



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Tesis

**Síntesis de derivados del ácido oleanólico aislado de *Salvia
dugesii***

Que para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas

PRESENTA:

Q.F.B. Irving Raúl Vázquez Cacho

DIRECTORES:

D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado

D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres

Morelia, Michoacán a Noviembre de 2022

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría del Dr. Mario Armando Gómez Hurtado y la Dra. Rosa Elva Norma del Río Torres, con apoyo económico de la CIC-UMSNH. Con una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de registro 774122.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS Y ESQUEMAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	VI
SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	VII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Familia Lamiaceae.....	3
2.2. Género <i>Salvia</i>	4
2.2.1. Especie Vegetal: <i>Salvia dugesii</i>	5
2.3. Constituyentes químicos de <i>Salvia</i>	6
2.3.1. Aceites esenciales.....	6
2.3.2. Diterpenos.....	6
2.3.3. Triterpenos.....	7
2.4. Reacciones químicas a productos naturales.....	9
2.5. La presencia de los tetrahidropiranos en moléculas bioactivas	12
2.6. Reacciones tipo Prins.....	13
2.6.1. La reacción de Prins y su importancia en la síntesis orgánica.....	14
2.7. Reacción de bases de Schiff.....	17
2.7.1. Presencia de las Bases de Schiff en la síntesis orgánica.....	18
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVO GENERAL	21
4.1. Objetivos específicos	21
5. METODOLOGÍA	22

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
6.1. Aislamiento del Ácido oleanólico (23).....	23
6.2. Oxidación de los Ácidos ursólico (22) y oleanólico (23).....	27
6.3. Separación de los isómeros 22 y 23.....	30
6.4. Oxidación de la Lactona 74.....	35
6.5. Síntesis de la base de Schiff 76.....	40
6.6. Proceso de semisíntesis para la obtención del derivado Oxa-Prins 79.....	46
7. CONCLUSIÓN	56
8. PARTE EXPERIMENTAL	57
8.1. Generalidades.....	57
8.2. Colecta de la especie vegetal.....	57
8.3. Obtención de extractos.....	57
8.4. Purificación del Ácido oleanólico (23).....	58
8.5. Oxidación de la mezcla de isómeros 22 y 23.....	59
8.6. Reacción de Lactonización.....	59
8.7. Oxidación con PCC de 74.....	60
8.8. Síntesis de la base de Schiff a partir de la Diketona 75.....	61
8.9. Reducción del Ácido oleanólico (23).....	61
8.10. Oxidación del Eritrodiol (77).....	62
8.11. Reacción de ciclización Prins.....	63
9. BIBLIOGRAFÍA	64
10. ANEXOS	71
10.1. Tablas de Solubilidad.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS Y ESQUEMAS

Figura 1. Fármacos derivados de productos naturales: Paclitaxel (1), Penicilina G (2), Silibinina (3) y Ácido salicílico (4).....	2
Figura 2. Distribución de la familia Lamiaceae en la República Mexicana.....	3
Figura 3. Variedad de colores en las inflorescencias de diferentes especies de <i>Salvia</i>	4
Figura 4. Distribución del género <i>Salvia</i> en el Estado de Michoacán.....	5
Figura 5. Inflorescencias y hojas de <i>S. dugesii</i>	5
Figura 6. Estructuras químicas de mono y sesquiterpenos aislados de <i>Salvia</i>	6
Figura 7. Esqueletos base de diterpenos del género <i>Salvia</i>	7
Figura 8. Diterpenos tipo abietano y <i>neo</i> -clerodano aislados de distintas especies de <i>Salvia</i>	7
Figura 9. Esqueletos base de triterpenos pentacíclicos.....	8
Figura 10. Ácidos ursólico (22) y oleanólico (23).....	8
Figura 11. Lupeol (24), Glochidona (25) y Ácido salvichucanico (26).....	9
Esquema 1. Preparación de los derivados de Lupeol (24).....	10
Esquema 2. Modificaciones químicas del Ácido oleanólico (23).....	10
Esquema 3. Secuencia de reacción para la obtención de derivados nitrogenados.....	11
Figura 12. Phorboxazol A (40) y Decarestrictina L (41).....	12
Figura 13. (-)-Hennoxazol A (42).....	12
Esquema 4. Intermediario clave en la reacción de Prins.....	13
Esquema 5. Variedad de productos Prins.....	13
Esquema 6. Mecanismo de reacción de “Ciclación de Prins” con adición nucleofílica en la posición 4 del anillo de THP.....	14
Esquema 7. Reacción de Prins en la síntesis de la (+)-Ratjadona A (43).....	15
Esquema 8. Síntesis de (-)-Centrolobina (48) utilizando como proceso clave la reacción de Prins.....	16
Esquema 9 Síntesis de los cromenos (4 <i>R</i>)-54 y (4 <i>R</i>)-55.....	16

Esquema 10. Síntesis del producto Prins 57 sobre el esqueleto de lupano	17
Esquema 11. Mecanismo de reacción para la formación de bases de Schiff	18
Figura 14. Estructura química de la Ancistrocladidina (58).....	18
Figura 15. Serie de derivados base de Schiff a partir de 59	19
Esquema 12. Base de Schiff en la posición C-3 del esqueleto de ursano modificado	19
Figura 16. Espectro de IR del Ácido oleanólico (23).....	23
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) del Ácido oleanólico (23)	24
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) del Ácido oleanólico (23).....	25
Esquema 13. Reacción de oxidación de los compuestos 22 y 23	27
Figura 19. Espectro de IR de los Ácidos 3-oxoursólico (70) y 3-oxoleanólico (73).....	28
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de los Ácidos 3-oxoursólico (70) y 3-oxoleanólico (73).....	28
Figura 21. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de los Ácidos 3-oxoleanólico (70) y 3-oxoursólico (73)	29
Figura 22. Diferencia de la posición del metilo CH ₃ -29 de los isómeros 22 y 23	29
Esquema 14. Preparación de la Lactona 74 a partir de la mezcla de productos naturales ...	30
Figura 23. Espectro de IR de la Lactona 74	31
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de la Lactona 74	31
Figura 25. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de la Lactona 74	32
Esquema 15. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del anillo de lactona en el esqueleto del triterpeno.....	33
Esquema 16. Reacción de oxidación de la lactona 74	35
Figura 26. Espectro de IR de la Diketona 75	36
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de la Diketona 75	36
Figura 28. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de la Diketona 75	37

Esquema 17. Mecanismo de reacción de la oxidación de los alcoholes secundarios de la Lactona 74 con PCC.....	38
Esquema 18. Síntesis de 76 mediante al reacción de condensación de Schiff entre 75 y tiosemicarbazida	40
Figura 29. Espectro de IR de la <i>E</i> -Tio-semicarbazona 76	41
Figura 30. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de la <i>E</i> -Tio-semicarbazona 76	41
Figura 31. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de la <i>E</i> -Tio-semicarbazona 76	42
Figura 32. Experimento NOESY de la <i>E</i> -Tio-semicarbazona 76	42
Esquema 19. Propuesta de mecanismo de reacción de la síntesis de la <i>E</i> -Tio-semicarbazona 76	44
Esquema 20. Ruta de obtención del derivado 79	46
Figura 33. Espectro de IR del Eritrodiol (77).....	47
Figura 34. Espectro de IR del Ambronal (78)	48
Figura 35. Crudos de reacción de la secuencia de semisíntesis del derivado Prins	48
Figura 36. Espectro de IR del producto Oxa-Prins (79).....	49
Figura 37. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) del producto Oxa-Prins 79	50
Figura 38. Experimento COSY del producto Oxa-Prins 79	51
Figura 39. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) del producto Oxa-Prins 79	52
Figura 40 . Experimento HETCOR del producto Oxa-Prins 79	52
Esquema 21. Propuesta mecanística de la reacción de Prins al esqueleto de oleanano modificado.....	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y ^1H de 23 con la literatura. δ en ppm (J en Hz).	26
Tabla 2. Comparación de desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y ^1H de 74 con la literatura. δ en ppm (J en Hz).	34
Tabla 3. Comparación de desplazamientos químicos de ^{13}C de 75 con la literatura. δ en ppm (J en Hz).	39
Tabla 4. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de 76 . δ en ppm (J en Hz).....	45
Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de 79 . δ en ppm (J en Hz).....	55
Tabla 6. Solubilidad del Ácido oleanólico (23).....	71
Tabla 7. Solubilidad de la Lactona 74	71
Tabla 8. Solubilidad de la Diketona 75	71
Tabla 9. Solubilidad de la <i>E</i> -Tio-semicarbazona 76	72
Tabla 10. Solubilidad de derivado Oxa-Prins 79	72

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

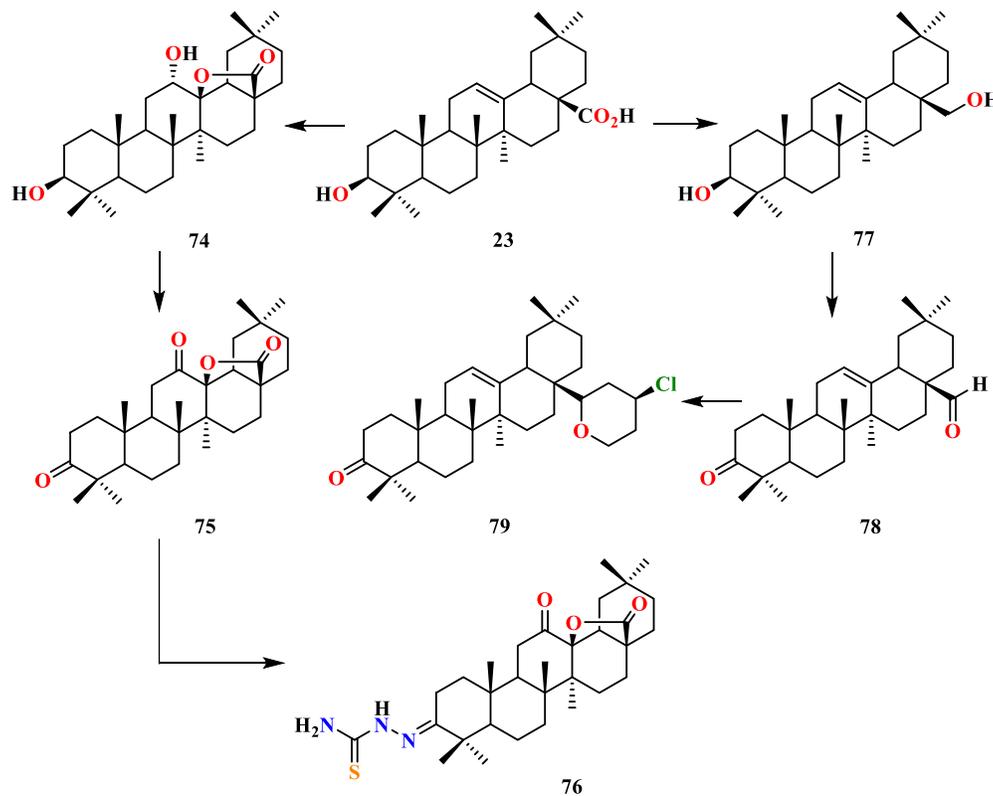
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de Etilo
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
TLC	Cromatografía en Capa Fina
cm	Centímetro
COSY	Espectroscopia de correlación (Correlated spectroscopy)
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfoxido
g	Gramo
HETCOR	Correlación de desplazamientos químicos heteronuclear (Heteronuclear chemical shift correlation)
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Metro
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	MegaHertz
mm	Milímetro
NOESY	Espectroscopia de mejoramiento nuclear de Overhauser (Nuclear overhauser enhancement spectroscopy)
p.f	Punto de fusión
PCC	Clorocromato de Piridinio
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple

t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
TMS	Tetrametilsilano
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
δ	Desplazamiento químico

RESUMEN

Los triterpenos pentacíclicos son compuestos comúnmente aislados de plantas del género *Salvia*, y continuamente atraen la atención de los grupos de investigación debido a su gran diversidad estructural que permite la síntesis de derivados biológicamente activos.

Los tetrahidropiranos y las bases de Schiff son grupos que han demostrado conferir efectos terapéuticos a aquellos compuestos que los posean, por ello en el presente trabajo se explora la incorporación de estos grupos en el esqueleto del Ácido oleanólico (**23**) extraído de *Salvia dugesii*. Este estudio permitió la obtención de los derivados *E*-Tio-semicarbazona **76** y Oxa-Prins **79** mediante la síntesis de bases de Schiff y la reacción de Prins. Los compuestos fueron caracterizados a través de sus datos físicos y espectroscópicos.

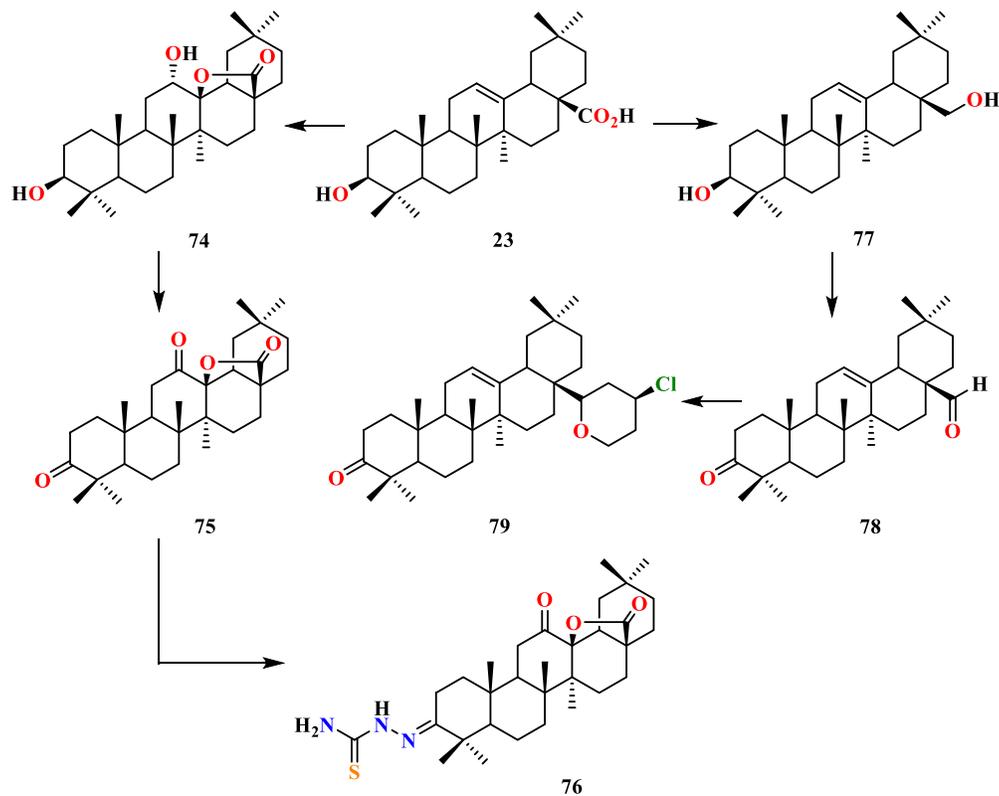


Palabras Clave: *Salvia dugesii*, Triterpeno pentacíclico, Prins, Ácido oleanólico, Base de Schiff.

ABSTRACT

Pentacyclic triterpenes are compounds commonly isolated from plants of the genus *Salvia*, and they continually attract the attention of research groups due to their great structural diversity that allows the synthesis of biologically active derivatives.

Tetrahydropyrans and Schiff's bases are groups that have been shown to confer therapeutic effects to those compounds that possess them; therefore, in the present work, the incorporation of these groups into the skeleton of Oleanolic acid (**23**) extracted from *Salvia dugesii* is explored. This study allowed obtaining the derivatives *E*-Thio-semicarbazone **76** and Oxa-Prins **79** through the synthesis of Schiff bases and the Prins reaction. The compounds were characterized through their physical and spectroscopic data.



Keywords: *Salvia dugesii*, Pentacyclic triterpene, Prins, Oleanolic acid, Schiff Base.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo del tiempo las plantas han desarrollado diversas estrategias de defensa contra el daño ocasionado por el ataque de herbívoros, insectos o microorganismos patógenos, sintetizando compuestos de bajo peso molecular denominados metabolitos secundarios con la capacidad de disuadir, repeler o hasta envenenar a sus depredadores, además de poseer acción antimicrobiana, antifúngica o antioxidante, constituyendo así una barrera química que en conjunto con la creación de barreras físicas han ayudado a la supervivencia de las mismas durante miles de años. No obstante, los metabolitos secundarios también poseen funciones ecológicas como el establecimiento de simbiosis con otros organismos y la atracción de insectos polinizadores que además ayudan a la dispersión de sus semillas (Lustre-Sánchez, 2022; Sepúlveda-Jiménez *et al.*, 2003; Wink, 2008).

Los metabolitos secundarios se derivan a partir del metabolismo primario, siendo la fotosíntesis un proceso endotérmico donde se biosintetizan los intermediarios químicos principales (acetil-CoA, ácido shikímico, ácido mevalónico) que dan lugar a los diferentes grupos de metabolitos secundarios (Gutiérrez-Ravelo y Estévez-Braun, 2009). De entre estos grupos los terpenos constituyen el más amplio y diverso; estos están formados por la unión cabeza-cola de unidades de isopreno y se les atribuyen actividades farmacológicas importantes que los convierten en potenciales agentes terapéuticos. Entre los componentes que la conforman se encuentran compuestos como las hormonas (giberelinas, ácido abscísico), los pigmentos (carotenos, xantofilas), compuestos esteroidales (ergosterol, sitosterol, colesterol) y aceites esenciales (Ávalos-García y Urria-Pérez Carril, 2009; Medina-O'Donnell, 2017).

Se estima que aproximadamente el 64% de los medicamentos de la última década han sido desarrollados a partir de fuentes naturales, haciendo de estas un recurso muy importante en el desarrollo de nuevos fármacos. Por ejemplo, el Paclitaxel (**1**), la Penicilina G (**2**), la Silibinina (**3**) y el Ácido salicílico (**4**) (Fig. 1) son medicamentos que se siguen utilizando actualmente y que se han derivado directa o indirectamente de fuentes naturales (Banerjee *et al.*, 2015; Cuéllar *et al.*, 2008; Newman y Cragg, 2020).

Usualmente, las moléculas naturales no poseen todas las características adecuadas para ser desarrolladas directamente como agentes bioactivos. La diversidad de grupos funcionales constituye un requisito clave para la unión con el sitio activo, pero a la vez aumentan la posibilidad

de interacciones indeseadas, por lo que es necesario modificar estas estructuras ya sea removiendo grupos que no participen en la unión al blanco o bien agregando funcionalizaciones que lo favorezcan (Welsch *et al.*, 2010). Adicionalmente, es posible que su potencia, selectividad y/o farmacocinética se vean acrecentadas tras su modificación estructural, por lo tanto, hoy en día el estudio de estas sustancias y sus derivados es uno de los objetivos de la Química Orgánica, representando así una vía importante para el hallazgo de nuevos agentes farmacológicos (Gil *et al.*, 2014; Medina-O'Donnell, 2017).

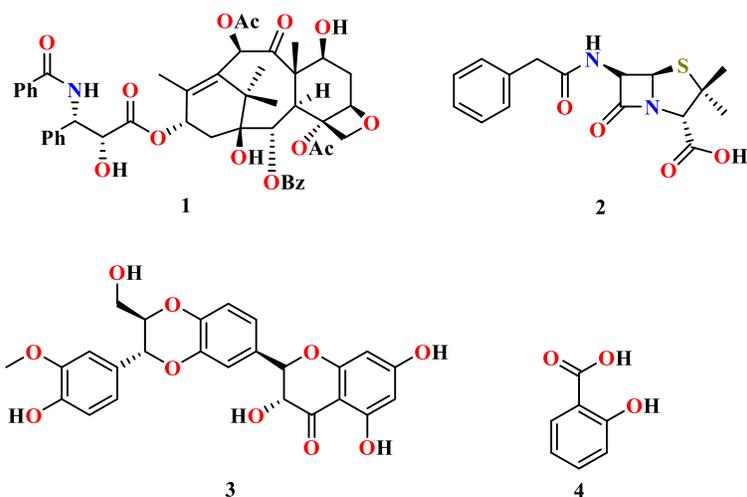


Figura 1. Fármacos derivados de productos naturales: Paclitaxel (1), Penicilina G (2), Silibinina (3) y Ácido salicílico (4).

2. ANTECEDENTES

2.1. Familia Lamiaceae

La familia Lamiaceae es una familia de plantas floreadas; se constituye por siete subfamilias las cuales comprende cerca de 241 géneros con alrededor de 7,530 especies (Ortiz-Mendoza *et al.*, 2022) ampliamente distribuidas en regiones cálidas y templadas de ambos hemisferios. Las plantas de esta familia se caracterizan por presentar hojas simples, opuestas, aromáticas y flores bilabiadas hermafroditas con estilo ginobásico. Los géneros más grandes son *Salvia* (900), *Scutellaria* (360), *Stachys* (300), *Plectranthus* (300), *Hyptis* (280), *Teucrium* (250), *Vitex* (250), *Thymus* (220), y *Nepeta* (200) (Di-Sapio *et al.*, 2012; Raja, 2012).

Esta familia es muy popular en el mundo debido a su importancia económica debido a que varias de sus especies son utilizadas para mejorar el sabor y aroma de los alimentos (*Origanum*, *Thymus*, *Mentha*), otras tantas son útiles para la obtención de aceites esenciales (*Lavandula*, *Pogostemon*, *Salvia*) o como plantas ornamentales (*Coleus*, *Salvia*, *Scutellaria*). Adicional a esto, la familia Lamiaceae es fuente importante de compuestos químicos con propiedades antioxidantes y actividades antimicrobianas (Kozłowska *et al.*, 2015; Martínez-Gordillo *et al.*, 2013).

En México, la familia Lamiaceae cuenta con una amplia distribución (Fig. 2) siendo una de las más diversas del país con alrededor de 601 especies reconocidas; encontrándose solo por detrás de las familias: Asteraceae, Fabaceae, Orchidaceae, Poaceae, Euphorbiaceae, Rubiaceae y Cactaceae (Villaseñor-Ríos, 2016).



Figura 2. Distribución de la familia Lamiaceae en la República Mexicana. Tomado de Martínez-Gordillo *et al.*, 2013.

2.2. Género *Salvia*

El género *Salvia* cuenta con cerca de 1,000 especies que se distribuyen en regiones como América, Europa, Asia y África, y actualmente especies este género han sido introducidas en Oceanía. Las plantas de *Salvia*, cuya característica principal es su corola labiada, son típicamente de 30 a 150 cm de alto, herbáceas, perennes, rara vez anuales y poseen flores aromáticas de varios colores (Fig. 3) (Jash *et al.*, 2016; Olvera-Mendoza *et al.*, 2017).

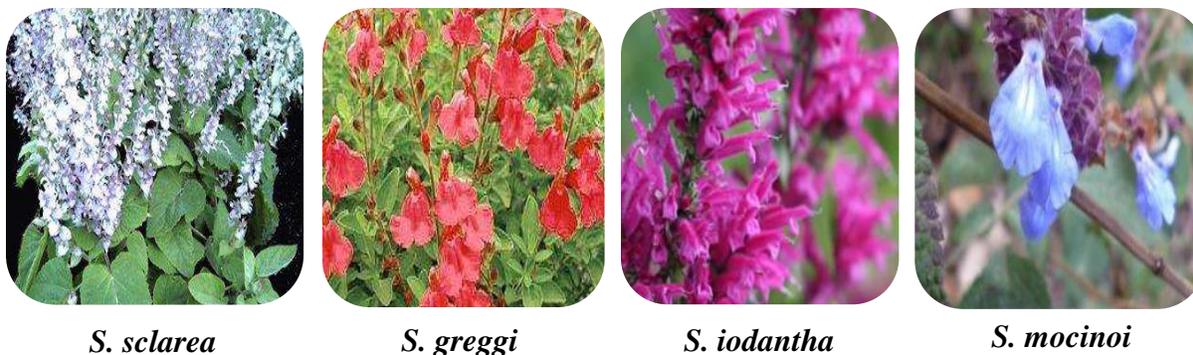


Figura 3. Variedad de colores en las inflorescencias de diferentes especies de *Salvia*.

El nombre *Salvia* proviene del latín “*salvare*” que significa “curar o estar a salvo o ileso”, nombre que resume la creencia folclórica de sus propiedades “mágicas” terapéuticas usadas para tratar diversos tipos de dolencias, lo que las hace muy populares en la medicina tradicional. Por ejemplo, las infusiones de esta especie se han utilizado ampliamente para tratar los dolores de garganta y de cabeza, además de que sus extractos han sido utilizados por curanderos desde antes de la aparición de la medicina moderna por sus efectos antiespasmódicos, antisépticos e hipoglucemiantes. También se ha descrito su contribución en el alivio de trastornos como la epilepsia hasta el tratamiento de resfriados, bronquitis, tuberculosis y hemorragias (Topçu *et al.*, 2018; Ulubelen, 2000; Y. B. Wu *et al.*, 2012).

México es una de las regiones con mayor diversidad de especies de este género, contando con un total de 328 especies reconocidas, haciéndolo el género más numeroso del país (Cornejo-Tenorio y Ibarra-Manríquez, 2011; Villaseñor-Ríos, 2016). Particularmente, en el Estado de Michoacán se albergan cerca de 64 especies distribuidas en todo el territorio (Fig. 4), de las cuales cinco son endémicas del Estado, 43 son endémicas de México y 17 presentan una distribución desde el Centro del continente hasta Sudamérica (Lara-Cabrera *et al.*, 2016).



Figura 4. Distribución del género *Salvia* en el Estado de Michoacán. Modificado de Lara-Cabrera *et al.*, 2016.

2.2.1. Especie Vegetal: *Salvia dugesii*

La planta *S. dugesii* (Fig. 5) es una especie que se encuentra ampliamente distribuida en varios Estados de la República Mexicana como: Aguascalientes, Durango, Guanajuato, Jalisco, Michoacán, Oaxaca, Puebla y Querétaro. Es una planta arbustiva de 0.5 a 2.0 m de alto, con tallos ramificados, entrenudos de 4.5 a 6 cm, peciolo de 5 a 36 mm de largo; lámina foliar discolora, ovada y de 1.5 a 5.5 cm de largo que puede contener de 6 a 12 flores. Su floración varía entre los meses de marzo a diciembre (Olvera-Mendoza *et al.*, 2017).



Figura 5. Inflorescencias y hojas de *S. dugesii*. Espécimen recolectado en la Alberca de los Espinos, Municipio de Villa Jiménez, Michoacán de Ocampo, México.

2.3. Constituyentes químicos de *Salvia*

Las plantas de *Salvia* tienen relevancia en la industria alimenticia y perfumería y particularmente en medicina por poseer una abundante gama de metabolitos secundarios, lo que ha llamado la atención de las comunidades científicas debido a la importante variedad de derivados fenólicos y terpenos que los constituyen predominantemente, y en donde varios de estos han exhibido características importantes como: antimicrobianas, antioxidantes, antiinflamatorias, inhibidoras de la colinesterasa, ansiolíticas y sedantes (Mocan *et al.*, 2020; Vergine *et al.*, 2019).

2.3.1. Aceites esenciales

Entre los compuestos que se han aislado en los aceites esenciales de *Salvia* están los monoterpenos y sesquiterpenos como: α -pineno (**5**), Mirceno (**6**), Cariofileno (**7**), Germancreno (**8**), Alcanfor (**9**) y Acetato de bornilo (**10**) (Fig. 6), entre otros. Algunos de sus representantes como *S. sclarea* y *S. officinalis*, son fuentes comerciales importantes de aceites esenciales, siendo el aceite de *S. sclarea* muy utilizado en perfumería, producción de refrescos y licores, aunque también es usado en aromaterapia por sus efectos ansiolíticos y actividades digestivas. Por otro lado, el aceite de *S. officinalis* reporta actividades antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes (Assaggaf *et al.*, 2022; Ben-Khedher *et al.*, 2017; Sharopov y Setzer, 2012).

