 172.0 (C-15), 150.4 (C-26), 148.5 (C-21), 148.1 (C-24), 128.0 (2C, C-28), 127.8 (2C, C-23), 126.8 (2C, C-27), 125.7 (C-29), 120.9 (2C, C-22), 74.3 (C-8), 62.1 (C-9), 56.1 (C-5), 44.6 (C-7), 42.7 (C-25), 42.0 (C-3), 41.5 (C-14), 40.4 (C-12), 39.8 (C-1), 39.1 (C-10), 33.4 (C-18), 33.3 (C-4), 31.3 (C-13), 30.8 (C-30), 24.0 (C-17), 22.6 (C-11), 21.5 (C-19), 20.6 (C-6), 20.0 (C-16), 18.4 (C-2), 15.5 (C-20); EIMS m/z EIMS m/z 501 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ (1), 486 (5), 212 (17), 197 (100), 191

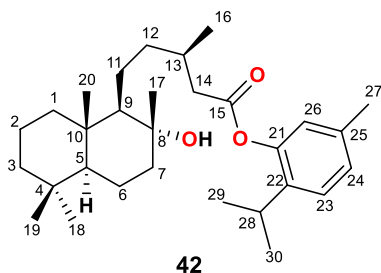
(20), 177 (8), 119 (16), 95 (13), 39 (7); HRESIMS $[M + Na]^+$ m/z 541.3654 (calcd for 541.3652).

10.26 (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-oato de 4-metoxifenilo (41)



Sólido blanco; p. f. 95-97 °C; $[\alpha]_{589} +6$, $[\alpha]_{578} +5$, $[\alpha]_{546} +7$, $[\alpha]_{436} +12$, $[\alpha]_{365} +20$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} 3588, 2926, 1744, 1505, 1465, 1388, 1248 cm^{-1} ; RMN de 1H δ 6.98 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-22 y H-22'), 6.86 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-23 y H-23'), 3.78 (3H, s, H-25), 2.56 (1H, dd, $J = 14.7, 6.2$ Hz, H-14a), 2.33 (1H, dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz, H-14b), 2.07 (1H, m, H-13), 1.86 (1H, dt, $J = 12.1, 3.0$ Hz, H-7a), 1.64 (1H, m, H-6a), 1.63 (1H, m, H-1a), 1.58 (1H, m, H-2a), 1.48 (1H, m, H-11a), 1.45 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.40 (1H, m, H-2b), 1.37 (1H, m, H-7b), 1.36 (1H, m, H-3a), 1.26 (1H, m, H-11b), 1.26 (1H, m, H-6b), 1.15 (3H, s, H-17), 1.13 (1H, m, H-3b), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 1.03 (1H, m, H-9), 0.94 (1H, m, H-1b), 0.93 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.78 (6H, s, H-19 y H-20); RMN de ^{13}C δ 172.3 (C-15), 157.1 (C-24), 144.2 (C-21), 122.3 (2C, C-22), 114.4 (2C, C-23), 74.3 (C-8), 62.1 (C-9), 56.1 (C-5), 55.6 (C-25), 44.6 (C-7), 42.0 (C-3), 41.4 (C-14), 40.4 (C-12), 39.7 (C-1), 39.1 (C-10), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 31.3 (C-13), 23.9 (C-17), 22.6 (C-11), 21.5 (C-19), 20.5 (C-6), 20.0 (C-16), 18.4 (C-2), 15.5 (C-20); EIMS m/z 413 $[M - H_2O]^+$ (1), 191 (7), 124 (100), 109 (14), 95 (7), 41 (6); HRESIMS $[M + Na]^+$ m/z 453.2981 (calcd for 453.2982).

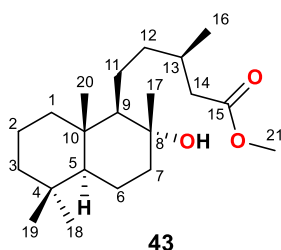
10.27 (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-15-oato de 2-isopropil-5-metilfenilo (42)



Oleoso incoloro; RMN de 1H δ 7.19 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-23), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-24), 2.98 (1H, sépt, $J = 6.9$ Hz, H-28), 6.78 (1H, s, H-26), 2.62 (1H, dd, $J = 14.8, 6.1$ Hz, H-14a), 2.37 (1H, dd, $J = 14.8, 8.0$ Hz, H-14b), 2.31

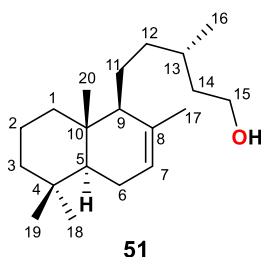
(3H, s, H-27), 2.10 (1H, m, H-13), 1.87 (1H, dt, $J = 12.1, 3.0$ Hz, H-7a), 1.64 (1H, m, H-6a), 1.62 (1H, m, H-1a), 1.51 (1H, m, H-11a), 1.45 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.44 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.38 (1H, m, H-7b), 1.37 (1H, m, H-3a), 1.27 (1H, m, H-11b), 1.25 (1H, m, H-6b), 1.19 (6H, d, $J = 6.9$ Hz H-29 y H-30), 1.16 (3H, s, H-17), 1.12 (1H, m, H-3b), 1.08 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 1.03 (1H, m, H-9), 0.93 (1H, m, H-1b), 0.91 (1H, m, H-5), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 172.3 (C-15), 148.1 (C-21), 137.2 (C-22), 136.6 (C-25), 127.2 (C-24), 126.5 (C-23), 122.9 (C-26), 74.5 (C-8), 62.4 (C-9), 56.3 (C-5), 44.8 (C-7), 42.1 (C-3), 41.7 (C-14), 40.8 (C-12), 39.9 (C-1), 39.3 (C-10), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 31.4 (C-13), 27.2 (C-28), 24.1 (C-17), 23.3 (C-29), 23.2 (C-30), 22.9 (C-11), 21.7 (C-19), 21.0 (C-27), 20.7 (C-6), 20.2 (C-16), 18.6 (C-2), 15.6 (C-20).

10.28 (5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxiabdan-15-oato de metilo (**43**)



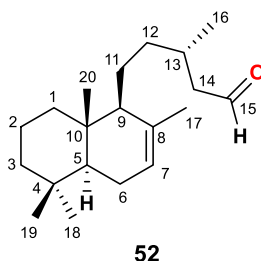
Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} +5$, $[\alpha]_{578} +6$, $[\alpha]_{546} +6$, $[\alpha]_{436} +9$, $[\alpha]_{365} +14$ (c 0.7, CHCl_3); IR ν_{max} 3610, 2967, 1870, 1716, 1707, 1455, 1435, 1385, 1367, 1141, 1110, 1067, 992, 974, 943 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 3.66 (3H, s, OCH_3), 2.36 (1H, dd, $J = 14.7, 6.5$ Hz, H-14a), 2.11 (1H, dd, $J = 14.7, 7.6$ Hz, H-14b), 1.95 (1H, m, H-13), 1.86 (1H, m, H-7a), 1.63 (1H, m, H-6a), 1.61 (1H, m, H-1a), 1.56 (1H, m, H-2a), 1.42 (1H, m, H-2b), 1.41 (1H, m, H-11a), 1.38 (3H, m, H-3a, H-12), 1.34 (1H, m, H-7b), 1.27 (1H, m, H-6b), 1.21 (1H, m, H-11b), 1.15 (3H, s, H-17), 1.11 (1H, m, H-3b), 1.01 (1H, m, H-9), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-16), 0.91 (1H, m, H-5), 0.90 (1H, m, H-1b), 0.86 (3H, s, H-18), 0.78 (6H, s, H-19 y H-20); RMN de ^{13}C δ 174.0 (C-15), 74.2 (C-8), 62.0 (C-9), 56.1 (C-5), 51.4 (C-21), 44.4 (C-7), 41.9 (C-3), 41.2 (C-14), 40.2 (C-12), 39.6 (C-1), 39.1 (C-10), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 31.1 (C-13), 22.3 (C-11), 23.9 (C-17), 21.4 (C-19), 20.5 (C-6), 19.9 (C-16), 18.4 (C-2), 15.4 (C-20). Las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se compararon con los reportados en la literatura, confirmándose la obtención del derivado metilado.⁸¹

10.29 (-)-(5S,9S,10S,13S)-labd-7-en-15-ol (51)



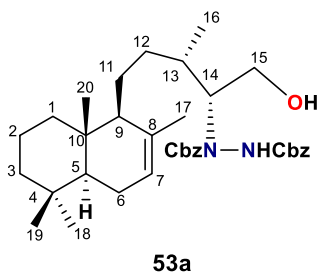
Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} -1$ (c 1, CHCl_3); IR ν_{max} 3338, 2920, 1457, 1378, 1055, 620 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 5.37 (1H, sa, H-7), 3.67 (2H, m, H-15), 1.97 (1H, m, H-6a), 1.84 (1H, m, H-1a), 1.79 (1H, m, H-6b), 1.66 (3H, s, H-17), 1.62 (1H, m, H-12a), 1.54 (1H, m, H-2a), 1.54 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-13), 1.51 (1H, m, H-14a), 1.45 (1H, m, H-11a), 1.40 (1H, m, H-3a), 1.39 (1H, m, H-2b), 1.37 (1H, m, H-12b), 1.15 (1H, m, H-5), 1.13 (1H, m, H-3b), 1.13 (1H, m, H-14b), 1.12 (1H, m, H-11b), 0.92 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-16), 0.90 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.75 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 135.7 (C-8), 122.2 (C-7), 61.4 (C-15), 55.5 (C-9), 50.3 (C-5), 42.5 (C-3), 40.1 (C-14), 39.7 (C-12), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 30.6 (C-13), 24.5 (C-11), 24.0 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 19.9 (C-16), 19.0 (C-2), 13.7 (C-20); HRESIMS m/z 293.2847 (calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O} + \text{H}^+$, 293.2844)

10.30 (-)-(5S,9S,10S,13S)-labd-7-en-15-al (52)



Oleoso amarillo; $[\alpha]_{589} -7$ (c 1, CHCl_3); IR ν_{max} 2921, 1725, 1458, 1380, 1044 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 9.76 (1H, sa, H-15), 5.37 (1H, sa, H-7), 2.44 (1H, dd, $J = 16.0, 5.5$ Hz, H-14a), 2.22 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, H-14b), 2.05 (1H, m, H-13), 1.92 (1H, m, H-6a), 1.83 (1H, m, H-1a), 1.82 (1H, m, H-6b), 1.65 (3H, s, H-17), 1.57 (1H, m, H-9), 1.50 (1H, m, H-11a), 1.50 (1H, m, H-12a), 1.42 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.42 (1H, m, H-3a), 1.17 (1H, m, H-5), 1.17 (1H, m, H-12b), 1.13 (1H, m, H-3b), 1.10 (1H, m, H-11b), 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.95 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.75 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 203.12 (C-15), 135.3 (C-8), 122.5 (C-7), 55.3 (C-9), 50.3 (C-5), 42.4 (C-3), 50.9 (C-14), 39.7 (C-12), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 29.2 (C-13), 24.6 (C-11), 23.9 (C-6), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 20.3 (C-16), 18.9 (C-2), 13.7 (C-20).

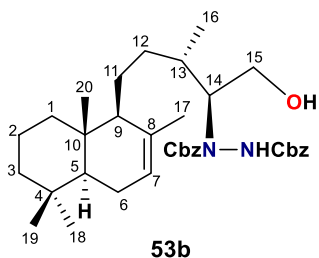
10.31 (–)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-labd-7-en-14-[*N,N'*-(dibenzilcarbonil) hidrazino]-15-ol (53a)



53a

Sólido blanco; p. f. 140 °C; $[\alpha]_{589} -4$ (*c* 1, CHCl₃); IR ν_{\max} 3341, 3202, 2916, 1720, 1410, 1312, 1271, 742, 694 cm⁻¹; RMN de ¹H δ 7.35 (10H, m, Ar), 6.41 (1H, s, NH), 5.36 (1H, sa, H-7), 5.18 (4H, m, CH₂Ph), 4.16 (1H, m, H-14), 3.70 (1H, m, H-15a), 3.45 (1H, m, H-15b), 1.92 (1H, m, H-6a), 1.85 (1H, m, H-11a), 1.82 (1H, m, H-6b), 1.79 (1H, m, H-1a), 1.62 (3H, s, H-17), 1.55 (1H, m, H-12a), 1.51 (1H, m, H-13), 1.47 (1H, m, H-9), 1.47 (1H, m, H-11b), 1.45 (1H, m, H-2a), 1.43 (1H, m, H-3a), 1.13 (1H, m, H-5), 1.12 (1H, m, H-3b), 1.11 (1H, m, H-2b), 1.06 (1H, m, H-12b), 0.91 (1H, m, H-1b), 0.87 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-18), 0.82 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-16), 0.71 (3H, s, H-20); RMN de ¹³C δ 159.3, 158.5 (CO), 135.9- 127.4 (Ar), 135.1 (C-8), 122.7 (C-7), 68.7 (CH₂Ph), 65.6 (C-14), 60.6 (C-15), 55.4 (C-9), 50.3 (C-5), 42.4 (C-3), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 35.8 (C-12), 33.4 (C-13), 33.1 (C-18), 33.1 (C-4), 23.9 (C-11), 23.7 (C-6), 22.2 (C-17), 22.0 (C-19), 18.9 (C-2), 16.7 (C-16), 13.7 (C-20); HRESIMS *m/z* 591.3807 (calcd para C₃₆H₅₀N₂O₅ + H⁺, 591.3798).

10.32 (–)-(5*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*R*)-labd-7-en-14-[*N,N'*-(dibenzilcarbonil) hidrazino]-15-ol (53b)

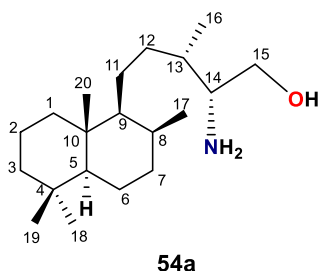


53b

Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} -11$ (*c* 1, CHCl₃); IR ν_{\max} 3460, 3265, 2921, 1714, 1455, 1262, 1050, 735, 694 cm⁻¹; RMN de ¹H δ 7.38 (10H, m, Ar), 6.37 (1H, s, NH), 5.36 (1H, sa, H-7), 5.18 (4H, m, CH₂Ph), 4.14 (1H, m, H-14), 3.70 (1H, m, H-15a), 3.45 (1H, m, H-15b), 1.92 (1H, m, H-6a), 1.85 (1H, m, H-6b), 1.77 (1H, m, H-1a), 1.55 (1H, m, H-13), 1.55 (3H, s, H-17), 1.52 (1H, m, H-11a), 1.45 (1H, m, H-12a), 1.42 (1H, m, H-9), 1.44 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.43 (1H, m, H-11b), 1.39 (1H, m, H-3a), 1.14 (1H, m, H-3b), 1.13 (1H, m, H-5), 1.04 (1H, m, H-12b), 0.89 (1H, m, H-1b), 0.86 (6H, s, H-19 y H-18), 0.89 (3H, m, H-16), 0.68 (3H, s,

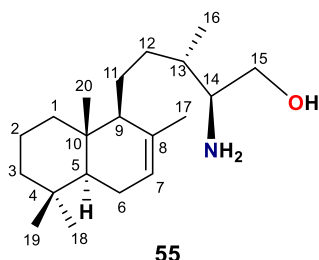
H-20); RMN de ^{13}C δ 157.5 (CO), 136.7-127.2 (Ar), 135.1 (C-8), 122.7 (C-7), 68.8, 68.4 (CH₂Ph), 65.8 (C-14), 60.5 (C-15), 55.3 (C-9), 50.3 (C-5), 42.4 (C-3), 39.2 (C-1), 37.0 (C-10), 36.5 (C-12), 33.4 (C-13), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 23.9 (C-6), 23.9 (C-11), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 19.0 (C-2), 16.3 (C-16), 13.7 (C-20); HRESIMS m/z 591.3798 (calcd for C₃₆H₅₀N₂O₅ + H⁺, 591.3798).

10.33 (5*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-14-amin-15-ol (**54a**)



Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 4.02 (1H, m, H-15a), 3.74 (1H, m, H-15b), 3.41 (1H, m, H-14), 1.95 (1H, m, H-8), 1.82 (1H, m, H-13), 1.67 (1H, m, H-1a), 1.56 (2H, m, H-12a y 12-b), 1.52 (1H, m, H-2a), 1.52 (2H, m, H-6a y H-6b), 1.47 (1H, m, H-11a), 1.47 (1H, m, H-7a), 1.40 (1H, m, H-2b), 1.37 (1H, m, H-3a), 1.28 (3H, s, H-17), 1.23 (1H, m, H-7b), 1.21 (1H, m, H-11b), 1.10 (1H, m, H-3b), 0.98 (1H, m, H-5), 0.89 (3H, d, $J=6.9$ Hz, H-16), 0.84 (3H, s, H-20), 0.83 (1H, m, H-9), 0.82 (1H, m, H-1b), 0.82 (3H, s, H-19), 0.80 (3H, s, H-18); RMN de ^{13}C del diastereómero mayoritario δ 80.5 (C-14), 62.9 (C-15), 56.9 (C-9), 54.2 (C-5), 42.3 (C-3), 39.7 (C-1), 38.6 (C-10), 35.0 (C-12), 34.9 (C-8), 33.7 (C-18), 33.5 (C-4), 32.5 (C-7), 29.7 (C-13), 23.4 (C-6), 23.0 (C-11), 21.8 (C-19), 20.8 (C-17), 18.62 (C-2), 16.6 (C-16), 15.6 (C-20); HRESIMS m/z 310.3115 (calcd para C₂₀H₃₉NO + H⁺, 310.3110).

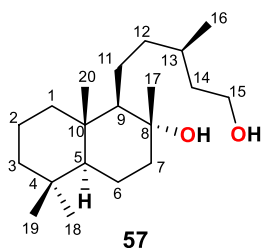
10.34 (5*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*R*)-labd-7-en-14-amin-15-ol (**55**)



Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 5.37 (1H, sa, H-7), 3.66 (2H, m, H-15a y H-15b), 3.60 (1H, m, H-14), 1.97 (1H, m, H-6a), 1.94 (2H, m, H-11a y H-11b), 1.86 (1H, m, H-6b), 1.83 (1H, m, H-1a), 1.65 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.64 (3H, s, H-17), 1.62 (1H, m, H-13), 1.53 (1H, m, H-9), 1.44 (2H, m, H-2a y

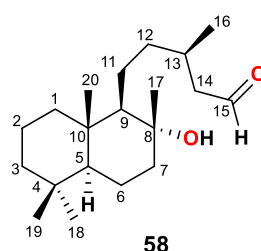
H-2b), 1.37 (1H, m, H-3a), 1.13 (1H, m, H-5), 1.08 (1H, m, H-3b), 0.91 (3H, m, H-16), 0.90 (1H, m, H-1b), 0.86 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, s, H-18), 0.73 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 135.7 (C-8), 122.2 (C-7), 61.4 (C-15), 55.5 (C-9), 51.8 (C-14), 50.3 (C-5), 42.5 (C-3), 39.8 (C-12), 39.3 (C-1), 37.0 (C-10), 33.3 (C-4), 33.1 (C-18), 29.8 (C-13), 24.5 (C-6), 24.0 (C-11), 22.3 (C-17), 22.0 (C-19), 19.0 (C-2), 14.3 (C-16), 13.7 (C-20); HRESIMS m/z 308.2946 (calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO} + \text{H}^+$, 308.2953).

10.35 (-)-(5S,8R,9R,10S,13R)-8,15-labdandiol (**57**)



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} -3$ (c 1, CHCl_3); IR ν_{max} 3339, 2922, 1459, 1386, 1057, 937, 908 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 3.67 (2H, m, H-15), 1.84 (1H, dt, $J = 12.1, 3.0$ Hz, H-7a), 1.65 (1H, m, H-1a), 1.65 (1H, m, H-6a), 1.60 (1H, m, H-2a), 1.57 (1H, m, H-13), 1.43 (1H, m, H-11a), 1.41 (1H, m, H-2b), 1.39 (1H, m, H-7b), 1.35 (2H, m, H-14a y H-14b), 1.35 (1H, m, H-3a), 1.32 (2H, m, H-12), 1.25 (1H, m, H-6b), 1.22 (1H, m, H-11b), 1.14 (3H, s, H-17), 1.13 (1H, m, H-3b), 1.02 (1H, m, H-9), 0.94 (1H, m, H-1b), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.89 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (6H, s, H-19 y H-20); RMN de ^{13}C δ 74.6 (C-8), 61.9 (C-9), 61.4 (C-15), 56.3 (C-5), 44.6 (C-7), 42.1 (C-3), 40.7 (C-14), 39.9 (C-1), 39.4 (C-12), 39.3 (C-10), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 30.2 (C-13), 24.2 (C-17), 22.4 (C-11), 21.6 (C-19), 20.7 (C-6), 20.2 (C-16), 18.6 (C-2), 15.6 (C-20); HRESIMS m/z 333.2755 (calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2 + \text{Na}^+$, 333.2770).

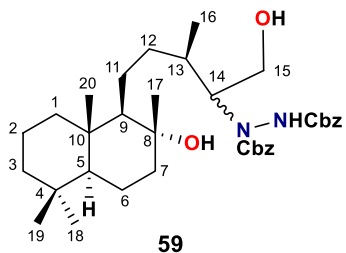
10.36 (+)-(5S,8R,9R,10S,13R)-8-hidroxilabdan-15-al (**58**)



Oleoso amarillo; $[\alpha]_{589} +10$ (c 1, CHCl_3); IR ν_{max} 3478, 2924, 1722, 1460, 1387, 1083, 937 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 9.75 (1H, s, CHO), 2.45 (1H, dd, $J = 15.9, 5.5$ Hz, H-14a), 2.21 (1H, dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz, H-14b), 2.01 (1H, m, H-13), 1.87 (1H, m, H-7a), 1.65 (1H, m, H-6a), 1.60 (1H, m, H-1a), 1.59 (1H, m, H-2a), 1.45 (1H, m, H-11a), 1.39 (2H, m, H-12), 1.36 (1H, m, H-2b), 1.35

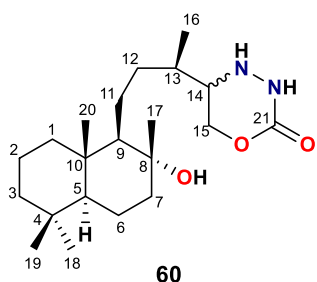
(1H, m, H-3a), 1.32 (1H, m, H-7b), 1.22 (1H, m, H-6b), 1.16 (1H, m, H-11b), 1.14 (3H, s, H-17), 1.08 (1H, m, H-3b), 1.01 (1H, m, H-9), 0.97 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-16), 0.92 (1H, m, H-5), 0.90 (1H, m, H-1b), 0.86 (3H, s, H-18), 0.78 (6H, s, H-19 y H-20); RMN de ^{13}C δ 203.6 (C-15), 74.4 (C-8), 62.2 (C-9), 56.3 (C-5), 50.9 (C-14), 44.8 (C-7), 42.1 (C-3), 40.8 (C-12), 39.9 (C-1), 39.3 (C-10), 33.5 (C-18), 33.4 (C-4), 29.1 (C-13), 24.1 (C-17), 22.8 (C-11), 21.6 (C-19), 20.7 (C-6), 20.3 (C-16), 18.6 (C-2), 15.6 (C-20); HRESIMS m/z 639.5314 m/z (calcd para $2\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2 + \text{Na}^+$, 639.5323).

10.37 (5S,8R,9R,10S,13R)-14-[N,N'-(dibenzilcarbonil)hidrazino]-8,15-labdandiol (59)



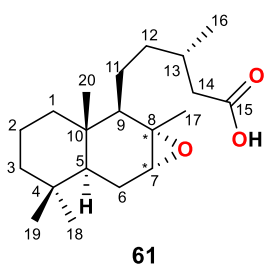
Oleoso incoloro; IR ν_{max} 3499, 3268, 2924, 1772, 1733, 1456, 1215, 1043, 937, 738, 696 cm^{-1} ; RMN de ^1H δ 7.36 (10H, m, Ar), 7.20 (1H, s, NH), 5.18 (4H, sa, CH_2Ph), 4.37 (1H, s, H-15a), 4.05 (1H, s, H-14), 4.05 (1H, s, H-15b), 1.90 (1H, m, H-13), 1.82 (1H, m, H-7a), 1.64 (1H, m, H-11a), 1.60 (1H, m, H-2a), 1.52 (1H, m, H-1a), 1.46 (1H, m, H-6a), 1.41 (1H, m, H-2b), 1.35 (1H, m, H-3a), 1.33 (2H, m, H-12a y H-12b), 1.32 (1H, m, H-7b), 1.22 (1H, m, H-11b), 1.11 (1H, m, H-3b), 1.10 (3H, s, H-17), 1.06 (1H, m, H-6b), 0.97 (1H, m, H-9), 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.86 (1H, m, H-1b), 0.85 (1H, m, H-5), 0.85 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 155.4 (CO), 135.4- 128.4 (Ar), 74.6 (C-8), 68.2 (CH_2Ph), 64.5 (C-15), 61.8 (C-9), 59.8 (C-14), 56.2 (C-5), 44.8 (C-7), 42.0 (C-3), 39.8 (C-1), 39.2 (C-10), 35.9 (C-12), 34.0 (C-13), 33.5 (C-18), 33.4 (C-4), 24.3 (C-17), 22.3 (C-6), 21.6 (C-19), 20.6 (C-11), 18.5 (C-2), 15.6 (C-20), 13.5 (C-16); HRESIMS m/z 607.3748 (calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6 - \text{H}^+$, 607.3747).

10.38 (+)-(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-8-hidroxilabdan-14-[1,3,4-oxadiazinan-21-ona] (60**)**



Oleoso incoloro; $[\alpha]_{589} +5$ (*c* 1, CHCl₃); IR ν_{\max} 3454, 3339, 2923, 1746, 1459, 1388, 1214, 1084, 937, 753 cm⁻¹; RMN de ¹H δ 5.29 (1H, s, NH), 4.22 (1H, t, *J* = 8.6 Hz, H-15a), 4.01 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-15b), 3.85 (1H, m, H-14), 3.76 (1H, s, NH), 2.81 (1H, sa, OH), 2.09 (1H, m, H-13), 1.86 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, H-7a), 1.65 (1H, m, H-2a), 1.60 (1H, m, H-6a), 1.57 (1H, m, H-1a), 1.53 (1H, m, H-11a), 1.42 (1H, m, H-6b), 1.38 (1H, m, H-3a), 1.38 (1H, m, H-7b), 1.34 (2H, m, H-12), 1.25 (1H, m, H-2b), 1.20 (1H, m, H-11b), 1.14 (3H, s, H-17), 1.11 (1H, m, H-3b), 1.02 (1H, m, H-9), 0.94 (1H, m, H-1b), 0.91 (1H, m, H-5), 0.87 (3H, m, H-16), 0.86 (3H, s, H-18), 0.78 (6H, s, H-19 y H-20); RMN de ¹³C δ 159.8 (CO), 74.4 (C-8), 63.4 (C-15), 61.9 (C-9), 61.2 (C-14), 56.2 (C-5), 44.6 (C-7), 42.0 (C-3), 39.9 (C-1), 39.2 (C-10), 35.9 (C-12), 33.5 (C-13), 33.4 (C-18), 33.4 (C-4), 24.2 (C-17), 22.6 (C-11), 21.6 (C-19), 20.6 (C-2), 18.6 (C-6), 15.6 (C-20), 13.1 (C-16); HRESIMS *m/z* 349.2854 (calcd for C₂₁H₃₈N₂O₃ – OH⁻, 349.2855).

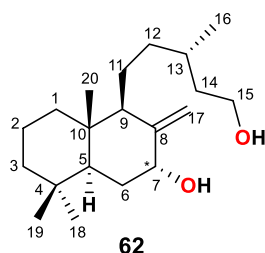
10.39 7*α*,8*α*-epoxi catívico (61**)**



Oleoso incoloro; RMN de ¹H δ 2.96 (1H, sa, H-7), 2.37 (1H, dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, H-14a), 2.13 (1H, dd, *J* = 15.1, 8.1 Hz, H-14b), 2.06 (1H, m, H-6a), 1.92 (1H, m, H-13), 1.76 (1H, m, H-1a), 1.69 (1H, m, H-6b), 1.57 (1H, m, H-11a), 1.55 (1H, m, H-12a), 1.49 (1H, m, H-2a), 1.40 (1H, m, H-2b), 1.37 (1H, m, H-3a), 1.30 (3H, s, H-17), 1.21 (1H, m, H-11b), 1.18 (1H, m, H-12b), 1.17 (1H, m, H-9), 1.08 (1H, m, H-3b), 0.99 (1H, m, H-5), 0.99 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-16), 0.84 (3H, s, H-19), 0.83 (1H, m, H-1b), 0.82 (3H, s, H-18), 0.72 (3H, s, H-20); RMN de ¹³C δ 179.2 (C-15), 61.1 (C-7), 59.1 (C-8), 55.8 (C-9), 46.0 (C-5), 42.2 (C-3), 41.5 (C-14), 39.0 (C-12), 38.9 (C-1), 36.1 (C-10), 33.2 (C-18), 32.8 (C-4), 30.9 (C-13), 23.4 (C-11), 23.0 (C-

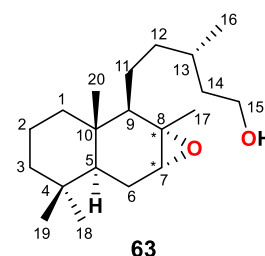
6), 22.8 (C-17), 22.1 (C-19), 19.9 (C-16), 18.8 (C-2), 14.3 (C-20); HRESIMS m/z 323.2586 (calcd for $C_{20}H_{34}O_3 + H^+$, 323.2581).

10.40 7 α ,15-dihidroxiabd-8(17)-eno (**62**)



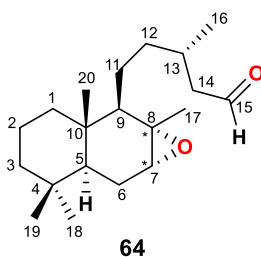
Para el compuesto **62**, los datos obtenidos mediante RMN fueron comparados con los reportados en la literatura, así como su HRESIMS m/z 309.2790 (calcd for $C_{20}H_{36}O_2 + H^+$, 309.2788) que concuerdan para el cistendiol previamente reportado.¹¹³

10.41 7 α ,8 α -epoxicativic-15-ol (**63**)



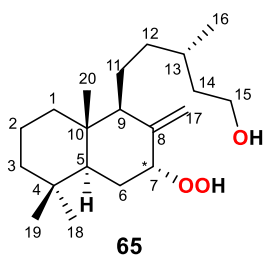
Oleoso incoloro; RMN de 1H δ 3.67 (2H, m, H-15), 2.95 (1H, sa, H-7), 2.26 (1H, sa, OH), 2.08 (1H, dd, $J = 15.3, 4.7$ Hz, H-6a), 1.78 (1H, m, H-1a), 1.70 (2H, m, H-14a y H-14b), 1.63 (1H, m, H-6b), 1.52 (1H, m, H-1b), 1.51 (1H, m, H-13), 1.49 (1H, m, H-12a), 1.46 (1H, m, H-11a), 1.37 (2H, m, H-2a y H-2b), 1.35 (1H, m, H-3a), 1.30 (3H, s, H-17), 1.20 (1H, m, H-11b), 1.16 (1H, m, H-9), 1.09 (1H, m, H-12b), 1.03 (1H, m, H-3b), 1.00 (1H, dd, $J = 12.5, 4.7$ Hz, H-5), 0.91 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-16), 0.84 (3H, s, H-19), 0.82 (3H, s, H-18), 0.71 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 61.2 (C-15), 61.0 (C-7), 59.1 (C-8), 55.9 (C-9), 46.0 (C-5), 42.2 (C-3), 38.9 (C-14), 39.7 (C-12), 39.6 (C-1), 36.1 (C-10), 33.2 (C-18), 32.8 (C-4), 30.3 (C-13), 23.2 (C-11), 23.0 (C-6), 22.9 (C-17), 22.1 (C-19), 19.8 (C-16), 18.8 (C-2), 14.3 (C-20); HRESIMS m/z 309.2788 (calcd for $C_{20}H_{36}O_2 + H^+$, 309.2788).

