



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE TRITERPENOS TIPO
LUPANO Y *NOR*-LUPANO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA: Q.F.B. LUIS JAVIER CALVILLO CARRANZA

DIRECTORA: D.Q. LIDIA BEIZA GRANADOS

CO-DIRECTOR: D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA GUTIÉRREZ

COMITÉ TUTORIAL:

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

D.C. ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES

D.C. CARLOS M. CERDA-GARCÍA-ROJAS (CINVESTAV-IPN)

Morelia, Michoacán, noviembre de 2018.

EL PRESENTE TRABAJO SE LLEVÓ A CABO EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA MEDICINAL DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA D.Q. LIDIA BEIZA GRANADOS Y EL D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA GUTIÉRREZ. PROYECTO REALIZADO CON APOYO ECONÓMICO OTORGADO POR CIC-UMNSH Y CONACYT CIENCIA BÁSICA (167952).

Parte del presente trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

Luis J. Calvillo-Carranza, Hugo A. García-Gutiérrez, José L. Salvador-Hernández, Marili Martínez-Cabello, Luis Prado-Villanueva, Ulises D. Silva-Vázquez, Lidia Beiza-Granados, Rosa E. del Río. “Comparación de los rendimientos de los extractos de la raíz de *Ceanothus caeruleus* obtenidos por diferentes métodos”. Presentado en la 13ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales “Dr. Juan Diego Hernández Hernández”, celebrada en Morelia, Michoacán, del 17 al 20 de mayo de 2017, *Rev. Latinoamer. Quim.* (2017) 45 (*Suplemento Especial*), p. 15.

José L. Salvador-Hernández, Hugo A. García-Gutiérrez, Luis J. Calvillo-Carranza, Rosa E. del Río, Lidia Beiza-Granados, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. “Reactividad química del ácido ceanoténico, un triterpeno tipo *nor*-lupano aislado de *Ceanothus caeruleus*”. Presentado en la 13ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales “Dr. Juan Diego Hernández Hernández”, celebrada en Morelia, Michoacán, del 17 al 20 de mayo de 2017, *Rev. Latinoamer. Quim.* (2017) 45 (*Suplemento Especial*), p. 300.

Luis J. Calvillo-Carranza, Lidia Beiza-Granados, José L. Salvador-Hernández, Luis Prado-Villanueva, Luis U. Román-Marín, Rosa E. del Río, Hugo A. García-Gutiérrez. “Escrutinio de los extractos obtenidos de la raíz de *Ceanothus caeruleus*”. Presentado en el 1er Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, celebrado del 31 de julio al 4 de agosto de 2017 en Morelia, Michoacán, México.

Luis J. Calvillo-Carranza, Hugo A. García-Gutiérrez, Lidia Beiza-Granados, Rosa E. del Río, José L. Salvador-Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. Preparación de nuevos derivados del ácido ceanótico, un *nor*-triterpeno pentacíclico tipo lupano aislado de *Ceanothus caeruleus*. XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica celebrada los días 22 y 23 de marzo de 2018 en la ciudad de Mérida, Yucatán.

Luis J. Calvillo-Carranza, Lidia Beiza-Granados, José L. Salvador-Hernández, Vanessa Guzmán-Piña, Rosa E. del Río, Hugo A. García-Gutiérrez. Preparación de derivados aromáticos a partir de triterpenos pentacíclicos tipo *nor*-lupano aislados de *Ceanothus caeruleus*. Presentado en el 2o Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas. Celebrado del 2 al 6 de julio de 2018 en Morelia, Michoacán, México.

Luis J. Calvillo-Carranza, Lidia Beiza-Granados, José L. Salvador-Hernández, Rosa E. del Río, Hugo A. García-Gutiérrez. Preparación de ésteres y amidas a partir del ácido ceanótico por activación con CDI, aplicando ondas ultrasónicas. Noveno Congreso

Internacional la Investigación en el Posgrado. Celebrado del 10 al 12 de octubre de 2018 en Aguascalientes, Aguascalientes, México.

ÍNDICE

I.	ÍNDICE DE ESTRUCTURAS	ix
II.	ÍNDICE DE FIGURAS	xv
III.	ÍNDICE DE TABLAS	xvii
IV.	ÍNDICE DE ESQUEMAS	xiii
V.	SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	xix
VI.	RESUMEN	xxi
VII.	ABSTRACT	xxii
1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Terpenos	2
2.	ANTECEDENTES	6
2.1.	Triterpenos	6
2.2.	Triterpenos con actividad farmacológica	7
2.2.1.	Triterpenos tipo lupano	7
2.2.1.1	Ácido betulínico	7
2.2.1.2.	Lupeol	7
2.2.1.3.	Ácido 3α,11α,30-trihidroxi-lup-23-al-20(29)-en-28-oico (6) y ácido 3α,20α,29-trihidroxi-lupano-23,28-dioico (7)	8
2.2.1.4.	Ácido 3α,11α-dihidroxi-20,23-dioxo-30-<i>nor</i>-lupano-28-oico (8)	9

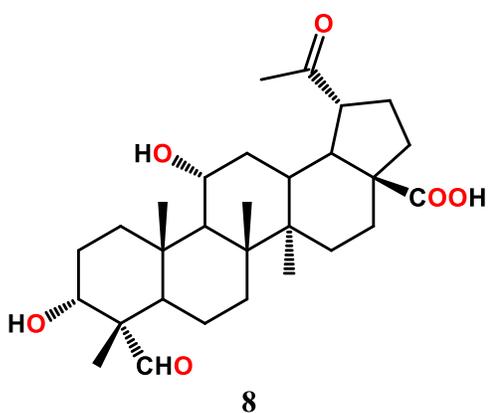
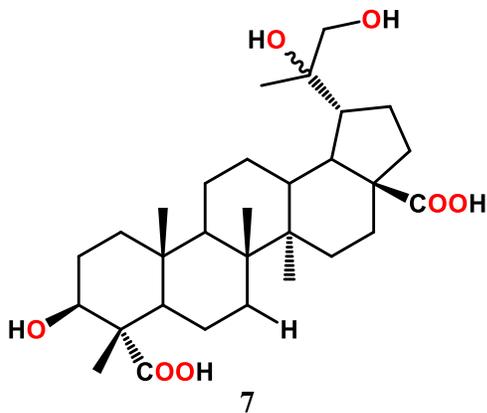
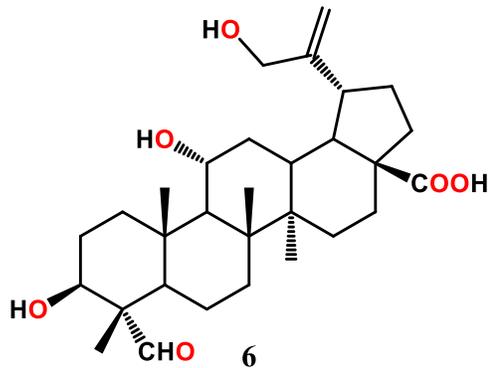
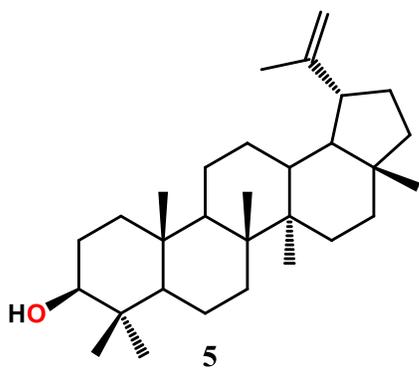
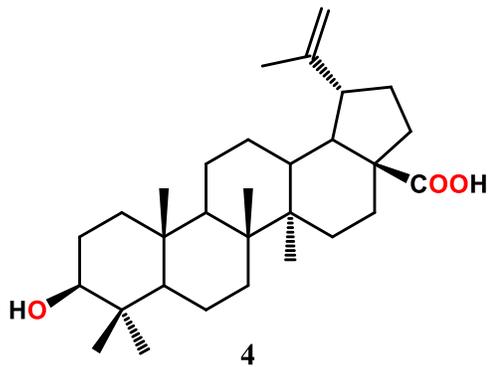
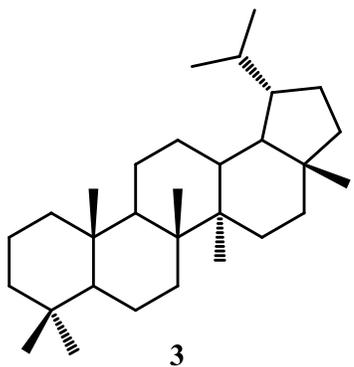
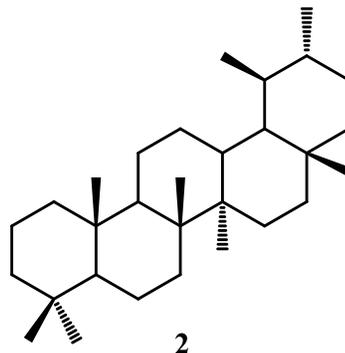
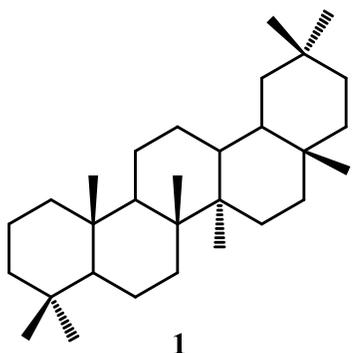
2.2.1.5.	30- <i>nor</i> -lup-1-en-3,20-diona (9)	10
2.2.1.6	3-acetato-28- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-17 β -hidroperóxido (10) y 3-acetato-28- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β ,17 β -diol (11)	10
2.2.2.	Triterpenos tipo ursano	11
2.2.2.1.	Rubiminos A y B	11
2.2.2.2.	Glutinosalactonas	11
2.2.3.	Triterpenos tipo oleanano	12
2.2.3.1	3 β -estearoxi-oleanan-12-en (17)	12
2.2.3.2.	Macrocarpinas	12
2.2.4.	Triterpenos de fuentes marinas	13
2.2.4.1.	Stelletin A	13
2.2.4.2.	Sodwanonas	14
2.3.	Familia Rhamnacea	15
2.4.	Género <i>Ceanothus</i>	15
2.5.	<i>Ceanothus caeruleus</i>	15
2.6.	Ácido ceanótico, ceanoténico y alfitólico	16
2.7.	Derivados del ácido ceanótico	17
2.8.	Derivados de ácidos carboxílicos	17
2.8.1.	Amidas	19
2.8.2.	Preparación de las amidas	19

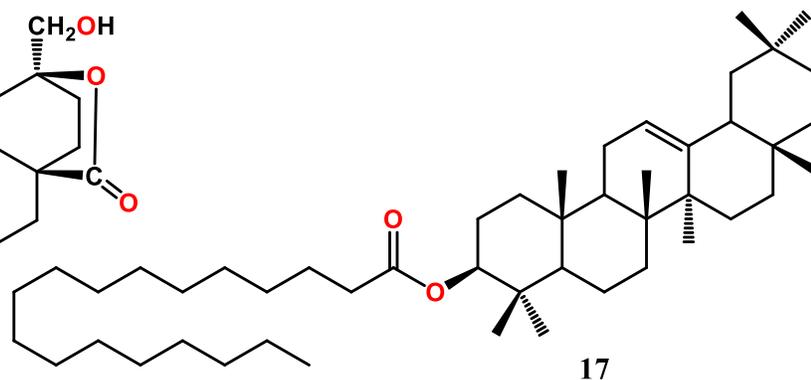
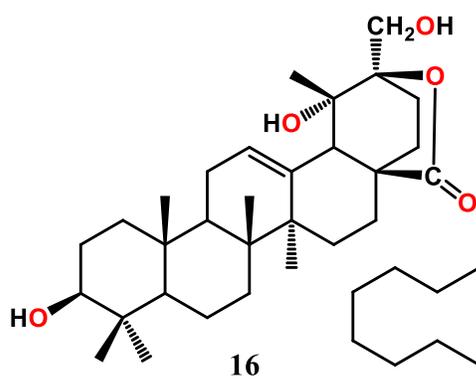
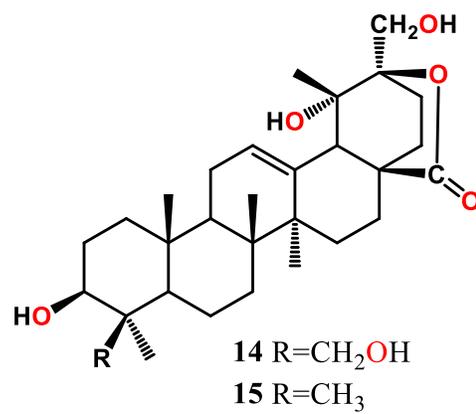
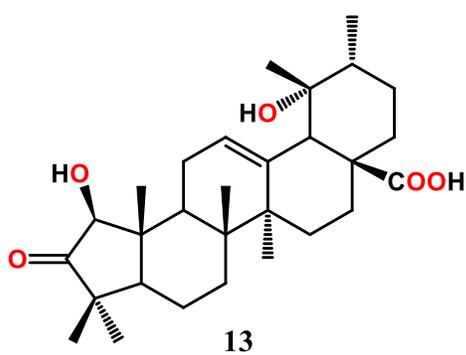
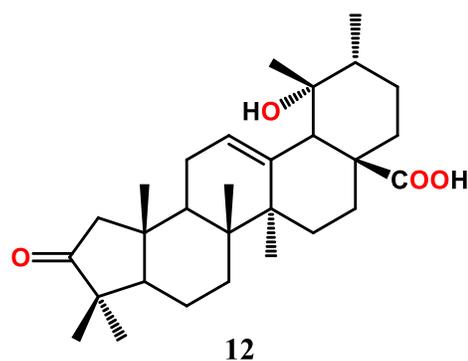
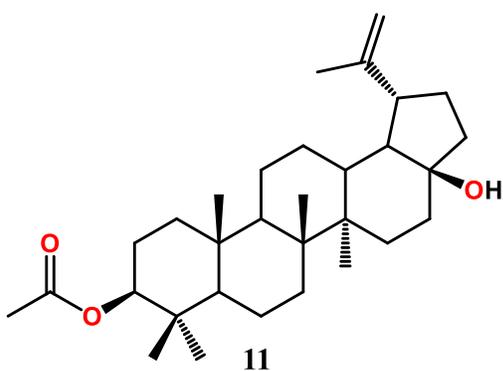
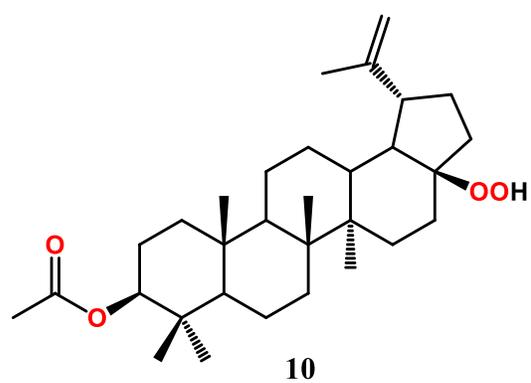
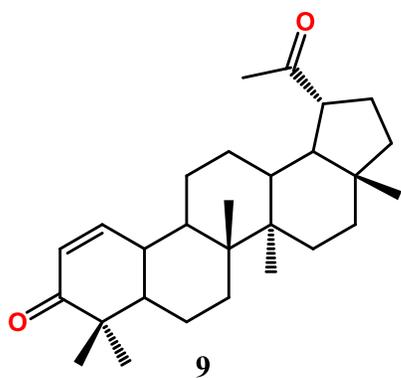
2.8.3.	Ésteres	20
2.8.4.	Preparación de ésteres	20
3.	JUSTIFICACIÓN	22
4.	OBJETIVOS	22
4.1.	Objetivo general	22
4.2.	Objetivos particulares	22
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
5.1.	Obtención del ácido ceanótico (27)	23
5.2.	Derivados del ácido ceanótico (27)	26
5.2.1.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-2-amida, <i>N</i> -(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51)	26
5.2.2.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (52)	31
5.2.3.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53)	36
5.2.4.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32 <i>E</i>)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54)	41
5.2.5.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55)	47
5.3.	Obtención del ácido ceanoténico (28)	52
5.4.	Derivados del ácido ceanoténico (28)	56
5.4.1.	Ácido 2-nor-lupa-1,20(29)-dien-27-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-27-oico (56)	56

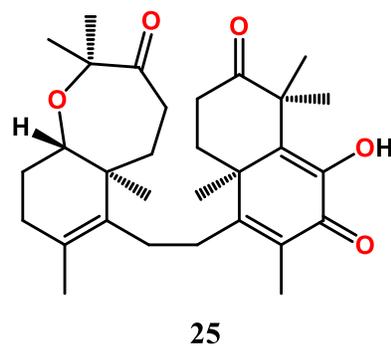
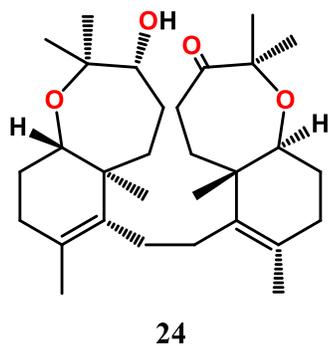
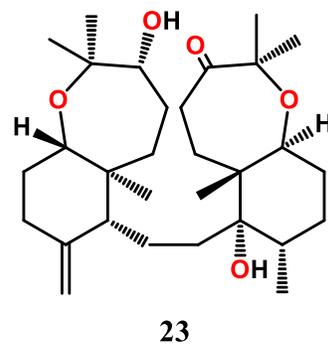
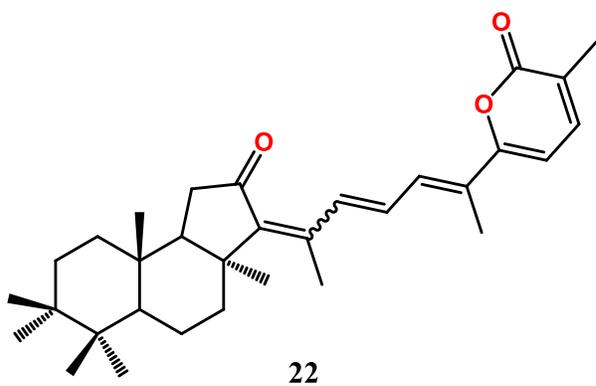
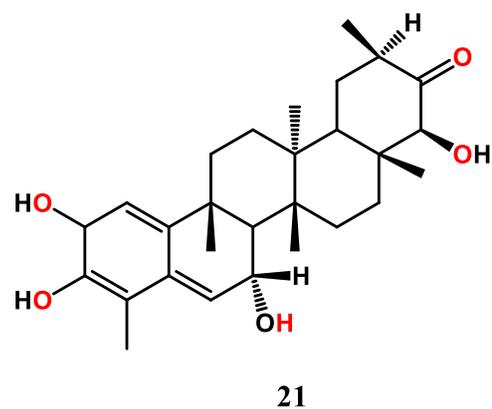
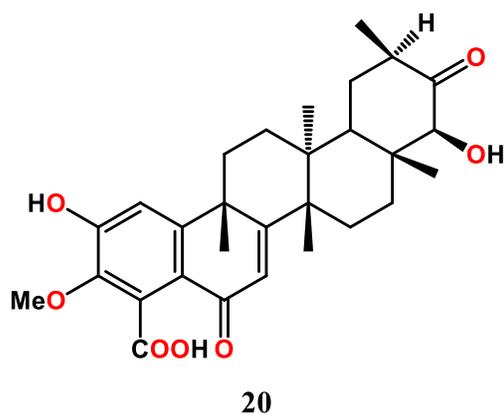
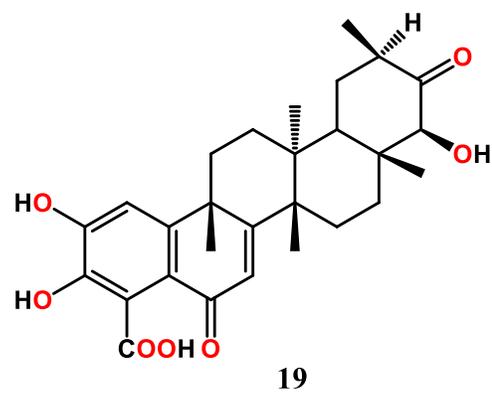
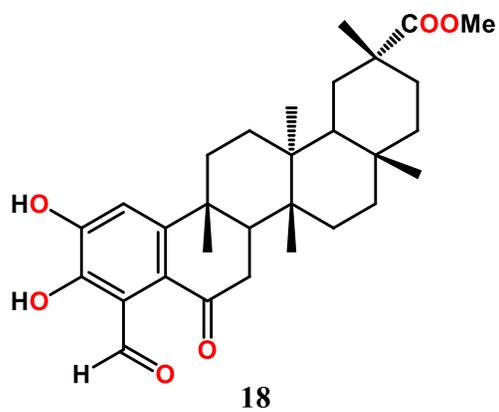
5.5.	Obtención del ácido alfitólico (29)	59
5.6.	Derivados del ácido alfitólico (29)	63
5.6.1.	Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (57)	63
5.6.2.	Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (58)	67
6.	CONCLUSIÓN	71
7	PARTE EXPERIMENTAL	72
7.1.	Generalidades	72
7.2.	Metodología de la obtención del ácido ceanótico (27), ceanoténico (28) y alfitólico (29)	72
7.3.	Metodología general de preparación de derivados de ácidos carboxílicos	73
7.4.	Metodología para la esterificación del ácido alfitólico (29)	73
7.5.	Modelado molecular de los ácidos y sus derivados	73
7.6.	Espectroscopia y puntos de fusión	74
7.6.1	Ácido ceanótico (27)	74
7.6.2.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-2-amida,N-(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51)	75
7.6.3.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(p-metoxi)fenil-éster-28-oico (52)	76
7.6.4.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53)	76
7.6.5.	Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32E)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54)	77

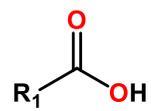
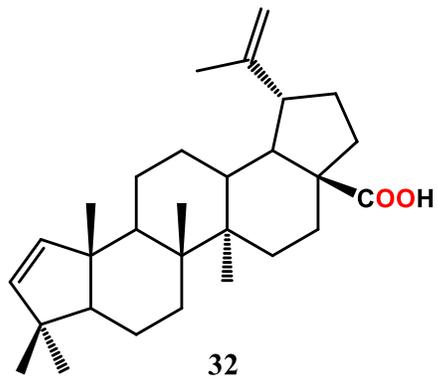
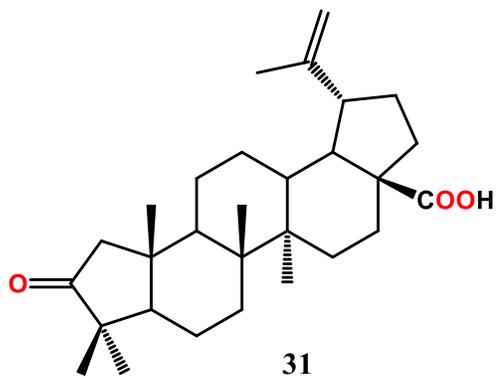
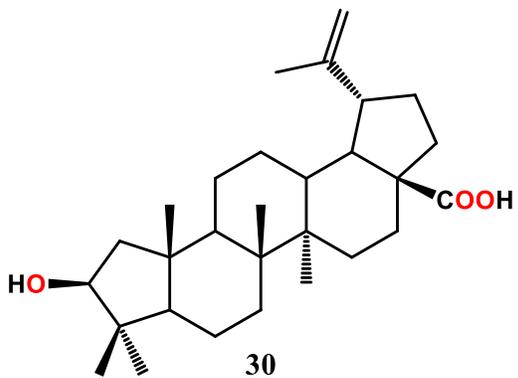
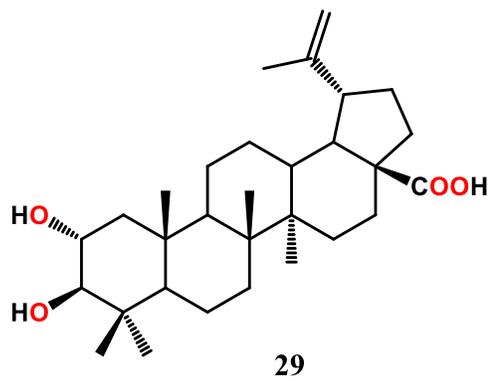
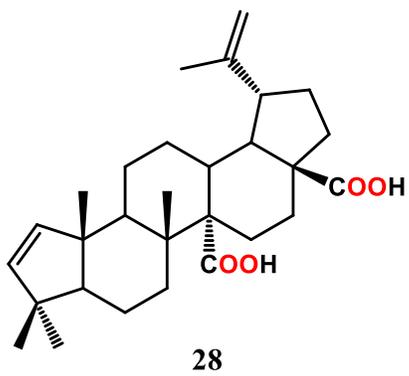
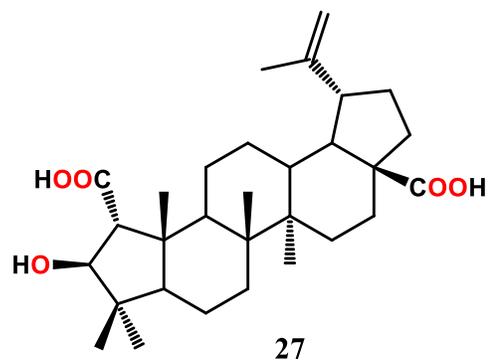
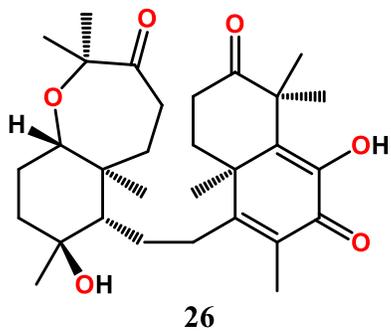
7.6.6.	Ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55)	78
7.6.7.	Ácido ceanoténico (28)	79
7.6.8.	Ácido 2- <i>nor</i> -lupa-1,20(29)-dien-27-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (56)	79
7.6.9.	Ácido alfitólico (29)	80
7.6.10.	Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (57)	81
7.6.11.	Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (58)	81
8.	BIBLIOGRAFÍA	83
9.	ANEXO	89
9.1.	Energías relativas y población conformacional de los ácidos y sus derivados	89

I. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS

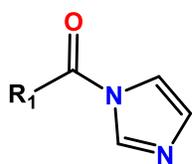




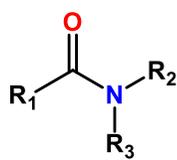




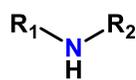
33



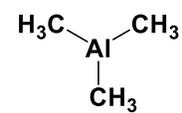
34



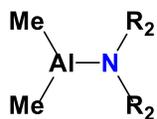
35



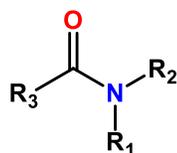
36



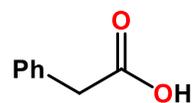
37



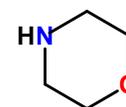
38



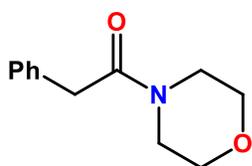
39



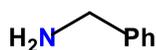
40



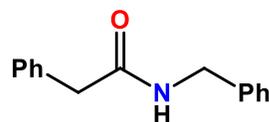
41



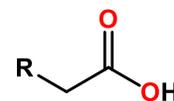
42



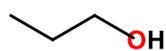
43



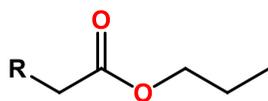
44



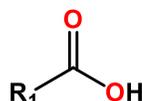
45



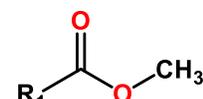
46



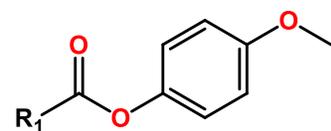
47



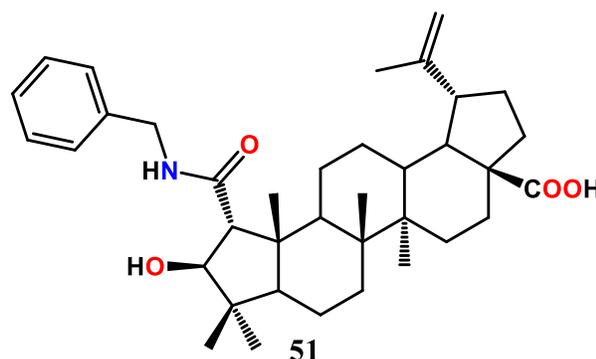
48



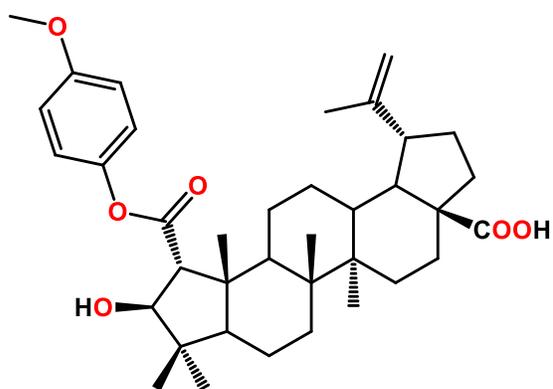
49



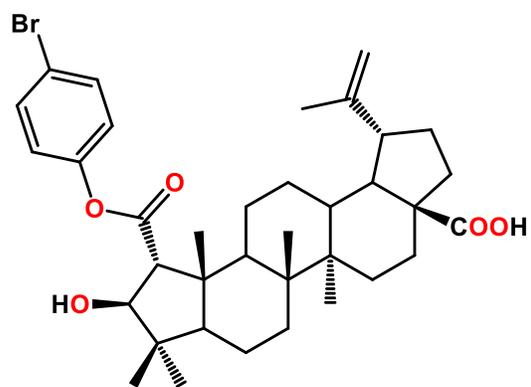
50



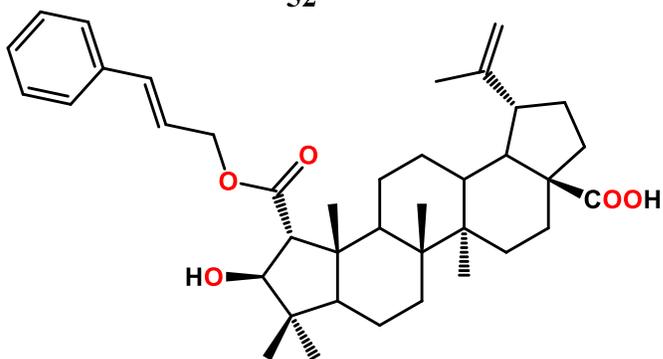
51



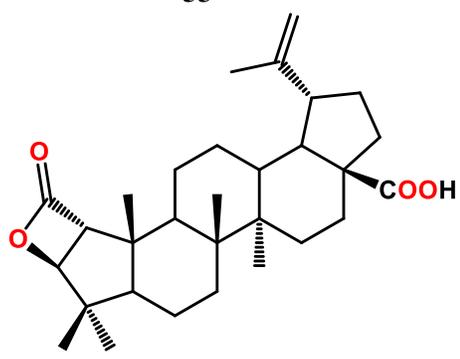
52



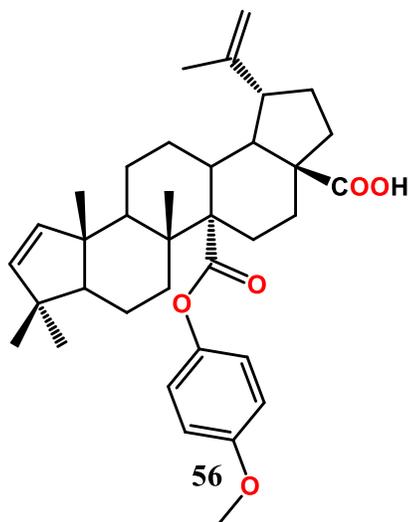
53



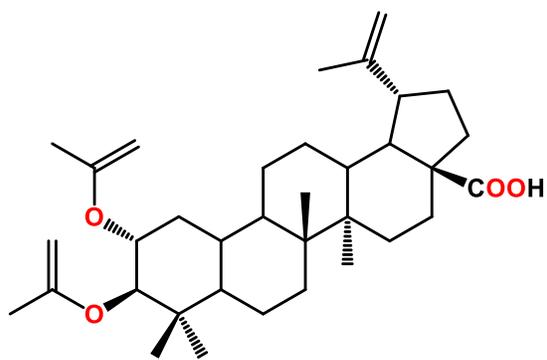
54



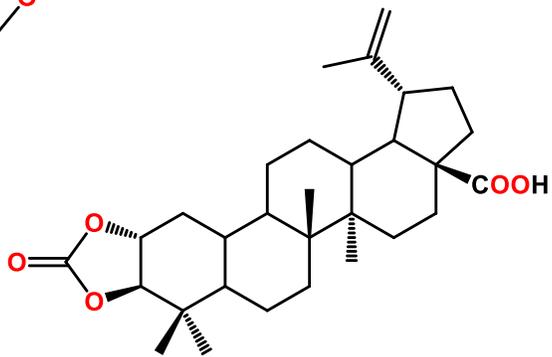
55



56



57



58

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Espectro de RMN de ^1H del ácido ceanótico (27) en CD_3OD .	23
Figura 2.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido ceanótico (27) en CD_3OD .	24
Figura 3.	Espectro de RMN de ^1H del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-2-amida, <i>N</i> -(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51) en CDCl_3 .	27
Figura 4.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-2-amida, <i>N</i> -(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51) en CDCl_3 .	28
Figura 5.	Experimento de HMBC del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-2-amida, <i>N</i> -(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51) en CDCl_3 .	29
Figura 6.	Mínimo global del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-2-amida, <i>N</i> -(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51), $E_{\text{DFT}} = -1797.678213$ hartrees con interacciones HMBC.	30
Figura 7.	Espectro de RMN de ^1H del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (52) en CDCl_3 .	32
Figura 8.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (52) en CDCl_3 .	33
Figura 9.	Experimento de HMBC del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (52) en CDCl_3 .	34
Figura 10.	Mínimo global del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (52), $E_{\text{DFT}} = -1892.771436$ hartrees con interacciones HMBC.	35
Figura 11.	Espectro de RMN de ^1H del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53) en CDCl_3 .	37
Figura 12.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53) en CDCl_3 .	38
Figura 13.	Experimento de HMBC del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53) en CDCl_3 .	39
Figura 14.	Mínimo global del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53), $E_{\text{DFT}} = -4351.318290$ hartrees con interacciones HMBC.	40
Figura 15.	Espectro de RMN de ^1H del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32 <i>E</i>)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54) en CDCl_3 .	43

Figura 16.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32 <i>E</i>)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54) en CDCl_3 .	44
Figura 17.	Experimento de HMBC del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32 <i>E</i>)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54) en CDCl_3 .	45
Figura 18.	Mínimo global del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32 <i>E</i>)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54), $E_{\text{DFT}} = -1894.956852$ hartrees con interacciones HMBC.	46
Figura 19.	Espectro de RMN de ^1H del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55) en CDCl_3 .	48
Figura 20.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55) en CDCl_3 .	49
Figura 21.	Experimento de HMBC del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55) en CDCl_3 .	50
Figura 22.	Mínimo global del ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55), $E_{\text{DFT}} = -1470.646180$ hartrees e interacciones en el HMBC.	51
Figura 23.	Espectro de RMN de ^1H del ácido ceanoténico (28) en CD_3OD .	53
Figura 24.	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del ácido ceanoténico (28) en Pyr-d_5 .	54
Figura 25.	Espectro de RMN de ^1H del ácido 2- <i>nor</i> -lupa-1,20(29)-dien-27-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (56) CDCl_3 .	56
Figura 26.	Mínimo global del ácido 2- <i>nor</i> -lup-1,20(29)-dien-27-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (56), $E_{\text{DFT}} = -1776.996622$ hartrees.	57
Figura 27.	Espectro de RMN de ^1H del ácido alfitólico en (29) CD_3COCD_3 .	59
Figura 28.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido alfitólico en (29) CD_3COCD_3 .	60
Figura 29.	Espectro de RMN de ^1H del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (57) CDCl_3 .	63
Figura 30.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (57) CDCl_3 .	64
Figura 31.	Modelo moleclar del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico éster (57), $E_{\text{DFT}} = -1778.502196$ hartrees.	65

Figura 32.	Espectro de RMN de ^1H del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (58) CDCl_3 .	67
Figura 33.	Espectro de RMN de ^{13}C del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (58) CDCl_3 .	68
Figura 34.	Mínimo global del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (58), $E_{\text{DFT}} = -1585.291930$ hartrees.	69

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de terpenos.	3
Tabla 2.	Derivados de ácido carboxílico.	17
Tabla 3.	Ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-2-amida, <i>N</i> -(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51)	87
Tabla 4.	Ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (52)	87
Tabla 5.	Ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53)	88
Tabla 6.	Ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32 <i>E</i>)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54)	88
Tabla 7.	Ácido 2- <i>nor</i> -lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55)	88
Tabla 8.	Ácido 2- <i>nor</i> -lupa-1,20(29)-dien-27-(<i>p</i> -metoxi)fenil-éster-28-oico (56)	89
Tabla 9.	Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (57)	89
Tabla 10.	Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (58)	89