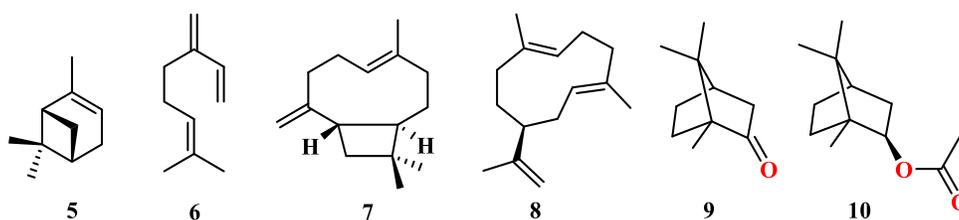


Figura 6. Estructuras químicas de mono y sesquiterpenos aislados de *Salvia*.

2.3.2. Diterpenos

Los diterpenos son el grupo más grande de compuestos que se pueden aislar en *Salvia*, siendo los compuestos de tipo abietano **11** y *neo*-clerodano **12** los más representativos del género, aunque también se reportan compuestos con esqueleto de labdano **13**, pimarano **14** y kaurano **15** (Fig. 7).

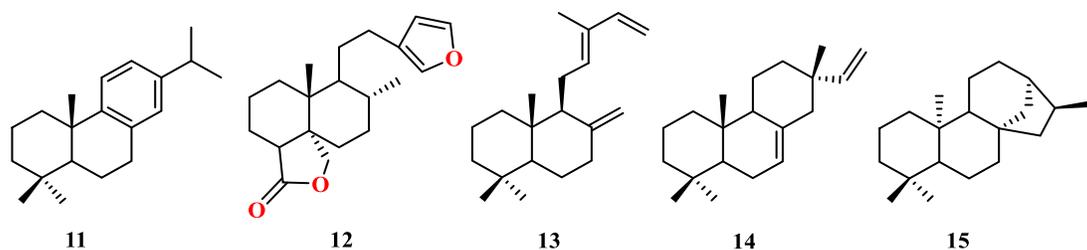


Figura 7. Esqueletos base de diterpenos del género *Salvia*.

Los abietanos y *neo*-clerodanos por lo general se encuentran en las raíces; sin embargo, en especies de *Salvia* americanas se han obtenido de las partes aéreas (Abdollahi-Ghehi *et al.*, 2019; Ulubelen, 2000; Wu *et al.*, 2012). Dichos compuestos han demostrado tener acciones terapéuticas de interés, como las Hipageninas A-B (**16**, **17**) aisladas de *S. hypargeia* que exhibieron actividades antibacterianas. Por otro lado, de *S. melissodora* aislaron al Ácido melissodórico (**18**) un *neo*-clerodano con actividad antiepiléptica (Fig. 8) (Esquivel *et al.*, 1988).

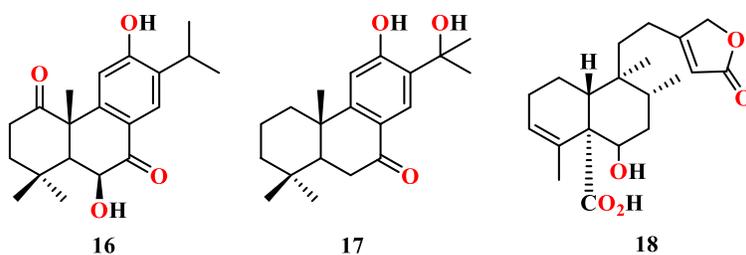


Figura 8. Diterpenos tipo abietano y *neo*-clerodano aislados de distintas especies de *Salvia*.

2.3.3. Triterpenos

Una distinta clase de compuestos que también son comunes en las especies de *Salvia* son los triterpenos pentacíclicos, de los cuales se han encontrado en alrededor de 60 de 140 especies que han sido estudiadas, y en donde los esqueletos de oleanano **19** están presentes en 52 especies, los ursanos **20** en 46 especies y los lupanos **21** en 28 especies (Fig. 9) (Lakhal *et al.*, 2014). Su distribución y abundancia en diferentes especies es variable debido a las posibles funcionalizaciones que pueden contener en sus esqueletos base. Por lo general estos compuestos presentan un grupo hidroxilo en el carbono C-3, además de posibles funcionalizaciones en las posiciones C-11, C-26 y C-28; sin embargo los oleananos y ursanos poseen un doble enlace entre los carbonos C-12 y C-13 de sus estructuras, a diferencia de los lupanos que lo suelen contener entre los carbonos C-20 y C-29 (Dewick, 2009; Topçu, 2006).

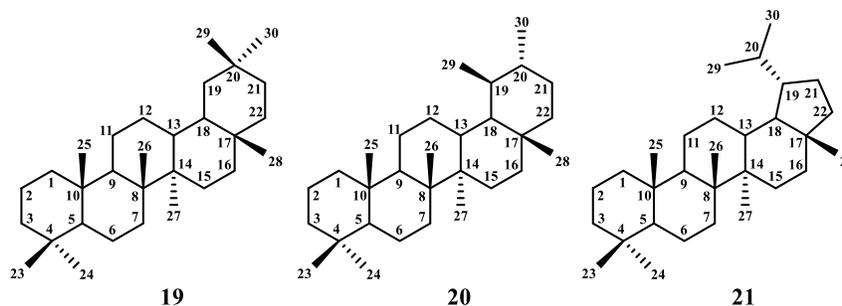


Figura 9. Esqueletos base de triterpenos pentacíclicos.

Los Ácidos ursólico (**22**) y oleanólico (**23**) (Fig. 10), son compuestos frecuentemente aislados de las distintas especies de *Salvia*. Poseen actividades sedantes, antiinflamatorias, antiulcerosas, antioxidantes, antitumorales, antivirales, antialérgicas y hepatoprotectoras; además de que sus derivados por lo general exhiben acciones terapéuticas interesantes (Ghorbani y Esmailizadeh, 2017; Wang *et al.*, 2019).

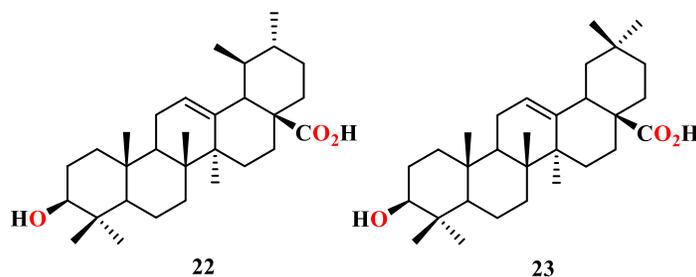


Figura 10. Ácidos ursólico (**22**) y oleanólico (**23**).

Por otro lado, los esqueletos de lupano, aunque con menor frecuencia también son comunes en el género. Por ejemplo, estudios en el extracto metanólico de las partes aéreas de *S. trichoclada* reportan la presencia del Lupeol (**24**) y la Glochidona (**25**) que mostraron una alta actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa (Çulhaoğlu *et al.*, 2015). Mientras que en 2018, aislaron el Ácido salvibuchanico (**26**) (Fig. 11) del extracto de cloroformo de *S. buchananii*, el cual poseía actividad citotóxica ante las líneas celulares HeLa y MCF7 (Beladjila *et al.*, 2018).

Este tipo de compuestos constituyen una fuente de interés para las industrias farmacéuticas, nutricionales y cosméticas por su amplia gama de propiedades terapéuticas; adicionalmente, su variabilidad de grupos funcionales en los esqueletos triterpénicos los hacen candidatos viables para la generación de derivados con propiedades farmacocinéticas mejoradas, nuevos mecanismos de acción y menos efectos secundarios (Cano-Flores, 2013; Jemmali *et al.*, 2016).

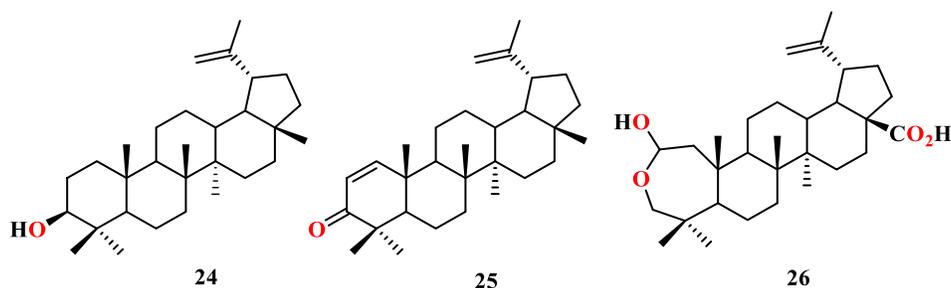


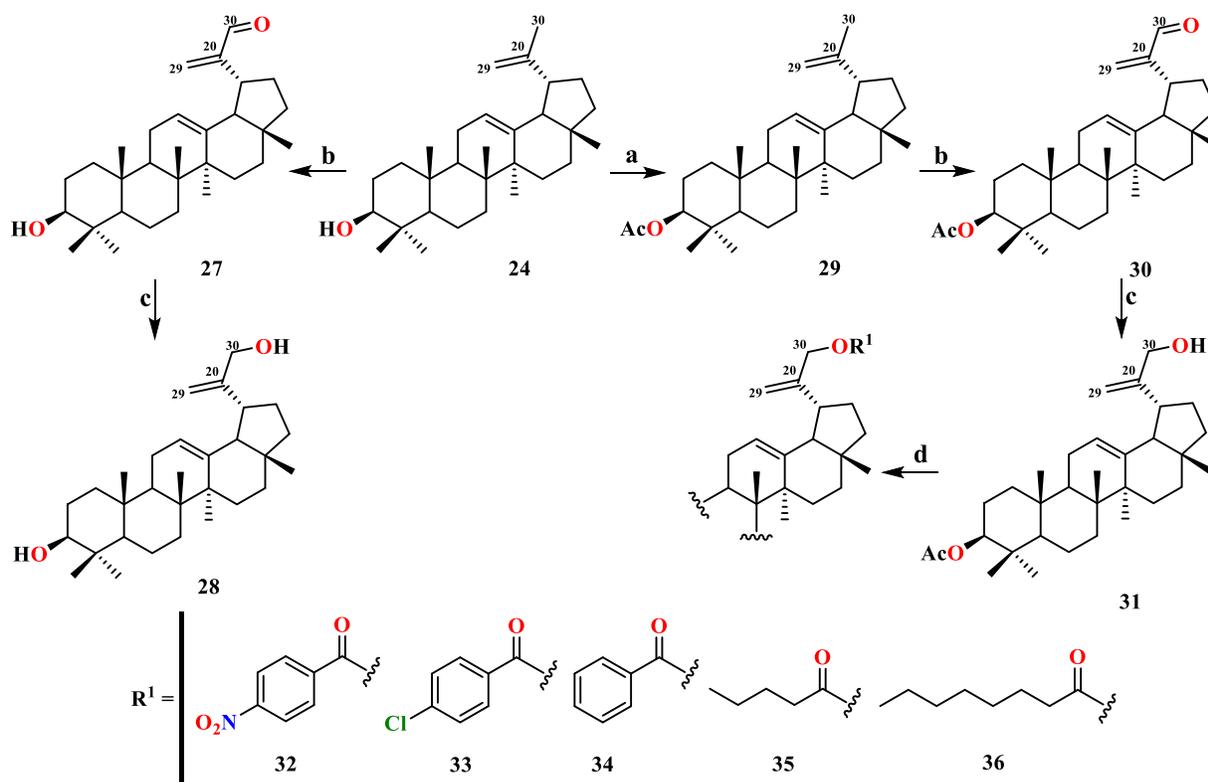
Figura 11. Lupeol (24), Glochidona (25) y Ácido salvichucanico (26).

2.4. Reacciones químicas a productos naturales

Particularmente, los triterpenos pentacíclicos son buenos candidatos para la síntesis de derivados biológicamente activos. En ellos se han llevado a cabo reacciones diversas que van desde oxidaciones, reducciones o esterificaciones hasta la síntesis de nuevos grupos funcionales como heterociclos tipo indoles, pirazinas o quinolonas (Li *et al.*, 2009).

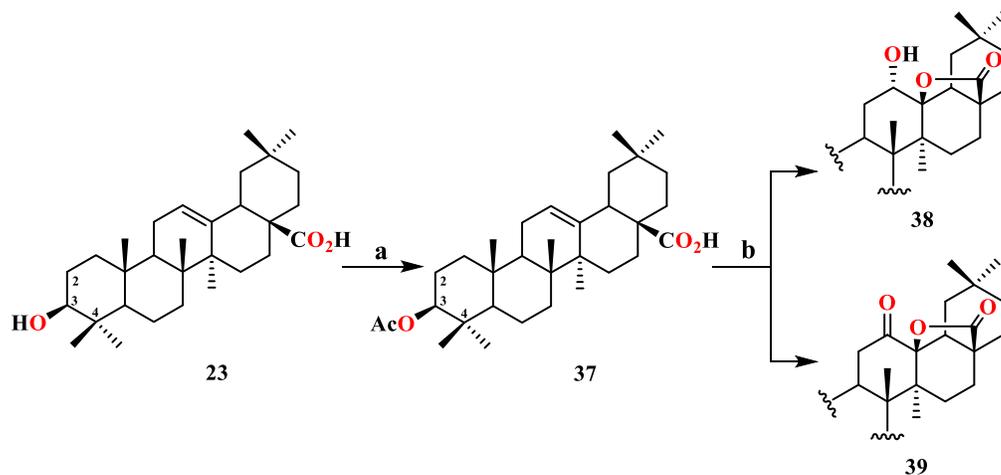
Machado en 2018 reportó la obtención de los derivados **27-36** a partir del Lupeol (**24**) utilizando procesos semisintéticos. Su ruta generó un nuevo grupo funcional en el metilo alílico C-30 (Esquema 1). En su mayoría, los nuevos compuestos mostraron actividad antiparasitaria ante cepas de *Leishmania amazonensis* y *Trypanosoma cruzi* (Machado *et al.*, 2018).

En 2003, Hichri y colaboradores describieron el tratamiento del Ácido oleanólico (**23**) por medio de una acetilación hacia el alcohol secundario de la posición C-3 del anillo A, obteniendo así al Ácido acetiloleanólico (**37**), compuesto que demostró actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Posteriormente, el compuesto **37** fue sometido a un proceso oxidativo por el cual se obtuvo a la 12 α -hidroxi- δ -lactona **38** y la 12-oxo- δ -lactona **39** (Esquema 2), exhibiendo ambos compuestos actividades contra cepas de *Salmonella typhimurium* (Hichri *et al.*, 2003).



Reactivos y condiciones: a) Ac₂O, DAMP, EtOAc, t.a.; b) SeO₂, EtOH, reflujo; c) NaBH₄, EtOH, 0 °C o t.a.; d) Correspondiente cloruro de acilo, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, t.a.

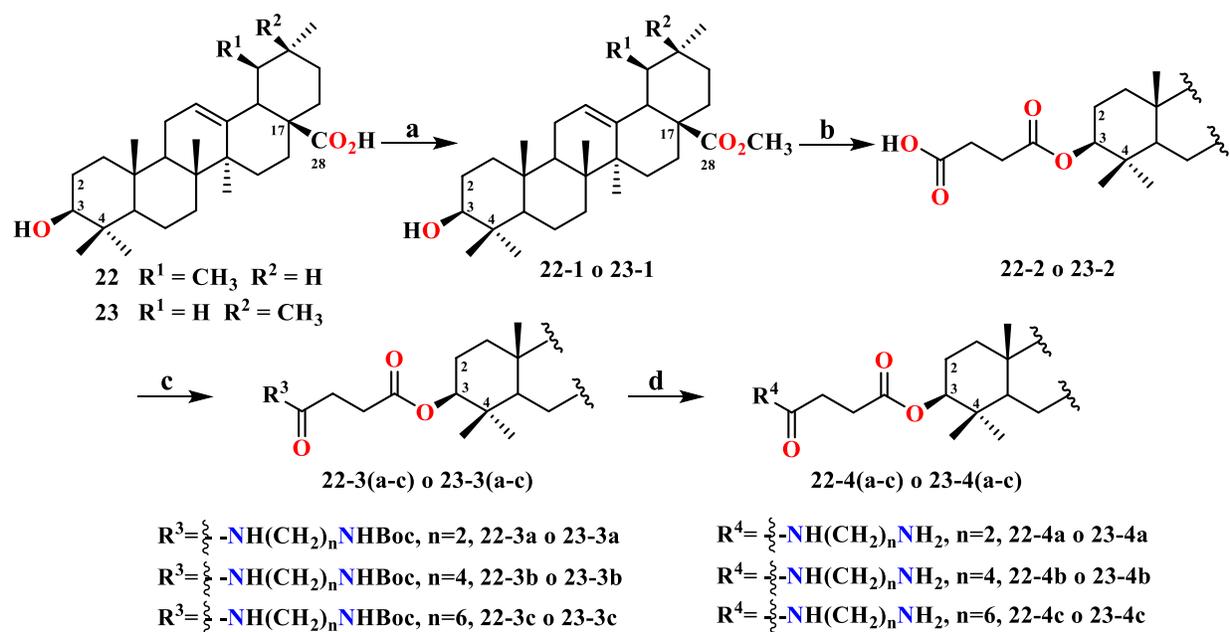
Esquema 1. Preparación de los derivados de Lupeol (24).



Reactivos y Condiciones: Ac₂O, Piridina, es t.a. b) KMnO₄·CuSO₄·5H₂O, CH₂Cl₂, H₂O, tBuOH, 4h.

Esquema 2. Modificaciones químicas del Ácido oleanólico (23).

Recientemente, el equipo de Feng (2020), utilizó a los Ácidos ursólico (**22**) y oleanólico (**23**) como materia prima para diseñar una serie de nuevos derivados nitrogenados en la posición C-3; como estrategia sintética los triterpenos fueron previamente metilados en la posición C-28, posteriormente se añadió a C-3 un enlazador de ácido succínico al cual los grupos nitrogenados fueron incorporados (Esquema 3). Los derivados obtenidos se sometieron a evaluación citotóxica frente a células A549, MCF-7 y HeLa, dando buena actividad antiproliferativa en las tres líneas (Feng *et al.*, 2020).



Reactivos y Condiciones: a) CH_3I , K_2CO_3 , DMF, t.a.; b) Anhídrido succínico, DMAP, CH_2Cl_2 , 70°C ; c) N-Boc-Diamina, EDCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C a t.a.; d) TFA, CH_2Cl_2 , 0°C a t.a.

Esquema 3. Secuencia de reacción para la obtención de derivados nitrogenados.

Como se puede observar en los ejemplos anteriores, la cantidad de reacciones que pueden llevarse a cabo a esta clase de moléculas es amplia y diversa, además de que la gran mayoría de derivados presentan características biológicas útiles e interesantes. No obstante, para llegar a estos productos se debe plantear con antelación el nuevo grupo funcional que se añadirá a la molécula inicial, ya que se buscan aquellos sustituyentes que tengan una mayor probabilidad de conferir efectos terapéuticos favorables.

2.5. La presencia de los tetrahidropiranos en moléculas bioactivas

Los tetrahidropiranos (THP) son probablemente las unidades estructurales más frecuentes en productos naturales encontrándose en compuestos como el macrólido Phorboxazol A (**40**) un poderoso agente antitumoral obtenido de las esponjas *Phorbas* sp. encontradas en el océano Indico y que posee en su estructura cuatro anillos de THP. También está el caso de la Decarestrictina L (**41**) que posee acción inhibitoria en la síntesis del colesterol y que es un anillo de THP con funcionalizaciones en C-2, C-3 y C-6 (Fig. 12) (Riatto *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2004).

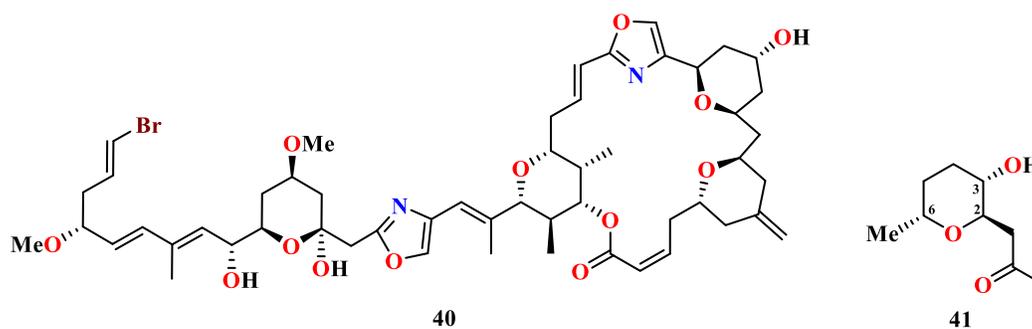


Figura 12. Phorboxazol A (**40**) y Decarestrictina L (**41**)

El (-)-Hennoxazol A (**42**) (Fig. 13) es otro metabolito secundario que posee en su estructura un anillo de THP y que ha demostrado actividad analgésica además de ser un agente antiviral efectivo ante herpes simple tipo 1. Es extraído de esponjas marinas de las especies de *Polyfibrospongia* que habitan en la costa de Okinawa, Japón (Smith *et al.*, 2008).

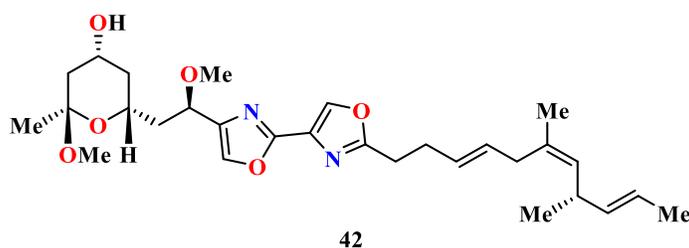


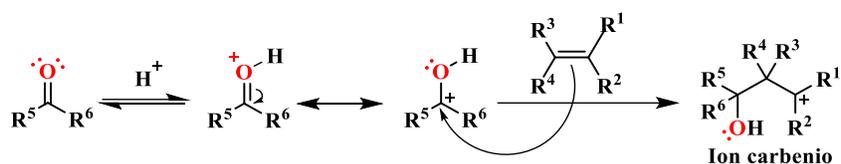
Figura 13. (-)-Hennoxazol A (**42**).

El desarrollo de metodologías prácticas para la síntesis de THP se ha convertido en un reto de la síntesis orgánica; desde hace varios años se han llevado a cabo un gran número de reacciones para la obtención este tipo de anillos, siendo la reacción de Prins un método que ha generado gran impacto en las comunidades científicas debido a su eficacia en la formación de heterociclos

oxigenados, por lo que su aplicación a metabolitos secundarios se considera como un campo de continuo desarrollo (Loh *et al.*, 2001).

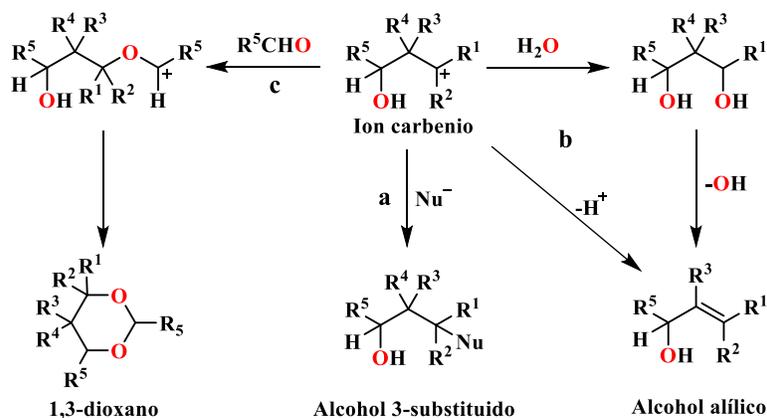
2.6. Reacciones tipo Prins

La reacción de Prins es un método fundamental para la formación de enlaces carbono-carbono y consiste en la condensación promovida por un ácido de Lewis o Brønsted entre un aldehído o cetona y un alqueno, lo que dará un intermediario clave en la reacción denominado ion carbenio (Esquema 4) el cual dependiendo de las condiciones de reacción dará paso a una amplia variedad de productos (Olier *et al.*, 2010).



Esquema 4. Intermediario clave en la reacción de Prins

A través del ion carbenio puede generar un alcohol 3-substituido (**a**), aunque también puede eliminarse un protón, lo que dará origen a un alcohol alílico (**b**), por otro lado, si el medio de reacción tiene un exceso del aldehído se formará el correspondiente 1,3-dioxano por ciclación intramolecular (**c**) (Pastor y Yus, 2012).

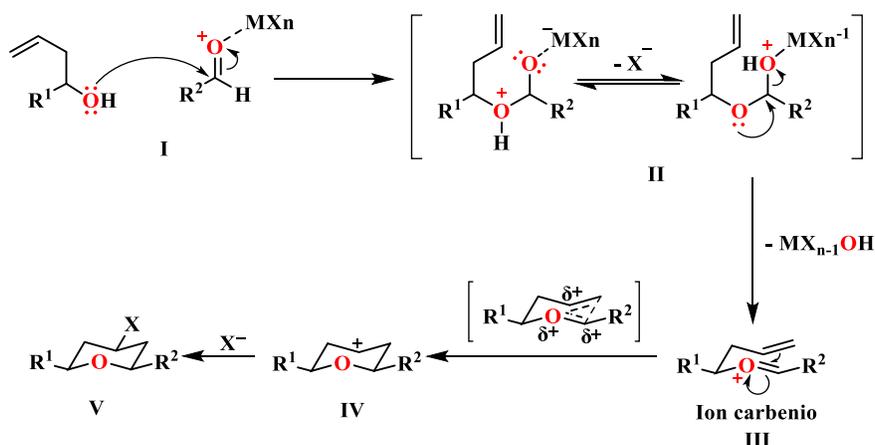


Esquema 5. Variedad de productos Prins

Al ser una reacción donde el sustrato juega un papel fundamental para la formación de los distintos tipos de productos, el uso de alcoholes homoalílicos ha dado pie a una variante conocida como “Ciclación de Prins”, la cual es un medio para la síntesis de di- y tetrahidropiranos (Colin

et al., 2014; Pastor y Yus, 2012). Esta variante es llevada a cabo entre un grupo carbonilo, el alcohol homoalílico y un ácido de Lewis o de Brønsted.

El mecanismo de reacción es bien conocido hoy en día (Esquema 6), e inicia con la complejación del ácido de Lewis con el oxígeno del carbonilo seguido del ataque nucleofílico del oxígeno del alcohol homoalílico al carbono carbonílico (**I**) lo que generará un intermediario hemiacetal que favorecerá la formación del ion carbenio (**II**), siendo este al igual que en la reacción clásica, el intermediario clave para la formación del producto. El ion carbenio es susceptible a la ciclación 6-*endo*, cuya conformación tipo silla (**III**), termodinámicamente favorecida, mantiene la posición pseudoecuatorial de los sustituyentes, lo que favorece a la aparición de un carbocatión secundario (**IV**) que podrá ser neutralizado por un nucleófilo, dando lugar al producto de ciclación sustituido en la posición 4 del heterociclo (**V**) (Pastor y Yus, 2007).

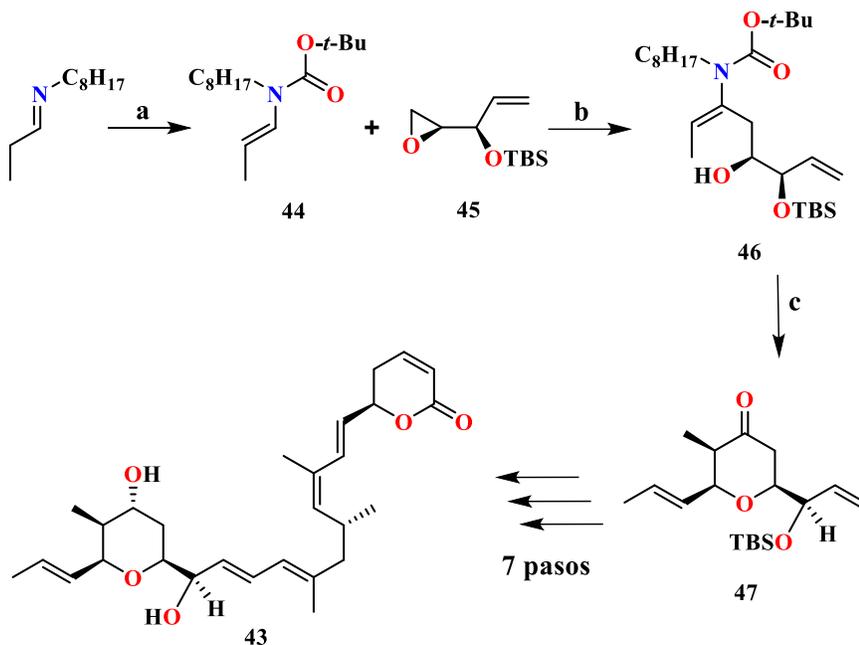


Esquema 6. Mecanismo de reacción de “Ciclación de Prins” con adición nucleofílica en la posición 4 del anillo de THP.

