



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

“OBTENCIÓN DE DERIVADOS TIPO *SECO-OXACASSANO*
CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA Y
ANTIINFLAMATORIA A PARTIR DE *ACACIA SCHAFFNERI*”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN QUÍMICA

PRESENTA

L. Q. ALEXIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. J. JESÚS MARTÍN TORRES VALENCIA

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO.

ENERO 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
 School of Engineering and Applied Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 15 de enero de 2019

Número de control: ICBI-D/043/2019
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado a la Q. Alexia Hernández Jiménez, alumna de la Maestría en Química con número de cuenta 214491, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Obtención de derivados tipo *seco-oxacassano* con potencial actividad anticancerígena y antiinflamatoria a partir de *Acacia schaffneri*", en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dr. Heraclio López Ruiz
SECRETARIO	Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar
VOCAL	Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia
SUPLENTE	Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez

Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
 Director del ICBI

ORSC/BMM

Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
 Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo
 Mexico C.P. 42184
 Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 2231
 Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx



www.uaeh.edu.mx

Dedicatoria

Para la hermosa familia que tengo, que Dios nos preste vida para seguir compartiendo momentos increíbles.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 5 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección del Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia con el apoyo financiero del proyecto No. 238206 y la beca No. 828129/623150 de Alexia Hernández Jiménez, ambos otorgados por CoNaCYT.

Parte de los resultados de este trabajo se presentó en la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica con el trabajo titulado "Obtención de derivados *seco*-oxacassano con potencial actividad anticancerígena a partir de *Acacia schaffneri*"

Agradecimientos

Al Doctor J. Jesús Martín Torres Valencia por darme la oportunidad de integrarme a su equipo de trabajo y por brindarme su confianza, conocimiento y apoyo para llevar a cabo esta tesis.

A los Doctores Luis Humberto Mendoza Huizar, Heraclio López Ruiz y José Guadalupe Alvarado Rodríguez por contribuir con su conocimiento, experiencia y tiempo en la elaboración de este trabajo.

A mis papás que siempre han estado conmigo apoyándome en todo momento y brindándome su amor y cariño como siempre lo han hecho. Gracias por darme el mejor ejemplo de vida, su confianza y la gran felicidad que siento al tenerlos.

A mis hermanas por ser las mejores amigas que puedo tener, gracias por siempre estar ahí.

A Gera por todo el amor, apoyo y comprensión que siempre me brinda, por esperarme tanto tiempo afuera del laboratorio, por ayudarme en las colectas y en el trabajo que no le corresponde, por acoplarse a mi ámbito laboral y de amistad que se generó durante la maestría y sobre todo, gracias por estar para mí siempre.

A mis compañeros y amigos del laboratorio 5 (Adri, Elena, Raúl, Migue, Lady, Jaz, Andrés, Carmen, Alain y Rebbe) por recibirme y compartir conmigo su lugar de trabajo. Gracias por todas las experiencias, reuniones, risas y sobre todo por el apoyo brindado desde el inicio y por la hermosa amistad que hemos construido.

A mis amigos del laboratorio 3 (Jair, Wendo, Ricardo, Angy, Migue) por incluirme en todas sus reuniones y hacerme sentir que aún pertenezco a su laboratorio. Deseo que nuestra amistad perdure por siempre.

A mis amigos y compañeros de licenciatura y maestría Nuly, Yoss, Poncho, Abril y Lore, quienes son testigos de todo lo que he vivido y logrado durante mi formación académica y personal. Les deseo mucho éxito donde quiera que vayan.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Oximas	6
2.2 Lactonas	10
2.3 Nitroalquenos	12
2.4 Especies de <i>Acacia</i>	13
2.4.1 <i>Acacia schaffneri</i> (S. Watson)	13
2.4.2 Metabolitos secundarios en especies de <i>Acacia</i>	15
3. HIPÓTESIS	18
4. OBJETIVOS	18
4.1 General	18
4.2 Específicos	18
5. PARTE EXPERIMENTAL	19
5.1 Procedimientos generales	19
5.2 Material vegetal	20
5.2.1 Obtención del <i>seco</i> -oxacassanal (3)	20
5.3 Obtención del derivado oxima (4)	20
5.4 Obtención del derivado lactona (5)	21
5.5 Obtención del derivado nitroalqueno (6)	21
5.6 Obtención del derivado oxima-lactona (7)	21
5.7 Obtención del derivado epóxido-formiato (8)	22
5.8 Estudios biológicos	22
5.8.1 Determinación de actividad citotóxica: Ensayo de sulforodamina B (SRB)	22
5.8.2 Tratamiento: Fijación, tinción y lectura	23
5.8.3 SRB en células HT-29 (Adenocarcinoma de colon humano)	23
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
6.1 Derivado oxima del <i>seco</i> -oxacassanal (4)	26
6.1.1 Caracterización de la oxima 4	26
6.2 Derivado lactona del <i>seco</i> -oxacassanal (5)	33

6.2.1 Caracterización del compuesto 5	33
6.3 Derivado nitroalqueno del <i>seco</i> -oxacassanal (6)	40
6.3.1 Caracterización del compuesto 6	41
6.4 Derivado oxima-lactona del <i>seco</i> -oxacassanal (7).....	46
6.4.1 Caracterización del compuesto 7	46
6.5 Derivado epóxido-formiato del <i>seco</i> -oxacassanal (8).....	49
6.5.1 Caracterización del compuesto 8	50
6.6 Reacciones para la oxidación del <i>seco</i> -oxacassanal (3)	54
6.7 Estudio conformacional y de reactividad del <i>seco</i> -oxacassanal y sus derivados	57
6.7.1 Búsqueda conformacional	57
6.7.2 Reactividad del <i>seco</i> -oxacassanal y sus derivados.....	61
6.8 Evaluación preliminar de la actividad citotóxica de los derivados 4 y 5	71
6.9 Predicción de actividad citotóxica	73
7. CONCLUSIONES	81
8. REFERENCIAS	83
9. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA	87
9.1 Resonancia Magnética Nuclear.....	87
9.2 Tablas de función Fukui	115
9.3 Espectroscopia IR.....	127
9.4 Datos cristalográficos	129

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

$[\alpha]_D^T$	Actividad óptica, línea D del sodio
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda
μL	Microlitros
μM	Micromolar
5-FU	5-Fluorouracilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
B3LYP	Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr
COSY	Correlation Spectroscopy
D	Línea del espectro de emisión del sodio
d	doble
dd	doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad
DGDZVP	Base doble zeta para electrones de valencia con funciones de polarización
EtOH	Etanol
f^-	Función Fukui para ataque electrofílico
f^0	Función Fukui para ataque radicalario
f^+	Función Fukui para ataque nucleofílico
Fig.	Figura

h	Horas
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
IC ₅₀	La mitad de la concentración inhibitoria máxima
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
kcal	Kilocalorías
MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
MMFF	Mecánica molecular con modelos de campo de fuerza (Molecular Mechanics Force Field)
°C	Grados Celsius
PCC	Clorocromato de piridinio
p. f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Simple
s a	Simple ancha
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOOH	<i>ter</i> -Butil hidroperóxido
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa

1. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales son de gran importancia en el descubrimiento de nuevas moléculas que poseen actividad biológica importante y que han sido fundamentales en el desarrollo de fármacos. Es bien aceptado que aproximadamente el 60% de los fármacos actuales son productos naturales o que tuvieron su origen en un producto natural (Newman y Cragg, 2016). El mayor impacto de los productos naturales en el desarrollo de fármacos ha sido en el tratamiento del cáncer y la inflamación, los cuales son dos importantes problemas de salud pública en el mundo. Aunque existen diversos tratamientos para su control, varios de los fármacos empleados han dejado de ser eficaces debido al desarrollo de resistencia por parte de las células tumorales. Por lo tanto, es importante investigar nuevos principios activos que puedan convertirse en fármacos eficaces para el tratamiento de estos padecimientos (Mukherjee *et al.*, 2001).

Nuestro grupo de investigación se ha enfocado a la búsqueda de nuevos principios activos anticancerígenos y antiinflamatorios a partir de especies vegetales. En este proyecto se han estudiado varias plantas entre ellas *Acacia schaffneri*, de la cual se obtuvieron los diterpenos tipo *seco-oxacassano* **1–3** (Fig. 1) (Manríquez-Torres *et al.*, 2011), que se evaluaron en su actividad citotóxica y antiinflamatoria. El compuesto **3**, denominado como *seco-oxacassanal*, presentó actividad citotóxica importante frente a diferentes tipos de cáncer. Sin embargo no fue selectivo dado que fue igualmente activo frente a sus contrapartes sanas (Torres-Valencia *et al.*, 2015).

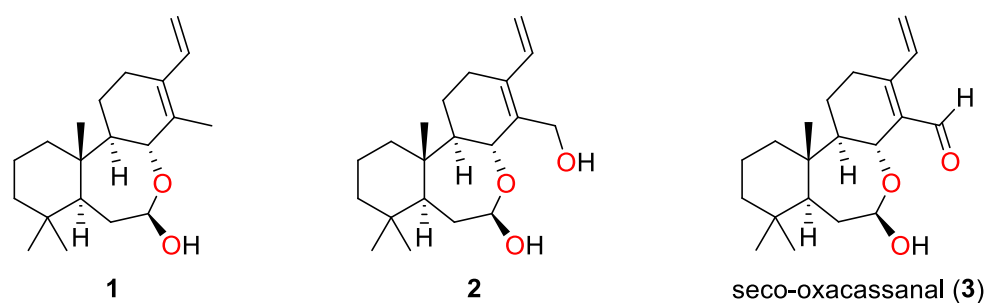


Figura 1. Estructura de los *seco-oxacassanos* aislados de *Acacia schaffneri*.

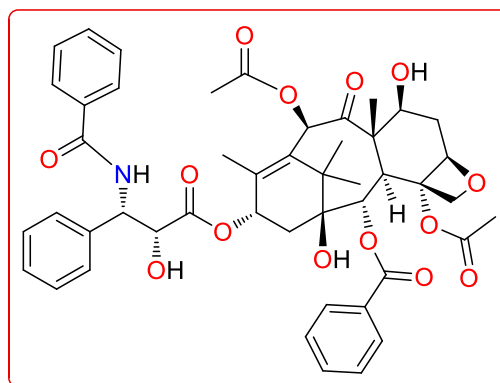
Con base en lo anterior, en este proyecto de investigación se planteó aislar el principio activo *secō*-oxacassanal (**3**) en cantidad suficiente para posteriormente obtener sus derivados, los cuales contienen el sistema carbonílico conjugado (o su equivalente) importante para la actividad citotóxica, así como la preparación de derivados que presenten en su estructura el grupo lactona con la finalidad de mejorar la actividad anticancerígena y la selectividad de estos compuestos.

2. ANTECEDENTES

Los compuestos antitumorales actúan siguiendo varios mecanismos entre ellos están:

- Inducción de la muerte celular programada (apoptosis) a través de la división de ADN mediada por topoisomerasa I o II.
- Permeabilización mitocondrial.
- Inhibición de las enzimas clave implicadas en la transducción de señal (por ejemplo proteasas).
- Inhibiendo la angiogénesis inducida por tumor (reclutamiento de nuevos vasos sanguíneos) (Demian y Vaishnav, 2011).

Existe un gran número de compuestos antitumorales provenientes de fuentes naturales un ejemplo de ellos es el paclitaxel (Taxol) (Fig. 2) aislado de *Taxus brevifolia*, ampliamente reconocido por su actividad antitumoral y empleado con éxito en las terapias contra cáncer de mama, pulmón y leucemia (Tabata, 2006).



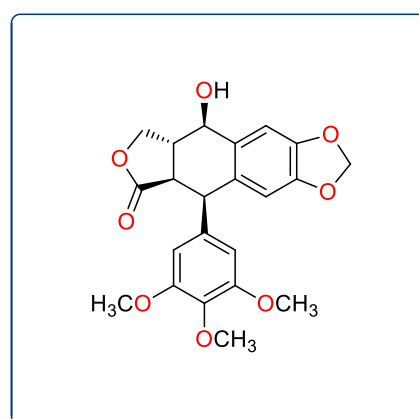
paclitaxel

Figura 2. *Taxus brevifolia* y estructura del paclitaxel (Taxol).

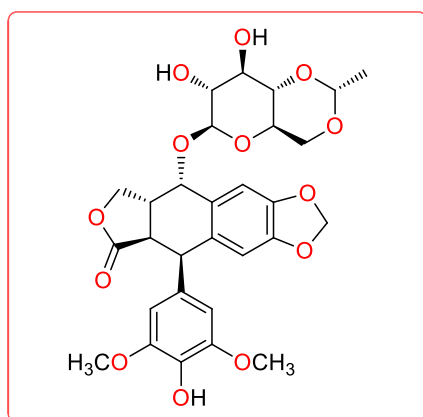
Por otro lado, la modificación de la estructura de un principio activo puede cambiar la naturaleza de su actividad biológica o toxicidad. En los años 70s, Hartmann Stähelin y Albert von Wartburg (1989; 1993) prepararon diversos derivados semisintéticos como el etopósido y el tenipósido (Fig. 3) a partir de podofilotoxina aislada en las raíces de la planta *Podophyllum peltatum* (mayapple). Los nuevos derivados resultaron ser antitumorales menos tóxicos e inhibidores de la ADN-topoisomerasa a diferencia de la podofilotoxina que inhibe la polimerización de la tubulina. El derivado etopósido fue aprobado para cáncer de pulmón, cáncer de ovario y testicular, linfoma y leucemia mieloide aguda. El tenipósido fue aprobado para tumores del sistema nervioso central, linfoma maligno y cáncer de vejiga (Demian y Vaishnav, 2011).



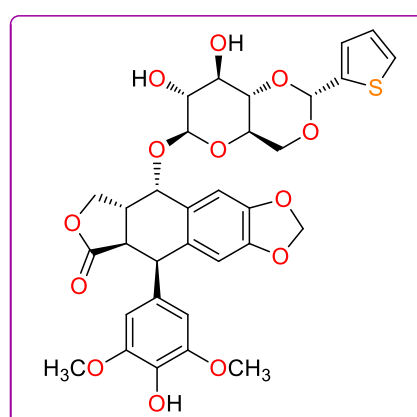
Podophyllum peltatum



podofilotoxina



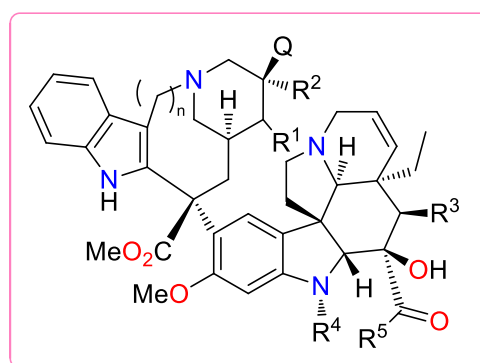
etopósido



tenipósido

Figura 3. *Podophyllum peltatum* y estructuras de podofilotoxina y sus derivados etopósido y tenipósido (Stähelin y Von Wartburg, 1989)

También son conocidos como agentes anticancerígenos los alcaloides de *Catharanthus roseus* (vinca de Madagascar) (Fig. 4, Tabla 1) en donde al modificar uno o más grupos funcionales en la estructura de la molécula cambió la indicación terapéutica.



alcaloides de la vinca

Figura 4. *Catharanthus roseus* y estructuras de los alcaloides de la vinca.

Tabla 1. Estructuras e indicaciones terapéuticas de alcaloides de la vinca (Basmadjian *et al.*, 2014).

Nombre	n	Q	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Indicación terapéutica
Vinblastina	2	OH	H	Et	OAc	Me	OMe	Linfomas, cáncer de garganta, seno y testicular.
Vinorelbina	1	Q=R ¹	Alqueno	Et	OAc	Me	OMe	Osteosarcoma y cáncer de pulmón.
Vincristina	2	OH	H	Et	OAc	CHO	OMe	Leucemia.
Vindesina	2	OH	H	Et	OH	Me	NH ₂	Cáncer uterino y leucemia.
Vinflunina	1	H	H	CF ₂ Me	OAc	Me	OMe	Cáncer de vesícula.

Si se pudiese entender la influencia de la estructura molecular de un fármaco con su indicación terapéutica óptima, entonces se podrá ser capaz de adaptar medicamentos conocidos para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer que son resistentes a las terapias actuales (Basmadjian *et al.*, 2014).

2.1 Oximas

Se han reportado diferentes oximas que presentan actividad antitumoral importante. Shanab y colaboradores (2007) obtuvieron oximas de pirrolo [4,3-g] isoquinolina para las cuales evaluaron su actividad citotóxica frente a líneas celulares de leucemia (LT12, P388 y L1210). Las oximas etiquetadas como **a** y **b** (Fig. 5) presentaron mayor efecto antiproliferativo en comparación con el paclitaxel y la doxorubicina utilizados como referencia (Tabla 2).

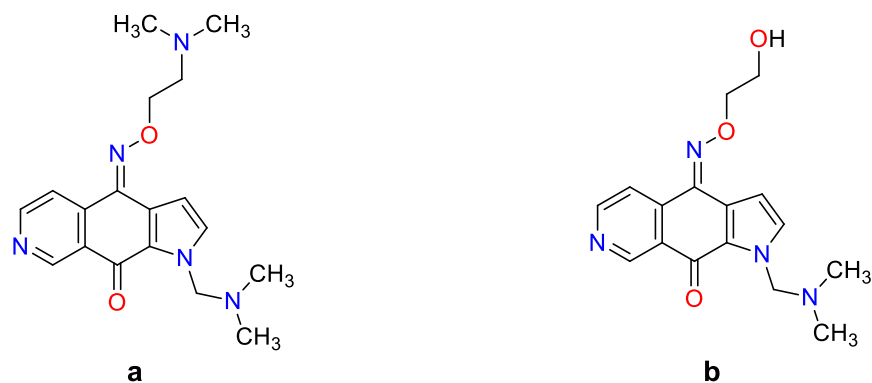


Figura 5. Oximas de pirrolo [4,3-g] isoquinolina.

Tabla 2. Valores de citotoxicidad reportada para las oximas de pirrolo [4,3-g] isoquinolina (a y b), paclitaxel y doxorubicina (Shanab *et al.*, 2007).

Citotoxicidad (μM)			
Compuesto	LT12MDR	P388	L1210
a	0.03 \pm 0.06	0.02 \pm 0.06	0.05 \pm 0.06
b	0.04 \pm 0.02	0.02 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02
Paclitaxel	0.005	0.038	0.052
Doxorubicina	0.031	0.52	0.221

Por otro lado, las oximas de esteroides han sido de gran interés para la comunidad científica. Por ejemplo, las oximas y las lactamas de colest-4-en-6-ona (Fig. 6) demostraron tener actividad citotóxica y sobre todo alta selectividad frente a la línea celular de cáncer cervical (HeLa) al inducir la apoptosis, lo cual no ocurre frente a las células normales PBMC (Krstic *et al.*, 2007).

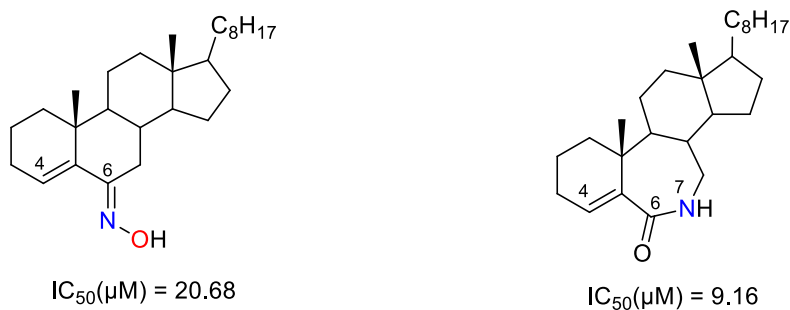


Figura 6. Oxima y lactama de colest-4-en-6-ona y valores de IC_{50} frente a la línea celular HeLa (Krstic *et al.*, 2007).

Berényi y colaboradores (2013) sintetizaron éteres de estrona-16-oxima y los probaron frente a líneas celulares de cáncer cervical (HeLa), mama (MCF7) y piel (A431). Además realizaron experimentos para caracterizar el mecanismo de acción y encontraron que algunos de los compuestos preparados inducen la apoptosis y otros alteran el ciclo celular. Así estos éteres de estrona-16-oxima pueden considerarse como base para el diseño de nuevos agentes anticancerígenos.

Por otro lado, las sapogeninas esteroidales han mostrado efecto antiproliferativo frente a líneas celulares tumorales. La diosgenina es un ejemplo de estas sapogeninas de la cual se obtuvo la oxima esteroidal (Fig. 7). Esta última presentó mayor actividad citotóxica frente a las células de cáncer cervical que la diosgenina de partida (Sánchez-Sánchez *et al.*, 2016).

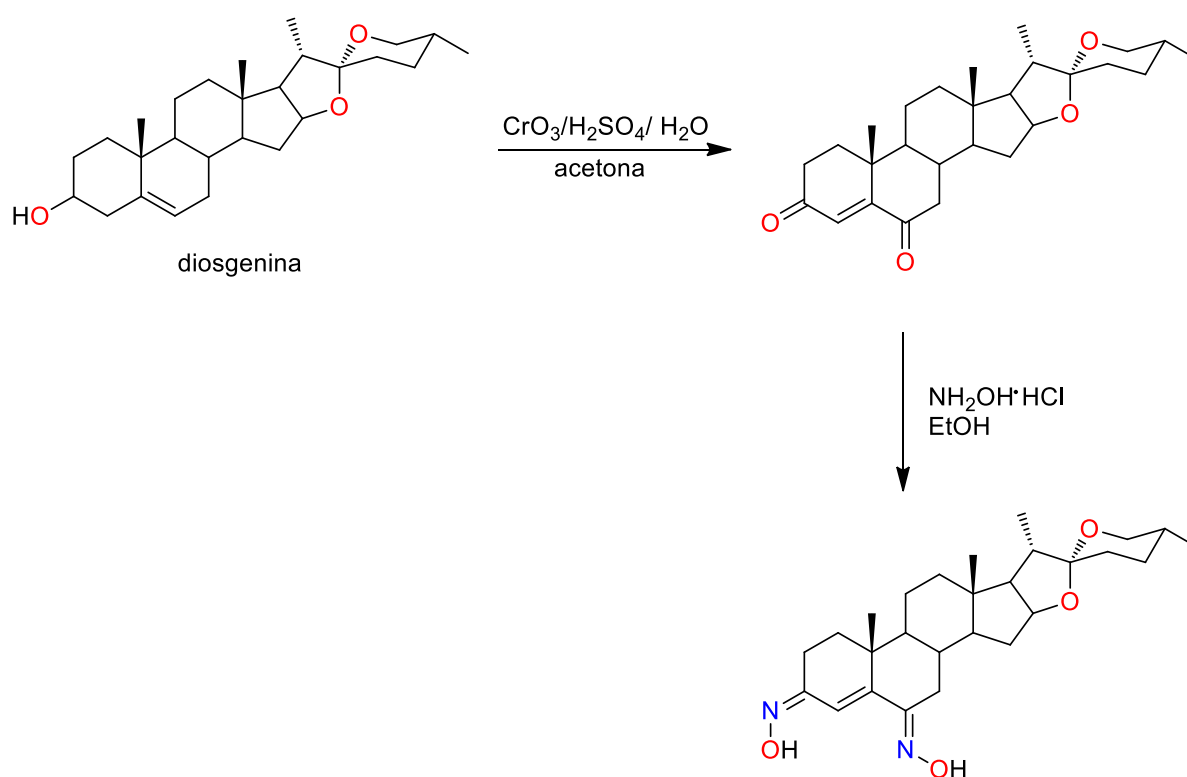


Figura 7. Síntesis de la oxima esteroidal a partir de diosgenina (Sánchez-Sánchez *et al.*, 2016).

Cui y colaboradores (2009) obtuvieron una serie de derivados a partir de hidroximinoesteroides aislados de esponjas marinas que presentan actividad citotóxica y antiviral. Se evaluó la citotoxicidad de los derivados contra las células cancerosas sk-Hep-1, H-292, PC-3 y Hey-1B. El estudio demostró que además de la cadena lateral tipo colesterol en posición 17, la eliminación del enlace doble en posición 4 aumenta la actividad citotóxica para las oximas esteroideas (Fig. 8). Además, la presencia de un grupo hidroxilo en las posiciones 3 o 6 del núcleo esteroideo dio lugar a un aumento notable de la actividad citotóxica.