IV. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Productos naturales con estructura terpénica.	4
Esquema 2.	Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N ₂ , Baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): Bencilamina, Baño ultrasónico 24 h.	25
Esquema 3.	Reactivos y condiciones: Primera etapa (a) CDI, THF, N ₂ , Baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b) <i>p</i> -metoxi-fenol, Baño ultrasónico 24 h.	30
Esquema 4.	Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N ₂ , Baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): 4-Br-fenol, Baño ultrasónico 24 h.	35
Esquema 5.	Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N ₂ , baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): Alcohol de cinamilo, baño ultrasónico 12 h.	41
Esquema 6.	Reactivos y condiciones: (a): CDI, THF, N ₂ , baño ultrasónico 24 h.	46
Esquema 7.	Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N ₂ , baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): Alcohol de cinamilo, baño ultrasónico 12 h. Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N ₂ , baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): <i>p</i> -metoxifenol, baño ultrasónico 24 h.	55
Esquema 8.	Reactivos y condiciones: (a): Piridina, anhídrido acético, baño de vapor 14 h.	61
Esquema 9.	Reactivos y condiciones: (a): CDI, THF, N ₂ , baño ultrasónico 24 h.	65

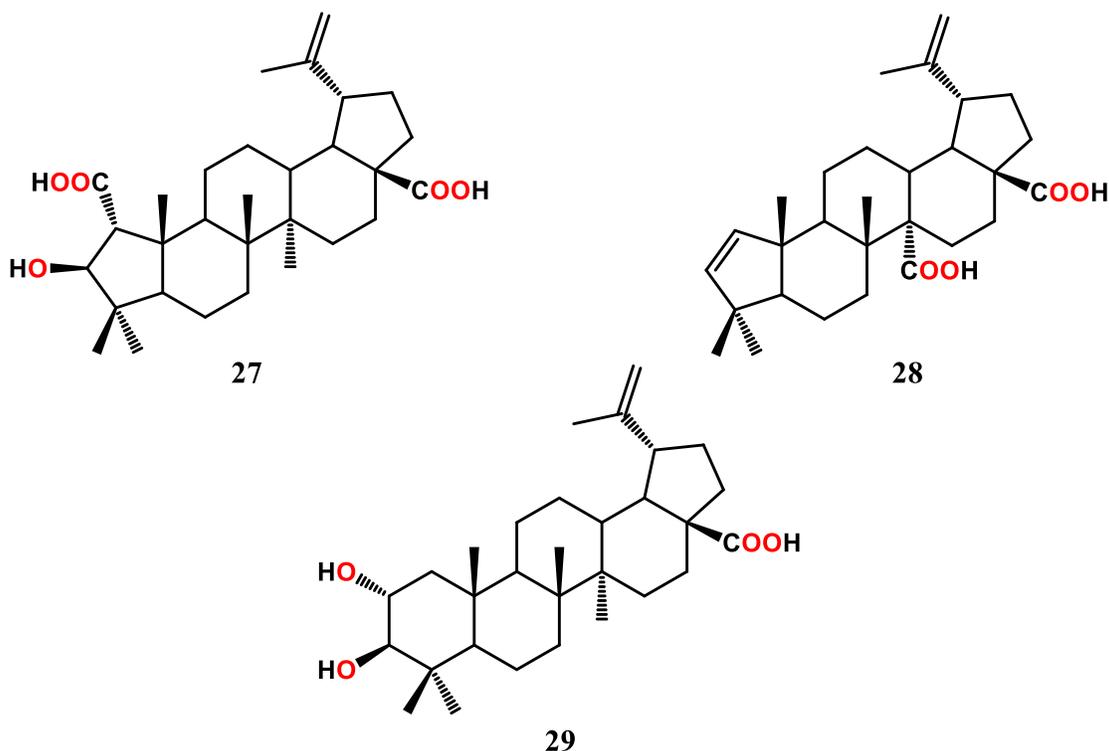
V. SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
CD ₃ COCD ₃	Acetona deuterada
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CHCl ₃	Cloroformo
cm	Centímetros
COSY	Resonancia magnética de correlación homonuclear
DEPT	Resonancia magnética nuclear de carbono trece con mejora sin distorsión de polarización
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad
g	Gramo
h	Hora
HETCOR	Resonancia magnética nuclear de correlación heteronuclear de desplazamientos químicos
Hex	Hexano
HMBC	Resonancia magnética nuclear de coherencia heteronuclear a múltiples enlaces
HSQC	Resonancia magnética nuclear de coherencia heteronuclear cuántica simple
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

kcal	Kilocaloría
kg	Kilogramo
L	Litro
MC	Monte Carlo
MeO	Metoxilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
MMFF	Campo de Fuerza Molecular Merck en Mecánica molecular
msnm	Metros sobre el nivel del mar
N ₂	Nitrógeno
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
NOESY	Espectroscopia de mejoramiento nuclear de Overhauser
p. f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
T	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
V_{\max}	Frecuencia Máxima
δ	Desplazamiento químico

VI. RESUMEN

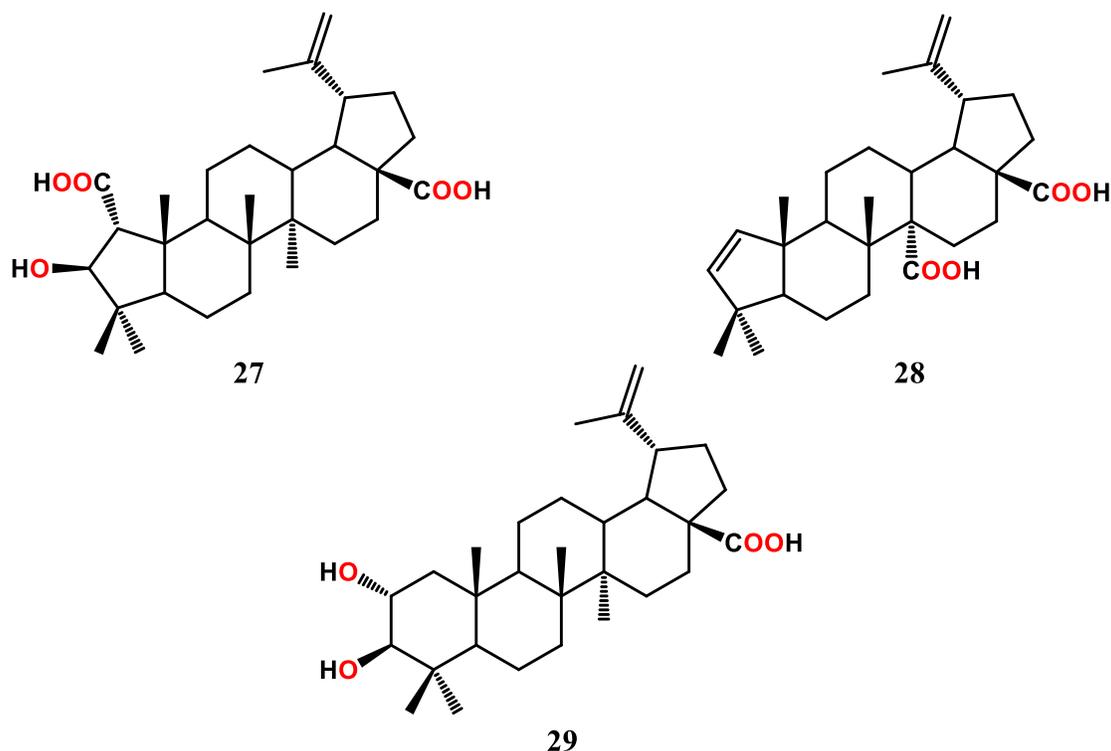
A partir de la planta de *Ceanothus caeruleus* se obtuvieron los ácidos ceanótico (**27**), ceanoténico (**28**) y el ácido alfitólico (**29**), los cuales se trataron con *N,N*-carbonildiimidazol (CDI) de 10 a 12 horas; posteriormente se adicionaron aminas o alcoholes y se dejaron reaccionar de 24 a 30 horas más, generando los derivados tipo amida y éster, correspondientes. A partir del triterpeno **27** se obtuvieron los compuestos **51** a **55** y del ácido **28** se preparó **56**. El esqueleto de lupano **29** se derivatizó en los compuestos **57** y **58**. Posteriormente se llevó a cabo la construcción de los modelos moleculares y la búsqueda de las estructuras de mínima energía con Mecánica Molecular (MMFF) aplicando el método de Monte Carlo (MC) y la optimización mediante Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) a nivel de cálculo B3LYP/DGDZVP.



Palabras clave: *Ceanothus*, Triterpeno, CDI, Derivado, Modelado.

VII. ABSTRACT

From the *Ceanothus caeruleus* plant were obtained the ceanotic (**27**), ceanotenic (**28**) and the alfitolic acids (**29**), which were treated with *N,N*-carbonyldiimidazole (CDI) from 10 to 12 hours; Subsequently amines or alcohols were added and they were allowed to react for 24 to 30 more hours, generating the amide and ester derivatives, corresponding. From the triterpene **27**, the compounds **51** to **56** were obtained. The lupane skeleton **56** was derivatized in compounds **57** and **58**. Later the construction of the molecular models was carried out and the search for the minimum energy structures with molecular mechanics (MMFF) applying the Monte Carlo method and the optimization by functional density theory DFT at the calculation level B3LYP/DGDZVP.



Keywords: *Ceanothus*, Triterpene, CDI, Derivative, Modeling.

1. INTRODUCCIÓN

La química de los productos naturales se encarga de estudiar los compuestos presentes en la naturaleza desde diferentes perspectivas. Una de ellas son: las rutas biosintéticas que los originan, la fisiología en su propio medio y los procesos metabólicos en los cuales están implicados. Otra, de manera más general, es el estudio de la elucidación estructural y su síntesis, lo que ha generado el desarrollo y perfeccionamiento de técnicas analíticas y espectroscópicas que son las herramientas esenciales para establecer inequívocamente las estructuras de los productos naturales aislados o sintetizados.^{1a}

Debido a lo anterior, los productos naturales han adquirido relevancia en varios aspectos del bienestar y confort de la sociedad, sobre todo en un área tan importante como es la salud, hecho que ha impulsado significativamente el desarrollo de la química, la medicina y disciplinas afines a esta área.

Los productos naturales son todas aquellas sustancias obtenidas a partir de fuentes naturales.^{1b} Para fines prácticos están presentes en organismos vivos pertenecientes a cualquiera de las cinco categorías taxonómicas: las algas y las bacterias (reino monera), los hongos (reino fungi), los protozoarios (reino protista), las plantas (reino vegetal) y los animales (reino animal). De estos, el reino vegetal ha sido el más ampliamente estudiado, destacando las plantas superiores terrestres que han representado una fuente importante de productos naturales renovables. Cabe mencionar que en los últimos años, los productos de origen marino^{1c} han despertado interés debido a la rica diversidad de especies y a la amplia variedad de estructuras químicas, la mayoría de ellas novedosas, con actividades biológicas importantes y con potencial de aplicación en la medicina y en la industria, siendo una alternativa viable ante la sobreexplotación de los recursos vegetales terrestres.

En la actualidad más del 60% de los medicamentos comerciales tienen su origen en un producto natural, en análogos obtenidos por síntesis o en compuestos derivados de estos. Lo anterior ha motivado la búsqueda continua de nuevos metabolitos secundarios a través de la fitoquímica y ciencias relacionadas y al mismo tiempo ha generado el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis que representan un reto para los químicos dedicados a la

síntesis orgánica, debido a la variedad de estructuras complejas de sus esqueletos carbonados.

Los productos naturales de plantas, animales y en algunos casos los minerales, han sido la base del tratamiento de enfermedades humanas.² Con excepción de los minerales, estos organismos para poder subsistir, crecer y reproducirse necesitan transformar una gran variedad de compuestos orgánicos. Estas transformaciones requieren energía la cual obtienen en forma de ATP a través de sistemas enzimáticos. El conjunto de reacciones específicas mediante el cual un organismo produce las sustancias necesarias para mantener la vida se conoce como metabolismo.

Dentro de las moléculas esenciales que forman parte de las estructuras de los organismos vivos se pueden mencionar los carbohidratos, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. No obstante, las características diferentes de los seres vivos, las rutas generales para sintetizar y modificar estas sustancias son esencialmente las mismas. Este proceso se conoce como metabolismo primario y a los compuestos que intervienen en él se les llama metabolitos primarios. A su vez, el metabolismo secundario es el conjunto de sucesos en el que participan estructuras con una distribución limitada y específica según el ser vivo. Los compuestos que intervienen en este metabolismo se denominan metabolitos secundarios o productos naturales,³ y se caracterizan por ser moléculas de bajo peso molecular, específicas de cada especie y por tener funciones ecológicas definidas, que en el caso de las plantas influyen de forma importante en sus procesos adaptativos.⁴

Los metabolitos secundarios se clasifican en terpenos, alcaloides y compuestos fenólicos, los glicósidos, taninos y saponinas forman parte de ellos según su estructura procedente.⁵

1.1. Terpenos

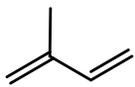
Los terpenos están considerados el grupo más importante de metabolitos activos en plantas con más de 23 000 estructuras conocidas. Un número significativo de ellos tienen actividad farmacológica y se emplean para el tratamiento de enfermedades en seres humanos y en animales.⁶

Los terpenos son considerados químicamente como derivados poliméricos de isopreno y se sintetizan a partir de la vía del ácido mevalónico, o bien por la ruta del metileritritol fosfato (MEP). Durante su formación cada grupo de terpenos se origina por la condensación “cabeza-cola” de un número variable de unidades isoprénicas.

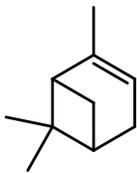
Es por ello que el número de unidades de isopreno incorporadas en un terpeno se utiliza como base para su clasificación, lo que puede apreciarse en la Tabla 1, en la que se indica el nombre que recibe el terpeno, según el número de unidades de isopreno que lo origina. En el Esquema 1 se ejemplifican algunos productos naturales comunes con esqueleto de terpeno.

Tabla 1. Clasificación de terpenos.

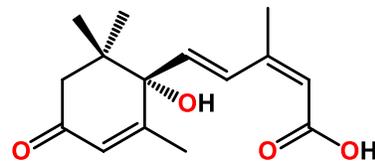
Número de carbonos	Nombre
C ₅	Hemiterpenos
C ₁₀	Monoterpenos
C ₁₅	Sesquiterpenos
C ₂₀	Diterpenos
C ₂₅	Sesterterpenos
C ₃₀	Triterpenos
C ₄₀	Tetraterpenos



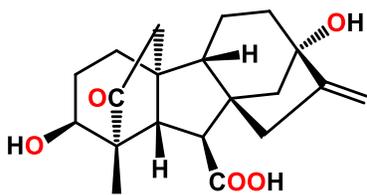
Isopreno



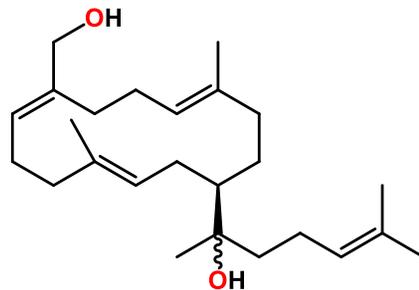
Pineno



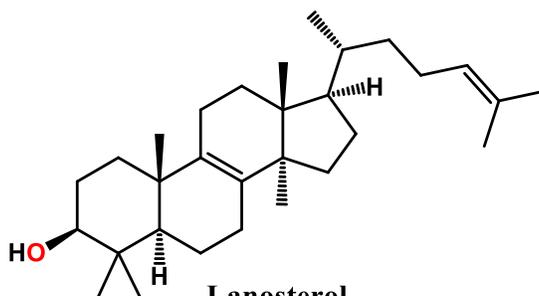
Ácido abscísico



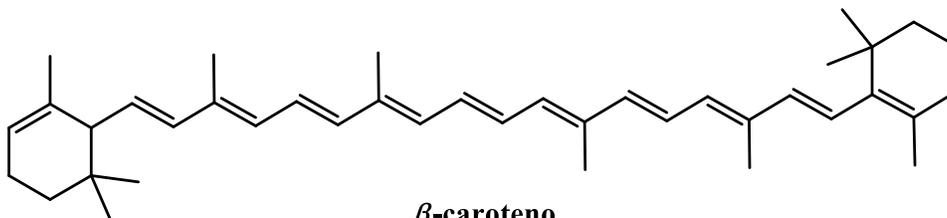
Giberelina A1



Cericerol



Lanosterol



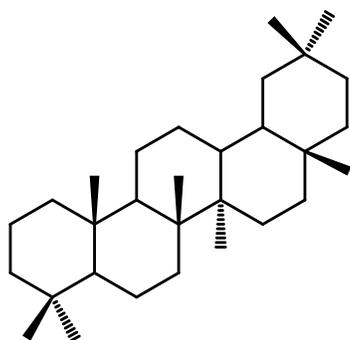
β -caroteno

Esquema 1. Productos naturales con estructura terpénica.

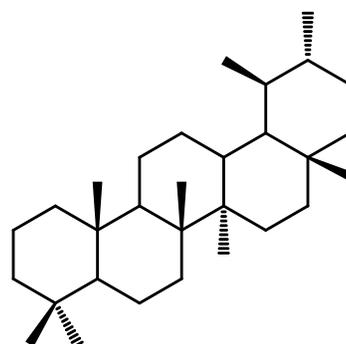
2. ANTECEDENTES

2.1. Triterpenos

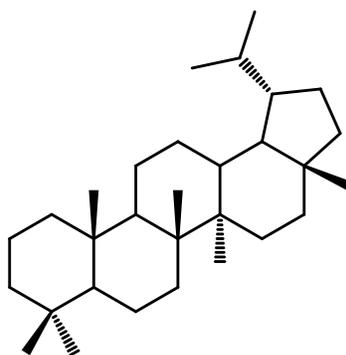
Los triterpenos son productos naturales sintetizados a partir de seis unidades de isopreno y se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Desde una perspectiva biológica, se consideran a los esqueletos del oleanano (**1**), ursano (**2**) y lupano (**3**) los más importantes. La actividad biológica que presentan este tipo de metabolitos secundarios es diversa, destacando como anti-tumorales, anti-inflamatorios, anti-VIH, anti-microbianos, hepato y cardioprotectores.^{7,8}



1



2



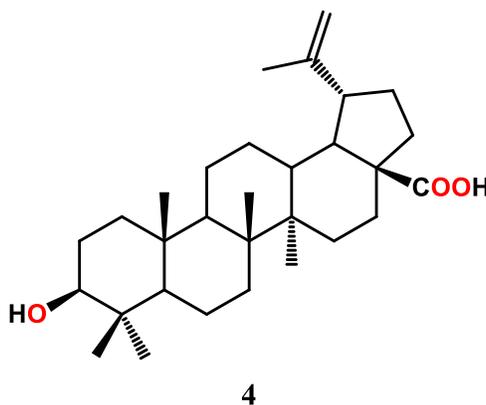
3

2.2. Triterpenos con actividad farmacológica

2.2.1. Triterpenos tipo lupano

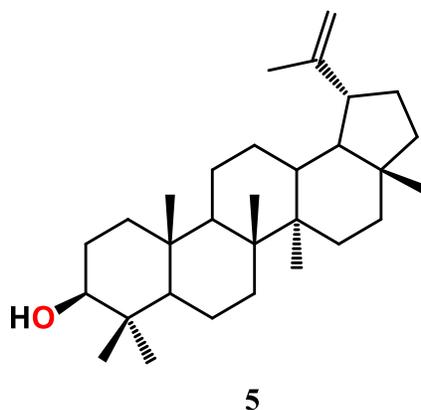
2.2.1.1. Ácido betulínico

El ácido betulínico (4) es un triterpeno pentacíclico tipo lupano distribuido comúnmente en el reino vegetal. Se encuentra disponible en cantidades considerables en la corteza externa del abedul blanco; fue uno de los primeros productos naturales identificados y aislados de las plantas en 1788. El ácido betulínico presenta propiedades anti-tumorales y anti-virales.⁹ Ha sido extraído también de la especie *Engelhardtia serrata* perteneciente a la familia Juglandaceae originaria del sudeste asiático, mostrando actividad citotóxica e inductora de apoptosis contra la línea celular K562.¹⁰ También ha sido aislado del extracto metanólico de hojas de la especie *Syzygium claviflorum* perteneciente a la familia Myrtaceae, presentando actividad contra la replicación del VIH-1 en células de linfocitos H9.¹¹



2.2.1.2. Lupeol

El lupeol (5), es un triterpeno pentacíclico presente regularmente en verduras y frutas, así como en plantas medicinales como *Tamarindus indica* (Tamarindo), *Celerus paniculatus* (Árbol del intelecto), *Zanthoxylum riedelianum* (Mapurite blanco), *Allanblackia monticola* (Árbol del cebo), *Himatanthus sucuuba* (Janaguba), *Aegle marmelos* (Membrillo de Bengala) y *Embllica officinalis* (Grosella espinosa de la india). Se sabe que el lupeol exhibe un espectro de actividad farmacológica contra diversas enfermedades como artritis, diabetes, trastorno renal, hepático, infecciones microbianas, cáncer, entre otras.¹²

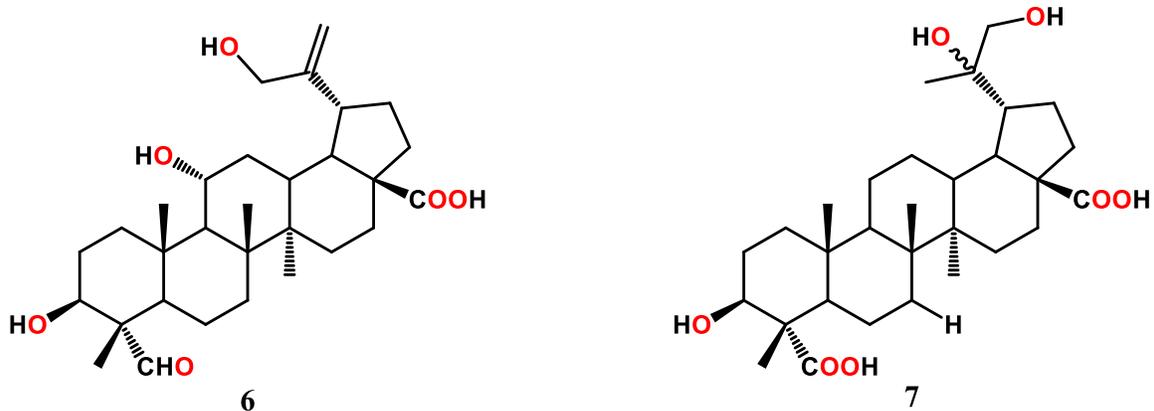


Un estudio del lupeol en combinación con 5-fluorouracilo (5-Fu) evidenció inhibición de proliferación de células de cáncer gástrico (GC).¹³

Así mismo, el lupeol ha sido estudiado en modelos murinos de inflamación y en las funciones de macrófagos peritoneales *in vitro* revelando una significativa reducción en la producción de prostaglandina E2 (PGE2) a partir de macrófagos estimulados con A23187, pero no afectó a la liberación de leucotrieno C4. El estudio demostró que el lupeol poseía una actividad antiinflamatoria que probablemente dependía de su capacidad para inhibir la producción de algunos mediadores proinflamación.¹⁴

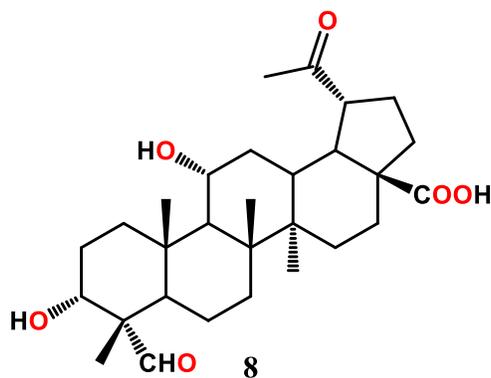
2.2.1.3. **Ácido 3 α ,11 α ,30-trihidroxi-lup-23-al-20(29)-en-28-oico (6) y ácido 3 α ,20 α ,29-trihidroxilupano-23,28-dioico (7)**

Los compuestos **6** y **7** son triterpenos tipo lupano que presentan actividad en la inhibición de la tirosinasa. Estos metabolitos se aislaron de *Acanthopanax koreanum* perteneciente a la familia Araliaceae, con propiedades anti-inflamatorias, antioxidantes, inmunoestimuladoras y significativa actividad citotóxica.¹⁵



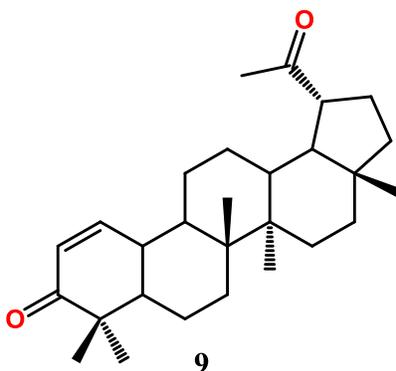
2.2.1.4. Ácido 3 α ,11 α -dihidroxi-20,23-dioxi-30-*nor*-lupano-28-oico (8)

El compuesto **8** es un *nor*-triterpeno aislado de *Acanthopanax koreanum* perteneciente a la familia Araliaceae, es un estimulador en la formación de hueso *in vitro* y puede contribuir a la prevención de la osteoporosis.¹⁶



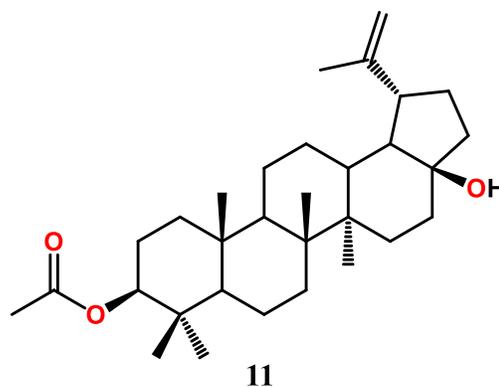
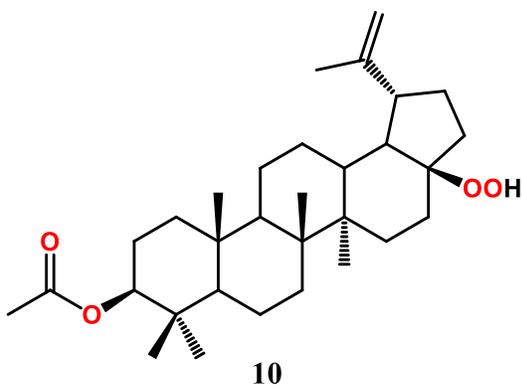
2.2.1.5. 30-nor-lup-1-en-3,20-diona (9)

El compuesto **9** es un *nor*-triterpeno aislado de *Ailanthus triphyta* perteneciente al género *Ailanthus* de la familia Simaroubaceae, presenta actividad citotóxica.¹⁷



2.2.1.6. 3-acetato de 8-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-17 β -hidroperóxido (10) y 3-acetato de 28-nor-lup-20(29)-en-3 β ,17 β -diol (11)

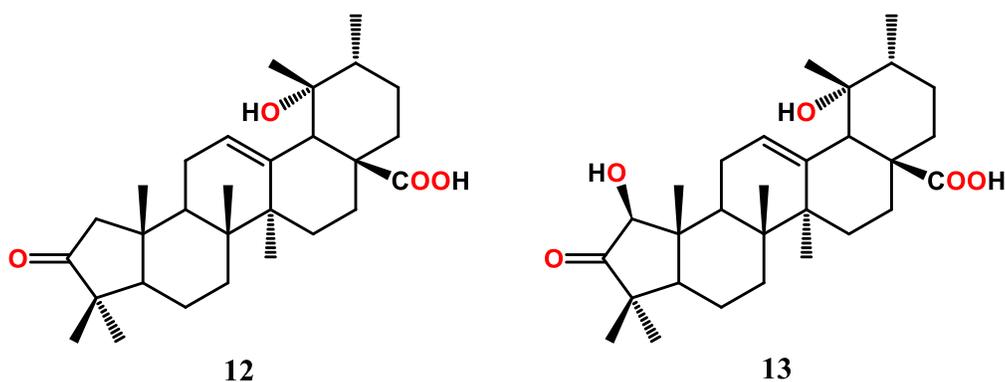
Los compuestos **10** y **11** son *nor*-triterpenos aislados de *Cornus walteri* perteneciente al género *Cornus* de la familia Cornaceae, presentan efecto inhibitor contra el carcinoma de pulmón, ascitis maligna de ovario, melanoma de piel y endocarcinoma de colon.¹⁸



2.2.2. Triterpenos tipo ursano

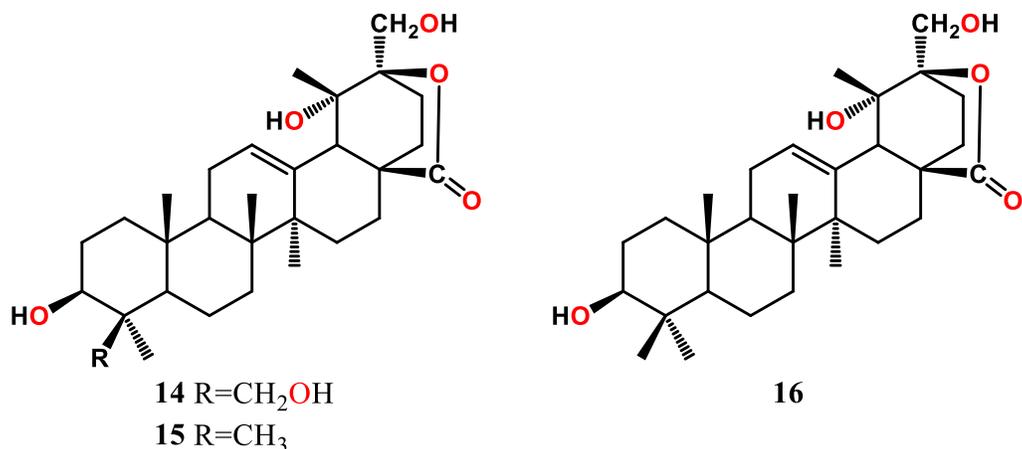
2.2.2.1. Rubuminatos A y B

Los rubuminatos A (**12**) y B (**13**) pertenecen al grupo de los *nor*-triterpenos pentacíclicos del tipo ursano han sido aislados de *Rubus innominatus*; presentando actividad como inhibidores en la producción del factor de necrosis tumoral (TNF- α), y de las interleucinas, IL-6 y IL-1 β en células inducidas por lipopolisacáridos (LPS).¹⁹



2.2.2.2. Glutinosalactonas

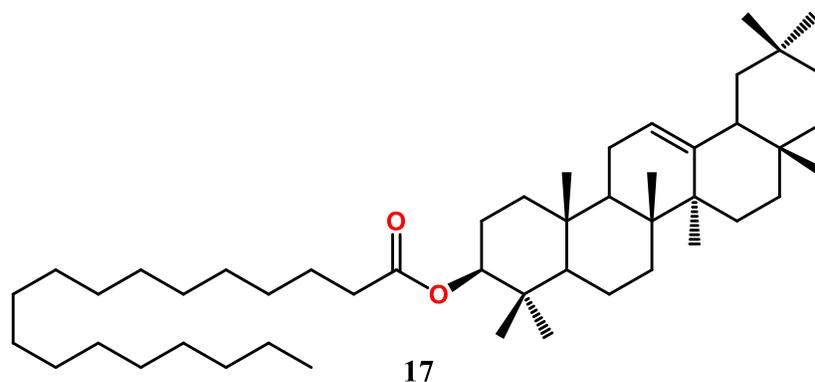
Las glutinosalactonas A (**14**), B (**15**) y C (**16**) son triterpenos tipo ursano que se encuentran presentes en las hojas de *Rehmannia glutinosa* perteneciente a la familia Phrymaceae. Tales metabolitos cuentan con actividad citotóxica contra el cáncer de mama (MCF-7), de hueso (MG63) y hepático (HepG2).²⁰



2.2.3. Triterpenos tipo oleanano

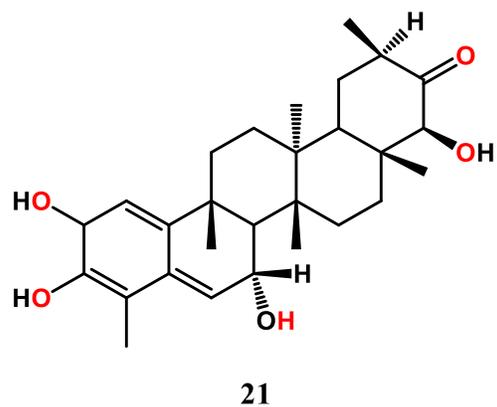
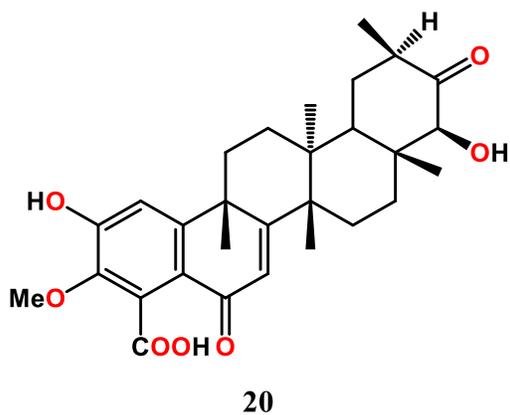
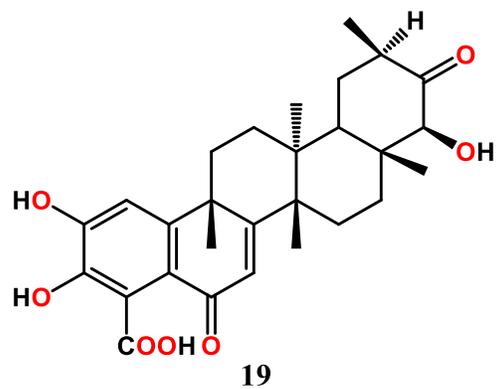
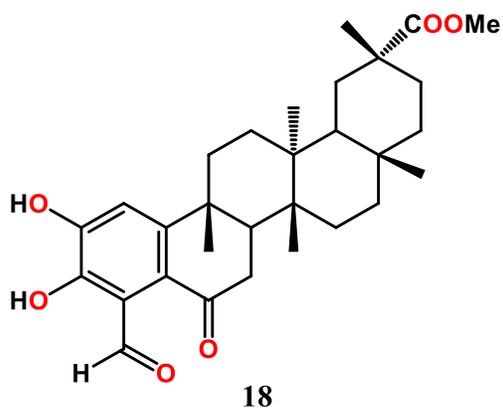
2.2.3.1. 3 β -estearoxi-oleanan-12-eno (17)

El compuesto **17** es un triterpeno pentacíclico perteneciente al grupo de los esqueletos tipo ursano, el cual se encuentra presente en las raíces *Arrabidaea brachypoda* perteneciente a la familia Bignoniaceae, esta especie es utilizada en la medicina tradicional en el sureste y noreste de Brasil. Mientras que el metabolito oleanólico presenta actividad antiinflamatorias y anticonceptivas.^{21,22}



2.2.3.2. Macrocarpinas

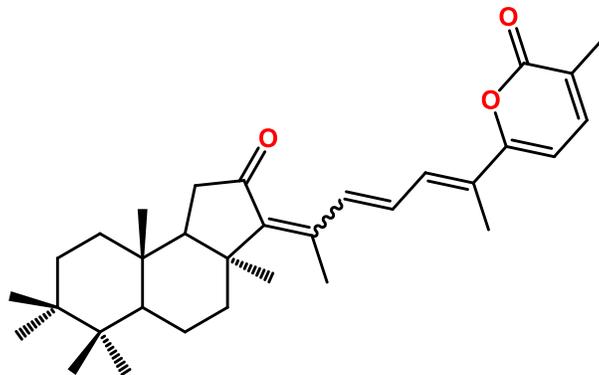
Las macrocarpinas **18-21** son *nor*-triterpenos aislados de *Maytenus macrocarpa* perteneciente al género *Maytenus* de la familia Celastraceae, presentan citotoxicidad frente a células de linfoma de ratón, carcinoma de pulmón humano, carcinoma de colon humano y melanoma humano.²³



2.2.4. Triterpenos de fuentes marinas

2.2.4.1. Stelletin A

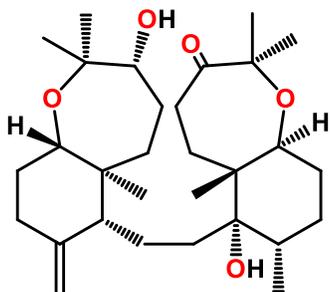
El compuesto Stelletin A (**22**) es un pigmento de color amarillo con esqueleto triterpenoidal, aislado de la esponja marina *Jaspis stellifera* en las islas Fiji. Dicho metabolito secundario presentó significativa citotoxicidad contra células de leucemia murina.²⁴



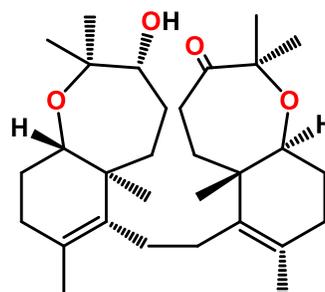
22

2.2.4.2. Sodwanonas

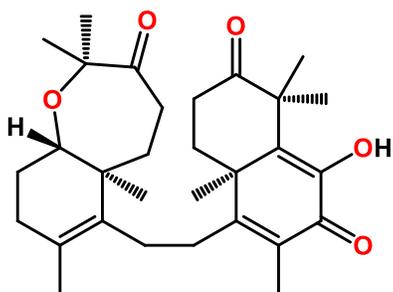
Las sodwanonas **23-26** son triterpenos aislados de la esponja marina *Axinella* sp en el sur de África. Dichos metabolitos inhibieron la activación inducida por hipoxia (HIF-1) en células de carcinoma de mama (T47D).²⁵