10.42 7 α ,8 α -epoxicativic-15-al (**64**)



Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 9.77 (1H, sa, H-15), 2.95 (1H, sa, H-7), 2.45 (1H, dd, $J = 16.2, 5.4$ Hz, H-14a), 2.25 (1H, dd, $J = 16.2, 8.0$ Hz, H-14b), 2.08 (1H, m, H-6a), 2.04 (1H, m, H-13), 1.74 (1H, m, H-1a), 1.63 (1H, m, H-6b), 1.57 (1H, m, H-12a), 1.51 (1H, m, H-11a), 1.40 (2H, m, H-2a y 2b), 1.34 (1H, m, H-3a), 1.31 (3H, s, H-17), 1.21 (1H, m, H-12b), 1.16 (1H, m, H-11b), 1.45 (1H, m, H-9), 1.07 (1H, m, H-3b), 1.00 (1H, m, H-5), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.86 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.82 (1H, m, H-1b), 0.73 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 203.0 (C-15), 58.8 (C-8), 61.0 (C-7), 55.8 (C-9), 46.0 (C-5), 42.2 (C-3), 51.0 (C-14), 39.3 (C-12), 39.0 (C-1), 36.1 (C-10), 33.2 (C-18), 32.8 (C-4), 28.8 (C-13), 23.4 (C-11), 23.0 (C-6), 22.9 (C-17), 22.1 (C-19), 20.2 (C-16), 18.8 (C-2), 14.3 (C-20); HRESIMS m/z 307.2628 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2 + \text{H}^+$, 307.2632).

10.43 7 α -hidroxiperóxido-15-hidroxiabd-8(17)-eno (**65**)



Oleoso incoloro; RMN de ^1H δ 7.89 (1H, sa, OOH), 5.16 (1H, s, H-17a), 4.85 (1H, s, H-17b), 4.50 (1H, s, H-7), 3.67 (2H, m, H-15), 2.02 (1H, m, H-6a), 1.94 (1H, m, H-9), 1.76 (1H, m, H-1a), 1.66 (1H, m, H-14a), 1.56 (1H, m, H-2a), 1.55 (1H, m, H-6b), 1.53 (1H, m, H-13), 1.53 (1H, m, H-11a), 1.44 (1H, m, H-12a), 1.42 (1H, m, H-5), 1.37 (1H, m, H-3a), 1.36 (1H, m, H-2b), 1.34 (1H, m, H-14b), 1.15 (1H, m, H-11b), 1.14 (1H, m, H-3b), 1.04 (1H, m, H-1b), 1.00 (1H, m, H-12b), 0.90 (3H, d, $J = 4.8$ Hz, H-16), 0.85 (3H, s, H-18), 0.78 (3H, s, H-19), 0.66 (3H, s, H-20); RMN de ^{13}C δ 146.0 (C-8), 113.3 (C-17), 87.2 (C-7), 61.3 (C-15), 52.1 (C-9), 48.5 (C-5), 42.1 (C-3), 39.8 (C-10), 39.6 (C-14), 38.8 (C-1), 36.1 (C-12), 33.3 (C-18), 33.3 (C-4), 30.1 (C-13), 27.6 (C-6), 21.3 (C-19), 20.5 (C-11), 20.0 (C-16), 19.4 (C-2), 13.6 (C-20); HRESIMS m/z 307.2634 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_2 - \text{OH}^-$, 307.2632).

11. Espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C

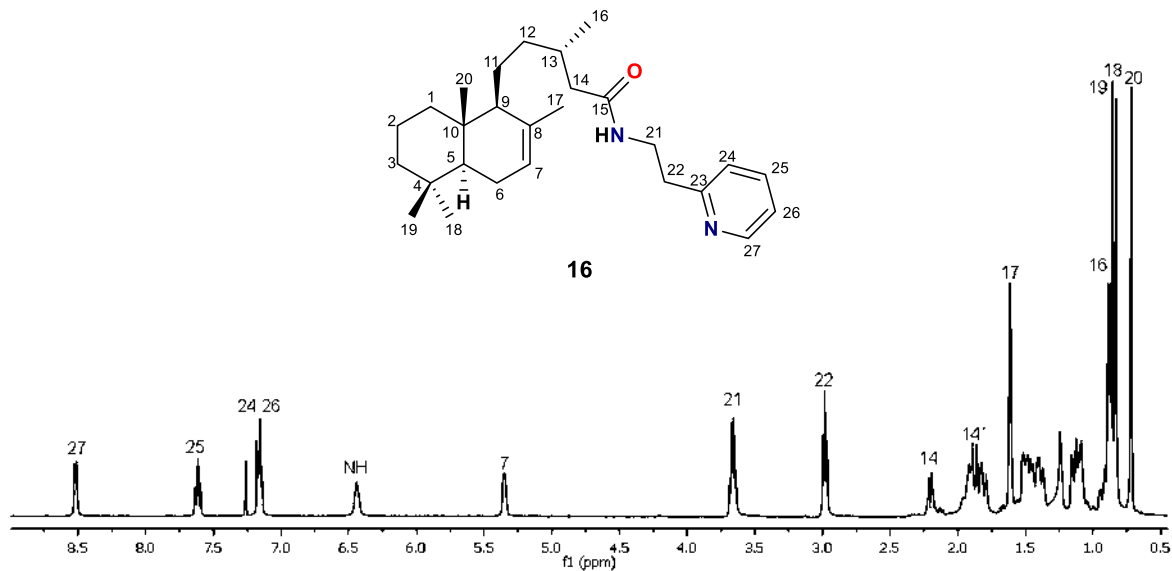


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **16** en CDCl_3 .

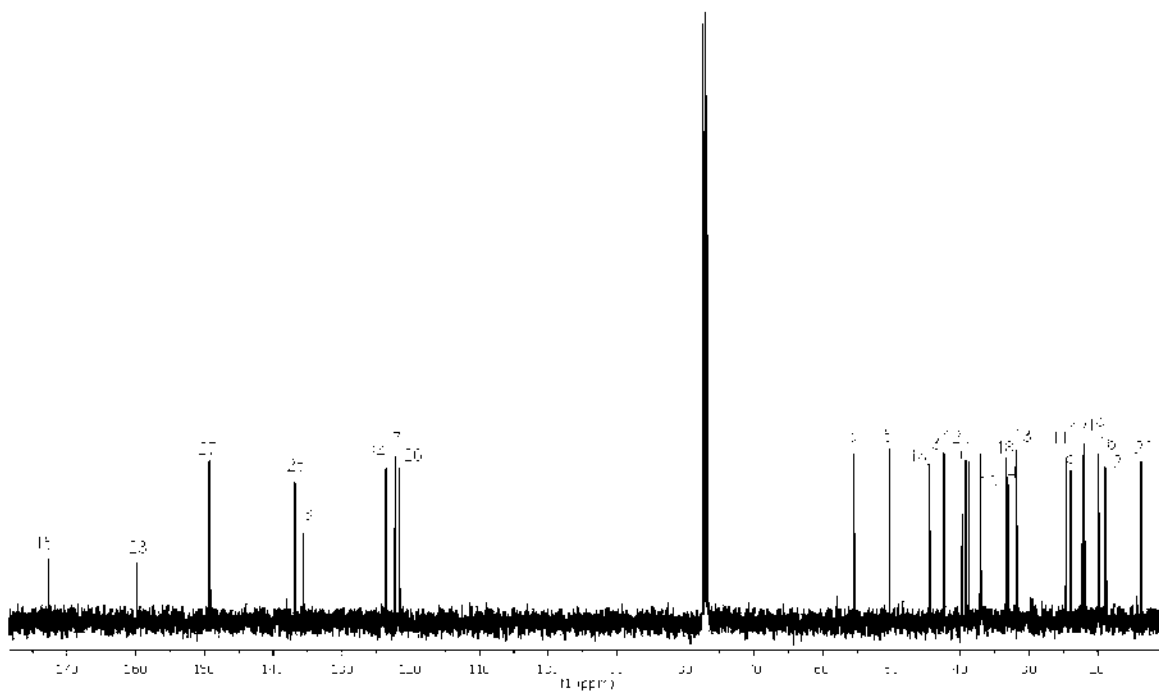


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **16** en CDCl_3 .

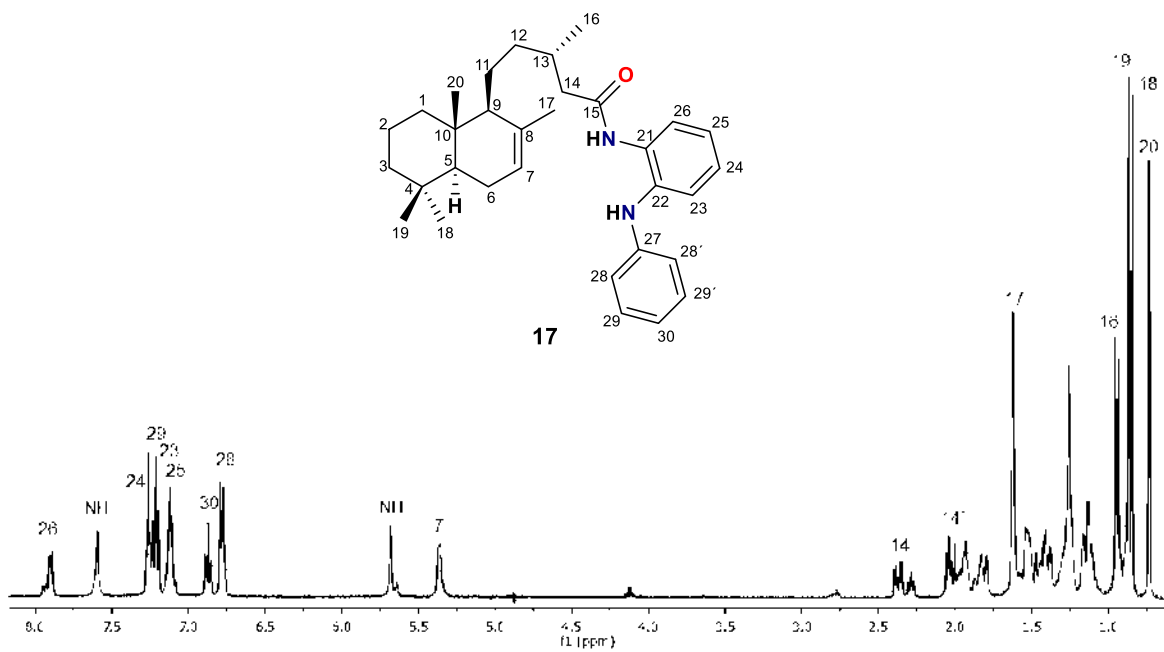


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **17** en CDCl_3 .

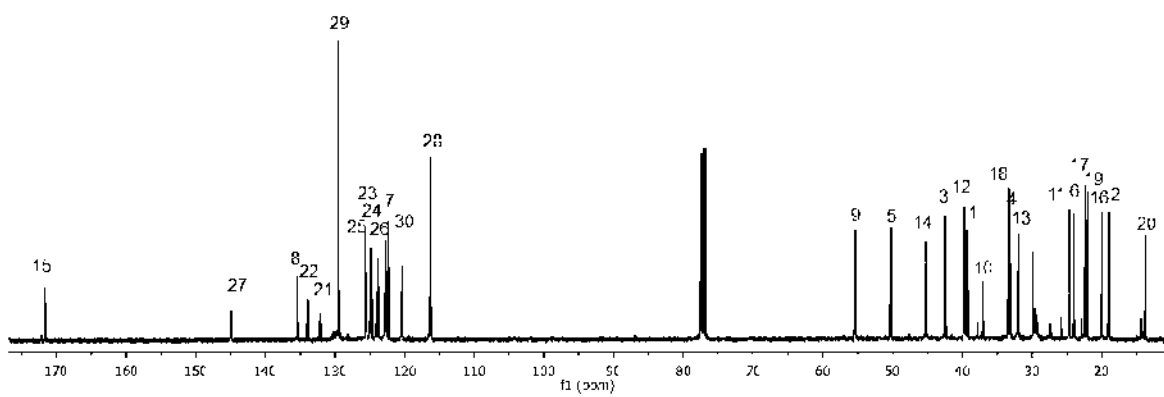


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **17** en CDCl_3 .

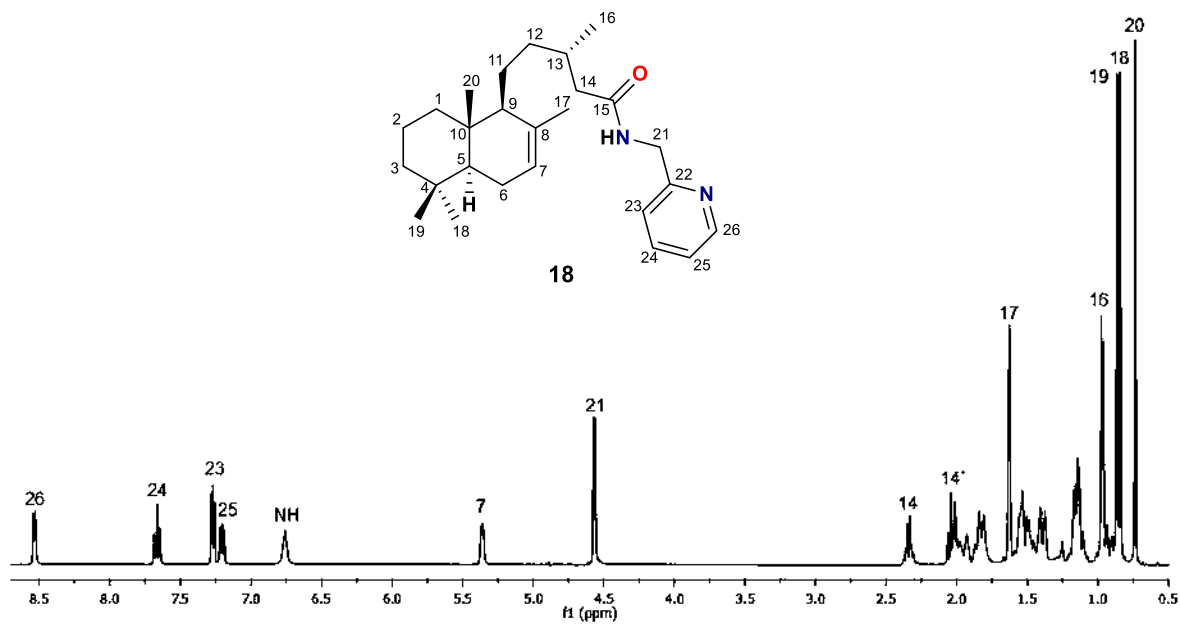


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **18** en CDCl_3 .

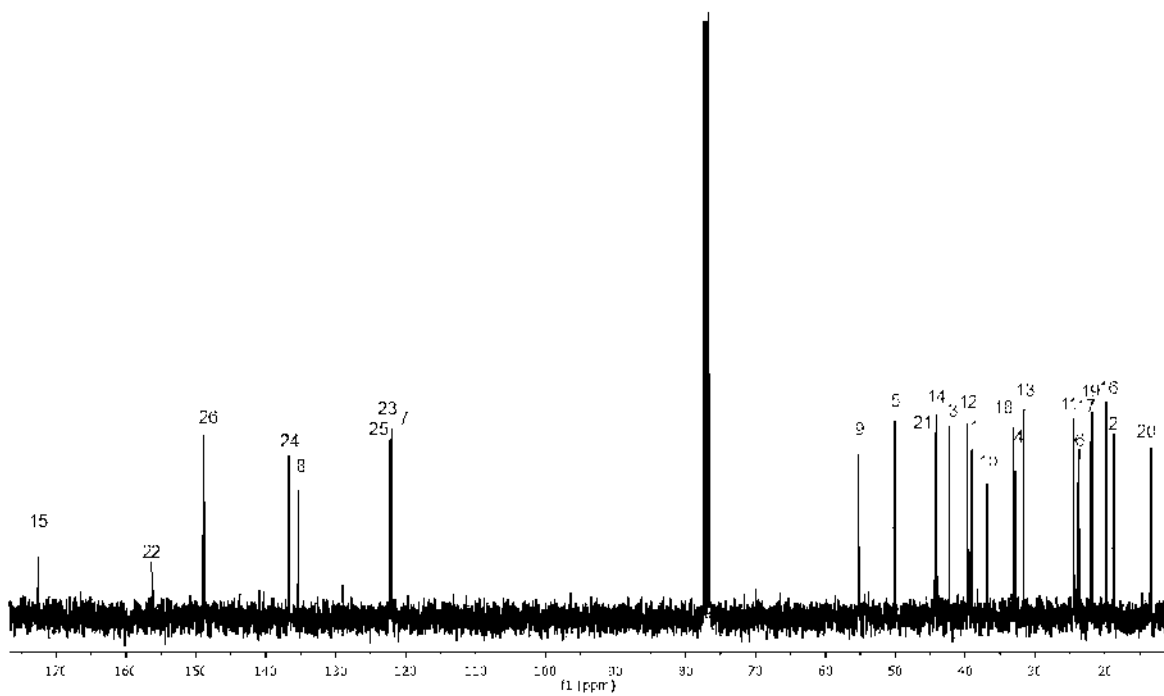


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **18** en CDCl_3 .

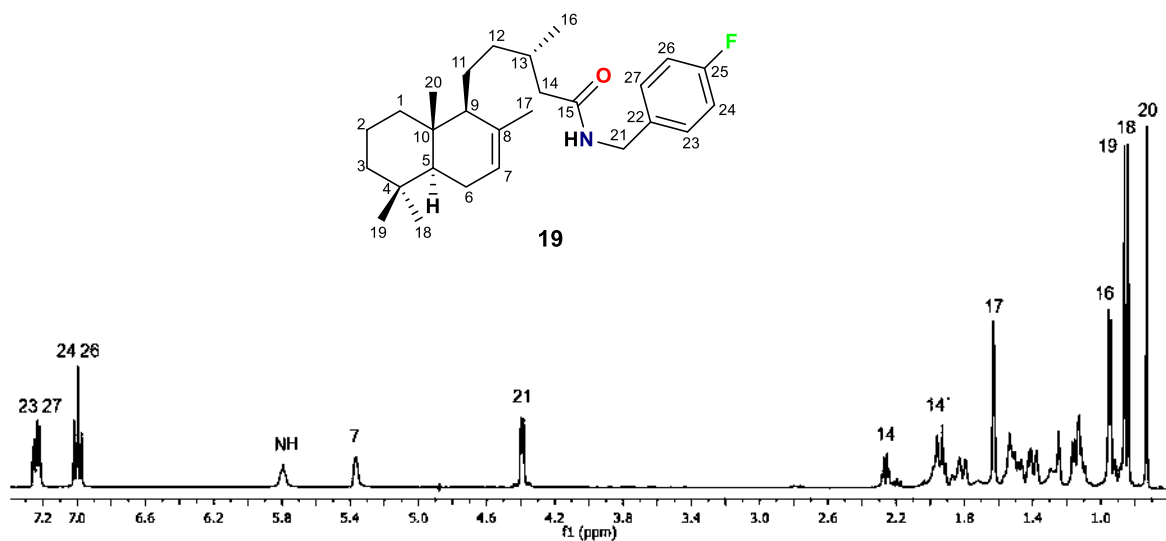


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **19** en CDCl_3 .

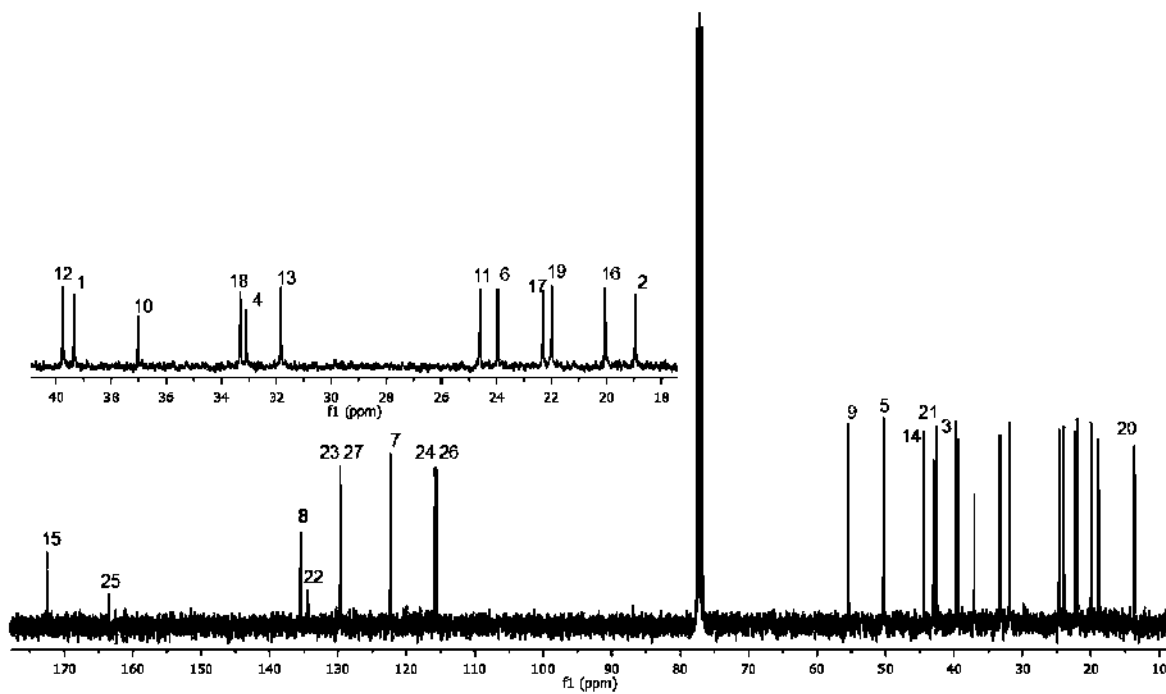


Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **19** en CDCl_3 .

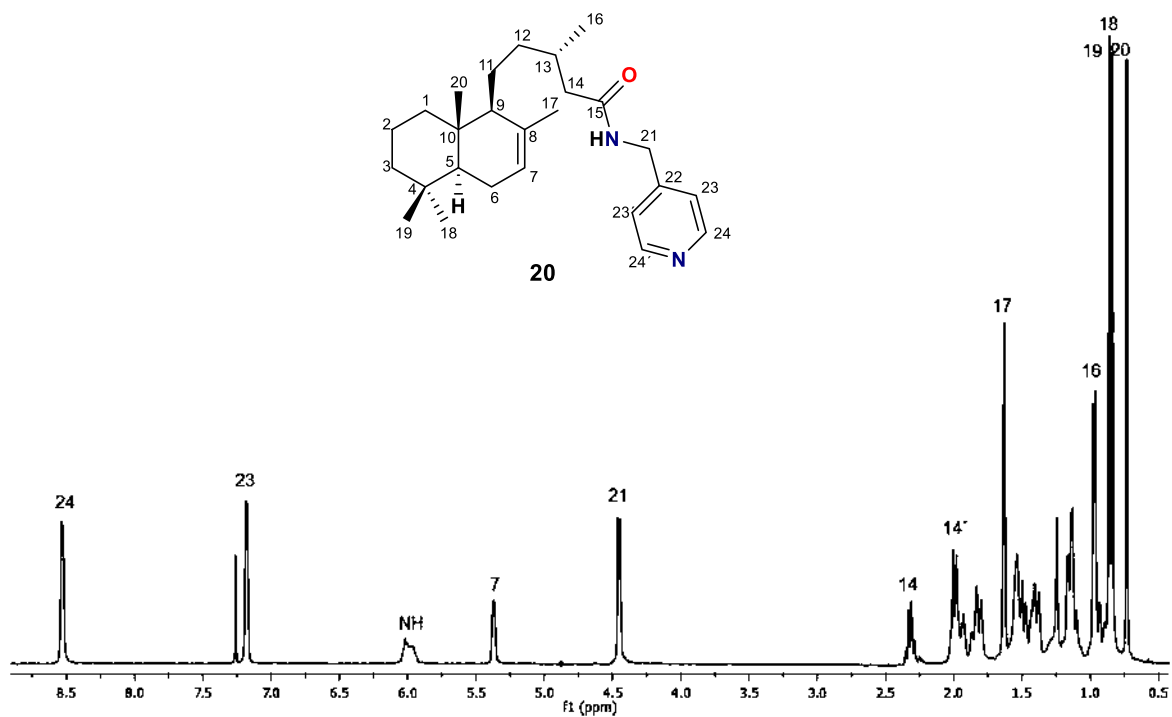


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **20** en CDCl_3 .

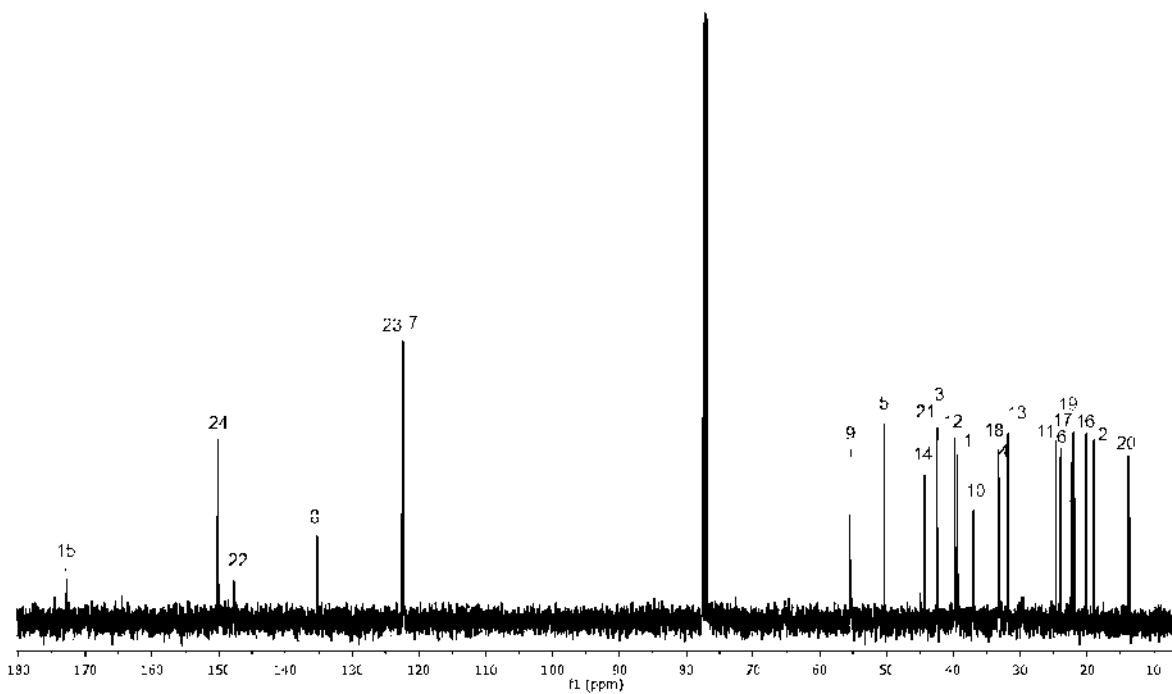


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **20** en CDCl_3 .

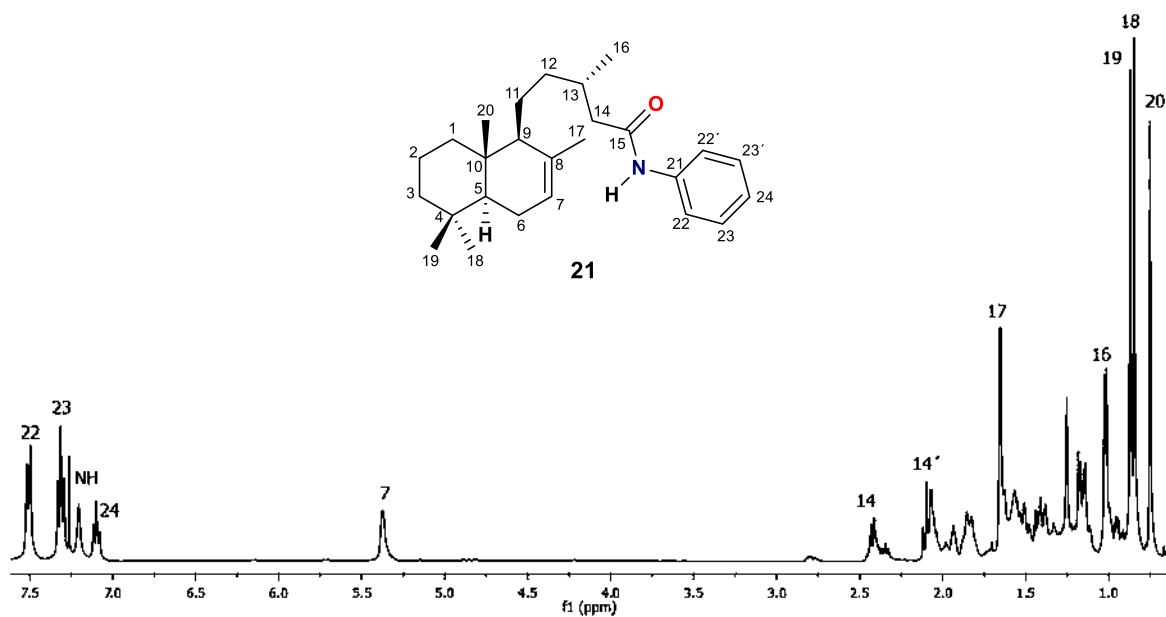


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **21** en CDCl_3 .

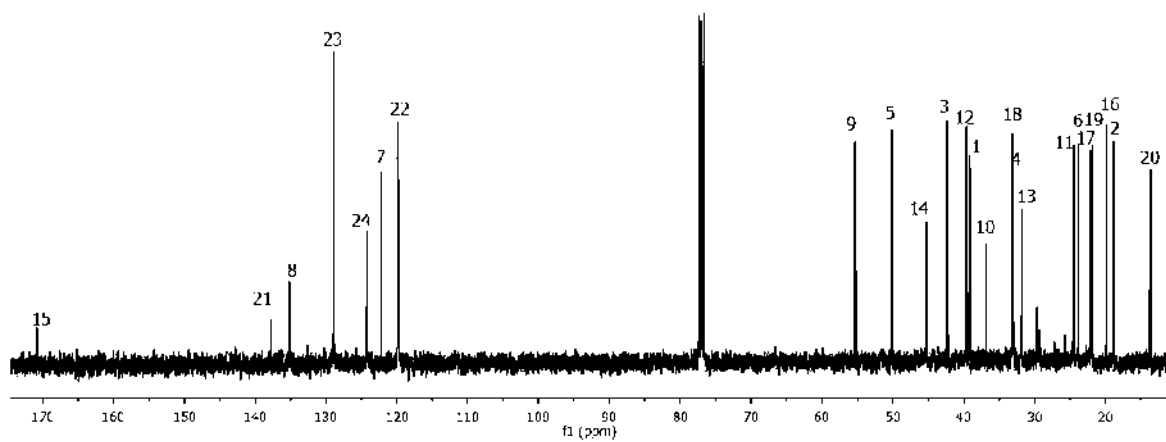


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **21** en CDCl_3 .