2.6.1. La reacción de Prins y su importancia en la síntesis orgánica

La reacción de Prins tiene un papel importante en la síntesis de moléculas bioactivas debido a su intervención en procesos de síntesis totales o semisíntesis de productos naturales (Cossey y Funk, 2004; Dziejcz y Furman, 2008; Ilyina *et al.*, 2018; Rybina *et al.*, 2008; Tadiparthi *et al.*, 2022). Por ejemplo, Cossey y Funk reportan en 2004 el uso de la reacción de Prins como uno de los pasos necesarios para la síntesis total de la (+)-Ratjadona A (**43**), un metabolito secundario citotóxico aislado de *Sorangium cellulosum* (Kalesse *et al.*, 2001). Este proceso utilizó el carbamato **44** preparado vía acilación del derivado de *N*-octilamina de propanal para

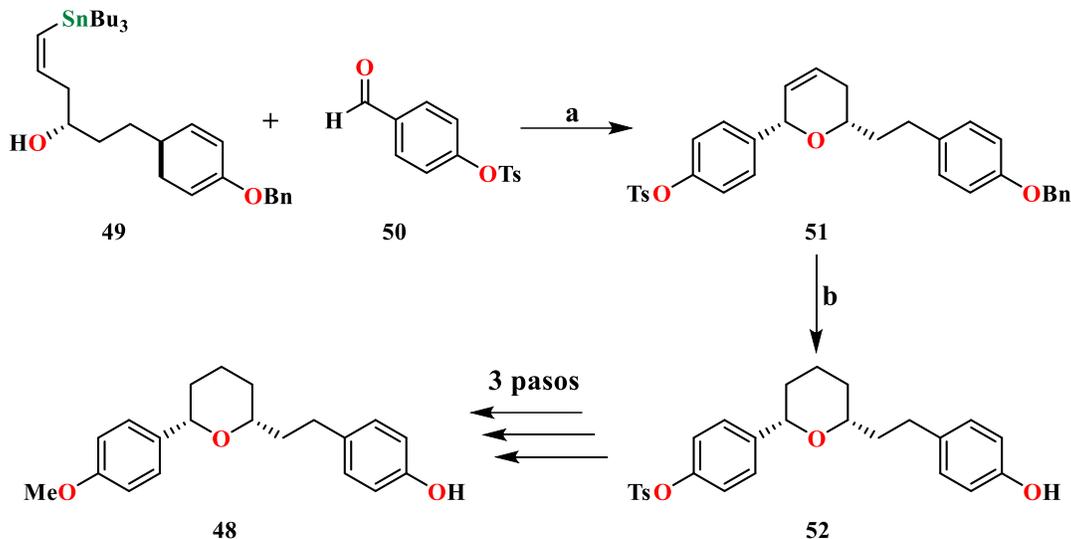
posteriormente ser tratados con el epóxido **45** ópticamente puro y así generar el respectivo alcohol homoalílico **46** utilizado para llevar a cabo la ciclación usando crotonaldehído en presencia de InCl_3 que proporcionó la tetrahidropiranona **47** como un solo diastereoisómero en buen rendimiento (84%). A partir de este punto necesitaron 7 pasos más para generar al compuesto **43** (Esquema 7).



Reactivos y Condiciones: a) BOC_2O , EtNiPr_2 , reflujo, 18 h; $80\text{ }^\circ\text{C}$, 36 h; b) *t*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 1.1 h; $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $-73\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h; c) crotonaldehído, InCl_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h.

Esquema 7. Reacción de Prins en la síntesis de la (+)-Ratjadona A (**43**).

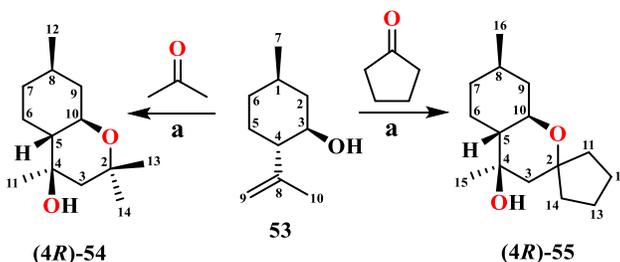
La síntesis total de la (-)-Centrolobina (**48**), un antibiótico natural aislado del duramen de *Centrolobium robustum*, fue posible gracias a la ciclación de **49** con el 4-toliloxibenzaldehído **50** en presencia de TMSOTf que generó, por medio de la ciclación de Prins, al dihidropirano **51**. La reducción de la olefina condujo al THP **52**, que posteriormente se transformaría en el compuesto **48** a través de varios pasos de reacción y con 73% de rendimiento (Esquema 8) (Dziedzic y Furman, 2008).



Reactivos y Condiciones: a) TMSOTf, Et₂O, -78 °C; b) Pd/C, H₂, AcOEt.

Esquema 8. Síntesis de (-)-Centrolobina (**48**) utilizando como proceso clave la reacción de Prins.

El monoterpeno Isopulegol (**53**), un componente frecuentemente encontrado en los aceites esenciales de varios tipos de plantas, fue utilizado en un proceso de semisíntesis en donde se crearon un par de cromenos con actividad antiviral hacia cepas de virus de la influenza A subtipo H1N1, por medio de la ciclación de Prins a grupos cetona, una variante poco reportada pero efectiva para la síntesis de THP espirocíclicos. Los cromenos (*4R*)-**54** y (*4R*)-**55** se sintetizaron utilizando acetona y ciclopentanona, respectivamente, como grupos carbonilo, a **53** como alcohol homoalílico y la arcilla montmorillonita K10 tratada con HCl como promotor de la reacción (Esquema 9) (Ilyina *et al.*, 2018).

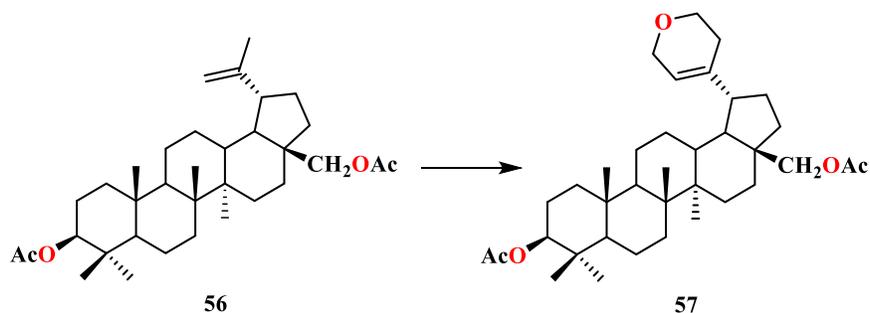


Reactivos y Condiciones: a) H⁺-K10, t.a., 2 h.

Esquema 9 Síntesis de los cromenos (*4R*)-**54** y (*4R*)-**55**.

Rybina y colaboradores en 2008 documentaron la síntesis de dihidropiranos sobre el doble enlace del Diacetato de betulina (**56**), a través de la reacción de Prins, utilizando formaldehído y

SnCl_4 como ácido de Lewis, obteniendo así al derivado **57** con 70% de rendimiento (Esquema 10). Cabe destacar que este es el único reporte de reacciones de Prins efectuadas a esqueletos de triterpenos pentacíclicos.



Reactivos y Condiciones: CH_2O , SnCl_4 , CHCl_3 , t.a., 2 h.

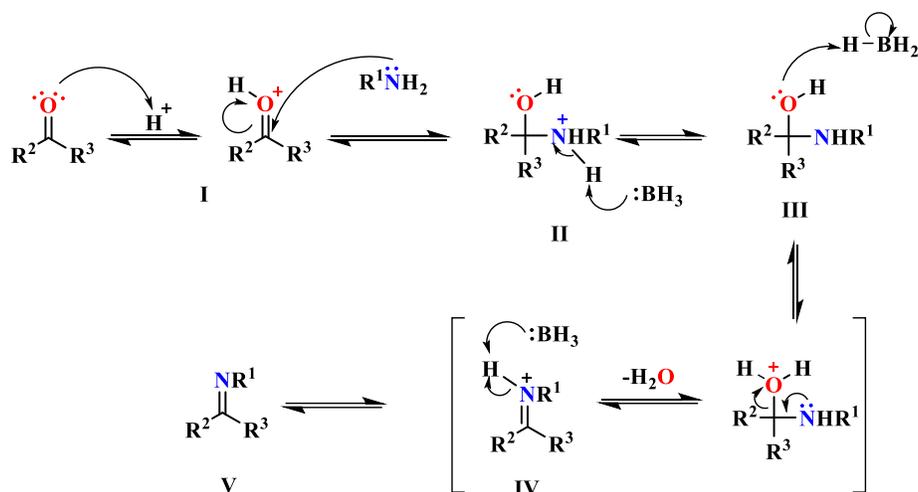
Esquema 10. Síntesis del producto Prins **57** sobre el esqueleto de lupano.

La presencia del grupo carbonilo es crucial para poder realizar la ciclación de Prins, de lo contrario la reacción no procede. No obstante, estos grupos pueden ser utilizados para otro tipo de reacciones de condensación como la síntesis de iminas comúnmente conocida como “síntesis de bases de Schiff”.

2.7. Reacción de bases de Schiff

Las bases de Schiff son compuestos muy utilizados como pigmentos, colorantes, catalizadores o como intermediarios en síntesis orgánica, además de exhibir una amplia gama actividades farmacológicas incluidas las acciones antifúngicas, antibacterianas, antipalúdicas, antiproliferativas y antiinflamatorias, por mencionar algunas. Estos grupos imina o azometina son formados por medio de la reacción entre un aldehído o cetona con una amina primaria en presencia de un ácido (Uddin *et al.*, 2020).

El mecanismo de reacción para la síntesis de bases de Schiff (Esquema 11) consiste en la activación del carbonilo por el ácido lo cual promueve el ataque nucleofílico de la amina (**I**), posteriormente el ion amonio pierde un hidrogeno (**II**), lo que forma un intermediario tetraédrico neutro denominado *carbinolamina* (**III**). Este último tras la eliminar una molécula de agua da forma a una imina cuaternaria (**IV**) la cual pierde un protón para dar paso a la imina correspondiente (**V**) (Yurkanis-Bruice, 2008).



Esquema 11. Mecanismo de reacción para la formación de bases de Schiff.

2.7.1. Presencia de las Bases de Schiff en la síntesis orgánica

Algunas moléculas biológicamente activas suelen presentar fragmentos de bases de Schiff en su estructura. La Ancistrocladidina (**58**) (Fig. 14) es un agente antimalárico producido por la planta *Ancistrocladus tanzaniensis*, y que presenta en su estructura un grupo imina (Bringmann *et al.*, 2004).

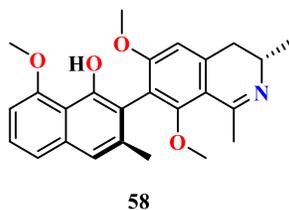


Figura 14. Estructura química de la Ancistrocladidina (**58**).

En 2007, Shi presentó una serie de bases de Schiff derivadas del 5-cloro-silicilaldehído (**59**) (Fig. 15) con actividad antibacteriana probada en cepas de *Pseudomonas fluorescense*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (Shi *et al.*, 2007).

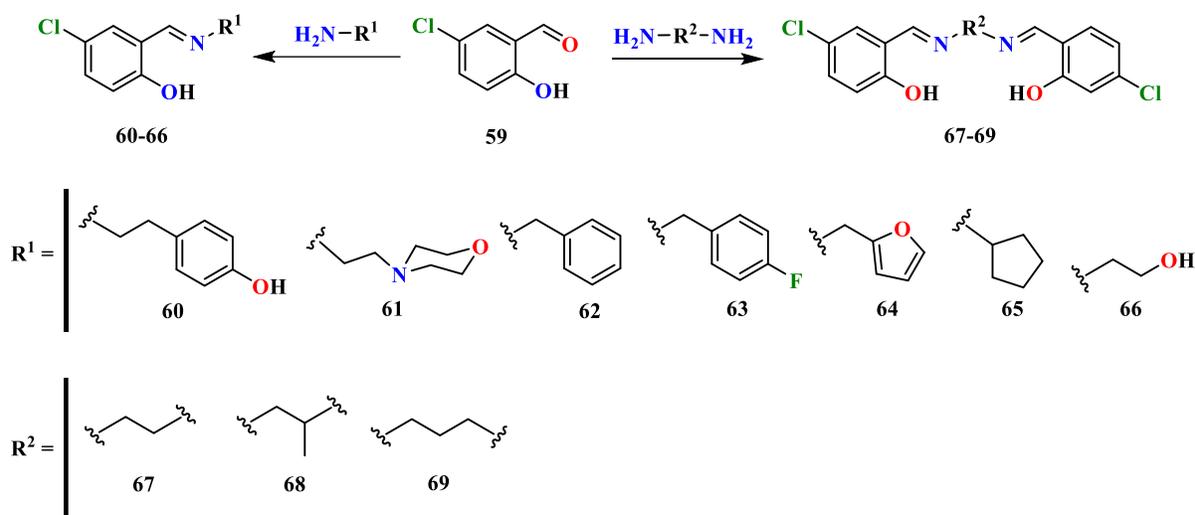
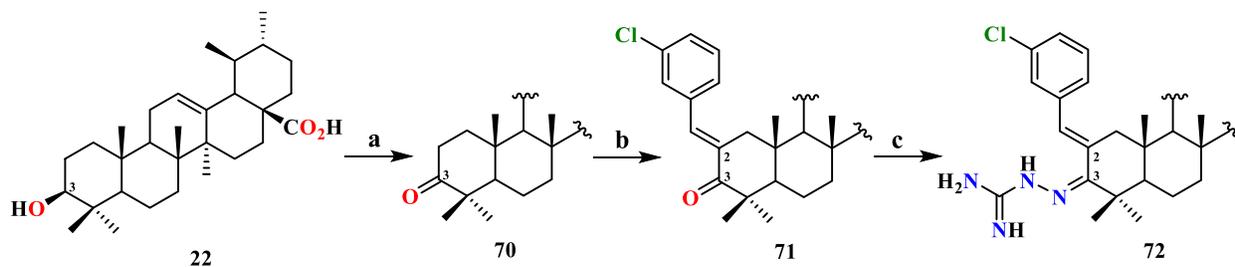


Figura 15. Serie de derivados base de Schiff a partir de **59**.

En moléculas grandes como los triterpenos pentacíclicos se ha utilizado procesos semisintéticos para la generación de derivados con grupos imina en su estructura. El reporte de Wu y colaboradores en 2019 comenta la síntesis del compuesto **72** a partir del Ácido Ursólico (**22**) con un grupo imina en la posición C-3 de su estructura y que además posee una potente acción inhibitoria del factor inducible de hipoxia (HIF-1 α), un factor de transcripción crucial en el desarrollo del cáncer (Esquema 12) (J. Wu *et al.*, 2019).



Reactivos y Condiciones: a) Reactivo de Jones, acetona, 0 °C, 5 h; b) aldehídos, NaOH 5%, etanol absoluto, t.a., 2 h; c) HCl concentrado, etanol absoluto, reflujo, 8 h.

Esquema 12. Base de Schiff en la posición C-3 del esqueleto de ursano modificado.

Los estudios de esta reacción o de la ciclación de Prins sobre metabolitos secundarios aislados de plantas del género *Salvia* no han sido abordados, por lo que el presente trabajo explora las primeras derivatizaciones químicas llevadas a cabo sobre esqueletos de triterpenos pentacíclicos obtenidos de *S. dugesii* para la síntesis de productos Prins y bases de Schiff.

3. JUSTIFICACIÓN

La amplia variedad de plantas existentes en el país las hace un excelente objeto de estudio en la búsqueda de nuevos fármacos. Su capacidad de adaptación al entorno provoca en ellas la síntesis de moléculas de gran complejidad, lo que las hace materias de partida viables para efectuar modificaciones químicas que permitan obtener derivados biológicamente activos.

Salvia dugesii, una planta ampliamente distribuida en varios estados de la República Mexicana cuenta con un estudio fitoquímico preliminar (Calderón-Oropeza, 2021) en donde se reportó en buenos rendimientos la presencia de triterpenos pentacíclicos con sustituyentes susceptibles a ser modificados químicamente. Por ello, en el presente trabajo se aporta a la preparación de nuevos derivados a partir de una serie de reacciones tipo Prins y de base de Schiff con el fin de obtener moléculas novedosas.

Cabe destacar que la preparación de heterociclos vía reacción de Prins en esqueletos de oleanano es una metodología que hasta la fecha no ha sido explorada, por lo que el presente estudio aportaría los primeros derivados sintetizados por medio de esta reacción.

4. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar derivados del Ácido oleanólico (**23**) aislado de especies del género *Salvia* mediante las reacciones de condensación de Prins y base de Schiff con el fin de obtener posibles moléculas bioactivas.

4.1. Objetivos específicos

- Aislar y purificar al Ácido oleanólico (**23**) por medio de técnicas cromatográficas a partir del extracto de hexano y de acetona de las partes aéreas.
- Sintetizar derivados por medio de la reacción de Prins y la preparación de bases de Schiff.
- Caracterizar los derivados obtenidos mediante métodos físicos, químicos, espectrométricos y espectroscópicos.

5. METODOLOGÍA

Para la obtención del Ácido oleanólico (**23**) de las partes aéreas de *S. dugesii* y posterior preparación de derivados llevó a cabo la siguiente metodología:

1. Colecta de la especie vegetal *S. dugesii*.
2. Separación de las partes aéreas de la planta y secado bajo la sombra a temperatura ambiente.
3. Molienda y maceración de las partes aéreas con disolventes orgánicos.
4. Obtención de los extractos crudos.
5. Purificación del componente tipo oleanano por métodos cromatográficos.
6. Preparar intermediarios para la obtención de los productos Prins y bases de Schiff.
7. Preparación de derivados a partir de las estrategias de síntesis previamente reportadas en la literatura.
8. Purificación de derivados mediante técnicas cromatográficas.
9. Caracterización estructural de los derivados mediante puntos de fusión, espectroscopía de infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de 1D (^1H y ^{13}C) y 2D (COSY, HETCOR y NOESY).

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Aislamiento del Ácido oleanólico (23)

Los extractos de hexanos y de acetona de *S. dugesii* fueron fraccionados por columna cromatográfica utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas disolventes orgánicos como fase móvil. Entre las polaridades 7:3 a 1:1 Hexanos-AcOEt se obtuvo un sólido amorfo de color blanco con un p.f. de 280-283 °C.

El espectro de IR de **23** (Fig. 16) muestra en 3452 cm⁻¹ una banda ancha de tensión del grupo OH; también en 2942 cm⁻¹ se observa una banda de tensión característica de los grupos CH₂ y CH₃, mientras que en 1692 cm⁻¹ se puede observar una banda de tensión intensa correspondiente al grupo carbonilo C=O, además de mostrar una señal de tensión C-O poco intensa en 1466 cm⁻¹. Por último, en 1031 cm⁻¹ se observa una banda de poco intensa correspondiente a la flexión C-H del carbono vinílico C-12.

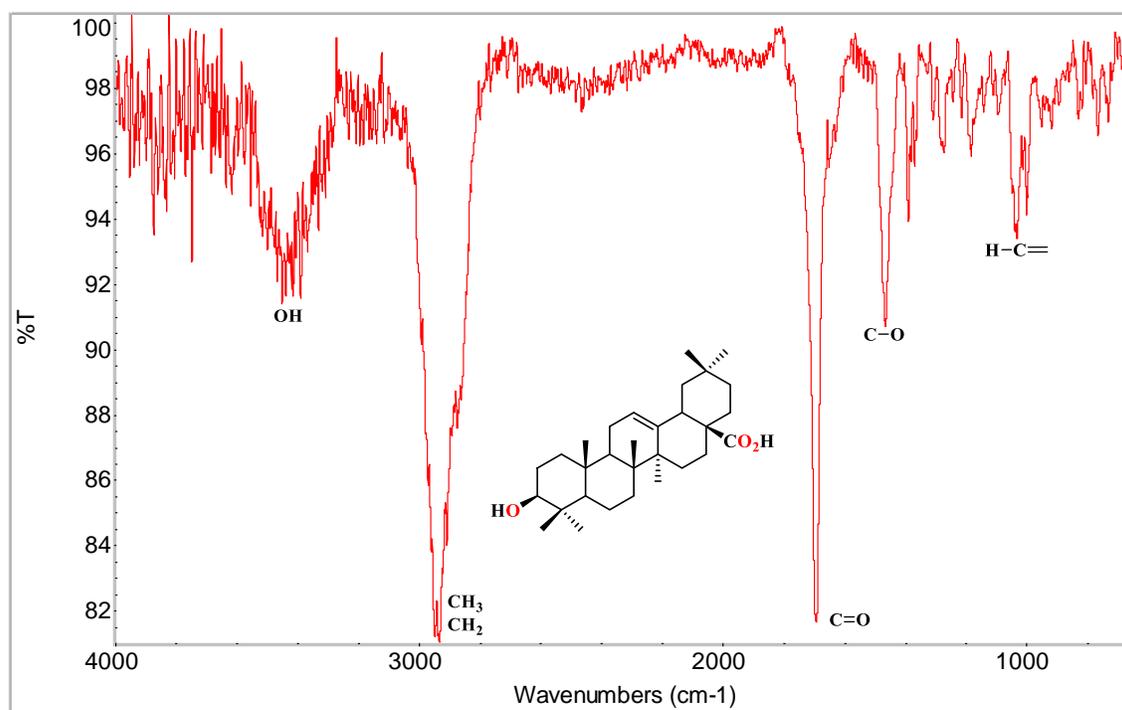


Figura 16. Espectro de IR del Ácido oleanólico (**23**).

En su espectro de RMN de ^1H (Fig. 17, Tabla 1) se aprecia una señal triple ancha en 5.27 ppm correspondiente al protón olefínico H-12 ($J = 3.8$ Hz); en 3.22 ppm se encuentra una señal doble de dobles del protón base de alcohol H-3 ($J = 11.1, 4.4$ Hz), mientras que en 2.81 ppm se puede apreciar otra señal doble de dobles que corresponde al protón cabeza de puente H-18 ($J = 14, 4.8$ Hz). Por último, se observan siete señales simples en 1.13, 0.98, 0.92, 0.91, 0.90, 0.77 y 0.75 ppm, correspondientes a los metilos CH_3 -27, CH_3 -23, CH_3 -29, CH_3 -25, CH_3 -30, CH_3 -26 y CH_3 -24, respectivamente.

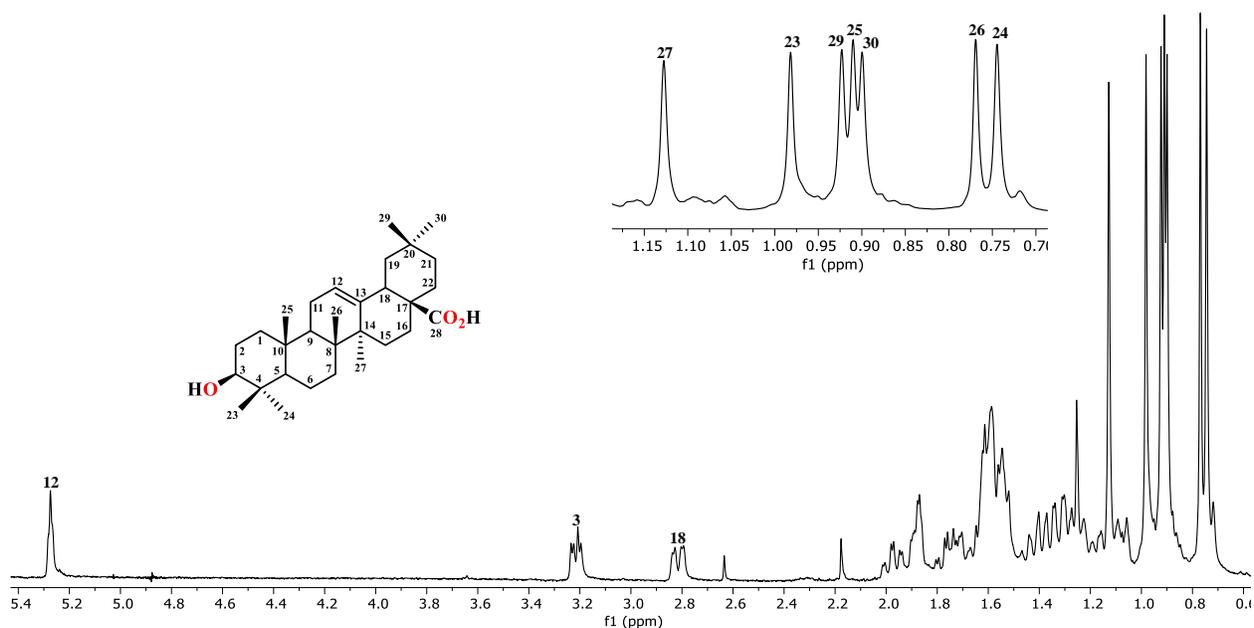


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del Ácido oleanólico (**23**).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 18, Tabla 1) se aprecian 30 señales que indican un esqueleto de triterpeno; se destaca en 183.3 ppm la señal correspondiente al carbono del ácido carboxílico C-28, mientras que en 143.5 y 122.6 ppm se aprecian dos señales de los carbonos olefínicos C-13 y C-12, respectivamente. En 79.0 ppm se observa la señal del carbono C-3 base de alcohol. Finalmente, entre 55 a 15 ppm se encuentran el resto de señales del triterpeno destacando las señales de los metilos CH_3 -29 (33.0 ppm), CH_3 -23 (28.0 ppm), CH_3 -27 (25.9 ppm), CH_3 -30 (23.5 ppm), CH_3 -26 (17.1 ppm), CH_3 -24 (15.5 ppm) y CH_3 -25 (15.3 ppm).

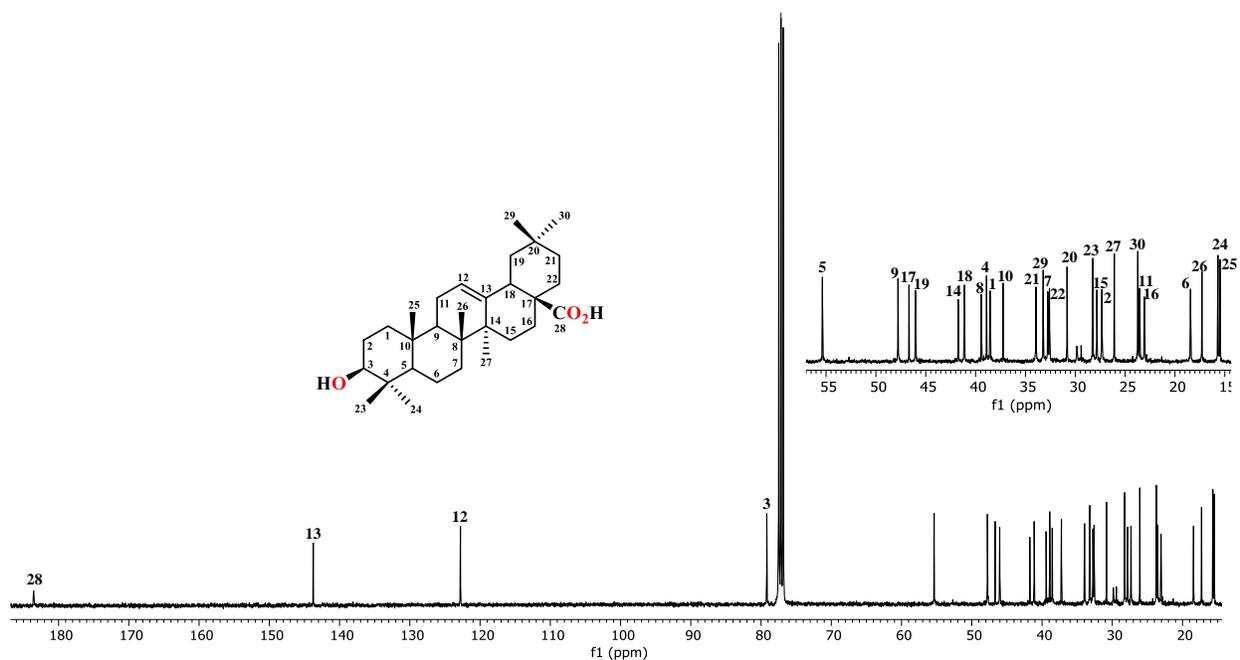


Figura 18. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) del Ácido oleanólico (**23**).

