

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS



DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE METABOLITOS
VERTICILÉNICOS OBTENIDOS DE BURSERACEAE Y DERIVADOS
CON ESQUELETO DE FOMACTANO”**

**Que para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas
PRESENTA**

M.C. ÁNGEL ABAD DEL RÍO CHÁVEZ

DIRECTOR

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

CO-DIRECTOR

D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA-GUTIÉRREZ

COMITÉ TUTORIAL

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

D.C. ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES

D.C. CARLOS M. CERDA-GARCÍA-ROJAS

MORELIA, MICHOACÁN.

MARZO 2019.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección del D.C. Juan D. Hernández-Hernández y el D.C. Hugo A. García-Gutiérrez, con una beca de inversión en el conocimiento (264405) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Con el apoyo económico de los proyectos: CIC-UMSNH, CONACYT Ciencia Básica (167952) y SEP Fortalecimiento de Cuerpos Académicos (Química Orgánica y de Productos Naturales UMSNH-CA-239, IDCA 11176).

El presente trabajo generó los artículos que se enumeran a continuación:

1. **Ángel A. del Río-Chávez**; Hugo A. García-Gutiérrez; Luisa U. Román-Marín; Lidia Beiza-Granados; Carlos M. Cerda-García-Rojas; Pedro Joseph-Nathan; Juan D. Hernández-Hernández. Absolute configuration of phomactatriene diterpenoids obtained by Wagner-Meerwein rearrangement of epimeric verticillols. *Chirality* 2018. *Aceptado*.

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

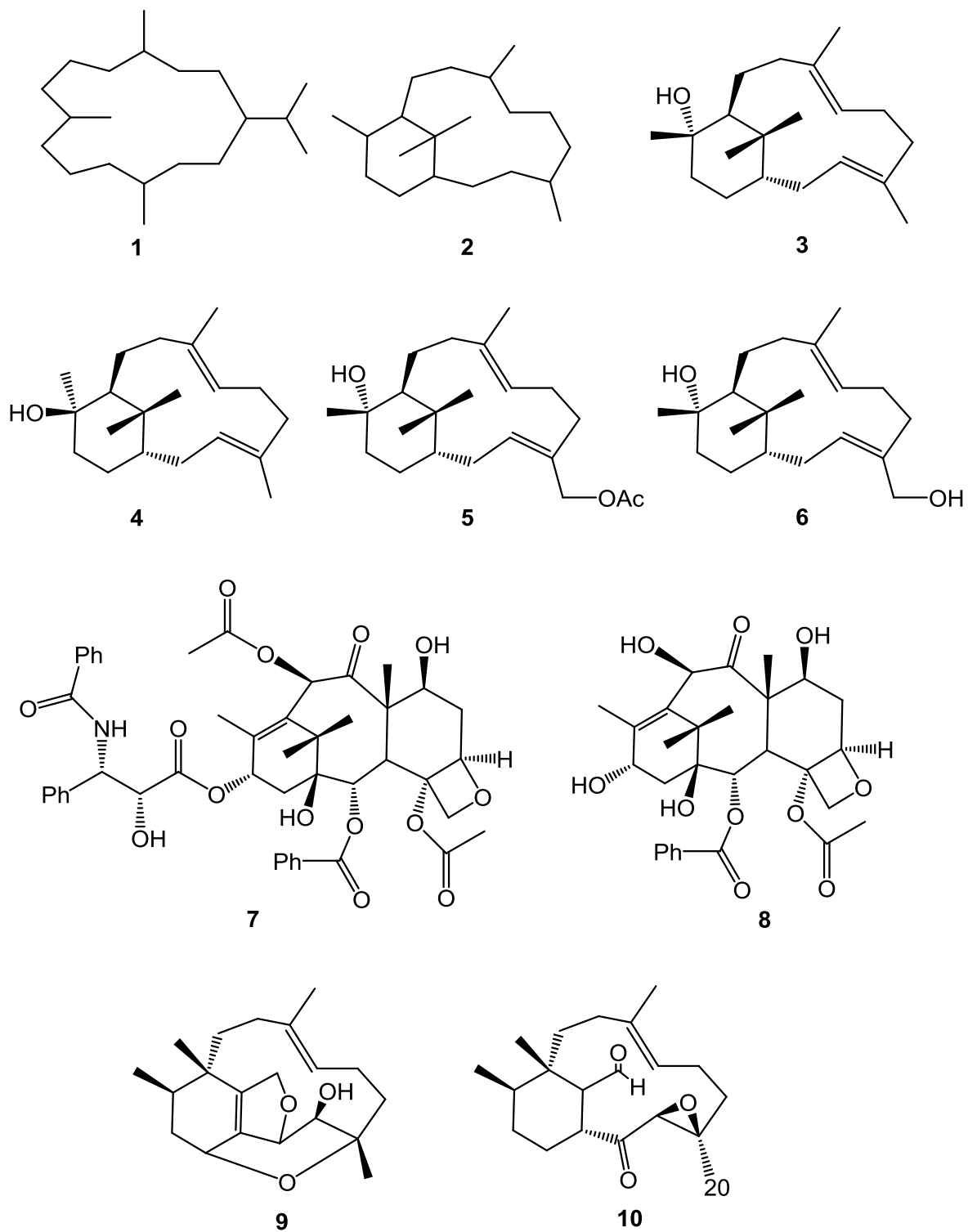
1. "Epoxidación de diterpenos bicíclicos derivados del fomactatrieno y del verticilatrieno" **Ángel A. del Río-Chávez**, Juan D. Hernández Hernández, Luisa U. Román-Marín, Hugo A. García-Gutiérrez, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. Presentado en la 11ª Reunión Internacional de Investigación de Productos Naturales celebrada del 20 a 22 de mayo de 2015, San Carlos, Sonora, México. *Rev. Latinoamer. Quim.* 2015, 43 (*Suplemento Especial*), p. 53.
2. "Estudio de la reactividad de verticilenos en condiciones de epoxidación y esterificación" **Ángel A. del Río-Chávez**, Juan D. Hernández Hernández, Luisa U. Román-Marín, Hugo A. García-Gutiérrez, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. Presentado en la 12ª Reunión Internacional de Investigación de Productos Naturales celebrada del 18 a 20 de mayo de 2016, Xalapa, Veracruz, México. *Rev. Latinoamer. Quim.* 2016, 44 (*Suplemento Especial*), p. 260-261.
3. "Preparación de derivados *p*-nitrobenzoilados del verticileno" **Ángel A. del Río-Chávez**, Juan D. Hernández Hernández, Luisa U. Román-Marín, Hugo A. García-Gutiérrez, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. Presentado en la 13ª Reunión Internacional de Investigación de Productos Naturales celebrada del 17 a 20 de mayo de 2017, Morelia, Michoacán, México. *Rev. Latinoamer. Quim.* 2017, 45 (*Suplemento Especial*), p. 234.
4. "Asignación de la configuración absoluta de derivados del fomactano por Dicroísmo Circular Vibracional". Hugo A. García-Gutiérrez, **Ángel A. del Río-Chávez**, Luisa U. Román-Marín, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan, Juan D. Hernández-Hernández. Presentado en la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrada en Mérida, Yucatán, el 22 y 23 de marzo de 2018. Memoria.
5. "Reactividad de los dobles enlaces del verticila-3,7,12-trien-20-ol" **Ángel A. del Río-Chávez**, Juan D. Hernández Hernández, Ninfa Maldonado Maldonado, Hugo A. García-Gutiérrez, Luisa U. Román-Marín, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. Presentado en la 14ª Reunión Internacional de Investigación de Productos Naturales celebrada del 23 a 26 de mayo de 2018, Cuernavaca, Morelos, México. *Rev. Latinoamer. Quim.* 2018, 46 (*Suplemento Especial*), p. 145.

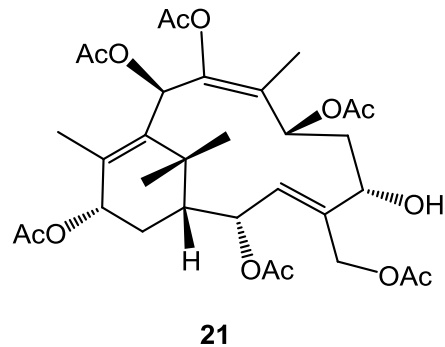
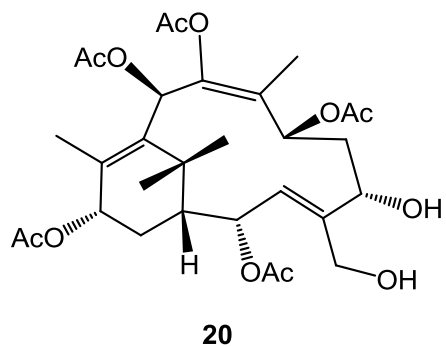
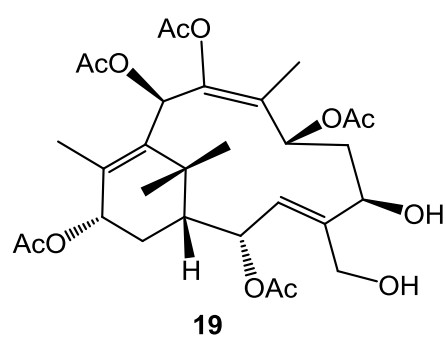
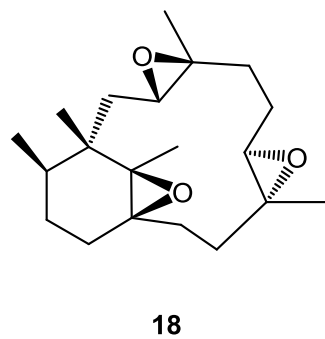
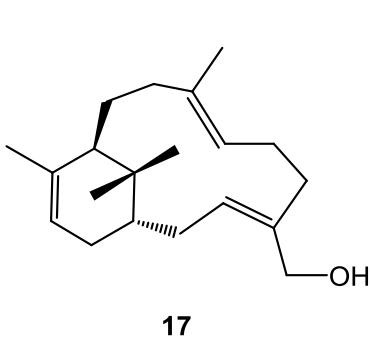
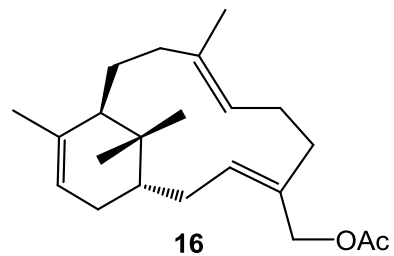
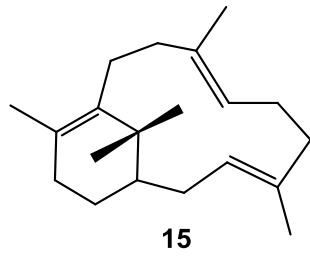
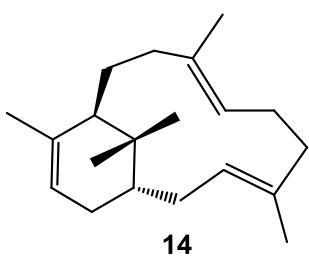
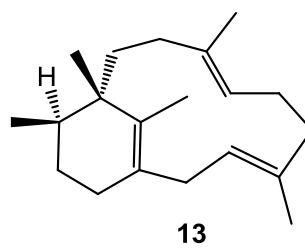
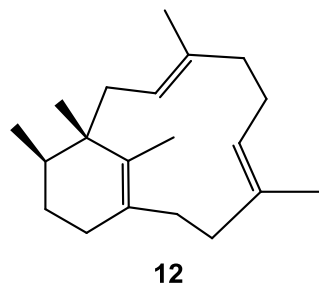
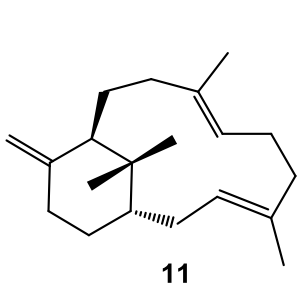
ÍNDICE

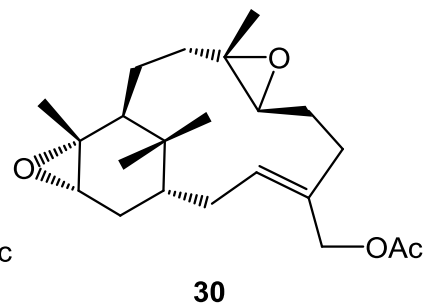
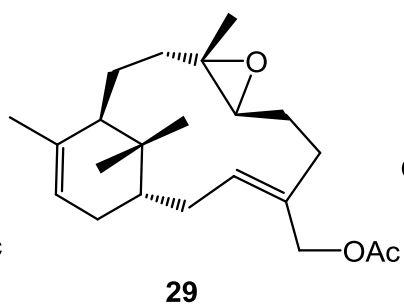
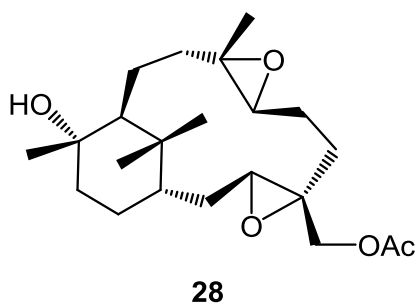
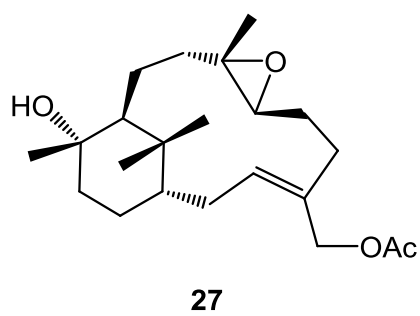
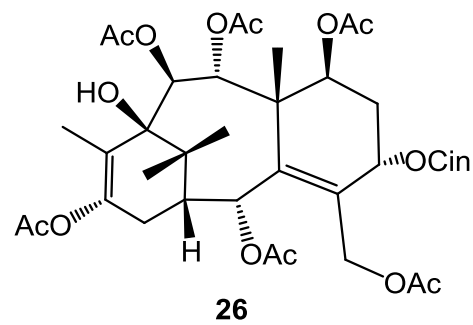
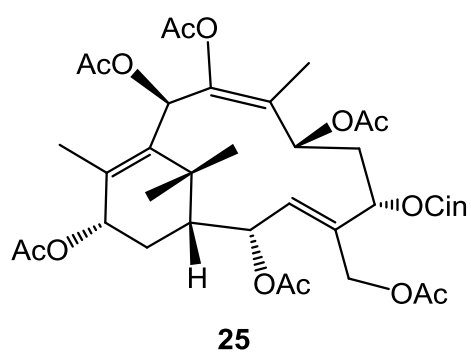
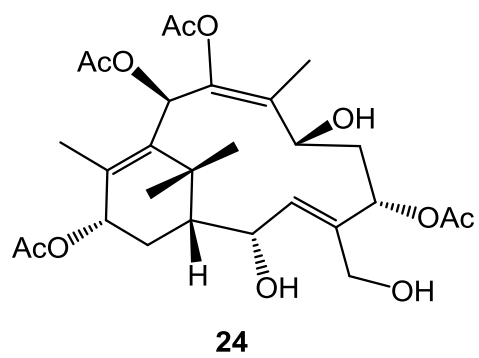
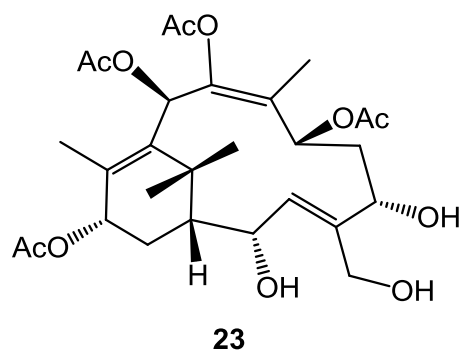
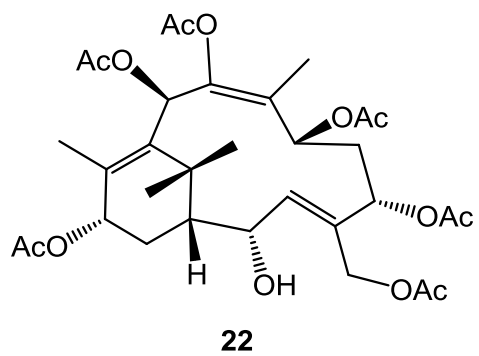
I	Resumen de estructuras	1
II	Índice de figuras	6
III	Índice de tablas	11
IV	Glosario	12
1.	RESUMEN	14
2.	ABSTRACT	15
3.	INTRODUCCIÓN	16
3.1.	Terpenos	16
3.2	Diterpenos	17
3.3	Dicroísmo Circular Vibracional	22
4	ANTECEDENTES	24
5.	JUSTIFICACIÓN	30
6.	OBJETIVOS	32
6.1.	Objetivo General	32
6.2.	Objetivos Específicos	32
7.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	33
7.1	Reactividad de los dobles enlaces de los verticilenos 16 y 17	33
7.2	Esterificación de los verticilenos 6 y 17 , acompañada de una oxidación de sus productos	44
7.3	Reacciones ácidas a verticilenos funcionalizados con epóxidos	50
7.4	Obtención del fomactatrieno 12	58
7.5	Perfiles de energía de los intermediarios de la reacción a 3 o 4 con BF ₃ para obtener 12	63
7.6	Determinación de la configuración absoluta del fomactatrieno 12 por DCV	71
7.7	Oxidación de 12 para obtener 18	76
7.8	Determinación de la configuración absoluta del triepoxifomactano 18 por DCV	78
8.	CONCLUSIONES	82
9.	PARTE EXPERIMENTAL	84
9.1.	Procedimientos generales	84

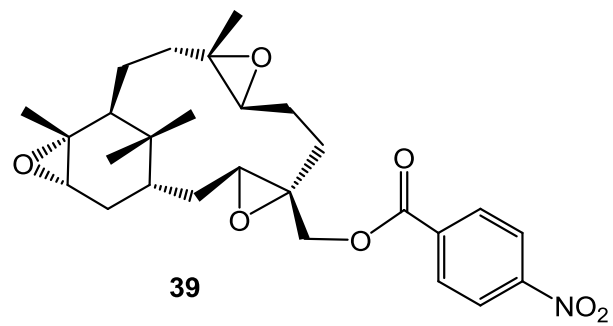
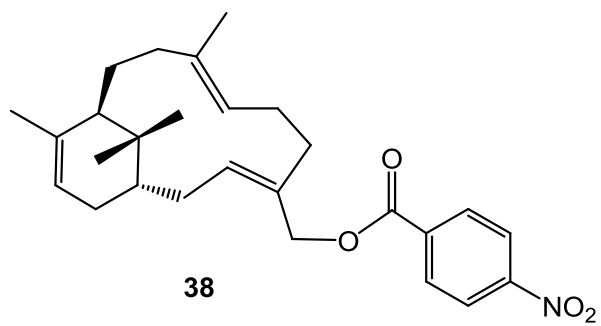
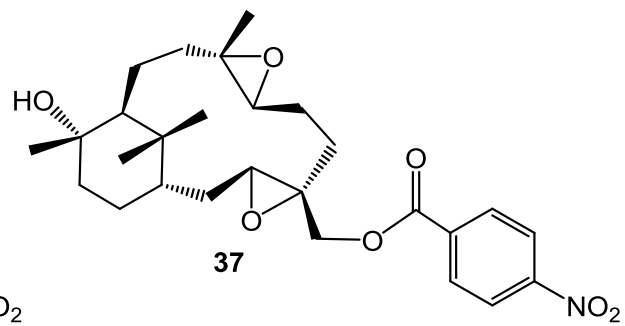
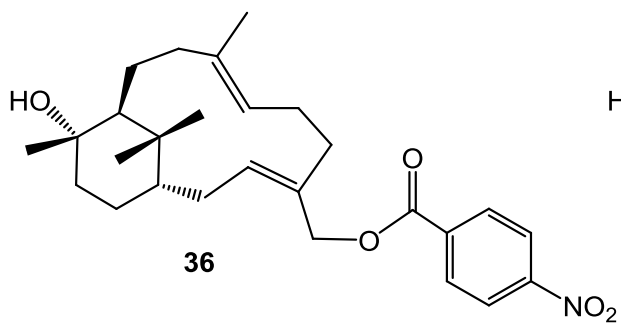
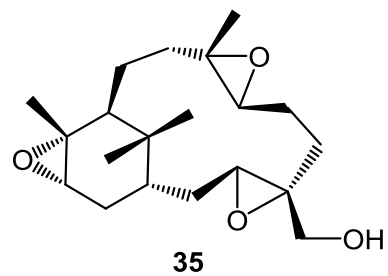
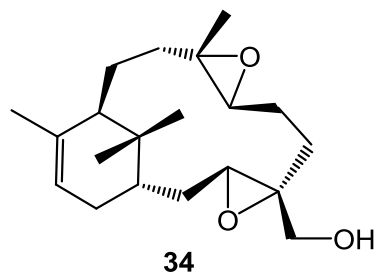
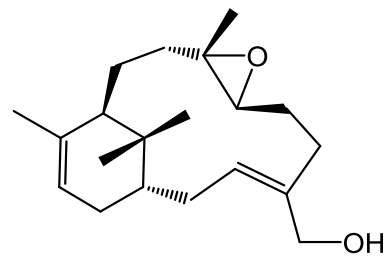
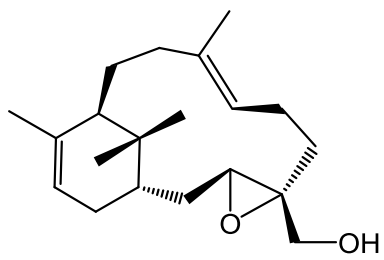
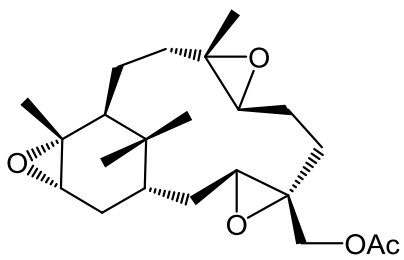
9.2.	Obtención y separación de los metabolitos	84
9.3.	Reacciones ácidas, de oxidación y esterificación	85
10.	ESPECTROS	91
11.	BIBLIOGRAFÍA	101

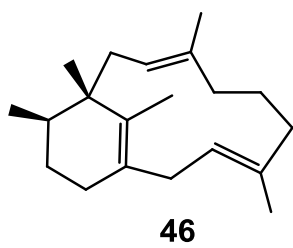
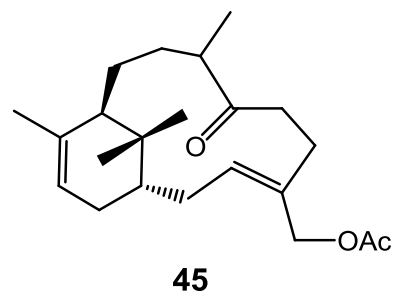
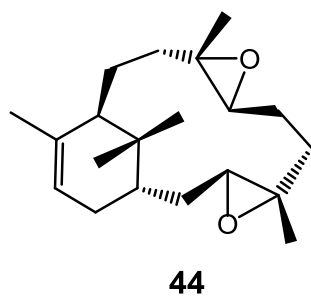
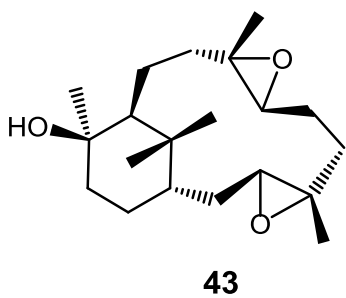
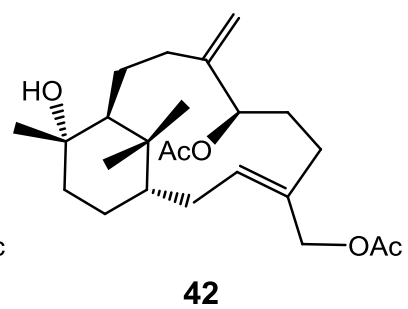
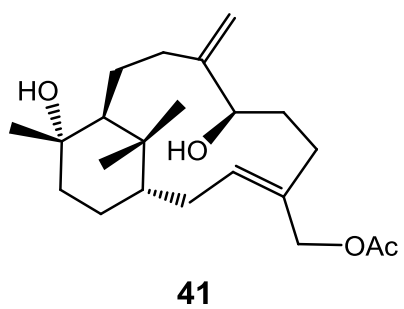
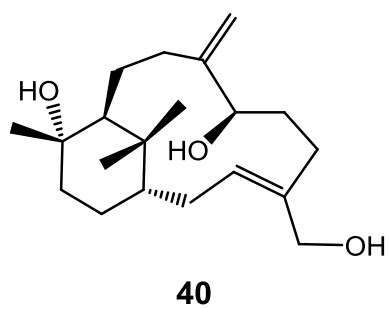
I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS











II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Regla biogenética del isopreno	17
Figura 2.	Estructuras del cembrano 1 y del verticilano 2 .	18
Figura 3.	Metabolitos aislados de <i>Bursera kerberi</i> y <i>Bursera suntui</i> .	19
Figura 4.	Propuesta de ruta biosintética del taxadieno y los fomactatrienos.	21
Figura 5.	Espectro experimental (a) y calculado (b) de DCV del verticilol.	23
Figura 6.	Posible mecanismo de la formación de 12 a partir de 4 o 11 con el oxiclورو de fósforo.	24
Figura 7.	Posibles deshidrataciones del (+)-verticilol 3 .	25
Figura 8.	Obtención de los productos de deshidratación con el ácido perclórico.	26
Figura 9.	Obtención del producto de reordenamiento 12 partiendo de 3 o 4 con el ácido perclórico.	26
Figura 10.	Obtención del producto de reordenamiento 12 partiendo de 3 o 4 con eterato de trifluoruro de boro.	27
Figura 11.	Obtención del producto triepoxidado 18 partiendo de 12 con <i>AmCPB</i> .	27
Figura 12.	Resumen de reacciones con diferentes ácidos.	28
Figura 13.	Productos epoxidados 27 y 28 a 12 horas de reacción de 5 con <i>AmCPB</i> .	33
Figura 14.	Espectro de RMN de ¹ H de los productos epoxidados 27 y 28 a 12 horas de reacción de 5 con <i>AmCPB</i> .	34
Figura 15.	Producto monoepoxidado 29 de la reacción con <i>AmCPB</i> del producto deshidratado 16 .	35
Figura 16.	Espectro de RMN de ¹ H del producto monoepoxidado 29 a 1 hora de reacción de 16 con <i>AmCPB</i> .	35
Figura 17.	Mezcla de los productos monoepoxidado 29 y diepoxidado 30 de la reacción de 16 con <i>AmCPB</i> por 4 horas.	36
Figura 18.	Espectro de RMN de ¹ H de los productos epoxidados 29 y 30 a 4 horas de reacción de 16 con <i>AmCPB</i> .	37
Figura 19.	Productos diepoxidado 30 de la reacción de 16 con <i>AmCPB</i> por 8 horas.	38
Figura 20.	Espectro de RMN de ¹ H del producto diepoxidado 30 a 8 horas	

	de reacción de 16 con <i>AmCPB</i> .	38
Figura 21.	Producto triepoxidado 31 de la reacción de 16 con <i>AmCPB</i> por 24 horas con agitación.	39
Figura 22.	Espectro de RMN de ^1H del producto epoxidado 31 a 24 horas de reacción con agitación de 16 con <i>AmCPB</i> .	39
Figura 23.	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 17 con <i>AmCPB</i> a 1 hora de reacción.	40
Figura 24.	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 17 con <i>AmCPB</i> a 3 horas de reacción.	41
Figura 25.	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 32 .	42
Figura 26.	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 33 .	42
Figura 27.	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 34 .	43
Figura 28.	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 35 .	44
Figura 29.	Compuestos 6 y 36 de la reacción con cloruro de <i>pNO₂Bz</i> a las 2 horas con piridina en baño de vapor.	45
Figura 30.	Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de 6 y 36 con cloruro de <i>pNO₂Bz</i> a 2 horas de reacción con piridina en baño de vapor.	45
Figura 31.	Espectro de RMN de ^1H de 36 después de la reacción de 6 con cloruro de <i>pNO₂Bz</i> a 4 horas de reacción con piridina en baño de vapor.	46
Figura 32.	Espectro de RMN de ^1H de 37 después de la reacción de 36 con <i>AmCPB</i> a 12 horas de reacción con agitación.	47
Figura 33.	Obtención de 38 de la reacción de 17 con cloruro de <i>pNO₂Bz</i> a las 4 horas con piridina en baño de vapor.	47
Figura 34.	Espectro de RMN de ^1H de 38 de después de su purificación de la reacción de 17 con cloruro de <i>pNO₂Bz</i> a 4 horas de reacción con piridina en baño de vapor.	48
Figura 35.	Obtención de 39 de la reacción de 38 con <i>AmCPB</i> a las 24 horas con agitación.	49
Figura 36.	Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de 38 con <i>AmCPB</i> a las 24 horas con agitación.	49
Figura 37.	Espectro de RMN de ^1H de 39 obtenido de la purificación del crudo de reacción de 38 con <i>AmCPB</i> a las 24 horas con agitación.	50
Figura 38.	Compuestos naturales 40 y 41 aislados de <i>Bursera suntui</i> y el producto 39 de la acetilación de 42 .	51

Figura 39.	Espectro de RMN de ^1H de 43 obtenido de la reacción de 4 con AmCPB.	51
Figura 40.	Reacciones ácidas a 4 para la obtención de 44 y otros productos minoritarios.	52
Figura 41.	Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de 44 y otros compuestos minoritarios obtenidos de la reacción de 43 con HClO_4 durante 1 hora.	52
Figura 42.	Coloración azul de la reacción al adicionar el HClO_4 a 43 .	53
Figura 43.	Obtención de 44 de la reacción de 43 con HClO_4 durante 5 minutos.	53
Figura 44.	Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de 44 obtenido de la reacción de 43 con HClO_4 durante 5 minutos.	54
Figura 45.	Espectro de RMN de ^1H de 44 obtenido después de su purificación de la reacción de 43 con HClO_4 durante 5 minutos.	55
Figura 46.	Espectro de RMN de ^1H de 27 .	56
Figura 47.	Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de 27 con HClO_4 durante una hora.	56
Figura 48.	Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de 27 con HClO_4 durante 3 horas.	57
Figura 49.	Espectro de RMN de ^1H del producto de apertura de la reacción de 27 con HClO_4 durante 3 horas después de su purificación.	58
Figura 50.	Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de (+)-verticilol (3) en BF_3 por 6 horas.	59
Figura 51.	Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de 12- <i>epi</i> -verticilol (4) en BF_3 por 6 horas.	59
Figura 52.	Espectro de RMN de ^1H del fomactatrieno 12 después de su purificación utilizando gel de sílice impregnada con AgNO_3 .	60
Figura 53.	Fomactatrieno 12 obtenido de los verticilenos 3 y 4 .	60
Figura 54.	Espectro de RMN de ^1H del fomactatrieno 12 en C_6D_6 .	61
Figura 55.	Espectro de RMN de ^{13}C del fomactatrieno 12 en C_6D_6 .	61
Figura 56.	Rearreglo molecular de los verticilenos 3 y 4 a fomactatrieno 12 , a través de los cationes verticilenil $\text{A}^+\text{-E}^+$.	63
Figura 57.	DFT B3LYP/DGDZVP valores de mínima energía (kcal/mol) para los intermediarios de reacción de 3 o 4 para el fomactatrieno 12 .	64

Figura 58.	DFT B3LYP/DGDZVP valores de mínima energía para los fomactatrienos 12 , 13 y 46 y de los verticilatrienos 11 , 14 y 15 .	65
Figura 59.	Confórmeros globales de mínima energía para los verticilenos 3 y 4 , y los carbocationes de A⁺ a E⁺ .	66
Figura 60.	Confórmeros globales de mínima energía para los fomactatrienos 12 , 13 y 46 , y los verticilatrienos 11 , 14 y 15 .	68
Figura 61.	Mecanismo de reacción integrado para la transformación de A⁺ en fomactatrienos 12 , 13 y 46 , y verticilatrienos 11 , 14 y 15 .	69
Figura 62.	Estructuras, energías libres (en kcal / mol en relación con el catión E⁺) y frecuencias imaginarias (freqi en cm ⁻¹) de los estados de transición (ET) B3LYP/DGDZVP involucrados en la transformación del catión A⁺ en fomactatrienos 12 , 13 y 46 , y verticilatrienos 11 , 14 y 15 .	70
Figura 63.	Espectros del fomactatrieno 12 . (a) DCV experimental, (b) DCV calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP. (c) IR experimental, e (d) IR calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.	73
Figura 64.	Espectros del fomactatrieno 12 . (a) DCV experimental, (b) DCV calculado con DFT a nivel de teoría B3PW91/DGDZVP. (c) IR experimental, e (d) IR calculado con DFT a nivel de teoría B3PW91/DGDZVP.	74
Figura 65.	Configuración absoluta obtenida a partir de DCV de (-)-(1 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i>)-fomacta-1(15),4,8-trieno (12).	76
Figura 66.	Espectro de RMN de ¹ H del crudo de reacción del fomactatrieno 12 con <i>Am</i> CPB.	76
Figura 67.	Espectro de RMN de ¹ H del compuesto triepoxidado 18 con otros compuestos.	77
Figura 68.	Espectro de RMN de ¹ H del compuesto triepoxidado 18 .	78
Figura 69.	Espectros de 18 . (a) DCV experimental, (b) DCV calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP. (c) IR experimental, e (d) IR calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.	79
Figura 70.	Configuración absoluta obtenida a partir de DCV de (+)-(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-1,15:4,5:8,9-triepoxfomactano (18).	80
Figura 71.	Formación del triepóxido 18 a partir de los confórmeros de 12 .	81
Figura 72.	Espectro de RMN de ¹³ C del 20-acetato del 7,8-epoxiverticil-3-en-12,20-diol (29).	91
Figura 73.	Espectro de RMN de ¹³ C del acetato de 7,8:12,13-diepoxiverticil-3-en-20-ol (30).	92

Figura 74.	Espectro de RMN de ^{13}C del acetato de 3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (31).	93
Figura 75.	Espectro de RMN de ^{13}C de 3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (35).	94
Figura 76.	Espectro de RMN de ^{13}C de 20- <i>p</i> -nitrobenzoato de verticil-3,7-dien-20-ol (36).	95
Figura 77.	Espectro de RMN de ^{13}C de 20- <i>p</i> -nitrobenzoato de 3,4:7,8-diepoxiverticilan-20-ol (37).	96
Figura 78.	Espectro de RMN de ^{13}C del 20- <i>p</i> -nitrobenzoato de verticil-3,7,12-trien-20-ol (38).	97
Figura 79.	Espectro de RMN de ^{13}C del 20- <i>p</i> -nitrobenzoato de 3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (39).	98
Figura 80.	Espectro de RMN de ^{13}C del (-)-(1 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i>)-fomacta-1(15),4,8-trieno (12).	99
Figura 81.	Espectro de RMN de ^{13}C del (+)-(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-1,15:4,5:8,9-triepoxifomactano (18).	100

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Concentraciones, tiempos y temperaturas para obtener el producto de deshidratación, reordenamiento y su triepóxido.	29
Tabla 2.	Comparativa de desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C del fomactatrieno 12 con el reportado ^{35,36} , ambos en C_6D_6 .	62
Tabla 3.	Energías relativas y poblaciones conformacionales del fomactatrieno calculadas empleando DFT con los niveles de teoría B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP.	68
Tabla 4.	Nivel de confianza para los espectros de IR y DCV de los comuestos 12 y 18 calculados empleando DFT con los niveles de teoría B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP.	71

IV. GLOSARIO

AcO	Radical acetilo.
AMCPB	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico.
CDCl₃	Cloroformo deuterado.
CHCl₃	Cloroformo.
CH₂Cl₂	Cloruro de metileno.
CF₃CO₂H	Ácido trifluoroacético.
cm⁻¹	Centímetros a la menos uno.
COSY	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de correlación homonuclear.
DEPT	Espectrometría de resonancia magnética nuclear de carbono trece con mejora sin distorsión por transferencia de polarización.
EIMS	Espectrometría de masa por impacto electrónico.
Et₂O:BF₃	Eterato de trifluoruro de boro.
g	Gramos.
h	Horas.
HClO₄	Ácido perclórico.
HMBC	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de coherencia heteronuclear a múltiples enlaces.
IR	Infrarrojo.
J	Constante de acoplamiento.
kg	Kilogramos.
L	Litros.
mg	Miligramos.
MHz	Megahertz.
min	Minutos.
mL	Mililitros.

<i>m/z</i>	Relación masa carga.
NOESY	Espectroscopía nuclear del efecto Overhauser.
Ph	Fenilo.
POCl₃	Oxicloruro de fosforo.
ppm	Partes por millón.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
ν_{\max}	Frecuencia máxima.
°C	Grados Celsius.
δ	Desplazamiento químico.
ϵ	Coefficiente de extinción molar.
DCV	Dicroísmo circular vibracional
ET	Estado de transición

1. RESUMEN

Los verticilenos obtenidos a partir de los extractos hexánicos de los tallos de *Bursera kerberi* y *Bursera suntui* fueron sometidos a condiciones ácidas para obtener productos de deshidratación y de reordenamiento que posteriormente se oxidaron, del compuesto **16** se obtuvieron de los compuestos mono, di y triepoxidados. Mostrando el grupo éster en la posición C-20 un impedimento estérico retardando la obtención del epóxido entre los carbonos C-3–C-4, siendo el último de los tres posibles en formarse. También se confirma que el primer epóxido en formarse es entre los carbonos C-7–C-8. En cambio, con los epóxidos obtenidos a partir del compuesto **17** demostró que el grupo OH en la posición C-20 no mostro impedimento significativo para que sea el doble enlace C-3–C-4 unos de los primeros en epoxidarse junto con el epóxido en C-7–C-8, y dejando el doble enlace entre los carbonos C-12–C-13 como último en epoxidarse. Se prepararon derivados esterificados que aportaron una mayor estabilidad para los verticilenos, ya que permitió la formación de compuestos sólidos. También se demostró la capacidad del HClO₄ para deshidratar selectivamente y después aperturar los epoxidos llevándolos a cetona. Para el caso del fomactatrieno **12** se observó que la mejor opción para generar el reordenamiento ya sea partiendo del verticilol (**3**) o de su epímero (**4**) es el BF₃, el cual no solo demuestra la capacidad de generar la migración de un metilo geminal, sino también la isomerización de los dobles enlaces presentes en la estructura verticilénica, además se comprobó que tanto **3** como **4** pasan por el mismo mecanismo de reacción para llegar al fomactatrieno **12**, que posteriormente se oxido para generar **18**. Con la implementación de DCV se determinó la configuración absoluta de los compuestos **12** y **18**, lo que permite observar que el confórmero **12b** es el de menor contribución poblacional, pero es el ideal para oxidarse con *Am*CPB debido a que en el confórmero termodinámico **12a** se encuentra impidiendo el metilo 19 al doble enlace entre los C-8 y C-9.