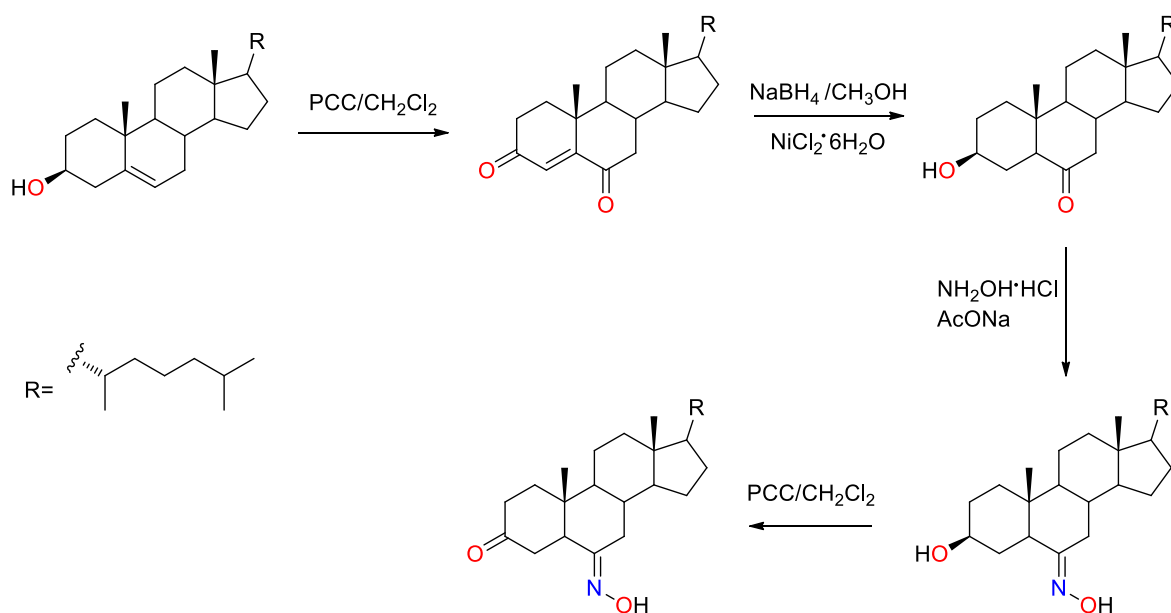


Figura 8. Síntesis de la oxima esteroideas (Cui *et al.*, 2009).

2.2 Lactonas

Las lactonas están ampliamente distribuidas en la naturaleza y exhiben una gran variedad de propiedades biológicas entre las que destacan la actividad anticancerígena, antibacteriana y antifúngica. Las lactonas sesquiterpénicas (germacranólidas, elemanólidas, guayanólidas y pseudoguayanólidas) presentan actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares cancerígenas por ejemplo, el carcinoma humano de nasofaringe (KB), pulmonar (NCI-H460 y COR-L23) y adenocarcinoma colorrectal (DLD1) entre otros (Scotti *et al.*, 2007) (Fischedick *et al.*, 2013).

Por otro lado, se aislaron dos lactonas α,β -insaturadas de la planta *Cryptocarya concinna* (Fig. 9). Para estos compuestos se analizó su actividad biológica obteniendo valores de IC_{50} alrededor de 4 μ M y 18 μ M frente a las líneas celulares Huh7 (carcinoma hepatocelular) y U2OS (Osteosarcoma humana), respectivamente, pero no lograron superar la actividad reportada de la doxorubicina empleada como control positivo (Tabla 3) (Bing-Yuan *et al.*, 2016).

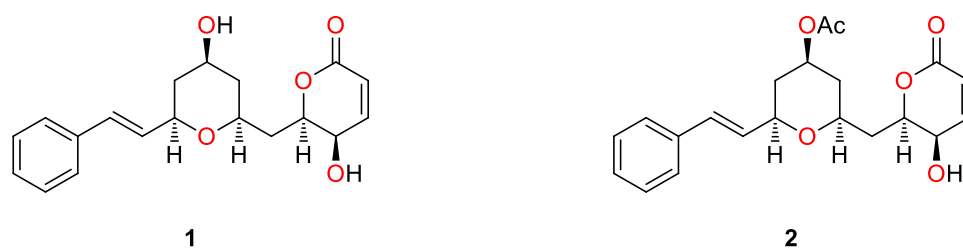


Figura 9. Estructura de las lactonas α,β -insaturadas **1** y **2**.

Tabla 3. Evaluación citotóxica de las lactonas α,β -insaturadas (**1**, **2**) contra las líneas celulares Huh7 y U2O2 (Bing-Yuan *et al.*, 2016).

Compuestos	Huh7 IC_{50} (μ M)	U2O2 IC_{50} (μ M)
1	4.5 \pm 0.4	19.7 \pm 2.8
2	3.9 \pm 0.6	16.2 \pm 2.1
Doxorubicina	1.4 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2

Koziol y colaboradores (2017) aislaron sausinlactonas de la parte aérea de *Saussurea*. La actividad anticancerígena de las sausinlactonas fue evaluada contra la línea celular de cáncer de pulmón A549. Las lactonas etiquetadas como **A** y **B** presentaron mayor actividad citotóxica que la lactona **C** (Fig.10 y Tabla 4). Se puede observar que el grupo hidroxilo en el anillo de siete miembros disminuye la actividad citotóxica de la molécula.

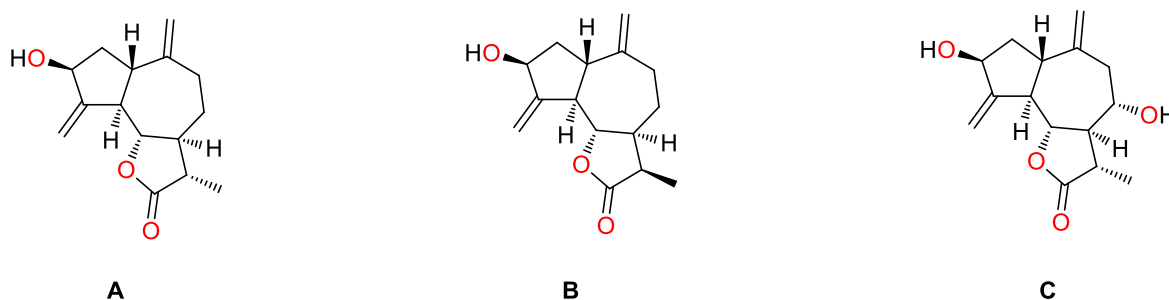


Figura 10. Estructuras de sausinlactonas.

Tabla 4. Evaluación citotóxica de las sausinlactonas frente a la línea celular de cáncer de pulmón A549 (Koziol *et al.*, 2017).

Compuesto	A549 IC ₅₀ (μM)
A	0.01 ± 0.12
B	2.89 ± 0.11
C	No activo

2.3 Nitroalquenos

Los compuestos nitro, particularmente los nitroalquenos conjugados, constituyen una clase de compuestos que han sido estudiados ampliamente por su actividad biológica. Estos compuestos son usados como intermediarios en la síntesis de medicamentos.

Mohan y colaboradores (2006) prepararon una serie de nitroalquenos mediante las reacciones Henry y MBH (Morita–Baylis–Hillman). Algunos de los compuestos obtenidos inhibieron la proliferación de células HeLa (cáncer cervical) en un rango de 2–3 μM (Fig. 11). Los efectos antiproliferativos obtenidos fueron comparables con los que presentaron medicamentos como la noscapina, la estramustina, el metoxiestradiol y la griseofulvina.

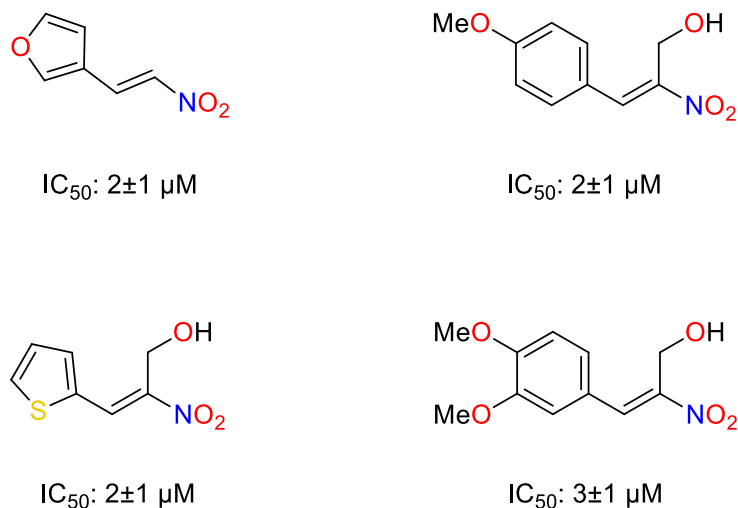


Figura 11. Estructura de nitroalquenos conjugados que presentan actividad citotóxica frente a la línea celular de cáncer cervical (Mohan *et al.*, 2006).

2.4 Especies de *Acacia*

Acacia es un género tropical, el segundo más grande entre las Leguminosae y es representado por 1,250 especies. En México se encuentran 85 plantas de *Acacia*, comúnmente conocidas como huizaches, de las cuales 46 son endémicas y se distribuyen generalmente en las zonas áridas y semiáridas del país. Este género está representado por árboles espinosos y muy resistentes a la sequía; poseen la capacidad de fijar nitrógeno al suelo y proporcionan una gran cobertura leñosa la cual tiene diversos usos domésticos (Gómez-Acevedo y Tapis-Pastrana 2003). Los usos que se les dan a estas plantas son muy variados; algunos de estos son como leña, alimento para el ganado, fuente de aceites esenciales, curtientes y el uso medicinal (Brimer *et al.*, 1982; Taylor *et al.*, 1999).

2.4.1 *Acacia schaffneri* (S. Watson)

Acacia schaffneri conocida comúnmente como "huizache chino" (Fig. 12) es un arbusto denso espinoso de 1.5 a 6.0 m de altura, tiene ramillas pilosas; estipulas espinosas de 1.0 a 4.0 cm de largo, tiene hojas con 4 a 6 pares de pinnas, folíolos de 12 a 20 pares por pinna de 1.5 a 4.0 mm de largo y 0.5 a 1.0 mm de ancho. Las flores tienen aroma y son de color amarillo-naranja en racimos redondos de 0.6 a 1.8 cm; las legumbres son negras, angostas, aterciopeladas y ligeramente aplanadas de 6.3 a 12.7 cm de longitud (Rzedowski, 2003).



Figura 12. Imágenes de *Acacia schaffneri*.

2.4.1.1 Uso en la medicina tradicional de *Acacia schaffneri*

Acacia schaffneri se emplea para tratar úlceras gástricas, tomando infusiones de la corteza; también se utiliza para curar infecciones en la piel aplicando directamente el fruto fresco y sin cáscara o lavando directamente la parte afectada con el té del fruto seco (Anderson *et al.*, 1984).

2.4.2 Metabolitos secundarios en especies de *Acacia*

Entre los metabolitos secundarios reportados en especies de *Acacia* se encuentran alcaloides, glucósidos, cianógenos, ciclitoles, ácidos grasos, fluoroacetato, gomas, aminoácidos no proteicos, terpenos (incluyendo aceites esenciales, diterpenos, fitosterol, triterpenos y saponinas), taninos hidrolizables, taninos condensados y flavonoides entre otros (Krauss y Reinbothe, 1973; Seigler, 2003).

Algunos de estos metabolitos tienen actividad biológica. Por ejemplo se encontró un triterpenoide en *A. aulacocarpa* que posee actividad inhibidora de la proteína Tie2 cinasa. Además, las saponinas triterpenoides de *A. victoriae* inhiben el crecimiento de células tumorales, inducen apoptosis y previenen la carcinogénesis inducida químicamente en ratones. Por otro lado, en *A. tenuifolia* se encontraron saponinas con actividad citotóxica significativa contra la línea celular de cáncer de pulmón M109 (Seo *et al.*, 2006). También se han encontrado diterpenos de tipo cassano en *A. nilotica* los cuales poseen actividad antimicrobiana importante (Eldeen *et al.*, 2010).

En un estudio químico de *A. schaffneri* llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo se obtuvieron 18 metabolitos entre ellos *seco-oxacassanos*, *bis-seco-oxacassano*, filocladanos y flavonoides, algunos de los cuales presentaron actividad citotóxica y antiinflamatoria importante (Manríquez-Torres, 2012).

2.4.2.1 *seco-Oxacassanos*

Los *seco-oxacassanos* son un tipo particular de diterpenos. Hasta antes del trabajo de Manríquez-Torres y colaboradores (2011) sólo eran conocidos dos diterpenos tricíclicos (**1** y **2**) que se identificaron en *Acacia jaquemonti* y dos diterpenos tetracíclicos llamados farnesirano A y farnesirano B, que se aislaron de *Acacia farnesiana* (Fig. 13) (Joshi *et al.*, 1978; Lin *et al.*, 2009). Debido a lo poco conocido de estos compuestos los estudios de actividad biológica sobre los mismos son casi inexistentes.

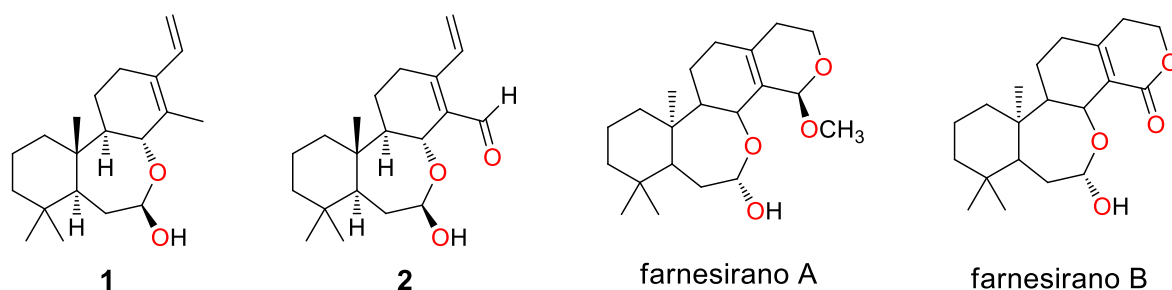


Figura 13. Estructuras de *seco*-oxacassanos aislados de especies de *Acacia* (Joshi *et al.*, 1978; Lin *et al.*, 2009).

Un estudio químico previo de *Acacia schaffneri* realizado por nuestro grupo de trabajo condujo a la obtención de los *seco*-oxacassanos **1–3** (Fig. 14) los cuales se evaluaron en su actividad citotóxica en el modelo de la sulforodamina B y antiinflamatoria en el modelo de inhibición de la citosina proinflamatoria conocida como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), en macrófagos. El diterpeno **3**, nombrado como *seco*-oxacassanal, presentó actividad citotóxica importante frente a las líneas de cáncer de colon, de pulmón y de piel, aunque fue igualmente activo frente a sus contrapartes sanas, es decir, no fue selectivo.

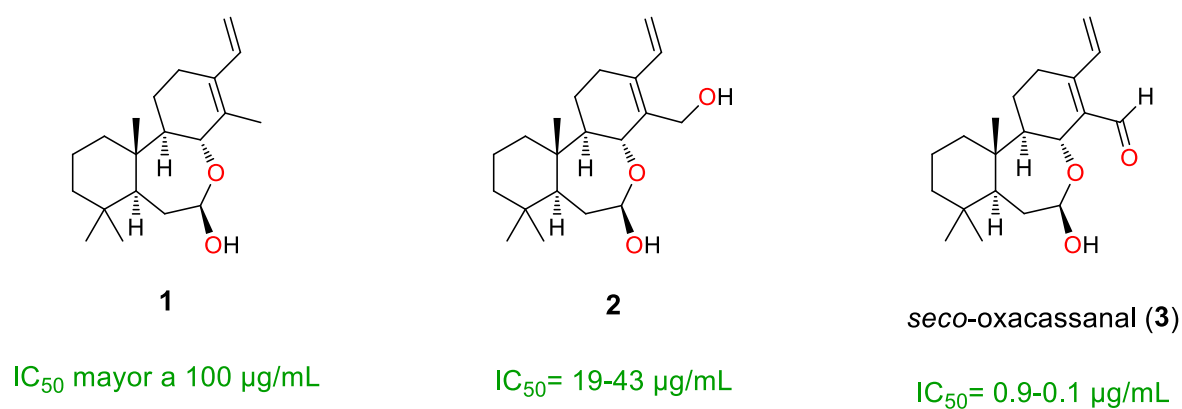


Figura 14. Estructura de *seco*-oxacassanos obtenidos de *Acacia schaffneri* y rango de IC_{50} de su actividad citotóxica frente a líneas de cáncer de colon, pulmón y piel (Torres-Valencia *et al.*, 2015).

Al observar la relación estructura–actividad de los *seco*-oxacassanos **1–3**, se puede apreciar que la conjugación de los dos enlaces dobles con el carbonilo (C16-C15-C13-C14-C17) es muy importante para la actividad citotóxica (Fig. 15), ya que los *seco*-oxacassanos **1** y **2** no tuvieron actividad relevante (Torres-Valencia *et al.*, 2015).

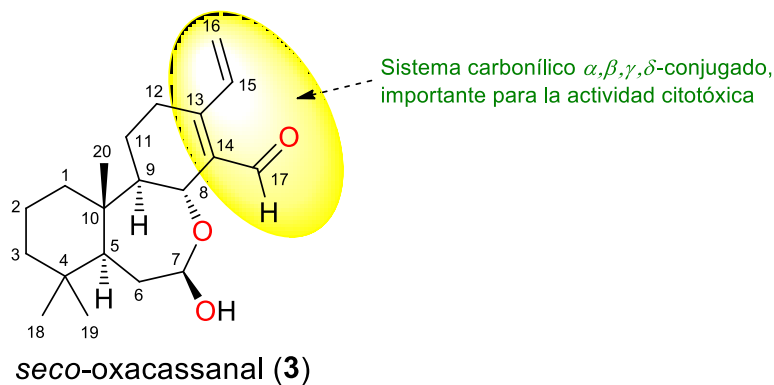


Figura 15. Estructura del *seco*-oxacassanal (**3**), mostrando el sistema conjugado, importante para la actividad citotóxica.

Con base en lo anterior, en este trabajo se planteó la obtención de derivados del principio activo **3**, los cuales poseen el sistema carbonílico conjugado (o su equivalente), así como la preparación de derivados que presentan en su estructura el grupo lactona en C-7. También se planteó evaluar la actividad citotóxica de algunos derivados frente a algunas líneas celulares de cáncer humano, esperando que mejoren las propiedades biológicas (selectividad y potencia) del *seco*-oxacassano de partida (**3**).

3. HIPÓTESIS

Dada la importante actividad de inhibición *in vitro* de células de cáncer de colon, pulmón y piel humanas presentada por el producto natural *seco-oxacassanal* (**3**) aislado de *Acacia schaffneri*, pero que no es selectivo frente a sus contrapartes celulares sanas, su modificación estructural conducirá a derivados que mejorarán la actividad biológica presentada por el compuesto **3**.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Preparar una serie de derivados tipo *seco-oxacassano* a partir del principio activo *seco-oxacassanal* aislado de *Acacia schaffneri*, mediante reacciones comunes de oxidación, adición nucleofílica y condensación tipo aldólica, para contribuir al conocimiento de nuevos principios activos anticancerígenos y antiinflamatorios.

4.2 Específicos

1. Aislar el *seco-oxacassanal* (**3**) a partir del extracto hexánico de la corteza de las ramas de *Acacia schaffneri*.
2. Obtener y caracterizar nuevos derivados tipo *seco-oxacassano* a partir del producto natural **3**.
3. Realizar un estudio conformacional y de reactividad del *seco-oxacassanal* y los derivados obtenidos, a nivel teórico empleando DFT.
4. Evaluar la actividad citotóxica y antiinflamatoria de los derivados obtenidos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Procedimientos generales

Las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo empleando gel de sílice 60, Merk, 0.04-0.063 mm (Aldrich, 2300-400 mesh ASTM) en columnas de vidrio de 5 y 2 cm de diámetro interno por 40 y 60 cm de largo, utilizando la técnica de cromatografía por gravedad. La separación mediante cromatografía en placa fina se realizó en cromatoplasmas de gel de sílice sobre aluminio de 2 x 5 cm y 3 x 5 cm, usando como revelador sulfato cérico amoniacal y cloruro de cobalto.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , así como los experimentos en dos dimensiones COSY, HSQC y HMBC se realizaron en un equipo Bruker de 400 MHz, usando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro FT-IR- Perkin-Elmer System 2000 en pastillas de KBr para todos los compuestos. Los puntos de fusión se midieron en un equipo Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos. Las rotaciones ópticas se determinaron en CHCl_3 en un polarímetro Perkin Elmer 341 utilizando la línea D del espectro de emisión del sodio (589 nm). La determinación estructural de rayos-X de monocristal se realizó utilizando un difractómetro Gemini (Agilent), con detector Atlas usando radiación de cobre, $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1.54184 \text{ \AA}$), la correlación e integración de datos se llevó a cabo utilizando los paquetes de software CryAlisPro. La solución y el refinamiento de la estructura se efectuaron en el programa Olex 2 v1.2.

Los cálculos conformacionales y la optimización molecular se realizaron en el programa Spartan 08 V1.2.0. El cálculo de reactividad se realizó con el paquete Gaussian 03 utilizando un clúster con 14 núcleos Xeon 3.0 GHZ y 7 GB de memoria. Los resultados se visualizaron con el programa GaussView 5.0.8.

5.2 Material vegetal

Se realizaron dos colectas de *Acacia schaffneri* los días 30 de abril del 2017 y 18 de marzo del 2018 en la comunidad conocida como La Trinidad en el municipio de Zempoala, Hidalgo.

5.2.1 Obtención del *seco-oxacassanal* (**3**)

Se trabajó con la corteza de los tallos de las ramas (lotes de 1.3 kg) la cual se trituró y se sometió a reflujo con hexano (5 L) por 7 h, se filtró y concentró en el rotavapor. Posteriormente se dejó en reposo durante 12 h. Transcurrido ese tiempo se observó la formación de un precipitado amarillo en el fondo del matraz balón, la solución se decantó y el precipitado se filtró y se lavó con hexano frío para obtener un residuo amarillo (500 mg). La solución decantada (9.38 g) se guardó. El precipitado (500 mg) se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de fase normal y como eluyente se utilizó una mezcla de hexano-AcOEt (4:1). Se colectaron 20 fracciones de 60 mL las cuales se monitorearon mediante cromatografía en capa fina, usando hexano-AcOEt (4:1) como eluyente. En las fracciones 12–18 se obtuvo el *seco-oxacassanal* (**3**) (R_f 0.3).

5.3 Obtención del derivado oxima (**4**)

En un matraz balón de 25 mL provisto con una barra magnética se colocó el *seco-oxacassanal* (**3**) (300 mg) y se disolvió en EtOH (20 mL). Se adicionaron lentamente clorhidrato de la hidroxilamina (199 mg) y acetato de sodio (235 mg) disueltos en H₂O dest. (2 mL), observando la formación de un precipitado blanco. Al término de la adición se tapó el matraz y se dejó reaccionar por 1 h con agitación vigorosa, se monitoreo la reacción cada 15 min hasta que se consumió el aldehído de partida. Posteriormente el crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se obtuvieron 198 mg (66%) del compuesto **4**.

5.4 Obtención del derivado lactona (5)

En un matraz balón de dos bocas de 100 mL, provisto de una conexión Claisen, refrigerante, embudo de adición y barra magnética, se colocó el *seco*-oxacassanal (**3**) (500 mg) disuelto en acetona (30 mL). La solución se colocó en un baño de hielo y agitación para adicionar de manera lenta el reactivo de Jones (0.4 g de CrO₃, 0.4 mL de H₂SO₄ y 1.5 mL de H₂O dest.). Posteriormente, se dejó reaccionar durante una hora, se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro, se extrajo con AcOEt (40 mL), la fase orgánica se lavó con H₂O destilada (30 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor. Se dejó reposar el concentrado de la fase orgánica y después de 72 h se obtuvo el compuesto **5** en forma de cristales amarillos (415 mg, 83%).

5.5 Obtención del derivado nitroalqueno (6)

En un matraz balón de 25 mL provisto con un refrigerante se colocó el *seco*-oxacassanal (**3**) (300 mg), acetato de amonio (36.5 mg) y nitrometano (2.5 mL). La reacción se sometió a reflujo por 3 h, posteriormente se extrajo con AcOEt (40 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con H₂O destilada fría (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal empleando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) para obtener el derivado **6** como un sólido amarillo (170 mg, 56%).