Los datos espectroscópicos obtenidos fueron comparados con los descritos por Ragasa y Lim, 2005 (Tabla 1), demostrando la presencia del ácido 3β-hidroxi-olean-12-en-28-oico (**23**).

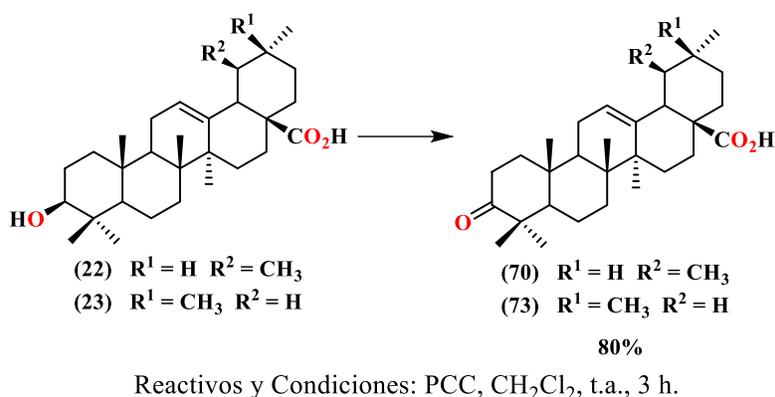
Tabla 1. Comparación de desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y ^1H de 23 con la literatura. δ en ppm (J en Hz).

Posición	δ_c		$\delta_H, \text{Mult}, (J)$	
	Experimental	Referencia*	Experimental	Referencia*
1	38.3	38.3		
2	27.1	27.1		
3	79.0	79.0	3.22, dd, (11.0, 5.0)	3.21, dd, (11.0, 5.0)
4	38.7	38.7		
5	55.1	55.1		
6	18.2	18.2		
7	32.5	32.5		
8	39.2	39.2		
9	47.6	47.6		
10	37.0	37.0		
11	23.3	23.3		
12	122.6	122.6	5.27, t, (3.6)	5.28, t, (3.6)
13	143.5	143.2		
14	41.5	41.5		
15	27.6	27.6		
16	22.9	22.9		
17	46.5	46.4		
18	40.9	40.9	2.81, dd, (13.6, 3.6)	2.81, dd, (13.6, 3.6)
19	45.8	45.8		
20	30.6	30.6		
21	33.7	33.7		
22	32.4	32.4		
23	28.0	28.0	0.98, s	0.98, s
24	15.5	15.5	0.75, s	0.75, s
25	15.3	15.3	0.91, s	0.91, s
26	17.1	17.0	0.77, s	0.77, s
27	25.9	25.9	1.13, s	1.13, s
28	183.3	182.6		
29	33.0	33.0	0.92, s	0.92, s
30	23.5	23.6	0.90, s	0.90, s

*Ragasa y Lim, 2005

6.2. Oxidación de los Ácidos ursólico (22) y oleanólico (23)

Con la finalidad de iniciar con la síntesis de derivados del Ácido oleanólico (23) se llevó a cabo una reacción de oxidación del alcohol secundario utilizando clorocromato de piridinio (PCC) como agente oxidante (Esquema 13), obteniendo un sólido cristalino de color blanco en un rendimiento del 80%.



Esquema 13. Reacción de oxidación de los compuestos 22 y 23.

En el espectro de IR (Fig. 19) de los derivados oxidados 70 y 73 (Fig. 34) se observa la presencia del grupo cetona al haber una banda de tensión intensa en 1707 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo $C=O$.

En el espectro de RMN de 1H (Fig. 20) se muestra el mismo perfil de señales del compuesto 23 con excepción de la ausencia de la señal H-3, además del desplazamiento químico de las señales H-2 entre 2.54 y 2.36 ppm.

En el espectro del crudo de reacción también se pudo apreciar una señal triple ancha adicional en 5.26 ppm típica del protón vinílico H-12 del Ácido 3-oxoursólico (70) (Wen *et al.*, 2008), lo que evidenció una mezcla en proporción 9:1 de 22 y 23 previo al proceso de oxidación. En el espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 21) se observa una señal en 218.0 ppm que indicó la formación del grupo cetona, además de apreciarse 60 señales que confirman la existencia de dos compuestos en mezcla.

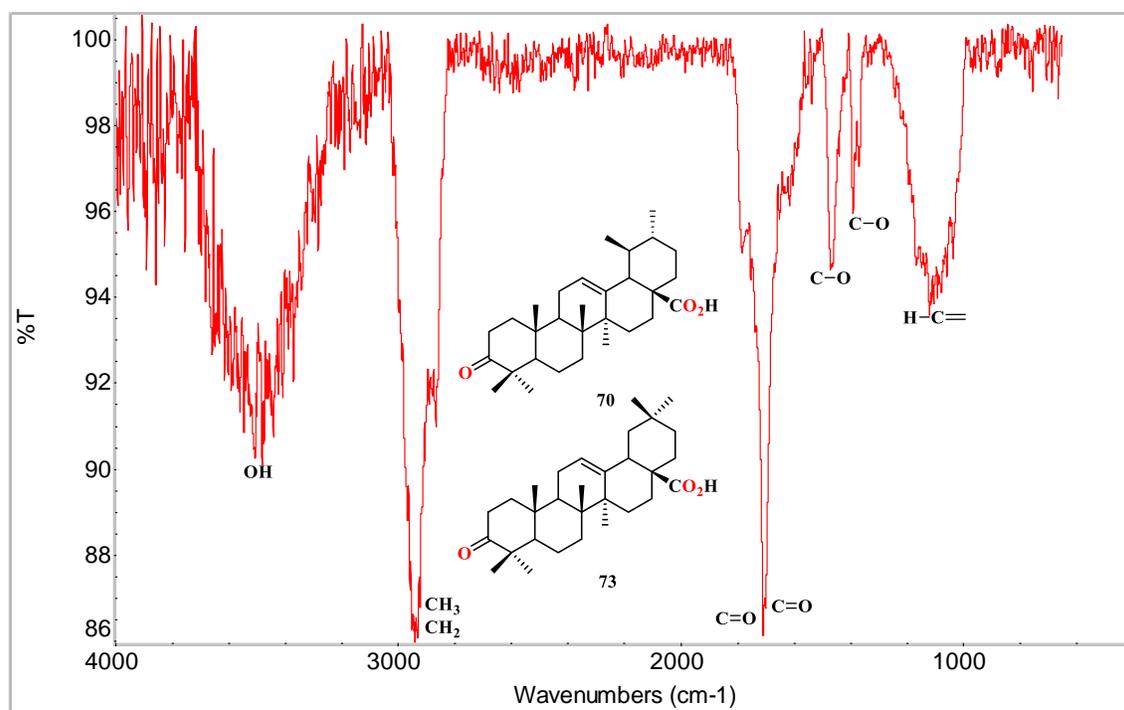


Figura 19. Espectro de IR de los Ácidos 3-oxoursólico (70) y 3-oxooleanólico (73).

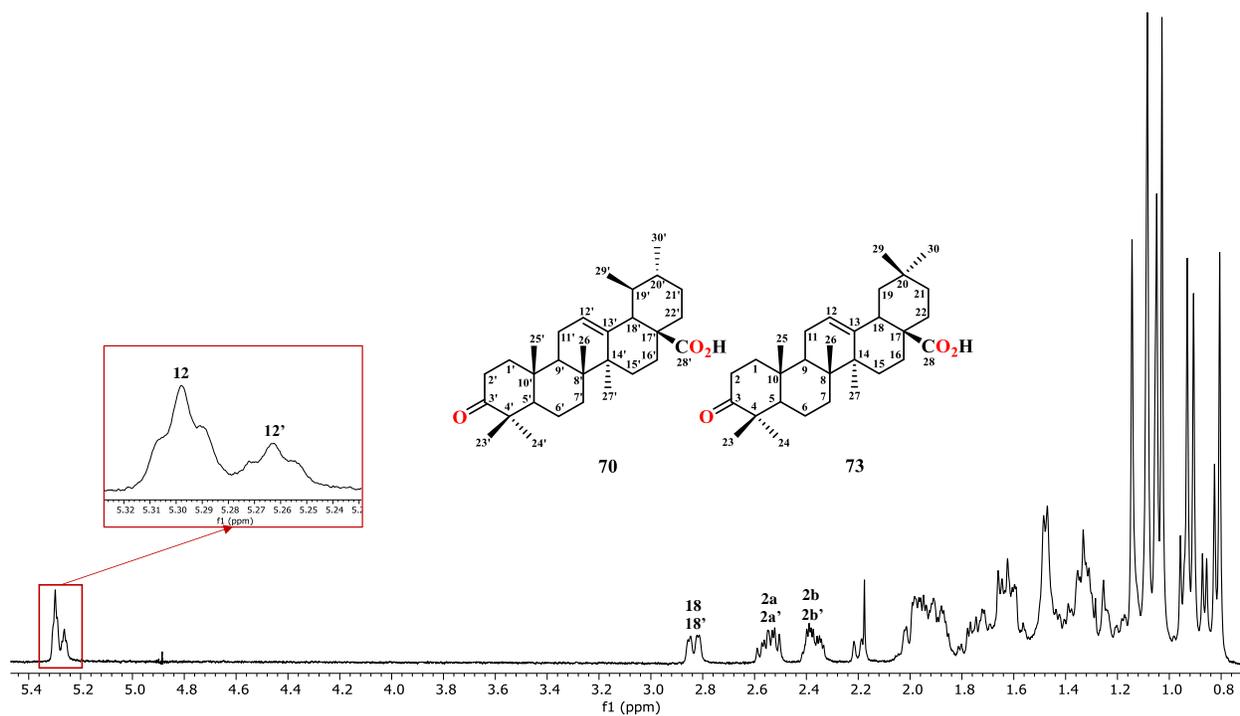


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de los Ácidos 3-oxoursólico (70) y 3-oxooleanólico (73).

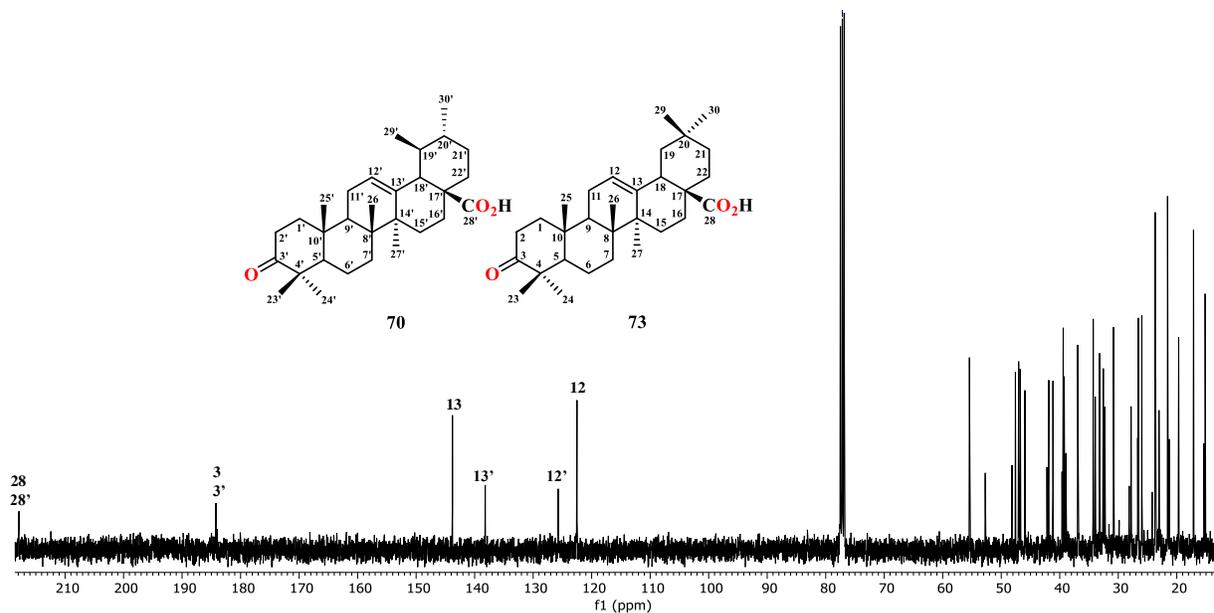


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de los Ácidos 3-oxoleanólico (**70**) y 3-oxoursólico (**73**).

Habitualmente, el Ácido oleanólico (**23**) es extraído de las especies vegetales en presencia de su isómero el Ácido ursólico (**22**). Poseen estructuras químicas similares donde la única diferencia radica en la ubicación de los metilos del anillo E, ya que en **23** el metilo CH_3 -29 se encuentra geminal al metilo CH_3 -30 y sostenido sobre la posición C-20, mientras que en **22** el metilo CH_3 -29 se encuentra sostenido en C-19 y vecinal al metilo CH_3 -30 (Fig. 22) (Fan *et al.*, 2021; Tian *et al.*, 2010). Su presencia puede ser observada por medio de RMN al encontrarse una señal extra que acompaña a la señal triple ancha del protón H-12 (Palu *et al.*, 2019).

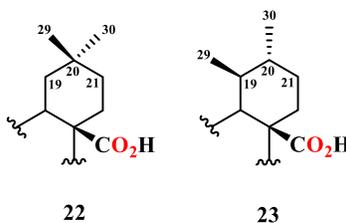
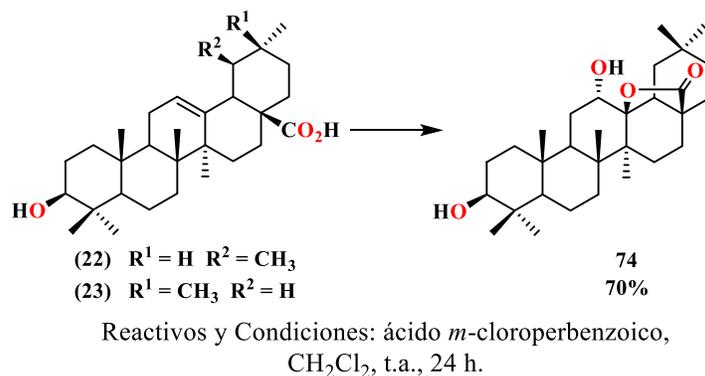


Figura 22. Diferencia de la posición del metilo CH_3 -29 de los isómeros **22** y **23**.

6.3. Separación de los isómeros **22** y **23**

Con el fin de obtener materias primas puras para la síntesis de derivados se optó por llevar a cabo la separación de los isómeros por medio una metodología reportada por Csuk y Siewert en 2011, donde mediante el uso de ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) generan al derivado lactonizado de **23** capaz de separarse por técnicas cromatográficas. Al llevarse a cabo la reacción (Esquema 14) y purificación se obtuvo un sólido amorfo de color blanco en un rendimiento del 70%.



Esquema 14. Preparación de la Lactona **74** a partir de la mezcla de productos naturales.

El espectro de IR del derivado lactonizado **74** (Fig. 23) exhibe en 2930 cm^{-1} una banda de tensión característica de los grupos CH_2 y CH_3 , mientras que en 1698 cm^{-1} se puede observar una banda de tensión intensa correspondiente al grupo carbonilo $C=O$ de la lactona, además de mostrar dos señales de tensión $C-O$ poco intensas en 1304 y 1266 cm^{-1} .

En el espectro de RMN de 1H (Fig. 24, Tabla 2) se observa una señal triple ancha en 3.89 ppm correspondiente al protón base de alcohol H-12 ($J = 2.8\text{ Hz}$), también se puede observar la presencia de una señal doble de dobles en 3.22 ppm correspondiente al segundo protón base de alcohol H-3 ($J = 11.2, 4.9\text{ Hz}$) de la estructura.

El espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 25, Tabla 2) exhibe en 180.1 ppm la señal del carbono carbonílico C-28 de la lactona. En 90.5 ppm se observa la señal correspondiente al carbono C-13 base de la lactona, mientras que en 78.9 ppm se encuentra la señal del carbono C-3 base de oxígeno. Por último, la señal del carbono C-12 también base de oxígeno se encuentra en 76.5 ppm.

La asignación estructural fue corroborada por los datos reportados por Csuk y Siewert, 2011 (Tabla 2).

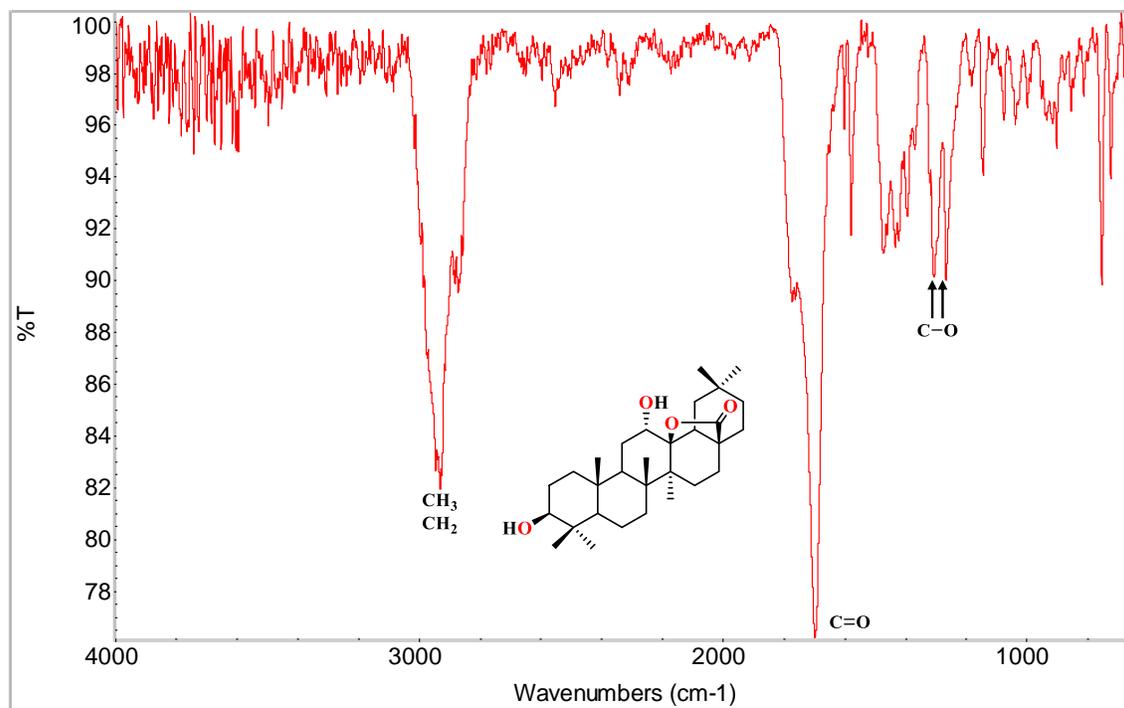


Figura 23. Espectro de IR de la Lactona **74**.

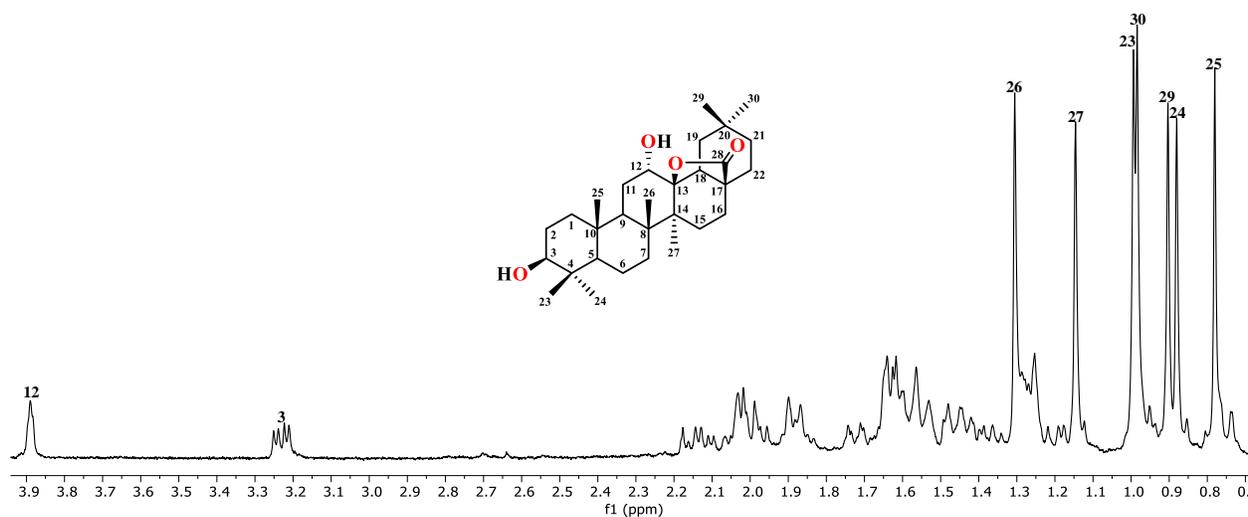


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la Lactona **74**.

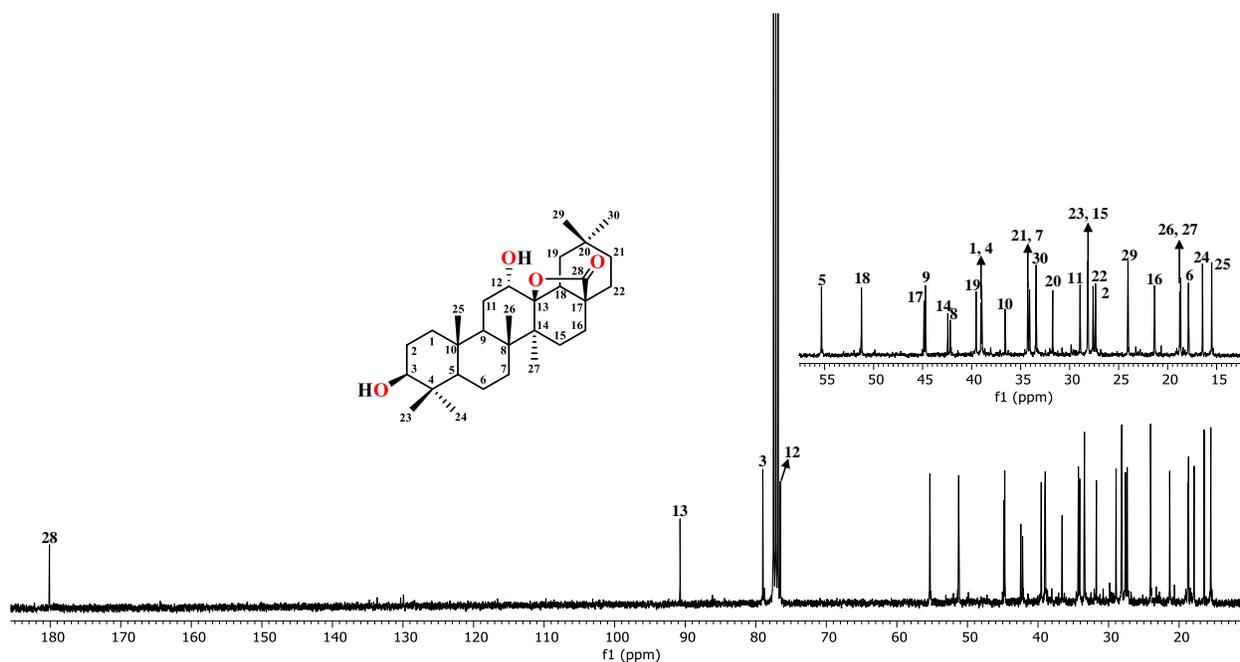
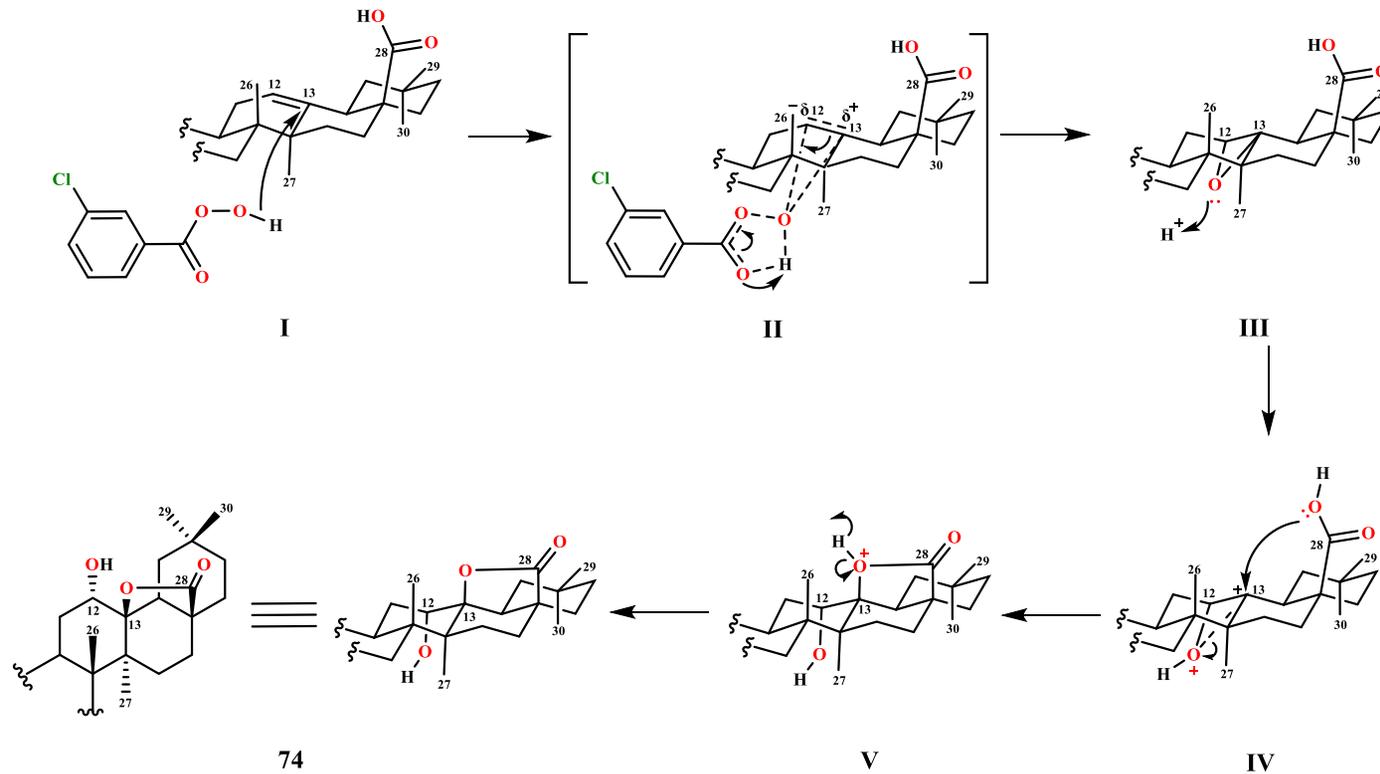


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la Lactona **74**.

Cabe resaltar, que el ácido ursólico (**22**) aislado del crudo de reacción fue obtenido en poca cantidad por lo que no pudo ser caracterizado por técnicas espectroscópicas.