Palabras clave: Verticilenos, *Bursera*, oxidación, reordenamiento, fomactatrieno.

2. ABSTRACT

Verticillenes isolated from the hexanic extracts of the stems of *Bursera kerberi* and *Bursera suntui* were subjected to acidic reaction conditions to obtain dehydration and rearrangement products that were subsequently oxidized, employing **16** were possible prepared the mono, di and triepoxidated compounds. The ester group at position C-20 exhibited a steric hindrance delaying the obtaining of the epoxide between the carbons C-3–C-4, being the last of the three in form. It is also confirmed that the first epoxide to be formed is between the carbons C-7–C-8. On the other hand, with the epoxides obtained from compound **17**, it was shown that the OH group in the C-20 position did not show significant impediment for the C-3–C-4 double bond to be one of the first to be epoxidized together with the epoxide in C-7–C-8, and leaving the double bond between the C-12–C-13 carbons as the last to be epoxidized. Esterified derivatives were prepared that provided greater stability for the verticillenes, since it allowed the formation of solid compounds. The ability of HClO₄ to selectively dehydrate and then open the epoxides to a ketone is also demonstrated. For the case of phomactatriene **12** it was observed that the best option to generate the rearrangement either starting from verticillol **3** or from its epimer **4** is BF₃, which not only demonstrates the ability to generate the migration of a geminal methyl, but also the isomerization of the double bonds present in the verticillenic structure, it was also found that both verticillol **3** and its epimer **4** go through the same reaction mechanism to reach phomactatriene **12**, which is subsequently oxidized to generate **18**. With the implementation of DCV is determined the absolute configuration of compounds **12** and **18**, which shows that conformer **12b** is the lowest population contribution, but it is ideal to oxidize with AmCPB because in the thermodynamic conformer **12a** is preventing methyl 19 to double link between the C-8 and C-9.

Keywords: Verticillenes, *Bursera*, oxidation, rearrangement, Phomactatriene.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Terpenos

La Química de productos naturales fue extendiéndose de tal modo que, en la década de 1930, cobraron importancia las teorías acerca de las trayectorias biogénicas de éstos en organismos vivos, basándose en la regularidad estructural. Con estos estudios, se estableció que los constituyentes de todas las plantas y animales son biosintetizados en los organismos por medio de reacciones enzimáticas.

La Regla del Isopreno propuesta por Ruzicka, fue la más notable, ya que todas las estructuras consideradas terpenoides son construidas en unidades de isopreno, de tal modo que se clasifican en función del número de éstas.

Esta clasificación considera desde dos unidades de isopreno denominadas monoterpenos, las posteriores estructuras consistentes de tres unidades isoprenicas en adelante corresponden a los sesquiterpenos; a las de cuatro los diterpenos, las de cinco sesterpenos, las de seis triterpenos y las de ocho para los tetraterpenos.

La Regla del Isopreno propuesta por Ruzicka, posteriormente revisada, dio origen a la Regla del Isopreno Biogénica, la cual fue experimentalmente comprobada mediante el uso de la acetil-coenzima A, marcada con ^{14}C dando una secuencia como la que se muestra en la Figura 1.

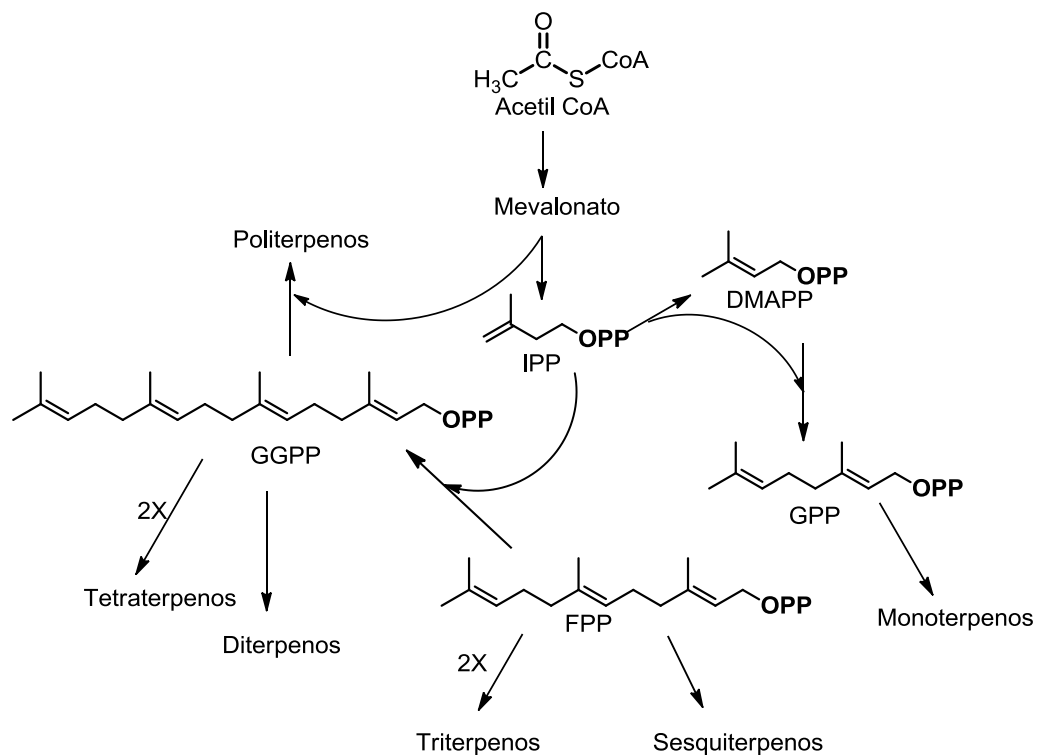


Figura 1. Regla biogénica del isopreno.

3.2 Diterpenos

Las estructuras que tienen cuatro unidades isoprénicas se conocen como diterpenos y pueden tener uno o más anillos, por lo que existen los diterpenos monocíclicos (1) y bicíclicos (2) representados en la Figura 2.¹

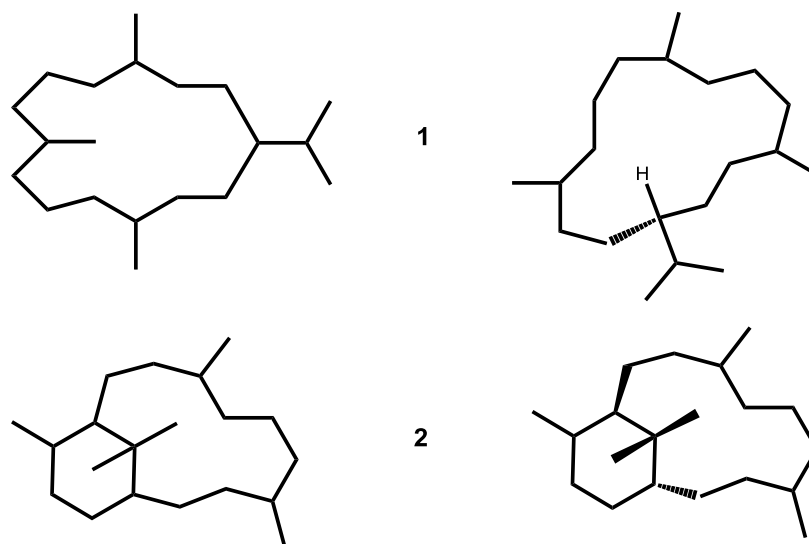


Figura 2. Estructuras del cembrano (1) y del verticilano (2).

Los diterpenos monocíclicos con el anillo de catorce miembros, los reportaron en 1962, los investigadores Dauben, Thiessen y Resnick,² mientras que Kobayashi y Akiyoshi³⁻⁶ fueron los primeros en establecer las estructuras de un nuevo grupo de diterpenos conocidos como cembranos, obtenidos de oleoresinas de pino y a su vez Rowland y Roberts,⁷ obtuvieron del tabaco estructuras cembrenoides diastereoméricas. En la actualidad se han encontrado en la familia Burseraceae como *Boswellia*, *Commiphora*. Donde de la *Bursera multijuga* Engler se han aislada nuevas estructuras cembrenoides y se han caracterizado, obteniendo su configuración absoluta.⁸

Los diterpenos bicíclicos que pertenecen al Biciclo[9.3.1]pentadecano, son considerados como macrocíclicos, denominados verticilanos; ellos poseen dos anillos, uno de seis miembros y el otro de doce, sus carbonos cabeza de puente son el C-1 y el C-11, tienen cinco grupos metilo, cada uno colocado en las posiciones C-4, C-8, C-12 y en C-15 los metilos geminales terciarios. Estos esqueletos se han encontrado en fuentes naturales diversas como los Musgos y

Hepáticas (*Hepatophyta* o *Marchantiophyta*), las cuales forman parte de una extensa división de plantas llamadas Briofitas que abarcan más de 20,000 especies en todo el mundo; son plantas embrionarias sin elementos vasculares, sin vasos conductores, ni flores, ni frutos, que viven en lugares húmedos y sombríos, cubriendo grandes extensiones de tierra, crecen ocasionalmente en rocas, árboles o cualquier otro substrato razonablemente firme y resisten períodos prolongados de sequía. De la hepática del Japón, *Jackiella javánica* Zucc⁹⁻¹⁶ se han obtenido diterpenoides del esqueleto tipo verticilano.

En estos últimos años los verticilenos han sido obtenidos de los extractos hexánicos de los tallos de la *Bursera kerberi*, *Bursera suntui* y *Bursera multifolia*.¹⁷⁻¹⁸ Estos metabolitos fueron caracterizados mediante sus respectivos análisis de RMN en 1D y 2D de los cuales se identificaron plenamente la presencia de dos dobles enlaces y un oxidrilo terciario correspondientes al (+)-12-*epi*-verticilol (**4**) proveniente de *Bursera kerberi* y al (+)-verticilol (**3**) y los verticilenos funcionalizados en el C-20 como **5** y **6** obtenidos de la *Bursera suntui*, Figura 3.¹⁹⁻²²

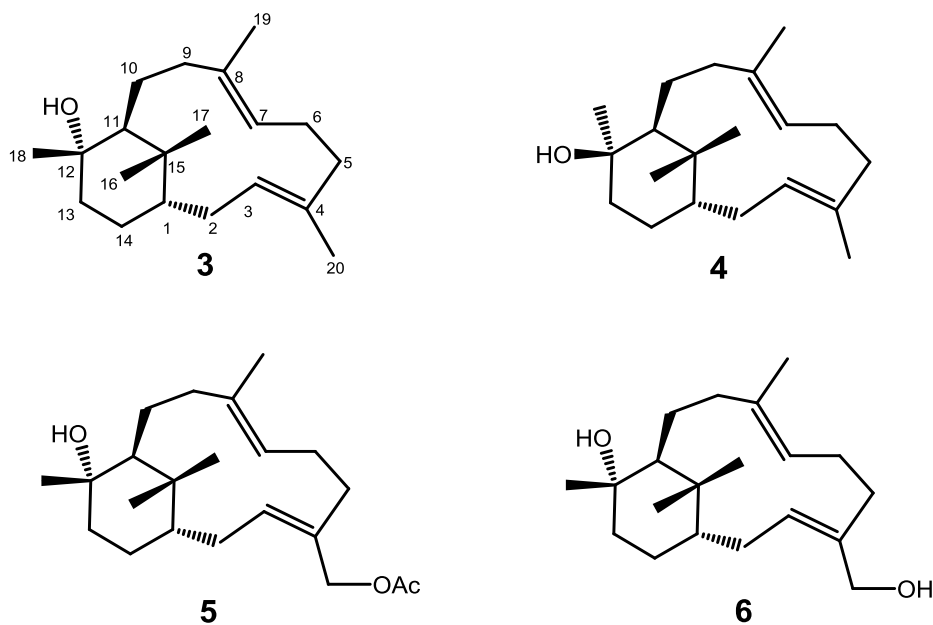
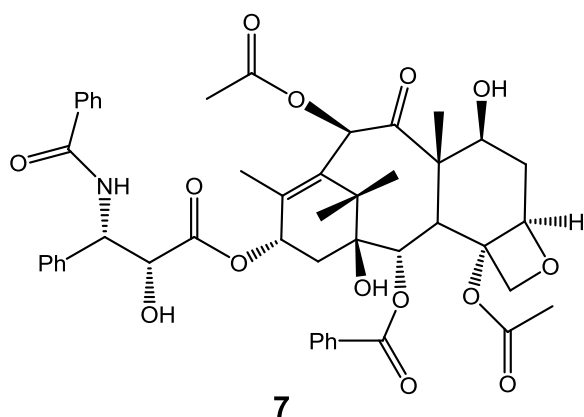
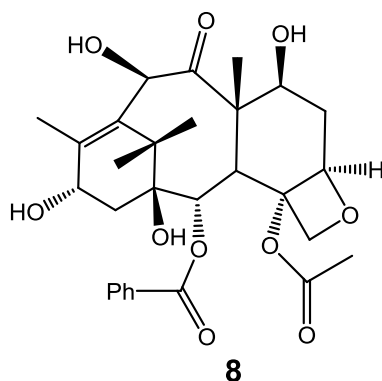


Figura 3. Metabolitos aislados de *Bursera kerberi* y *Bursera suntui*.

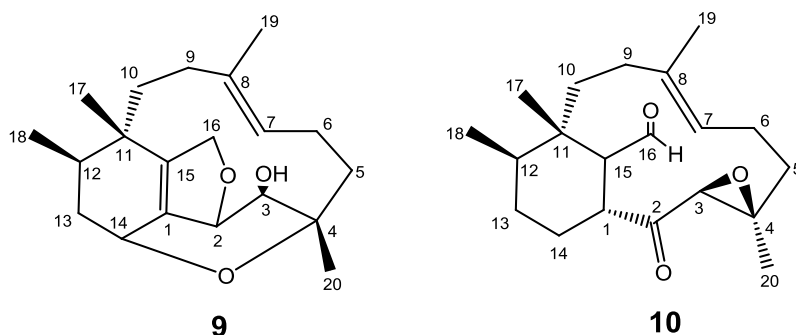
Un miembro importante de la familia diterpenoide es el paclitaxel (**7**) que ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de cánceres de mama y de ovario, desde 1992. El paclitaxel es un producto natural que produce el *Taxus brevifolia*, pero la extracción de este compuesto a partir de la corteza del árbol dio bajos rendimientos. La síntesis del paclitaxel se convirtió en un objetivo principal en la década de 1990, pero con una larga secuencia de pasos y rendimientos globales bajos.



El problema de abastecimiento se ha sido resuelto parcialmente con la preparación a escala comercial por medio de un procedimiento semisintético a partir de la 10-desacetilbaccatina III (**8**), obtenida mediante una fuente renovable avanzada por el tratamiento de las agujas foliares de *Taxus baccata*, o por procedimiento fermentativo de *Taxus chinensis* (tejo chino).



Otros diterpenos bicíclicos que poseen el esqueleto biciclo[9.3.1]pentadecano, son las fomactinas que hasta la fecha únicamente han sido aisladas del hongo marino *Phoma* sp., algunas estructuras reportadas son la fomactina A (**9**) y la fomactina D (**10**), las cuales actúan como antagonistas del factor activador de plaquetas (FAP).



Además, se ha propuesto una ruta biosintética del taxadieno y fomactatrienos donde uno de los intermediarios es un verticileno en forma de carbocatión, Figura 4.²³

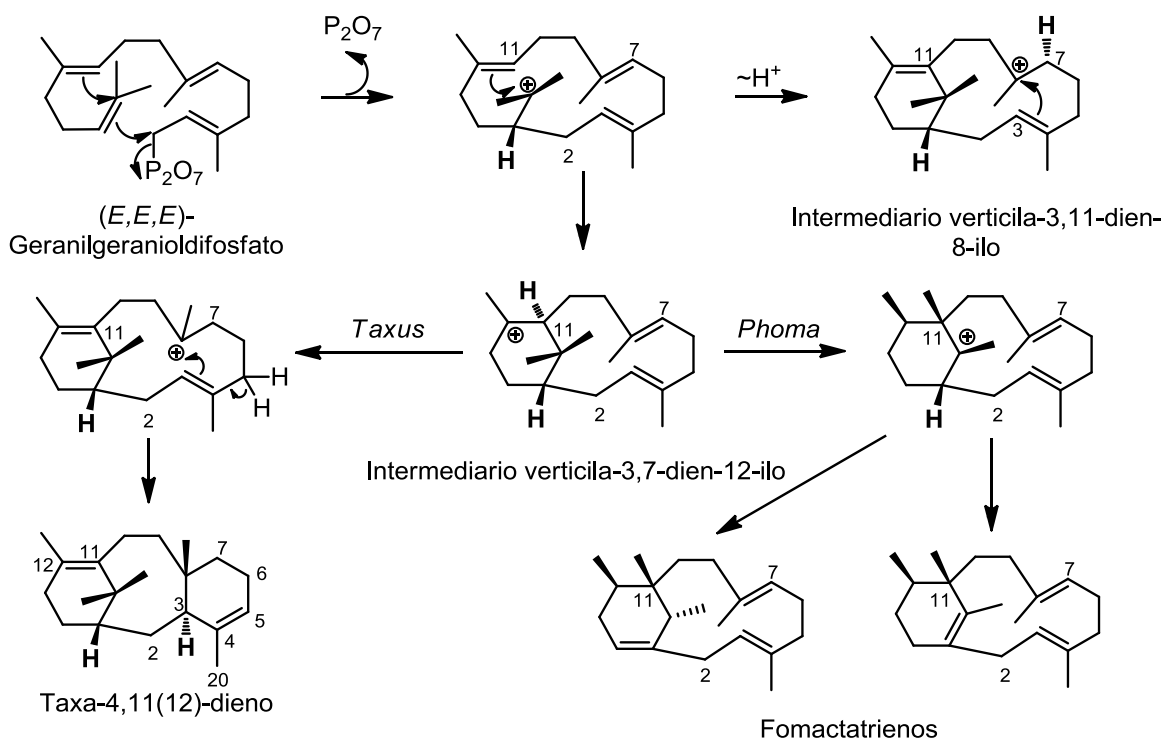


Figura 4. Propuesta de ruta biosintética del taxadieno y los fomactatrienos.

3.3 Dicroísmo Circular Vibracional

Es una técnica espectroscópica que utiliza radiación infrarroja polarizada circularmente que permite determinar la configuración absoluta sin necesidad de cristalizar permitiéndonos diferenciar entre compuesto izquierdo o derecho de dicha radiación, la cual es absorbida por los compuestos produciendo cambios en las vibraciones moleculares asociadas a los centros de quiralidad generando el espectro de DCV. Los primeros equipos y programas para medir los espectros de DCV aparecieron en 1997. La técnica consiste en construir el modelo molecular de mínima energía de una sustancia, para llevar a cabo una búsqueda conformacional exhaustiva, se optimiza la geometría de cada conformero y se calculan los espectros de DCV de cada especie, generalmente empleando Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT). Los espectros de DCV resultantes se suman de manera ponderada multiplicando por la fracción molar de cada conformero para obtener el espectro de DCV calculado. El espectro de DCV experimental y el calculado deben de coincidir para asignar la configuración absoluta.

Se ha determinado la configuración absoluta del (+)-verticilol (**3**) aislado de los extractos hexánicos de *Bursera suntu* utilizando DCV lo que permite la obtención de sus espectros tanto experimental (a) como calculado (b) donde se muestran en la Figura 5.²⁴

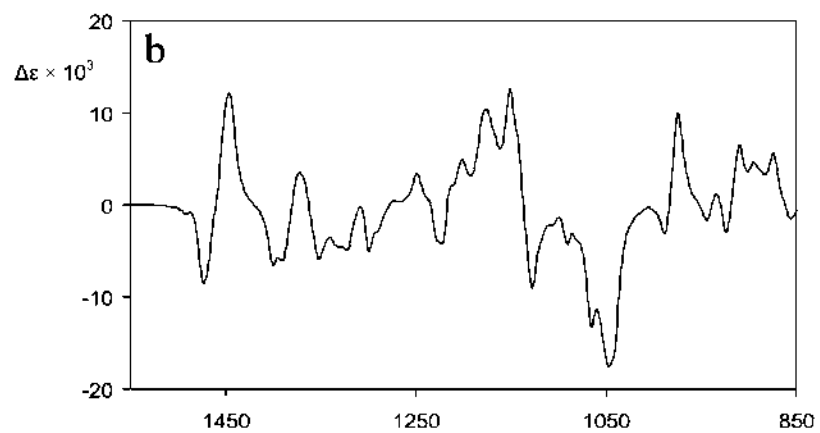
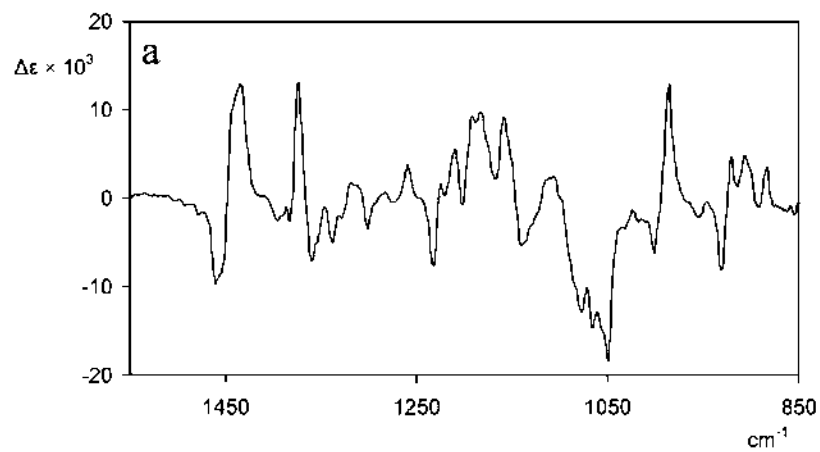


Figura 5. Espectro experimental (a) y calculado (b) de DCV del (+)-verticilol (**3**).

4. ANTECEDENTES

El (+)-12-*epi*-verticilol (**4**) y el (+)-verticila-3,7,12(18)-trieno (**11**), aislados de los extractos hexánicos de los tallos de la *Bursera kerberi* fueron sometidos a tratamiento ácido usando ya sea el cloruro de tionilo o el oxiclورو de fósforo, con los que ambos experimentos dieron el mismo producto de reordenamiento cuya estructura fue propuesta como **12**, con excelentes rendimientos, preferentemente con el oxiclورو de fósforo, Figura 6.

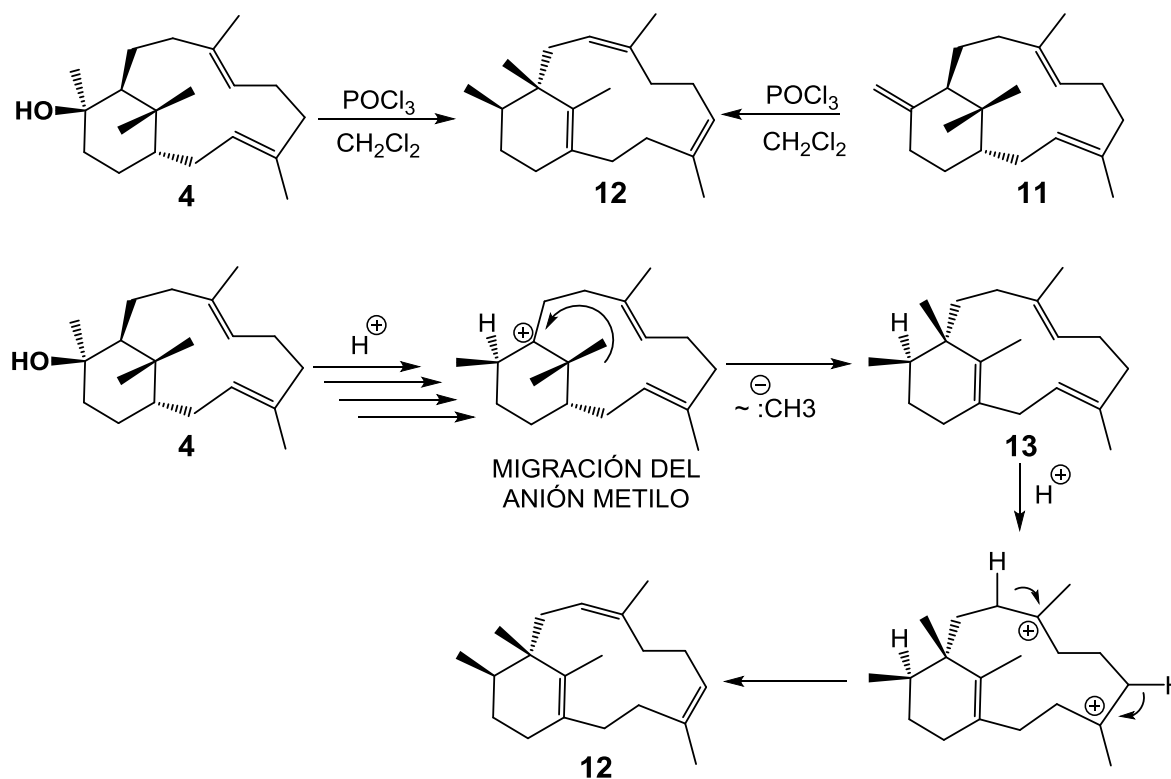


Figura 6. Posible mecanismo de la formación de **12** a partir de **4** o **11** con el oxiclورو de fósforo.

Los verticilenos aislados de *Bursera kerberi* y *Bursera suntui* como el (+)-verticilol (**3**) y (+)-12-*epi*-verticilol (**4**), también los verticilenos funcionalizados en C-20 como

5 y **6** fueron sometidos a tratamiento con el ácido perclórico; ácido trifluoroacético; eterato de trifluoruro de boro y el ácido *m*-cloroperbenzoico.

El tratamiento usando el ácido perclórico se elaboró mediante una secuencia de experimentos manejando las variables de tiempo, temperatura y concentración del ácido con el objetivo de establecer condiciones selectivas de deshidratación ya que el oxidrilo terciario en C-12 ofrece tres posibles posiciones vecinas con carbonos que contienen hidrógenos susceptibles de ser eliminados y generar así tres posibles productos de deshidratación tanto a partir del (+)-verticilol (**3**) y como con el (+)-12-*epi*-verticilol (**4**), los cuales pueden ser hacia C-18; hacia C-11 y hacia C-13 dado como resultado los tres trienos posibles en la Figura 7.

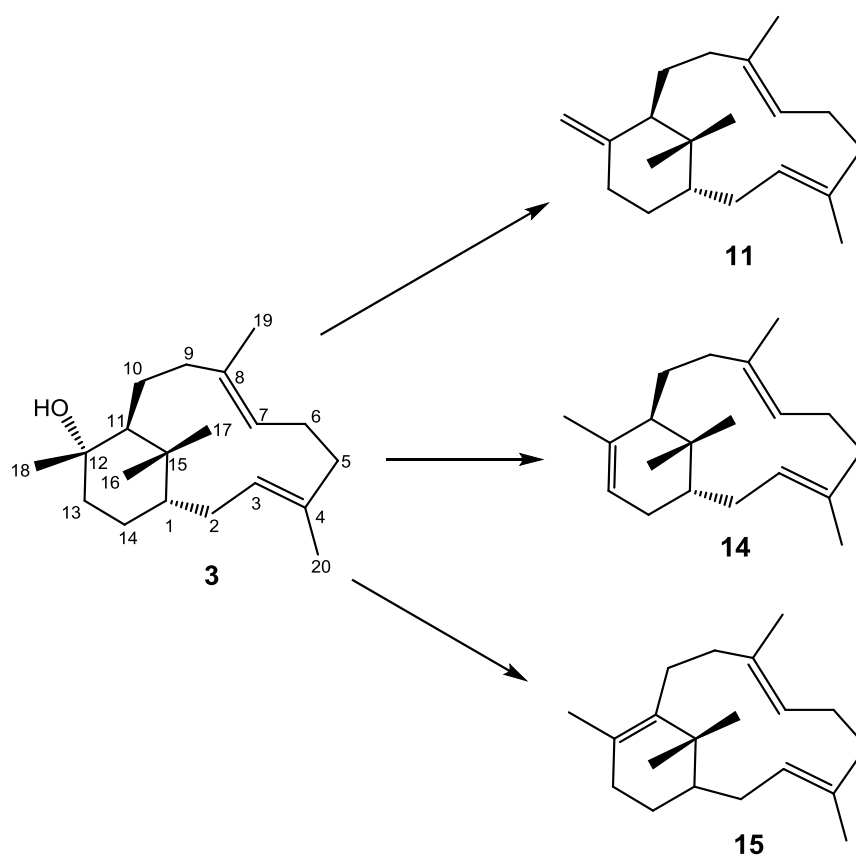


Figura 7. Posibles deshidrataciones del (+)-verticilol **3**.

La búsqueda de las condiciones selectivas empleando el HClO_4 concluyó estableciendo finalmente las mostradas en la Tabla 1. Este mismo experimento fue repetido con los metabolitos con los cuales se reprodujeron los mismos resultados, obteniéndose los productos de deshidratación **14**, **16** y **17**, Figura 8.²⁵

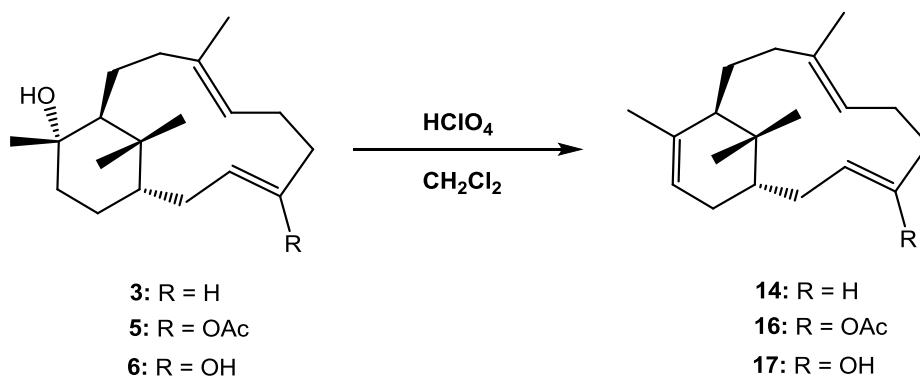


Figura 8. Obtención de los productos de deshidratación con el ácido perclórico.

Al aumentar la concentración y el tiempo de reacción de **3** o **4** con el ácido perclórico se obtuvo solo el producto de reordenamiento **12** conocido como fomactatrieno, Figura 9.

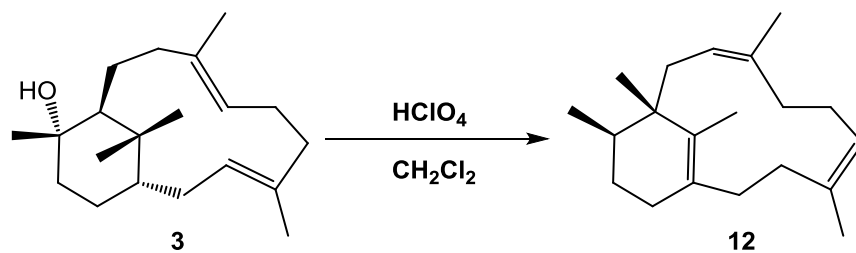


Figura 9. Obtención del producto de reordenamiento **12** partiendo de **3** o **4** con el ácido perclórico.

Por otra parte, al realizarse el tratamiento con el eterato de trifluoruro de boro se observó la selectividad de este hacia la formación del producto de reordenamiento **12** partiendo también de los compuestos **3** o **4**, Figura 10.²⁶

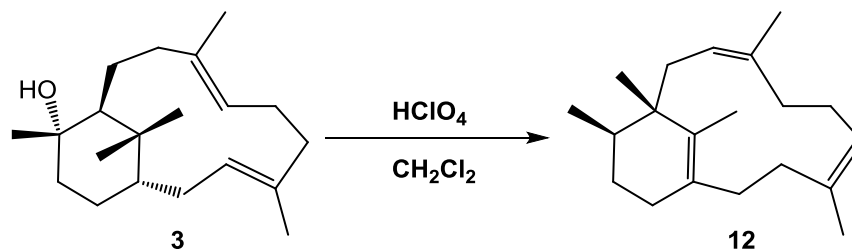


Figura 10. Obtención del producto de reordenamiento **12** partiendo de **3** o **4** con eterato de trifluoruro de boro.

El producto de reordenamiento es un isómero de los fomactatrienos aislados del hongo marino *Phoma sp.*, siendo en la actualidad la única fuente natural de donde se han aislado, en nuestro grupo de trabajo se obtuvo el derivado triepoxidado del producto de reordenamiento **12** con el AmCPB obteniéndose el triepoxifomactano **18**, Figura 11, el cual para su obtención se tomaron en consideración las condiciones de reacción que se utilizaron por nuestro grupo de trabajo con otras estructuras diterpénicas.²⁷⁻²⁸

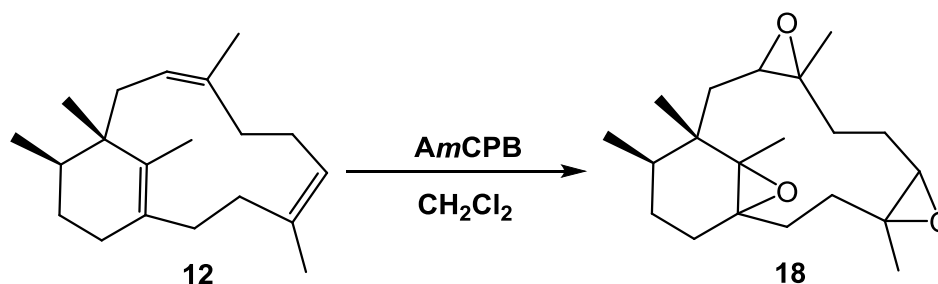


Figura 11. Obtención del producto triepoxidado **18** partiendo de **12** con AmCPB.

En la Figura 12 se muestra un resumen de las reacciones efectuadas donde se observa la selectividad del ácido perclórico para la formación del producto de deshidratación y también la selectividad del eterato de trifluoruro de boro hacia la formación del producto de reordenamiento.

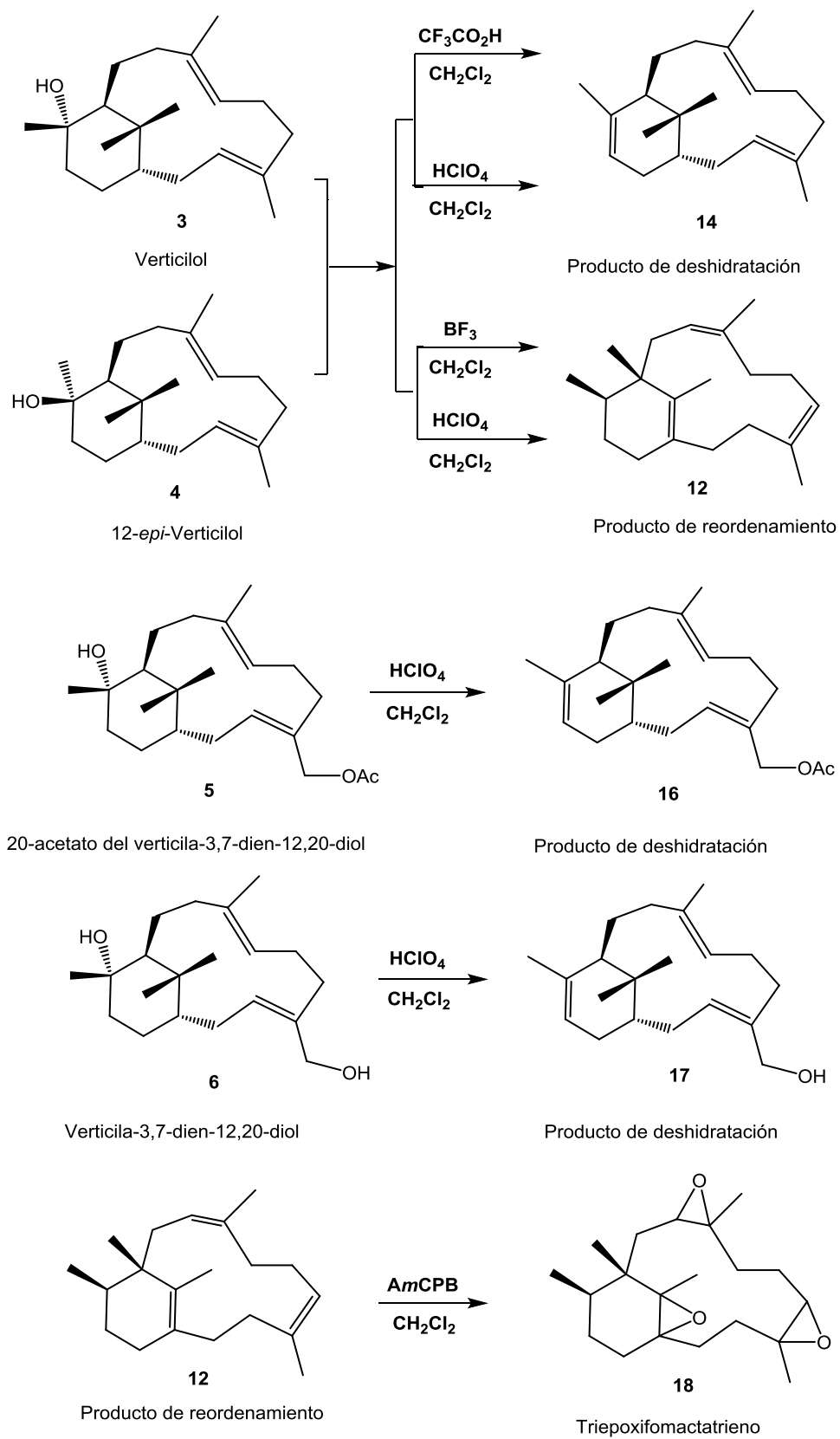


Figura 12. Resumen de reacciones con diferentes ácidos.