5.6 Obtención del derivado oxima-lactona (7)

En un matraz balón de 25 mL provisto de una barra magnética se colocó la lactona del *seco*-oxacassanal (**5**) (100 mg) y se disolvió en EtOH (15 mL). Esta solución se sometió a agitación y se adicionó lentamente una solución de clorhidrato de hidroxilamina (67.1 mg) y acetato de sodio (79.4 mg) disueltos en H₂O dest. (2 mL), se observó una apariencia turbia al término de la adición. Se tapó el matraz y se

dejó reaccionar por 30 min con agitación vigorosa. Posteriormente, la reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetona (9:1) para obtener el derivado **7** como un sólido blanco (65 mg, 65%).

5.7 Obtención del derivado epóxido-formiato (**8**)

En un matraz balón de 100 mL provisto de un refrigerante y barra magnética se colocó el *seco*-oxacassanal (**3**) (300 mg) disuelto en CH_2Cl_2 (25 mL). Se adicionó de manera lenta el ácido *m*-cloroperbenzoico (325 mg) y la reacción se sometió a reflujo lento por 2 h. Posteriormente, el crudo de reacción se concentró en el rotavapor y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal empleando como eluyente hexano-acetona (4:1). Después de 24 h se observó la formación de cristales blancos en algunas fracciones (50 mg, 17 %).

5.8 Estudios biológicos

Los estudios biológicos se llevaron a cabo en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, España, en colaboración con la Dra. Virginia Motilva. A continuación se describe de manera breve en qué consistieron estas pruebas.

5.8.1 Determinación de actividad citotóxica: Ensayo de sulforodamina B (SRB)

La actividad citotóxica de los derivados oxima (**4**) y lactona (**5**) se determinó mediante el ensayo de SRB, el cual es un compuesto de color rosa, poseedor de dos grupos sulfonato cargados negativamente ($-\text{SO}_3^-$), con la capacidad de unirse electrostáticamente a cationes, en este caso, a los aminoácidos básicos de proteínas de células vivas. La evaluación del IC_{50} es mediante el cálculo de

concentración de la muestra necesaria para inhibir el crecimiento celular en un 50%.

5.8.2 Tratamiento: Fijación, tinción y lectura

Las células se fijaron con ácido tricloroacético (TCA) al 50% (50 μL /pocillo) en agua destilada por 1 h a 4°C, luego se eliminó el TCA mediante 5 lavados con agua desionizada, se agregó SRB (100 μL /pocillo) y se dejó en reposo durante 30 minutos en oscuridad. Posteriormente, se eliminó el exceso de SRB mediante cinco lavados con ácido acético al 1%, la disolución de la muestra se llevó a cabo por medio de buffer TRIS 10 mM (100 μL / pocillo). La determinación de la absorbancia fue a 492 nm.

5.8.3 SRB en células HT-29 (Adenocarcinoma de colon humano)

El ensayo se realizó sobre placas estériles de 96 pocillos con densidad de 5,000 células por pocillo. Las células se mantuvieron 24 h en incubadora para favorecer la adhesión de las células. Tras este periodo, se adicionaron las muestras a concentraciones de 0.02–100 μM .

Una vez transcurrido el tiempo de incubación correspondiente (24 y 48 h) las células fueron fijadas con ácido tricloroacético (TCA) al 50% durante 1 h a 4°C. A continuación, se realizaron varios lavados de las placas con agua desionizada, se añadieron 100 μL de sulforodamina B que se incubó durante 30 min en oscuridad. Por último, se eliminó el exceso de SRB mediante lavados con ácido acético al 1% y el contenido teñido en cada pocillo se resuspendió con 100 μL de tampón Tris base 10 mM, para medir la absorbancia, mediante un medidor de placa a 492 nm.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizaron dos colectas de *Acacia schaffneri* y se prepararon 10 extractos hexánicos utilizando la corteza de los tallos de las ramas (lotes de 1.3 kg). De cada lote se obtuvieron aproximadamente 9.88 g de extracto concentrado de los cuales 500 mg corresponden a un precipitado amarillo.

El precipitado (500 mg) se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de fase normal y como eluyente se utilizó hexano-AcOEt para obtener el *seco*-oxacassanal (**3**) (400 mg). Lo anterior permite hacer los cálculos de los rendimientos, como se describe a continuación.

Rendimiento:

$$\frac{9.88g \text{ (extracto)}}{1300g \text{ (corteza)}} \times 100 = 0.76\%$$

$$\frac{0.500g \text{ (precipitado)}}{9.88g \text{ (extracto)}} \times 100 = 5.06 \%$$

$$\frac{0.400g \text{ (seco - oxacassanal)}}{0.500g \text{ (precipitado)}} \times 100 = 80\%$$

$$\frac{0.400g \text{ (seco - oxacassanal)}}{1300g \text{ (corteza)}} \times 100 = 0.031 \%$$

Una muestra del *seco*-oxacassanal puro se analizó por RMN ¹H en CDCl₃. En su espectro (Fig. 16) se observó una señal simple en 10.12 ppm correspondiente al protón del grupo aldehído (H-17), una señal doble de dobles en 7.19 ppm característica del protón vinílico en C-15, dos señales dobles alrededor de 5.58 ppm correspondientes a los protones vinílicos H-16a y H-16b, una señal ddd en aproximadamente 5 ppm debida al hidrógeno hemiacetálico (H-7) y en 4.8 ppm se apreció la señal doble del hidrógeno base de oxígeno H-8, casi sobrepuesta con la señal simple debida al OH del grupo hemiacetálico. Cercano a 0.75 ppm se observaron las señales de los 3 metilos terciarios del compuesto (Me-18, Me-19 y Me-20).

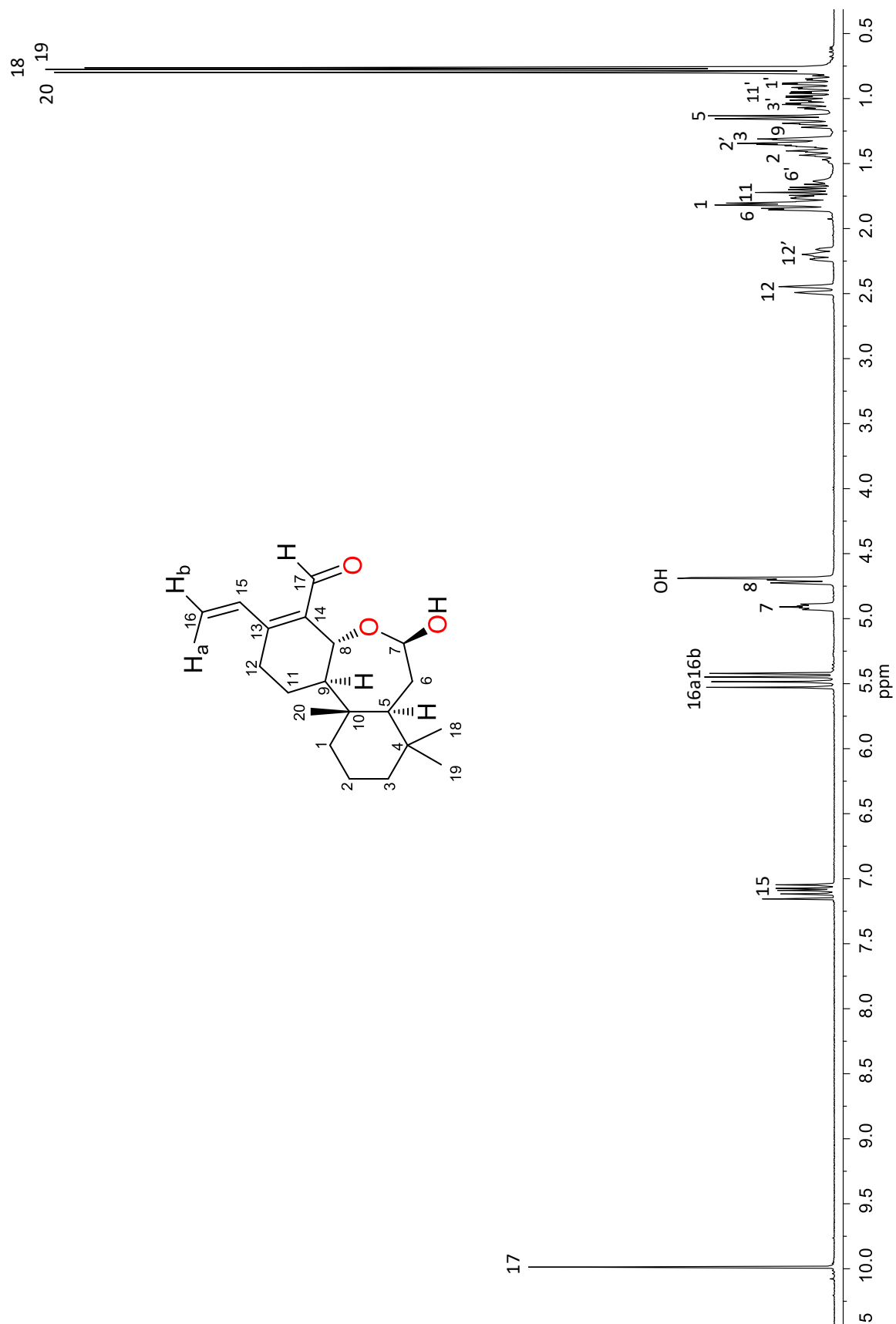
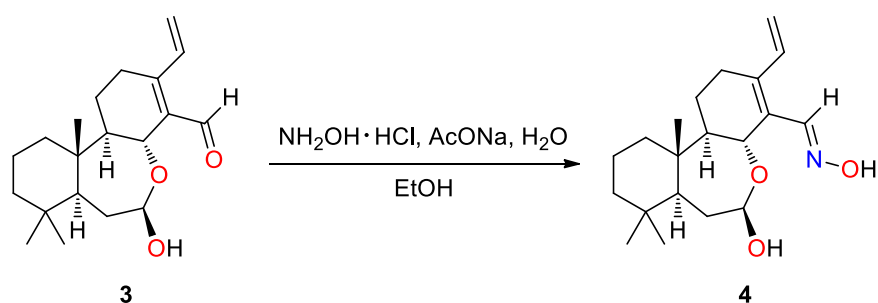


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del *seco*-oxacassanal (**3**).

6.1 Derivado oxima del *seco*-oxacassanal (**4**)

Se llevó a cabo la reacción del *seco*-oxacassanal (**3**) con hidroxilamina y AcONa para obtener la oxima correspondiente (Esquema 1), el rendimiento de la reacción fue 66% y se obtuvo un compuesto de apariencia blanca el cual presentó un R_f de 0.25 en un sistema cromatográfico de fase normal utilizando como eluyente hexano-AcOEt (4:1). El compuesto **4** presentó actividad óptica de $[\alpha]_D^{20} -177.0$ (c 1.12, CHCl_3) y un intervalo de punto de fusión de 211–212 °C.



Esquema 1. Reacción para obtener la oxima del *seco*-oxacassanal (**4**).

6.1.1 Caracterización de la oxima **4**

El derivado **4** se sometió a cristalización para posteriormente llevar a cabo su estudio por difracción de rayos-X, cuya estructura (Fig. 17) reveló la conformación preferida en estado sólido y la estereoquímica *E* del residuo oxima. Se puede observar que en la celda unitaria se encuentran dos moléculas del compuesto **4** interaccionando por puentes de hidrógeno lo que favoreció su cristalización. El compuesto **4** presentó un sistema cristalino triclinico con el grupo espacial $P1$ y el parámetros de Flack 0.09(8) (Tabla 32) indicó que el enantiómero correcto es como se dibujó para las estructuras del Esquema 4 y Figura 17. El estudio conformación de este derivado, usando cálculos de Mecánica Molecular y Teoría de Funcionales de la Densidad permitió conocer la conformación más estable de **4** (Fig. 32) la cual reveló una gran similitud con la estructura de rayos-X correspondiente.

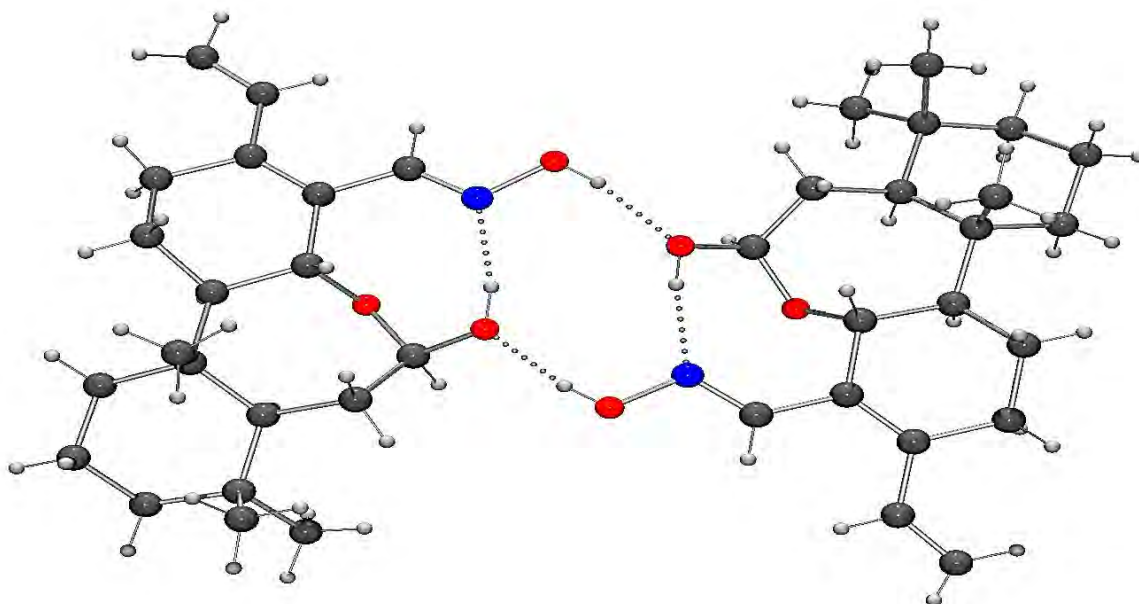


Figura 17. Estructura de rayos-X de la oxima del *seco*-oxacassanal (**4**).

Una muestra del precipitado se analizó por RMN ^1H en CDCl_3 demostrando la obtención de la oxima del *seco*-oxacassanal (**4**). En la Figura 18 se comparan los espectros de RMN ^1H del compuesto **3** y del derivado oxima **4** en donde se puede observar que la señal simple característica del protón del aldehído correspondiente al diterpeno **3** ya no se encuentra y ahora se aprecia una señal simple alrededor de 8.4 ppm debida al protón H-17 base de oxima. El sistema conjugado de enlaces dobles se conserva ya que se tienen una señal doble de dobles en 6.8 ppm para el protón vinílico H-15, dos señales dobles alrededor de 5.4 ppm correspondientes a los protones vinílicos H-16a y H-16b. La señal característica del hidrógeno hemiacetalico (H-7) se desplazó ligeramente a 5.2 ppm y en 4.8 ppm se apreció la señal del hidrógeno base de oxígeno H-8. Las dos señales simples anchas en 10.7 y 7.5 ppm se asignaron a los protones de los grupos hidroxilo en C-17 (oxima) y C-7 (hemiacetal), respectivamente. La señal del protón del grupo hidroxilo en C-7 se desplazó a frecuencias mayores en comparación con **3** ya que existen interacciones por puente de hidrógeno, esto lo podemos observar en la estructura de rayos-X obtenida para este compuesto (Fig. 17) y se corroboró en el espectro de IR (Fig. 71) donde se observó una banda ancha en 3500 cm^{-1} característica de la tensión O-H por puente de hidrógeno.

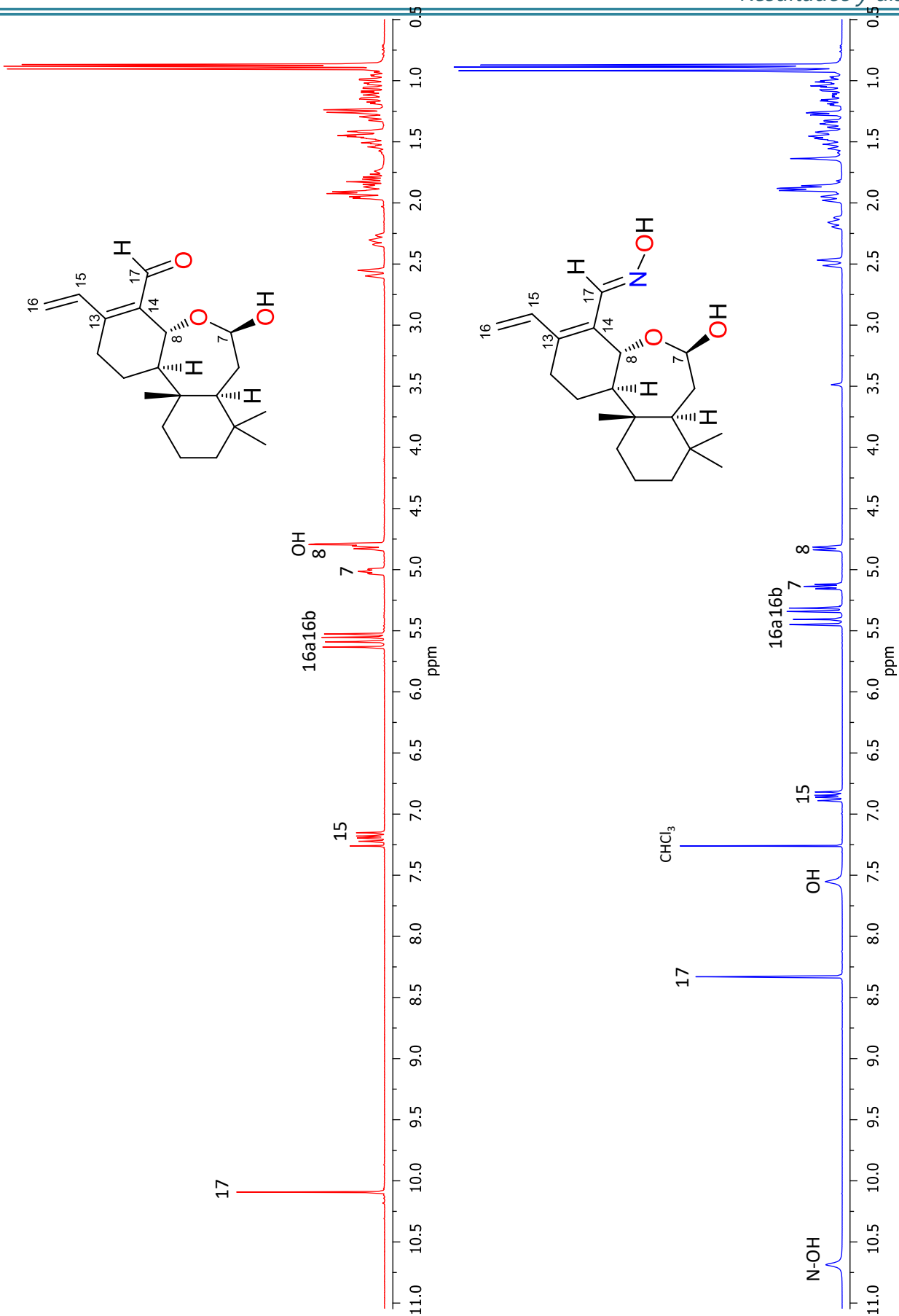
En la comparación de los espectros de ^{13}C (Fig. 19) no se observó la señal característica del grupo aldehído en aproximadamente 190 ppm, en su lugar se presentó una señal en 147 ppm (C-17) característica del grupo oxima. Además, en el espectro HSQC la señal de C-17 presentó una correlación a un enlace con la señal simple en 8.3 ppm correspondiente a H-17 y a su vez, en el espectro HMBC la señal de este protón presentó correlación a dos y tres enlaces con las señales en 128 ppm (C-14) y 145 ppm (C-13), respectivamente. En las Tablas 5 y 6 se muestran los datos de RMN de ^1H y de ^{13}C para el *seco*-oxacassanal y su derivado oxima (**4**).

Tabla 5. Datos de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el *seco*-oxacassanal (**3**) y el derivado oxima (**4**).

Posición	δ_{H} , mult. (J en Hz)	
	3	4
1	1.93, 1.03, m	1.95, 1.01, m
2	1.55, 1.30, m	1.54, 1.47, m
3	1.47, 1.27, m	1.42, 1.16, m
5	1.43, m	1.27, dd (2.32, 7.06)
6	1.97, 1.80, m	1.89, 1.88, m
7	5.03, ddd (9.4, 5.5, 2.5)	5.14, dd (8.5, 6.7)
8	4.81, d (9.5)	4.83, d (8.9)
9	1.33, m	1.35, m
11	1.88, 1.57, m	1.86, 1.08, m
12	2.29, 2.31, m	2.49, 2.16, m
15	7.20, dd (17.0, 11.0)	6.85, dd (17.2, 11.1)
16	5.62, d (17.0), 5.55, d (11.0)	5.43, d (17.1), 5.33, d (11.1)
17	10.11, s	8.33, s
18	0.88, s	0.89, s
19	0.89, s	0.87, s
20	0.91, s	0.92, s
HO-C7	4.79, d (2.6)	7.55, s

Tabla 6. Datos de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para el *sec*-oxacassanal (**3**) y el derivado oxima (**4**).

Posición	δ_{C} , mult. (J en Hz)	
	3	4
1	40.6, CH ₂	40.72, CH ₂
2	18.7, CH ₂	18.82, CH ₂
3	41.7, CH ₂	41.83, CH ₂
4	34.4, C	34.48, C
5	47.4, CH	47.46, CH
6	33.2, CH ₂	33.59, CH ₂
7	96.9, CH	97.56, CH
8	65.3, CH	67.24, CH
9	55.2, CH	56.10, CH
10	38.6, C	38.68, C
11	21.0, CH ₂	21.22, CH ₂
12	28.8, CH ₂	27.70, CH ₂
13	157.1, C	145.31, C
14	135.5, C	128.55, C
15	131.4, CH	132.69, CH
16	122.3, CH ₂	118.55, CH ₂
17	191.9, CH	146.91, CH
18	22.2, CH ₃	33.25, CH ₃
19	33.1, CH ₃	22.37, CH ₃
20	15.2, CH ₃	15.32, CH ₃



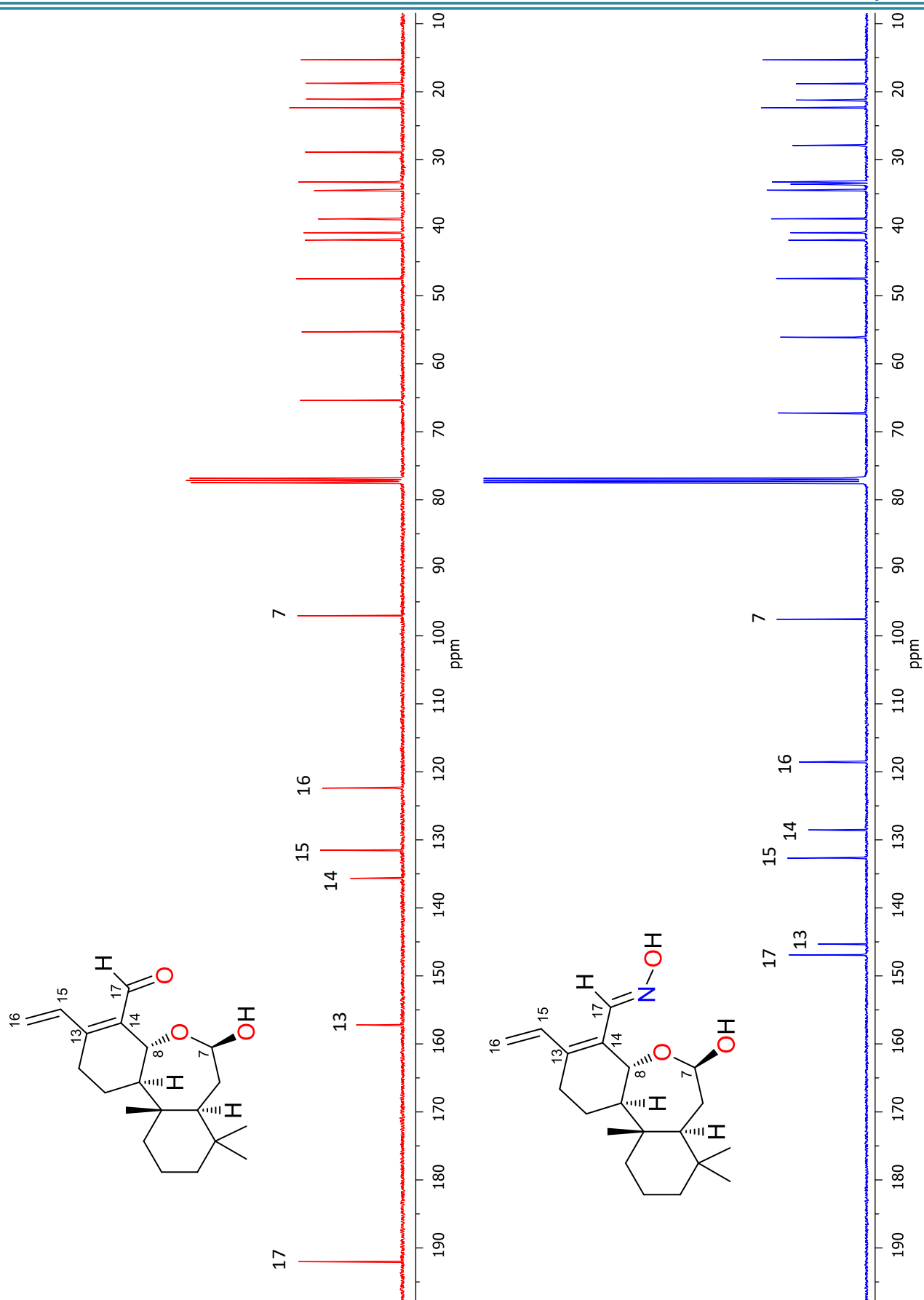
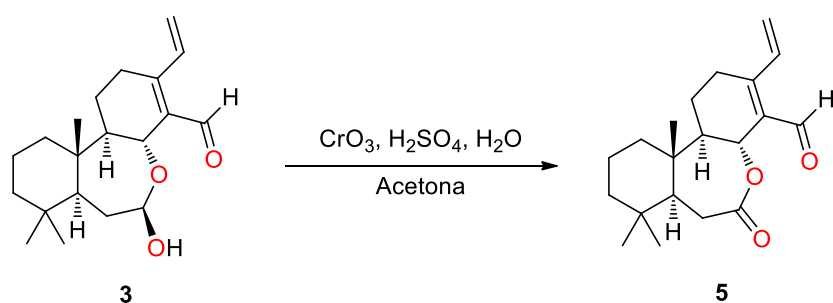


Figura 19. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del seco-oxacassanal y la oxima del seco-oxacassanal (4).