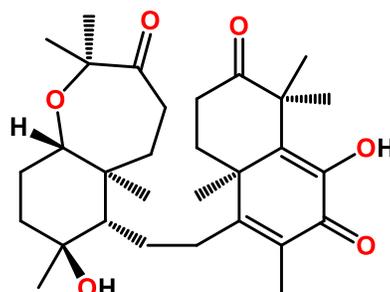
23



24



25



26

2.3. Familia Rhamnaceae

La familia comprende 44 géneros y alrededor de 850 especies, presentándose en regiones templadas y tropicales. Algunas especies de esta familia son árboles o arbustos, a veces plantas herbáceas o trepadoras con hojas simples, flores pequeñas y agrupadas en inflorescencias cimosas o umbeladas, tetrámeras o pentámeras y rara vez sextámeras. Los frutos son comestibles, aunque también los hay venenosos. Cabe mencionar que un número importante de especies de esta familia se comercializan de forma ornamental de ahí su valor económico.^{26,27}

2.4. Género *Ceanothus*

Dentro de la familia Rhamnaceae encontramos al género *Ceanothus*, está agrupado en alrededor de 55 especies y conformado por arbustos o raramente árboles pequeños, que presentan ramas espinosas, hojas simples o alternadas, flores pequeñas que pueden ser de color azul, violeta o blancas, dispuestas a manera de racimos o umbelas terminales.^{26,27}



2.5. *Ceanothus caeruleus*

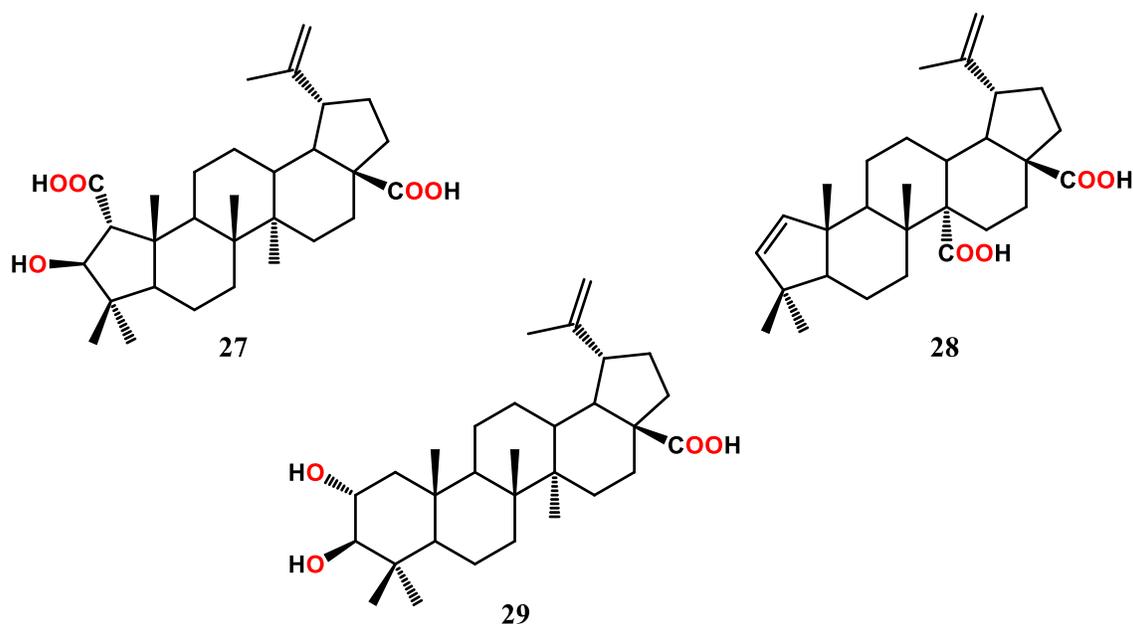
Es un arbusto o árbol pequeño, de 0.5 a 7.5 m de alto, con ramas delgadas; estípulas caducas, hojas alternas, pecioladas, láminas ovado-lanceoladas a oblongo-lanceoladas, de 2.5 a 7.5 cm de largo por 1 a 3 cm de ancho, ápice agudo, borde finamente aserrado, base obtusa, con 3 nervaduras muy evidentes o algunas uninervadas, de color verde oscuro en el haz y densamente tomentosas en el envés; flores usualmente azules, dispuestas en panículas terminales densas; cáliz de 5 sépalos de más o menos 1 mm de largo; pétalos usualmente azules, unguiculados, de 1 a 2 mm de largo; androceo de 5 estambres, anteras con dehiscencia lateral; ovario con un óvulo anátropo por lóculo, estilo corto; el fruto de más o menos 5 mm de diámetro; 3 semillas, café claras, lisas, opacas, de más o menos 2 mm de

largo. La corteza se utiliza como febrífugo; las hojas se usan para infecciones de la garganta; la raíz sirve como tratamiento de algunas enfermedades de tipo venéreo. Se le conoce con los nombres comunes de “chaquira”, “chaquirilla”, vara cueruda, entre otros.^{26,27}



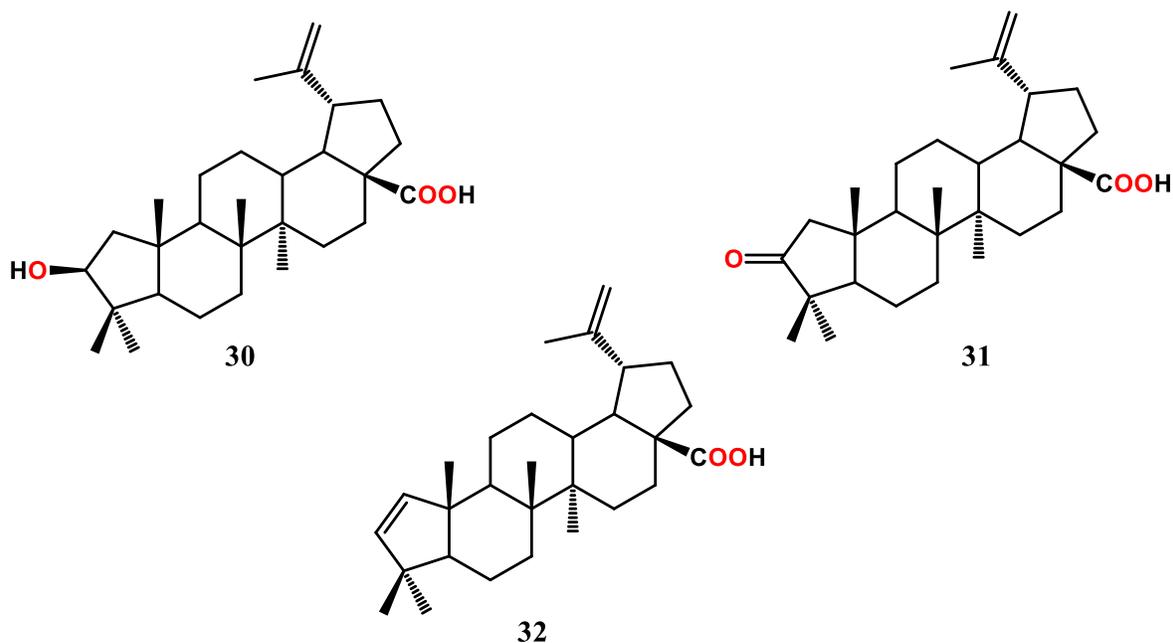
2.6. Ácido ceanótico, ceanoténico y alfitólico

Los ácidos ceanótico (**27**) y ceanoténico (**28**) son triterpenos pentacíclico del tipo *nor*-lupano extraídos de *Ceanothus caeruleus*. El compuesto **27** fue descrito por primera vez de la raíz de *Ceanothus americanus* por Julian y colaboradores (1938), y confirmado por Mayo y colaboradores (1961).^{28,29} Ambos metabolitos secundarios fueron aislados de *Ceanothus americanus* por De Mayo y colaboradores (1962) y de *Ceanothus velutinus* por Craig, R. A. y colaboradores (1971).^{30,31} El ácido alfitólico (**29**) es un triterpeno tipo lupano reportado de la fruta de *Ziziphus jujuba* por Gao y colaboradores (2013), esta especie pertenece a la familia Rhamnaceae al igual que *Ceanothus caeruleus*.³²



2.7. Derivados del ácido ceanótico

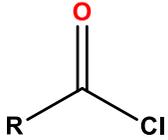
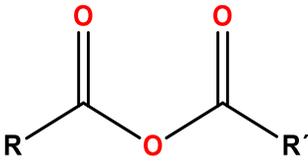
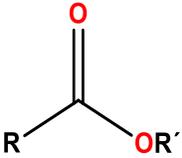
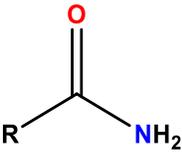
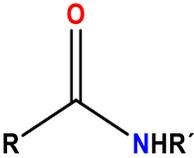
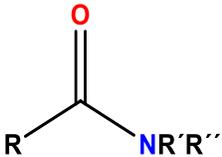
Algunos derivados de estos ácidos como el 1-decarboxi-ceanótico (**30**), 1-decarboxi-3-oxo-ceanótico (**31**) y el ácido 1-deformil-ziziberenánico (**32**) mostraron actividad citotóxica, al ser ensayados en líneas celulares de adenocarcinoma de ovario y carcinoma cervical.³³



2.8. Derivados de ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos, RCO_2H , ocupan una posición central entre los compuestos carbonílicos. No sólo son valiosos, sino que también se utilizan como materia prima para la preparación de numerosos derivados como los cloruros de ácido, ésteres, amidas, tioésteres, entre otros. Estos se encuentran formando parte de una amplia variedad de productos naturales.³⁴

Tabla 2. Derivados de ácido carboxílico.

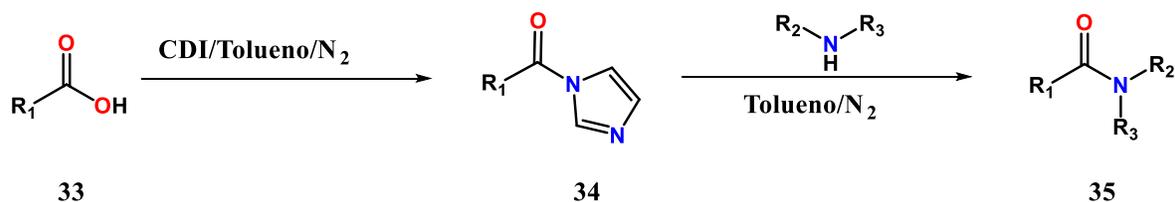
Clase	Fórmula general
Cloruro de ácido	
Anhídrido de ácido	
Éster	
Amida	
Amida <i>N</i> -sustituida	
Amida <i>N,N</i> -disustituida	

2.8.1. Amidas

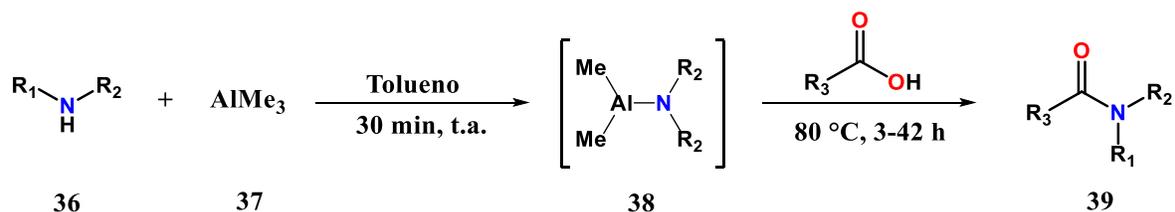
El grupo funcional amida es relevante en química orgánica y en sistemas biológicos, así como en la industria farmacéutica y en la producción de agroquímicos, entre otros. La preparación de amidas a partir de ácidos carboxílicos es una transformación importante y ampliamente utilizada en síntesis orgánica. En general la formación de carboxamidas de ácidos carboxílicos requiere la activación del grupo carboxilo, esto se puede lograr mediante su conversión en grupos funcionales más reactivos como el haluro de acilo, anhídrido, azida de acilo o por activación *in situ* mediante reactivos de acoplamiento como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), tetracloruro de titanio (TiCl_4), fosfato activo, *N*-halosuccinimida/ Ph_3P , $\text{Cl}_3\text{CCN}/\text{Ph}_3\text{P}$, $\text{ArB}(\text{OH})_2$, reactivo de Lawesson ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_4$), diamida de magnesio $(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}$, fluoruro de cloruro de sulfurilo (SO_2ClF), isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO) y 2-mercaptopiridina-1-sales de uronio a base de óxido.³⁵

2.8.2. Preparación de las amidas

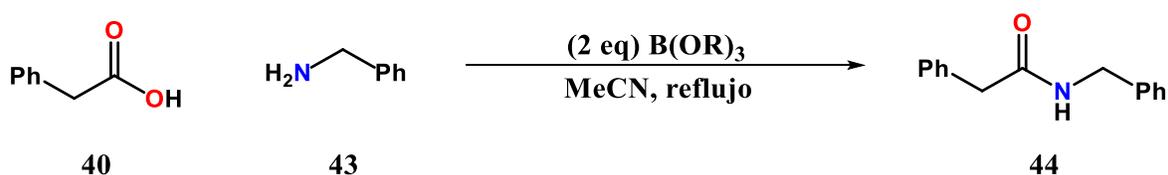
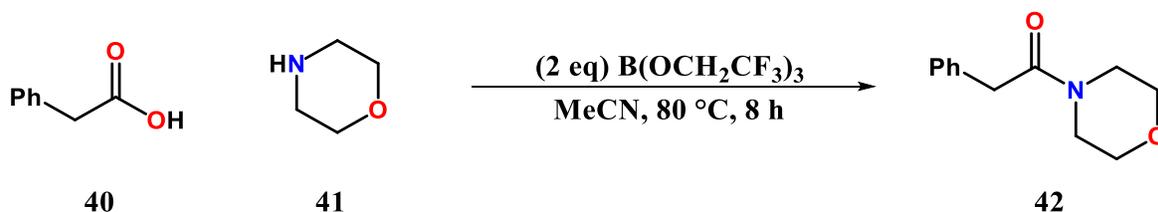
Algunas de las metodologías descritas en la literatura para la obtención de amidas utilizan el *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) en atmósfera de nitrógeno, generando el producto **35** a partir del ácido carboxílico **33**, a través del intermediario acil imidazol **34**.³⁶



Otro procedimiento utiliza el trimetilaluminio (**37**), con el que se promueve la formación del intermediario **38**, el cual por adición del ácido carboxílico correspondiente da como producto la amida **39**.³⁷



Otra metodología de síntesis de amidas emplea como reactivo el Tris(2,2,2-trifluoroetil) borato ($B(OCH_2CF_3)_3$) para obtener una amina cíclica como **41**, la cual reacciona con el ácido carboxílico **40** generando la amida **42**. Una variante de este procedimiento es utilizar el trimetilborato $B(OR)_3$ con la amina **43** y el ácido carboxílico **40** para la formación de la amida **44**.³⁸

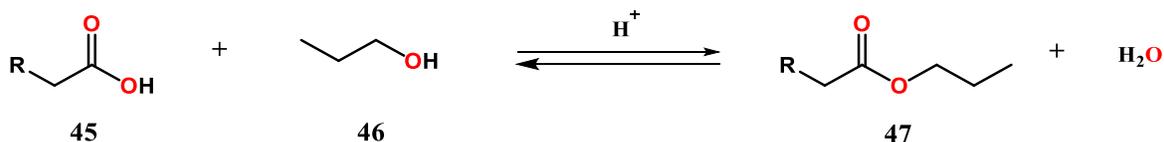


2.3.3. Ésteres

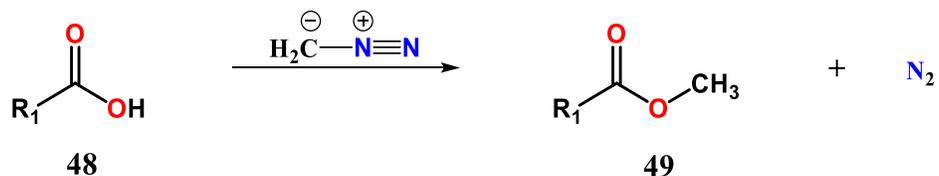
Los ésteres son sustancias orgánicas que se encuentran en diversos productos naturales de origen animal y vegetal. En general los ésteres tienen olores agradables y están presentes en frutas, flores y aceites esenciales. En el área de alimentos, son utilizados como aditivos para mejorar el aroma y el sabor y en la industria farmacéutica se usan frecuentemente para la fabricación de analgésicos.³⁹

2.8.4. Preparación de ésteres

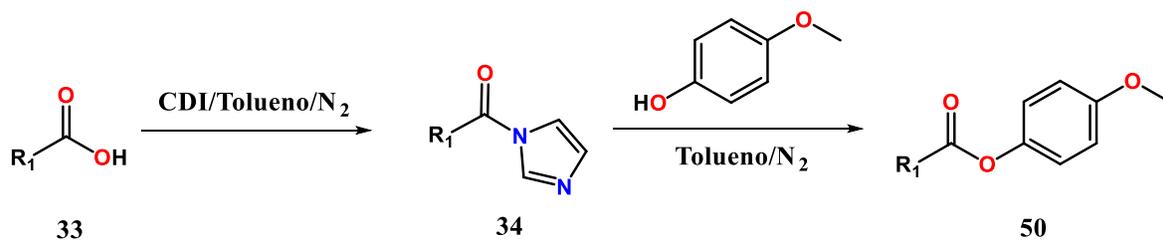
Los ácidos carboxílicos pueden transformarse directamente en ésteres al calentarlos con alcoholes en presencia de una cantidad catalítica de ácido mineral.⁴⁰



La reacción de ácidos carboxílicos con diazometano permite obtener ésteres en buenos rendimientos. Cabe mencionar que es poco utilizada debido a la elevada toxicidad del diazometano.^{41,42}



La obtención de ésteres utilizando *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) en atmósfera de nitrógeno, permite la obtención del producto **47** a partir del ácido carboxílico **31**, a través del intermediario acil imidazol **32**.



3. JUSTIFICACIÓN

La planta de *Ceanothus caeruleus* es un arbusto nativo del estado de Michoacán y del cual se tienen pocos estudios descritos en la literatura. Dada la importancia que presenta su uso en la medicina tradicional resulta pertinente preparar nuevos derivados triterpénicos que coadyuven al conocimiento de la reactividad de los metabolitos presentes en la especie.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- ✚ Preparar nuevos derivados tipo amida y éster de los triterpenos presentes en *Ceanothus caeruleus*.

4.2. Objetivos particulares

- ✚ Colectar la especie vegetal *Ceanothus caeruleus*.
- ✚ Obtener los extractos de hexano, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo y metanol de raíces, tallo y hojas.
- ✚ Aislar y purificar los triterpenos tipo lupano y *nor*-lupano.
- ✚ Preparar los derivados y caracterizarlos por técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Obtención del ácido ceanótico (27)

El ácido ceanótico (**27**) se aisló del extracto de acetato de etilo de la raíz y los tallos de *Ceanothus caeruleus*, en la polaridad 7:3 Hex-AcOEt en forma de sólido blanco, poco soluble en cloroformo y parcialmente soluble en acetona y metanol. Fue analizado e identificado mediante cromatografía en capa fina (CCF) y RMN ^1H y ^{13}C . Los datos espectroscópicos fueron corroborados con los descritos en la literatura.⁴³

En el espectro de RMN de ^1H de **27**, mostrado en la Figura 1, se observó en 4.69 ppm una señal doble ($J = 2.1$ Hz) debida al H-29 del enlace doble terminal y en 4.58 ppm una señal simple correspondiente al H-29' también del grupo isopropileno. En 4.08 ppm se mostró una señal simple para el hidrógeno base de hidroxilo H-3, en 3.00 ppm una señal múltiple para H-19, en 2.48 ppm una señal simple para el hidrógeno base de carboxilo H-1. En 2.29 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J = 12.7, 3.6$ Hz) para H-13, y en 2.23 ppm se identificó una señal doble ($J = 12.5$ Hz) para H-16. En 1.67 ppm se vio una señal simple que integró para tres hidrógenos correspondiente al Me-30. Por su parte en 1.07, 1.06, 0.98, 0.96 y 0.88 ppm se observaron cinco señales simples que integran para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-27, Me-25, Me-24, Me-26 y Me-23, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **27** (Figura 2) se observaron 30 señales que confirman la presencia del triterpeno; en 180.0 ppm y 178.6 ppm se identificaron las señales características para los carbonos de carbonilo C-28 y C-2, respectivamente y en 152.0 ppm la señal de carbono base de metileno terminal C-20. En 110.2 se apreció la señal del carbono metilénico C-29 y en 85.7 se mostró la señal base de hidroxilo C-3.

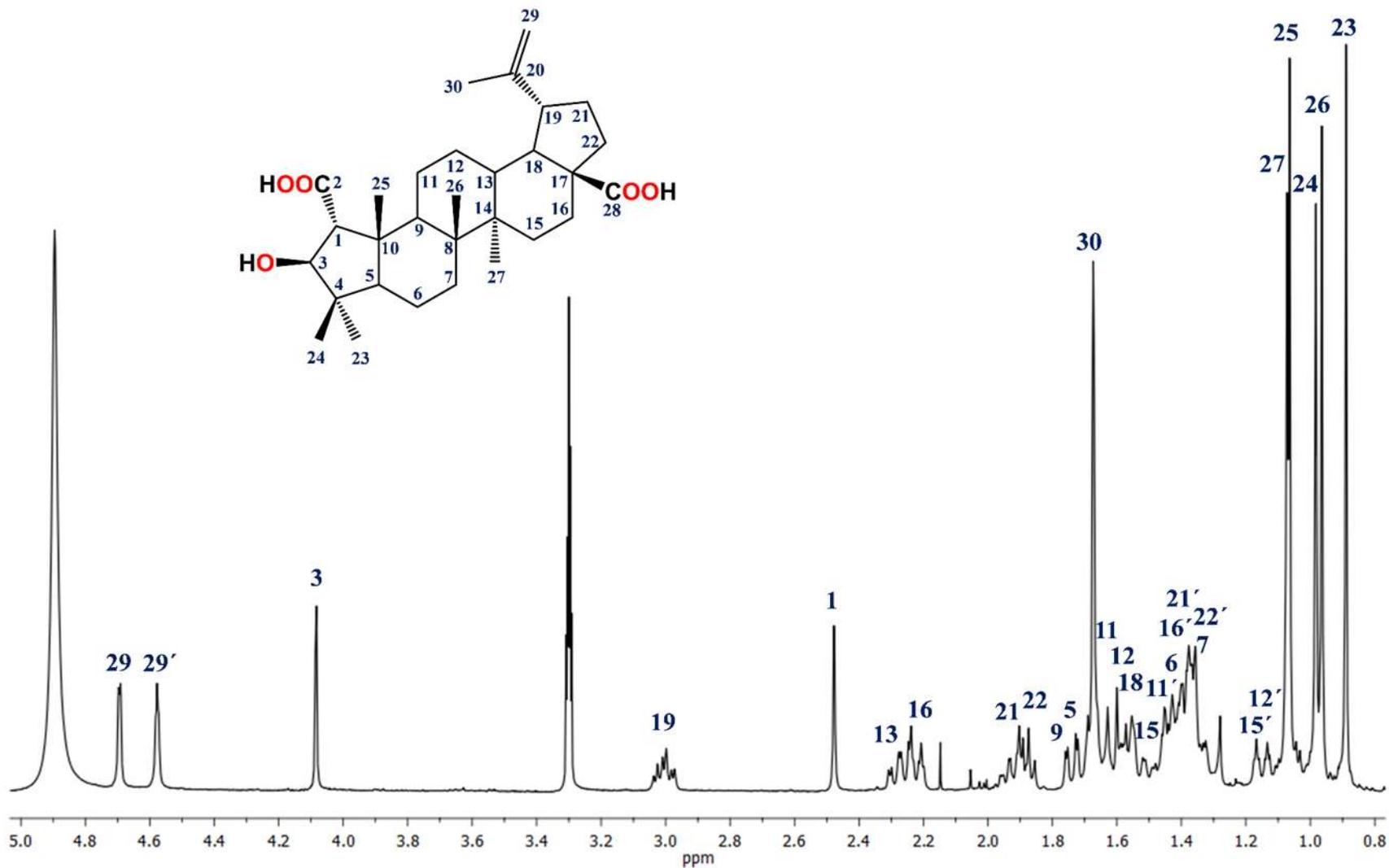


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H del ácido ceanótico (27) en CD_3OD .

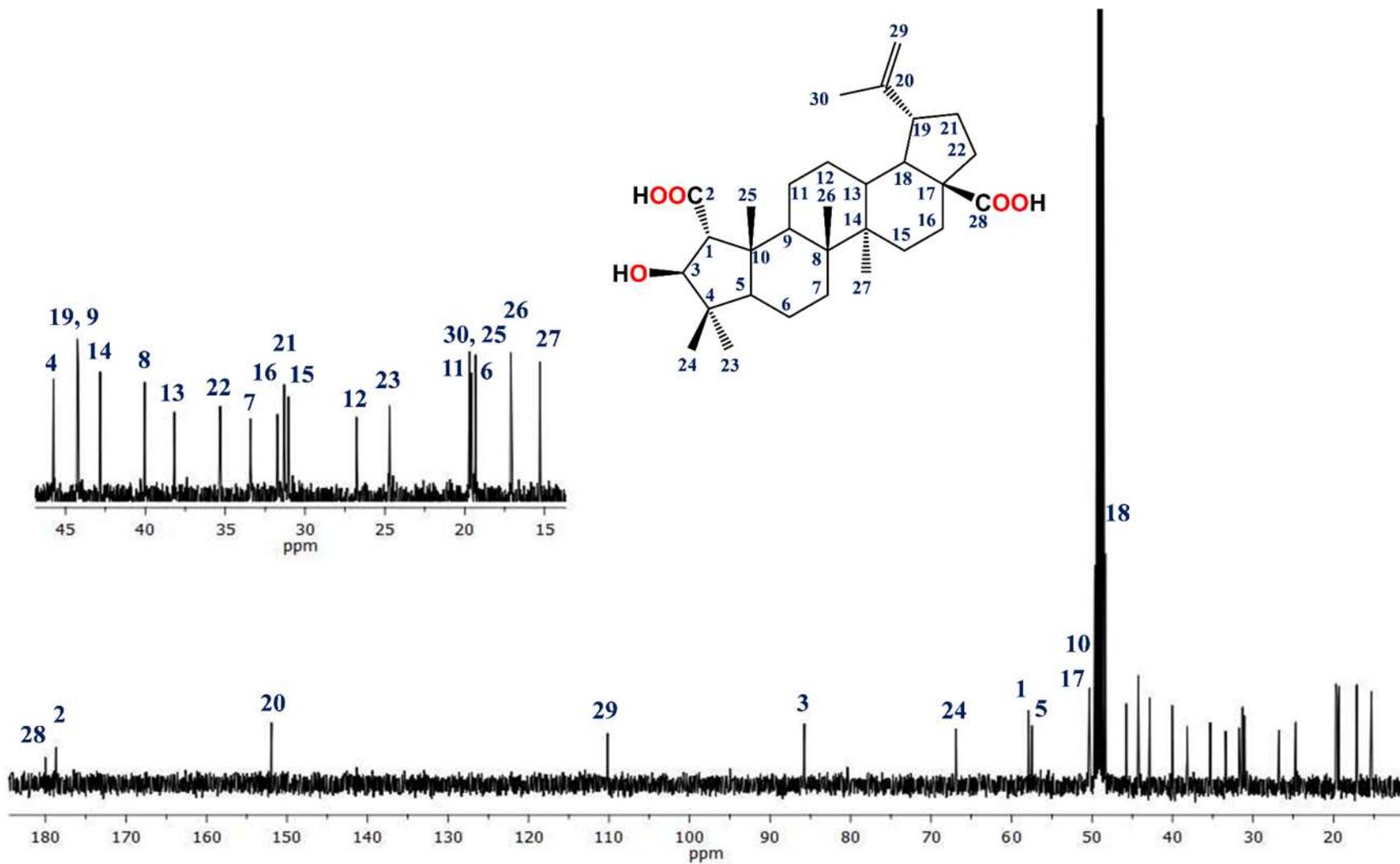
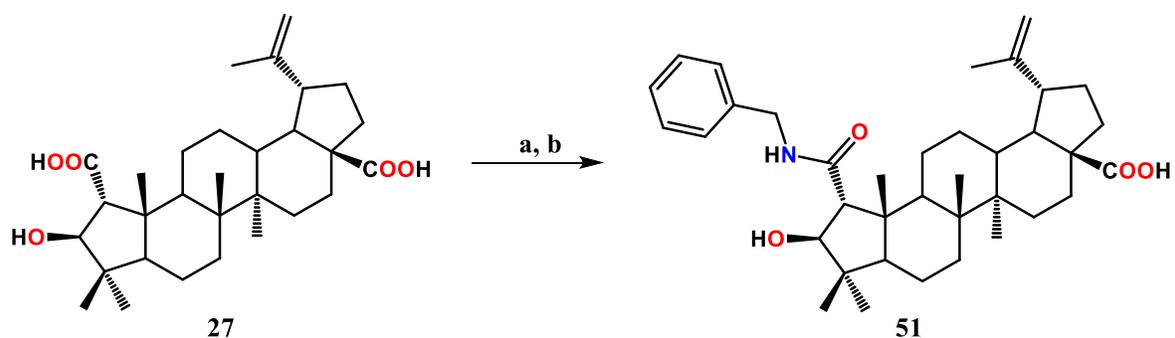


Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido ceanótico (27) en CD_3OD .

5.2. Derivados del ácido ceanótico (27)

5.2.1. Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-2-amida,*N*-(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (51)

Con el objetivo de preparar nuevos derivados del ácido ceanótico (27) empleando bencilamina, se utilizó la técnica descrita en el punto 7.3 y se obtuvo el derivado **51** en forma de sólido blanco. Esta técnica nos especifica que como primera etapa se deben de activar las funciones ácidas del metabolito **27** con CDI, esto para aumentar su electrofilicidad y como segunda etapa adicionar la bencilamina para la formación del producto.



Esquema 2. Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N₂, Baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): Bencilamina, Baño ultrasónico 24 h.

En el espectro de RMN de ¹H de **51** (Figura 3) se observó una señal múltiple a 7.30 ppm para los hidrógenos H-33 a H-37 correspondientes al sistema aromático del grupo bencilo. En 5.85 ppm se identificó una señal triple ($J = 5.3$ Hz) asignada al protón del enlace tipo amida. En 4.73 y 4.62 destacaron dos señales simples, correspondientes a los hidrógenos del enlace doble H-29 y H-29'. Los desplazamientos 4.47 y 4.30 ppm denotaron dos señales doble de dobles para los protones H-31 ($J = 14.4, 5.6$ Hz) y H31' ($J = 14.4, 5.0$ Hz). El desplazamiento en 4.18 ppm se asignó como una señal doble ($J = 6.7$ Hz) para H-3. En 2.97 ppm se mostró una señal múltiple para H-19. El desplazamiento 2.69 ppm se apreció una señal doble ($J = 7.0$ Hz) debida a H-1. En 2.26 ppm se vio una señal doble ($J = 12.5$ Hz) debida a H-16. En 2.19 ppm se asignó una señal doble de dobles ($J = 12.6, 2.3$ Hz) para H-13. En el desplazamiento 2.05 ppm se observó una señal doble de dobles ($J = 10.7, 3.6$ Hz) para H-5. En 1.95 y 1.96 ppm se identificaron dos señales múltiples traslapadas

para H-21 y H-22. Así mismo, en 1.76 ppm resaltó una señal doble de dobles para H-9 ($J = 12.7, 2.6$ Hz). En 1.55 ppm se apreció una señal múltiple para el protón H-18. En 1.70 ppm se observó una señal simple que integró para tres hidrógenos asignada al Me-30. Por último, en 1.05, 0.98, 0.94, 0.91 y 0.88 ppm se observaron cinco señales simples que integraron para tres hidrógenos cada uno, correspondientes a los metilos Me-24, Me-25, Me-26, Me-27 y Me-23, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **51** (Figura 4) se observaron 35 señales. En 180.9 ppm se apreció la señal del carbono de carbonilo C-28. En el desplazamiento 172.2 ppm apareció la señal que corresponde al carbono base de amida C-2. En 150.3 ppm se apreció la señal base de metileno terminal C-20. En 137.6 ppm se mostró la señal del anillo bencénico C-32. En los desplazamientos en 128.7 y 128.1 ppm aparecieron las señales de C-34, C-36, C-33 y C-37 que corresponden al sistema aromático. El desplazamiento 127.6 ppm denotó la presencia de la señal debía a C-35. En 109.8 ppm se observó la señal del carbono metilénico C-29. En 82.1 ppm se encontró la señal del carbono base de hidroxilo C-3 mientras que en el desplazamiento de 55.3 ppm se asignó la señal del carbono base de carboxilo C-1, así mismo el desplazamiento en 44.1 ppm se apreció la señal del carbono metilénico C-31.

Protón y carbono revisado y rectificado con la Espectroscopia de México.

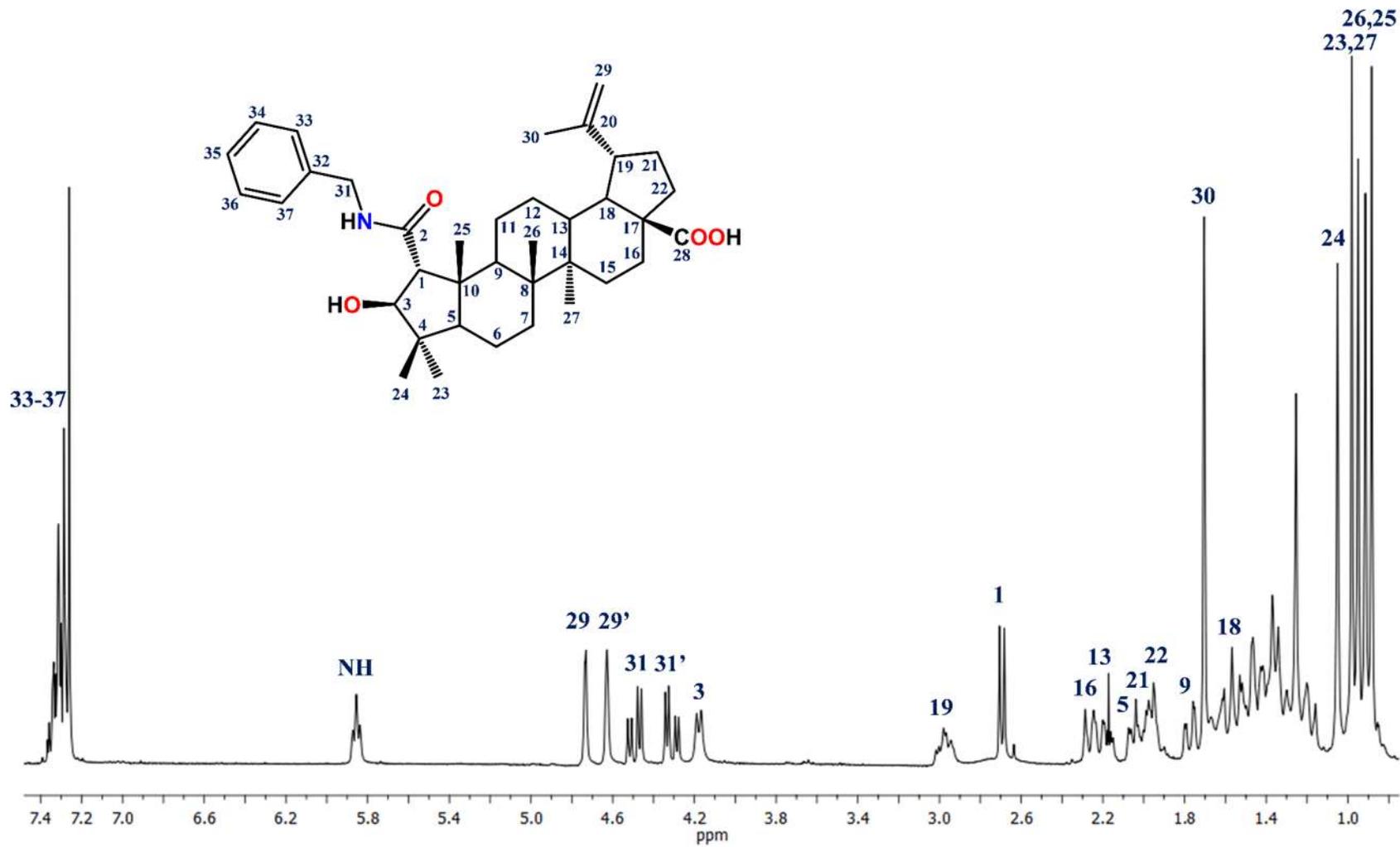


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-2-amida, N-(fenilmetil)-3β-hidroxi-28-oico (**51**) en CDCl₃.