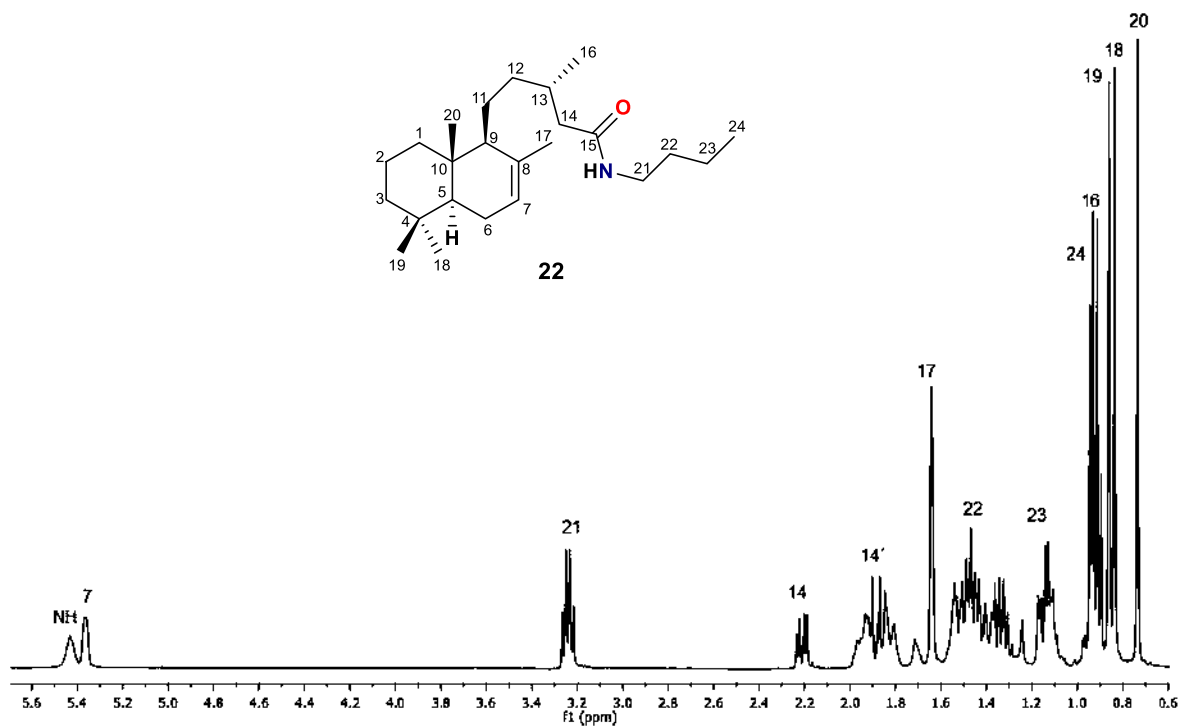


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **22** en CDCl_3 .

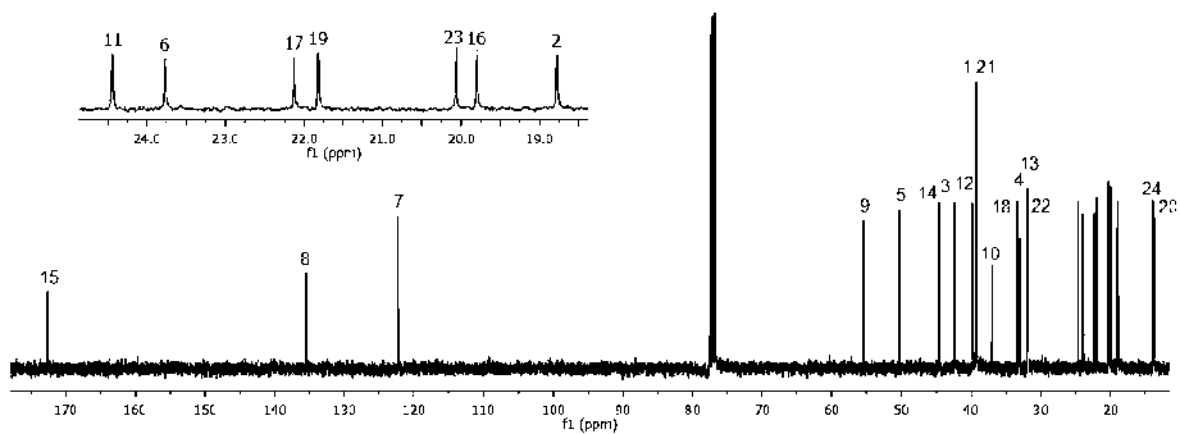


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **22** en CDCl_3 .

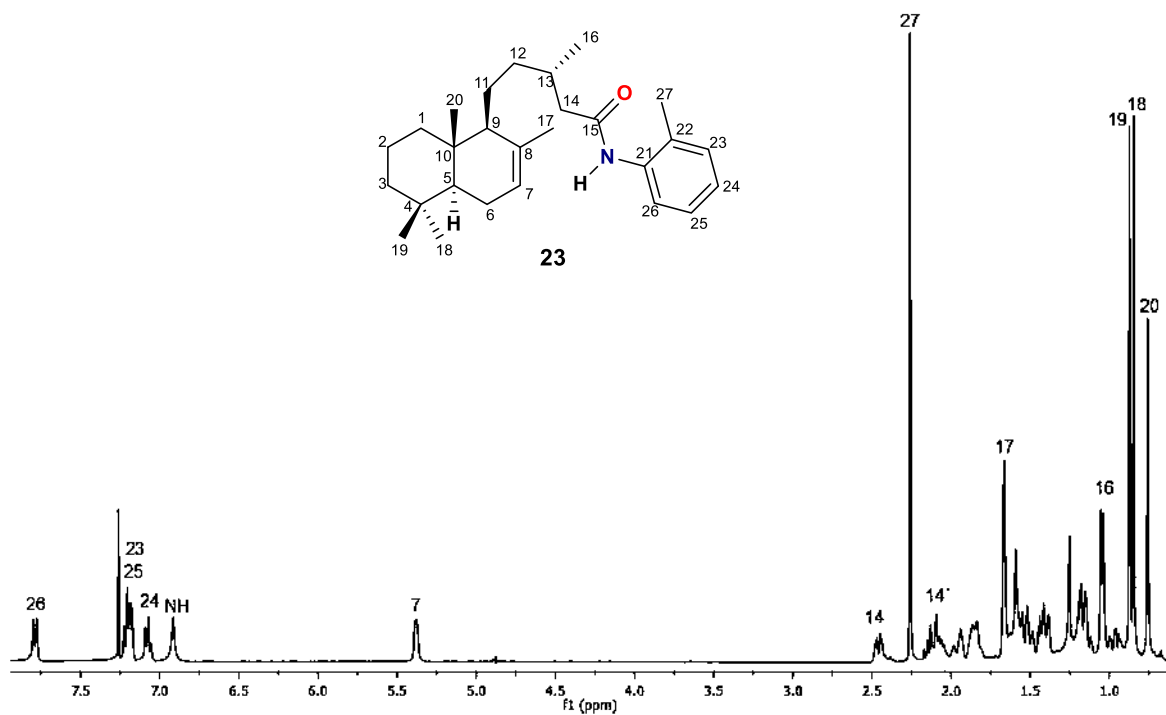


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **23** en CDCl_3 .

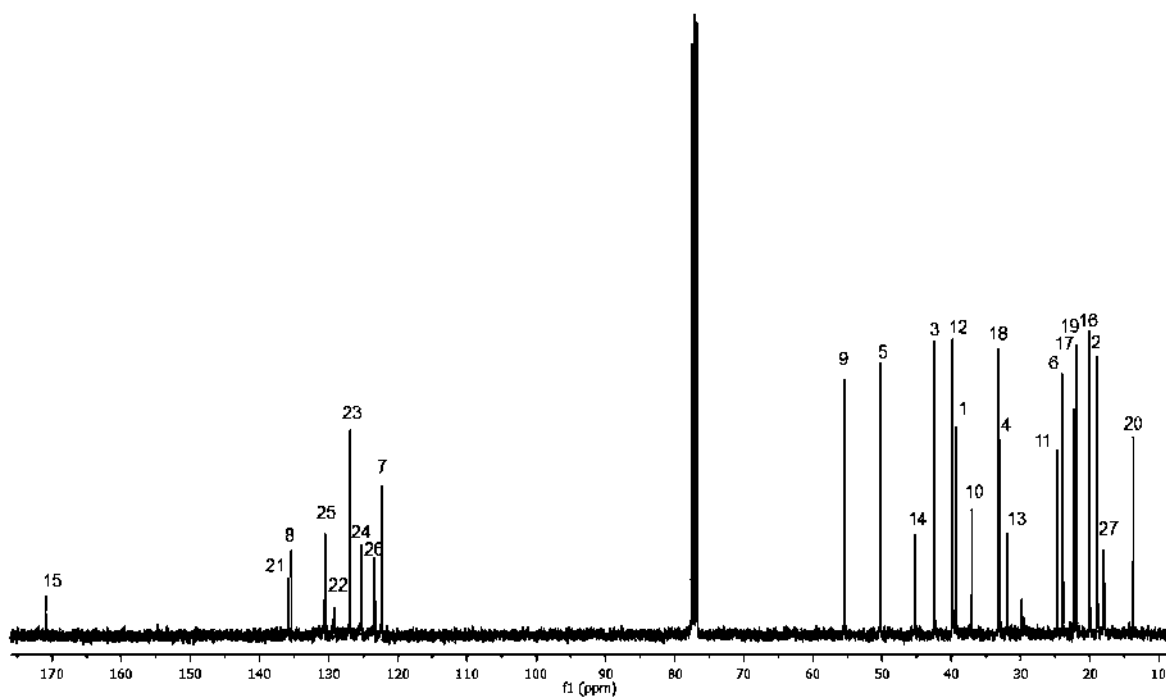


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **23** en CDCl_3 .

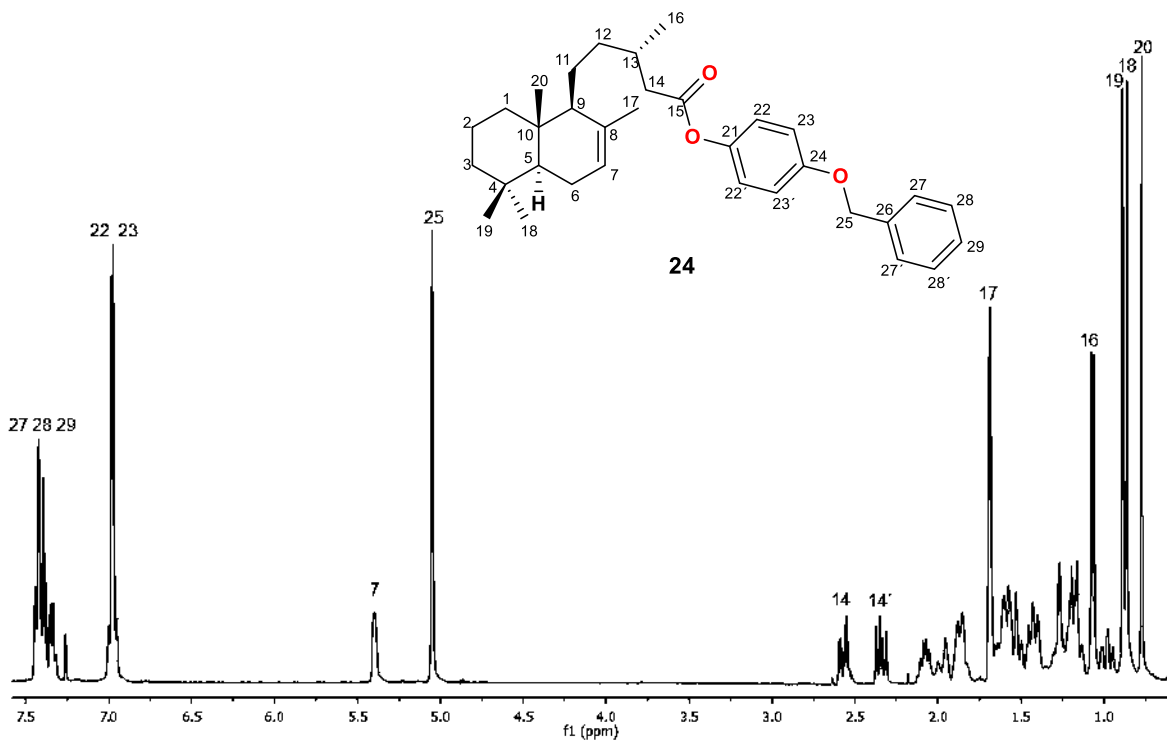


Figura 84. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **24** en CDCl_3 .

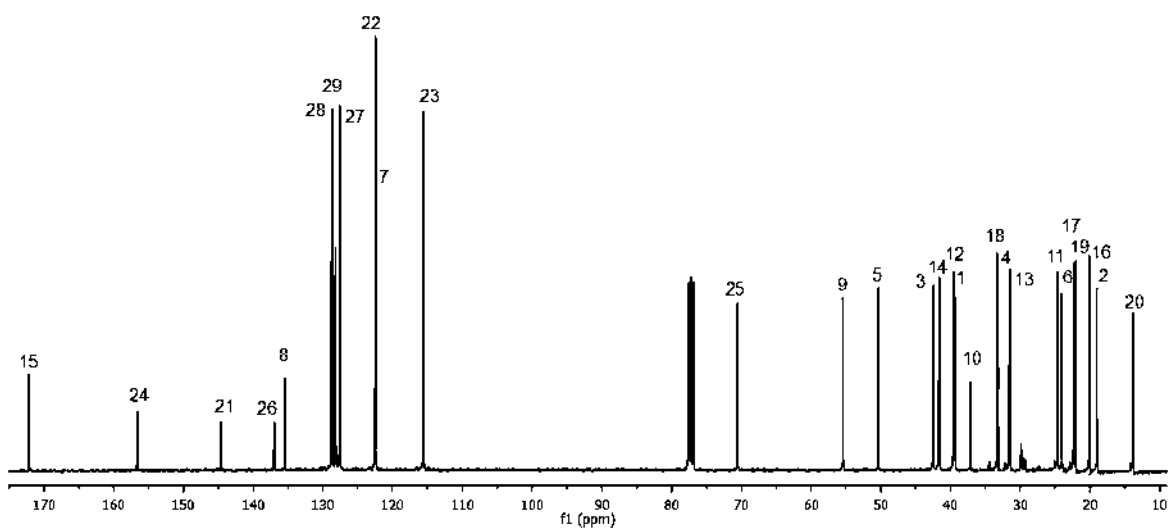


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **24** en CDCl_3 .

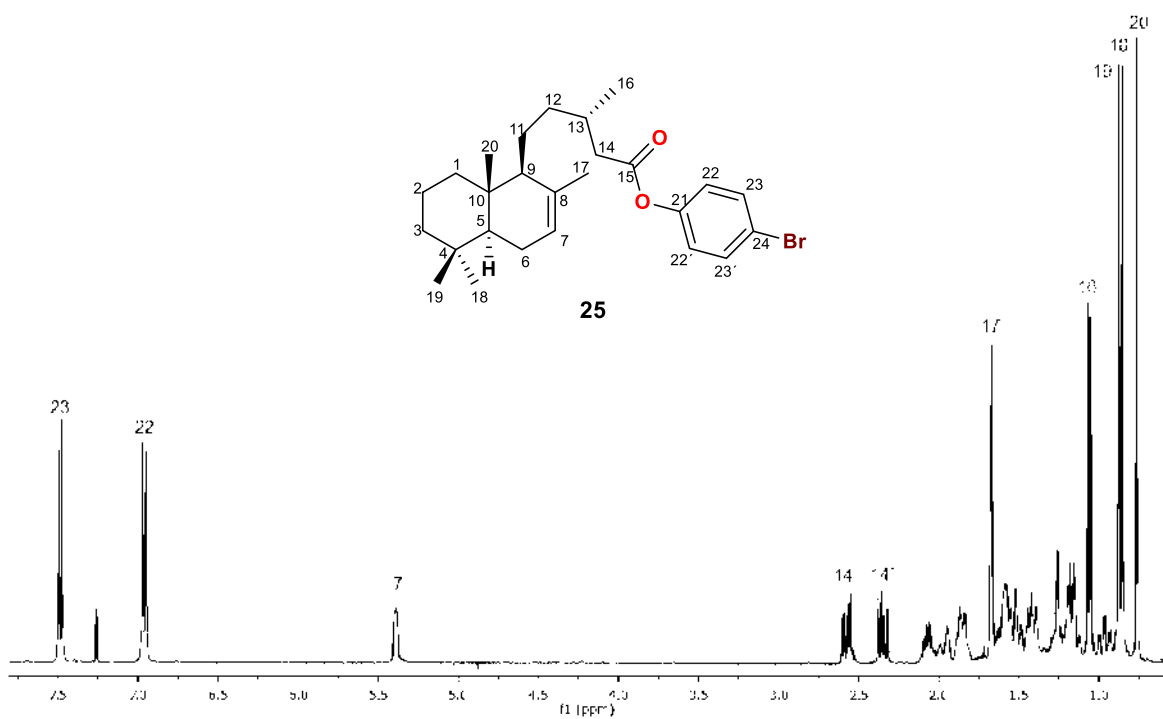


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **25** en CDCl_3 .

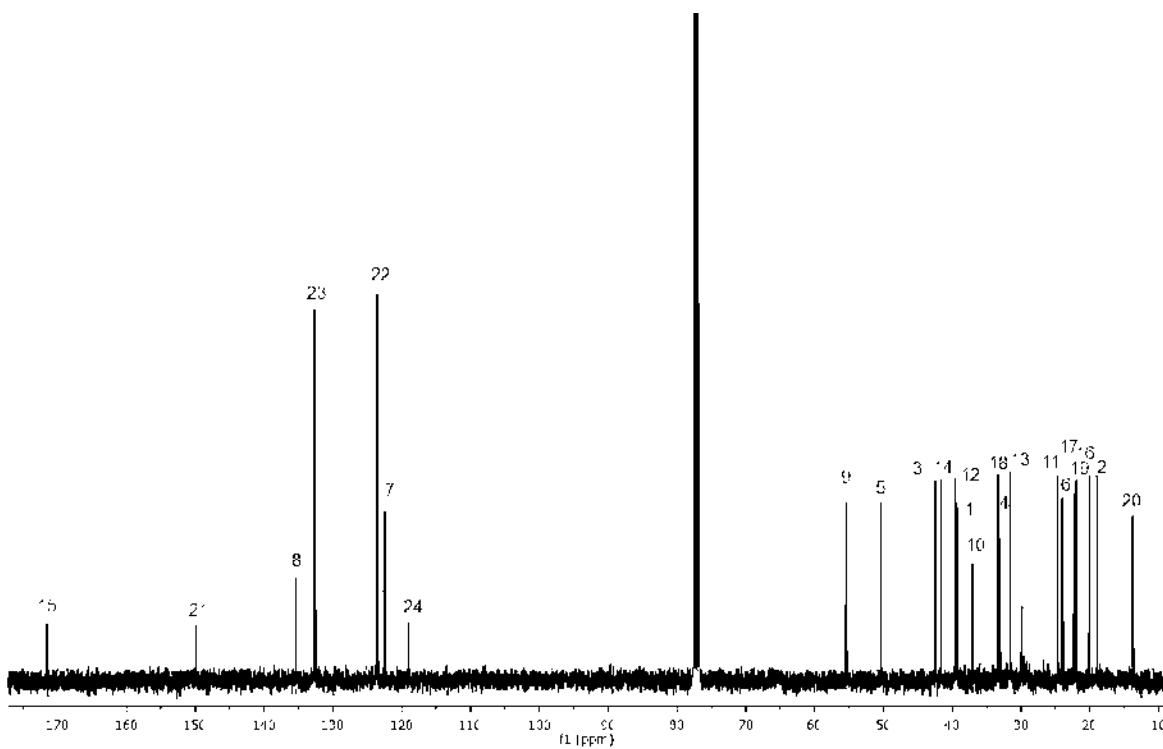


Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **25** en CDCl_3 .

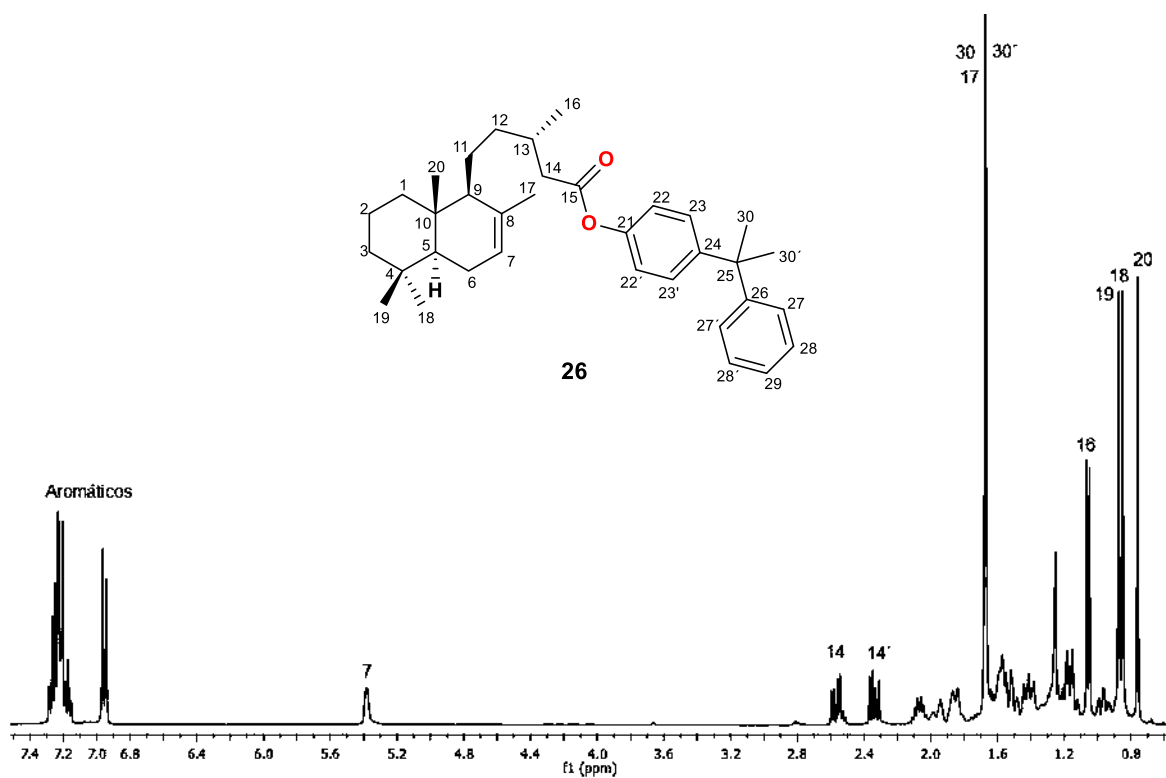


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **26** en CDCl_3 .

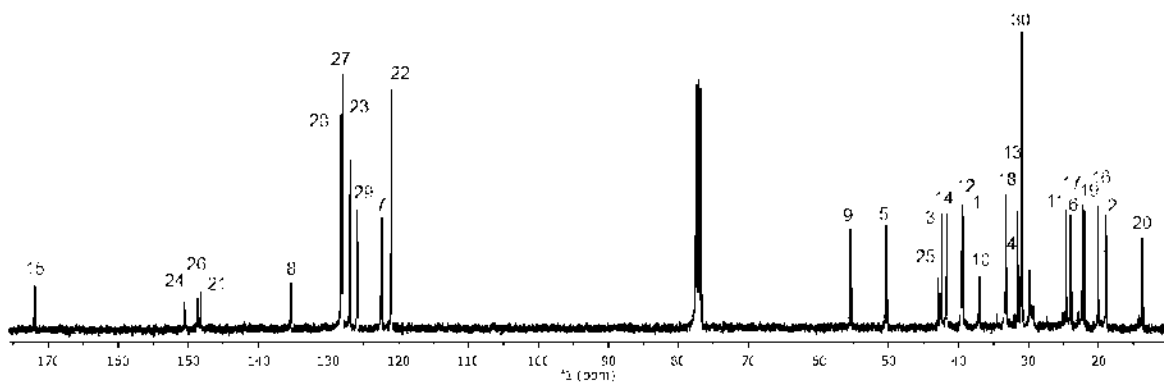


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **26** en CDCl_3 .

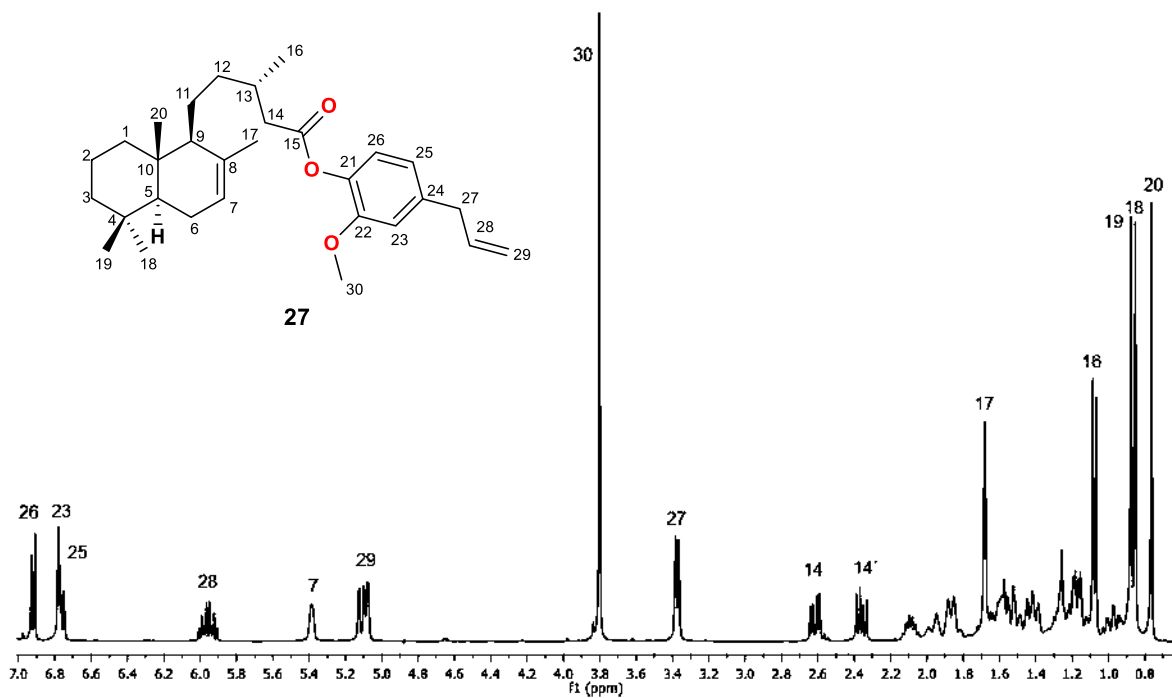


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **27** en CDCl_3 .

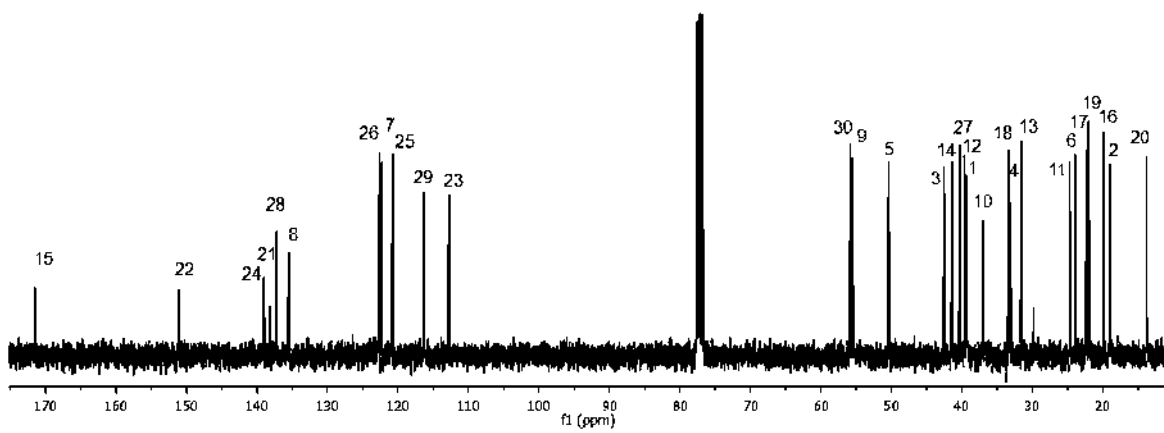


Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **27** en CDCl_3 .

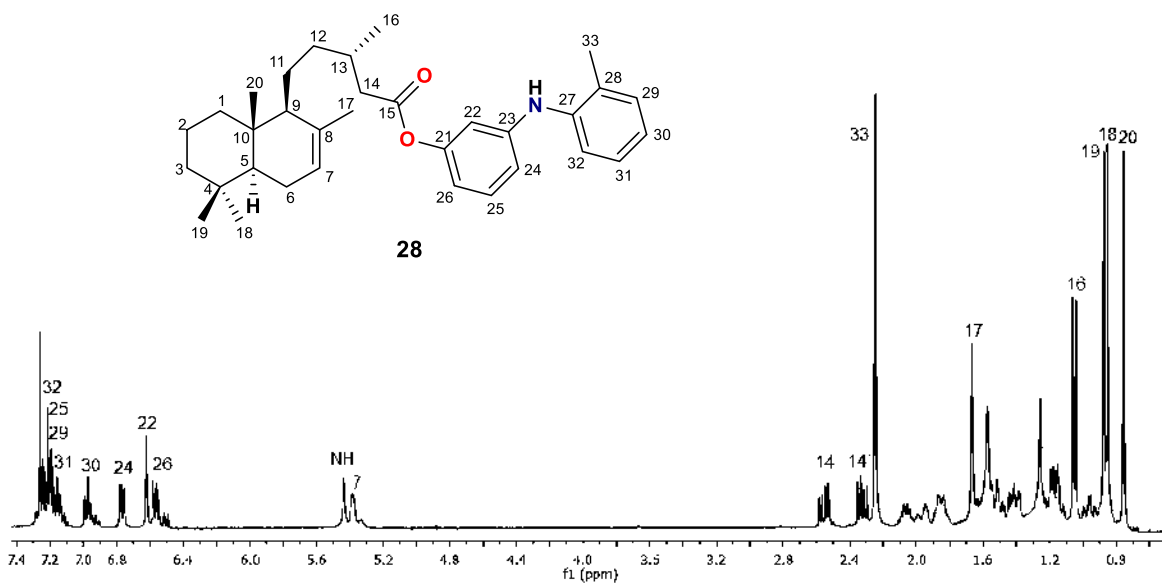


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **28** en CDCl_3 .