6.2 Derivado lactona del *seco*-oxacassanal (**5**)

El diterpeno **3** se trató bajo condiciones de oxidación de Jones para obtener la lactona del *seco*-oxacassanal (**5**) (Esquema 2). Mediante la extracción con AcOEt del crudo de reacción se obtuvieron cristales amarillos (415 mg, 83%). El derivado **5** presentó un R_f de 0.2 en un sistema cromatográfico de fase normal utilizando como eluyente hexano-AcOEt (4:1). El compuesto **5** presentó actividad óptica de $[\alpha]_D^{20} - 107.74$ (c 1.55, CHCl₃) y p.f. de 233–234 °C.



Esquema 2. Obtención de la lactona del *seco*-oxacassanal (**5**).

6.2.1 Caracterización del compuesto **5**

Una muestra de los cristales se analizó por RMN de ¹H en CDCl₃ evidenciando la obtención de la lactona **5**. Al comparar los espectros del *seco*-oxacassanal (**3**) y de la lactona **5** (Fig. 20) se determinó que la oxidación tuvo lugar en la posición 7 ya que no se observó la señal ddd característica del hidrógeno hemiacetalico H-7. La señal simple correspondiente al protón del aldehído (H-17) en 10.2 ppm se conservó al igual que el sistema conjugado: doble de dobles en 7.3 ppm (H-15) y dos señales dobles alrededor de 5.6 ppm correspondientes a los protones vinílicos H-16a y H-16b. La señal en 5.55 ppm se asignó al protón 8 base de lactona y se apreció que las señales de H-6 y H-6' se desplazaron a frecuencias mayores debido al efecto electroattractor del grupo lactona. Estos hidrógenos se asignaron con ayuda del experimento COSY, en el cual se observó la correlación entre H-6 y H-5.

Por otro lado, en el experimento HMBC se observó la correlación a dos enlaces entre las señales de H-6 y C-7.

En la comparación los espectros de ^{13}C (Fig. 21) no se apreció la señal de C-7 en 96 ppm, característica del carbono hemiacetálico del compuesto **3**, en su lugar se observó una señal en 175 ppm correspondiente al carbonilo del grupo lactona del compuesto **5**. Además en el espectro de IR se observó una banda intensa en 1742 cm^{-1} característica de C=O (Fig. 72).

En las Tablas 7 y 8 se muestran los datos de RMN de ^1H y de ^{13}C para el *seco*-oxacassanal (**3**) y el derivado lactona **5**, respectivamente.

Tabla 7. Datos de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el *seco*-oxacassanal (**3**) y el derivado lactona (**5**).

Posición	δ_{H} , mult. (<i>J</i> en Hz)	
	3	5
1	1.93, 1.03, m	1.6, 1.5, m
2	1.55, 1.30, m	1.8, 1.06, m
3	1.47, 1.27, m	1.48, 1.23 m
5	1.43, m	1.53, d (10.4)
6	1.97, 1.80, m	2.86, dd (10.5, 14.2), 2.5, d (14.3)
7	5.03, ddd (9.4, 5.5, 2.5)	—
8	4.81, d (9.5)	5.52, d (7.7)
9	1.33, m	1.6, m
11	1.88, 1.57, m	1.96, ddd (13.2, 6.8, 3.5), 1.15, m
12	2.29, 2.31, m	2.63, dt (3.3, 18), 2.26, m
15	7.20, dd (17.0, 11.0)	7.27, dd (17.3, 11.0)
16	5.62, d (17.0), 5.55, d (11.0)	5.67, d (17.2), 5.59, d (11.0)
17	10.11, s	10.19, s
18	0.88, s	0.99, s
19	0.89, s	0.84, s
20	0.91, s	1.01, s
HO-C7	4.79, d (2.6)	—

Tabla 8. Datos de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para el *sec*-oxacassanal (**3**) y el derivado lactona (**5**).

Posición	δ_{C} , mult. (J en Hz)	
	3	5
1	40.6, CH ₂	18.67, CH ₂
2	18.7, CH ₂	38.95, CH ₂
3	41.7, CH ₂	41.49, CH ₂
4	34.4, C	35.07, C
5	47.4, CH	52.69, CH
6	33.2, CH ₂	31.46, CH ₂
7	96.9, CH	175.97, C
8	65.3, CH	72.10, CH
9	55.2, CH	53.85, CH
10	38.6, C	39.32, C
11	21.0, CH ₂	21.49, CH ₂
12	28.8, CH ₂	26.79, CH ₂
13	157.1, C	155.51, C
14	135.5, C	132.61, C
15	131.4, CH	130.76, CH
16	122.3, CH ₂	122.71, CH ₂
17	191.9, CH	189.22, CH
18	22.2, CH ₃	33.37, CH ₃
19	33.1, CH ₃	21.40, CH ₃
20	15.2, CH ₃	14.11, CH ₃

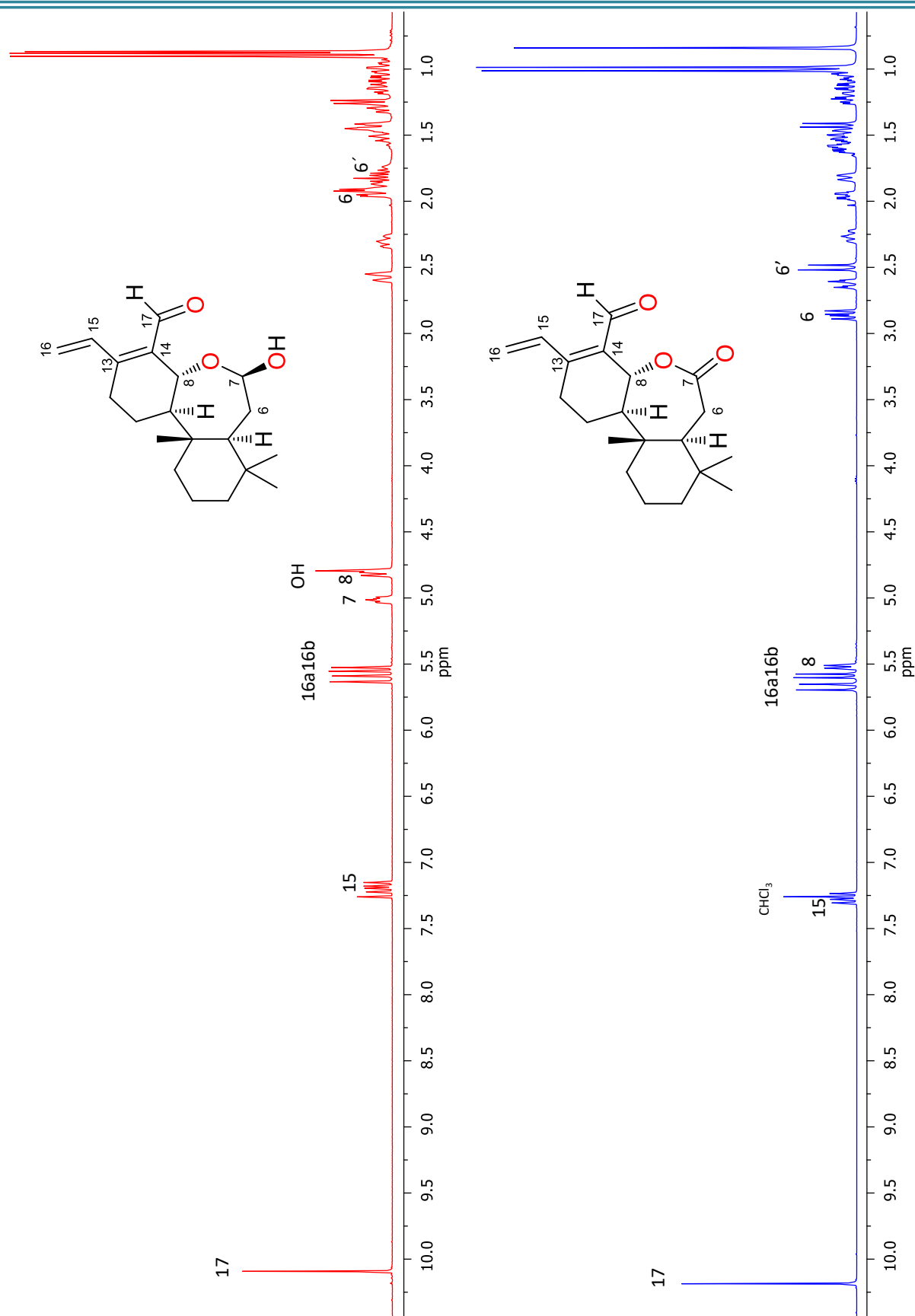


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del *seco*-oxacassanal y la lactona del *seco*-oxacassanal (5).

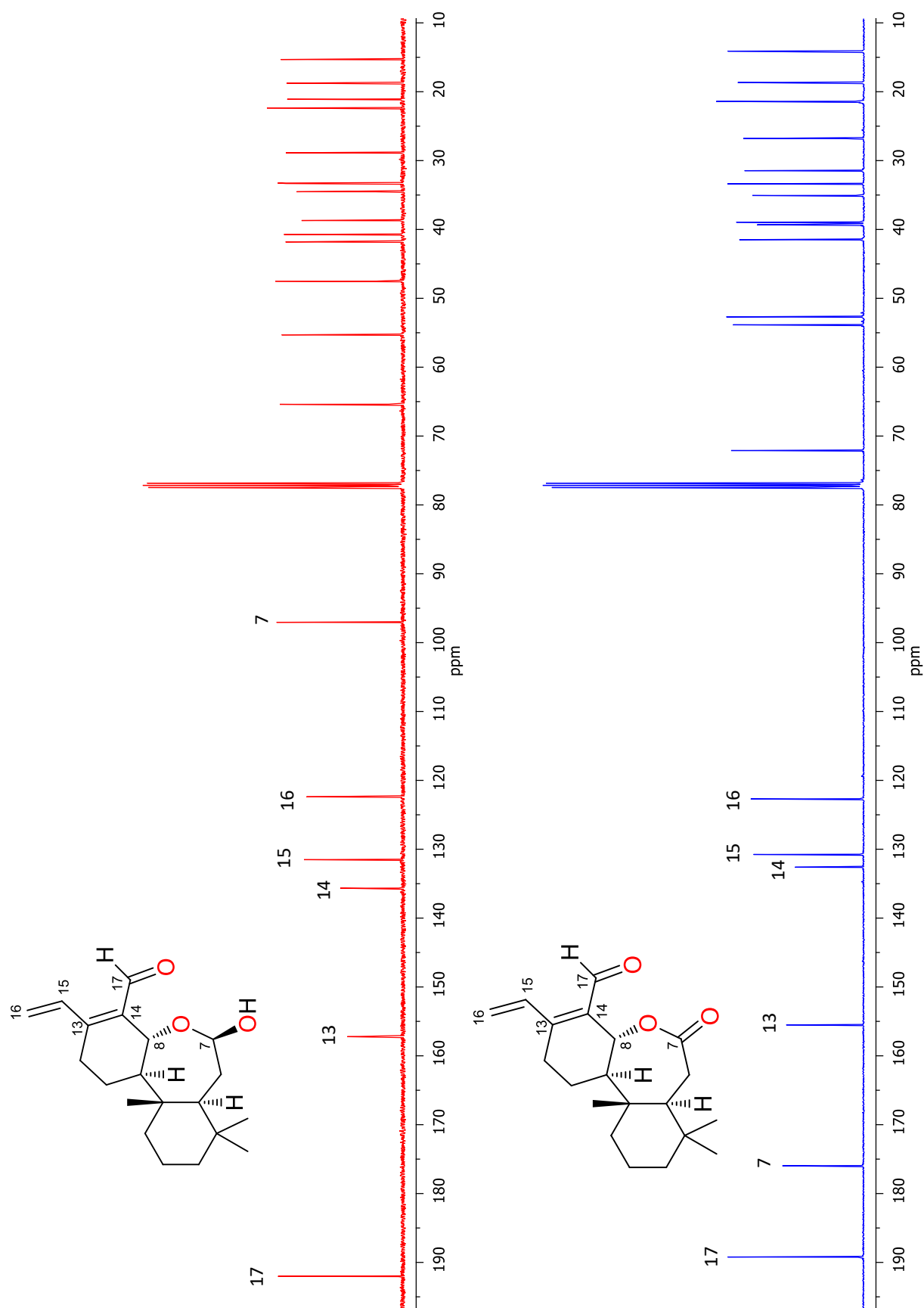


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del seco-oxacassanal y la lactona del seco-oxacassanal (5).

Los cristales obtenidos del derivado lactona **5** fueron adecuados para su estudio por difracción de rayos-X, cuya estructura (Fig. 22) reveló la conformación preferida en estado sólido en la cual los anillos de seis y siete miembros adoptan un arreglo de silla y semi-silla, mientras que el sistema carbonilo conjugado está casi completamente plano. El compuesto **5** presentó un sistema cristalino ortorrómbico con el grupo espacial $P2_12_12_1$ y el parámetro de Flack fue de 0.04(5) (Tabla 33) lo que indica que es el enantiómero correcto. Esta estructura tiene una gran similitud con la conformación más estable encontrada por los cálculos de energía mínima global de DFT (Fig. 33).

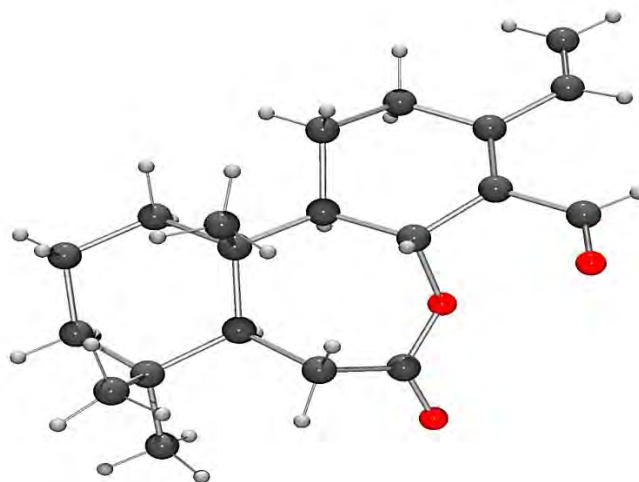
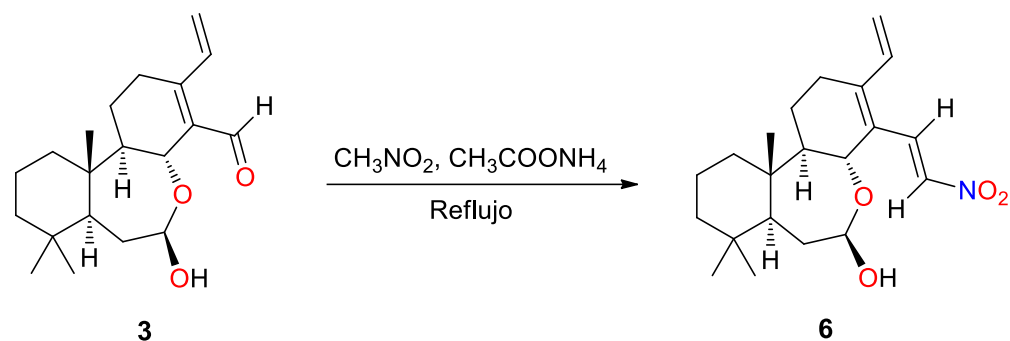


Figura 22. Estructura de rayos-X de la lactona del *seco*-oxacassanal (**5**).

6.3 Derivado nitroalqueno del *seco*-oxacassanal (6)

La reacción del diterpeno **3** con nitrometano condujo al derivado nitroalqueno correspondiente **6** (Esquema 3), el cual presentó R_f de 0.5 en hexano-AcOEt (4:1), mostró $[\alpha]_D^{20} - 56.07$ (c 0.56, CHCl_3) y p.f. 255–257 °C. El mecanismo se propone en la Figura 23.



Esquema 3. Obtención del nitroalqueno del *seco*-oxacassanal (**6**).

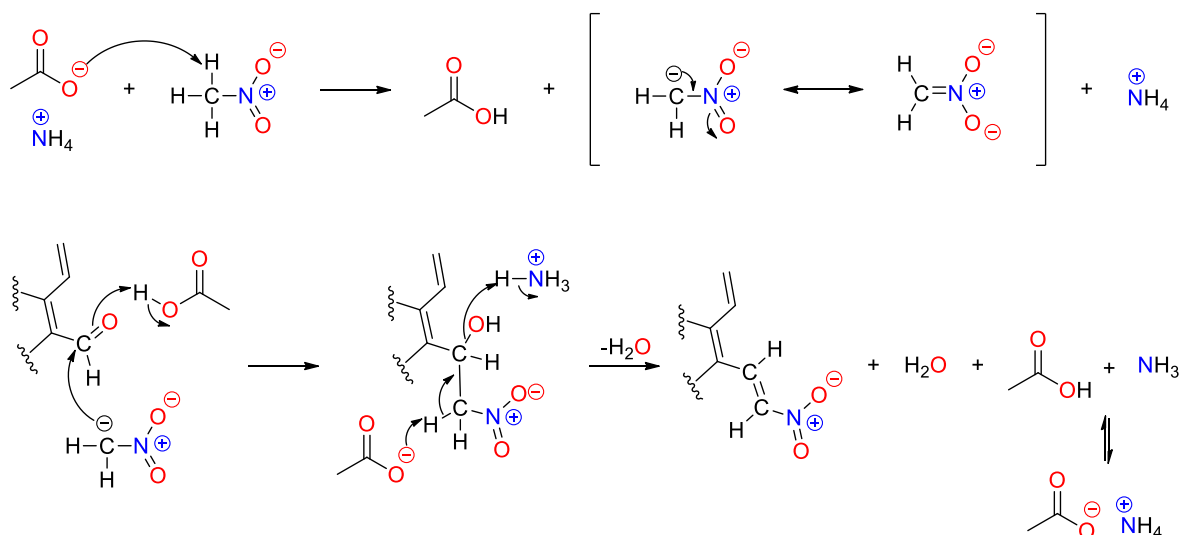


Figura 23. Propuesta del mecanismo para la formación del derivado **6**.

6.3.1 Caracterización del compuesto 6

Una muestra del compuesto obtenido de la purificación cromatográfica se analizó por RMN de ^1H en CDCl_3 indicando la presencia del isómero *trans* del nitroalqueno **6**. En la comparación de espectros de RMN ^1H (Fig. 24) no se observó la señal simple del protón del aldehído; en su lugar se aprecian dos señales dobles ($J = 13.5$ Hz) alrededor de 8.0 ppm y 7.7 ppm debidas a los protones H-17 y H-18, respectivamente. Esta constante de acoplamiento aporta evidencia de la estereoquímica *trans*, dado que es conocido que el isómero *cis* tendría una constante aproximada de 10 Hz. El sistema conjugado de enlaces dobles no se vio afectado ya que se observó una señal doble de dobles en 6.8 ppm para el protón vinílico H-15 y dos señales dobles alrededor de 5.4 ppm correspondientes a los protones H-16a y H-16b. Adicionalmente, se apreció una señal triple en 5.1 ppm para H-7 y doble en 4.6 ppm para H-8.

En la comparación de los espectros de RMN de ^{13}C (Fig. 25) no se observó la señal correspondiente al grupo aldehído (190 ppm), sino dos señales en 136 ppm y 140 ppm para los carbonos sp^2 C-17 y C-21 respectivamente. En el experimento HSQC se observó la correlación a un enlace entre H-17 y C-17, así como la de H-21 con su respectivo carbón (C-21), lo cual permitió asignar las señales adecuadamente. Por otro lado, el experimento HMBC nos permitió distinguir a C-13 y C-14, ya que C-13 presentó correlación a dos o más enlaces con H-17, H-15, H-16 y H-8, mientras que C-14 mostró correlación a dos y tres enlaces con H-21 y H-8.

En las Tablas 9 y 10 se muestran los datos de RMN de ^1H y de ^{13}C para el *sec*-oxacassanal y el derivado nitroalqueno **6**, respectivamente.

Tabla 9. Datos de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el *seco*-oxacassanal (**3**) y el derivado nitroalqueno (**6**).

Posición	δ_{H} , mult. (J en Hz)	
	3	6
1	1.93, 1.03, m	1.97, 1.01, m
2	1.55, 1.30, m	1.54, 1.49, m
3	1.47, 1.27, m	1.45, 1.16, m
5	1.43, m	1.22, m
6	1.97, 1.80, m	1.87, m
7	5.03, ddd (9.4, 5.5, 2.5)	5.14, t (7.3)
8	4.81, d (9.5)	4.65, d (8.9)
9	1.33, m	1.34, m
11	1.88, 1.57, m	1.92, 1.09, m
12	2.29, 2.31, m	2.54, 2.21, m
15	7.20, dd (17.0, 11.0)	6.89, dd (11.0, 17.3)
16	5.62 d (17.0), 5.55, d (11.0)	5.51, d (17.2), 5.40 d (11.0)
17	10.11, s	8.03, d (13.5)
18	0.88, s	0.91, s
19	0.89, s	0.89, s
20	0.91, s	0.94, s
21	—	7.69, d (13.5)
HO-C7	4.79, d (2.6)	—

Tabla 10. Datos de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para el *seco*-oxacassanal (**3**) y el derivado nitroalqueno (**6**).

