



**UADY**

POSGRADO  
INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS  
QUÍMICAS Y  
BIOQUÍMICAS

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPIROPIRANOS  
DERIVADOS DEL LUPEOL AISLADO DE  
*Chrysophyllum cainito***

**TESIS**

**PRESENTADA POR**

**Vicente de Jesús López Sáenz**

**EN OPCIÓN AL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS**

**MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO**

**2019**





**UADY**

POSGRADO  
INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS  
QUÍMICAS Y  
BIOQUÍMICAS

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPIROPIRANOS  
DERIVADOS DE LUPEOL AISLADO DE  
*Chrysophyllum cainito***

**TESIS**

**PRESENTADA POR**

**Vicente de Jesús López Sáenz**

**EN OPCIÓN AL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS**

**MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO**

**2019**





**UADY**  
UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA  
DE YUCATÁN

**COORDINACIÓN GENERAL  
DEL SISTEMA DE POSGRADO  
INVESTIGACIÓN Y VINCULACIÓN**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS  
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS**

Mérida, Yuc., 5 de noviembre de 2019  
Oficio Num.: PICQB/231/2019

**Asunto:** Autorización de digitalización

La tesis "Síntesis de compuestos de espiropiranos derivados del lupeol aislado de *Chrysophyllum cainito*" presentada por Vicente de Jesús López Sáenz, en cumplimiento parcial de los requisitos para optar por el grado de Maestro en Ciencias Químicas y Bioquímicas, ha sido aprobada en cuanto a su contenido científico y en cuanto a lo establecido en el Manual de Procedimientos del Posgrado Institucional en Ciencias Químicas y Bioquímicas, por lo que se le autoriza la digitalización de los ejemplares correspondientes.

**Directores de la tesis**

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Rubén Marrero Carballo

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Ángel Daniel Herrera España

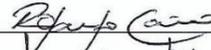
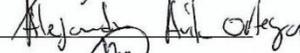
**Sinodales**

Dr. Rolando David Cáceres Castillo

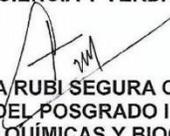
Dr. Alejandro Ávila Ortega

Dra. María Antonieta Fernández Herrera

**Firmas**

  
\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_

**ATENTAMENTE  
"LUZ, CIENCIA Y VERDAD"**

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

c.c. Archivo  
MRSC



**POSGRADO INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS QUÍMICAS  
Y BIOQUÍMICAS**

Coordinación General de Posgrado, Investigación y Vinculación  
Periférico Norte Km 33.5 Tablaje Catastral 13615 Colonia Chuburná de Hidalgo Inn  
Teléfonos: 946 09 56, ext. 1116 | Mérida, Yucatán, México | [www.uady.mx](http://www.uady.mx)



## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente a mis padres y a mis hermanas que siempre me apoyaron, creyeron en mí y me motivaron a seguir adelante para cumplir cada uno de mis objetivos. A mi hermano que sé que desde donde quiera que está, veló por mí y estuvo al tanto de que le cumpliera la promesa de encontrar la cura a algún padecimiento (deberé seguir trabajando en eso). Sin duda fueron el motor más grande para nunca rendirme.

Al Dr. Rubén por creer en mí, por guiarme y por su apoyo incondicional en cada etapa de este proyecto, sin él no hubiese sido posible, gracias infinitas. De igual manera al Dr. Angel por su paciencia, entrega, y estar siempre alentándome para ser mejor. Mi gran admiración y respeto para cada uno de ellos.

Agradezco a mi comité por la dedicación a este proyecto, por su exigencia y guiarme siempre objetivamente para lograr los mejores resultados.

De igual manera mi más grande agradecimiento a la familia Valdez Rodríguez y a la familia Ochoa Morales por adoptarme y proveerme de un hogar en Mérida, siempre me hicieron sentir parte de la familia.

Un agradecimiento especial a la M. en C. Jasmín, M en C. Dianela, Q. Marcelo, Q. Wendy, QFB. Carlos, Q. Carolina, QFB. Marco, QFB. Adrián que fueron mis compañeros, amigos, cómplices, en el laboratorio de Química Farmacéutica. Sus consejos y apoyo tanto técnico como moral hicieron que un simple ingeniero sacara el químico que lleva dentro.

A Clau y Christofer que más que ser mis compañeros de maestría, fueron mis hermanos, conté con ellos en todo momento, gracias por aguantarme. A Emanuel, Meli y Josué, que en conjunto a los ya mencionados, logramos crear nuestro núcleo de maestría.

A mis amigos Oscar, Alma, Emilio, Pablo, Genaro, Granados, Yahir, Jesús, Esteban, Juan, Mugarte, Daniel, Aldo, Alondra, Alex, Cristian, Indira, Raúl y Yola por estar, cada uno a su forma, logró ser pilar importante en este proceso.

Para culminar, agradezco a Dios por permitirme realizar este logro de manera exitosa y guiar mi camino para encontrarme con todas estas excelentes personas y todas aquellas que formaron parte de este trayecto. ¡GRACIAS!



Este trabajo fue realizado en la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Yucatán, bajo la dirección del Dr. Rubén Marrero Carballo y el Dr. Angel Daniel Herrera España y formó parte del proyecto **“Generación de diversidad esquelética en lupanos como herramienta en la búsqueda de nuevos agentes anticancerosos”** (CB-2013-01 No. 221886), financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), con el apoyo de una beca concedida por CONACYT.



## RESUMEN

Una de las enfermedades de mayor incidencia a nivel nacional y mundial es el cáncer, cada día existen nuevos casos y el panorama no mejora. La búsqueda de nuevos agentes con potencial actividad anticancerígena incluye la modificación estructural de moléculas de origen natural como son los triterpenos, los cuales poseen actividad biológica contra diversos padecimientos; esto, mediante la introducción de fragmentos estructurales comúnmente encontrados en moléculas bioactivas, tales como los anillos de pirano.

De esta manera, en el presente trabajo se estudió la posibilidad de introducir un espiropirano sobre el anillo A del lupeol aislado de *Chrysophyllum cainito* haciendo uso de la reacción de Prins promovida por sales de hierro (III).

Donde la reacción de Prins es una reacción entre un alcohol homoalílico y un aldehído en presencia de un ácido de Lewis para formar piranos. En dependencia del tipo de alcohol homoalílico utilizado y el ácido de Lewis, se obtienen piranos distintamente sustituidos.

Posterior al aislamiento y purificación del acetato de lupeol proveniente del desecho del fruto de *Chrysophyllum cainito*, éste se transformó en un alcohol homoalílico que no poseía el doble enlace en el carbono 20. Este derivado del lupeol fue sometido a la reacción de Prins catalizada por sales de hierro (III) obteniendo una serie de 10 espiropiranos enantioméricamente puros.



## ABSTRACT

One of the diseases with the highest incidence at national and global level is the cancer, new cases exist every day and the current situation is not improve. The search for new agents with potential anticancer activity includes the structural modification of naturally occurring molecules such as triterpenes, which have biological activity against various diseases, this by introducing structural fragments commonly found in bioactive molecules, such as pyrans rings.

Thus, in the present work we studied the possibility of introducing a spiropyran on the ring A of the lupeol isolated from *Chrysophyllum cainito* using the Prins reaction promoted by iron (III) salts.

The Prins reaction is the reaction between a homoallylic alcohol and an aldehyde in the presence of a Lewis acid to form pyrans. Depending on the type of homoallylic alcohol and Lewis acid employed, distinctly substituted pyrans are obtained.

After isolating lupeol acetate from the *Chrysophyllum cainito* fruit waste, it was transformed into a homoallylic alcohol that missing the double bond at carbon 20. This lupeol derivative was subjected to the Prins reaction catalyzed by iron (III) salts obtaining a series of 10 enantiomerically pure spiropyrans.



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCION</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	3
Origen y Generalidades de la Reacción de Prins.....	3
Reacción de Prins y el Fe (III).....	7
Aplicaciones recientes en síntesis .....	10
Modificaciones estructurales de productos naturales.....	15
Lupeol.....	16
El lupeol como agente anti-cancerígeno.....	18
<b>HIPOTESIS</b> .....	21
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	23
<b>OBJETIVO</b> .....	25
Objetivo general.....	25
Objetivos específicos.....	25
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	27
Condiciones de análisis.....	27
Extracción, aislamiento y caracterización de acetato de lupeol.....	27
Obtención de lupanol.....	28
Obtención de lupanona.....	29
Obtención del alcohol homoalílico.....	30
Obtención de tetrahidropiranos.....	31
<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES</b> .....	37
Obtención de acetato de lupeol.....	37
Reacción de Prins sobre acetato de lupeol.....	38
<b>CONCLUSIONES</b> .....	55
<b>REFERENCIAS</b> .....	57
<b>ANEXOS</b> .....	63



## INTRODUCCIÓN

Los anillos heterocíclicos de seis miembros que poseen un oxígeno son estructuras de particular interés en química medicinal y sintética, ya que están presentes en un gran número de compuestos bioactivos.<sup>1</sup> A través de los años, cuantiosos métodos han sido desarrollados para construir eficientemente estas moléculas. Hasta la fecha, los enfoques generales para la síntesis de piranos sustituidos incluyen la reacción de Diels-Alder, reacción oxa-Michael, la reacción de Prins y las formaciones de ciclos relacionadas. A pesar de la amplia variedad de métodos para la síntesis de piranos sustituidos, se encuentran algunas limitaciones con respecto a sustratos y disponibilidad de reactivos.<sup>2</sup>

Entre las metodologías existentes, la reacción de Prins ha emergido como una herramienta poderosa en la síntesis de este tipo de heterociclos.<sup>3</sup> Típicamente, la anillación de Prins requiere el uso de cantidades estequiométricas de un ácido de Lewis y acetales mixtos como reactivos, siendo usados en la producción de un amplio número de compuestos orgánicos. Los procesos químicos sostenibles y amigables con el ambiente han inspirado al desarrollo de anillaciones de Prins empleando halogenuros de hierro (III) como promotores, generando acetales intermediarios *in situ* llevando a los halo-heterociclos correspondientes.<sup>4-6</sup>

Por su parte, los productos naturales han sido una fuente abundante de compuestos que tienen aplicaciones en los campos de la medicina, farmacia y biología. Un número importante de nuevos fármacos comercializados han sido obtenidos de fuentes naturales, algunos de estos compuestos fueron modificados estructuralmente para potencializar y mejorar las actividades biológicas, otros han sido utilizados como modelos para diseñar nuevos compuestos. La búsqueda de mejores agentes citotóxicos sigue siendo una línea importante en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer.<sup>7,8</sup>

Las características que hacen que los productos naturales difieran de la mayoría de los compuestos sintéticos dan a estos una propensión a unirse a su objetivo macromolecular con alta afinidad y especificidad, retienen la solubilidad y la permeabilidad celular necesarias para un agente terapéutico. Es por esto que se han desarrollado estrategias para la creación de diversos compuestos con estructuras y estereoquímica complejas mediante la modificación de productos naturales viables como puntos de partida.<sup>7</sup>

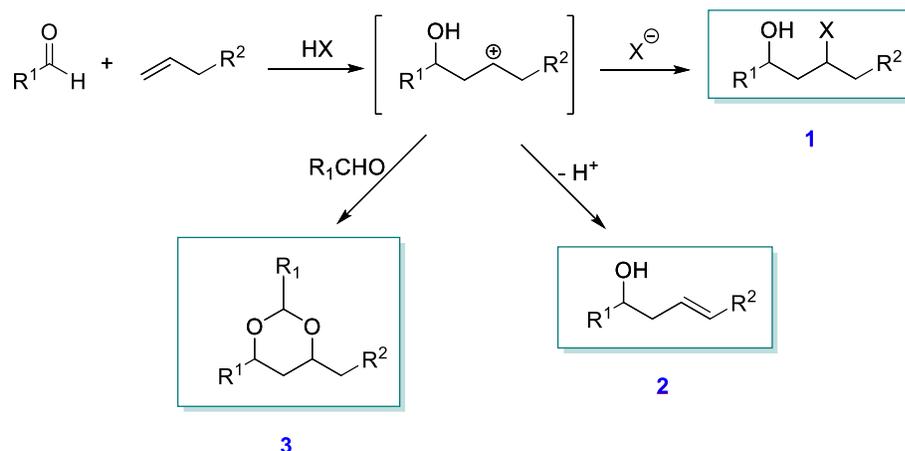
De esta manera, se plantea la síntesis de compuestos de tipo espiropiranos mediante la reacción de Prins empleando como molécula base el lupeol y de tal modo obtener una quimioteca de compuestos con actividad anticancerígena.



## ANTECEDENTES

### Origen y Generalidades de la Reacción de Prins

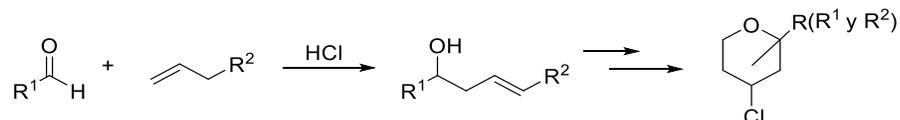
La reacción de Prins fue descubierta en 1919 por el químico holandés H. J. Prins.<sup>9a</sup> Originalmente consistía en la condensación de olefinas con formaldehído en medios acuosos o en solución de ácido acético y empleando ácidos minerales como catalizadores, para obtener 1,3-dioxanos (**3**), 1,3-glicoles (productos tipo **1**, siendo X=OH), alcoholes insaturados (**2**) y alcoholes derivados de la hidratación de la olefina (Esquema 1). Dependiendo de la complejidad estructural, temperatura, reactivos, y definitivamente, de las condiciones de reacción, se obtenía una mezcla de productos que se explicaban vía la formación de un  $\beta$ -hidroxicarbocatión que dependiendo de las especies presentes en el medio reaccionaba para dar un producto u otro.



**Esquema 1.** Esquema general de la reacción de Prins.

En 1969, Stapp llevó a cabo la misma reacción empleando medios ácidos anhidros,<sup>10a</sup> y observó la formación de tetrahidropiranos, junto con pequeñas cantidades de tetrahidrofuranos, dependiendo del grupo alquílico de la olefina. Mientras los rendimientos en estos tetrahidropiranos eran bastante satisfactorios, la estereoselectividad no era precisamente buena ya que se obtenían mezclas *cis/trans*. Otro punto importante fue el aislamiento del 3-buten-1-ol (un alcohol homoalílico) procedente de la reacción. A partir de este resultado, la cuestión era si la reacción sucedía mediante la formación de un alcohol homoalílico. Efectivamente, en unos trabajos de Hanschke<sup>11a</sup> y de Colonge y Boisde<sup>11b</sup> de 1955 y 1956, respectivamente, se encontraba descrito que los alcoholes homoalílicos terminales reaccionaban con aldehídos en presencia de haluros de hidrógeno para dar los correspondientes tetrahidropiranos. Desafortunadamente, no se incluía caracterización estereoquímica.

De esta manera, Stapp propuso que la reacción de anillación tenía lugar vía la formación de un alcohol homoalílico (Esquema 2).

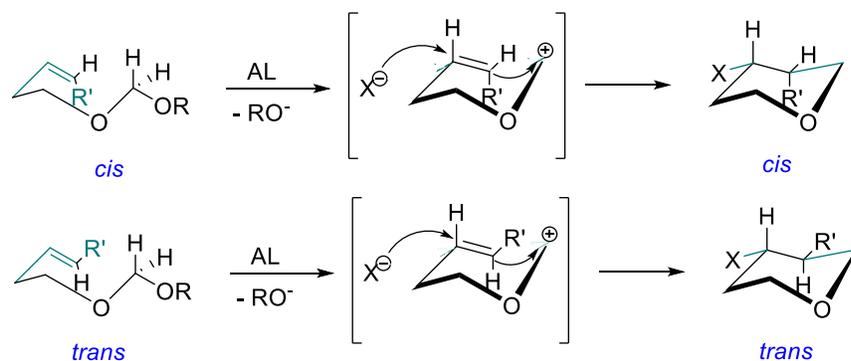


**Esquema 2.** Esquema de reacción propuesto por Stapp.

A pesar de este importante descubrimiento, en la década de los 70's, esta reacción no mostró un desarrollo significativo.<sup>12</sup> El año 1984 marca un punto de inflexión en esta tendencia, ya que Thompson y col. describen la formación de 4-halotetrahidropiranos y 4-halo-5,6-dihidro-2*H*-piranos vía la reacción de acetales con los pertinentes aldehídos en presencia de haluros de titanio (fuertes ácidos de Lewis).<sup>13</sup>

El aislamiento y caracterización de toxinas procedentes de organismos marinos atrajo bastante la atención hacia esta nueva forma de obtención de anillos piránicos, cuya elaboración no resulta, generalmente, fácil. Durante estos años surgen varios trabajos estudiando el comportamiento de esta reacción, descubriéndose la anillación con acetales, los cuales tratados con ácidos de Lewis actúan como precursores en la formación de un oxocarbocatión, facilitando la posterior anillación por medio del ataque del halógeno a la función olefínica (Esquema 3).<sup>14</sup>

Una de las ventajas de esta metodología es que la fabricación del acetal homoalílico se puede realizar con estereoquímica controlada (*cis* o *trans* en la olefina), y a partir de éste obtener el producto ciclado de manera estereoespecífica.



**Esquema 3.** Esquema de ciclación a partir de un acetal.

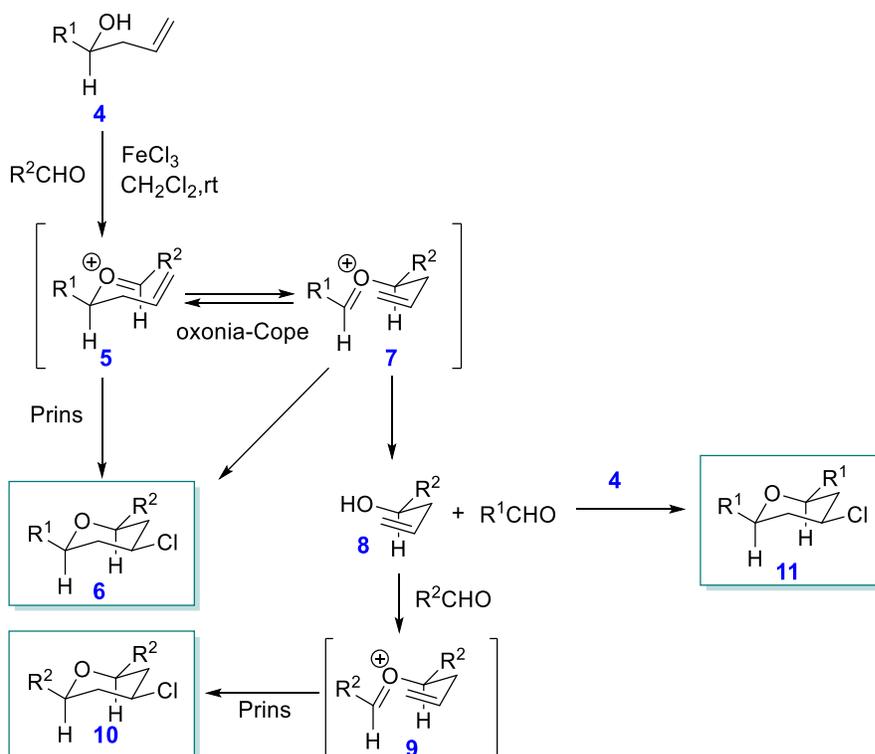
Desde este punto, se han desarrollado una gran cantidad de métodos para extender la utilidad de la reacción de Prins. Así, se han introducido nucleófilos más complejos que la olefina, tales como aliltrimetilsilanos, vinilsilanos, vinilsulfuros, enoléteres, entre otro, con el fin de dar mayor complejidad estructural a las moléculas a sintetizar.<sup>15</sup>

Sin embargo, no todo se basó en cambiar la función olefínica por distintos nucleófilos de mayor o menor complejidad; también se observó que el tratamiento de alcoholes homoalílicos con aldehídos en presencia de haluros de aluminio permitía la obtención de los halotetrahidropiranos con estereoquímica controlada.<sup>16</sup> Este método en principio era mucho más efectivo, ya que la obtención de alcoholes homoalílicos resulta mucho más directa que la obtención de un acetal.

Empero, inexplicablemente, este descubrimiento cae en el olvido, y la comunidad científica persiste en la fabricación de acetales paso previo a la ciclación. Algunos investigadores, la minoría frente al resto de la comunidad, se deciden a usar el alcohol homoalílico.<sup>17</sup> No es hasta finales de los años 90, cuando, ante la demanda progresiva por parte de la industria farmacéutica, y el descubrimiento de nuevos productos naturales bioactivos con unidades piránicas en su estructura, que la reacción de Prins vuelve a llamar la atención de la comunidad científica internacional, pero esta vez no desde un punto de vista más o menos exótico, sino como una eficaz herramienta para la fabricación de piranos.

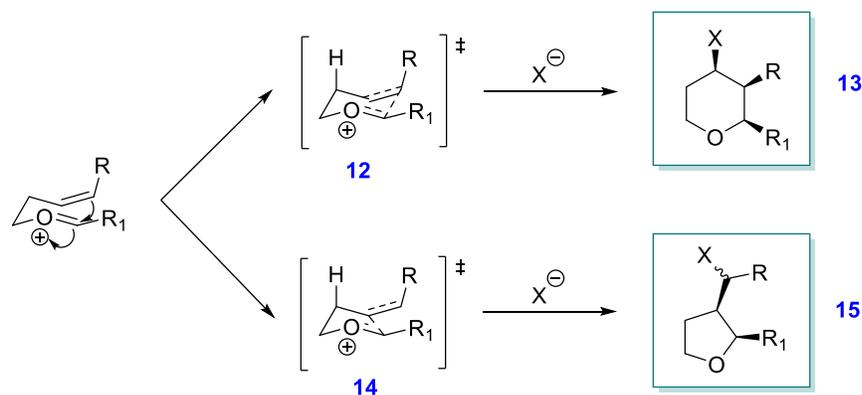
En este nuevo resurgimiento, la reacción de Prins ha sido estudiada profundamente, ahondando en aspectos de ésta que permanecían ocultos, como es el reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico del tipo oxonia-Cope (que había sido descrito a mediados de los 90)<sup>18</sup> y que ocurre de manera competitiva a la reacción principal cuando se tratan los alcoholes homoalílicos secundarios con el correspondiente aldehído, dando lugar a mezclas de productos no deseados. (Esquema 4).

Cuando ocurre el reagrupamiento oxonia-Cope se obtiene una mezcla de tetrahidropiranos tal y como se puede ver en el esquema 4. Así, al tratar el alcohol homoalílico **4** con el correspondiente aldehído da lugar a la formación del oxocarbocatión **5** que vía reagrupamiento oxonia-Cope da lugar a **7**. Como se puede observar en el esquema, estos intermediarios tienen dos vías para evolucionar: ir directamente hacia la ciclación Prins (producto **6**), o bien, puede ocurrir por acción del agua,<sup>19</sup> que el intermedio **7** dé lugar al correspondiente alcohol homoalílico **8** junto a la liberación de aldehído ( $R^1CHO$ ). Este nuevo alcohol homoalílico **8** puede volver a reaccionar con el aldehído inicial para dar lugar al producto **10**. Un tercer producto de reacción (que no siempre es observado), es el producto **11**, resultante de la reacción del alcohol inicial **4** con el aldehído liberado ( $R^1CHO$ ) a la par con el alcohol **8**.



**Esquema 4.** Mecanismo general para procesos competitivos en la reacción de Prins.

Es necesario mencionar que al momento que la geometría del doble enlace en el alcohol homoalílico cambia de *E* a *Z*, los tetrahidrofuranos y tetrahidropiranos compiten para su formación (Esquema 5). Esta regioselectividad puede ser estudiada con la examinación de estereoquímica de los intermediarios presentes en el mecanismo aceptado para esta reacción. Bajo las condiciones de la reacción de Prins, el alcohol homoalílico en *Z* reacciona con el aldehído activado para dar lugar un ion oxonio. Dos estados de transición competidores se forman a partir del oxacarbanión; el anillo de seis miembros **12**, que tiene una interacción 1,3-diaxial entre el H en posición 2 y el sustituyente R, mientras que el estado de transición del anillo de cinco miembros **14** tiene mayores tensiones torsionales y angulares. Cuando el sustituyente R es suficientemente grande, se produce un aumento en la barrera de activación del proceso, lo que ralentiza la formación de tetrahidropiranos **13** a favor de los tetrahidrofuranos **15**.<sup>20</sup>



**Esquema 5.** Regioselectividad en la reacción de Prins.

En resumen, tal y como se puede demostrar en este mecanismo general para procesos competitivos de la reacción de Prins, la existencia del proceso competitivo de tipo oxonia-Cope da lugar básicamente a la generación de tres productos, cuya proporción final variará dependiendo de las condiciones de reacción que se usen. Cabe mencionar que esta mezcla de productos es debida a que el reagrupamiento ocurre más rápidamente que la reacción de Prins, con lo cual, demuestra ser un inconveniente por controlar o aprovechar.

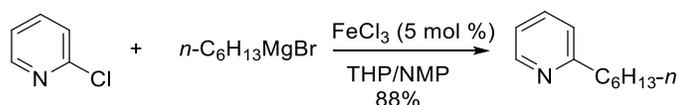
Es imprescindible mencionar que la reacción es muy dependiente del ácido de Lewis empleado; lo que no resulta igual al usar BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub> o SnCl<sub>4</sub> aun cuando el mecanismo general mostrado anteriormente sea el mismo.

### Reacción de Prins y el Fe (III)

#### *Generalidades y usos del Fe (III)*

A partir de la década de los 90's es cuando resurge el interés por la química organoférrica, si bien, aún de una forma caótica y dispersa. De esta época cabe citar que el uso que principalmente se le da al FeCl<sub>3</sub> es en su forma hexahidratada en reacciones de Michael de β-cetoésteres con vinil cetonas,<sup>21</sup> el cual hasta la fecha, sigue siendo el mejor catalizador para estas reacciones; así como el inicio de la química de las Fe-porfirinas,<sup>22</sup> y el desarrollo de la química del ferroceno para catálisis asimétrica.<sup>23</sup> Sin embargo, su principal utilidad por estos años fue en la química de grupos protectores, generalmente como desprotector.<sup>24</sup>

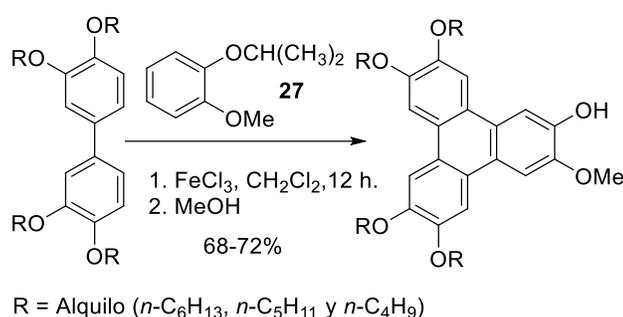
La química organoférrica ha experimentado un gran desarrollo, sobre todo en reacciones tipo acoplamiento cruzado (*cross-coupling*, en inglés), siendo uno de los reactivos más usados el Fe(acac)<sub>3</sub>,<sup>25</sup> aunque en algunos casos también se ha usado el FeCl<sub>3</sub> (Esquema 5).<sup>26</sup>



**Esquema 5.** Ejemplo de “cross-coupling” entre alquil Grignard y 2-cloropiridina.

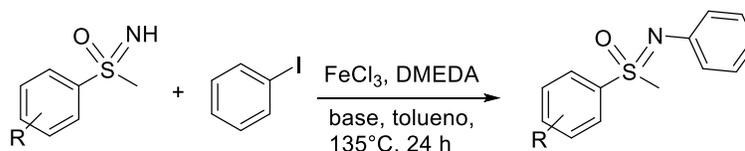
Conjuntamente con el desarrollo de esta química organoférrica, también se ha incrementado el uso del  $\text{FeCl}_3$  en síntesis orgánica, adquiriendo gran importancia en el campo de:

a) *Acoplamiento y rupturas oxidativas*: los primeros han sido de gran utilidad en la formación de sistemas tipo Binol,<sup>27</sup> aplicables a la posterior formación de ácidos de Lewis quirales<sup>28</sup> y el consiguiente desarrollo de catálisis asimétrica (Esquema 6). Mientras que las rupturas oxidativas han sido útiles para la degradación de moléculas aromáticas perjudiciales para el medio ambiente, como pudieran ser los catecoles.<sup>29</sup>



**Esquema 6.** Ejemplo de acoplamiento oxidativo fenilo-bifenilo, útiles para el desarrollo de catalizadores asimétricos.

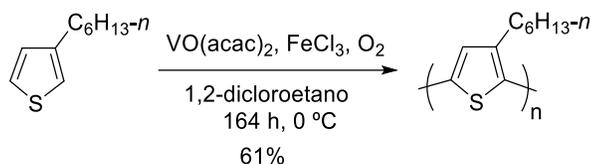
b) *Catalizador para la reacción de Friedel-Crafts*. (Esquema 7)<sup>30</sup>: Las sulfoximinas presentan aplicaciones como auxiliares quirales y son precursores para moléculas de gran relevancia biológica.<sup>31</sup>



**Esquema 7.** Síntesis de arilsulfoximinas vía Friedel-Crafts.

c) *Reacciones de formación de enlaces C-C*: en este tipo de química, además de las reacciones tipo *cross-coupling* anteriormente mencionadas, se han desarrollado, entre otras, reacciones de condensación con enolatos de silicio en agua,<sup>32</sup> así como carbometalación de alquinos.<sup>33</sup>

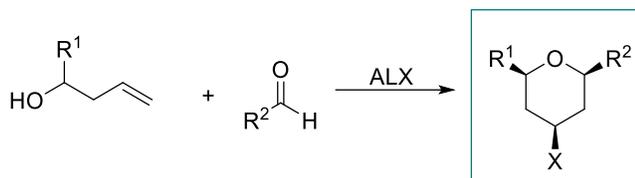




**Esquema 11.** Ejemplo de polimerización del 3-hexiltiofeno. Suele emplearse como electrodo positivo en baterías de litio y baterías de ion-litio.

### Reacción de Prins promovida por Fe (III)

Como se mencionó anteriormente, la reacción de Prins es una condensación promovida por ácido de Lewis (AL) entre un aldehído y un alcohol homoalílico (Esquema 12), surgiendo como un método viable para la síntesis de derivados sustituidos del pirano.<sup>42</sup> La reacción procede a través de un oxocarbanión clave como intermedio, que se genera a partir de hemiacetales. Posteriormente, una 6-endoanillación proporciona un carbocatión secundario, que queda fijado por un nucleófilo para formar un tetrahidropirano sustituido. En este caso, el cierre del anillo continúa a través de un estado de transición de silla y el resultado estereoquímico en C<sub>4</sub> es impulsado por la naturaleza del nucleófilo, que es generalmente un sustituyente del ácido de Lewis.<sup>43</sup>

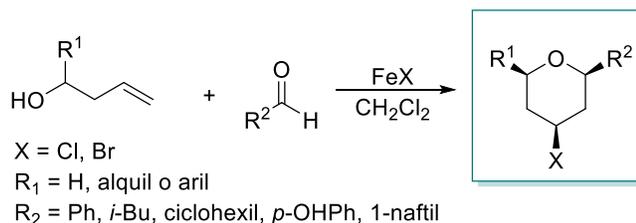


**Esquema 12.** Reacción de Prins entre alcohol homoalílico y aldehídos, promovida por un ácido de Lewis (AL).

Esta reacción tiene un gran potencial para la construcción de tetrahidropiranos sustituidos con la introducción de una serie de nuevos estereocentros con un producto mayoritariamente *cis*, con los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X del mismo lado. Por otra parte, como se mencionó anteriormente, el principal inconveniente ha sido la racemización atribuida a los dos reordenamientos de oxonia-Cope competidores del oxocarbanión intermedio. Para superar estos problemas y preservar la pureza diaestereoselectiva de los productos Prins, se desarrollaron una serie de condiciones modificadas; Rychnovsky y col., demostraron que el uso de SnBr<sub>4</sub> suprime en gran medida la competencia oxonia-Cope ya que las anillaciones promovidas por SnBr<sub>4</sub> son considerablemente más rápidas que las promovidas por trifluoruro de boro-éter etílico/ácido acético (BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>/AcOH).<sup>43</sup>

Dentro del catálogo de ácidos de Lewis, el cloruro de hierro es de bajo costo, estable y amigable con el ambiente. Miranda y col.<sup>6a</sup>, utilizaron haluros férricos anhidros (FeCl<sub>3</sub> y

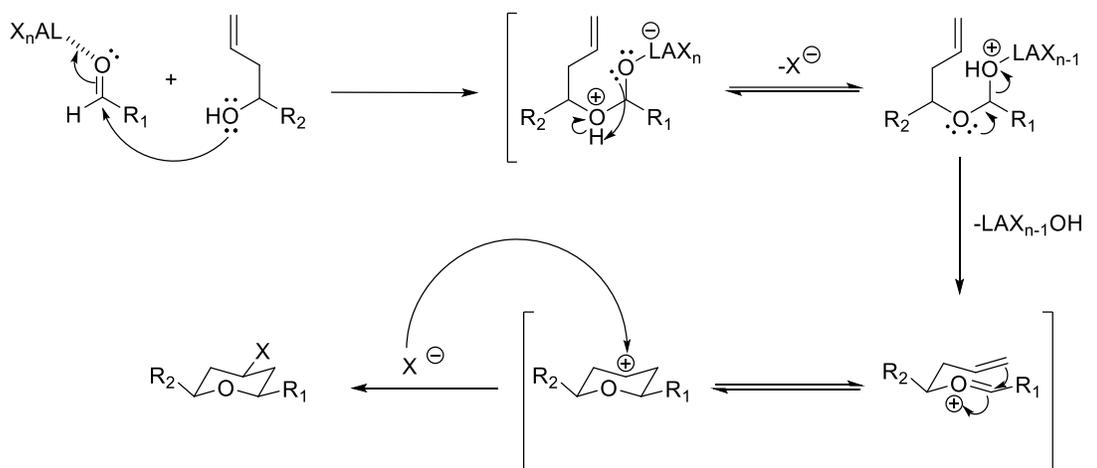
FeBr<sub>3</sub>) para probar la reacción entre un alcohol homoalílico y una variedad de aldehídos (Esquema 13). La reacción procede bien con ambos promotores generando los productos esperados en buenos rendimientos; en cuanto a los aldehídos utilizados, en general el comportamiento fue bueno para cadenas alifáticas y aromáticas, sólo el aldehído con anillo aromático sustituido con un grupo hidroxilo fue el que presentó menor rendimiento.<sup>6a</sup>



**Esquema 13.** Reacción de Prins promovida por haluros de hierro.

La reacción de Prins promovida por hierro involucra un alcohol homoalílico, un aldehído y tricloruro o tribromuro de hierro (AL). Este último actúa como catalizador y, dependiendo de las condiciones experimentales, puede también ser la fuente del anión nucleofílico. En el mecanismo presentado en el Esquema 14, la reacción es iniciada por la complejación del AL con el aldehído, el cual activa el carbono del grupo carbonilo hacia el ataque del grupo hidroxilo proveniente del alcohol homoalílico, generando así el hemiacetal intermediario. La salida del fragmento con el ácido de Lewis del hemiacetal, forma el ion oxonio que es un intermediario clave, éste asume la conformación en silla más estable con los sustituyentes pseudoecuatoriales. Posteriormente se produce una 6-*endo* anillación que conduce selectivamente al carbocatión secundario tetrahidropiránil el cual captura el haluro para dar lugar al tetrahidropirano 2,4,6-trisustituido.<sup>44</sup>

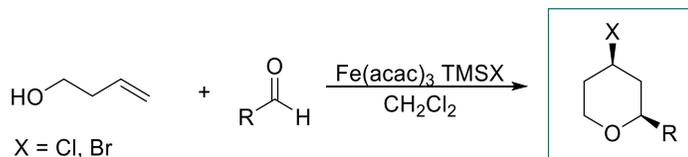
Para determinar la ventaja que se tiene al usar hierro sobre los haluros de otros metales, se emplearon haluros de indio como promotores, encontrando que se generan los correspondientes piranos, pero con un rendimiento menor que el reportado en la reacción con hierro.<sup>45</sup>



**Esquema 14.** Mecanismo propuesto para la reacción de Prins.

#### *Reacción de Prins catalizada por hierro (III)*

De acuerdo con los resultados y observando que la reacción transcurre adecuadamente con el hierro como promotor y con diclorometano como disolvente, Miranda y col.<sup>6b</sup> realizaron estudios empleando hierro (III) en cantidades catalíticas y el cloruro de trimetilsilano como fuente de halógeno, de esta manera la reacción se llevó a cabo como se presenta en el Esquema 16.<sup>46</sup>

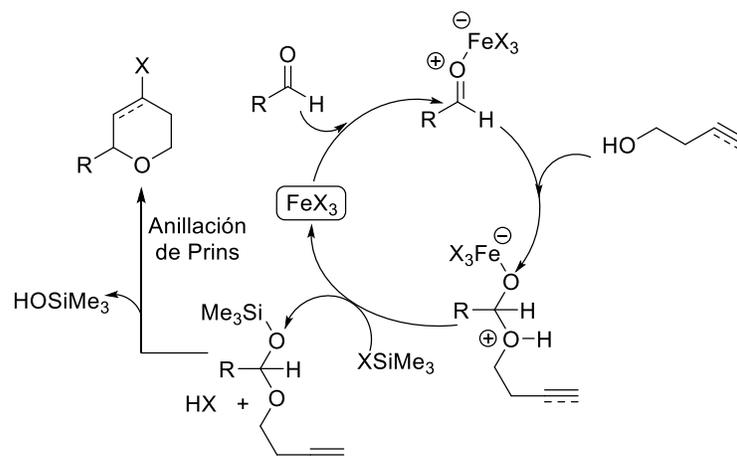


**Esquema 16.** Anillación alqueno-Prins de derivados homoalílicos catalizada por Fe (III).

Posterior al estudio de la reacción entre el cloruro de hierro (III), el acetilacetato de hierro (III) y el cloruro de trimetilsilano, concluyeron que los mejores rendimientos se presentan en concentraciones de 7% mol en hierro (III) y 1.2 equivalentes de cloruro de trimetilsilano; sin embargo, el acetilacetato de hierro (III) resultó ser la mejor opción como catalizador ya que tiene menor higroscopia que cloruro de hierro (III) y costos más bajos.<sup>46</sup>

En este mismo trabajo<sup>46</sup> se propuso un ciclo catalítico plausible para la reacción de oxa-Prins y aza-Prins catalizada por hierro (III), en alcoholes homoalílicos y homopropargílicos (Esquema 17), el cual inicia mediante una activación del aldehído con la sal de hierro.<sup>47</sup> Su reacción con la especie nucleofílica insaturada correspondiente conduciría al acetal precursor. La alta estabilidad del óxido de hierro o de nitrógeno acumulados, y el hecho de que la sal de hierro es la única fuente de

halógeno constituyen el reservorio termodinámico que dirige la conversión, pero exige el uso de cantidades estequiométricas o en exceso de sales de hierro (III). Por lo tanto, la manera indirecta de completar el ciclo catalítico fue basándose en un intercambio de ligandos entre el complejo de hierro y un clorosilano, regenerando el haluro de hierro debido al carácter más oxofílico del silicio.<sup>46</sup>



**Esquema 17.** Ciclo catalítico propuesto para la obtención de oxaciclos a través de la reacción de Prins catalizada por Fe (III).

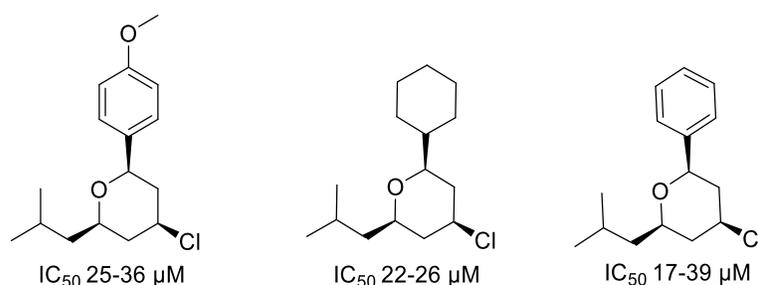
### Aplicaciones recientes en síntesis

Los heterociclos saturados de seis miembros de oxígeno son encontrados en una variedad de productos naturales biológicamente importantes tales como antibióticos poliéteres, toxinas marinas, feromonas y agentes farmacéuticos.<sup>48</sup> En particular, el entorno marino es una fuente de productos naturales que han demostrado significativamente una potente actividad biológica, incluyendo: citotóxica, antibiótica, antiinflamatoria, antiviral, entre otras.<sup>48</sup> Sin embargo, el principal obstáculo que presentan estos compuestos marinos, es la muy baja cantidad en la que se presentan en su fuente natural y la dificultad para coleccionarlos. Por lo tanto, no es sorprendente que se hagan esfuerzos considerables para desarrollar síntesis viables de compuestos que los contienen.<sup>49</sup>

La reacción de Prins es un método versátil para la síntesis diaestereoselectiva de tetrahidropiranos, siendo ampliamente empleada en la síntesis de productos naturales que contienen poliéteres cíclicos en sus estructuras,<sup>9, 50</sup> ya que uno de los objetivos perseguidos en el campo de los productos naturales, es la posibilidad de obtener un anillo heterocíclico en un solo paso.<sup>6a</sup> De igual manera, acetales cíclicos o mixtos y  $\alpha$ -acetoxiéteres son también intermediarios útiles para generar el ion oxacarbenio y poder llevar a cabo la ciclación de Prins.<sup>10,51-53</sup>

Del mismo modo se puede encontrar en la literatura que los tetrahidropiranos poseen importante actividad biológica antiproliferativa, la cual fue comprobada por Miranda y col.<sup>54</sup>, en líneas celulares de cáncer de ovario (A2780), cáncer de colon (WiDr) y en cáncer de pulmón (SW1573). Los valores de inhibición del crecimiento obtenidos permitieron la clasificación en dos grupos de acuerdo a su perfil de actividad; el primer grupo que incluye a los compuestos inactivos, siendo aquellos que poseen sólo una cadena alquilada en posición dos del heterociclo, mientras que el segundo grupo con sustituyentes en posición dos y seis del heterociclo, refleja valores de concentración de inhibición de crecimiento medio (IC<sub>50</sub>) en el rango de 17-25, 22-30, y 26-39  $\mu\text{M}$  contra A2780, SW1573, WiDr respectivamente<sup>54</sup> (Figura 1).

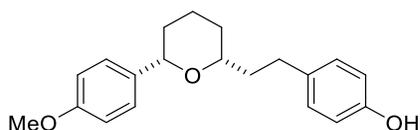
El estudio relación estructura-actividad en las líneas mencionadas anteriormente concluyó que los factores que afectan son los siguientes: la sustitución en posición dos y seis por cadenas hidrocarbonadas, ya que favorecen la lipoficidad; y por otra parte, el volumen de los sustituyentes R ya que el impedimento estérico que ocasionan las cadenas laterales es importante.<sup>54</sup> Es por eso que representan particular interés para otras modificaciones químicas o combinaciones y de esta manera potenciar su actividad y poder realizar los estudios biológicos correspondientes.<sup>55</sup>



**Figura 1.** Estructura de los tetrahidropiranos con mejor actividad antiproliferativa.

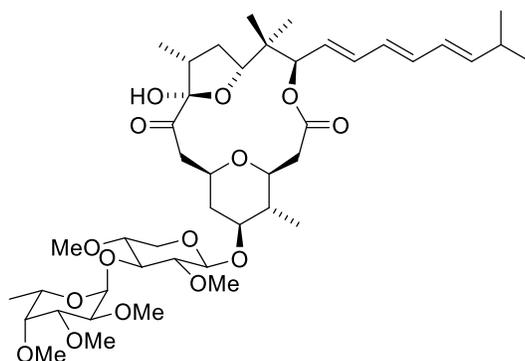
Anteriormente se había mencionado sobre la importancia de la síntesis de productos naturales con unidades tipo pirano en su estructura, siendo así, a continuación se esbozará una serie de ejemplos en los cuales la reacción de Prins fue empleada para la obtención de estas moléculas.

(-)-*Centrolobina*: antibiótico empleado principalmente contra el mal de Chagas, fue aislado del interior del tallo del *Centrolobium robustum*. Su estructura (Figura 2) fue elucidada por primera vez en 1964.<sup>56</sup> En los últimos años ha habido gran interés en su síntesis debido al desarrollo de la reacción de Prins.<sup>57-59</sup>



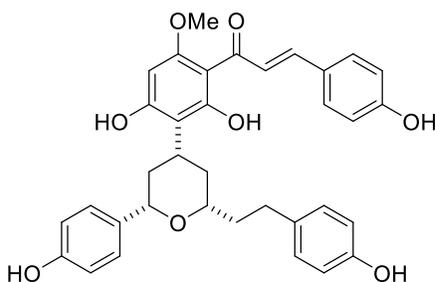
**Figura 2.** Estructura de la (-)-Centrolobina

*Policavernósido A*: toxina aislada del alga roja *Policavernosa tsudai*<sup>60</sup> en 1993. Estudiada debido a una intoxicación ocurrida en abril de 1991 en Guam, Japón, en la cual hubo 3 muertes.<sup>61</sup> Parte de la molécula (Figura 3) fue sintetizada por la reacción de Prins.<sup>62</sup>



**Figura 3.** Estructura del policavernósido A.

*Epicalixina F*: las calixinas son aisladas de semillas de *Alpinia blepharocalyx*, empleadas para problema estomacales.<sup>63</sup> Dentro de esta familia, la epicalixina F (Figura 4) se ha mostrado como una potente sustancia con carácter antiproliferativo frente a células de fibrosarcoma humano HT-1080 y cáncer de colon 26-L5. Recientemente, se han publicado vías de síntesis de esta molécula aplicando la reacción de Prins.<sup>64</sup>



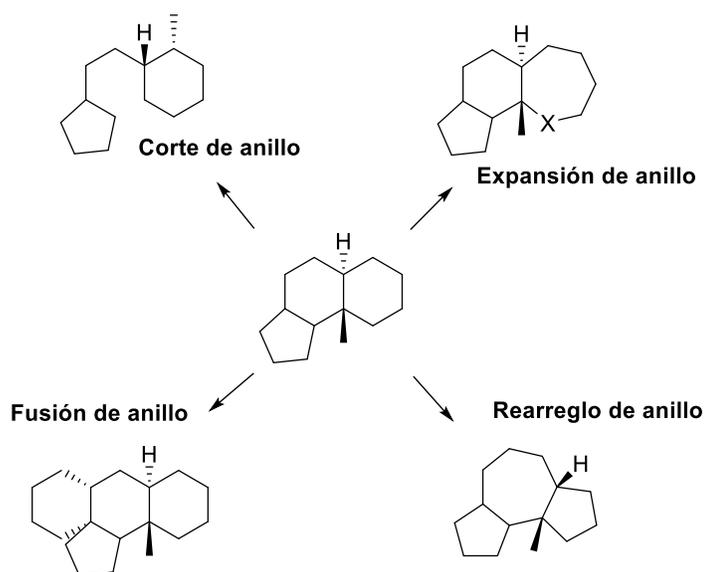
**Figura 4.** Estructura del Epicalixina F.

### Modificaciones estructurales de productos naturales

En la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades, la atención se ha dirigido tradicionalmente a moléculas con actividades biológicas específicas y a la generación de colecciones de moléculas pequeñas similares a fármacos.<sup>7, 65</sup> Estas moléculas pequeñas, son entidades químicas potencialmente biodisponibles con una masa molar menos a los 1500 daltons y son capaces de interactuar con macromoléculas biológicas naturales.<sup>66</sup> Las modificaciones estructurales sobre productos naturales constituyen pequeñas moléculas que prometen una alta diversidad

química y estructura con una amplia cartera de actividades biológicas.<sup>67</sup> Es relevante mencionar que del 1981 hasta el 2014 el 6% y 26% de los fármacos de moléculas pequeñas son productos naturales y derivados de los mismos, respectivamente.<sup>68</sup>

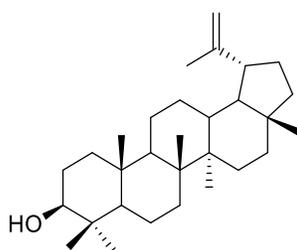
Algunos métodos para la síntesis y modificación de productos naturales son: la modificación estructural del esqueleto base, la combinación de estructuras, y la síntesis de oligómeros con restricciones quirales y conformacionales.<sup>7, 65</sup> La combinación de estructuras con actividad biológica consiste en tomar moléculas pequeñas con diversidad esquelética y estereoquímica definida con funcionalidades químicas que permitan obtener una variedad de moléculas con estructuras base similar, pero con diversas propiedades biológicas.<sup>65</sup> Entre las técnicas novedosas para la derivatización de estas moléculas pequeñas, se encuentran las reacciones que distorsionan anillos, en donde las estructuras centrales de anillos fácilmente disponibles en productos naturales se alteran sistemáticamente para su diversificación (Figura 5).<sup>7</sup>



**Figura 5.** Reacciones de distorsión de anillo para modificar productos naturales en esqueletos complejos y diversos.<sup>7</sup>

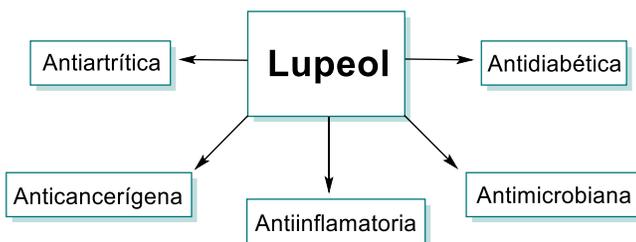
## Lupeol

El lupeol es un triterpeno pentacíclico de tipo lupano que presenta un esqueleto de 30 carbonos ordenados en 5 anillos con un sustituyente metilo en la posición del carbono número 28, a diferencia de sus congéneres, más estudiados, como la betulina y el ácido betulínico que en esa posición poseen un alcohol primario y un ácido carboxílico, respectivamente (Figura 6). El lupeol es considerado un producto natural que en la dieta puede prevenir la aparición de tumores por la inducción de apoptosis en las células cancerígenas.<sup>69</sup>



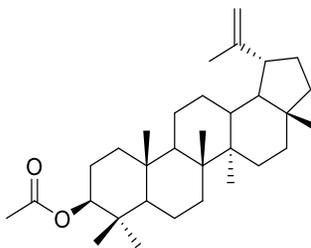
**Figura 6.** Estructura del lupeol.