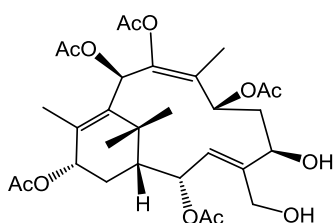
Las concentraciones, tiempo y temperatura fueron fundamentales para la obtención de los productos de deshidratación, así como los productos de reordenamiento como se muestra en la Tabla 1.²⁹

Tabla 1. Concentraciones, tiempos y temperaturas para obtener el producto de deshidratación, reordenamiento y su triepóxido.

Compuesto	Reactivo	Tiempo	Temperatura	Producto	
				Deshidratación	Relación en mezcla
3 y 4	Et ₂ O:BF ₃	6 h	4°C		12
3 y 4	HClO ₄	2 h	4°C		3:2 (12:14)
3 y 4	HClO ₄	45 min	4°C	14	
3 y 4	HClO ₄	3 h	4°C		9:1 (12:14)
3 y 4	CF ₃ CO ₂ H	2 h	4°C		9:1 (12:14)
5	HClO ₄	45 min	4°C	16	
6	HClO ₄	45 min	4°C	17	
12	AmCPB	24 h	Ambiente		18

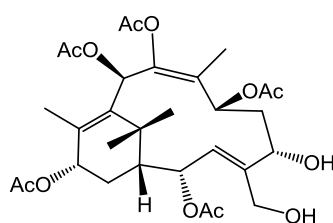
5. JUSTIFICACIÓN

El descubrimiento del paclitaxel como un excelente agente antitumoral, ha propiciado la apertura de un extenso campo de estudio destacando el de los diterpenos considerados «taxoides», al no tener el sistema tricíclico como el paclitaxel y poseer únicamente solo dos anillos, tal es el caso de las estructuras verticilénicas como el canadenseno (**19**), el 5-*epi*-canadenseno (**20**), los taxachitrienos A (**21**) y B (**22**) y el 5-desacetiltaxachitrieno B (**23**), las taxuspinas **24-26**, todas ellas con potenciales terapéuticos promisorios, en estudios previos muchas de ellas aún no han sido consideradas biogénicamente precursoras del paclitaxel.



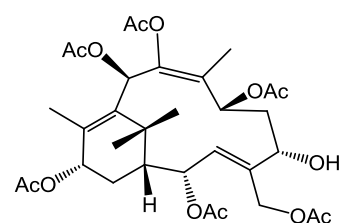
19

Canadenseno



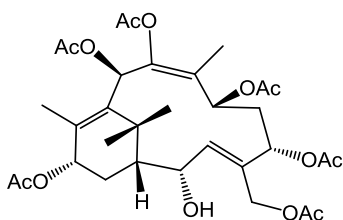
20

5-*epi*-canadenseno



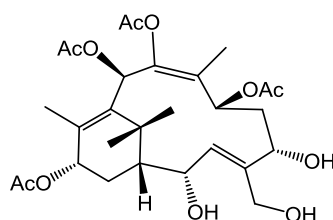
21

Taxachitrieno A



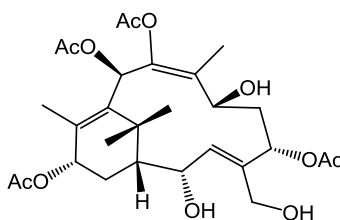
22

Taxachitrieno B



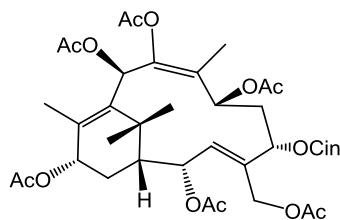
23

5-Desacetiltaxachitrieno B



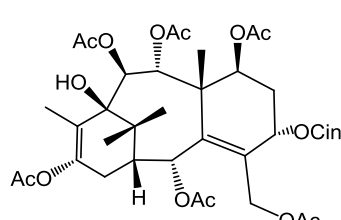
24

Taxuspina U



25

Taxuspina X



26

Taxuspina D

Dada la potencialidad terapéutica del paclitaxel, plantas como el *Taxus chinensis*, *Taxus baccata* y *Taxus wallichiana*, se han escogido como fuentes productoras del mismo, solo que dan rendimientos escasos, por lo que la búsqueda de nuevas fuentes naturales y el estudio fitoquímico de las mismas representa una alternativa que desarrolle la potencialidad de este recurso natural biológicamente importante. Además, todas las estructuras diterpénicas previamente reportadas las cuales se han considerado como taxoides se encuentran multifuncionalizadas, ya sea con dobles ligaduras; funciones oxhidrúlicas y sus respectivos acetatos o algunos derivados esterificados como los cinamatos.³⁰⁻³³

Los verticilenos obtenidos de especies de Burseraceae han sido caracterizados estructuralmente semejantes a los esqueletos clasificados como taxoides, sólo que se encuentran escasamente funcionalizados, se ha observado que ante condiciones de reacción en medios ácidos estos esqueletos son sensibles a ellas, por lo que es importante seguir investigando su reactividad ante otros ácidos, para que potencialmente conduzcan a productos con un número mayor de funciones químicas mediante reacciones posteriores. Así como ampliar el estudio del esqueleto obtenido mediante el reordenamiento de los verticilenos naturales provenientes de Burseraceae en el que se encontraron las condiciones óptimas para su obtención, con las fomactinas cuya diferencia estructural es la posición de los dobles enlaces y dos de sus metilos se encuentran sostenidos de manera geminal para el caso de los verticilenos. Así partiendo del triepóxido recientemente obtenido derivado del fomactatrieno permitirá el estudio de su reactividad ya que la química de este tipo de sistema actualmente no ha sido explorada.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Aislar e identificar los metabolitos provenientes de Burseraceae colectadas en distintas regiones de México. Una vez establecida la naturaleza diterpénica de los metabolitos se someterá a diferentes condiciones ácidas con la finalidad de promover cambios químicos que propicien la formación de nuevos compuestos o que se mejoren significativamente los métodos de obtención ya reportados.

6.2 Objetivos Específicos

1. Aislar, purificar e identificar los metabolitos diterpénicos provenientes de los extractos de *Bursera suntui* y *Bursera kerberi* colectadas en las distintas regiones de México.
2. Los metabolitos se someterán a condiciones experimentales variables de reacción frente a el ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido perclórico entre otros tomando como punto de partida experimentos previamente reportados relativos a otros esqueletos diterpénicos monocíclicos.^{27,28}
3. La caracterización de los productos se realizará empleando RMN, en una y dos dimensiones, espectrofotometría de IR, espectrometría de masa, además de métodos de modelado molecular.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1 Reactividad de los dobles enlaces de los verticilenos 16 y 17.

La presencia de diterpénicos monoepóxidos extraídos de *Bursera*, abrió la posibilidad para el estudio de la reactividad de los dobles enlaces de los metabolitos poco funcionalizados que han sido aislados de las partes aéreas de *Bursera suntui* y *Bursera kerberi*. Estudios iniciales previos han demostrado que los tratamientos con el AmCPB han sido eficaces en la obtención de los productos epoxidados, la continuación de estos estudios ha permitido seleccionar condiciones específicas de epoxidación en dien y en trien derivados verticilénicos naturales y no naturales. Para esto la búsqueda inicial de condiciones experimentales que arrojaron resultados para que la epoxidación se llevase a cabo, se comenzó con el tratamiento de 20-acetato del verticila-3,7-dien-12,20-diol (**5**) en cloruro de metileno durante 12 horas, obteniéndose los compuestos epoxidados, correspondiente al 20-acetato del 7,8-epoxiverticil-3-en-12,20-diol (**27**) y 20-acetato de 3,4:7,8-diepoxiverticilan-12,20-diol (**28**) mostrados en la Figura 13.

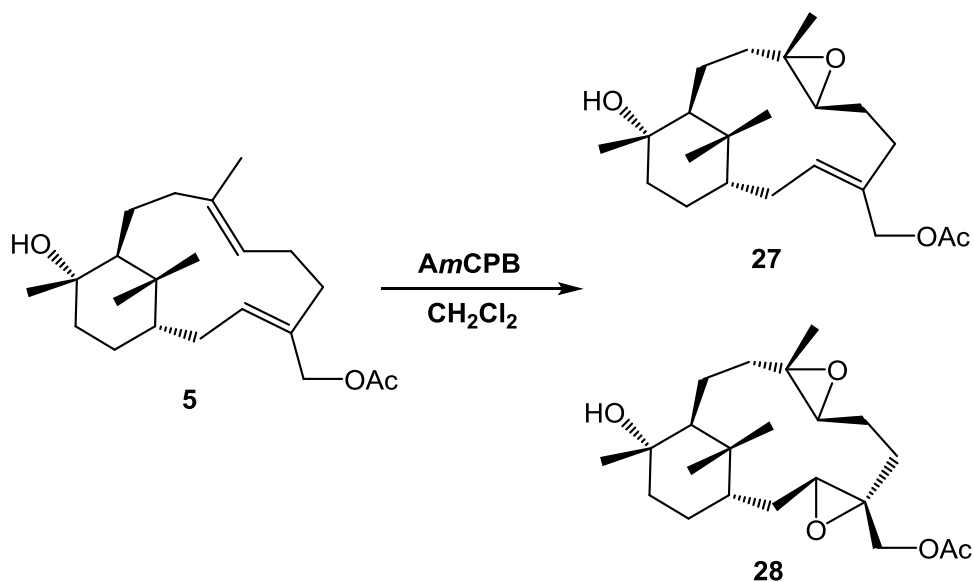


Figura 13. Productos epoxidados **27** y **28** a 12 horas de reacción de **5** con AmCPB.

En la Figura 14 se puede observar el espectro de RMN de ^1H , la mezcla de los productos epoxidados **27** y **28** de la que puede apreciarse una relación aproximada de 3:1 del producto de diepoxidación **28** respecto al de monoepoxidación **27**.

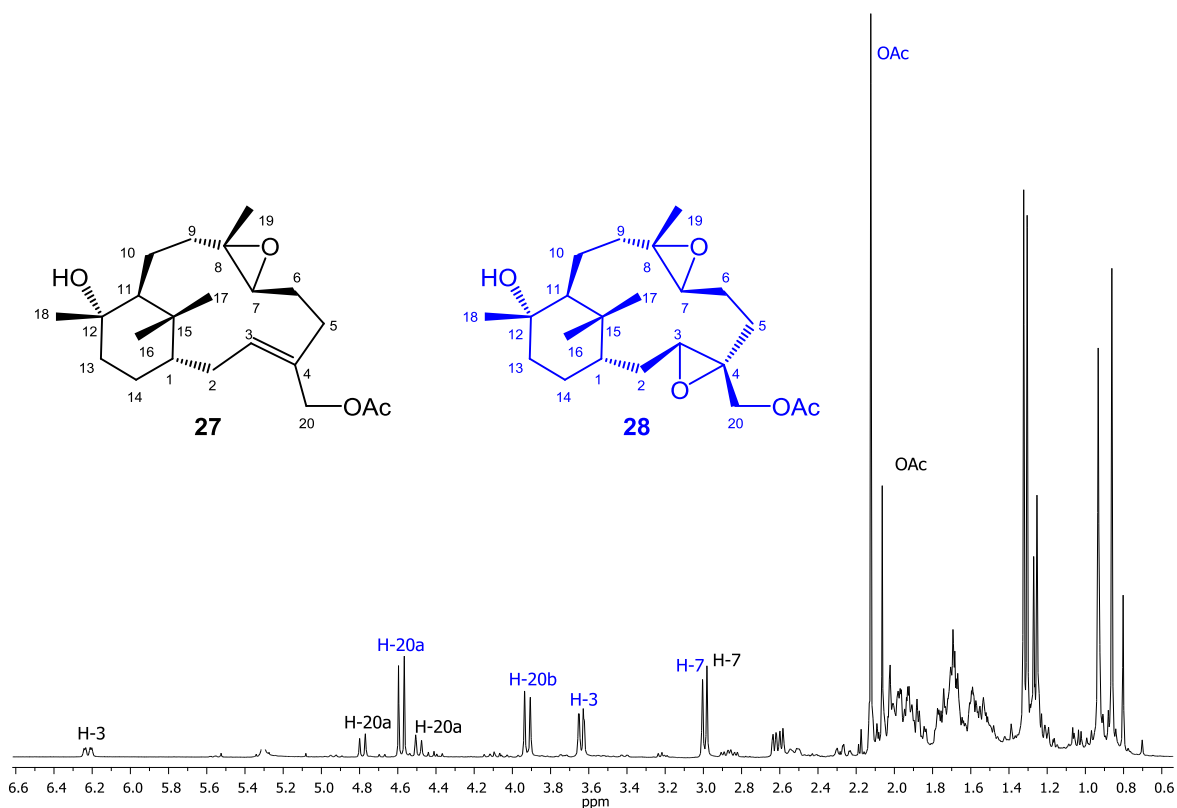


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H de los productos epoxidados **27** y **28** a 12 horas de reacción de **5** con *AmCPB*.

Al reducir el tiempo de reacción a 1 hora se pudo obtener el compuesto de monoepoxidación **27**, en tanto que para obtener el compuesto **28** se incrementó el tiempo a 24 horas en agitación. Se procedió a deshidratar selectivamente al 20-acetato del verticila-3,7-dien-12,20-diol (**5**) con HClO_4 para obtener el producto deshidratado **16**, el cual al tomar en consideración las condiciones de epoxidación

aplicadas al metabolito natural **5** procedente de los tallos de la *Bursera suntu* y al someterse el producto de deshidratación selectiva **16** a la epoxidación con el *AmCPB* durante 1 hora se obtuvo el nuevo producto monoepoxidado **29**, Figura 15, en su espectro de RMN de ^1H mostrado en la Figura 16, se puede apreciar que la señal del protón vinílico 7 de la materia prima **16** no aparece y ahora se observa una señal doble de dobles a 2.69 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-7.

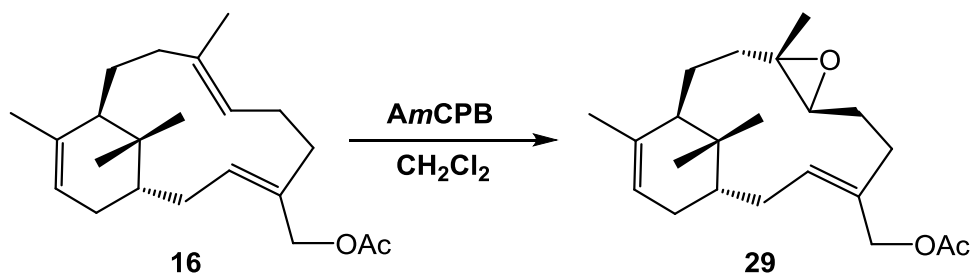


Figura 15. Producto monoepoxidado **29** de la reacción con *AmCPB* del producto deshidratado **16**.

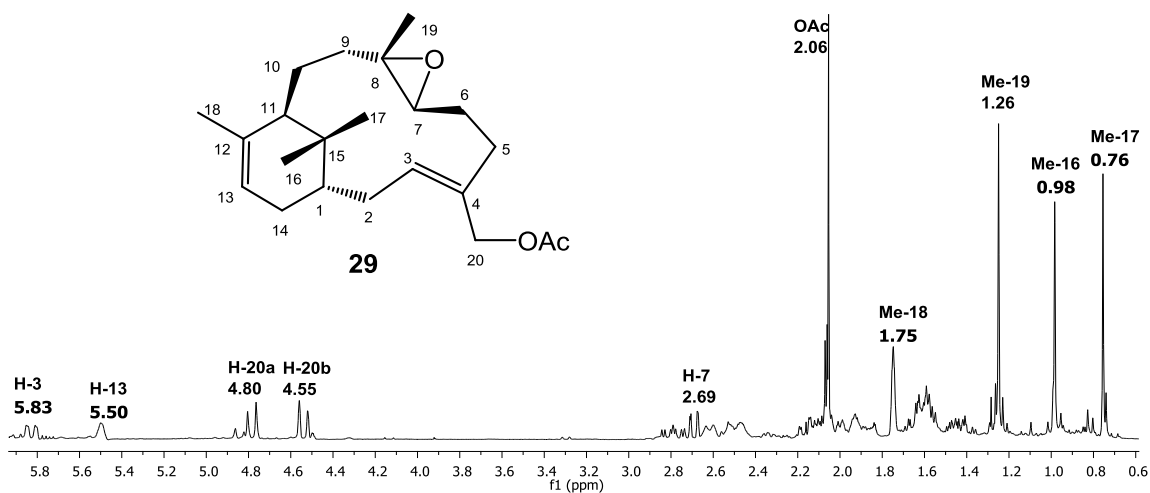


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H del producto monoepoxidado **29** a 1 hora de reacción de **16** con *AmCPB*.

El cambio de la reactividad del doble enlace de C-3 a C-4 es debido a la presencia del grupo funcional éster en el C-20 y a la movilidad conformacional que presenta el sistema anular de 12 carbonos, esto hace que sea más tardío el tiempo de reacción para llevar a cabo la epoxidación entre el carbono C3–C4, por lo que es de esperarse que la obtención del diepóxido entre los carbonos C-7–C-8 y C-12–C-13 se lleve a cabo primeramente ya que ofrecerían una barrera energética menor a superar. Considerando lo anterior se hizo necesario prolongar el tiempo de reacción y aumentar 4 horas el periodo de tiempo, aplicando la misma concentración tanto de la materia prima como la del agente oxidante *AmCPB*, y así comprobar que ocurre primero la formación del epóxido entre los carbonos C-7–C-8 y después procedería a formarse el epóxido entre los carbonos C-12–C-13. Una vez llevado a cabo estas condiciones de reacción, se obtuvo la mezcla de los dos nuevos compuestos **29** y **30**, como se muestra en la Figura 17 y su respectivo espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción en la Figura 18.

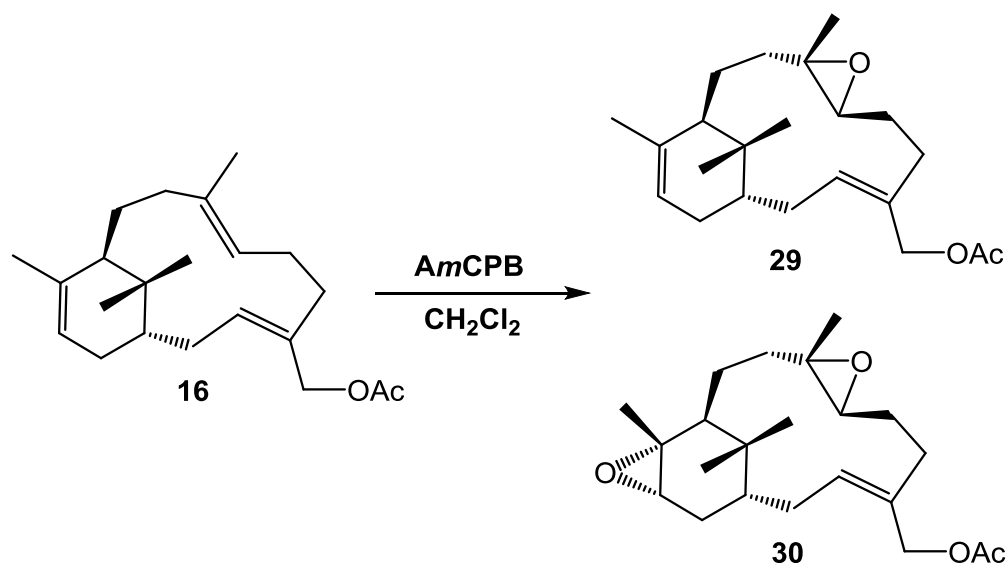


Figura 17. Mezcla de los productos monoepoxidado **29** y diepoxidado **30** de la reacción de **16** con *AmCPB* por 4 horas.

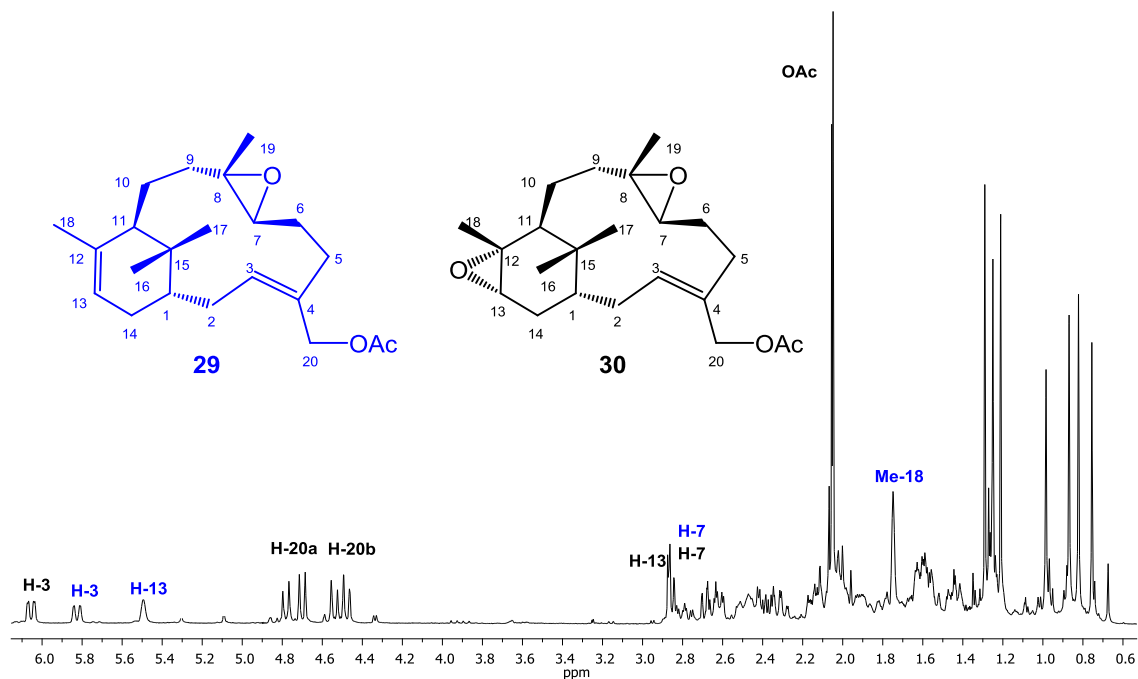


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de los productos epoxidados **29** y **30** a 4 horas de reacción de **16** con *AmCPB*.

Para la búsqueda de la obtención del diepóxido **30** como producto mayoritario, se partió de la mezcla obtenida tratada previamente durante 4 horas, la cual fue sometida nuevamente a la epoxidación, dejando reaccionar dicha mezcla durante 4 horas más en las mismas condiciones de concentración de *AmCPB* en CH_2Cl_2 una vez transcurrido el tiempo se obtuvo así el producto diepoxidado **30** en C-7–C-8 y en C-12–C-13. Ahora considerando su obtención desde el trieno **16** se tuvo que someter durante un período de 8 horas en total para la obtención del diepóxido **30** como producto mayoritario, el cual la reacción es indicada en las fórmulas de la Figura 19 y después de llevada a cabo su purificación mediante un proceso cromatográfico en columna empacada con gel de sílice, de la fracción eluída a mediana polaridad fue determinado su espectro de RMN de ^1H , el cual es mostrado en la Figura 20, donde se puede apreciar la desaparición de las dos señales vinílicas de la materia prima **16** correspondientes a los protones 7 y 13, y

ahora aparecen dos nuevas señales, una doble a 2.84 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-7, y la otra señal doble a 2.87 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-13.

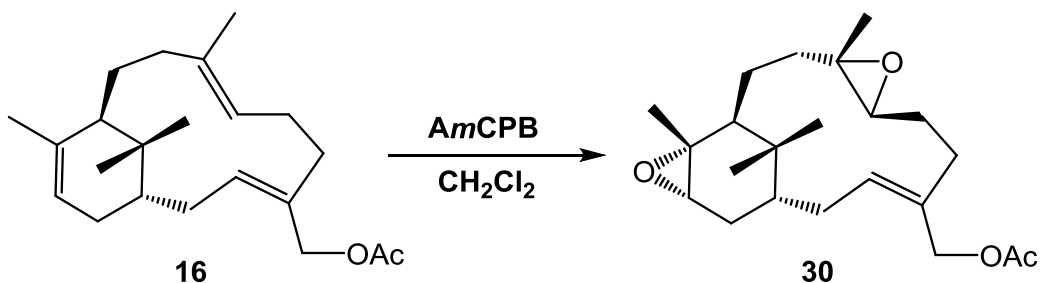


Figura 19. Productos diepoxidado **30** de la reacción de **16** con AmCPB por 8 horas.

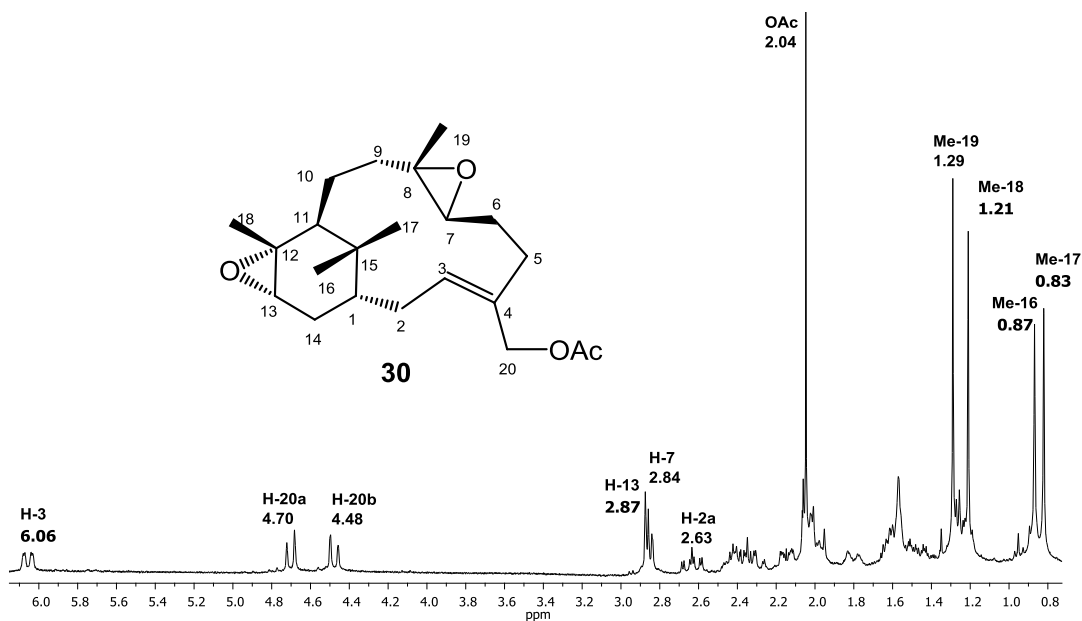


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H del producto diepoxidado **30** a 8 horas de reacción de **16** con AmCPB.

Ya conocido el tiempo necesario para formar el epóxido entre los carbonos C-3–C-4, se sometió a reacción a **16** con la misma concentración de AmCPB durante 24 horas con agitación, obteniéndose el nuevo producto triepoxidado **31**, mostrado en

la Figura 21 y su respectivo espectro de RMN de ^1H después de su purificación que también se muestra en la Figura 22, donde se puede observar la desaparición de las señales vinílicas de la materia prima **16** y ahora aparecen tres nuevas señales a campo alto, una señal doble de dobles a 3.59 ppm para el protón base de oxirano 3, una señal doble a 2.81 ppm para el protón base de oxirano H-7, y otra señal doble a 2.89 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-13.

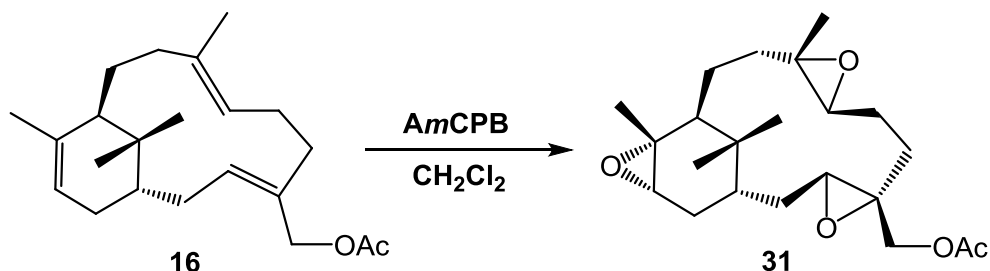


Figura 21. Producto triepoxidado **31** de la reacción de **16** con AmCPB por 24 horas con agitación.

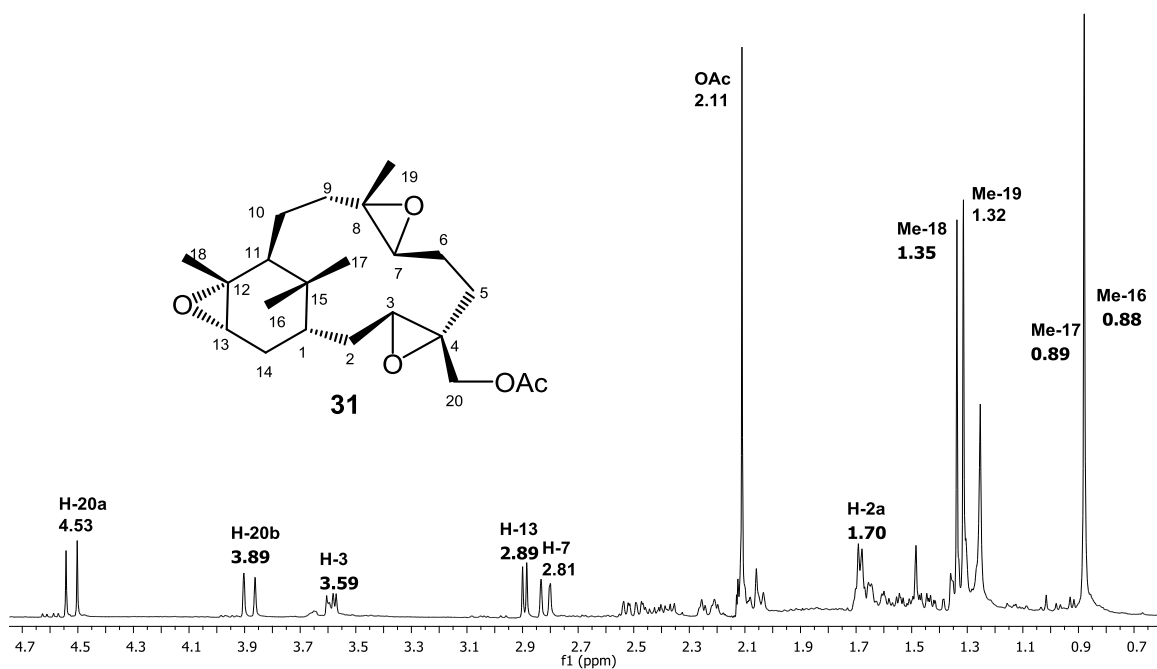


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H del producto epoxidado **31** a 24 horas de reacción con agitación de **16** con AmCPB.

Conocidas las condiciones de reacción de epoxidación del verticilatrieno **16**, se decidió estudiar si el compuesto **17** presentará la misma reactividad de sus dobles enlaces, por lo que se sujetó a las mismas condiciones durante una hora para obtener el compuesto monoepoxidado, pero no se obtuvo el mismo resultado debido a que se obtiene la mezcla de más de dos compuestos además de materia prima, como se muestra su respectivo espectro de RMN de ^1H en la Figura 23.

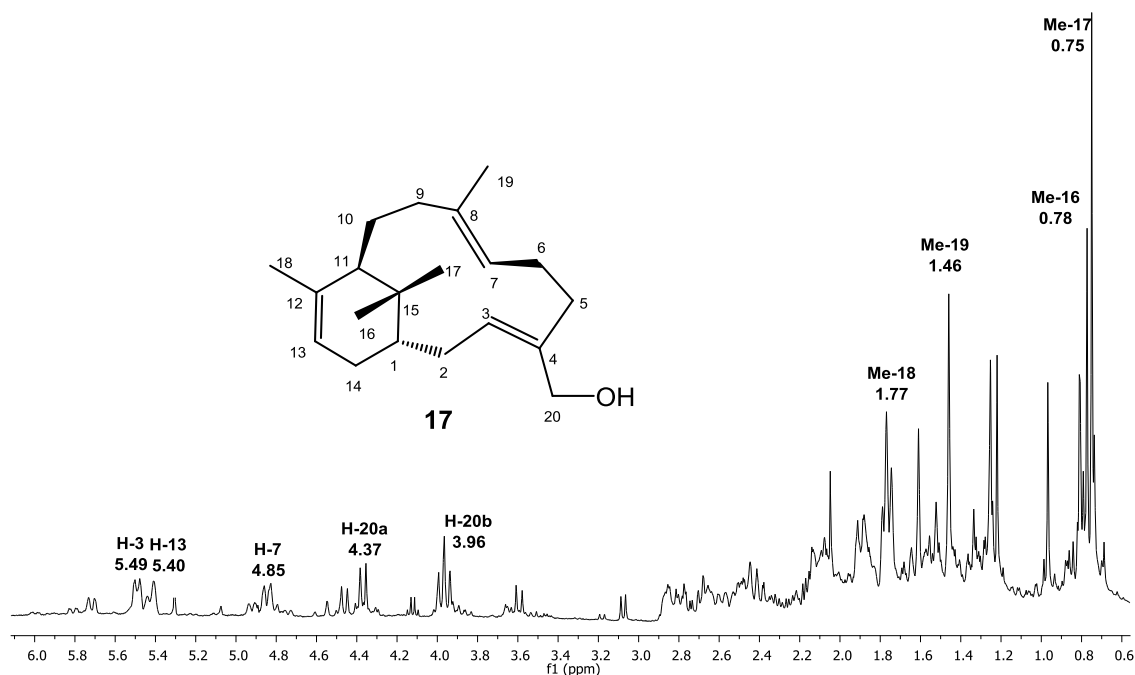


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **17** con AmCPB a 1 hora de reacción.

Debido a la obtención de la materia prima como compuesto mayoritario se aumentó el tiempo de reacción 2 horas, esto para esperar el incremento de la formación de los compuestos minoritarios, y esperar la completa desaparición de la materia prima, lo cual se observó en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción en la Figura 24.

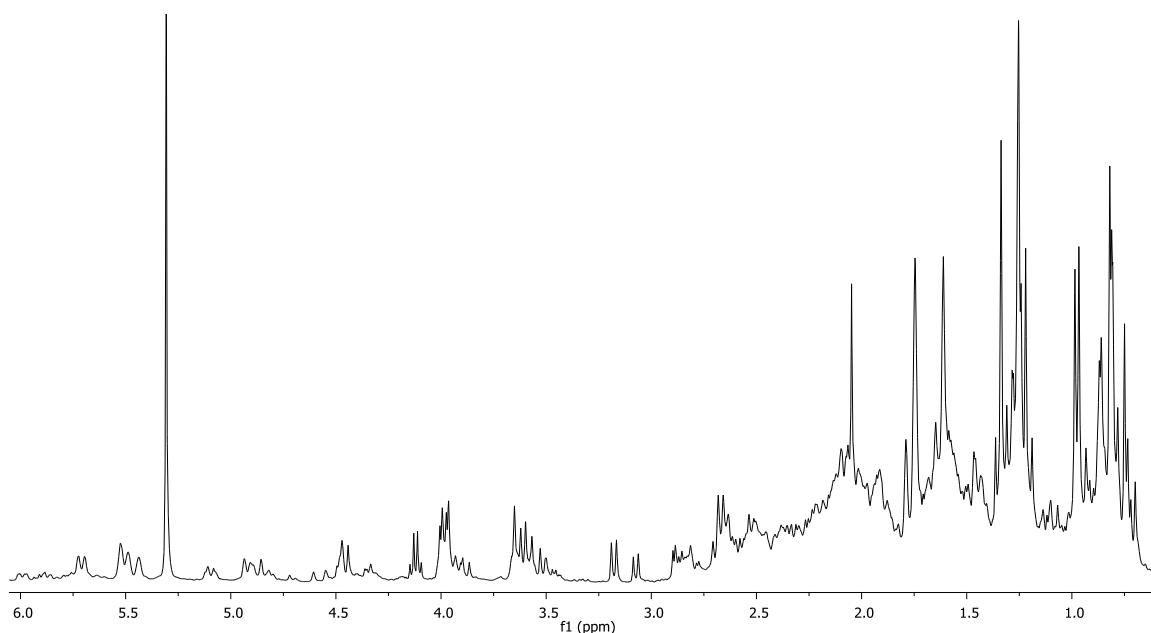


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **17** con AmCPB a 3 horas de reacción.

Al obtener una mezcla compleja en el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica con gel de sílice, obteniéndose en polaridad 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$ el compuesto monoepoxidado **32** mostrando una reactividad diferente al observar la formación del epóxido entre los carbonos 3 y 4, demostrándose que el grupo OH en la posición 20 muestra menos impedimento estérico en el doble enlace C-3-C-4, que en comparación con el compuesto **16** donde tiene un grupo éster en el carbono 20 mostrando más impedimento estérico siendo ese doble enlace el último en epoxidarse pasando a ser el menos reactivo. En este caso el compuesto **17** tiene ese enlace como los primeros en epoxidarse, su espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 25, donde se puede observar la desaparición de una señal vinílica de la materia prima **17** y ahora una nueva señal doble a 3.03 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-3. Continuando con la cromatografía a polaridades bajas se obtuvo un segundo compuesto **33** presentando un epóxido entre los carbonos 7 y 8, lo que nos indica que ese doble enlace sigue siendo reactivo, su espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 26, donde se puede observar la desaparición de una señal vinílica de la materia prima **17** y ahora una nueva señal doble a 2.69 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-7.