δ_{C} , mult. (J en Hz)		
Posición	3	6
1	40.6, CH ₂	40.62, CH ₂
2	18.7, CH ₂	18.77, CH ₂
3	41.7, CH ₂	41.78, CH ₂
4	34.4, C	34.66, C
5	47.4, CH	48.34, CH
6	33.2, CH ₂	31.74, CH ₂
7	96.9, CH	97.11, CH
8	65.3, CH	68.76, CH
9	55.2, CH	56.32, CH
10	38.6, C	38.86, C
11	21.0, CH ₂	21.31, CH ₂
12	28.8, CH ₂	28.06, CH ₂
13	157.1, C	147.61, C
14	135.5, C	129.52, C
15	131.4, CH	133.86, CH
16	122.3, CH ₂	119.42, CH ₂
17	191.9, CH	136.08, CH
18	22.2, CH ₃	33.25, CH ₃
19	33.1, CH ₃	22.22, CH ₃
20	15.2, CH ₃	15.19, CH ₃
21	—	139.37, CH

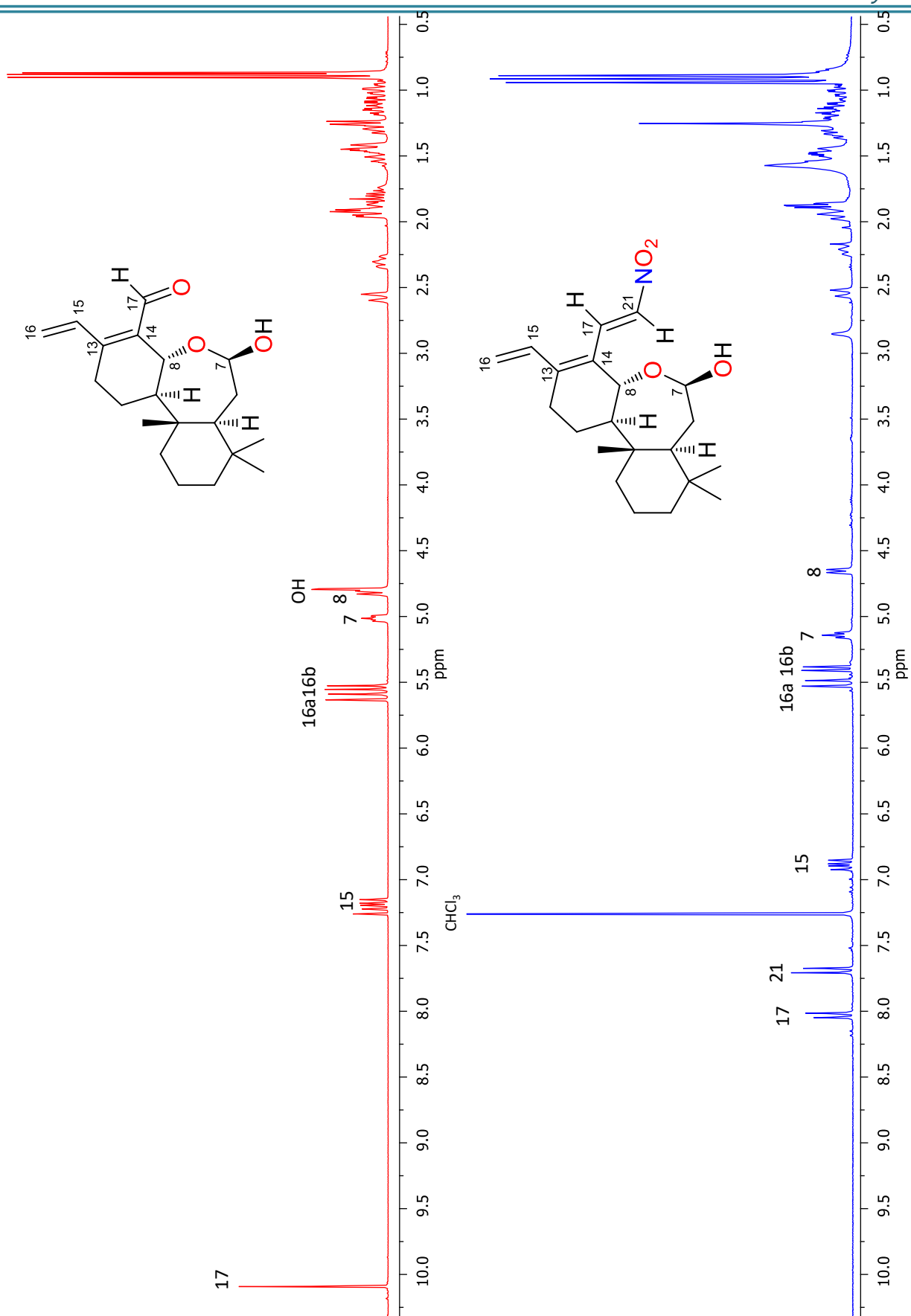


Figura 24. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del *seco*-oxacassanal y el derivado nitroalqueno **6**.

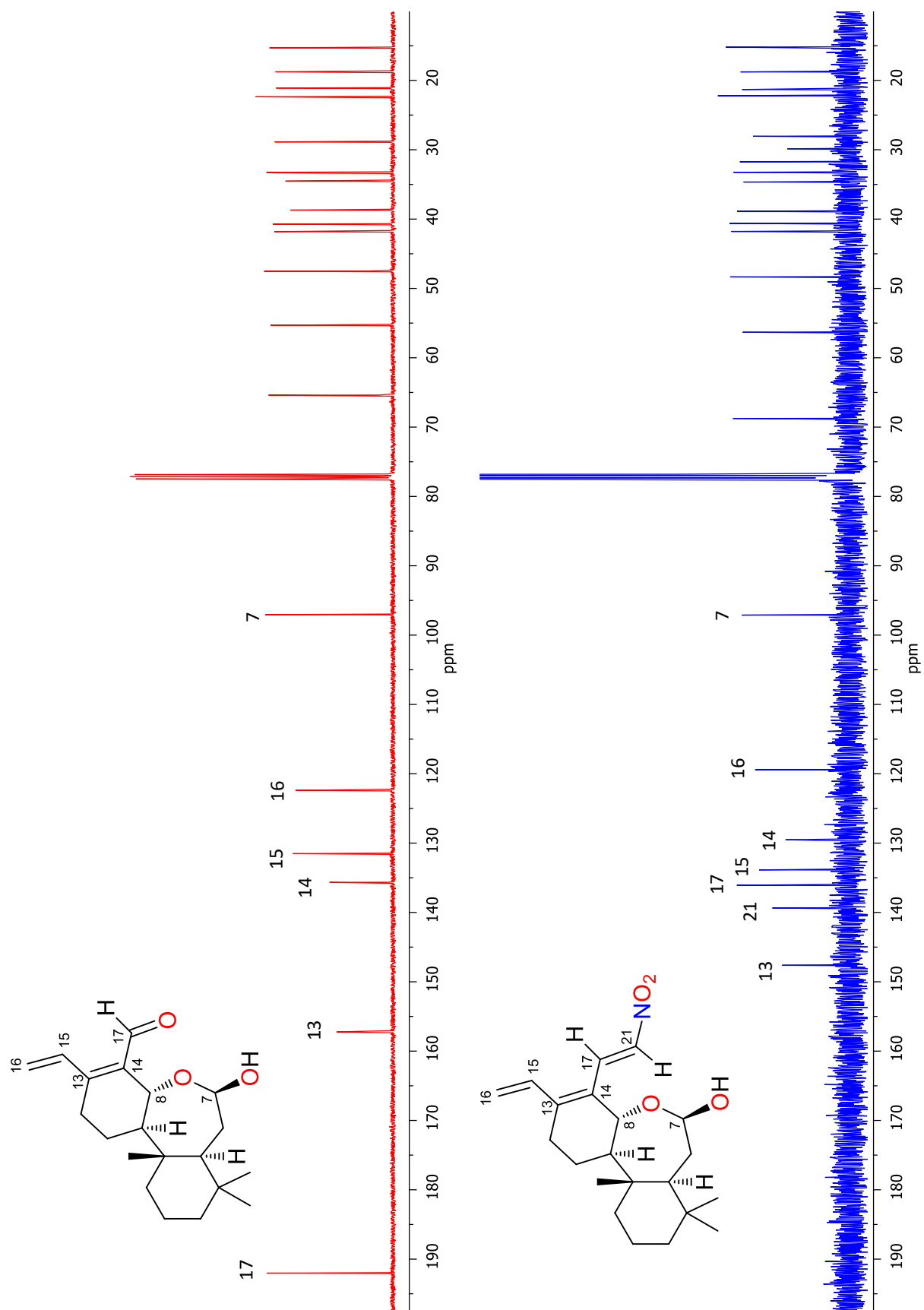
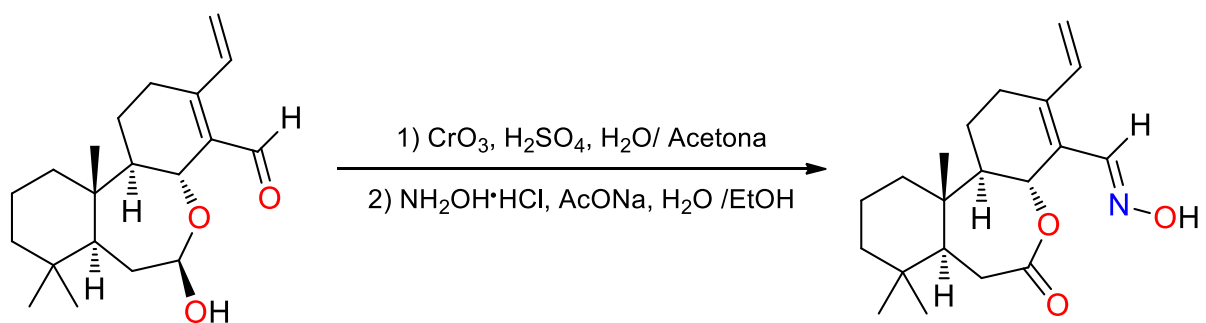


Figura 25. Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del seco-oxacassanal y el derivado nitroalqueno **6**.

6.4 Derivado oxima-lactona del *seco*-oxacassanal (7)

El *seco*-oxacassanal (**3**) se trató con el reactivo de Jones para obtener el derivado lactona **5**. Posteriormente, **5** se hizo reaccionar con hidroxilamina para obtener la oxima correspondiente (**7**) (Esquema 4). El derivado **7** presentó R_f de 0.2 en un sistema cromatográfico de fase normal utilizando como eluyente la mezcla de hexano-AcOEt (4:1), actividad óptica de $[\alpha]_D^{20} - 27.55$ (c 0.45, CHCl_3) y p.f. de 270–272 °C.



Esquema 4. Obtención de la oxima-lactona del *seco*-oxacassanal (**7**).

6.4.1 Caracterización del compuesto 7.

El derivado **7** se obtuvo como un precipitado blanco y se analizó por RMN de ^1H . Al comparar los espectros de los compuestos **3**, **5** y **7** (Fig. 26) se observó la señal simple correspondiente al protón de la oxima (H-17) en 8.3 ppm, las señales de los protones vinílicos H-15 y H-16 se conservan en 6.8 ppm y 5.4 ppm respectivamente. Se observó la señal doble característica de H-8, base de lactona, en 5.5 ppm, y las señales para H-6 y H-6' se vieron afectadas por el grupo lactona ocasionando que se desplacen ligeramente a frecuencias mayores en comparación con el compuesto **3**. En la Tabla 11 se muestran los datos de RMN de ^1H para el *seco*-oxacassanal (**3**), la lactona **5** y el derivado oxima-lactona **7**.

Tabla 11. Datos de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el *seco*-oxacassanal (**3**) y el derivado oxima-lactona (**7**).

Posición	Δ_{H} , mult. (J en Hz)		
	3	5	7
1	1.93, 1.03, m	1.6,1.5, m	1.54,1.16, m
2	1.55, 1.30, m	1.80, 1.06, m	1.84, 1.61,m
3	1.47, 1.27, m	1.48, 1.23 m	1.49, 1.25,m
5	1.43, m	1.53, d (10.4)	1.45, d (10.6)
6	1.97, 1.80, m	2.86, dd (10.5, 14.2), 2.50, d (14.3)	2.82, dd (10.6, 14.2), 2.50, d (14.3)
7	5.03, ddd (9.4, 5.5, 2.5)	—	—
8	4.81, d (9.5)	5.52, d (7.7)	5.50, d (5.8)
9	1.33, m	1.60, m	1.64 m
11	1.88, 1.57, m	1.96 ddd (13.2,6.8, 3.5), 1.15, m	1.95, 1.22,m
12	2.29, 2.31, m	2.63 dt (3.3, 18), 2.26 m	2.54, 2.13,m
15	7.20, dd (17.0, 11.0)	7.27 dd (17.3,11.0)	6.86 dd (11.0, 17.2)
16	5.62 d (17.0), 5.55 d (11.0)	5.67 d (17.2), 5.59 d (11.0)	5.47 d (17.0), 5.36 d (11.0)
17	10.11, s	10.19, s	8.29, s
18	0.88, s	0.99, s	1.00, s
19	0.89, s	0.84, s	0.85, s
20	0.91, s	1.01, s	1.04, s
HO-C7	4.79, d (2.6)	—	—

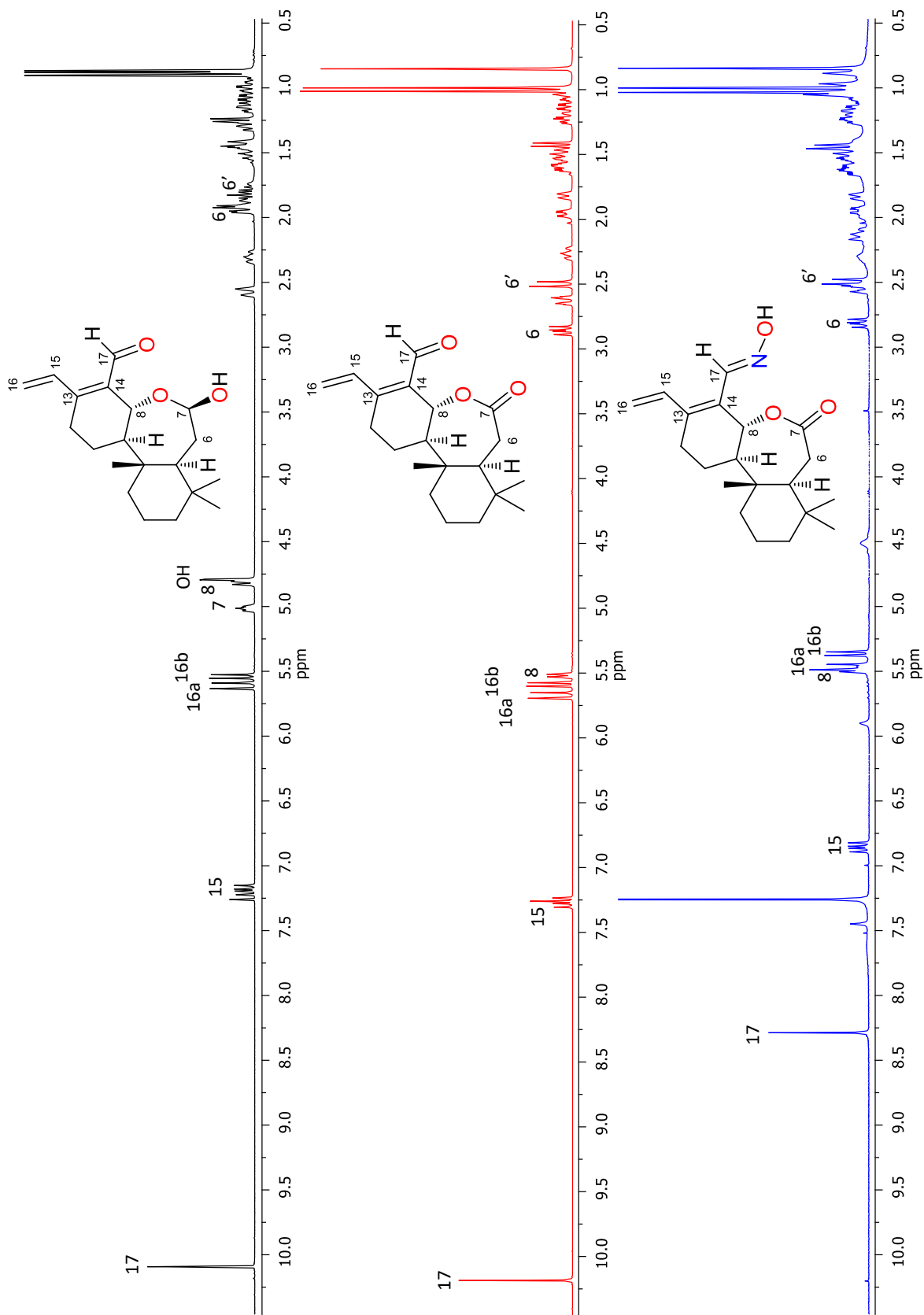
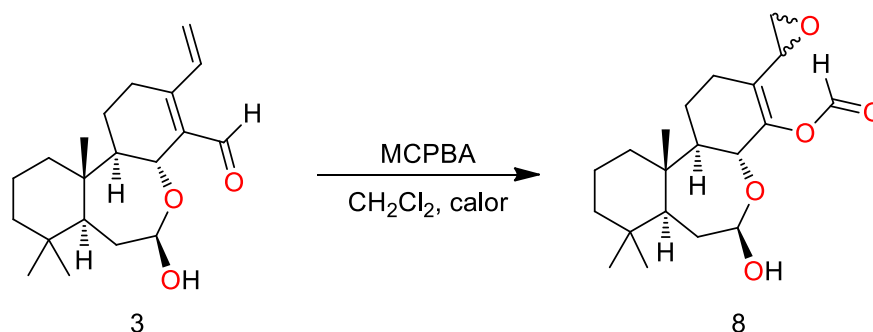


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del seco-oxacassanal (**3**), la lactona del seco-oxacassanal (**5**) y la oxima-lactona del seco-oxacassanal (**7**).

6.5 Derivado epóxido-formiato del *seco*-oxacassanal (**8**)

El diterpeno **3** se sometió a condiciones de epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico en reflujo con CH₂Cl₂ (Esquema 5). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal empleando como eluyente hexano-acetona (4:1). Después de 24 h se observó la formación de cristales blancos en algunas fracciones, los cuales se analizaron mediante RMN de ¹H y de ¹³C, en donde se observó la presencia de dos compuestos que no se han podido separar. Los cristales obtenidos se sometieron a un estudio por difracción de rayos-X cuya estructura (Fig.27) reveló la conformación preferida en estado sólido, y la presencia de los grupos formiato y epóxido. El cristal difractado presentó un sistema cristalino monoclinico con el grupo espacial *P*2₁ y el parámetro de Flack fue de 0.1 (3) (Tabla 34) lo que indicó que es el enantiómero correcto. El compuesto corresponde al diastereoisómero 15*S*.



Esquema 5. Obtención de los epóxidos del *seco*-oxacassanal (**8**).

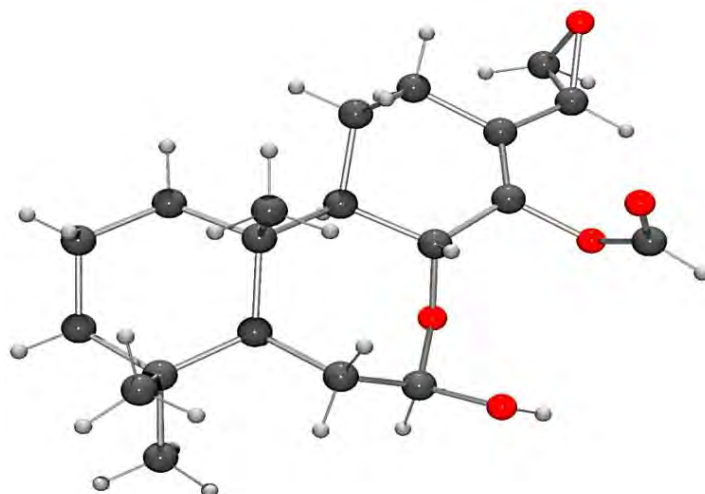


Figura 27. Estructura de rayos-X de derivado formiato-epóxido del *seco*-oxacassanal (**8**). La estructura corresponde al diastereoisómero 15*S*.

6.5.1 Caracterización del compuesto 8

El modelo estructural de rayos-X junto con el análisis de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 29 y 30) evidenciaron que el epóxido se formó en C-15–C-16, debido a que las señales de los protones vinílicos no se observaron en el espectro de ^1H . Por otro lado, sólo se llevó a cabo la monoepoxidación en la molécula dado que las señales de los carbonos sp^2 de las posiciones 13 y 14 se conservaron en el espectro de ^{13}C . Asimismo, en el espectro de ^1H no se observó la señal característica del protón aldehídico alrededor de 10 ppm, ni el carbonilo de aldehído en 190 ppm en el espectro de ^{13}C . En su lugar se observó una señal simple cercana a 8 ppm en el espectro de ^1H y una señal en aproximadamente 160 ppm en el espectro de ^{13}C . Lo anterior evidenció que también ocurrió la oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído para obtener el formiato en la posición 17, cuyo mecanismo se propone en la Figura 28. Tanto en el espectro de ^1H como en el de ^{13}C se observó un conjunto de señales para dos compuestos en una proporción aproximada de 2:1, siendo más notable en las señales de H-17, H-8 y los protones H-15 y 16-H en el espectro de protón, mientras que en el de ^{13}C lo anterior se notó mejor en las señales de C-13, C-8, C-9, C-15 y C-16.

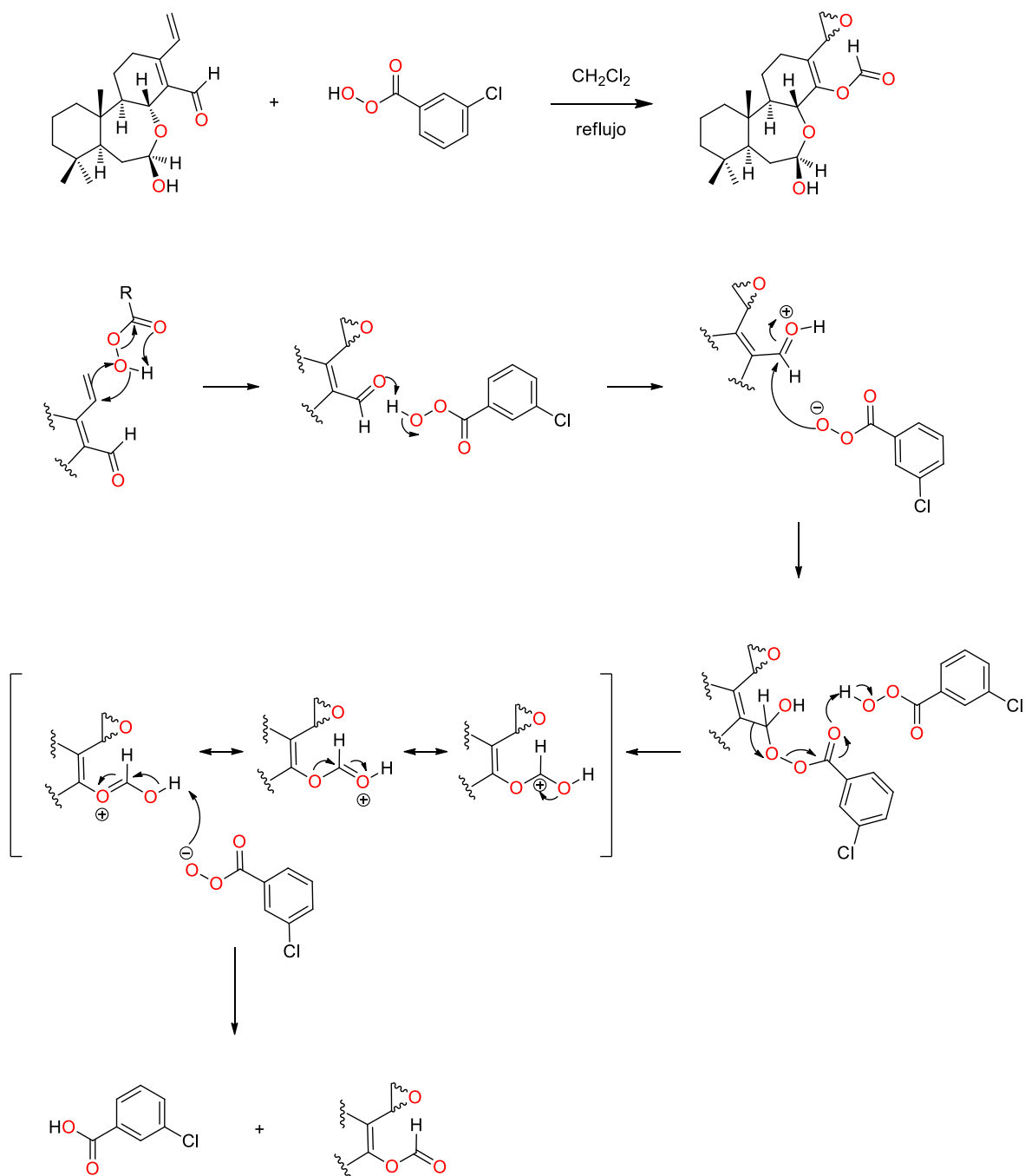


Figura 28. Propuesta del mecanismo para la formación del derivado **8**.