Este producto natural ha mostrado poseer varias actividades farmacológicas *in vitro* e *in vivo* (Figura 7). Estas incluyen actividad contra inflamación, cáncer, artritis, diabetes, cardiopatías, toxicidad renal y hepática.<sup>69</sup> Se puede encontrar en vegetales como el repollo blanco, zanahoria, pimienta, pepino, tomate, en frutas como la aceituna, higo, mango, fresa y uvas rojas en forma de acetato (Figura 8).<sup>70</sup> Además, fue determinado en un estudio que una fuente potencial de compuestos triterpénicos, particularmente de acetato de lupeol es el fruto de *Chrysophyllum cainito*<sup>71</sup>; y posteriormente se estipuló que de la mezcla de triterpenos que se obtiene de la cáscara del desecho del fruto de esta misma especie, contiene alrededor del 60% de acetato de lupeol en relación con los acetatos de esqueleto ursano y oleanano.<sup>72</sup>



**Figura 7.** Algunas actividades biológicas del lupeol.

El acetato de lupeol ha mostrado actividades biológicas similares a los de lupeol pero con mayor biodisponibilidad. Este triterpeno presenta actividad antiinflamatoria mediante la regulación de TNF-alfa e IL-2 mRNA específico, además de la regulación positiva de la síntesis de IL-10 Mrna en estudios realizados en la especie *Himatanthus drasticus*.<sup>73</sup> Asimismo, estudios preliminares han demostrado que el acetato de lupeol puede ser eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide.<sup>74</sup>



### **Figura 8. Estructura del acetato de lupeol.**

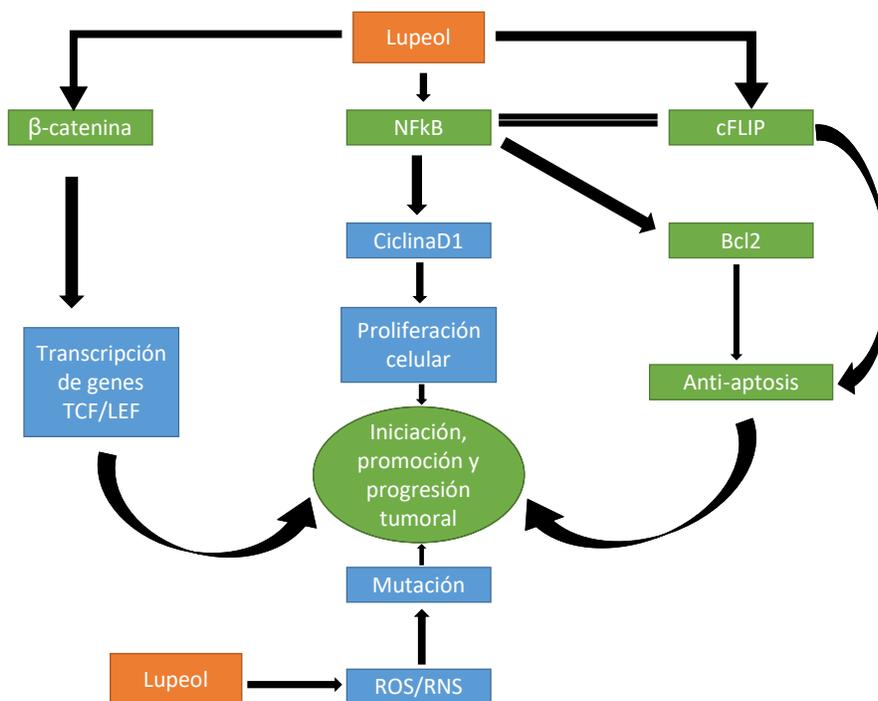
#### **El lupeol como agente anti-cáncer**

El cáncer es el resultado de un proceso de carcinogénesis multi-mecánico que involucra mutagénesis, muerte celular y mecanismos epigenéticos. Durante las tres etapas distinguibles y estrechamente relacionadas se encuentran: iniciación, promoción y progresión. Debido a que la reducción de la fase de iniciación a un nivel cero es imposible, la intervención más efectiva sería en la fase de promoción, para eliminar células premalignas antes de que se conviertan en malignas.<sup>75</sup> Se necesitan varios años para que las células normales se transformen en células malignas. Por lo tanto, el concepto de retrasar o prevenir esta transformación sigue siendo una meta viable y alcanzable para el futuro.<sup>76</sup>

Un estudio reciente proporciona una cuenta completa del potencial quimioterapéutico y quimiopreventivo del lupeol contra una gran variedad de cáncer.<sup>77</sup> El lupeol ha sido reportado por inhibir el crecimiento de varios tipos de tumores por la modulación de las vías moleculares clave, involucrado en la iniciación, promoción y progresión.

Una característica importante es que el lupeol no muestra ningún tipo de efecto tóxico en células humanas normales en la dosis que elimina a las células cancerosas.<sup>77</sup> Se puede observar de manera resumida el mecanismo de acción del lupeol contra las células tumorales en la Figura 9. Recientemente se han llevado a cabo estudios para investigar la relación estructura- actividad de lupeol en diversas líneas celulares de cáncer humano. Un estudio realizado demostró que induce la apoptosis de líneas celulares HL-60 asociadas a las células de leucemia humana.

Este estudio mostró que el lupeol induce la formación de núcleos hipodiploides y fragmentación de ADN (una característica de la apoptosis) de una manera dependiente de la dosis y el tiempo. Otros estudios, mostraron que el lupeol induce la muerte de líneas celulares de cáncer de diversos orígenes histopatológicos, incluyendo leucemia linfoblástica T-CEM ( $IC_{50} = 50 \mu M$ ), carcinoma de mama MCF-7 ( $IC_{50} = 50 \mu M$ ), carcinoma de pulmón A-549 ( $IC_{50} = 50 \mu M$ ), mieloma múltiple RPMI 8226 ( $IC_{50} = 50 \mu M$ ), el carcinoma cervical HeLa ( $IC_{50} = 37 \mu M$ ), y G361 de melanoma maligno ( $IC_{50} = 50 \mu M$ ).<sup>77</sup>



**Figura 9.** Diagrama de flujo del mecanismo de acción del lupeol. ROS representa las especies reactivas de oxígeno; RNS las especies nitrogenadas; TCF/LEF representa las células T; NFκB representa al factor nuclear kappa; cFLIP representa la forma celular de FLICE, una proteína inhibitoria.<sup>77</sup>

Así, de acuerdo a lo mencionado anteriormente, en el presente trabajo se plantea la modificación estructural del triterpeno pentacíclico acetato de lupeol mediante la reacción de Prins para la adición de un heterociclo en forma espiro en la posición tres del esqueleto triterpénico; obteniendo 10 derivados análogos del tipo espirotetrahidropirano para la generación de una pequeña colección de moléculas con posibles actividades farmacológicas en el área de la química farmacéutica.



## **HIPÓTESIS**

La reacción de Prins con sales de hierro (III) permitirá la introducción de un espiropirano al anillo A del lupeol.



## JUSTIFICACIÓN

Una de las enfermedades de mayor incidencia en la población mundial es el cáncer. Este padecimiento se da a raíz del crecimiento descontrolado de las células al alterarse los mecanismos de división y muerte celular, lo que genera el desarrollo de tumores o masas anormales, las cuales se pueden presentar en cualquier parte del organismo, dando lugar a más de 100 tipos de cáncer que se denominan según la zona de desarrollo.<sup>78</sup> El cáncer es la tercera causa de muerte a nivel nacional actualmente. De manera particular, el cáncer de mama y de próstata son los más comunes entre los mexicanos. El panorama actual del cáncer en México no mejora, cada año, se estiman 148 mil nuevos casos de cáncer. Aproximadamente 65.5 mil casos en hombres y 82.4 mil en mujeres.<sup>79</sup>

La búsqueda de nuevas moléculas con potencial actividad biológica como el cáncer, incluye la modificación estructural de moléculas de origen natural (como los triterpenos pentacíclicos) con potencial actividad biológica mediante la introducción de fragmentos estructurales comúnmente encontrados en moléculas bioactivas (como los anillos de pirano). En este sentido, la reacción de Prins ha demostrado ser una herramienta poderosa para la obtención de tetrahidropiranos sustituidos, ya que presenta buenos rendimientos en comparación con otras reacciones empleadas para la obtención de este tipo de productos, además de ser diastereoselectiva.

Por otra parte, se ha descrito que la biomasa residual proveniente del fruto *Chrysophyllum cainito*, el cual se encuentra de manera abundante en la península de Yucatán, es rica en composición de triterpenos de interés biológico, tal como el acetato de lupeol. De esta manera el aprovechamiento de sus cáscaras para obtener este triterpeno, el cual es una molécula con actividad biológica antiinflamatoria, anti-artrítica, anticancerígena, anti-mutagénica y anti-malaria, le conferiría al fruto de la región un valor agregado.

Es por ello, que en este trabajo de investigación se planteó contribuir con una metodología para la síntesis de moléculas derivadas del triterpeno pentacíclico lupeol mediante la formación de anillos de piranos unidos al esqueleto de este producto natural. La obtención de una serie de compuestos mediante la combinación de dos estructuras con actividad anticáncer podrán servir como base para estudios biológicos y toxicológicos contra diversas líneas celulares cancerígenas, y de esta forma contribuir a la generación de nuevos agentes anticancerígenos.



## OBJETIVO GENERAL

Obtener una serie de compuestos espiropiranos derivados del lupeol aislado de *Chrysophyllum cainito*.

### Objetivos particulares

- Obtener extractos metanólicos de la cáscara de *Chrysophyllum cainito*.
- Aislar y caracterizar el acetato de lupeol del extracto metanólico obtenido.
- Modificar el acetato de lupeol a lupenona.
- Obtener alcoholes homoalílicos derivados de lupeol.
- Obtener espirotetrahidropiranos clorados y bromados.
- Elucidar las moléculas obtenidas mediante resonancia magnética nuclear (RMN).



## MATERIALES Y MÉTODOS

### Condiciones de análisis

Los disolventes empleados para la extracción, aislamiento y purificación fueron de grado industrial y se destilaron previo a su uso. Los disolventes que se emplearon para las reacciones se compraron anhidros grado analítico. Los reactivos empleados en las reacciones químicas fueron utilizados tal como fueron recibidos y se enlistan a continuación: ácido clorhídrico (HCl), óxido de cromo IV (CrO<sub>3</sub>), ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), paladio-carbono 10% (p/p), cloruro de alilmagnesio, acetilacetato de hierro III [Fe(acac)<sub>3</sub>], cloruro de trimetilsilano (TMSiCl), cloruro de hierro III (FeCl<sub>3</sub>), bromuro de hierro III (FeBr<sub>3</sub>), benzaldehído, isovalaldehído, pentanal, octanal, paraformaldehído, todos de la marca Sigma-Aldrich; hidróxido de potasio (KOH) y sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) marca Fermont.

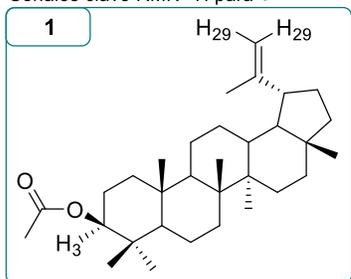
Los análisis por cromatografía en capa delgada (CCD), así como las purificaciones por cromatografía en capa delgada preparativa (CCDP) se realizaron en cromatofolios de aluminio impregnados con gel de sílice GF254 con grosor de 0.25mm marca Merck o Aldrich, se empleó como agente revelador óleum (ácido acético glacial, agua y ácido sulfúrico en proporciones 20:4:1) como relevador químico con posterior calentamiento. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN-<sup>1</sup>H) y de carbono 13 (RMN-<sup>13</sup>C), así como los experimentos en dos dimensiones, homo y heteronucleares, se obtuvieron con un equipo Bruker Avance 400 Ultrashield (400MHz), sonda BBO de 5mm y cuyos análisis se realizaron en solución con disolvente deuterado, los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón (ppm) referidos a la señal residual del disolvente empleado, en este caso cloroformo (RMN-<sup>1</sup>H δ 7.26; RMN-<sup>13</sup>C δ 77.16), las constantes de acoplamiento en hertz (Hz) y la multiplicidad e integración de las señales.

### 1. Extracción, aislamiento y caracterización de acetato de lupeol

Las cáscaras secas y molidas de *Chrysophyllum cainito* fueron sometidas a extracción exhaustiva soxhlet utilizando metanol (MeOH) como disolvente. El extracto obtenido se filtró a gravedad y se llevó a sequedad. Consecutivamente el filtrado se sometió a una extracción líquido-líquido con MeOH/H<sub>2</sub>O y diclorometano (DCM). La fase orgánica se llevó a sequedad, el residuo se resuspendió en MeOH y se calentó con agitación constante. Posteriormente la mezcla se enfrió y el precipitado formado se separó con filtración a vacío. El precipitado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CC) empleando gel de sílice (2-25 μm) y hexano (Hx):acetato de etilo (AcOEt) en gradiente como eluyente. Por último, la identificación del acetato de lupeol se llevó a cabo mediante RMN-<sup>1</sup>H.

Acetato de lupeol (**1**): **Cantidad obtenida:** 13 g, 1.5 % rendimiento global (respecto al a las cáscaras del fruto secas y molidas).

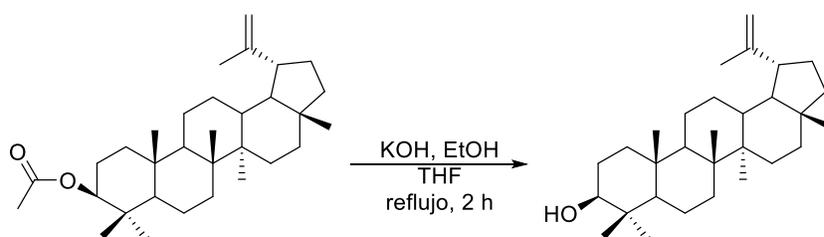
Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para **1**



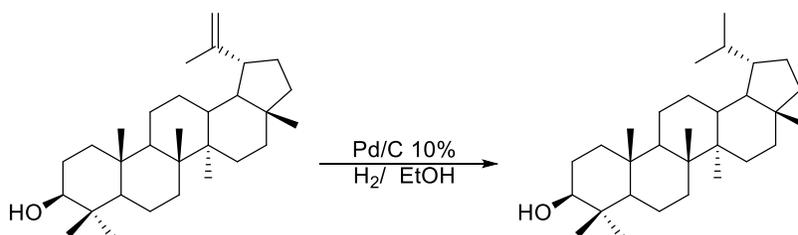
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C29), 4.56 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1H, C29), 4.44 – 4.48 (m, 1H, C3), 2.04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

## 2. Obtención de lupanol

*a) Hidrólisis en medio básico:* Se disolvió un equivalente de acetato de lupeol en tetrahidrofurano (THF) hasta llegar a una concentración de 0.32 M y posteriormente se le añadieron 10 equivalentes de hidróxido de potasio (KOH) en una solución 0.9 M en alcohol etílico (EtOH); la mezcla de reacción se colocó a reflujo y agitación constante mientras fue monitoreada por cromatografía en capa delgada (CCD), una vez completada la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó lentamente hasta llegar a un pH 5 con una solución de ácido clorhídrico al 10% (v/v). Posteriormente se realizó una extracción líquido-líquido utilizando DCM (por triplicado), a la fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhidro como agente desecante y se llevó a sequedad en un rotaevaporador a presión reducida, por último, fue analizado el producto por RMN-<sup>1</sup>H.

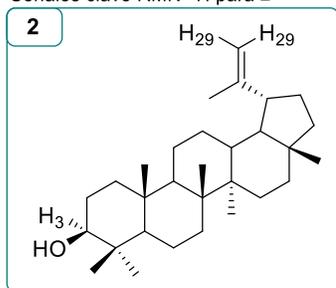


*b) Hidrogenación del lupeol:* un equivalente de lupeol fue diluido en EtOH (0.035 M) y fue puesto en contacto con Pd-C 10% p/p en atmósfera de H<sub>2</sub>, posteriormente se filtró a vacío para retirar el catalizador. Por último, se llevó a sequedad en un rotaevaporador a presión reducida.



**Lupeol (2): Rendimiento químico: 99 %.**

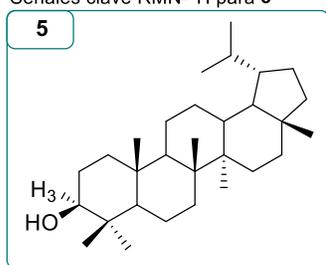
Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 2



**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C29), 4.56 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1H, C29), 3.19 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H, C3).

**Lupanol (5): Rendimiento químico: 93 %.**

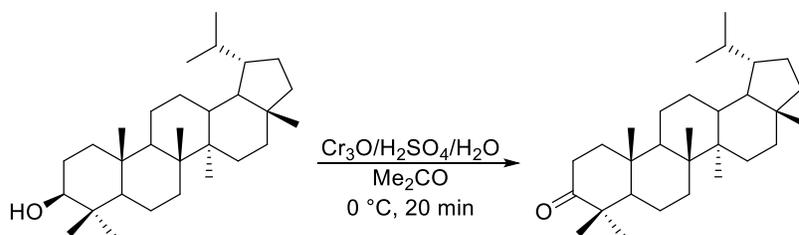
Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 5



**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.19 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H, C3).

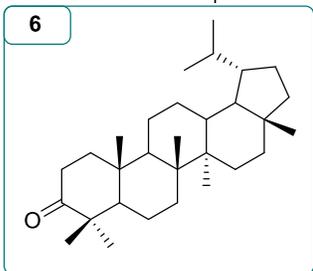
### 3. Obtención de lupanona

Un equivalente de lupanol fue disuelto en acetona (Me<sub>2</sub>CO) a una concentración de 33.32 mM y se colocó en baño de hielo, a esta solución se le añadió el reactivo de Jones gota a gota a 0°C hasta observar un ligero exceso (cambio de color); se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, se monitoreó por CCD y al verse completada la reacción se le agregó MeOH para eliminar el exceso del reactivo de Jones. Seguidamente se evaporó parte del volumen del disolvente empleado y se añadió agua para efectuar la extracción líquido-líquido con DCM (por triplicado), a la fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhidro como agente desecante y se llevó a sequedad en un evaporador rotatorio a presión reducida para posteriormente analizarle mediante RMN-<sup>1</sup>H, en caso de presentar impurezas detectables en el análisis espectroscópico, fue purificada por CC usando como eluyente Hx:AcOEt en gradiente como eluyente.



Lupanona (**6**): **Rendimiento químico:** 97 %.

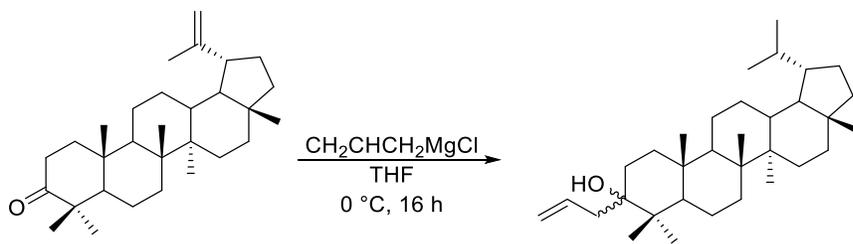
Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para **6**



**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.19 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H, C3).

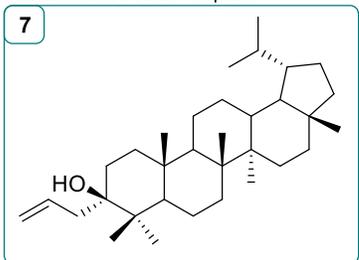
#### 4. Obtención del alcohol homoalílico

Se disolvió un equivalente de lupanona en THF anhidro (0.1 M) previamente secado y se llevó a 0 °C en baño de hielo, se le añadieron gota a gota 1.6 equivalentes de cloruro de alilmagnesio (2 M en THF). La reacción fue monitoreada por CCD; al observar que el material de partida se consumió, se desactivó la reacción añadiendo 50 ml de una solución de cloruro de amonio al 10 % en agua, y se hizo una extracción líquido-líquido con DCM (por triplicado). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se llevó a sequedad en un rotaevaporador a presión reducida. El producto obtenido fue purificado por CC usando como eluyente Hx:ACoEt a gradiente.



3*R*-alil-19-isopropil-[lupan]-3-ol (**7**): **Rendimiento químico:** 61 %.

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para **7**

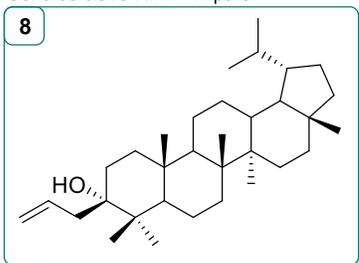


**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.91 (m, 1H, C2'), 5.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C3'), 5.12 (dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz, 1H, C3'), 2.51 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H, C1'), 2.21 (ddd, *J* = 14.1, 7.0, 1.6 Hz, 1H, C1').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 135.1 (C2'), 118.1 (C3'), 76.2 (C3), 53.2 (C5), 50.7 (C9), 47.7 (C18), 44.8 (C19), 43.2 (C17), 43.1 (C14), 41.3 (C10), 41.0 (C8), 40.5 (C22), 37.9 (C13), 37.7 (C1'), 37.3 (C4), 37.1 (C16), 35.6 (C1), 34.7 (C7), 29.5 (C20), 28.7 (C2), 27.4 (C15), 26.9 (C12), 24.2 (C23), 23.1 (C30), 22.0 (C21), 21.0 (C11), 19.4 (C24), 19.0 (C6), 18.1 (C28), 16.7 (C25), 16.1 (C26), 15.2 (C29), 14.6 (C27).

**3S-Alil-19-isopropil-[lupan]-3-ol (8): Rendimiento químico: 39 %.**

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 8



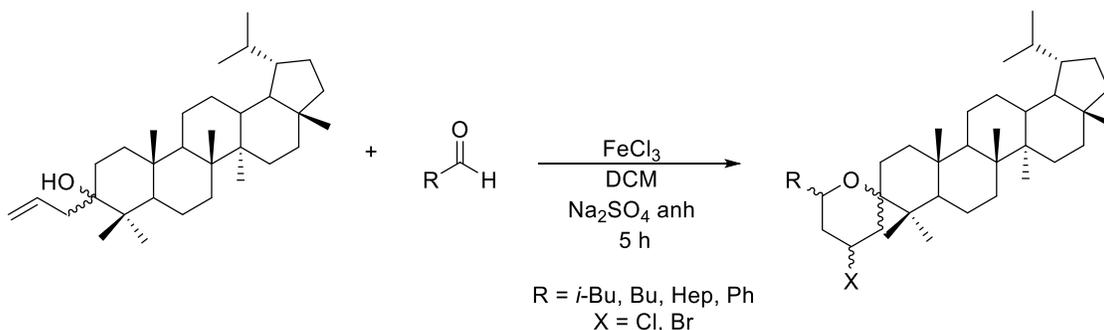
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.92 (ddt, *J* = 17.4, 10.1, 7.4 Hz, 1H, C2'), 5.16 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H, C3'), 5.10 (ddt, *J* = 17.1, 2.5, 1.4 Hz, 1H, C3'), 2.40 (dd, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H, C1'), 2.08 (dd, *J* = 13.6, 7.3 Hz, 1H, C1'),

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 134.9 (C2'), 118.9 (C3'), 75.1 (C3), 51.0 (C5), 50.1 (C9), 47.7 (C18), 44.8 (C19),

43.3 (C17), 43.2 (C14), 41.0 (C8), 40.9 (C1'), 40.7 (C4), 40.5 (C22), 37.9 (C13), 37.1 (C10), 35.6 (C16), 34.7 (C7), 34.4 (C1), 29.5 (C20), 29.1 (C2), 27.4 (C15) 26.9 (C12), 23.7 (C23), 23.1 (C30), 22.0 (C21), 20.8 (C11), 20.7 (C24), 18.9 (C6), 18.2 (C28), 16.1 (C26), 15.7 (C25), 15.3 (C29), 14.6 (C27)

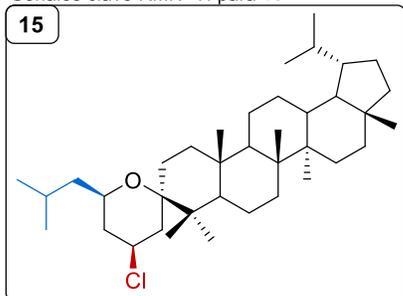
## 5. Obtención de tetrahidropiranos

Se puso a reaccionar un equivalente del alcohol homoalílico derivado del lupeol y 1.2 equivalentes del aldehído en presencia de 1.2 equivalentes de FeCl<sub>3</sub> en DCM seco (0.025 M) y sulfato de sodio anhidro como agente desecante. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa delgada hasta que se consumió el material de partida. Al finalizar esta, se añadió agua gota a gota y se mantuvo en agitación por 1 h, posteriormente se hizo una extracción líquido-líquido con DCM (por triplicado). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y a continuación se llevó a sequedad en un rotaevaporador a presión reducida. El producto obtenido fue purificado por CC usando como eluyente Hx y posteriormente fue sometido a cromatografía en placa preparativa empleando Hx como fase móvil. Rendimiento químico: ≈10 %.



(4'*S*,6'*R*,3*R*)-4'-cloro-6'-isobutil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**15**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 15

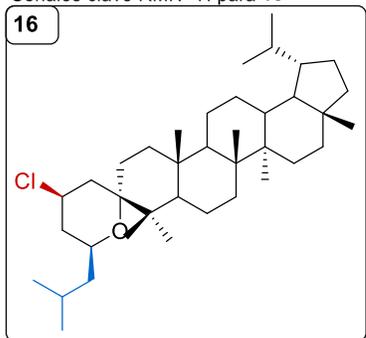


**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.21 (tt, *J* = 12.0, 12.0, 4.4, 4.4 Hz, 1H, C4'), 3.63 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 79.1 (C3), 66.3 (C6'), 56.1 (C4'), 52.5 (C5), 50.6 (C9), 47.7 (C18), 45.7 (C1''), 44.8 (C19), 43.8 (C5'), 43.3 (C17), 43.1 (C14), 41.8 (C4), 41.1 (C8), 40.5 (C22), 37.9 (C13), 37.4 (C10), 37.3 (C16), 36.7 (C3'), 35.6 (C1), 34.5 (C7), 29.5 (C20), 27.4 (C15), 26.9 (C12), 24.8 (C23), 24.4 (C2''), 23.6 (C4''), 23.1 (C30), 23.1 (C2), 22.0 (C21), 21.9 (C3''), 21.0 (C11), 19.6 (C24), 18.8 (C6), 18.2 (C28), 16.8 (C25), 16.1 (C26), 15.2 (C29), 14.7 (C27).

(4'*R*,6'*S*,3*S*)-4'-cloro-6'-isobutil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**16**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 16

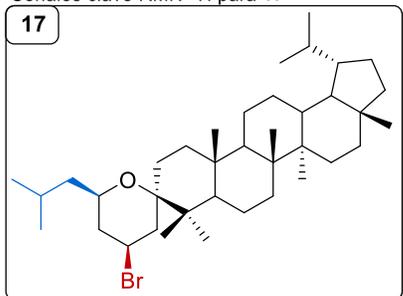


**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.25 (m, 1H, C4'), 3.50 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 78.5 (C3), 67.1 (C6'), 56.1 (C4'), 50.2 (C9), 50.1 (C5), 47.8 (C18), 46.0 (C1''), 44.8 (C19), 43.4 (C5'), 43.3 (C17), 43.1 (C14), 41.3 (C4), 41.0 (C8), 40.5 (C22), 40.1 (C3'), 37.9 (C13), 37.0 (C10), 35.6 (C16), 34.6 (C1), 33.9 (C7), 29.5 (C20), 27.4 (C15), 27.0 (C12), 25.1 (C2''), 23.8 (C4''), 23.2 (C23), 23.1 (C30), 23.0 (C3''), 22.4 (C2), 22.0 (C21), 20.8 (C11), 19.8 (C24), 18.9 (C6), 18.2 (C28), 16.2 (C26), 16.0 (C25), 15.3 (C29), 14.2 (C27).

(4'*S*,6'*R*,3*R*)-4'-bromo-6'-isobutil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**17**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 17

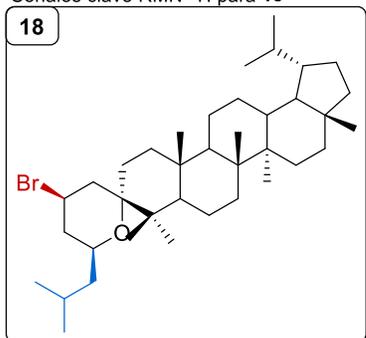


**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.38 (tt, *J* = 12.2, 12.2, 4.3, 4.3 Hz, 1H, C4'), 3.64 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 79.8 (C3), 67.1 (C6'), 52.5 (C5), 50.6 (C9), 48.3 (C4'), 47.7 (C18), 45.6 (C1''), 44.8 (C19), 44.7 (C5'), 43.2 (C17), 43.1 (C14), 41.8 (C4), 41.0 (C8), 40.5 (C22), 37.9 (C13), 37.6 (C3'), 37.3 (C10), 37.3 (C16), 35.6 (C1), 34.5 (C7), 29.5 (C20), 27.4 (C15), 26.8 (C12), 24.8 (C23), 24.4 (C2''), 23.6 (C4''), 23.1 (C30), 22.8 (C2), 22.0 (C21), 21.9 (C3''), 21.0 (C11), 19.7 (C24), 18.8 (C6), 18.2 (C28), 16.8 (C25), 16.1 (C26), 15.2 (C29), 14.7 (C27).

(4'*R*,6'*S*,3*S*)-4'-bromo-6'-isobutil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**18**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 18



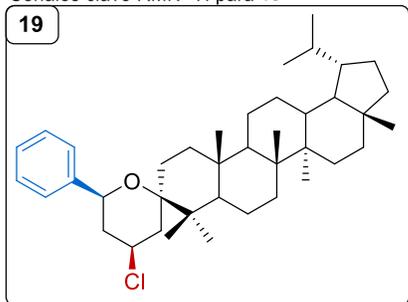
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.40 (tt, *J* = 12.1, 12.1, 4.6, 4.6 Hz, 1H, C4'), 3.51 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 79.2 (C3), 67.4 (C6'), 50.2 (C9), 50.1 (C5), 48.3 (C4'), 47.7 (C18), 45.9 (C1''), 44.8 (C19), 44.3 (C5'), 43.3 (C17), 43.0 (C14), 41.3 (C4), 41.1 (C8), 40.9 (C3'), 40.5 (C22), 37.9 (C13), 37.0 (C10), 35.6 (C16), 34.6 (C1), 33.9 (C7), 29.5 (C20), 27.4 (C15), 27.0 (C12), 25.0 (C2''), 23.8 (C4''), 23.2 (C23),

23.1 (C30), 22.9 (C3''), 22.2 (C2), 22.0 (C21), 20.8 (C11), 19.8 (C24), 18.9 (C6), 18.2 (C28), 16.1 (C26), 16.0 (C25), 15.3 (C29), 14.1 (C27).

4'*S*,6'*R*,3*R*)-4'-cloro-6'-fenil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**19**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 19



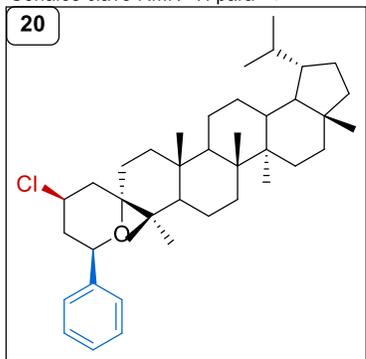
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38-7.33 (m, 4H, Ar-2, 3, 5, 6), 7.79-7.26 (m, 1H, Ar-4), 4.55 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, C6'), 4.40 (m, 1H, C4').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.2 (Ar-1), 128.3 (Ar-3, 5), 127.2 (Ar-4), 125.6 (Ar-2, 6), 79.3 (C3), 70.5 (C6'), 55.6 (C4'), 50.6 (C5), 49.9 (C9), 47.7 (C18), 45.0 (C5'), 44.8 (C19), 43.2 (C17), 43.1 (C14),

41.7 (C8), 40.9 (C4), 40.5 (C22), 40.0 (C3'), 37.9 (C13), 37.2 (C10), 35.6 (C16), 34.5 (C7), 33.7 (C1), 29.4 (C20), 27.4 (C15), 26.8 (C12), 23.6 (C23), 23.1 (C30), 22.5 (C2), 22.0 (C21), 20.8 (C11), 20.0 (C24), 19.0 (C6), 18.2 (C28), 16.1 (C26), 15.9 (C25), 15.2 (C29), 14.7 (C27).

(4'*R*,6'*S*,3*S*)-4'-cloro-6'-fenil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**20**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 20



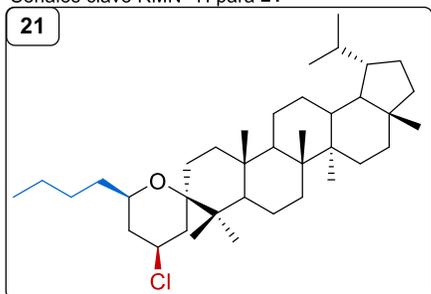
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38-7.33 (m, 4H, Ar-2, 3, 5, 6), 7.79-7.26 (m, 1H, Ar-4), 4.55 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, C6'), 4.40 (m, 1H, C4').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.2 (Ar-1), 128.4 (Ar-3, 5), 127.2 (Ar-4), 125.6 (Ar-2, 6), 79.3 (C3), 70.5 (C6'), 55.6 (C4'), 50.6 (C5), 49.9 (C9), 47.7 (C18), 45.0 (C5'), 44.8 (C19), 43.2 (C17), 43.1 (C14), 41.7 (C8), 40.9 (C4), 40.5 (C22), 40.0 (C3'), 37.9 (C13), 37.2 (C10), 35.6 (C16), 34.5 (C7), 33.7 (C1), 29.4 (C20), 27.4 (C15), 26.8

(C12), 23.6 (C23), 23.1 (C30), 22.5 (C2), 22.0 (C21), 20.8 (C11), 20.0 (C24), 19.0 (C6), 18.2 (C28), 16.2 (C26), 15.9 (C25), 15.2 (C29), 14.7 (C27).

(4'S,6'R,3R)-4'-cloro-6'-butil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**21**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 21



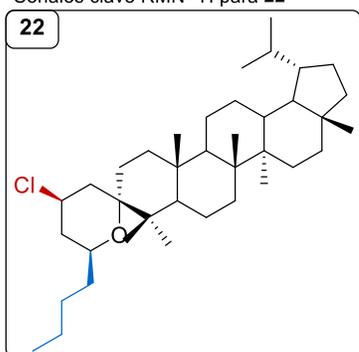
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.20 (tt, *J* = 12.0, 12.0, 4.3, 4.3 Hz, 1H, C4'), 3.54 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 79.0 (C3), 68.3 (C6'), 56.2 (C4'), 52.5 (C5), 50.6 (C9), 47.7 (C18), 44.8 (C19), 43.4 (C17), 43.3 (C5'), 43.1 (C14), 41.8 (C4), 41.1 (C8), 40.5 (C22), 37.9 (C13), 37.4 (C10), 37.3 (CH<sub>2</sub> butil), 36.7 (C3'), 36.3 (C16), 35.6 (C1),

34.6 (C7), 29.5 (C20), 27.8 (CH<sub>2</sub> butil), 27.4 (C15), 26.9 (C12), 24.8 (C23), 23.3 (C2), 23.1 (C30), 22.7 (CH<sub>2</sub> butil), 22.0 (C21), 21.0 (C11), 19.6 (C24), 18.8 (C6), 18.2 (C28), 16.8 (C25), 16.1 (C26), 15.2 (C29), 14.7 (C27), 14.3 (CH<sub>3</sub> butil).

(4'R,6'S,3S)-4'-cloro-6'-butil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**22**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 22



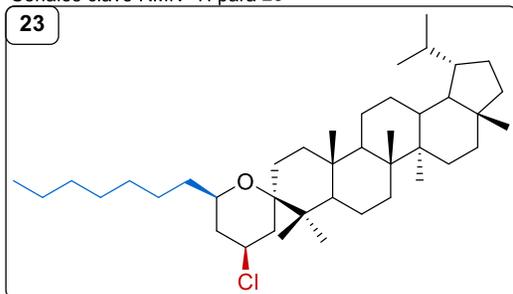
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.24 (m, 1H, C4'), 3.38 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 78.3 (C3), 68.4 (C6'), 56.2 (C4'), 50.2 (C5), 50.2 (C9), 47.7 (C18), 44.8 (C19), 43.3 (C17), 43.1 (C5'), 43.1 (C14), 41.3 (C4), 41.0 (C8), 40.5 (C22), 40.1 (C3'), 37.9 (C13), 37.1 (C10), 36.4 (CH<sub>2</sub> butil), 35.7 (C16), 34.7 (C1), 33.8 (C7), 29.5 (C20), 28.4 (CH<sub>2</sub> butil), 27.4 (C15), 27.0 (C12), 23.1 (C23), 23.1 (C30), 22.9 (CH<sub>2</sub> butil), 22.3 (C2), 22.0 (C21), 20.8 (C11),

19.8 (C24), 18.9 (C6), 18.2 (C28), 16.2 (C26), 16.0 (C25), 15.2 (C29), 14.4 (C27), 14.3 (CH<sub>3</sub> butil).

(4'S,6'R,3R)-4'-cloro-6'-heptil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**23**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para 23



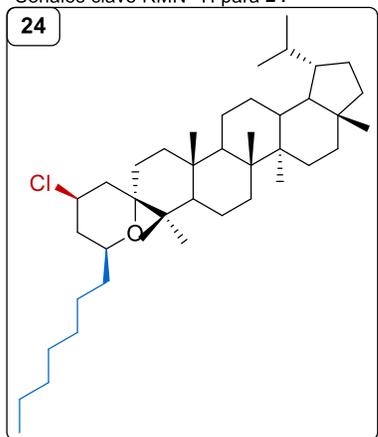
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.20 (tt, *J* = 12.0, 12.0, 4.3, 4.3 Hz, 1H, C4'), 3.54 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 79.0 (C3), 68.2 (C6'), 56.2 (C4'), 52.5 (C5), 50.6 (C9), 47.7 (C18), 44.8 (C19), 43.4 (C17), 43.3 (C5'), 43.1 (C14), 41.8 (C4), 41.1 (C8), 40.5

(C22), 37.9 (C13), 37.4 (C10), 36.7 (C3'), 36.6 (C16), 35.6 (C1), 34.5 (CH<sub>2</sub> heptil), 33.7 (C7), 31.9 (CH<sub>2</sub> heptil), 29.5 (CH<sub>2</sub> heptil), 29.5 (C20), 29.4 (CH<sub>2</sub> heptil), 27.4 (C15), 26.9 (C12), 25.5 (CH<sub>2</sub> heptil), 24.8 (C23), 23.2 (C2), 23.1 (C30), 22.8 (CH<sub>2</sub> heptil), 22.0 (C21), 21.0 (C11), 19.6 (C24), 18.8 (C6), 18.2 (C28), 16.8 (C25), 16.1 (C26), 15.2 (C29), 14.7 (C27), 14.2 (CH<sub>3</sub> heptil).

(4'*R*,6'*S*,3*S*)-4'-cloro-6'-heptil-espiro-[lupan]-3,2'-tetrahidropirano (**24**):

Señales clave RMN-<sup>1</sup>H para **24**



**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.24 (m, 1H, C4'), 3.40 (m, 1H, C6').

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 78.1 (C3), 67.9 (C6'), 56.1 (C4'), 50.1 (C5), 50.1 (C9), 47.6 (C18), 44.6 (C19), 43.2 (C17), 43.1 (C5'), 43.0 (C14), 41.2 (C4), 40.9 (C8), 40.4 (C22), 40.0 (C3'), 37.8 (C13), 36.9 (C10), 36.5 (CH<sub>2</sub> heptil), 35.5 (C16), 34.5 (C1), 33.7 (C7), 31.9 (CH<sub>2</sub> heptil), 29.6 (CH<sub>2</sub> heptil), 29.4 (C20), 27.3 (C15), 26.9 (C12), 25.9 (CH<sub>2</sub> heptil), 23.0 (C23), 23.0 (C30), 22.7 (CH<sub>2</sub> heptil), 22.7 (CH<sub>2</sub> heptil), 22.2 (C2), 21.9 (C21), 20.7 (C11), 19.7 (C24), 18.8 (C6), 18.0 (C28), 16.1

(C26), 15.9 (C25), 15.0 (C29), 14.3 (C27), 14.1 (CH<sub>3</sub> heptil).



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

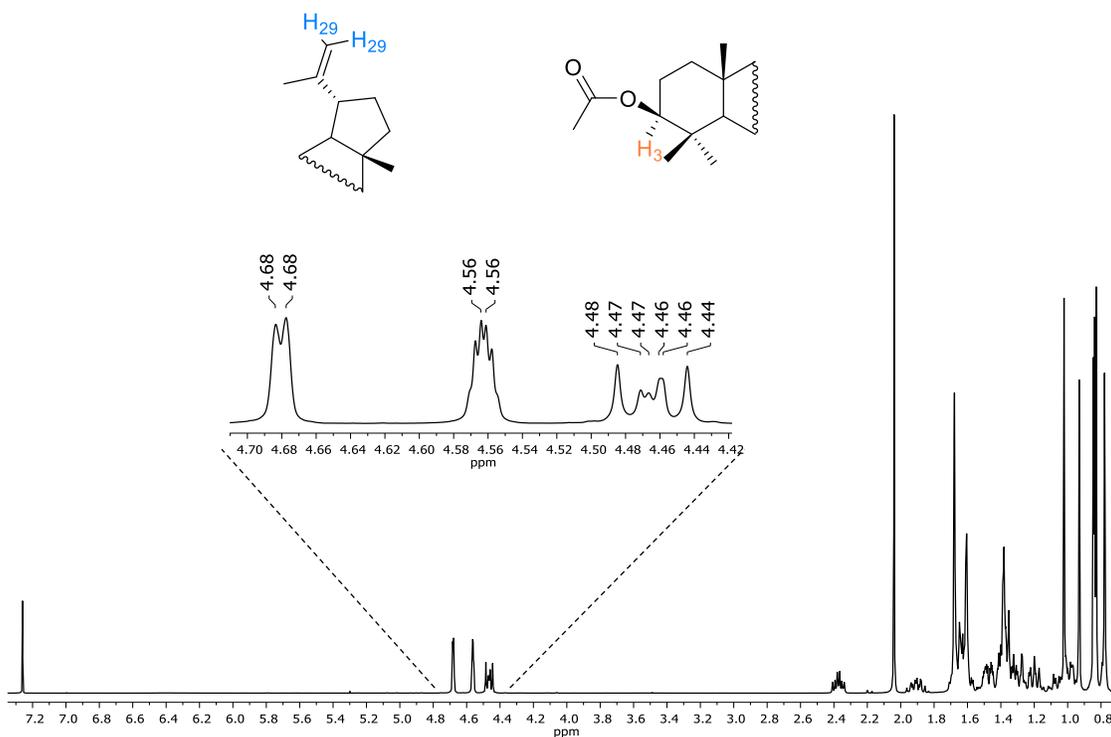
### 1. Obtención de Acetato de Lupeol.

Un total de 867 g de cáscara seca y molida de *Chrysophyllum cainito* fueron proveídos por el Laboratorio de Química Farmacéutica con el fin de obtener acetato de lupeol puro para llevar a cabo el presente trabajo. Cabe mencionar que la metodología correspondiente a la extracción y purificación del acetato de lupeol fue optimizada en trabajos previos pertenecientes al proyecto “Generación de diversidad esqueletal en lupanos como herramienta en la búsqueda de nuevos agentes anticancerosos” (CONACYT 221886).

Primeramente, las cáscaras secas y molidas de *Chrysophyllum cainito* fueron sometidas a extracción exhaustiva en equipo soxhlet empleando MeOH como disolvente, posterior al proceso de extracción y precipitación se obtuvieron 47.7 g de un precipitado blanquecino correspondiente a la mezcla de triterpenos, que de acuerdo a los resultados del proyecto previamente mencionado, se sabe que sus componentes mayoritarios son los acetatos de:  $\alpha$ -amirina,  $\beta$ -amirina, germanicol y lupeol.<sup>80</sup> Para el aislamiento del acetato de lupeol fue necesario someter la mezcla obtenida a CC utilizando gel de sílice TLC (2-25  $\mu$ m tamaño de partícula) como fase estacionaria y sistemas en gradiente de Hx:AcOEt como fase móvil. Un total de 48 fracciones fueron colectadas, estas fueron analizadas por ccd, reunidas por similitud y llevadas a sequedad para posteriormente ser examinadas mediante RMN de <sup>1</sup>H; luego del análisis espectroscópico, se determinó que el fraccionamiento inicial correspondió a la mezcla de hexanoatos (total de 10.9 g) de los esqueletos ya mencionados, el fraccionamiento medio a la mezcla de los acetatos (total de 15.0 g) y por último, el fraccionamiento final correspondió exclusivamente al acetato de lupeol (**1**) que en total se obtuvieron 13.0 g correspondiente al 1.5 % de rendimiento respecto al material inicial.

$$\text{Rendimiento} = \frac{\text{masa de acetato de lupeol}}{\text{masa inicial de cáscara seca}} = \frac{13.0 \text{ g}}{867 \text{ g}} = 1.5 \%$$

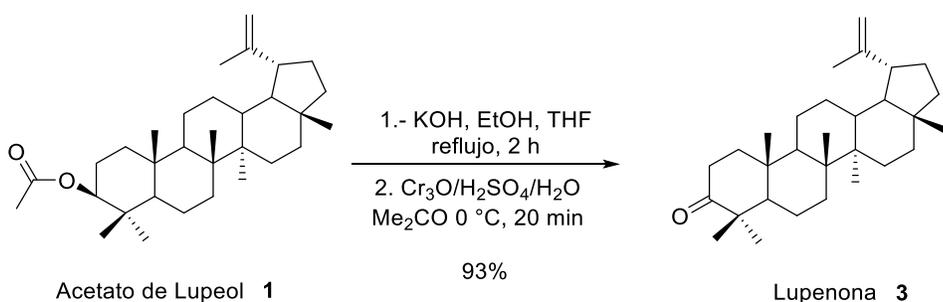
En la Figura 1 se puede observar el espectro RMN de <sup>1</sup>H del fraccionamiento final; es posible observar una señal doble con  $\delta$  4.68 y una doble de dobles con  $\delta$  4.56 que corresponden a los protones unidos al carbono 29 del esqueleto triterpénico, siendo señales características del doble enlace exocíclico presente en el esqueleto lupano, una señal múltiple con  $\delta$  4.44-4.48 (H3) que corresponde al protón unido al grupo alcoxi debido a la esterificación en posición 3, un metilo alfa a un carbonilo con  $\delta$  2.04, un metilo alílico con  $\delta$  1.68 y 6 metilos angulares con  $\delta$  1.02, 0.93, 0.85, 0.84, 0.83 y 0.78.



**Figura 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del acetato de lupeol (**1**) en  $\text{CDCl}_3$ .

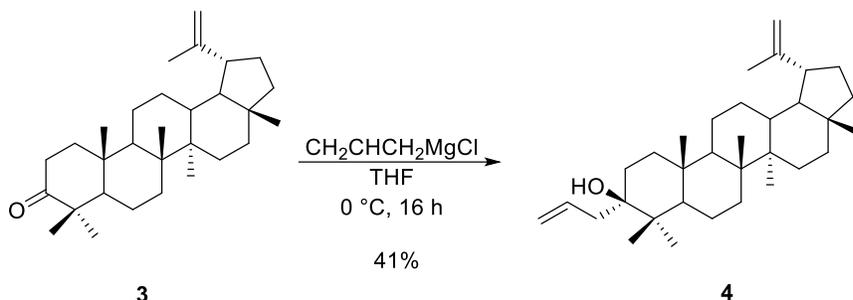
## 2. Reacción de Prins sobre el derivado de lupeol.

Una vez obtenido el acetato de lupeol (**1**) puro se procedió a introducir en el anillo A del mismo un alcohol homoalílico. El primer paso fue llevar a cabo una hidrólisis básica promovida por hidróxido potásico, se descartó la hidrólisis ácida, que es más usada, porque una hidrólisis ácida hidrataría el alqueno en posición 20 del acetato de lupeol (Esquema 1). Una vez llevada a cabo la reacción y analizado el crudo de reacción por RMN- $^1\text{H}$ , se observa mayoritariamente la formación del lupeol (**2**), sin grandes impurezas, por lo que se decidió continuar con el crudo de reacción para hacer la siguiente reacción. El lupeol (**1**) fue oxidado a lupenona haciendo uso del reactivo de Jones, éste es el agente oxidante más usado para oxidar alcoholes secundarios, teniendo la ventaja frente a otros, que no oxida el doble enlace. Después de purificar el producto por CC se obtiene la lupenona (**3**) pura con un rendimiento del 93% para los dos pasos de reacción, por lo que las reacciones evolucionaron con un buen rendimiento.



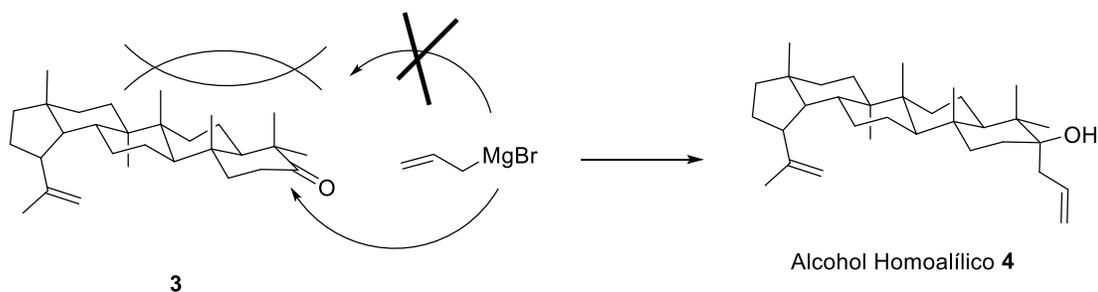
**Esquema 1.** Obtención de lupenona a partir de acetato de lupeol.

Una vez obtenida la lupenona se hizo reaccionar con un equivalente de bromuro de alilmagnesio para obtener el alcohol homoalílico **4** deseado (Esquema 2). En CCD se identificó un producto más polar que la lupenona (**3**), lo cual es lógico pues pasa de un compuesto carbonílico a un alcohol, este fue aislado e identificado como el alcohol homoalílico **4**. El rendimiento obtenido fue del 41%, bajo con respecto a lo esperado, este rendimiento fue atribuido a la complejidad estructural de la lupenona (**3**) y a la formación de más productos que se observaban en la CCD.