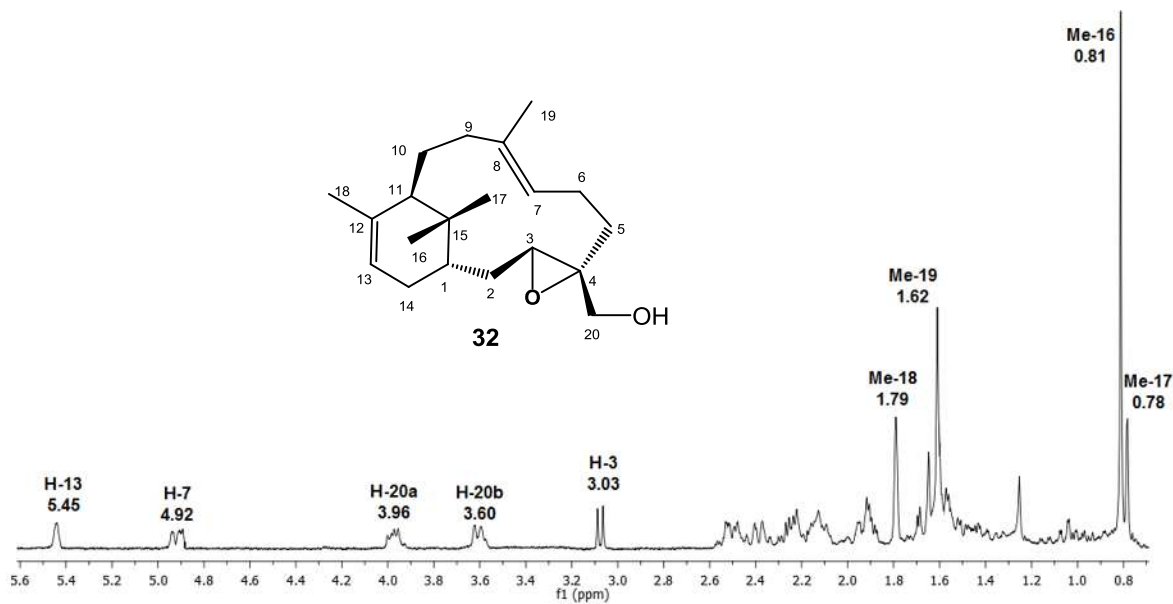


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **32**.

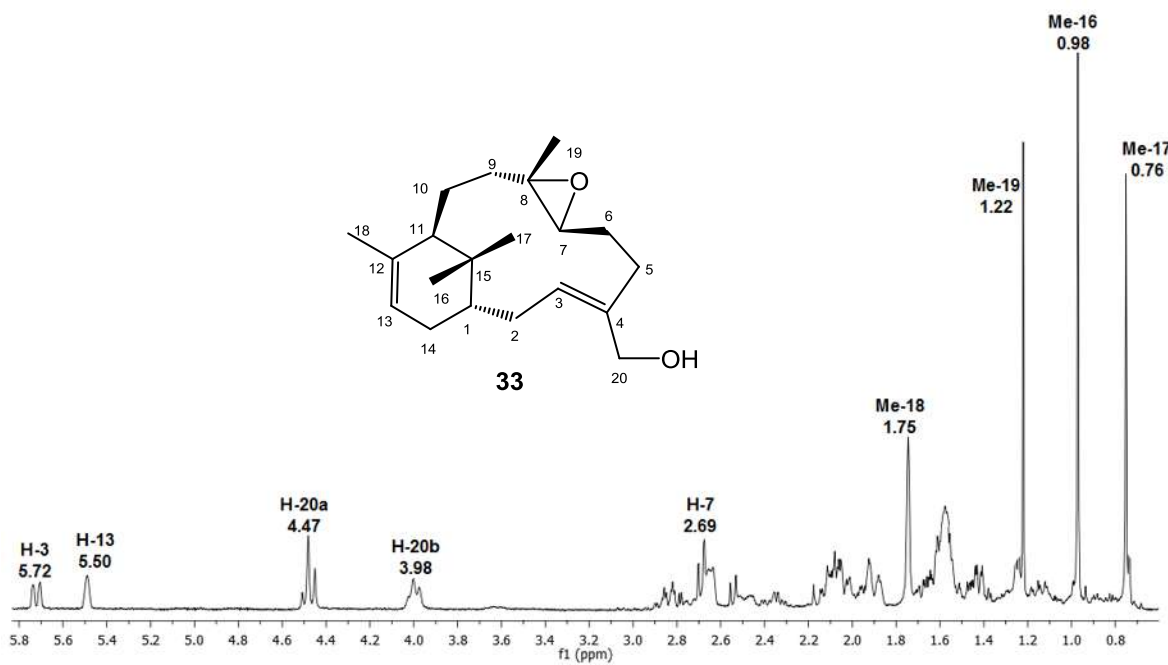


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **33**.

En el seguimiento de la purificación a polaridad 4:1 CH₂Cl₂:AcOEt se obtuvo un compuesto diepoxidado **34**, el cual nos demuestra que el doble enlace entre los carbonos 12 y 13 es el menos reactivo, su espectro de RMN de ¹H se muestra en la Figura 27, donde se puede observar que ya no aparecen dos señales vinílicas de la materia prima **17**, y ahora aparecen dos nuevas señales, una señal doble a 3.18 ppm para el protón base de oxirano H-3, y otra señal doble a 2.67 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-7. A polaridad 1:1 CH₂Cl₂:AcOEt se obtuvo el compuesto triepoxidado **35**, su espectro de RMN de ¹H se muestra en la Figura 28, donde se puede observar que ya no aparecen señales vinílicas de la materia prima **17**, ahora aparecen tres nuevas señales, una señal doble a 3.6 ppm para el protón base de oxirano H-3, una señal doble a 2.83 ppm para el protón base de oxirano H-7 y otra señal doble a 2.89 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-13. Durante todo el proceso cromatográfico se observaron algunos otros compuestos, pero en escasas cantidades y en mezcla, los compuestos **32**, **33** y **34**, se obtuvieron de manera minoritaria, por lo cual no se logró obtener toda su espectroscopia. Con el compuesto **35** se sometió en reacción durante 24 horas en agitación y se obtuvo como producto mayoritario lo cual permitió obtener toda su espectroscopia.

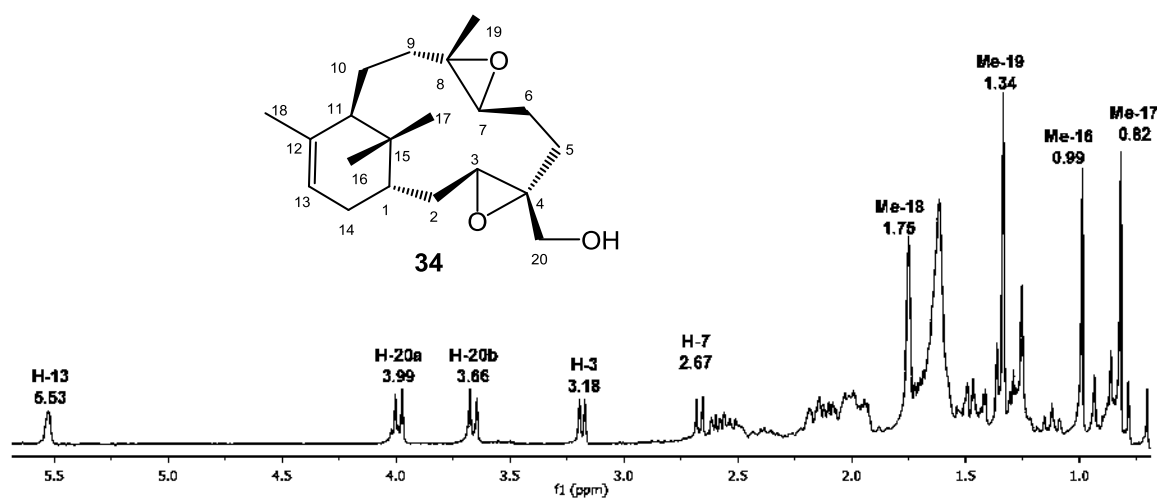


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **34**.

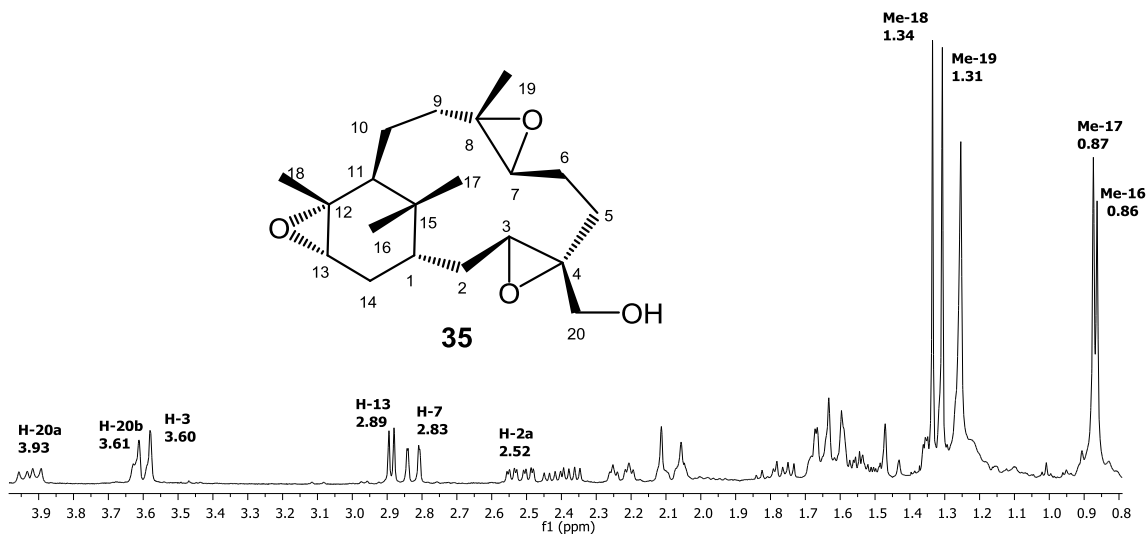


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **35**.

7.2 Esterificación de los verticilenos **6** y **17**, acompañada de una oxidación de sus productos.

En la continuidad del estudio de la reactividad de verticilenos para obtener nuevos grupos funcionales en dichas estructuras, se seleccionaron condiciones de esterificación con cloruro de $p\text{NO}_2\text{Bz}$, por lo cual se sometió a **6** al proceso mencionado en piridina durante 2 horas sobre baño de vapor, obteniéndose la materia prima con el nuevo producto **36** mostrado en la Figura 29 y su respectivo espectro de RMN de ^1H en la Figura 30.

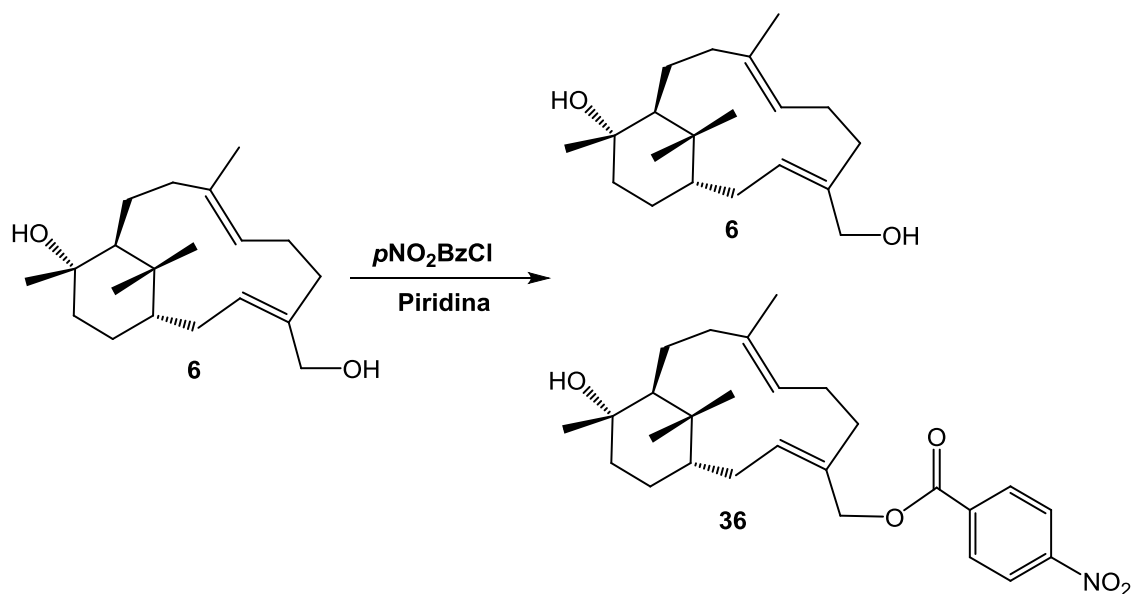


Figura 29. Compuestos **6** y **36** de la reacción con cloruro de $p\text{NO}_2\text{Bz}$ a las 2 horas con piridina en baño de vapor.

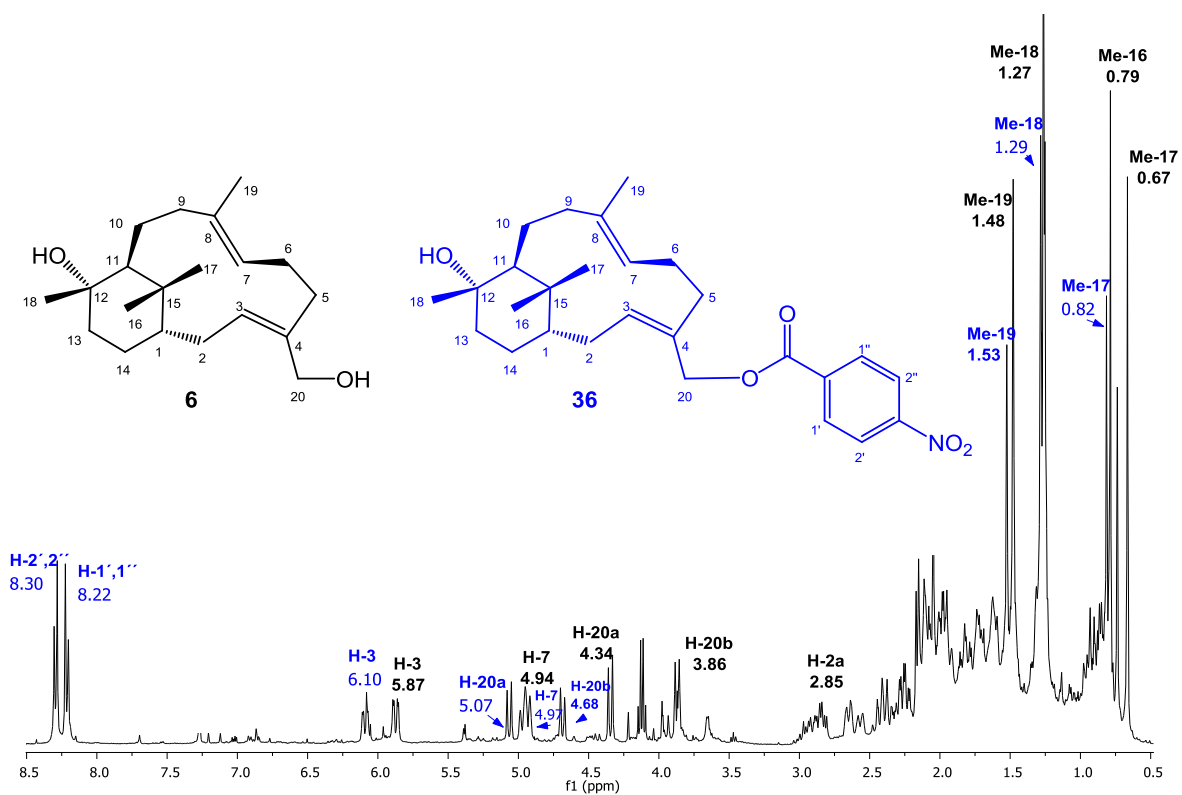


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de **6** y **36** con cloruro de $p\text{NO}_2\text{Bz}$ a 2 horas de reacción con piridina en baño de vapor.

Al observar que no se transformaba completamente nuestro producto, se probó dejando 2 horas más de tiempo de reacción logrado esterificar por completo el verticileno **6** a **36**, mostrando después de su purificación su espectro de RMN de ^1H en la Figura 31, donde se puede observar dos nuevas señales, una señal múltiple a 8.22 ppm correspondiente a los protones aromáticos 1' y 1'', otra señal múltiple a 8.30 ppm para los protones aromáticos 2' y 2''.

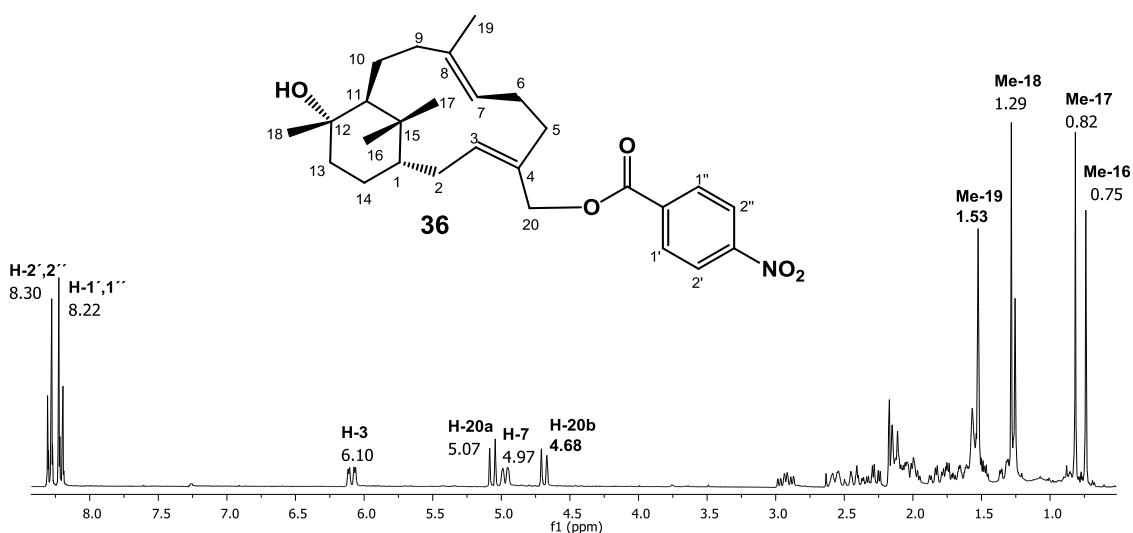


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de **36** después de la reacción de **6** con cloruro de $p\text{NO}_2\text{Bz}$ a 4 horas de reacción con piridina en baño de vapor.

Al obtener el compuesto **36** en forma de miel de color amarilla se somete con *Am*CPB con la finalidad de obtener un compuesto mayormente funcionalizado, de mejor estabilidad y la posibilidad de poder cristalizar. Se llevó a cabo la epoxidación de todos los dobles enlaces presentes en la estructura verticilénica con las condiciones mencionadas anteriormente, logrando obtener después de su purificación al compuesto **37** en forma de solido ceroso de color blanco, se muestra su espectro de RMN de ^1H en la Figura 32, donde se puede observar que ya no aparecen señales correspondiente a los protones vinílicos de la materia prima **36**, ahora aparecen dos nuevas señales, una señal doble a 3,7 ppm para el

protón base de oxirano H-3, y otra señal doble a 3 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-7.

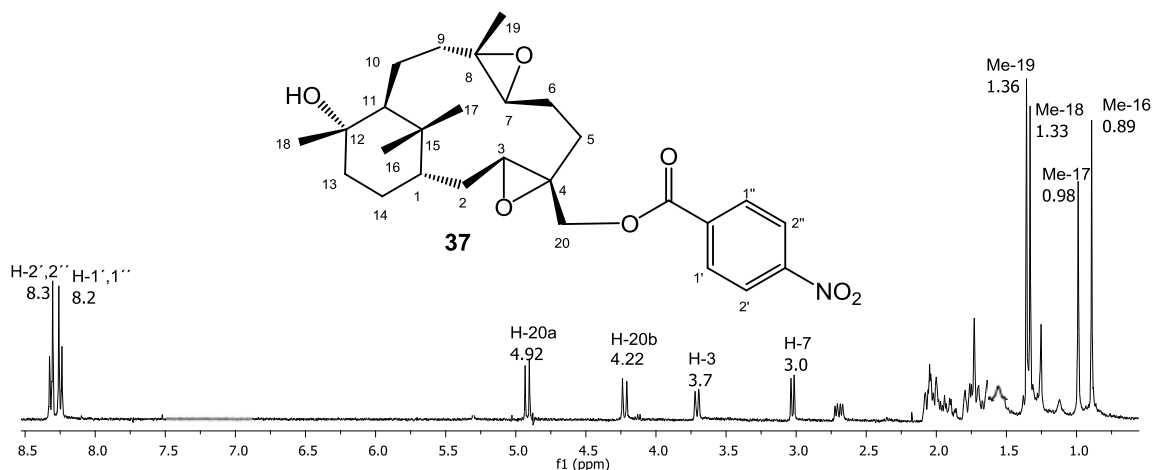


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H de **37** después de la reacción de **36** con *AmCPB* a 12 horas de reacción con agitación.

Revelándose buenos resultados con esta condición de esterificación se decidió deshidratar selectivamente con HClO_4 a **6** para obtener **17** y poder esterificarlo bajo las mismas condiciones, logrando así la obtención de **38** mostrado en la Figura 33 y su respectivo espectro de RMN de ^1H después de su purificación en la Figura 34, donde se puede observar dos nuevas señales, una señal múltiple a 8.22 ppm correspondiente a los protones aromáticos $1'$ y $1''$, otra señal múltiple a 8.30 ppm para los protones aromáticos $2'$ y $2''$.

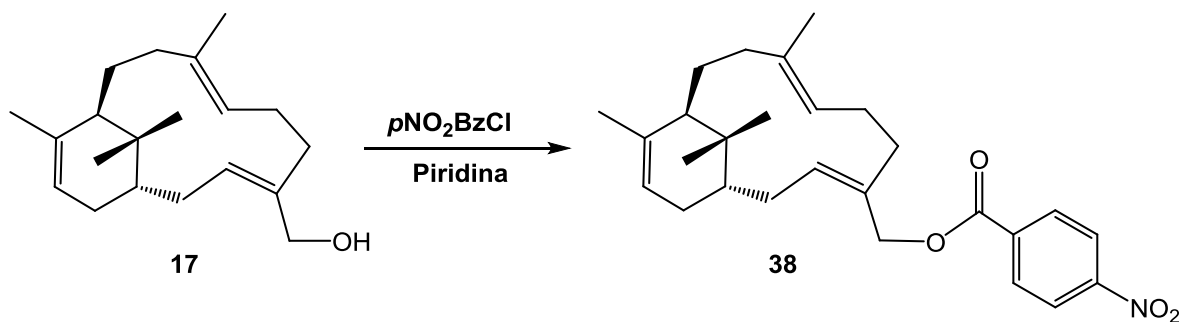


Figura 33. Obtención de **38** de la reacción de **17** con cloruro de $p\text{NO}_2\text{Bz}$ a las 4 horas con piridina en baño de vapor.

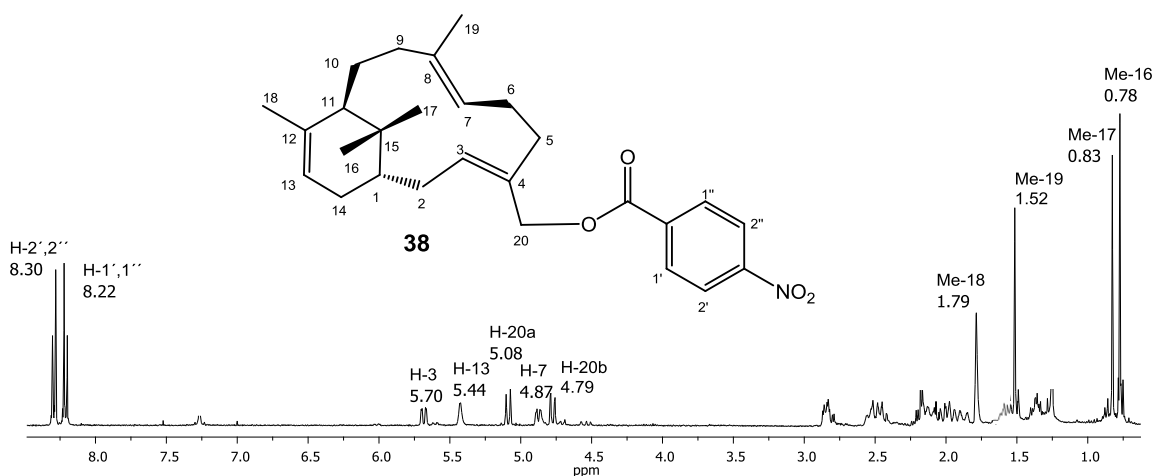


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H de **38** de después de su purificación de la reacción de **17** con cloruro de $p\text{NO}_2\text{Bz}$ a 4 horas de reacción con piridina en baño de vapor.

Conocidas las condiciones de reacción adecuadas para una epoxidación de los tres dobles enlaces C-3–C-4, C-7–C-8 y C-12–C-13, se seleccionó a **38** para realizar el tratamiento con *AmCPB*, obteniéndose su producto triepoxidado **39** mostrado en la Figura 35, su respectivo espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción en la Figura 36 y mostrando también su espectro de RMN de ^1H después de su purificación en la Figura 37, donde se pueden apreciar que desaparecen las señales de los protones vinílicos de la materia prima **38**, ahora aparecen tres nuevas señales, una señal doble a 3.67 ppm para el protón base de oxirano H-3, una señal doble a 2.85 ppm correspondiente al protón base de oxirano H-7 y otra señal doble a 2.92 ppm para el protón base de oxirano H-13.

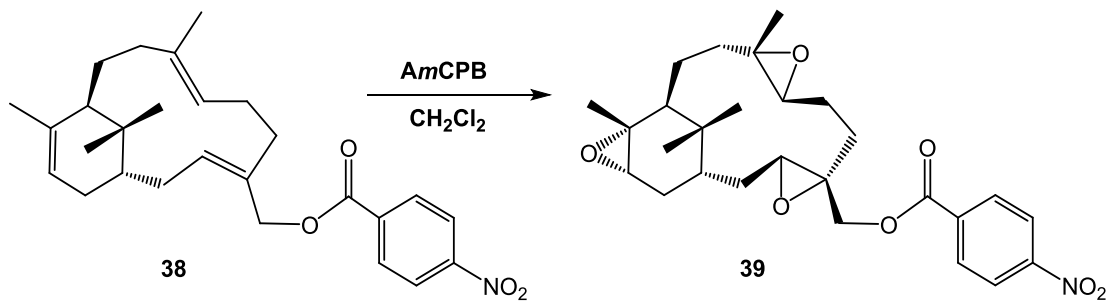


Figura 35. Obtención de **39** de la reacción de **38** con *AmCPB* a las 24 horas con agitación.

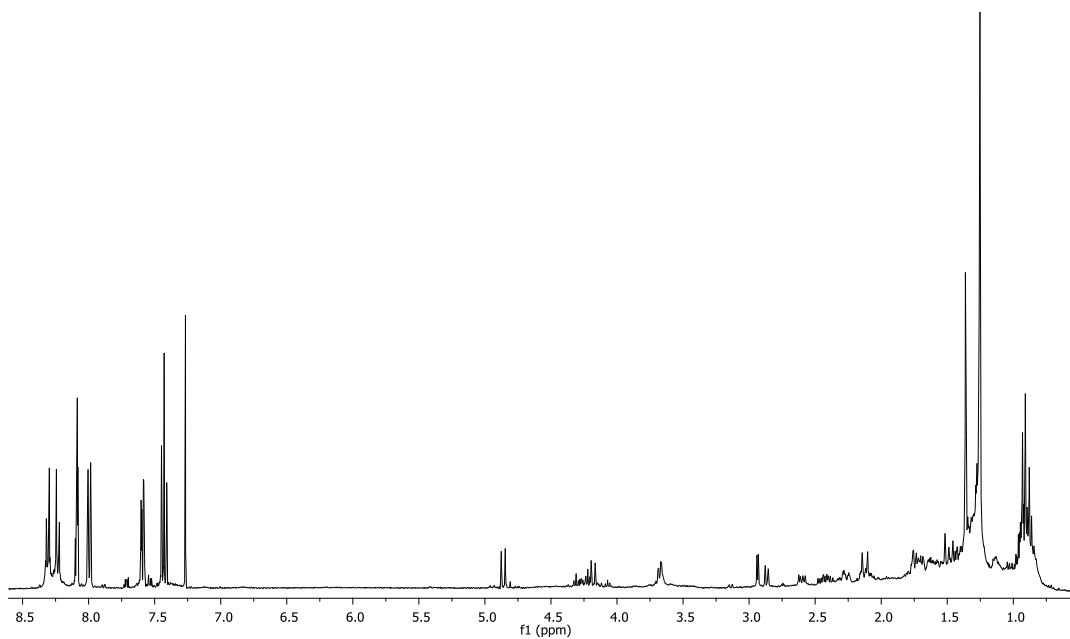


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de **38** con *AmCPB* a las 24 horas con agitación.

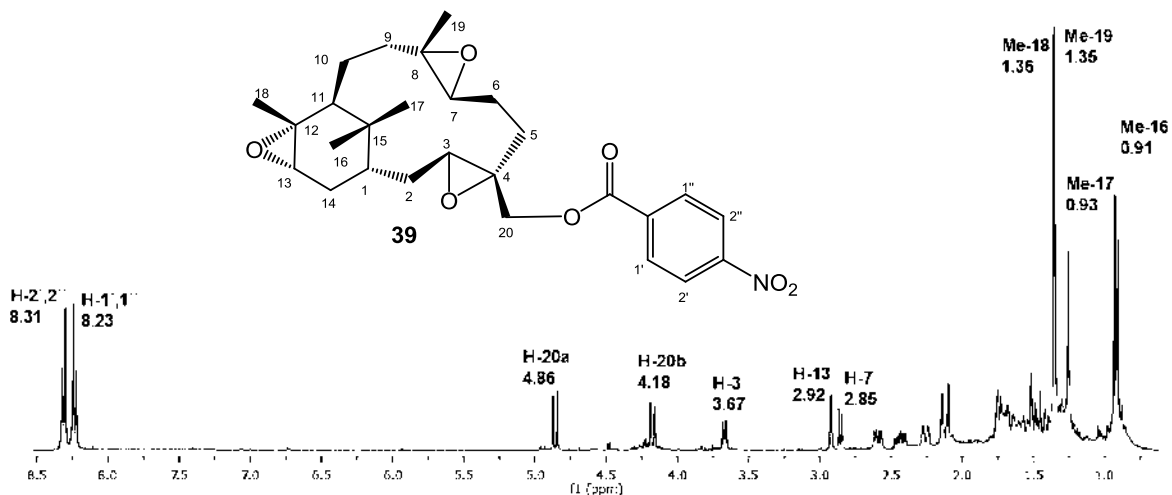


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H de **39** obtenido de la purificación del crudo de reacción de **38** con *AmCPB* a las 24 horas con agitación.

7.3 Reacciones ácidas a verticilenos funcionalizados con epóxidos.

De la *Bursera suntu* se han aislado verticilenos epoxidados en los carbonos C-7–C-8 como ya se había mencionado anteriormente, pero también han sido aislados verticilenos con la apertura de dicho epóxido, formando un doble enlace exocíclico entre los carbonos C-8–C-19 y un grupo oxhidrilo en el carbono C-7, y la preparación del acetilo en C-7 mostrándose las estructuras de **40**, **41** y **42** en la Figura 38.²² Mostrando la naturaleza el camino a seguir, se decidió estudiar la apertura de ellos bajo condiciones ácidas con el HClO₄, con esta finalidad se epóxido a 12-*epi*-verticilol (**4**) obteniendo **43** mostrando su espectro de RMN de ¹H en la Figura 39, que posteriormente se sometió a tratamiento con HClO₄ durante 1 hora obteniéndose la mezcla de compuestos **44** y otros compuesto minoritarios como se muestra en la Figura 40 y también mostrándose su respectivo espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción en la Figura 41.

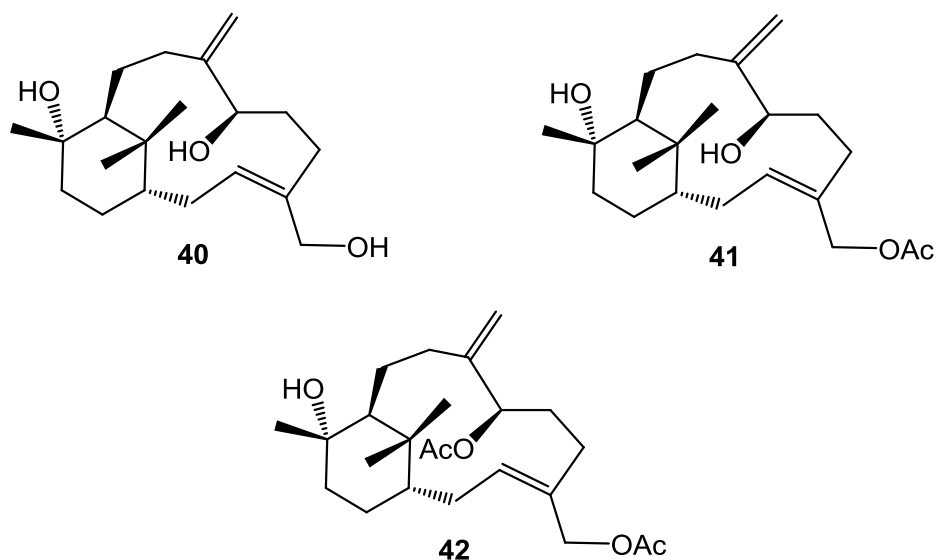


Figura 38. Compuestos naturales **40** y **41** aislados de *Bursera suntui* y el producto **39** de la acetilación de **42**.

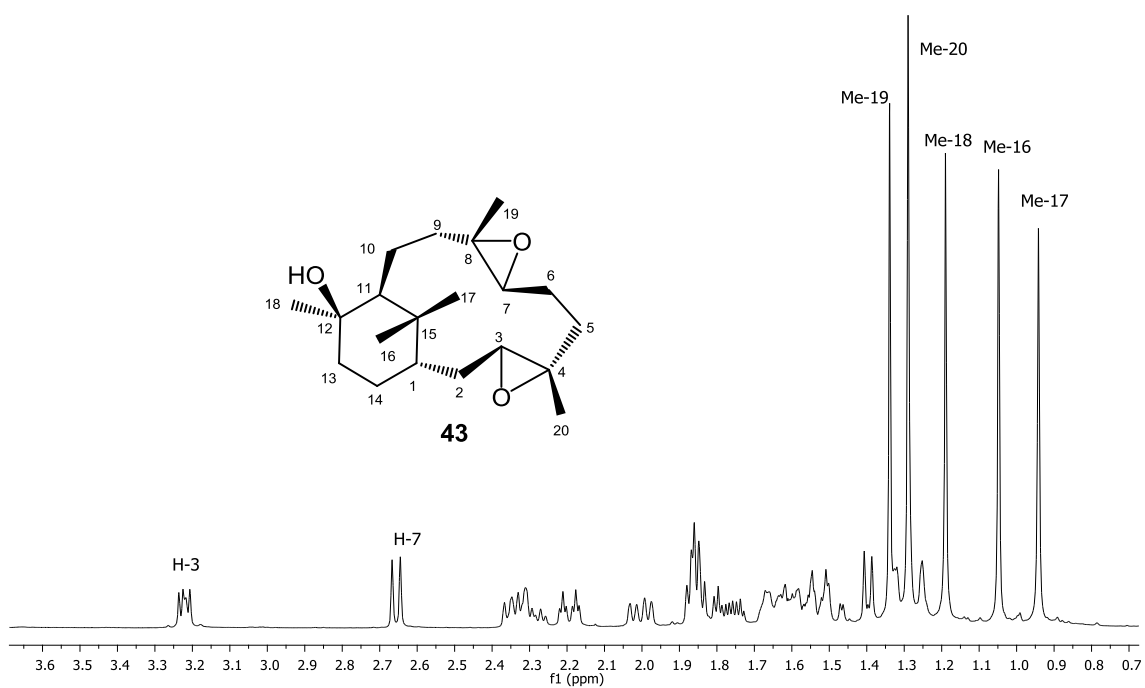


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de **43** obtenido de la reacción de **4** con AmCPB.

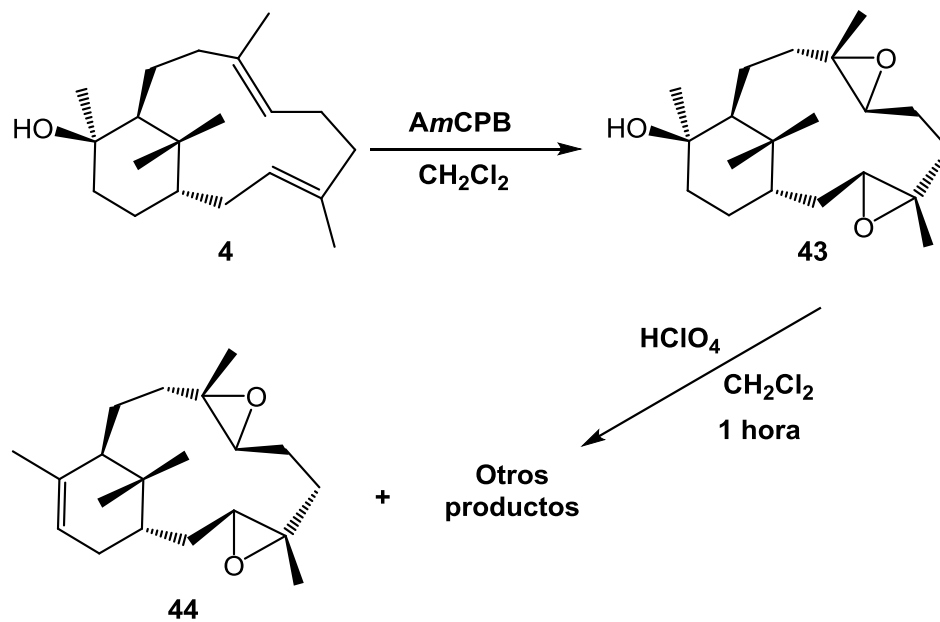


Figura 40. Reacciones ácidas a **4** para la obtención de **44** y otros productos minoritarios.