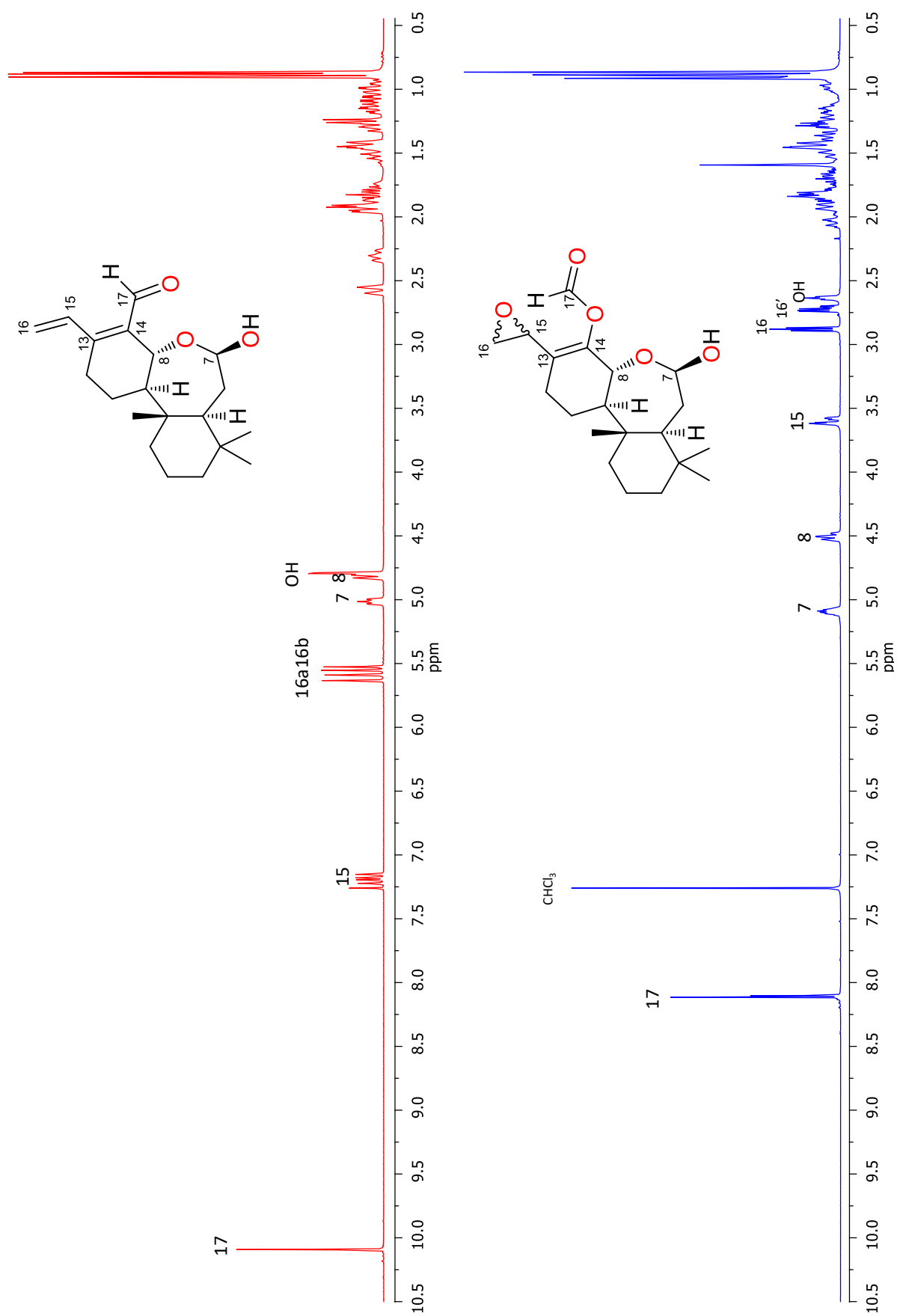


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del *seco*-oxacassanal y del derivado epóxido-formiato **8**.

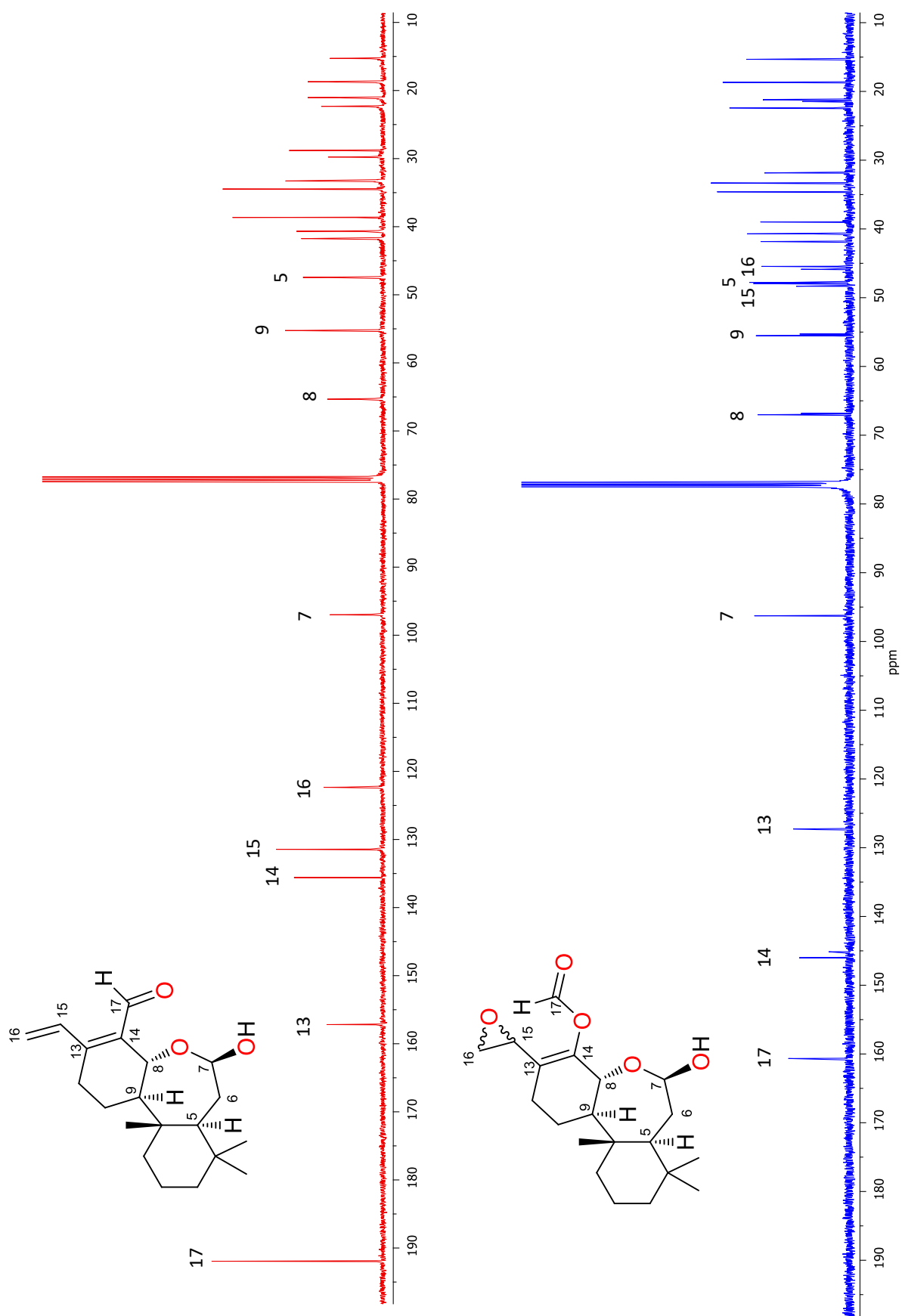
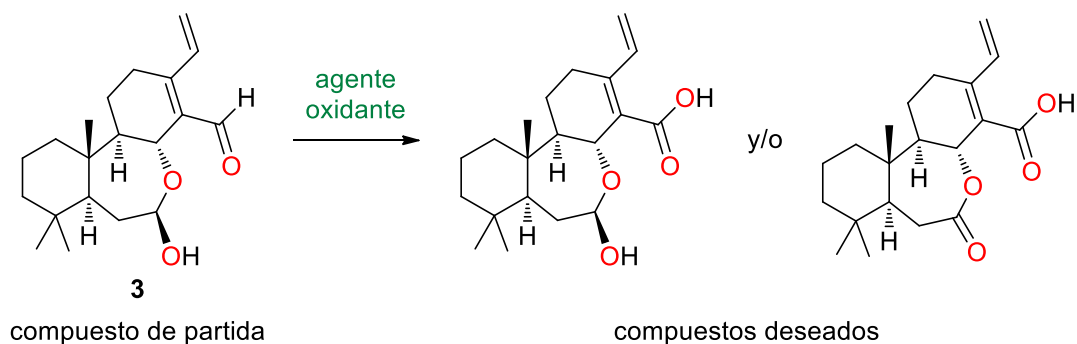


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del *seco*-oxacassanal y del derivado epóxido-formiato **8**.

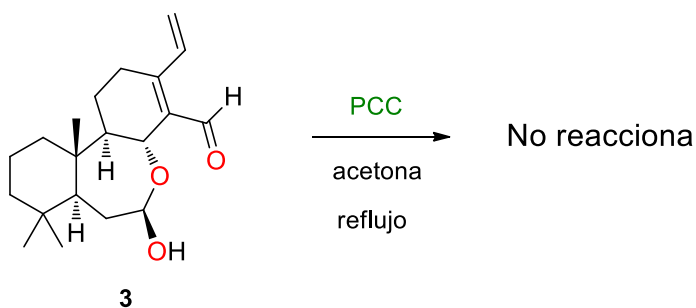
6.6 Reacciones para la oxidación del *seco*-oxacassanal (3)

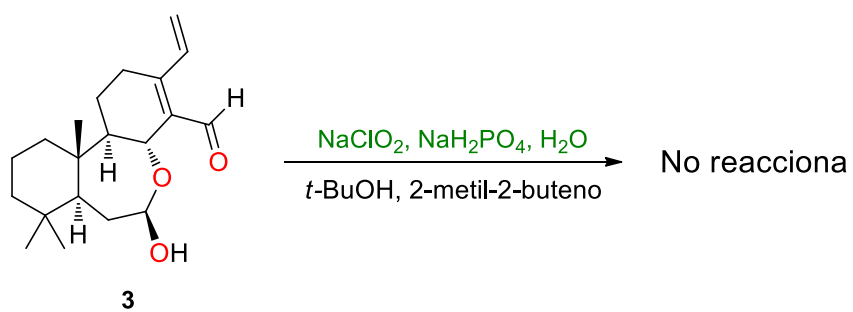
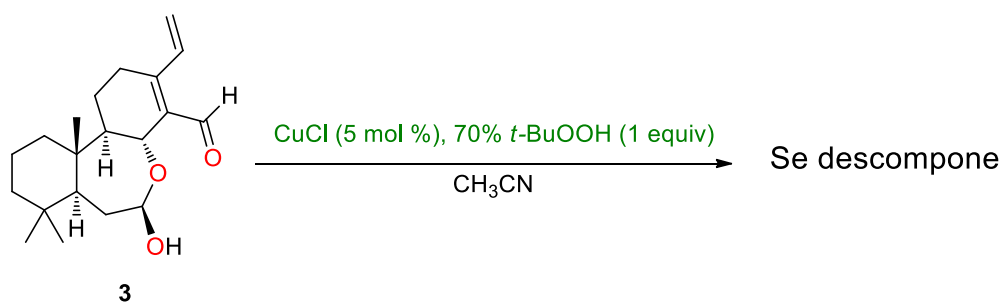
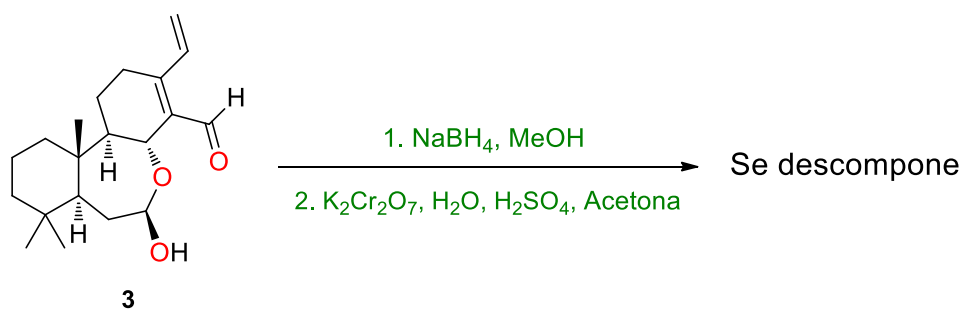
Durante el desarrollo del proyecto se realizaron distintas reacciones con la finalidad de oxidar el aldehído en posición 17 para obtener el ácido carboxílico o el derivado ácido carboxílico-lactona que se muestran a continuación (Esquema 6).



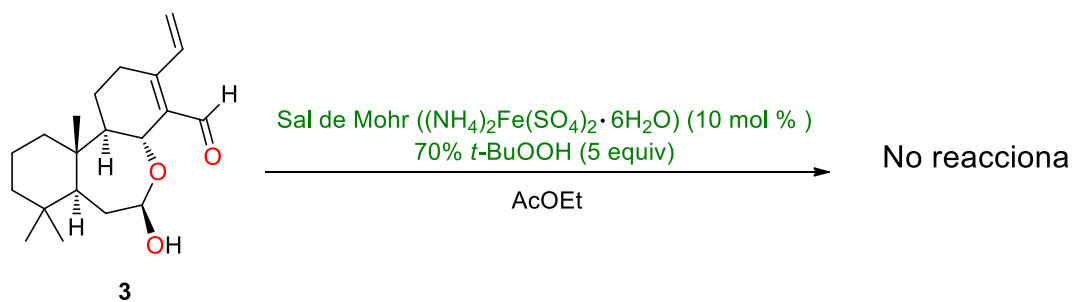
Esquema 6. Compuestos esperados de la oxidación del *seco*-oxacassanal.

A continuación se muestran las reacciones que se ensayaron en la búsqueda de los derivados deseados, pero no se ha tenido éxito. En la mayoría de los casos el compuesto de partida **3** no muestra cambio alguno a pesar de variar algunas condiciones de reacción (equivalentes, temperatura y tiempo). En otras ocasiones, se obtienen productos de descomposición difíciles de separar o caracterizar.

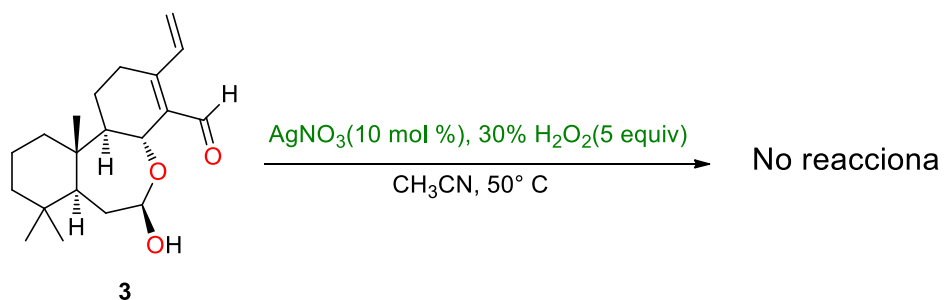


Pinto *et al.*, 2015.Pinnick *et al.*, 1981.

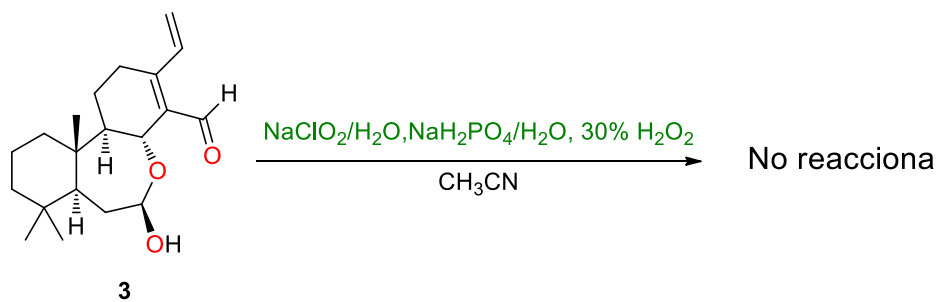
Mannam y Sekar 2008.



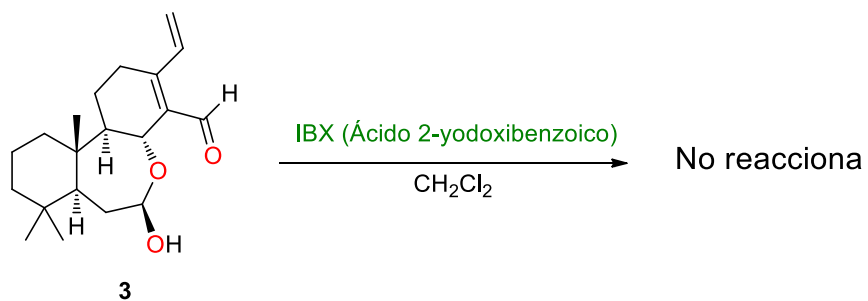
Chakraborty *et al.*, 2011.



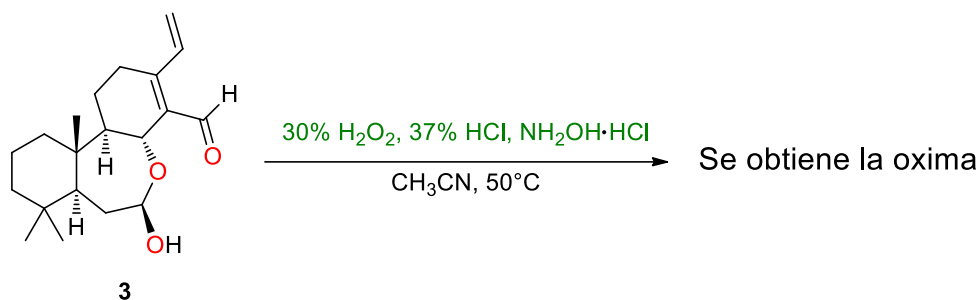
Chakraborty *et al.*, 2009.



Mezhnev y Geivandov 2011.



Giannis *et al.*, 2002.



Bahrami *et al.*, 2008.

6.7 Estudio conformacional y de reactividad del *seco*-oxacassanal y sus derivados

Un análisis conformacional y de reactividad permite conocer los sitios reactivos del *seco*-oxacassanal (**3**) y de sus derivados para posteriormente preparar otros compuestos a partir de los obtenidos hasta el momento. Además, es posible relacionar la reactividad del *seco*-oxacassanal (**3**) y sus derivados con la actividad citotóxica.

6.7.1 Búsqueda conformacional

Se realizó la búsqueda conformacional del diterpeno **3** y sus derivados empleando el programa Spartan 08 y el protocolo Monte Carlo, al nivel de Mecánica Molecular (MMFF). Se seleccionaron los conformeros con un rango de energía de 0–10 kcal/mol. Posteriormente, los conformeros seleccionados se llevaron a un marco de DFT empleando el nivel de teoría B3LYP (Becke 1993 y 1988, Lee *et al.*, 1988) con la base 6-31 G (d, p) (Krishnan *et al.*, 1980, McLean *et al.*, 1980). Se seleccionaron los conformeros que presentaron un rango de energía de 0–5 kcal/mol. Estos conformeros se sometieron a una optimización de geometría utilizando el programa GaussView 5.0.8 (Frisch *et al.*, 2003) con el método DFT empleando el nivel de teoría B3LYP y la base de cálculo DGDZVP (Cerde-García-Rojas *et al.*, 2007, 2008). Se seleccionaron los conformeros con energía entre 0 y 3 kcal/mol. A

continuación se reportan los principales conformeros obtenidos para cada molécula analizada y algunos valores de distancias y ángulos de enlace.

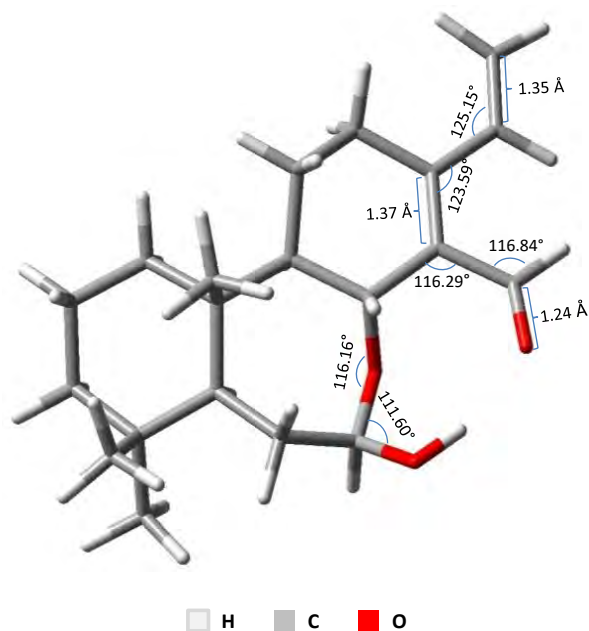


Figura 31. Estructura del conformero principal para el *seco*-oxacassanal (**3**), con una contribución poblacional de 68%.

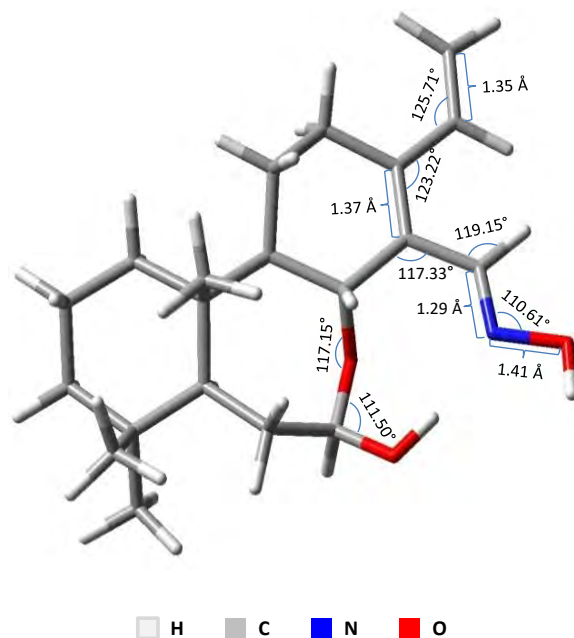


Figura 32. Estructuras de los conformeros principales para la *E*-oxima del *seco*-oxacassanal (**4**), cuya contribución poblacional fue del 56%.

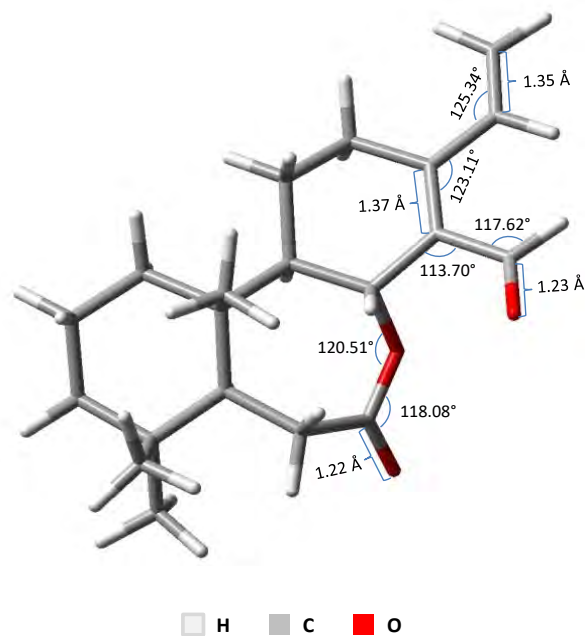


Figura 33. Estructura del conformero principal para la lactona del *seco*-oxacassanal (5). Contribución poblacional de 96 %.

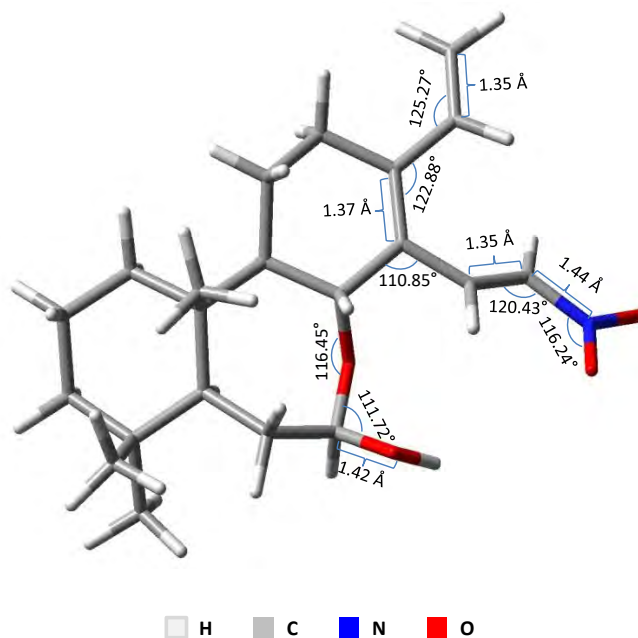


Figura 34. Estructura del conformero principal para el nitroalqueno del *seco*-oxacassanal (6). Contribución poblacional de 50%.