El mecanismo de reacción propuesto (Esquema 15) para la formación del anillo de lactona en el esqueleto del triterpeno inicia con el ataque nucleofílico del AMCPB (**I**) hacia el doble enlace de **23** en un proceso concertado que genera el respectivo epóxido (**II**). La estereoquímica en el estado de transición (**II**) es guiada por posibles efectos estéricos por parte del metilo CH_3 -26, favoreciendo el ataque por la cara alfa (Csuk y Siewert, 2011). Posteriormente, el oxígeno del epóxido capta un protón del medio (**III**), lo que promueve la apertura del anillo, generando un carbocatión en C-13, que subsecuentemente es atacado por el oxígeno sp^2 del ácido carboxílico (**IV**), dando paso a la formación del ciclo. El último paso de la reacción es la desprotonación lo que origina a la Lactona **74** (**V**).

Con base en los resultados espectroscópicos y su comparación con la literatura (Csuk y Siewert, 2011) se confirmó la obtención de la $3\beta,12\alpha$ -dihidroxi-olean- $13\beta,17\beta,28$ -lactona (**74**).



Esquema 15. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del anillo de lactona en el esqueleto del triterpeno.

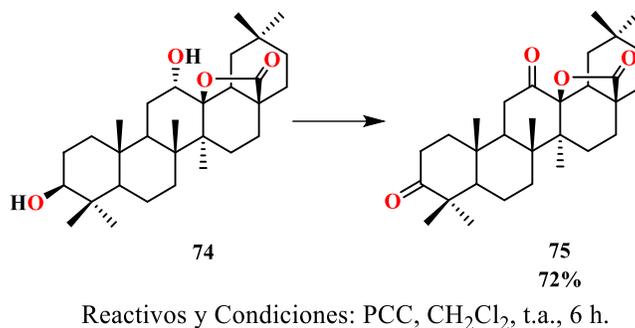
Tabla 2. Comparación de desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C y ^1H de 74 con la literatura. δ en ppm (J en Hz).

Posición	δ_C		δ_H , Mult, (J)	
	Experimental	Referencia*	Experimental	Referencia*
1	39.0	38.9		
2	27.6	27.5		
3	78.9	78.9	3.22, dd, (11.2, 4.9)	3.15, dd, (11.4, 4.4)
4	38.9	38.9		
5	55.3	55.2		
6	17.8	17.8		
7	34.0	34.0		
8	42.1	42.1		
9	44.7	44.6		
10	36.5	36.5		
11	28.9	28.8		
12	76.5	76.4	3.89, ta, (2.8)	3.83, dd, (2.7, 2.7)
13	90.5	90.6		
14	42.4	42.3		
15	28.2	28.1		
16	21.3	21.2		
17	44.8	44.7		
18	51.2	51.1		
19	39.5	39.4		
20	31.7	31.6		
21	34.2	34.2		
22	27.6	28.0		
23	27.9	28.1	0.99, s	0.99, s
24	16.2	16.3	0.88, s	0.88, s
25	15.3	15.4	0.78, s	0.78, s
26	18.5	18.6	1.30, s	1.31, s
27	18.4	18.5	1.14, s	1.15, s
28	180.1	179.9		
29	23.8	23.9	0.90, s	0.90, s
30	33.2	33.3	0.98, s	0.98, s

*Csuk y Siewert, 2011

6.4. Oxidación de la Lactona **74**

Un paso necesario para continuar con la ruta de síntesis en la obtención de los derivados fue la generación de grupos carbonilo a partir de la oxidación de los alcoholes secundarios encontrados en el esqueleto de la lactona **74**. La reacción se llevó a cabo con PCC como agente oxidante (Esquema 16) ,obteniendo como producto un sólido amorfo de color blanco en un rendimiento del 72%.



Esquema 16. Reacción de oxidación de la lactona **74**.

El espectro de IR del derivado **75** (Fig. 26) muestra en 1774 cm⁻¹ y 1710 cm⁻¹ una banda de tensión que corresponde a los grupos carbonilo de cetona, indicando que la reacción se efectuó con éxito.

El análisis por RMN de ¹H (Fig. 27, Tabla 3) muestra una señal triple en 2.78 ppm ($J = 14.3$ Hz) y una señal doble de dobles en 2.38 ppm ($J = 14.3, 3.1$ Hz) correspondientes a los protones geminales H-11a y H-11b, respectivamente. También se observa un par de señales múltiples en 2.56 y 2.42 ppm correspondientes al CH₂-2; mientras que la señal del protón H-18 cabeza de puente se observa en 2.52 ppm como una señal múltiple.

En el espectro de RMN de ¹³C (Fig. 28, Tabla 3) se observan en 216.4 y 205.6 ppm las señales de los carbonos de cetona C-3 y C-12, respectivamente; en 178.3 ppm se muestra la señal del carbono carbonílico C-28 de la lactona, mientras que en 91.0 ppm se ve la señal del carbono base de oxígeno C-13. Entre 55 y 15 ppm se encuentran las señales correspondientes al resto de carbonos del esqueleto de la molécula.

La asignación de las señales fue realizada por comparación con lo reportado por Husnutdinova *et al.*, 2015 (Tabla 3), corroborando la obtención del 3,12-dioxooleanan-13 β ,17 β ,28-lactona (**75**).

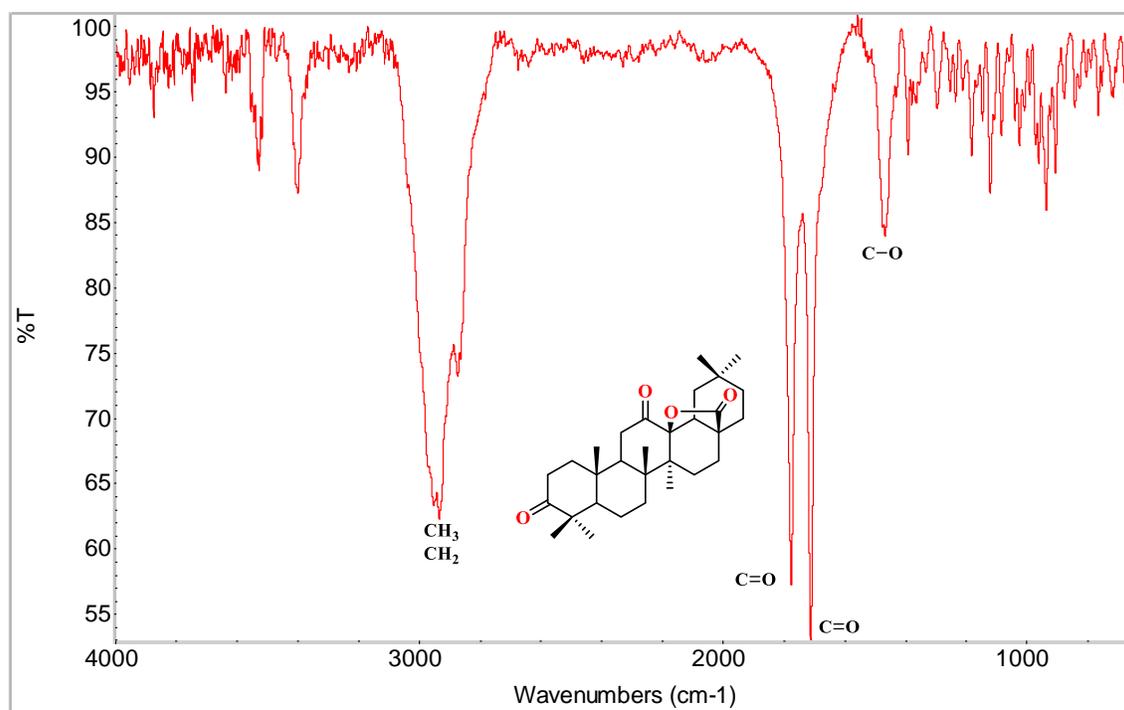


Figura 26. Espectro de IR de la Dicetona **75**.

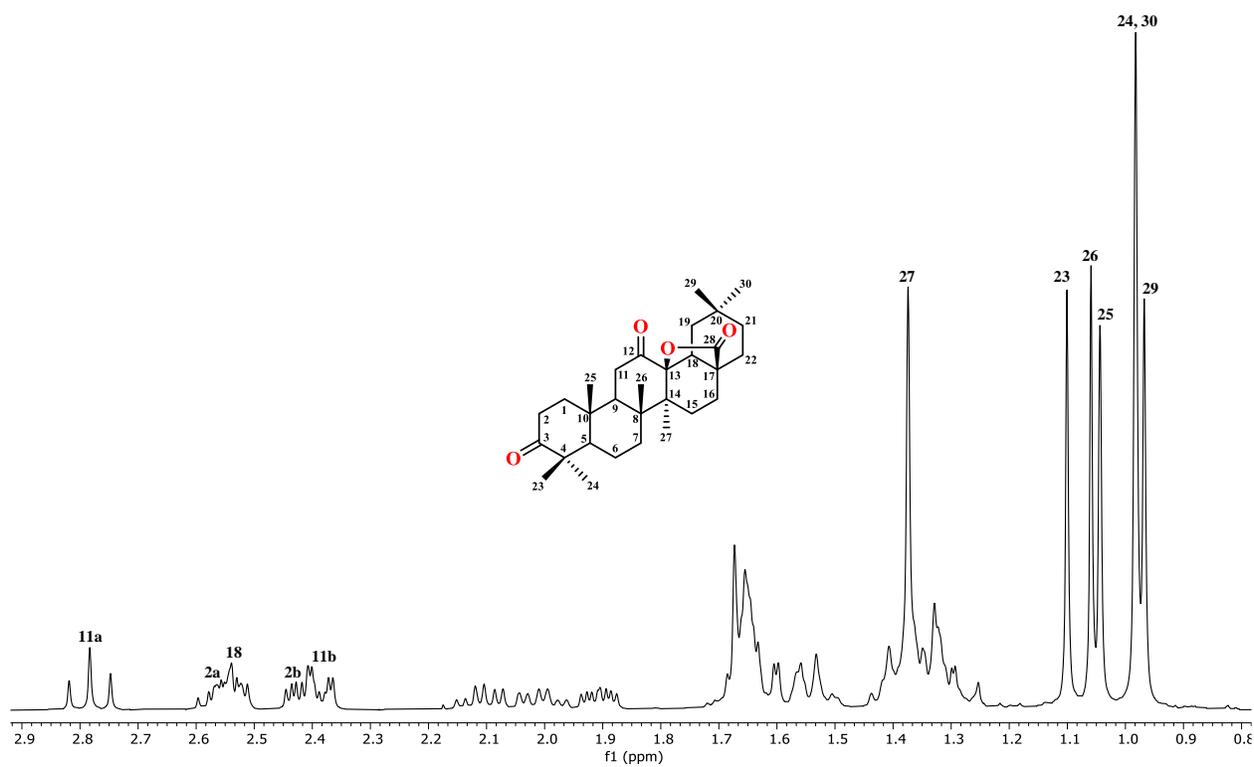


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la Dicetona **75**.

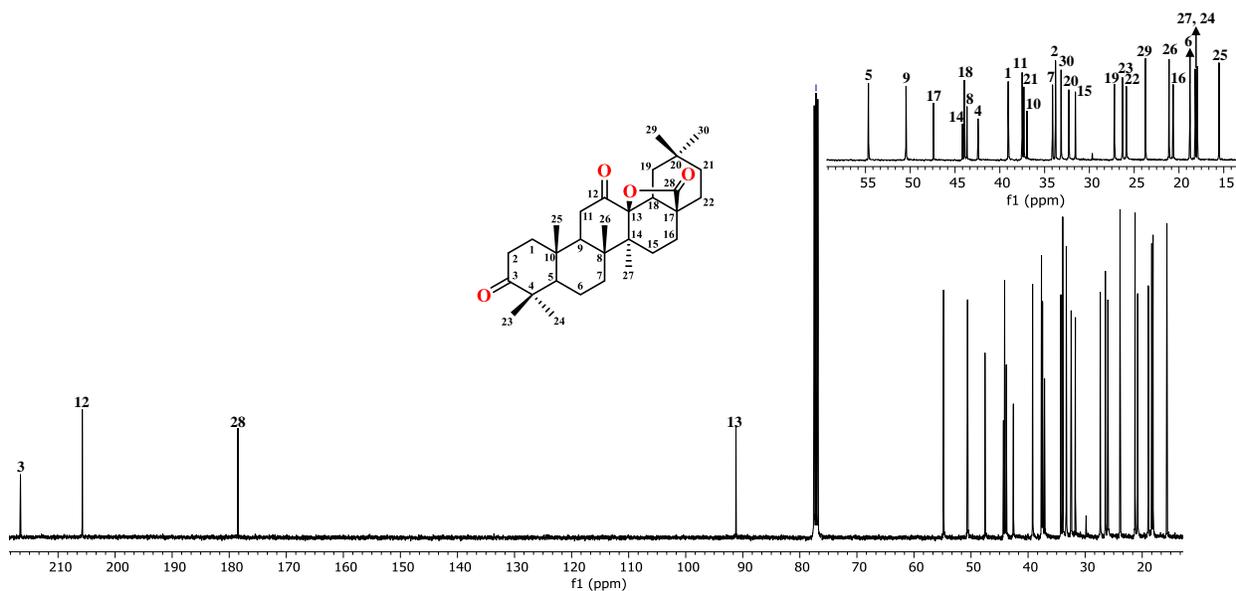


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la Dicetona **75**.

El mecanismo de reacción (Esquema 17) para la oxidación de la lactona **74** con PCC comienza con el ataque nucleofílico del OH de **73** hacia el ion cromato para favorecer la formación de un enlace de coordinación $\text{Cr}\cdots\text{O}$ (**I**). El protón de OH es captado por iones cloruro del medio de reacción (**II**), favoreciendo que el enlace de coordinación se concrete. Tanto OH-3 como OH-12 presentan reactividad en la reacción oxidativa. La posición ecuatorial del OH-3 favorece la generación del intermediario éster cromato sin dificultades como ha sido descrito (**IIa**) (Eliel y Senda, 1970; Perlberger y Müller, 1977). El resultado experimental demuestra que de acuerdo a los resultados experimentales, la reactividad de OH-12 no se ve comprometida por posibles efectos estéricos ocasionados principalmente por el CH_3 -27 y parte del anillo E del esqueleto base. A pesar de su configuración axial, la reactividad de OH-12 puede ser promovida por un traslape $\sigma\cdots\sigma^*$ (C-13-O \cdots C-12-O) favoreciendo la activación del oxígeno para su posterior coordinación hacia CrO_3 , como se muestra en la proyección de Newman **IIb** (Esquema 17). En este punto el ion cromato desprotona al catión piridinio (**III**) permitiendo que la piridina desprotona a C-12 y C-3 lo que provoca la formación del doble enlace $\text{C}=\text{O}$ y la ruptura del enlace $\text{Cr}\cdots\text{O}$ (**IV**) así generar la Dicetona **75**.

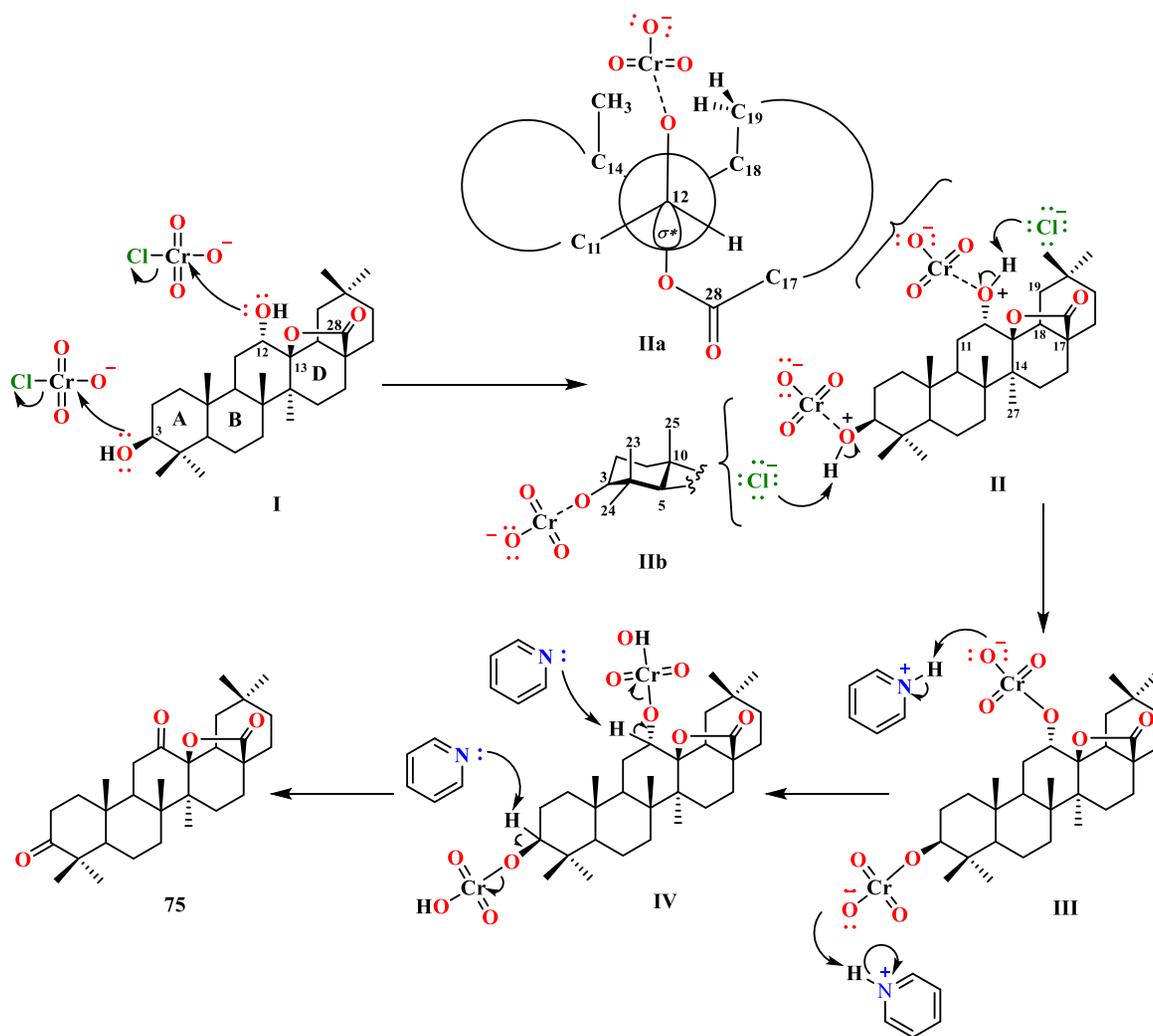
Esquema 17. Mecanismo de reacción de la oxidación de los alcoholes secundarios de la Lactona **74** con PCC.

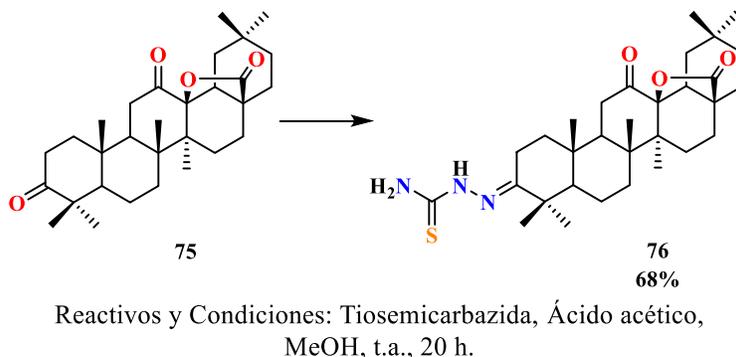
Tabla 3. Comparación de desplazamientos químicos de ^{13}C de 75 con la literatura. δ en ppm (J en Hz).

Posición	δ_c	
	Experimental	Referencia*
1	39.2	39.1
2a	33.9	33.8
2b		
3	216.4	216.5
4	42.8	42.4
5	54.8	54.7
6	18.9	18.8
7	34.2	34.1
8	43.8	43.7
9	50.6	50.5
10	37.1	37.0
11a	37.6	37.5
11b		
12	205.6	205.7
13	91.0	91.1
14	44.3	44.2
15	31.7	31.6
16	20.8	20.7
17	47.5	47.4
18	44.1	44.0
19	27.3	27.2
20	32.4	32.3
21	37.4	37.3
22	26.0	25.9
23	26.4	26.3
24	18.1	18.0
25	15.5	15.6
26	21.5	21.1
27	18.3	18.2
28	178.3	178.4
29	23.8	23.8
30	33.3	33.2

*Husnutdinova *et al.*, 2015

6.5. Síntesis de la base de Schiff 76

Para llevar a cabo la síntesis de bases de Schiff es necesario poseer una molécula que contenga un grupo aldehído o cetona en donde se pueda efectuar la reacción, por lo tanto y con la finalidad de obtener un derivado que contenga este grupo se llevó a cabo la preparación de la *E*-Tio-semicarbazona **76** mediante la reacción de la Diketona **75** con tiosemicarbazida (Esquema 18), obteniendo como producto un sólido amorfo de color amarillo en un rendimiento del 68%.



Esquema 18. Síntesis de **76** mediante la reacción de condensación de Schiff entre **75** y tiosemicarbazida.

El espectro de IR (Fig. 29) muestra la presencia de una banda ancha de tensión en 3435 cm^{-1} correspondiente a los grupos NH, mientras que en 2930 cm^{-1} se aprecia una banda intensa de tensión característica de los grupos CH_2 y CH_3 ; también se puede observar una banda intensa que corresponde al grupo imina en 1781 cm^{-1} ; por otro lado en 1718 y 1587 cm^{-1} se encuentran las bandas de torsión dadas por los grupos carbonilo presentes en el esqueleto. Por último, en 1471 cm^{-1} aparece una banda de mediana intensidad correspondiente al tiocarbonilo de la parte imínica de la molécula.

El espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 31, Tabla 4) muestra la aparición de una nueva señal en 161.1 ppm correspondiente al carbonilo de tiourea C-1' ($\text{C}=\text{S}$), además del desplazamiento químico del carbono C-3 en 179.4 ppm , sugiriendo que en esta posición se incorporó el grupo tiosemicarbazona. Por su parte, el carbonilo C-12 no mostró cambios significativos en su desplazamiento, confirmando la formación de una mono-imina.

La determinación de la estereoquímica de la tiosemicarbazona generada se hizo mediante el experimento bidimensional NOESY (Fig. 32), en el que se observa la correlación entre los

protones H-2a (2.48 ppm) y H-2b (2.29 ppm) con el protón NH (8.66 ppm) de la parte imínica de la molécula, sugiriendo una configuración *E*.

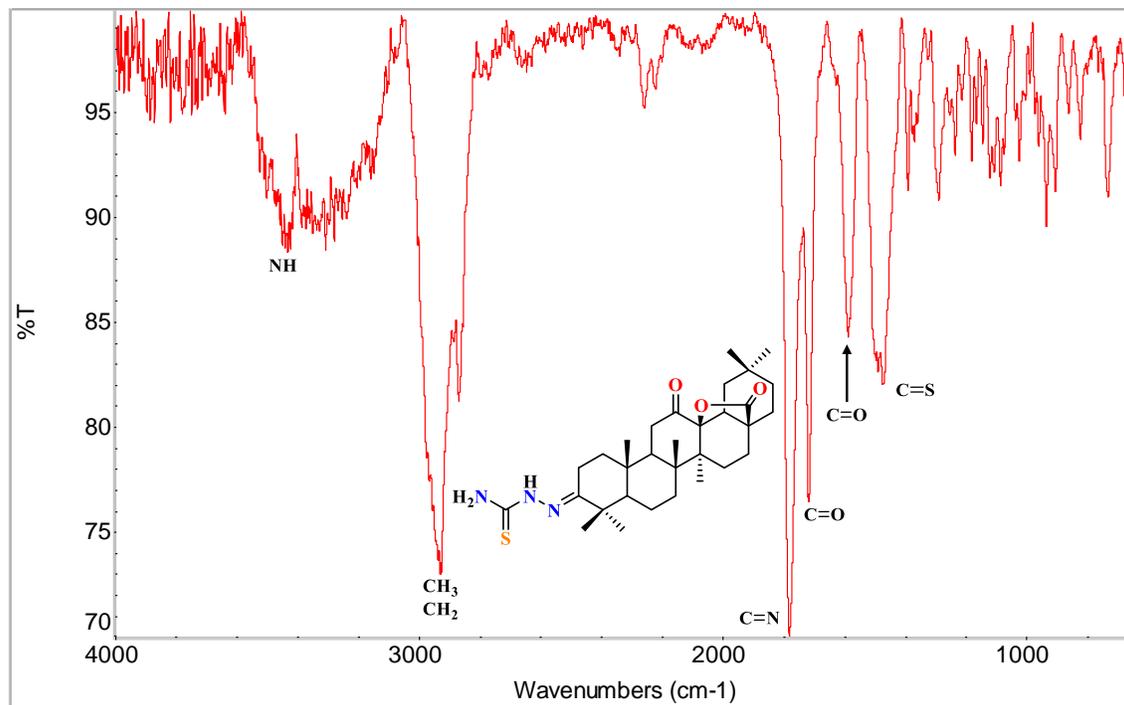


Figura 29. Espectro de IR de la *E*-Tio-semicarbazona **76**.

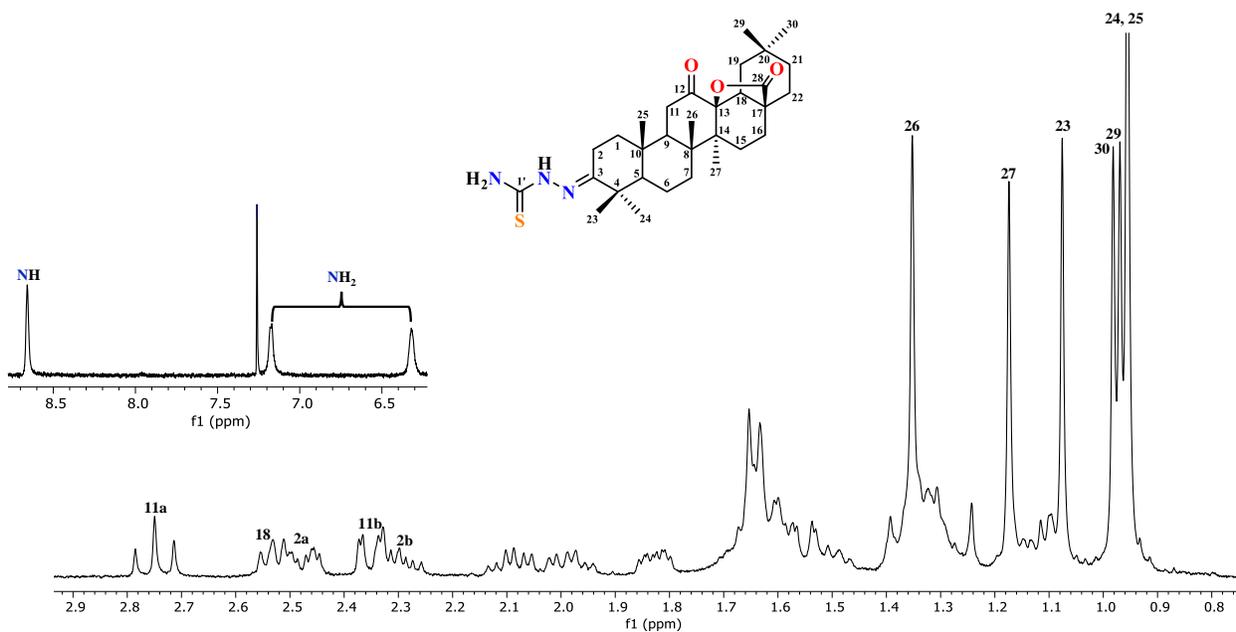


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la *E*-Tio-semicarbazona **76**.