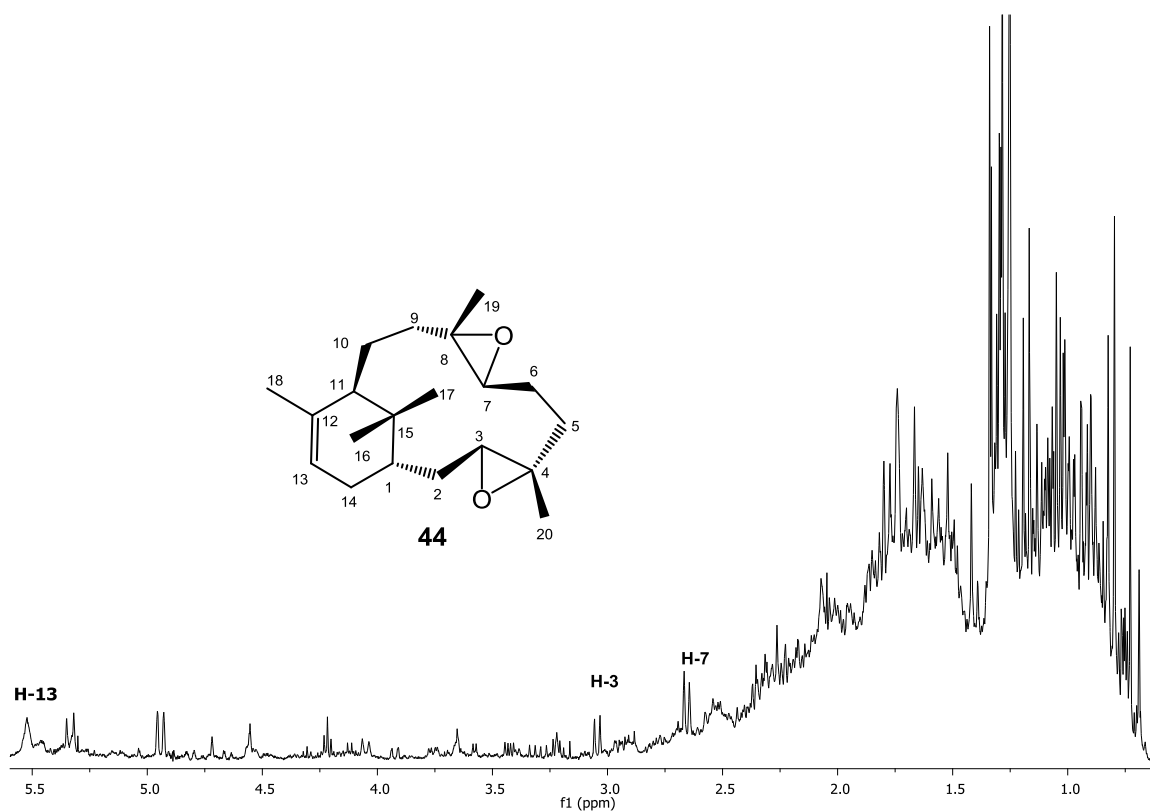


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de **44** y otros compuestos minoritarios obtenidos de la reacción de **43** con HClO_4 durante 1 hora. Anteriormente en reacciones realizadas con el HClO_4 han demostrado cierta selectividad, por lo que se decidió reducir el tiempo de reacción a 5 minutos ya que al adicionar el ácido la reacción tomaba una coloración azul, como se muestra en la Figura 42, observándose solo la presencia de uno de los dos compuestos formados a 1 hora como se muestra en la Figura 43 y en su espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción en la Figura 44.

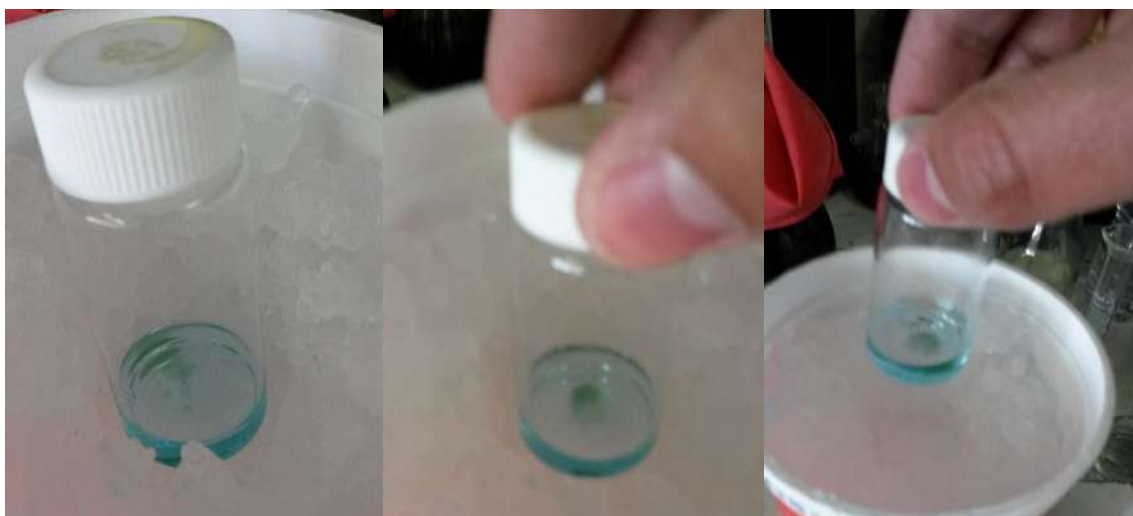


Figura 42. Coloración azul de la reacción al adicionar el HClO_4 a **43**.

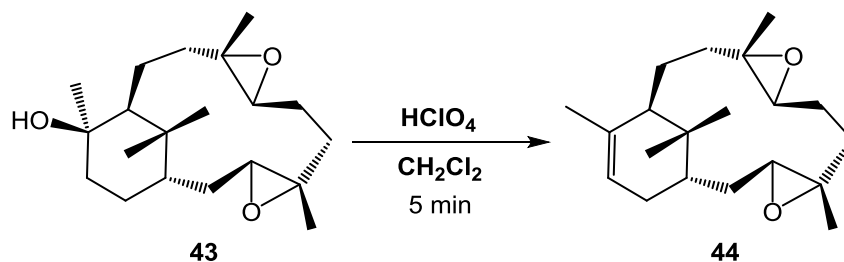


Figura 43. Obtención de **44** de la reacción de **43** con HClO_4 durante 5 minutos.

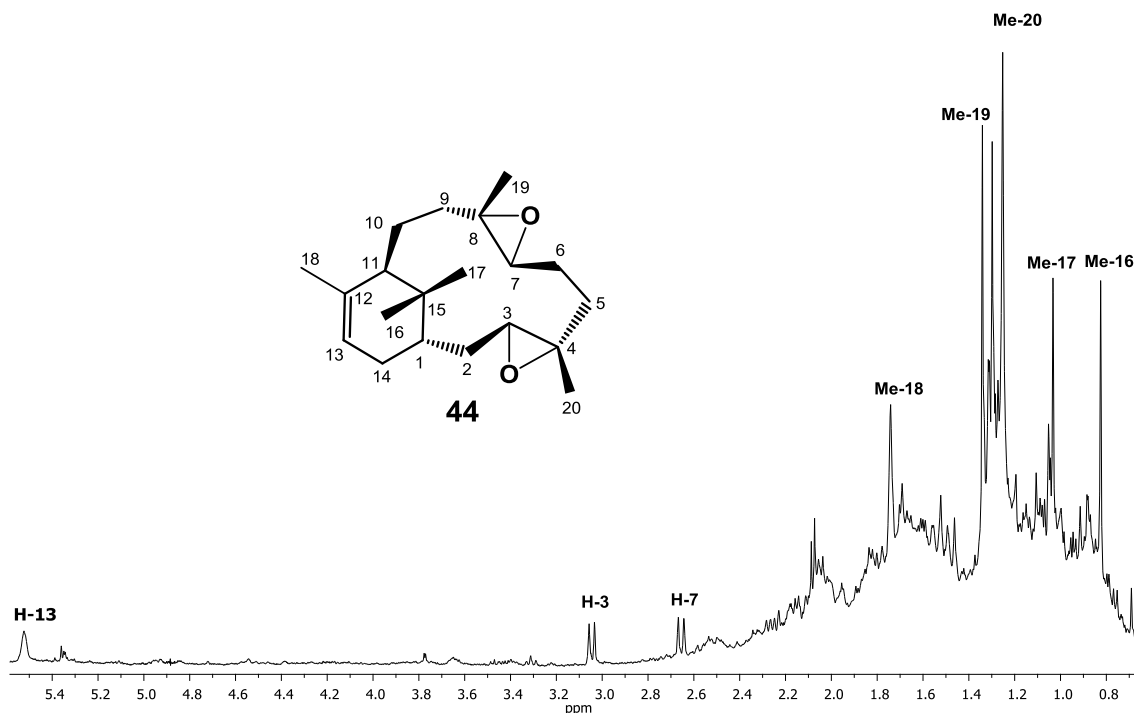


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de **44** obtenido de la reacción de **43** con HClO_4 durante 5 minutos.

Este compuesto **44** deshidratado selectivamente corresponde a uno de los dos ya obtenidos por nuestro grupo de trabajo de una reacción entre H_2O_2 , SeO_2 ²⁴ y el verticileno **14**, se muestra su espectro de RMN de ^1H después de su purificación de la Figura 45. Lo importante de la obtención de **44** es que se mejora el rendimiento de este compuesto y solo se obtiene este producto en poco tiempo.

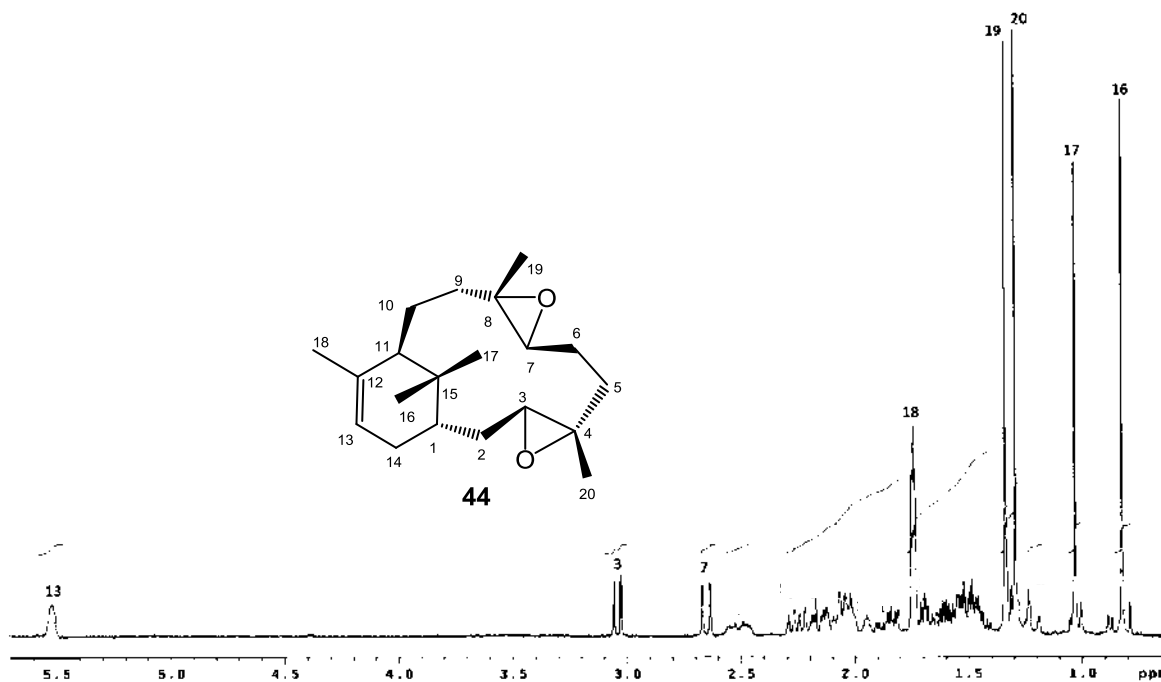


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H de **44** obtenido después de su purificación de la reacción de **43** con HClO_4 durante 5 minutos.

Para la obtención de los otros compuestos minoritarios no se logró debido a que se encuentran en una mezcla compleja difícil de purificar debido a sus similares polaridades y a la cantidad escasa en la que se obtienen.

Continuando con el estudio de las aperturas de epóxidos se preparó el compuesto **27** que se muestra su espectro de RMN de ^1H después de su purificación de la Figura 46, esto para probar con 40 μL del HClO_4 durante 1 hora, observándose las señales características de la materia prima, y de dos compuestos más, uno es el compuesto de deshidratación selectiva debido a las señales de sus protones vinílicos H-3, H-13, y de base de epóxido C-7 correspondientes al compuesto monoepoxidado **29**, para el segundo compuesto no se tiene definida su estructura debido al traslape de señales, el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se muestra en la Figura 47.

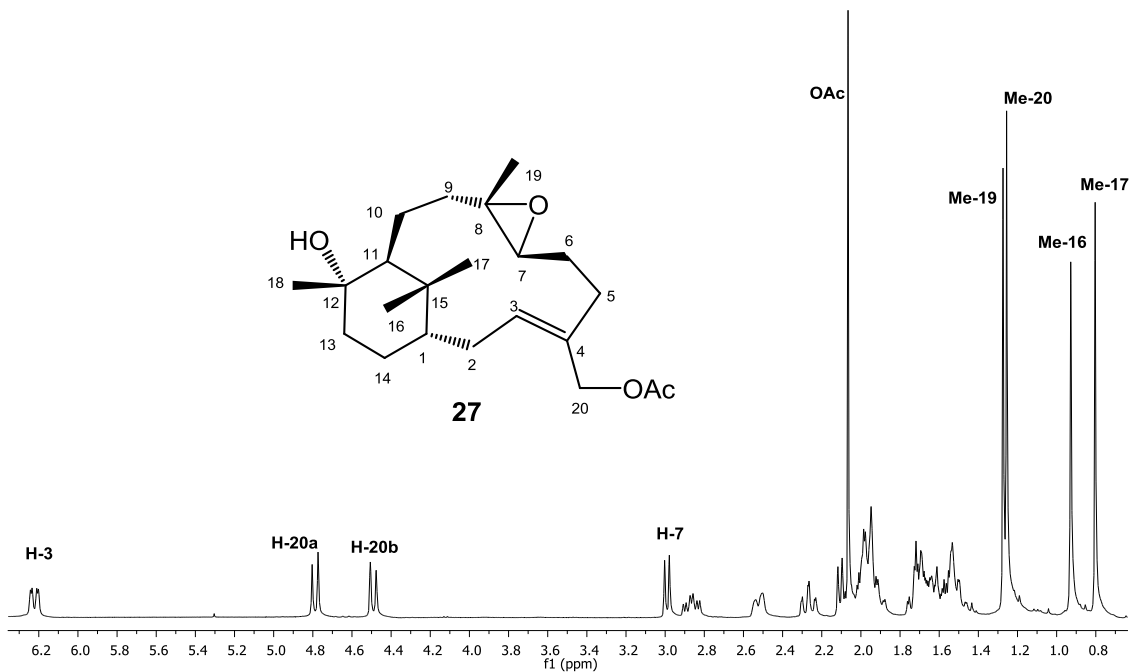


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H de **27**.

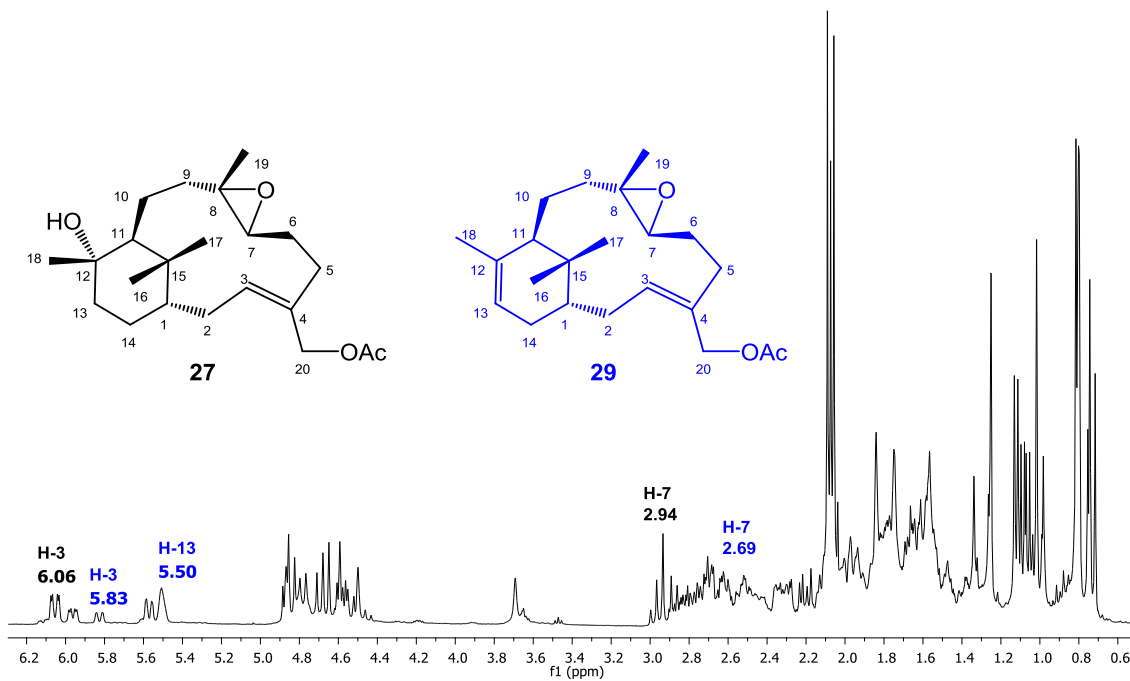


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de **27** con HClO_4 durante una hora.

Con obtención de materia prima y del compuesto **29** previamente obtenido, nos mostraban que todavía no ocurría la apertura del epóxido por lo que se decidió dejar por más tiempo la reacción, al paso de dos horas más se observan dos señales a campo bajo correspondientes a protones vinílicos y la desaparición de la señal del protón H-7 base de epóxido, lo que nos indica la posible apertura el epóxido entre los carbonos C-7–C-8, el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se muestra en la Figura 48. Después de la purificación del crudo de reacción se obtuvo el producto de apertura **45**, se muestra su espectro de RMN de ^1H después de su purificación de la Figura 49, donde se pueden observar a campo bajo las señales de los protones vinílicos una señal doble para H-3 a 5.57 ppm y una señal simple ancha para H-13 a 5.51 ppm y en campo alto una señal doble a 1.09 ppm correspondiente a un metilo secundario Me-19.

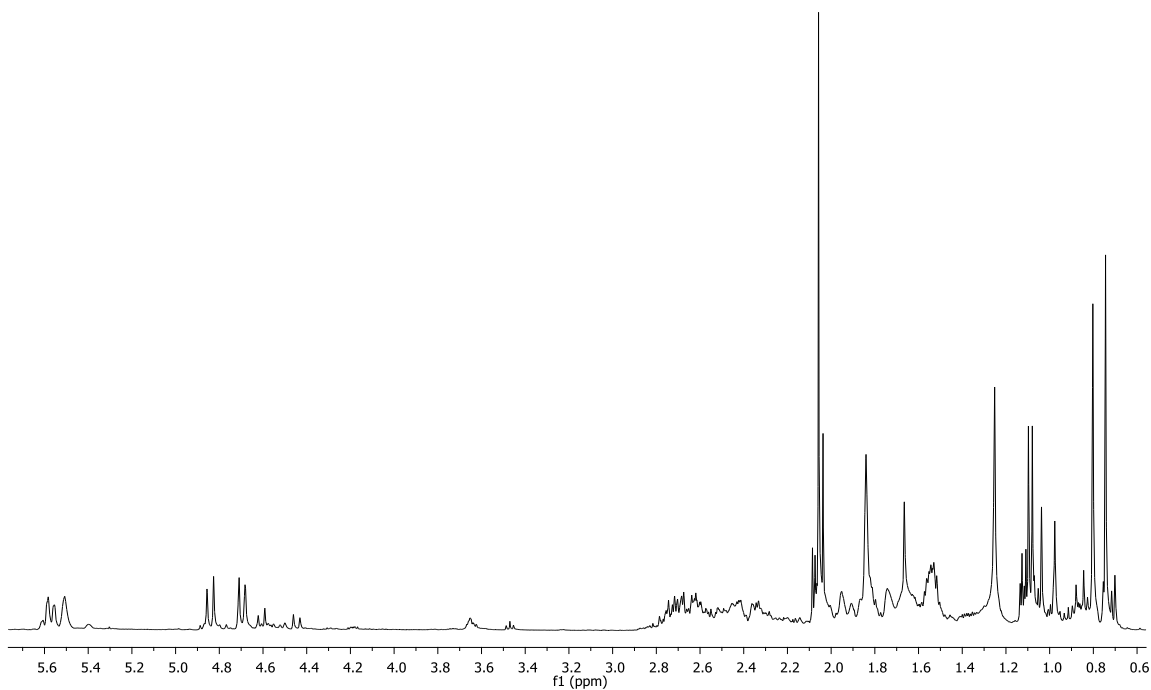


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de **27** con HClO_4 durante 3 horas.

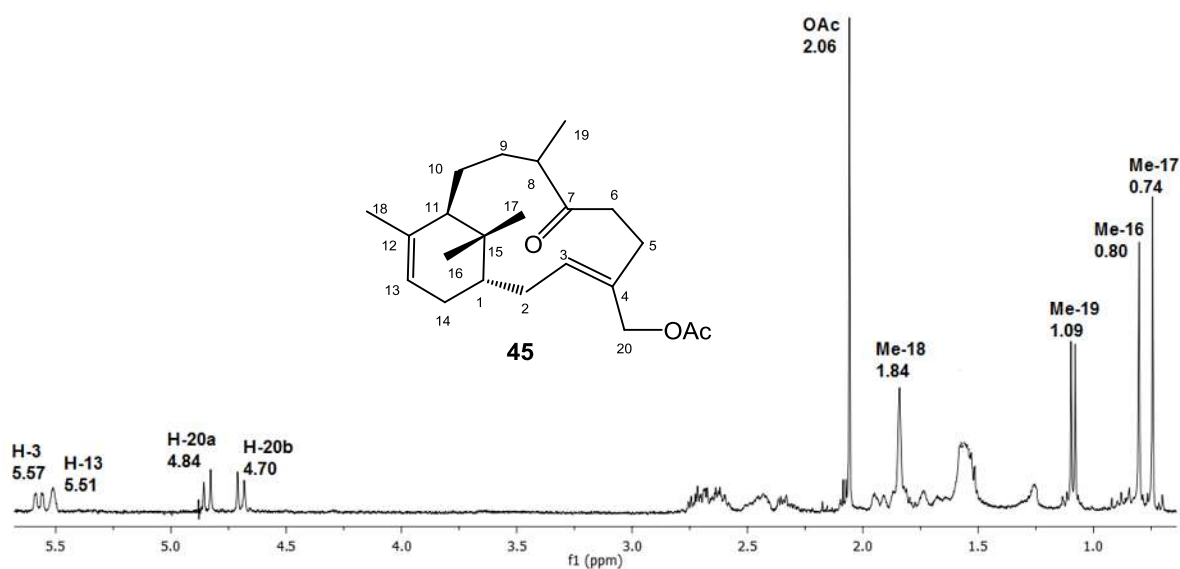


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H del producto de apertura de la reacción de **27** con HClO_4 durante 3 horas después de su purificación.

Al obtener este compuesto **45** como producto final nos demuestra que el compuesto **29** es intermediario en la reacción de **27** con HClO_4 .

7.4 Obtención del fomactatrieno **12**.

Debido a la importancia de la obtención de un fomactatrieno a partir de un verticileno, se mejoraron las condiciones de reacción, así como de purificación ya que se requería para completar su espectroscopia, para poder compararlo con uno de los obtenidos en C_6D_6 , además nos muestran diferentes condiciones, tanto de reactivos, tiempo de reacción y temperatura, obteniendo solo mezcla de compuestos y ninguna reacción es selectiva.³⁴⁻³⁶

Por lo cual se sometieron por separado los verticilenos **3** y **4** a condiciones de reordenamiento con BF_3 logrando obtener el mismo producto conocido como fomactatrieno **12** donde se muestran sus espectros de RMN de ^1H del crudo de reacción y después de su purificación con gel de sílice impregnada con AgNO_3 en las Figuras 50, 51, y 52. Estos resultados demuestran que pasan por el mismo

intermediario sin importar la estereoquímica en el carbono 12, como se muestra en la Figura 53.

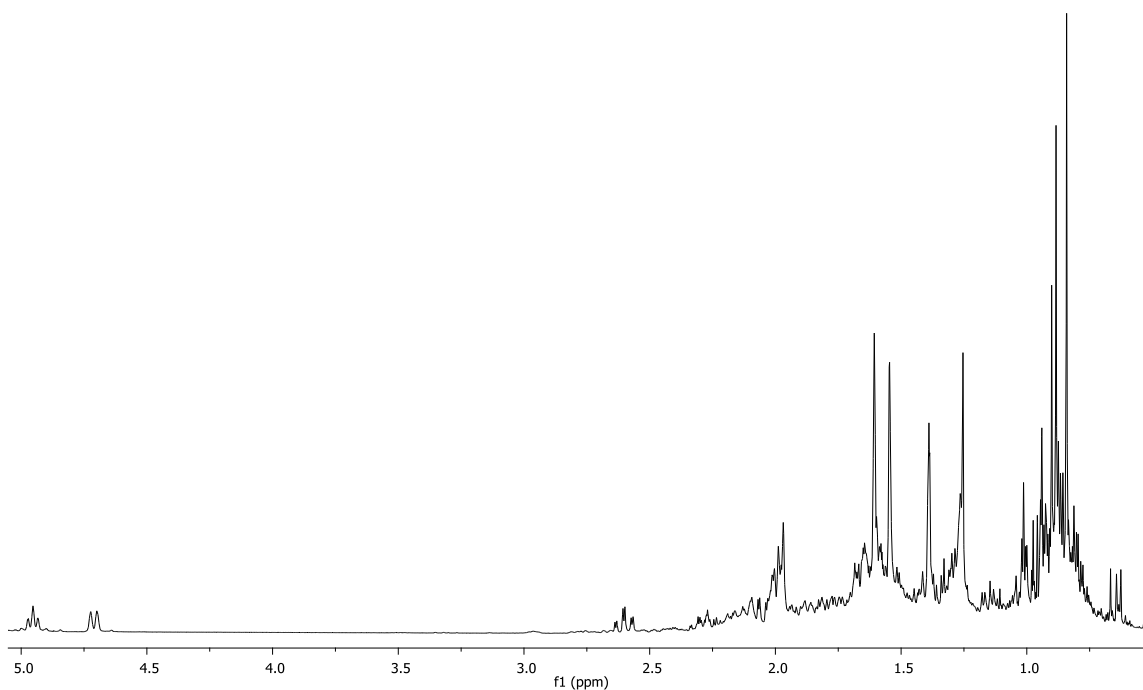


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de (+)-verticilol (**3**) en BF_3 por 6 horas.

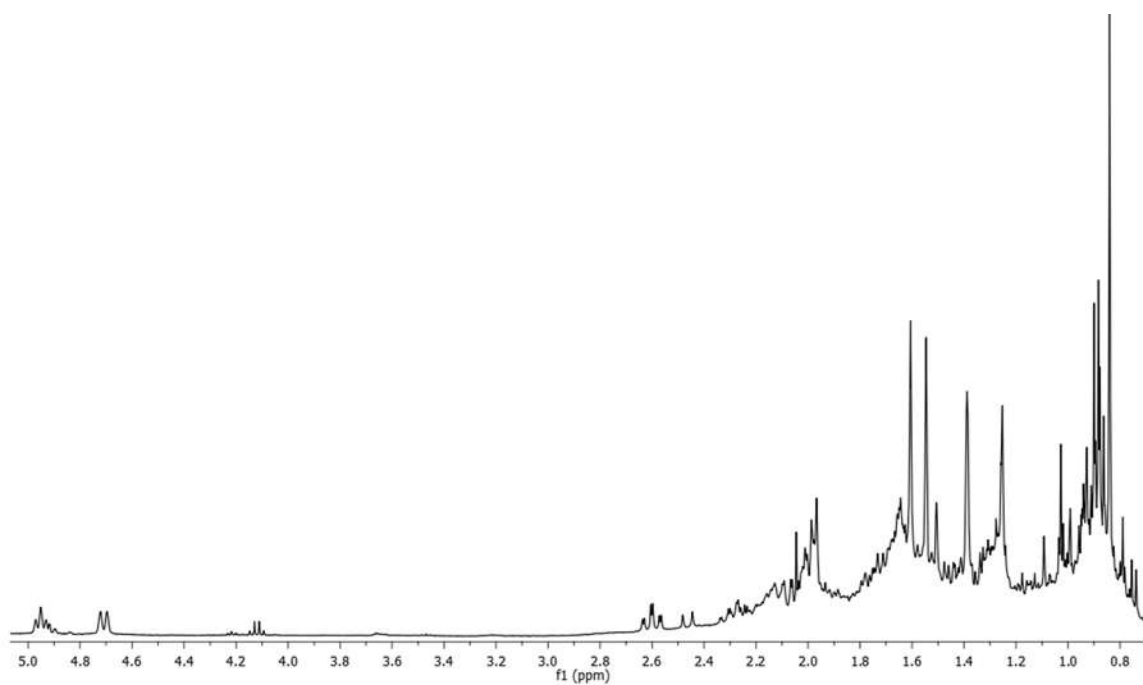


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de 12-*epi*-verticilol (**4**) en BF_3 por 6 horas.

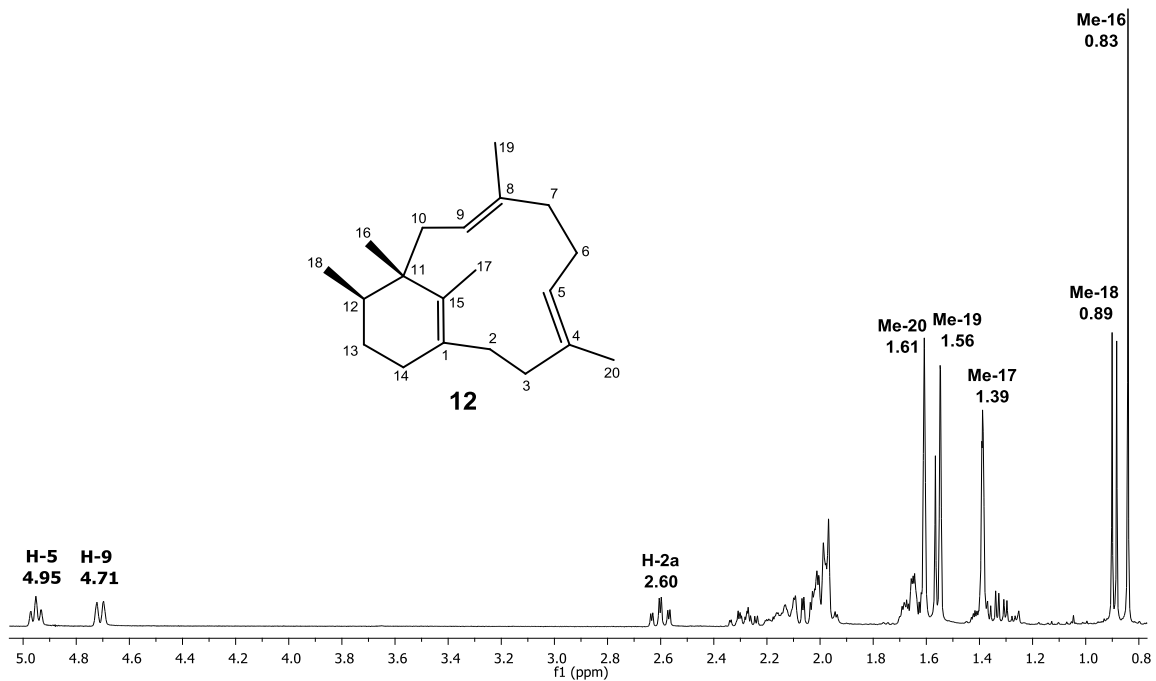


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H del fomatatrieno **12** después de su purificación utilizando gel de sílice impregnada con AgNO₃.

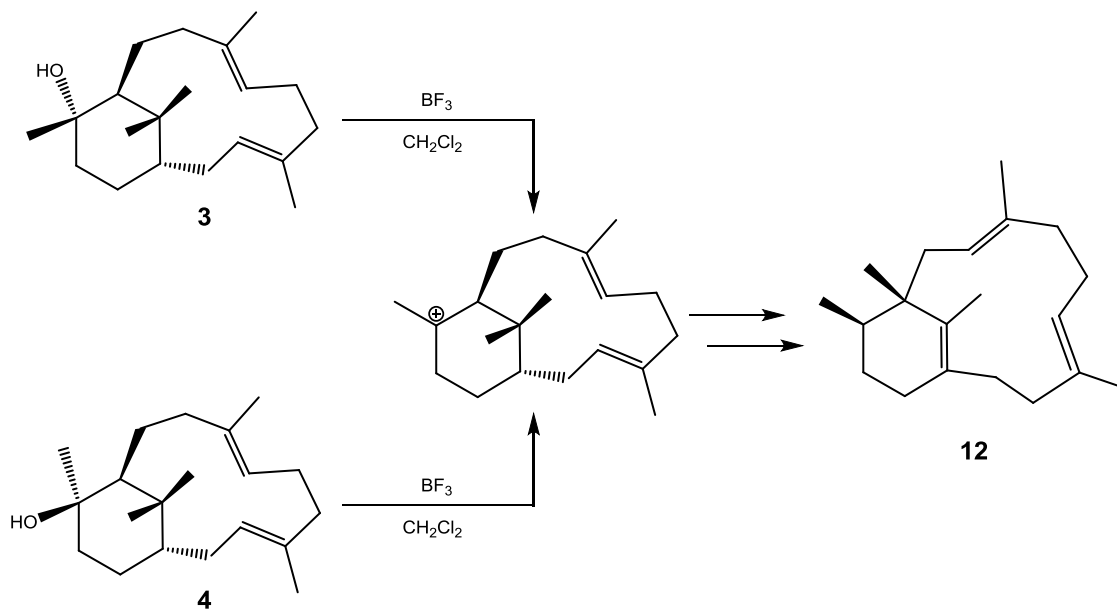


Figura 53. Fomatatrieno **12** obtenido de los verticilenos **3** y **4**.

Una vez obtenido puro el compuesto **12** se obtuvo su espectro de RMN de ^1H y ^{13}C en C_6D_6 , como se muestra los espectros mencionados en las Figuras 54 y 55.

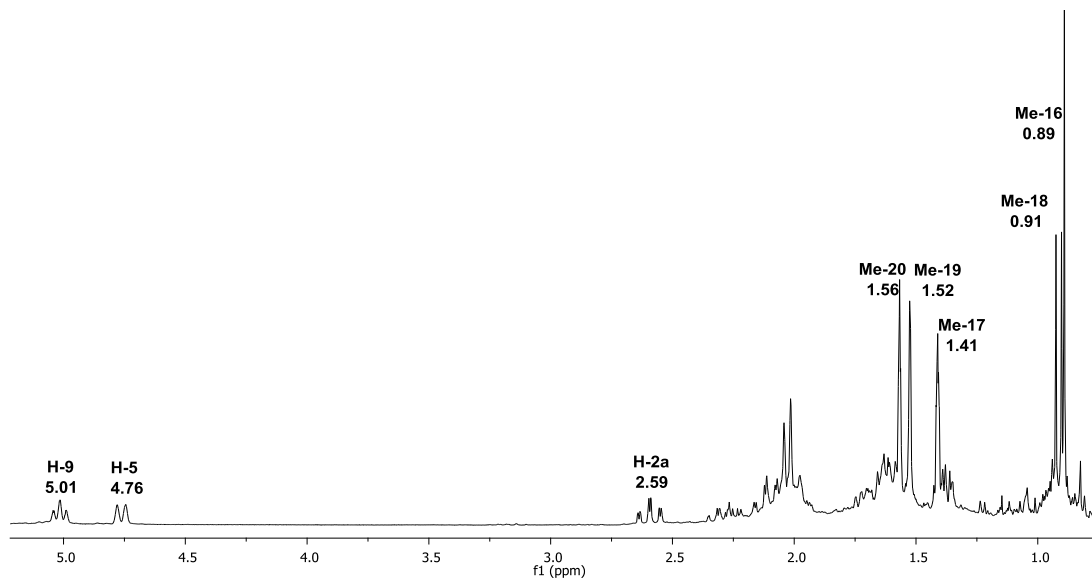


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H del fomactatrieno **12** en C_6D_6 .