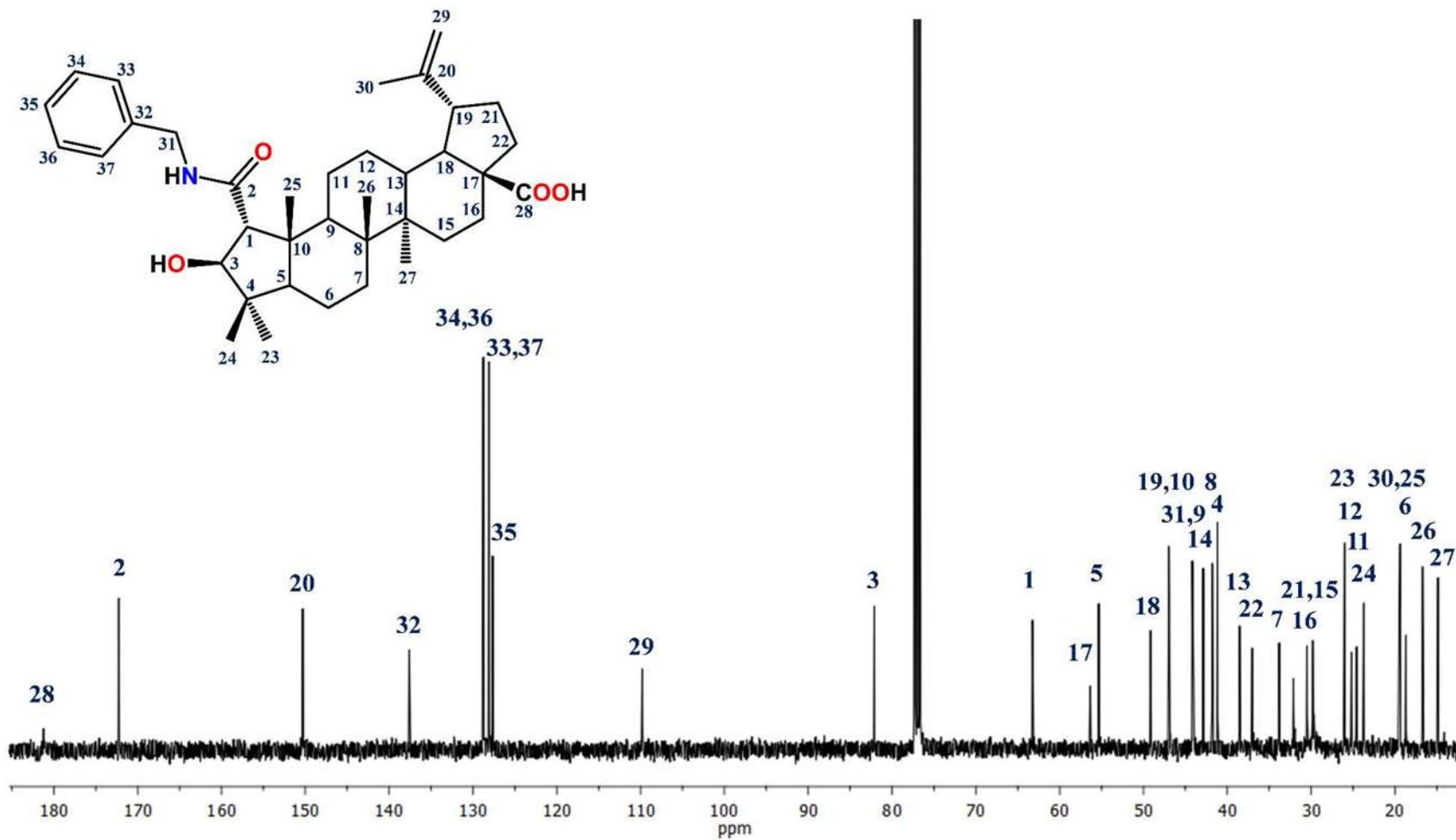


Figura 4. Espectro de RMN de ¹³C del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-2-amida, N-(fenilmetil)-3β-hidroxi-28-oico (51) en CDCl₃.

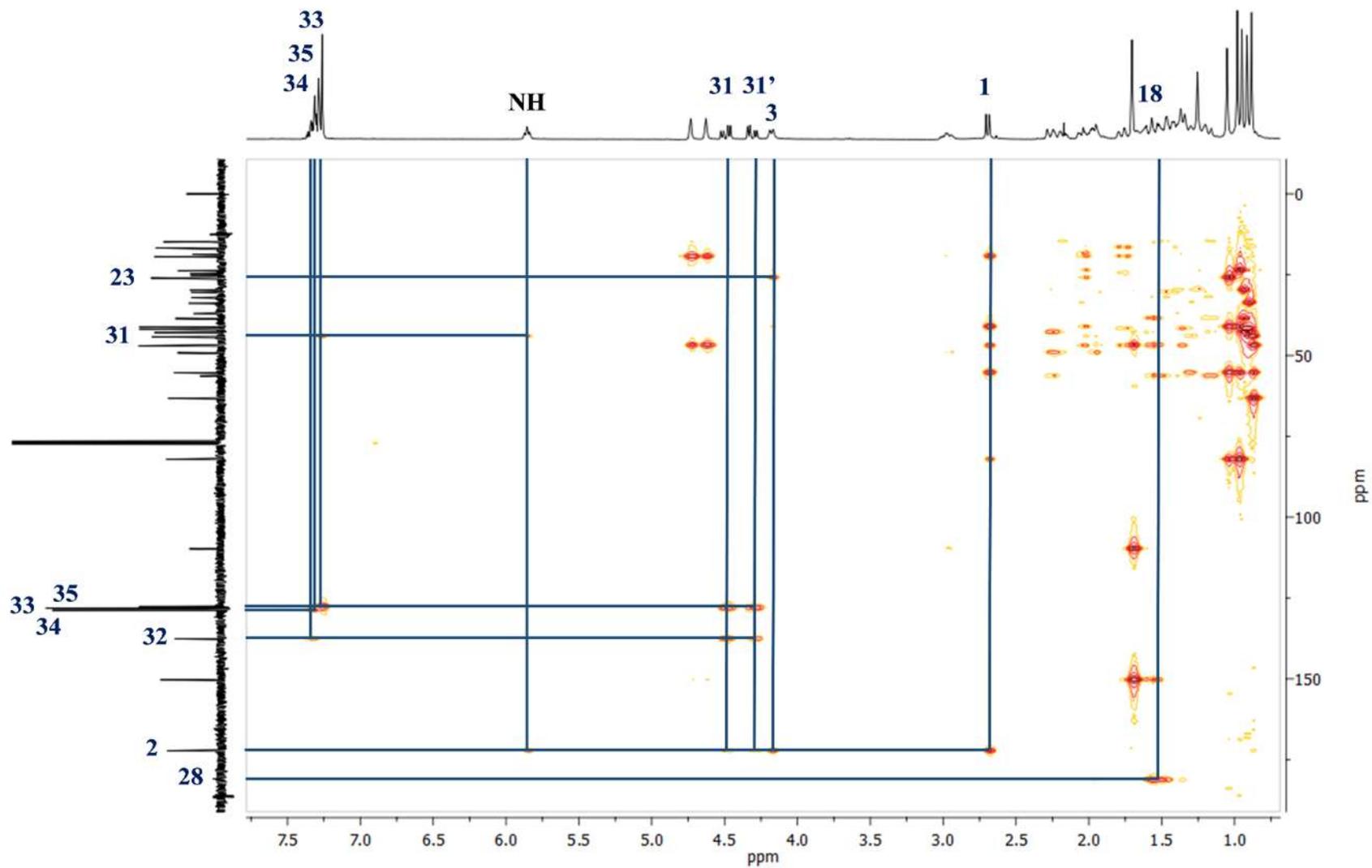


Figura 5. Experimento de HMBC del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-2-amida,*N*-(fenilmetil)-3- β -hidroxi-28-oico (**51**) en CDCl_3 .

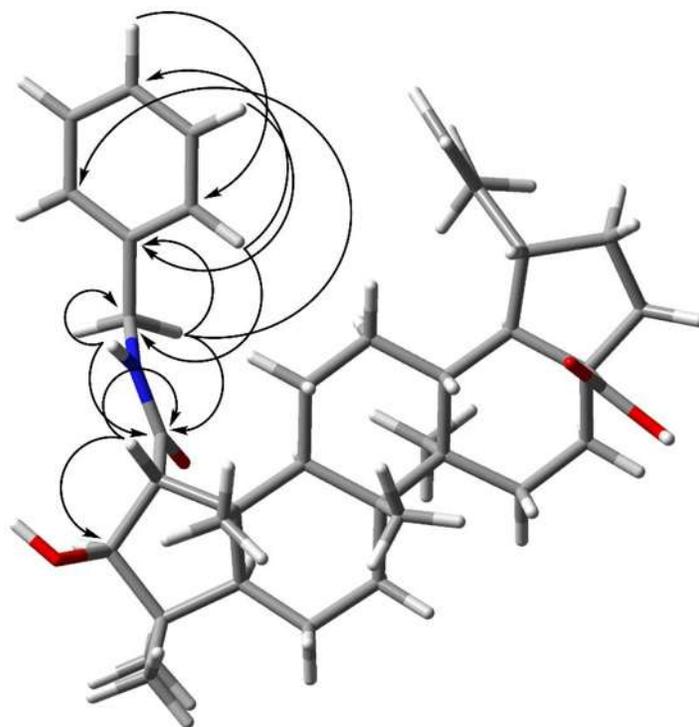
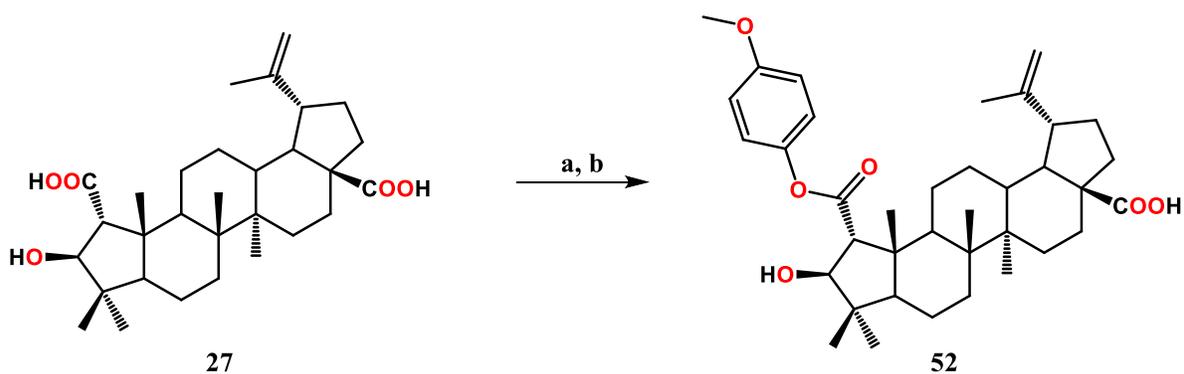


Figura 6. Mínimo global del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-2-amida,*N*-(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (**51**), $E_{\text{DFT}} = -1797.678213$ hartrees con interacciones HMBC.

5.2.2. Ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (**52**)

El derivado **52** se preparó siguiendo la metodología descrita en el punto 7.3, que consiste en la activación de los carboxilos del ácido ceanótico (**27**) con CDI, posteriormente se procede con la adición del *p*-metoxifenol, obteniendo el producto como sólido blanco.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: Primera etapa (a) CDI, THF, N_2 , Baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b) *p*-metoxi-fenol, Baño ultrasónico 24 h.

En el espectro de RMN de ^1H de **52** (Figura 7), se observó a 7.01 ppm una señal doble ($J = 9.1$ Hz) correspondiente a los protones aromáticos H-32 y H-36 así como también en el desplazamiento de 6.89 ppm se encontró otra señal doble ($J = 9.1$ Hz) para los protones del sistema bencénico H-33 y H-35. En los desplazamientos 4.73 y 4.60 ppm se identificaron dos señales simples correspondientes a los hidrógenos del doble enlace, H-29 y H-29'. En 4.24 ppm se asignó una señal simple para el protón base de hidroxilo H-3. En 3.81 ppm fue asignada una señal simple debida al MeO-37. Se identificó en 2.99 ppm una señal múltiple para H-19. En el desplazamiento 2.83 ppm se apreció una señal simple correspondiente al hidrógeno base de éster H-1. En 2.28 ppm se vio una señal doble ($J = 12.6$ Hz) para H-16. En 2.21 ppm una señal doble ($J = 10.6$ Hz) debida al protón H-13. En los desplazamientos 1.99 y 1.96 ppm se observaron dos señales múltiples para los protones H-21 y H-22. Así mismo en 1.79 y 1.76 ppm se apreciaron dos señales simples para los protones H-5 y H-9. En 1.69 ppm se identificó una señal simple que integró para tres hidrógenos correspondientes al Me-30. En 1.60 ppm se asignó una señal múltiple para el protón H-18. Finalmente, en 1.15, 1.14, 0.98, 0.97 y 0.96 ppm se observaron cinco señales simples que integraron para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos denominados Me-25, Me-23, Me-26, Me-27 y Me-24, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **52** (Figura 8), se observaron 35 señales que confirman la presencia del derivado triterpénico. En 181.5 ppm se identificó la señal de carbono de carbonilo C-28. En el desplazamiento de 173.6 ppm se localizó la señal correspondiente para el carbono de carbonilo C-2. En 157.1 ppm se apreció la señal asignada al carbono C-34. Así mismo en 150.1 ppm se mostró una señal debida al carbono base de metileno C-20. En 144.1 ppm se observó la señal del carbono cuaternario del sistema aromático C-31. En 122.1 ppm se identificó un par de señales sobrepuestas correspondiente a los carbonos bencénicos C-32 y C-36. En 114.3 se observaron dos señales sobrepuestas que corresponden a los carbonos C-33 y C-35. en 109.6 se asignó la señal del carbono metilénico C-29. En 85.2 ppm se observó la señal del carbono base de hidroxilo C-3. En 65.3 ppm se asignó la señal base de éster C-1 y en 55.8 ppm se ubicó la señal del C-37.

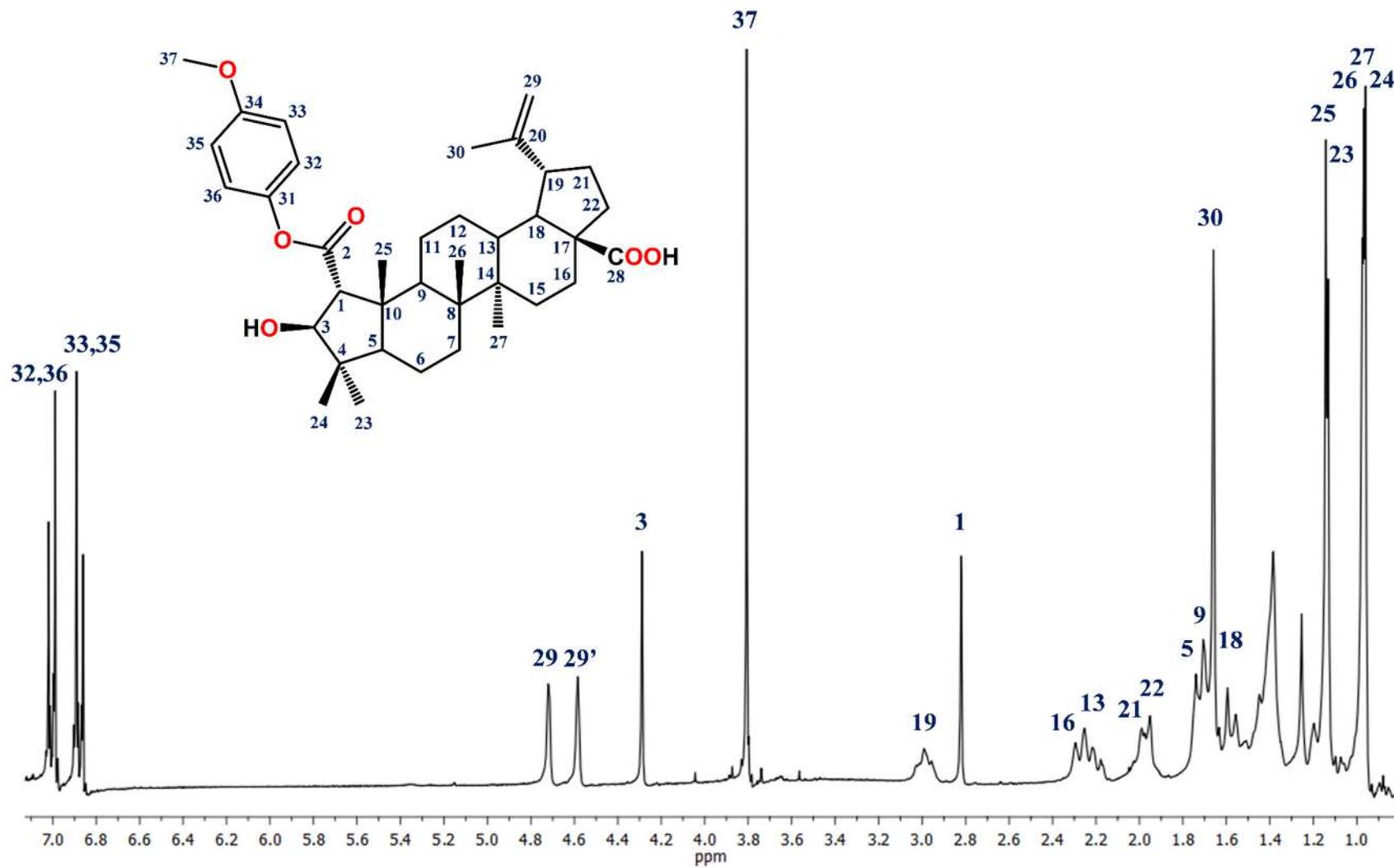


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-(p-metoxi)fenil-éster-28-oico (**52**) en CDCl₃.

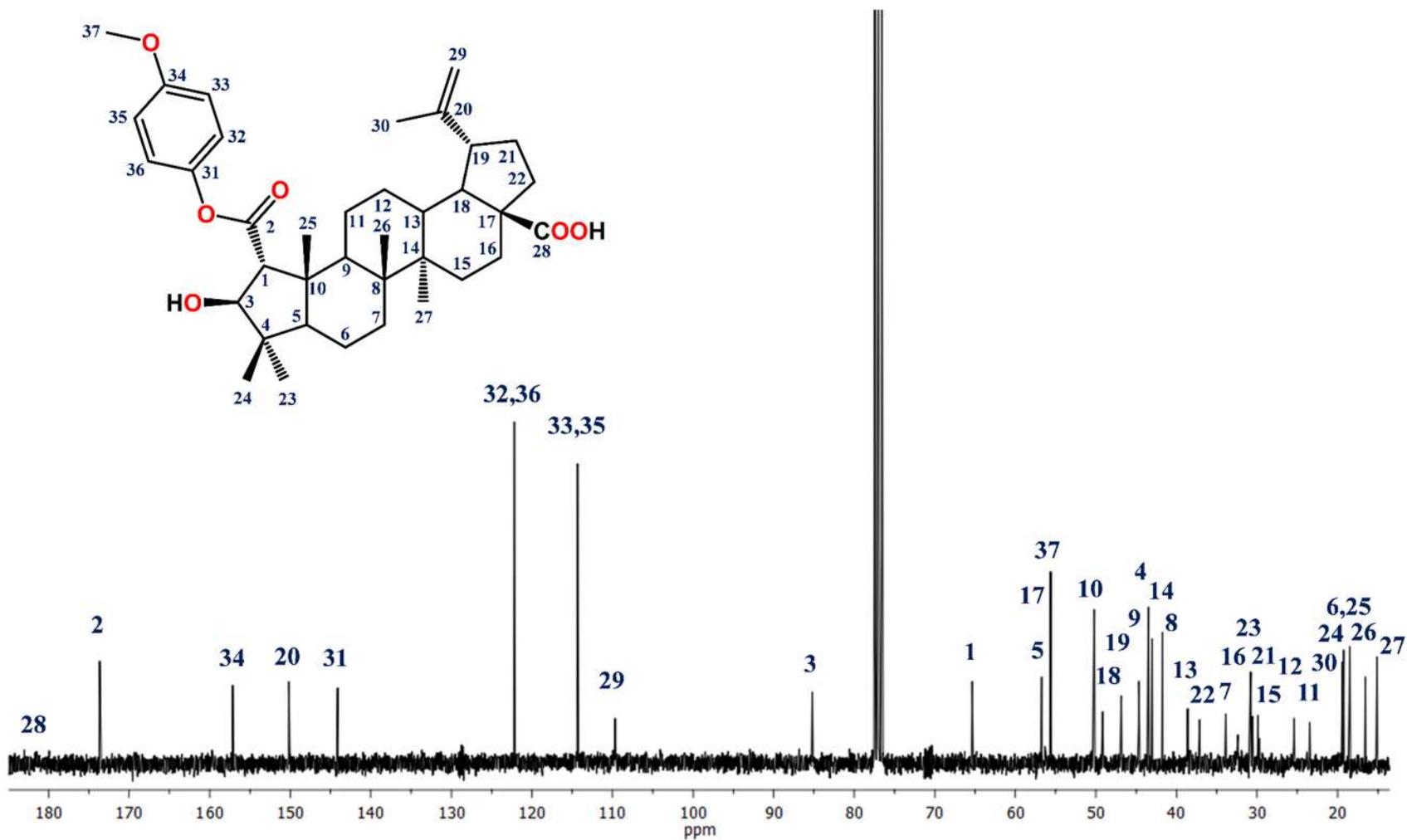


Figura 8. Espectro de RMN de ¹³C del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (52) en CDCl₃.

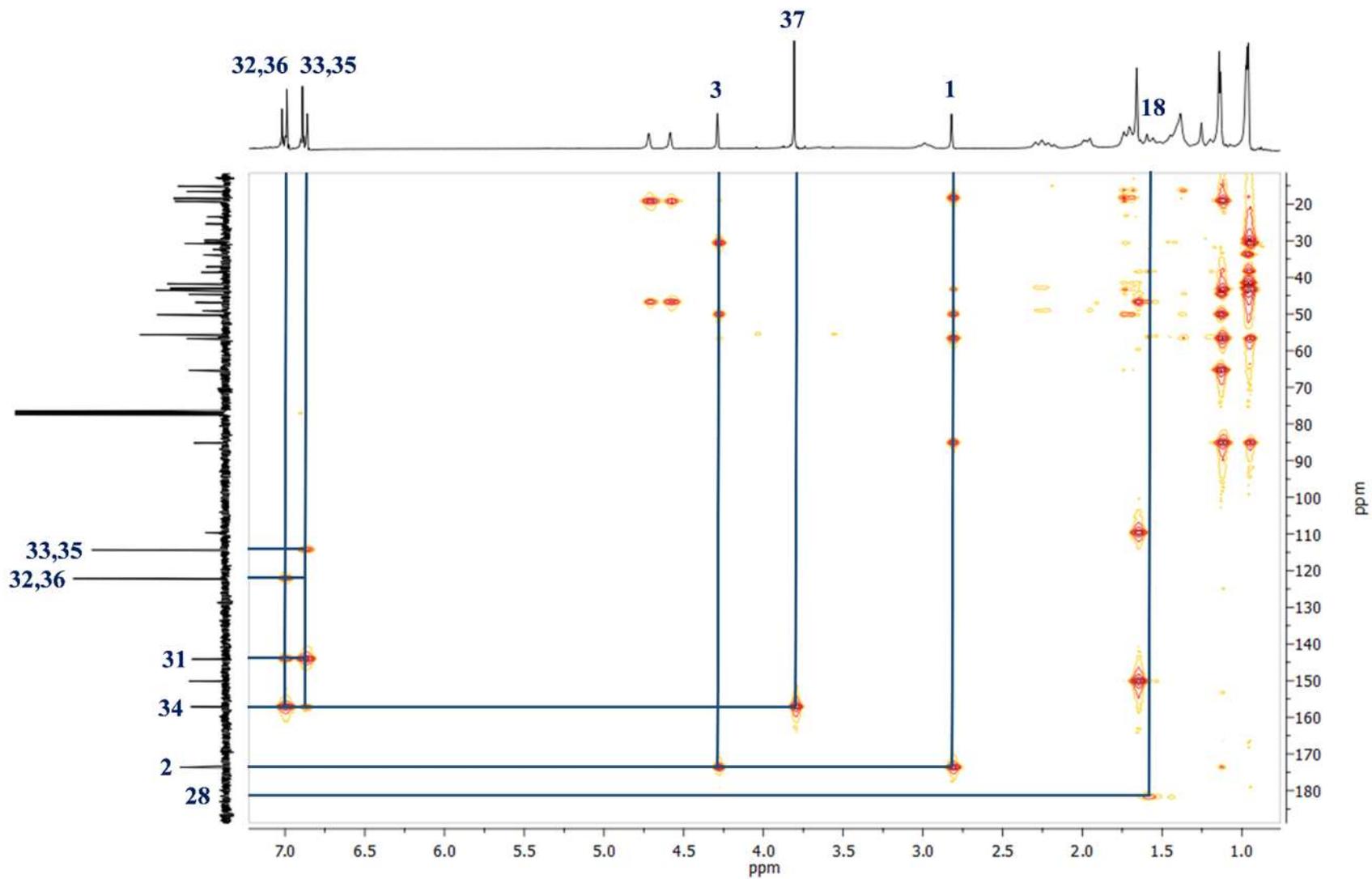


Figura 9. Experimento de HMBC del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (**52**) en CDCl₃.

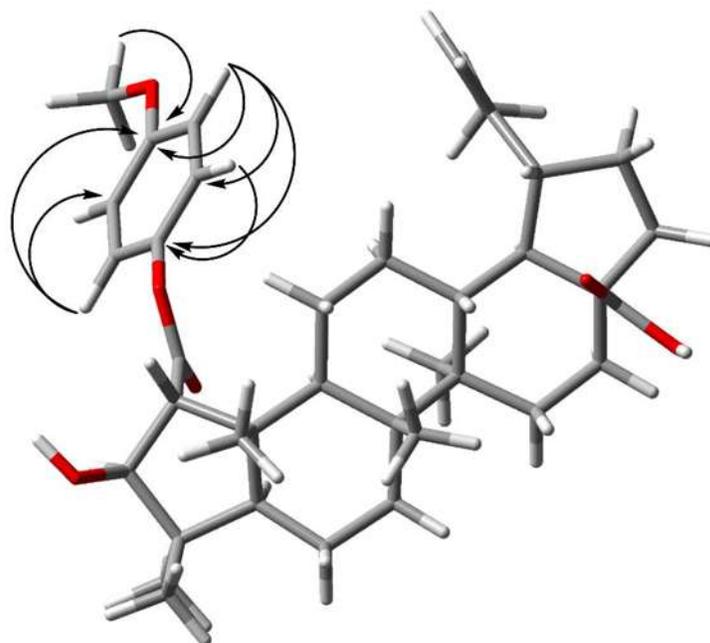
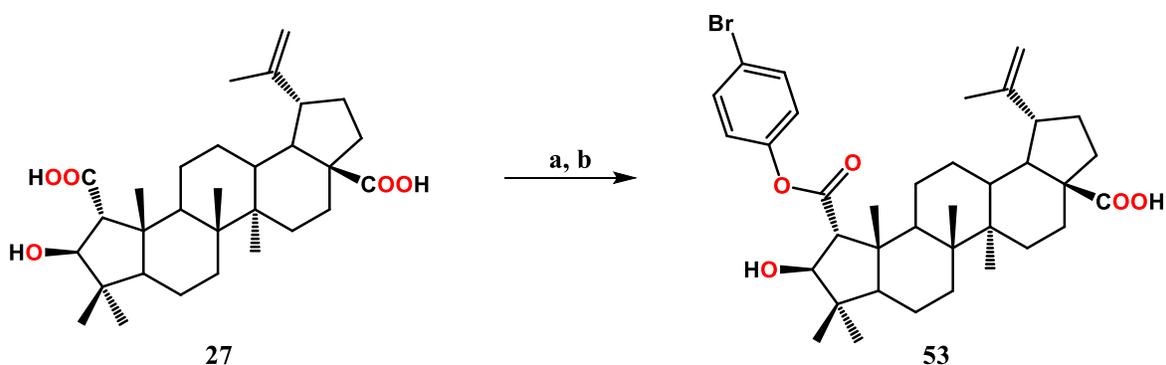


Figura 10. Mínimo global del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (**52**), $E_{\text{DFT}} = -1892.771436$ hartrees con interacciones HMBC.

5.2.3. Ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (**53**)

El derivado **53** se preparó a partir del ácido ceanótico (**27**). En una primera etapa **27** se hizo reaccionar con CDI para la activación de los ácidos carboxílicos, posteriormente en una segunda etapa se adicionó 4-Br-fenol para la formación del nuevo producto, el compuesto fue obtenido como sólido blanco.



Esquema 4. Reactivos y condiciones: Primera etapa (**a**): CDI, THF, N_2 , Baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (**b**): 4-Br-fenol, Baño ultrasónico 24 h.

En el espectro de RMN de ^1H de **53** (Figura 11), se observó a 7.48 ppm una señal doble ($J = 8.9$ Hz) que integra para dos protones debida a la sobreposición de H-33 y H-35. En 6.99 ppm se identificó una señal doble ($J = 8.9$ Hz) debida a los protones aromáticos H-32 y H-36. En los desplazamientos 4.70 y 4.59 ppm se apreciaron dos señales simples correspondientes a H-29 y H-29' ambos del enlace doble. En 4.28 ppm se identificó una señal simple debida a H-3 y en 2.83 ppm la señal base de carboxilo asignada a H-1. Así mismo, en 2.98 ppm se apreció una señal múltiple para H-19, en 2.27 ppm una señal doble ($J = 12.6$ Hz) para H-16 y en 2.17 ppm se identificó una señal doble de dobles (1H, $J = 11.7, 2.0$ Hz) para H-13. A su vez en 1.98 y 1.96 ppm se observaron dos señales múltiples para H-21 y H-22, respectivamente. El desplazamiento en 1.74 ppm mostró una señal simple correspondiente al H-5 y en 1.67 ppm una señal múltiple debida al protón H-9. En 1.65 ppm se observó un singulete que integró para tres hidrógenos asignado al Me-30. En 1.58 ppm se apreció una señal múltiple para el hidrógeno H-18. Por último, en 1.15, 1.13, 0.97, 0.96 y 0.94 ppm se observaron cinco señales simples que integran para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-25, Me-23, Me-26, Me-24 y Me-27, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **53** (Figura 12), se observaron 34 señales que confirman la presencia del derivado triterpénico. En 181.2 ppm se identificó la señal del carbono de carbonilo C-28. En 172.9 ppm se localizó el carbono base de éster C-2. El desplazamiento en 150.1 ppm mostró la señal del carbono base de metileno terminal C-20. En 149.6 ppm se localizó la señal del carbono cuaternario C-31. En los desplazamientos 132.3 y 123.1 ppm se apreciaron dos señales sobrepuestas de los carbonos del sistema aromático C-32 con C-36 y C-33 con C-35 respectivamente. En 118.7 ppm se apreció la señal debida al carbono C-34. En 109.6 ppm se observó la señal del carbono metilénico C-29. En el desplazamiento 85.1 ppm apareció la señal del carbono base de hidroxilo C-3 y en 65.3 ppm se asignó la señal debida al carbono base de carboxilo C-1.

Protón y carbono revisado y rectificado con la Espectroscopia de México.

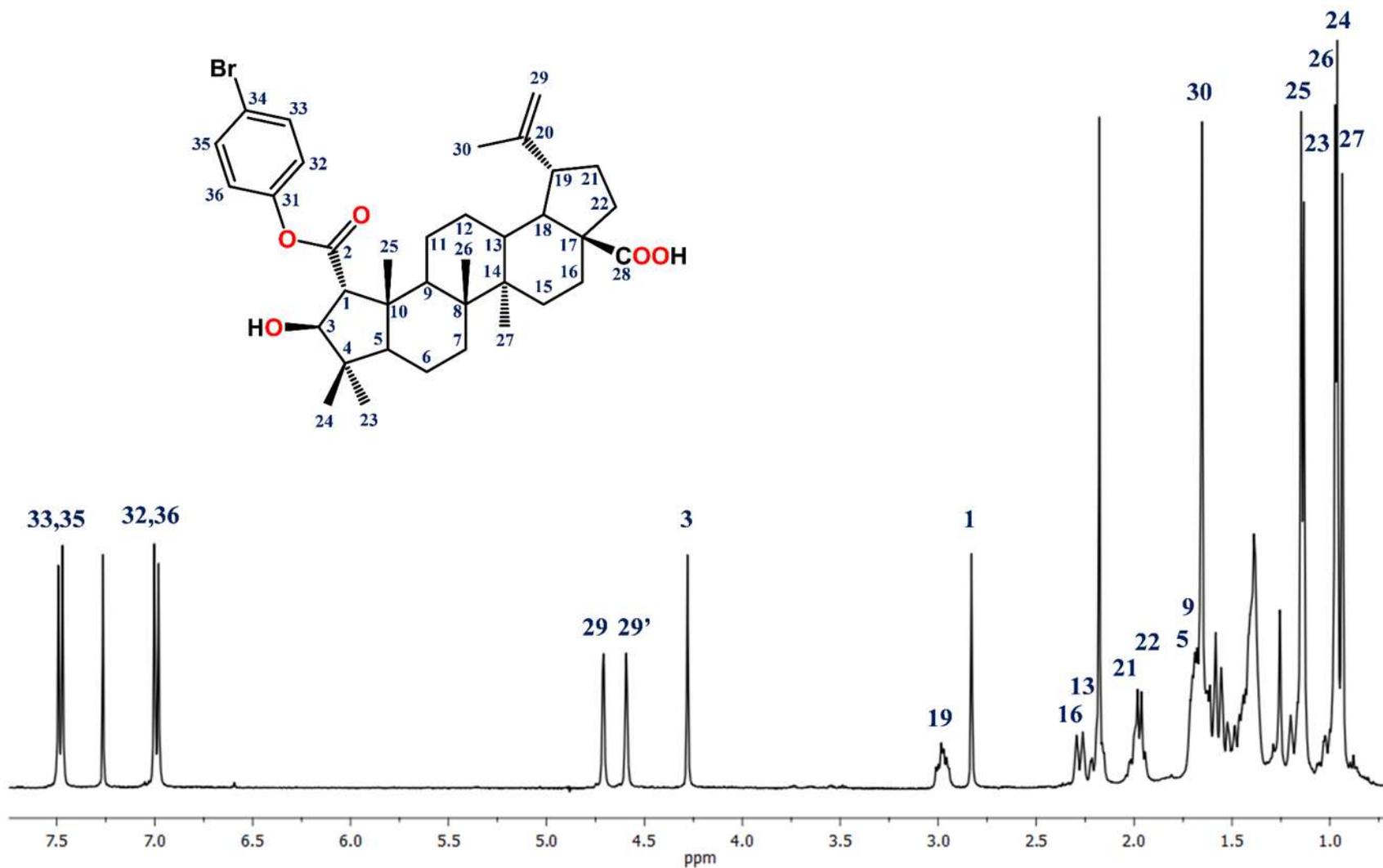


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (**53**) en CDCl_3 .

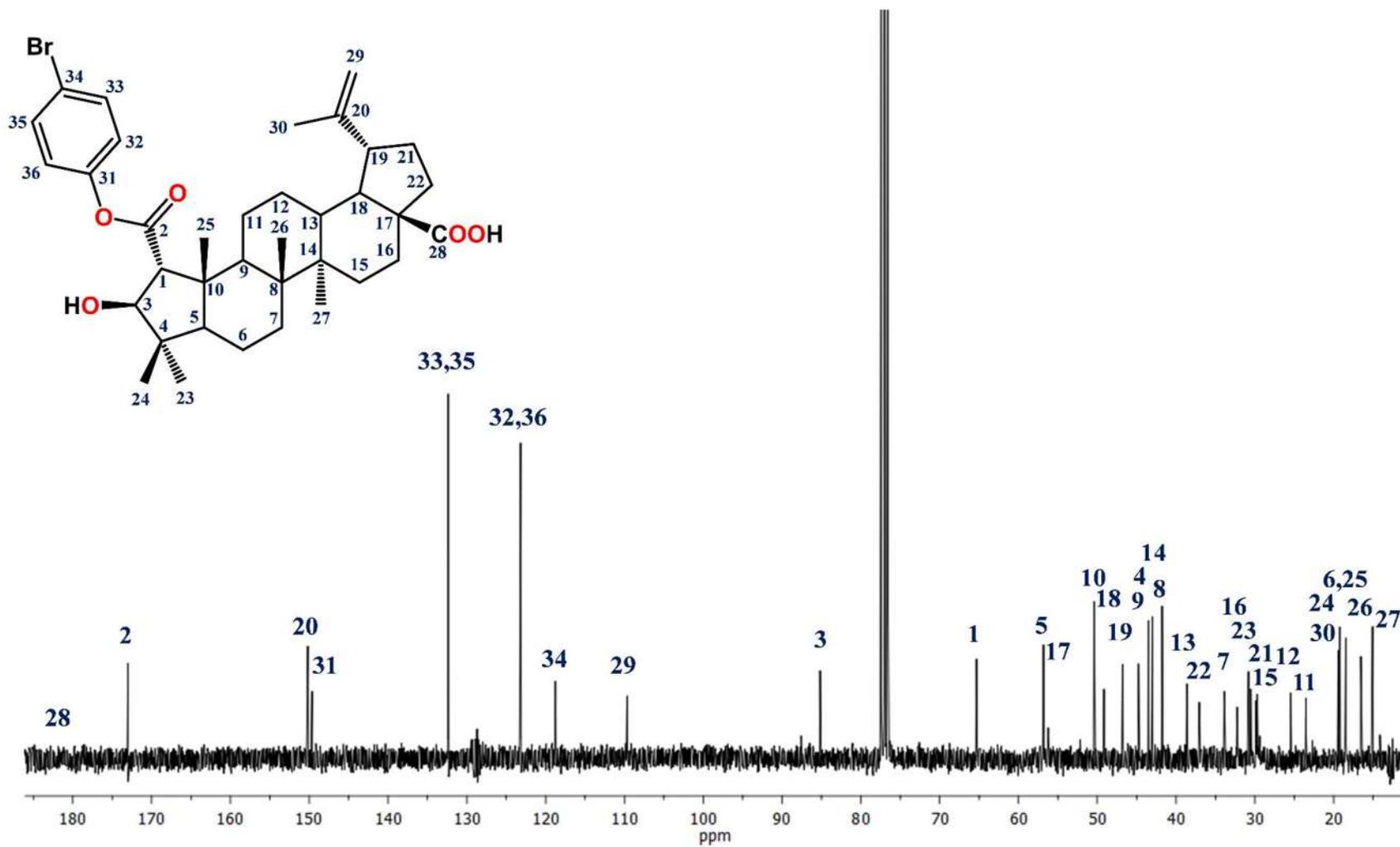


Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (**53**) en CDCl₃.