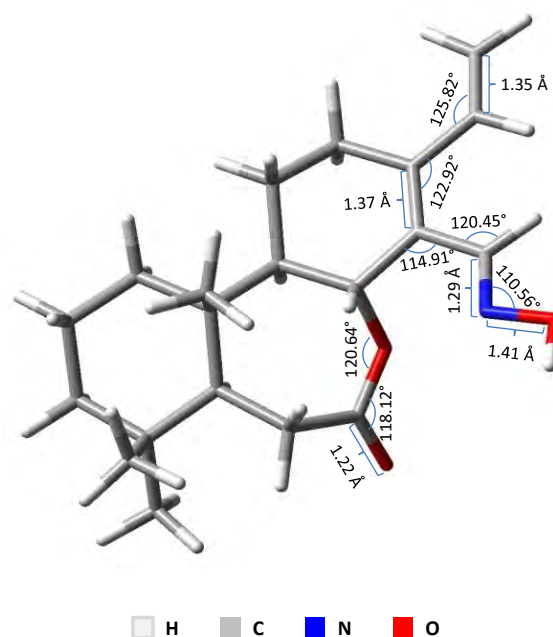


Figura 35. Estructura del conformero principal para la oxima-lactona del *seco*-oxacassanal (**7**). Contribución poblacional de 92%.

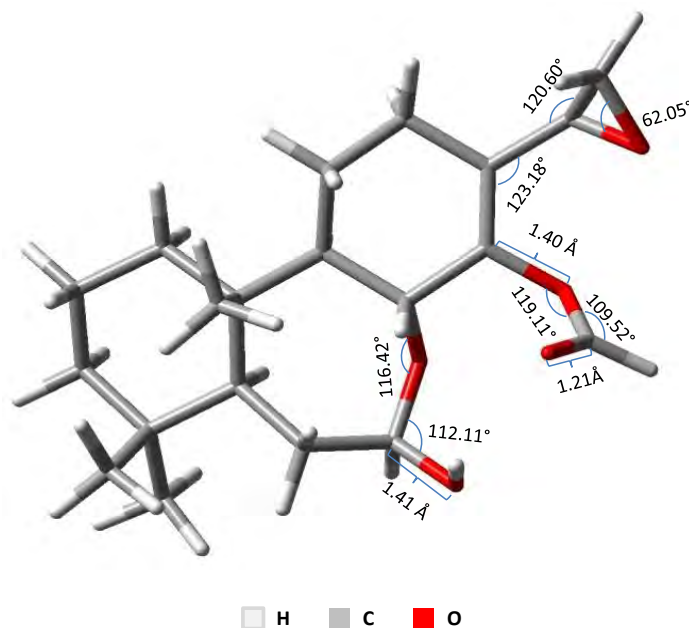


Figura 36. Estructura del conformero principal para el diastereoisómero 15S del derivado epóxido-formiato (**8**), cuya contribución poblacional es de 47%.

6.7.2 Reactividad del *seco*-oxacassanal y sus derivados.

Para el conformero principal de cada molécula se realizó un estudio de reactividad con la finalidad de identificar posibles sitios reactivos frente a un ataque nucleofílico, electrofílico y radicalario. Este estudio se llevó a cabo mediante el cálculo de la función Fukui empleando DFT con el nivel de teoría B3LYP y la base de cálculo DGDZVP.

La función Fukui es un descriptor local de reactividad que indica las regiones preferentes donde una especie química cambiará su densidad electrónica al modificar el número de electrones. Esto proporciona información sobre la capacidad de polarización de la nube electrónica de una molécula debido a la presencia de un reactivo. Gázquez y Méndez (1994) mostraron que los sitios en las especies químicas con los valores más grandes de la Función Fukui ($F(\vec{r})$) son aquellos con la mayor reactividad.

A continuación se describen los resultados obtenidos para el *seco*-oxacassanal (**3**) y sus derivados.

El análisis de reactividad de **3** (Fig. 37) muestra que los dos enlaces dobles son susceptibles a reaccionar frente a ataques nucleofílico, electrofílico o radicalario lo que justifica la obtención del derivado epóxido-formiato. Sin embargo, también existe la probabilidad de que un ataque de tipo nucleofílico se lleve a cabo en el carbono etiquetado como 51 correspondiente al aldehído (Tabla 12). Esto último explica la obtención del derivado oxima y nitroalqueno con rendimientos aproximados al 60%.

Por otro lado, el análisis de la reactividad del *seco*-oxacassanal (**3**) apoya el hecho de que el derivado ácido carboxílico no se ha podido obtener ya que la reactividad se concentra principalmente en los carbonos de los dos enlaces dobles y no en el aldehído como se creía. Además se confirma que la actividad citotóxica frente a las líneas de cáncer de colon, de pulmón y de piel para esta molécula depende del sistema conjugado ya que la reactividad se sitúa en esta parte de la molécula.

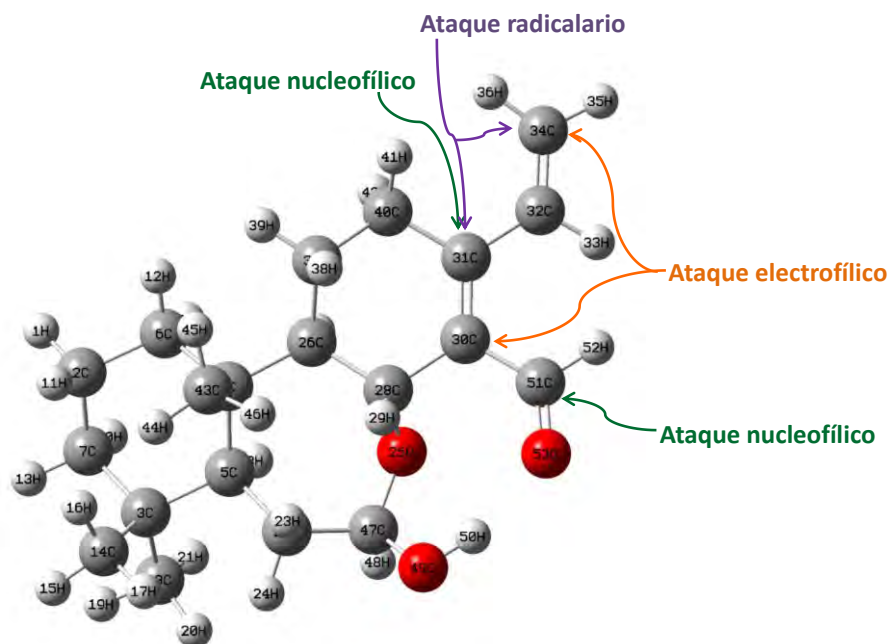


Figura 37. Análisis de la reactividad del *seco*-oxacassanal (**3**).

Tabla 12. Valores mayores de la Función Fukui para el *seco*-oxacassanal (**3**) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
30 C	0.2145	0.1229	0.1687
31 C	0.1065	0.2467	0.1766
32 C	0.0717	0.0409	0.0563
33 H	0.0003	0.0004	0.0003
34 C	0.1817	0.1999	0.1908
47 C	0.0073	0.0021	0.0047
49 O	0.0526	0.0008	0.0267
51 C	0.0146	0.2079	0.1113

Los derivados obtenidos del *seco*-oxacassanal (**3**) se sometieron al mismo análisis de reactividad con la finalidad de conocer cómo se modifica la distribución de densidad electrónica en las nuevas moléculas y por lo tanto su reactividad se puede asociar con la actividad citotóxica. Además, se puede analizar la posibilidad de llevar a cabo reacciones para obtener más derivados. Los resultados del análisis se muestran a continuación.

Para el derivado *E*-oxima (**4**) (Fig. 38) la probabilidad de que ocurra un ataque electrofílico, nucleofílico o vía radicales libres se concentra en el sistema conjugado de enlaces dobles. Sin embargo, si observamos la tabla de los valores más altos de las funciones Fukui (Tabla 13) es evidente que existe una probabilidad de que el nitrógeno etiquetado como 52 sufra los tres tipos de ataque. Con base en lo anterior podemos suponer que la actividad citotóxica se conserva ya que la reactividad está presente en el sistema conjugado, sin embargo esta actividad puede modificarse, ya sea disminuir o aumentar debido a que el nitrógeno 52 puede interferir en la reactividad con algún sitio activo de interés en las células cancerígenas.

Esto concuerda con los resultados obtenidos en la prueba citotóxica ya que este derivado presenta menor actividad antitumoral frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29 en comparación con diterpeno **3** de partida.

Por otro lado, a partir de este derivado se pueden obtener otros compuestos si se hace reaccionar la oxima.

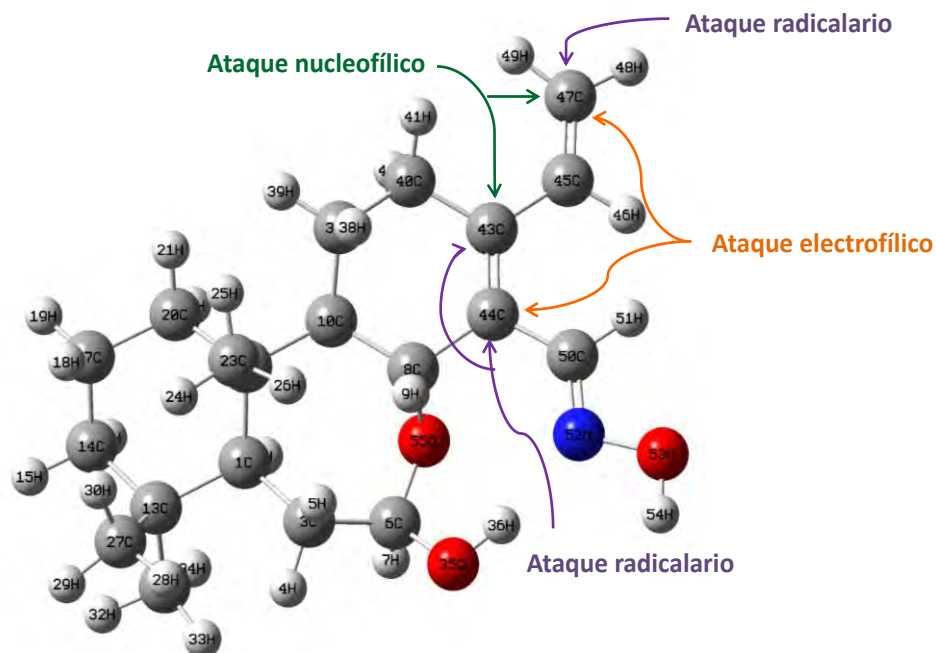


Figura 38. Análisis de la reactividad de la *E*-oxima del *seco*-oxacassanal (**4**).

Tabla 13. Valores mayores de la Función Fukui para la *E*-oxima del *seco*-oxacassanal (**4**) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
43 C	0.1702	0.2083	0.1893
44 C	0.2096	0.1506	0.1801
47 C	0.1909	0.2181	0.2045
50 C	0.0306	0.1176	0.0741
52 N	0.1507	0.1701	0.1604
53 O	0.1155	0.0280	0.0717

El derivado lactona (**5**) (Fig. 39) conserva la reactividad en el sistema conjugado de enlaces dobles, pero existe una probabilidad de que el carbono 45 correspondiente al carbonilo sufra un ataque nucleofílico (Tabla 14), lo que explica la obtención del derivado oxima-lactona. Debido a que la reactividad se conserva en el sistema conjugado se cree que la actividad citotóxica está presente para este derivado, lo que concuerda con los resultados de la prueba citotóxica en donde presentó mayor actividad antitumoral que el *seco*-oxacassanal (**3**) frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29. Al parecer la presencia del grupo lactona aumenta considerablemente la actividad citotóxica.

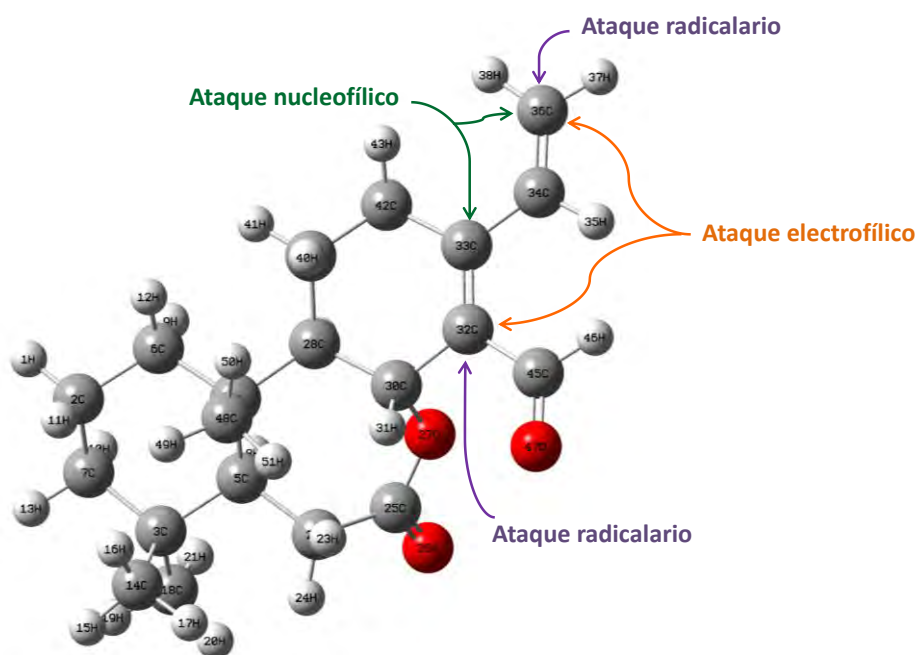


Figura 39. Análisis de la reactividad de la lactona del *seco*-oxacassanal (**5**).

Tabla 14. Valores mayores de la Función Fukui para la lactona del *sec*-oxacassanal (**5**) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
25 C	0.0049	0.0024	0.0037
26 C	0.0502	0.0020	0.0261
32 C	0.2921	0.1370	0.2146
33 C	0.1160	0.2474	0.1817
36 C	0.2461	0.2099	0.2280
45 C	0.0122	0.1804	0.0963

El análisis de reactividad para el nitroalqueno (**6**) (Fig. 40) muestra que para un ataque electrofílico y radicalario se prefiere el sistema conjugado de enlaces dobles. También, un ataque nucleofílico tendría lugar preferentemente en el carbono 43 y en el nitrógeno 52 (Tabla 15). Para este derivado la actividad citotóxica puede modificarse ya que la reactividad se distribuye a lo largo del sistema conjugado por la presencia del grupo NO₂ en la molécula, lo que da la pauta para probarlo frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29 esperando que mejore la actividad citotóxica y sobre todo la selectividad del compuesto, o se podría experimentar en otra línea celular cancerígena. Además, se pueden hacer algunas modificaciones que impliquen un ataque nucleofílico para obtener derivados a partir de este compuesto.

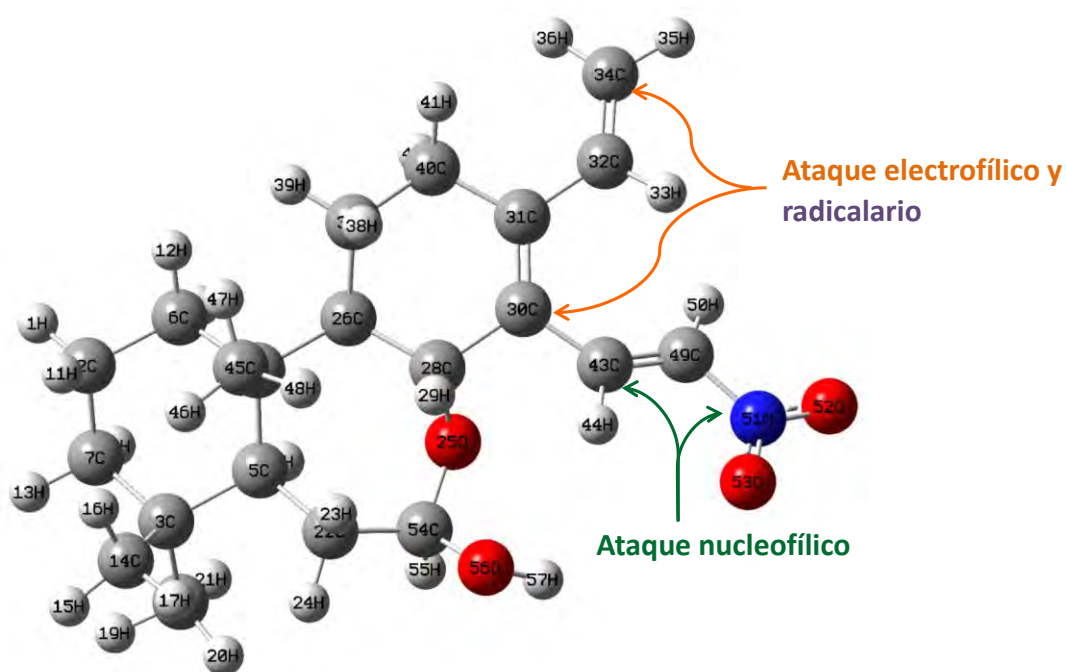


Figura 40. Análisis de la reactividad del nitroalqueno del *sec*-oxacassanal (**6**).

Tabla 15. Valores mayores de la Función Fukui para el nitroalqueno del *sec*-oxacassanal (**6**) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
30 C	0.2473	0.0133	0.1303
34 C	0.2298	0.0560	0.1429
43 C	0.0116	0.2134	0.1125
51 N	0.0055	0.2040	0.1047
52 O	0.0186	0.1827	0.1007

En el derivado oxima-lactona (**7**) (Fig. 41) la reactividad se concentra principalmente en el sistema conjugado de enlaces dobles pero existe una probabilidad menor de que el nitrógeno etiquetado como 51 reaccione de la misma manera que el derivado oxima (Tabla 16). Con base en lo anterior, se cree que la actividad citotóxica aumentaría en comparación con el derivado oxima (**4**) ya

que el compuesto oxima-lactona contiene en su estructura el grupo lactona, pero disminuiría en comparación con el derivado lactona-aldehído (**5**) ya que el grupo oxima puede interferir en la reactividad frente al sitio activo de la célula cancerígena.

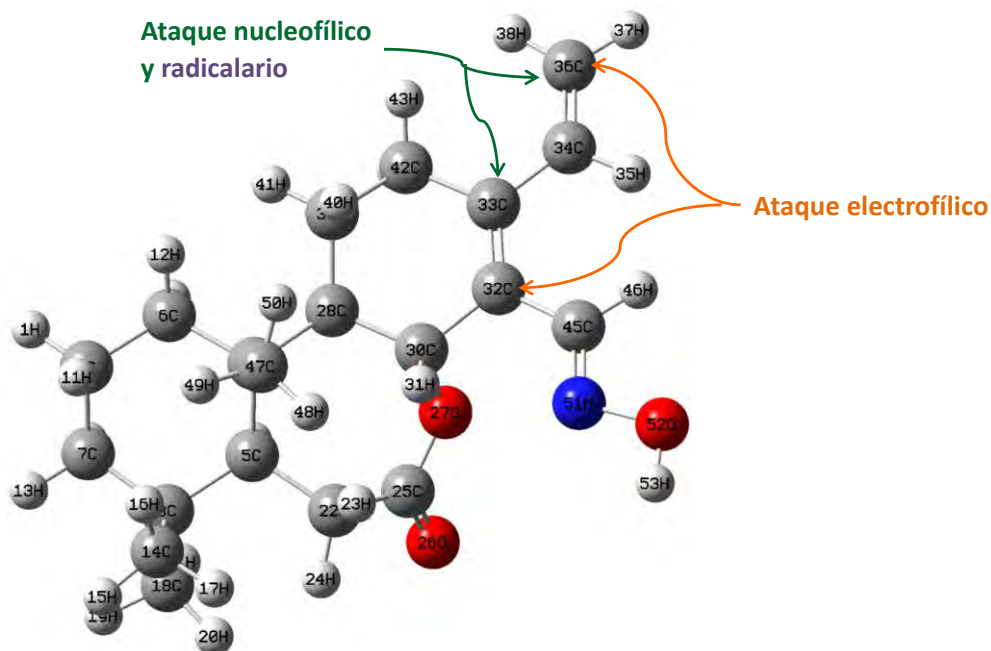


Figura 41. Análisis de la reactividad de la oxima-lactona del *seco*-oxacassanal (**7**).

Tabla 16. Valores mayores de la Función Fukui para la oxima-lactona del *seco*-oxacassanal (**7**) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
32 C	0.1985	0.1661	0.1823
33 C	0.1674	0.2080	0.1877
36 C	0.1899	0.2286	0.2092
51 N	0.1601	0.1645	0.1623
52 O	0.1318	0.0280	0.0799

Para el derivado epóxido-formiato (**8**) (Fig. 42) la reactividad para un ataque electrofílico se concentra en los carbonos 44 y 45 correspondientes al enlace doble, para los ataques nucleofílico y radicalario se prefiere principalmente al carbono 47 del grupo formiato seguidos de los carbonos 44 y 45 (Tabla 17). Para este derivado la reactividad se desplaza a lo largo de los átomos etiquetados como 44 -47 lo que permite pensar que la actividad citotóxica se verá afectada por la presencia del grupo epóxido en la estructura. Sin embargo, se puede considerar probar el compuesto **8** frente a otra línea celular cancerígena y obtener de nuevo en las posiciones 50 y 52 el enlace doble con la finalidad de obtener otro derivado.

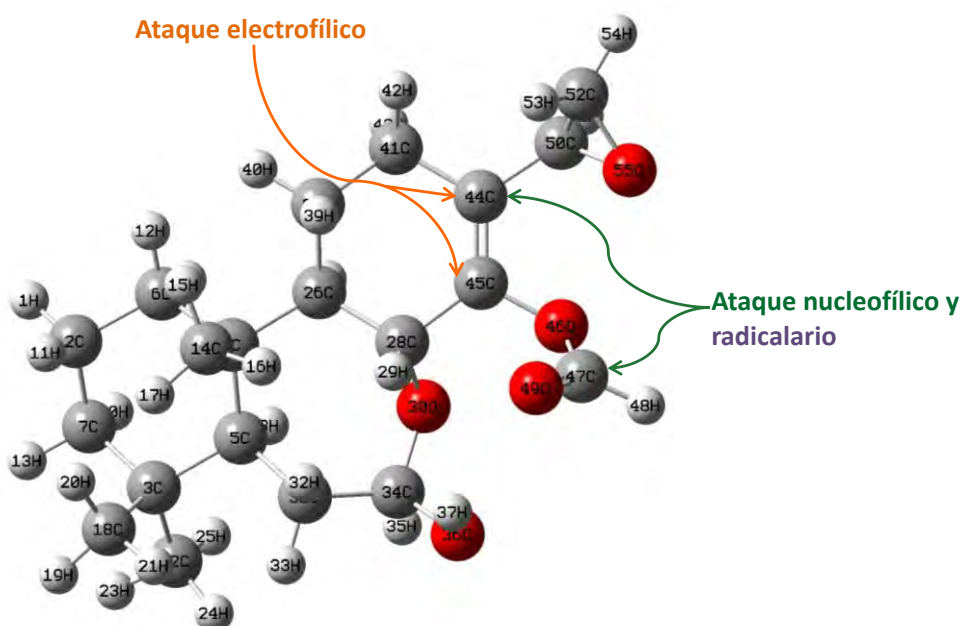


Figura 42. Análisis de la reactividad del epóxido-formiato del *secó*-oxacassanal (**8**).

Tabla 17. Valores mayores de la Función Fukui para epóxido-formiato del *seco*-oxacassanal (**8**) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
44C	0.2722	0.1578	0.2150
45C	0.2491	0.1235	0.1863
46O	0.0405	0.0418	0.0412
47C	0.0097	0.4124	0.2111
48H	0.0036	0.0012	0.0024
49O	0.0249	0.1526	0.0887

Los resultados obtenidos con el análisis conformacional y de reactividad permiten localizar sitios susceptibles a ataques nucleofílicos, electrofílicos y radicalarios en una molécula, esto también permite proponer la síntesis de derivados adicionales a los ya obtenidos.

La relación entre la reactividad y la actividad citotóxica concuerda con que es necesario conservar el sistema conjugado de enlaces dobles ya que tanto en el *seco*-oxacassanal (**3**) como en los derivados analizados la reactividad se concentra en este sitio, con excepción del derivado epóxido-formiato.

En los derivados oxima (**4**) y nitroalqueno (**6**) la presencia de los grupos funcionales que contienen nitrógeno puede modificar la actividad citotóxica, ya que la reactividad de estos átomos compite con la del sistema conjugado ocasionando que interfieran en la interacción frente a algún sitio activo de la célula cancerígena en cuestión. Lo que concuerda con la prueba citotóxica a la que se sometió el derivado oxima, en donde este derivado no supera la actividad citotóxica del *seco*-oxacassanal (**3**) frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29.