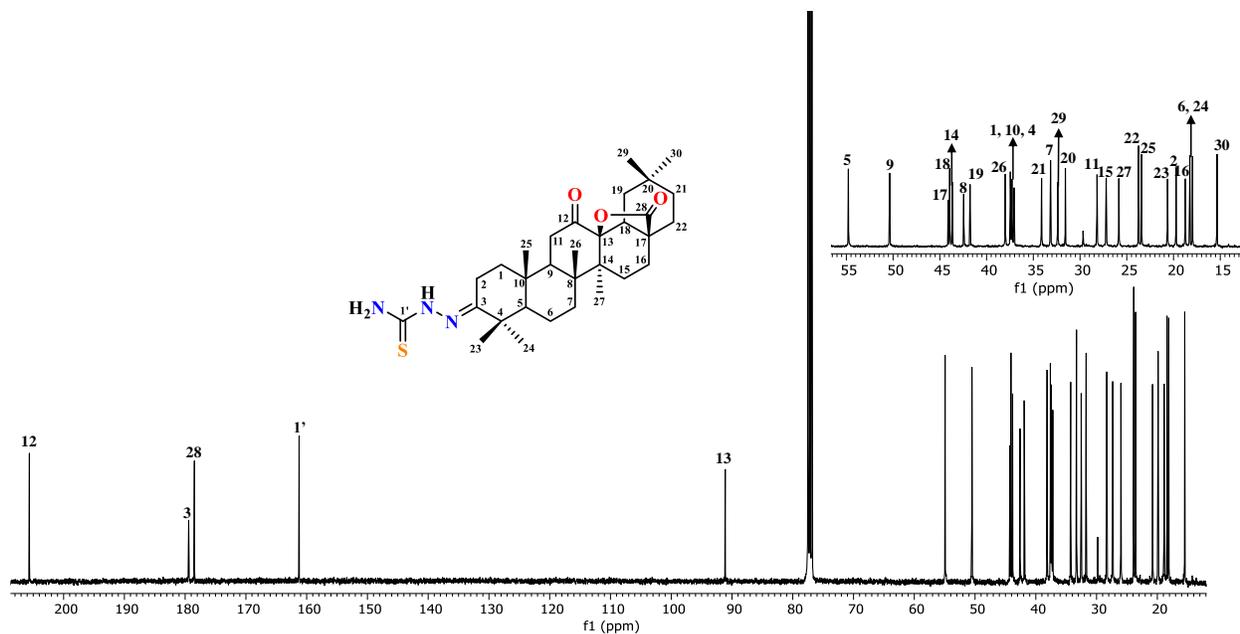


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la *E*-Tio-semicarbazona **76**.

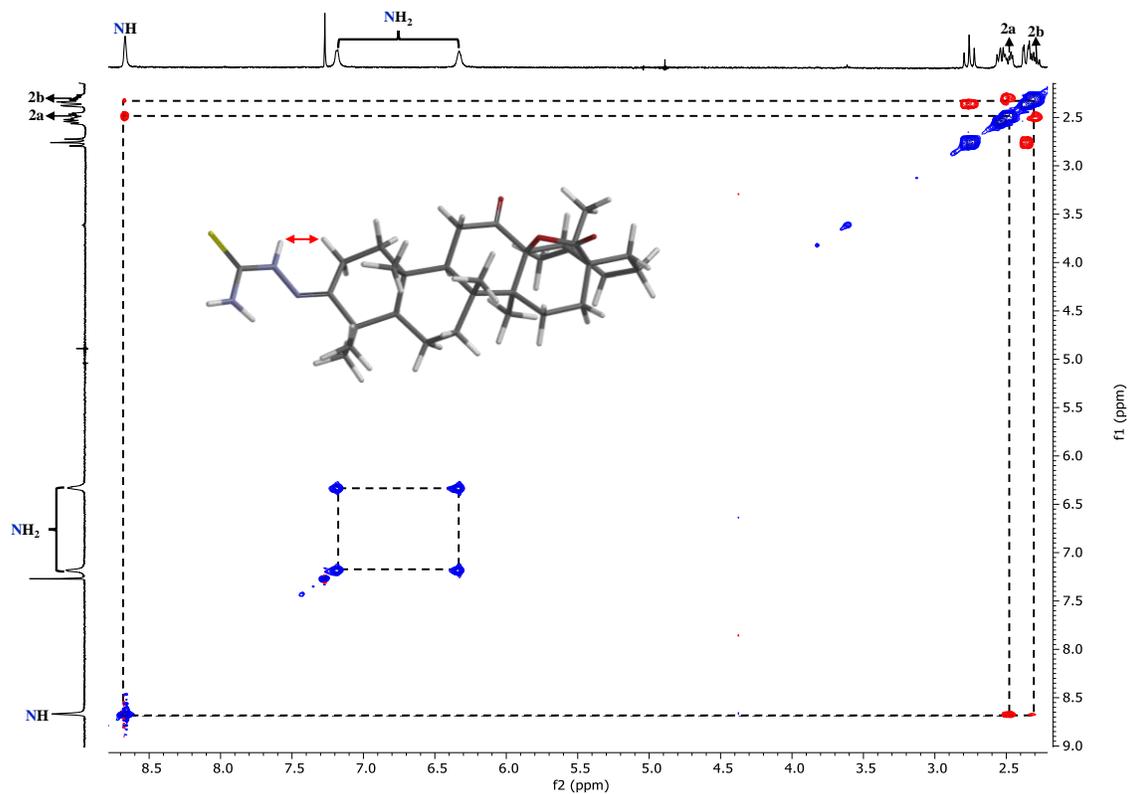
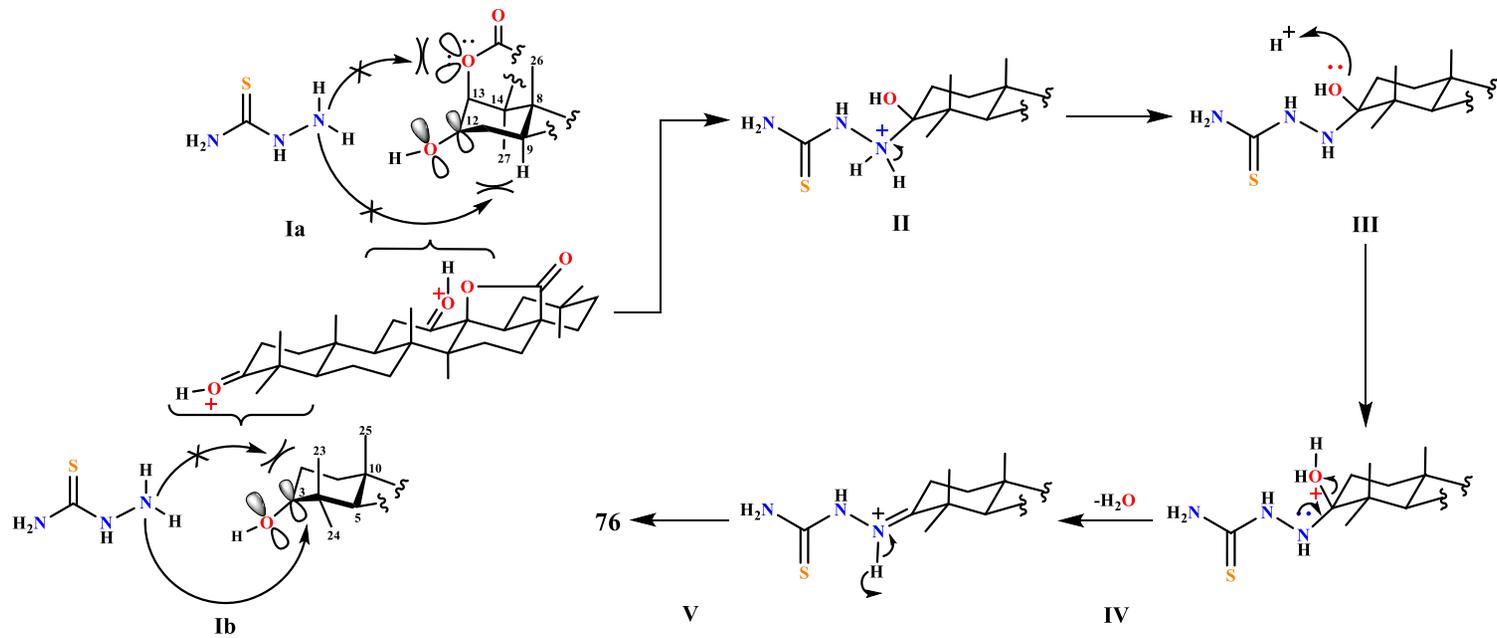


Figura 32. Experimento NOESY de la *E*-Tio-semicarbazona **76**.

Los resultados experimentales sugieren la formación de la *E*-3-(hidrazin-1'-carbotiamin)-12-oxooleanan-13 β ,17 β ,28-lactona (**76**), el cual es derivado novedoso.

La propuesta mecanística (Esquema 19) para la formación de la mono-imina inicia con la activación de los grupos carbonilo C-3 y C-12 mediante la protonación favorecida por el medio ácido (**I**), con ello el grupo carbonilo es propenso a un ataque nucleofílico por parte del NH₂ de la tiosemicarbazida. En este punto, el impedimento estérico de los grupos funcionales vecinos a los grupos C=O juegan un rol importante en los pasos subsecuentes de la reacción. El ataque nucleofílico hacia C-12 está inhabilitado por ambas caras, debido a que el metilo CH₃-26 y la lactona bloquean la cara beta, mientras que el metilo CH₃-27 bloquea la cara alfa (**Ia**), favoreciendo con ello la regioselectividad hacia el C=O del anillo A. En adición, el carbonilo en C-3 promueve estereoselectividad en el ataque nucleofílico por parte de NH₂ (**Ib**) hacia la cara alfa favoreciendo el intermediario amino-alcohol **II**; el nitrógeno unido al esqueleto triterpénico se desprotona para recuperar su par de electrones, posteriormente el OH del amino-alcohol gana un protón del medio (**III**) lo que favorece la deshidratación concomitante formación del grupo imino (**IV**), cuya estabilidad es alcanzada con la recuperación de los electrones no compartidos de este nitrógeno imínico (**V**) para dar paso al producto **76**.



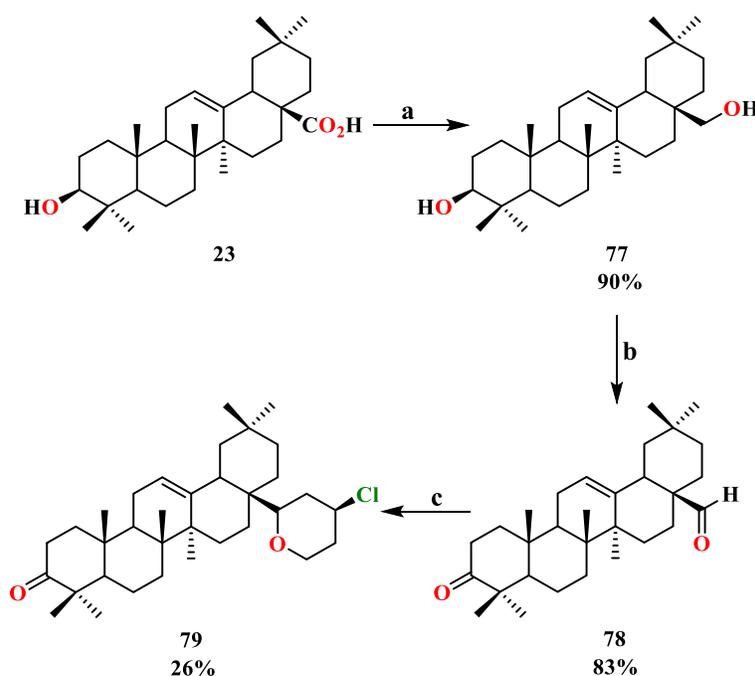
Esquema 19. Propuesta de mecanismo de reacción de la síntesis de la *E*-Tio-semicarbazona **76**.

Tabla 4. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de 76. δ en ppm (J en Hz).

Posición	δ_C	δ_H , Mult, (J)
NH		8.66, sa
NH ₂		7.17, sa
		6.32, sa
1'	161.1	
1	37.6	
2a	19.8	2.48, m
2b		2.29, m
3	179.4	
4	37.2	
5	54.9	
6	18.4	
7	33.3	
8	42.5	
9	50.5	1.55, dd, (14.1, 3.0)
10	37.4	
11a	28.3	2.75, t, (14.1)
11b		2.35, dd, (14.1, 3.0)
12	205.6	
13	91.1	
14	43.8	
15	27.3	
16	18.8	
17	44.2	
18	44.0	
19	41.9	
20	31.7	
21	34.2	
22	23.8	
23	20.7	1.08, s
24	18.1	0.96, s
25	23.5	0.96, s
26	38.1	1.35, s
27	25.9	1.17, s
28	178.4	
29	32.5	0.97, s
30	15.5	0.98, s

6.6. Proceso de semisíntesis para la obtención del derivado Oxa-Prins 79

El ácido oleanólico (**23**) posee en su estructura un ácido carboxílico susceptible a reaccionar, por lo que se planteó generar un grupo aldehído para así mismo llevar a cabo la reacción de ciclización Prins y poder generar un derivado de oleanano con un anillo de oxano en su estructura. La estrategia de síntesis consistió en tres etapas de reacción. La primera fue una reacción de reducción del ácido carboxílico con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) obteniendo un alcohol primario en un rendimiento del 90%, posteriormente el alcohol es oxidado utilizando PCC como agente oxidante para dar lugar a un grupo aldehído en un 83% de rendimiento. Ya con el grupo aldehído sintetizado se hizo reaccionar bajo condiciones de ciclización de Prins (Esquema 20).



Reacciones y condiciones: a) LiAlH_4 , THF, t.a., 12h; b) PCC, CH_2Cl_2 , t.a., 4h; c) 3-Buten-1-ol, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , t.a., 24h.

Esquema 20. Ruta de obtención del derivado **79**.

El seguimiento de las reacciones fue realizado mediante espectros de IR y RMN. En el espectro de IR del Eritrodiol (**77**) (Fig. 35) se aprecia la presencia de una banda ancha de tensión intensa en 3348 cm^{-1} correspondiente al grupo OH, además de la ausencia de la banda de tensión característica de los grupo carbonilo.

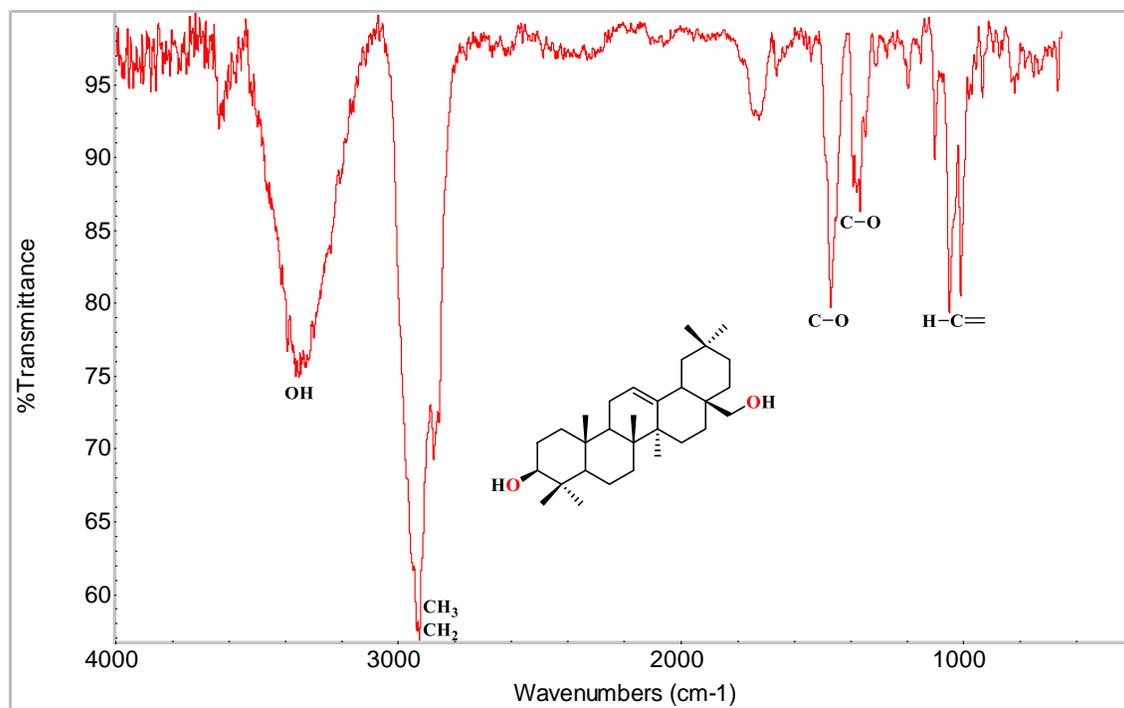


Figura 33. Espectro de IR del Eritrodol (**77**).

La oxidación del **77** dio al Ambronal (**78**), el cual en su espectro de IR (Fig. 36) muestra la aparición de una banda de tensión en 1703 cm⁻¹ correspondiente el grupo carbonilo generado.

La información dada por los espectros de IR se sustentó por medio de los datos espectroscópicos de RMN de ¹H de los crudos de reacción (Fig. 33). En el espectro **a**) se observan las señales características de la materia prima Ácido oleanólico (**23**). Tras la reducción en el espectro **b**) se puede apreciar dos nuevas señales en 3.55 y 3.21 ppm de un sistema AB correspondiente del metileno CH₂-28 y que es característico del Eritrodol (**77**) (Douglas, 2016). La oxidación de este último generó al Ambronal (**78**) (Kuddus *et al.*, 2011) que se muestra en el espectro **c**) por la aparición de una señal simple en 9.38 ppm correspondiente a protón del grupo aldehído, además de un par de señales múltiples en 2.52 y 2.35 ppm de los protones geminales CH₂-2.

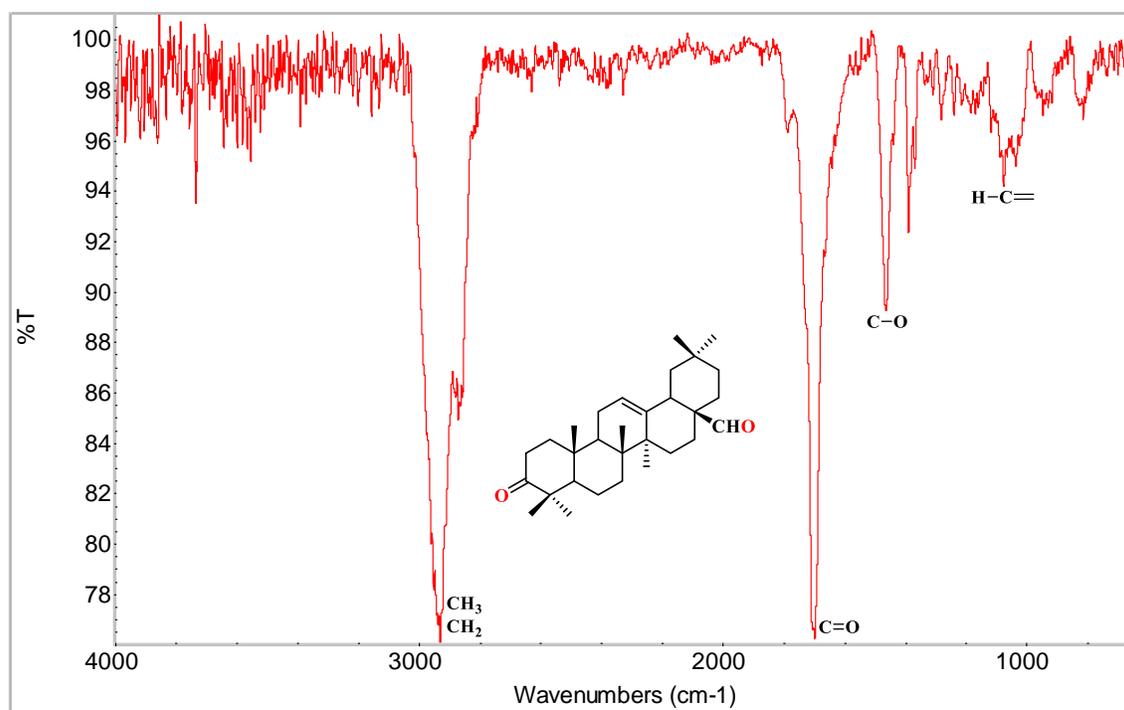


Figura 34. Espectro de IR del Ambronal (78).

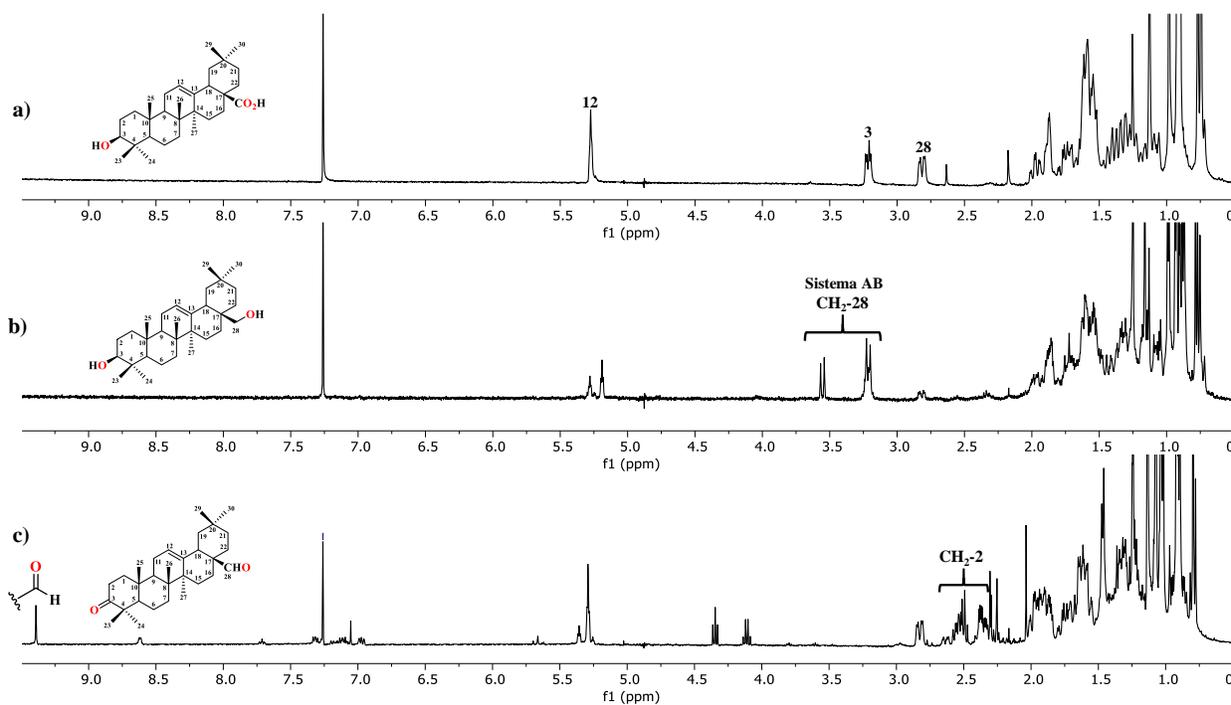


Figura 35. Crudos de reacción de la secuencia de semisíntesis del derivado Prins.

La reacción de Prins generó 45 mg del derivado Oxa-Prins **79** en forma de un sólido café en un rendimiento de 26% con p.f. de 160-163 °C que fue caracterizado por IR y RMN.

El espectro de IR de **79** (Fig. 37) muestra en 2928 cm⁻¹ una banda de tensión característica de los grupos CH₂ y CH₃; en 1714 cm⁻¹ se aprecia una banda de tensión intensa del grupo carbonilo de la cetona C-3, mientras que en 1466 cm⁻¹ se muestra una banda de tensión que corresponde a los enlaces C-O del anillo de oxano. Por último, en 1084 cm⁻¹ se aprecia una señal poco intensa correspondiente a la flexión C-H del carbono vinílico C-12.

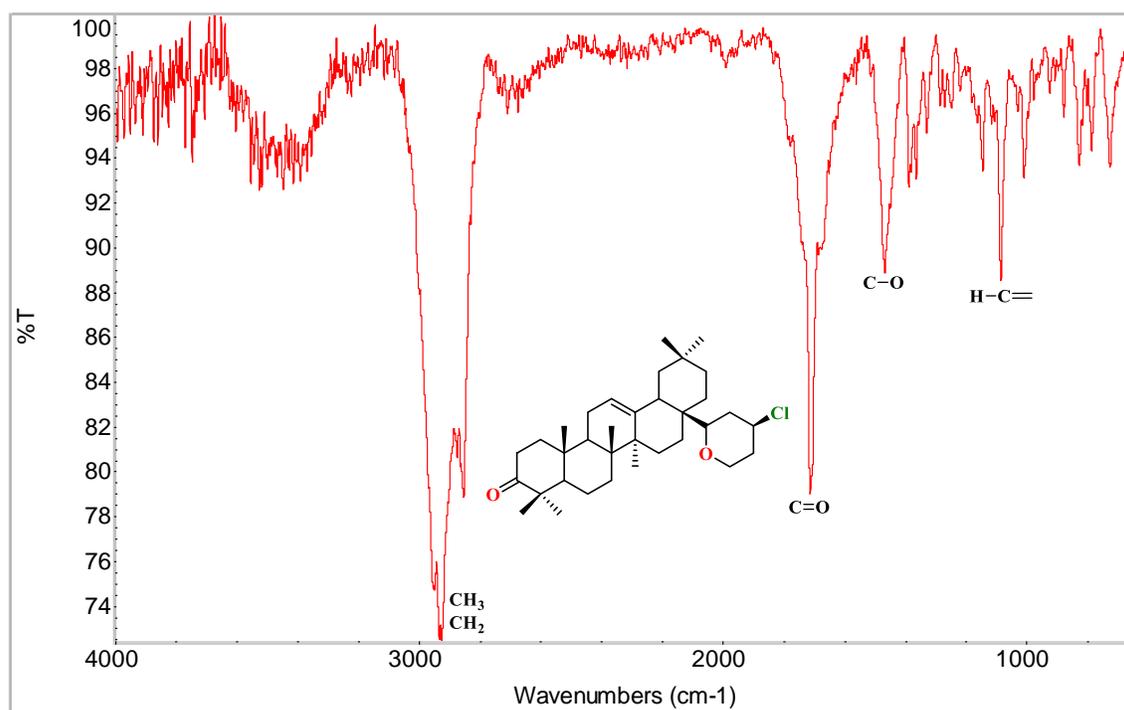


Figura 36. Espectro de IR del producto Oxa-Prins (**79**).

El análisis de **79** realizado por medio de RMN de ¹H (Fig. 38, Tabla 5) presenta una señal triple ancha del protón H-12 ($J = 3.8$ Hz) en 5.24 ppm, también se observa la aparición de nuevas señales en la región base de heteroátomos asociadas al anillo de oxano, mostrándose como una señal doble de dobles en 4.03 ppm la señal del protón H-2a'; en 3.93 ppm se observa una señal múltiple dada por el protón base de halógeno H-4', mientras que la señal múltiple dada por el protón H-2b' se aprecia en 3.29 ppm. Finalmente, en 3.25 ppm se observa una señal doble correspondiente al protón H-28 ($J = 10.6$ Hz). El resto de las señales observadas en el espectro corresponden a la parte alifática del anillo de oxano, a los metilos terciarios y al resto de los protones del esqueleto de la molécula.

Por medio de un experimento bidimensional COSY (Fig. 39) se corrobora la asignación correcta del anillo de oxano a través de la correlación de la señal doble de dobles del hidrógeno H-2a' (4.03 ppm) con las señales localizadas en 3.29 (H-2b') y 1.80 (H-3') ppm. La señal múltiple en 3.93 ppm del hidrógeno base de heteroátomo H-4' posee correlación con las señales de los hidrógenos geminales H-5a' (2.02 ppm) y H-5b' (1.55 ppm) además de con el hidrogeno H-3' (1.80 ppm); mientras que la otra señal múltiple de H-2b' en 3.29 ppm se correlaciona con su similar H-2a' (4.03 ppm) y H-3' (1.80 ppm). Por último, el protón H-28 observado en 3.25 ppm se correlaciona con el protón H-5b' en 1.5 ppm.