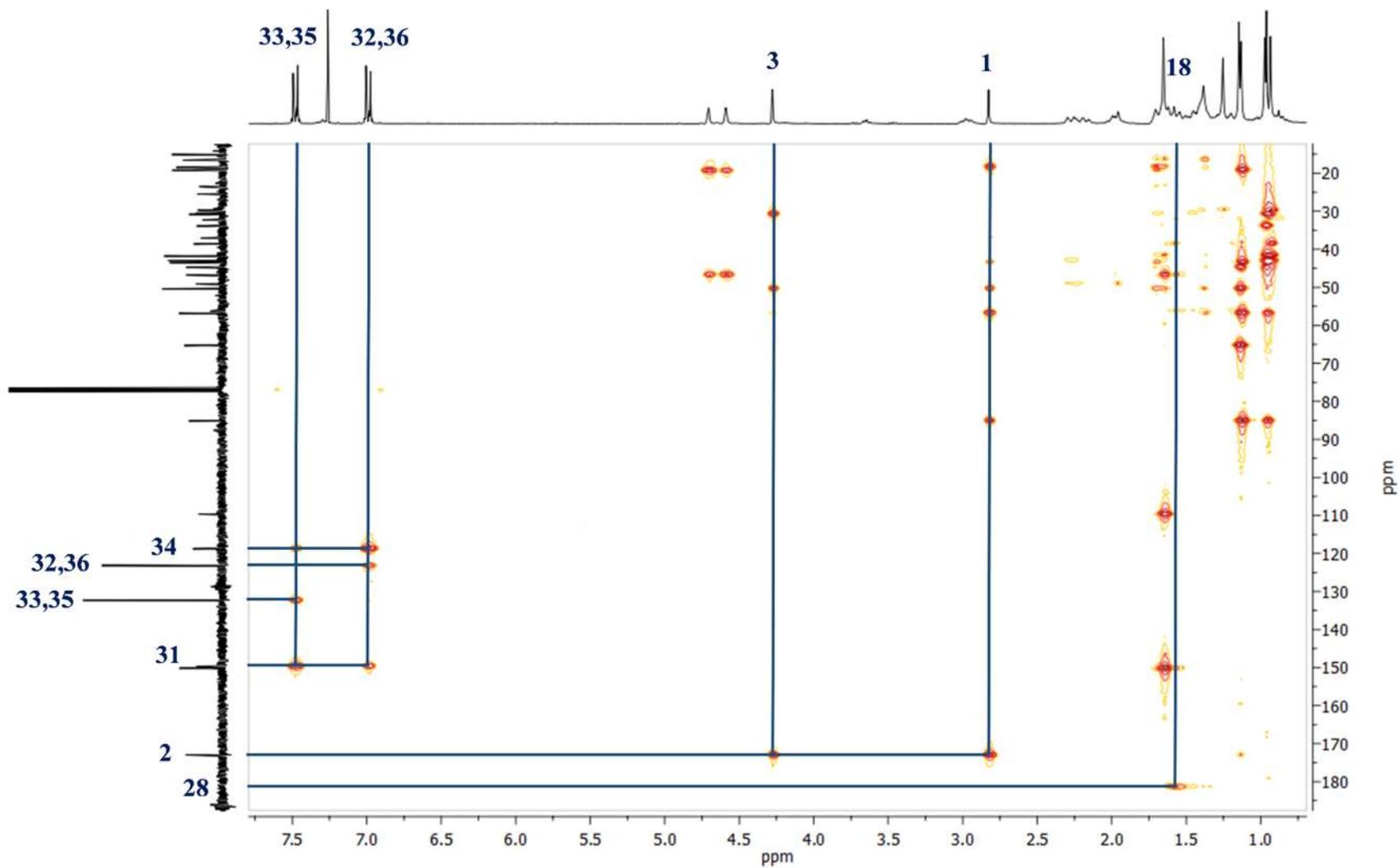


Figura 13. Experimento de HMBC del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (**53**) en CDCl_3 .

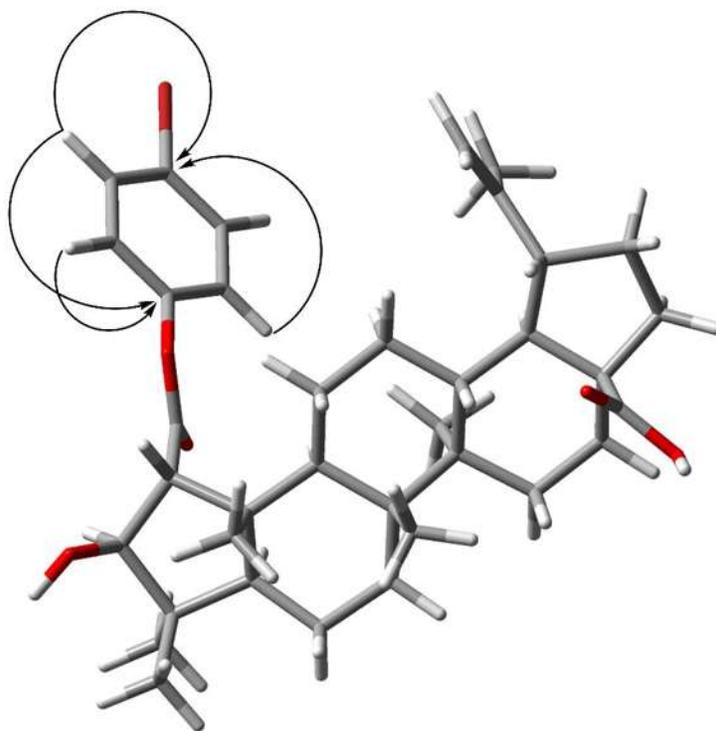
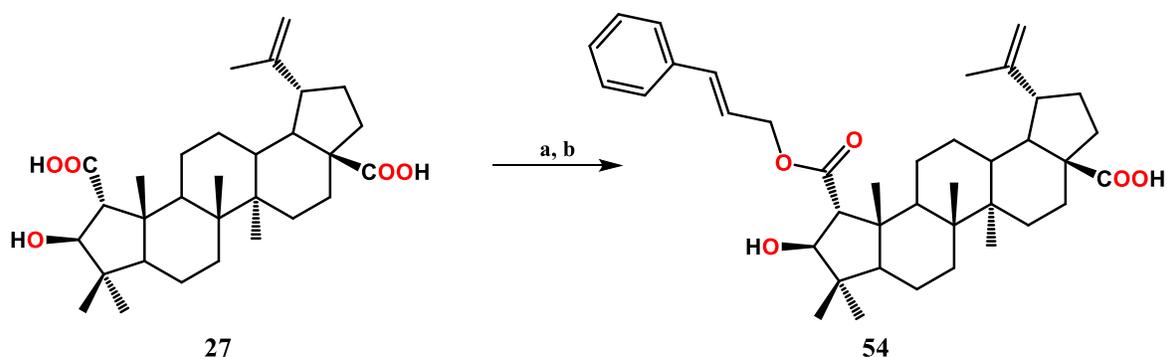


Figura 14. Mínimo global del ácido *2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico* (**53**), $E_{\text{DFT}} = -4351.318290$ hartrees con interacciones HMBC.

5.2.4. Ácido *2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-[(32E)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico* (**54**)

Con el objetivo de preparar un nuevo derivado del ácido ceanótico empleando alcohol cinamílico se utilizó la técnica descrita en el punto 7.3 y se obtuvo el derivado **54** en forma de sólido blanco. Dicha técnica nos dice que como primera etapa se activaron las funciones ácidas del metabolito **27** con CDI, esto para aumentar su electrofilicidad y como segunda etapa se adicionó el alcohol de cinamilo para la formación del producto.



Esquema 5. Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N₂, baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): Alcohol de cinamilo, baño ultrasónico 12 h.

En el espectro de RMN de ¹H de **54** (Figura 15), se observó a 7.39 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.5, 1.8$ Hz) para H-35 y H-39. En 7.33 ppm se identificó una señal múltiple debida a los protones aromáticos H-36 y H-38. El desplazamiento 7.28 ppm mostró una señal múltiple para el hidrógeno H-37. En 6.66 y 6.28 ppm se apreció una señal doble ($J = 15.8$ Hz) y una señal doble de triples ($J = 15.8, 6.4$ Hz) para los hidrógenos vinílicos H-33 y H-32. En 4.68 ppm se observaron dos señales múltiples correspondientes para H-31 y H-31'. En los desplazamientos 4.67 y 4.47 ppm se mostraron dos señales simples correspondiente a H-29 y H-29' ambos del enlace doble. En 4.21 ppm se identificó una señal simple debida a H-3. En 2.95 ppm observó una señal múltiple base de isopropileno asignada a H-19. En 2.65 ppm se asignó la señal base de carboxilo H-1. Así mismo, en 2.24 ppm una señal doble ($J = 12.6$ Hz) para H-16 y en 2.17 ppm se identificó una señal doble de dobles ($J = 11.7, 1.2$ Hz) para H-13. A su vez en 1.96 y 1.93 ppm se observaron dos señales múltiples para H-21 y H-22, respectivamente. El desplazamiento en 1.66 ppm mostró una señal múltiple correspondiente al H-5. En 1.53 ppm se observó una señal múltiple correspondiente al hidrógeno H-18. En 1.51 ppm otra señal múltiple debida al protón H-9. En 1.57 ppm se observó un singulete que integró para tres hidrógenos asignado al Me-30. En los desplazamientos 1.14, 1.08 ppm se observaron dos señales simples que integran para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-23 y Me-25. En 0.94 resaltó una señal simple que integra para seis hidrógenos debida a los metilos Me-24 y Me-26. Por último, en 0.89 ppm se observó una señal simple que integra para tres hidrógenos, correspondiente al metilo Me-27, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **54** (Figura 16), se observaron 37 señales que confirman la presencia del derivado triterpénico. En 181.2 ppm se identificó la señal del carbono de carbonilo C-28. En 174.6 ppm se localizó el carbono base de éster C-2. El desplazamiento en 150.1 ppm mostró la señal del carbono base de metileno C-20. En 136.1 ppm se localizó la señal del carbono cuaternario C-34. En 134 ppm se observó la señal del carbono del doble enlace C-33. En el desplazamiento 128.5 ppm se apreció una señal sobrepuesta de los carbonos del sistema aromático C-36 con C-38. En 128.1 se localizó la señal del carbono del anillo aromático C-37. En el desplazamiento 126.6 ppm se mostró una señal sobrepuesta de los carbonos pertenecientes al sistema bencénico C-35 con C-9 respectivamente. El desplazamiento 122.8 se observó la señal correspondiente al carbono del doble enlace C-32. En 109.6 ppm se apreció la señal del carbono metilénico C-29. En el desplazamiento 84.8 ppm apareció la señal del carbono base de hidroxilo C-3. En 65.5 ppm se asignó la señal debida al carbono base de carboxilo C-1 y en 65.3 ppm se localizó la señal del carbono C-31.

Protón y carbono revisado y rectificado con la Espectroscopia de México.

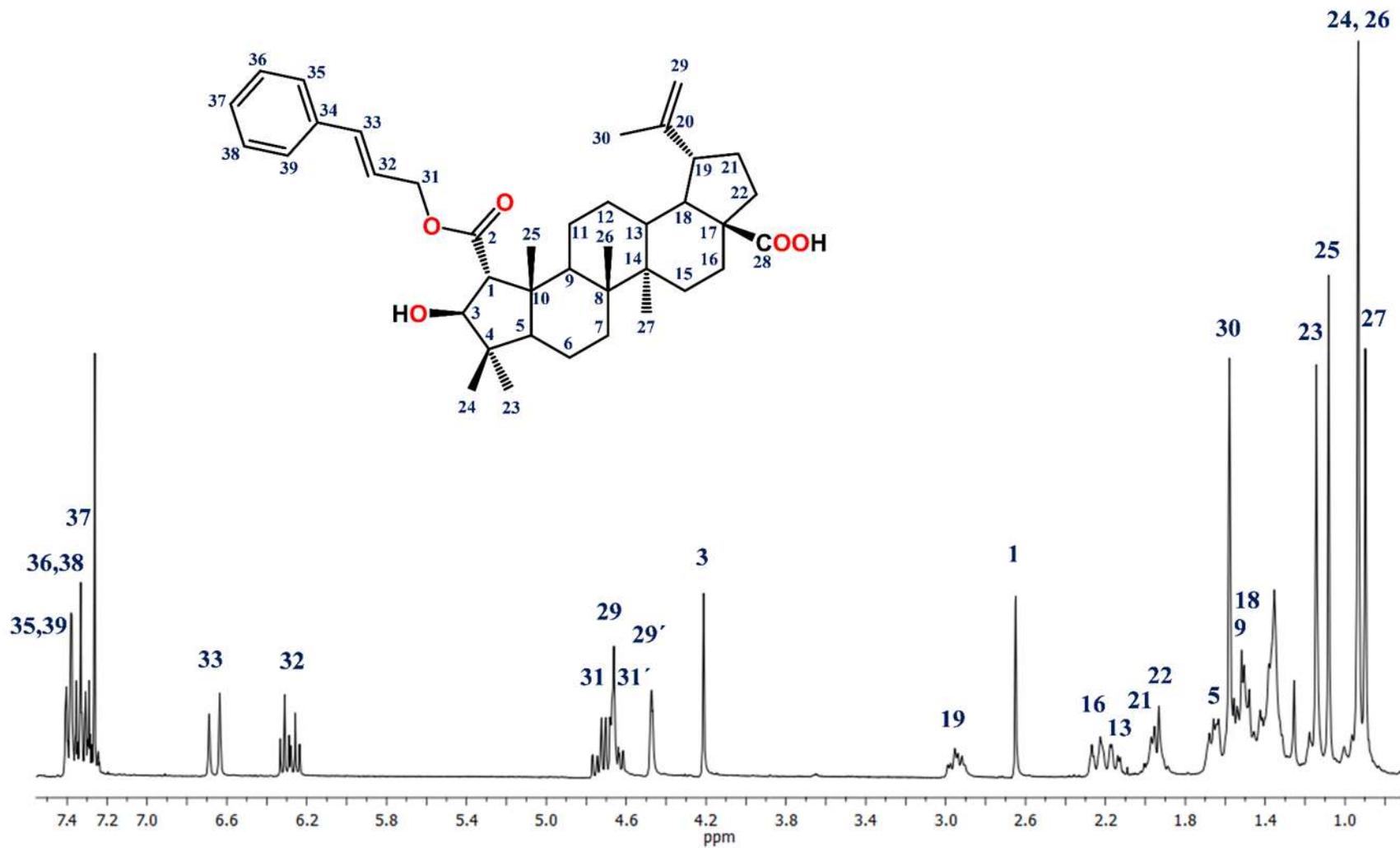


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-[(32*E*)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (**54**) en CDCl₃.

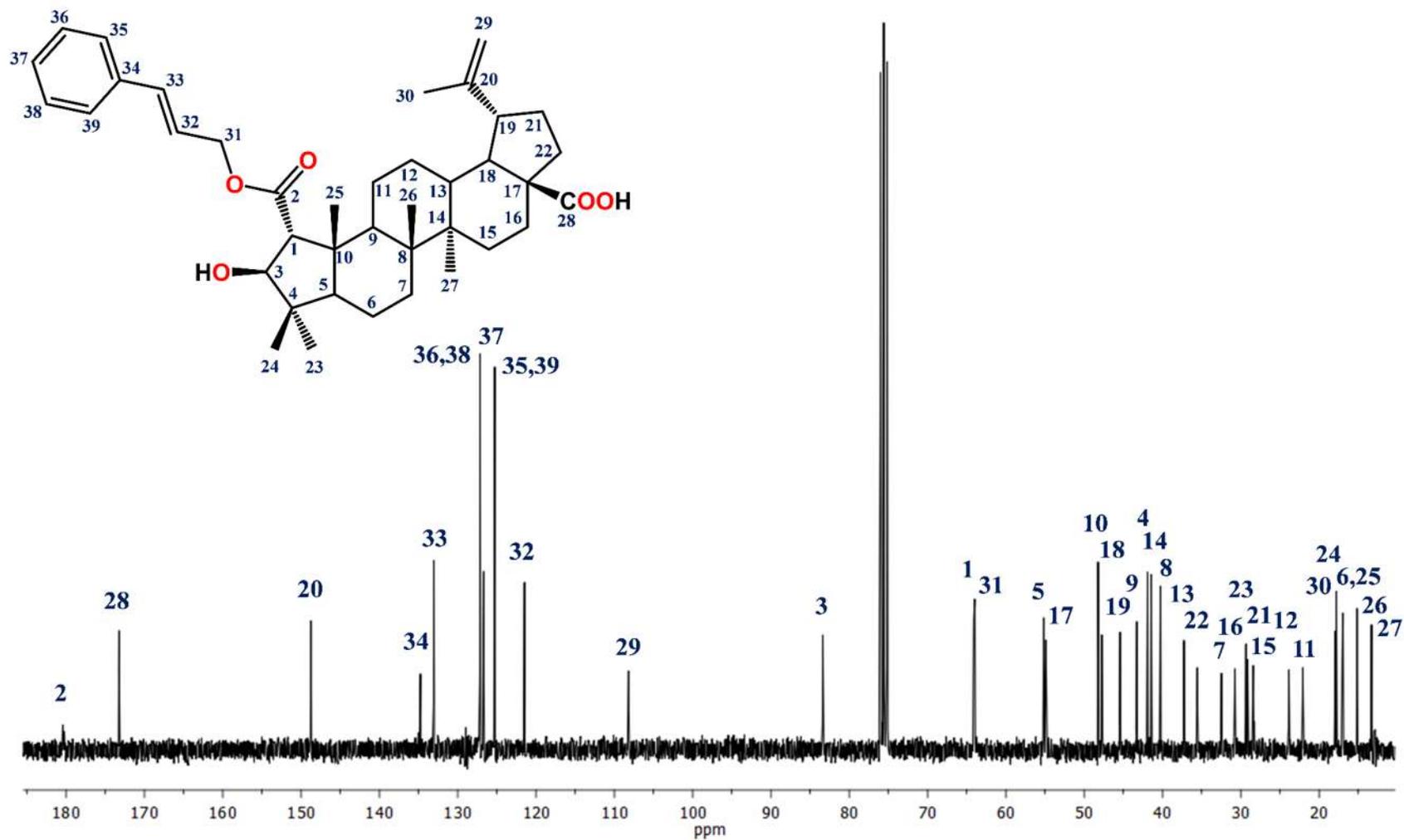


Figura 16. Espectro de RMN de ¹³C del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-[(32E)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (**54**) en CDCl₃.

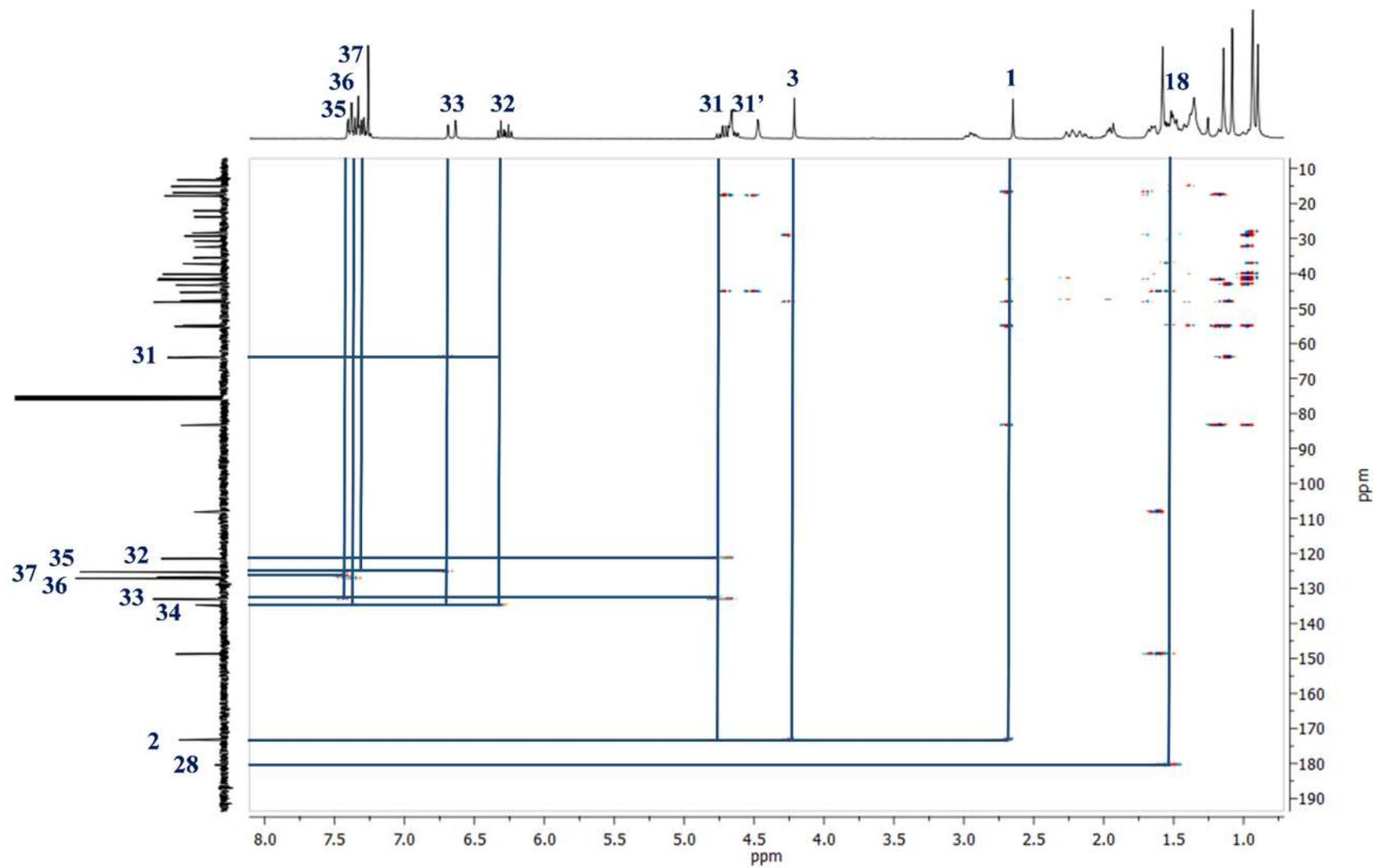


Figura 17. Experimento de HMBC del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32*E*)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (**54**) en CDCl₃.

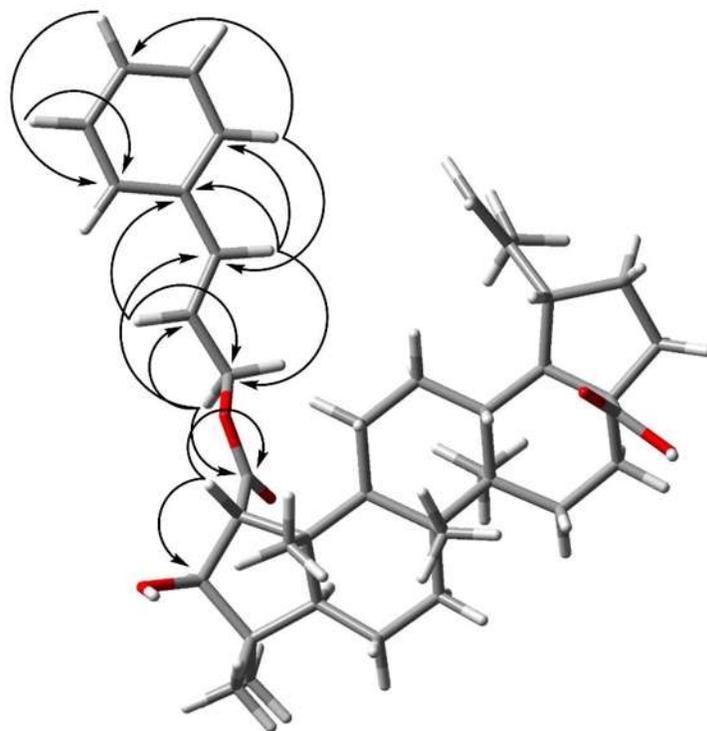
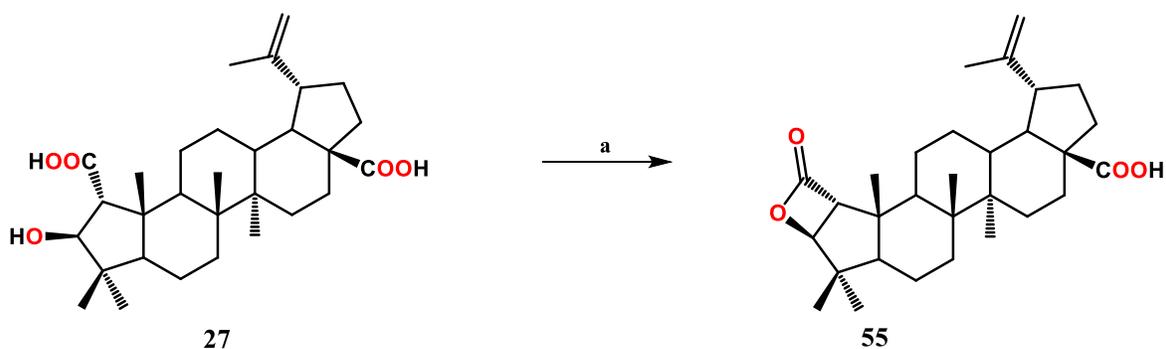


Figura 18. Mínimo global del ácido *2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32*E*)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54), $E_{\text{DFT}} = -1894.956852$ hartrees con interacciones HMBC.*

5.2.5. Ácido *2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55)*

Con el objetivo de confirmar que los grupos vecinales hidroxilo y carboxilo del ácido ceanótico (**27**) se podían hacer reaccionar entre ellos, el triperpeno **27** se trató con CDI en baño ultrasónico durante 24 horas, obteniendo el derivado **55** como un sólido blanco.



Esquema 6. Reactivos y condiciones: (a): CDI, THF, N_2 , baño ultrasónico 24 h.

En el espectro de RMN de ^1H de **55**, mostrado en la Figura 19, se observó en 4.72 ppm una señal doble ($J = 1.6$ Hz) debida al H-29 del enlace doble terminal y en 4.58 ppm una señal doble de dobles ($J = 2.2, 1.4$ Hz) correspondiente a H-29' también del grupo isopropileno. En 4.47 ppm se mostró una señal doble ($J = 3.8$ Hz) para el hidrógeno H-3. En 3.64 ppm se asignó una doble ($J = 3.8$ Hz) para H-1, En el desplazamiento de 2.99 ppm se observó una señal doble de triples ($J = 15.5, 4.7$ Hz) para el hidrógeno base de isopropileno H-19. En 2.29 ppm se apreció una señal doble de triples ($J = 12.0, 2.5$ Hz) para H-16, y en 2.19 ppm se identificó una señal doble de dobles ($J = 11.7, 2.6$ Hz) para H-13. En el desplazamiento de 1.98 ppm se identificó una señal múltiple para el hidrógeno H-9. En 1.97 ppm se observaron dos señales múltiples sobrepuestas para los protones H-21 y H-22. En 1.68 ppm se vio una señal simple que integró para tres hidrógenos correspondiente al Me-30. En 1.61 ppm se apreció una señal múltiple para el protón H-18. En el desplazamiento de 1.41 ppm se asignó una señal múltiple para el hidrógeno H-5. Por su parte en 1.09, 1.00, 0.93, 0.91 y 0.88 ppm se observaron cinco señales simples que integran para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-23, Me-27, Me-24, Me-26 y Me-25, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **55** (Figura 20) se observaron 30 señales que confirman la presencia del derivado triterpénico; en 182.1 ppm y 170.0 ppm se identificaron las señales características para los carbonos de carbonilo C-28 y C-2, respectivamente y en 150.0 ppm la señal de carbono base de metileno C-20. En 110.0 se apreció la señal del carbono metilénico C-29. En 84.3 ppm se mostró la señal del carbono C-3 y en 66.9 ppm se asignó la señal del carbono C-1.

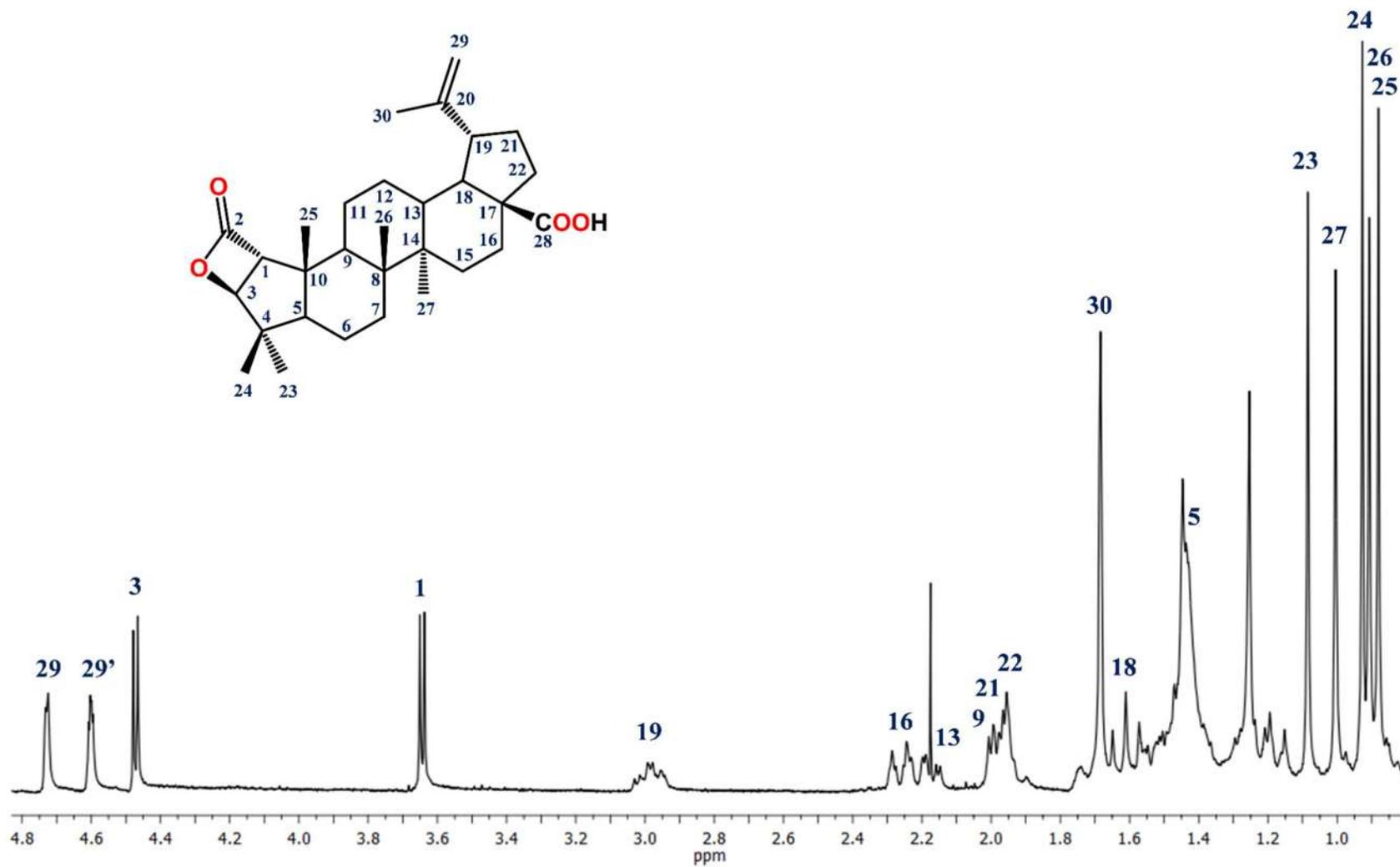


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-β-lactona-2,28-dioico (55) en CDCl₃.

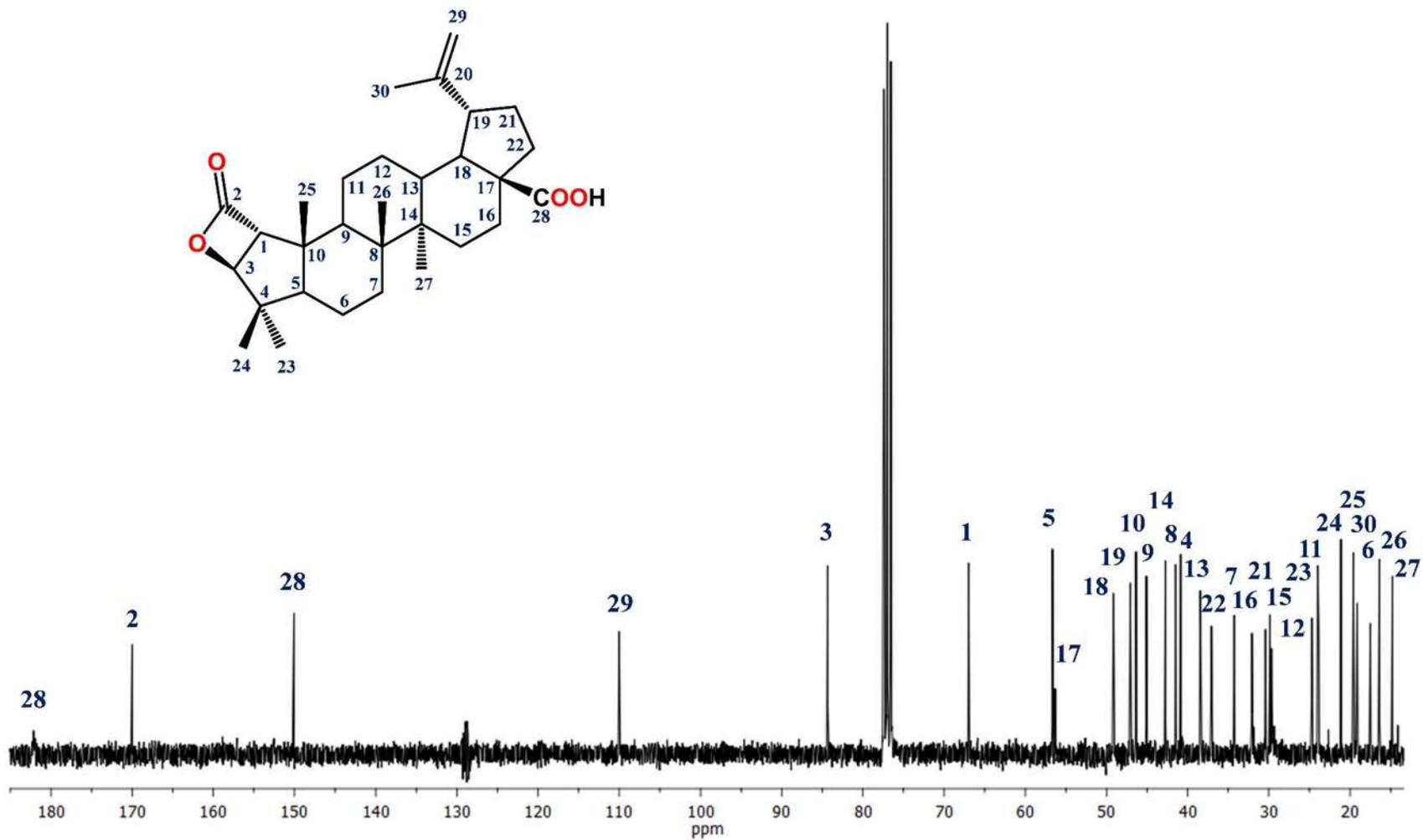


Figura 20. Espectro de RMN de ¹³C del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-β-lactona-2,28-dioico (55) en CDCl₃.