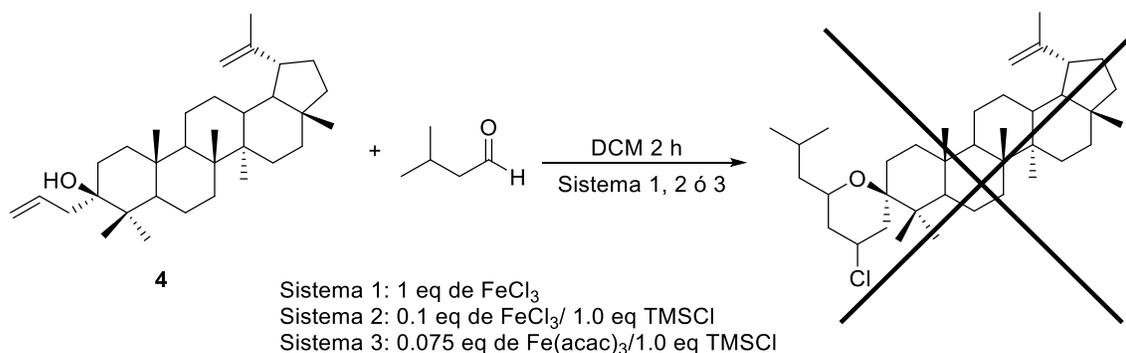
**Esquema 2.** Obtención del alcohol homoalílico **4** a partir de lupenona.

Debido a que la ciclohexanona de la lupenona presenta una cara muy impedida se asumió que el reactivo de Grignard debió entrar por el lado menos impedido para formar el alcohol homoalílico **4** (Esquema 3).



**Esquema 3.** Formación del alcohol homoalílico **4**.

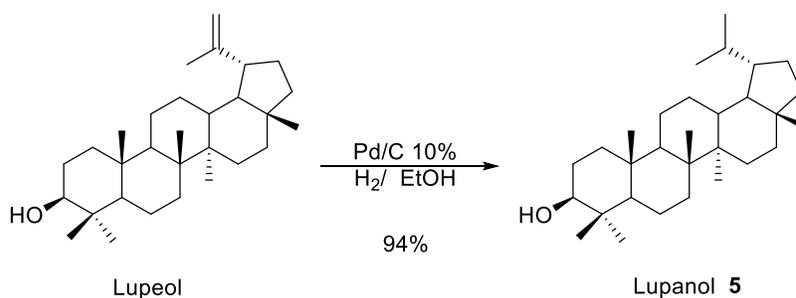
Teniendo el alcohol homoalílico **4** se procedió a probar la reacción de Prins para la obtención de los espiropiranos. Para la reacción de Prins catalizada por hierro, se han desarrollado tres metodologías, la primera hace uso de un equivalente de sal de hierro, la segunda, se puede considerar una versión catalítica, y sólo usa 0.1 equivalentes de sal de hierro ( $\text{FeCl}_3$  o  $\text{FeBr}_3$ ), y se añade una fuente adicional de cloro o bromo, como es el cloruro de trimetilsilano (TMSCl) o bromuro de trimetilsilano (TMSBr), y una tercera versión también catalítica donde la fuente de hierro cambia, usándose 0.075 equivalentes de tris(acetilacetato) de hierro (III) ( $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ), y se mantiene la fuente de halógeno como TMSCl o TMSBr. Cada metodología tiene sus ventajas y sus inconvenientes, por lo que se decidió probar las tres metodologías para la formación de los espiropiranos. Se empleó como disolvente el diclorometano y como aldehído el isovaleraldehído, un aldehído ampliamente usado en la reacción de Prins porque genera buenos rendimientos. Desafortunadamente ninguna de las metodologías permitió obtener el producto deseado (Esquema 5). Se procedió a variar las condiciones de reacción, modificando la concentración, el tiempo de reacción y el número de equivalentes de los reactivos pero en ningún caso se obtuvo el espiropirano.



**Esquema 5.** Síntesis de espiropiranos usando la reacción de Prins.

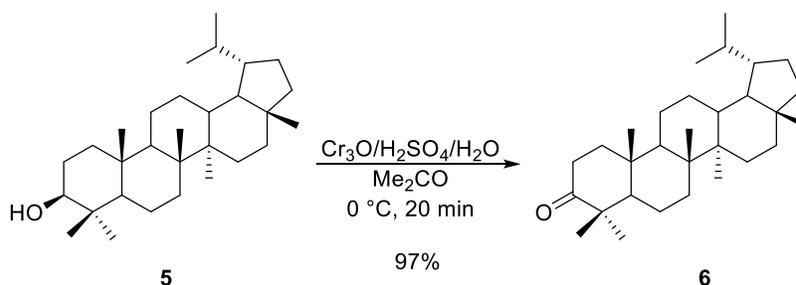
El análisis de la CCD revelaba que el alcohol homoalílico **4** se consumía en la reacción, dando una gran cantidad de productos de reacción, por lo que se analizó el crudo de reacción por RMN- $^1\text{H}$ . A este respecto no se encontraron las señales características de los espiropiranos, señales entre 3 y 4.5 ppm, sin embargo se observó que desaparecieron las señales características de doble enlace del lupeol, lo que indica que el alcohol homoalílico **4**, está reaccionando hacia a productos no deseados a través del doble enlace del carbono 20 del alcohol homoalílico **4**. Con base en estos resultados se decidió hidrogenar el doble enlace del acetato de lupeol y trabajar con el lupanol (**5**), para de esta forma eliminar la interferencia del doble enlace del carbono 20.

Al respecto Li et al. Reportaron en 1986 la hidrogenación del lupeol para obtener el lupanol (5). Así, una hidrogenación catalítica con paladio sobre carbono condujo al lupanol (5) con un excelente rendimiento (Esquema 6). Li et al, habían reportado un 95%, obteniéndose en este trabajo un 94%. La hidrogenación catalítica introduce los dos hidrógenos de forma *cis*, pero en este caso como el carbono 20 del lupanol no tiene es un centro estereogénico, es irrelevante el curso estereoquímico de la reacción, obteniéndose un solo producto.



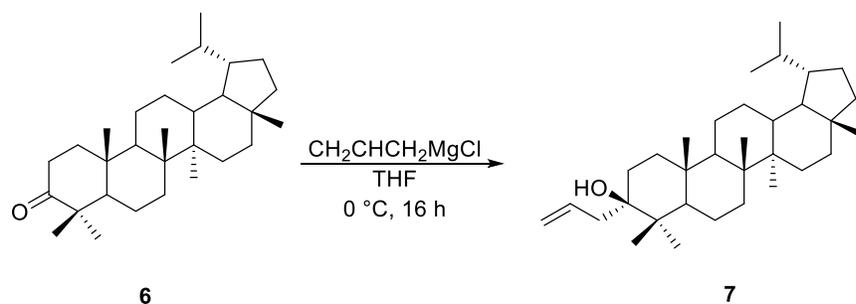
**Esquema 6.** Síntesis de lupanol a partir de lupeol.

El grupo hidroxilo del lupanol (5) fue oxidado a cetona para obtener la lupanona (6) utilizando el mismo procedimiento que se había utilizado anteriormente para pasar de lupeol a lupenona (3) (Esquema 7), obteniéndose el producto deseado después de purificarlo mediante CC, con un rendimiento del 97%.



**Esquema 7.** Síntesis de lupanona (6) a partir de lupanol (5).

La lupanona (6) se hizo reaccionar con el bromuro de alilmagnesio para obtener el alcohol homoalílico 7 (Esquema 8). En este caso el rendimiento aumentó ligeramente con respecto a la reacción previa con lupenona (3), llegando al 58%.



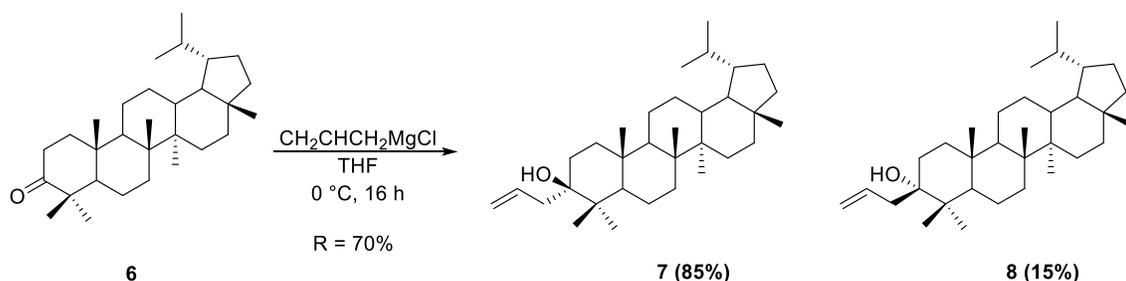
**Esquema 8.** Síntesis del alcohol homoalílico **7** a partir de lupanona (**6**).

Con base en el aumento del rendimiento observado, se modificó el número de equivalentes de bromuro de alilmagnesio con el objetivo de aumentar aún más el rendimiento, repitiendo la reacción con 1.2 equivalentes de éste. La reacción se siguió por CCD, observándose que se formó el producto deseado pero también aparecía un producto menos polar que la lupanona, por lo que se pensó que era un subproducto no deseado (Figura 1).



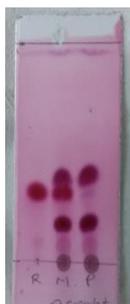
**Figura 1.** CCD de la reacción de bromuro de alilmagnesio con lupanona (**6**). A la izquierda se observa el producto de partida, la lupanona, a la derecha la reacción, donde se observan dos productos, y en el centro la mezcla del producto de partida y la reacción.

Después de CC se comprobó que ambos productos eran alcoholes homoalílicos, es decir los alcoholes provenientes del ataque por ambas caras del carbonilo, en una proporción 85:15 a favor del alcohol homoalílico **7** (Esquema 9), confirmando la hipótesis de la cara impedida que se mencionó anteriormente. El rendimiento aumentó 70%. Así, al aumentar el número de equivalentes, aumenta el rendimiento de la reacción pero ésta se vuelve menos estereoespecífica, dando una mezcla de estereoisómeros.



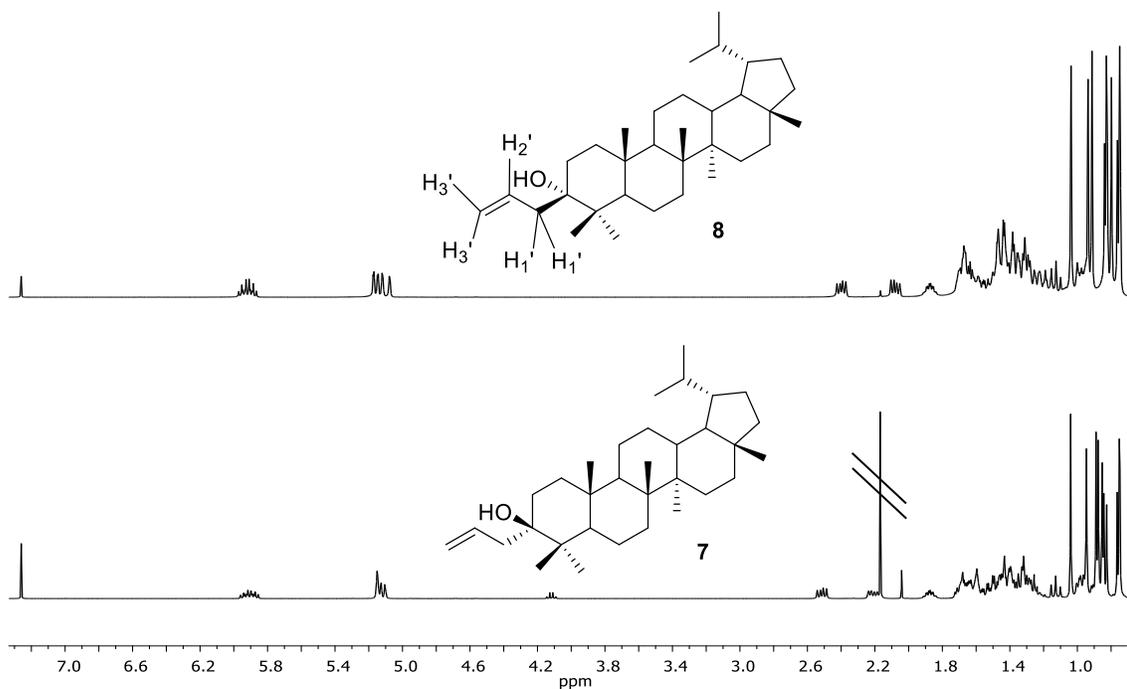
**Esquema 9.** Síntesis de la mezcla de alcoholes homoalílicos **7** y **8**.

Debido a que los diasterómeros se podían separar fácilmente por CC, y con el objetivo de aumentar la proporción del alcohol homoalílico **8** y poderlo usar como sustrato en las reacciones de Prins, se repitió la reacción con 1.6 equivalentes de reactivo de Grignard, obteniéndose un rendimiento del 85%, y una relación entre isómeros de 60:40 a favor del isómero **7** (Figura 2).



**Figura 2.** CCD de la reacción de bromuro de alilmagnesio con lupanona (**6**). A la izquierda se observa el producto de partida, la lupanona, a la derecha la reacción, donde se observan los isómeros **7** y **8**, y en el centro la mezcla del producto de partida y la reacción.

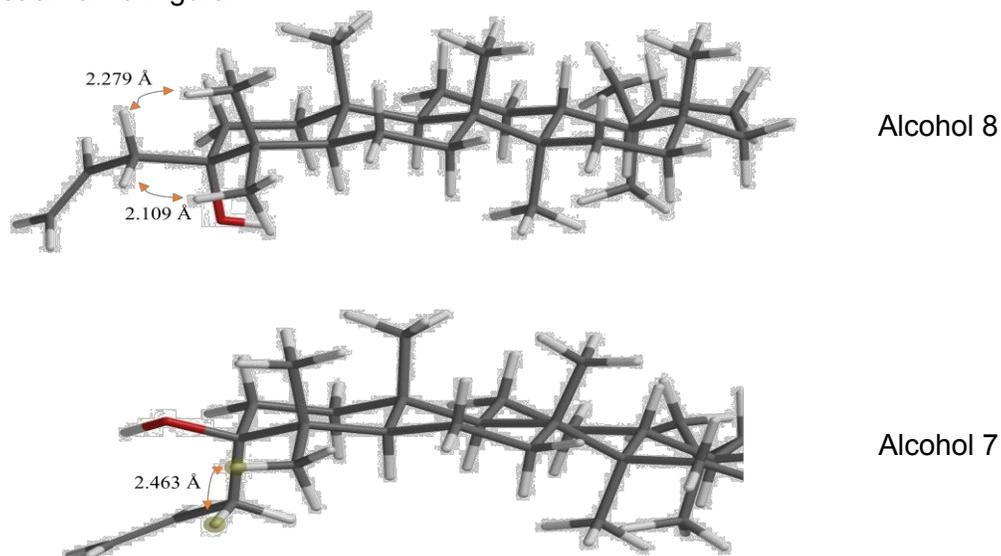
A continuación se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de cada uno de los alcoholes homoalílicos, **7** y **8**, donde se observa una gran similitud entre estos, debido a que la única diferencia entre ambos es la estereoquímica del carbono 3.



**Figura 3.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H de los alcoholes homoalílicos **7** y **8**

En ambos espectros se observan las señales esperadas para los alcoholes homoalílicos, las señales características del doble enlace, 5.15 ppm (2H, m, H-3'); 5.95 ppm (1H, m, H-2') para el alcohol **8**, y 5.15 ppm (2H, m, H-3'); 5.95 ppm (1H, m, H-2'), para el alcohol **7** y los hidrógenos alílicos diastereotópicos, 2.10 ppm (1H, dd,  $J = 13.65$  y  $7.30$  Hz, H-1'); 2.43 ppm (1H, dd,  $J = 13.65$  y  $7.56$  Hz, H-1'), para el alcohol **8**, y 2.24 ppm (1H, dd,  $J = 14.01$  y  $6.84$  Hz, H-1'); 2.51 ppm (1H, dd,  $J = 14.00$  y  $7.81$  Hz, H-1'), para el alcohol **7**. De igual forma, en ambos compuestos se observan los ocho metilos característicos del esqueleto del lupeol hidrogenado.

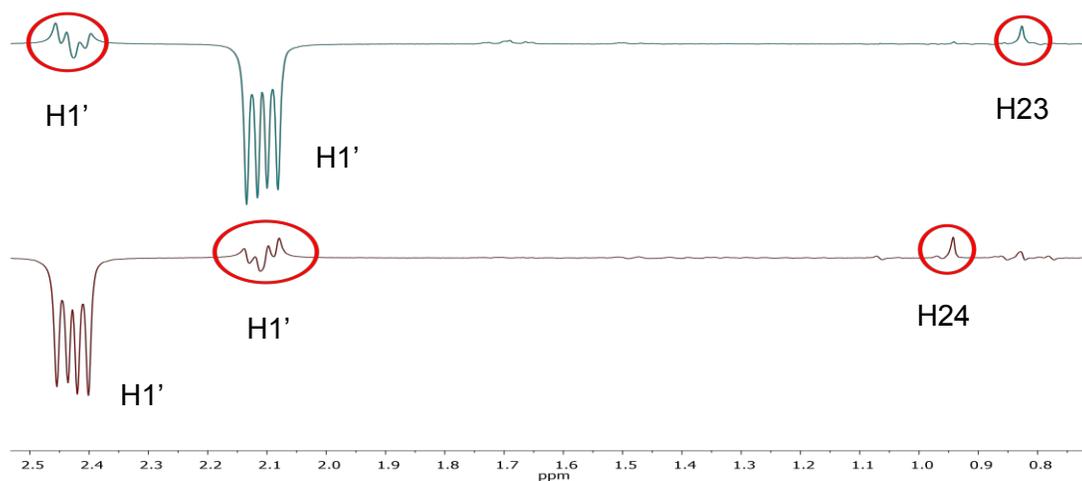
La estereoquímica de los alcoholes homoalílicos **7** y **8** fue confirmada por el experimento de RMN-NOESY 1-D. El nOe da información sobre qué tan cerca están dos protones en el espacio, se puede observar un efecto nOe entre protones que están separados hasta 4 Å. Así, antes de hacer el experimento se buscó la conformación de menor energía para los alcoholes **7** y **8**, con el objetivo de saber que efectos nOe deberían de observarse en ambos epímeros. Se tomó como base la conformación de la estructura de rayos-x del lupeol. Al lupeol se le quitó el doble enlace y se añadió la cadena vinílica y la estructura fue minimizada usando el programa Spartan 14, con un nivel de cálculo MMFF-Mecánica Molecular. Las conformaciones resultantes se muestran en la Figura 4.



**Figura 4.** Conformaciones más estables de los alcoholes homoalílicos **7** y **8**.

De las conformaciones obtenidas se observa que en el alcohol homoalílico **8** deben observarse dos efectos nOe entre los hidrógenos alílicos H1' y los metilos 23 y 24 del esqueleto triterpénico, mientras que el alcohol homoalílico **7**, debe dar solo un efecto nOe entre los hidrógenos alílicos H1' y el metilos 23. Después de analizar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC y HMBC, se asignaron las señales de los metilos 23 y 24, y se confirmaron las señales de los hidrógenos alílicos. Así, en el alcohol **8**, el metilo 23 presenta un desplazamiento químico de 0.79 ppm en RMN- $^1\text{H}$ , el metilo 24

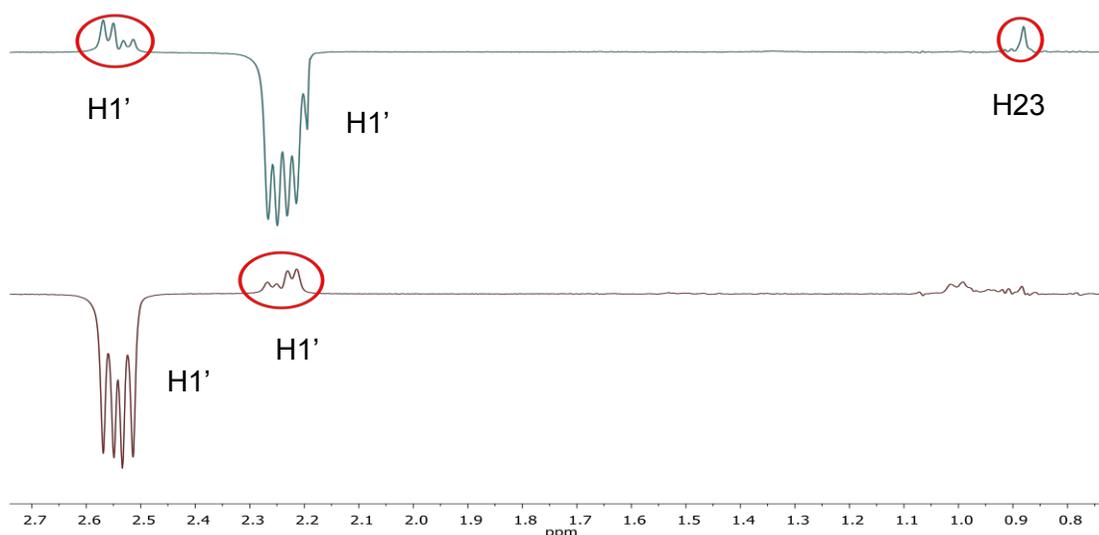
un desplazamiento químico de 0.94 ppm y los H1' de 2.1 y 2.43 ppm. En el caso del alcohol 7, el metilo 23 presenta un desplazamiento químico de 0.86 ppm en RMN-<sup>1</sup>H, el metilo 24 un desplazamiento químico de 0.96 ppm y los H1' de 2.24 y 2.51 ppm. En la Figura 5 se observa el espectro del experimento de RMN-NOESY 1-D para el alcohol 8.



**Figura 5.** Espectro del experimento de RMN-NOESY 1-D para el alcohol 8.

En la parte superior de la Figura 5 se observa como al irradiar uno de los hidrógenos alílicos H1' hay un efecto nOe con los H del metilo 23 así como un efecto nOe con el otro hidrógeno H1', a su vez, en la parte inferior se observa que al irradiar el otro hidrógeno H1' da efecto nOe con el metilo 24 y el otro hidrógeno H1'.

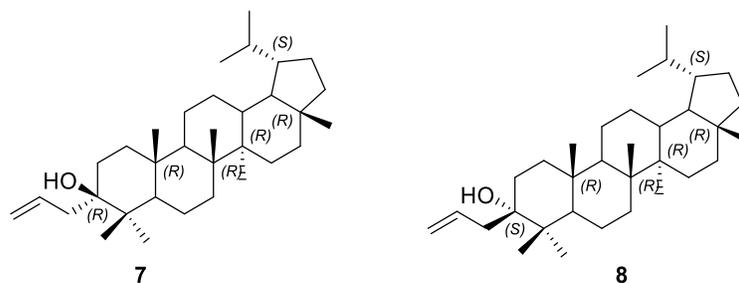
En la Figura 6 se observa el espectro del experimento de RMN-NOESY 1-D para el alcohol 7.



**Figura 6.** Espectro del experimento de RMN-NOESY 1-D para el alcohol 7.

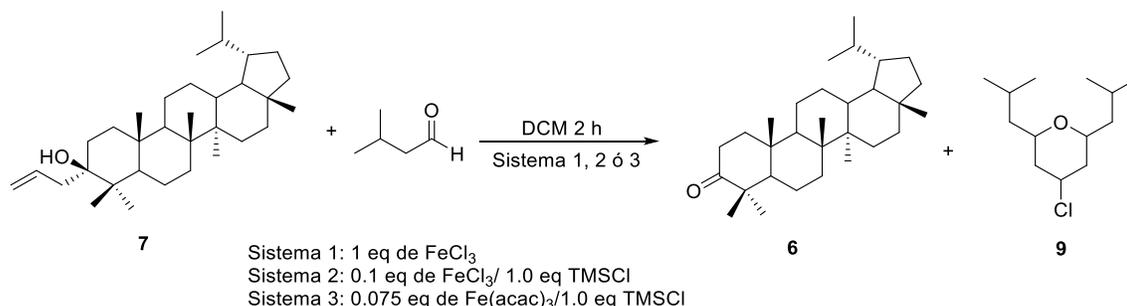
En la parte superior de la Figura 6 se observa como al irradiar uno de los hidrógenos alílicos H1' hay un efecto nOe con los H del metilo 23 así como un efecto nOe con el otro hidrógeno H1', y en la parte inferior se observa que al irradiar el otro hidrógeno H1' da efecto nOe y el otro hidrógeno H1' pero no da efecto nOe con los hidrógenos del metilo 24.

Así, a partir de la información extraída de los experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  NOESY 1-D podemos confirmar la esteoquímica asignada previamente al carbono 3 de los alcoholes **7** y **8**. En la Figura 7 se observa la configuración absoluta de los epímeros **7** y **8**. El epímero **8** tiene una configuración *R* en el carbono 3, mientras el epímero **7** tiene una configuración *S* en el carbono 3. La configuración de los carbonos 8, 10, 14, 17 y 19 son asignadas de acuerdo a los datos reportados en la literatura para el lupeol, los cuales no han sufrido modificación durante la síntesis.



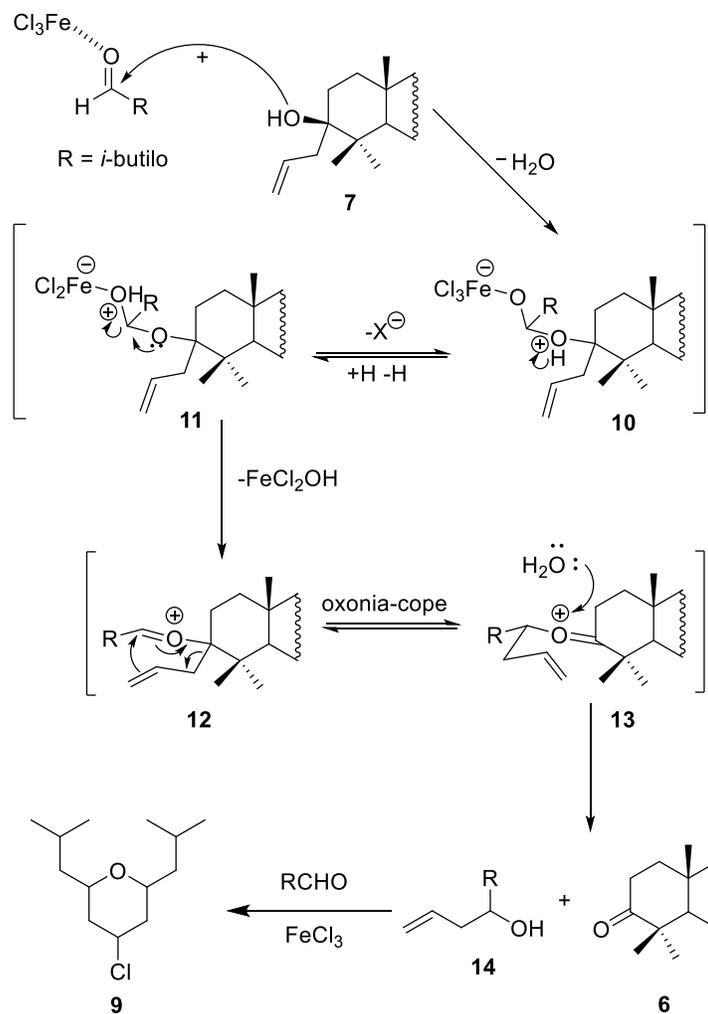
**Figura 7.** Configuración absoluta de los epímeros **7** y **8**.

Una vez que se disponía de suficiente cantidad de alcoholes homoalílicos **7** y **8** se procedió a probar la reacción de Prins para obtener los espiropiranos. Se usó como sustrato de partida el alcohol **7**, puesto que de éste, se disponía mayor cantidad. Se hizo reaccionar con isovaleraldehído en DCM y los tres sistemas promotores de hierro, encontrando para los tres sistemas los mismos resultados (Esquema 10). En CCD se observaba que se consumía el producto de partida y se formaban dos productos mayoritarios, los cuales después de CC se pudieron identificar como lupanona (**6**) y el pirano **9**.



**Esquema 10.** Reacción del alcohol **7** con isovaleraldehído en presencia de hierro.

Basándonos en lo reportado en la literatura<sup>18</sup>, la formación de estos dos productos puede ser explicada por el mecanismo que se expone a continuación (Esquema 11).



**Esquema 11.** Formación de lupanona (6) y del pirano 9.

Los anillos B, C, D y E del alcohol homoalílico fueron suprimidos para facilitar la presentación del esquema, de igual forma la cadena lateral del isovaleraldehído fue sustituida por una R. La reacción entre el alcohol homoalílico 7 y el isovaleraldehído en presencia de FeCl<sub>3</sub>, conduce al intermedio 10, después de que el alcohol atacara al carbonilo del aldehído, el cual estaba activado por la presencia de la sal de hierro, en este caso, se propone el FeCl<sub>3</sub>. El protón del grupo hidroxilo pasa al oxígeno del carbonilo convirtiendo a este en un buen grupo saliente, al mismo tiempo se pierde un átomo de halógeno conduciendo a la formación del intermediario 11. El par de electrones del oxígeno del hidroxilo original ayudan a la expulsión del buen grupo saliente formado, formándose el ion oxonio 12, el cual es un intermedio ampliamente propuesta en la reacción de Prins. Ahora bien, este ion oxonio 12 no recibe el ataque

del doble enlace para dar el pirano, si no que sufre una reacción oxonia-cope para dar el isómero **13**. El agua formada en el primer paso de reacción hidroliza el ion oxonio **13** para dar la lupanona **6** y el alcohol homoalílico **14**. La diferencia entre el alcohol homoalílico **7**, es que el primero es un alcohol secundario mientras el segundo es un alcohol terciario. Así, está bien documentado que los alcoholes secundarios dan con facilidad la reacción de Prins, por lo que el alcohol secundario **14** reacciona con el aldehído y el tricloruro de hierro que no reaccionó para dar el pirano **9** a través de una reacción de Prins. Por el contrario hasta la fecha no se ha reportado la reacción de Prins promovida por hierro sobre alcoholes terciarios. De alguna forma los alcoholes terciarios, debido al impedimento estérico, están desfavorecidos para dar la reacción de Prins.

El pirano **9** fue identificado por RMN-<sup>1</sup>H (Figura 8). La molécula presenta un plano de simetría que pasa por el átomo de oxígeno y cloro, por lo que se esperan nueve señales. Así, los hidrógenos sobre los carbonos 2 y 6, son iguales y dan una señal con desplazamiento químico a 3.32 ppm que es proporcional para dos hidrógenos. La otra señal desapantallada es la del protón sobre el carbono 4, que tiene cerca un átomo de cloro, dando una señal a 4.03 ppm que es proporcional para un protón. Los protones sobre los carbonos 3 y 5 son diastereotópicos, obteniéndose dos señales proporcionales para dos protones a 2.07 y 1.48 ppm. De igual forma los hidrógenos sobre los carbonos 1' son diastereotópicos generando dos señales proporcionales para dos protones a 1.48 y 1.17 ppm. Los hidrógenos sobre los carbonos 2' aparecen como un multiplete, ya que se desdobra por los seis protones de los carbonos 3' y 4', así como por los dos protones del carbono 1', dando una señal que integra para dos protones a 1.81 ppm. Finalmente los metilos 3'y 4' que son diastereotópicos, aparecen como dos dobletes que son proporcionales para seis protones a 0.90 y 0.88 ppm.

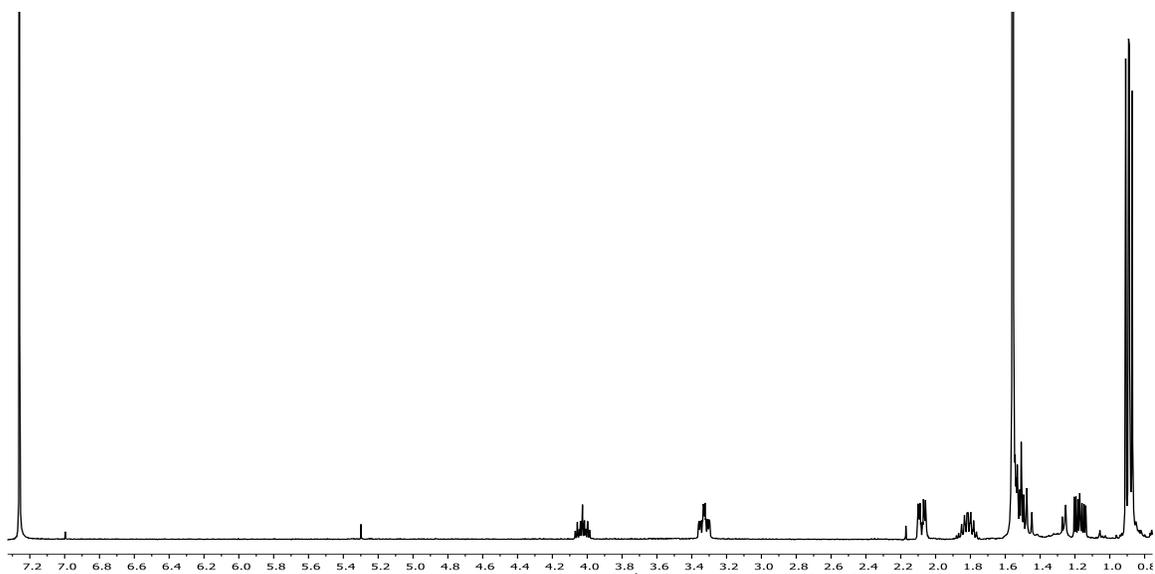
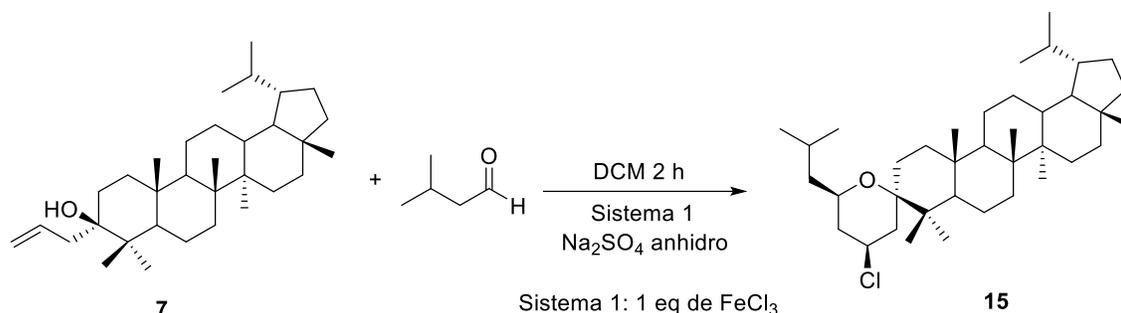


Figura 8. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para **9** en CDCl<sub>3</sub>.

Debido a que la formación de agua durante la reacción era un inconveniente, se decidió hacer la reacción en presencia de sulfato de sodio anhidro, con el objetivo de que éste atrape el agua que se forma durante la reacción. Así, se repitió la reacción como se muestra en el Esquema 11, donde se añadió el mencionado sulfato de sodio anhidro (Esquema 11). En esta ocasión se formó el espiropirano deseado, pero con un rendimiento muy bajo, apenas el 5%. La reacción tuvo el mismo comportamiento cuando se repitió con el alcohol **8**.



Esquema 11. Reacción de Prins en presencia de sulfato de sodio anhidro.

Este rendimiento tan bajo es debido a la formación de un producto secundario no deseado, todavía no identificado, que tiene el mismo R<sub>f</sub> que el espiropirano obtenido. En la Figura 9 se presenta la CCD para la reacción con ambos epímeros. En la primera columna se presenta la lupanona (**6**) que se usó como referencia, puesto que en las reacciones sin sulfato de sodio, se obtenía. En la segunda columna se colocó el epímero **7** y en la tercera columna la reacción de éste, observándose que se consume todo compuesto **7** y se forma mayoritariamente un punto, donde se encuentra el espiropirano y el producto secundario no deseado. En las columnas 4 y 5, se presenta el epímero **8** y la reacción de éste, observándose el mismo comportamiento, reacciona todo el sustrato de partida y sólo se obtiene un punto que contiene el espiropirano y el producto secundario.



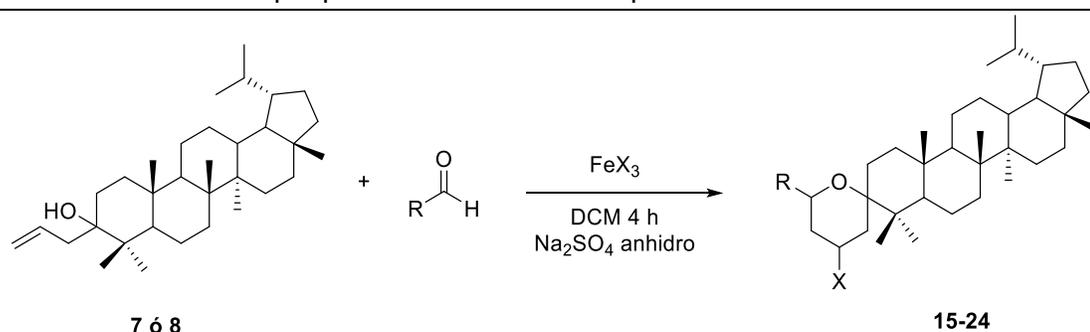
Figura 9. CCD de las reacciones de los epímeros **7** y **8**.

Con el objetivo de aumentar el rendimiento se variaron, el número de equivalentes de aldehído, la concentración de la reacción, el tiempo de reacción, se usaron los tres sistemas promotores de hierro, se cambiaron los equivalentes de hierro (III), TMSCl y Fe(acac)<sub>3</sub>, obteniéndose que las mejores condiciones de reacción son las siguientes: un equivalente de alcohol homoalílico, 1.2 equivalentes de aldehído, 1.2 equivalentes

de FeCl<sub>3</sub>, 0.025 M de DCM y un gramo de sulfato de sodio anhidro con un tiempo de reacción de 4 h, así se consiguió aumentar el rendimiento hasta el 9%.

Con estas condiciones de reacción óptimas encontradas, se probó la reacción con los epímeros **7** y **8**, y los aldehídos: isovaleraldehído, benzaldehído, valeraldehído y octanal, y con FeCl<sub>3</sub> y FeBr<sub>3</sub>, obteniéndose los productos que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 1).

**Tabla 1.** Síntesis de espiropiranos derivados del lupeol.

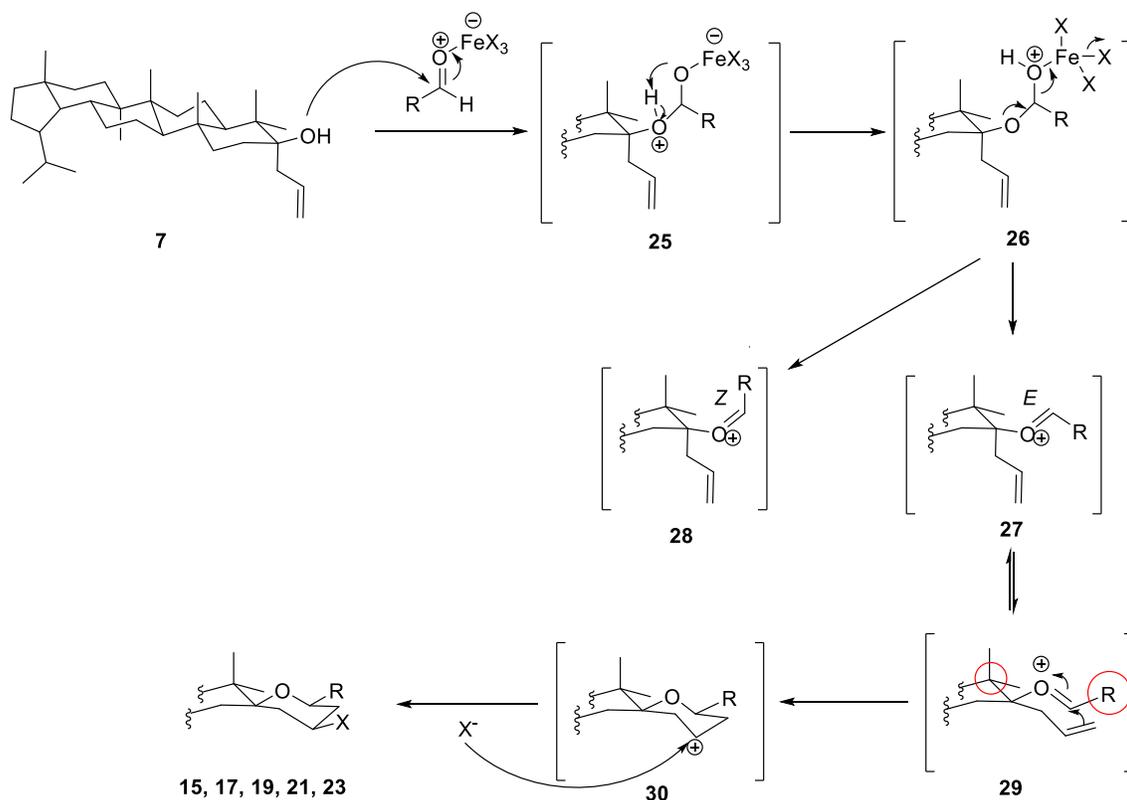


Alcohol homoalílico	Sustituyente (R)	Halógeno (X)	Producto	Rendimiento (%)
7	isobutilo	Cl	15	9
8	isobutilo	Cl	16	10
7	isobutilo	Br	17	10
8	isobutilo	Br	18	9
7	fenilo	Cl	19	7
8	fenilo	Cl	20	7
7	butilo	Cl	21	11
8	butilo	Cl	22	10
7	heptilo	Cl	23	12
8	heptilo	Cl	24	11

Como se observa en la Tabla 1, los rendimientos son similares para todos los compuestos, en torno al 10%, por lo que la reacción evoluciona de la misma forma, independientemente de la sal de hierro y del aldehído usado, así como del alcohol homoalílico que se usa de sustrato de partida.

La estereoquímica de los espiropiranos sintetizados fue determinada en base al mecanismo de reacción reportado en la literatura para alcoholes homoalílicos secundarios que reaccionan por la reacción de Prins y confirmada por experimentos de RMN-<sup>1</sup>H. La reacción de Prins es una reacción diastereoselectiva, formándose mayoritariamente el producto *cis* (98:2 a favor del *cis*). Cuando la reacción de Prins se hace con alcoholes secundarios quirales, de los dos posibles productos *cis* que se pueden obtener, solo se obtiene uno, conservándose el centro quiral que poseía el

alcohol secundario. En algunos casos, se ha reportado que debido a la reacción competitiva de oxonia-Cope se puede perder la quiralidad que posee el alcohol secundario y dar los dos productos *cis*, es decir, se obtiene una mezcla de enantiómeros, indistinguibles por RMN-<sup>1</sup>H. En nuestro caso como el alcohol homoalílico tiene más centros quirales, un total de seis, en caso de que se perdiera la quiralidad del carbono 3, los dos productos *cis*, serían diastereómeros y no enantiómeros, y se detectarían por RMN-<sup>1</sup>H. A este respecto, en las reacciones hechas, solo se observó un producto *cis*, y no dos, por lo que podemos deducir que no hubo racemización del carbono 3 durante la obtención de los espirospiranos. De esta forma, de los dos productos *cis* esperados solo se obtuvo uno. Se propone el siguiente mecanismo por el cual se obtienen los productos **15**, **17**, **19**, **21** y **23** enantioméricamente puros a partir del alcohol homoalílico **7** (Esquema 12).

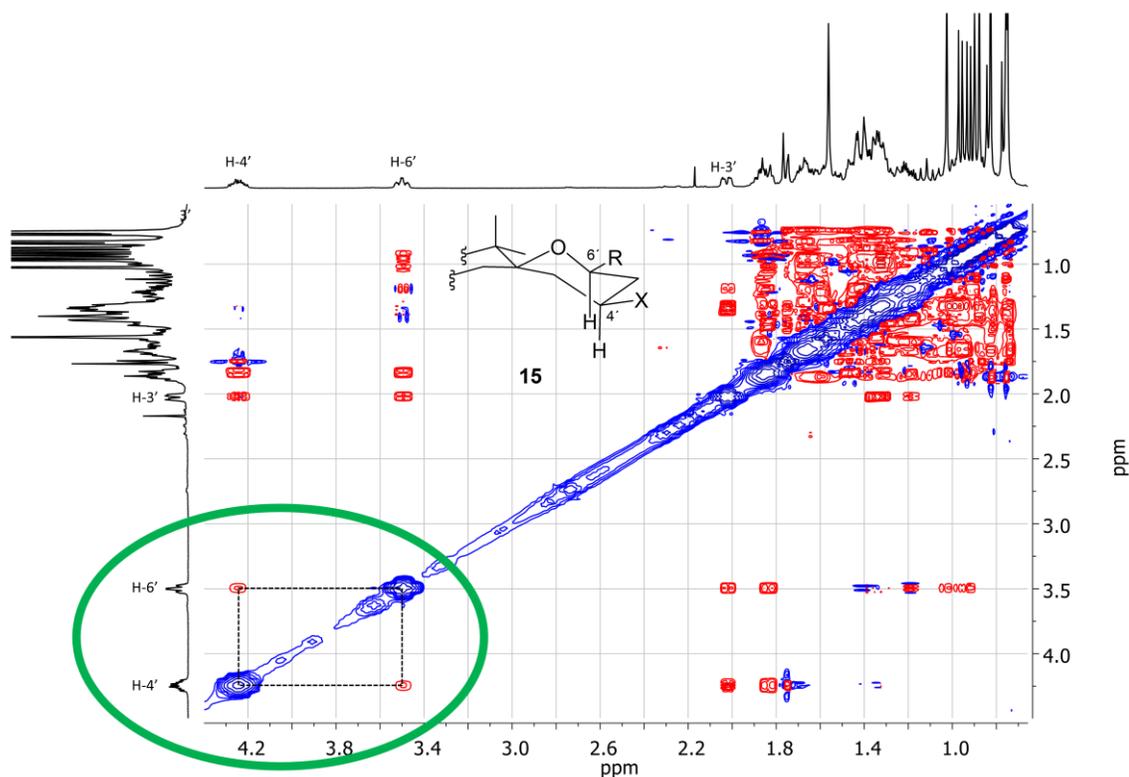


**Esquema 12.** Mecanismo de la reacción de Prins para el alcohol homoalílico **7**.

El alcohol homoalílico **7** reacciona con el aldehído activado por la presencia del ácido de Lewis para dar el intermediario **25**. Después de un intercambio de protones se obtiene **26**. El ion oxonio **27** se forma después de que el par de electrones del oxígeno ayude a expulsar al oxígeno del aldehído unido al ácido de Lewis. El ion oxonio tiene una estereoquímica *E*, la cual está favorecida sobre la *Z*, que conduciría al intermedio **28**, y a continuación éste a los espirospiranos *trans*, que no son observados. A continuación

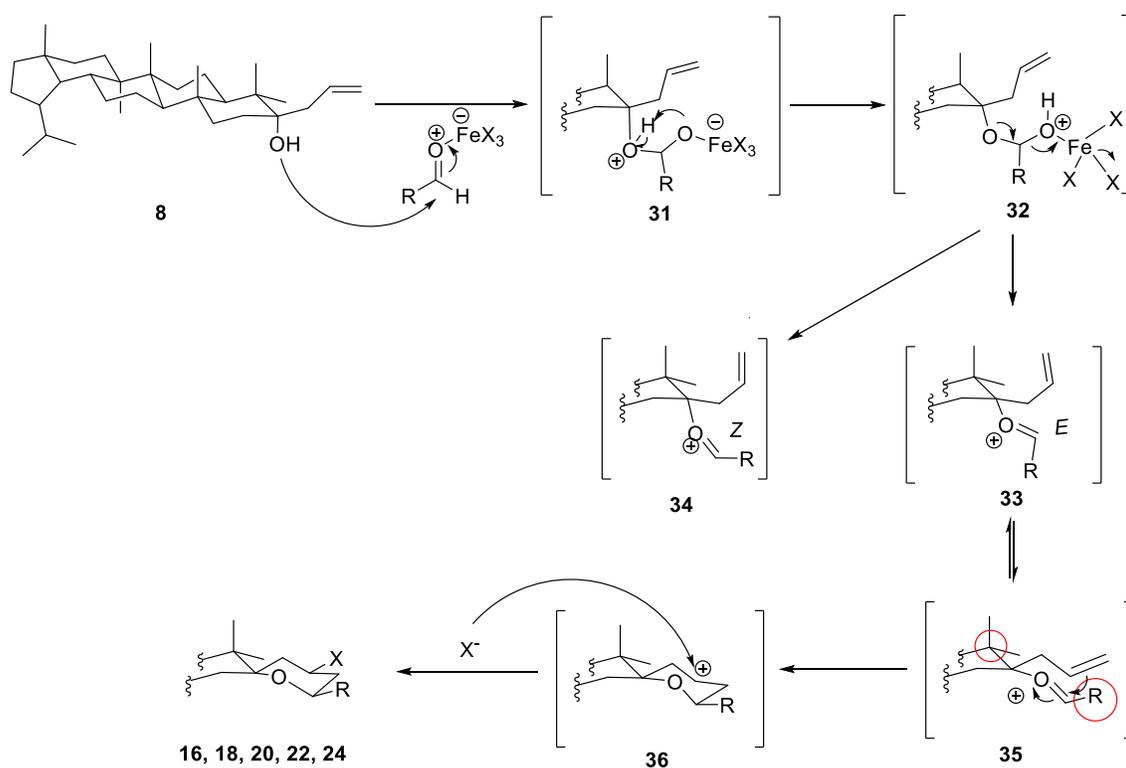
el intermediario **27** adopta una conformación tipo silla (**29**), donde los grupos más voluminosos quedan en ecuatorial (en el Esquema 12 estos están marcados con un círculo rojo). El doble enlace del alcohol homoalílico ataca al ion oxonio formando el carbocatión **30**. De esta forma ya quedó determinado el primero de los dos centros estereogénicos que se forman. Por último el halógeno que se desprendió en la tercera reacción, ataca de forma ecuatorial, debido a que este lado del carbocatión está menos impedido y a que el voluminoso halógeno queda en la posición más favorecida, la ecuatorial, dando los isómeros **15**, **17**, **19**, **21** y **23**. Así el segundo centro estereogénico también quedó definido.

La estereoquímica quedó confirmado por el efecto nOe observado entre los hidrógenos del carbono 4' y 6', los cuales quedan en axial (Figura 10).



**Figura 10.** Efecto nOe entre los hidrógenos 4' y 6'.

De forma totalmente análoga se formaron los productos **16**, **18**, **20**, **22** y **24** (Esquema 13). El alcohol homoalílico **8** reacciona con el aldehído activado por la presencia el ácido de Lewis para obtener el ion oxonio *E* **33**. Este ion oxonio adopta una conformación tipo silla (**35**) que reacciona para formar el carbocatión **36**, el cual finalmente conduce a los isómeros *cis* **16**, **18**, **20**, **22** y **24**.