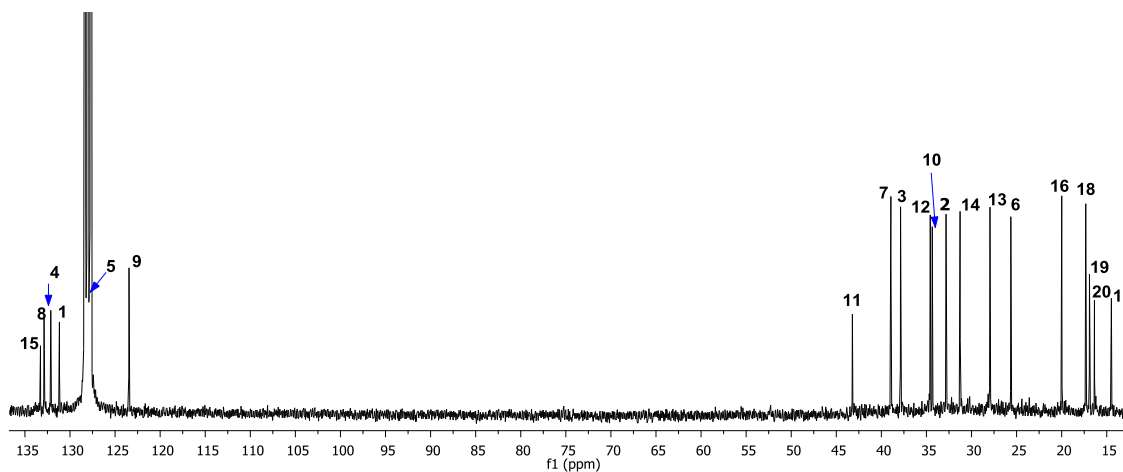


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C del fomactatrieno **12** en C_6D_6 .

Comparando los desplazamientos obtenidos con los reportados,³⁵⁻³⁶ como se muestra en la Tabla 2, se corrobora de que se trata de la misma estructura donde ocurre una isomerización de los dos dobles enlaces en el anillo de 12 carbonos, pasando de estar entre C-3–C-4 a C-4–C-5 y de C-7–C-8 a C-8–C-9, acompañada de una migración del Me-16 sostenido en el C-15 hacia el C-11.

Tabla 2. Comparativa de desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C del fomactatrieno **12** con el reportado^{35,36}, ambos en C_6D_6 .

	^1H de 12	^1H de 12 reportado ^{35,36}	^{13}C de 12	^{13}C de 12 reportado ^{35,36}
1	/	/	131.2	131.2
2	2.59 (1H, dt, $J = 2.4, 13.2$ Hz, H2a) 1.64-1.62 (1H, m, H2b)	2.59 (1H, dt, $J = 2.4, 13.2$ Hz, H2a) 1.64-1.62 (1H, m, H2b)	32.8	32.8
3	2.14-2.06 (1H, m, H3a) 2.00-1.98 (1H, m, H3b)	2.14-2.06 (1H, m, H3a) 2.00-1.98 (1H, m, H3b)	37.8	37.9
4	/	/	132.1	132.1
5	4.76 (1H, d, $J = 10.3$ Hz),	4.76 (1H, d, $J = 10.3$ Hz),	128.0	128.0
6	2.28 (1H, m, H6a) 2.00-1.98 (1H, m, H6b)	2.28 (1H, m, H6a) 2.00-1.98 (1H, m, H6b)	25.6	25.6
7	2.14-2.06 (1H, m, H7a) 2.00-1.98 (1H, m, H7b)	2.14-2.06 (1H, m, H7a) 2.00-1.98 (1H, m, H7b)	38.9	38.9
8	/	/	132.9	132.9
9	5.01 (1H, t, $J = 8.1$ Hz)	5.01 (1H, t, $J = 8.1$ Hz)	123.4	123.5
10	2.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz),	2.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz),	34.3	34.3
11	/	/	43.2	43.2
12	1.64–1.62 (1H, m)	1.64–1.62 (1H, m)	34.5	34.6
13	1.38 (2H, m)	1.38 (2H, m)	27.9	27.9
14	2.14-2.06 (1H, m, H14a) 1.64-1.62 (1H, m, H14b)	2.14-2.06 (1H, m, H14a) 1.64-1.62 (1H, m, H14b)	31.2	31.3
15	/	/	133.3	133.3
16	0.89 (3H, s)	0.89 (3H, s)	19.9	20.0
17	1.41 (3H, s)	1.41 (3H, s)	14.4	14.5
18	0.91 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	0.91 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	17.3	17.3
19	1.52 (3H, s)	1.52 (3H, s)	16.9	16.9
20	1.56 (3H, s)	1.56 (3H, s)	16.3	16.3

7.5 Perfiles de energía de los intermediarios de la reacción a **3** o **4** con BF_3 para obtener **12**.

Desde el punto de vista mecanístico, el grupo hidroxilo en C-12 en **3** o **4** se coordina con una molécula de BF_3 para dar el catión verticilen-12-ilo **A⁺** (Figura 56) que experimenta un cambio de 1,2-hidruro de H-11 a H-12 que transfiere la carga positiva a C-11, generando el catión verticilen-11-ilo terciario **B⁺**. Este catión experimenta la migración de Me-16 de C-15 a C-11 para dar al catión terciario fomactadien-15-ilo **C⁺** que a su vez genera el doble enlace C-1–C15 por una pérdida de protones del C-1. Finalmente, el doble enlace C-7–C-8 se desplaza a C-8–C-9 a través del catión **D⁺**, mientras que el doble enlace C-3–C-4 migra a C4–C-5 a través del catión **E⁺** para producir **12**.

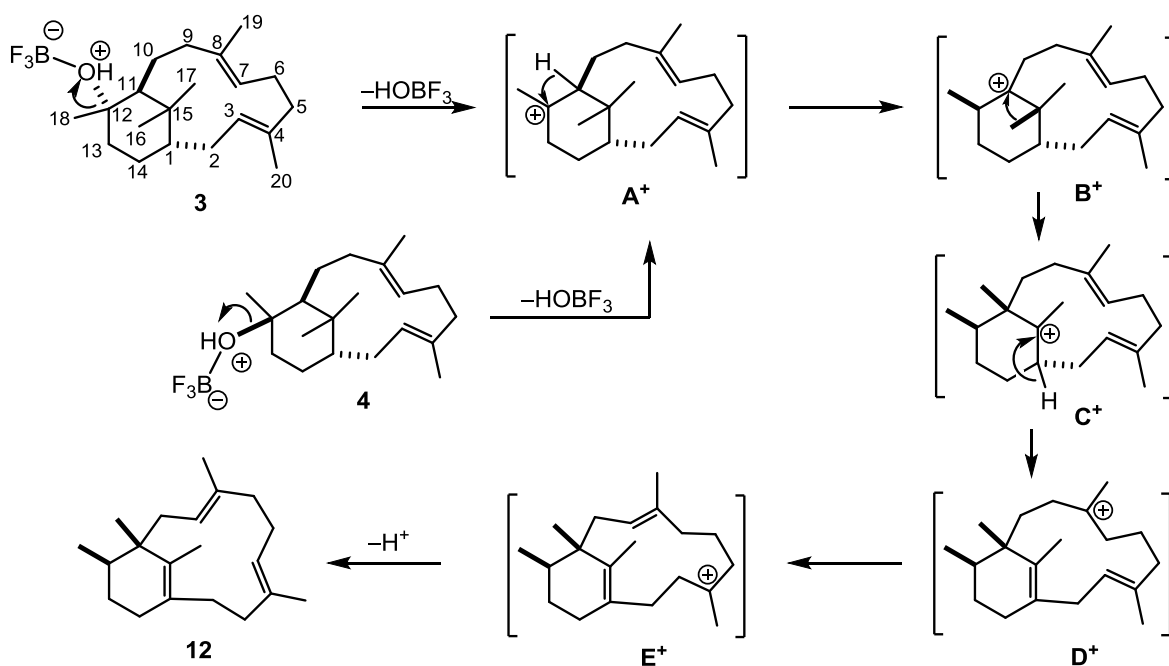


FIGURE 56. Rearreglo molecular de los verticilenos **3** y **4** a fomactatrieno **12**, a través de los cationes verticilenil **A⁺**-**E⁺**.

Para evaluar el perfil de energía para la transformación de **3** o **4** en **12**, se emplearon cálculos de modelado molecular para estimar las energías de las estructuras catiónicas **A⁺** a **E⁺** (Figura 57), así como la comparación energética

entre los fomactatrienos **11**, **14** y **15**, y los verticilatrienos **12**, **13** y **46** que se resume en la Figura 58. Las vías propuestas se basaron principalmente en los perfiles energéticos y la configuración de los productos obtenidos que están en línea con los trabajos anteriores³⁵⁻³⁶ como se ha revisado recientemente.³⁷ Las estructuras de energía mínima de cada compuesto, carbocatión y estado de transición se generaron utilizando los cálculos de campo de fuerza MMFF seguidos de una búsqueda conformacional que emplea una combinación del protocolo de Monte Carlo y una búsqueda sistemática. Todas las estructuras se sometieron a cálculos de frecuencia y optimización de geometría utilizando DFT en el nivel teórico B3LYP/DGDZVP para obtener sus modelos moleculares y energías precisas como se ve para **A⁺** a **E⁺** en la Figura 59.

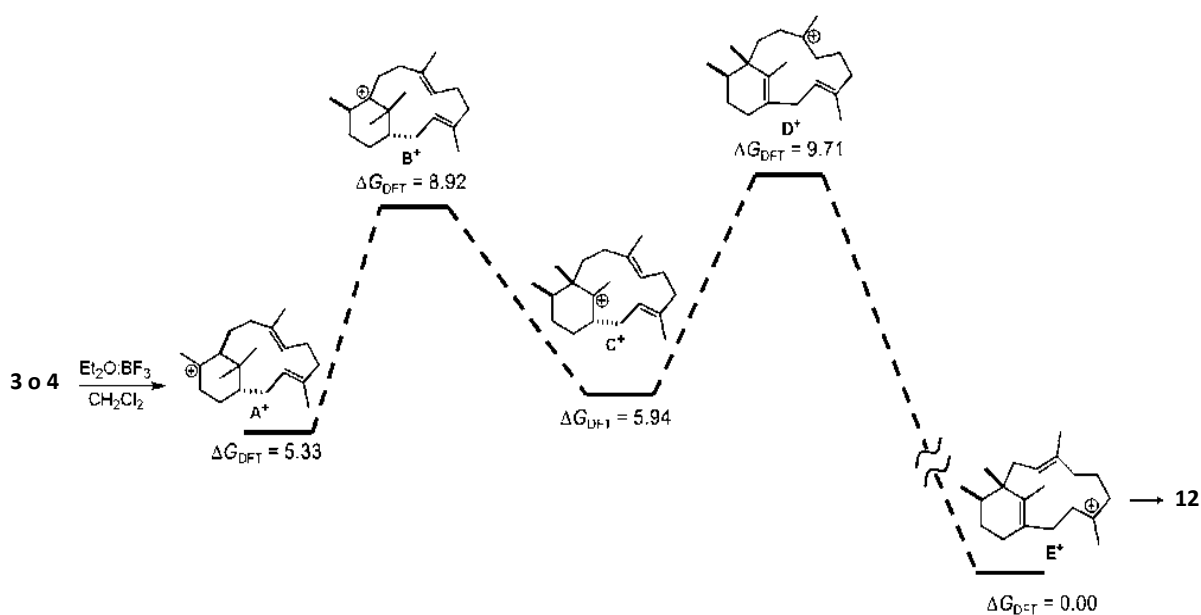


Figura 57. DFT B3LYP/DGDZVP valores de mínima energía (kcal/mol) para los intermediarios de reacción de **3** o **4** para el fomactatrieno **12**. Energía relativa libre de Gibbs en kcal/mol con respecto a **E⁺**.

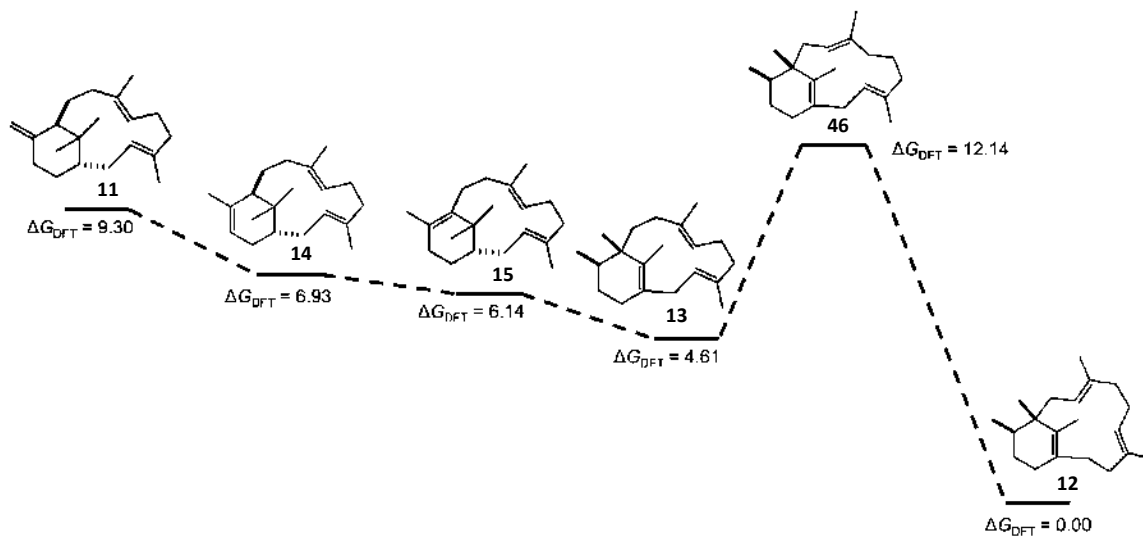


Figura 58. DFT B3LYP/DGDZVP valores de mínima energía para los fomactatrienos **12**, **13** y **46** y de los verticilatrienos **11**, **14** y **15**. Energía relativa libre de Gibbs con respecto a **12**.

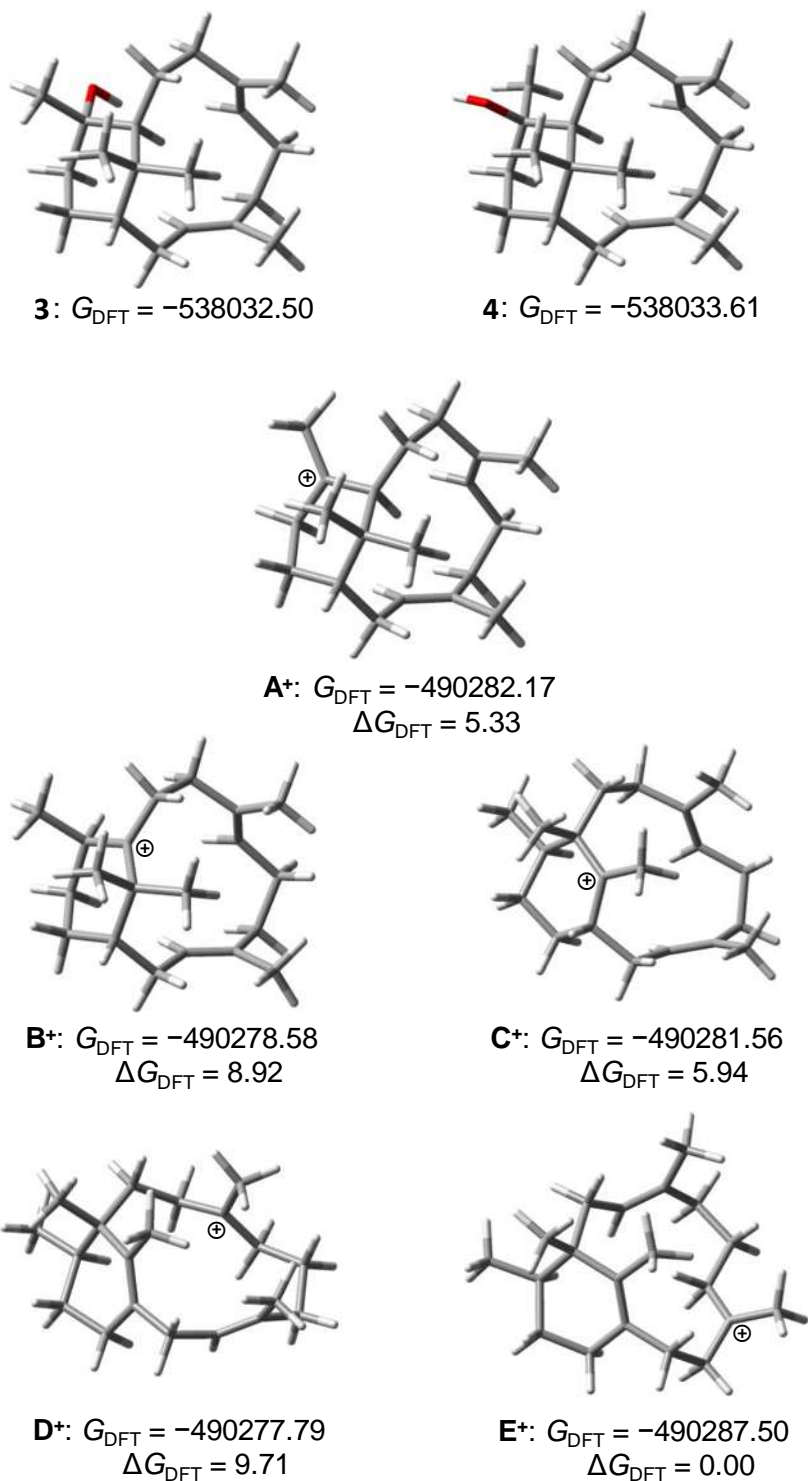
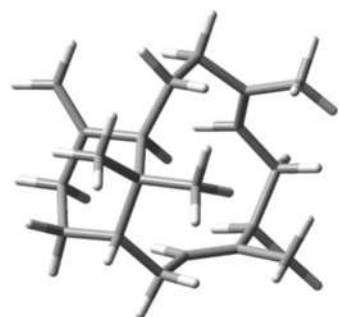


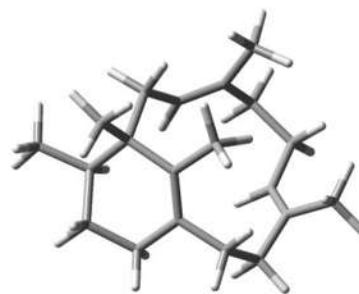
Figura 59. Confórmeros globales de mínima energía para los verticilenos **3** y **4**, y los carbocationes de **A⁺** a **E⁺**.

La diferencia de energía libre de Gibbs entre **A⁺** y **B⁺** es de 3.60 kcal/mol, mientras que la diferencia de energía libre de Gibbs entre **A⁺** y **C⁺** es de solo 0.62 kcal/mol. La diferencia de energía libre de Gibbs para la conversión de **B⁺** en **C⁺** es -2.98 kcal/mol, lo que indica que **C⁺** es más estable que **B⁺** (Figuras 57 y 59). Sin embargo, la fuerza motriz del reordenamiento molecular parece residir en la energía del catión **E⁺** que mostró una gran estabilidad con respecto a **A⁺** de más de 5 kcal/mol y la consiguiente preferencia hacia el fomactatrieno **12** con respecto a verticilatrienos **11**, **14** y **15** (Figuras 58 y 60). Cabe mencionar que, de hecho, el compuesto **13** se aisló solo como un intermediario durante el reordenamiento molecular de **3** realizado a -30 y -78 °C,³⁵ que está de acuerdo con los valores energéticos informados en este documento.

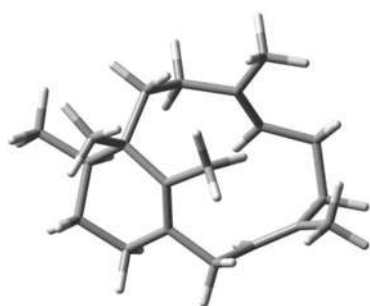
En la Figura 61 se resume un mecanismo integrado para la transformación del catión clave **A⁺** en fomactatrienos **12**, **13** y **46**, y verticilatrienos **11**, **14** y **15** a través de los cationes **B⁺** a **E⁺**, que incluye los estados de transición pertinentes (ET), lo que también explica la estabilidad relativa de 11-15 y 46. Las estructuras, las energías libres y las frecuencias imaginarias de los ET, calculadas en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP, se muestran en la Figura 62.



11: $G_{\text{DFT}} = -490073.11$
 $\Delta G_{\text{DFT}} = 9.30$



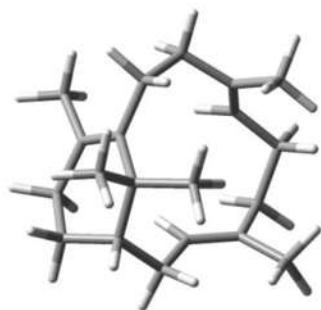
12: $G_{\text{DFT}} = -490082.41$
 $\Delta G_{\text{DFT}} = 0.00$



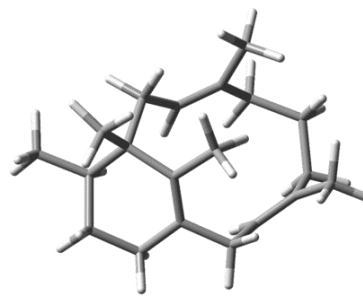
13: $G_{\text{DFT}} = -490077.80$
 $\Delta G_{\text{DFT}} = 4.61$



14: $G_{\text{DFT}} = -490075.48$
 $\Delta G_{\text{DFT}} = 6.93$



15: $G_{\text{DFT}} = -490076.26$
 $\Delta G_{\text{DFT}} = 6.14$



46: $G_{\text{DFT}} = -490070.26$
 $\Delta G_{\text{DFT}} = 12.14$

Figura 60. Confórmeros globales de mínima energía para los fomactatrienos **12**, **13** y **46**, y los verticilatrienos **11**, **14** y **15**.

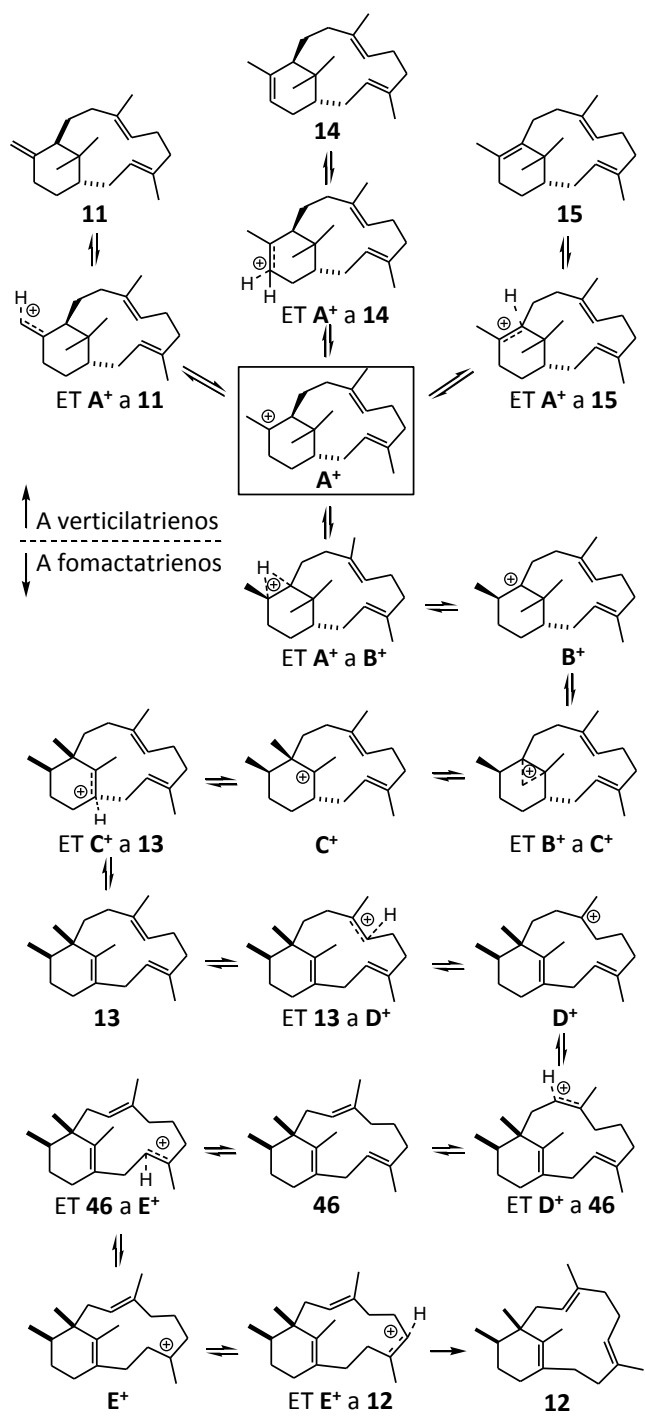


FIGURE 61. Mecanismo de reacción integrado para la transformación de **A⁺** en fomactatrienos **12**, **13** y **46**, y verticilatrienos **11**, **14** y **15**.

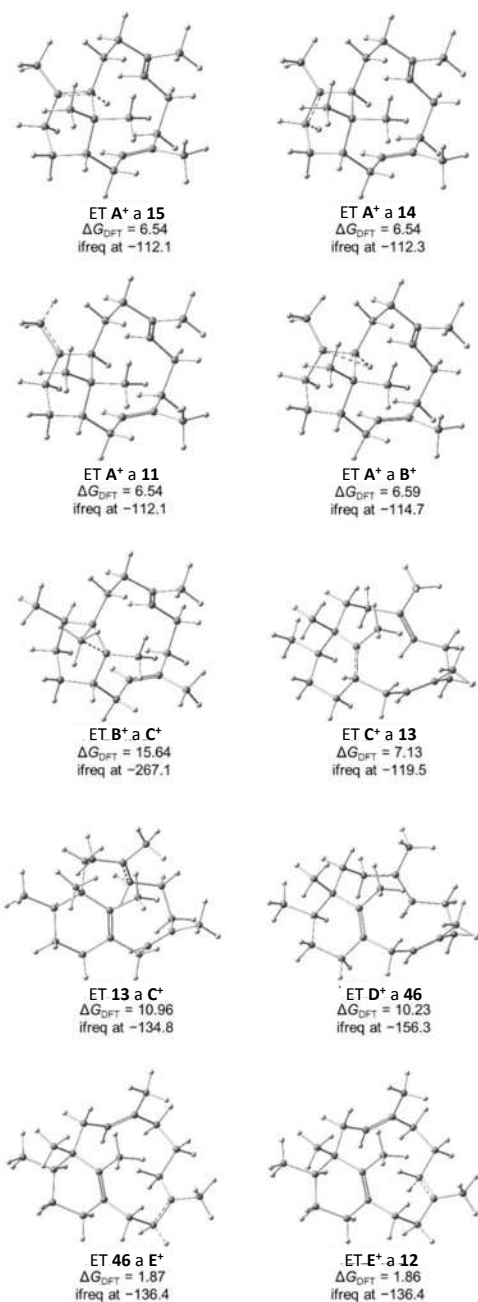


FIGURE 62. Estructuras, energías libres (en kcal / mol en relación con el catión E⁺) y frecuencias imaginarias (freci en cm-1) de los estados de transición (ET) B3LYP/DGDZVP involucrados en la transformación del catión A⁺ en fomactatrienos **12**, **13** y **46**, y verticilatrienos **11**, **14** y **15**.

7.6 Determinación de la configuración absoluta del fomactatrieno **12** por DCV.

Debido a que hasta el momento no se conocía la configuración absoluta de los fomactatrienos se decidió determinarla utilizando Dicroísmo Circular Vibracional (DCV) debido a que el compuesto **12** no se ha obtenido en cristales adecuados para difracción de rayos X, solo se ha obtenido en forma de miel incolora. Para la búsqueda conformacional empleando el protocolo de modelado molecular por el método de Monte Carlo, donde se obtuvieron dos conformeros principales con $E_{MMFF} = 76.06$ y 78.13 kcal/mol, los cuales fueron sometidos a cálculos de energía usando DFT con nivel de teoría B3LYP/6-31G seguido de una optimización de su geometría en los niveles de teoría B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP. Sus parámetros termoquímicos fueron calculados para estimar los valores de energía libre de Gibbs y las poblaciones conformacionales, mostrados en la Tabla 3, seguido de cálculos de las frecuencias de IR y DCV. La comparación de los espectros calculados y experimentales de DCV mostro una buena correlación con el nivel B3LYP/DGDZVP Figura 63, aunque se obtuvieron mejores resultados con el nivel de teoría B3PW91/DGDZVP Figura 64. La evaluación cuantitativa de la concordancia del fomactatrieno **12** se realizó aplicando el algoritmo CompareVOA (Tabla 4), lo que nos deja una configuración absoluta de (-)-(1*E*,4*Z*,8*Z*,11*S*,12*R*)-fomacta-1(15),4,8-trieno (**12**), como se muestra en la Figura 65.

Tabla 3. Energías relativas y poblaciones conformacionales del fomactatrieno **12** calculadas empleando DFT con los niveles de teoría B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP.

Confórmero	Funcional	$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{a}}$	$\%_{\text{DFT}}^{\text{b}}$	$\Delta G_{\text{OPT}}^{\text{c}}$	$\%_{\text{OPT}}^{\text{d}}$
12a	B3LYP	0.00	86.15	0.00	83.47
12b	B3LYP	1.14	12.58	1.05	14.19
12c	B3LYP	2.50	1.27	2.12	2.33
12d	B3LYP	5.82	0.00	5.54	0.01
12a	B3PW91	0.00	75.36	0.00	72.91
12b	B3PW91	0.71	22.73	0.68	23.14
12c	B3PW91	2.18	1.90	1.73	3.93
12d	B3PW91	5.17	0.01	4.86	0.02

^aEnergías electrónicas relativas. ^bPoblación en % calculada a partir de las energías electrónicas de acuerdo a $\Delta G_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ utilizando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(E_2 - E_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$. ^cEnergías libres de Gibbs relativas. ^dPoblación en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo a $\Delta G_{\text{DGDZVP}} = -RT \ln K$ utilizando la ecuación de Boltzmann $n_2/n_1 = \exp[-(G_2 - G_1)/RT]$ y considerando $n_1 + n_2 = 1$.

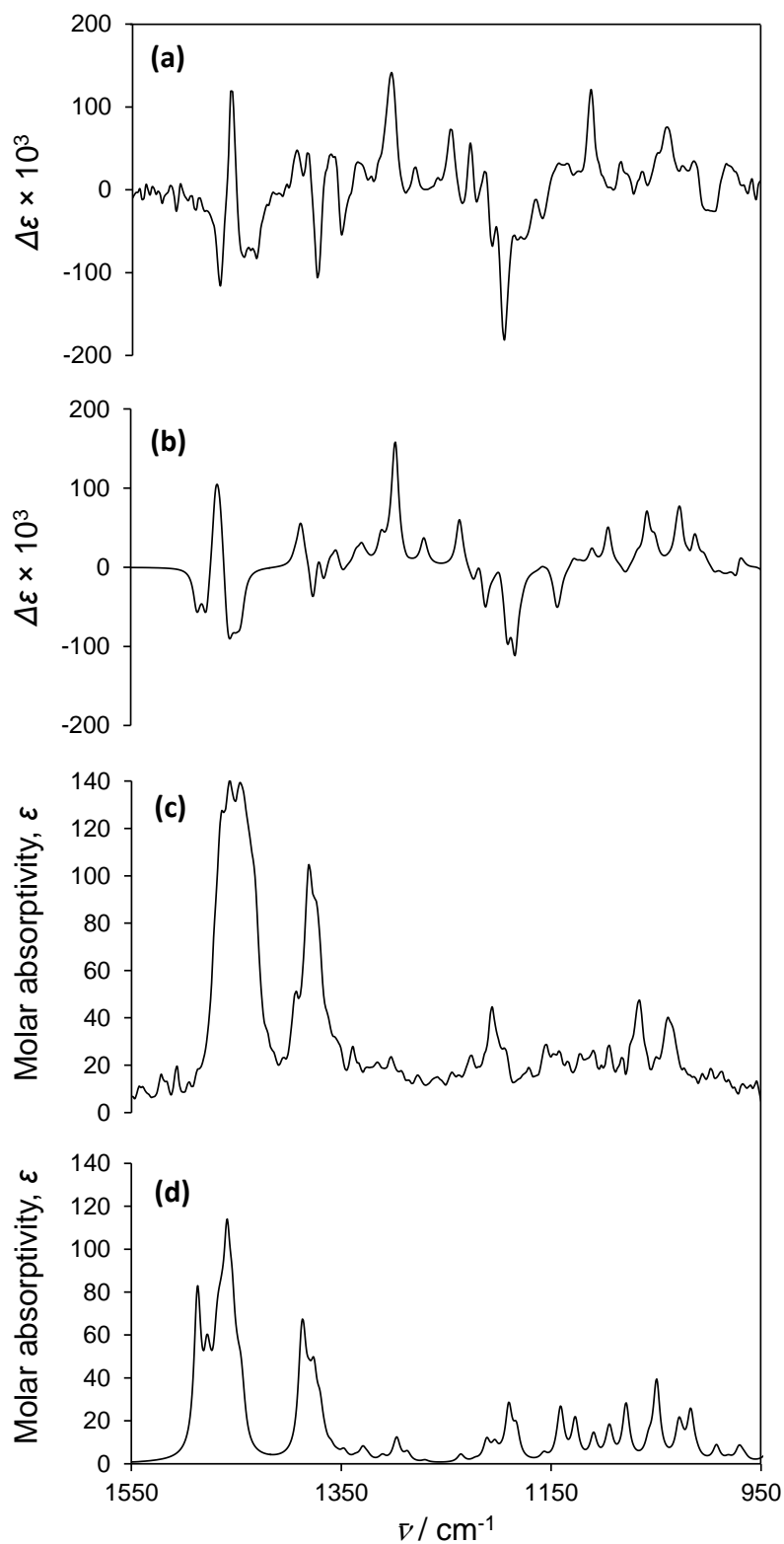


Figura 63. Espectros del fomactatrieno **12**. (a) DCV experimental, (b) DCV calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP. (c) IR experimental, e (d) IR calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

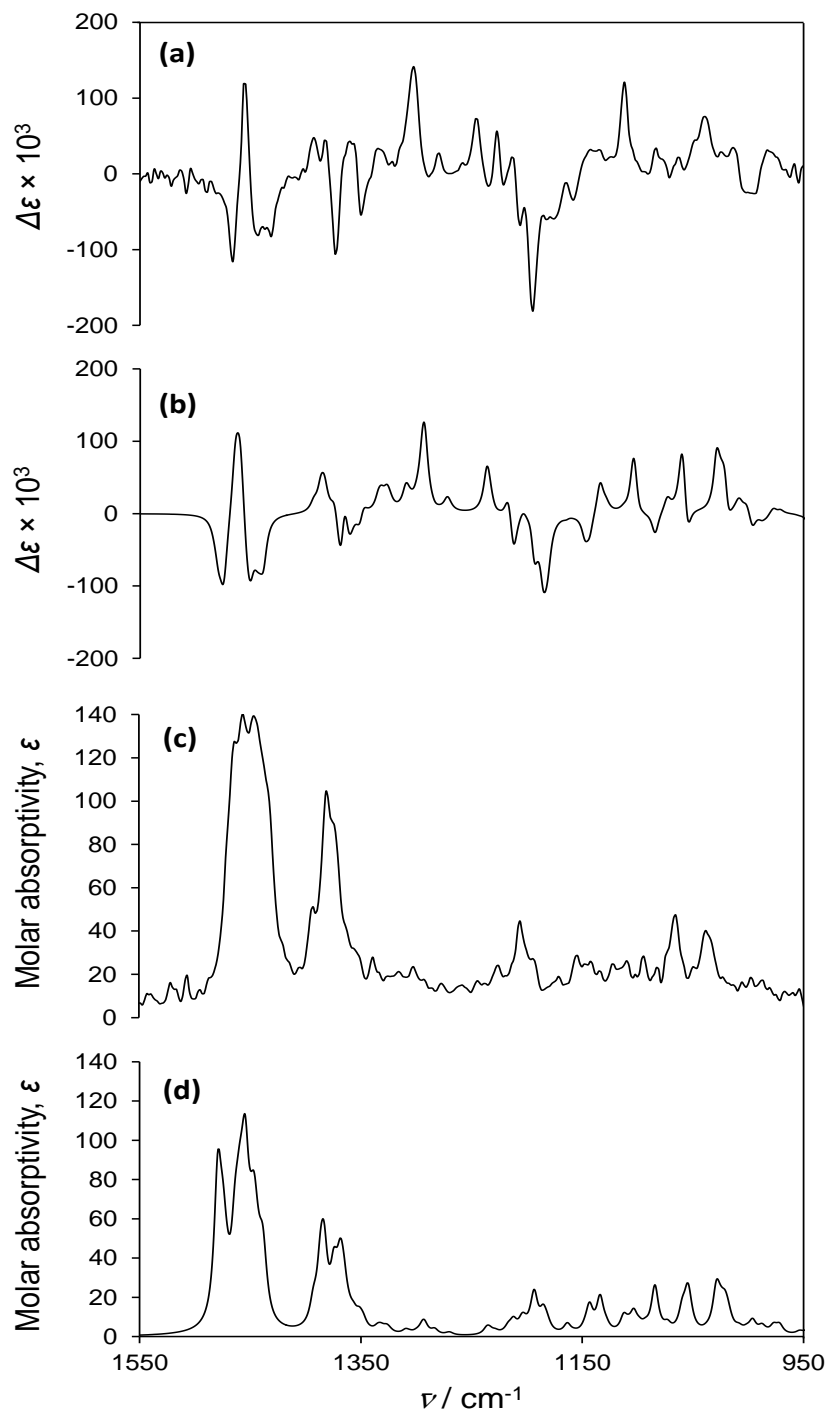


Figura 64. Espectros del fomactatrieno **12**. (a) DCV experimental, (b) DCV calculado con DFT a nivel de teoría B3PW91/DGDZVP. (c) IR experimental, e (d) IR calculado con DFT a nivel de teoría B3PW91/DGDZVP.

Tabla 4. Nivel de confianza para los espectros de IR y DCV de los compuestos **12** y **18** calculados empleando DFT con los niveles de teoría B3LYP/DGDZVP y B3PW91/DGDZVP.