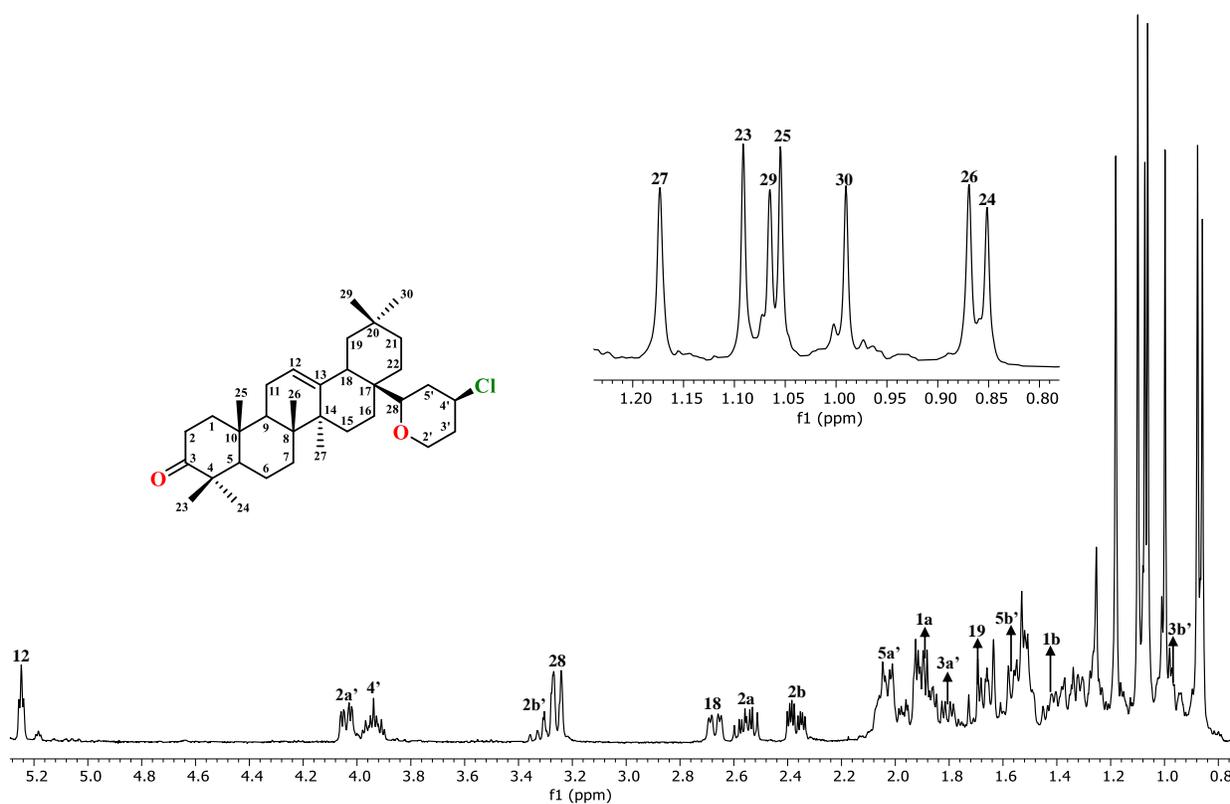


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto Oxa-Prins **79**.

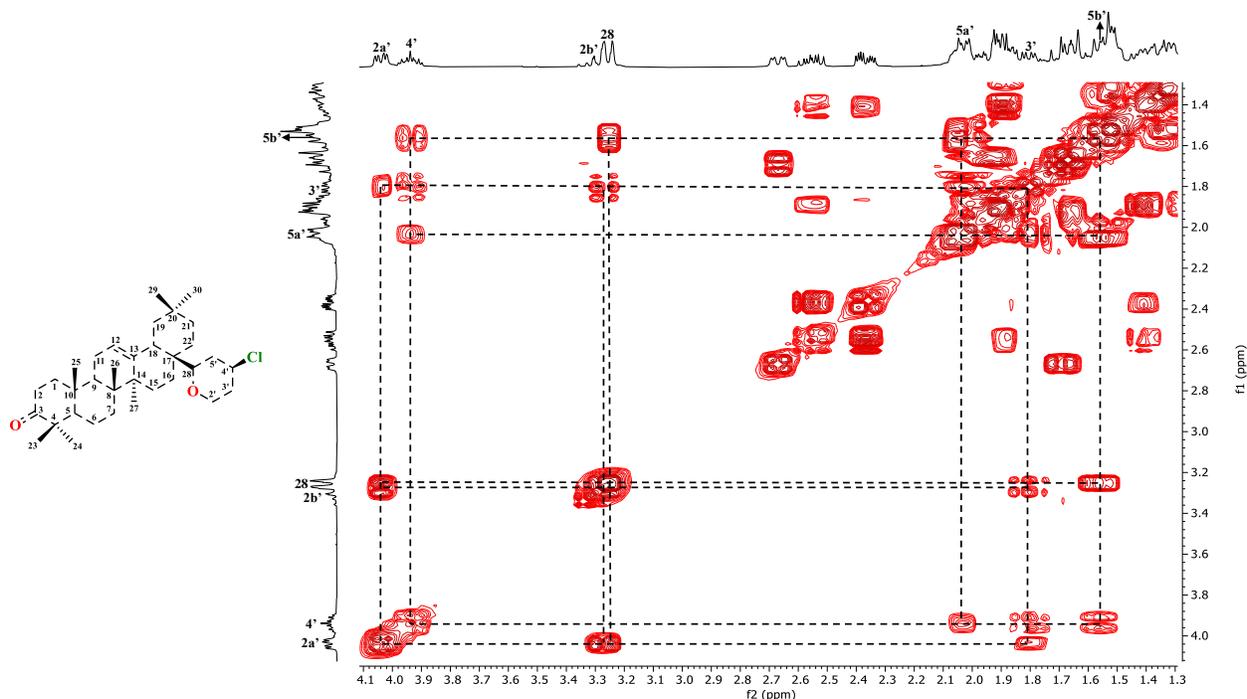


Figura 38. Experimento COSY del producto Oxa-Prins **79**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 40, Tabla 5) se observa en 217.7 ppm la presencia del carbono de la cetona C-3; los carbonos C-28 y C-2' base de oxígeno del anillo de oxano se observan en 78.9 y 67.5 ppm, mientras que en 57.9 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono C-4' que sostiene el grupo halógeno. El resto de las señales observadas en el espectro corresponden a los carbonos que conforman el esqueleto del triterpeno y del anillo de oxano.

El experimento heteronuclear HETCOR (Fig. 41) sirvió como apoyo para la asignación inequívoca del heterociclo por medio de la correlación entre los protones H-2a' (4.03 ppm) y H-2b' (3.29 ppm) con la señal ubicada en 67.5 ppm perteneciente al carbono base de oxígeno C-2'. La señal múltiple del hidrógeno base de halógeno H-4' en 3.93 ppm se correlaciona con la señal dada por el carbono C-4' localizado en 57.9 ppm; la señal doble del protón H-28 en 3.25 ppm tiene correlación con la señal en 78.9 ppm del carbono base de oxígeno C-28. Los protones geminales H-5a' (2.02 ppm) y H-5b' (1.55 ppm) se correlacionan con la señal del carbono C-5' ubicada en 35.6 ppm. Finalmente, en 1.80 y 0.98 ppm se encuentran las señales de los hidrógenos H-3a' y H-3b' que se correlacionan con la señal dada por el carbono C-3' en 25.5 ppm.

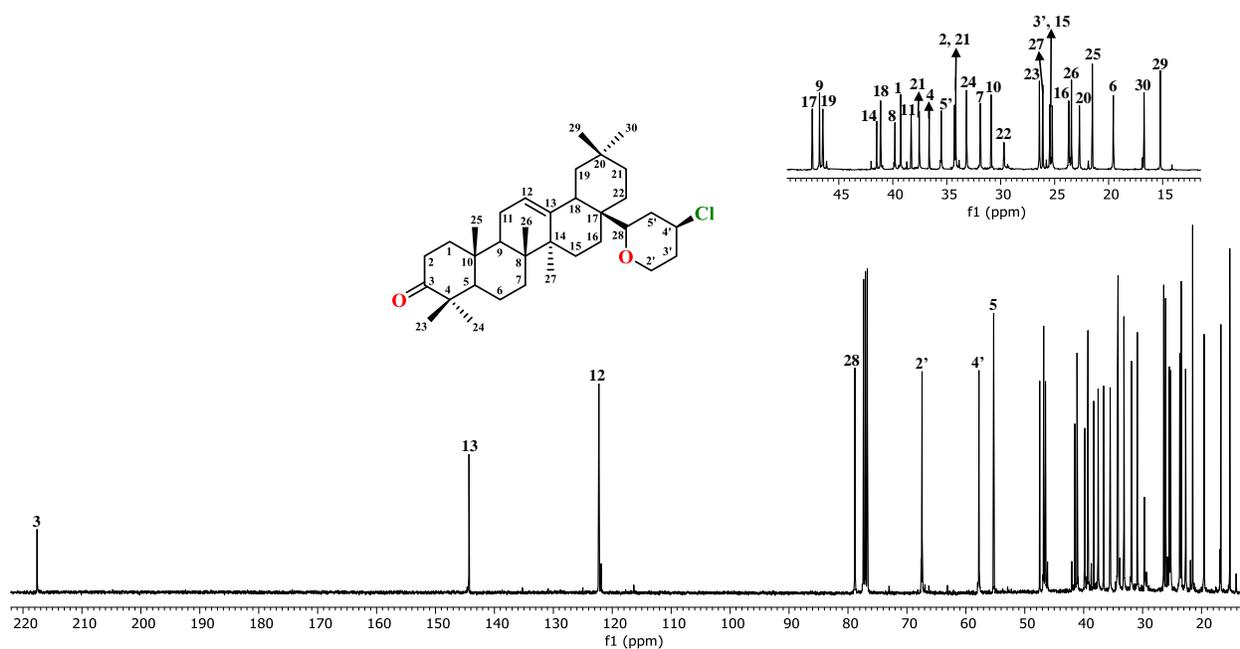


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del producto Oxa-Prins **79**.

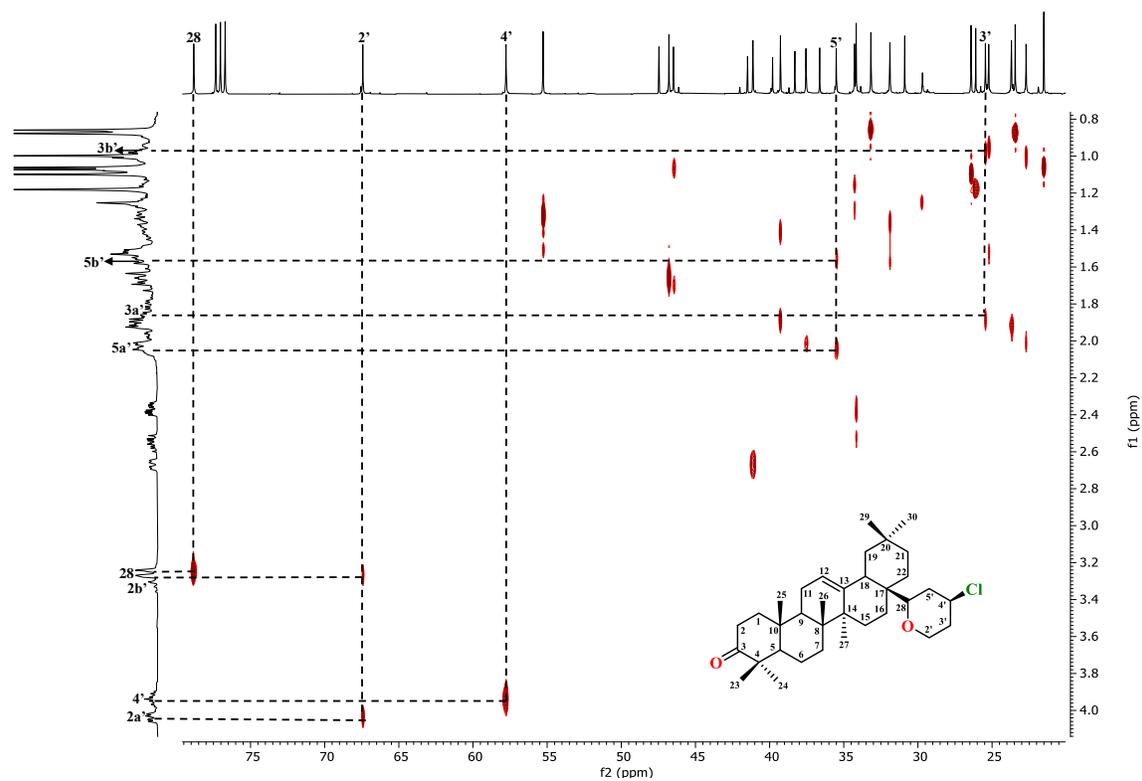
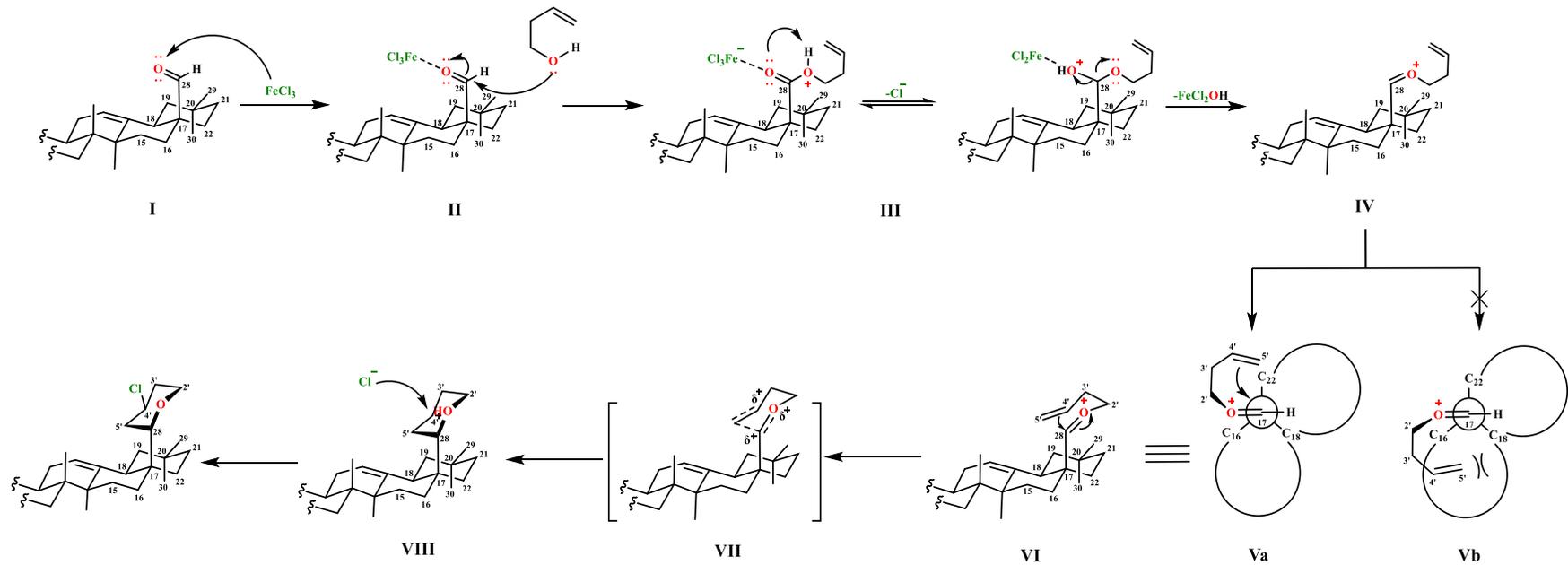


Figura 40 . Experimento HETCOR del producto Oxa-Prins **79**.

Estos datos experimentales sugieren la síntesis del 17-(4'-cloro-oxan-2'-il)-28nor- β -amirenona (**79**); su comparación con estructuras similares sugirió que se trata de un nuevo compuesto con estructura novedosa.

El mecanismo de la reacción propuesto (Esquema 21) inicia con la formación del complejo entre el FeCl_3 con el aldehído del esqueleto de oleanano (**I**), lo que activa al grupo carbonilo que será susceptible a ser atacado por el oxígeno del 3-buten-1-ol (**II**), esto dará lugar a un hemiacetal que tras la salida del ácido de Lewis (**III**) generará al ion carbenio (**IV**), siendo este el intermediario clave en la reacción para llevar a cabo la ciclación y generar al heterociclo. Esta etapa de la reacción es crucial ya que tanto la cara *Re* (**Va**) como la *Si* (**Vb**) del carbonilo pueden verse involucradas y generar una mezcla de productos, sin embargo, en este caso la tensión alílica producida por el esqueleto del triterpeno guiará el ataque nucleofílico del carbono C-5' del doble enlace terminal hacia la cara *Re* del grupo carbonilo (**VI**), haciendo que tras la ciclación intramolecular (**VII**) se haya generado el anillo de oxano con un carbocatión secundario y con configuración $28R$ (Hoffmann, 1989, 2000). Esta configuración indica que se trata de una reacción estereoselectiva. Por otro lado, el ion carbenio es susceptible a la ciclación *6-endo*, cuya conformación tipo silla termodinámicamente favorecida mantiene a los sustituyentes en posición ecuatorial, lo que hace que al momento que el anión cloruro se incorpore al carbocatión del anillo lo haga estereoselectivamente (**VIII**) lo que a su vez evita interacciones 1,3-diaxiales, favoreciendo la neutralidad del mismo y promoviendo la configuración $4'S$.



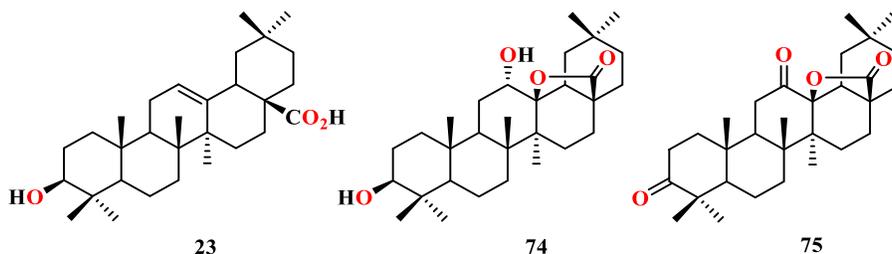
Esquema 21. Propuesta mecanística de la reacción de Prins al esqueleto de oleanano modificado.

Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de 79. δ en ppm (J en Hz).

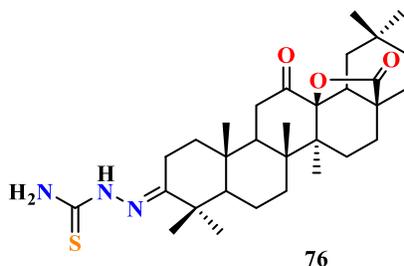
Posición	δ_C	δ_H , Mult, (J)
2a'	67.5	4.03, dd, (11.7, 3.3)
2b'		3.29, m
3a'	25.5	1.79, m
3b'		0.96, m
4'	57.9	3.93, m
5a'	35.6	2.01, m
5b'		1.56, m
1	39.4	
2a	34.4	2.54, m
2b		2.35, m
3	217.7	
4	36.7	
5	55.4	
6	19.6	
7	32.0	
8	39.9	
9	46.9	
10	31.0	
11	38.4	
12	122.4	5.24, ta, (3.8)
13	144.4	
14	41.6	
15	25.3	
16	23.8	
17	47.5	
18	41.2	2.66, dd, (13.8, 4.4)
19	46.6	
20	22.8	
21	37.6	
22	34.29	
23	26.5	1.09, s
24	33.3	0.85, s
25	21.6	1.05, s
26	23.5	0.87, s
27	26.2	1.17, s
28	78.9	3.25, d, (10.6)
29	15.3	1.07, s
30	16.8	0.99, s

7. CONCLUSIÓN

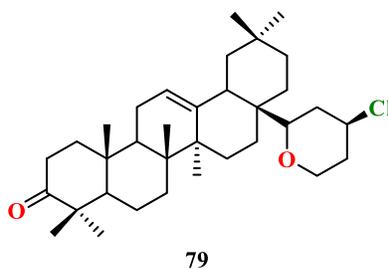
Se aisló el ácido oleanólico (**23**) a partir del extracto de hexano y de acetona de la especie vegetal *Salvia dugesii* con rendimiento del 3% con base al peso de los extractos. El cual sirvió como plataforma de síntesis para obtener los derivados **74** y **75** mediante procesos oxidativos.



La Diketona **75** fue reactiva en solo uno de sus grupo cetona ante condiciones de condensación de Schiff por lo que fue posible sintetizar la *E*-Tio-semicarbazona **76**. La monoimina generada fue posible debido a impedimentos estereoelectrónicos que orientaron al reacción estereoselectivamente.



Este proyecto representa el primer reporte donde un derivado de oleanano se hace reaccionar bajo condiciones de reacción de ciclización Prins para dar paso al producto Oxa-Prins **79**, el cual abre una nueva línea de investigación dentro de nuestro grupo de trabajo para explorar nuevos compuestos con base a este esqueleto y que podrían ser de interés en pruebas biológicas.



8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1. Generalidades

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , así como los diagramas de correlación bidimensional H/H (COSY, NOESY) y H/C (HETCOR) se midieron en un espectrómetro Varian Mercury Plus 400 a 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C a partir de soluciones de CDCl_3 usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros fueron procesados en el programa MestReNova versión 14.2.0-26256. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Los espectros de IR fueron colectados en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR. Los datos se expresan en número de onda ($\nu \text{ cm}^{-1}$) para los máximos principales de absorción.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Scientific y no están corregidos.

La purificación de las materias primas y productos de reacción se realizaron por medio de cromatografía en columna abierta utilizando gel de sílice de 230-400 mallas con altura de 12-14 cm y diámetros de 1.5-5 cm; como fase móvil se usaron mezclas de hexanos-AcOEt en orden de polaridad ascendente y utilizando viales de 5-10 mL de volumen. El monitoreo de las purificaciones, así como reacciones fue realizado por cromatografía en capa fina (TLC). La TLC fue llevada a cabo utilizando placas de aluminio de gel de sílice 60 F254 de marca Merk (0.25 mm) que se visualizaron mediante UV y por la adición de H_2SO_4 al 30% o reactivo de Gragendorff.

8.2. Colecta de la especie vegetal

La recolección de *Salvia dugesii* se realizó en La Alberca de los Espinos, Municipio de Jiménez en Michoacán de Ocampo en abril de 2017 a $19^\circ 54' 24''\text{N}$, $101^\circ 46' 17''\text{W}$ y una altitud de 2049 m sobre el nivel del mar. Se depositaron dos ejemplares (voucher: 257299) de cada especie en el Herbario del Centro Regional del Bajío, Instituto de Ecología A.C. donde fueron determinados por la Dra. Brenda Y. Bedolla García.

8.3. Obtención de extractos

Se colocaron en maceración 3 kg de partes aéreas de *S. dugesii* a temperatura ambiente por tres días en 20 litros de hexanos, pasado este tiempo se filtró y se evaporó a presión reducida en rotavapor, llevando a cabo el procedimiento por duplicado y obteniendo así 30 g (1%) de extracto

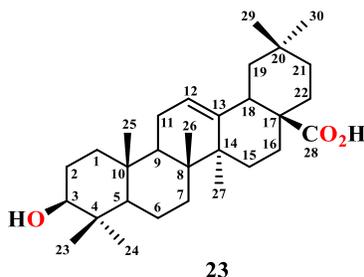
de hexanos. Este proceso también se llevó a cabo utilizando 20 litros de acetona de donde se obtuvo 145 g (5%) de extracto de acetona.

Con el fin de desengrasar el extracto de hexanos se disolvieron 30 g del mismo en 30 mL de MeOH para posteriormente dejarlo reposar en el congelador durante toda la noche y después filtrar el contenido, repitiendo el procedimiento dos veces más; finalmente se llevó a sequedad, recuperando así 24 g de extracto de hexanos desengrasado que corresponden a un rendimiento del 0.8%.

8.4. Purificación del Ácido oleanólico (23)

Se fraccionaron 6 g de extracto de hexanos desengrasado por cromatografía en columna utilizando 12 cm de gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de disolventes hexanos-AcOEt en orden de polaridad ascendente como eluyente, obteniendo 139 fracciones de 10 mL de donde a partir de la fracción 28-55 (polaridad 7:3-1:1) se obtuvieron 2 g de una miel verde. Por otro lado, de 30 g de extracto de acetona, también purificados por columna cromatográfica, se obtuvieron 138 fracciones de 10 mL de donde entre las fracciones 40-82 (polaridad 3:2-2:3) se aislaron 3 g de esta miel verde. Su monitoreo por TLC reveló que contenían el mismo compuesto mayoritario por lo que las fracciones enriquecidas (5 g) fueron recromatografiadas con polaridad 7:3, recuperando 90 fracciones de donde a partir de la fracción 27-89 se aisló 1 g de un sólido amorfo de color blanco con un rendimiento de 3% con base al peso del extracto.

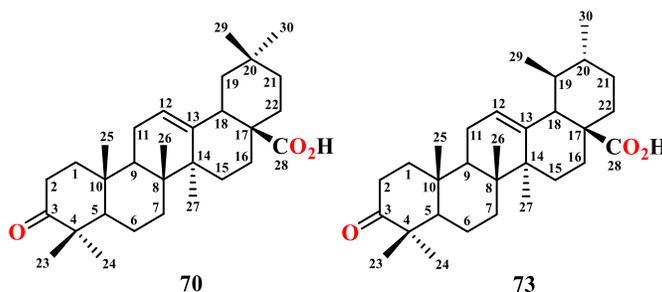
Ácido 3 β -hidroxi-olean-12-en-28-oico (23): Sólido blanco; p.f. 280-283 °C; IR_{vmax} 3452 cm⁻¹ (OH), 2942 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 1692 cm⁻¹ (C=O), 1466 cm⁻¹ (C-O), 1031 cm⁻¹ (H-C=C) (Fig. 16). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) y ¹³C (100 MHz, CDCl₃) ver Tabla 1. Tabla de Solubilidades (Ver Anexos).



8.5. Oxidación de la mezcla de isómeros 22 y 23

En una solución de 100 mg de la mezcla de los ácidos ursólico (22) y oleanólico (23) (0.2189 mmol) con CH_2Cl_2 (3 mL) se añadieron 2.5 equivalentes de PCC (0.5473 mmol) dejándolo en agitación constante a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo de reacción obtenido fue evaporado a presión reducida, obteniendo 90 mg de compuesto impuro que fue purificado mediante columna cromatográfica utilizando 6 cm de gel de sílice y 3 cm de celita como fase estacionaria, y como fase móvil mezclas de disolventes hexanos-AcoEt (4:1), obteniendo así 25 fracciones de 10 mL de donde a partir de la fracción 8-23 se recuperaron 80 mg (80%) de un sólido cristalino color blanco.

Ácido 3-Oxo-urs-12-en-28-oico (70) y Ácido 3-Oxo-olean-12-en-28-oico (73): Sólido blanco cristalino; p.f. 250-253 °C. IR_{vmax} 3504 cm^{-1} (OH), 2933 cm^{-1} (CH_2 , CH_3), 1707 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1466 cm^{-1} (C-O), 1388 cm^{-1} (C-O), 1116 cm^{-1} ($\text{H}-\text{C}=\text{C}$) (Fig. 19). Los datos de RMN de ^1H son reportados por Wen *et al.*, 2008.

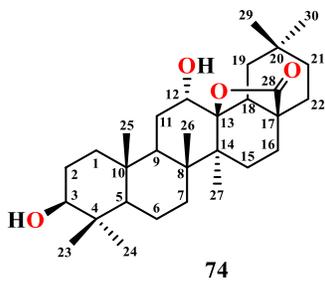


8.6. Reacción de Lactonización

A una solución de 250 mg de mezcla isomérica de ácido ursólico (22) con ácido oleanólico (23) (0.5478 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadieron 2 equivalentes de AMCPB (1.0956 mmol) y se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 24 horas. El crudo de la reacción fue extraído mediante extracción líquido-líquido en un embudo de separación de 125 mL, al que se le vertieron 35 mL de CH_2Cl_2 y 35 mL de una solución saturada de NaHCO_3 se agitó vigorosamente tres veces, se dejó reposar y al separarse las fases se recolectó la fase orgánica, repitiendo este procedimiento dos veces más. Terminada la extracción el proceso se replicó tres veces utilizando 35 mL de agua. La fase orgánica recuperada se evaporó a presión reducida obteniendo 310 mg de un sólido amorfo que fue purificado por cromatografía en columna abierta utilizando 12 cm de gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de disolventes hexanos-AcOEt

(5:3) como eluyente, recuperando 33 fracciones de 10 mL de donde a partir de las fracciones 15-33 se obtuvieron 180 mg (70%) de un sólido amorfo de color blanco.