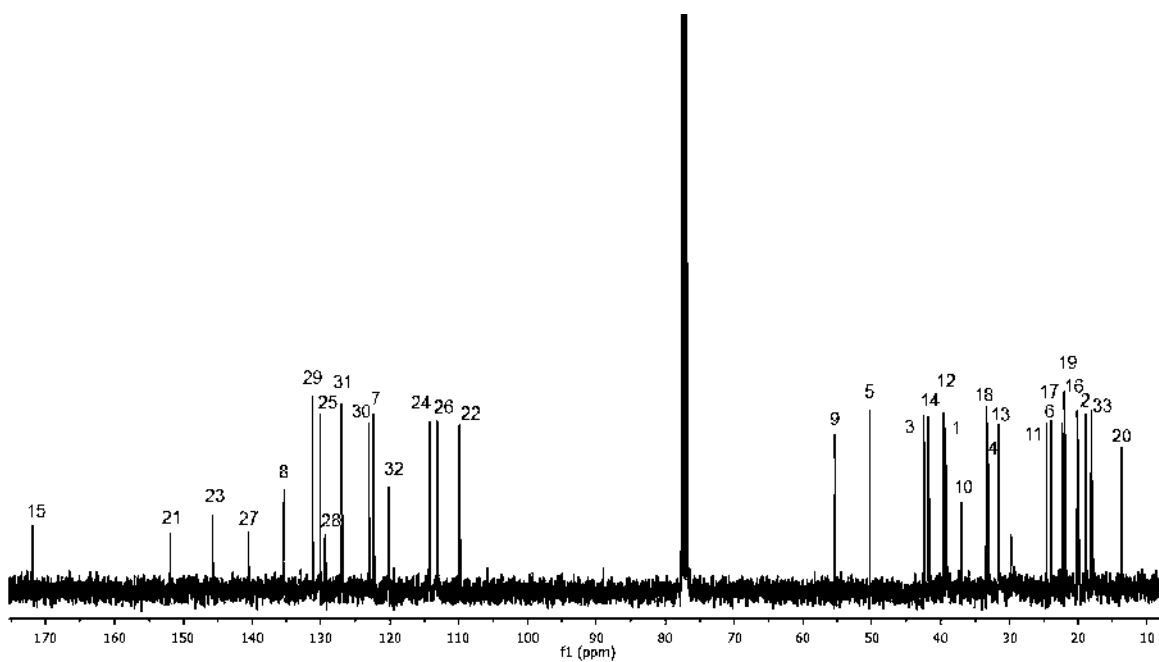


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **28** en CDCl_3 .

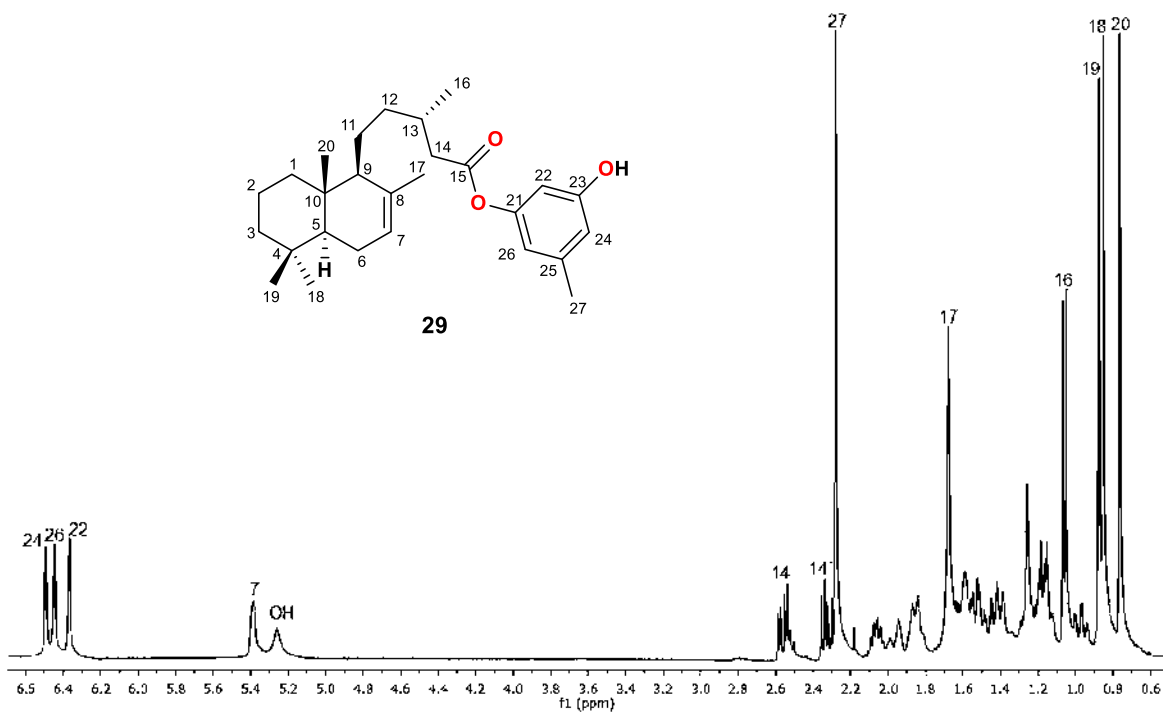


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **29** en CDCl_3 .

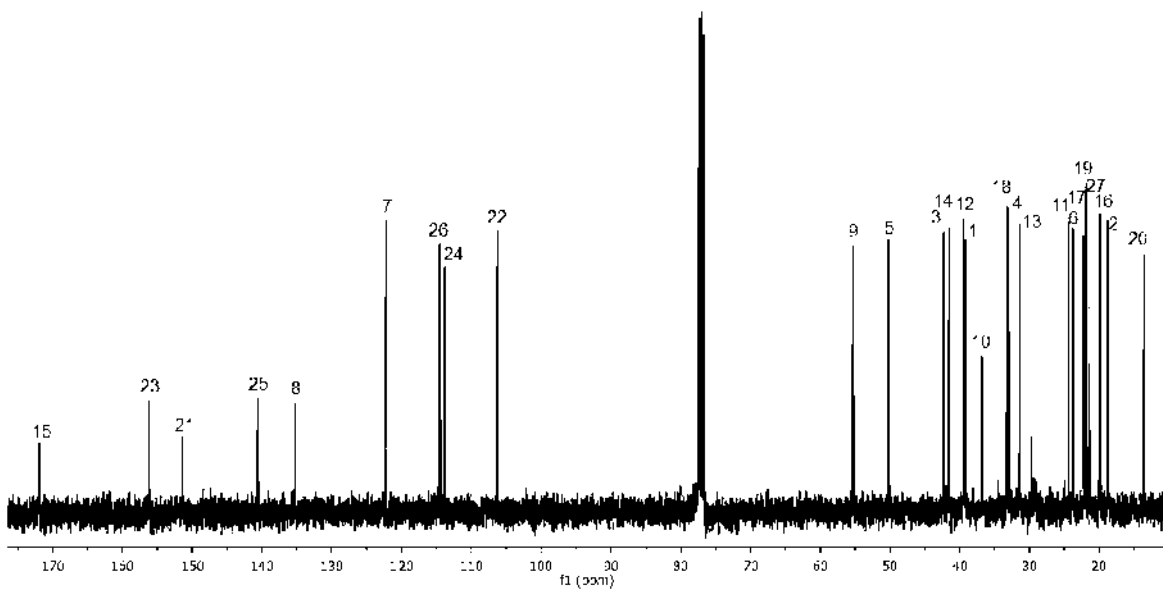


Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **29** en CDCl_3 .

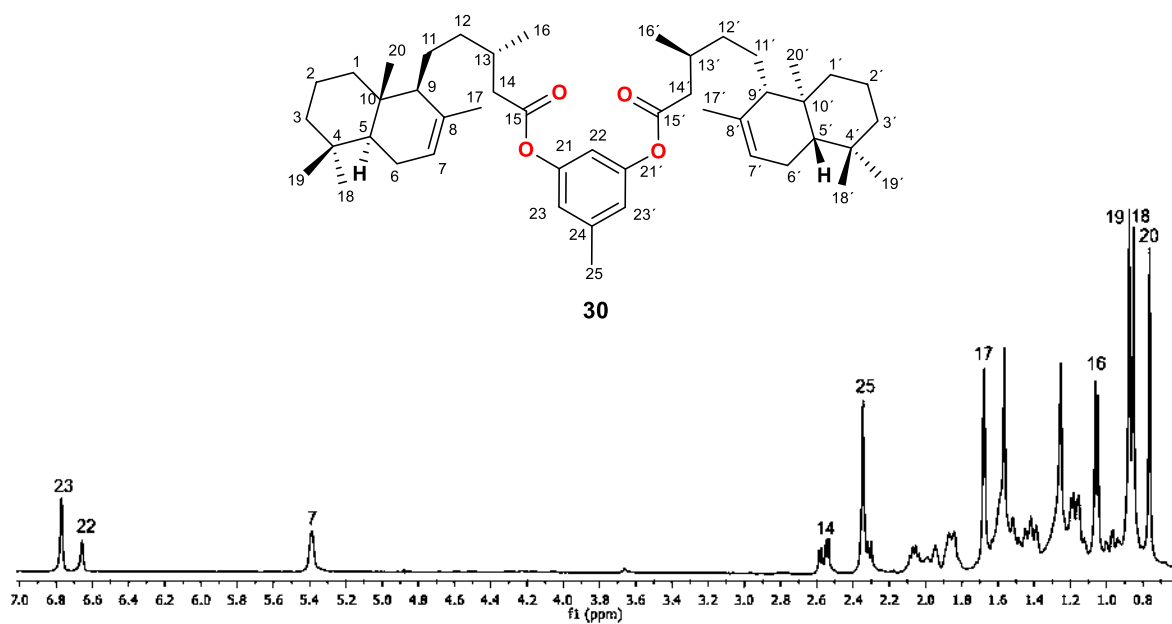


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **30** en CDCl_3 .

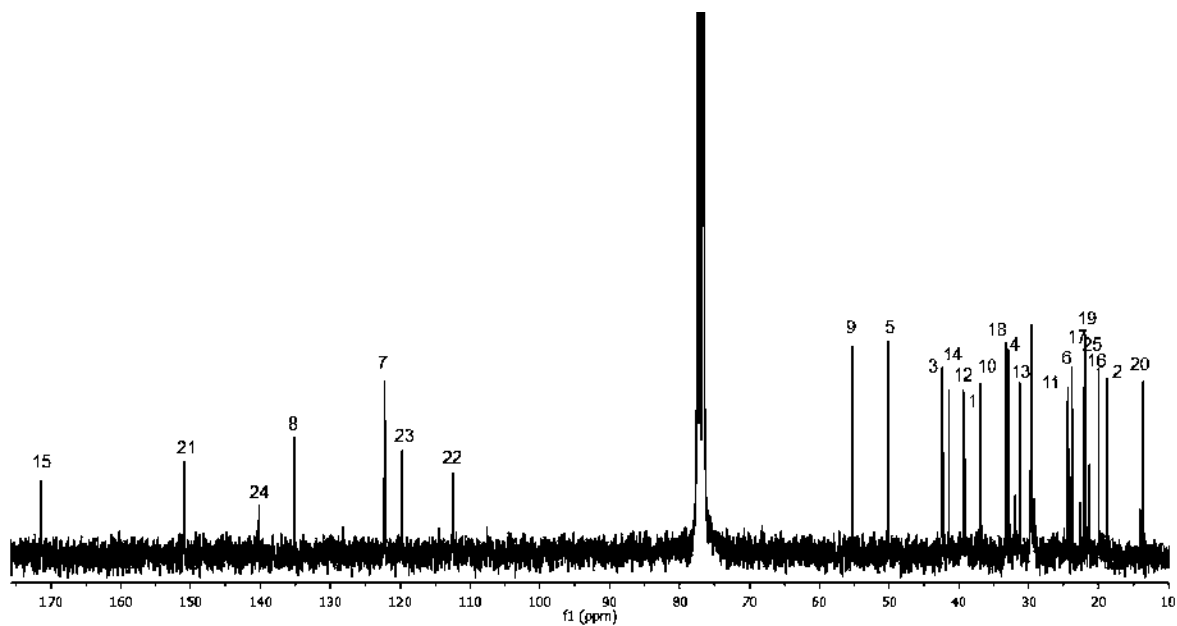


Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **30** en CDCl_3 .

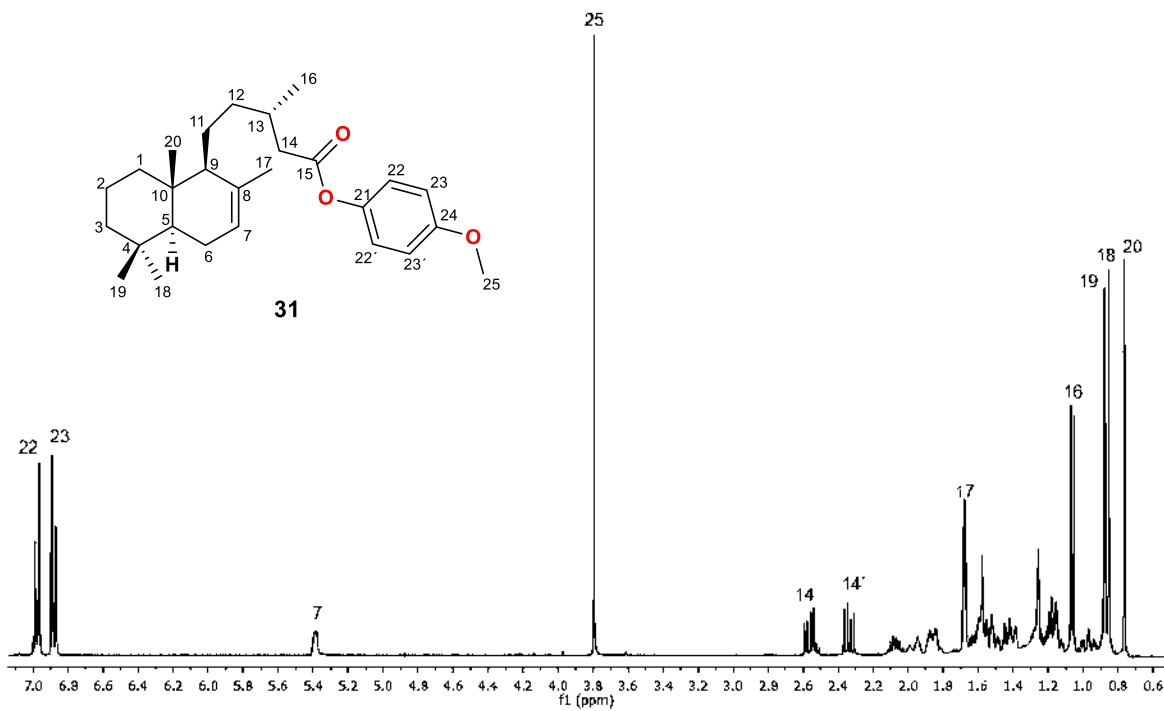


Figura 98. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del derivado **31** en CDCl₃.

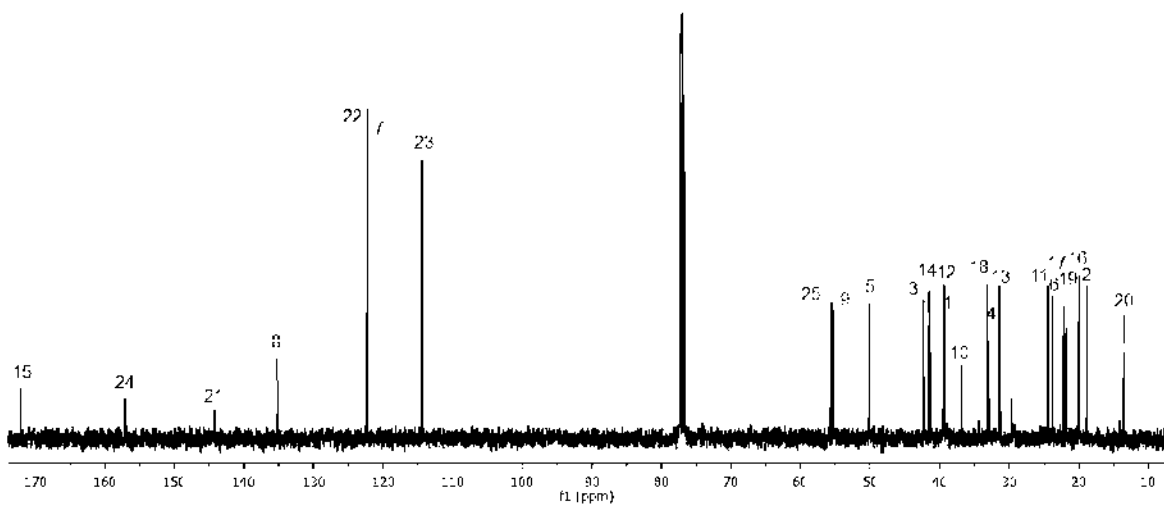


Figura 99. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz del derivado **31** en CDCl₃.

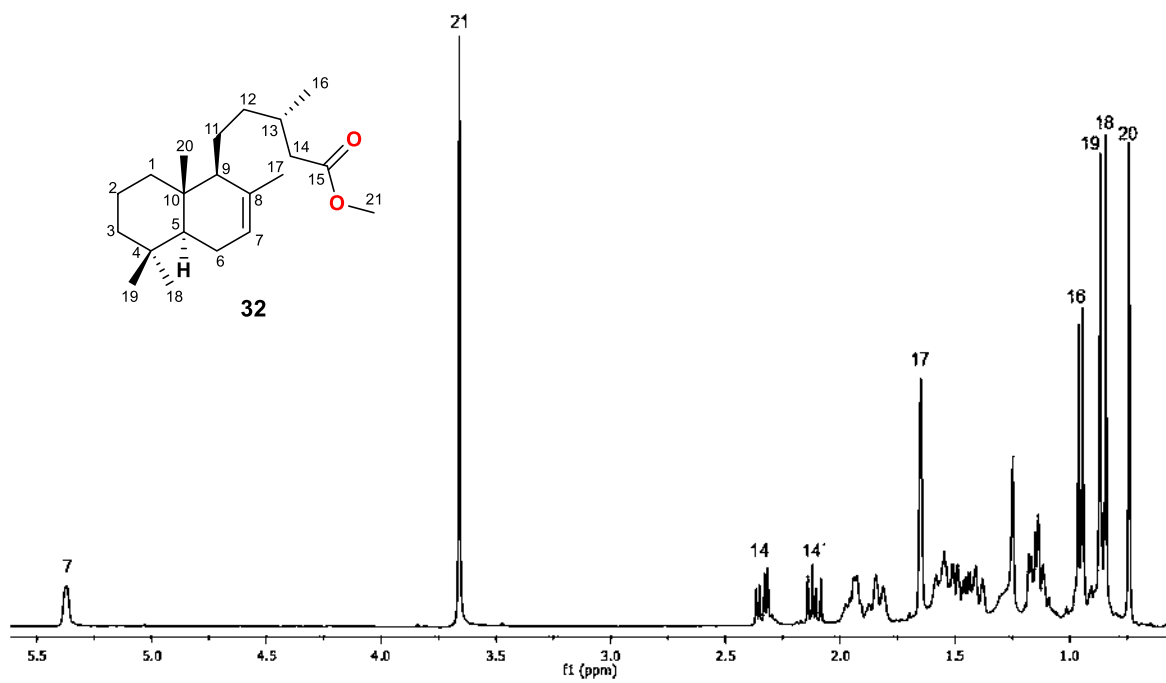


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **32** en CDCl_3 .

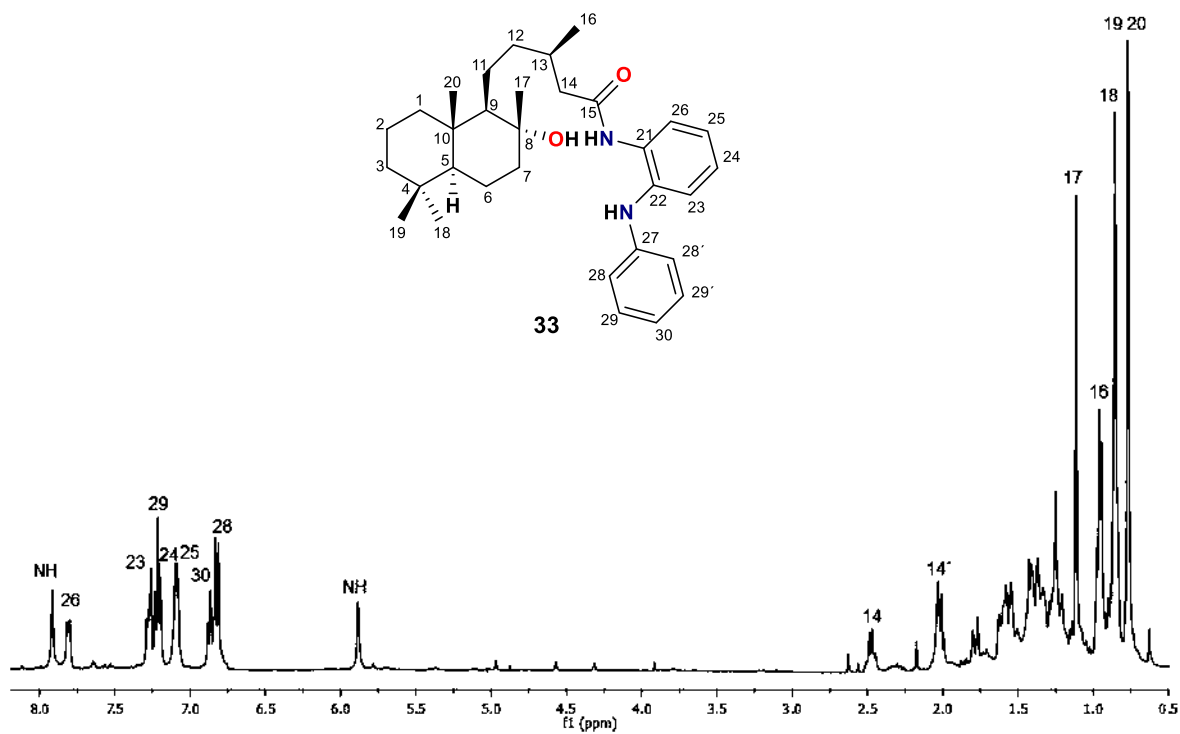


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **33** en CDCl_3 .

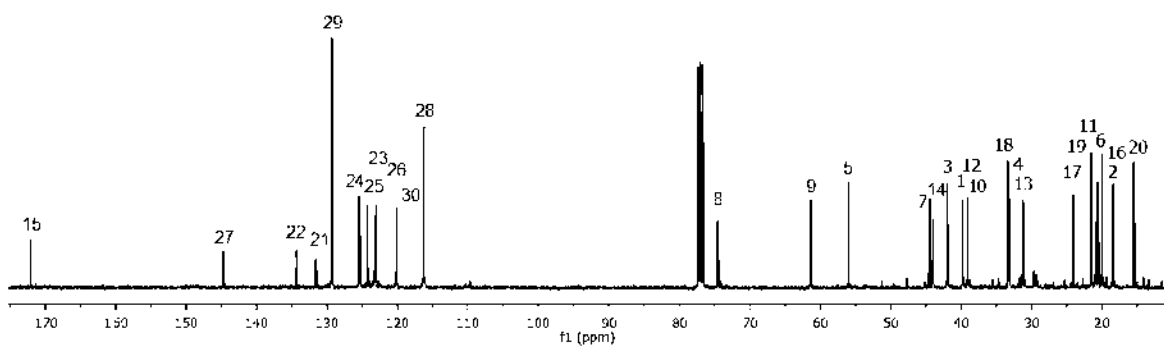


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **33** en CDCl_3 .

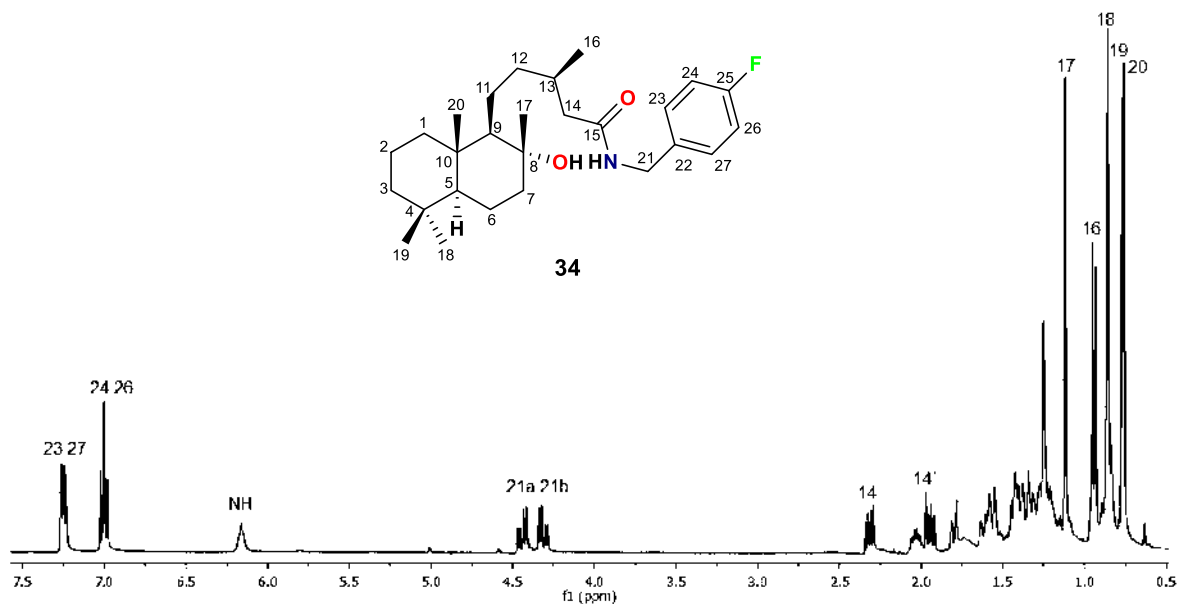


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **34** en CDCl_3 .

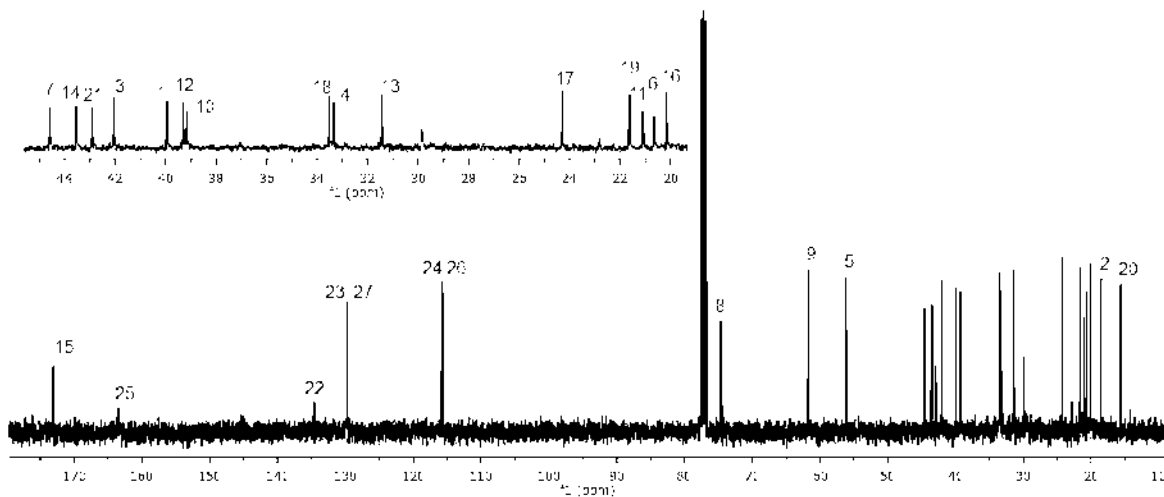


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **34** en CDCl_3 .

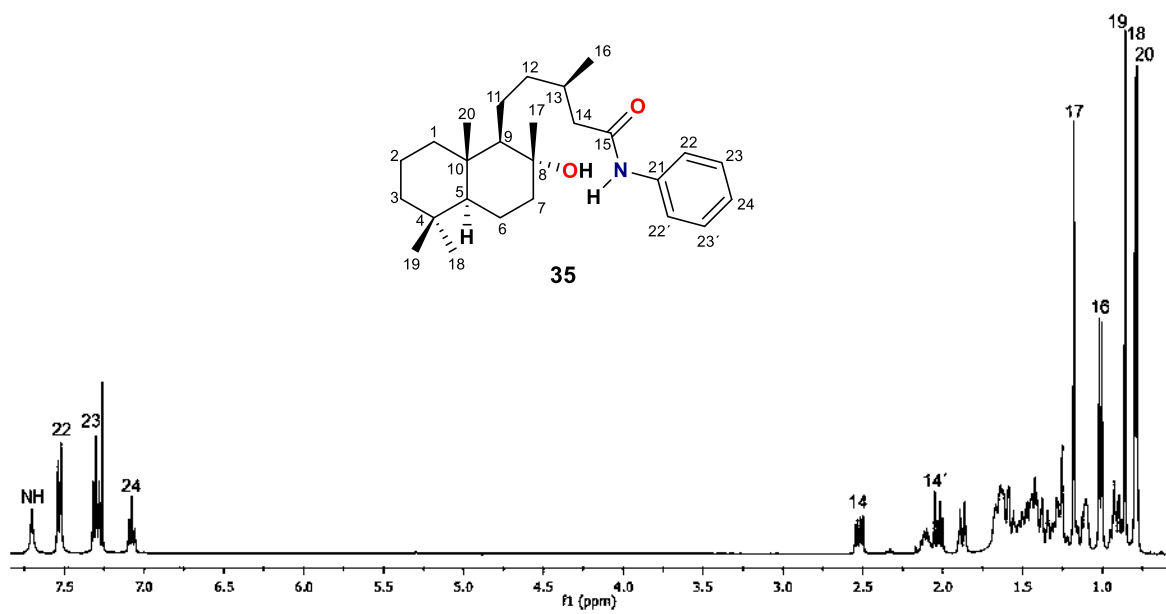


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **35** en CDCl_3 .

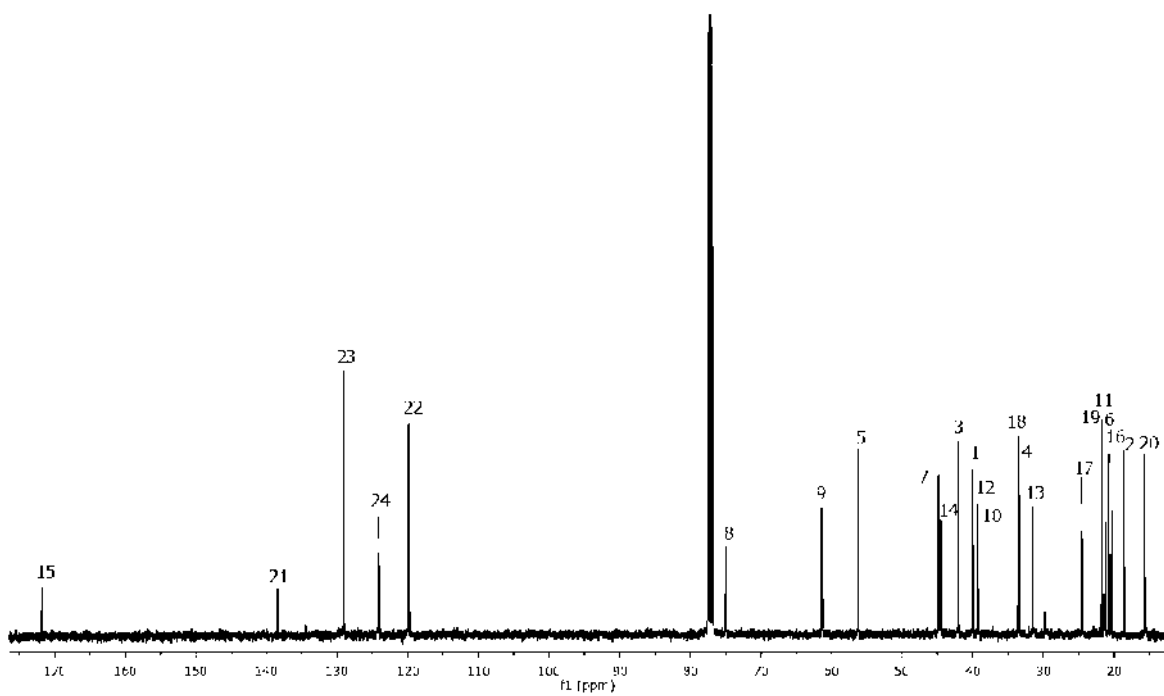


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **35** en CDCl_3 .