Compuesto y configuración	Funcional	anH^a	S_{IR}^b	S_E^c	S_{-E}^d	ESI^e	C^f
(1E,4Z,8Z,11S,12R)- 12 ^g	B3LYP	0.968	86.6	80.1	16.9	63.2	100
(1R,4R,5R,8S,9S,11S,12R,15R)- 18 ^g	B3LYP	0.975	84.1	78.1	20.8	57.4	100
(1R,4R,5R,8R,9R,11S,12R,15R)- 18 ^h	B3LYP	0.996	62.5	49.7	21.1	28.7	43
(1R,4S,5S,8R,9R,11S,12R,15R)- 18 ^h	B3LYP	0.982	70.3	52.2	30.4	21.8	40
(1R,4S,5S,8S,9S,11S,12R,15R)- 18 ^h	B3LYP	0.960	90.7	54.4	40.7	13.7	11
(1E,4Z,8Z,11S,12R)- 12 ^g	B3PW91	0.968	93.5	82.8	15.5	67.3	100
(1R,4R,5R,8S,9S,11S,12R,15R)- 18 ^g	B3PW91	0.973	91.0	80.5	19.3	61.2	100
(1R,4R,5R,8R,9R,11S,12R,15R)- 18 ^h	B3PW91	0.994	63.6	48.3	18.6	29.7	41
(1R,4S,5S,8R,9R,11S,12R,15R)- 18 ^h	B3PW91	0.981	75.2	52.1	34.5	17.6	24
(1R,4S,5S,8S,9S,11S,12R,15R)- 18 ^h	B3PW91	1.013	66.7	25.8	38.7	-12.9	1

^aFactor de anharmonicidad. ^bPorcentaje de similitud espectral de IR en porcentaje. ^cPorcentaje de similitud espectral de DCV para el estereoisómero correcto. ^dPorcentaje de similitud espectral de DCV para el estereoisómero incorrecto. ^eÍndice de similitud de enantiómeros, calculado como la diferencia $S_E - S_{-E}$. ^fNivel de confianza para la determinación de la configuración absoluta en porcentaje.

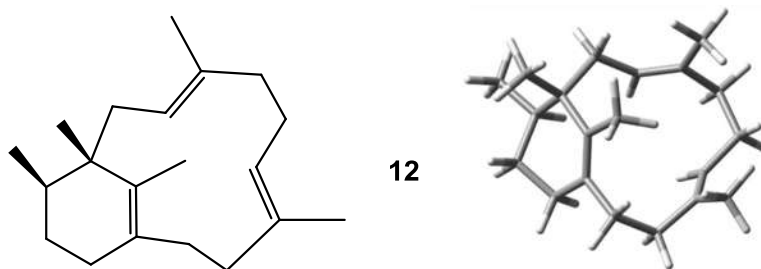


Figura 65. Configuración absoluta obtenida a partir de DCV de (-)-(1*E*,4*Z*,8*Z*,11*S*,12*R*)-fomacta-1(15),4,8-trieno (**12**).

7.7 Oxidación de **12** para obtener **18**.

Con el corto tiempo de descomposición del compuesto **12**, esto por ser un hidrocarburo, se decidió funcionalizar los dobles enlaces presentes para mejorar su estabilidad utilizando *AmCPB* obteniéndose el compuesto triepoxidado **18**, se muestra su espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción en la Figura 66.

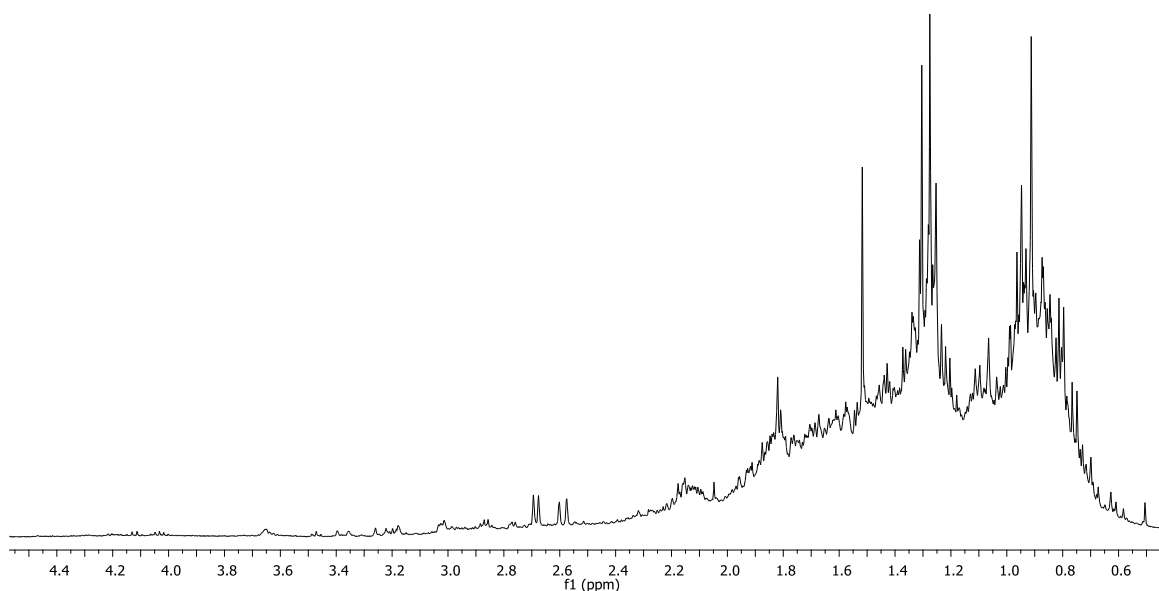


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción del fomactatrieno **12** con *AmCPB*.

Se observó la formación de otros compuestos en poca cantidad, lo que impidió purificar el compuesto mayoritario empleando gel de sílice a 70-230 Mesh como se

muestra el espectro de RMN de ^1H en la Figura 67. Por lo que se disminuyó el grosor de la gel de sílice a 400-800 Mesh, ayudando a obtener el compuesto de mejor pureza, lográndose obtener toda la espectroscopia de este compuesto, como se muestra en su espectro de RMN de ^1H (Figura 68), donde se puede apreciar que no aparecen las señales de los protones vinílicos de la materia prima **12**, ahora se observan tres nuevas señales, una doble en 5.59 ppm ($J = 10.6$ Hz) correspondiente al protón base de oxirano H-5, otra señal doble en 2.68 ppm ($J = 7.3$ Hz) debida al protón base de oxirano H-9, y una señal simple en 1.52 ppm correspondiente al metilo base de oxirano H-17.

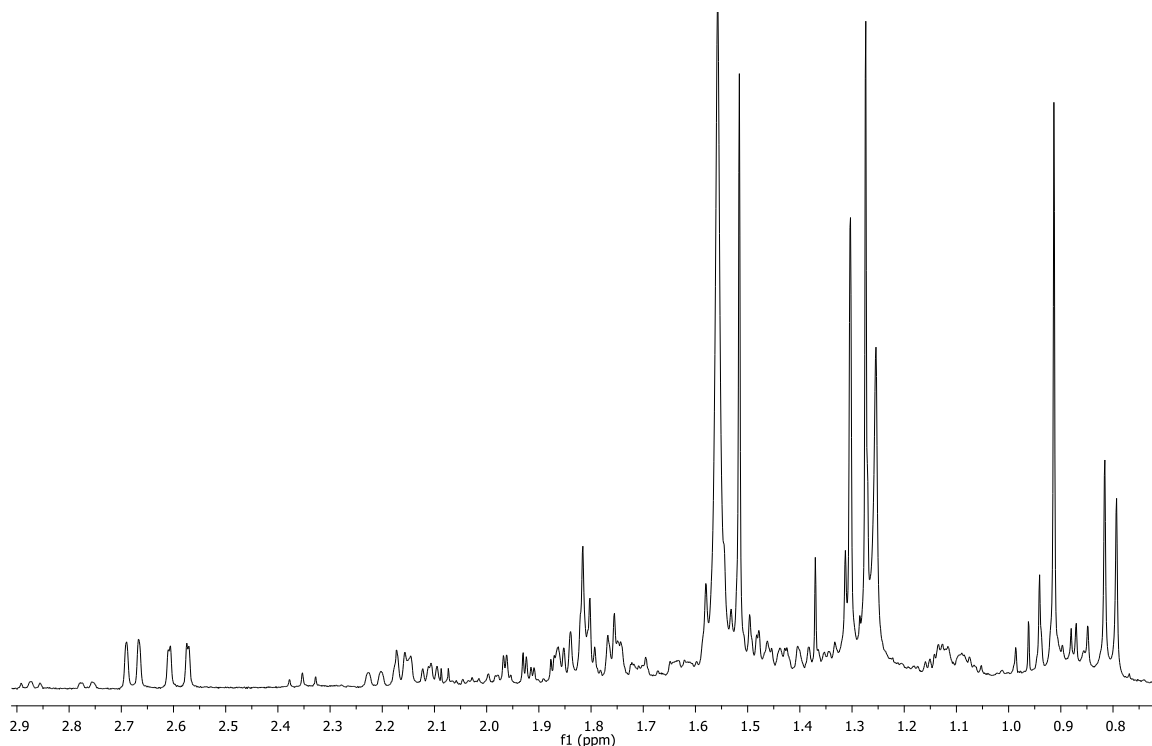


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H del compuesto triepoxidado **18** con otros compuestos.

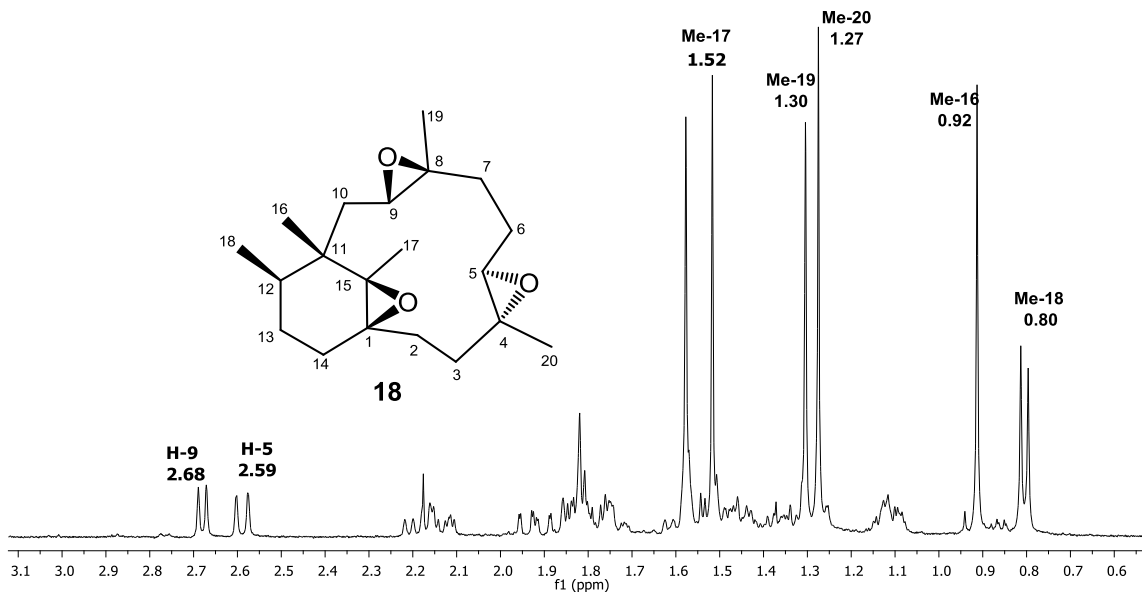


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H del compuesto triepoxidado **18**.

7.8 Determinación de la configuración absoluta del **18** por DCV.

Para el compuesto **18** también se realizó la búsqueda conformacional empleando el protocolo de modelado molecular por el método de Monte Carlo, donde se obtuvo un conformero principal. La optimización geométrica se llevó a cabo con el nivel de teoría de B3LYP/DGDZVP observándose para el anillo de 6 miembros una conformación de media-silla, mientras que para el anillo de 12 miembros una conformación distorsionada de silla-silla-silla-silla. Los espectros de IR y DCV de **18** fueron contrastados con los correspondientes espectros experimentales como se muestran en la Figura 69. La similitud entre los espectros de IR y DCV experimentales y calculados fueron cuantificados por medio del software CompareVOA (Tabla 4), lo que llevó a determinar la configuración absoluta como (+)-(1*R*,4*R*,5*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,15*R*)-1,15:4,5:8,9-triepoxifomactano para el compuesto **18**, como se muestra en la Figura 70.

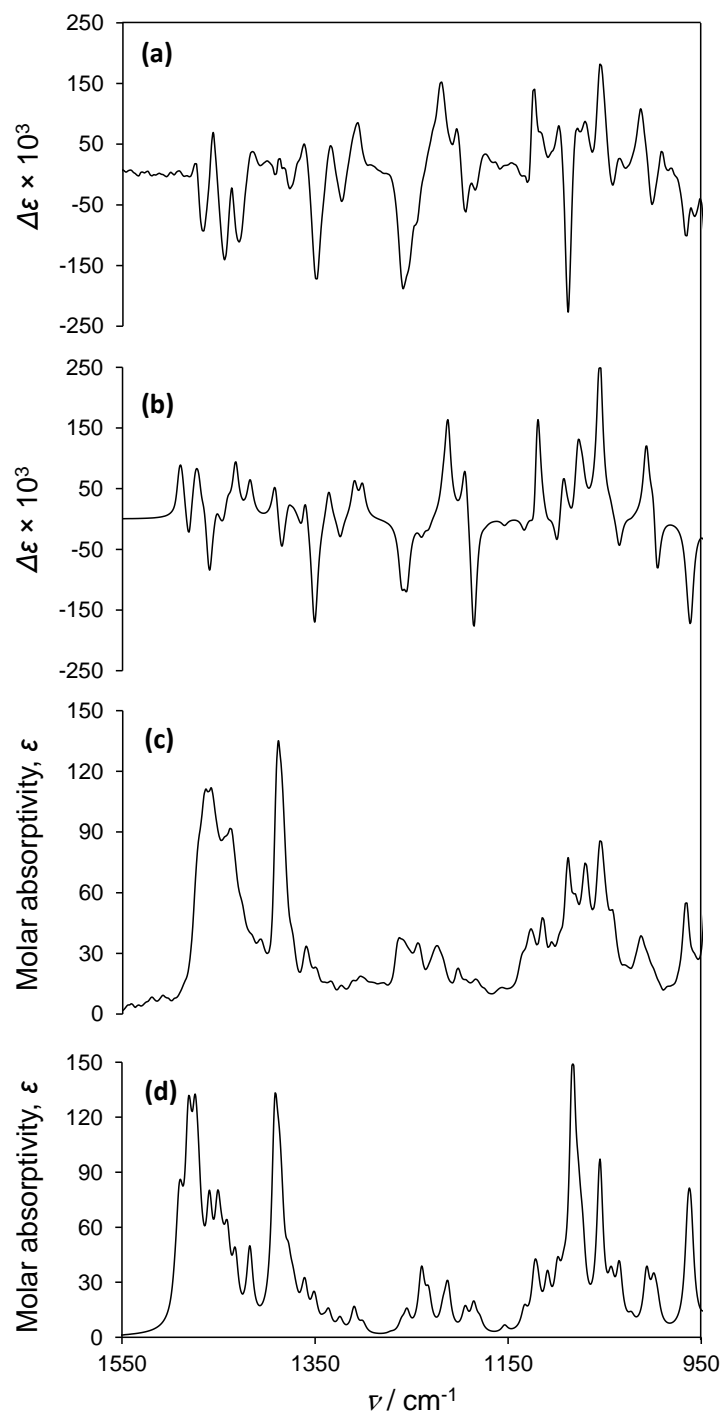


Figura 69. Espectros de **18**. (a) DCV experimental, (b) DCV calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP. (c) IR experimental, e (d) IR calculado con DFT a nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

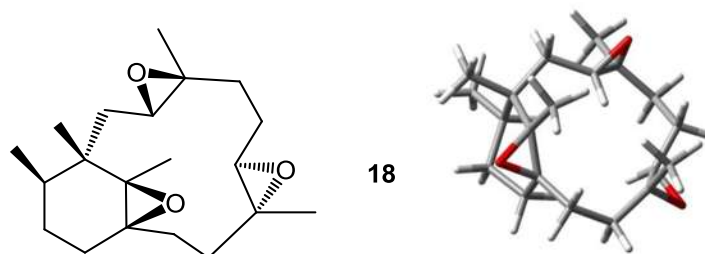


Figura 70. Configuración absoluta obtenida a partir de DCV de (+)-(1*R*,4*R*,5*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,15*R*)-1,15:4,5:8,9-triepoxifomactano (**18**).

Las epoxidaciones con *AmCPB* ocurren por la cara menos impedida de un doble enlace mediante un estado de transición cíclico, de acuerdo con la configuración absoluta del compuesto **12**, la epoxidación ocurre con el segundo conformero poblacional **12b**, debido a que se encuentra menos impedida la cara *si* del doble enlace entre los carbonos C-8–C-9 con respecto al conformero de mayor contribución poblacional con la cara *re* de **12a**. En consecuencia, de los cuatro conformeros de baja energía encontrados, **12a** es el más abundante siendo el conformero termodinámico esperado, pero sorpresivamente el conformero **12b** es el más reactivo en las condiciones de epoxidación con *AmCPB*. Este análisis es visualizado en los modelos moleculares en la Figura 71 para los cuatro conformeros del fomactatrieno **12**. Así se demuestra que la epoxidación conduce a la configuración de *R,R* para los carbonos C-4 y C-5, de *S,S* para los carbonos C-8 y C-9 e igualmente de *R,R* para los carbonos C-1 y C-15, siendo la preferida debido al menor impedimento estérico.

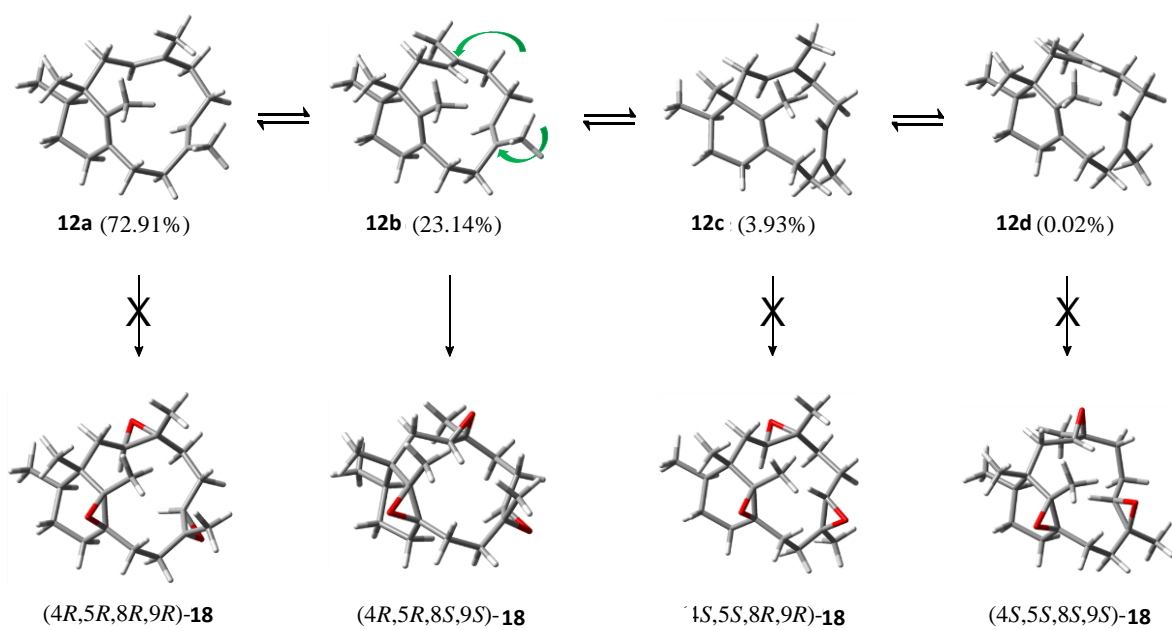


Figura 71. Formación del triepóxido **18** a partir de los conformeros de **12**.

8. CONCLUSIONES

Se logró una regio y estereoselectividad con la obtención de los compuestos mono, di y triepoxidados del compuesto **16**. Además, queda de manifiesto que el impedimento del grupo éster en la posición del C-20 retardara la obtención del epóxido entre los carbonos C-3–C-4, siendo el último de los tres posibles en formarse. También se demuestra que el primer epóxido en formarse es entre los carbonos C-7–C-8.

En cambio con los epóxidos obtenidos a partir del compuesto **17** muestra que el grupo OH en la posición del C-20 no representa un impedimento significativo para que sea el C-3–C-4 uno de los primeros en epoxidarse junto con el epóxido en C-7–C-8, y en este caso particular el doble enlace entre los carbonos C-12–C-13 es el último en epoxidarse, asimismo esto nos genera la obtención de 4 productos, dos mono epoxidados, uno diepoxidado y un triepoxidado manteniéndose una regio y estereoselectividad.

La preparación de los derivados esterificados aportó una mayor estabilidad para nuestros verticilenos, ya que permitió la formación de compuestos sólidos.

El estudio de la apertura de los epoxidados nos muestra la capacidad del HClO_4 para deshidratar selectivamente y después la apertura de los epóxidos llevándolos a cetona.

Para el caso del fomactatrieno obtenido deja entre ver que la mejor opción para generar el reordenamiento ya sea partiendo del verticilol o de su epímero es el BF_3 , el cual no solo demuestra la capacidad de generar la migración de un metilo geminal, sino también la isomerización de los dobles enlaces presentes en la estructura verticilénica, además se comprueba que tanto el verticilol como su epímero pasan por el mismo mecanismo para llegar al fomactatrieno.

Mediante la ayuda del DCV se logró determinar la configuración absoluta de los compuestos **12** y **18**, permitiendo observar que el conformero **12b** siendo el segundo conformero de contribución poblacional es el ideal para oxidarse con *AmCPB* debido a que en el conformero termodinámico **12a** se encuentra impidiendo el metilo 19 al doble enlace entre los carbonos C8–C9.

Se demostró el mecanismo de la transformación de **A⁺** en los fomactatrienos **12**, **13** y **46**, y verticilatrienos **11**, **14** y **15** a través de los cationes **B⁺** a **E⁺** lo que permitió explicar mediante cálculos DFT la estabilidad relativa de **11-15** y **46**.

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1 Procedimientos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher Johns y no están corregidos. Las rotaciones específicas se determinaron en CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer 341 y las concentraciones están dadas en g/100 mL. Los espectros de resonancia magnética nuclear a 400 MHz para ^1H , ^{13}C a 100 MHz, HETCOR y NOESY, se determinaron en el 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. En todos los casos se empleó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de masas (EIMS), se determinaron en un Varian Saturno 2000 por impacto electrónico acoplado a cromatografía de gases. Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (70-230 y 400-800 Mesh ASTM) y alúmina neutra 90 Merck.

9.2 Obtención y separación de los metabolitos

Los tallos delgados de la *Bursera kerberi*, se cortaron en pequeños canutos y fueron colocados en un bidón de 20 litros, dando un peso aproximado de 12 kg y fueron sometidos a una maceración hexánica, durante un período de siete a quince días, transcurrido este tiempo, el licor de extracción se filtró dando una solución amarillo claro, el peso del extracto hexánico de tallos de *Bursera kerberi* fue aproximadamente de 30 g y tuvo un aspecto oleoso amarillento y denso. Se repitió este procedimiento hasta la quinta extracción, conservando todos los extractos hexánicos por separado.

Se tomó una alícuota de 9.2 g del extracto de *Bursera kerberi* el cual fue sometido a un proceso cromatográfico en columna empacada con sílica gel y una pequeña porción de alúmina colocada en la parte superior. La elución se inició con hexano

destilado y frío, en las fracciones F-19 a la F-36 se obtuvo principalmente 1 g de un sólido en forma de agujas de bajo punto de fusión p.f. 71-72 °C correspondiente al (+)-(1*S*,3*E*,7*E*,11*S*,12*R*)-verticila-3,7-dien-12-ol, conocido como (+)-12-*epi*-verticilol (**4**).

Se tomaron de 8 g del extracto de *Bursera suntu* que fue sometido al mismo proceso de cromatográfico. La elución se inició con hexano destilado y frío, en las fracciones F-20 a F-31 se obtuvo principalmente 0.8 g de un sólido en forma de agujas de bajo punto de fusión p.f. 69-71 °C correspondientes al (+)-verticilol (**3**). De las fracciones F-68 a F-74 se obtuvieron 0.05 g de un sólido en forma de agujas de bajo p.f. 72-75 °C correspondiente al 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**5**).

9.3 Reacciones ácidas, de oxidación y esterificación

Obtención del acetato de (+)-(1*S*,3*Z*,7*S*,8*S*,11*S*,12*Z*)-7,8-epoxiverticil-3,12-dien-20-ol(**29**).

Se disolvieron 40 mg de **16** en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 25 mg de *Am*CPB y se dejó a reaccionar por 1 h a temperatura ambiente, para después extraerse con cloruro de metileno, para efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel clara que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener una miel clara. $[\alpha]_{589} +119$, $[\alpha]_{578} +125$, $[\alpha]_{546} +143$, $[\alpha]_{436} +262$, $[\alpha]_{365} +451$ (*c* 0.0026, CHCl₃); IR_{Vmax} (CDCl₃) 2959, 1729, 11454, 1210 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 353.2666 [M + Li]⁺ (calculado para C₂₂H₃₄O₃ + Li⁺, 353.2663).

Obtención del acetato de (+)-(1S,3Z,7S,8S,11S,12R,13S)- 7,8:12,13-diepoxiverticil-3-en-20-ol (**30**).

Se disolvieron 40 mg de **16** en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 50 mg de AmCPB y se dejó a reaccionar por 4 h a temperatura ambiente, para después extraerse con cloruro de metileno, para efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel clara que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener una cera blanca. [α]₅₈₉ +11, [α]₅₇₈ +12, [α]₅₄₆ +15, [α]₄₃₆ +37, [α]₃₆₅ +82 (c 0.0063, CHCl₃); IR_{vmax} (CDCl₃) 2965, 1731, 1386, 1069 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 385.2355 [M + Na]⁺ (calculado para C₂₂H₃₄O₄ + Na⁺, 385.2355).

Obtención del acetato de (+)-(1R,3S,4S,7S,8S,11S,12R,13S)-3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (**31**).

Se disolvieron 40 mg de **16** en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 50 mg de AmCPB y se dejó a reaccionar por 24 h a temperatura ambiente, para después extraerse con cloruro de metileno, para efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose un sólido blanco que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener un sólido de blanco con p.f. de 154-156 °C; [α]₅₈₉ +3, [α]₅₇₈ +3, [α]₅₄₆ +4, [α]₄₃₆ +10, [α]₃₆₅ +22 (c 0.0078, CHCl₃); IR_{vmax} (CDCl₃) 2967, 1730, 1590, 1036 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 385.2555 [M + Li]⁺ (calculado para C₂₂H₃₄O₅ + Li⁺, 385.2561).

Obtención de (1*R*,3*S*,4*S*,7*Z*,11*S*,12*Z*)-3,4-epoxiverticil-7,12-dien-20-ol (**32**).

Se disolvieron 40 mg de **17** en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 50 mg de *AmCPB* y se dejó a reaccionar por 3 h a temperatura ambiente, para después extraerse con cloruro de metileno, para efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarillo que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener una miel incolora.

Obtención de (1*S*,3*Z*,7*S*,8*S*,11*S*,12*Z*)-7,8-epoxiverticil-3,12-dien-20-ol (**33**).

Se disolvieron 40 mg de **17** en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 50 mg de *AmCPB* y se dejó a reaccionar por 3 h a temperatura ambiente, para después extraerse con cloruro de metileno, para efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarillo que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener una miel incolora.

Obtención de (1*S*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*S*,12*Z*)-3,4:7,8-diepoxiverticil-12-en-20-ol (**34**).

Se disolvieron 40 mg de **17** en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 50 mg de *AmCPB* y se dejó a reaccionar por 3 h a temperatura ambiente, para después extraerse con cloruro de metileno, para efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarillo que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener una miel incolora.

Obtención de (+)-(1*R*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*S*,12*R*,13*S*)-3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (**35**).

Se disolvieron 40 mg de **17** en 3 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 50 mg de *Am*CPB y se dejó a reaccionar por 24 h a temperatura ambiente, para después extraerse con cloruro de metileno, para efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarilla que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener un sólido blanco ;p.f. 110-112 °C; [α]₅₈₉ +6.7, [α]₅₇₈ +7.5, [α]₅₄₆ +9.2, [α]₄₃₆ +16.7, [α]₃₆₅ +30 (c 0.0012, CHCl₃); IR_{vmax} (CDCl₃) 2918, 1711, 1460, 1035 cm⁻¹ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 359.2198 [M + Na]⁺ (calculado para C₂₀H₃₂O₄ + Na⁺, 359.2198).

Obtención del 20-*p*-nitrobenzoato de (+)-(1*R*,3*Z*,7*Z*,11*S*,12*S*)-verticil-3,7-dien-12,20-diol (**36**).

Se disolvieron 40 mg de **6** en 5 mL de C₅H₅N y se adicionaron 40 mg de *p*NO₂BzCl y se dejó a baño de vapor por 8 horas, para después extraerse con acetato de etilo, para efectuar lavados con solución de HCl al 10%, uno intermedio de agua, para después lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarilla que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener un sólido blanco; p.f. 94-96 °C; [α]₅₈₉ +89.6, [α]₅₇₈ +93.7, [α]₅₄₆ +109.3, [α]₄₃₆ +216.4 (c 0.0067, CHCl₃); UV (EtOH) λ_{max} 258.15 nm (ε 10087.98); IR_{vmax} (CDCl₃) 2921,, 1719, 1529, 1103 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz,

CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 462.2835 [M + Li]⁺ (calculado para C₂₇H₃₇NO₅ + Li⁺, 462.2826).

Obtención del 20-*p*-nitrobenzoato de (-)-(1*R*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*S*)-3,4:7,8-diepoxiverticillan-12,20-diol (**37**).

Se disolvieron 15 mg de **36** en 5 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 20 mg de AmCPB y se dejó a reaccionar por 24 h a temperatura ambiente en agitación, para después extraerse con cloruro de metileno, para después efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarilla que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener un sólido blanco; p.f. 138-140 °C; [α]₅₈₉ -27.7, [α]₅₇₈ -28.7, [α]₅₄₆ -32.9, [α]₄₃₆ -57.4 (c 0.0062, CHCl₃); UV (EtOH) λ_{max} 257.07 nm (ε 11376.98); IR_{Vmax} (CDCl₃) 2946, 1724, 1529, 1118 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 510.2468 [M + Na]⁺ (calculado para C₂₇H₃₇NO₇ + Na⁺, 510.2468).

Obtención del 20-*p*-nitrobenzoato de (+)-(1*R*,3*Z*,7*Z*,11*S*,12*Z*)-verticil-3,7,12-trien-20-ol (**38**).

Se disolvieron 40 mg de **17** en 5 mL de MeOH y se adicionaron 40 mg de *p*NO₂BzCl y se dejó a reaccionar por 8 h a reflujo, para después extraerse con acetato de etilo, para efectuar lavados con solución de HCl al 10%, uno intermedio de agua, para después lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarilla que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener una miel incolora; [α]₅₈₉ +121, [α]₅₇₈ +127, [α]₅₄₆ +148, [α]₄₃₆ +295, [α]₃₆₅ +568 (c

0.008, CHCl₃); UV (EtOH) λ_{\max} 257.72 nm (ϵ 10548.58); IR_{Vmax} (CDCl₃) 2926, 1721, 1529, 1104 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 438.2644 [M + H]⁺ (calculado para C₂₇H₃₅NO₄ + H⁺, 438.2639).

Obtención del 20-*p*-nitrobenzoato de (+)-(1*R*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*S*,12*R*,13*S*)-3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (**39**).

Se disolvieron 15 mg de **38** en 5 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 20 mg de *Am*CPB y se dejó a reaccionar por 24 h a temperatura ambiente en agitación, para después extraerse con cloruro de metileno, para después efectuar lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarilla que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener un sólido blanco; p.f. 188-190 °C; [α]₅₈₉ +12, [α]₅₇₈ +13, [α]₅₄₆ +15, [α]₄₃₆ +29 (*c* 0.003, CHCl₃); UV (EtOH) λ_{\max} 258.54 nm (ϵ 10614.62); IR_{Vmax} (CDCl₃) 2959, 1724, 1528, 1102 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se pueden observar en el apartado de espectros; HRES/APCIMS *m/z* 486.2489 [M + H]⁺ (calculado para C₂₇H₃₅NO₇ + H⁺, 486.2486).

Obtención del 20-acetato de 7-oxoverticil-3,12-dien-20-ol (**45**).

Se disolvieron 10 mg de **27** en 5 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 0.04 mL de HClO₄ y se dejó a reaccionar por 3 h a temperatura de 4°C, para después extraerse con cloruro de metileno, donde se llevaron a cabo lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel de color amarilla que después se tuvo que purificar en columna cromatográfica empacada con gel de sílice, donde se logró obtener una miel incolora.

10. ESPECTROS

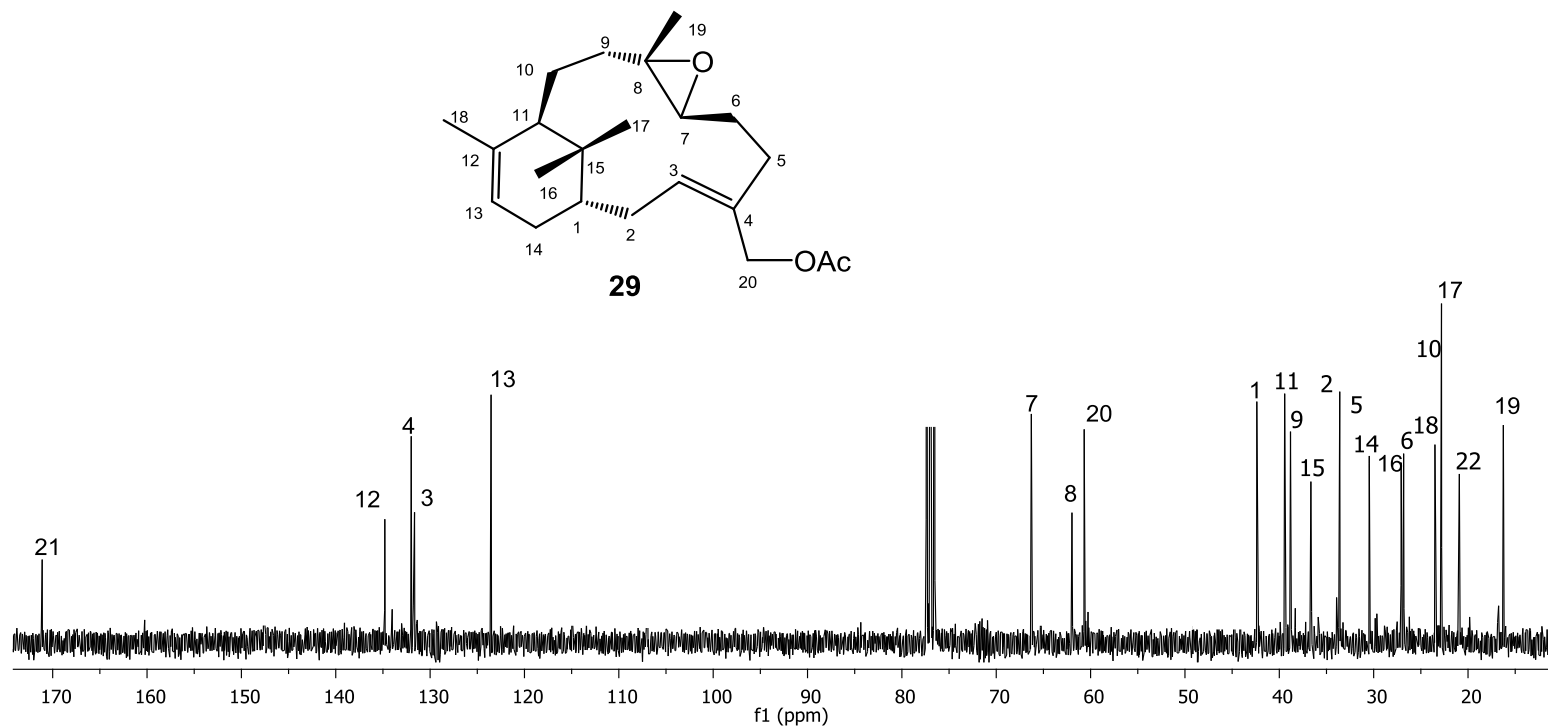


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C del 20-acetato del 7,8-epoxiverdicol-3-en-12,20-diol (29).