**Esquema 13.** Mecanismo de la reacción de Prins para el alcohol homoalílico **8**.

Así a través de la reacción de Prins promovida por hierro (III) fue posible obtener los espiropiranos deseados, sobre un esqueleto lupano, obteniendo un total de 10 derivados.



## CONCLUSIONES

A continuación se presentan las conclusiones del presente trabajo:

- Sí se obtienen los espiropiranos derivados del lupeol, sólo cuando se elimina el doble enlace en la posición 20 de éste.
- La obtención de los espiropiranos derivados del lupeol no es posible, pues el hierro (III) que actúa como promotor de la reacción de Prins, reacciona con el doble enlace en el carbono 20 de éste.
- Se reporta la reacción de Prins promovida por hierro (III) sobre alcoholes homoalílicos terciarios por primera vez.
- Debido a los bajos rendimientos obtenidos, el hierro (III) no es el promotor ideal de la reacción de Prins para alcoholes terciarios.
- El aislamiento y extracción del acetato de lupeol a partir de la cáscara seca y molida de *Chrysophyllum cainito* fue realizado obteniendo un buen rendimiento.

### Perspectivas

Completar la caracterización de los espiropiranos obtenidos por técnicas de IR y espectrometría de masas debido a que se trata de moléculas novedosas.

Estudiar el comportamiento de la reacción de Prins probando otros ácidos de Lewis.

Probar el efecto biológico de los espiropiranos en diversas líneas celulares de cáncer.



## REFERENCIAS

1. a) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 339–344; b) Baliah, V.; Jeyarama, R.; Chandrasekaran, L. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 379–423. Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–48, y las referencias citadas; c) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701–1729, y las referencias citadas; d) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpi, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683–2723, y las referencias citadas; e) Tsukamoto, H.; Kondo, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4851–4854.
2. Ghosh, A. K.; Brindisi, M., *RSC Adv.* **2016**, *6*, 111564–111598.
3. a) Caderas, C.; Lett, R.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9073–9082; b) Metais, E.; Overman, L. E.; Rodríguez, M. I.; Stearn, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9210–9216; c) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J. *Synlett.* **2003**, *11*, 1740–1742; d) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Martinove, S.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7880–7883; e) Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064–6071, y las referencias citadas; f) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925–957.
4. a) Lee, C.-H. A.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1641–1644; b) Custar, D. W.; Zabawa, T. P.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 804–805; c) Woo, S. K.; Kwon, M. S.; Lee, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3242–3244; d) Wender, P. A.; DeChristopher, B. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659; e) Bannck, K. B.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177–13181.
5. a) Warner, J. C.; Cannon, A. S.; Dye, K. M. *Environmental Impact Assessment Review* **2004**, *24*, 775–799; b) Clarke, P. A.; Santos, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438–440
6. a) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, *11*, 1979–1982; b) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *70*, 57–62; c) Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837–3840.
7. Huigens, R.; Morrison, K.; Hicklin, R.; Flood, T.; Richter, M.; Hergenrother, P. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 195–202.
8. Gordaliza, M., *Clin. Transl. Oncol.* **2007**, *9*, 767–776.
9. a) Prins, H. J., *Chem. Weekbl.* **1919**, *16*, 1072; b) Han, X.; Peh G. R.; Floreancig, P. E., *Org. Chem.* **2013**, 1193; c) Pastor, I. M.; Us, M.Y.; *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1277.
10. a) Stapp, P. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479–485. b) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis* **1977**, 661–672. c) Cloninger, M. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1092–1093, y las referencias citadas.

11. (a) Hanschke, E. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1053-1061. (b) Colonge, J.; Boisdé, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, *23*, 824-826.
12. Para una revision ver: Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis* **1977**, 661-672.
13. Bunnelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thompson, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2653-2654.
14. (a) Winstead, R. C.; Simpson, T. H.; Lock, G. A.; Schiavelli, M. D.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277-279. (b) Melany, M.; Lock, G.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3925-3927. (c) Nikolic, N. A.; Gonda, E.; Longford, C. P. E.; Lane, N. T.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2748-2751. (d) Blumenkopf, T. A.; Look, G. C.; Overman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4399-4403.
15. (a) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 287-290. (b) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4218-4219. (c) Huang, H.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836-9837. (d) Viswanathan, G. S.; Yang, J.; Li, C. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 993-995. (e) Cloninger, M. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1092-1093. (f) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958-5966 (g) Overman, L. E.; Castañeda, A.; Blumenkopf, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1303-1304.
16. Coppi, L.; Ricci, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 913-915.
17. (a) Mikami, K.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7287-7296. (b) Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *39*, 6251-6254.
18. (a) Lolkema, L. D.M.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, N. *Tetrahedron* **1994**, *24*, 7129-7140. (b) Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Semeyn, C.; Speckamp, N. *Tetrahedron* **1994**, *24*, 7115-7128.
19. Kataoka, K.; Ode, Y.; Matsumoto, M.; Nokami, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2471-2483.
20. Yang, X. F.; Mague, J. T.; Li, C. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *66*, 739.
21. Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259-1266.
22. *The Porphyrin Handbook*; Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, **2000**.
23. Dai, L.-X.; Tu, T.; You, S.-L.; Deng, W.-P.; Hou, X.-L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659-667.
24. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Eds: John Wiley & Sons: USA. **1999**.
25. (a) Fürstner, A. Martín, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624-629. (b) Fürstner, A.; Martín, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237. (c) Fürstner, A.; Martín, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957. (d) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949. (e) Fürstner, A.; Méndez, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355-5357. (f) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*,

- 13856-13863. (g) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612.
26. Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491-493.
27. (a) Love, B. E.; Bills, R. A. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2067-2073. (b) Li, T.-S.; Duan, H.-Y.; Li, B.-Z.; Tewari, B. B.; Li, S.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 291-294.
28. (a) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2385-2389. (b) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849-3862. (c) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589-2592.
29. Lin, G.; Reid, G.; Bugg, T. H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5030- 5039.
30. Correa, A.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 391 – 394.
31. a) M. Harmata, *Chemtracts* 2003, *16*, 660; b) H. Okamura, C. Bolm, *Chem. Lett.* 2004, *33*, 482; c) C. Bolm, in: *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, (Eds.: D. Enders, K.-E. J. Rger), Wiley/VCH, Weinheim, 2007, 149.
32. Aoyama, N.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 312-313.
33. Hojo, M.; Murakami, Y.; Aihara, H.; Sakuragi, R.; Baba, Y.; Hosomi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 621- 623.
34. Vidari, G.; Beszant, S.; Merabet, J. E.; Bovolenta, M.; Zanoni, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2687- 2690.
35. (a) Zhao, K.-Q.; Hu, P.; Zhao, S.-L.; Xu, H.-B. *Molecules* **2000**, *5*, M168. (b) Bogenstätter, M.; Limberg, A.; Overman, L. E.; Tomasi, A. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12206- 12207 y referencias citadas.
36. (a) Krohn, K.; Flörke, U.; Gehle, D. *J. Carbohyd. Chem.* **2002**, *21*, 431- 443. (b) Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett* **2000**, 1281- 1282.
37. Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett* **2000**, 1281-
38. Tilve, R. D.; Alexander, M. V.; Khandekar, A. C.; Samant, S. D.; Kanetkar, V. R. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *223*, 237-
39. Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823-3824.
40. (a) Can, M.; Özaslan, H.; Isildak, O.; Pekmez, N. O.; Yildiz, A. *Polymer*, **2004**, *45*, 7011- 7016. (b) Ohno, N.; Toshima, N. *Chem. Lett.* **1999**, 435- 436. (c) Yu, S.; Hayakawa, T.; Ueda, M. *Chem. Lett.* **1999**, 559- 560.
41. (a) Wu, J.; Tomovic, Z.; Enkelmann, V.; Müllen, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5179-5186. (b) Bushby, R. J.; Lozman, O. R. *Curr. Opi. Solid. State Mater. Sci.* **2002**, *6*, 569-578.
42. Arundale, E.; Mikeska, L. A., *Chem. Rev.* **1952**, *52*, 505-555.
43. Chan, K. P.; Ling, Y. H.; Loh, T. P. *Chem. Commun.* **2007**, 939-941.
44. Greco, S. J, Goetze, R., Lacerda, V., Bezeera dos Santos, R. *Aldrichimica Acta.* **2013**, *46*, 59-67.
45. Dobbs, A. P.; Martinovic, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7055-7057

46. Miranda, P. O.; Carballo, R. M.; Martín V. S.; Padrón, J. I.; A New Catalytic Prins Cyclization Leading to Oxa- and Azacycles. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 357-360.
47. Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733-772.
48. (a) Mayer, A. M. S.; Gustafson, K. R. *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 2676, , y las referencias citadas; (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1.
49. Cámara, C. A.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 6135
50. a) Lee, H. M.; Oberhuber, C. N.; Shair, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16864; b) Crane, E. A.; Scheidt, K. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8494; c) Bunt, A. J.; Bailey, C. D.; Cons, B. D.; Edwards, S. J.; Elsworth, J. D.; Pheko, T.; Willis, C. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3901; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3967; d) Cons, B. D.; Bunt, A. J.; Bailey, C. D.; Willis, C. L.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2046; e) Gesinski, M. R.; Rychnovsky, S. D.; *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9727.
51. Snider, B.; In *Comprehensive Organic Synthesis*; *Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford*, **1991**; *2*, 527-561.
52. a) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4218-4219. b) Cámara, C. A.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6135-6140. c) Cho, Y. S.; Kim, H. Y.; Cha, J. H.; Pae, A. N.; Koh, H. Y.; Choi, J. H.; Chang, M. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2025-2028. d) Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815-3818.
53. a) Sano, T.; Oriyama, T. *Synlett* **1997**, *6*, 716-718. b) Bunnelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thompson, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2653-2654. c) Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4679-4686, y las referencias citadas.
54. Miranda, P. O., León, L. G., Martín, T., Martín, V. S., Padrón, J. I., Padrón, J. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3135-3138.
55. Carrillo, R., León, L. G., Martín, T., Martín, V. S., Padrón, J. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 780-783.
56. De Albuquerque, I. L.; Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Marini-Bettolo, G. B. *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, 287- 295.
57. Maremoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919-3922.
58. Chan, K.-P.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491-4494.
59. (a) Sabitha, G.; Reddy, K. B.; Reddy, G. S. K. K.; Fatima, N.; Yadav, J. S. *Synlett* **2005**, *15*, 2347-2351. (b) Lee, E.; Kim, H. J.; Jang, W. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1609-1610.
60. Yamshita, Y.-M.; Haddock, R. L.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147- 1148.
61. Haddock, R. L.; Cruz, O. L. T. *Lancet* **1991**, *338*, 195-196.
62. Barry, C. S.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2683-2686.

63. (a) Kadota, S.; Tezuka, Y.; Prasain, J. K.; Ali, M. S.; Banskota, A. H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 203-225. (b) Tezuka, Y.; Gewali, M. B.; Ali, M. S.; Banskota, A. H.; Kadota, S. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 208-213. (c) Gewali, M. B.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Ali, M. S.; Saiki, I.; Dong, H.; Kadota, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1733-1736.
64. (a) Tian, X.; Jaber, J. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3176-3183. (b) Yang, X.-F.; Wang, M.; Zhang, Y.; Li, C.-J. *Synlett* **2005**, *12*, 1912-1916.
65. Salem, M.; Marzouk, M.; El-Kazak, A., *Molecules*, **2016**, *21*, 249.
66. Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. D. *Nat. Commun.*, **2011**, *1*, 1-13.
67. Srinivasan, T.; Srivastava, G. K.; Pathak, A.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 2803-2806.
68. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 629-661.
69. Fernández, M. A.; de las Heras, B.; García, M. D.; Sáenz, M. T.; Villar, A., *J. Pharm. Pharmacol*, **2001**, *53*, 1533-1539.
70. Imam, S.; Azhar, I.; Hasan, M. M.; Ali, M. S.; Ahmed, S. W., *Pak. J. Pharm. Sci.* **2007**, *20*, 125-127.
71. Palacios Cornejo, M. A. Estudio químico del extracto de mediana polaridad de frutos de *Chrysophyllum cainito* L. Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México, Octubre 2017.
72. Aguiar Pech, J.A. Síntesis de N-alquilsulfonamidas derivadas de acetato de lupeol aislado de *Chrysophyllum cainito*. Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México, Octubre 2018.
73. Lucetti, D. L.; Lucetti, E. CP.; Bandeira, M. A.; Veras, H. N.; Silva, A. H.; AM Leal, L. H.; Lopes, A. A.; Alves, V. CC.; Silva, G. S.; Brito, G. A.; Viana, G. B., *J. Inflammation*. **2010**, *7*, 1-11.
74. Wang, W.; Chuang, H.; Chen, C.; Chen, W.; Hwang, J., *Biomed. Pharmacother.* **2016**, *79*, 231-240.
75. Trosko, J. E., *Biomed. Pharmacother.*, **2005**, *59*, 326-331.
76. Brenner, D. E.; Gescher, A. J., *Br. J. Cancer.*, **2005**, *93*, 735-739.
77. Saleem, M., *Cancer Lett.*, **2009**, *285*, 109-115.
78. Medline Plus. Tumores. **2016**. Recuperado el 2 de enero de 2017, de: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001310.htm>
79. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI]. "Estadísticas a propósito del... día mundial contra el cáncer (4 de febrero)". Datos nacionales. Recuperado 20 de noviembre de 2017. [http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017\\_Nal.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf)
80. Basto-Mijangos, H.; Herrera-España, A.; Marrero-Carballo, R. *Rev. Fac. Ing. Química*, **2016**, *56*, 63.



ANEXOS

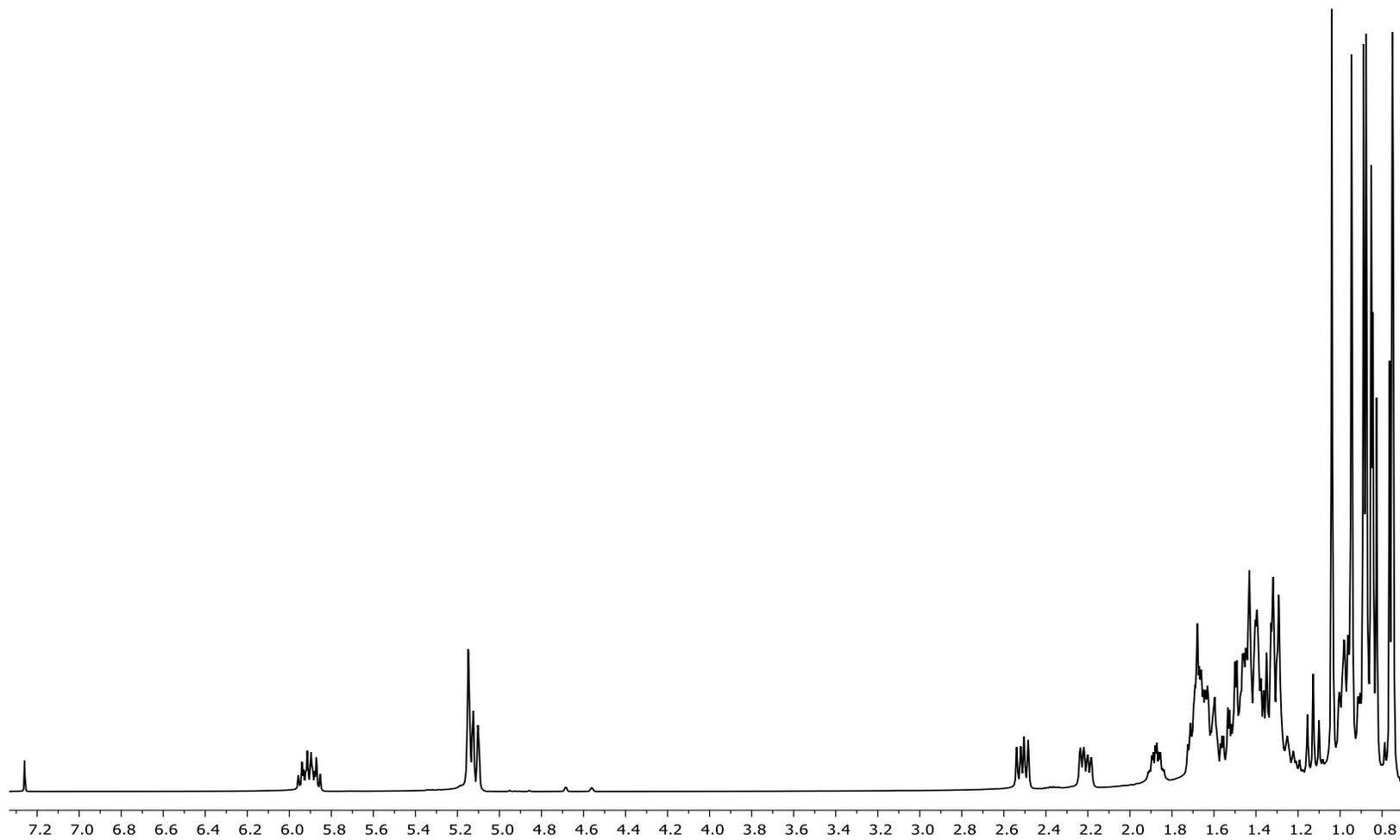


Figura 11. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para 7 en CDCl<sub>3</sub>.

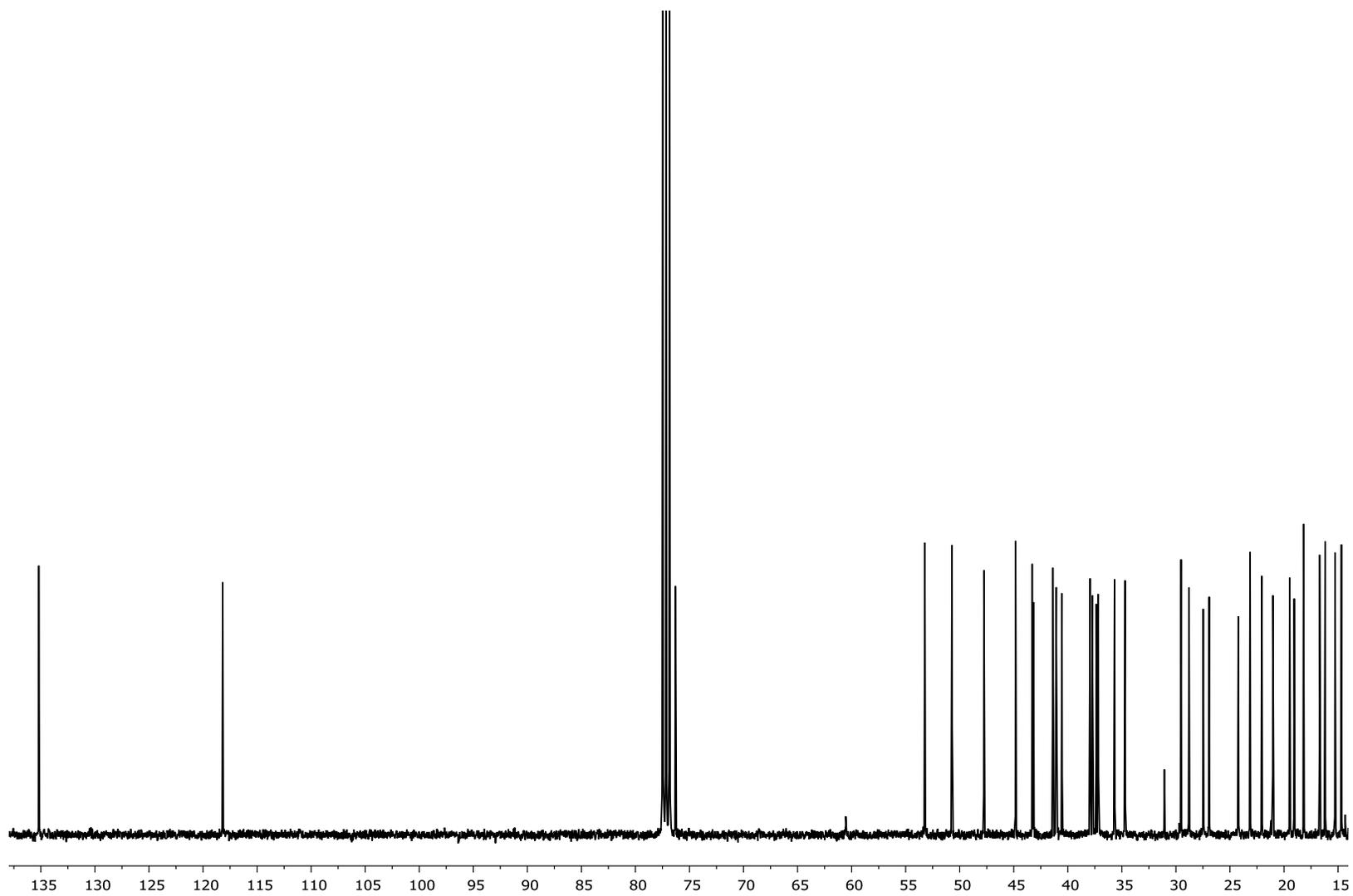
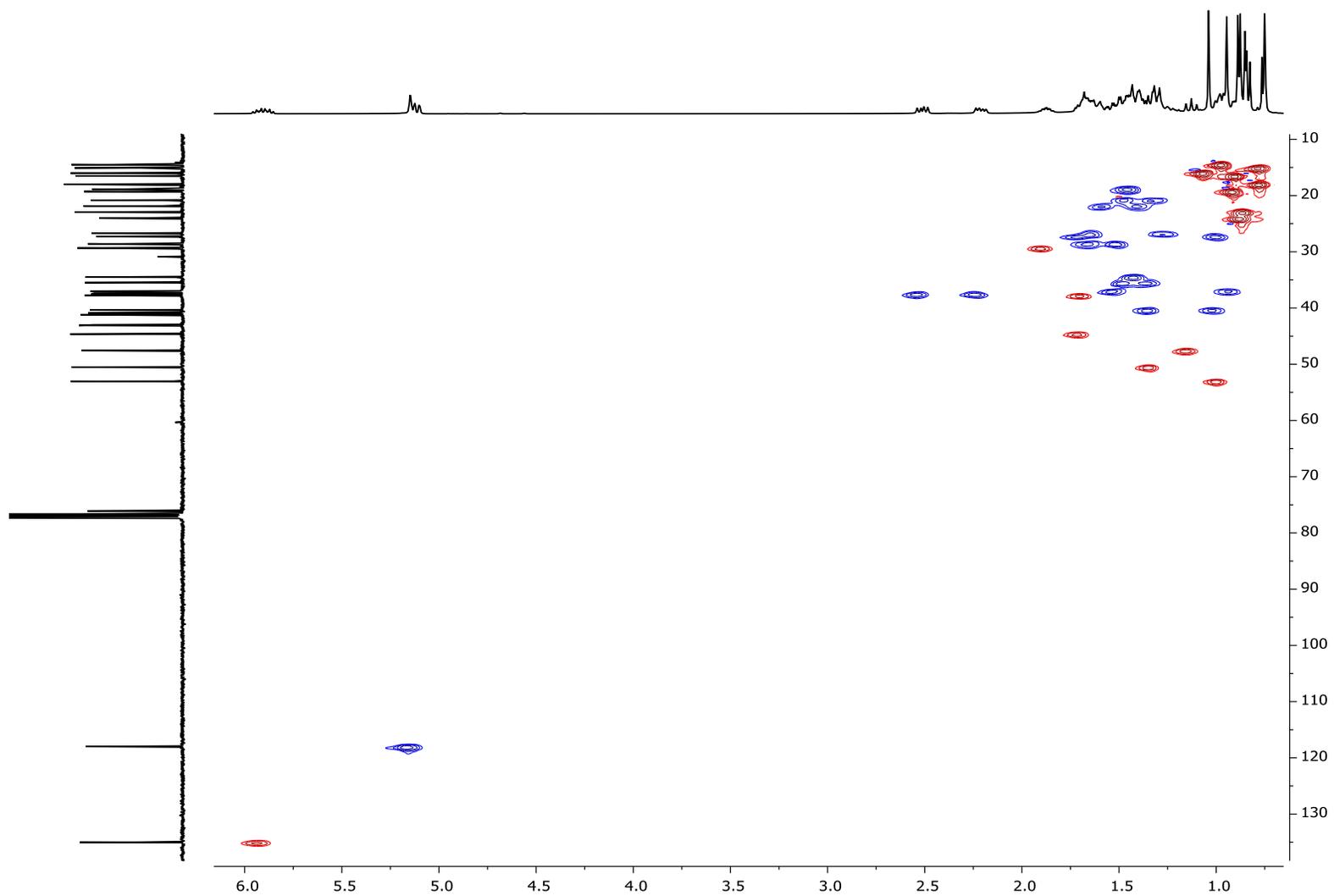


Figura 12. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para 7 en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 13.** Espectro de RMN-HSQC para 7 en CDCl<sub>3</sub>.

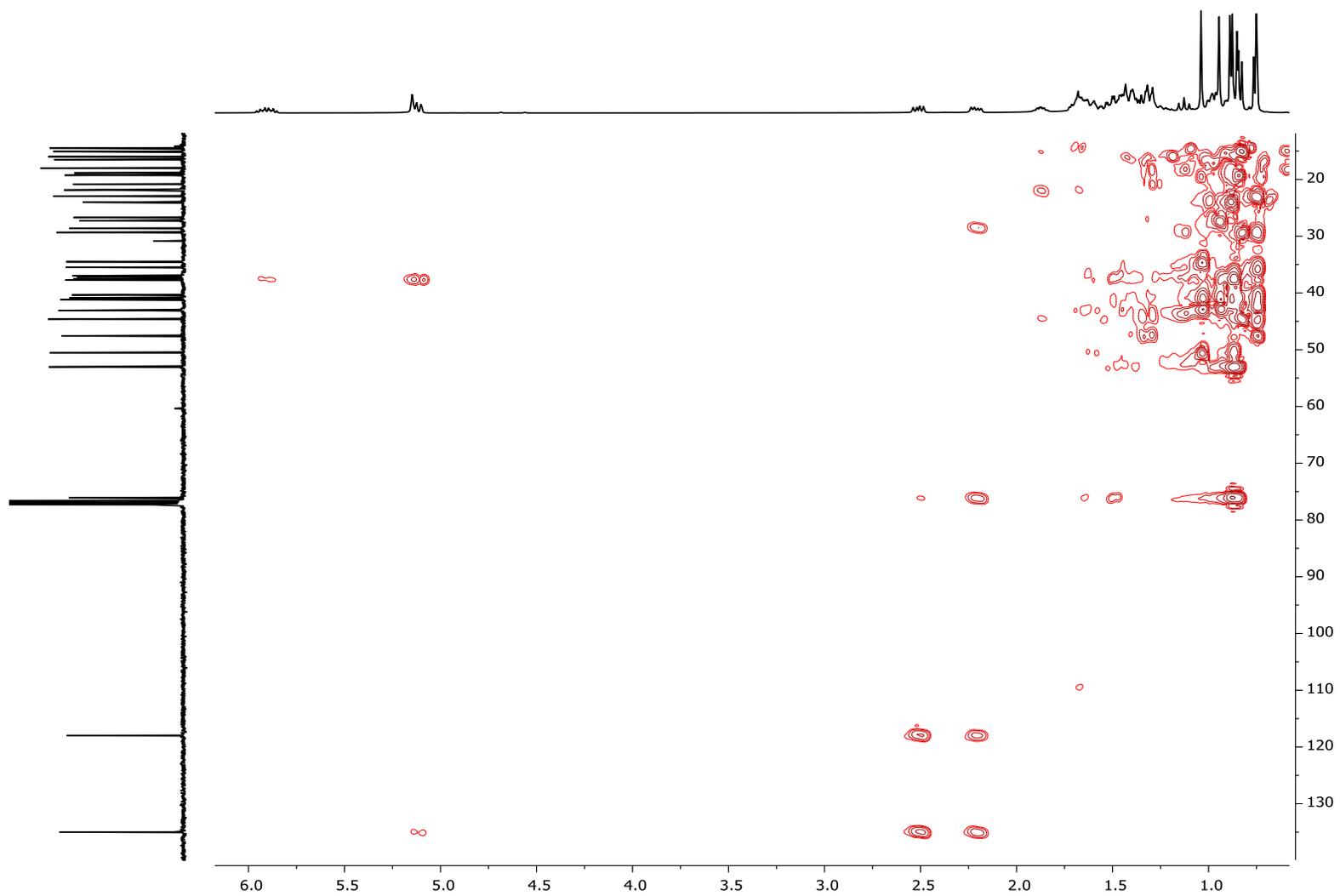
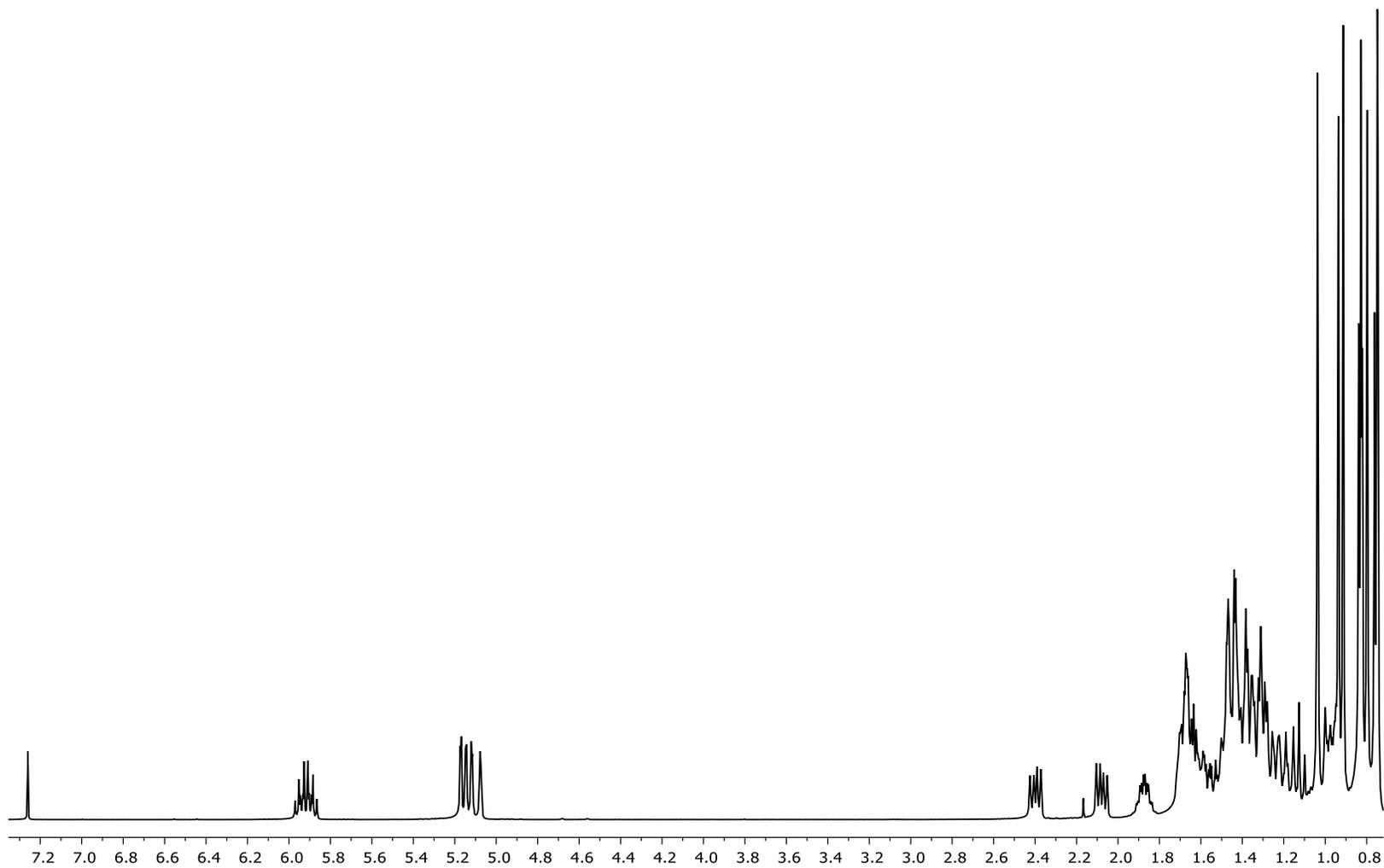
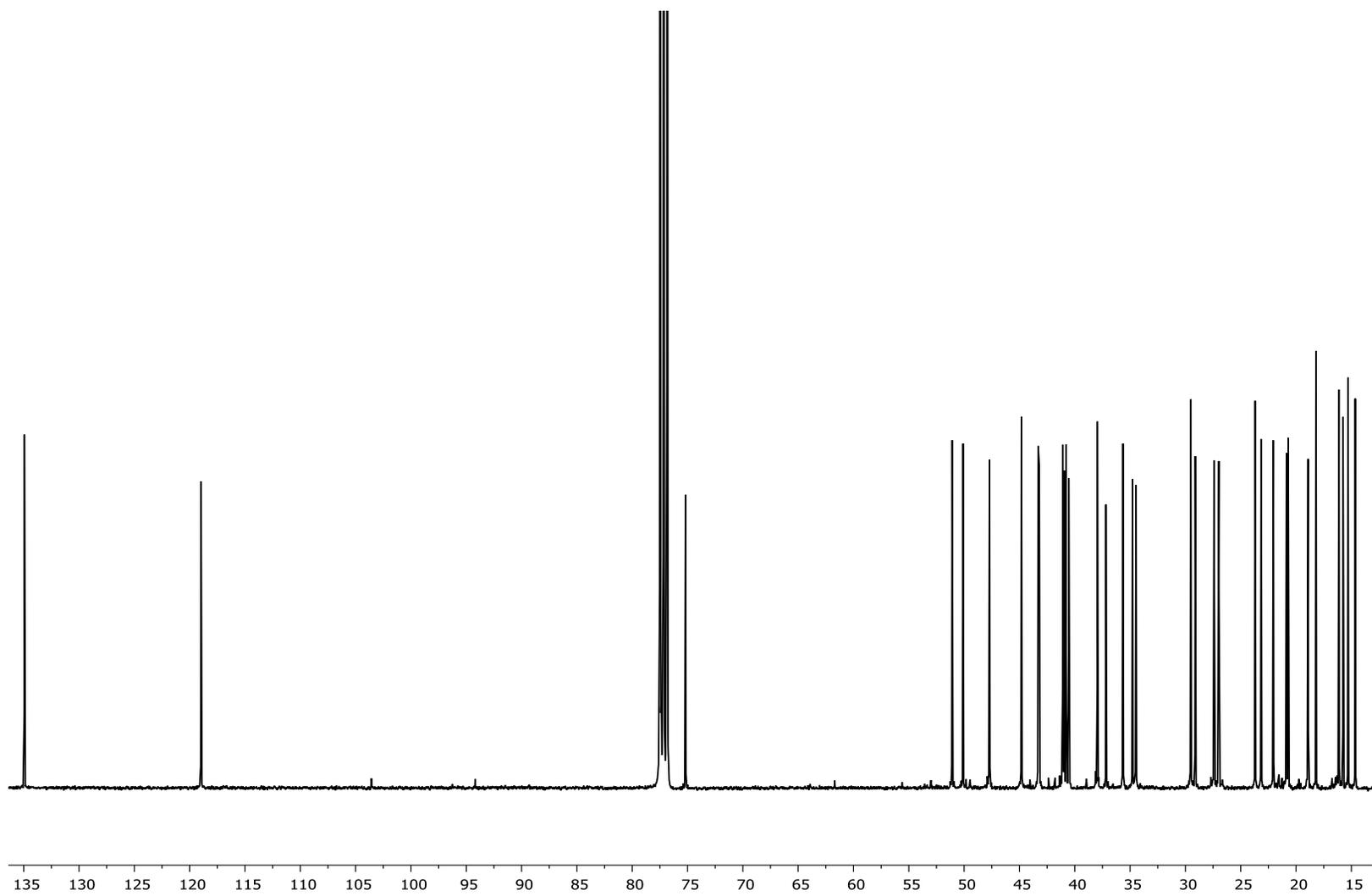


Figura 14. Espectro de RMN-HMBC para 7 en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 15.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **8** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 16.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **8** en  $\text{CDCl}_3$ .

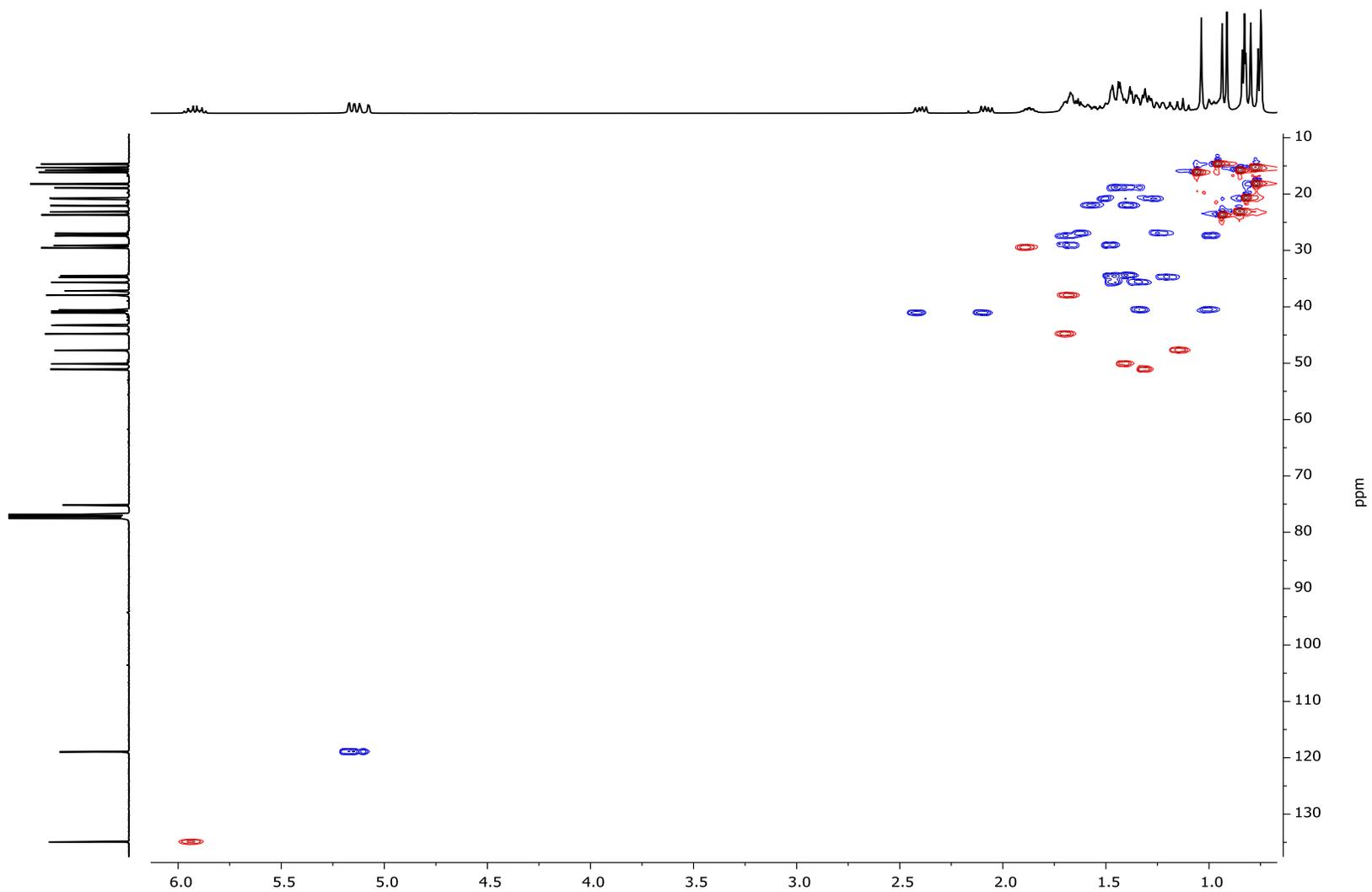
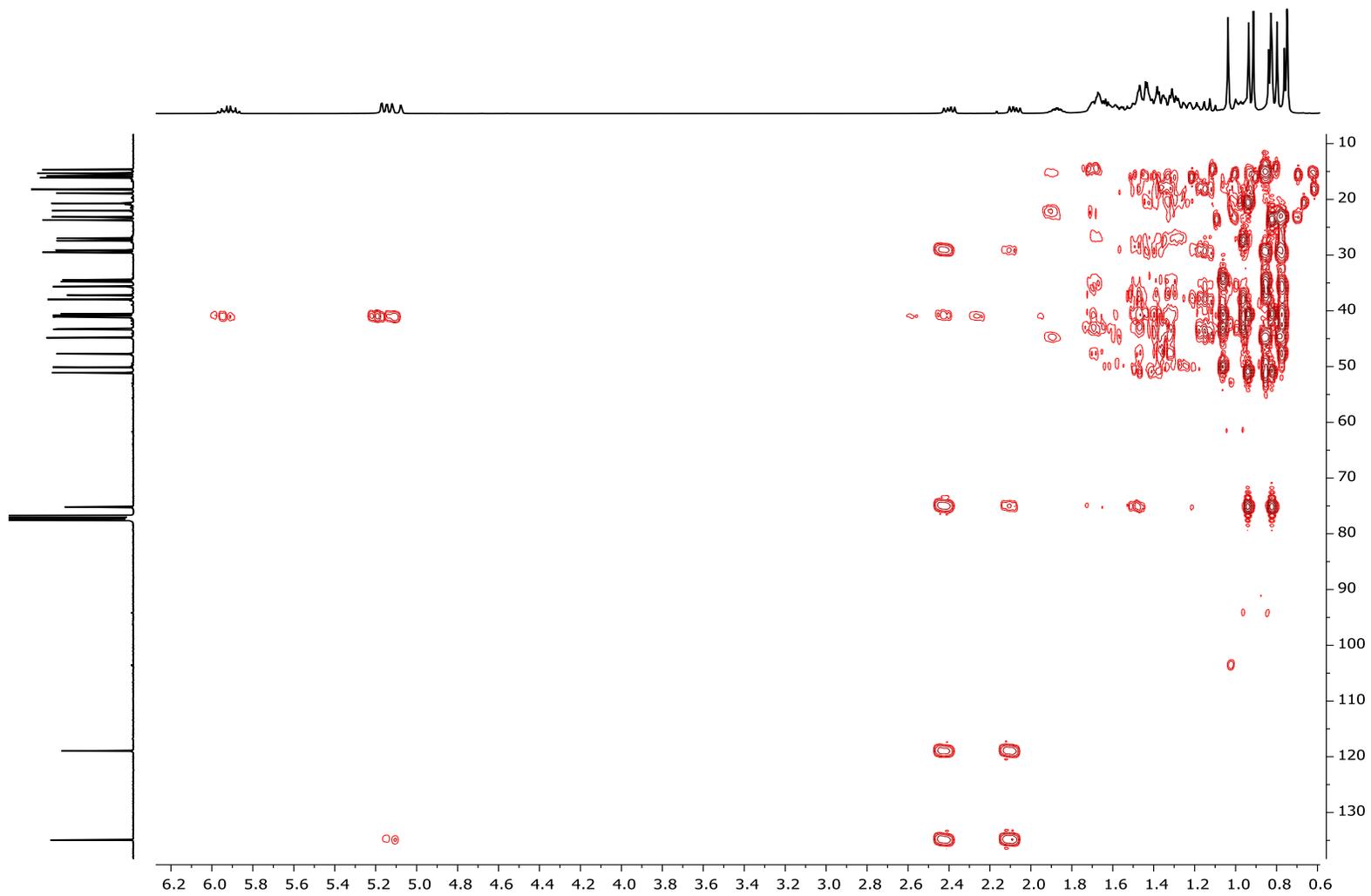
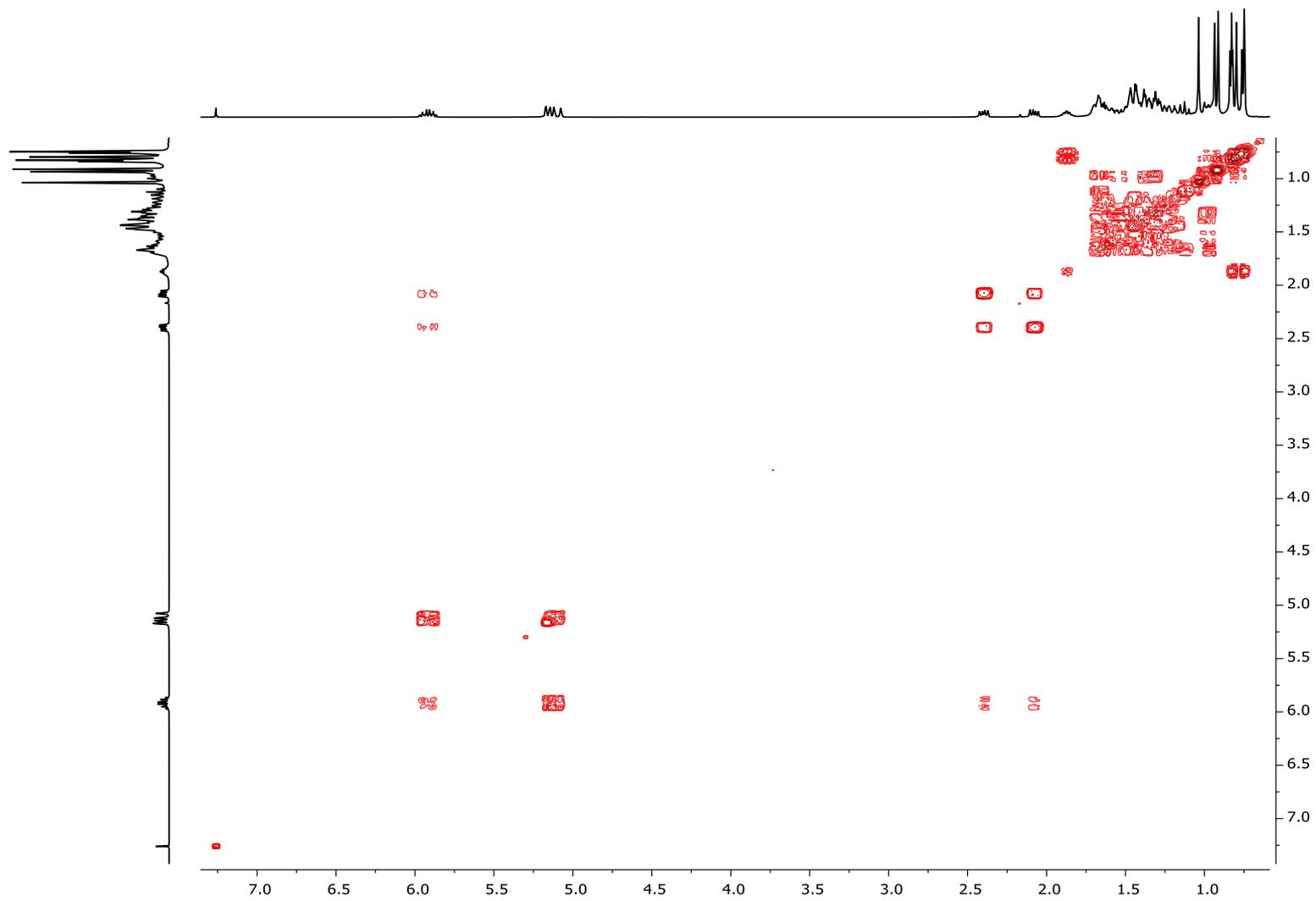


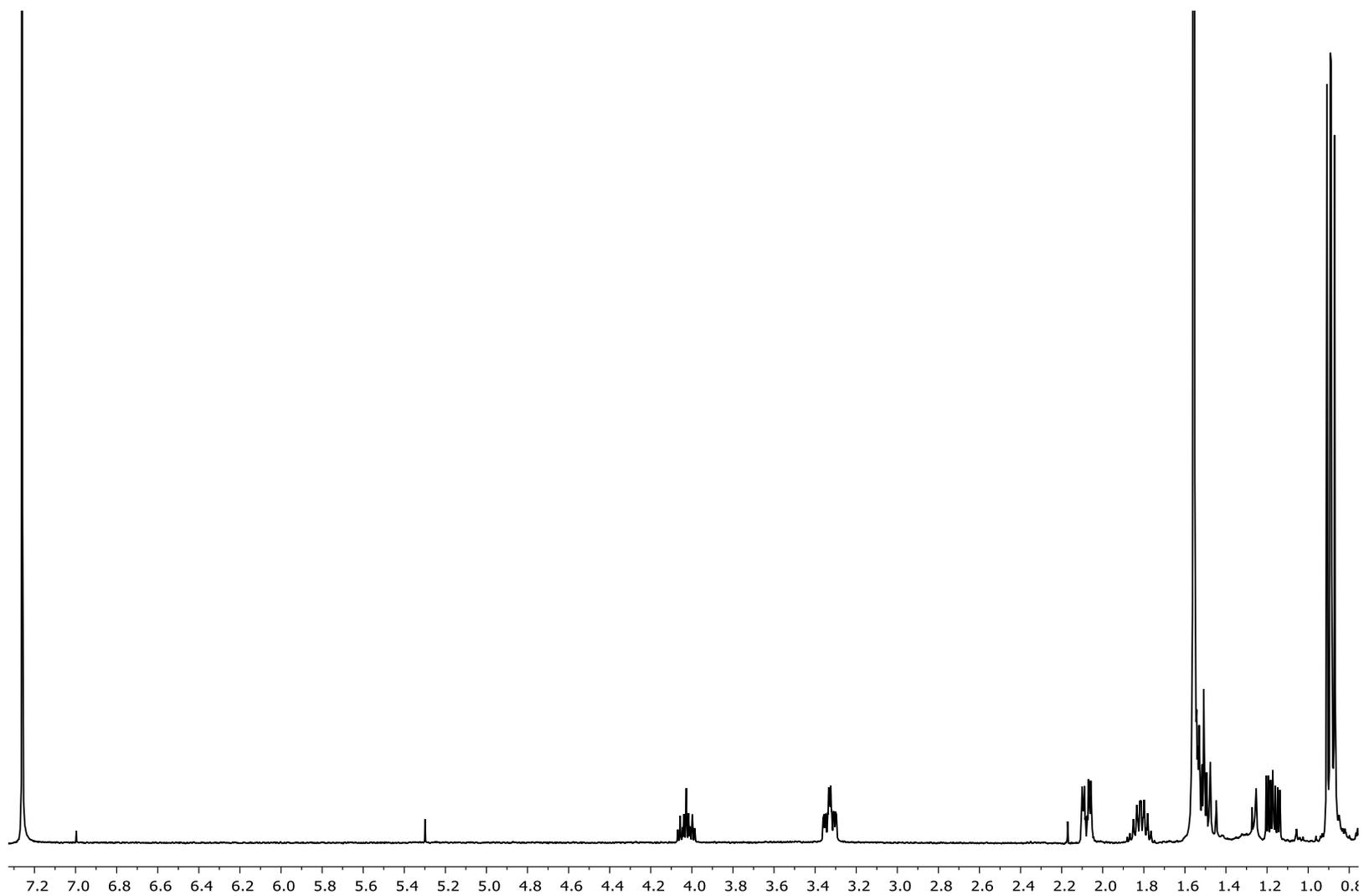
Figura 17. Espectro de RMN-HSQC para **15** en  $\text{CDCl}_3$ .