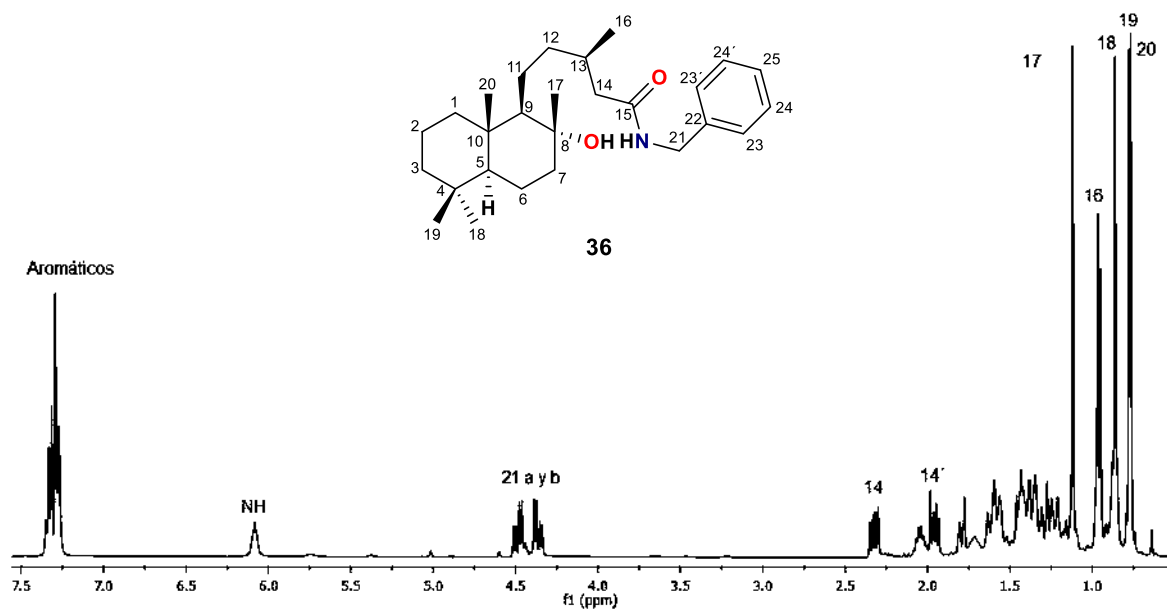


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **36** en CDCl_3 .

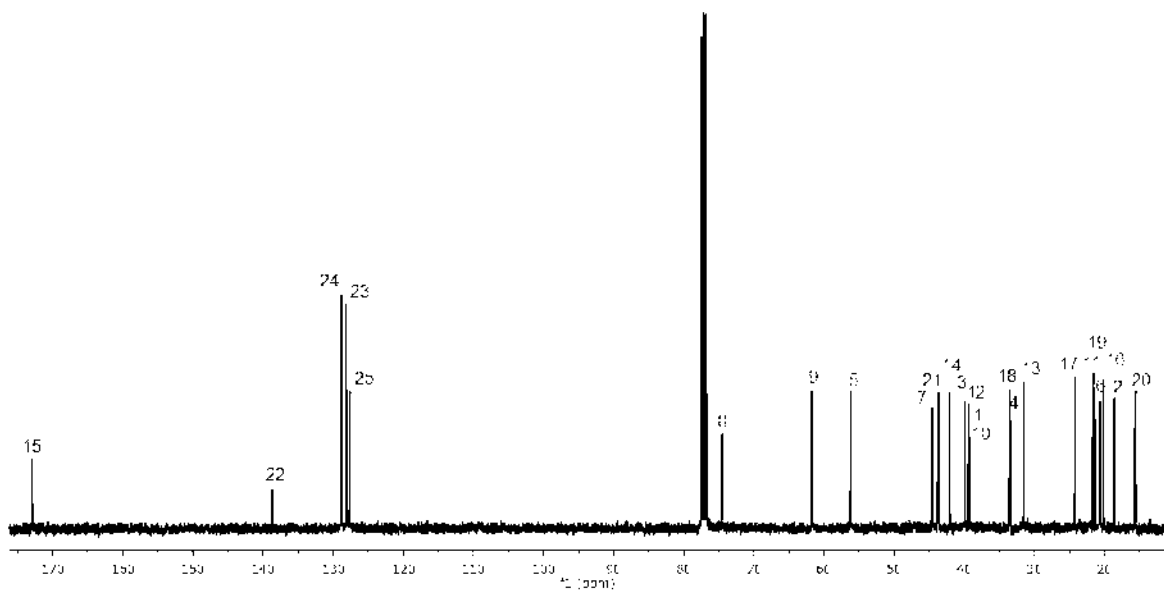


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **36** en CDCl_3 .

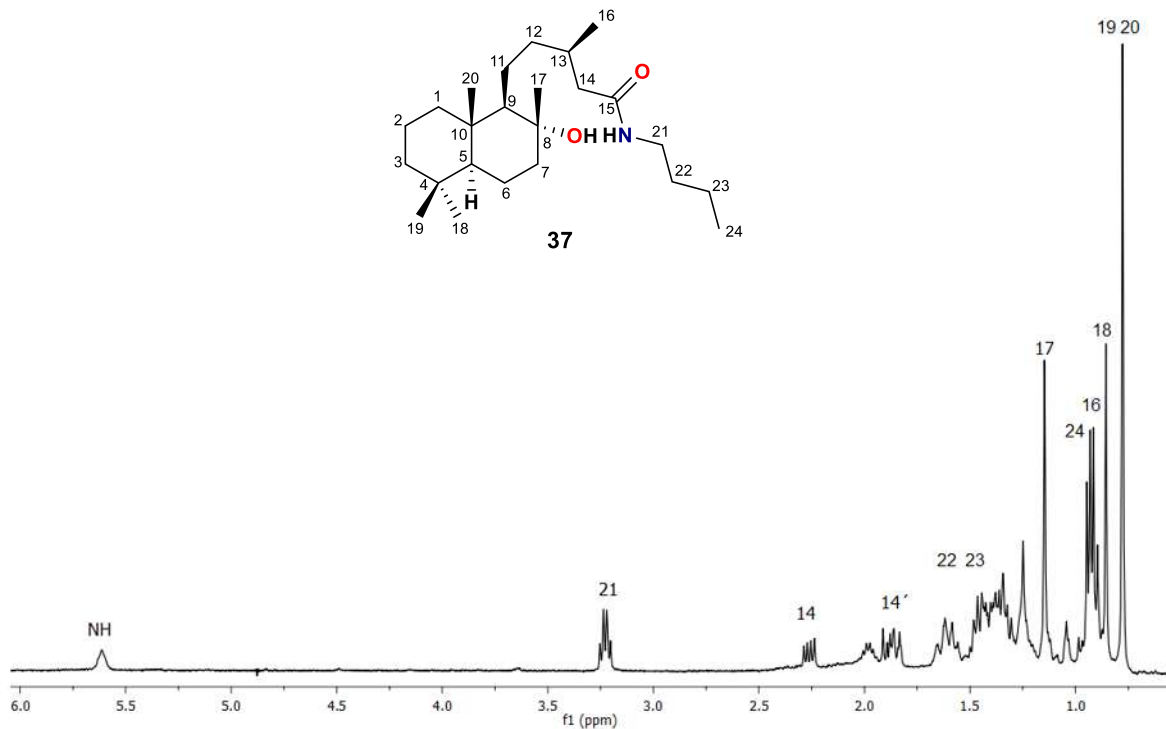


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **37** en CDCl_3 .

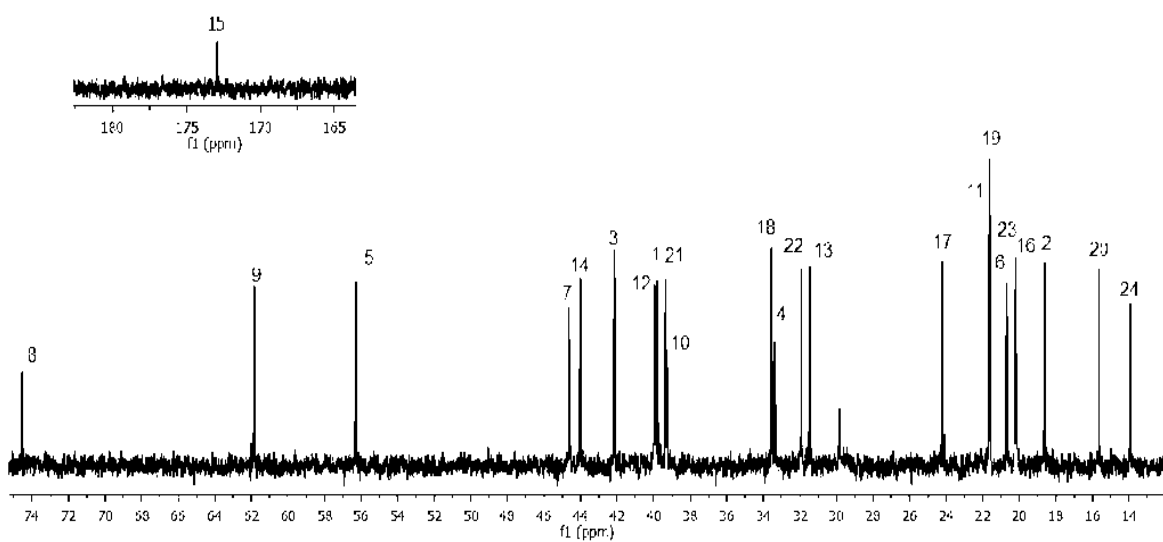


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **37** en CDCl_3 .

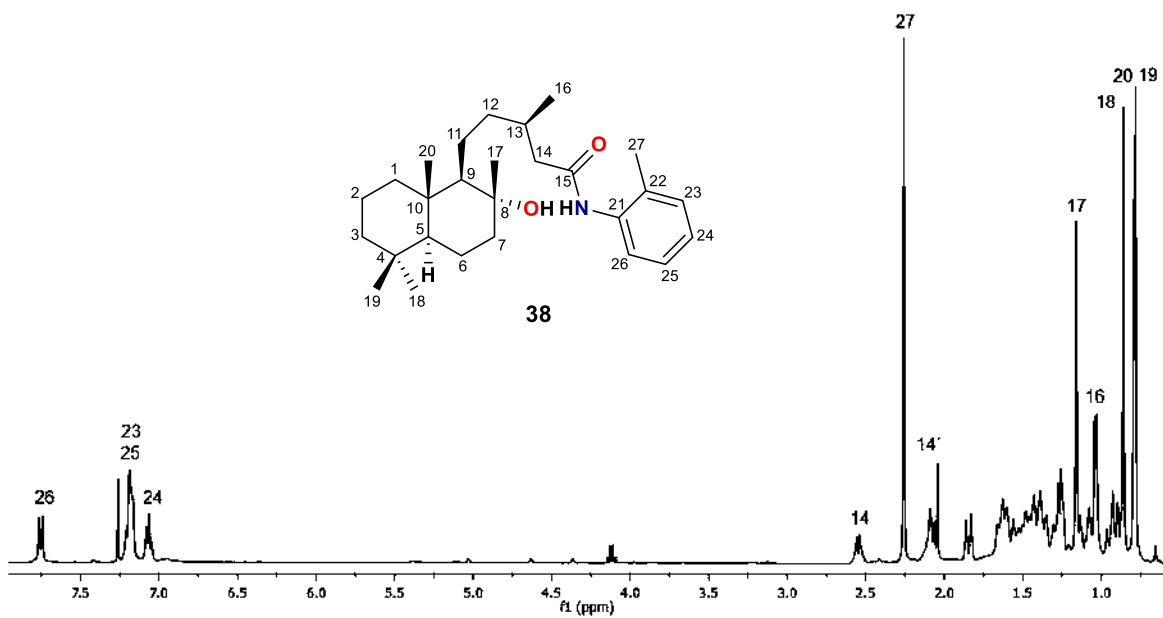


Figura 111. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **38** en CDCl_3 .

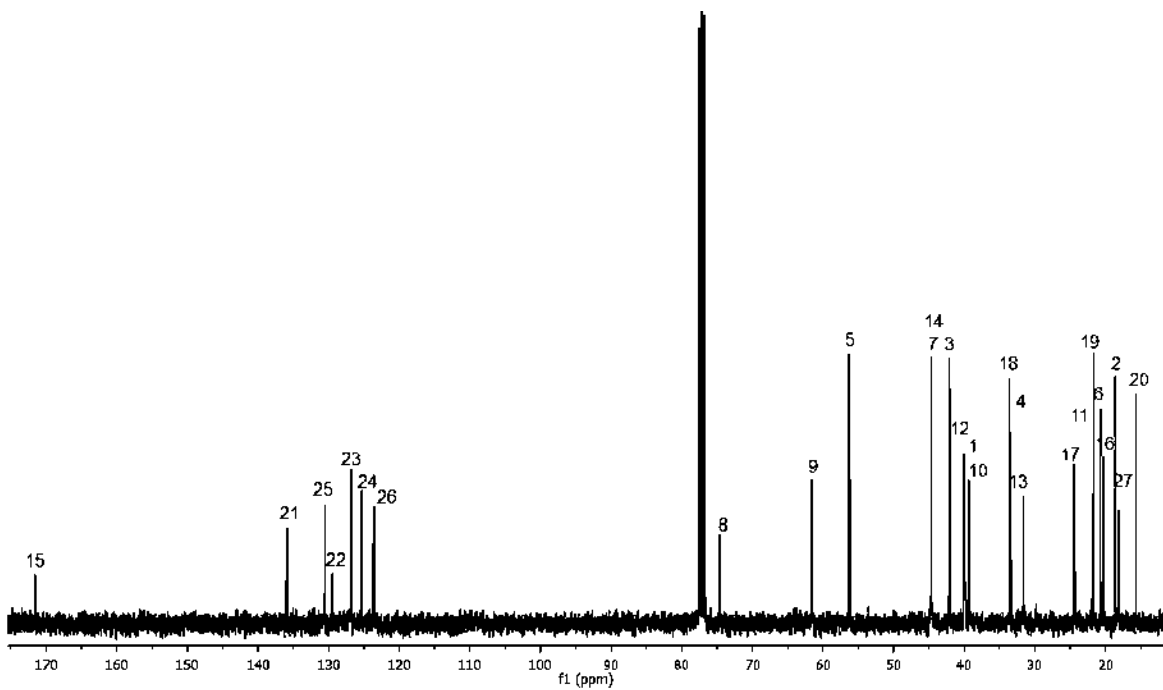


Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **38** en CDCl_3 .

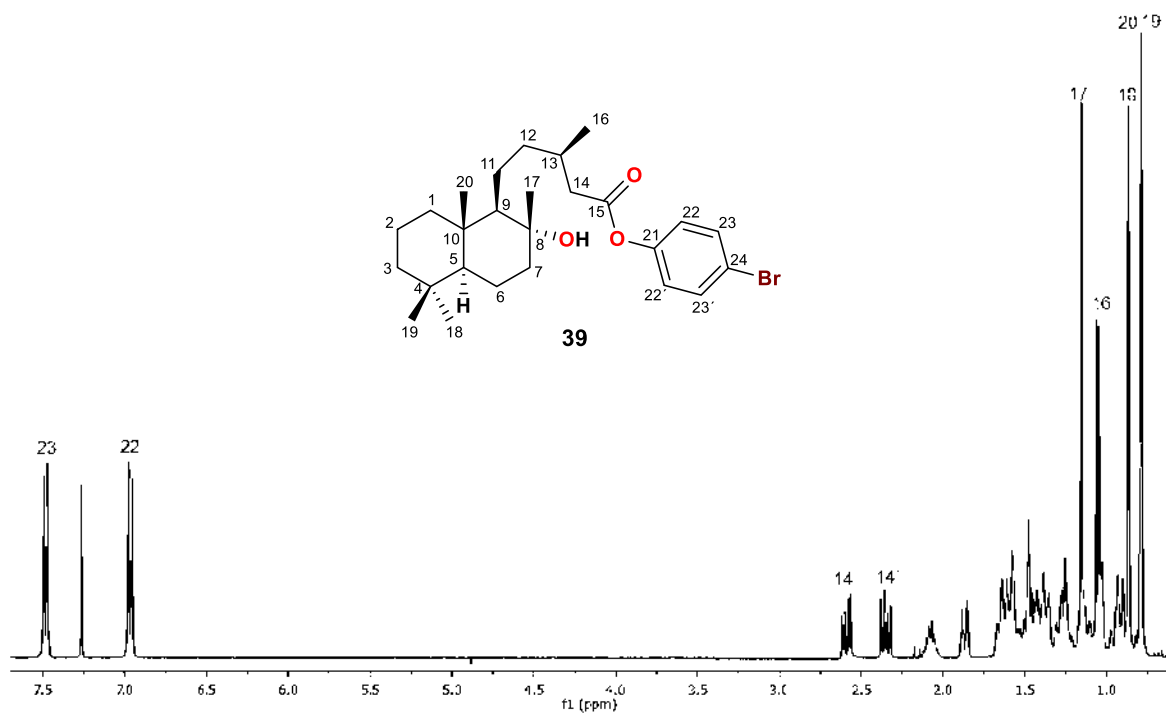


Figura 113. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **39** en CDCl_3 .

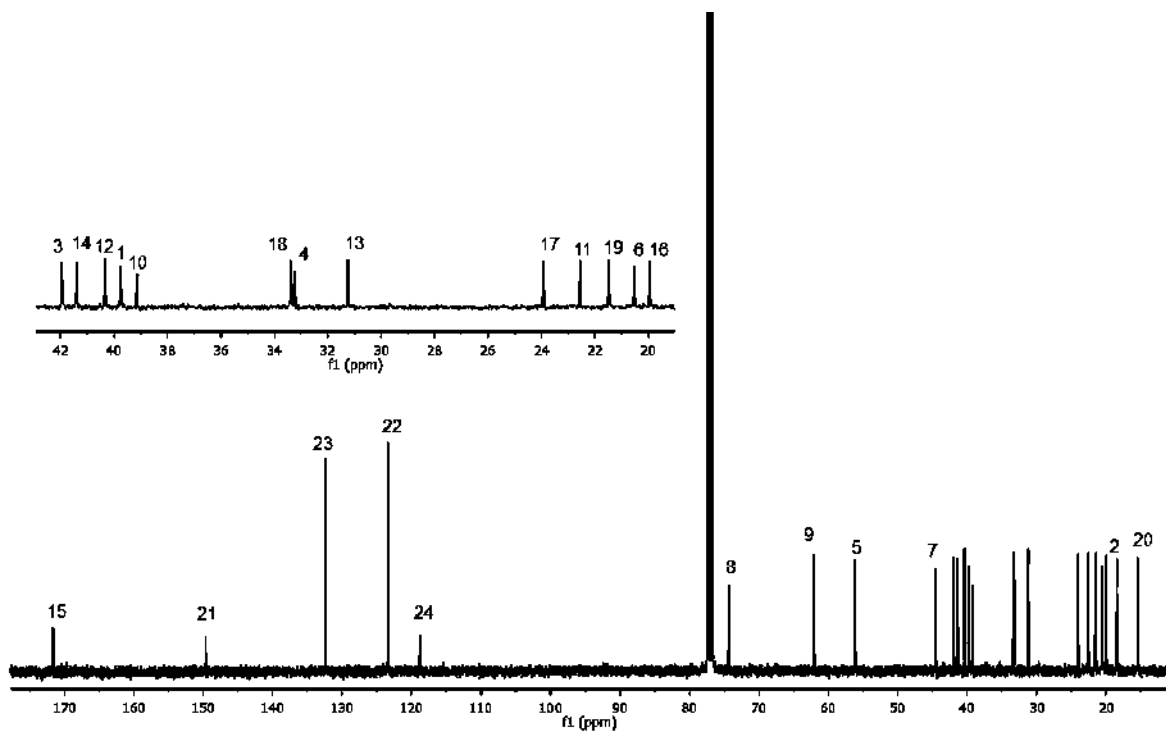


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **39** en CDCl_3 .

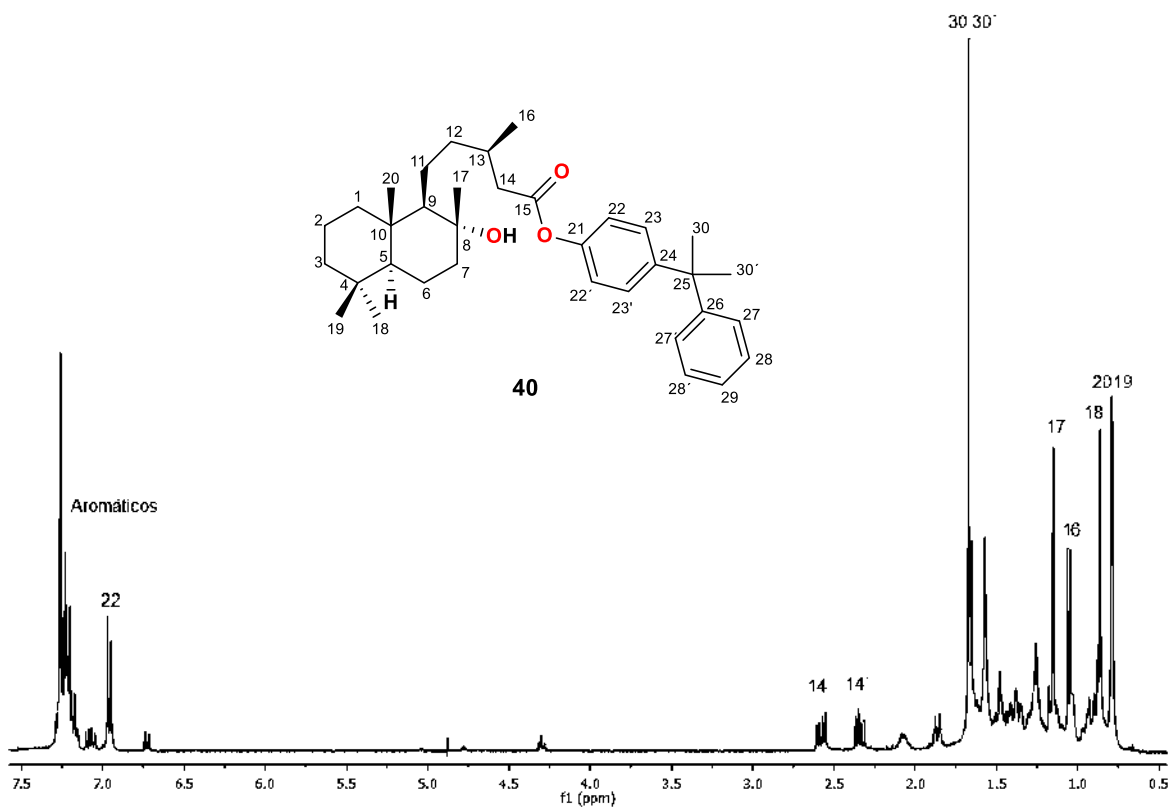


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **40** en CDCl_3 .

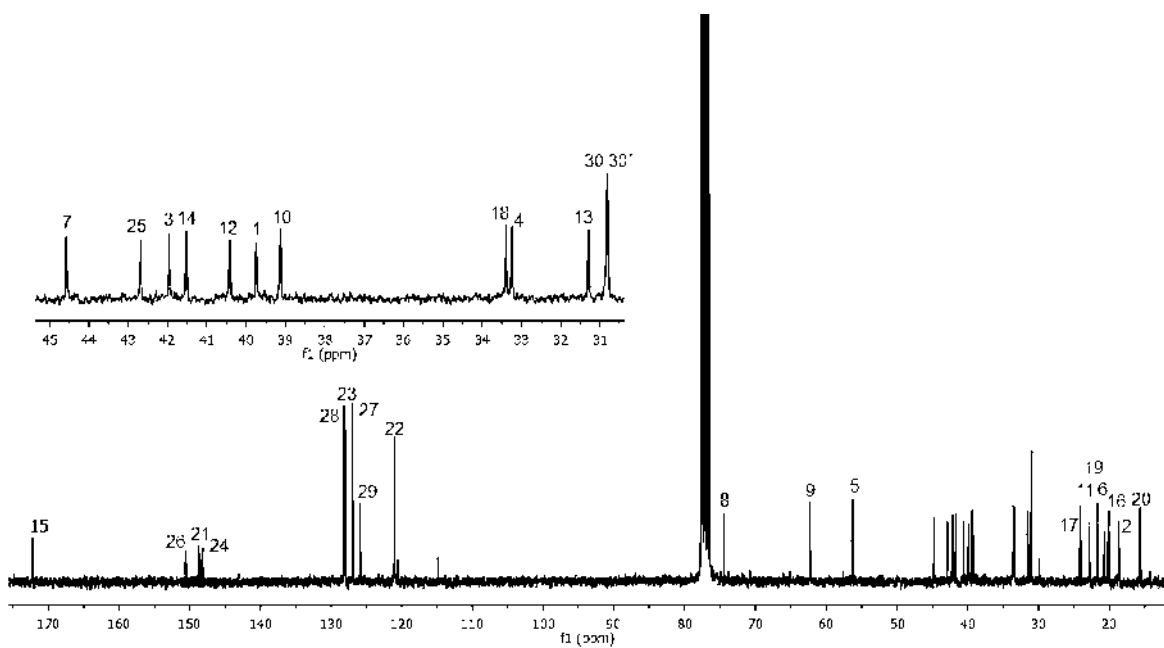


Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **40** en CDCl_3 .

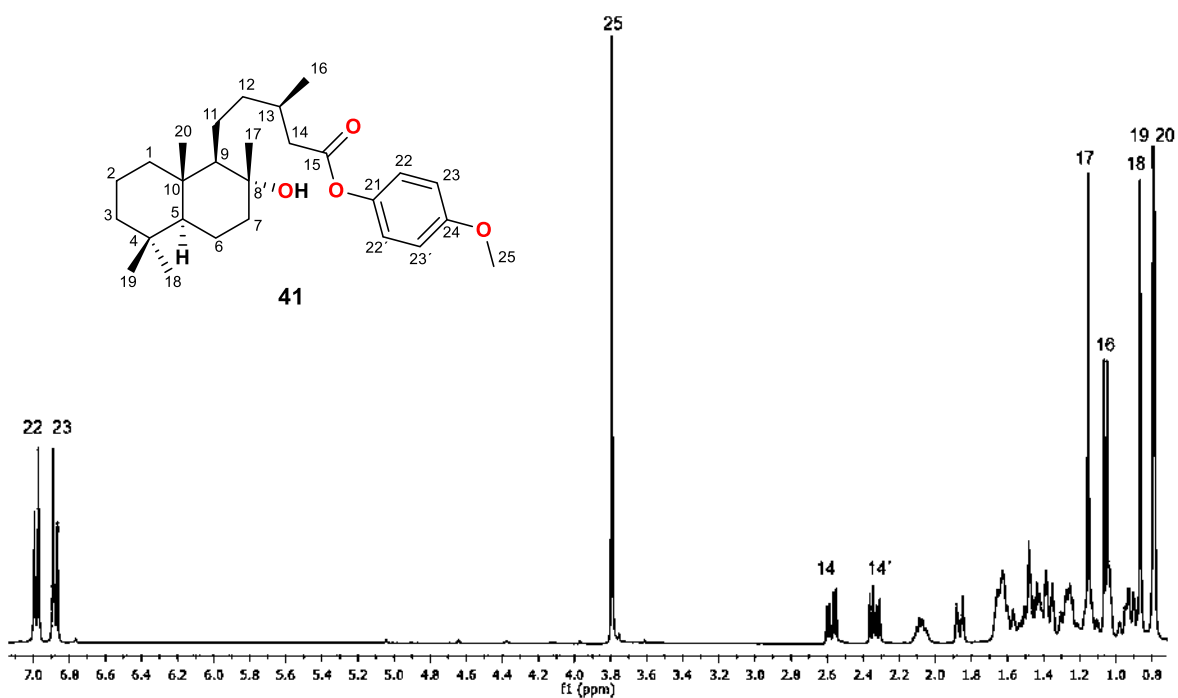


Figura 117. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **41** en CDCl_3 .

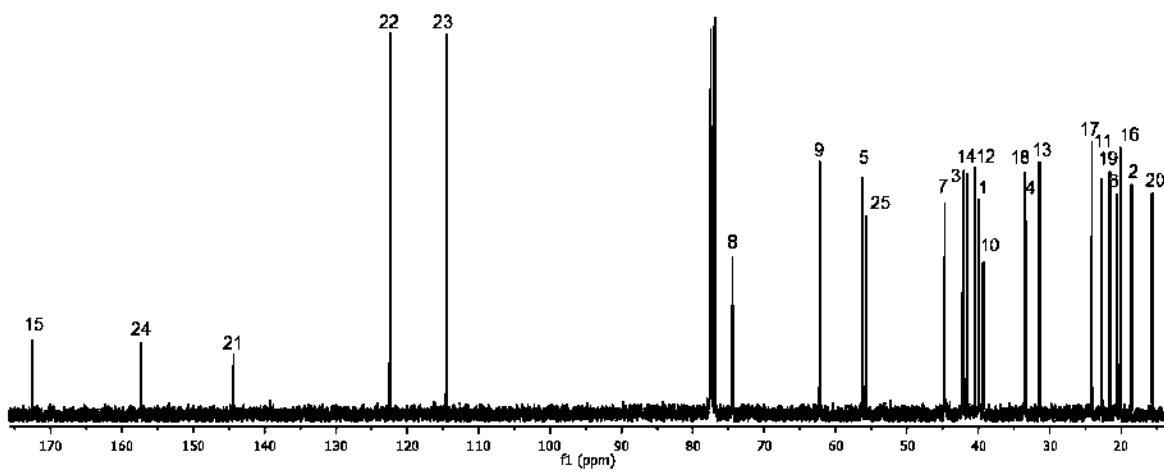


Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **41** en CDCl_3 .