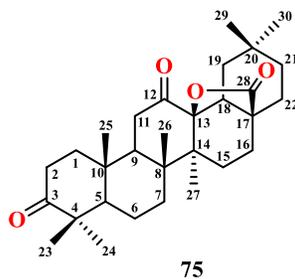
3 β ,12 α -dihidroxi-olean-13 β ,17 β ,28-lactona (74): Sólido blanco; p.f. 240-243 °C; IR_{vmax} 2930 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 1698 cm⁻¹ (C=O), 1304 cm⁻¹ (C-O), 1266 cm⁻¹ (C-O) (Fig. 23). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) y ¹³C (100 MHz, CDCl₃) ver Tabla 2. Tabla de Solubilidades (Ver Anexos).



8.7. Oxidación con PCC de 74

A una solución de 307 mg de lactona **74** (0.6486 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se le adicionaron 6 equivalentes de PCC (3.8916 mmol) y se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 6 horas. El crudo de reacción se evaporó a presión reducida de donde se obtuvieron 315 mg de compuesto impuro que posteriormente sería purificado en columna cromatográfica con 6 cm de gel de sílice y 3 cm de celita como fase estacionaria, mientras que como fase móvil se usaron mezcla disolventes hexanos-AcOEt (7:3). Se recuperaron 70 fracciones de 10 mL de donde a partir de la fracción 33-65 se obtuvieron 219 mg (72%) de un sólido amorfo de color blanco.

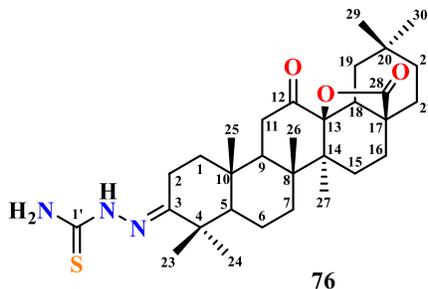
3,12-dioxooleanan-13 β ,17 β ,28-lactona (75): Sólido blanco; p.f. 274-276 °C; IR_{vmax} 2932 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 1774 cm⁻¹ (C=O), 1710 cm⁻¹ (C=O), 1466 cm⁻¹ (C-O) (Fig. 26); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (1H, t, J = 14.3 Hz, H-11a), 2.56 (1H, m, H-2a), 2.52 (1H, m, H-18), 2.42 (1H, m, H-2b), 2.38 (1H, dd, J = 14.3, 3.1 Hz, H-11b), 1.61 (1H, dd, J = 14.3, 3.1 Hz, H-9), 1.37 (3H, s, CH₃-26), 1.10 (3H, s, CH₃-27), 1.06 (3H, s, CH₃-23), 1.04 (3H, s, CH₃-30), 0.98 (3H, s, CH₃-24), 0.98 (3H, s, CH₃-29), 0.97 (3H, s, CH₃-25). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) ver Tabla 3. Tabla de Solubilidades (Ver Anexos).



8.8. Síntesis de la base de Schiff a partir de la Diketona 75

Una solución de 20 mg de diketona **75** (0.0426 mmol) en MeOH (1 mL) se le adicionó ácido acético (0.1 mL) y 4 equivalentes de tiosemicarbazida (0.1706 mmol), se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 20 horas. Transcurrido el tiempo la mezcla de reacción fue filtrada al vacío, obteniendo así 15.7 mg (68%) de un sólido amorfo de color amarillo.

E-3-(hidrazin-1'-carbotiamin)-12-oxooleanan-13 β ,17 β ,28-lactona (76): Sólido amarillo; p.f. 152-154°C; IR_{vmax} 3435 cm⁻¹ (N-H), 2930 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 1781 cm⁻¹ (C=N), 1718 cm⁻¹ (C=O), 1587 cm⁻¹ (C=O), 1471 cm⁻¹ (C=S) (Fig. 29). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) y ¹³C (100 MHz, CDCl₃) ver Tabla 4. Tabla de Solubilidades (Ver Anexos).

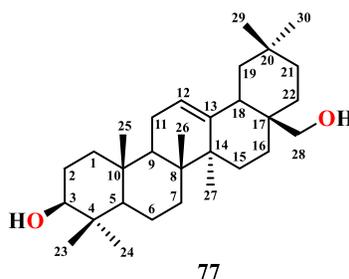


8.9. Reducción del Ácido oleanólico (23)

En una solución de 200 mg de ácido oleanólico (**23**) (0.4379 mmol) en THF anhidro (4 mL) se adicionaron 4 equivalentes de LiAlH₄ (1.7516 mmol) y se dejó agitación constante durante 12 horas. Transcurrido el tiempo se extrajo el crudo de reacción mediante extracción líquido-líquido en un embudo de separación de 125 mL al que se le vertieron 35 mL de CH₂Cl₂ y 35 mL de una solución acuosa de HCl 2%, se agitó vigorosamente tres veces, se dejó reposar y al separarse las fases se recolectó la fase orgánica, repitiendo este procedimiento dos veces más. Terminada la extracción el proceso fue replicado tres veces utilizando 35 mL de agua. La fase orgánica recuperada fue evaporada a presión reducida obteniendo 200 mg de mezcla de reacción que fue

purificado por cromatografía en columna abierta utilizando 12 cm de gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de disolventes hexanos-AcOEt (4:1) como eluyente, recuperando 30 fracciones de 10 mL de donde a partir de las fracciones 8-25 se obtuvieron 175 mg (90%) de un sólido amorfo color blanco.

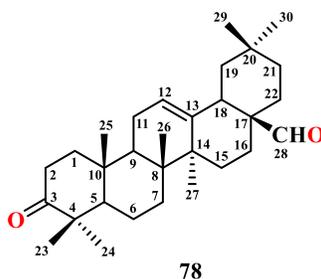
Olean-12-en-3 β ,28-diol (77): Sólido amorfo blanco; p.f. de 233-234 °C; IR_{vmax} 3348 cm⁻¹ (OH), 2924 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 1467 cm⁻¹ (C-O), 1362 cm⁻¹ (C-O) (Fig. 35). Los datos de RMN de ¹H y ¹³C son reportados por Douglas, 2016.



8.10. Oxidación del Eritrodiol (77)

A una solución de 176 mg de diol **77** (0.3972 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le adicionaron 6 equivalentes de PCC (2.3837 mmol) y se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 4 horas. El crudo de reacción se evaporó a presión reducida de donde se obtuvieron 161 mg de compuesto impuro que posteriormente fue purificado en columna cromatográfica con 6 cm de gel de sílice y 3 cm de celita como fase estacionaria, mientras que como fase móvil se usaron mezcla disolventes hexanos-AcOEt (7:3). Se recuperaron 35 fracciones de 10 mL de donde a partir de la fracción 13-33 se obtuvieron 145 mg (83%) de un sólido amorfo color blanco.

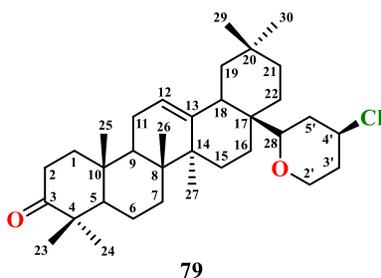
3-Oxo-olean-12-en-28-al (78): Sólido amorfo blanco. IR_{vmax} 2932 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 1703 cm⁻¹ (C=O), 1462 cm⁻¹ (C-O), 1073 cm⁻¹ (C=C) (Fig. 36). Los datos de RMN de ¹H y ¹³C son reportados por Kuddus *et al.*, 2011.



8.11. Reacción de ciclización Prins

A una solución de 145 mg de aldehído-cetona **78** (0.3307 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadieron 3 equivalentes de FeCl₃•6H₂O (0.9922 mmol) seguido de 3 equivalentes de 3-Buten-1-ol (0.9922 mmol) y se dejó en agitación constante durante 20 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se evaporó a presión reducida recuperando 122 mg de mezcla de reacción que fue purificada mediante columna cromatográfica utilizando 12 cm gel de sílice y 3 cm de celita como fase estacionaria, mientras que como fase móvil se usaron mezcla de hexanos-AcOEt (1:1). Se obtuvieron 43 fracciones en donde a partir de la fracción 4-14 se purificaron 45 mg (26%) de un sólido café.

17-(4'-cloro-oxan-2'-il)-28nor- β -amirenona (79): Sólido café; p.f. 160-163 °C; IR_{vmax} 2928 cm⁻¹ (CH₂, CH₃), 1714 cm⁻¹ (C=O), 1466 cm⁻¹ (C-O), 1084 cm⁻¹ (C=C) (Fig. 37). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) y ¹³C (100 MHz, CDCl₃) ver Tabla 5. Tabla de Solubilidades (Ver Anexos).



9. BIBLIOGRAFÍA

- Abdollahi-Ghehi, H., Sonboli, A., Ebrahimi, S. N., Esmaeili, M. A., y Mirjalili, M. H. (2019). Triterpenic acid content and cytotoxicity of some *Salvia* species from Iran. *Natural Product Communications*, 1–8.
- Assaggaf, H. M., Naceiri Mrabti, H., Rajab, B. S., Attar, A. A., Alyamani, R. A., Hamed, M., El Omari, N., El Menyiy, N., Hazzoumi, Z., Benali, T., Al-Mijalli, S. H., Zengin, G., AlDhaheri, Y., Eid, A. H., y Bouyahya, A. (2022). Chemical analysis and investigation of biological effects of *Salvia officinalis* essential oils at three phenological stages. *Molecules*, 27(16), 5157.
- Ávalos-García, A., y Urría-Pérez-Carril, E. (2009). Metabolismo secundario de plantas. *Reduca*, 2(3), 119–145.
- Banerjee, P., Erehman, J., Gohlke, B. O., Wilhelm, T., Preissner, R., y Dunkel, M. (2015). Super Natural II-a database of natural products. *Nucleic Acids Research*, 43, 935–939.
- Beladjila, K. A., Cotugno, R., Berrehal, D., Kabouche, Z., De Tommasi, N., Braca, A., y De-Leo, M. (2018). Cytotoxic triterpenes from *Salvia buechananii* roots. *Natural Product Research*, 32(17), 2025–2030.
- Ben-Khedher, M. R., Ben-Khedher, S., Chaieb, I., Tounsi, S., y Hammami, M. (2017). Chemical composition and biological activities of *Salvia officinalis* essential oil from Tunisia. *EXCLI Journal*, 16, 160–173.
- Bringmann, G., Dreyer, M., Faber, J. H., Dalsgaard, P. W., Stærk, D., Jaroszewski, J. W., Ndangalasi, H., Mbago, F., Brun, R., y Christensen, S. B. (2004). Ancistrotanzanine C and related 5,1'- and 7,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*. *Journal of Natural Products*, 67(5), 743–748.
- Cano-Flores, A. (2013). Biotransformación de triterpenos con diferentes microorganismos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 44(2), 7–16.
- Colin, O., Greck, C., Prim, D., y Thomassigny, C. (2014). Toward pyridine-heterocycle patterns through prins and aza-prins cyclisations: application to a short synthesis of (±)-anabasine. *European Journal of Organic Chemistry*, 31, 7000–7005.
- Cornejo-Tenorio, G., y Ibarra-Manríquez, G. (2011). Diversidad y distribución del género *Salvia* (Lamiaceae) en Michoacán, México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 82, 1279–1296.
- Cossey, K. N., y Funk, R. L. (2004). Diastereoselective synthesis of 2,3,6-trisubstituted

- tetrahydropyran-4-ones via prins cyclizations of enecarbamates: A formal synthesis of (+)-Ratjadone A. *Journal of the American Chemical Society*, 126(39), 12216–12217.
- Csuk, R., y Siewert, B. (2011). A convenient separation of ursolic and oleanolic acid. *Tetrahedron Letters*, 52, 6616–6618.
- Cuéllar, L., Sehtman, A., Donatti, L., y Allevato, M. (2008). Ácido salicílico. *Actualizaciones Terapeuticas Dermatologicas*, 31, 108–112.
- Çulhaoğlu, B., Hatipoğlu, S. D., Dönmez, A. A., y Topçu, G. (2015). Antioxidant and anticholinesterase activities of lupane triterpenoids and other constituents of *Salvia trichoclada*. *Medicinal Chemistry Research*, 24, 3831–3837.
- Dewick, P. M. (2009). The mevalonate and methylerythritol phosphate pathways: terpenoids and steroids. En *Medicinal natural products: a biosynthetic approach* (3rd ed., pp. 187–306). John Wiley & Sons.
- Di-Sapio, O., Bueno, M., Busilacchi, H., Quiroga, M., y Severin, C. (2012). Caracterización morfoanatómica de hoja, tallo, fruto y semilla de *Salvia hispanica* L. (Lamiaceae). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 11(3), 249–268.
- Douglas, K. (2016). Phytochemistry and antimicrobial activity of extracts from medicinal plant *Olea africana* and *Olea europea*. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 12(2), 1–7.
- Dziedzic, M., y Furman, B. (2008). An efficient approach to the stereoselective synthesis of 2,6-disubstituted dihydropyrans via stannyl-Prins cyclization. *Tetrahedron Letters*, 49(4), 678–681.
- Eliel, E. L., y Senda, Y. (1970). Competitive reduction of alkylcyclohexanes: Regarding the concepts of steric approach control and product development control. *tetrahedron*, 26, 2411–2428.
- Esquivel, B., Vallejo, A., Gaviño, R., Cárdenas, J., Sánchez, A. A., Ramamoorthy, T. P., y Rodríguez-Hahn, L. (1988). Clerodane diterpenoids from *Salvia melissodora*. *Phytochemistry*, 27(9), 2903–2905.
- Fan, J. P., Lai, X. H., Tian, X., Zhang, X. H., Cao, Y. H., y Chen, H. P. (2021). Solubilities of oleanolic acid and ursolic acid in different organic solvents and 2-Propanol + water binary solvent mixtures at different temperatures: Experimental measurement and modeling. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 66(1), 684–691.

- Feng, B., Zhao, C., Li, J., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, X., Tian, T., y Zhao, L. (2020). The novel synthetic triterpene methyl 3 β -O-[4-(2-aminoethylamino)-4-oxo-butyl]olean-12-ene-28-oate inhibits breast tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 68(10), 962–970.
- Ghorbani, A., y Esmailzadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicines*, 7, 433–440.
- Gil, J. F., Quiñones, W., Escobar, G., y Echeverri, F. (2014). Búsqueda de antiparasitarios: derivatización de rotenoides. *Vitae*, 21(1), 35–36.
- Gutiérrez-Ravelo, Á., y Estévez-Braun, A. (2009). Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el S. XXI. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (España)*, 103(2), 409–419.
- Hichri, F., Jannet, H. Ben, Cheriaa, J., Jegham, S., y Mighri, Z. (2003). Antibacterial activities of a few prepared derivatives of oleanolic acid and of other natural triterpenic compounds. *Comptes Rendus Chimie*, 6(4), 473–483.
- Hoffmann, R. W. (1989). Allylic 1,3-strain as a controlling factor in stereoselective transformations. *Chemical Reviews*, 89(8), 1841–1860.
- Hoffmann, R. W. (2000). Conformation design of open-chain compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, 39, 2054–2070.
- Husnutdinova, E. F., Lobov, A. N., Kukovinets, O. S., Kataev, V. E., y Kazakova, O. B. (2015). Oxidative lactonization of oleanane and ursane acids by treating with ozone. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 51(2), 261–268.
- Ilyina, I. V., Zarubaev, V. V., Lavrentieva, I. N., Shtro, A. A., Esaulkova, I. L., Korchagina, D. V., Borisevich, S. S., Volcho, K. P., y Salakhutdinov, N. F. (2018). Highly potent activity of isopulegol-derived substituted octahydro-2H-chromen-4-ols against influenza A and B viruses. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 28, 2061–2067.
- Jash, S. K., Gorai, D., y Roy, R. (2016). *Salvia* genus and triterpenoids. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(12), 4710–4732.
- Jemmali, Z., Chartier, A., Dufresne, C., y Elfakir, C. (2016). Optimization of the derivatization protocol of pentacyclic triterpenes prior to their gas chromatography-mass spectrometry analysis in plant extracts. *Talanta*, 147, 35–43.
- Kalesse, M., Christmann, M., Bhatt, U., Quitschalle, M., Claus, E., Saeed, A., Burzlaff, A., Kasper,

- C., Haustedt, L. O., Hofer, E., Scheper, T., y Beil, W. (2001). The chemistry and biology of ratjadone. *Chembiochem*, 2(9), 709–714.
- Kozłewska, M., Laudy, A. E., Przybye, J., Ziarno, M., y Majewska, E. (2015). Chemical composition and antibacterial activity of some medicinal plants from Lamiaceae family. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 72(4), 757–767.
- Kuddus, M. R., Rumi, F., Kaisar, M. A., Rahman, M. S., Hasan, C. M., Hassan, M. A., y Rashid, M. A. (2011). Secondary metabolites from *Melocanna baccifera* (Roxb.). *Asian Journal of Chemistry*, 23(1), 85–88.
- Lakhal, H., Kabouche, A., Alabdul Magid, A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Harakat, D., y Kabouche, Z. (2014). Triterpenoids from *Salvia argentea* var. *aurasiaca* (Pomel) Batt. & Trab. and their chemotaxonomic significance. *Phytochemistry*, 1–7.
- Lara-Cabrera, S. I., Bedolla-García, B. Y., Zamudio, S., y Domínguez-Vázquez, G. (2016). Diversidad de Lamiaceae en el Estado de Michoacán, México. *Acta Botanica Mexicana*, 116, 107–149.
- Li, J. F., Zhao, Y., Cai, M. M., Li, X. F., y Li, J. X. (2009). Synthesis and evaluation of a novel series of heterocyclic oleanolic acid derivatives with anti-osteoclast formation activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(7), 2796–2806.
- Loh, T. P., Hu, Q. Y., Tan, K. T., y Cheng, H. S. (2001). Diverse cyclization catalyzed by $\text{In}(\text{OTf})_3$ for the convergent assembly of substituted tetrahydrofurans and tetrahydropyrans. *Organic Letters*, 3(17), 2669–2672.
- Lustre-Sánchez, H. (2022). Los superpoderes de las plantas: los metabolitos secundarios en su adaptación y defensa. *Revista Digital Universitaria*, 23(2), 1–8.
- Machado, V. R., Sandjo, L. P., Pinheiro, G. L., Moraes, M. H., Steindel, M., Pizzolatti, M. G., y Biavatti, M. W. (2018). Synthesis of lupeol derivatives and their antileishmanial and antitrypanosomal activities. *Natural Product Research*, 32(3), 275–281.
- Martínez-Gordillo, M., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M. D. R., y Montiel, O. (2013). Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 84(1), 30–86.
- Medina-O'Donnell, M. (2017). *Derivatización de triterpenos naturales para la obtención de agentes anti-cancerígenos y anti-virales* (pp. 1–399).
- Mocan, A., Babotă, M., Pop, A., Fizeşan, I., Diuzheva, A., Locatelli, M., Carradori, S., Campestre,

- C., Menghini, L., Sisea, C. R., Sokovic, M., Zengin, G., Păltinean, R., Bădărău, S., Vodnar, D. C., y Crișan, G. (2020). Chemical constituents and biologic activities of *Sage* species: A comparison between *Salvia officinalis* L., *S. glutinosa* L. and *S. transsylvanica* (Schur ex Griseb. & Schenk) Schur. *Antioxidants*, 9(6), 480–500.
- Newman, D. J., y Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803.
- Olier, C., Kaafarani, M., Gastaldi, S., y Bertrand, M. P. (2010). Synthesis of tetrahydropyrans and related heterocycles via prins cyclization; extension to aza-prins cyclization. *Tetrahedron*, 66(2), 413–445.
- Olvera-Mendoza, E. I., Bedolla-García, B. Y., y Lara-Labrera, S. I. (2017). Revisión taxonómica de *Salvia* subgénero *Calosphace* sección *Scorodoniae* (Lamiaceae), endémica de México. *Acta Botánica Mexicana*, 118, 7–39.
- Ortiz-Mendoza, N., Aguirre-Hernández, E., Fragoso-Martínez, I., González-Trujano, M. E., Basurto-Peña, F. A., y Martínez-Gordillo, M. J. (2022). A Review on the ethnopharmacology and phytochemistry of the neotropical *Sages* (*Salvia* subgenus *Calosphace*; Lamiaceae) emphasizing mexican species. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1–20.
- Palu, D., Bighelli, A., Casanova, J., y Paoli, M. (2019). Identification and quantitation of ursolic and oleanolic acids in *Ilex aquifolium* L. Leaf extracts using ^{13}C and ^1H -NMR spectroscopy. *Molecules*, 24, 1–14.
- Pastor, I. M., y Yus, M. (2007). The prins reaction: Advances and applications. *Current Organic Chemistry*, 11(10), 925–957.
- Pastor, I. M., y Yus, M. (2012). Focused update on the prins reaction and the prins cyclization. *Current Organic Chemistry*, 16(10), 1277–1312.
- Perlberger, J. C., y Müller, P. (1977). A model for the transition state of the reduction of aliphatic ketones by sodium borohydride. *Journal of the American Chemical Society*, 99(19), 6316–6319.
- Ragasa, C. Y., y Lim, K. (2005). Secondary metabolites from *Schefflera odorata* Blanco. *Philippine Journal of Science*, 134(1), 63–67.
- Raja, R. R. (2012). Medicinally potential plants of Labiatae (Lamiaceae) family: An overview. *Research Journal of Medicinal Plant*, 6(3), 203–213.
- Riatto, V. B., Pilli, R. A., y Victor, M. M. (2008). Fifteen years of biological and synthetic studies

- of decarestrictine family. *Tetrahedron*, 64(10), 2279–2300.
- Rybina, A. V., Shepelevich, I. S., Talipov, R. F., Galin, F. Z., y Spirikhin, L. V. (2008). Transformation of betulin diacetate by the Prins reaction. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 34(4), 480–482.
- Sepúlveda-Jiménez, G., Porta-Ducoing, H., y Rocha-Sosa, M. (2003). La participación de los metabolitos secundarios en la defensa de las plantas. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 21(3), 355–363.
- Sharopov, F. S., y Setzer, W. N. (2012). The essential oil of *Salvia sclarea* L. from Tajikistan. *Records of Natural Products*, 6(1), 75–79.
- Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L., y Tan, R. X. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 558–564.
- Shin, S. J., Park, C. El, Baek, N. I., Chung, I. S., y Park, C. H. (2009). Betulinic and oleanolic acids isolated from *Forsythia suspensa* Vahl inhibit urease activity of *Helicobacter pylori*. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 14(2), 140–145.
- Smith, T. E., Kuo, W., Balskus, E. P., Bock, V. D., Roizen, J. L., Theberge, A. B., Carroll, K. A., Kurihara, T., y Wessler, J. D. (2008). Total synthesis of (-)-Hennoxazole A. *Journal of Organic Chemistry*, 73, 142–150.
- Tian, S., Shi, Y., Yu, Q., & Upur, H. (2010). Determination of oleanolic acid and ursolic acid contents in *Ziziphora clinopodioides* Lam. by HPLC method. *Pharmacognosy Magazine*, 6(22), 116–119.
- Topçu, G. (2006). Bioactive triterpenoids from *Salvia* species. *Journal of Natural Products*, 69(3), 482–487.
- Topçu, G., Yücer, R., y Şenol, H. (2018). Bioactive constituents of anatolian *Salvia* species. En V. Georgiev & A. Pavlov (Eds.), *Salvia Biotechnology* (pp. 31–132).
- Uddin, M. N., Ahmed, S. S., y Alam, S. M. R. (2020). REVIEW: Biomedical applications of Schiff base metal complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 73(23), 3109–3149.
- Ulubelen, A. (2000). Chemical Constituents: Terpenoid in the genus *Salvia*. En S. E. Kintzios (Ed.), *The Genus Salvia* (pp. 55–69).
- Vergine, M., Nicoli, F., Negro, C., Luvisi, A., Nutricati, E., Accogli, R. A., Sabella, E., y Miceli, A. (2019). Phytochemical profiles and antioxidant activity of *Salvia* species from Southern

- Italy. *Records of Natural Products*, 13(3), 205–215.
- Villaseñor-Ríos, J. L. (2016). Checklist of the native vascular plants of Mexico. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 87(3), 559–902.
- Wang, Z., Li, L., Jiang, Y., Ying, L., y Liang, H. (2019). Oleanolic acid and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential in chronic diseases. *Chronic Diseases Prevention Review*, 11, 49–52.
- Welsch, M. E., Snyder, S. A., y Stockwell, B. R. (2010). Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 14, 347–361.
- Wen, X., Sun, H., Liu, J., Cheng, K., Zhang, P., Zhang, L., Hao, J., Zhang, L., Ni, P., Zographos, S. E., Leonidas, D. D., Alexacou, K. M., Gimisis, T., Hayes, J. M., y Oikonomakos, N. G. (2008). Naturally occurring pentacyclic triterpenes as inhibitors of glycogen phosphorylase: synthesis, structure-activity relationships, and x-ray crystallographic studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(12), 3540–3554.
- Williams, D. R., Kiryanov, A. A., Emde, U., Clark, M. P., Berliner, M. A., y Reeves, J. T. (2004). Studies of stereocontrolled allylation reactions for the total synthesis of Phorboxazole A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(33), 12058–12063.
- Wink, M. (2008). Plant secondary metabolism: diversity, function and its evolution. *Natural Product Communications*, 3(8), 1205–1216.
- Wu, J., Zhang, Z. H., Zhang, L. H., Jin, X. J., Ma, J., y Piao, H. R. (2019). Design, synthesis, and screening of novel ursolic acid derivatives as potential anti-cancer agents that target the HIF-1 α pathway. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(6), 853–858.
- Wu, Y. B., Ni, Z. Y., Shi, Q. W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y. C., y Cong, B. (2012). Constituents from *Salvia* species and their biological activities. *Chemical Reviews*, 112, 5967–6026.
- Yurkanis-Bruice, P. (2008). Compuestos carbonílicos II Reacciones de aldehídos y cetonas · Más reacciones de derivados de ácidos carboxílicos · Reacciones de compuestos carbonílicos a, b-insaturados. En *Química organica* (5ta ed., pp. 788–835). Pearson Educación.

10. ANEXOS

10.1. Tablas de Solubilidad

Tabla 6. Solubilidad del Ácido oleanólico (23).

Disolvente	Solubilidad
Hexanos	Insoluble
CH ₂ Cl ₂	Parcialmente soluble
AcOEt	Parcialmente soluble
MeOH	Soluble
DMSO	Soluble

Tabla 7. Solubilidad de la Lactona 74.

Disolvente	Solubilidad
Hexanos	Insoluble
CH ₂ Cl ₂	Soluble
AcOEt	Soluble
MeOH	Soluble
DMSO	Soluble

Tabla 8. Solubilidad de la Diketona 75.

Disolvente	Solubilidad
Hexanos	Insoluble
CH ₂ Cl ₂	Soluble
AcOEt	Soluble
MeOH	Soluble
DMSO	Insoluble

Tabla 9. Solubilidad de la *E*-Tio-semicarbazona 76.

Disolvente	Solubilidad
Hexanos	Insoluble
CH ₂ Cl ₂	Soluble
AcOEt	Soluble
MeOH	Soluble
DMSO	Soluble

Tabla 10. Solubilidad de derivado Oxa-Prins 79.

Disolvente	Solubilidad
Hexanos	Insoluble
CH ₂ Cl ₂	Soluble
AcOEt	Soluble
MeOH	Soluble
DMSO	Insoluble