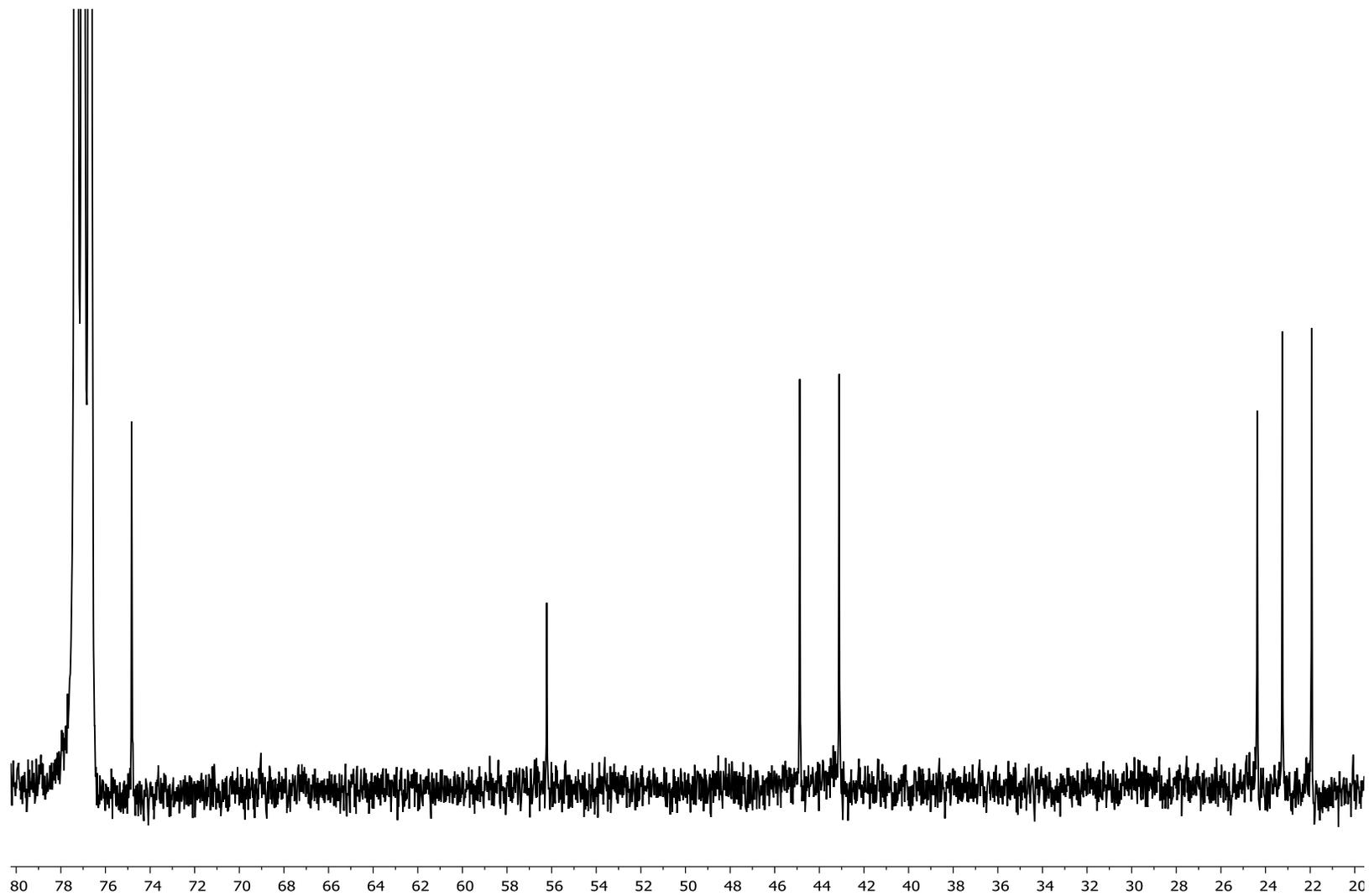
**Figura 18.** Espectro de RMN-HMBC para **8** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 19.** Espectro de RMN-COSY para **9** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 20.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **9** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 21.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **9** en  $\text{CDCl}_3$ .

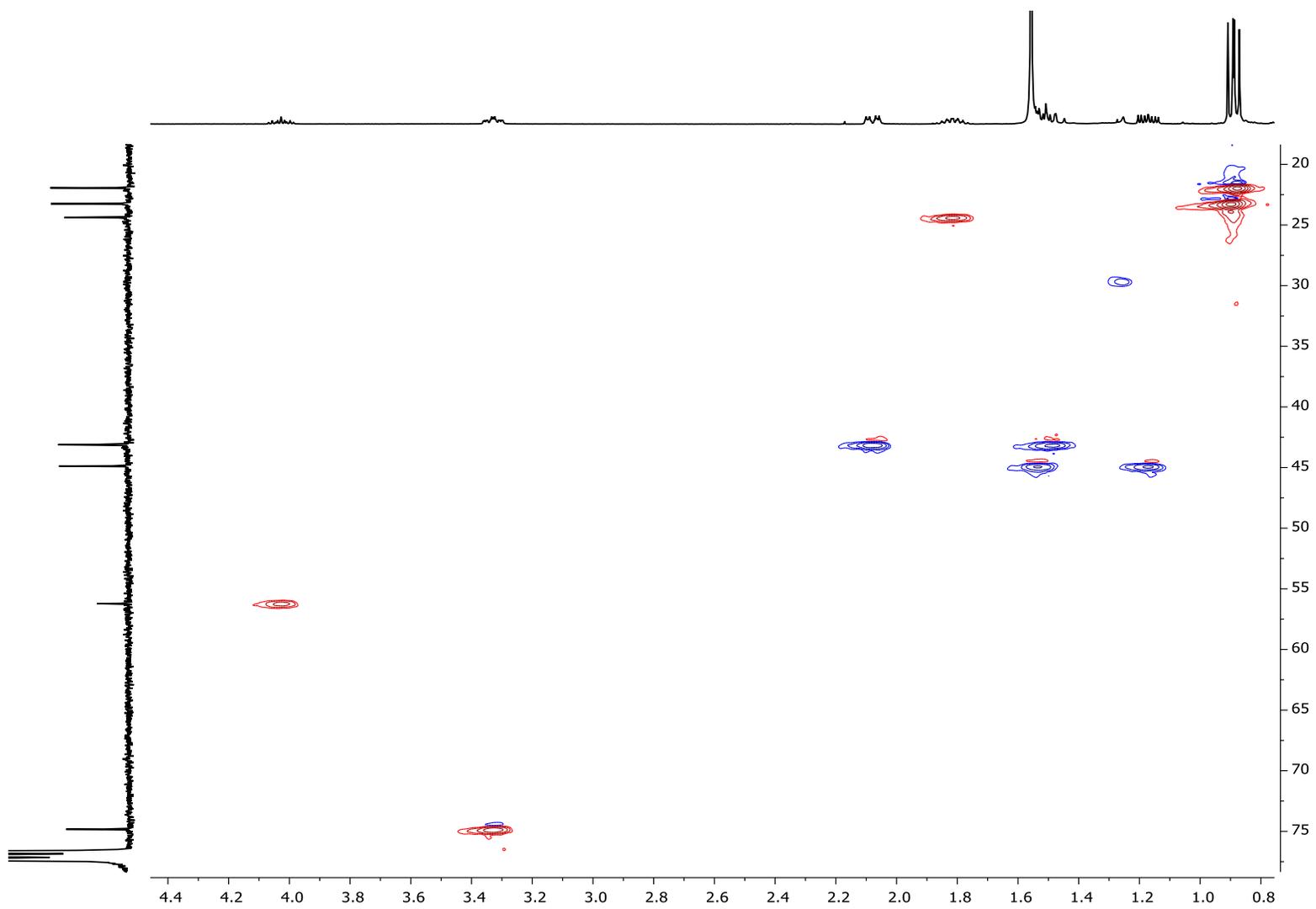
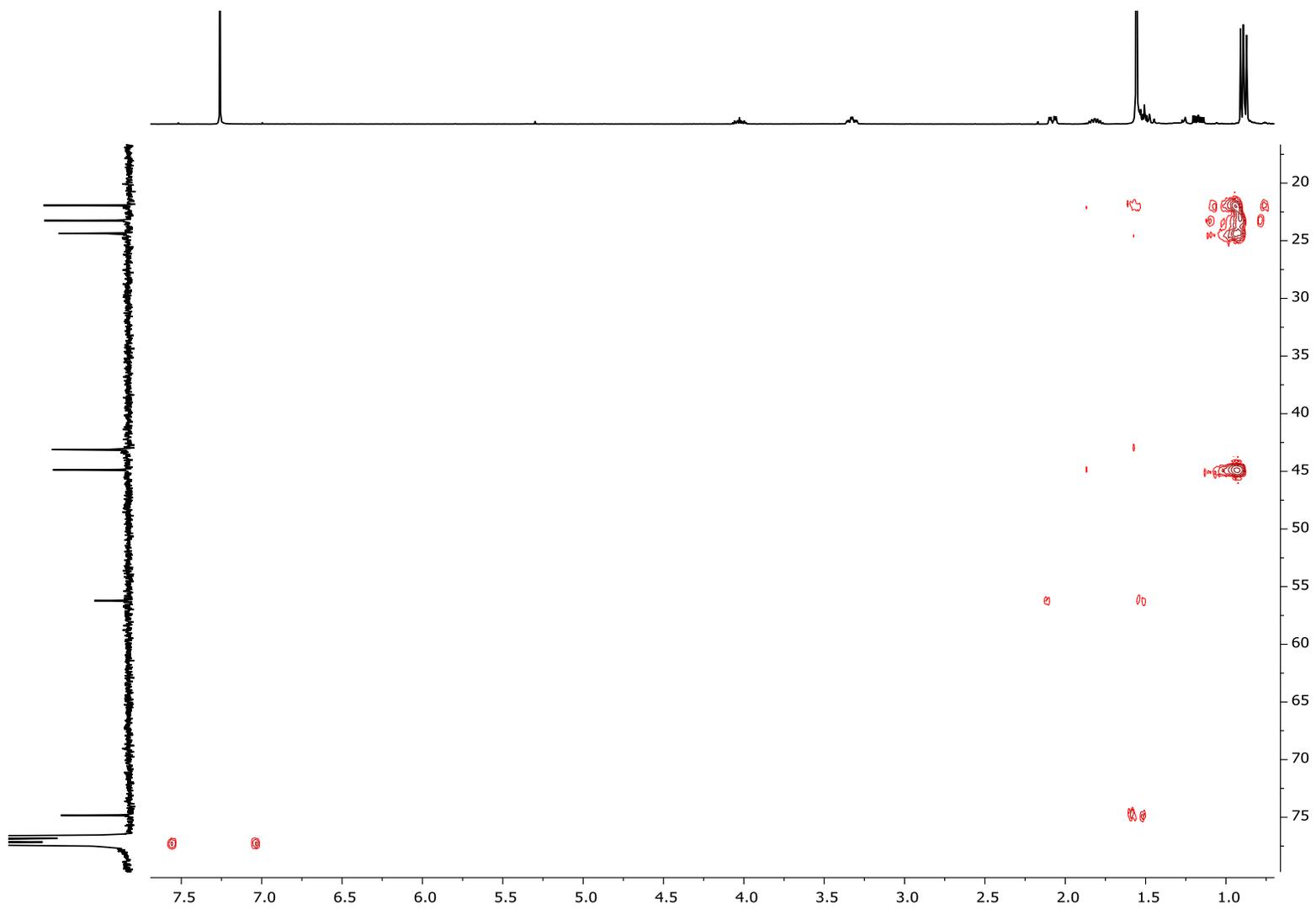


Figura 22. Espectro de RMN-HSQC para 9 en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 23.** Espectro de RMN-HMBC para **9** en CDCl<sub>3</sub>.

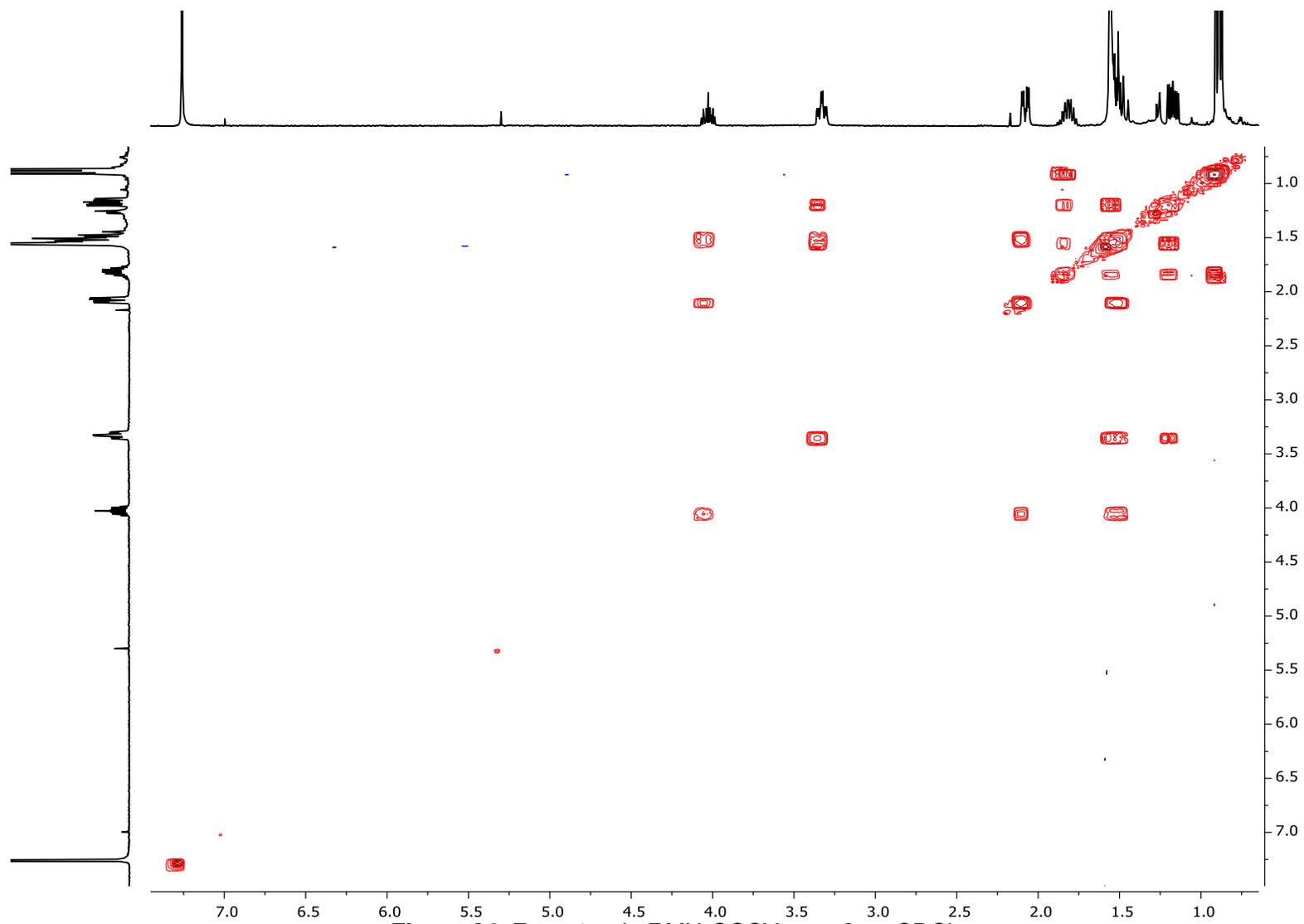
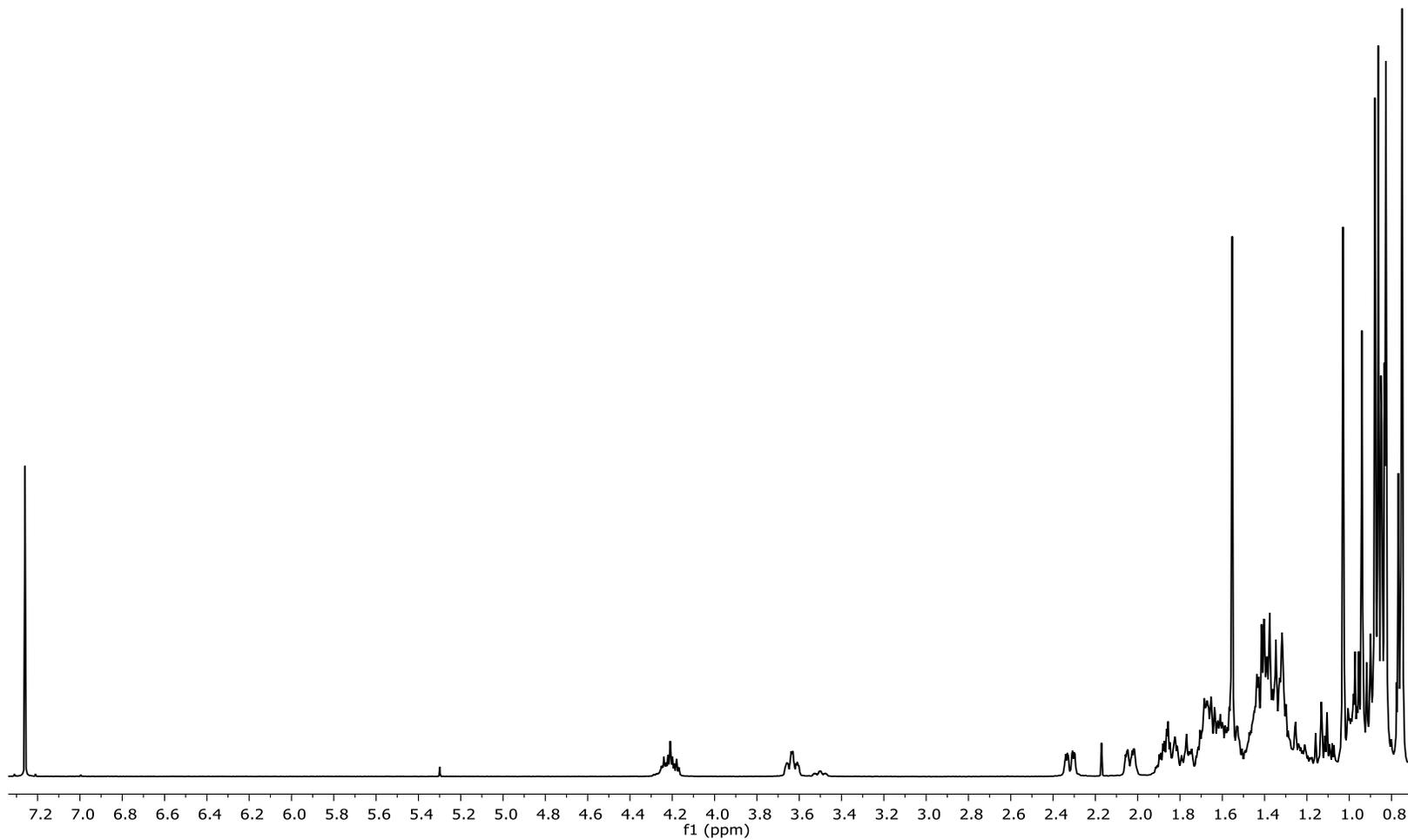


Figura 24. Espectro de RMN-COSY para 9 en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 25.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **15** en  $\text{CDCl}_3$ .

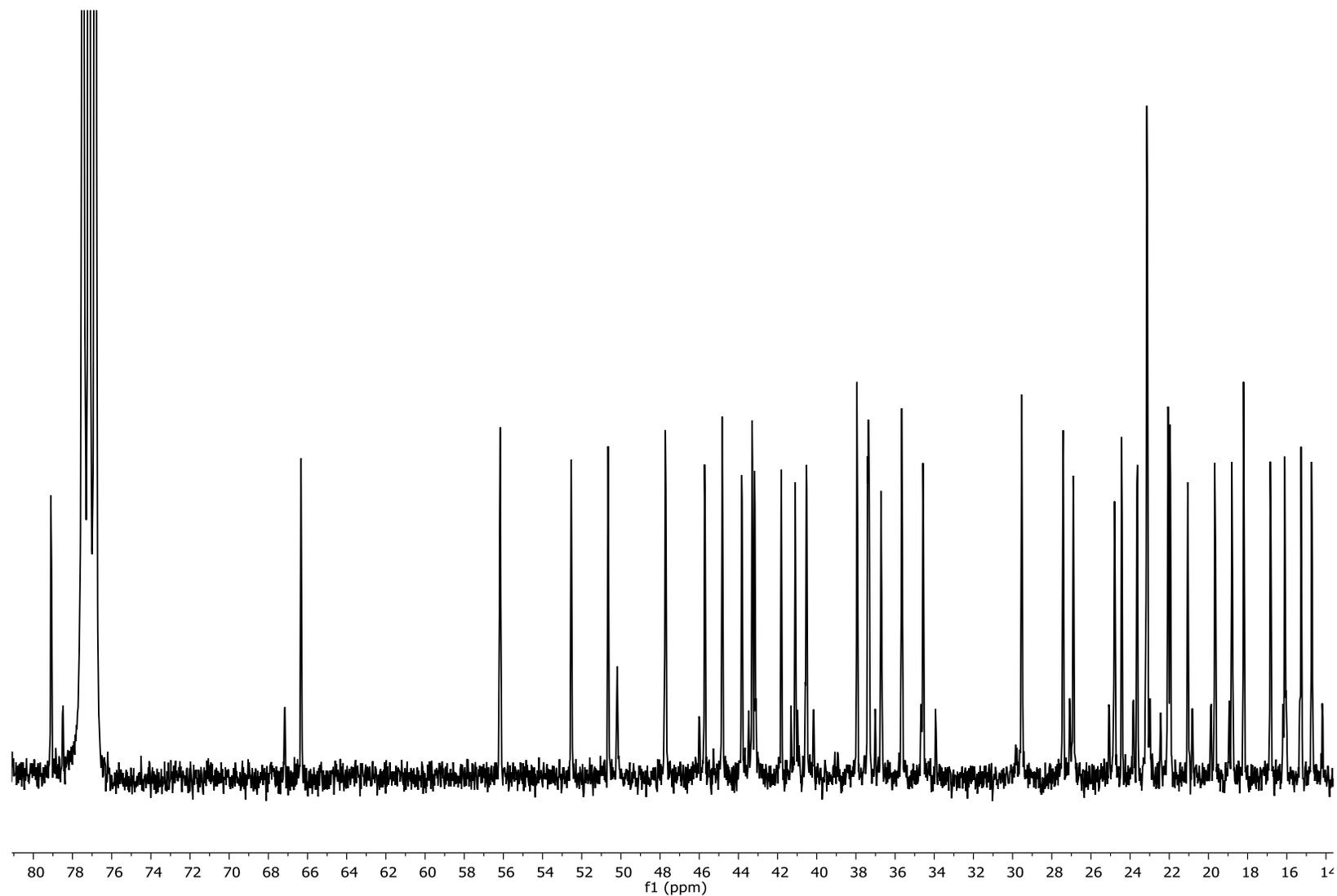


Figura 26. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para 15 en  $\text{CDCl}_3$ .

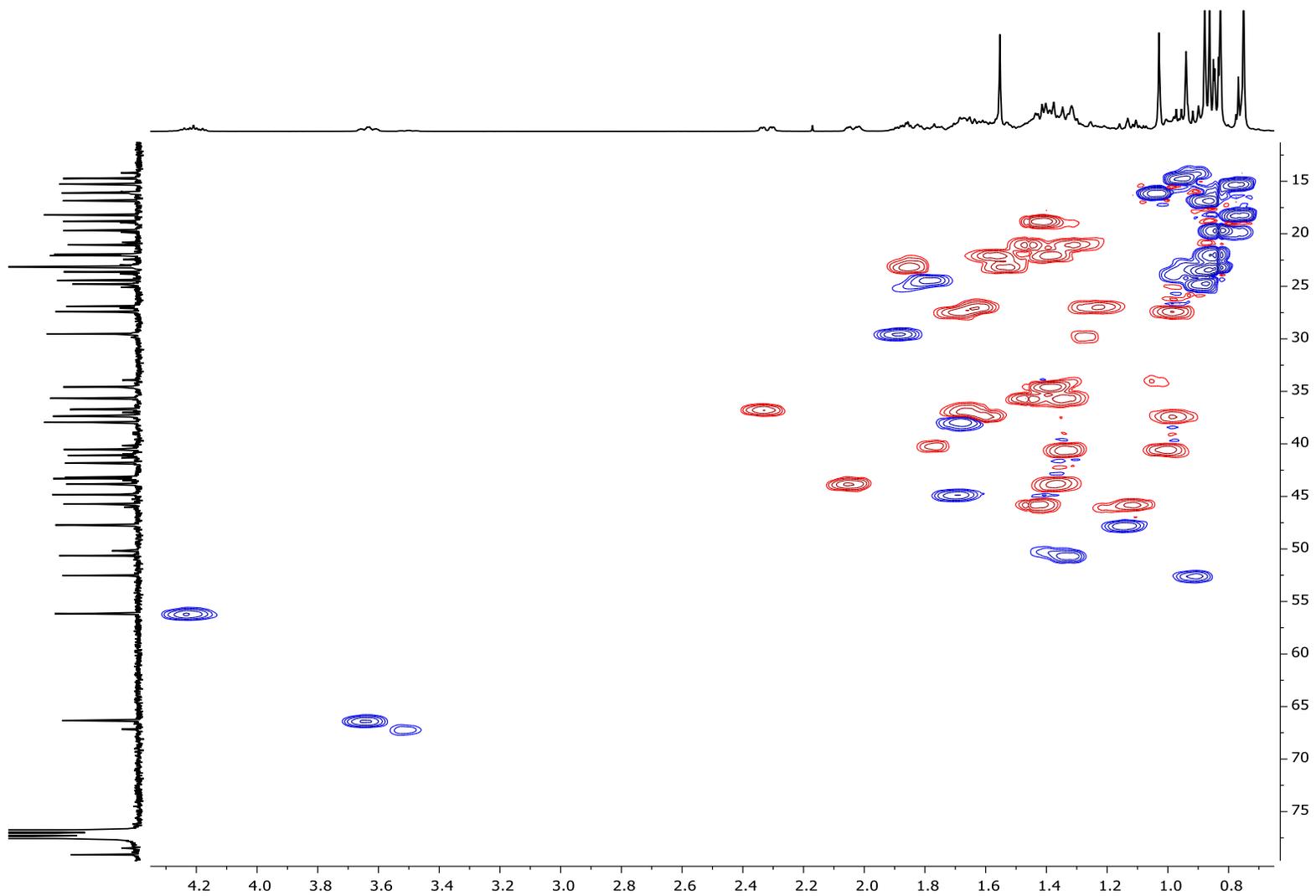
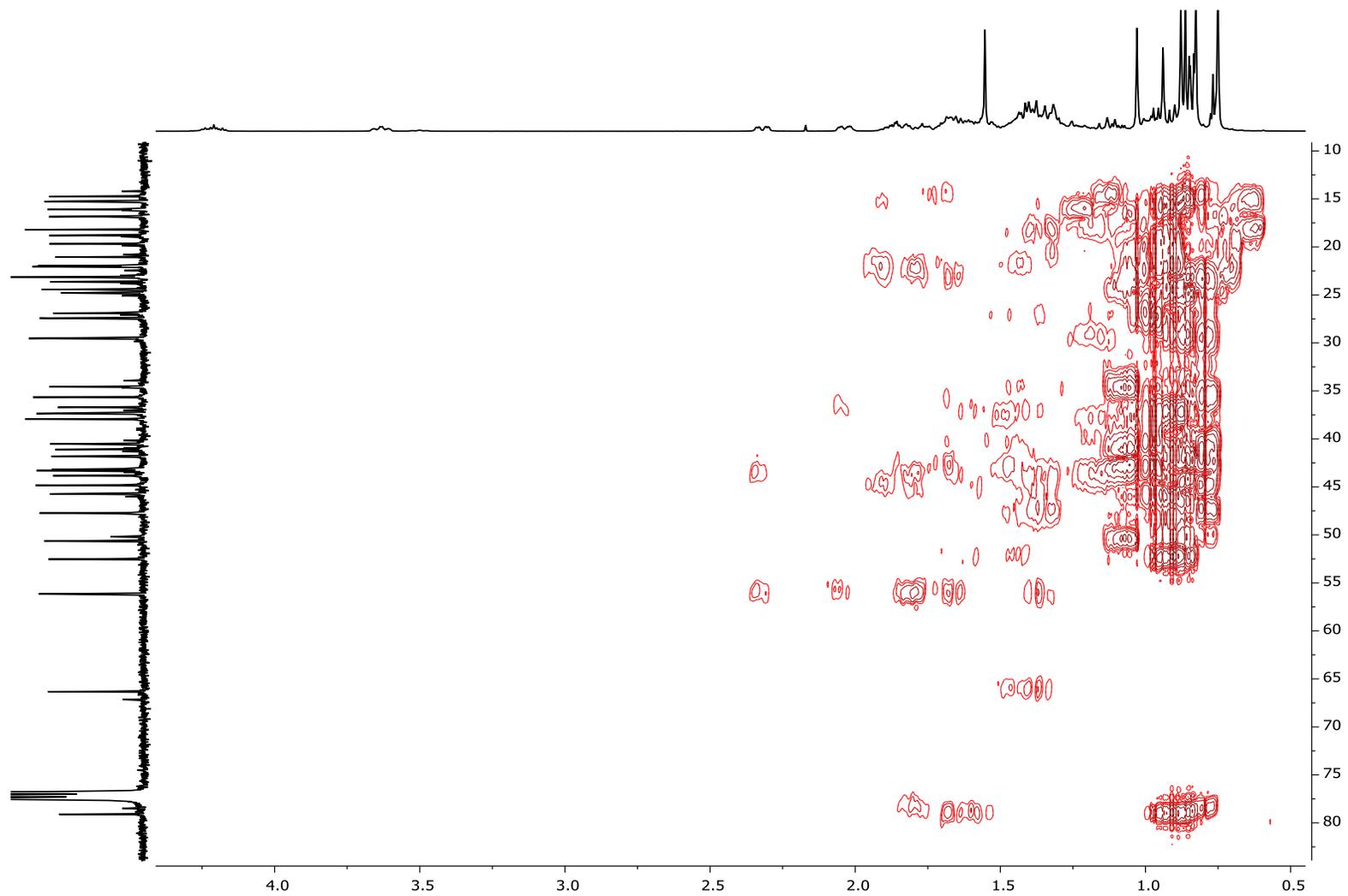


Figura 27. Espectro de RMN-HSQC para 15 en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 28.** Espectro de RMN-HMBC para **15** en CDCl<sub>3</sub>.

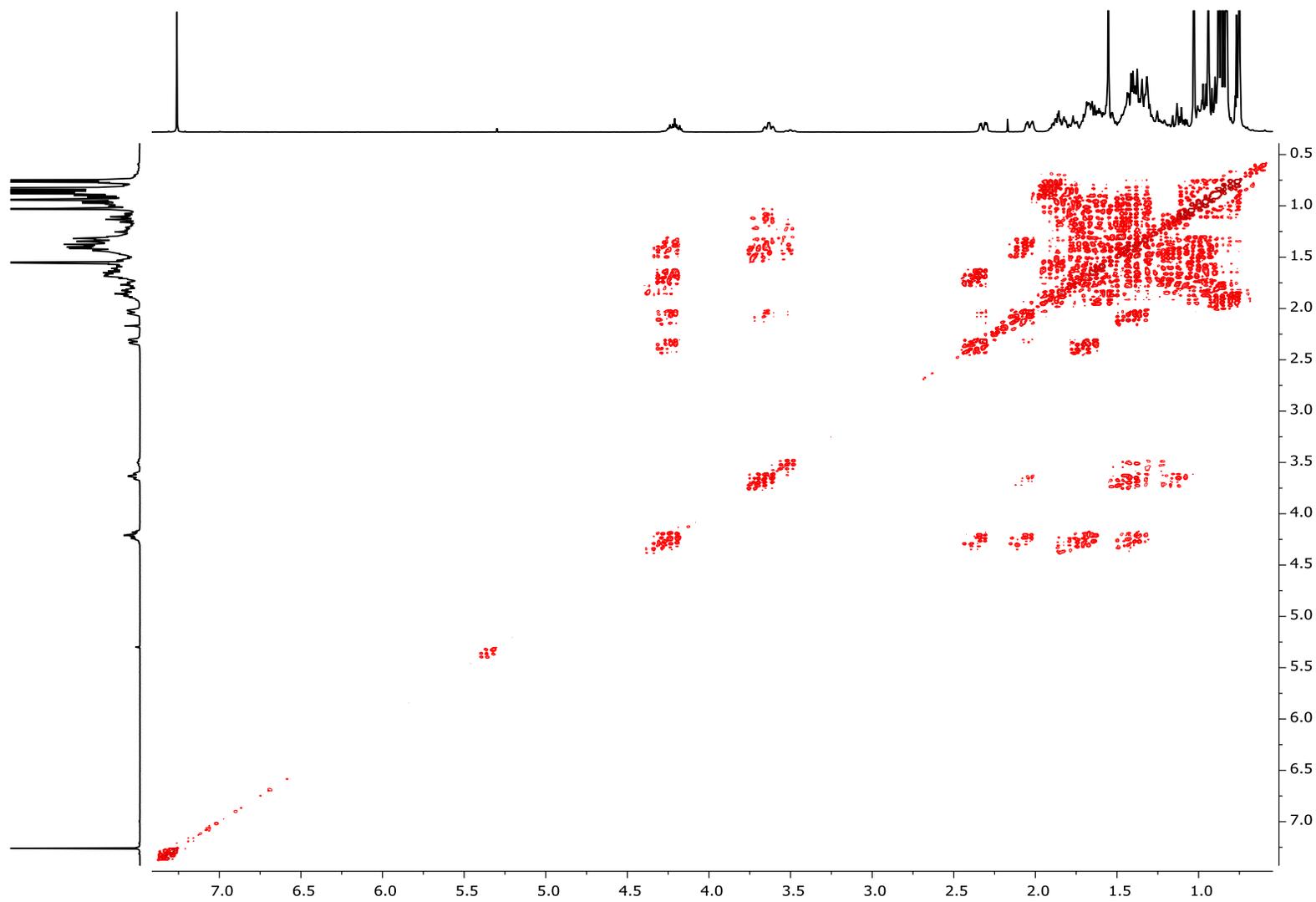
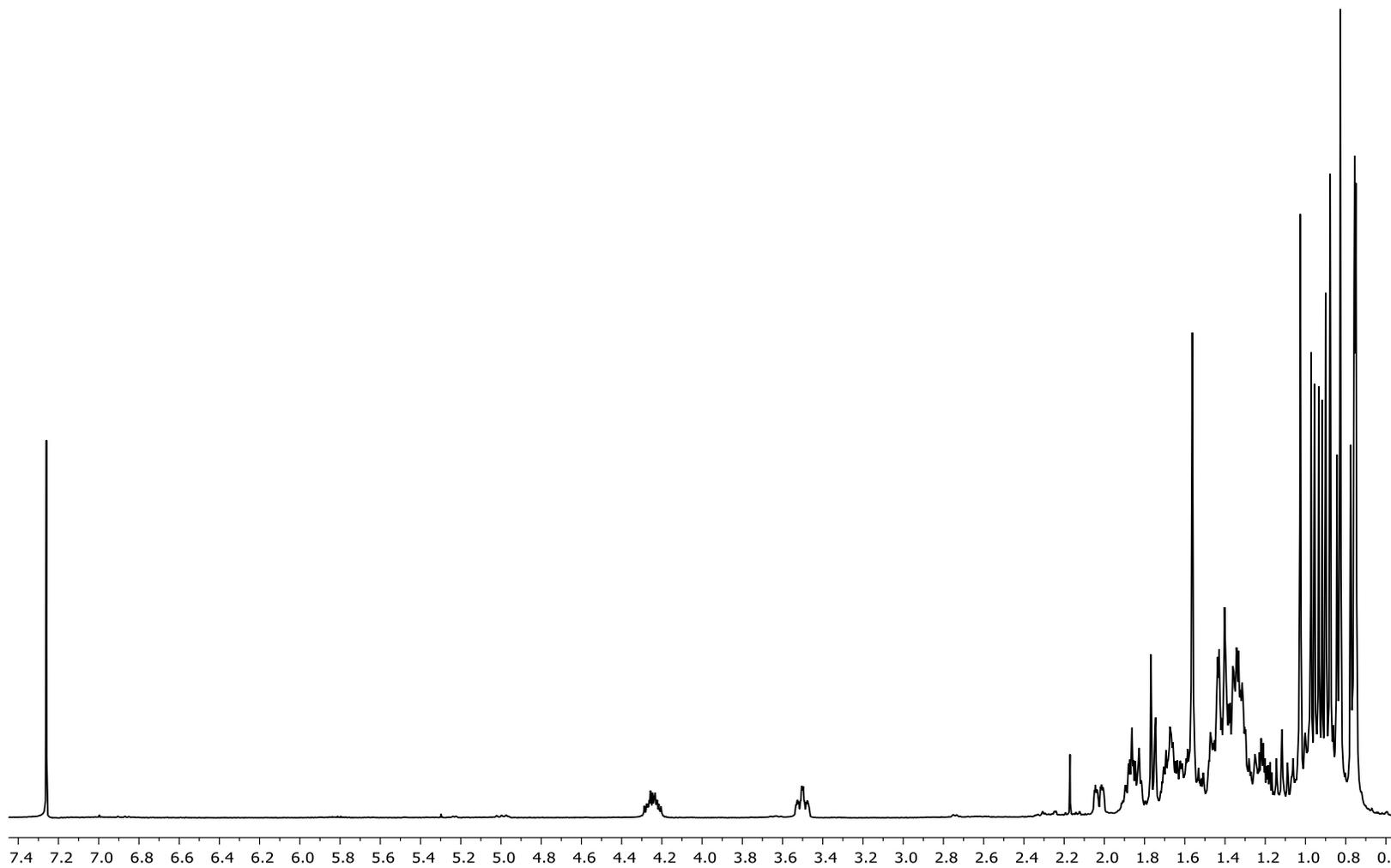


Figura 29. Espectro de RMN-COSY para 15 en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 30.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **16** en  $\text{CDCl}_3$ .

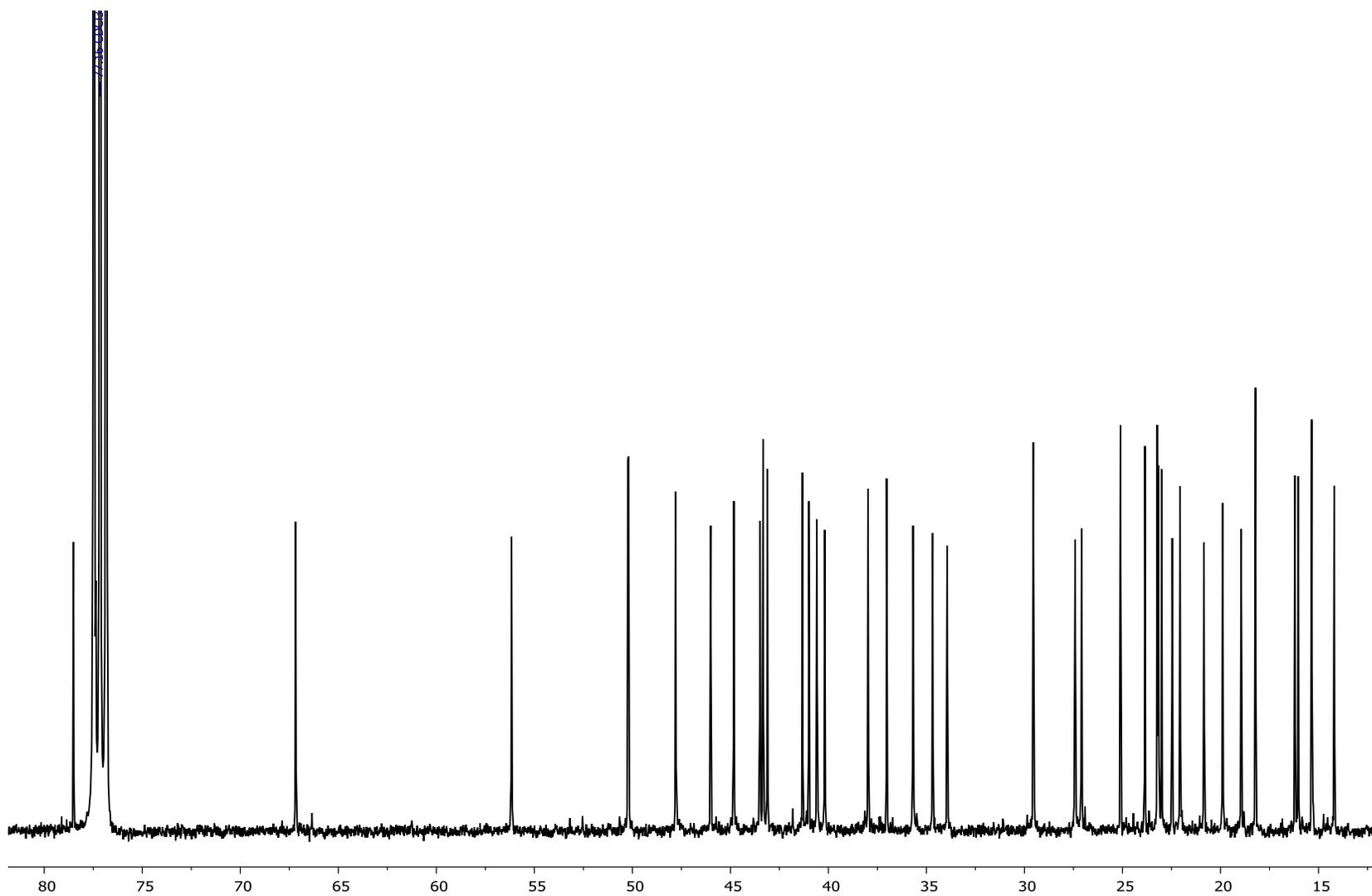
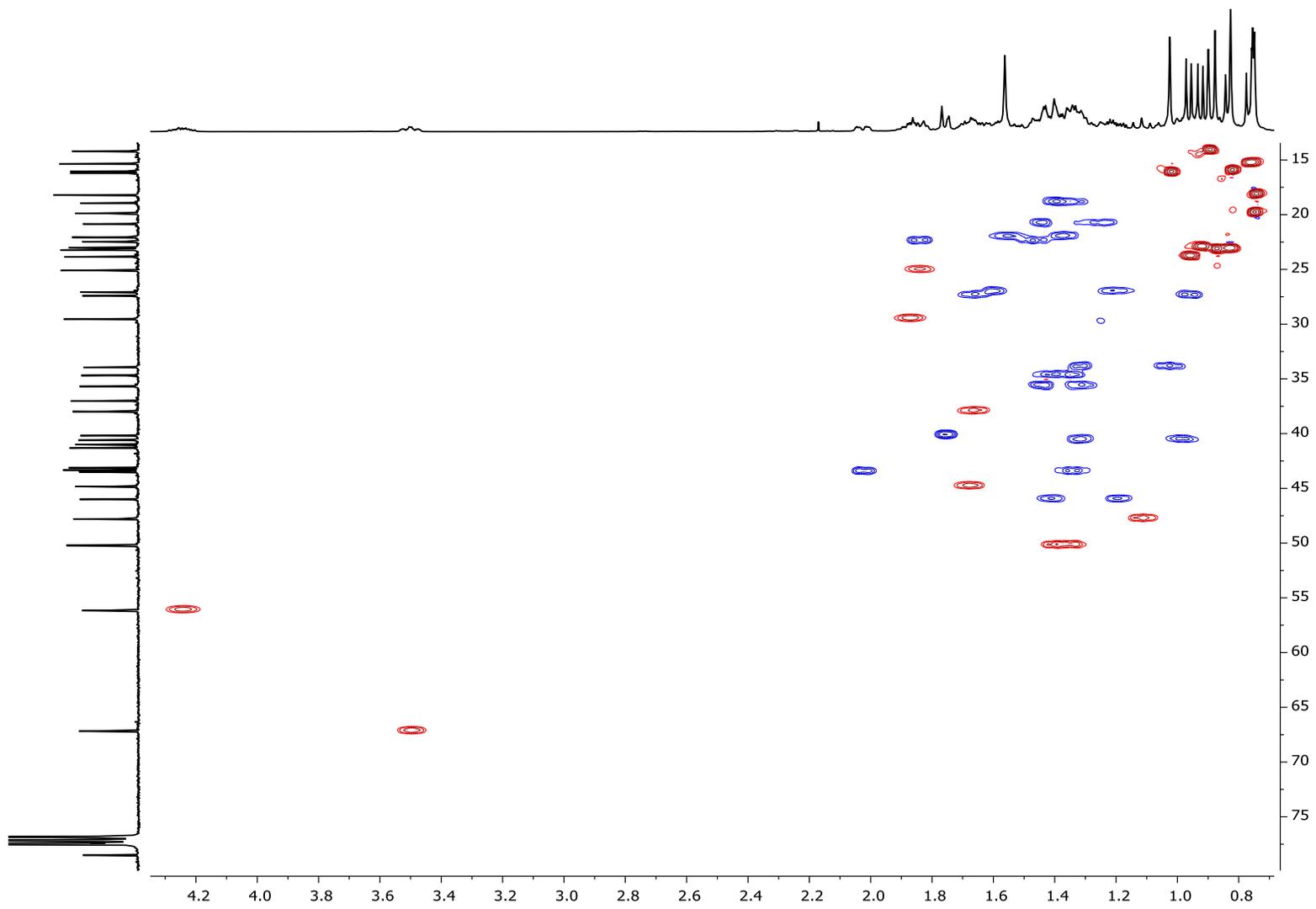


Figura 31. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para 16 en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 32.** Espectro de RMN-HSQC para **16** en  $\text{CDCl}_3$ .

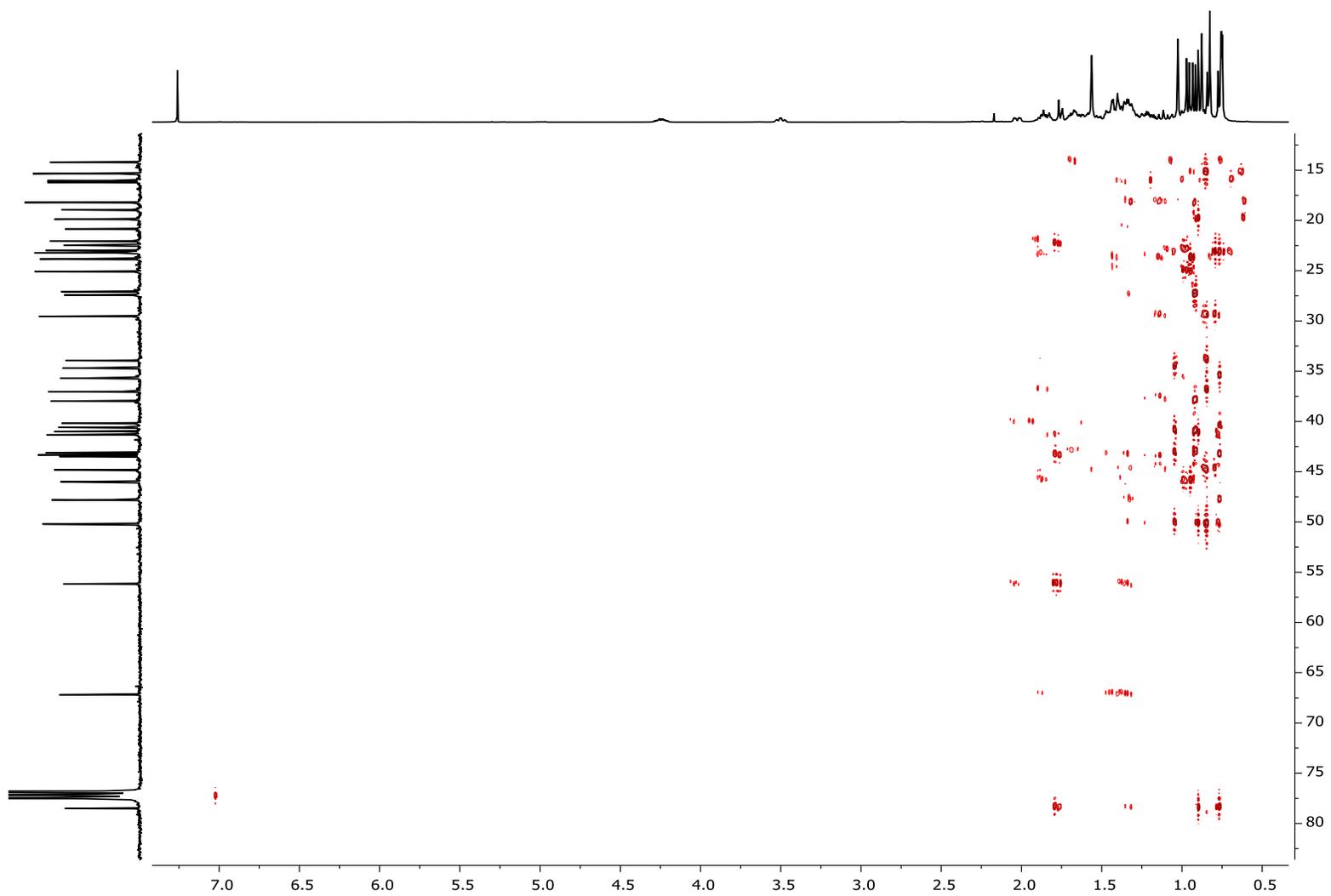


Figura 33. Espectro de RMN-HMBC para 16 en CDCl<sub>3</sub>.