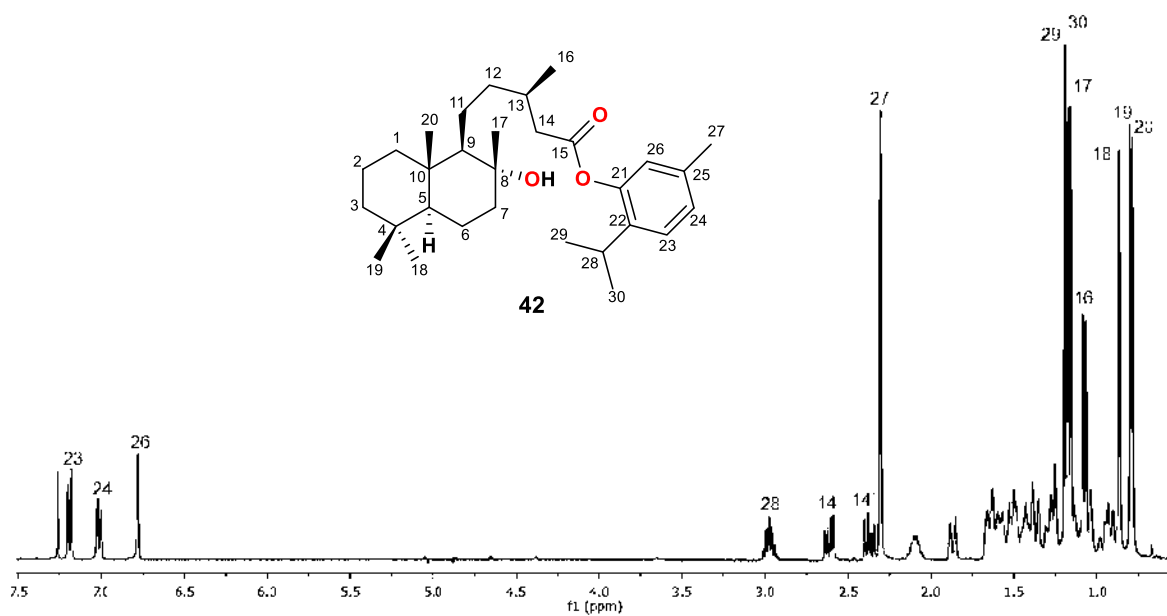


Figura 119. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **42** en CDCl_3 .

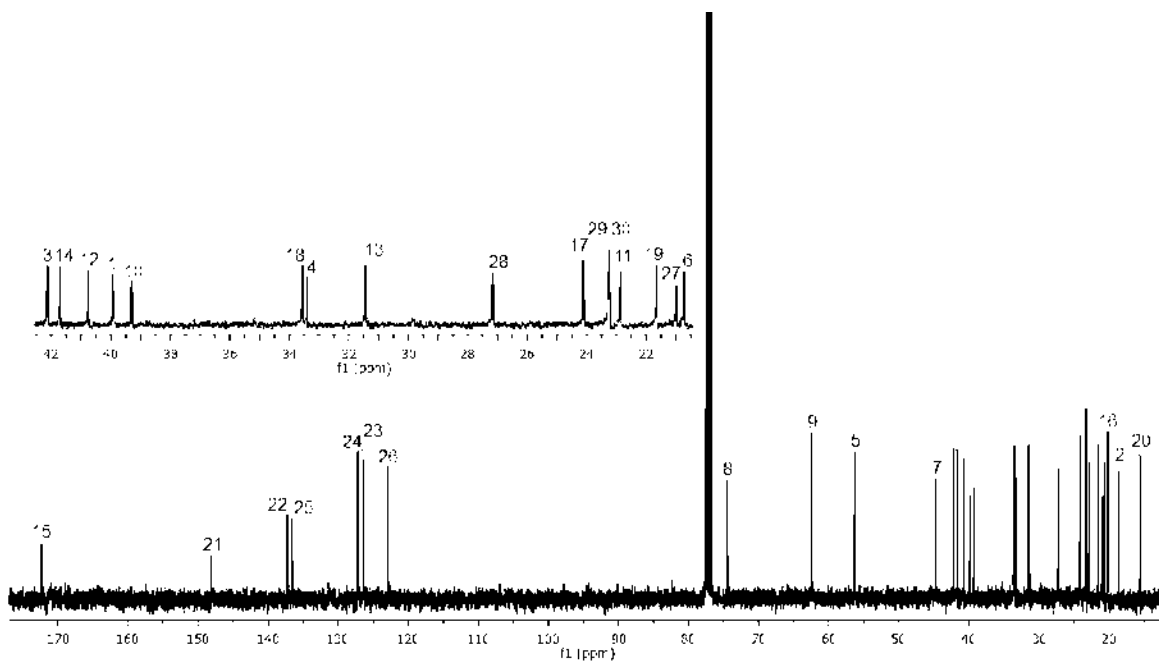


Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **42** en CDCl_3 .

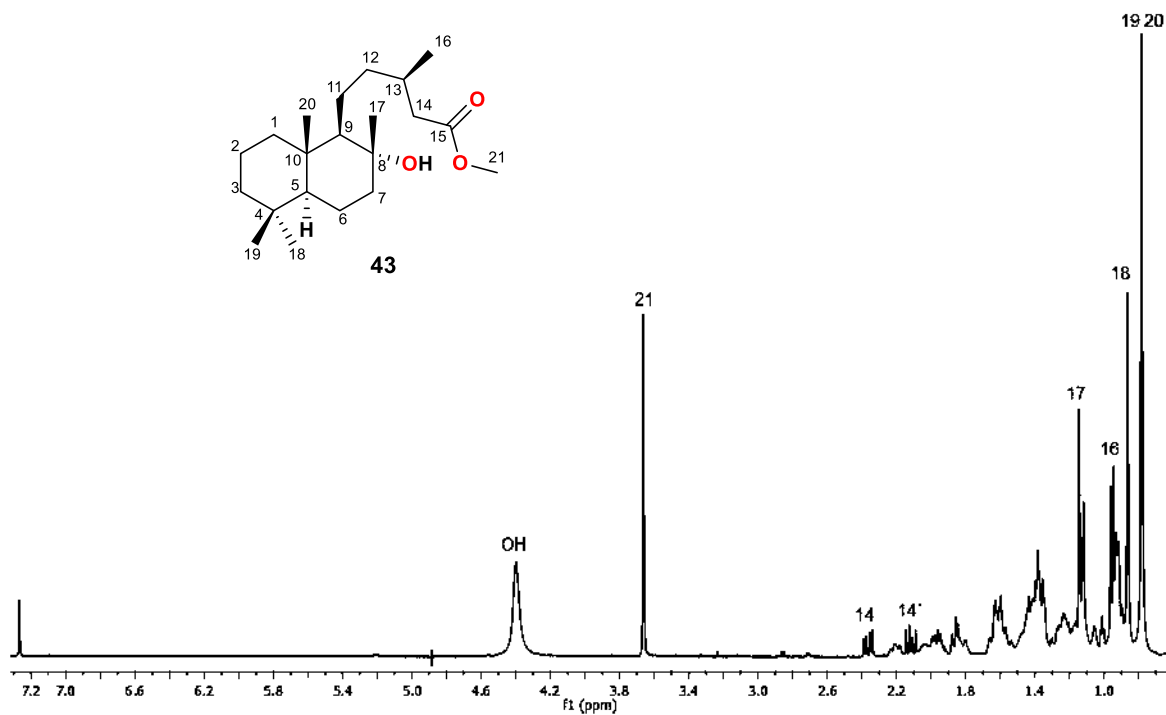


Figura 121. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del derivado **43** en CDCl₃.

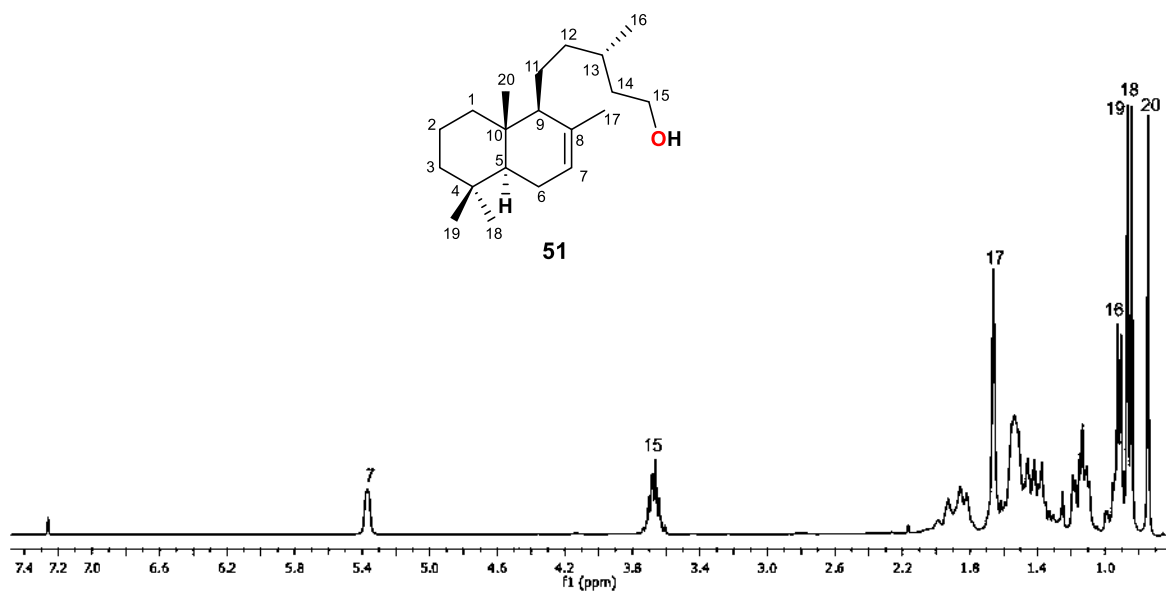


Figura 122. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **51** en CDCl_3 .

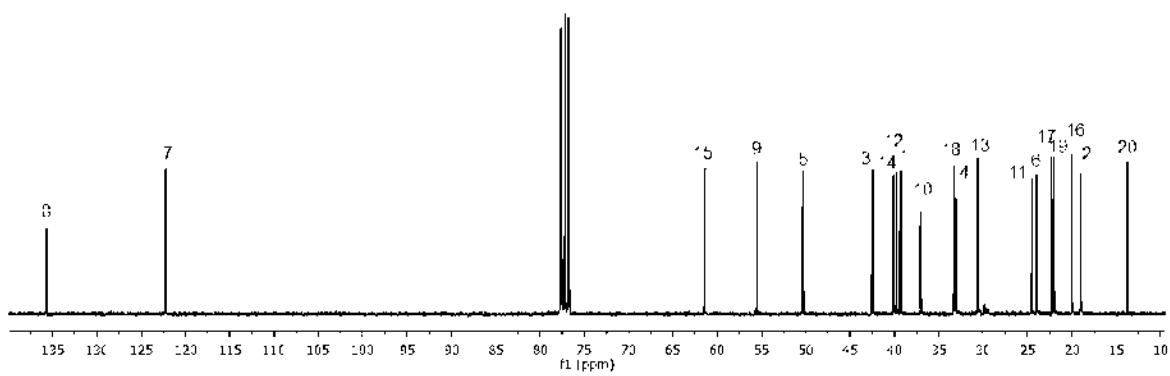


Figura 123. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **51** en CDCl_3 .

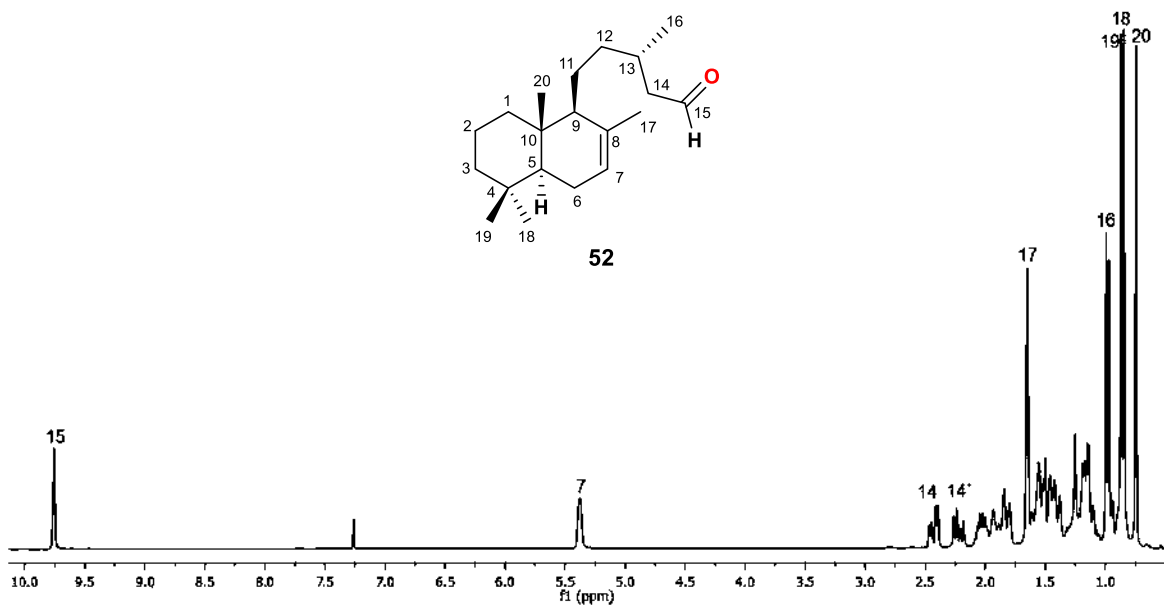


Figura 124. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **52** en CDCl_3 .

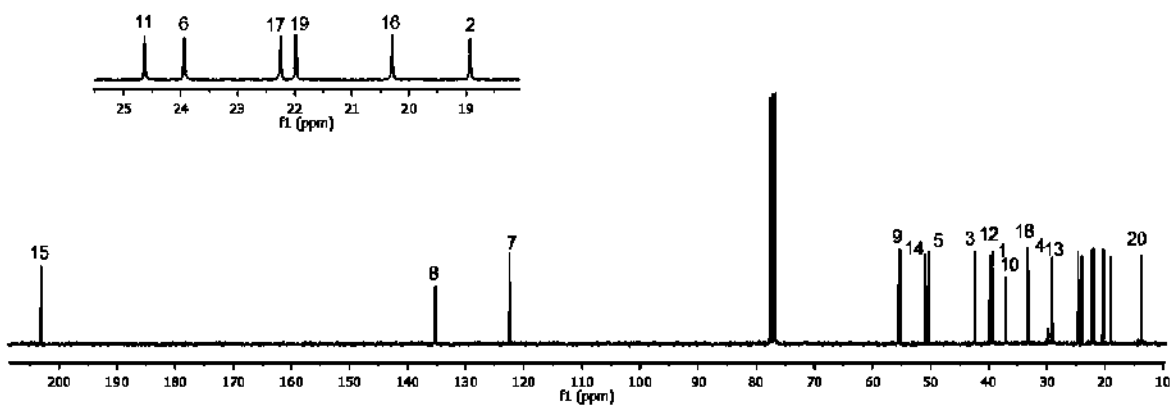


Figura 125. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **52** en CDCl_3 .

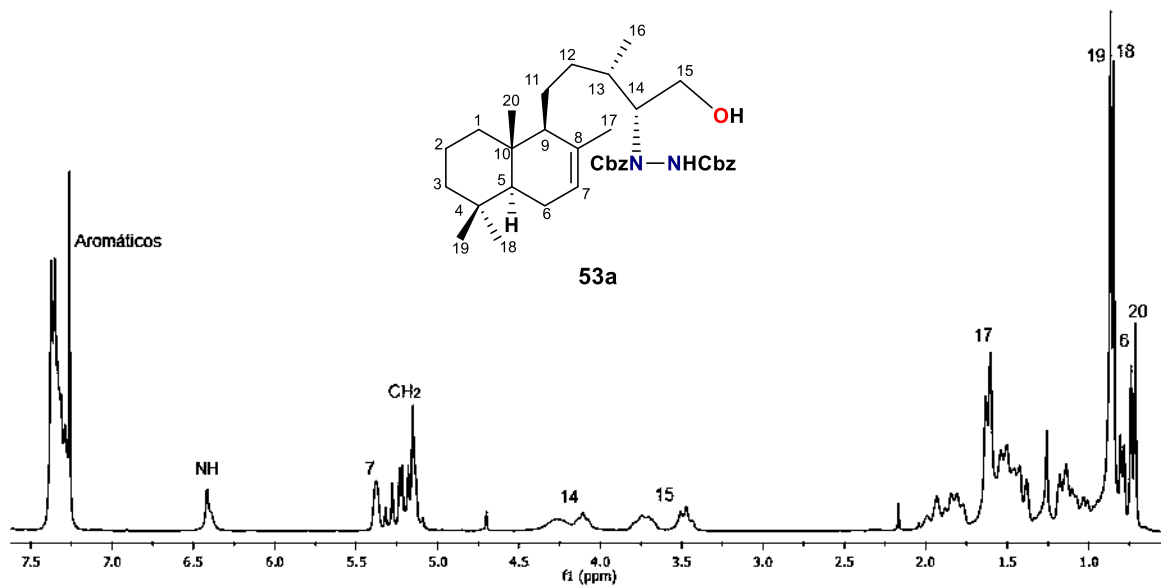


Figura 126. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **53a** en CDCl_3 .

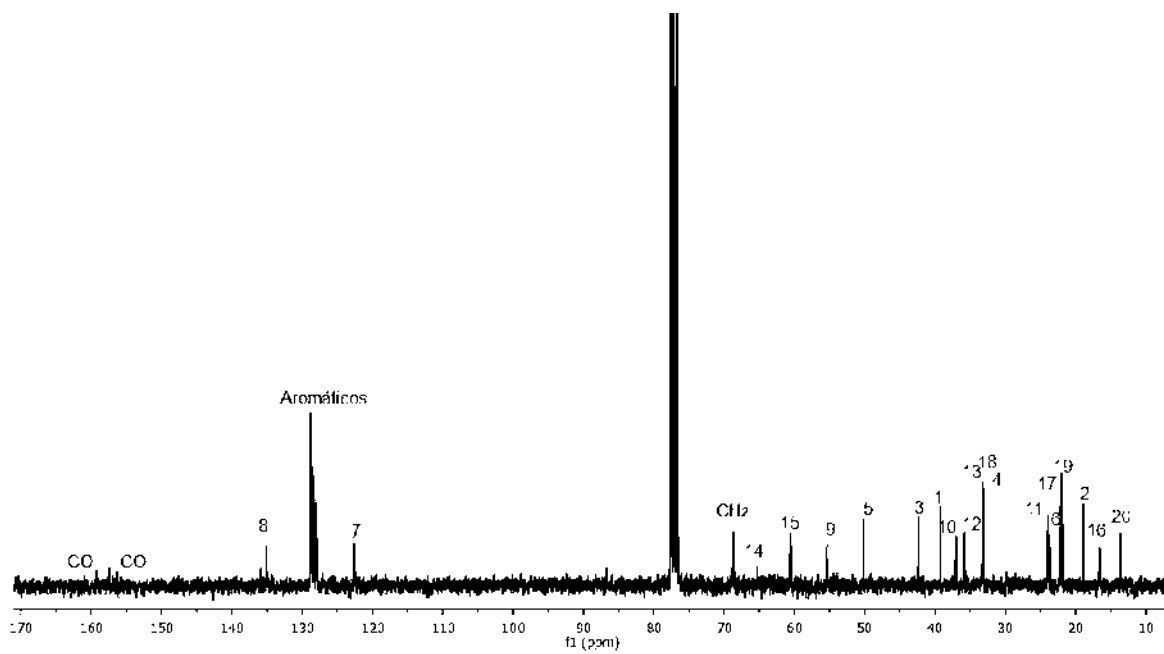


Figura 127. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **53a** en CDCl_3 .

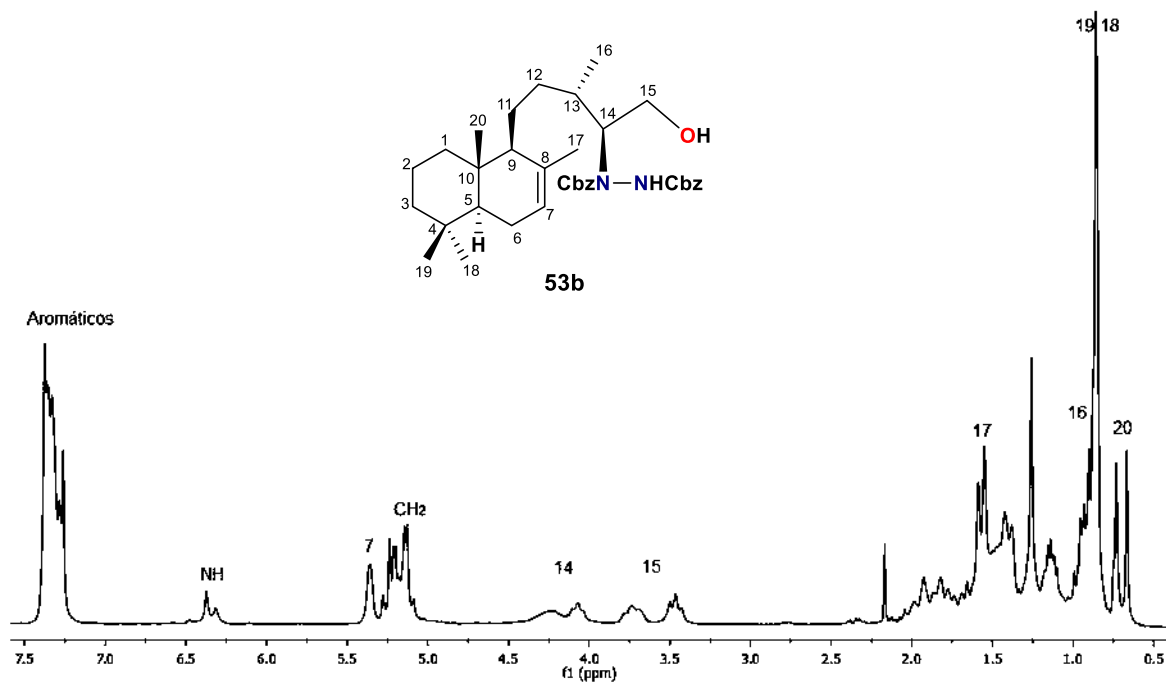


Figura 128. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **53b** en CDCl_3 .

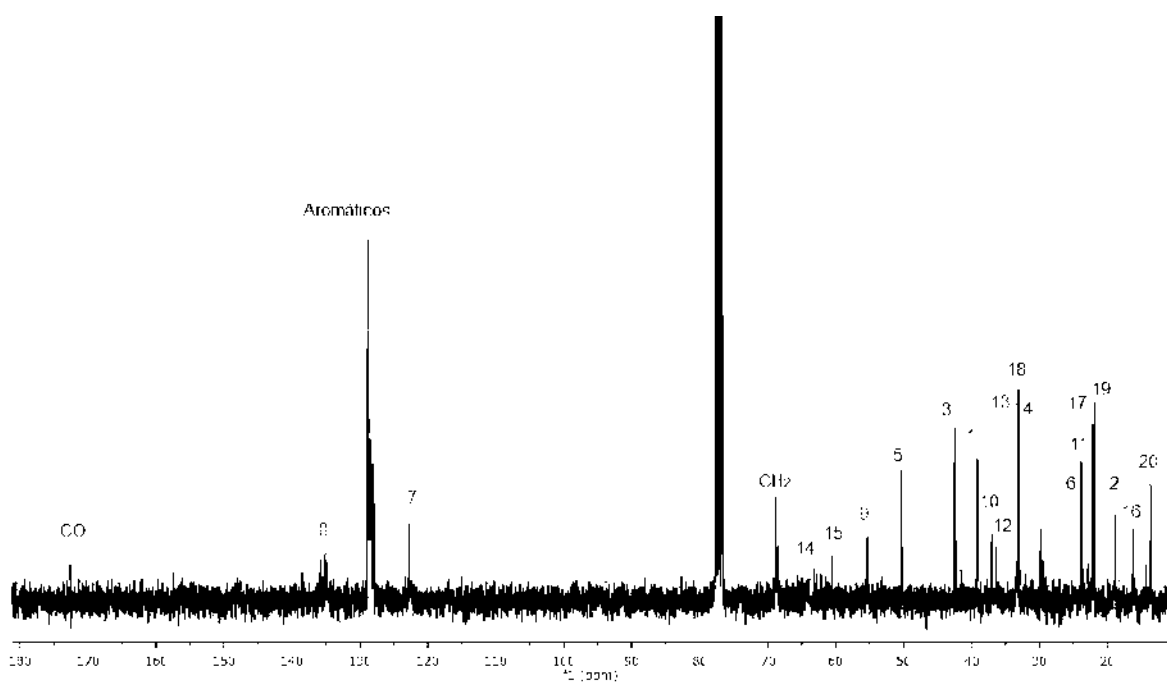


Figura 129. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **53b** en CDCl_3 .

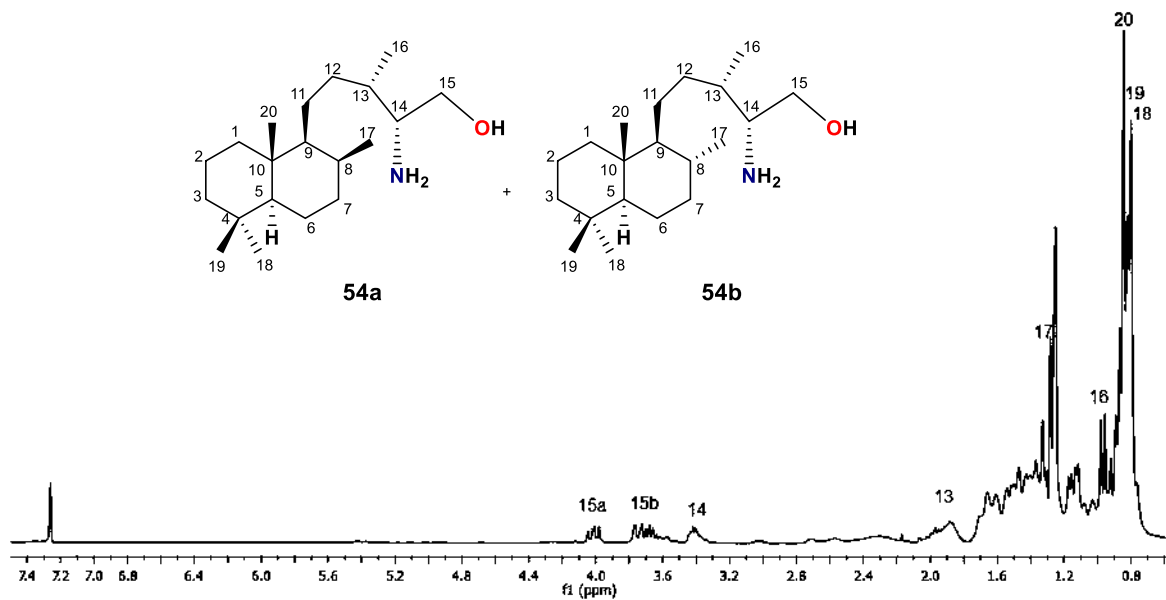


Figura 130. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **54a** y **54b** en CDCl_3 .

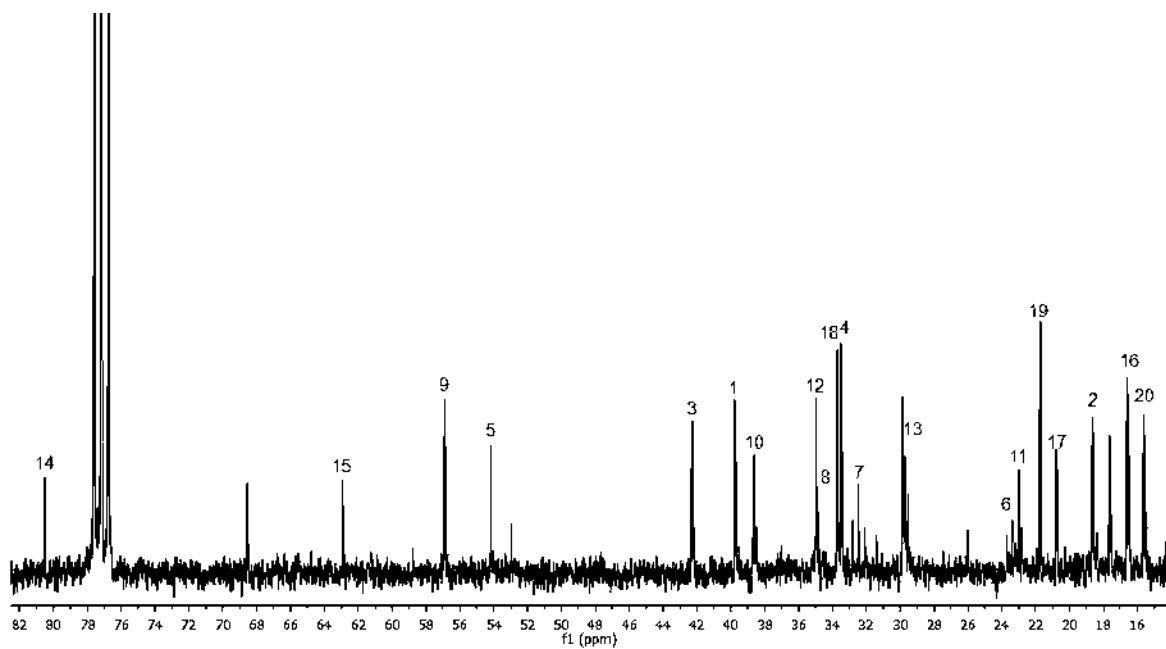


Figura 131. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **54a** y **54b** en CDCl_3 .

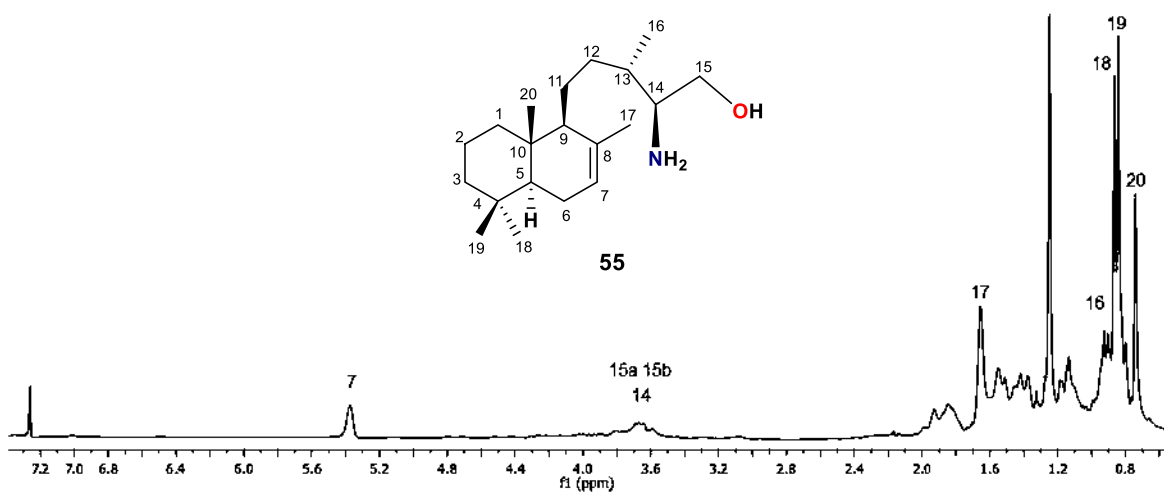


Figura 132. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz del derivado **55** en CDCl₃.