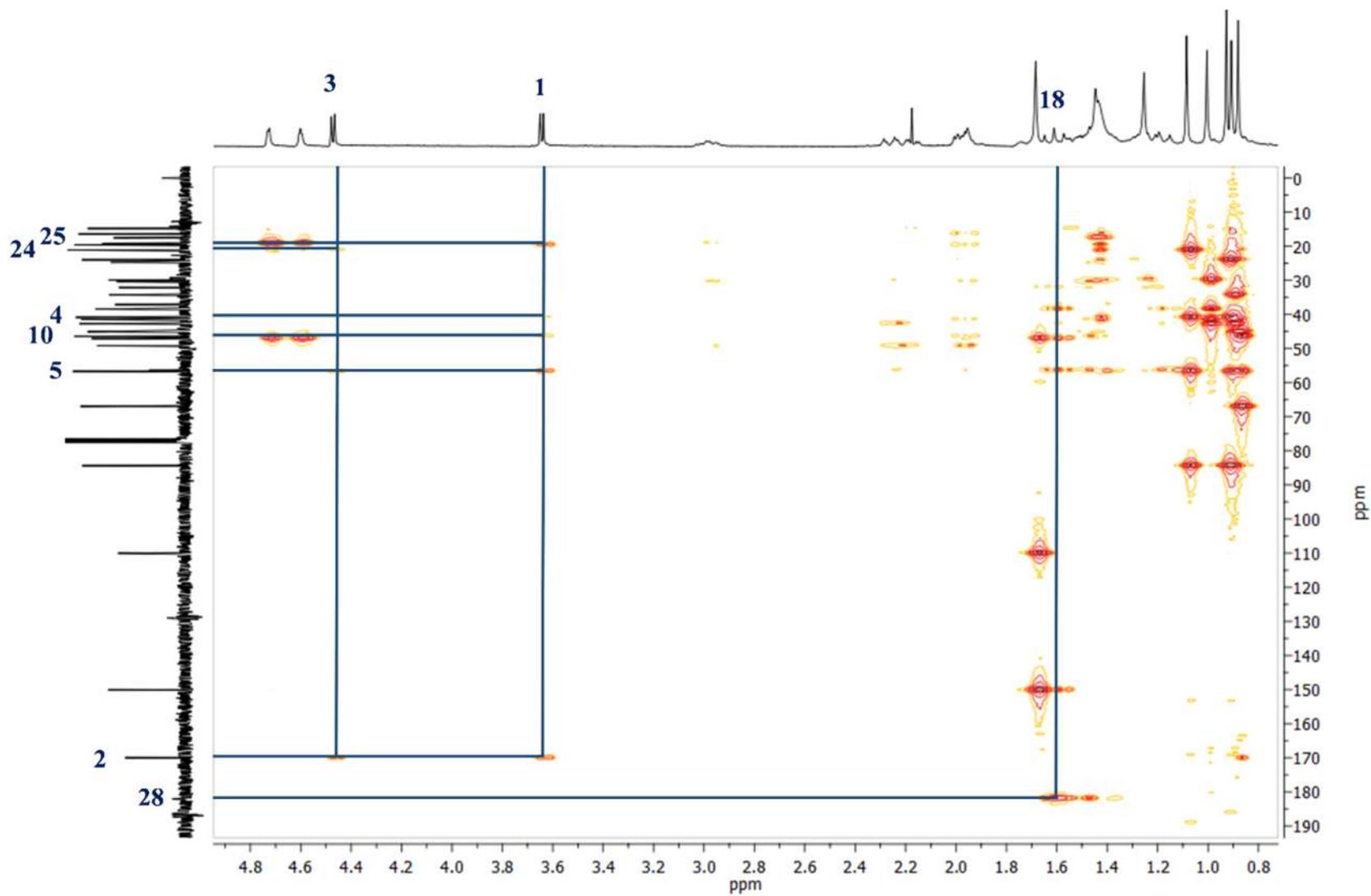


Figura 21. Experimento de HMBC del ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (**55**) en CDCl_3 .

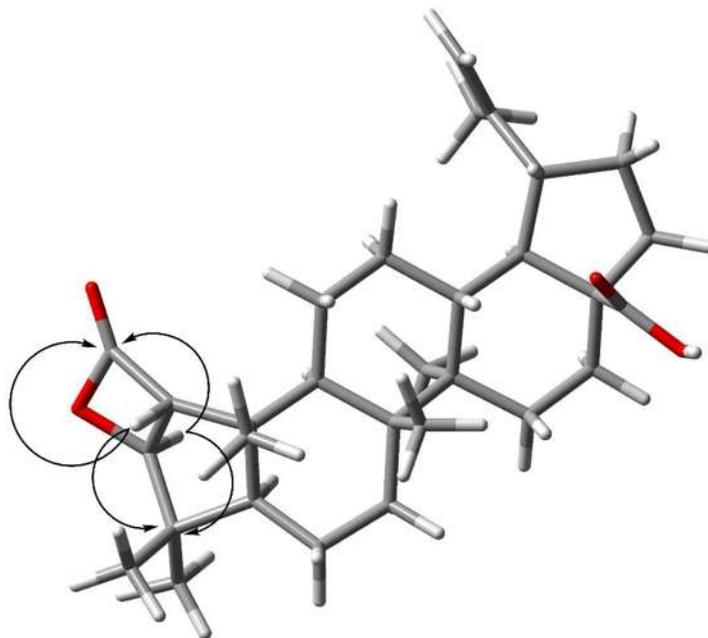


Figura 22. Mínimo global del ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (**55**), $E_{\text{DFT}} = -1470.646180$ hartrees e interacciones en el HMBC.

5.3. Obtención del ácido ceanoténico (**28**)

El ácido ceanoténico (**28**) se aisló de la raíz y los tallos de *Ceanothus caeruleus* como sólido blanco en la polaridad 9:1 Hex-AcOEt y de las hojas en la polaridad 7:3 Hex-AcOEt. El triterpeno fue poco soluble en cloroformo y parcialmente soluble en acetona y metanol. Se analizó e identificó mediante cromatografía en capa fina (CCF) y RMN de ^1H y ^{13}C . Los datos espectroscópicos fueron corroborados con los descritos en la literatura.⁴⁴

En el espectro de RMN de ^1H de **28** (Figura 23) se observaron a 5.96 y 5.41 ppm dos señales dobles ($J = 5.7$ Hz) correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-1 y H-3. En 4.71 y 4.59 ppm se apreció una señal doble ($J = 12.1$ Hz) para H-29 y una señal simple para H-29' del enlace doble. El desplazamiento en 3.08 ppm mostró una señal doble de triples ($J = 10.9, 3.5$ Hz) para H-19. En 2.41 ppm se asignó una señal doble de triples ($J = 12.6, 4.7$ Hz) para H-13, a 1.70 ppm se apreció un singulete que integró para tres hidrógenos correspondiente al Me-30. Por último, en 1.64, 0.99, 0.98 y 0.91 ppm se observaron cuatro señales simples que integraron para tres hidrógenos cada una correspondientes al Me-26, Me-25, Me-24 y Me-23.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **28** (Figura 24) se identificaron 29 señales. En 177.8 y 177.1 ppm se apreciaron las señales correspondientes a los carbonos de carbonilo C-28 y C-27. En 149.8 ppm se observó la señal base de metileno terminal C-20. En 139.7 ppm apreció las señales sobrepuestas de los carbonos del doble enlace C-1 y C-3, en 108.9 ppm se mostró la señal del carbono metilénico C-29.

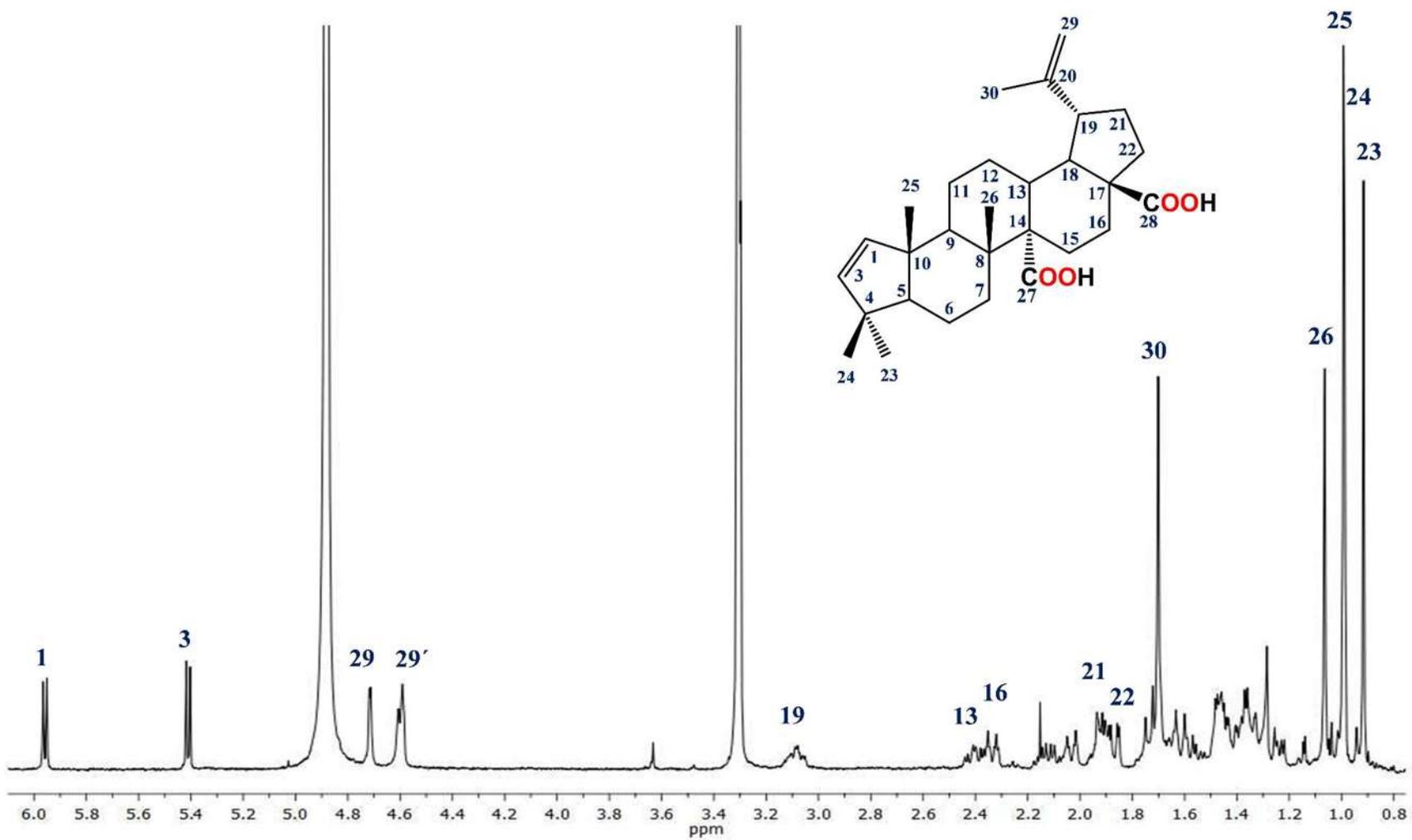


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H del ácido ceanoténico (28) en CD₃OD.

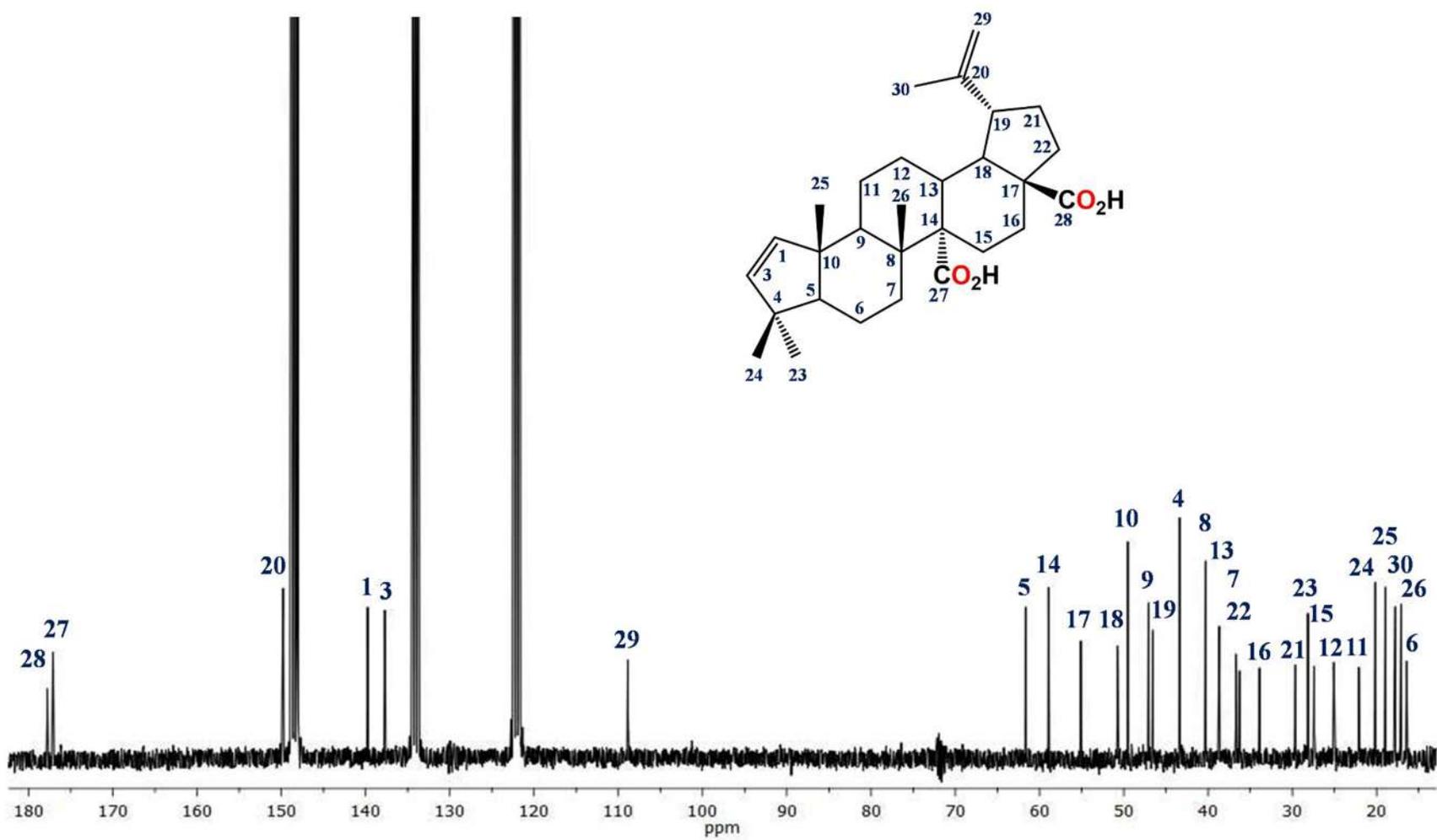
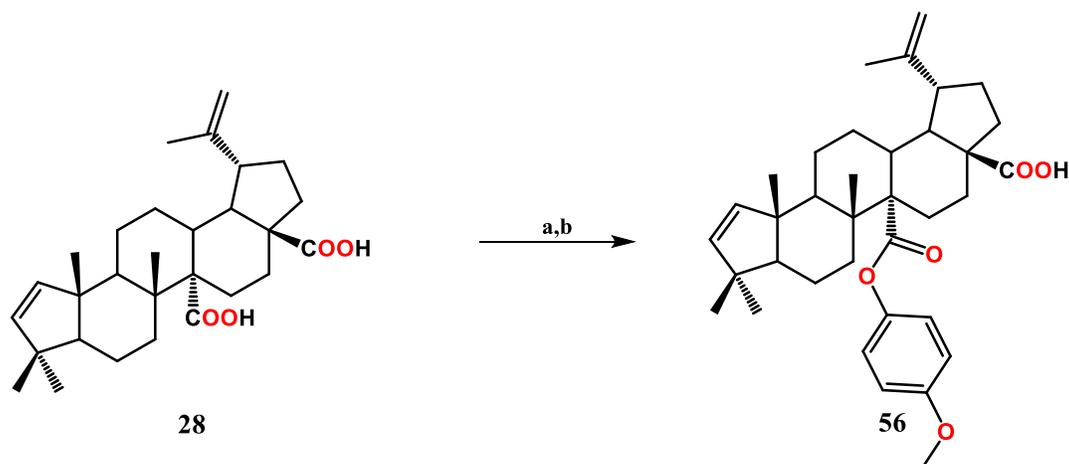


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del ácido ceanoténico (28) en Pyr-d_5 .

5.4. Derivados del ácido ceanoténico (28)

5.4.1. Ácido 2-nor-lupa-1,20(29)-dien-27-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (56)

La preparación del derivado **56** se realizó en dos etapas, en la primera el ácido ceanoténico (**28**) se sometió a reacción con CDI para la formación del intermediario acil imidazol y dicha molécula fuera más susceptible a ataques nucleofílicos, en la segunda etapa se procedió con la adición del *p*-metoxifenol, obteniendo este producto como un sólido blanco.



Esquema 7. Reactivos y condiciones: Primera etapa (a): CDI, THF, N₂, baño ultrasónico 10 h. Segunda etapa (b): *p*-metoxifenol, baño ultrasónico 24 h.

En el espectro de RMN de ¹H de **56** (Figura 25) se observó a 6.92 ppm una señal doble ($J = 7.2$ Hz) que integra para los cuatro hidrógenos del sistema aromático H-32, H-34, H-35 y H-36. En 5.93 y 5.42 ppm se apreciaron dos señales dobles asignadas a los protones vinílicos H-1 ($J = 5.6$ Hz) y H-3 ($J = 5.6$ Hz). En 4.75 y 4.64 se identificaron dos señales simples, correspondientes a los hidrógenos del enlace doble terminal H-29 y H-29'. En 3.80 ppm se asignó la señal del MeO-37. En 3.12 ppm se mostró una señal múltiple para H-19. En 2.97 ppm se apreció una señal doble ($J = 13.0$ Hz) debida a H-16. En 2.43 ppm se asignó una señal múltiple para H-13. En los desplazamientos a 2.15 y 2.04 ppm se identificaron dos señales múltiples para H-21 y H-22. Así mismo, en 1.80 y 1.74 ppm resaltó una señal doble ($J = 3.0$ Hz) para H-9 y una señal simple para H-5. En 1.70 ppm destacó una señal simple que integró para tres hidrógenos asignada al Me-30. Por último, en 1.09, 0.99, 0.97 y 0.91 ppm se observaron cuatro señales simples que integraron para

tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-26, Me-23, Me-24 y Me-25, respectivamente.

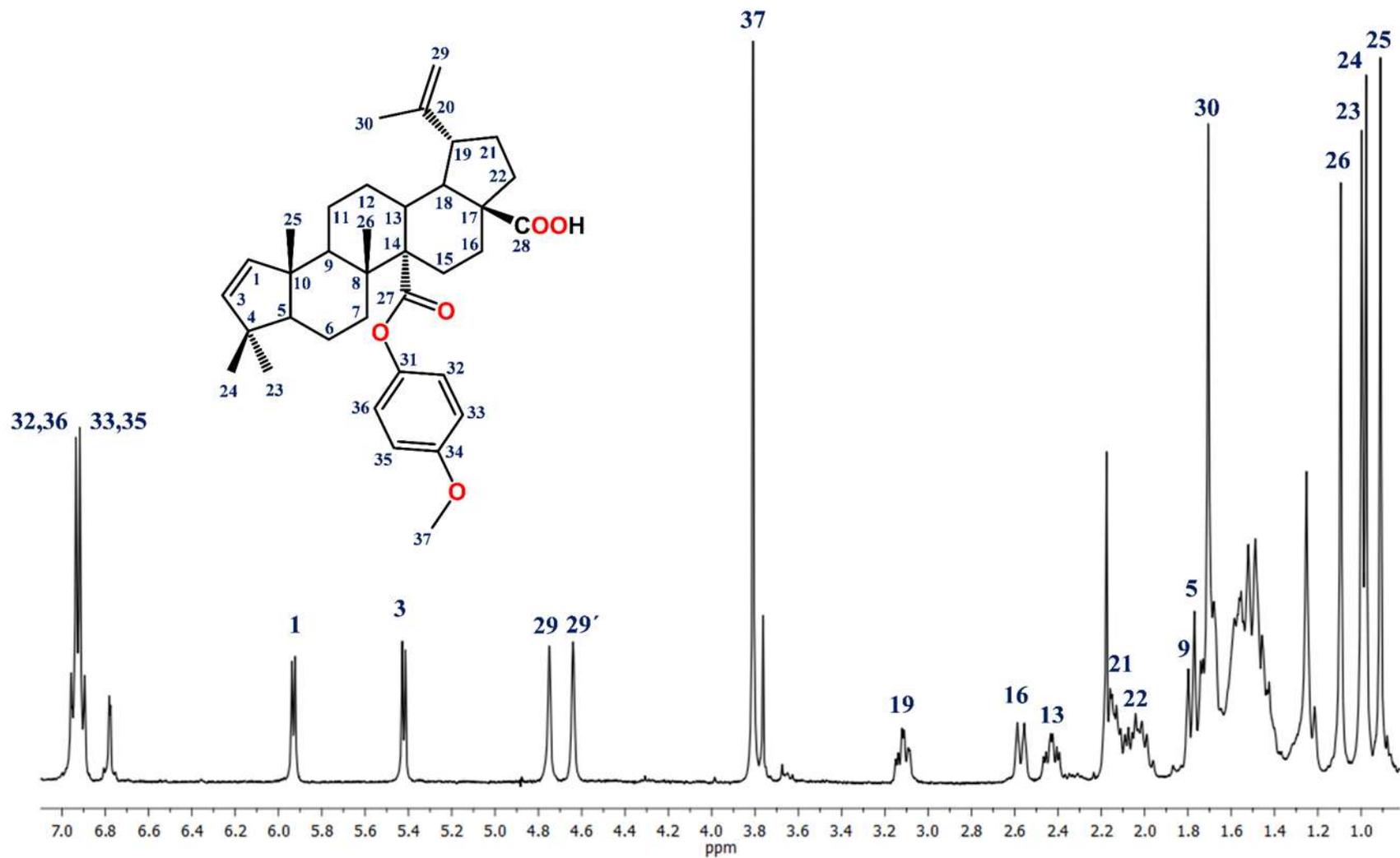


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H del ácido 2-nor-lupa-1,20(29)-dien-27-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (**56**) CDCl₃.

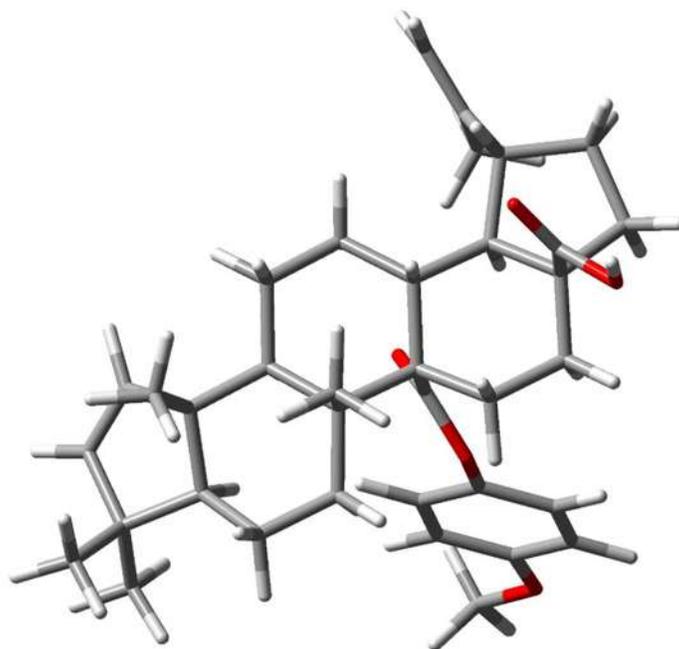


Figura 26. Mínimo global del ácido 2-*nor*-lup-1,20(29)-dien-27-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (**56**), $E_{\text{DFT}} = -1776.996622$ hartrees.

5.5. Obtención del ácido alfitólico (**29**)

El ácido alfitólico (**29**) se aisló del extracto clorofórmico de las hojas de *Ceanothus caeruleus* como sólido blanco en la polaridad 7:3 Hex-AcOEt. El triterpeno fue insoluble en cloroformo y parcialmente soluble en acetona y metanol. Se analizó e identificó mediante cromatografía en capa fina (CCF) y RMN.

En el espectro de RMN de ^1H de **29**, mostrado en la Figura 27, se observó en 4.73 ppm una señal doble ($J = 2.4$ Hz) debida al H-29 del enlace doble terminal y en 4.59 ppm una señal doble de dobles ($J = 2.5, 1.4$ Hz) correspondiente al protón H-29' también del grupo isopropileno. En 3.59 ppm se mostró una señal doble de doble de dobles ($J = 13.4, 9.5, 4.5$ Hz) para el hidrógeno base de hidroxilo H-2. En 3.05 ppm una señal doble de triples ($J = 15.9, 5.2$ Hz) para H-19, en 2.89 ppm una señal doble ($J = 9.4$ Hz) para el hidrógeno base de hidroxilo H-3. En 2.35 ppm se apreció una señal doble de triples ($J = 15.2, 3.6$ Hz) para H-13. En 2.26 ppm se observó una señal múltiple para el hidrógeno H-16. En 2.24 ppm se asignó una señal múltiple para el protón H-22. El desplazamiento 1.99 ppm se apareció una

señal doble ($J = 4.5$ Hz) correspondiente al hidrógeno H-1. En 1.97 ppm se observó una señal múltiple para el protón H-21. En 1.70 ppm se vio una señal simple que integró para tres hidrógenos correspondiente al Me-30. En el desplazamiento de 1.64 ppm apareció una señal múltiple para el hidrógeno H-18. En 1.47 ppm se observó una señal múltiple correspondiente al hidrógeno H-9. Por su parte en 1.03, 1.00, 0.95 y 0.92 ppm se observaron cuatro señales simples que integran para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-27, Me-23, Me-26, Me-25. En el desplazamiento de 0.83 ppm se asignó una señal múltiple para H-5 y finalmente en 0.79 ppm apareció una señal simple que integró para tres hidrógenos para el metilo Me-24, respectivamente.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **29** (Figura 28) se observaron 30 señales que confirman la presencia del triterpeno; en 177.5 ppm se identificó la señal característica para el carbono de carbonilo C-28. En 151.2 ppm se encontró la señal del carbono base de metileno terminal C-20. En 110.0 ppm se apreció la señal del carbono metilénico C-29. En 83.8 y 69.0 ppm se mostraron las señales base de hidroxilo C-3 y C-2 respectivamente.

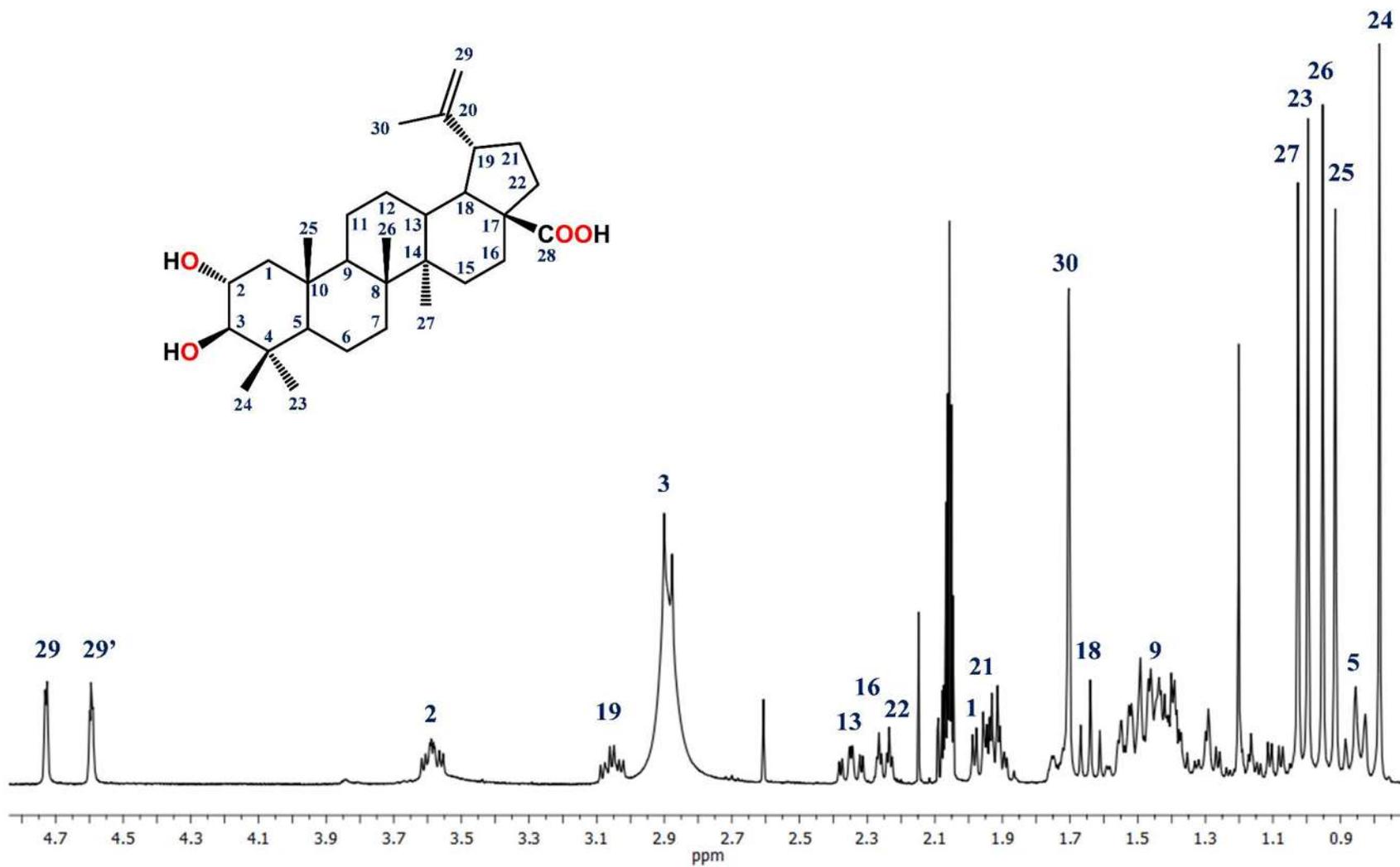


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del ácido alfitólico en (29) CD_3COCD_3 .

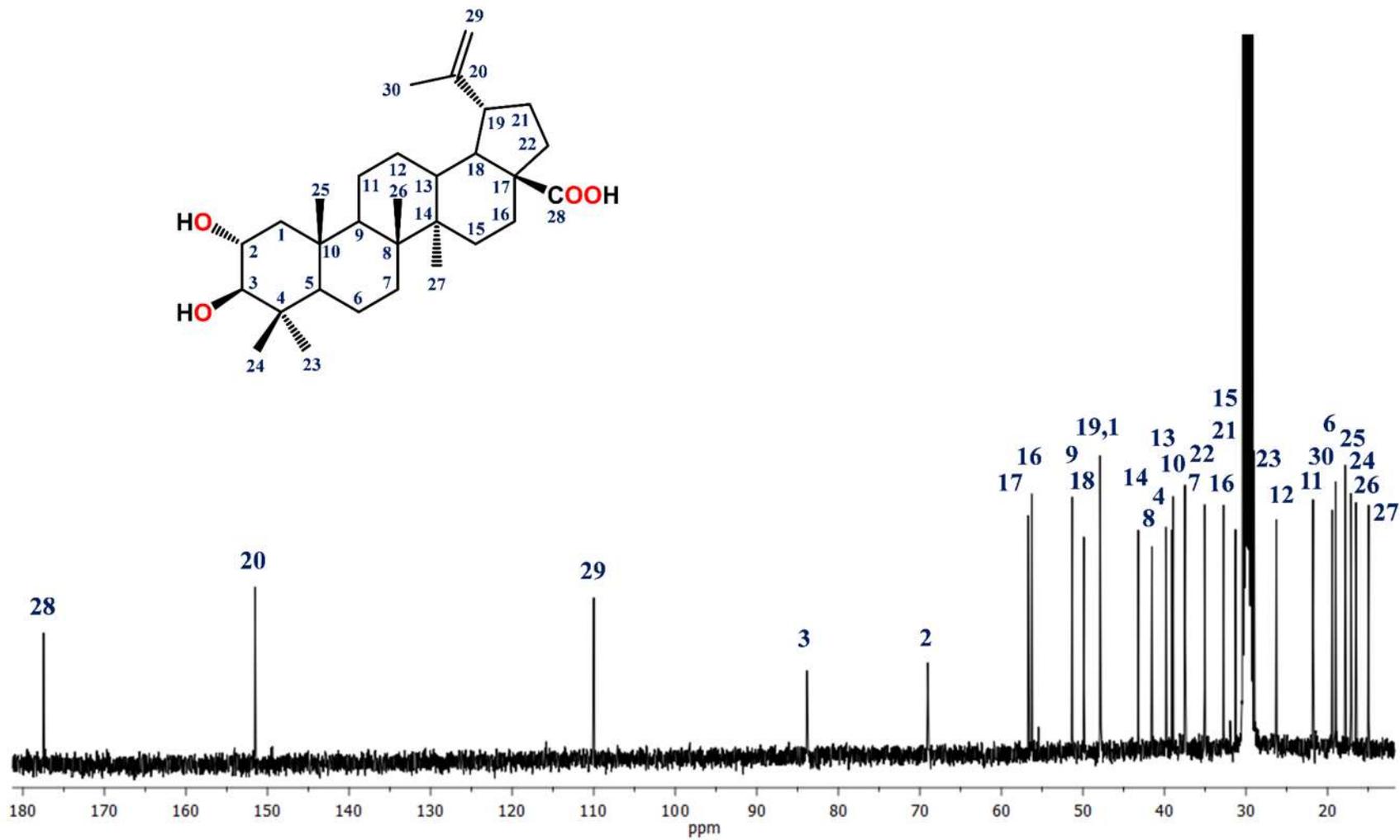
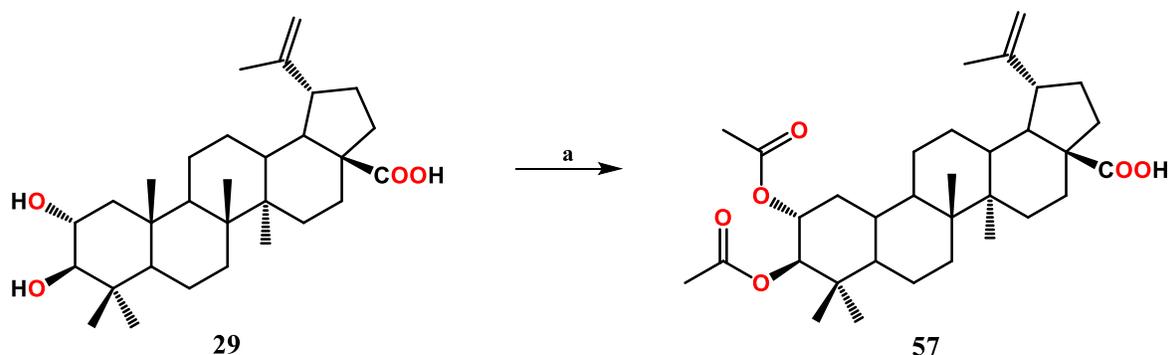


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido alfitólico en (29) CD_3COCD_3 .

5.6. Derivados del ácido alfitólico (29)

5.6.1. Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (57)

La preparación del derivado **57** se realizó tratando el ácido alfitólico (**29**) con piridina y anhídrido acético en baño de vapor durante 14 horas, obteniendo el compuesto de interés como un sólido blanco.



Esquema 8. Reactivos y condiciones: (a): Piridina, anhídrido acético, baño de vapor 14 h.

En el espectro de RMN de ^1H de **57**, mostrado en la Figura 29, se observó en 5.09 ppm una señal doble de triples ($J = 15.3, 4.5$ Hz) correspondiente al protón H-2. En 4.73 ppm una señal doble ($J = 2.4$ Hz) para el protón H-3. En el desplazamiento 4.71 ppm se asignó una señal simple debida al H-29 del enlace doble terminal y en 4.60 ppm otra señal simple correspondiente al protón H-29' también del grupo isopropileno. En 3.0 ppm una señal doble de triples ($J = 15.1, 4.6$ Hz) para el hidrógeno H-19. En 2.28 ppm se apreciaron dos señales simples anchas para el protón H-16. En 2.17 ppm se asignó una señal doble de triples ($J = 14.7, 3.5$ Hz) para el protón H-13. En 2.10 ppm se asignó una señal doble ($J = 4.7$ Hz) debida al protón H-1. En los desplazamientos de 2.05 y 1.98 ppm se observaron dos señales simples que integran para tres hidrógenos cada una respectivamente, correspondientes a los protones de acetato H-32 y H-34. En 1.68 ppm se vio una señal simple que integró para tres hidrógenos correspondiente al Me-30. En el desplazamiento de 1.61 ppm apareció una señal múltiple para el hidrógeno H-18. En 1.46 ppm se observó una señal múltiple correspondiente al hidrógeno H-9. Por su parte en 0.97 ppm se asignó una señal simple que integro para 6 hidrógenos correspondiente a los metilos Me-23 y Me-26. En el desplazamiento de 0.93 ppm se onservó una señal simple para el metilo Me-27 y

finalmente en 0.88 ppm apareció una señal simple que integró para seis protones debida a los metilos Me-24 y Me-25.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **57** (Figura 30) se observaron 34 señales que confirman la presencia del derivado triterpenico; en 182.2 ppm se identificó la señal característica para el carbono de carbonilo C-28. En los desplazamientos 170.9 y 170.6 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos de acetato C-31 y C-33. En 150.2 ppm se encontró la señal del carbono base de metileno terminal C-20. En 109.8 ppm se apreció la señal del carbono metilénico C-29. En 80.6 y 70.3 ppm se mostraron las señales de los carbonos base de acetato C-3 y C-2 respectivamente.