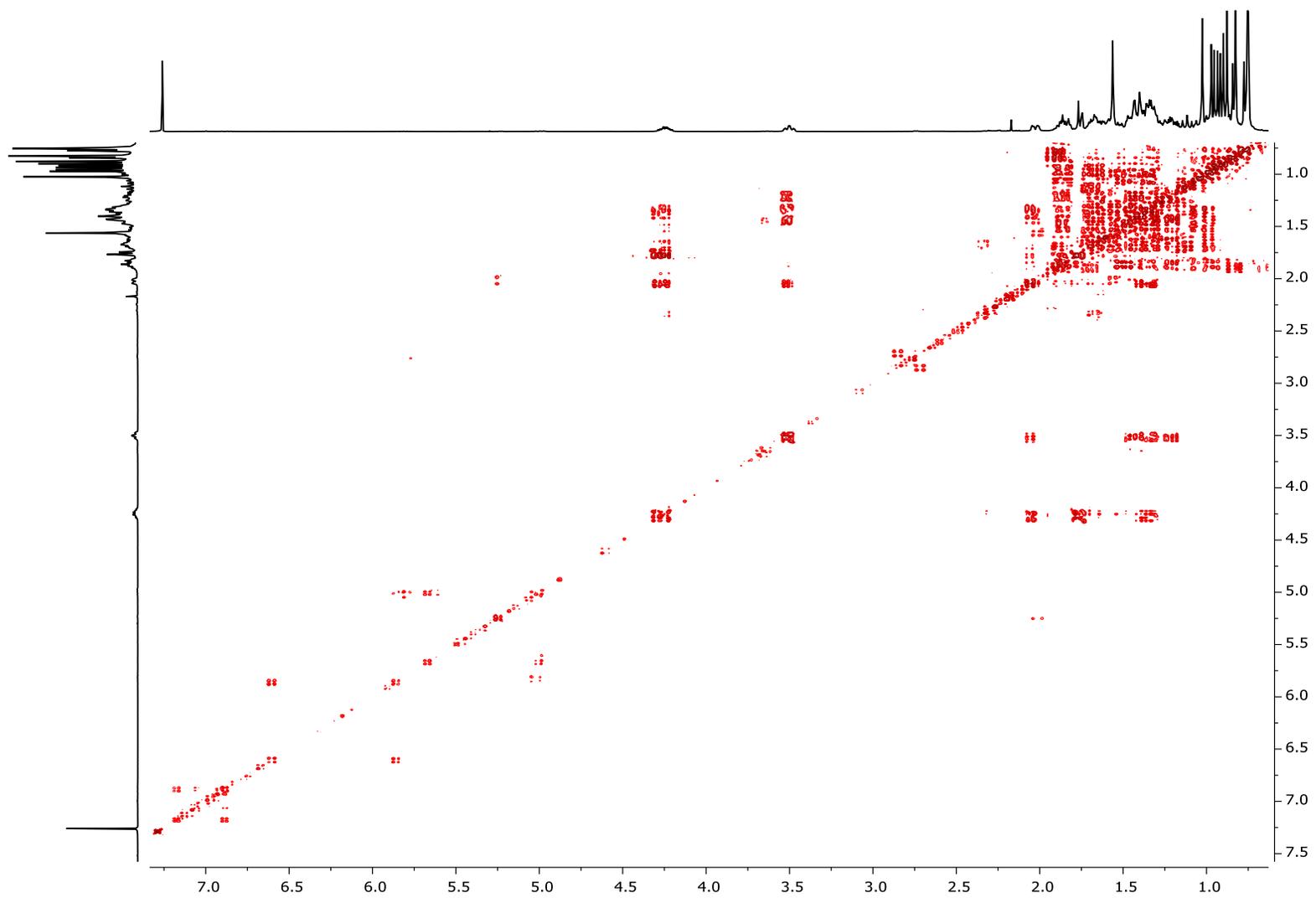
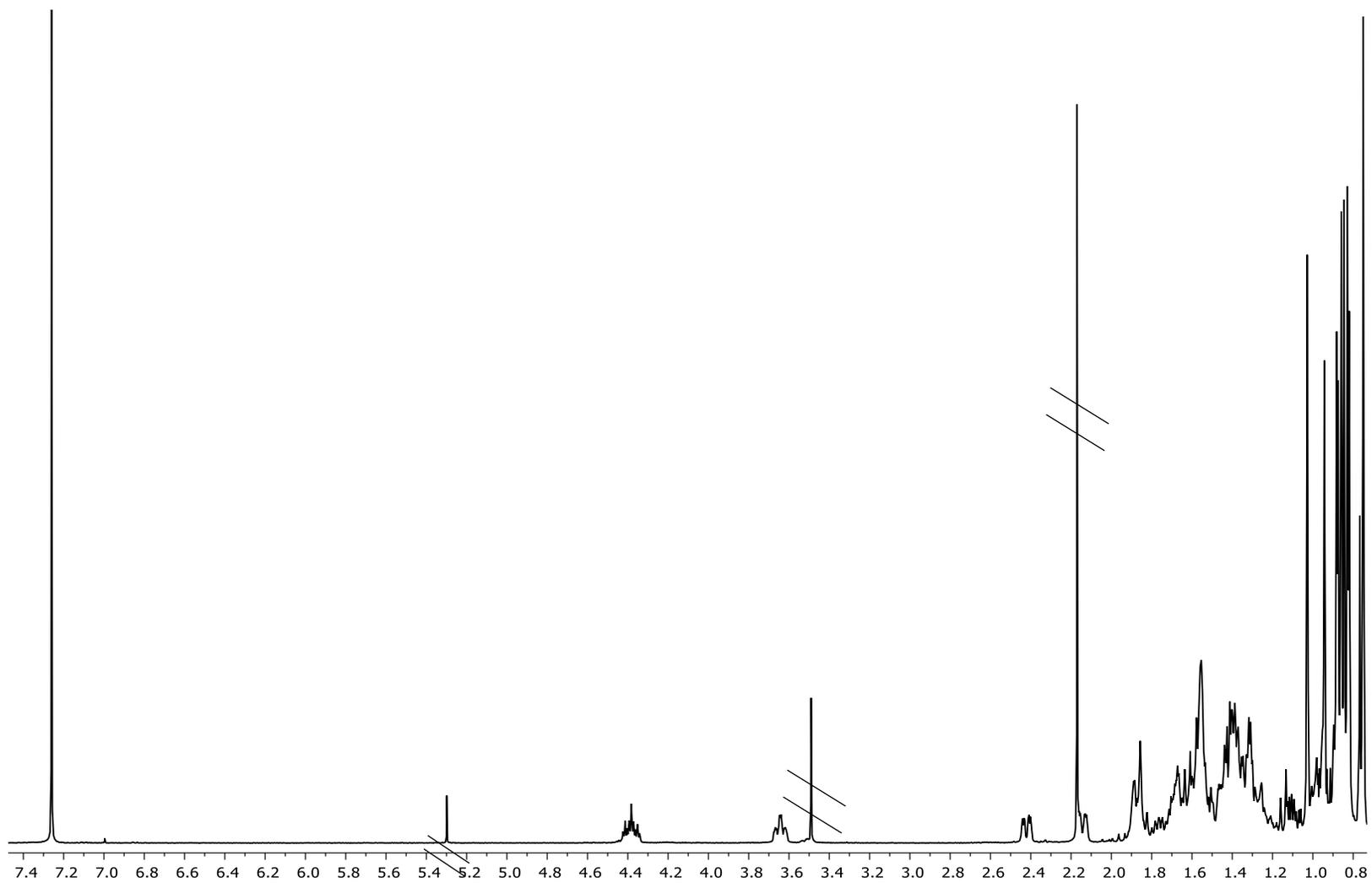
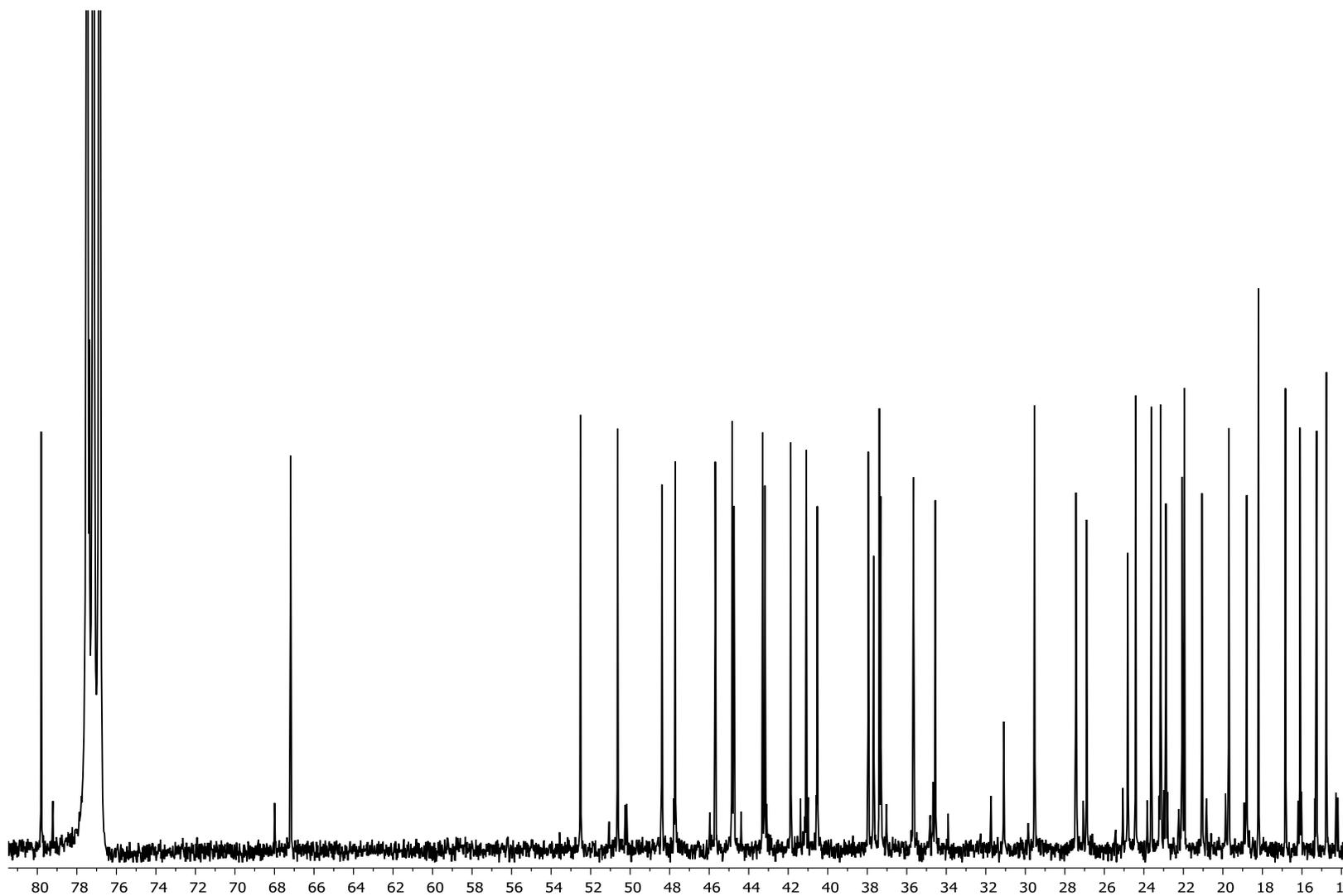


Figura 34. Espectro de RMN-COSY para **16** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 35.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **17** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 36.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para 17 en  $\text{CDCl}_3$ .

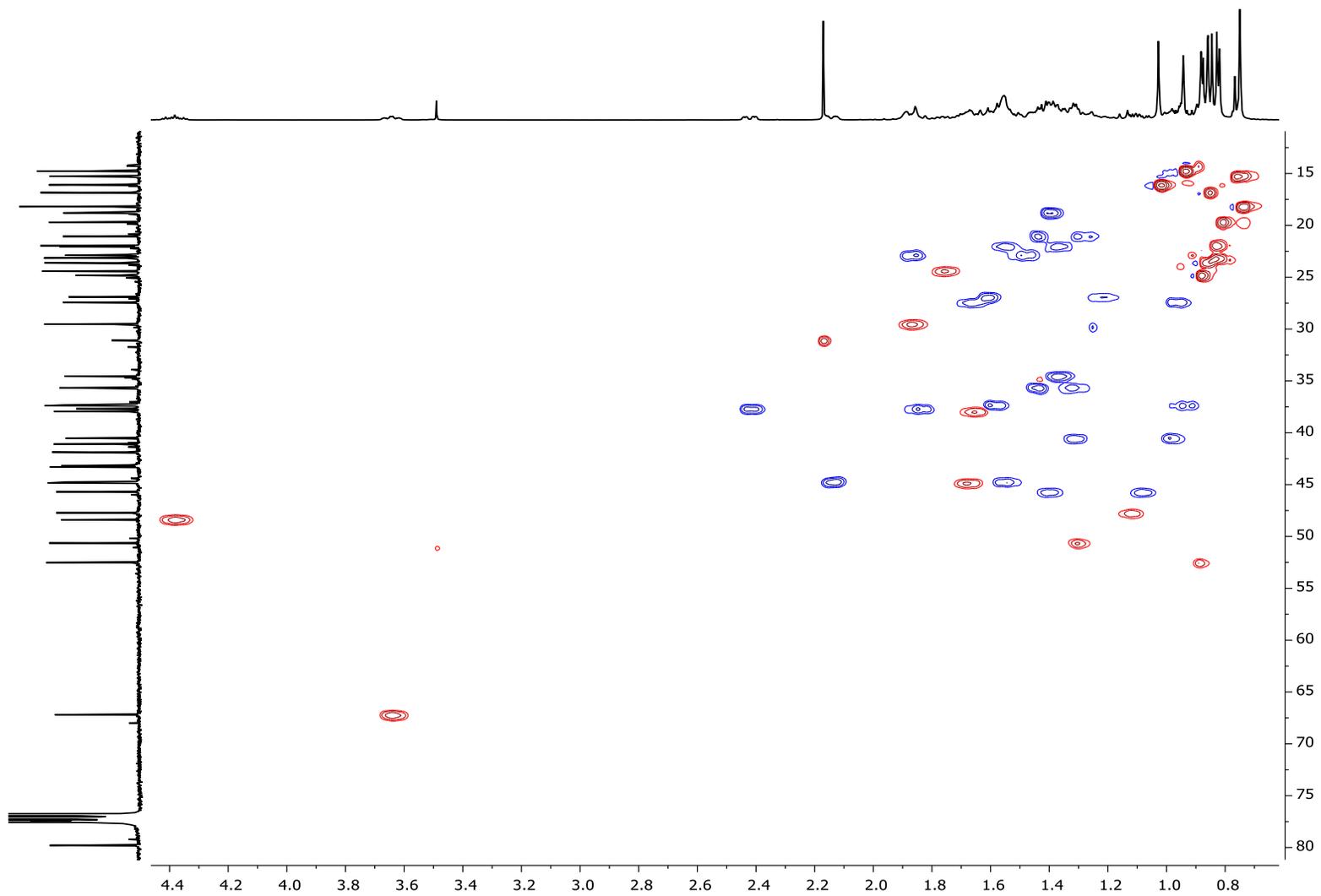


Figura 37. Espectro de RMN-HSQC para 17 en CDCl<sub>3</sub>.

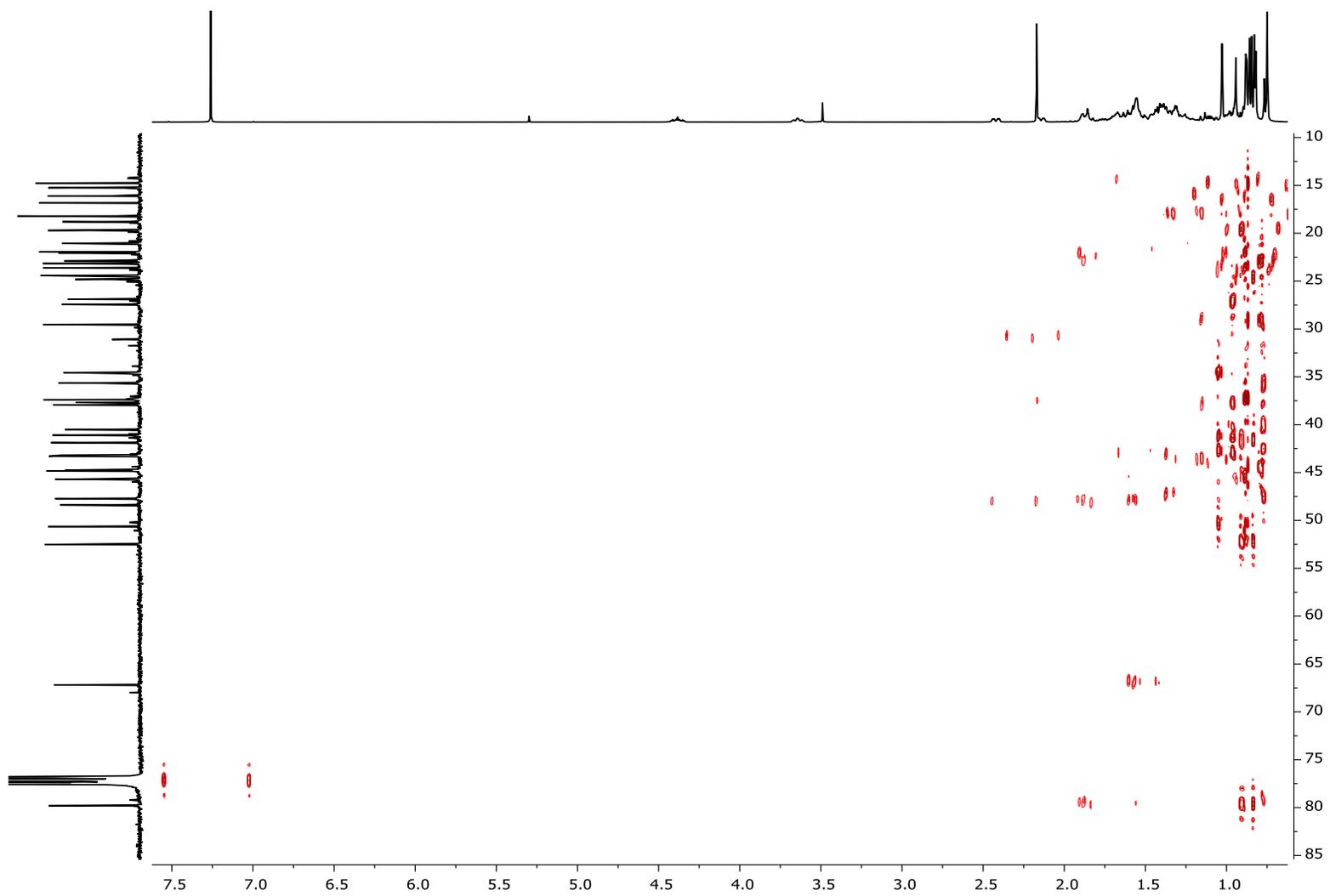


Figura 38. Espectro de RMN-HMBC para 17 en CDCl<sub>3</sub>.

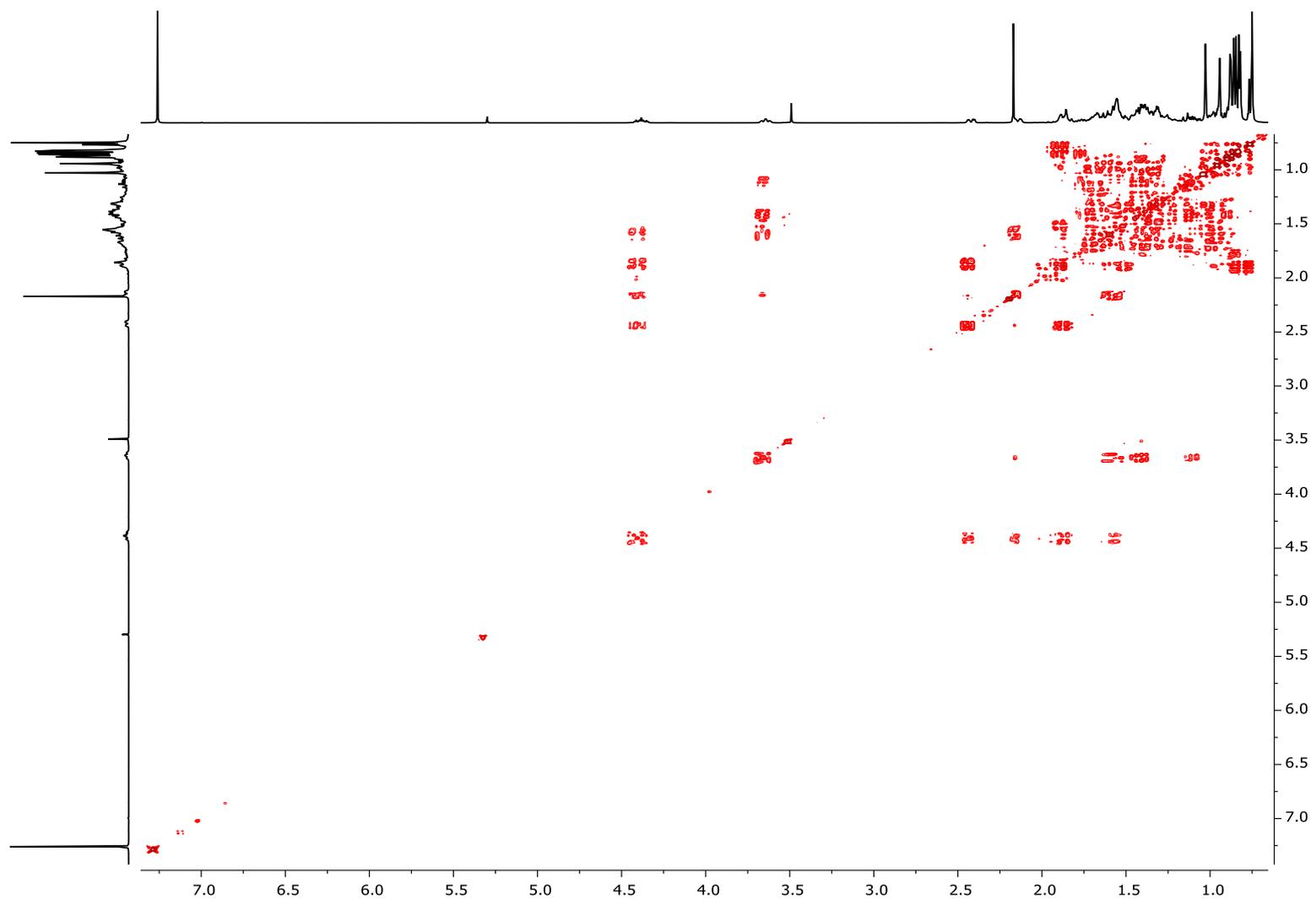
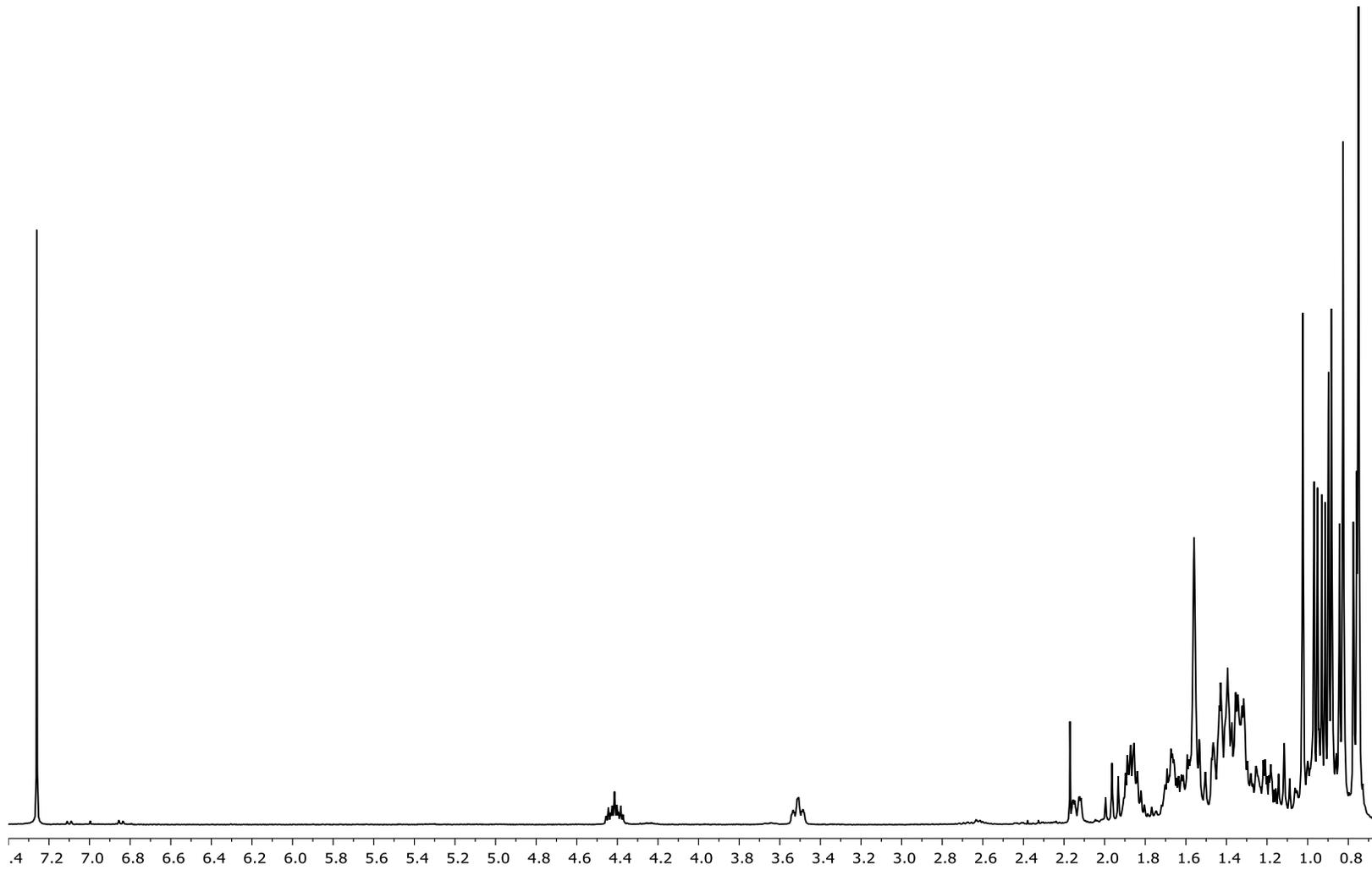
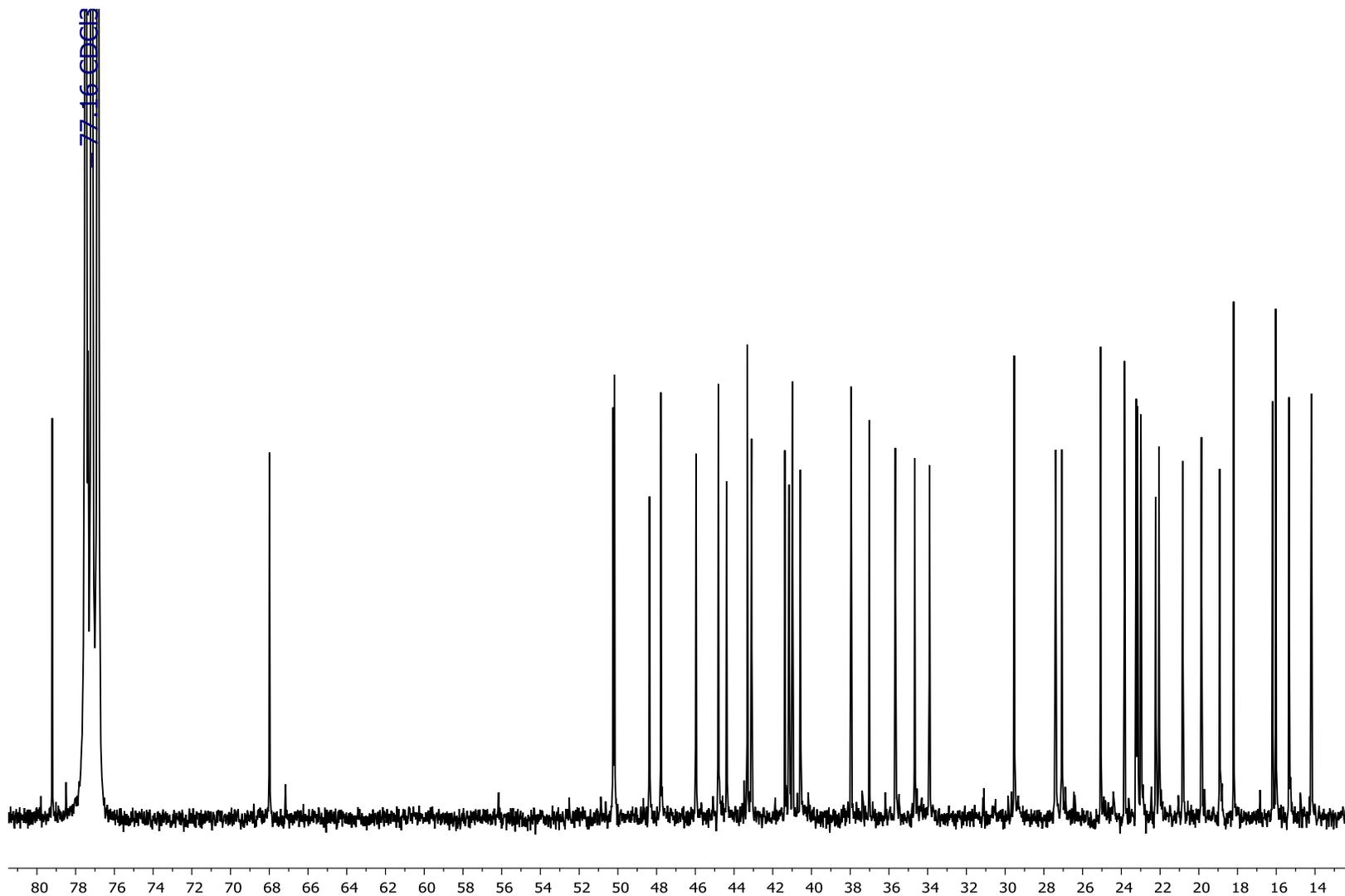


Figura 39. Espectro de RMN-COSY para 17 en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 40.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **18** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 41.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **18** en  $\text{CDCl}_3$ .

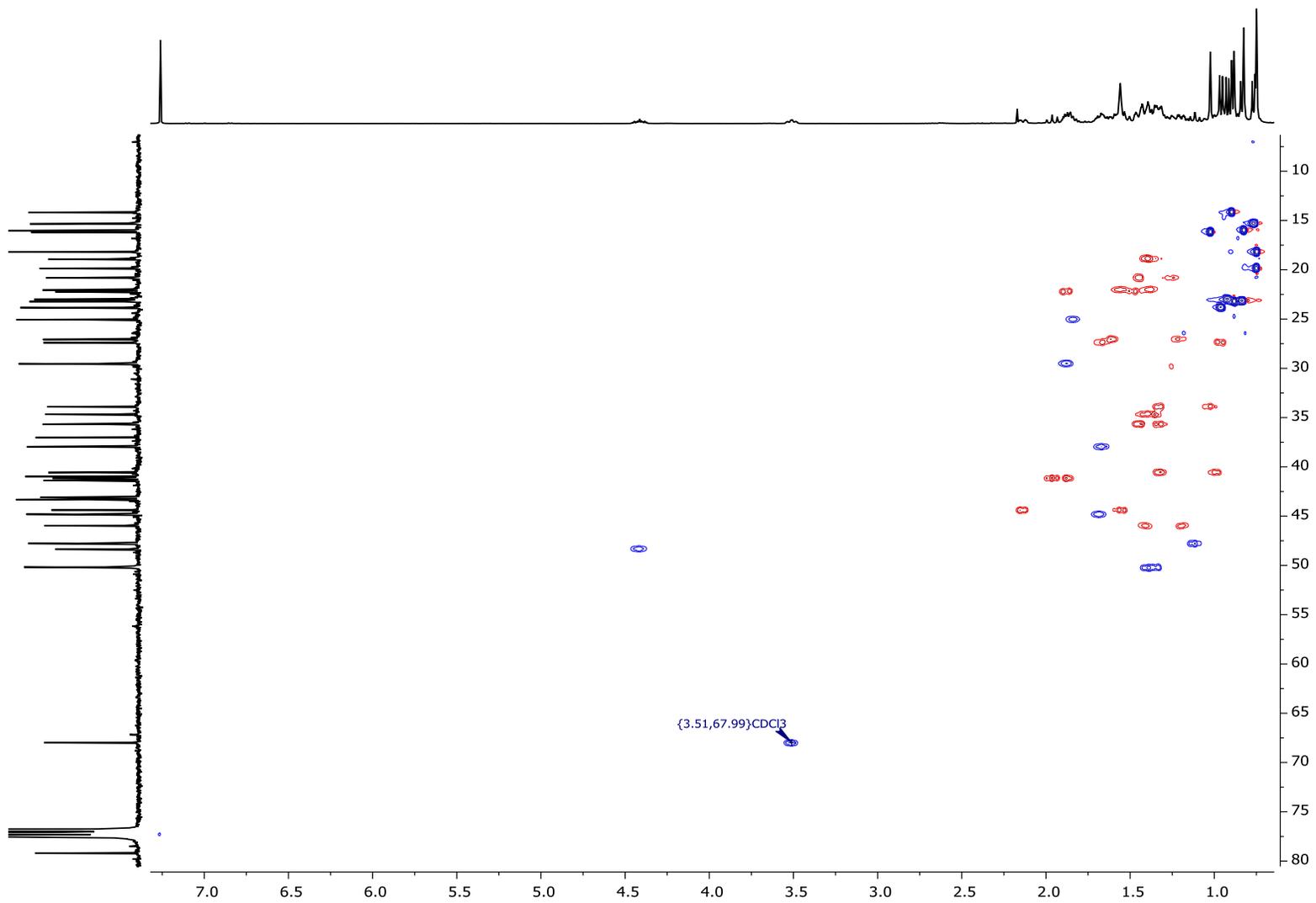
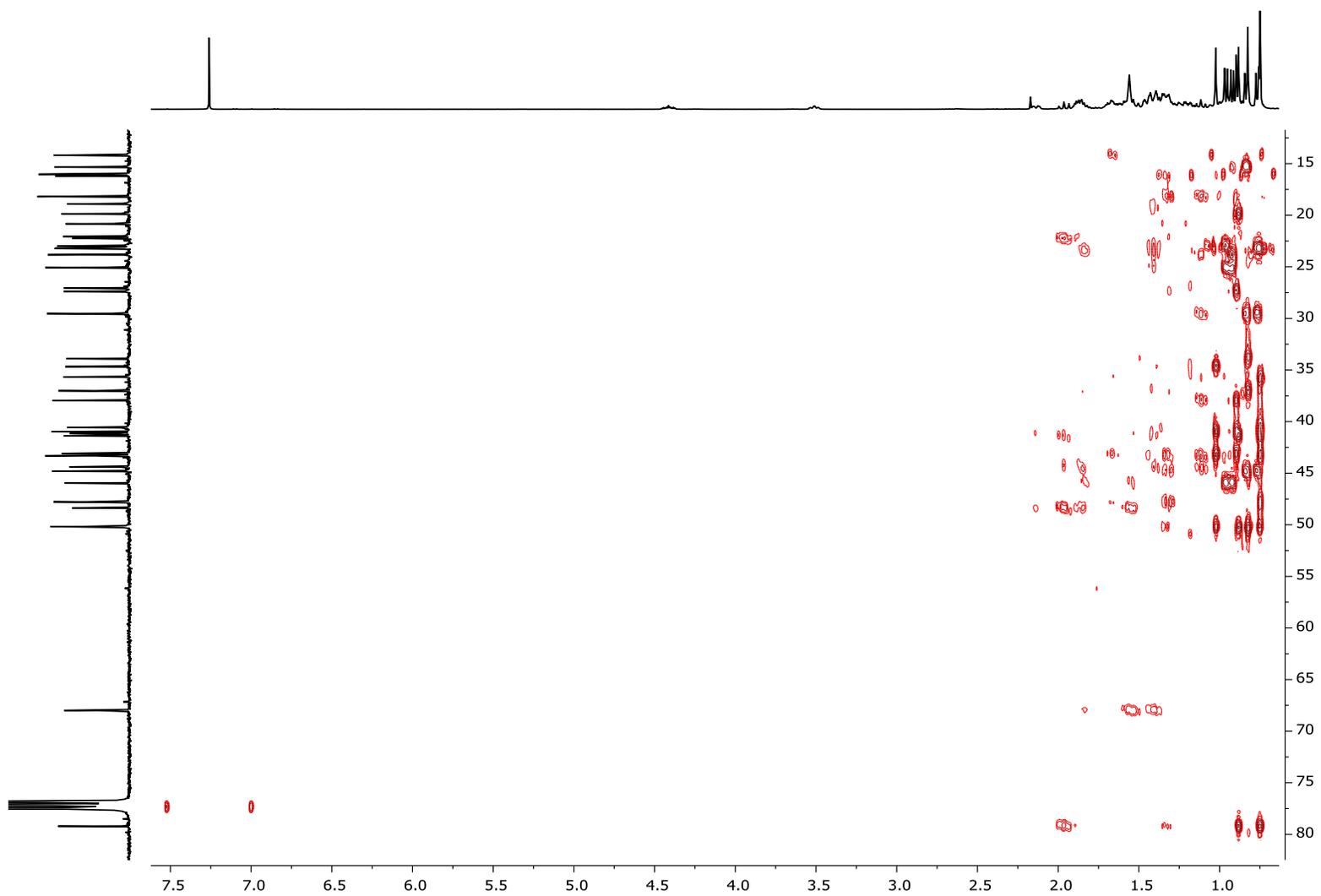
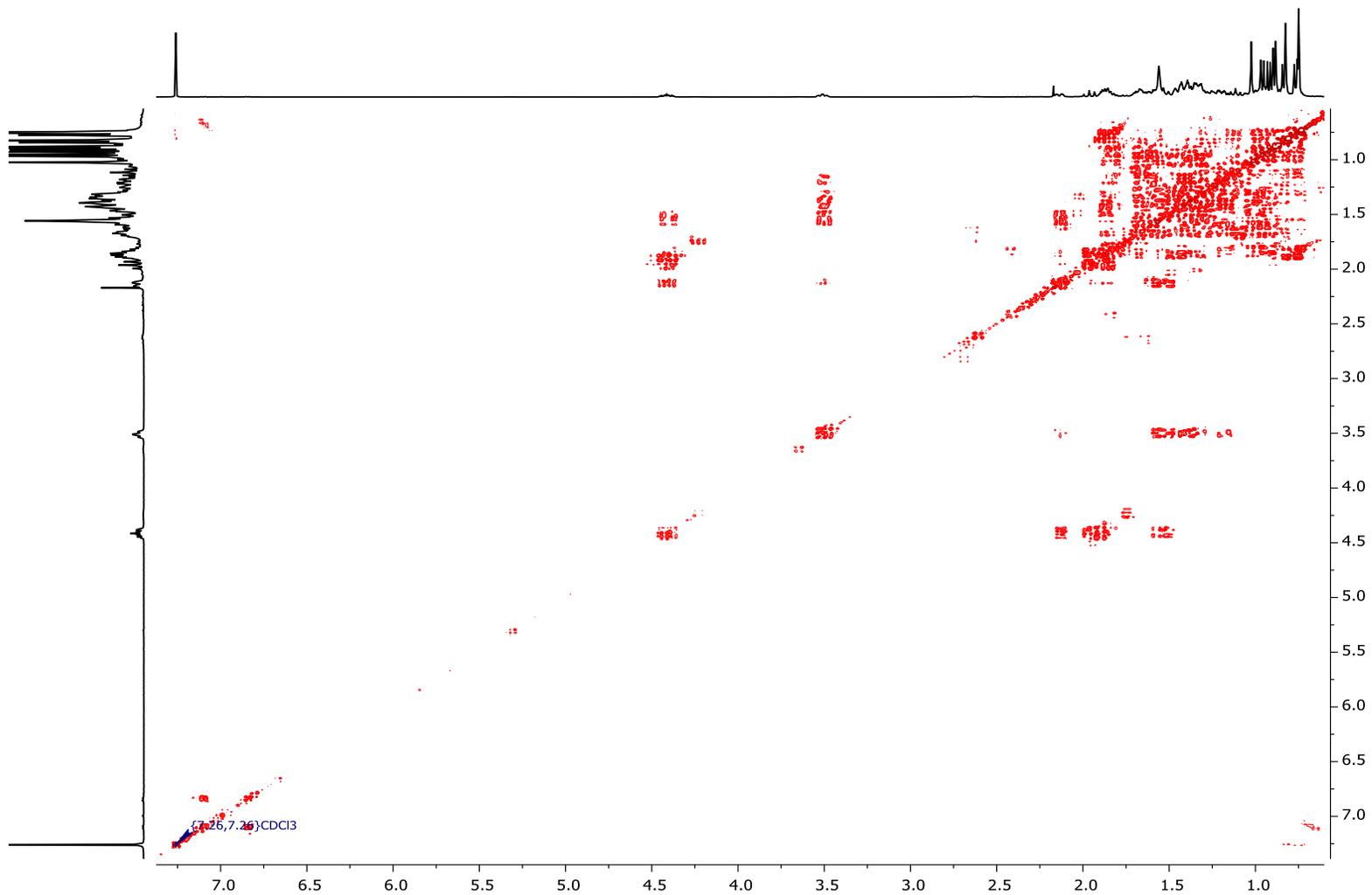


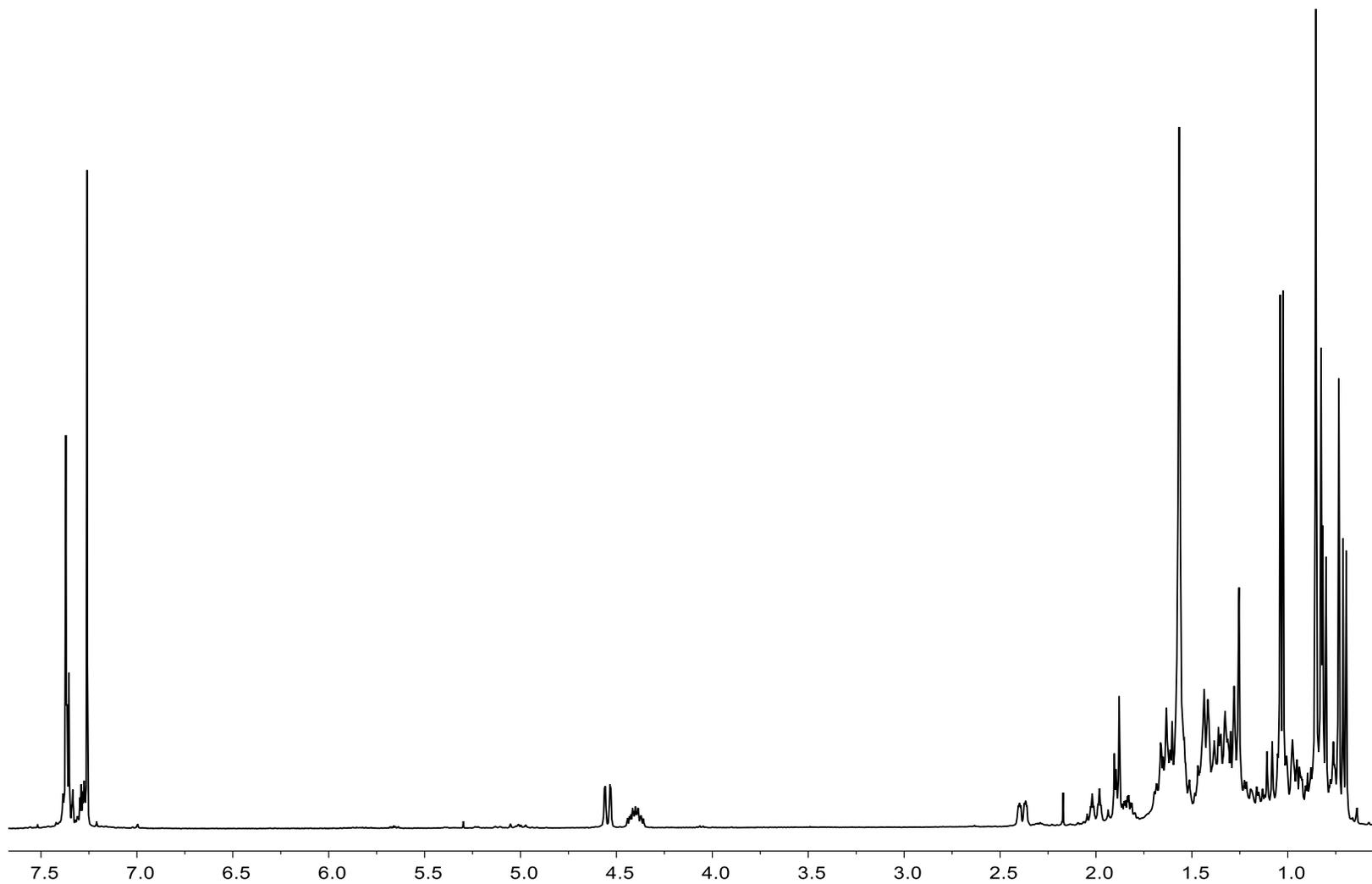
Figura 42. Espectro de RMN-HSQC para 18 en CDCl<sub>3</sub>.



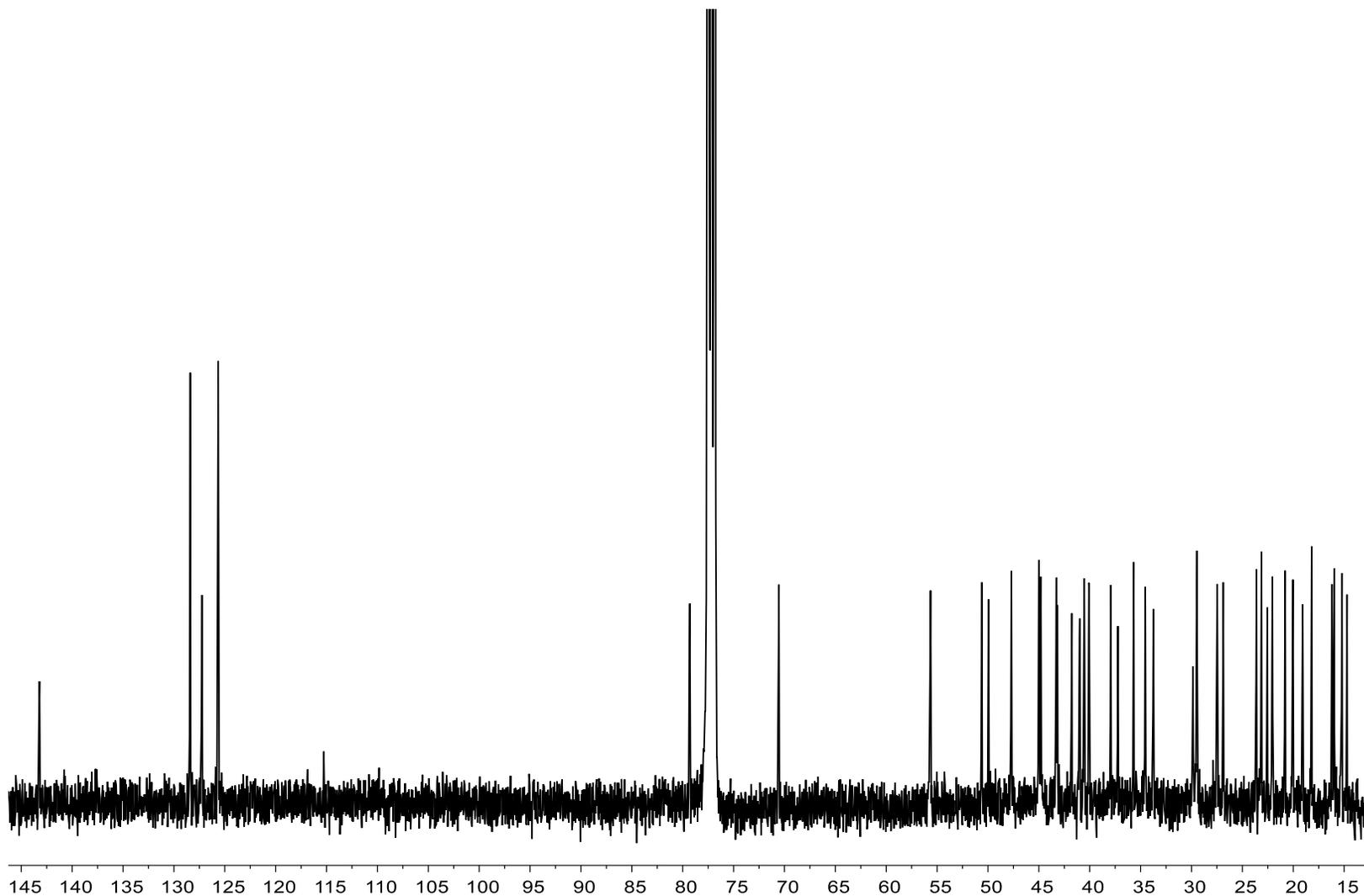
**Figura 43.** Espectro de RMN-HMBC para **18** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 44.** Espectro de RMN-COSY para **18** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 45.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **19** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 46.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **19** en  $\text{CDCl}_3$ .