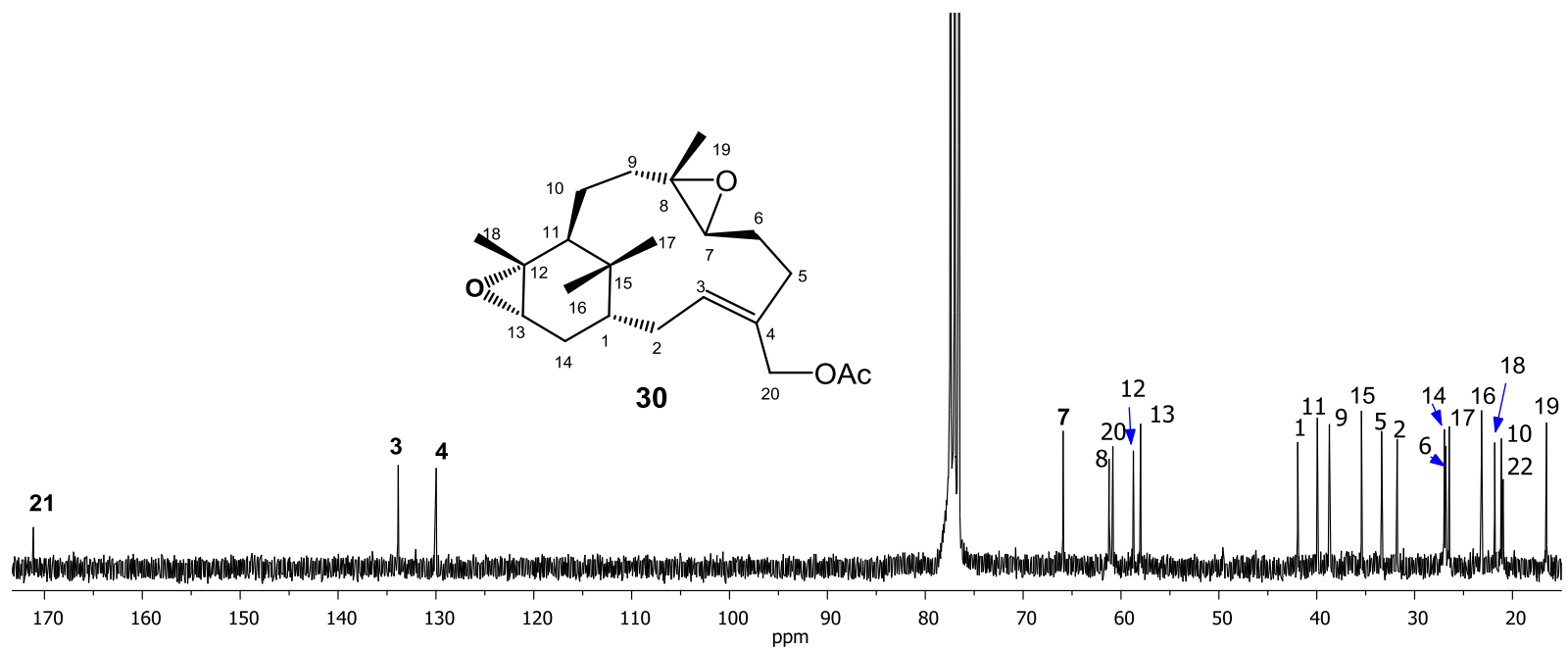


Figura 73. Espectro de RMN de ¹³C del acetato de 7,8:12,13-diepoxyverticil-3-en-20-ol (30).

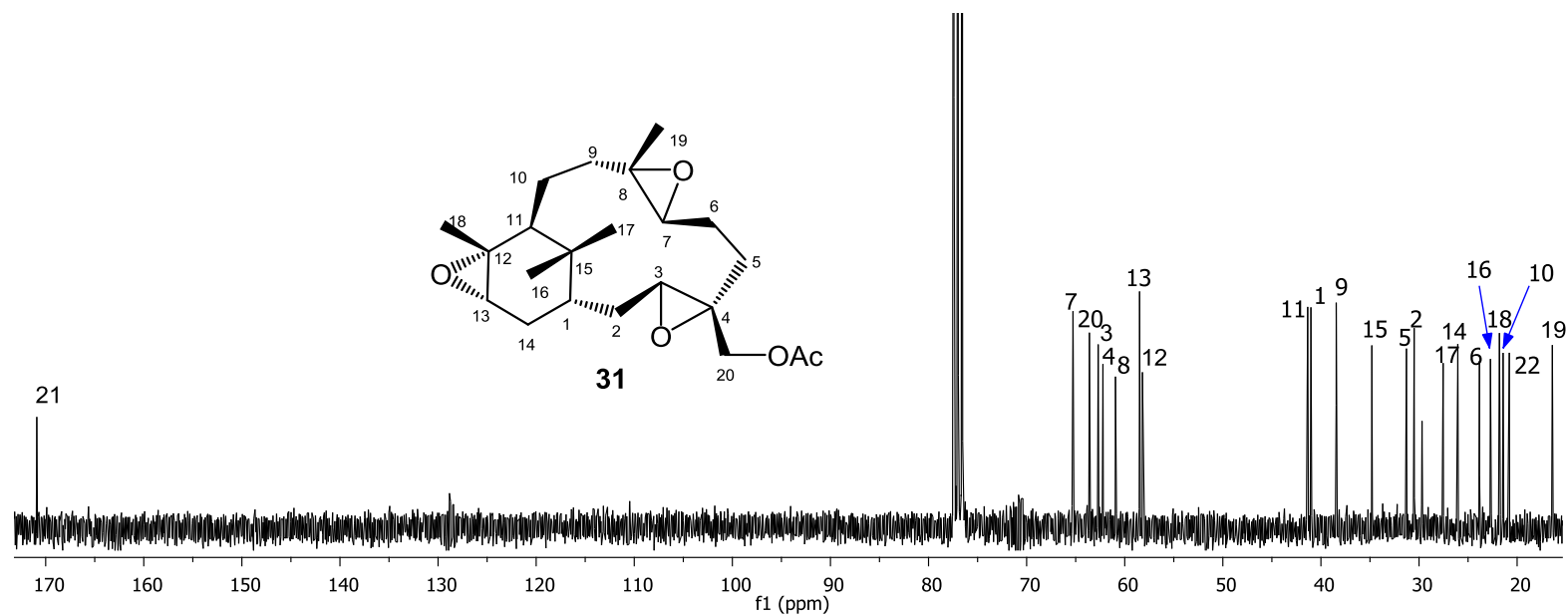


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C del acetato de 3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (**31**).

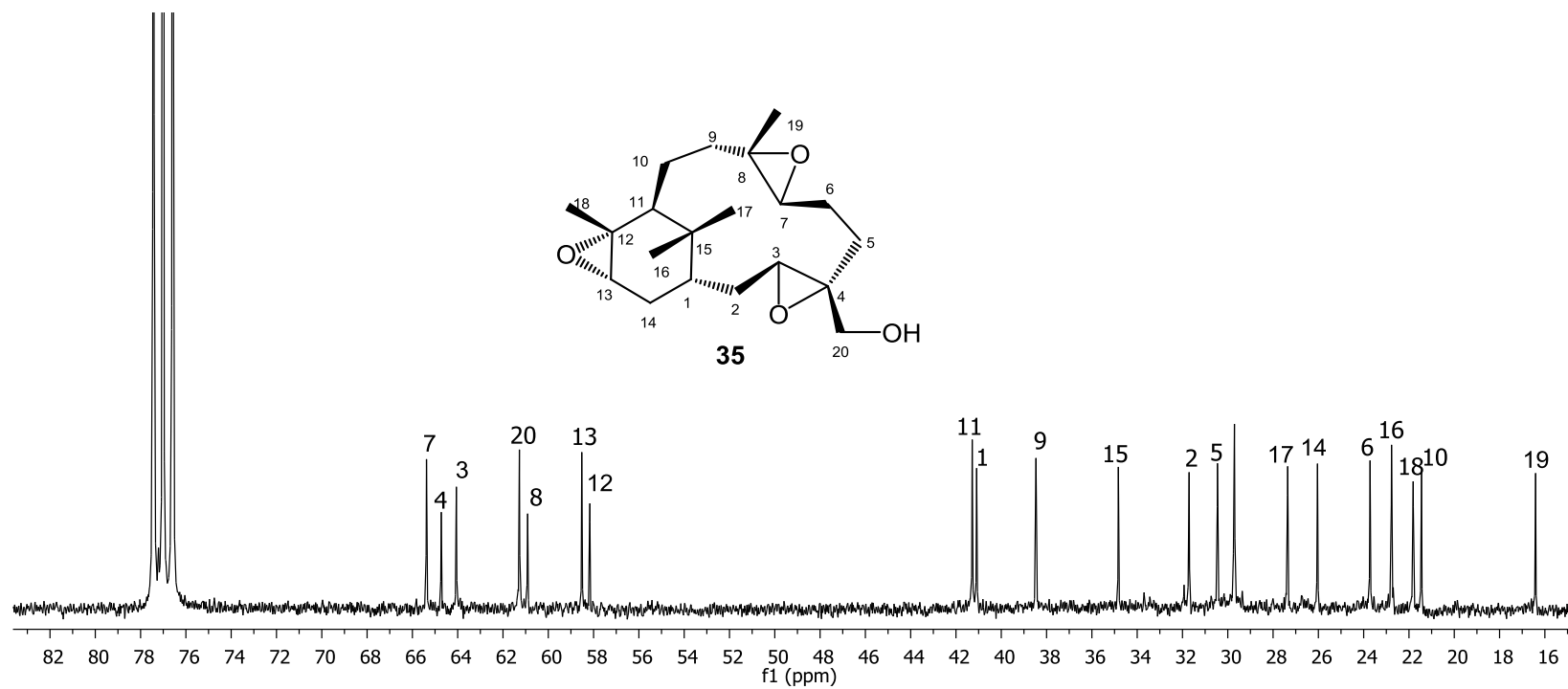


Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (**35**).

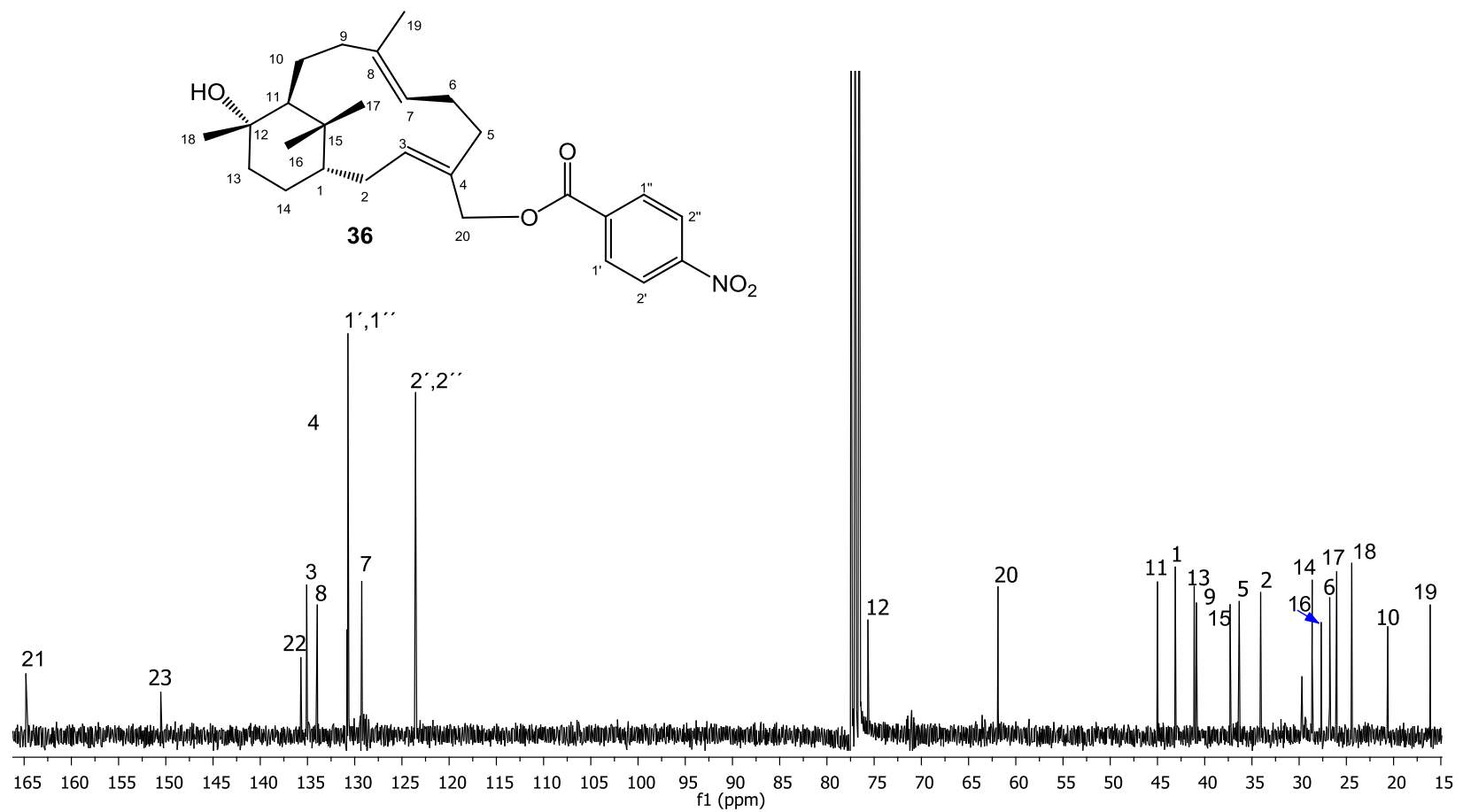


Figura 76. Espectro de RMN de ¹³C de 20-p-nitrobenzoato de verticil-3,7-dien-20-ol (36).

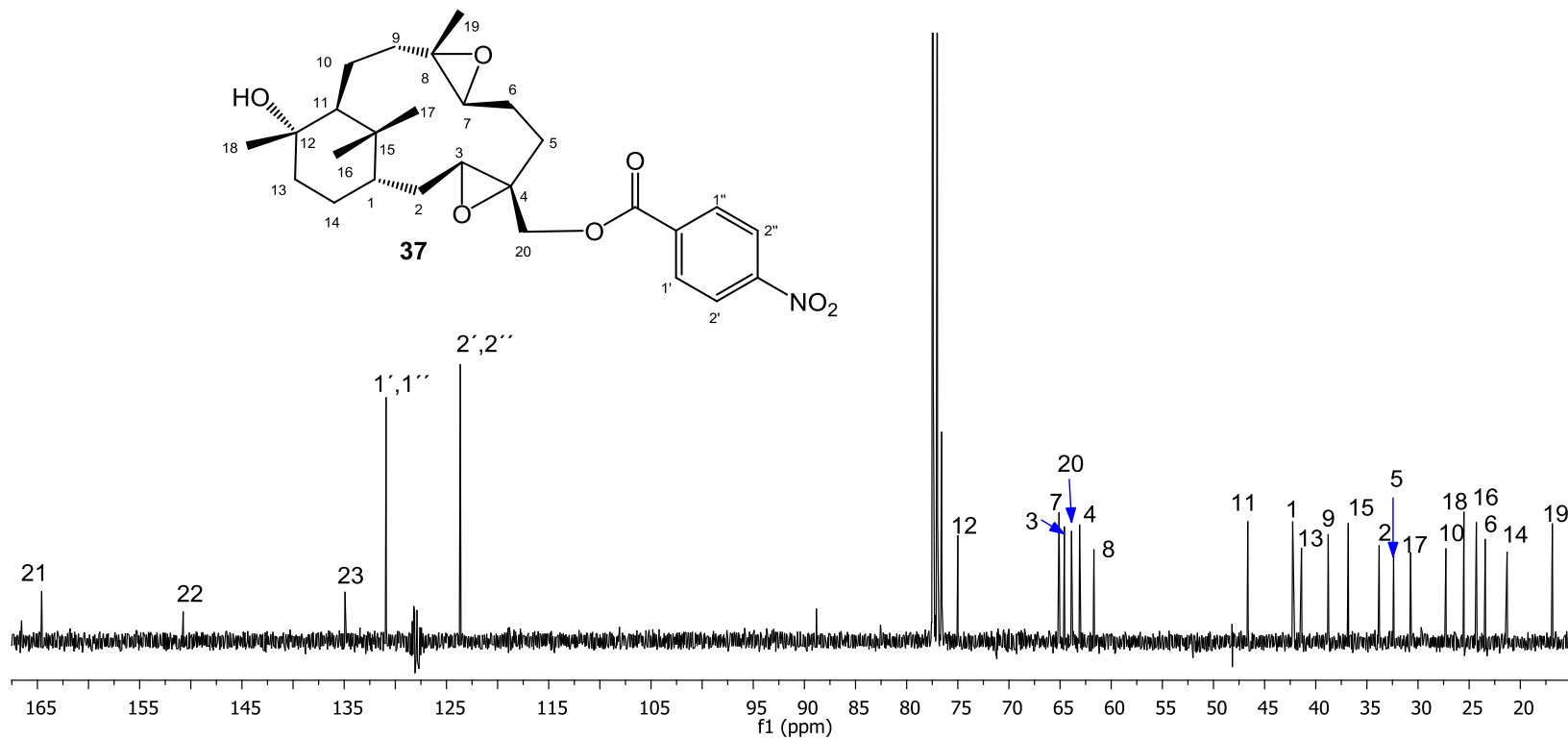


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C de 20-*p*-nitrobenzoato de 3,4:7,8-diepoxiverticilan-20-ol (37).

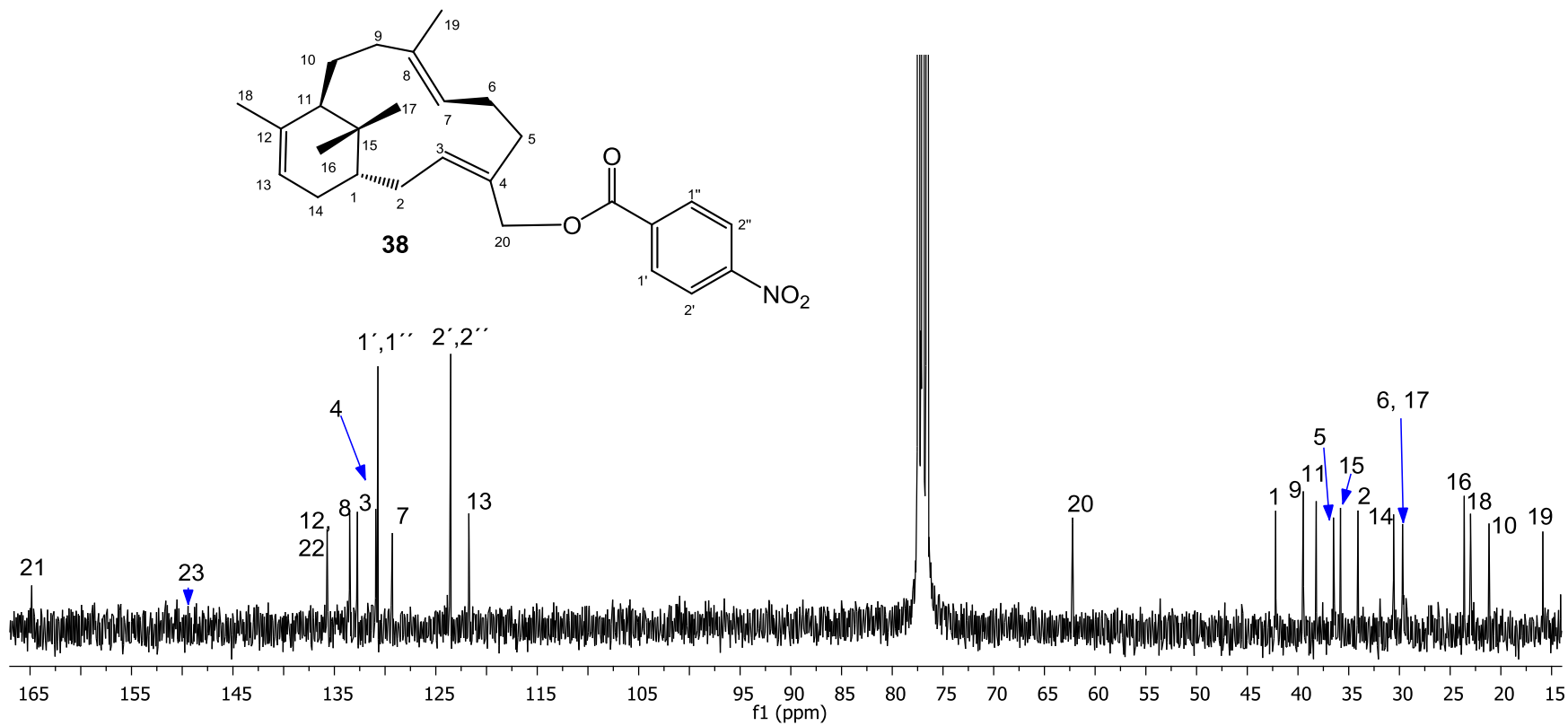


Figura 78. Espectro de RMN de ¹³C del 20-*p*-nitrobenzoato de verticil-3,7,12-trien-20-ol (**38**).

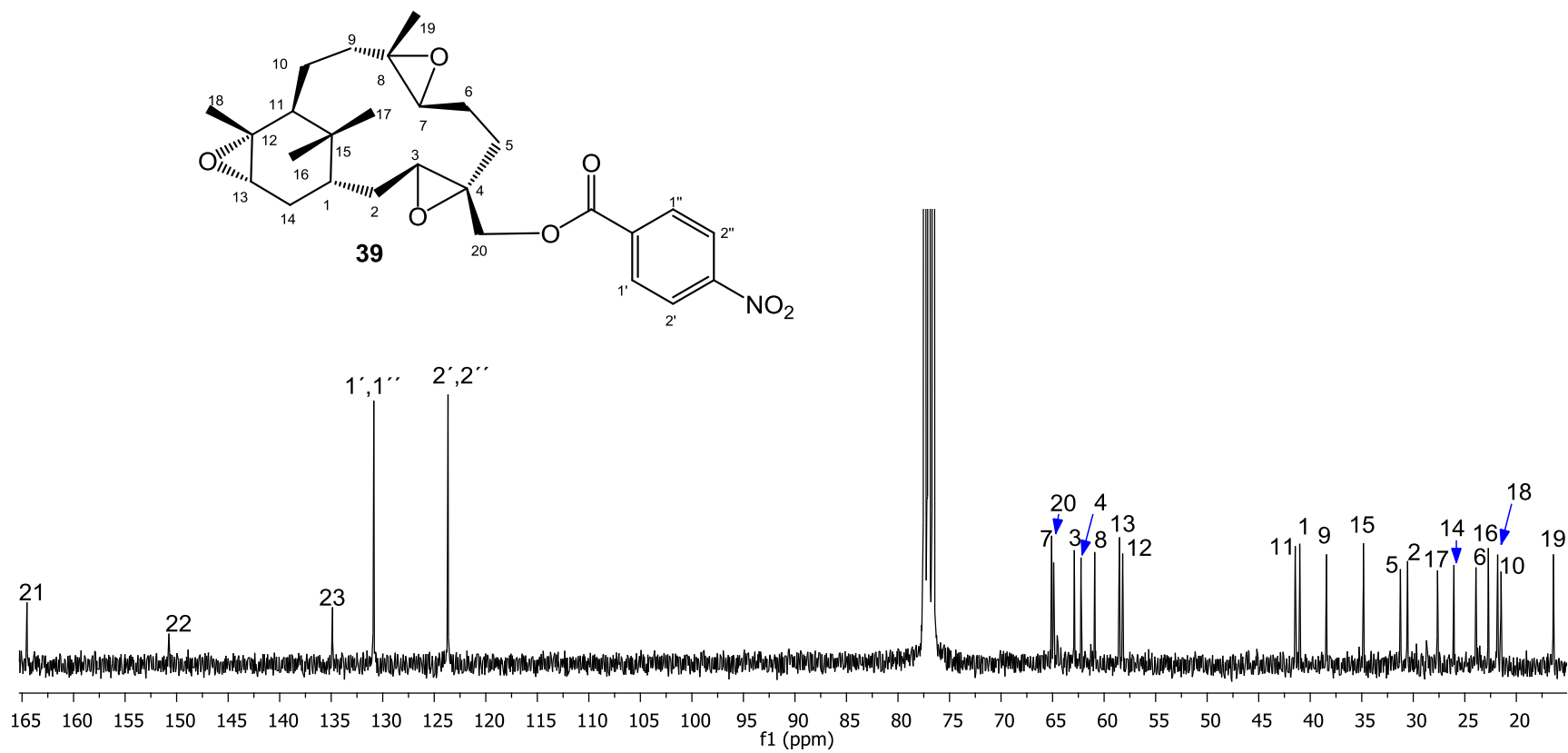


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C del 20-*p*-nitrobenzoato de 3,4:7,8:12,13-triepoxiverticilan-20-ol (**39**).

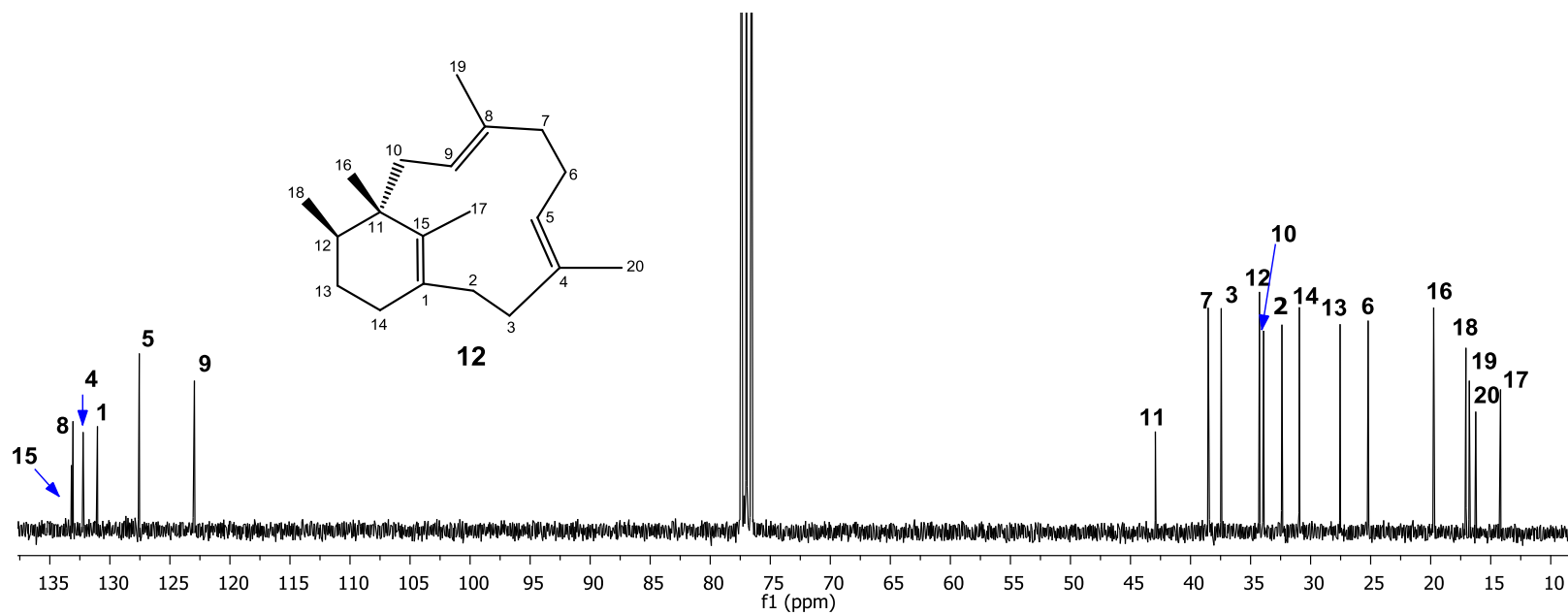


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C del (-)-(1*E*,4*Z*,8*Z*,11*S*,12*R*)-fomacta-1(15),4,8-trieno (12).

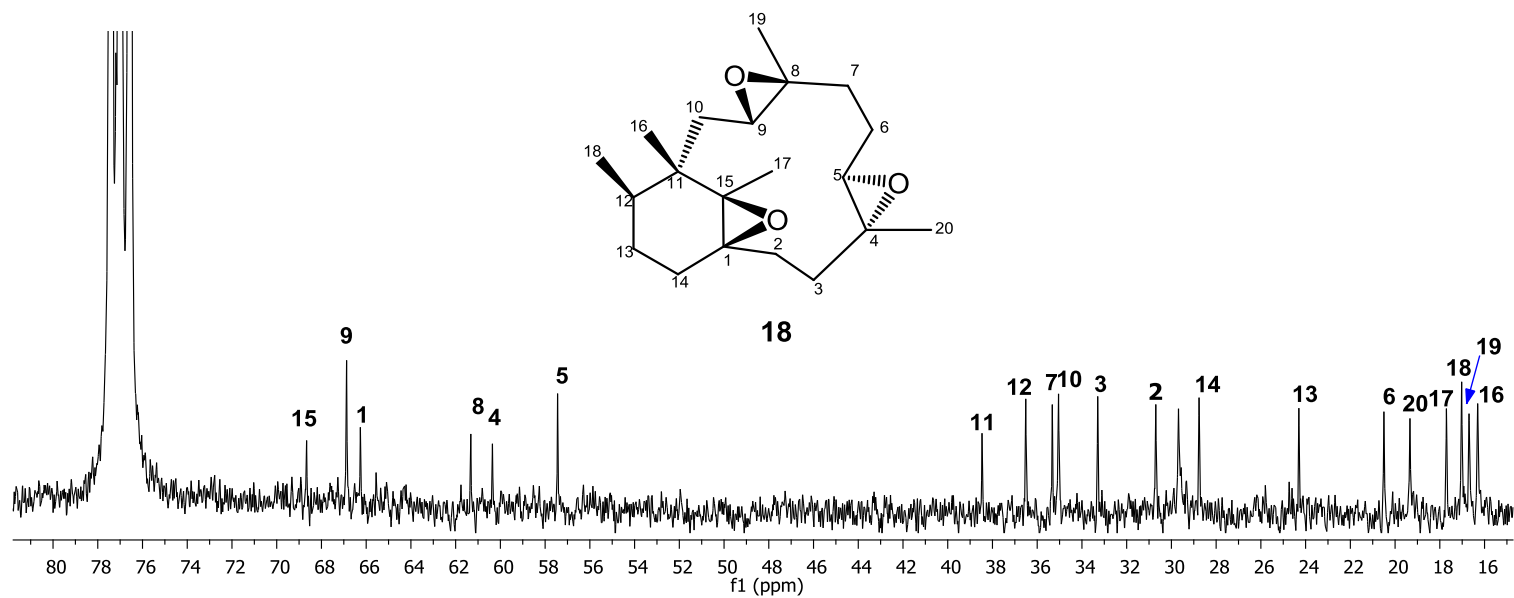


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C del (+)-(1*R*,4*R*,5*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,15*R*)-1,15:4,5:8,9-triepoxifomactano (**18**).

11. BIBLIOGRAFÍA

1. "Estudio del Tratamiento Ácido de los Metabolitos Diterpénicos Aislados de Burseraceae". del Rio-Chávez, Ángel A., *Tesis para obtener el Grado de Maestro en Ciencias Químicas*, presentada en el Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la U.M.S.N.H. **2015**.
2. "Cembrene, a Fourteen-Membered Ring Diterpene Hydrocarbon" W. G. Dauben, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1693-1698.
3. "Thunbergene, a Macrocyclic Diterpene". H. Kobayashi y S. Akiyoshi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1962**, *35*, 1044-1045.
4. "Terpenoids. VI. The Structure of Thunbergene". H. Kobayashi y S. Akiyoshi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1963**, *36*, 823-826.
5. "Taxuspines Q, R, S, and T, new taxoids from Japanese yew *Taxus cuspidate*" Wang, H. Shigemori y H. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12159-12164.
6. "Taxuspines U, V, and W, new taxane and related diterpenoids from the Japanese yew *Taxus cuspidate*" H. Osoyama, A. Inobushi, T. Katsui, H. Shigemori y H. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13145-13150.
7. "Flue-cured Tobacco. II. Neophytadiene" R. L. Rowland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5002-5007.
8. "Absolute configuration of cembrane diterpenoids from *Bursera multijuga*". Hernández-Hernández, J. D.; García-Gutiérrez, H. A.; Román-Marín, L. U.; Torres-Blanco, Y. I.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 1249-1252.
9. "Terpenoids from the Japanese liverworts *Jackiella javanica* and *Jungermannia infusca*" Nagashima F.; Tamada A.; Fujii N.; Asakawa Y. *Phytochemistry*, **1997**, *46*, 1203-1208.
10. "Terpenoids from some Japanese liverworts". F. Nagashima, M. Toyota and Y. Asakawa. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 2169-2174.
11. "Structure of cleomeolide, a novel diterpene lactone from *Cleome icosandra* Linn". S.B. Mahato, B.C. Pal, T. Kawasaki, K. Miyahara, O. Tanaka and K.Yamasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4720-4723.

12. "The structure and absolute configuration of verticillol, a macrocyclic diterpene alcohol from the wood of *sciadopitys verticillata* sieb. et zucc. (taxodiaceae)". B. Karlsson, A.M. Pilotti, A.C. Soderholm, T. Norin, and S. Sundin. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2349-2354.
13. "A verticillane-type diterpene from *Boswellia carterii* essential oil ". S. Basar, A. Koch and W.A. Konig. *Flavour Frag. J.*, **2001**, *16*, 315-318.
14. "Studies toward Taxuspine X, a potent multidrug-resistance reversing agent, via ring closing metathesis strategy". M. A. Renzulli, L. Rocheblave, S. Avramova, F. Corelli y M. Botta, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5155-5158.
15. "5-*epi*-Canadensene and other novel metabolites of *Taxus Canadensis*". L.O. Zamir, J. Zhang, K. Kutterer, F. Sauriol, O. Mamer, A.Khiat e I. Boulanger., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15845-1586.
16. "Taxuspines A ~ C, new taxoids from Japanese yew *Taxus cuspidata* inhibiting drug transport activity of P-glycoprotein in multidrug-resistant cells". J. Kobayashi, A. Ogiwara, H. Hosoyama, H. Shigemori, N. Yoshida, T. Sasaki, Y. Li, S. Iwasaki, M. Naito, T. Tsuruo. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7401-7416.
17. "Nuevos (+)-verticilenos de *Bursera kerberi* y *Bursera multifolia*". Hernández, J. D.; Reyes, V.; Herrero, N.; Tapia, I.; Román, L. U.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2004**, *48*, 90.
18. "Verticillane derivatives from *Bursera suntui* and *Bursera kerberi*". Hernández-Hernández, J. D.; Román-Marín, L. U.; Cerda-García-Rojas, C, M.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1598-1602.
19. "Preparación de epóxidos a partir de (+)-verticiloles aislados de *Burseraceae*". Hernández, J. D.; Reyes, V.; Herrero, N.; Tapia, I.; Román, L. U.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2004**, *48*, 90.
20. "Dos nuevos derivados epoxidados de verticila-3,7-dien-12,20-diol aislados de *Bursera suntui*". Hernández-Hernández, J. D.; Herrero Pineda, N.; Reyes-Olivares, V.; Román-Marín, L. U.; Cerda-García-Rojas, C., M.; Joseph-Nathan, P. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2005**, *49*, 171.

21. "Absolute configuration of verticillane diterpenoids by vibrational circular dichroism". Cerda-García-Rojas, C., M.; García-Gutiérrez, H. A.; Hernández-Hernández, J. D.; Román-Marín, L. U.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.*, **2008**, *70*, 1167-1172.
22. "Oxygenated verticillene derivatives from *Bursera suntui*". García-Gutiérrez, H. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Hernández-Hernández, J. D.; Román-Marín, L. U.; Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 2844-2848.
23. "Studies on taxadiene synthase: interception of the cyclization cascade at the verticillene stage and rearrangement to phomactatriene". Chow, S. Y.; Williams, H. J.; Pennington, J. D.; Nanda, S.; Reibenspies, J. H.; Scott, A. I. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6204-6209.
24. "Obtención de nuevos derivados del verticilano estabilizadores de microtúbulos a partir de productos naturales del género *Bursera*". García-Gutiérrez, H. A. *Tesis Doctoral* **2010**, 8-35.
25. "Estudio del tratamiento ácido de los metabolitos diterpénicos aislados de Burseraceae". Del Rio Chávez, A. A.; Hernández-Hernández, J. D.; García-Gutiérrez, H. A., Román-Marín, L. U. Congreso estatal de ciencia y tecnología, Morelia, Michoacán **2013**.
26. "Estudio del tratamiento ácido de verticilenos aislados de Burseraceae". Del Rio Chávez, A. A.; Hernández-Hernández, J. D.; García-Gutiérrez, H. A., Román-Marín, L. U. *Rev. Latinoamer. Quim.* **2014**, *42* (Suplemento Especial), 190.
27. "Absolute configuration of cembrane diterpenoids from *Bursera multijuga*". Hernández-Hernández, J. D.; García-Gutiérrez, H. A.; Román-Marín, L. U.; Torres-Blanco, Y. I.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 1249-1252.
28. "Determinación estructural de los metabolitos obtenidos del extracto hexánico de los tallos de la *Bursera multijuga*". Torres-Blanco, Y. I. *Tesis para obtener el Grado de Maestra en Ciencias Químicas*, presentada en el Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la U.M.S.N.H. **2013**.
29. "Deshidratación selectiva de alcoholes terciarios verticilénicos obtenidos de extractos hexánicos de tallos de dos especies de Burseraceae". Del Rio Chávez, A. A.; Hernández-Hernández, J. D.; García-Gutiérrez, H. A., Román-Marín, L. U. Congreso estatal de ciencia y tecnología, Morelia, Michoacán **2014**.

30. "Taxuspines U, V, and W, new taxane and related diterpenoids from the Japanese yew *Taxus cuspidata*". Hosoyama, H.; Inubushi, A.; Katsui, T.; Shigemori, H.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13145-13150.
31. "Taxuspines X-Z, New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata*". Shigemori, H.; Wang, X.; Yoshida, N.; Kobayashi, J. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 1205-1208.
32. "Bioactive Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata* and Taxol Biosynthesis". Kobayashi, J.; Shigemori, H. *Heterocycles* **1998**, *47*, 1111-1133.
33. "Taxachitrienes A and B, two new bicyclic taxane diterpenoids from *Taxus chinensis*". Fang, W. S.; Fang, Q. C.; Liang, X. T.; Lu, Y.; Zheng, Q. T. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8483-8490.
34. "Studies on taxadiene synthase: interception of the cyclization cascade at the verticillene stage and rearrangement to phomactatriene". Siew Yin Chow, Howard J. Williams, James D. Pennington, Samik Nanda, Joseph H. Reibenspies and A. Ian Scott. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6204-6209.
35. "Proposed mechanism for diterpene synthases in the formation of phomactatriene and taxadiene". Tetsuo Tokiwano, Taeko Endo, Tae Tsukagoshi, Hitoshi Goto, Eri Fukushic and Hideaki Oikawa, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2713-2722.
36. "Biosynthesis of phomactins: common intermediate phomactatriene and taxadiene". Tetsuo Tokiwano, Eri Fukushi, Taeko Endoa and Hideaki Oikawa, *Chem. Commun.*, **2004**, *13*, 1324-1325.
37. "The verticillenes. Pivotal intermediates in the biosynthesis of the taxanes and the phomactins". Palframan MJ, Pattenden G, *Nat Prod Rep.*, **2018**, *10*, 1039.