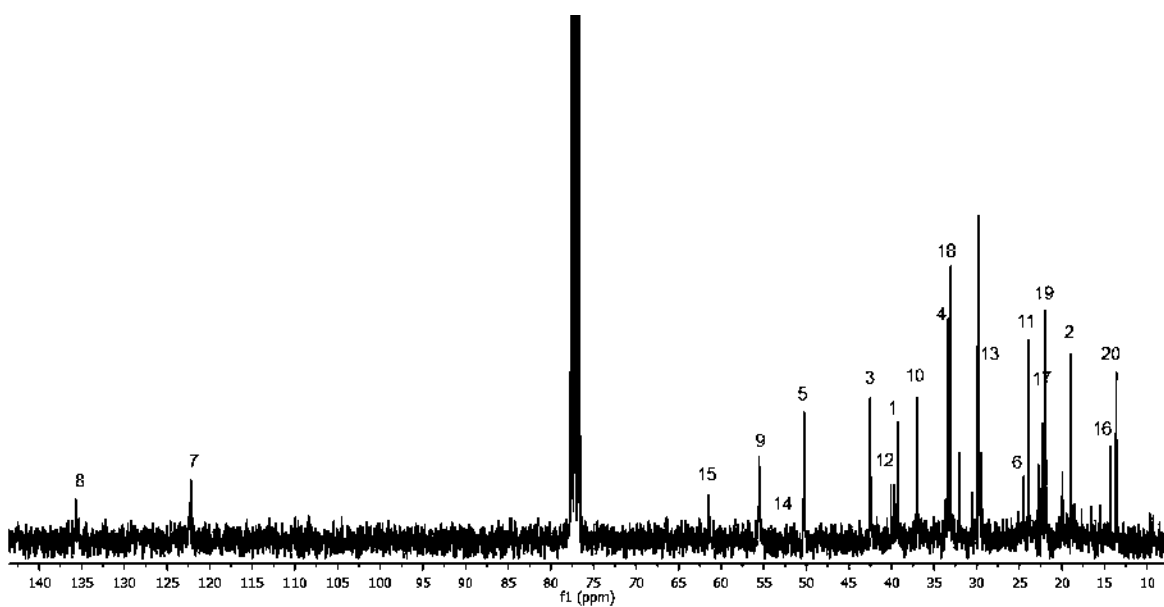


Figura 133. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz del derivado **55** en CDCl₃.

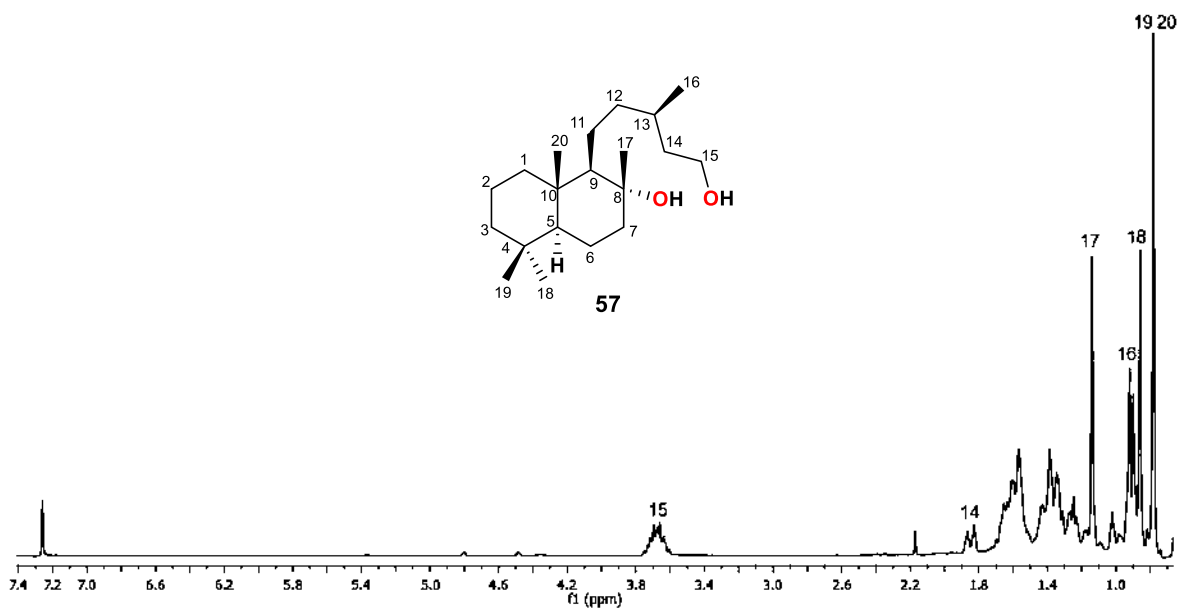


Figura 134. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **57** en CDCl_3 .

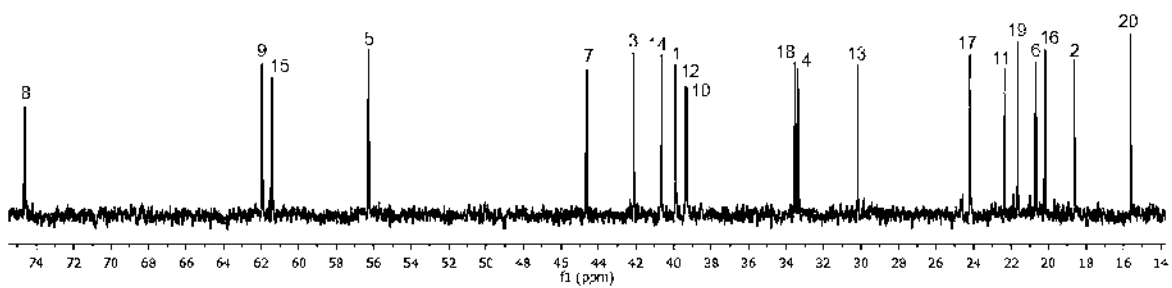


Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **57** en CDCl_3 .

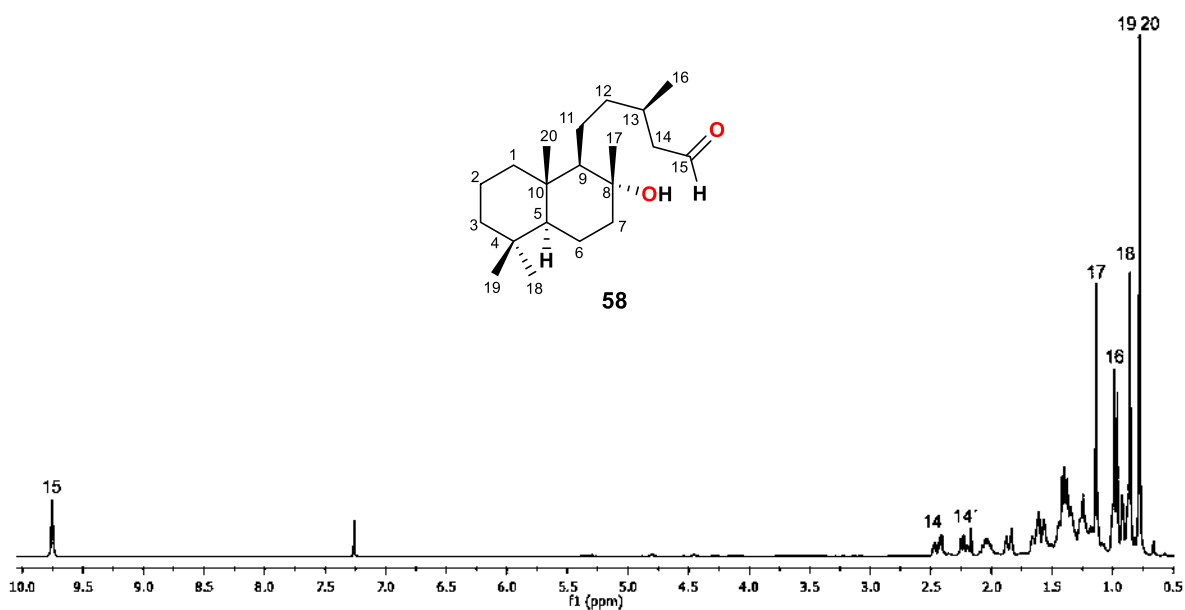


Figura 136. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **58** en CDCl_3 .

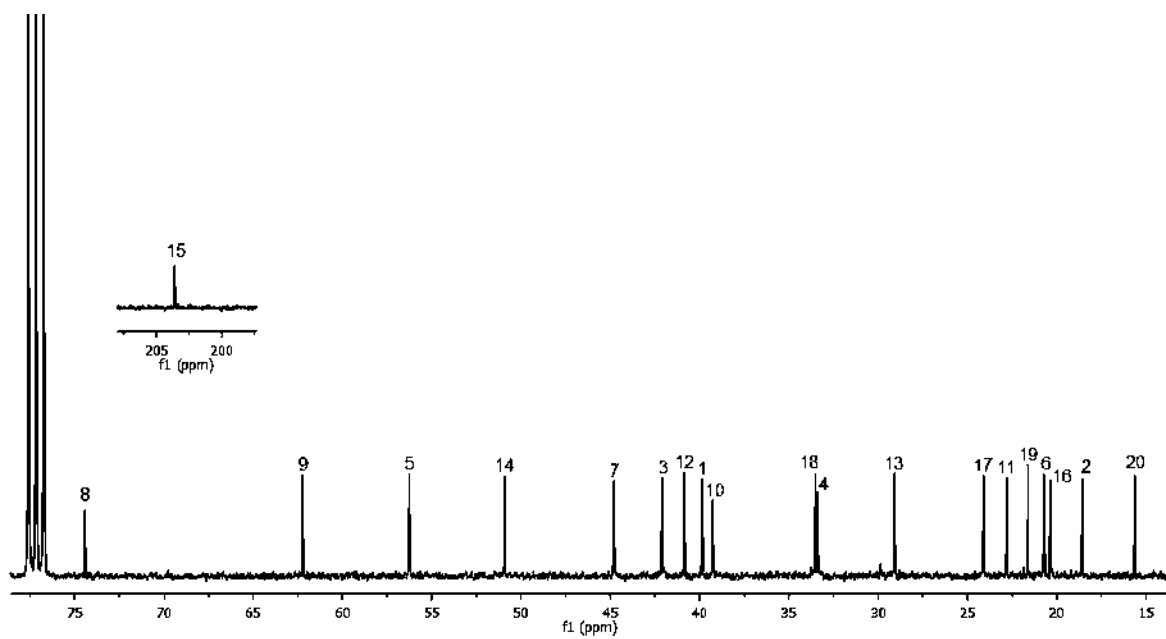


Figura 137. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **58** en CDCl_3 .

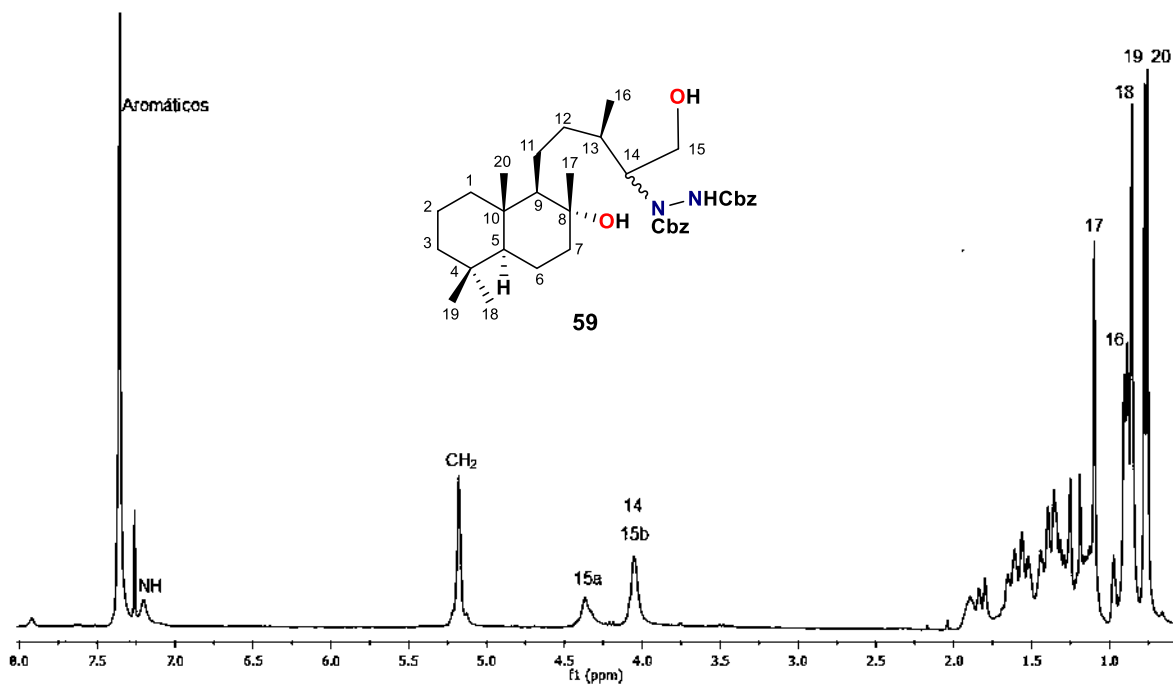


Figura 138. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz del derivado **59** en CDCl₃.

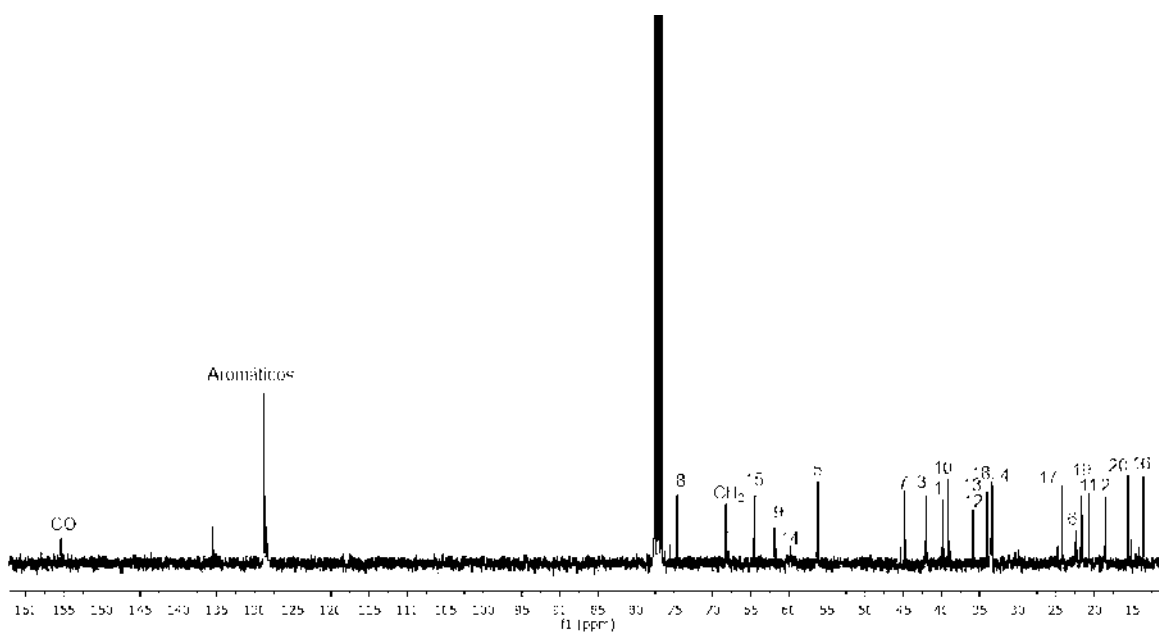


Figura 139. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz del derivado **59** en CDCl₃.

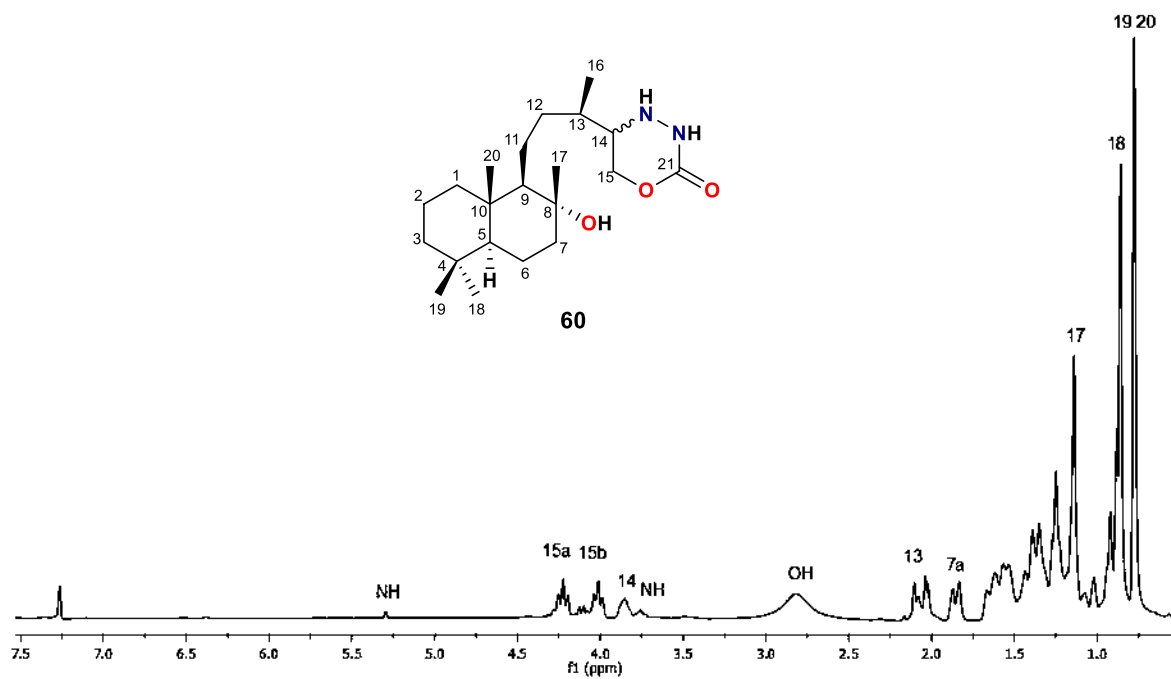


Figura 140. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **60** en CDCl_3 .

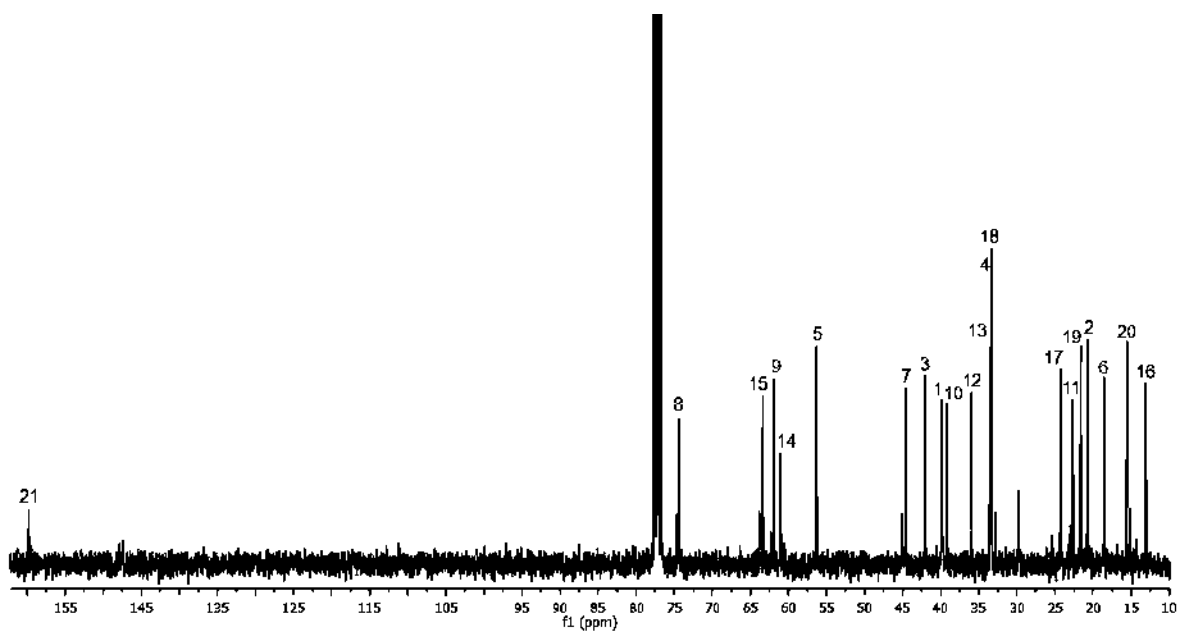


Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **60** en CDCl_3 .

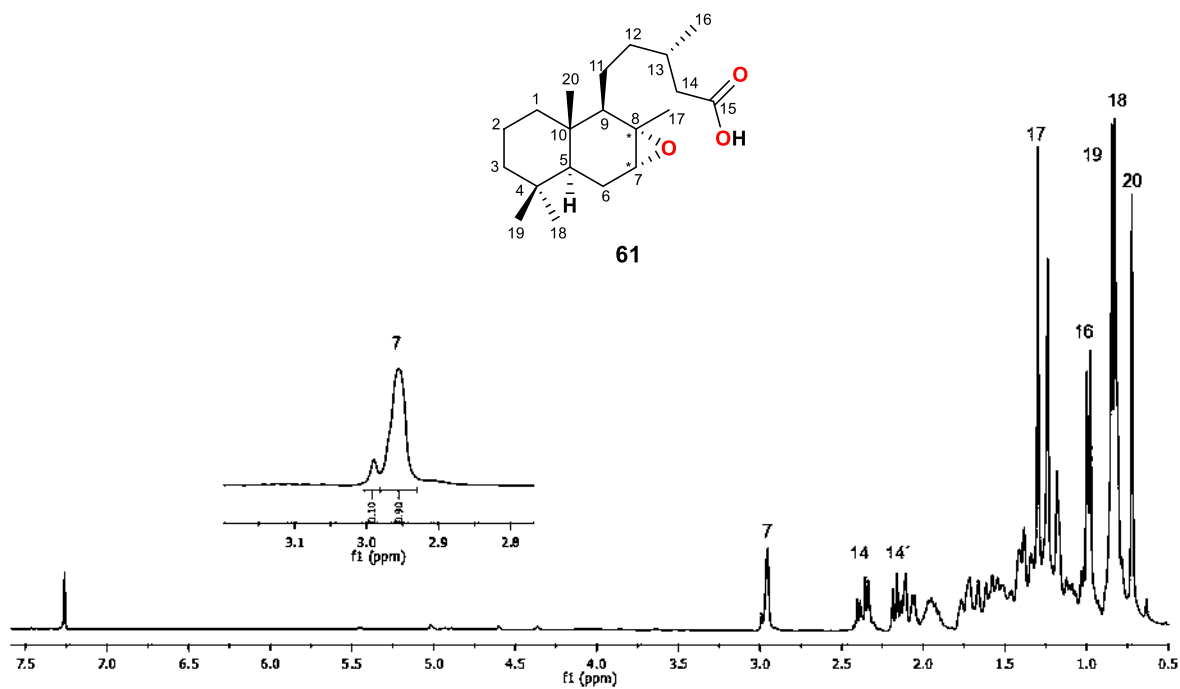


Figura 142. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **61** en CDCl_3 .

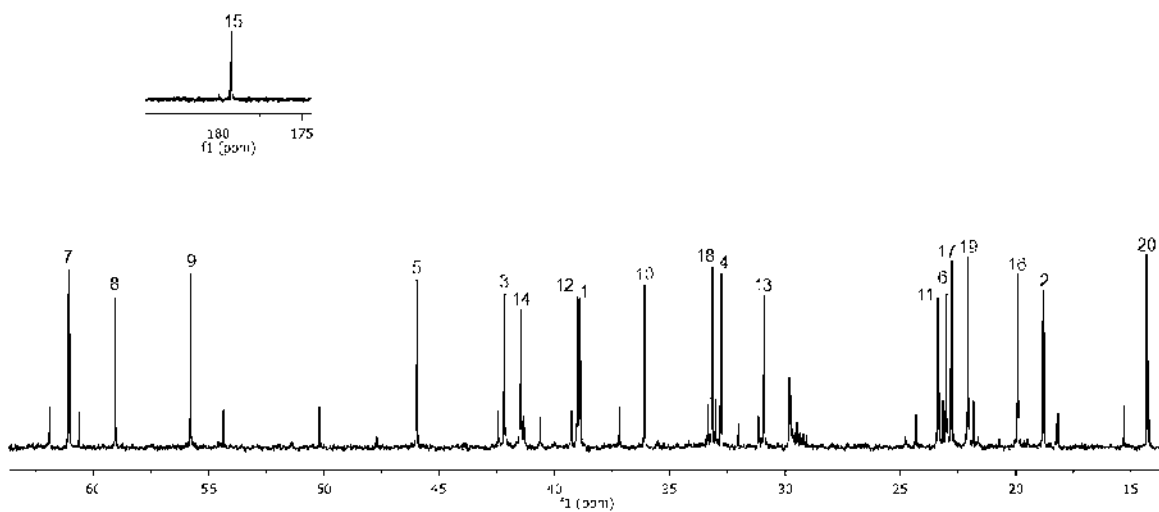


Figura 143. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **61** en CDCl_3 .

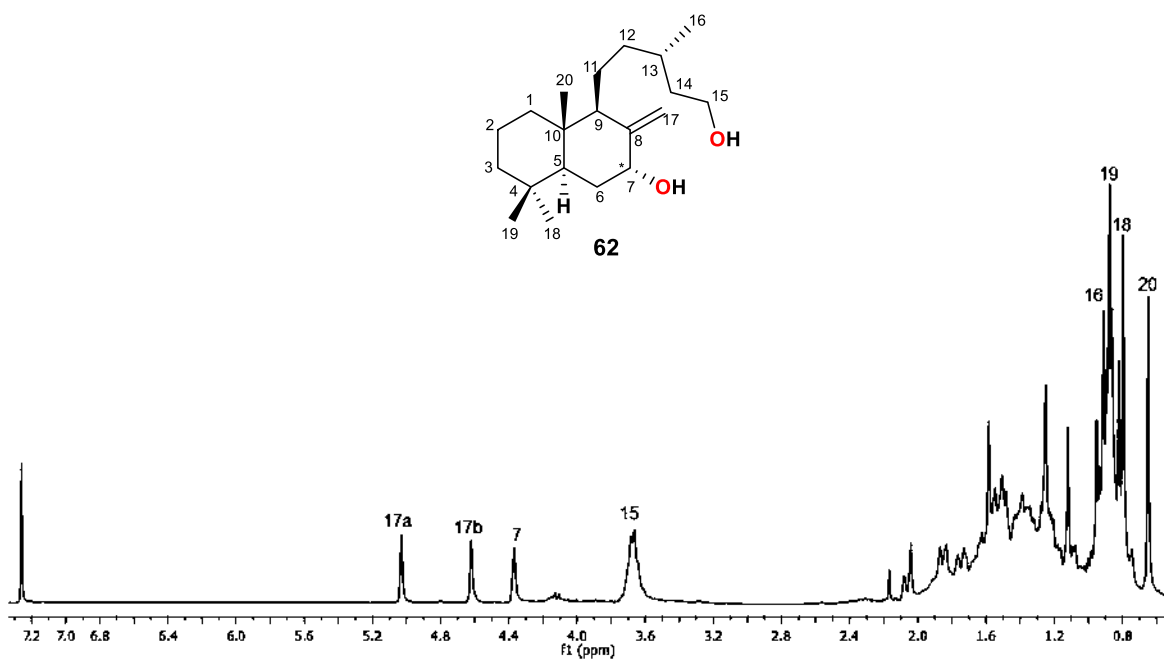


Figura 144. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **62** en CDCl_3 .

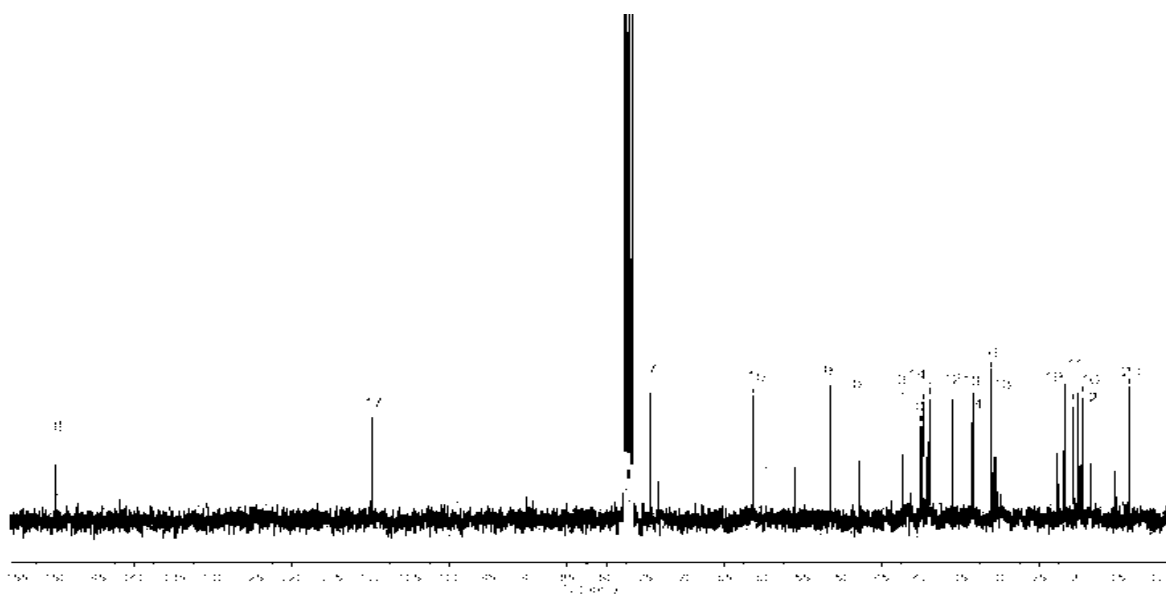


Figura 145. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **62** en CDCl_3 .

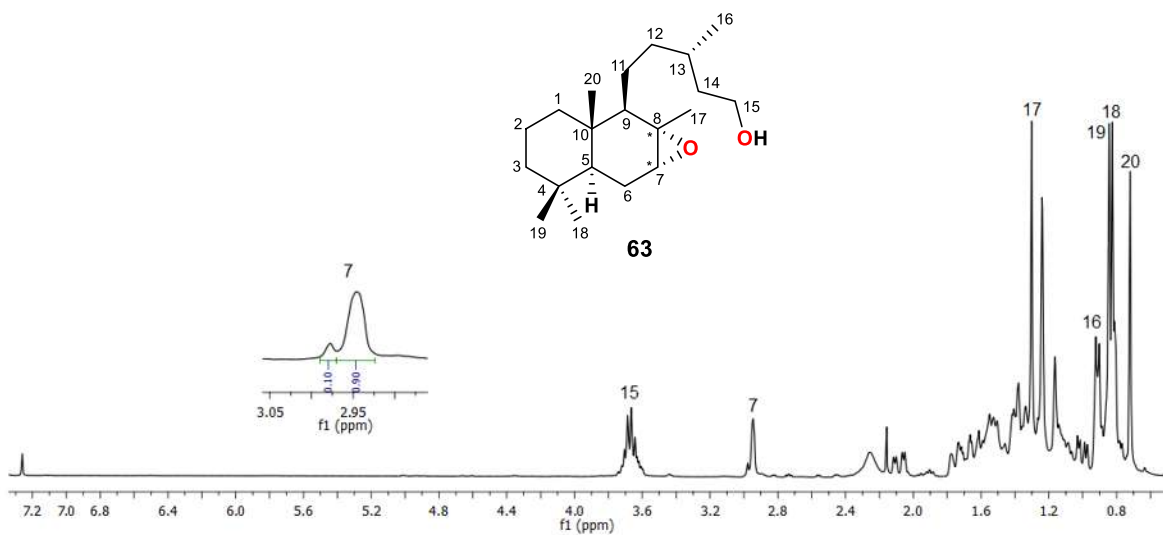


Figura 146. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **63** en CDCl_3 .