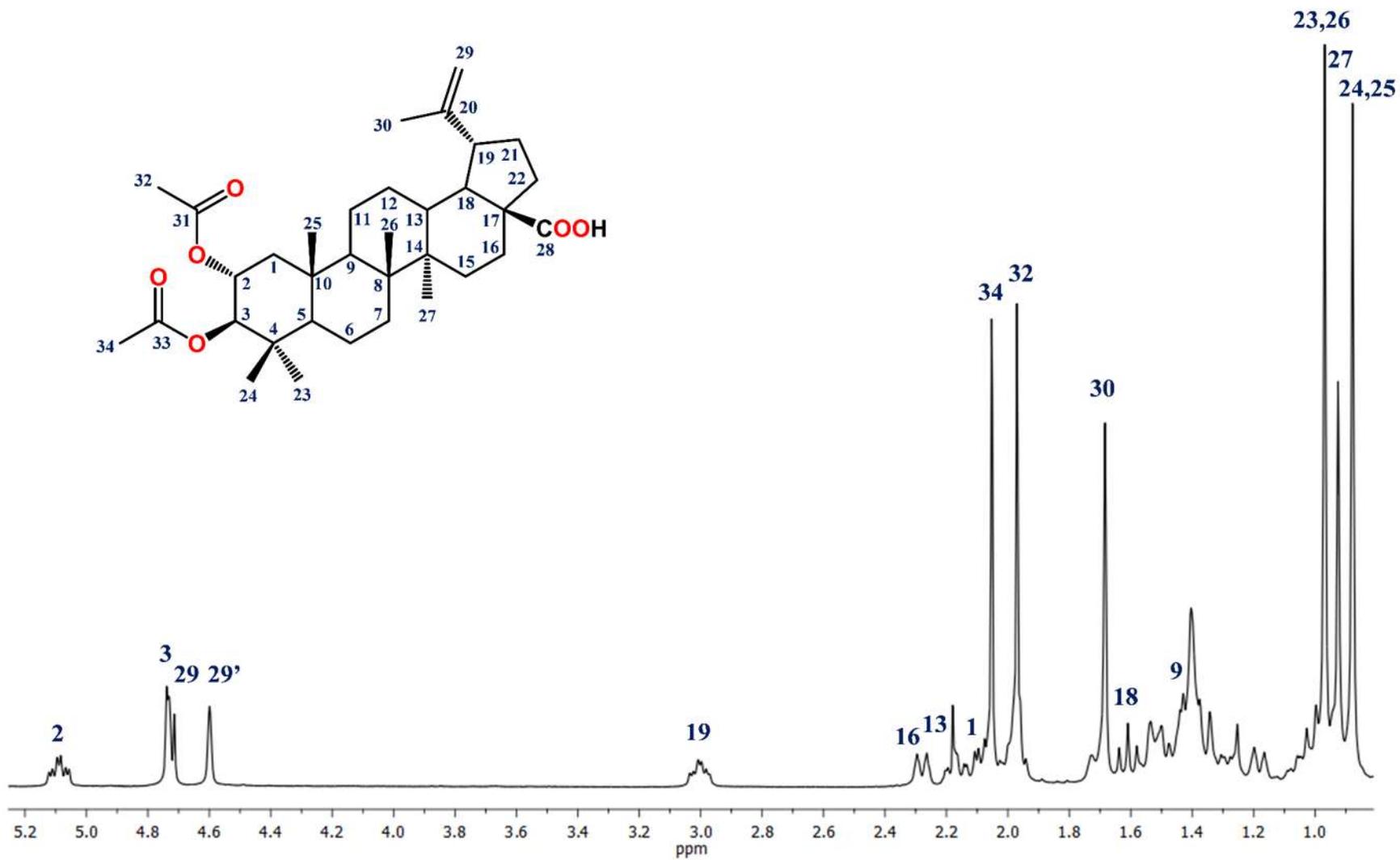


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxy)-28-oico (57) CDCl_3 .

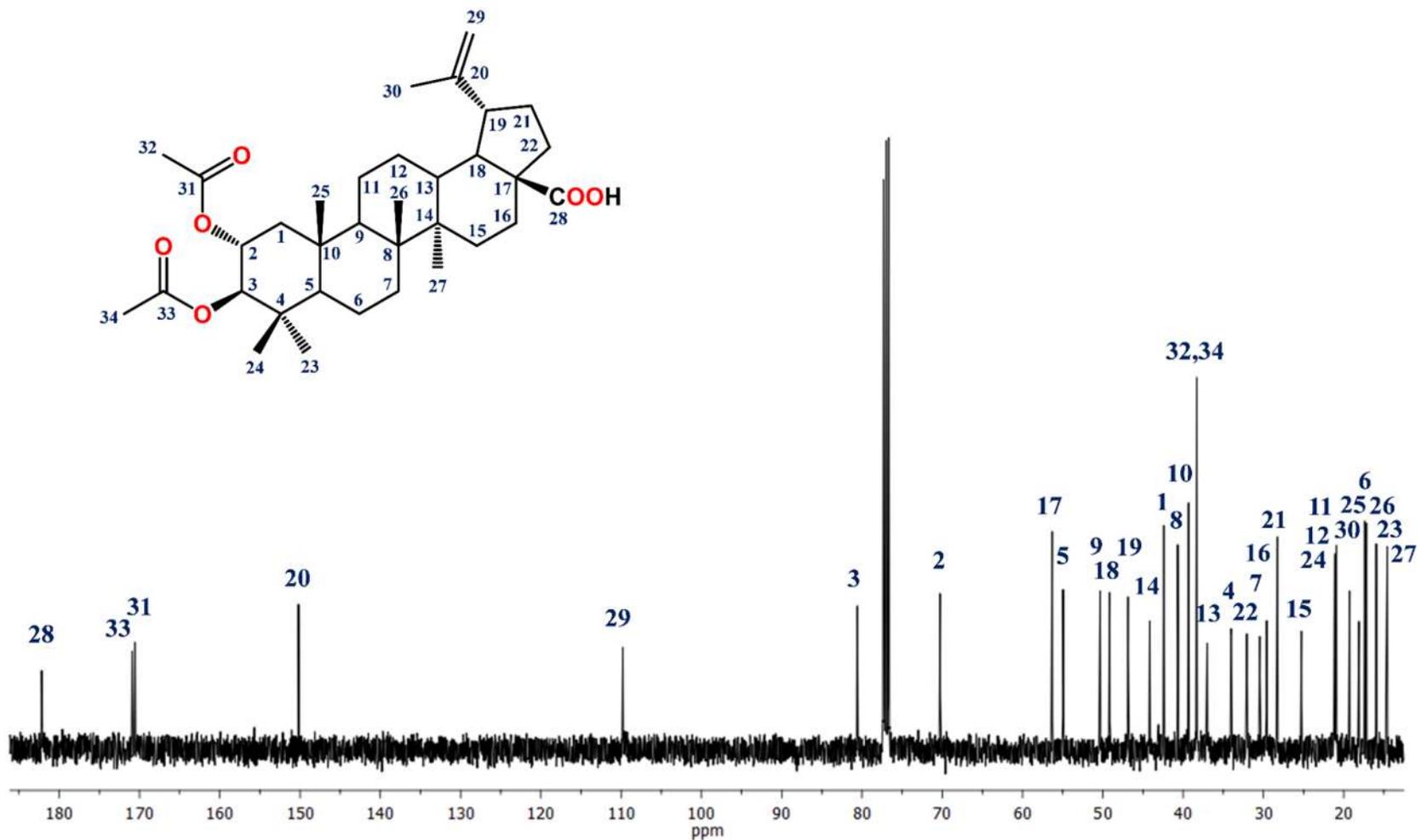


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxy)-28-oico (57) CDCl_3 .

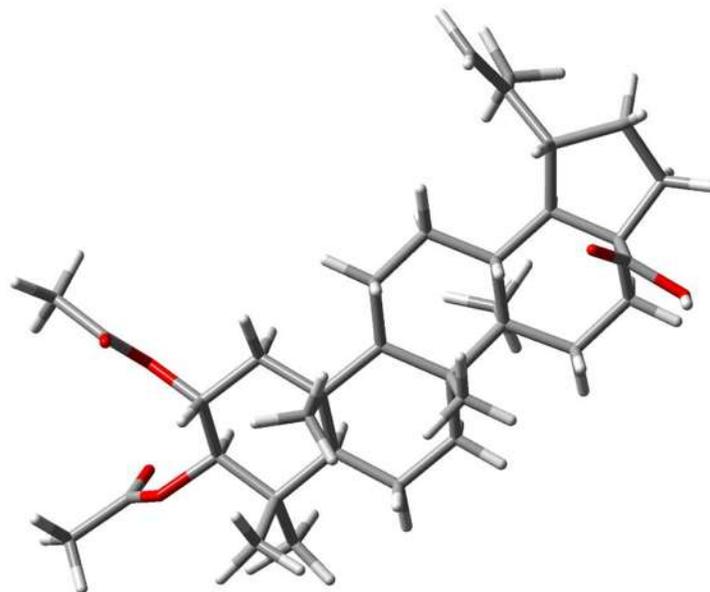
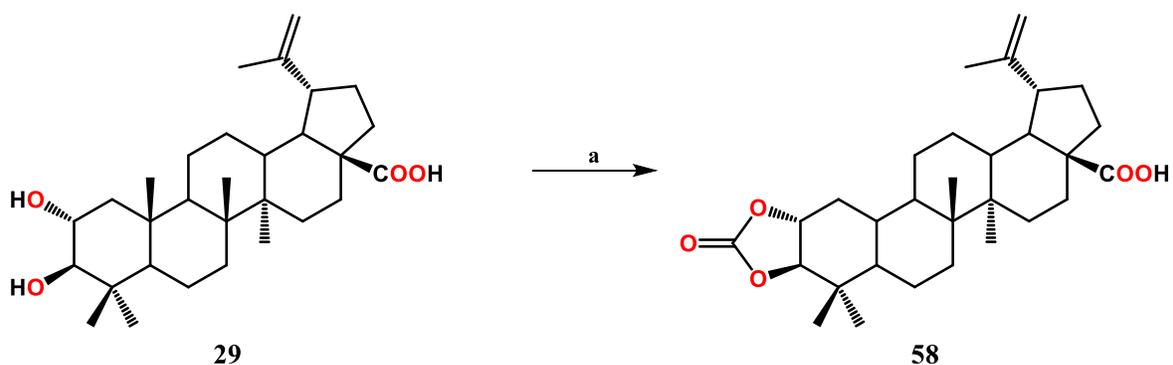


Figura 31. Modelo molecular del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxy)-28-oico éster (**57**), $E_{\text{DFT}} = -1778.502196$ hartrees.

5.6.2. Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (**58**)

El derivado **62** se preparó a partir del ácido alfitólico (**29**), este triterpeno se sometió a reacción con CDI, posteriormente se procedió con la adición del 4-Br-fenol, obteniendo este producto como un sólido blanco.



Esquema 9. Reactivos y condiciones: (a): CDI, THF, N₂, baño ultrasónico 24 h.

En el espectro de RMN de ¹H de **58**, mostrado en la Figura 32, se observó en 4.73 ppm una señal doble ($J = 2.0$ Hz) debida al H-29 del enlace doble terminal y en 4.62 ppm una señal

doble de dobles ($J = 2.1, 1.4$ Hz) correspondiente al protón H-29' también del grupo isopropileno. En 4.42 ppm se mostró una señal doble de triples ($J = 15.8, 4.0$ Hz) para el hidrógeno H-2. En 3.76 ppm una señal doble ($J = 11.6$ Hz) para el hidrógeno H-3, en 2.98 ppm una señal doble de triples ($J = 15.5, 4.5$ Hz) para el hidrógeno H-19. En 2.28 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J = 9.1, 3.5$ Hz) para el protón H-16. En 2.24 ppm se observó una señal doble ($J = 4.1$ Hz) para el hidrógeno H-1. En 2.18 ppm se asignó una señal doble de dobles ($J = 11.6, 2.7$ Hz) para el protón H-13. En el desplazamiento 1.98 ppm se observaron dos señales múltiples traslapadas correspondiente a los hidrógenos H-21 y 22. En 1.68 ppm se vio una señal simple que integró para tres hidrógenos correspondiente al Me-30. En el desplazamiento de 1.59 ppm apareció una señal múltiple para el hidrógeno H-18. En 1.46 ppm se observó una señal múltiple correspondiente al hidrógeno H-9. Por su parte en 1.09, 0.98, 0.96 0.94 y 0.93 ppm se observaron cinco señales simples que integran para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metilos Me-24, Me-27, Me-25, Me-26 y Me-23. Y finalmente en el desplazamiento de 0.86 ppm se asignó una señal múltiple para H-5.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **58** (Figura 33) se observaron 31 señales que confirman la presencia del derivado triterpénico; en 181.4 ppm se identificó la señal característica para el carbono de carbonilo C-28. En el desplazamiento 155.4 ppm se asignó una señal correspondiente al carbono de carbonilo C-31. En 150.0 ppm se encontró la señal del carbono base de metileno terminal C-20. En 109.9 ppm se apreció la señal del carbono metilénico C-29. En 91.6 y 77.7 ppm se mostraron las señales de los carbonos C-3 y C-2 respectivamente.

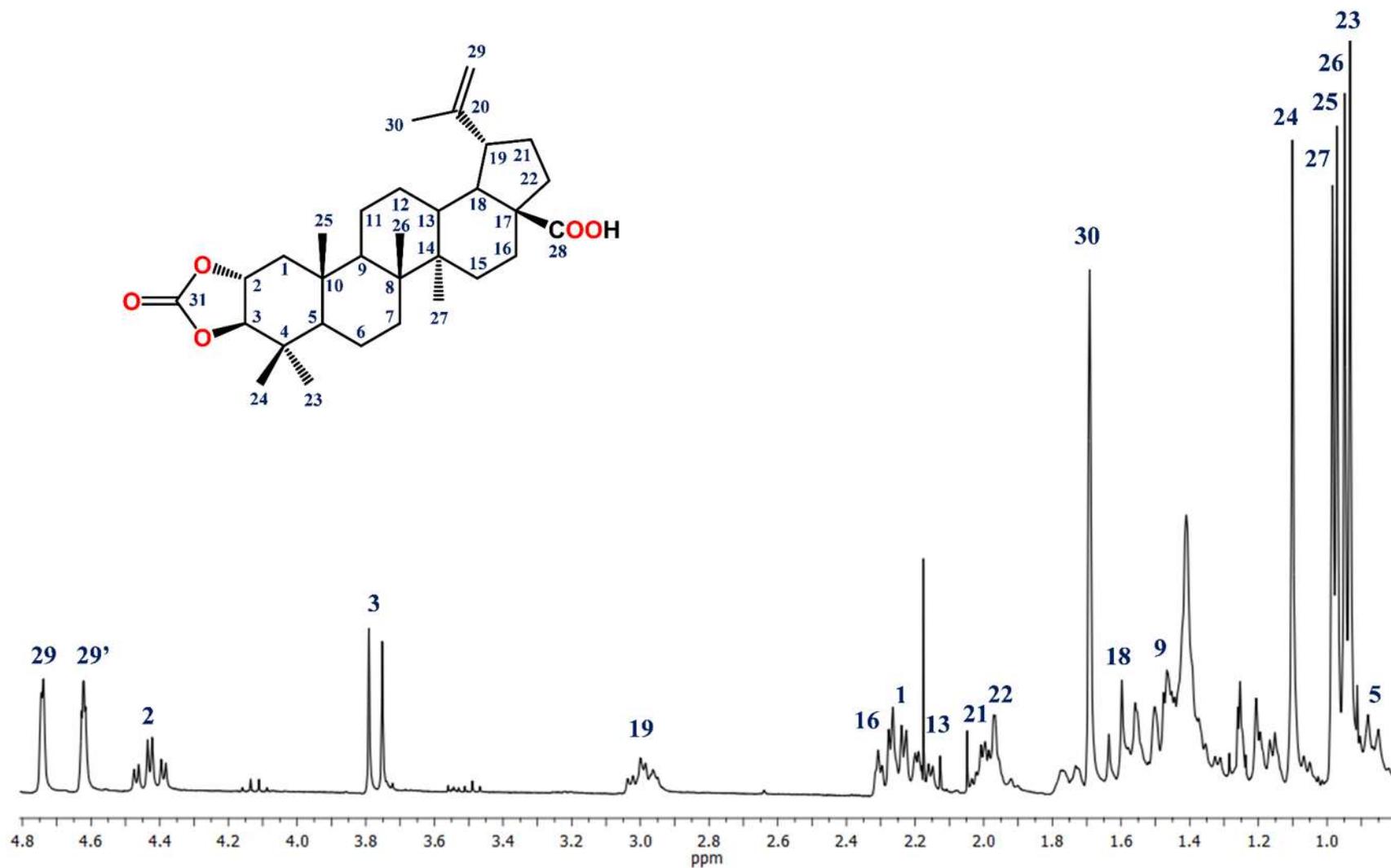


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (**58**) CDCl₃.

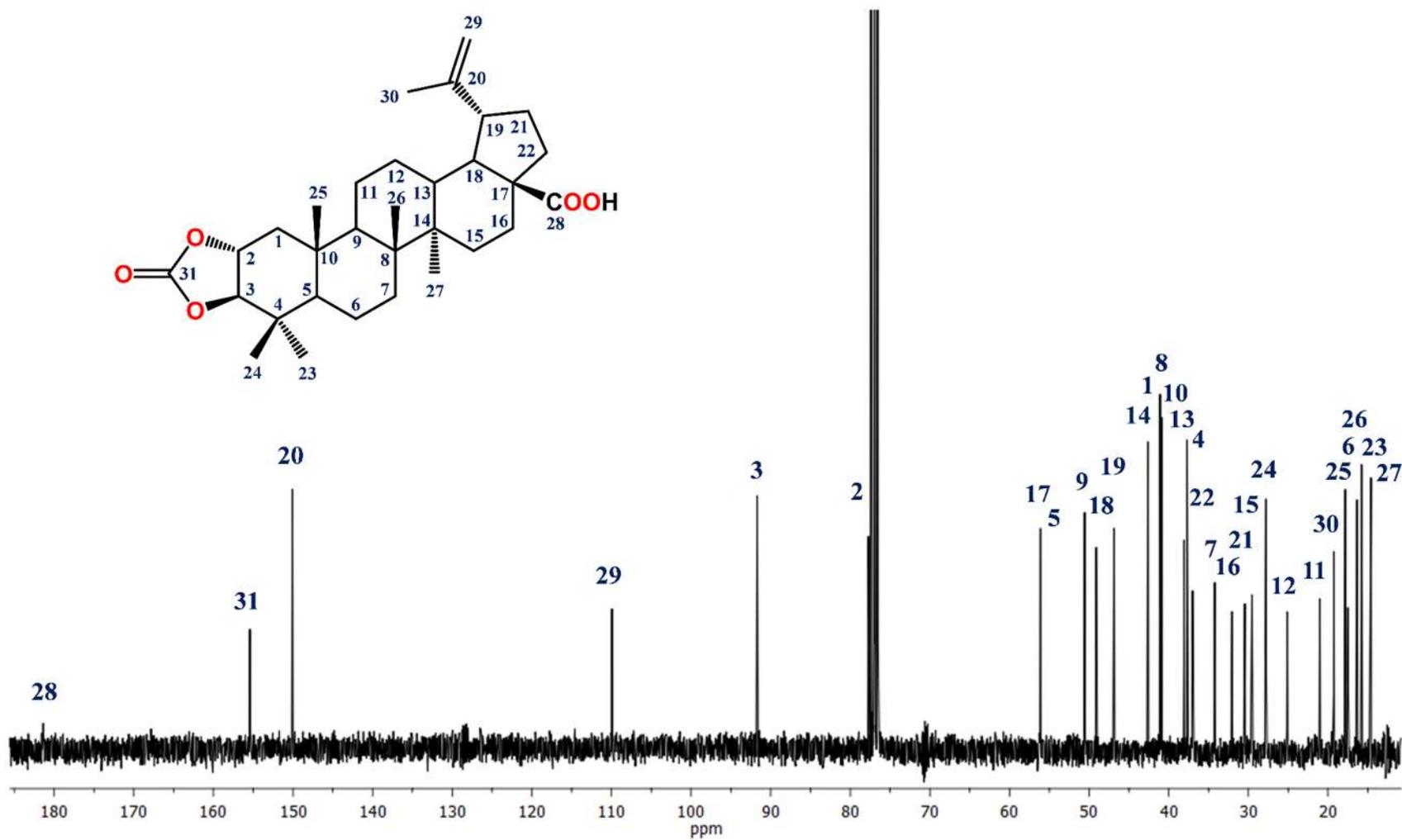


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (**58**) CDCl_3 .

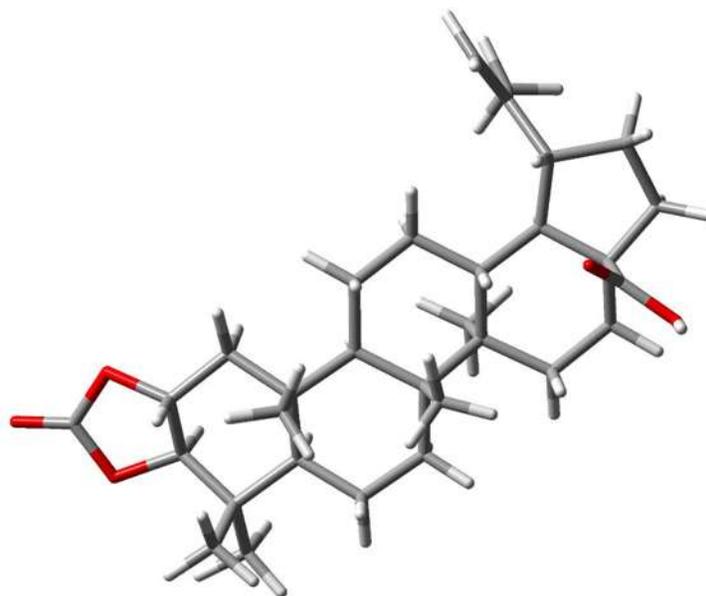


Figura 34. Mínimo global del ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (**58**), $E_{\text{DFT}} = -1585.291930$ hartrees.

6. CONCLUSIONES

La obtención de los derivados del ácido ceanótico (**27**) involucró la activación de los grupos carboxilo con CDI para generar el intermediario acil imidazol el cual al ser tratado con aminas o alcoholes generó las amidas y ésteres derivados correspondientes **51-55**.

Por otra parte, el empleo del ácido ceanoténico (**28**) bajo las mismas condiciones de reacción permitió la obtención del éster **56**.

Finalmente, las reacciones del ácido alfitólico (**29**) con anhídrido acético, piridina en baño de vapor generó el derivado **57**, por otra parte, haciendo reaccionar el triterpeno **29** con CDI durante un tiempo prolongado se generó **58**.

Se ha visto que a mayor tiempo de reacción los rendimientos han aumentado para la mayoría de los productos formados hasta ahora. Por lo que la variación en el tiempo de reacción permitió la obtención de diferentes derivados empleando un mismo reactivo en el caso del ácido ceanótico (**27**). Por lo que continuar con el estudio de la modificación de esta variable es importante para optimizar las condiciones de reacción y favorecer la formación de nuevos derivados de **27**, **28**, y **29**.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Generalidades

Para las separaciones cromatográficas en columna abierta se utilizó como fase estacionaria sílica gel 60, de 230-400 mallas, y como fase móvil mezclas de disolventes orgánicos en orden ascendente de polaridad. La cromatografía en columna se monitoreo por cromatografía en placa fina, observándose bajo luz UV y reveladas con solución de KMnO_4 y sulfato cérico amoniacal.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 300 MHz y de ^{13}C a 75 MHz, así como los experimentos COSY, NOESY, HSQC y HMBC se determinaron en un espectrómetro Varian Mercury 300. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 400 MHz y de ^{13}C a 100 MHz se determinaron en un espectrómetro Varian Mercury Plus 400. Empleando como disolventes cloroformo (CDCl_3), metanol (CD_3OD) y acetona (CD_3COCD_3) deuterados y como referencia se utilizó tetrametilsilano (TMS).

Los espectros de masa se determinaron en un sistema acoplado de cromatografía de gases/espectrometría de masa con una trampa iónica Varian Saturn 2000.

La rotación óptica se determinó empleando un polarímetro Perkin Elmer 341, utilizando CDCl_3 como disolvente.

La obtención de los espectros de Infrarrojo (IR) se realizó en un espectrofotómetro BUCK Scientific 500, empleando como disolvente CDCl_3 .

La rotación óptica, los espectros de IR, masa y RMN de ^1H a 300 MHz y de ^{13}C a 75 MHz, se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN, México.

7.2. Metodología de la obtención del ácido ceanótico (27), ceanoténico (28) y alfitólico (29)

La planta de *Ceanothus caeruleus* se colectó a la orilla de la carretera Pátzcuaro-Apatzingán en el km 29 en el estado de Michoacán. Fue separada en sus diferentes partes: raíz, tallo, hojas y flores, las cuales se dejaron secar a la sombra. Posteriormente, se obtuvieron los extractos de hexano, cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol, mediante reflujo por seis horas llevando a cabo el procedimiento de la siguiente forma: tres veces para los disolventes hexano y cloruro de metileno, cuatro veces para el de acetato de etilo más una maceración y cinco veces para el metanol esto para la raíz, para los tallos solamente tres reflujos por cada disolvente. Las hojas fueron sometidas a maceración

empleando disolventes en orden ascendente de polaridad de la siguiente forma: se realizaron tres extracciones con hexano durante 15 días cada una, tres con cloroformo: en esta polaridad la primera maceración se dejó durante 15 días, la segunda por un mes y la tercera por un período de tres meses. Una vez obtenidos los extractos a diferentes polaridades se inició con la purificación. Las cromatografías del extracto de acetato de etilo de raíz y tallos, así como la del clorofórmico de las hojas se realizaron en columna abierta, obteniendo al ácido ceanótico (**27**) solamente de la raíz, el ácido ceanoténico (**28**) de la raíz, tallos y hojas mientras que el ácido alfitólico (**29**) solo fue extraído de las hojas de esta especie.

7.3. Metodología general de preparación de derivados de ácidos carboxílicos

Los derivados preparados a partir del ácido ceanótico (**27**), ceanoténico (**28**) y alfitólico (**29**) se inició con la activación de los grupos carboxilo de la materia prima con CDI para generar el intermediario acil imidazol, utilizando THF como disolvente y dejando la reacción durante 10 a 12 horas en baño ultrasónico. Transcurrido este tiempo se adicionó la amina o alcohol de interés permaneciendo en el baño ultrasónico de 12 a 24 horas más; una vez completado el tiempo, la reacción se extrajo con acetato de etilo. El crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna abierta con gel de sílice 230-400 mallas. Los compuestos obtenidos fueron analizados por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

7.4. Metodología para la esterificación del ácido alfitólico (29)

El ácido lup-20(**29**)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (**57**) se preparó haciendo reaccionar al ácido alfitólico (**29**) con anhídrido acético y piridina en baño de vapor durante 14 horas. Una vez transcurrido el tiempo, la reacción se extrajo con acetato de etilo. El crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna abierta con gel de sílice 230-400 mallas. Los compuestos obtenidos fueron analizados por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

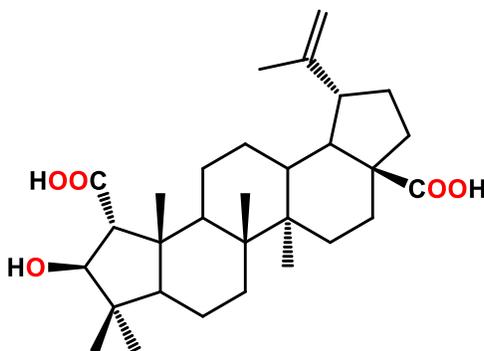
7.5. Modelado molecular de los ácidos y sus derivados

Los modelos moleculares se construyeron utilizando el programa Spartan'14 en donde se les aplicó el protocolo de Monte Carlo (MC) empleando mecánica molecular (MMFF) para encontrar las estructuras de mínima energía de los ácidos **27**, **28** y **29** y sus respectivos

derivados. Los conformeros de mínima energía se optimizaron mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) a nivel de cálculo B3LYP/DGDZVP.

7.6. Espectroscopia y puntos de fusión

7.6.1. Ácido ceanótico (27)

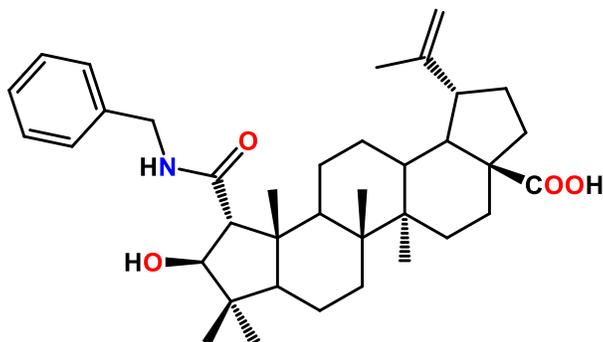


Sólido blanco p.f. 354 °C

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4.69 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-29), 4.6 (1H, s, H-29'), 4.08 (1H, s, H-3), 2.99 (1H, m, H-19), 2.47 (1H, s, H-1), 2.28 (1H, dd, $J = 12.7, 3.6$ Hz, H-13), 2.23 (2H, d, $J = 12.5$ Hz, H-16), 1.90 (1H, m, H-21), 1.90 (1H, m, H-22), 1.75 (1H, d, $J = 2.7$, H-9), 1.72 (1H, d, $J = 2.8$, H-5), 1.67 (3H, s, Me-30), 1.61 (1H, d, $J = 11.3$, H-11), 1.57 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-12), 1.54 (1H, m, H-18), 1.49 (1H, dd, $J = 11.1, 3.0$ Hz, H-15), 1.45 (1H, m, H-11'), 1.42 (2H, m, H-6), 1.40 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-16'), 1.37 (1H, m, H-21'), 1.37 (1H, m, H-22'), 1.35 (2H, m, H-7), 1.15 (1H, m, H-15'), 1.07 (3H, s, Me-27), 1.06 (1H, m, H-12), 1.06 (3H, s, Me-25), 0.98 (3H, s, Me-24), 0.96 (3H, s, Me-26), 0.88 (3H, s, Me-23).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 180.0 (C=O, C-28), 178.6 (C=O, C-2), 152.0 (C, C-20), 110.2 (CH_2 , C-29), 85.7 (CH, C-3), 67.0 (CH_3 , C-24), 57.9 (CH, C-1), 57.5 (CH, C-5), 50.4 (C, C-17), 50.3 (C, C-10), 48.5 (CH, C-18), 45.7 (C, C-4), 44.3 (CH, C-19), 44.2 (CH, C-9), 42.8 (C, C-14), 40.0 (C, C-8), 38.2 (CH, C-13), 35.3 (CH_2 , C-22), 33.4 (CH_2 , C-7), 31.7 (CH_2 , C-16), 31.3 (CH_2 , C-21), 31.0 (CH_2 , C-15), 26.8 (CH_2 , C-12), 24.7 (CH_3 , C-23), 19.7 (CH_2 , C-11), 19.6 (CH_3 , C-30), 19.6 (CH_3 , C-25), 19.3 (CH_2 , C-6), 17.1 (CH_3 , C-26), 15.3 (CH_3 , C-27).

7.6.2. Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-2-amida,*N*-(fenilmetil)-3β-hidroxi-28-oico (51)

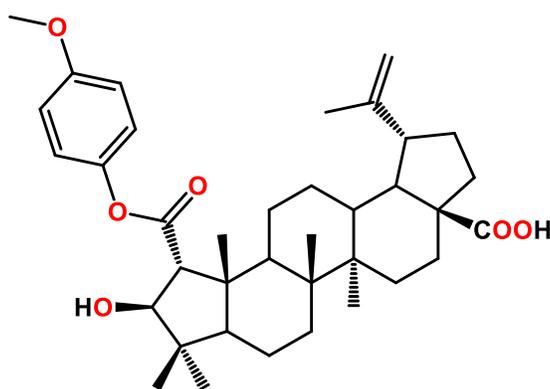


Sólido blanco

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (5H, m, H-33 a H-37), 5.85 (1H, t, $J = 5.3$ Hz, NH), 4.73 (1H, s, H-29), 4.62 (1H, s, H-29'), 4.47 (1H, dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, H-31), 4.30 (1H, dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz, H-31'), 4.18 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H-3), 2.97 (1H, m, H-19), 2.69 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-1), 2.26 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-16), 2.19 (1H, dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, H-13), 2.05 (1H, dd, $J = 10.7, 3.6$ Hz, H-5), 1.96 (1H, m, H-21), 1.95 (1H, m, H-22), 1.76 (1H, dd, $J = 12.7, 2.6$ Hz, H-9), 1.70 (3H, s, Me-30), 1.55 (1H, m, H-18), 1.05 (3H, s, Me-24), 0.98 (3H, s, Me-25), 0.94 (3H, s, Me-26), 0.91 (3H, s, Me-27), 0.88 (3H, s, Me-23).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 180.9 (C=O, C-28), 172.2 (C=O, C-2), 150.3 (C, C-20), 137.6 (C, C-32), 128.7 (2CH, C-34 y C-36), 128.1 (2CH, C-33 y C-37), 127.6 (CH, C-35), 109.8 (CH_2 , C-29), 82.1 (CH, C-3), 63.2 (CH, C-1), 56.3 (C, C-17), 55.3 (CH, C-5), 49.1 (CH, C-18), 46.9 (CH, C-19), 46.8 (C, C-10), 44.1 (CH_2 , C-31), 44.1 (CH, C-9), 42.8 (C, C-14), 41.8 (C, C-8), 41.1 (C, C-4), 38.5 (CH, C-13), 37.0 (CH_2 , C-22), 33.8 (CH_2 , C-7), 32.1 (CH_2 , C-16), 30.5 (CH_2 , C-21), 29.8 (CH_2 , C-15), 26.0 (CH_3 , C-23), 25.1 (CH_2 , C-12), 24.1 (CH_2 , C-11), 23.7 (CH_3 , C-24), 19.5 (CH_3 , C-30), 19.3 (CH_3 , C-25), 18.7 (CH_2 , C-6), 16.7 (CH_3 , C-26), 14.8 (CH_3 , C-27).

7.6.3. Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (52)

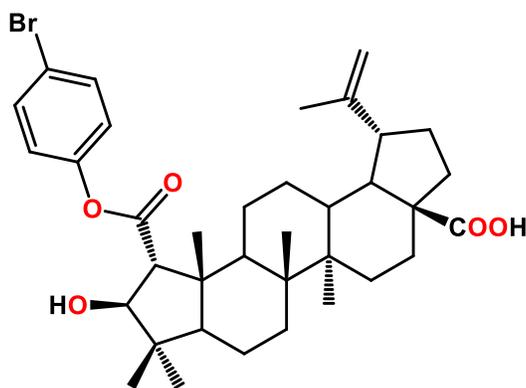


Sólido blanco

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-32 y H-36), 6.89 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-33 y H-35), 4.73 (1H, s, H-29), 4.60 (1H, s, H-29'), 4.24 (1H, s, H-3), 3.81 (1H, s, H-37), 2.99 (1H, m, H-19), 2.83 (1H, s, H-1), 2.39 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-16), 2.21 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-13), 1.99 (1H, m, H-21), 1.96 (1H, m, H-22), 1.79 (1H, s, H-9), 1.76 (1H, s, H-5), 1.69 (3H, s, Me-30), 1.60 (1H, m, H-18), 1.15 (3H, s, Me-25), 1.14 (3H, s, Me-23), 0.98 (3H, s, Me-26), 0.97 (3H, s, Me-27), 0.96 (3H, s, Me-24).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 181.5 (C=O, C-28), 173.6 (C=O, C-2), 157.1 (C, C-34), 150.1 (C, C-20), 144.1 (C, C-31), 122.1 (2CH, C-32 y 36), 114.3 (2CH, C-33 y C-35), 109.6 (CH_2 , C-29), 85.2 (CH, C-3), 65.3 (CH, C-1), 56.7 (CH, C-5), 56.2 (C, C-17), 55.6 (O- CH_3 , C-37), 50.2 (C, C-10), 49.1 (CH, C-18), 46.8 (CH, C-19), 44.6 (CH, C-9), 43.4 (C, C-4), 43.0 (C, C-14), 41.7 (C, C-8), 38.6 (CH, C-13), 37.1 (CH_2 , C-22), 33.8 (CH_2 , C-7), 32.3 (CH_2 , C-16), 30.7 (CH_3 , C-23), 30.5 (CH_2 , C-21), 29.8 (CH_2 , C-15), 25.4 (CH_2 , C-12), 23.4 (CH_2 , C-11), 19.3 (CH_3 , C-30), 19.2 (CH_3 , C-24), 18.5 (CH_2 , C-6), 18.4 (CH_3 , C-25), 16.5 (CH_3 , C-26), 15.1 (CH_3 , C-27).