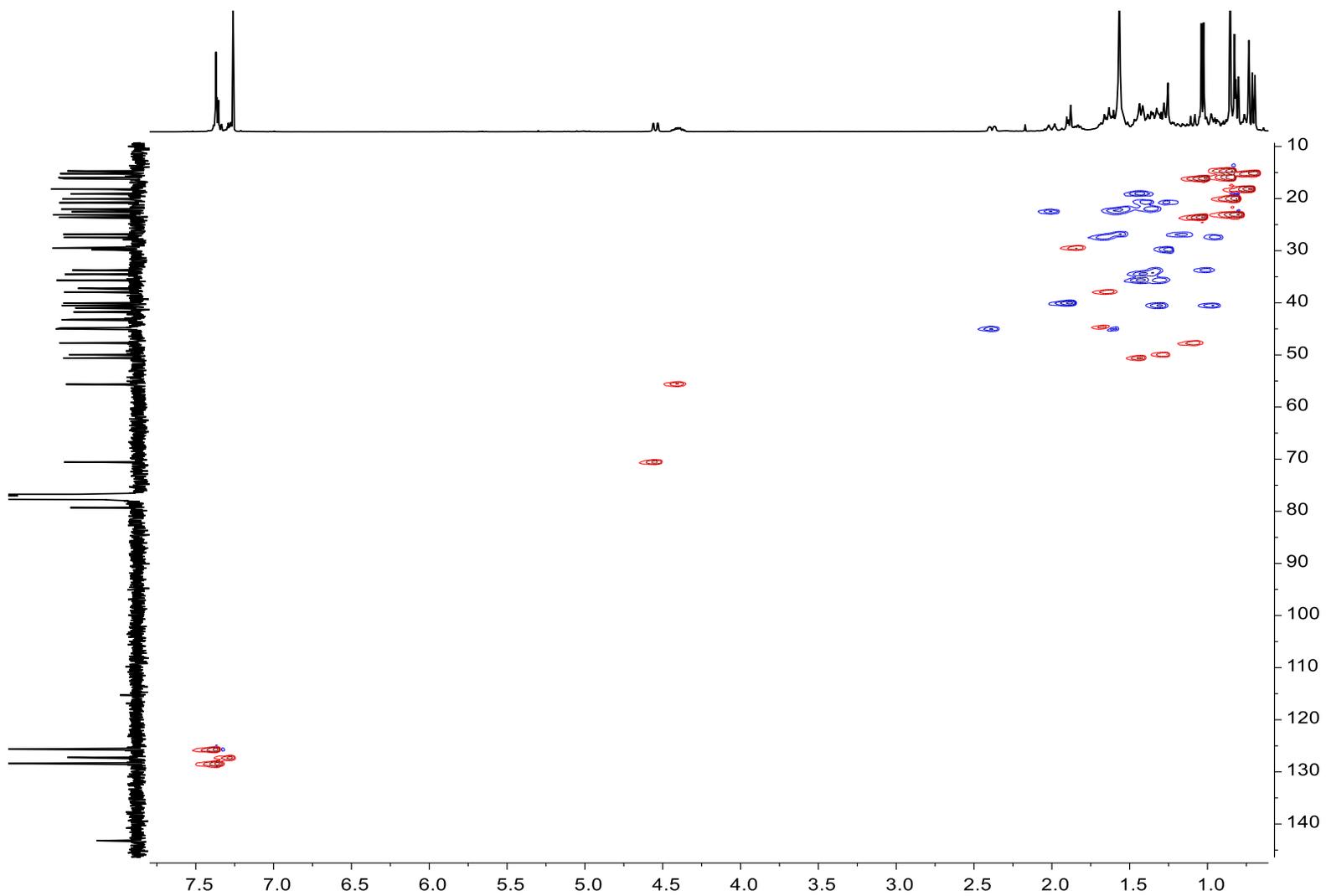
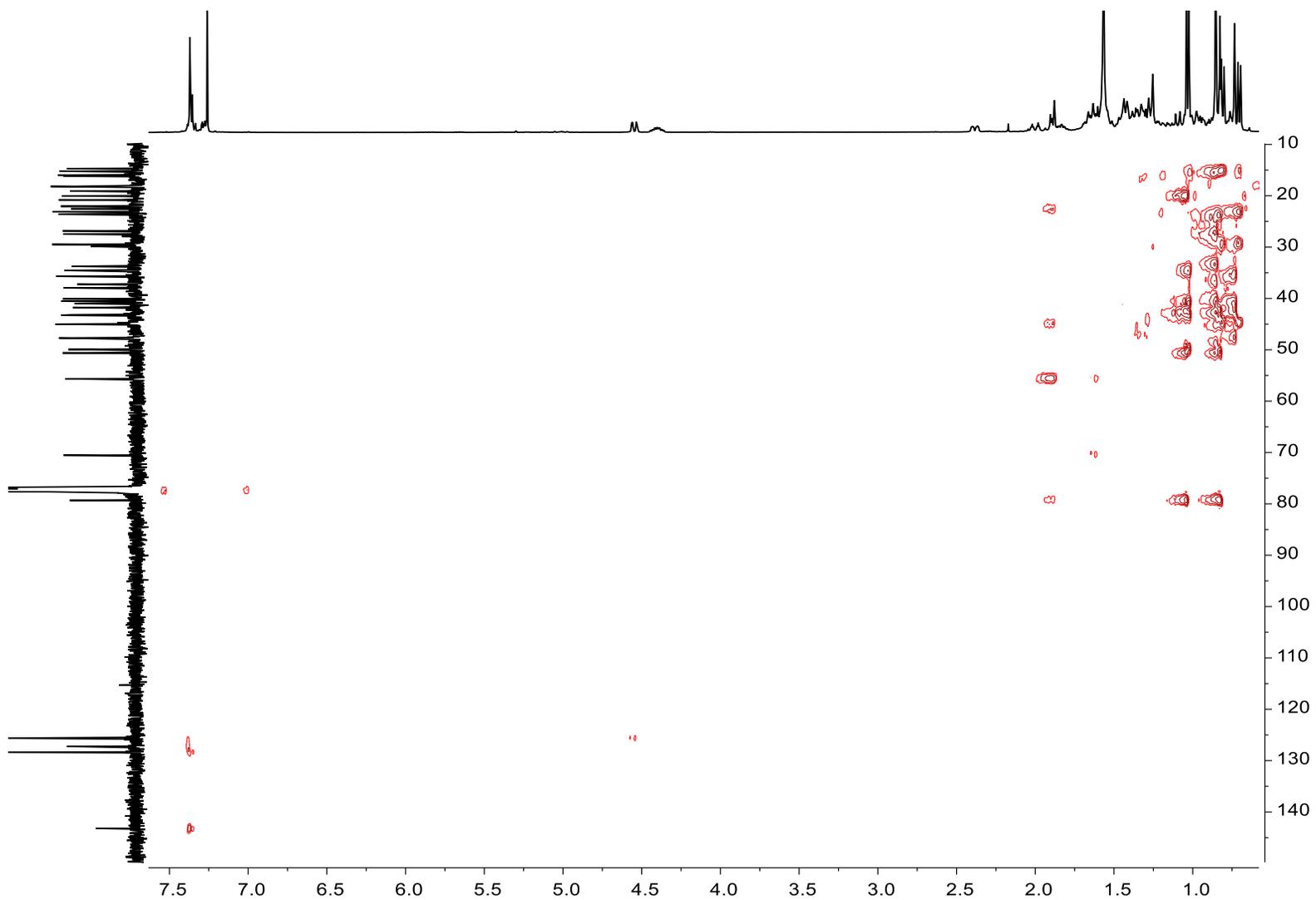
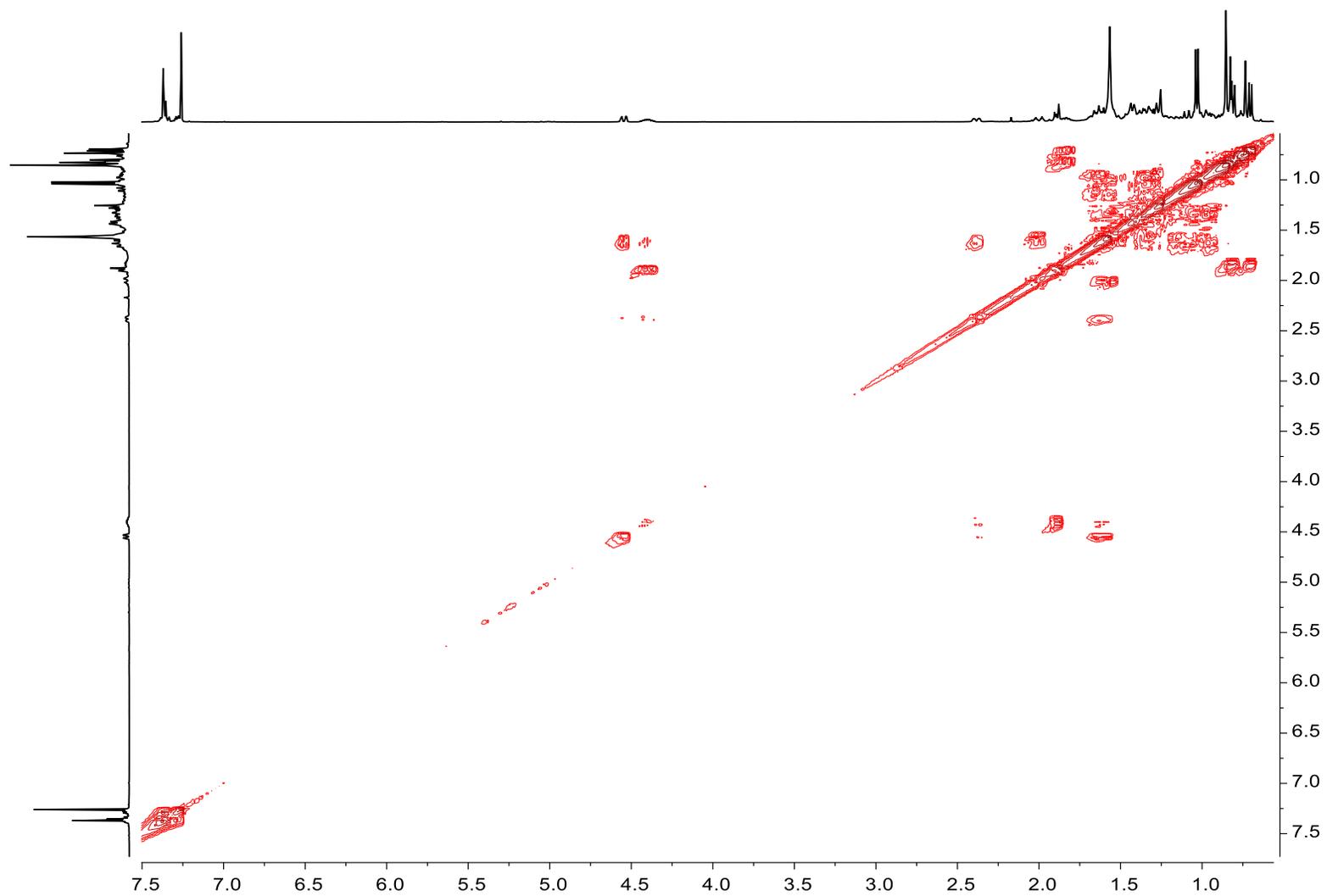


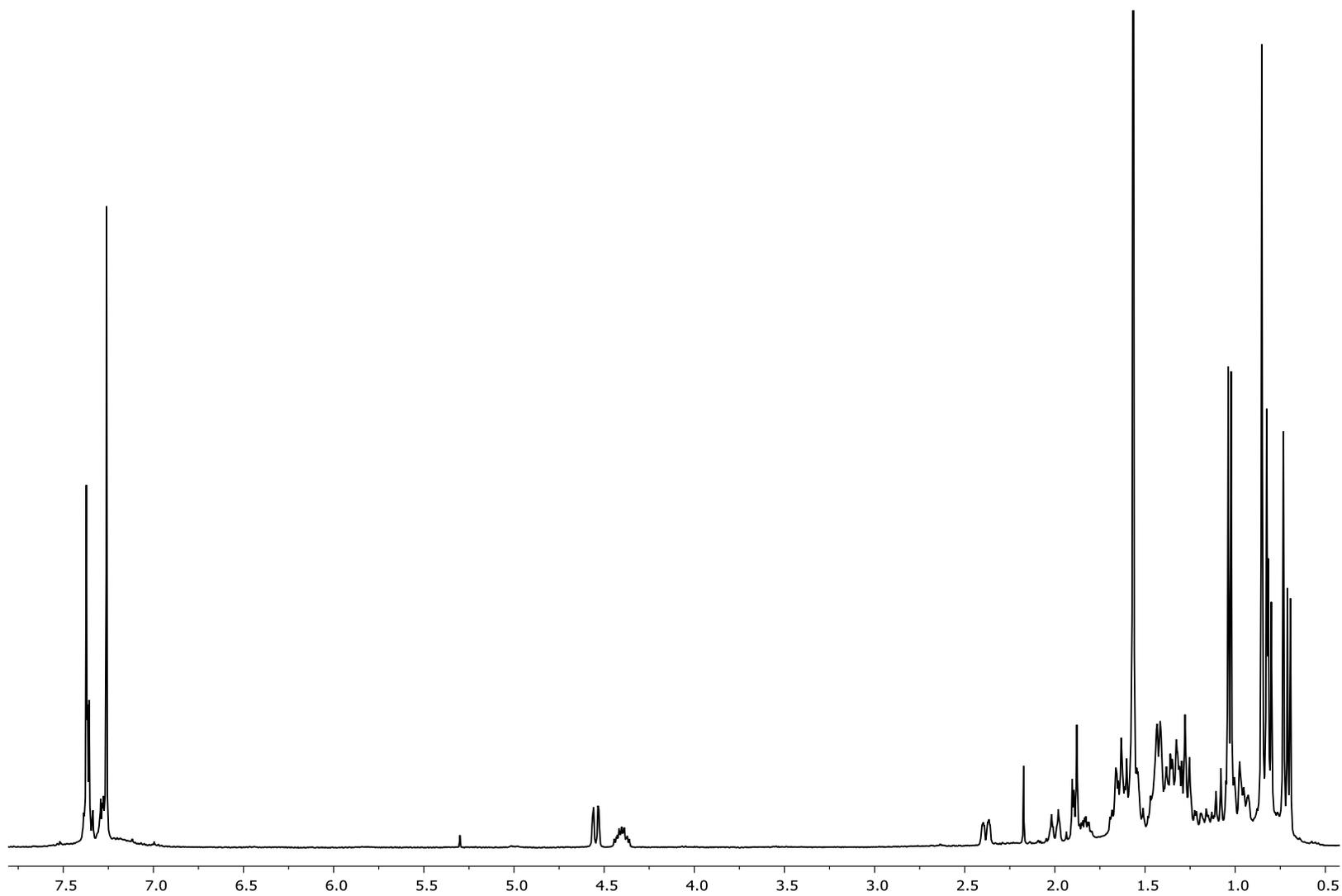
Figura 47. Espectro de RMN-HSQC para **19** en CDCl<sub>3</sub>.



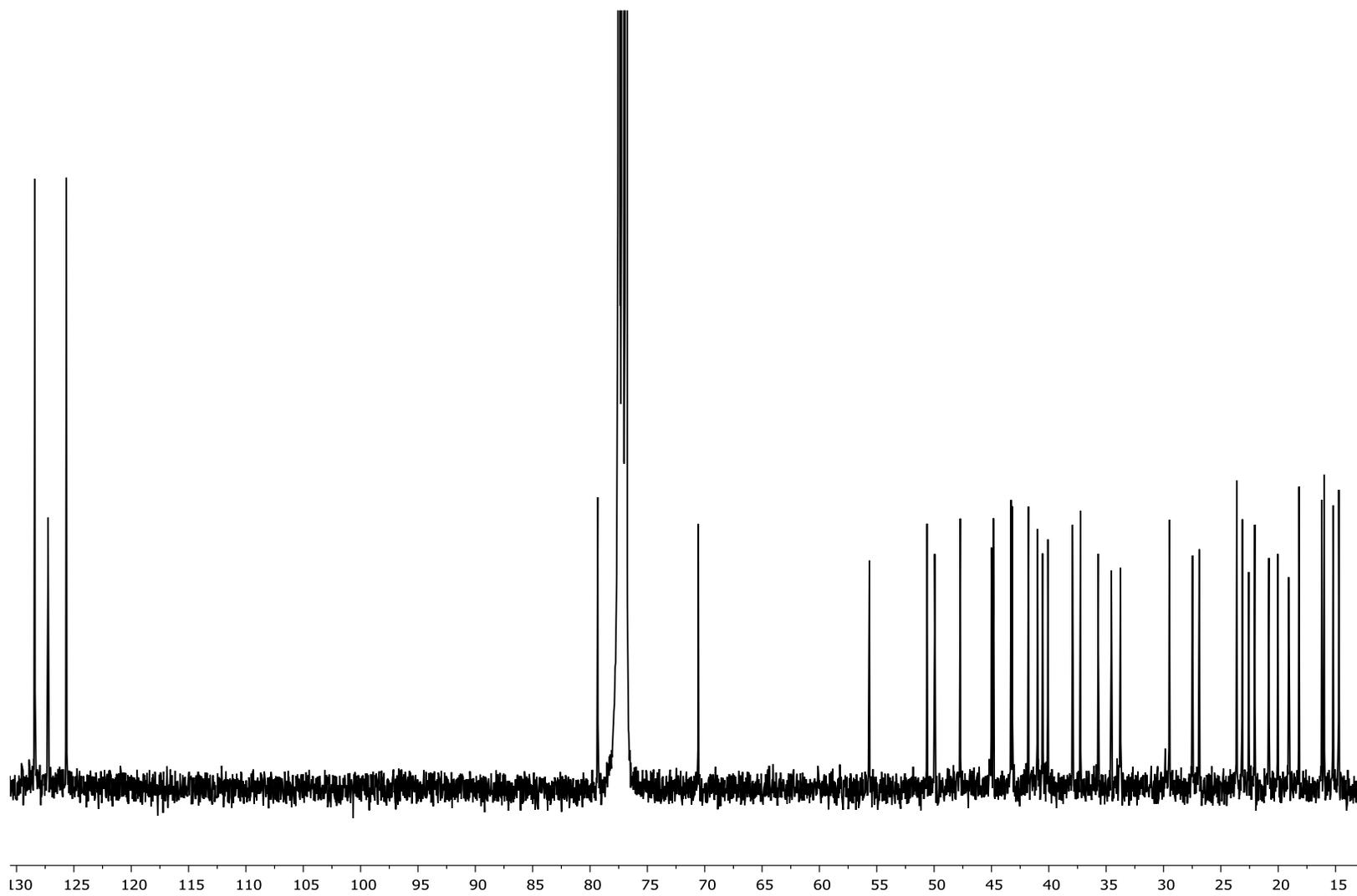
**Figura 48.** Espectro de RMN-HMBC para **19** en CDCl<sub>3</sub>.



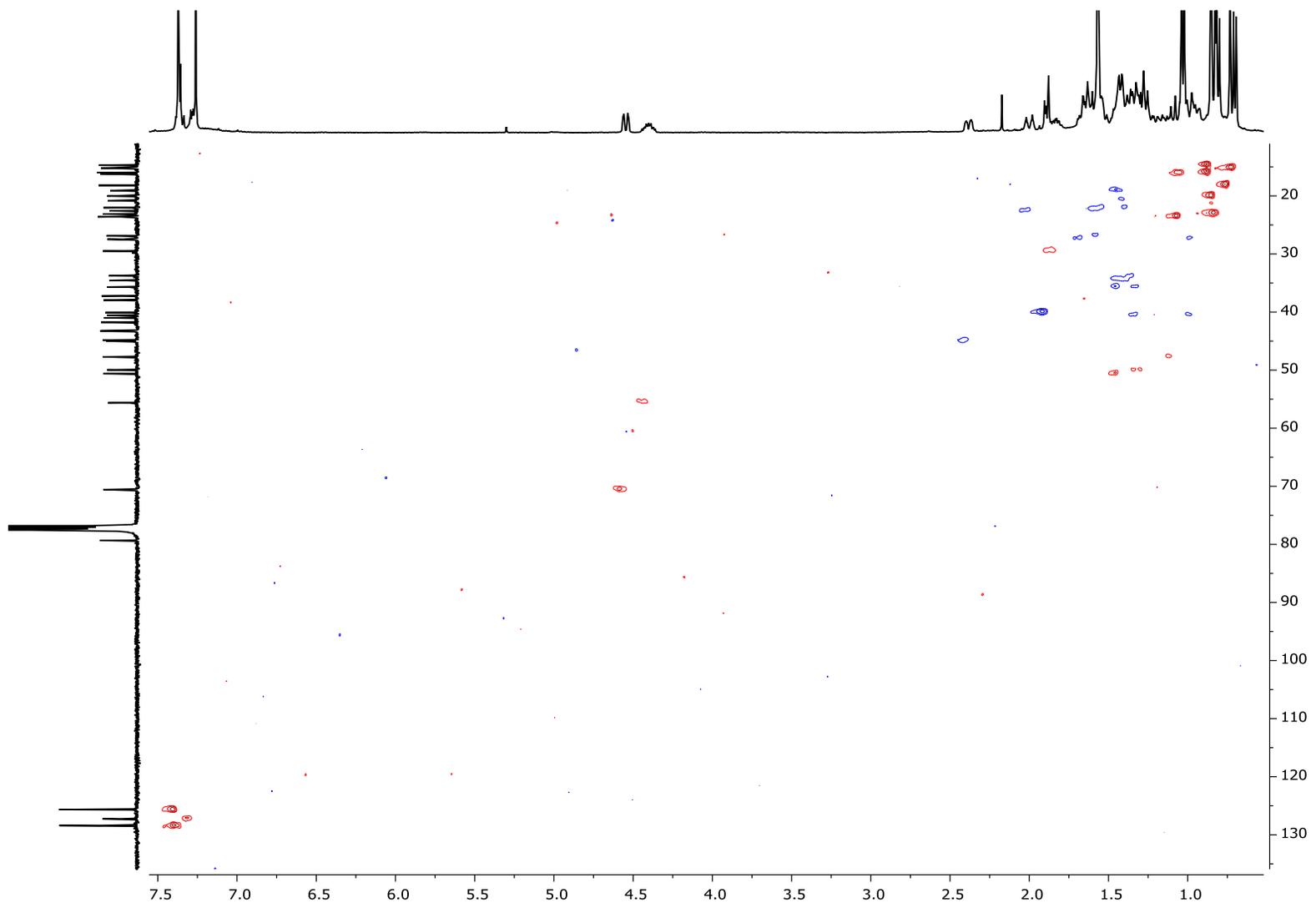
**Figura 49.** Espectro de RMN-COSY para **19** en  $\text{CDCl}_3$ .



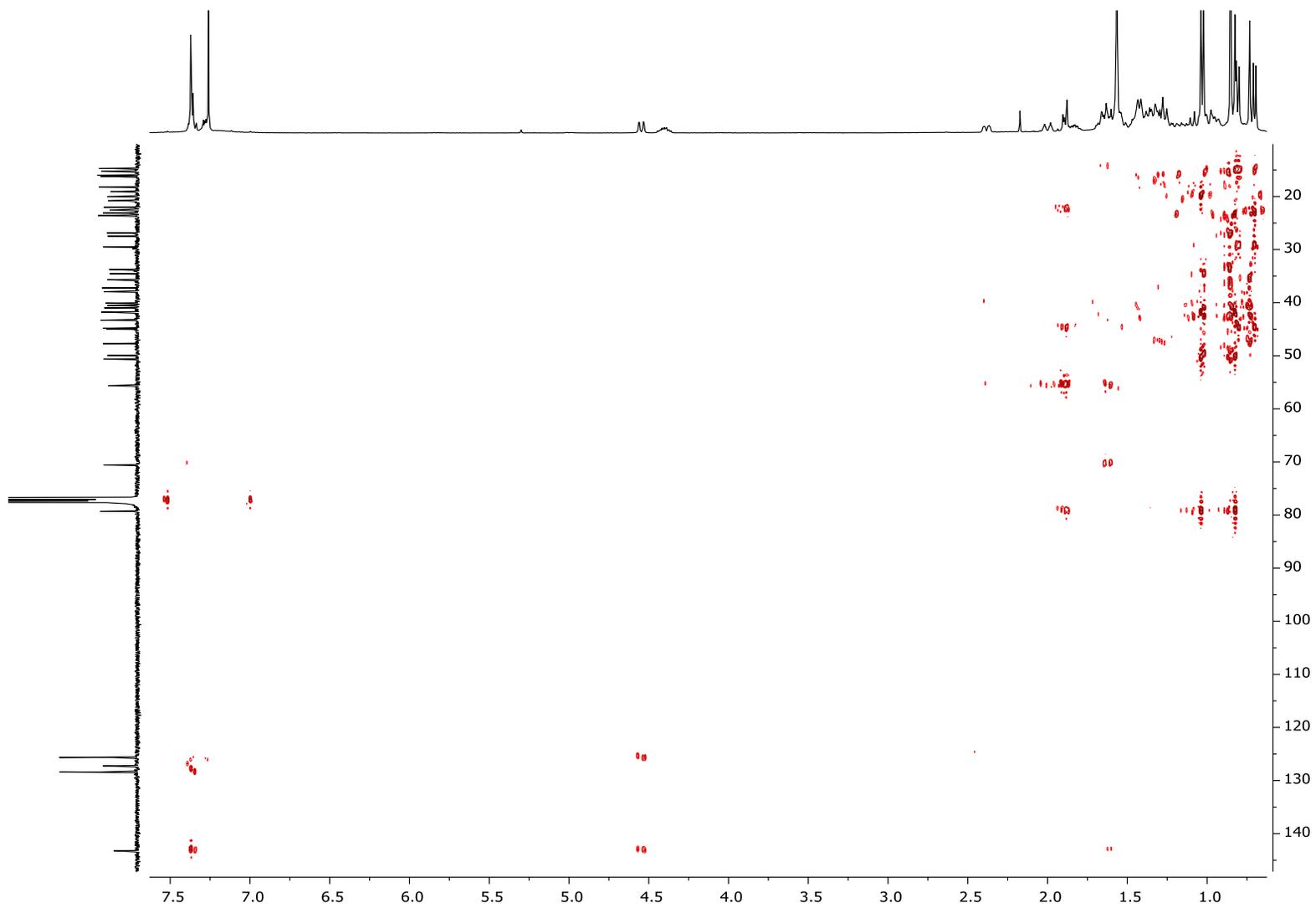
**Figura 50.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **20** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 51.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **20** en  $\text{CDCl}_3$ .

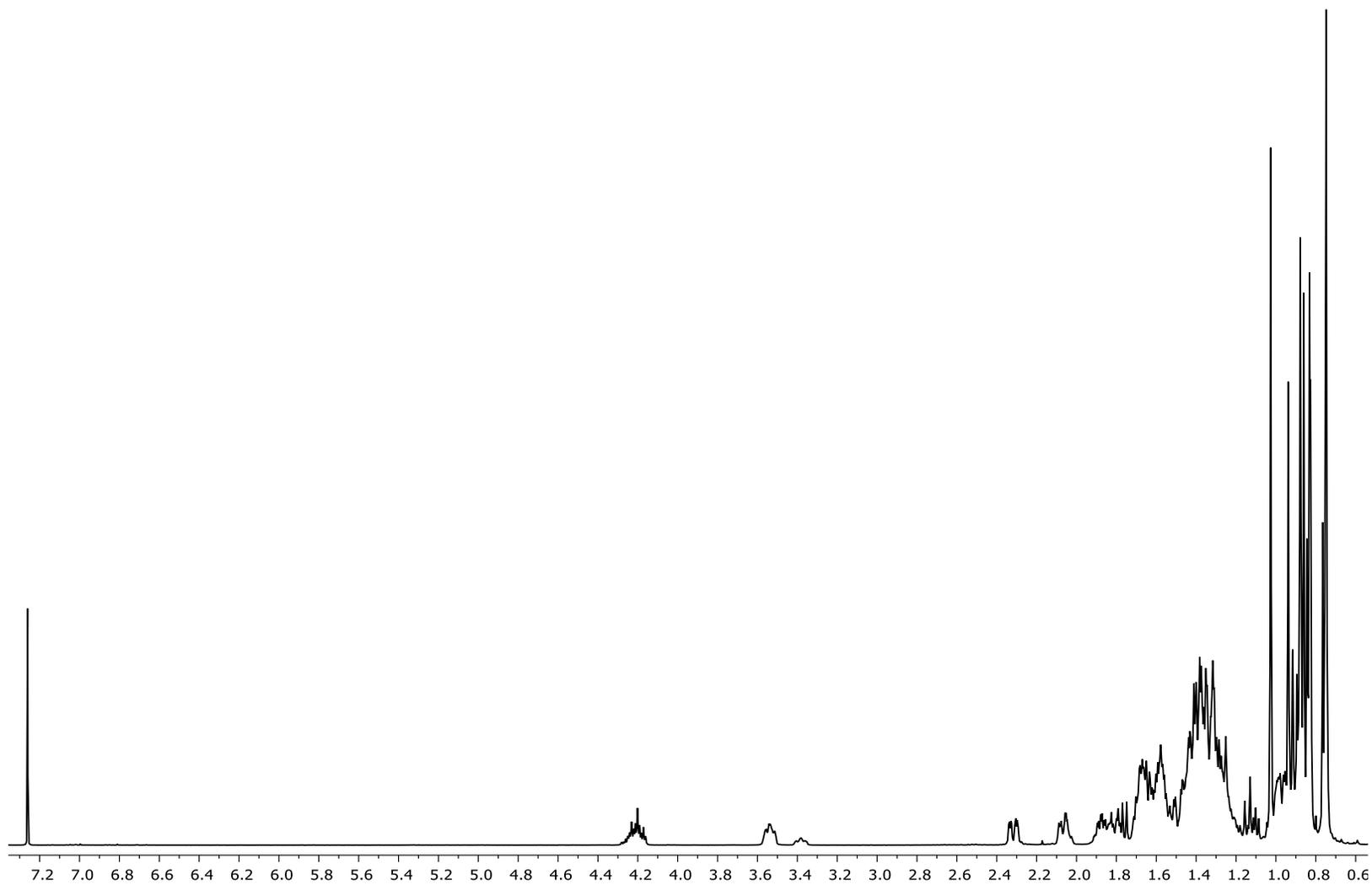


**Figura 52.** Espectro de RMN-HSQC para **20** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 53.** Espectro de RMN-HMBC para **20** en  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 55.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **21** en  $\text{CDCl}_3$ .

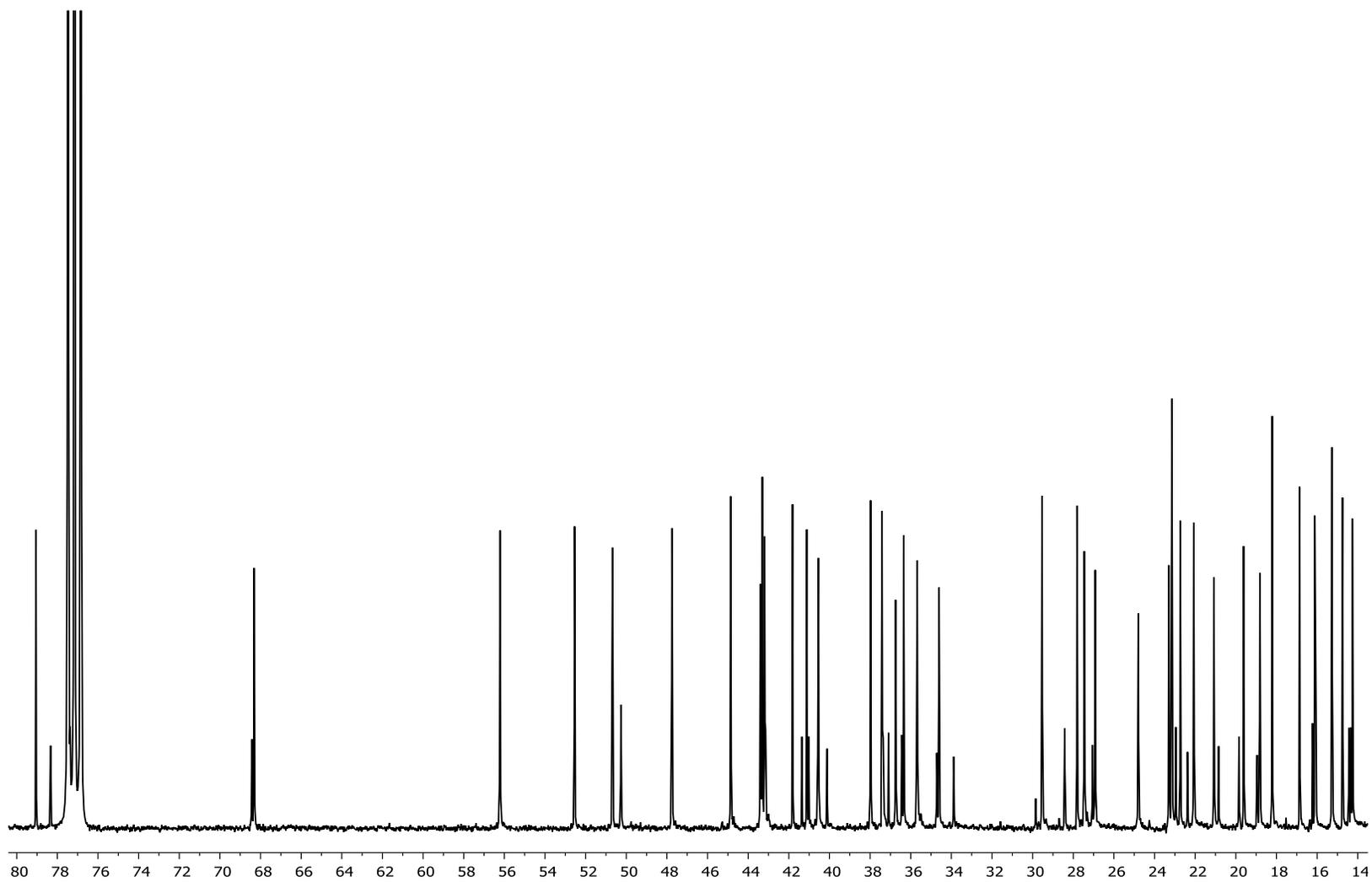
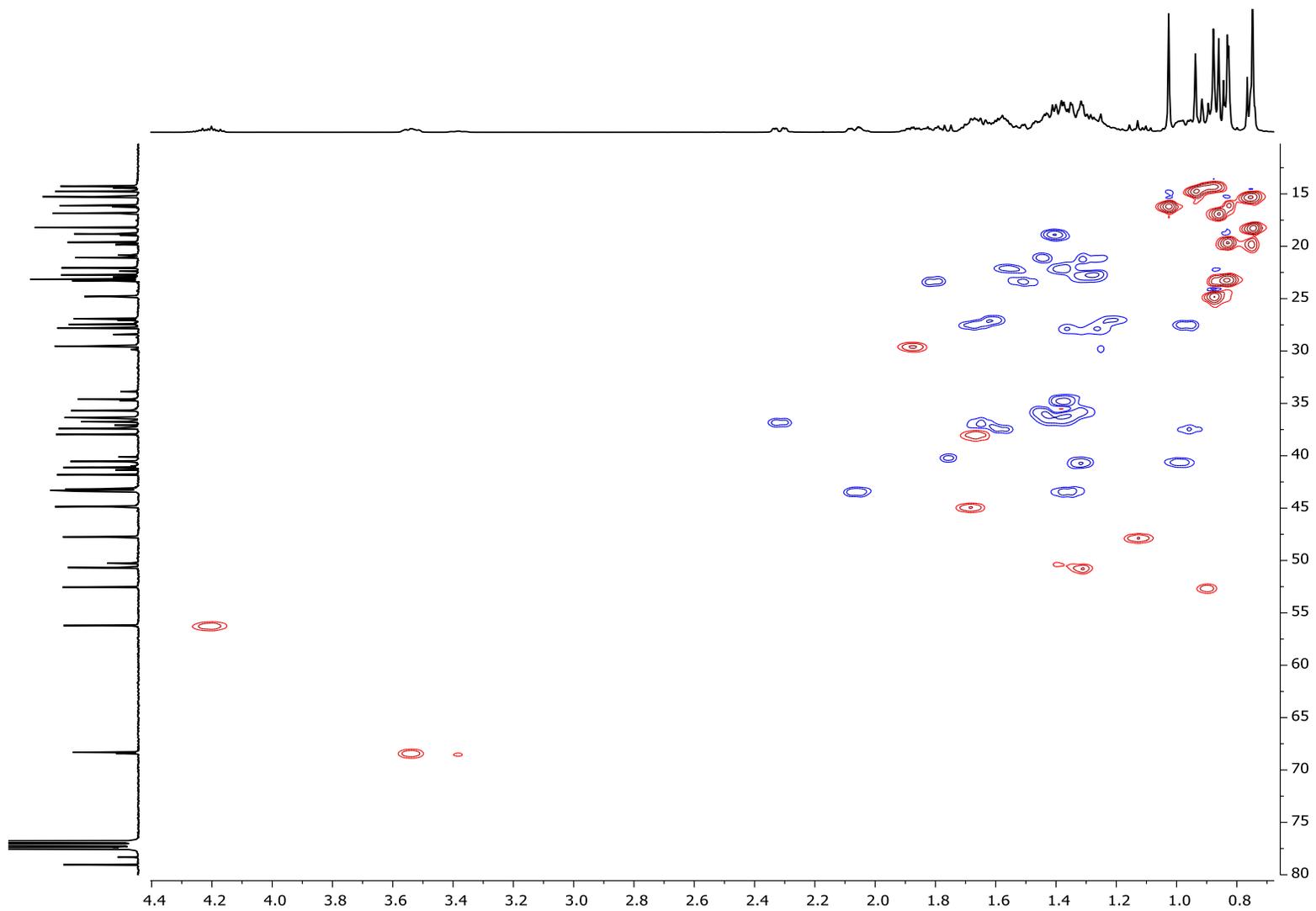


Figura 56. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para 21 en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 57.** Espectro de RMN-HSQC para **21** en  $\text{CDCl}_3$ .

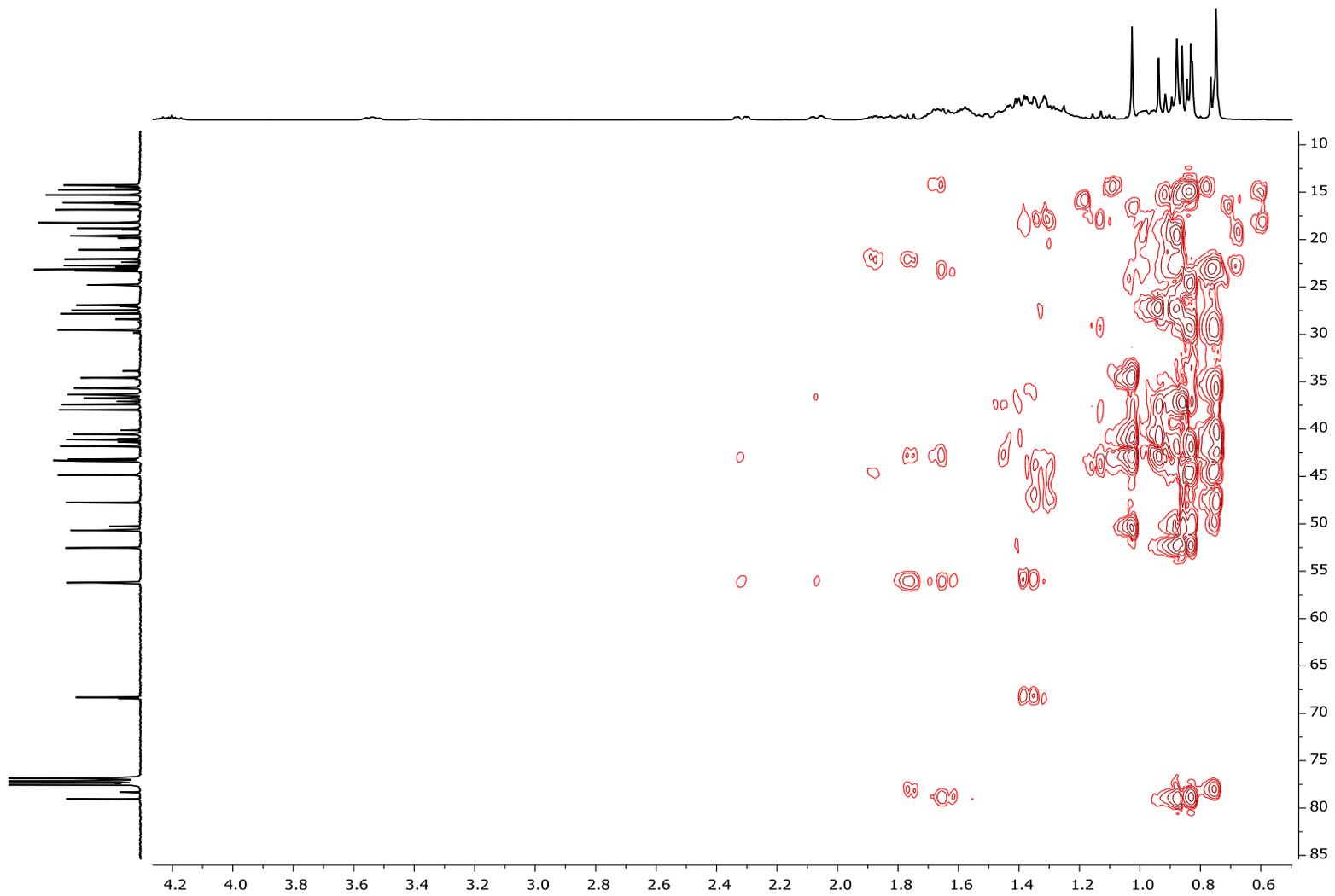
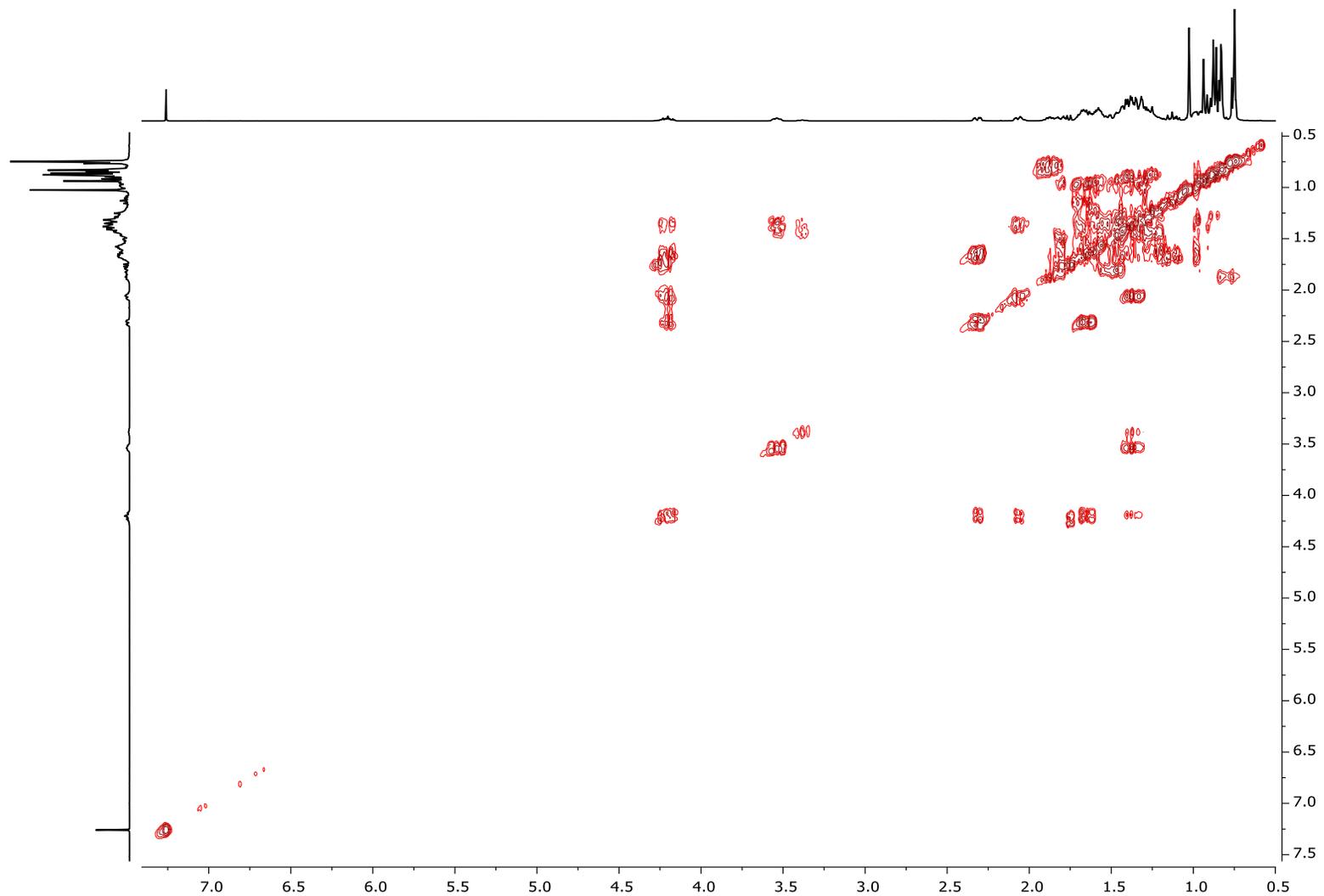
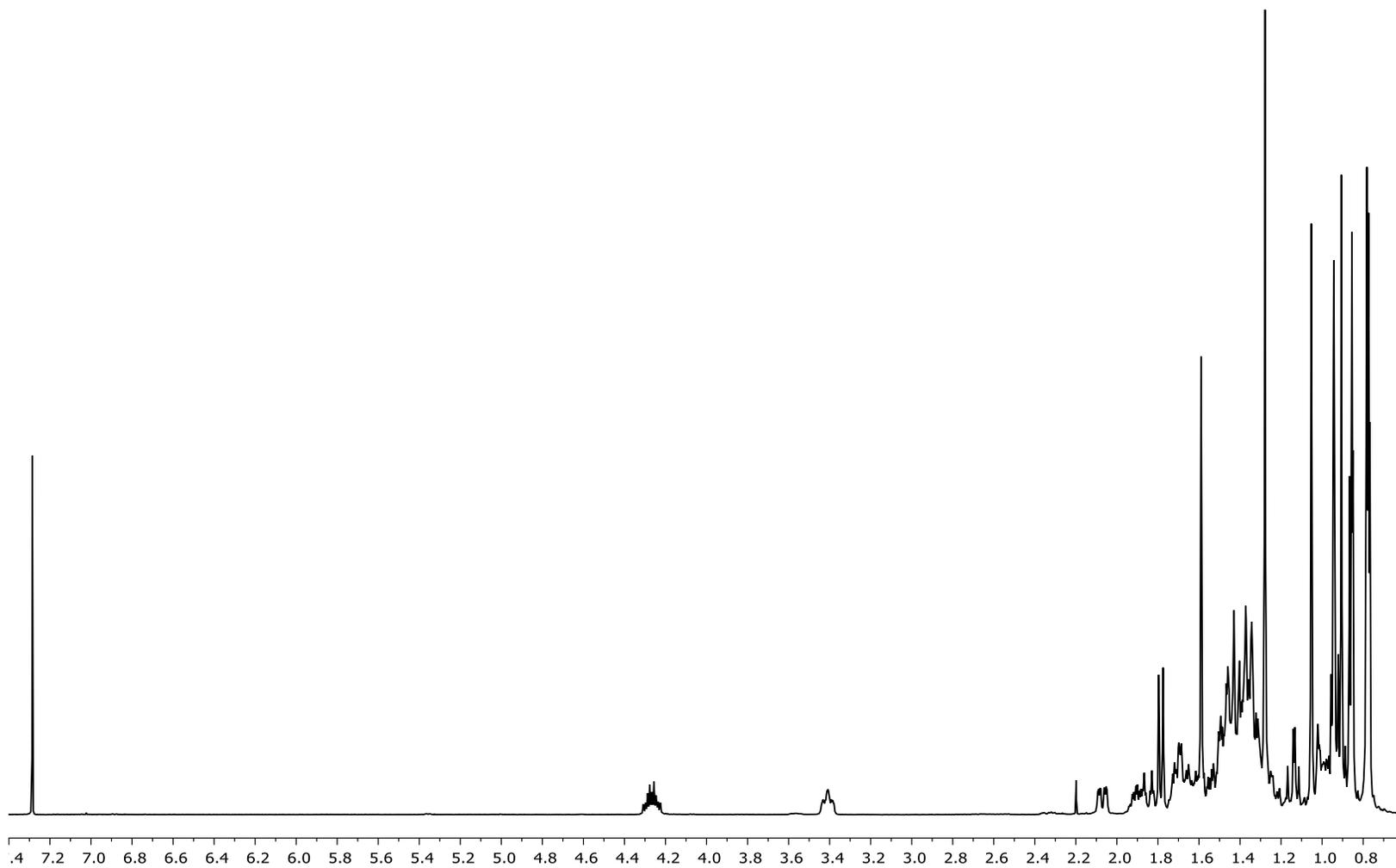


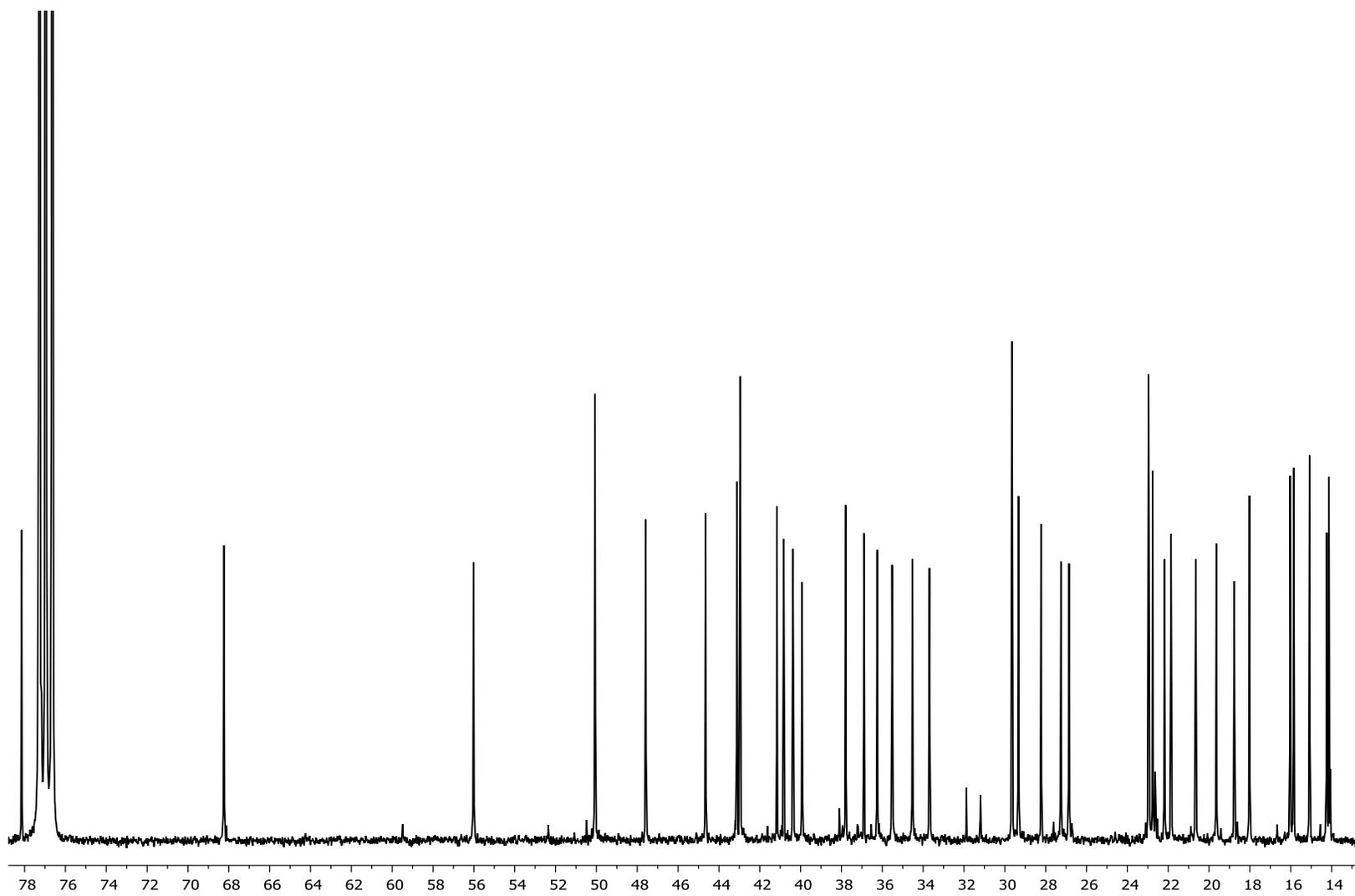
Figura 58. Espectro de RMN-HMBC para 21 en CDCl<sub>3</sub>.