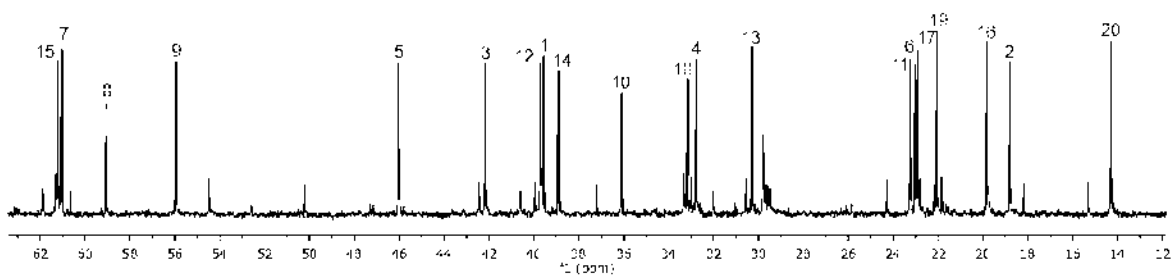


Figura 147. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **63** en CDCl_3 .

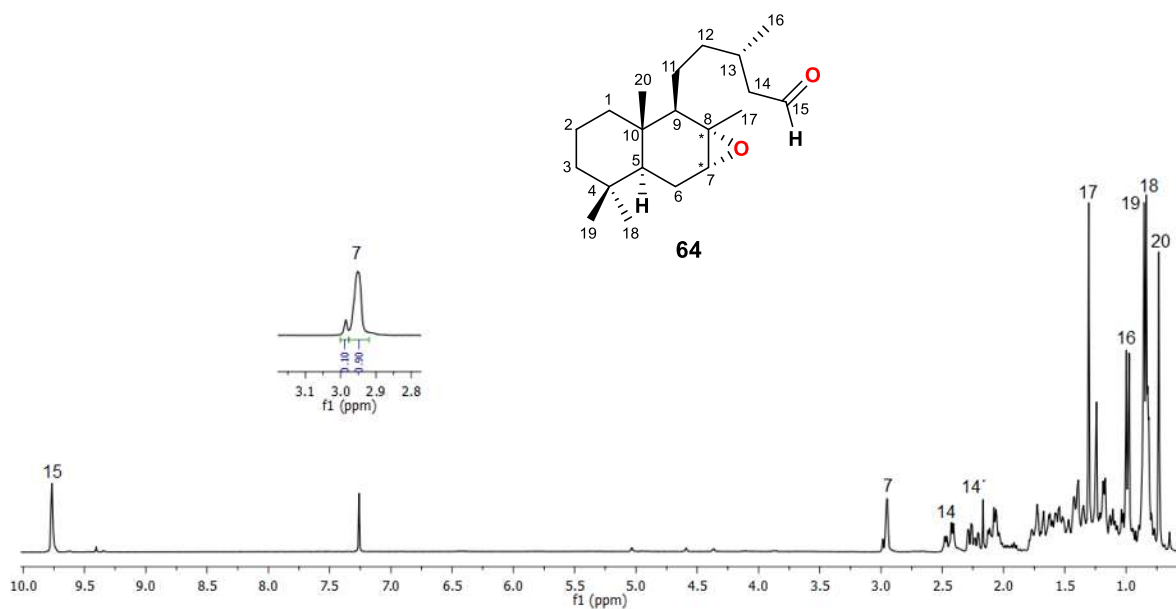


Figura 148. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **64** en CDCl_3 .

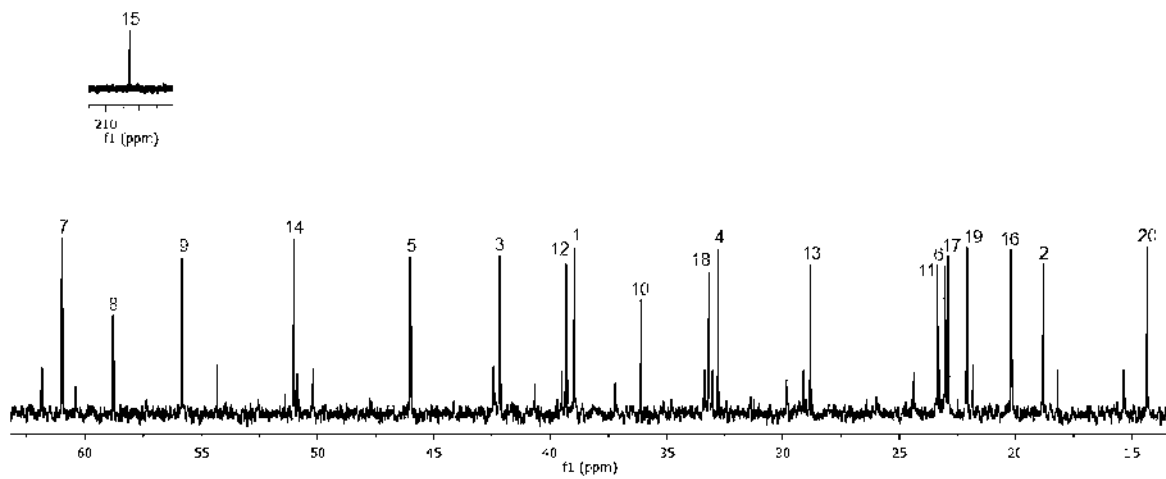


Figura 149. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **64** en CDCl_3 .

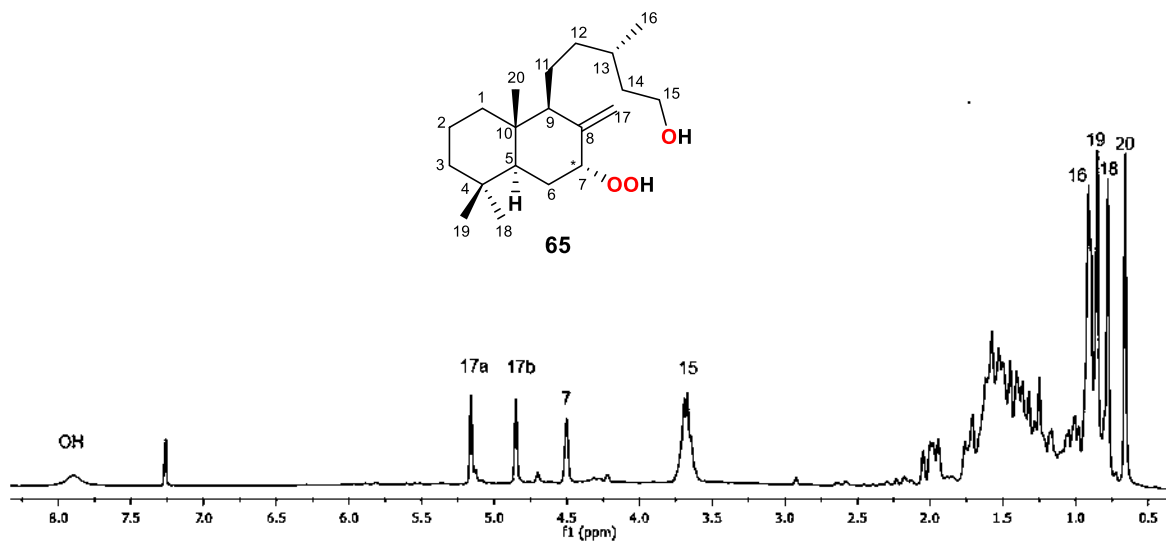


Figura 150. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del derivado **65** en CDCl_3 .

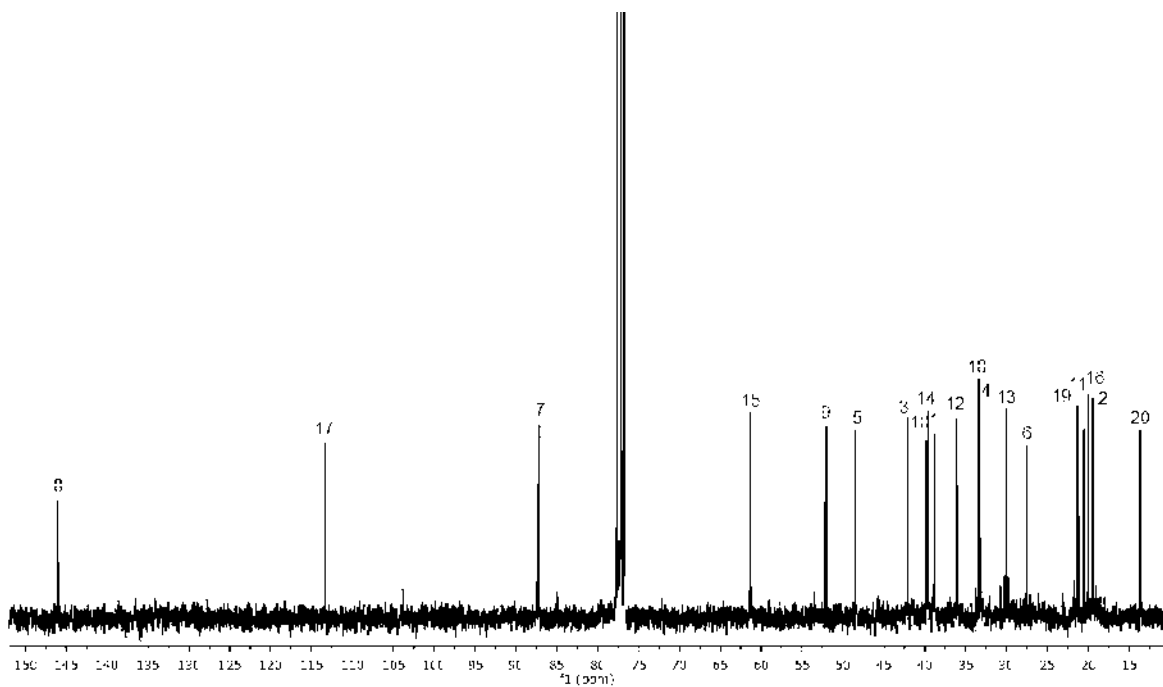


Figura 151. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado **65** en CDCl_3 .

12. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. National Cancer Institute (NCI). Disponible en: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-cancer-institute-nci>.
3. Union for International Cancer Control (UICC). Disponible en: <https://www.uicc.org/>.
4. Miller, K. D.; Nogueira, L.; Mariotto, A. B.; Rowland, J. H.; Yabroff, K. R.; Alfano, C.M.; Jemal, A.; Kramer, J. L.; Siegel R. L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA. Cancer J. Clin.* **2019**, *69* (5), 363–385.
5. Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (3), 770–803.
6. Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of Taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
7. Liebmann, J. E.; Cook, J. A.; Lipschultz, C.; Teague, D.; Fisher, J.; Mitchell, J. B. Cytotoxic studies of paclitaxel (Taxol[®]) in human tumour cell lines. *Br J Cancer* **1993**, *68* (6), 1104–1109.
8. Aronson, J. K. Vinca alkaloids. Meyler's Side Effects of Drugs, The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. *Elsevier* **2016**, *16*, 419–428.
9. Mishra, J. N.; Verma, N. K. A brief study on *Catharanthus roseus*: A review. *Int. J. Res. Pharm. Pharm. Sci.* **2017**, *2*, 20–23.
10. Cortes, J. E.; Pazdur, R. Docetaxel. *J. Clin. Oncol.* **1995**, *13*, 2643–2655.
11. Figgitt, D. P.; Wiseman, L. R. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs* **2000**, *59*, 621–651.
12. Li, Q. Y.; Zu, Y. G., Shi, R. Z.; Yao, L. P. Review Camptothecin: current perspectives. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13* (17), 2021–2039.
13. Rivas-Morales, C.; Oranday-Cárdenas, M. A.; Verde-Star, M. J. Investigación en plantas de importancia médica. *OmniaScience* **2016**, 269–285.

14. Raven, P. H.; Evert, R. F.; Eichhorn, S. E. *Biología de las plantas Volumen 2. Reverte* **1992**, 705.
15. Dubey, V. S.; Bhalla, R.; Luthra, R. An overview of the non-mevalonate pathway for terpenoid biosynthesis in plants. *J. Biosci.* **2003**, *28* (5), 637–646.
16. Cheng, A.-X.; Lou, Y.-G.; Mao, Y.-B.; Lu, S.; Wang, L.-J.; Chen, X.-Y. Plant terpenoids: biosynthesis and ecological functions. *J. Integr. Plant Biol.* **2007**, *49* (2), 179–186.
17. Singh, B.; Sharma, R. A. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *3 Biotech* **2015**, *5* (2), 129–151.
18. Pichersky, E.; Raguso, R. A. Why do plants produce so many terpenoid compounds? *New Phytol.* **2018**, *220*, 692–702.
19. Perveen, S.; Al-Taweel, A. M. Terpenes and terpenoids recent advances, chapter 1 y 2. *IntechOpen* **2018**, 1–25.
20. Demetzos, C.; Dimas, K. S. Labdane-type diterpenes: chemistry and biological activity. *stud. Nat. Prod. Chem.* **2001**, *25*, 235–292.
21. Chinou, I; Labdanes of natural origin-biological activities (1981-2004). *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12* (11), 1295–1317.
22. Paduch, R.; Kandefler-Szerszeń, M.; Trytek, M.; Fiedurek, J. Terpenes: substances useful in human healthcare. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* **2007**, *55*, 315–327.
23. Bergman, M. E.; Davis, B.; Phillips, M. A. Medically useful plant terpenoids: biosynthesis, occurrence, and mechanism of action. *Molecules* **2019**, *24* (21), 3961.
24. Bohlmann, J.; Keeling, C. I. Terpenoid biomaterials. *Plant J.* **2008**, *54* (4), 656–669.
25. Geuns, J. M. C. Stevioside. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 913–921.
26. Clarke, R. The origin of ambergris. *LAJAM* **2006**, *5*(1), 7-21.
27. Shen, Y.-C.; Cheng, S.-Y.; Kuo, Y.-H.; Hwang, T.-L.; Chiang, M. Y.; Khalil, A. T. Chemical transformation and biological activities of ambrein, a major product of ambergris from *Physeter macrocephalus* (Sperm Whale). *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 147–153.
28. Boncan, D. A. T.; Tsang, S. S. K.; Li, C.; Lee, I. H. T.; Lam, H. M.; Chan, T. F.; Hui, J. H. L. Terpenes and terpenoids in plants: interactions with environment and insects. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (19), 7382.

29. Villaseñor, J. L. Checklist of the native vascular plants of Mexico. *Rev. Mex. Biodivers.* **2016**, *87*, 559–902.
30. Turner, B. L. A new species of *Ageratina* (Asteraceae, Eupatorieae) from Jalisco, México. *Phytol.* **1996**, *80*, 128–132.
31. Pérez Gutiérrez, A. I. *Ageratina jocotepecana* fuente de tetranorlabdanodiol. Tesis de licenciatura, UMSNH **2012**.
32. Hie, L.; Nathel, N. F. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y. F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. Conversion of amides to esters by the nickel-catalysed activation of amide C–N bonds. *Nature* **2015**, *524*, 79–83.
33. Chakrabarti, P.; Dunitz, J. D. Structural characteristics of the carboxylic amide group. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1555–1562.
34. Ouellette, R. J.; Rawn, J. D. Carboxylic acid derivatives. organic chemistry. *Elsevier* **2014**, 699–745.
35. Badland, M.; Crook, R.; Delayre, B.; Fussell, S. J.; Gladwell, I.; Hawksworth, M.; Howard, R. M.; Walton, R.; Weisenburger, G. A. A comparative study of amide-bond forming reagents in aqueous media – substrate scope and reagent compatibility. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4391–4394.
36. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852.
37. Bailey, P. D.; Mills, T. J.; Pettecrew, R.; Price, R. A. Comprehensive organic functional group transformations II: 5.06 - Amides. **2005**, *5*, 201–294.
38. Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. Large-scale applications of amide coupling reagents for the synthesis of pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140–177.
39. Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem* **1999**, *1*, 55–68.
40. Joullié, M. M. and Lassen K. M. Evolution of amide bond formation. *ARKIVOC* **2010**, *8*, 189–250.

41. Benoiton, N. L.; Lee, Y.; Chen, F. M. F. Isopropyl chloroformate as a superior reagent for mixed anhydride generation and couplings in peptide synthesis. *Int J Pept. Protein Res* **1988**, *31*, 577–580.
42. Soriano, J. M. Nuevos reactivos poliméricos para el acoplamiento y protección de aminoácidos. Tesis de Doctorado, Universidad de Alicante **2002**.
43. Andreu, D.; Rivas, L. Péptidos en biología y biomedicina. *Consejo Superior de Investigaciones Científicas* **1997**, 63-70.
44. Wan, Z. K.; Wacharasindhu, S.; Levins, C. G.; Lin, M.; Tabei, K.; Mansour, T. S. The scope and mechanism of phosphonium-mediated S_NAr reactions in heterocyclic amides and ureas. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10194–10210.
45. Han, S. Y.; Kim Y. A.; Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.
46. MacMillan, D. S.; Murray, J.; Sneddon, H. F.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. Evaluation of alternative solvents in common amide coupling reactions: replacement of dichloromethane and *N,N*-dimethylformamide. *Green Chem.* **2013**, *15*, 596–600.
47. Woodman, E. K.; Chaffey, J. G. K.; Hopes, P. A.; Hose, D. R. J.; Gilday, J. P. *N,N'*-Carbonyldiimidazole-mediated amide coupling: significant rate enhancement achieved by acid catalysis with imidazole HCl. *Org. Process. Res. Dev.* **2009**, *13*, 106–113.
48. Verma, S. K.; Ghorpade, R.; Pratap, A.; Kaushik, M. P. Solvent free, *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) mediated amidation. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 2373–2376.
49. Al-Warhi, T. I.; Al-Hazimi, H. M. A.; El-Faham, A. Recent development in peptide coupling reagents. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97–116.
50. Höhne, M.; Bornscheuer, U. T. Biocatalytic routes to optically active amines. *ChemCatChem* **2009**, *1* (1), 42–51.
51. Greck, C.; Drouillat, B.; Thomassigny, C. Asymmetric electrophilic α -amination of carbonyl groups. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *7*, 1377–1385.
52. Thomassigny, C.; Prim, D.; Greck, C. Amino acid-catalyzed asymmetric α -amination of carbonyls. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (7), 1117–1119.

53. Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W. Organocatalyzed asymmetric α -oxidation, α -aminooxylation and α -amination of carbonyl compounds. *Molecules* **2010**, *15* (2), 917–958.
54. Jarvo, E. R. & Miller, S. J. Amino acids and peptides as asymmetric organocatalysts. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495.
55. Kumar, P. & Sharma, B. Proline-catalyzed asymmetric α -amination in the synthesis of bioactive molecules. *Synlett* **2018**, *29*, 1944–1956.
56. Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. Direct organo-catalytic asymmetric α -amination of aldehydes—a simple approach to optically active α -amino aldehydes, α -amino alcohols, and α -amino acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1790–1793.
57. List, B. Direct Catalytic Asymmetric α -amination of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (20), 5656–5657.
58. Zhong, G. A Facile and rapid route to highly enantiopure 1,2-diols by novel catalytic asymmetric α -aminooxylation of aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250.
59. Macharia, J.; Wambua, V.; Hong, Y.; Harris, L.; Hirschi, J. S.; Evans, G. B.; Vetticatt, M. J. A designed approach to enantiodivergent enamine catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (30), 8756–8760.
60. Ahrendt, K. A., Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
61. Peng, F.; Shao, Z. Advances in asymmetric organocatalytic reactions catalyzed by chiral primary amines. *J. Mol. Catal. Chem.* **2008**, *285* (1–2), 1–13.
62. Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. Asymmetric catalysis with chiral primary amine-based organocatalysts. *Chem. Commun.* **2009**, *14*, 1807–1821.
63. Desmarchelier, A.; Yalgin, H.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. Primary amine catalyzed electrophilic amination of α,α -disubstituted aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (34), 4430–4432.

64. Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Zhang, Y.; Jiang, K.; Du, W.; He, Z.-Q.; Chen, Y.-C. Organocatalytic and highly enantioselective direct α -amination of aromatic ketones. *Org. Lett.* **2007**, *9* (18), 3671–3674.
65. Smith, J. G.; Synthetically useful reactions of epoxides. *Synthesis* **1984**, *8*, 629-656.
66. Besse, P.; Veschambre, H. Chemical and biological synthesis of chiral epoxides. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885–8927.
67. Calabuig, M. T.; Cortés, M.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Suárez, E. Labdane diterpenes from *Cistus symphytifolius*. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2255–2258.
68. Awen, B. Z. S.; Nozawa, M.; Hagiwara, H. Recent progress in the synthesis of labdane diterpenoids. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 317–363.
69. Frija, L. M. T.; Frade, R. F. M.; Afonso, C. A. M. Isolation, chemical, and biotransformation routes of labdane-type diterpenes. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4418–4452.
70. Baier, J.; Maisch, T.; Maier, M.; Engel, E.; Landthaler, M.; Bäumlner, W. Singlet oxygen generation by uva light exposure of endogenous photosensitizers. *Biophys. J.* **2006**, *91*, 1452–1459.
71. Epe, B. DNA damage spectra induced by photosensitization. *Photochem Photobiol Sci* **2012**, *11*, 98–106.
72. DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233–234*, 351–371.
73. Ghogare, A. A.; Greer, A. Using singlet oxygen to synthesize natural products and drugs. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994–10034.
74. Bayer, P.; Pérez-Ruiz, R.; Wangelin, A. J. V. Stereoselective photooxidations by the Schenck Ene reaction. *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 559–570.
75. Alberti, M. N.; Orfanopoulos, M. Unraveling the mechanism of the singlet oxygen Ene reaction: recent computational and experimental approaches. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9414–9421.
76. Schenck, G. O., Eggert, H.; Denk, W. Photochemische reaktionen III. Über die bildung von hydroperoxyden bei photosensibilisierten reaktionen von O₂ mit geeigneten akzeptoren, insbesondere mit α - und β -pinen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *584*, 177–198.

77. Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. Regioselectivity in the Ene reaction of singlet oxygen with alkenes. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595–1615.
78. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Ten key issues in modern flow chemistry. *Chem. Commun.* **2011** *47* (16), 4583–4592.
79. Jensen, K. F. Flow chemistry-microreaction technology comes of age. *AIChE J.* **2017**, *63*, 858–869.
80. Pastre, J. C.; Browne D. L.; Ley, S. V. Flow chemistry syntheses of natural products. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849–8869.
81. García-Sánchez, E.; Ramírez-López, C. B.; Talavera-Alemán, A.; León- Hernández, A.; Martínez-Muñoz, R. E.; Martínez-Pacheco, M. M.; Gómez-Hurtado, M. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P.; del Río, R. E. Absolute configuration of (13*R*)- and (13*S*)-labdane diterpenes coexisting in *Ageratina jocotepecana*. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1005–1012.
82. Tschritzis, F.; Jakupovic, J. Diterpenes from *Leyssera Gnaphaloides*. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 211–213.
83. Aoki, W.; Ohtsuki, T.; Sadhu, S. K.; Sato, M.; Koyano, T.; Preeprame, S.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. First isolation of three diterpenes as naturally-occurring compounds from *Sindora siamensis*. *J. Nat. Med.* **2006**, *61*, 77–79.
84. Vlad, P. F.; Ungur, N. D.; Van Tuen, N. Superacidic cyclization of higher terpenoid acids and their esters. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 2404–2411.
85. Kalman, N. L. A new substance, cativic acid, and its preparation, properties and derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1423–1425.
86. Maillo, M. A.; De Santis, V.; Medina, J. Constituents of the trunk resin of *Eperua leucantha*. *Planta Med* **1987**, *53*, 229–230.
87. Amusant, N.; Moretti, C.; Richard, B.; Prost, E.; Nuzillard, J. M.; Thévenon, M. F. Chemical compounds from *Eperua falcata* and *Eperua grandiflora* heartwood and their biological activities against wood destroying fungus (*Coriolus versicolor*). *Holz Roh Werkst* **2007**, *65*, 23-28.
88. Ramirez, M. B.; Tellez, A. N.; Torrenegra, R. D. Chemical studies on *Espeletiopsis muiska Cuatr* (*Cuatr*) and evaluation of its antimicrobial activity. *Rev. Lat. Quim.* **2000**, *28*, 119–124.

89. Cocker, J. D.; Halsall, T. G.; Bowers, A. The chemistry of gum labdanum. Part I. Some acidic constituents. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4259–4262.
90. Hoeneisen, M.; Sammes, P.G; Silva, M.; Watson, W. H. A new diterpenic acid and other constituents from *Eupatorium salvia*. *Rev. Latinoam. Quim.* **1979**, *10*, 37–40.
91. Gonzalez, A. G.; Barrera, J. B.; Díaz, J. G.; Pérez, E. M. R.; Yanes, A. C.; Rauter, P.; Pozo, J. Diterpenes and other constituents of *Eupatorium Salvia*. *Phytochemistry* **1990**, *29* (1), 321–323.
92. Mendoza, L.; Espinoza, P.; Urzua, A.; Vivanco, M.; Cotoras, M. *In vitro* antifungal activity of the diterpenoid 7 α -hydroxy-8(17)-labden-15-oic acid and its derivatives against *Botrytis cinerea*. *Molecules* **2009**, *14*, 1966–1979.
93. González, A. G.; Pérez, E. M. R.; Díaz, J. G.; Barrera, J. B. Absolute stereochemistry of salvic acid and related diterpenes. *J. Nat. Prod.* **1991** *54*, 609–611.
94. Muñoz, M. A.; Urzúa, A.; Echeverría, J.; Bucio, M. A.; Hernández-Barragán, A.; Joseph-Nathan, P. Determination of absolute configuration of salvic acid, an *ent*-labdane from *Eupatorium salvia*, by vibrational circular dichroism. *Phytochemistry* **2012**, *80*, 109–114.
95. El-Faham, A.; Funosas, R. S.; Prohens, R.; Albericio, F. COMU: a safer and more effective replacement for benzotriazole-based uronium coupling reagents. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9404–9416.
96. El-Faham, A.; Albericio, F. COMU: a third generation of uronium-type coupling reagents. *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 6–9.
97. Verma, S. K.; Ghorpade, R.; Pratap, A.; Kaushik, M. P. Solvent free, *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) mediated amidation. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2373–2376.
98. Woodman, E. K.; Chaffey, J. G. K.; Hopes, P. A.; Hose, D. R. J.; Gilday, J. P. *N,N'*-carbonyldiimidazole-mediated amide coupling: significant rate enhancement achieved by acid catalysis with imidazole•HCl. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 106–113.
99. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63.

100. Hughes, D.; Mehmet, H. Cell proliferation & apoptosis. *Taylor & Francis* **2005**, 23.
101. Hussain, R. F.; Nouri, A. M. E.; Oliver, R. T. D. A new approach for measurement of cytotoxicity using colorimetric assay. *J. Immunol. Methods* **1993**, *160*, 89–96.
102. Guerra, J. R.; Cárdenas, A. B.; Ochoa-Zarzosa, A.; Meza, J. L.; Pérez, A. U.; Fierro-Medina, R.; Monroy, Z. J. R.; Castañeda, J. E. G. The tetrameric peptide LfcinB (20–25)₄ derived from bovine lactoferricin induces apoptosis in the MCF-7 breast cancer cell line. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 20497–20504.
103. Adan, A.; Alizada, G.; Kiraz, Y.; Baran, Y.; Nalbant, A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol* **2016**, 1–14.
104. Bedner, E.; Li, X.; Gorczyca, W.; Melamed, M. R.; Darzynkiewicz, Z. Analysis of apoptosis by laser scanning cytometry. *Cytometry* **1999**, *35*, 181–195.
105. Zimmermann, M.; Meyer, N. Annexin V/7-AAD Staining in keratinocytes. *Mammalian Cell Viability* **2011**, *740*, 57–63.
106. Zembruski, N. C. L.; Stache, V.; Haefeli, W. E.; Weiss, J.; 7-aminoactinomycin D for apoptosis staining in flow cytometry. *Anal. Biochem.* **2012**, *429*, 79–81.
107. Flow Cytometry Basics Guide. *Bio-Rad*. Disponible: https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/igmm_flow-cytometry-basics-guide.pdf
108. Thermo fisher scientific. Fluorescence spectraviewer.
109. Cassani, C.; Martín-Rapún, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. Synthesis of 9-amino(9-deoxy)*epi* cinchona alkaloids, general chiral organocatalysts for the stereoselective functionalization of carbonyl compounds. *Nat. Protoc.* **2013**, *8* (2), 325–344.
110. Poupardin, O.; Greck, C.; Genet, J.-P. Asymmetric synthesis of highly functionalized C5 chiral synthons. Practical preparation of *trans* -3-hydroxy-D-proline. *Synlett* **1998**, *11*, 1279–1281.
111. Baumann, T.; Vogt, H.; Bräse, S. The proline-catalyzed asymmetric amination of branched aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *17*, 266–282.
112. Calderón-Rangel, D.; García-Gutiérrez, H. A.; del Río, R. E.; Thomassigny, C. Alpha-amination of labdane-type diterpenes by organocatalysis. *Synth. Commun.* **2022**, *52*, 451-461.

113. Echeverría, J.; Urzúa, A.; Sanhueza, L.; Wilkens, M. Enhanced antibacterial activity of *ent*-labdane derivatives of salvic acid (*7 α* -hydroxy-8(17)-*ent*-labden-15-oic acid): effect of lipophilicity and the hydrogen bonding role in bacterial membrane interaction. *Molecules* **2017**, *22*, 1039.
114. Talavera-Alemán, A.; Gómez-Hurtado, M. A.; del Río, R. E.; Marrot, J.; Thomassigny, C.; Greck, C. Epoxy lactones by photooxidative rearrangement of 6 β -acetoxyvouacapane. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2901–2903.
115. Guzmán-Rodríguez, J. J.; López-Gómez, R.; Salgado-Garciglia, R.; Ochoa-Zarzosa, A.; López-Meza, J. E. The defensin from avocado (*Persea americana* var. *drymifolia*) PaDef induces apoptosis in the human breast cancer cell line MCF-7. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, *82*, 620–627.
116. Flores-Alvarez, L. J.; Guzmán-Rodríguez, J. J.; López-Gómez, R.; Salgado-Garciglia, R.; Ochoa-Zarzosa, A.; López-Meza, J. E. PaDef defensin from avocado (*Persea americana* var. *drymifolia*) is cytotoxic to K562 chronic myeloid leukemia cells through extrinsic apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2018**, *99*, 10–18.
117. Salgado-Lora, M. G., Medina-Estrada, I., López-Meza, J. E.; Ochoa-Zarzosa, A. Prolactin and estradiol are epigenetic modulators in bovine mammary epithelial cells during *Staphylococcus aureus* infection. *Pathogens* **2020**, *9*, 520.