7.6.4. Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3β-hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (53)

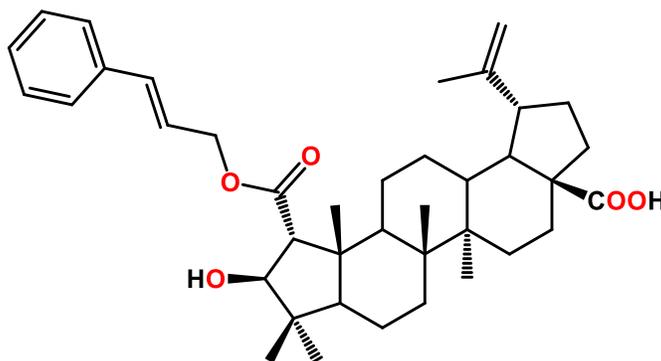


Sólido blanco

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-33 y H-35), 6.99 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-32 y H-36), 4.70 (1H, s, H-29), 4.59 (1H, s, H-29'), 4.28 (1H, s, H-3), 2.83 (1H, s, H-1), 2.98 (1H, m, H-19), 2.27 (2H, d, $J = 12.6$ Hz, H-16), 2.17 (1H, dd, $J = 11.7, 2.0$ Hz, H-13), 1.98 (1H, m, H-21), 1.96 (1H, m, H-22), 1.74 (1H, s, H-5), 1.67 (1H, m, H-9), 1.65 (3H, s, Me-30), 1.58 (1H, m, H-18), 1.15 (3H, s, Me-25), 1.13 (3H, s, Me-23), 0.97 (3H, s, Me-26), 0.96 (3H, s, Me-24), 0.94 (3H, s, Me-27).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 181.2 (C=O, C-28), 172.9 (C=O, C-2), 150.1 (C, C-20), 149.6 (C, C-31), 132.3 (2CH, C-33 y C-35), 123.1 (2CH, C-32 y C-36), 118.7 (C, C-34), 109.6 (CH_2 , C-29), 85.1 (CH, C-3), 65.3 (CH, C-1), 56.8 (CH, C-5), 56.1 (C, C-17), 50.4 (C, C-10), 49.1 (CH, C-18), 46.7 (CH, C-19), 44.7 (CH, C-9), 43.5 (C, C-4), 43.0 (C, C-14), 41.7 (C, C-8), 38.6 (CH, C-13), 37.0 (CH_2 , C-22), 33.8 (CH_2 , C-7), 32.2 (CH_2 , C-16), 30.7 (CH_3 , C-23), 30.5 (CH_2 , C-21), 29.8 (CH_2 , C-15), 25.4 (CH_2 , C-12), 23.5 (CH_2 , C-11), 19.4 (CH_3 , C-30), 19.2 (CH_3 , C-24), 18.5 (CH_2 , C-6), 18.4 (CH_3 , C-25), 16.5 (CH_3 , C-26), 15.0 (CH_3 , C-27).

7.6.5. Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32*E*)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (54)



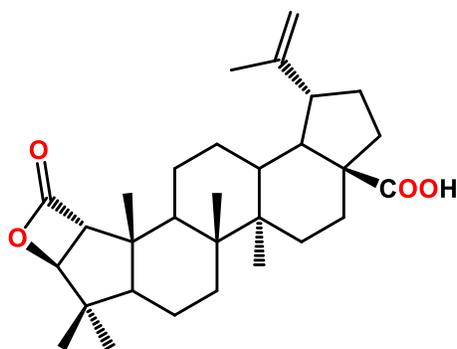
Sólido blanco

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (2H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, H-35 y H-39), 7.33 (2H, m, H-36 y H-38), 7.28 (1H, m, H-37), 6.66 (1H, d, $J = 15.8$, H-33), 6.28 (1H, dt, $J = 15.8, 6.4$ Hz, H-32), 4.68 (2H, m, H-31 y H-31'), 4.67 (1H, s, H-29), 4.47 (1H, s, H-29'), 4.21 (1H, s, H-3), 2.95 (1H, m, H-19), 2.65 (1H, s, H-1), 2.24 (2H, d, $J = 12.6$ Hz, H-16), 2.17 (1H, dd, $J = 11.7, 1.2$ Hz, H-13), 1.96 (1H, m, H-21), 1.93 (1H, m, H-22), 1.66 (1H, m, H-5),

1.53 (1H, m, H-18), 1.51 (1H, m, H-9), 1.57 (3H, s, Me-30), 1.14 (3H, s, Me-23), 1.08 (3H, s, Me-25), 0.94 (6H, s, Me-24 y Me-26), 0.89 (3H, s, Me-27).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 181.8 (C=O, C-2), 174.6 (C=O, C-28), 150.1 (C, C-20), 136.1 (C, C-34), 134.4 (CH, C-33), 128.5 (2CH, C-36 y C-38), 128. (CH, C-37), 126.6 (CH, C-35), 122.8 (CH, C-32), 109.6 (CH_2 , C-29), 84.8 (CH, C-3), 65.5 (CH, C-1), 65.3 (CH_2 , C-31), 56.5 (CH, C-5), 56.3 (C, C-17), 49.6 (C, C-10), 49.1 (CH, C-18), 46.8 (CH, C-19), 44.7 (CH, C-9), 43.5 (C, C-4), 42.8 (C, C-14), 41.6 (C, C-8), 38.6 (CH, C-13), 39.9 (CH_2 , C-22), 33.8 (CH_2 , C-7), 32.1 (CH_2 , C-16), 30.7 (CH_3 , C-23) 30.5 (CH_2 , C-21), 29.8 (CH_2 , C-15), 25.2 (CH_2 , C-12), 23.5 (CH_2 , C-11), 19.4 (CH_3 , C-30), 19.2 (CH_3 , C-24), 18.4 (CH_2 , C-6), 18.3 (CH_3 , C-25), 16.5 (CH_3 , C-26), 14.7 (CH_3 , C-27).

7.6.6. Ácido 2-nor-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (55)

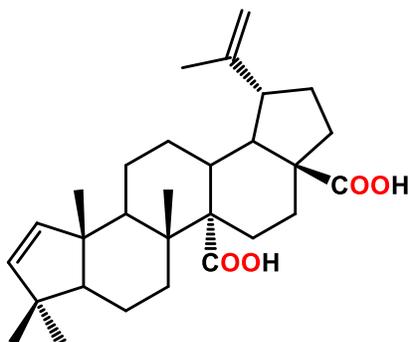


Sólido blanco

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-29), 4.58 (1H, dd, $J = 2.2, 1.4$ Hz, H-29'), 4.47 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-3), 3.64 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-1), 2.99 (1H, dt, $J = 15.5, 4.7$ Hz, H-19), 2.29 (2H, dt, $J = 12.0, 2.5$ Hz, H-16), 2.19 (1H, dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz, H-13), 1.98 (1H, m, H-9), 1.97 (1H, m, H-21), 1.97 (1H, m, H-22), 1.68 (3H, s, Me-30), 1.61 (1H, m, H-18), 1.41 (1H, m, H-5), 1.00 (3H, s, Me-27), 0.93 (3H, s, Me-24), 0.91 (3H, s, Me-26), 0.88 (3H, s, Me-25).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 182.1 (C=O, C-28), 170.0 (C=O, C-2), 150.0 (C, C-20), 110.0 (CH_2 , C-29), 84.3 (CH, C-3), 66.9 (CH, C-1), 56.6 (CH, C-5), 56.3 (C, C-17), 49.1 (CH, C-18), 47.0 (CH, C-19), 46.3 (C, C-10), 45.0 (CH, C-9), 42.7 (C, C-14), 41.5 (C, C-8), 40.0 (C, C-4), 38.4 (CH, C-13), 37.0 (CH_2 , C-22), 34.2 (CH_2 , C-7), 32.0 (CH_2 , C-16), 30.4 (CH_2 , C-21), 19.8 (CH_2 , C-15), 24.7 (CH_2 , C-12), 23.9 (CH_3 , C-23), 23.9 (CH_2 , C-11), 21.1 (CH_3 , C-24), 19.5 (CH_3 , C-25), 19.1 (CH_3 , C-30), 17.5 (CH_2 , C-6), 16.3 (CH_3 , C-26), 14.7 (CH_3 , C-27).

7.6.7. Ácido ceanoténico (28)

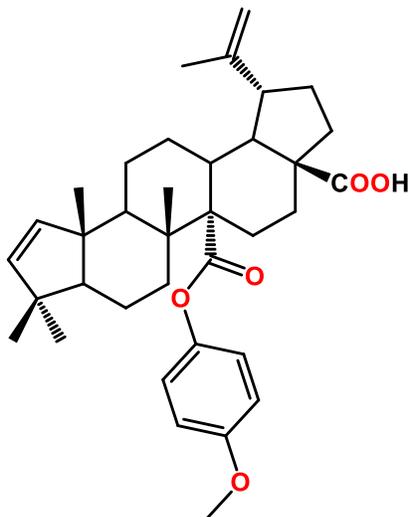


Sólido blanco

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5.96 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-1), 5.41 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-3), 4.71 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-29), 4.59 (1H, s, H-29'), 3.08 (1H, dt, $J = 10.9, 3.5$ Hz, H-19), 2.41 (1H, dt, $J = 12.6, 4.7$ Hz, H-13), 1.70 (3H, s, Me-30), 1.06 (3H, s, Me-26), 0.99 (3H, s, Me-25), 0.98 (3H, s, Me-24), 0.91 (3H, s, Me-23).

RMN de ^{13}C (400 MHz, Pyr-d_5) δ 177.8 (C=O, C-28), 177.1 (C=O, C-27), 149.8 (C, C-20), 139.7 (CH, C-1), 137.8 (CH, C-3), 108.9 (CH_2 , C-29), 61.6 (CH, C-5), 58.9 (C, C-14), 55.1 (C, C-17), 50.7 (CH, C-18), 49.5 (C, C-10), 47.1 (CH, C-9), 46.6 (CH, C-19), 43.4 (C, C-4), 40.3 (C, C-8), 38.7 (CH, C-13), 36.7 (CH_2 , C-7), 36.2 (CH_2 , C-22), 33.9 (CH_2 , C-16), 29.6 (CH_2 , C-21), 28.1 (CH_3 , C-23), 27.4 (CH_2 , C-15), 25.1 (CH_2 , C-12), 22.1 (CH_2 , C-11), 20.2 (CH_3 , C-24), 18.9 (CH_3 , C-25), 17.8 (CH_3 , C-30), 17.1 (CH_3 , C-26), 16.4 (CH_2 , C-6).

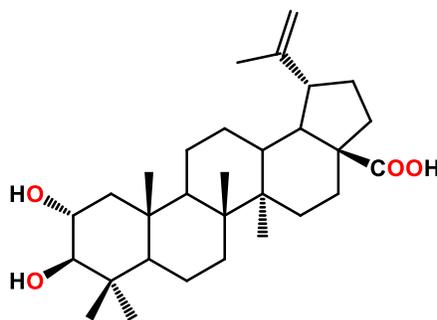
7.6.8. Ácido 2-nor-lupa-1,20(29)-dien-27-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (56)



Sólido blanco

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (4H, d, $J = 7.2$ Hz, H-32, H-33, H-35 y H-36), 5.93 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-1), 5.42 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-3), 4.75 (1H, s, H-29), 4.64 (1H, s, H-29'), 3.80 (3H, s, H-37), 3.12 (1H, m, H-19), 2.97 (2H, d, $J = 13.0$ Hz, H-16), 2.43 (1H, m, H-13), 2.15 (1H, m, H-21), 2.04 (1H, m, H-22), 1.80 (1H, d, $J = 3.0$, H-9), 1.74 (1H, s, H-5), 1.10 (3H, s, Me-30), 1.09 (3H, s, Me-26), 0.99 (3H, s, Me-23), 0.97 (3H, s, Me-24), 0.91 (3H, s, Me-25).

7.6.9. Ácido alfitólico (29)

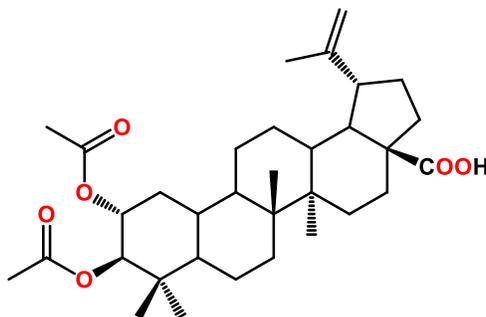


Sólido blanco p.f. 232-234 °C

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 4.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-29), 4.59 (1H, dd, $J = 2.5, 1.4$ Hz, H-29'), 3.59 (1H, ddd, $J = 13.4, 9.5, 4.5$ Hz, H-2), 2.95 (1H, dt, $J = 15.9, 5.2$ Hz, H-19), 2.89 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-3), 2.35 (1H, dt, $J = 15.2, 3.6$ Hz, H-13), 2.26 (2H, m, H-16), 2.24 (1H, m, H-22), 1.99 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, H-1), 1.97 (1H, m, H-21), 1.70 (3H, s, H-30), 1.64 (1H, m, H-18), 1.47 (1H, m, H-9), 1.03 (3H, s, Me-27), 1.00 (3H, s, Me-23), 0.95 (3H, s, Me-26), 0.92 (3H, s, Me-25), 0.83 (1H, m, H-5), 0.79 (3H, s, Me-24).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3COCD_3) δ 177.5 (C=O, C-28), 151.2 (C, C-20), 110.2 (CH_2 , C-29), 83.8 (CH, C-3), 69.0 (CH, C-2), 56.7 (C, C-17), 56.3 (CH_2 , C-16), 51.3 (CH, C-9), 49.9 (CH, C-18), 47.9 (CH, C-19), 47.8 (CH_2 , C-1), 43.2 (C, C-14), 41.5 (C, C-8), 39.8 (C, C-4), 39.1 (CH, C-13), 38.9 (C, C-10), 37.5 (CH_2 , C-7), 35.1 (CH_2 , C-22), 32.7 (CH_2 , C-16), 31.3 (CH_2 , C-21), 30.6 (CH_2 , C-15), 29.0 (CH_3 , C-23), 26.3 (CH_2 , C-12), 21.8 (CH_2 , C-11), 19.4 (CH_3 , C-30), 19.0 (CH_2 , C-6), 17.8 (CH_3 , C-25), 17.1 (CH_3 , C-24), 16.5 (CH_3 , C-26), 15.0 (CH_3 , C-27).

7.6.10. Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (57)

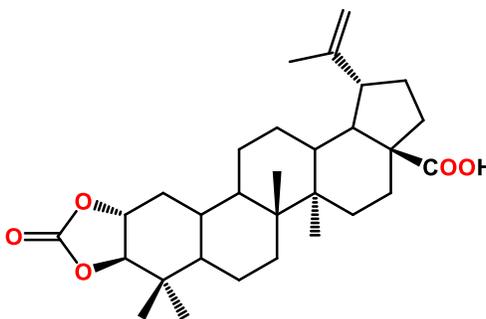


Sólido blanco p.f. 247-248 °C

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (1H, dt, $J = 15.3, 4.5$ Hz, H-2), 4.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-3), 4.71, (1H, s, H-29) 4.60 (1H, s, H-29'), 3.0 (1H, dt, $J = 15.1, 4.6$ Hz, H-19), 2.28 (2H, s, H-16), 2.17 (1H, dt, $J = 14.7, 4.6$ Hz, H-13), 2.10 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, H-1), 2.05 (3H, s, H-3), 1.98 (3H, s, H-34), 1.68 (3H, s, H-30), 1.61 (1H, m, H-18), 1.46 (1H, m, H-9), 0.97 (6H, s, Me-23, Me-26), 0.93 (3H, s, Me-27), 0.88 (6H, s, Me-24, Me-25).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 182.2 (C=O, C-28), 170.9 (C=O, C-33), 170.6 (C=O, C-31), 150.2 (C, C-20), 109.8 (CH_2 , C-29), 80.6 (CH, C-3), 70.3 (CH, C-2), 56.3 (C, C-17), 56.3 (CH, C-5), 55.0 (CH, C-9), 50.3 (CH, C-18), 49.2 (CH, C-19), 46.9 (C, C-14), 44.2 (CH_2 , C-1), 42.4 (C, C-8), 40.7 (C, C-10), 39.3 (CH_3 , C-32), 38.3 (CH_3 , C-34), 37.0 (CH, C-13), 34.0 (C, C-4), 32.1 (CH_2 , C-22), 30.5 (CH_2 , C-7), 29.6 (CH_2 , C-16), 28.3 (CH_2 , C-21), 25.3 (CH_2 , C-15), 21.1 (CH_3 , C-24), 20.9 (CH_2 , C-12), 20.9 (CH_2 , C-11), 19.3 (CH_3 , C-30), 18.1 (CH_3 , C-25), 17.4 (CH_2 , C-6), 17.2 (CH_3 , C-26), 15.9 (CH_3 , C-23), 14.6 (CH_3 , C-27).

7.6.11. Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (58)



Sólido blanco p.f. 217-218 °C

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-29), 4.62 (1H, dd, $J = 2.1, 1.4$ Hz, H-29'), 4.42 (1H, dt, $J = 15.5, 4.5$ Hz, H-2), 3.76 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-3), 2.98 (1H, dt, $J = 15.5, 4.5$ Hz, H-19), 2.28 (2H, dd, $J = 9.1, 3.5$ Hz, H-16), 2.24 (2H, d, $J = 4.1$ Hz, H-1), 2.18 (1H, dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, H-13), 1.98 (2H, m, H-21), 1.98 (2H, m, H-22), 1.68 (3H, s, H-30), 1.59 (1H, m, H-18), 1.46 (1H, m, H-9), 1.09 (3H, s, Me-24), 0.98 (3H, s, Me-27), 0.96 (3H, s, Me-25), 0.94 (3H, s, Me-26), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.86 (1H, m, H-5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 181.4 (C=O, C-28), 155.4 (C=O, C-31) 150.0 (C, C-20), 109.9 (CH_2 , C-29), 91.6 (CH, C-3), 77.7 (CH, C-2), 56.2 (C, C-17), 56.1 (CH, C-5), 50.5 (CH, C-9), 49.1 (CH, C-18), 46.8 (CH, C-19), 42.6 (C, C-14), 41.0 (CH_2 , C-1), 41.0 (C, C-8), 40.8 (C, C-10), 38.0 (CH, C-13), 37.7 (C, C-4), 37.0 (CH_2 , C-22), 34.2 (CH_2 , C-7), 32.0 (CH_2 , C-16), 30.4 (CH_2 , C-21), 29.5 (CH_2 , C-15), 27.8 (CH_3 , C-24), 25.1 (CH_2 , C-12), 21.0 (CH_2 , C-11), 19.2 (CH_3 , C-30), 17.8 (CH_3 , C-26), 17.5 (CH_2 , C-6), 16.3 (CH_3 , C-26), 15.7 (CH_3 , C-23), 14.6 (CH_3 , C-27).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. a) Koshinen A., *Asymmetric Synthesis of Natural Products.*, John Wiley and Sons, N. Y., Cap. 10 (1995). b) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, 1998, Capítulo 1, Ed. Wiley. c) Faulkner, D. *Journal Natural Product Reports*, 1984, 551.
2. Lahlou, M. The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, 4, 17-31.
3. Ravelo, G. A.; Braun E. A. Relevancia de los Productos Naturales en el Descubrimiento de Nuevos Fármacos en el Siglo XXI. 2009, 103, 409-419.
4. Sepúlveda, J. G.; Porta, D. H.; Rocha, S. M. La Participación de los Metabolitos Secundarios en la Defensa de las Plantas. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 2003, 21, 355-363.
5. García, A. A.; Urria-Carril, E. P. Metabolismo Secundario de Plantas. *Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal*, 2009, 2, 119-145.
6. Kabera, J. N.; Semana, E.; Mussa, A. R.; He, X. Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2014, 2, 377-392.
7. Flores, A. C. Biotransformation of Triterpene with Different Microorganisms. *Rev. Mex. Cienc, Farm.*, 2013 2 44.
8. Masullo, M.; Montoro, P.; Autore, G.; Marzocco, S.; Pizza, C.; Piacente, S. Qualitative Determination of Triterpenic Acids of *Ziziphus jujuba* Fruits and Evaluation of Capability to Interfere in Macrophages Activation Inhibiting NO Release and iNOS Expression. *Foo Research international*, 2015.

9. Fulda, S. Betulinic Acid for Cancer Treatment and Prevention. *Int. J. Mol. Sci.*, **2008**, *9*, 1096-1107.
10. Moghaddam, M. G.; Ahmad, F. B. H.; Kermanil, A. S.; Biological Activity of Betulinic Acid: A Review. *Pharmacology & Pharmacy*, **2012**, *3*, 119-123.
11. Fujioka, T.; Kashiwada, Y.; Anti-Aids Agent, 11. Betulinic Acid and Platanic Acid as Anti-HIV Principles from *Syzigium claviflorum*, and the Anti-HIV Activity of Structurally Related Triterpenoids. *Journal of Natural Products*, **1994**, *57*, 243-247.
12. Siddique, H. R.; Saleem, M.; Benefical Health Effects of Lupeol Triterpene: A Review of Preclinical Studies. *Life Science*, **2011**, *88*, 285-293.
13. Liu, Y.; Bi T.; Dai, W. Wang, G. Qian, L.; Shen, G.; Gao, Q. Lupeol Enhances Inhibitory Effect of 5-fluorouracil on Human Gastric Carcinoma Cell. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, **2016**.
14. Fernández, M. A.; Heras, B.; García, M. D.; Sáenz, M. T.; Villar, A. New Insights into the Mechanism of action of the Anti-Inflammatory Triterpene Lupeol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2001**, *53*, 1533-1539.
15. Dat, L. D.; Thao, N. P.; Luyen, B. T. T.; Tai, B. H.; Jeong. M. H.; Woo, M. H.; Kim, Y. H. Identification of Six New Lupane-type Triterpenoids from *Acanthopanax koreanum* Leaves and their Tyrosinase Inhibitory Activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **20015**, *16*, 1061-1067.
16. Park, S. H.; Nhiem, N. X.; Kiem, P. V.; Choi, E. M.; Kim, J. A.; Kim, Y. H. New Norlupane Triterpene from the Leaves of *Acanthopanax Koreanum* Increases the Differentiation of Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. *Arch Pharm Res*. **2010**, *33*, 75-80.

17. Thongnest, S.; Boonsombat, J.; Prawat, H.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S. Ailanthusins A-G and Nor-lupane Triterpenoids from *Ailanthus triphysa*. *Phytochemistry*, **2017**, *134*, 98-105.
18. Lee, S. R.; Nam, J. W.; Kim, K. H. New Triterpenoids from the Stems of *Cornus walteri*. *Chem. Pharm. Bull*, **2017**, *65*, 683-686.
19. Chen, Z.; Tong, L.; Feng, Y.; Wu, J.; Zhao, X.; Ruan, H.; Pi, H.; Zhang, P. Ursane-Type-nortriterpenes with a Five-Membered A-ring from *Rubus innominatus*. *Phytochemistry*, **2005**, *116*, 329-336.
20. Zhang, Y. L.; Feng, W. S.; Zheng, X. K.; Cao, Y. G.; Lv, Y. Y.; Chen, H.; Kuang, H. X. Tree New Ursane-Type Triterpenes from the Leaves of *Rehmannia glutinosa*. *Fitoterapia*, **2013**, *89*, 15-89.
21. da Rocha, C. Q.; Vilela, F. C.; Cecilia, F. V.; Cavalcante, G. P; Vilegas, W.; Paiva, A. G. dos Santos, M. H. Oleanane-type Triterpenoid: an Anti-inflammatory Compound of the roots *Arrabidaea brachypoda*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **2015**, *25*, 228-232.
22. da Rocha, C. Q.; Vilela, F. C.; Cavalcante, G. P.; Cecilia, F. V. S.; e-silva, L. S.; dos Santos, M. H.; Paiva, A. G. Anti-inflammatory and Antinociceptive of the roots *Arrabidaea brachypoda* (DC.). *Journal of Ethnopharmacology*, **2011**, *133*, 396-401.
23. Chávez, H.; Rodríguez, G.; Braun, A. E.; Ravelo, A. G.; Reyes, R. E.; González, A. G.; Puente, J. L. F.; Grávalos, D. G. Macropins A-D, New Cytotoxic Nor-Triterpenes from *Maytenus macrocarpa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2000**, *10*, 759-762.
24. Ebada, S. S.; Lin, W.; Proksch, p. Bioactive Sesterterpenes and Triterpenes from Marine Sponges: Occurrence and Pharmacological Significance. *Mar. Drugs*, **2010**, *8*, 313-346.

25. Fouad, M.; Edrada, R. A.; Ebel, R.; Wray, V.; Müller, W. E. G.; Lin, W. H.; Proksch, P. Cytotoxic Isomalabaricane Triterpenes from the Marine Sponge *Rhabdastrella globostella*. *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 211-218.
26. Rzedowski, G. C.; Rzedowski, J. Flora Fanerogámica del Valle de México. 2^a ed. Instituto de Ecología, A.C. y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. **2005**, 797.
27. Nava, R. F. Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes. **1996**, 43.
28. Julian, P. L.; Josef, P.; Dawson R. The constituents of *Ceanothus Americanus*. I. Ceanothic Acid. *J. AM. Chem. Soc.*, **1938**, *60*, 77-79.
29. De Mayo, P.; Satarratt, N. The Constitution of Ceanothic Acid a Ring Contracted Triterpenoid. *Tetrahedron Letters*, **1961**, *2*, 259-262.
30. De Mayo, P.; Satarratt, N. Terpenoids II. Ceanothenic acid: A C₂₉ A-norlupane Derivatives. *Can. J. of chem.*, **1962**, *40*, 1632-1641.
31. Craig, A. R.; Das, K. C.; Farmer W. J.; Yu-Yin. L.; Wai-Kuan W. and Weinsten, B. RHAMNACEAE. Contituents of the Leaves and Root Bark of *C. velutinus*. *Phytochemistry*, **1971**, *10*, 908.
32. Gao, Q. H.; Wu, C. S.; Wang, M. Thw Jujube (*Ziziphus Jujuba* Mill.) Fruit: A Review of Currente Knowledge of Fruit Composition and Health Benefits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2013**, *61*, 3351-3363.
33. Lee, S. S.; Chen, W. C.; Huang, C. F. and Su, Y. Preparation and Cytotoxic Effect of Ceanothic Acid Derivatives. *J. Nat. Prod.* **1998**. *61*, 134-1347.
34. Carey, F. A. Química Orgánica, 6^a Ed. *Mcgraw Hill*. **2006**.

35. Nezhad, A. K.; Parhami, A.; Rad, M. N. S.; Zarea, A. Efficient Method for the Direct Preparation of Amides from Carboxylic acids Using Tosyl chloride Under Solvent-free Conditions. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 6879-6882.
36. Verma, S. K.; Ghorpade, R.; Pratap, A.; Kaushik, M. P. Solvent Free, N,N'-carbonyldiimidazole (CDI) Mediated Amidation. *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 2373-2376.
37. Li, J.; Subramaniam, K.; Smith, D.; Qiao, J. X.; Li, J. J.; Cutrone, J. Q.; Kadow, J. F.; Vite, G. D.; Chen, B. C. AlMe₃-Promoted Formation of Amides from Acids and Amines. *Organic Letters*, **2012**, *14*, 214-217.
38. Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. Direct Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Amines Using B(CH₂CF₂)₃. *The Journal of Organic Chemistry*, **2013**, *78*, 4512-4523.
39. https://portalacademico.cch.unammx/materiales/prof/matdidac/sitpro/exp/quim/quim2/quimicaII/L_GruposF.pdf.
40. Jaramillo, L. M. Curso de Química Orgánica General. Universidad del Valle Vicerrectora Académica. Santiago de Cali, **2002**.
41. Belsay, C.; Borges, R.; Acevedo, S. Caracterización Estructural de Distintas Fracciones Aisladas del Crudo Extrapesado Carabobo. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, **2007**, *27*, 83-94.
42. Lorenzo, M.; Gonzáles, J.; Michelena, G. Métodos de Metilación de Jasmonatos y Análisis por Cromatografía Gaseosa. *Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar*, **2007**, *XLI*, 39-43.
43. Ganapaty, Seru.; Thomas, P. S.; Ramana, K. V.; Karagianis, G.; Waterman, P. G. Dammarane and Ceanothane Triterpenes from *Zizyphus glabrata*. *Naturforsch.*, **2006**, *61*, 87-92.

44. Jou, S. J.; Chen, C. H.; Guh, J. H.; Lee, C. N.; Lee, S. S. Flavonol Glycoside and Cytotoxic Triterpenoids from *Alphitonia philippinensis*K. *Journal of the Chinese Chemical Society*, **2004**, *51*, 827-834.

9. ANEXO

9.1. Energías relativas y población conformacional de los ácidos y sus derivados

Tabla 3. Ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-2-amida,*N*-(fenilmetil)-3 β -hidroxi-28-oico (**51**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	% _{MMFF}	ΔE_{DFT}	% _{DFT}	ΔH_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
1	0.69	0.08	0.00	0.27	0.00	0.21	0.00	0.27
2	1.34	0.03	0.28	0.17	0.32	0.12	0.28	0.17
3	0.11	0.21	0.51	0.11	0.22	0.15	0.51	0.11
4	0.76	0.07	0.69	0.09	0.47	0.10	0.69	0.09
5	0.92	0.05	0.74	0.08	0.61	0.08	0.74	0.08
6	1.23	0.03	0.74	0.08	0.88	0.05	0.74	0.08
7	0.58	0.09	0.79	0.07	0.67	0.07	0.79	0.07
8	0.27	0.16	1.22	0.03	0.47	0.10	1.22	0.03
9	2.19	0.01	1.30	0.03	1.18	0.03	1.30	0.03
10	2.59	0.00	1.30	0.03	1.18	0.03	1.30	0.03
11	2.02	0.01	1.48	0.02	1.31	0.02	1.48	0.02
12	0.15	0.19	2.06	0.01	1.16	0.03	2.06	0.01
13	0.81	0.06	2.11	0.01	1.38	0.02	2.11	0.01

Tabla 4. Ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (**52**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	% _{MMFF}	ΔE_{DFT}	% _{DFT}	ΔH_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
1	1.50	0.02	0.34	0.13	0.19	0.15	0.00	0.27
2	1.42	0.02	1.14	0.04	0.86	0.05	0.39	0.14
3	0.08	0.23	0.18	0.18	0.00	0.20	0.46	0.12
4	0.23	0.18	0.00	0.24	0.00	0.20	0.56	0.10
5	1.66	0.02	0.16	0.18	0.13	0.16	0.57	0.10
6	0.00	0.27	0.96	0.05	0.66	0.07	0.93	0.06
7	2.41	0.00	1.09	0.04	1.08	0.03	0.98	0.05
8	1.65	0.02	1.14	0.04	0.91	0.04	1.03	0.05
9	0.17	0.20	1.19	0.03	1.00	0.04	1.17	0.04
10	2.66	0.00	0.96	0.05	1.09	0.03	1.29	0.03
11	1.60	0.02	1.40	0.02	1.24	0.02	1.32	0.03
12	2.32	0.01	1.89	0.01	1.80	0.01	1.62	0.02

Tabla 5. Ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-(4-bromo)fenil-éster-28-oico (**53**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	%MMFF	ΔE_{DFT}	%DFT	ΔH_{OPT}	%OPT	ΔG_{OPT}	%OPT
1	0.21	0.19	0.18	0.18	0.20	0.17	0.00	0.17
2	1.59	0.02	0.23	0.17	0.23	0.16	0.04	0.16
3	0.07	0.24	0.00	0.24	0.00	0.24	0.08	0.15
4	1.79	0.01	0.53	0.10	0.53	0.10	0.17	0.13
5	0.00	0.27	0.82	0.06	0.68	0.08	0.22	0.12
6	1.52	0.02	1.05	0.04	0.93	0.05	0.58	0.06
7	0.12	0.22	1.00	0.05	0.90	0.05	0.67	0.06
8	2.43	0.00	0.92	0.05	0.99	0.04	0.76	0.05
9	1.69	0.02	1.34	0.03	1.23	0.03	0.81	0.04
10	2.74	0.00	1.23	0.03	1.31	0.03	1.11	0.03
11	1.67	0.02	1.00	0.05	0.95	0.05	1.27	0.02
12	2.36	0.00	1.75	0.01	1.73	0.01	1.39	0.02

Tabla 6. Ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi-2-[(32*E*)-32-propenil]-33-fenil-éster-28-oico (**54**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	%MMFF	ΔE_{DFT}	%DFT	ΔH_{OPT}	%OPT	ΔG_{OPT}	%OPT
1	2.37	0.00	1.11	0.03	0.91	0.04	0.00	0.15
2	0.00	0.24	0.15	0.16	0.17	0.14	0.01	0.15
3	1.09	0.04	0.00	0.21	0.00	0.19	0.05	0.14
4	1.09	0.04	0.39	0.11	0.43	0.09	0.23	0.10
5	1.38	0.02	1.05	0.04	1.04	0.03	0.42	0.07
6	0.50	0.10	0.68	0.07	0.42	0.09	0.43	0.07
7	0.63	0.08	0.68	0.07	0.42	0.09	0.43	0.07
8	0.76	0.07	0.73	0.06	0.69	0.06	0.48	0.07
9	1.60	0.02	0.88	0.05	0.66	0.06	0.73	0.04
10	0.29	0.15	0.85	0.05	0.84	0.05	0.84	0.04
11	1.48	0.02	1.09	0.03	1.16	0.03	1.02	0.03
12	2.85	0.00	0.97	0.04	1.05	0.03	1.05	0.03
13	0.04	0.22	1.42	0.02	1.15	0.03	1.24	0.02
14	2.05	0.01	1.66	0.01	1.40	0.02	1.41	0.01
15	2.25	0.01	0.66	0.07	0.74	0.05	2.00	0.005

Tabla 7. Ácido 2-*nor*-lup-20(29)-en-3 β -hidroxi- β -lactona-2,28-dioico (**55**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	%MMFF	ΔE_{DFT}	%DFT	ΔH_{OPT}	%OPT	ΔG_{OPT}	%OPT
1	0.03	0.45	0.00	0.64	0.00	0.61	0.00	0.50
2	0.00	0.48	0.74	0.18	0.60	0.22	0.21	0.35
3	1.54	0.04	0.91	0.14	0.92	0.13	0.95	0.10
4	1.58	0.03	1.66	0.04	1.56	0.04	1.29	0.06

Tabla 8. Ácido 2-*nor*-lupa-1,20(29)-dien-27-(*p*-metoxi)fenil-éster-28-oico (**56**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	%MMFF	ΔE_{DFT}	%DFT	ΔH_{OPT}	%OPT	ΔG_{OPT}	%OPT
1	0.10	0.13	0.08	0.22	0.00	0.25	0.00	0.28
2	0.39	0.08	0.00	0.26	0.07	0.23	0.33	0.16
3	0.45	0.07	0.23	0.17	0.24	0.17	0.54	0.11
4	1.65	0.01	1.21	0.03	1.10	0.04	0.70	0.08
5	0.00	0.15	1.10	0.04	0.95	0.05	0.79	0.07
6	0.27	0.09	0.87	0.06	0.98	0.05	0.80	0.07
7	0.27	0.09	0.92	0.05	0.96	0.05	1.08	0.04
8	0.27	0.10	1.06	0.04	1.01	0.05	1.15	0.04
9	1.99	0.01	1.42	0.02	1.36	0.03	1.20	0.04
10	1.90	0.01	1.13	0.04	1.17	0.04	1.24	0.03
11	0.29	0.09	1.19	0.03	1.12	0.04	1.26	0.03
12	0.27	0.09	1.80	0.01	1.80	0.01	1.62	0.02
13	0.30	0.09	1.89	0.01	1.84	0.01	1.67	0.02

Tabla 9. Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -di(acetiloxi)-28-oico (**57**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	%MMFF	ΔE_{DFT}	%DFT	ΔH_{OPT}	%OPT	ΔG_{OPT}	%OPT
1	0.08	0.34	0.00	0.35	0.57	0.23	0.00	0.58
2	0.00	0.39	0.75	0.10	1.32	0.06	0.95	0.12
3	0.65	0.13	0.75	0.10	1.32	0.06	0.95	0.12
4	0.72	0.11	0.00	0.35	0.00	0.59	1.21	0.07
5	1.66	0.02	1.11	0.05	1.73	0.03	1.37	0.06
6	2.23	0.01	1.11	0.05	1.73	0.03	1.37	0.06

Tabla 10. Ácido lup-20(29)-en-2 α ,3 β -[carbonilbis(oxi)]-28-oico (**58**)

Confórmero	ΔE_{MMFF}	%MMFF	ΔE_{DFT}	%DFT	ΔH_{OPT}	%OPT	ΔG_{OPT}	%OPT
1	0.07	0.44	0.00	0.68	0.00	0.65	0.00	0.60
2	0.00	0.50	0.77	0.18	0.70	0.20	0.51	0.26
3	1.70	0.03	1.11	0.10	1.02	0.12	0.98	0.12
4	1.71	0.03	1.89	0.03	1.76	0.03	1.75	0.03