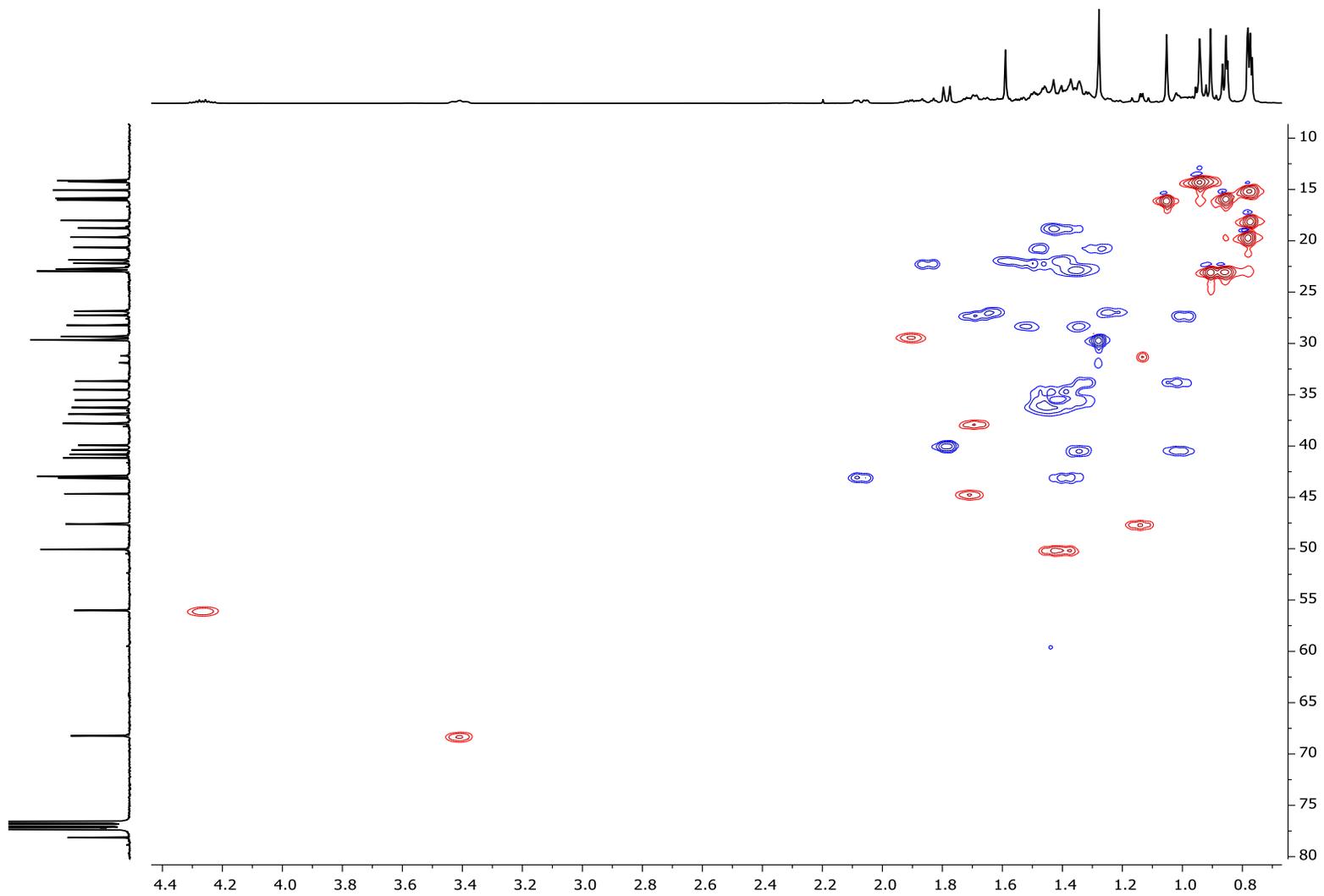
**Figura 59.** Espectro de RMN-COSY para **21** en  $\text{CDCl}_3$ .



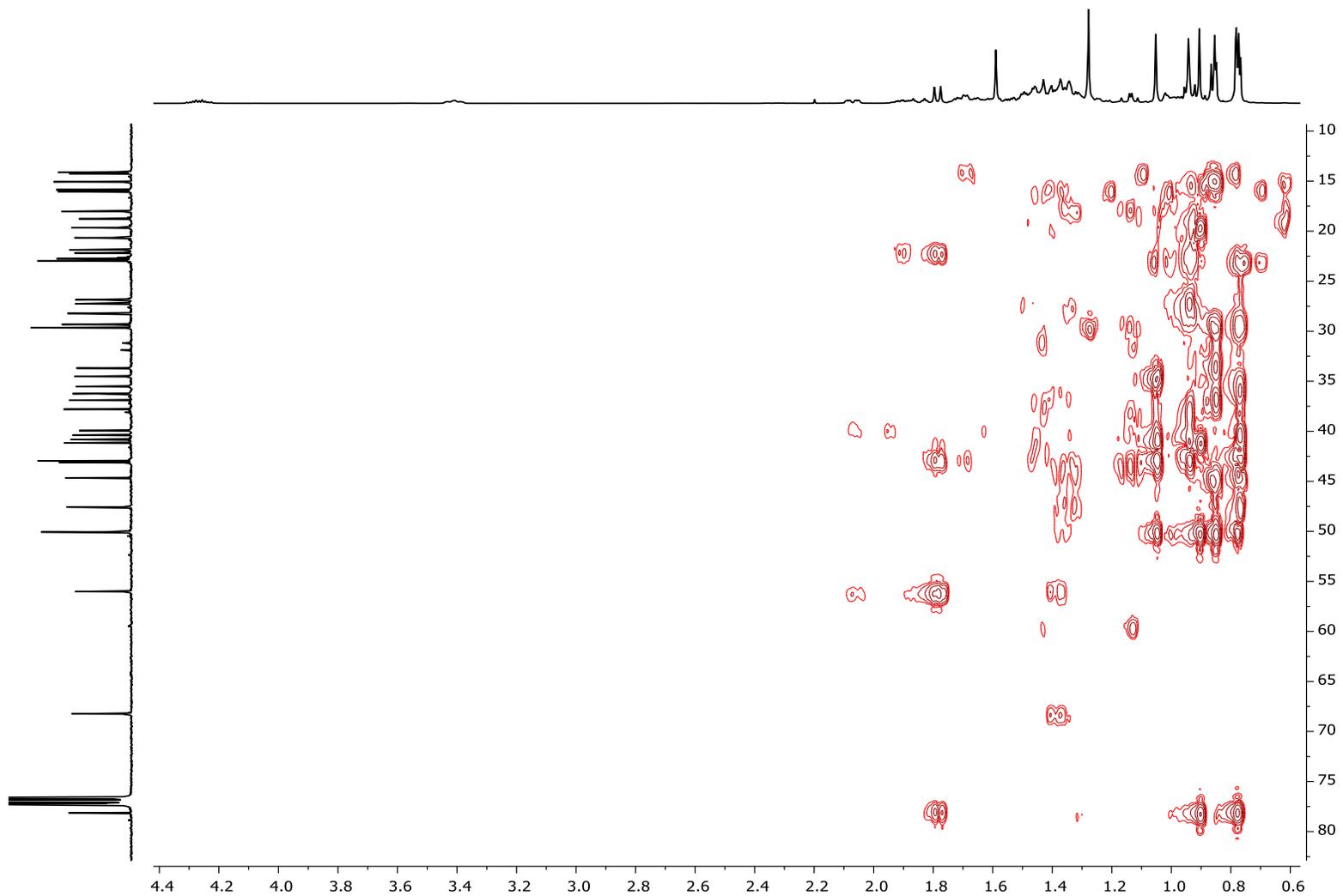
**Figura 60.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **22** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 61.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **22** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 62.** Espectro de RMN-HSQC para **22** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 63.** Espectro de RMN-HMBC para **22** en CDCl<sub>3</sub>.

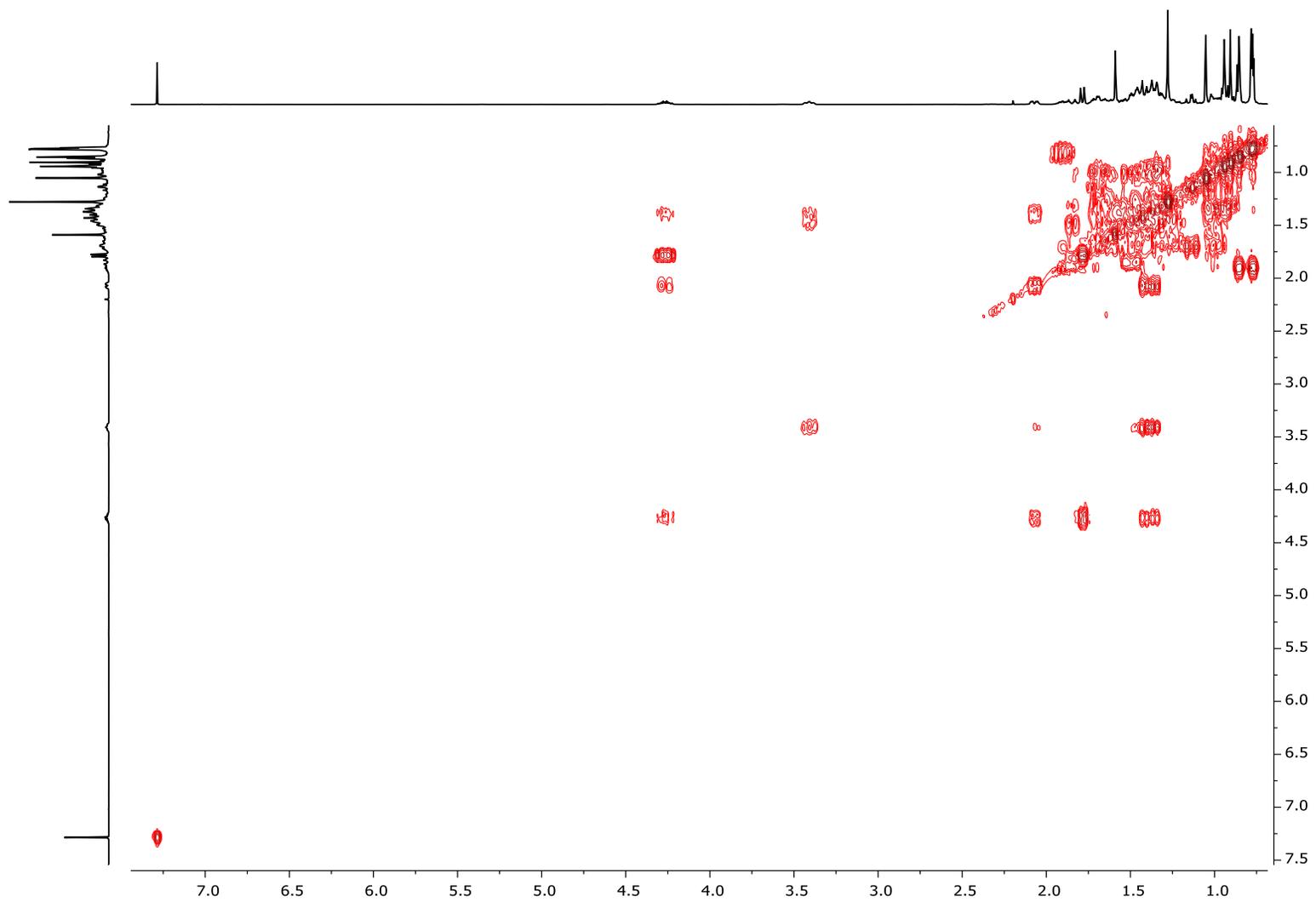
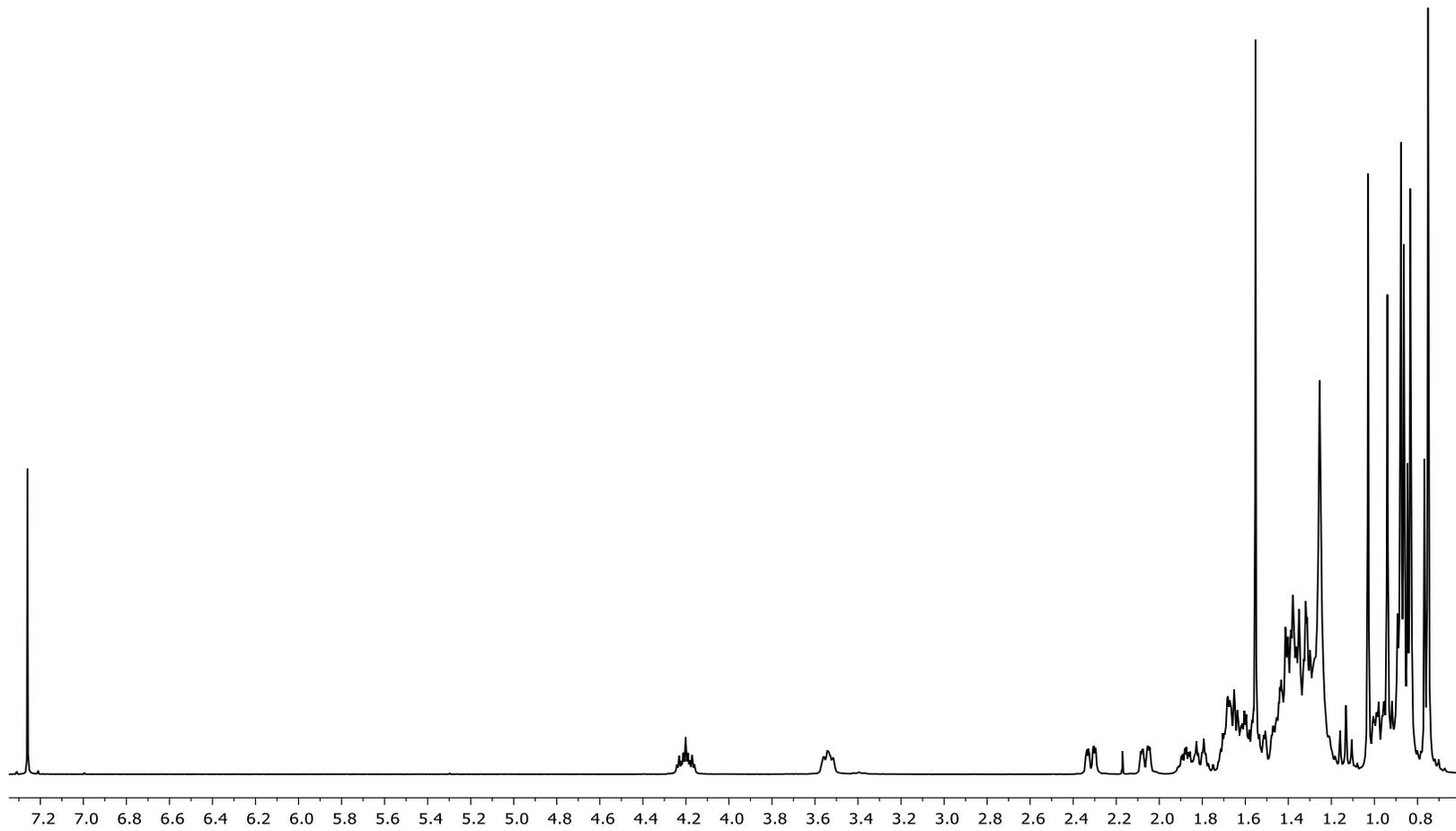


Figura 64. Espectro de RMN-COSY para **22** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 65.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **23** en  $\text{CDCl}_3$ .

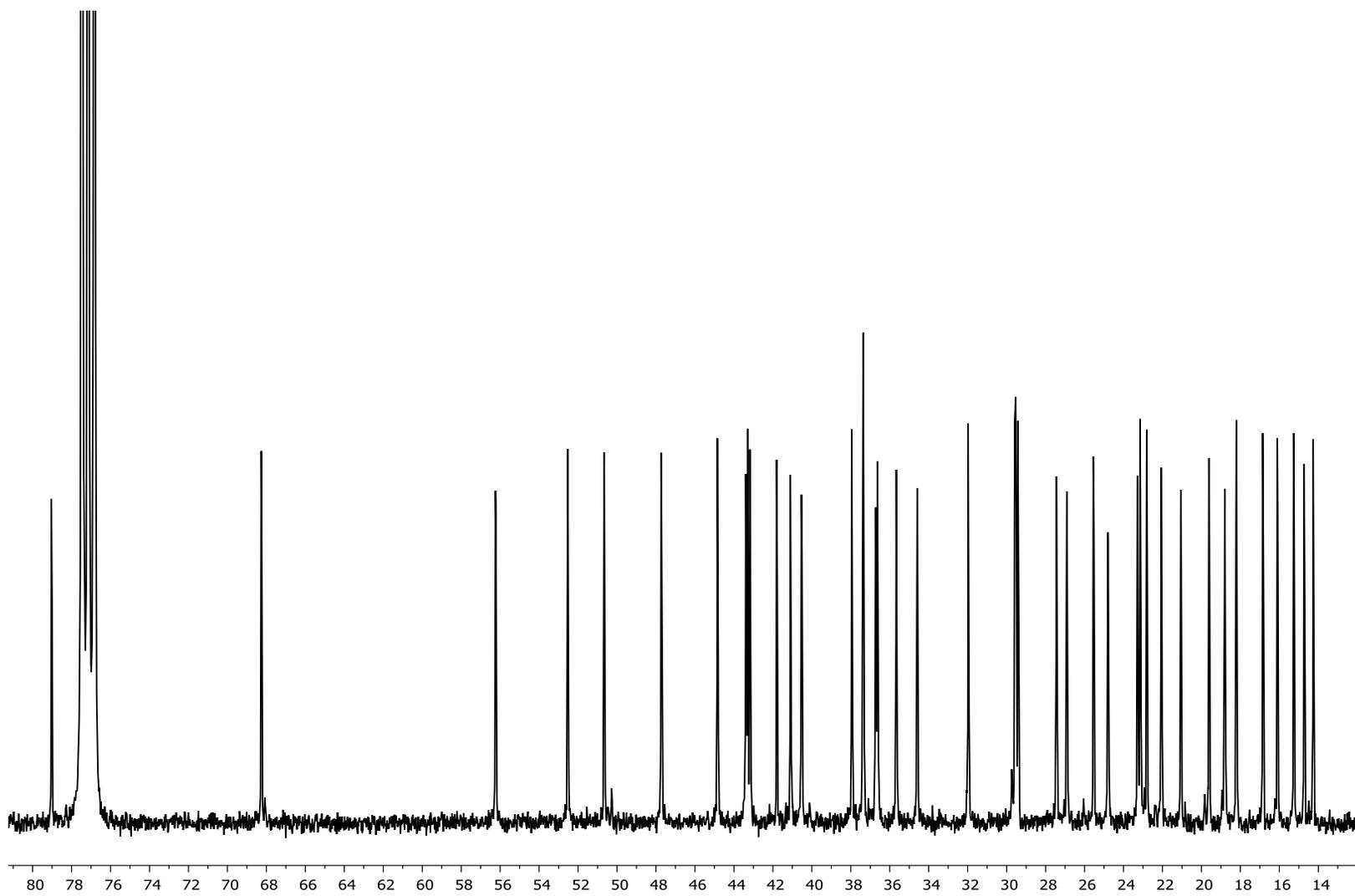


Figura 66. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **23** en CDCl<sub>3</sub>.

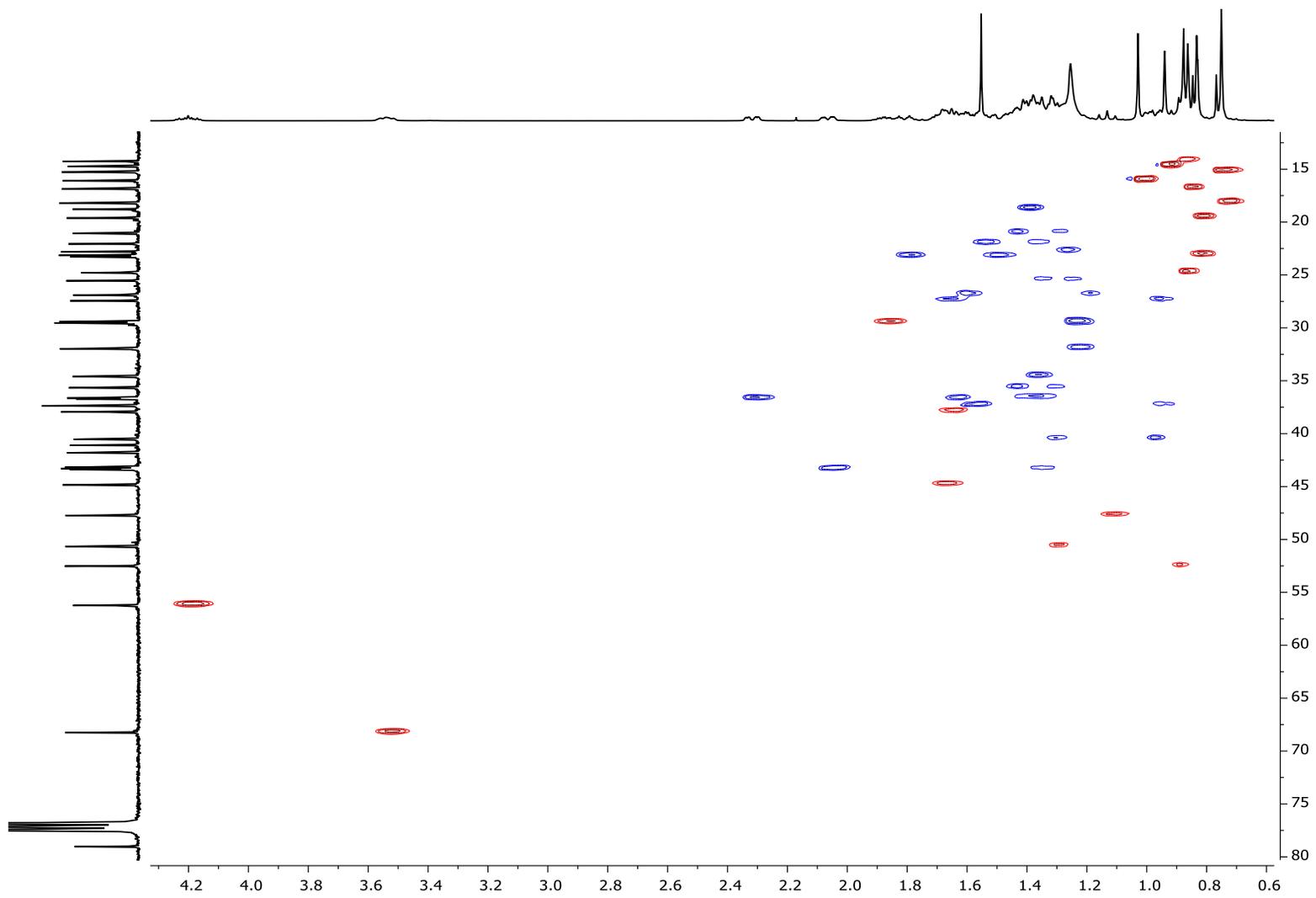
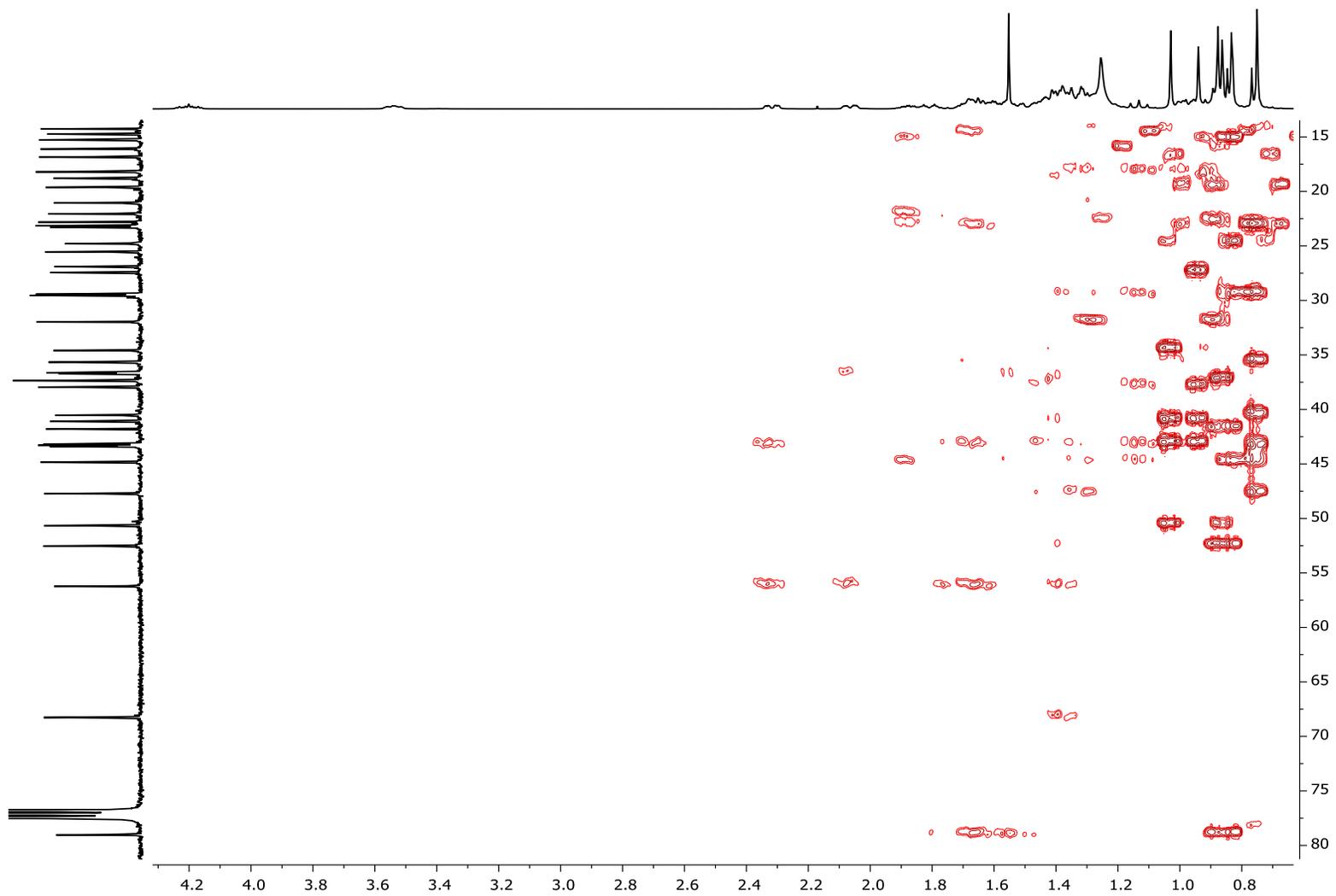


Figura 67. Espectro de RMN-HSQC para **23** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 68.** Espectro de RMN-HMBC para **23** en CDCl<sub>3</sub>.

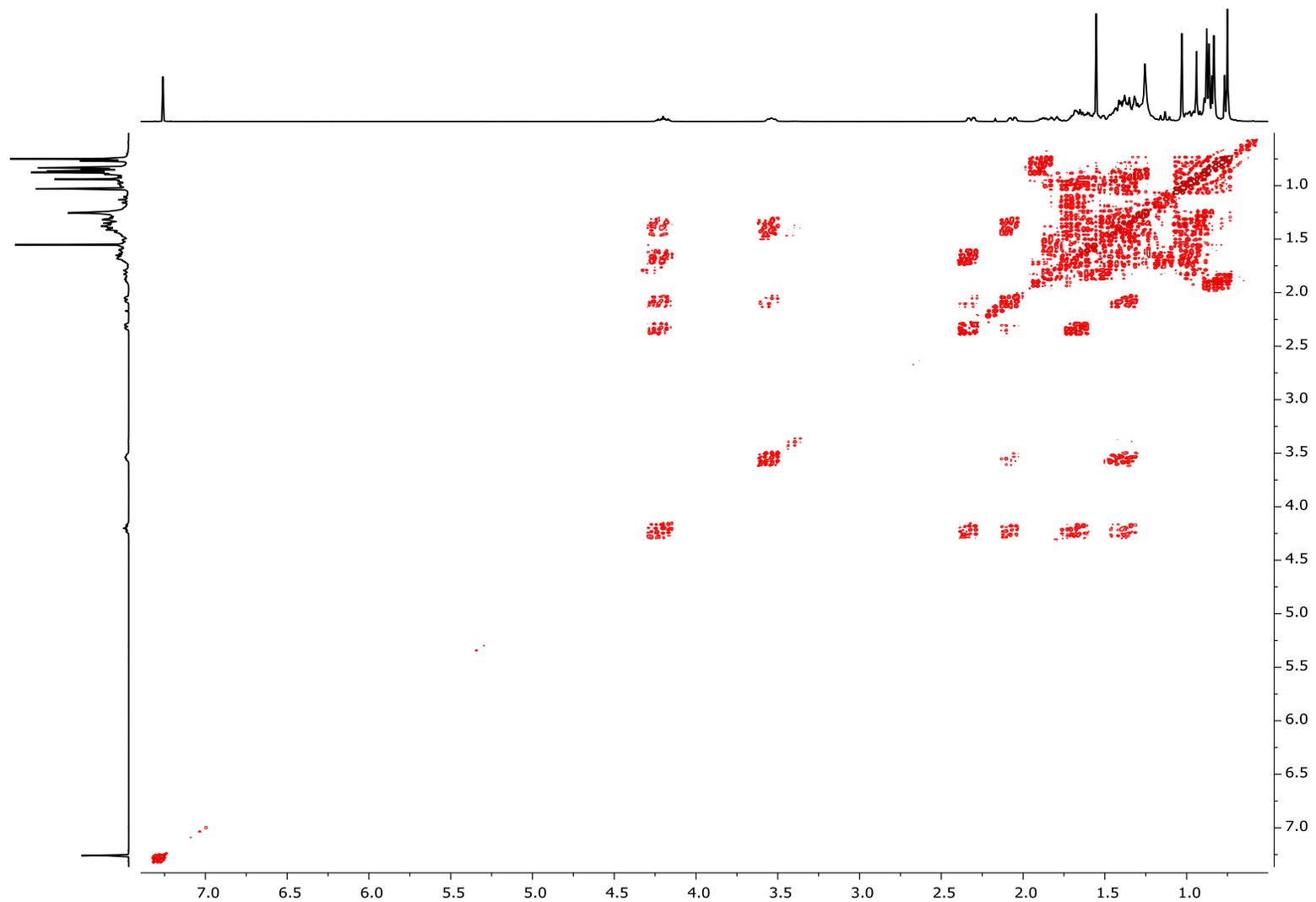
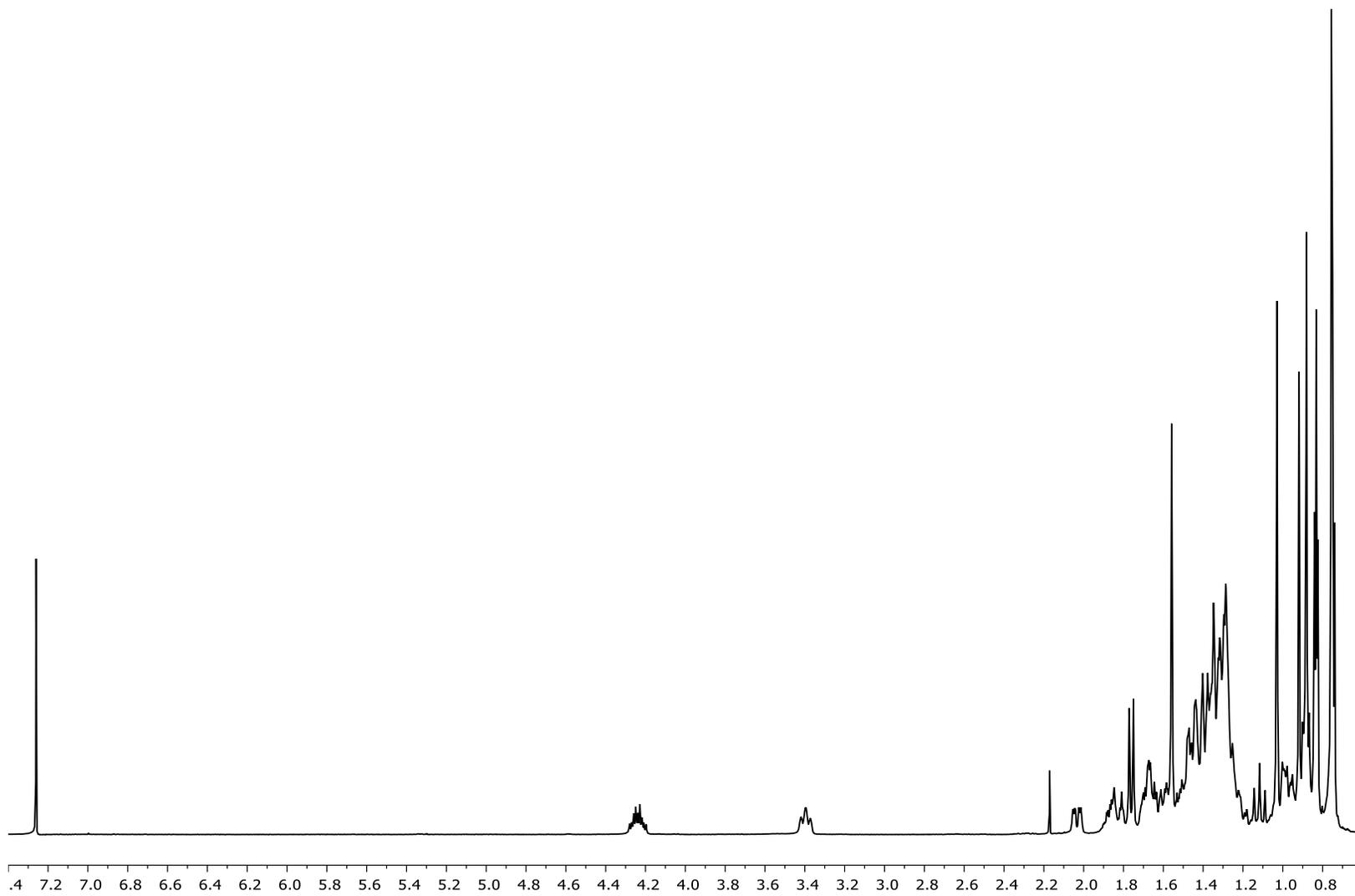
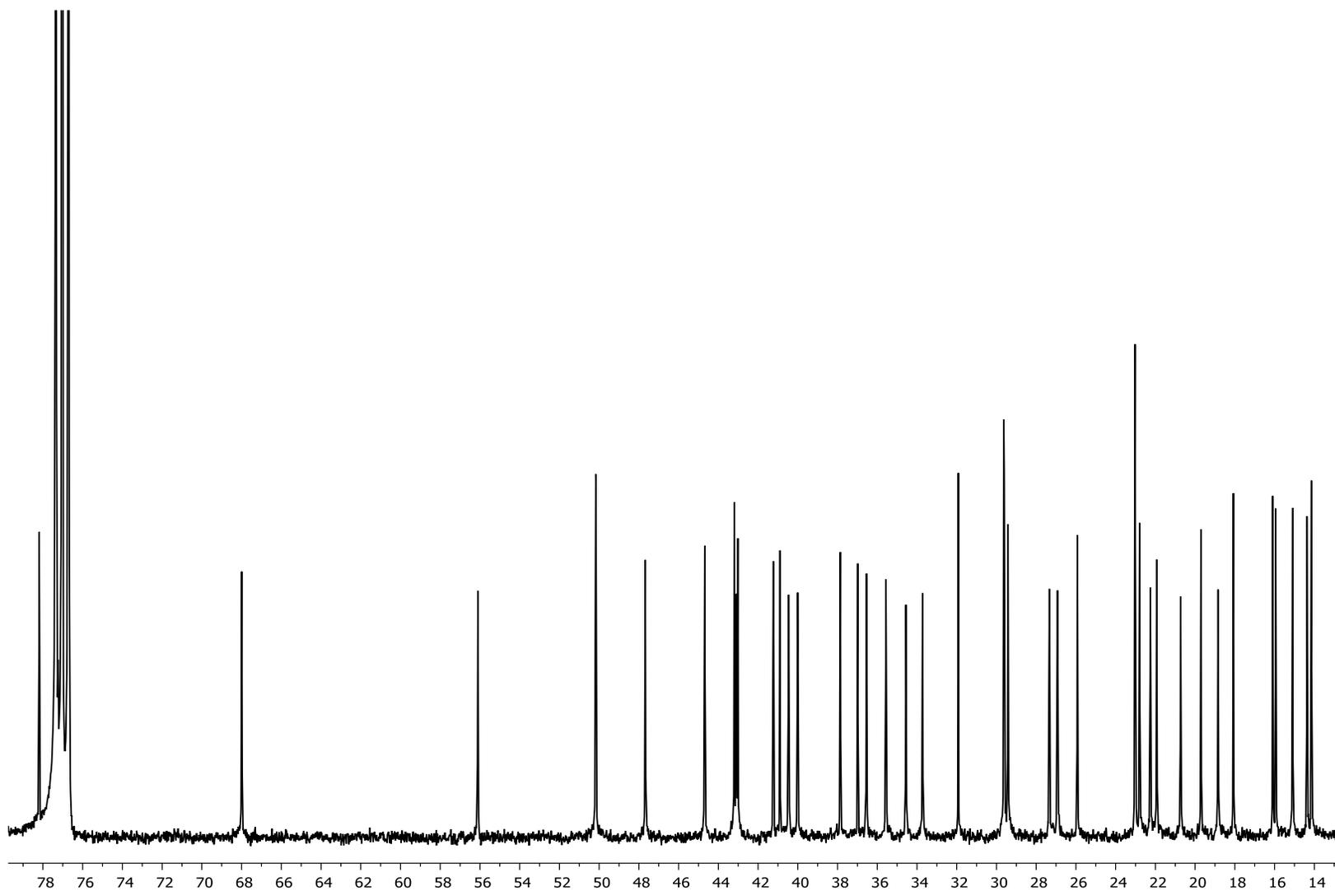


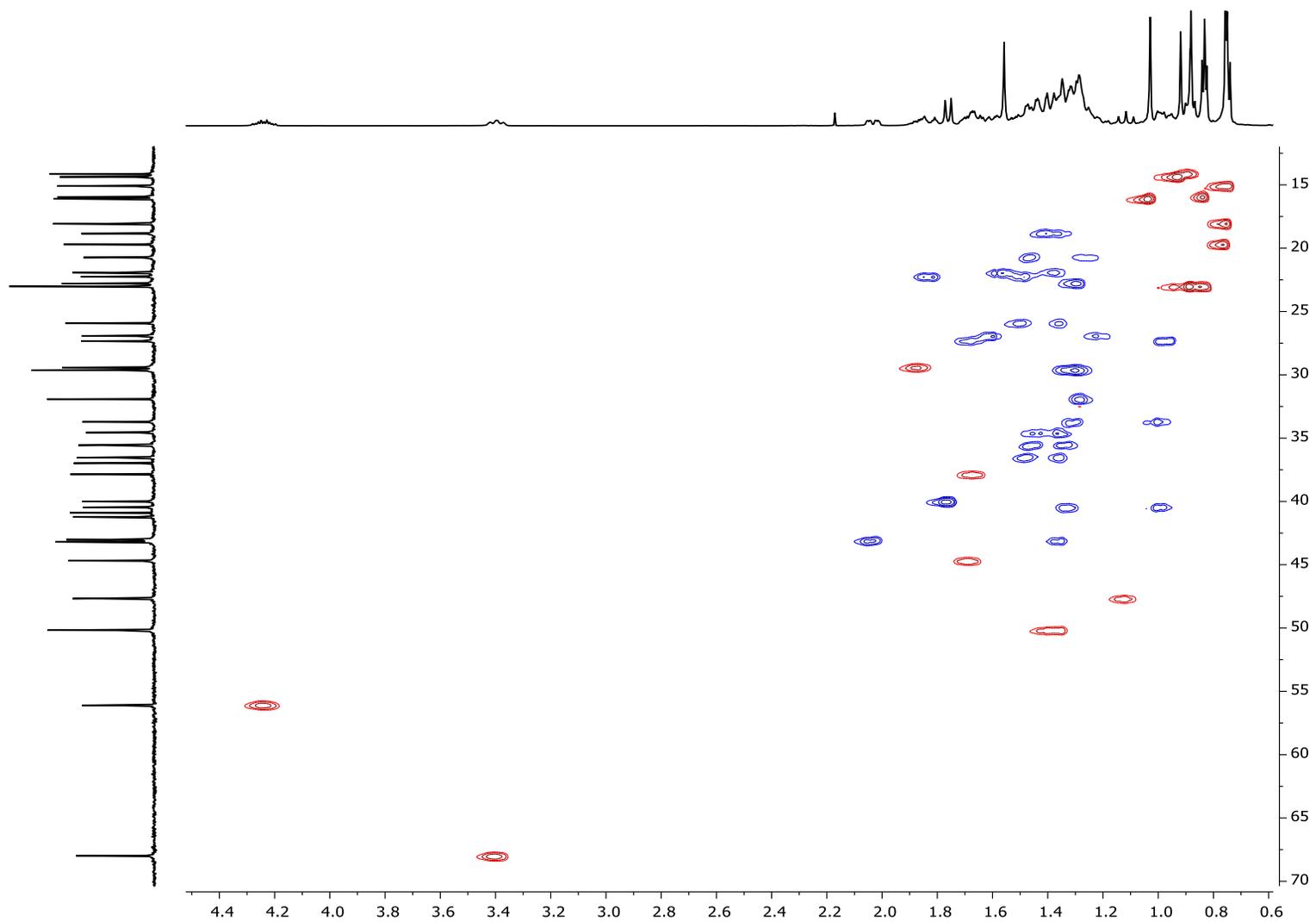
Figura 69. Espectro de RMN-COSY para 23 en  $\text{CDCl}_3$ .



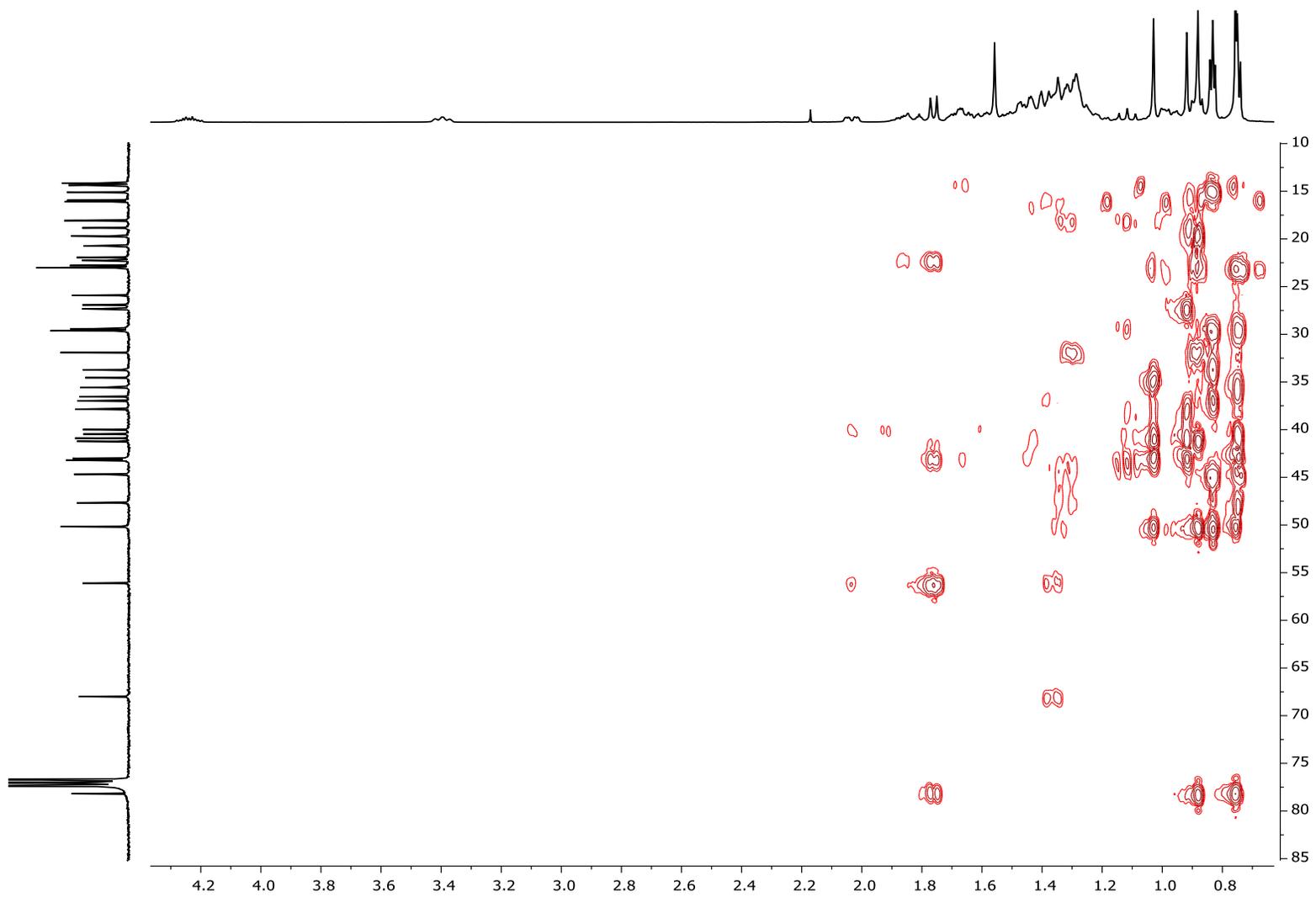
**Figura 70.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **24** en  $\text{CDCl}_3$ .



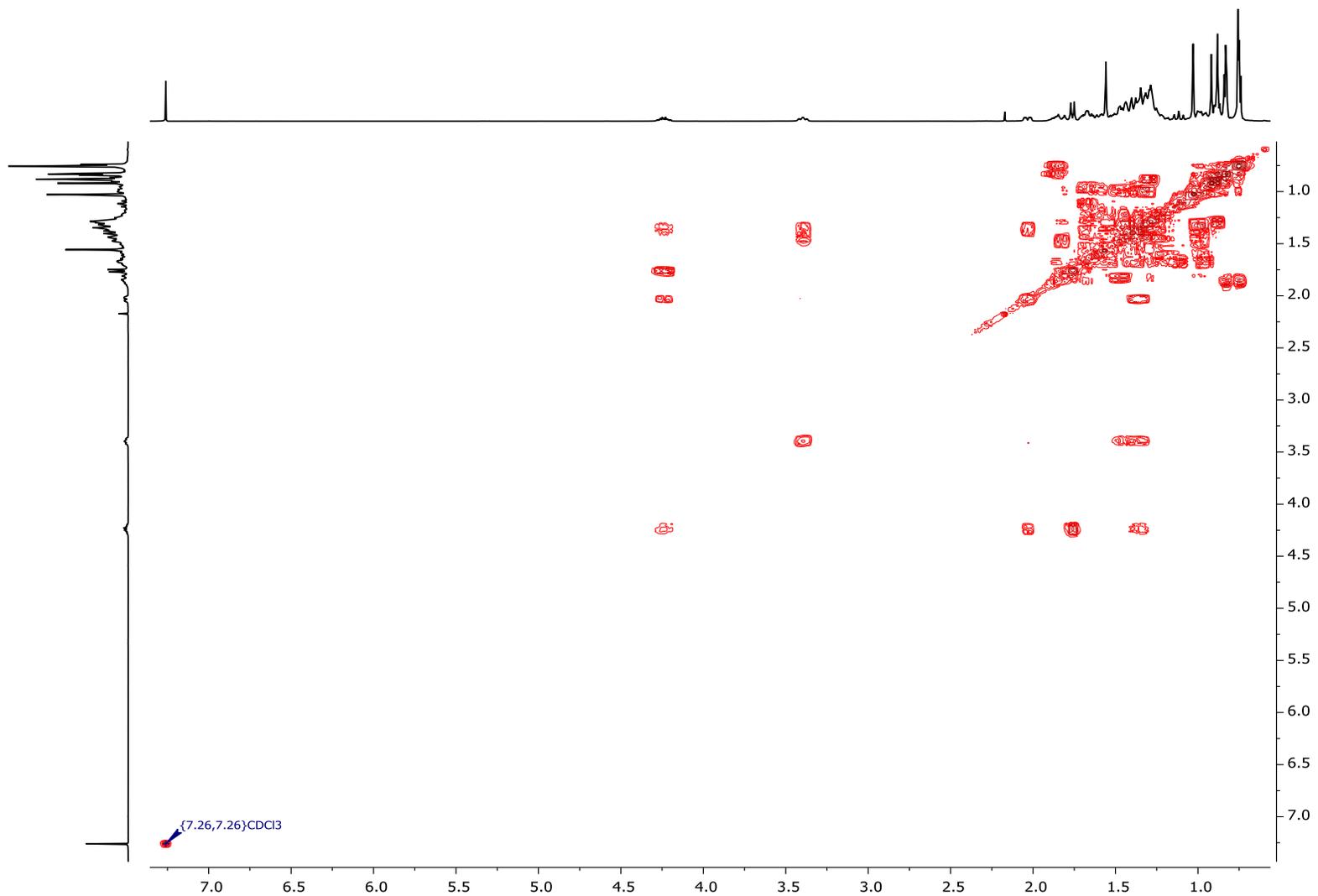
**Figura 71.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para 24 en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 72.** Espectro de RMN-HSQC para **24** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 73.** Espectro de RMN-HMBC para **24** en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 74.** Espectro de RMN-COSY para **24** en CDCl<sub>3</sub>.