Adicionalmente, en el derivado epóxido-formiato **8** se puede obtener el enlace doble con la finalidad de comparar la reactividad del *seco*-oxacassanal y de un nuevo derivado en donde solo esté presente el grupo formiato.

Todos los derivados se pueden someter a otro tipo de reacción para obtener diferentes compuestos, pero si se quiere conservar el sistema conjugado de enlaces dobles para no perder la actividad citotóxica, los derivados **4** y **6** se pueden someter a una reacción nucleofílica para obtener nuevos compuestos.

6.8 Evaluación preliminar de la actividad citotóxica de los derivados 4 y 5

La evaluación preliminar de la actividad citotóxica frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29, muestra que el derivado oxima **4** presenta mayor valor de IC_{50} que el *seco*-oxacassanal de partida (**3**), por lo tanto el derivado **4** es menos activo frente a esta línea celular de cáncer. Por otro lado, la lactona **5** supera la actividad citotóxica del diterpeno de partida **3**, al mostrar un valor menor de IC_{50} (Fig. 43), además supera la actividad citotóxica del fármaco anticancerígeno 5-fluorouracilo (**5-FU**) utilizado como referencia (Figura 44).

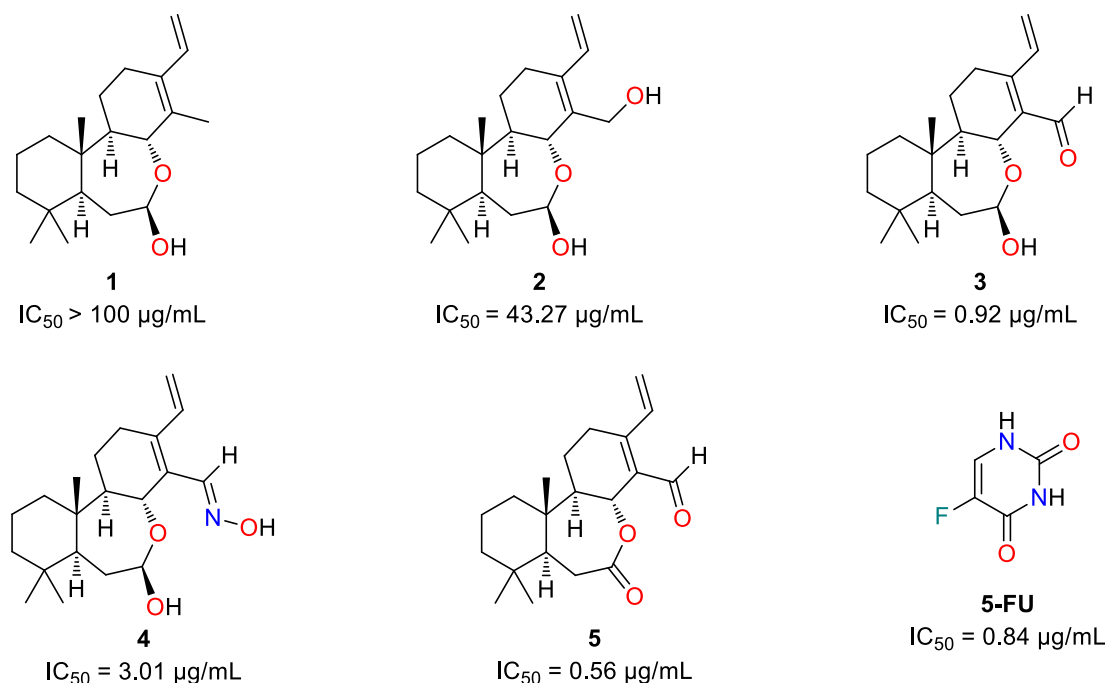


Figura 43. Valores de IC_{50} para cada compuesto evaluado frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29, empleando el método de sulforodamina B.

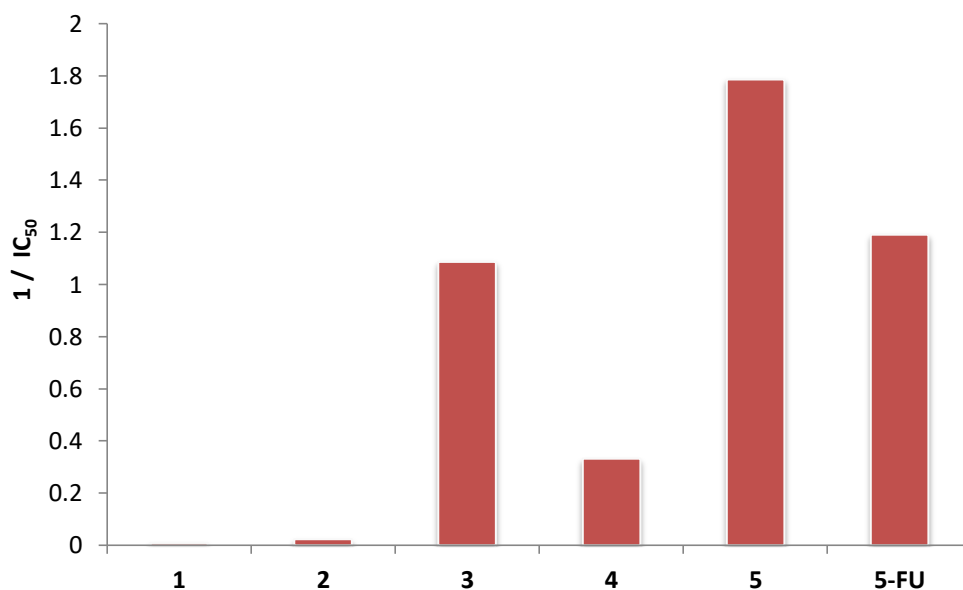


Figura 44. Evaluación preliminar de la actividad citotóxica de los compuestos **1-5** y la referencia 5-fluorouracilo frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29, empleando el método de sulforodamina B.

6.9 Predicción de actividad citotóxica

El portal Way2Drug (Fig. 45) está constituido por diversos servicios web que son útiles para la predicción de bioactividad. La predicción se obtiene mediante el software PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) que predice alrededor de 4 mil actividades biológicas diferentes, basadas en la fórmula estructural del compuesto orgánico similar a un medicamento. (Navarrete-Vázquez *et al.*, 2011)

En este trabajo se utilizó el servicio web CLC-Pred (Cell Line Cytotoxicity Predictor) para predecir el efecto citotóxico del *seco*-oxacassanal y sus derivados frente a líneas celulares cancerígenas y sanas basadas en la fórmula estructural.

De este sitio web obtenemos valores de Pa (probabilidad de actividad) que estima la posibilidad de que el compuesto estudiado pertenezca a la clase de compuestos activos es decir, que se asemeje a las estructuras de las moléculas que son las más típicas en un conjunto de compuestos "activos" y valores de Pi (probabilidad de inactividad).

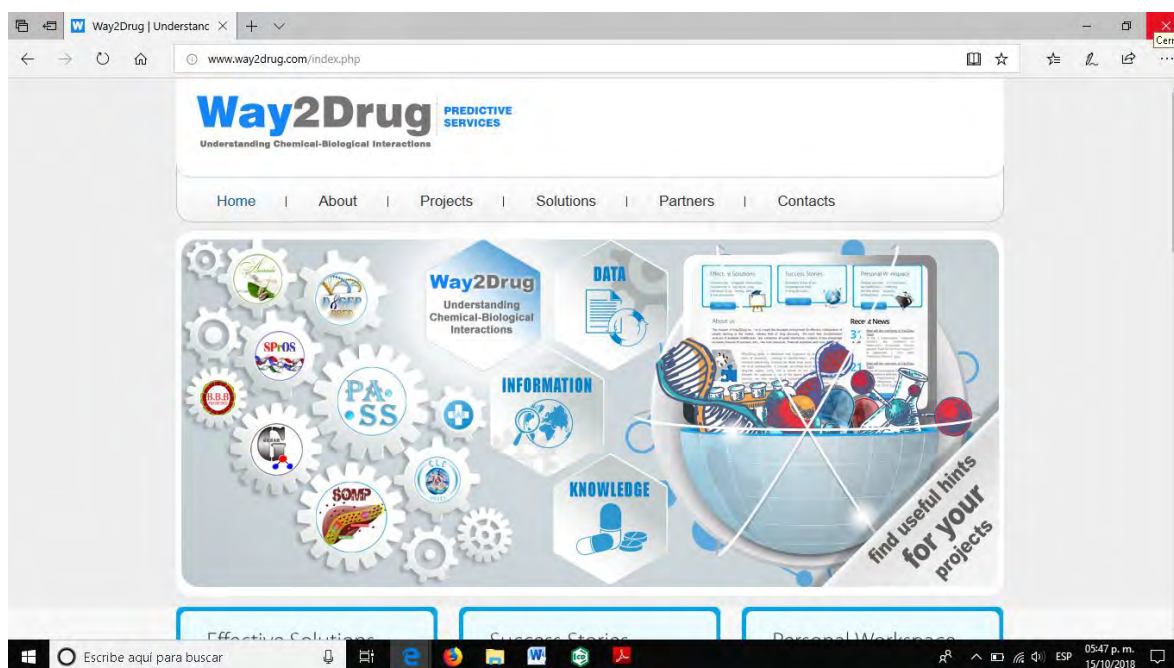


Figura 45. Portal Way2Drug. (<http://www.way2drug.com/>)

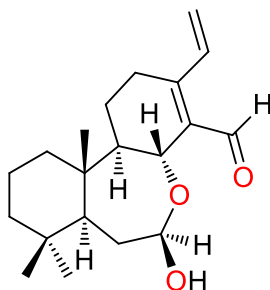
Para este trabajo se llevó a cabo la predicción de la actividad citotóxica del *seco*-oxacassanal y sus derivados con la finalidad de encontrar otras líneas celulares contra las cuales evaluar la actividad de los *seco*-oxacassanos.

La predicción de la actividad para cada compuesto señala que la línea celular cancerígena HL-60 correspondiente a leucemia es la mejor opción para evaluar la actividad de los *seco*-oxacassanos. Además no se encontró actividad reportada por este sitio web para la contraparte sana de las células de leucemia, lo que indica que es probable que sean selectivos hacia este tipo de cáncer.

Como segunda opción está la línea celular cancerígena NCI-H187 correspondiente a cáncer de pulmón. Sin embargo, podría no ser selectivo para este tipo de cáncer ya que la predicción de actividad citotóxica para células sanas señala que los compuestos presentarían actividad frente a la línea celular WI-38 VA13 correspondiente a pulmón (Tablas 18-23).

Por otro lado, podemos observar que la línea celular cancerígena HT-29 correspondiente a cáncer de colon (línea celular contra la cual se evaluaron los derivados **4** y **5**) no se encuentra en el resultado del cálculo de actividad citotóxica. Sin embargo, están presentes las líneas celulares SW480, HCC 2998 y DLD-1 que igual corresponden a cáncer de colon pero la probabilidad de que los compuestos sean activos frente a estas líneas celulares es muy pequeña ($P_a=0.2$) en comparación con el resultado que se obtiene para la línea celular cancerígena HL-60 correspondiente a leucemia ($P_a=0.6$) (Tablas 35-40)

Tabla 18. Predicción de citotoxicidad del *seco*-oxacassanal (**3**) obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.



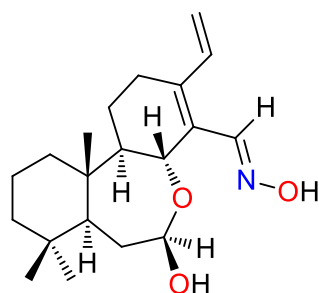
Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.549	0.022	HL-60	Leucemia promieloblasto	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.464	0.025	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón

Células normales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.400	0.035	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón

Tabla 19. Predicción de citotoxicidad de la oxima del *seco*-oxacassanal (**4**) obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.



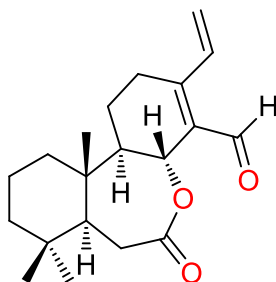
Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.503	0.027	HL-60	Leucemia promieloblasto	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.477	0.020	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón

Células normales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.339	0.046	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón

Tabla 20. Predicción de citotoxicidad de la lactona del *seco*-oxacassanal (**5**) obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.



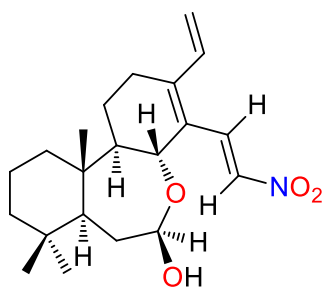
Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.512	0.026	HL-60	Leucemia promieloblasto	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.427	0.048	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón

Células normales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.456	0.027	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón

Tabla 21. Predicción de citotoxicidad del nitroalqueno del *seco*-oxacassanal (**6**) obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.



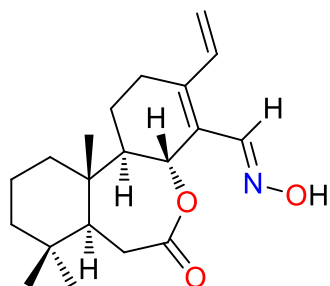
Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.577	0.019	HL-60	Leucemia promieloblasto	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.303	0.002	SK-N-SH	Neuroblastoma	Sistema nervioso.

Células normales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.339	0.046	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón

Tabla 22. Predicción de citotoxicidad de la oxima-lactona del *seco*-oxacassanal (7) obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.



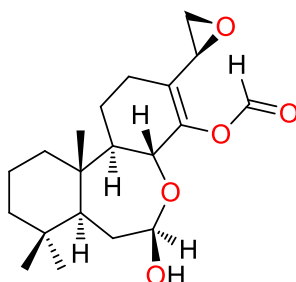
Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.463	0.033	HL-60	Leucemia promieloblasto	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.446	0.035	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón

Células normales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.390	0.037	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón

Tabla 23. Predicción de citotoxicidad del epóxido-formiato del *seco*-oxacassanal (**8**) obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.



Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.652	0.012	HL-60	Leucemia promieloblasto	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.416	0.085	SK-MEL- I	Melanoma metastásico	Piel

Células normales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de la línea celular	Órgano o tejido
0.557	0.017	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón

7. CONCLUSIONES

- Se obtuvo el principio activo citotóxico denominado *seco-oxacassanal* a partir de la corteza de las ramas de *Acacia schaffneri* en cantidades suficientes (5g) para obtener sus derivados.
- Se obtuvieron 5 derivados del producto natural *seco-oxacassanal* (**3**): la oxima **4**, la lactona **5**, el nitroalqueno **6**, la oxima-lactona **7** y el epóxido-formiato **8**, mediante reacciones de adición nucleofílica, oxidación y condensación tipo aldólica. Los derivados se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos, incluyendo rayos-X en algunos casos.
- Se llevaron a cabo cálculos de reactividad sobre el principio activo natural y sus derivados lo cual corroboró que el sistema conjugado es importante para la actividad citotóxica ya que ahí se concentra la reactividad frente a ataques nucleofílicos, electrofílicos y radicalarios. Adicionalmente, todos los derivados se pueden someter a otro tipo de reacción para obtener diferentes compuestos, pero si se quiere conservar el sistema conjugado de enlaces dobles para no perder la actividad citotóxica, los derivados **4** y **6** se pueden someter a una reacción nucleofílica para obtener nuevos compuestos.
- Dos de los derivados, la oxima (**4**) y la lactona (**5**) se evaluaron frente a la línea celular cancerígena de colon HT-29. La lactona del *seco-oxacassanal* supera la actividad citotóxica que presenta **3** y el 5-fluorouracilo (5-FU) empleado como control en esta prueba, con el valor de $IC_{50} = 0.56 \mu\text{g/mL}$. Adicionalmente se llevó a cabo la predicción de la actividad citotóxica usando el software PASS en el portal Way2Drug encontrándose que los compuestos tienen un potencial citotóxico frente a la línea celular cancerígena HL-60 correspondiente a leucemia.
- Los derivados tipo *seco-oxacassanos* provenientes del producto natural *seco-oxacassanal* aislado de la planta *Acacia schaffneri* resultaron

promisorios para el tratamiento de cáncer siendo hasta el momento el más relevante la lactona del *seco-oxacassanal* (**5**). Los resultados obtenidos en este trabajo justifica el interés por obtener derivados de principios naturales con potencial actividad biológica.

8. REFERENCIAS

- Anderson D. M. W., Farquhar J. G. K. McNab C. G. A. 1984. The gum exudates from some *Acacia* subspecies of the series botryocephalae. *Phytochemistry*. 23: 579-580.
- Bahrami K., Khodaei M. M., Kamali S., 2008. Selective and Efficient Oxidation of Aldehydes to Their Corresponding Carboxylic Acids Using H₂O₂/HCl in the Presence of Hydroxylamine Hydrochloride. *Chin. J. Chem.* 26: 1119-1121.
- Basmadjian C., Zhao Q., Bentouhami E., Djehal A., Nebigil C. A., Johnson R. A., Serova M., Gramont A., Faivre S., Raymond E. Désaubry L. G. 2014. Cancer wars: natural products strike back. *Front. Chem.* 2: 1-18.
- Becke, A. D. 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange. *J. Chem. Phys.*, 98, 5648- 5652.
- Becke, A. D. 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior *Phys. Rev. A*, 38, 3098-3100.
- Berényi Á., Minorics R., Iványi Z., Ocsosvski I., Ducza E., Thole H., Messinger J., Wölfling J., Mótyán G., Mernyák E., Frank É., Schneider G., Zupkó I. 2013. Synthesis and investigation of the anticancer effects of estrone-16-oxime ethers in vitro. *Steroids* 78. 69–78
- Brimer L., Christensen S. B. Nartey F. 1982. 2-β-D-glucopyranosyloxy-2-methylpropanol in *Acacia sieberiana* var. *Woodii*. *Phytochemistry*. 21: 2005-2007.
- Cerda-García-Rojas, C.M., García-Gutiérrez, H.A., Hernández-Hernández, J.D., Román-Marín, L.U., Joseph-Nathan, P., 2007. Absolute configuration of verticillane diterpenoids by vibrational circular dichroism. *J. Nat. Prod.* 70, 1167–1172.
- Chakraborty D., Gowda R. R., Malik P. 2009. Silver nitrate-catalyzed oxidation of aldehydes to carboxylic acids by H₂O₂. *Tetrahedron Lett.* 50: 6553-6556.
- Chakraborty D., Majumder C., Malik P. 2011. Mohr's salt catalyzed oxidation of aldehydes with t-BuOOH. *Appl. Organomet. Chem.* 25: 487-490.

- Cui J., Fan L., Huang Y., Xin Y. Zhou A. 2009. Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: Structure/activity studies (II). *Steroids* 74: 989–995.
- Demain A. L. Vaishnav P. 2011. Natural products for cancer chemotherapy. *Microb. Biotechnol.* 4(6): 687-699.
- Eldeen I. M. S., Van Heerden F.R. Van Staden J. 2010. *In vitro* biological activities of niloticane, a new bioactive cassane diterpene from the bark of *Acacia nilitica* subsp. *kraussiana*. *J. Ethnopharmacol.* 128: 555-560.
- Evans B.E., Rittle K.E., Bock M.G., Dipardo R.M., Freidinger R.M. Whitter W. L. 1988. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J. Med. Chem.* 31: 2235-2246.
- Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., *et al.*, Gaussian 03, Revision; Gaussian, Pittsburg, PA (2003).
- Giannis A., Mazitschek R., Muelbaier M. 2002. IBX-Mediated oxidation of primary alcohols and aldehydes to form carboxylic acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* 41:21.
- Gómez-Acevedo, S. L. Tapia-Pastrana, F. 2003. Estudio genecológico en *Prosopis laevigata*, *Acacia farnesiana* y *Acacia schaffneri* (Leguminosae). *Darwiniana.* 41(1-4): 47-54.
- Joshi K.C., Bansal R.K., Sharma T., Murray R.D.H., Forbes I.T., Cameron A.F. Maltz A. 1978. Two novel cassane diterpenoids from *acacia jacquemontii*. *Tetrahedron* 35: 1449-1453.
- Krauss G. J. Reinbothe H. 1973. Die freien aminosäuren in samen von mimosaceae. *Phytochemistry.* 12: 125-142.
- Koziol A., Mroczko L., Niewiadomska M., Lochyński S. 2017. γ -lactones with potential biological activity. *Pol. J. Natur. Sc.* 32:3. 495–511.
- Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, 37, 785-789
- Lin A.S., Lin Ch.R., Du Y.C., Lubken T., Chiang M. Y., Chen I. H., Wu C. C., Hwang T. L., Chen S. L., Yen M. H., Chang F. R. Wu Y. C. 2009. Acasiane A and B and Farnesirane A and B, diterpene derivatives from the roots of *Acacia farnesiana*. *Planta Med.* 75: 256-261.

- Mannam S., Sekar G. CuCl catalyzed oxidation of aldehydes to carboxylic acids with aqueous tert-butyl hydroperoxide under mild conditions.
- Manríguez-Torres J.J., Torres-Valencia J.M., Gómez-Hurtado M.A., Motilva V., García-Mauriño S., Ávila J., Talero E., Cerda-García-Rojas C.M. Joseph-Nathan P. 2011. Absolute configuration of 7, 8-*seco*-7,8-oxacassane diterpenoids from *Acacia schaffneri*. *J. Nat. Prod.* 74: 1946-1949.
- Manríguez-Torres J.J. Principios activos antocancerígenos y antiinflamatorios de *Acacia schaffneri* Tesis de doctorado, Centro de Investigaciones Químicas, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 2012.
- Mezhnev V. V., Geivandov R. Ch. 2011. A new synthetic approach towards 7-substituted 2-alkyl-2, 3, 4, 9-tetrahydro-1H-fluorenes. *Russ. Chem. Bull.* 60:10, 2114-2116.
- Mohan R., Rastogi N., Namboothiri I. N. N., Mobin S. M., Panda D. 2006. Synthesis and evaluation of α -hydroxymethylated conjugated nitroalkenes for their anticancer activity: Inhibition of cell proliferation by targeting microtubules. *Bioorg. Med. Chem.* 14: 8073-8085.
- Mukherjee A. K, Basu S., Sarkar N. Ghosh A. C. 2001. Advances in Cancer Therapy with Plant Based Natural Products. *Curr. Med. Chem.* 8: 1467-1486.
- Navarrete-Vázquez G. Torres-Gómez H. Guerrero-Álvarez J. Tlahuext H. 2011. Synthesis and Crystal Structure of Ethyl 2-[4 (acetylamino)phenoxy]-2-methylpropanoate, A Potential Anti-inflammatory and Antidyslipidemic Hybrid. *J Chem Crystallogr.* 41:732-736.
- Newman D. J. Cragg G. M. 2012. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 75: 311-335.
- Pinnick H. W., Bal S. B., Childers W. E. Oxidation of α , β - unsaturated aldehydes. 1981. *Tetrahedron* 37: 2091-2096.
- Pinto G., Martín M., Hernández J. M., Martín M. T. 2015. El reactivo de Tollens: de la identificación de aldehídos a su uso en nanotecnología. Aspectos históricos y aplicaciones didácticas. *An. Quím.* 111: 3, 173-180
- Rzedowski, J. G. Calderón de Rzedowski (Eds.). 1991-2003. Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes. Instituto de Ecología, A.C. Centro Regional del Bajío, Michoacán. 118 fascículos.

- Sánchez-Sánchez L., Hernández-Linares M. G., Escobar M. L., López-Muñoz H., Zenteno E., Fernández-Herrera María A., Guerrero-Luna G., Carrasco-Carballo A., Sandoval-Ramírez J. 2016. Antiproliferative, Cytotoxic, and Apoptotic Activity of Steroidal Oximes in Cervicouterine Cell Lines. *Molecules*. 21, 1533.
- Seigler D. S. 2003. Phytochemistry of *Acacia- sensu lato*. *Biochem. Syst. Ecol.* 31: 845-873.
- Seo Y., Hoch J., Abdel-Kader M., Malone S., Derveld I., Adams H., Werkhoven M. C. M., Wisse J. H., Mamber S. W., Dalton J. M. Kingston D. G. I. 2006. Bioactive Saponins from *Acacia tenuifolia* from the Suriname Rainforest. *J. Nat. Prod.* 65: 170-174.
- Stähelin, H. Von Wartburg, A. 1989. From podophyllotoxin glucoside to etoposide. *Prog. Drug Res.* 33: 169-260.
- Swinney D. C. Anthony J. 2011. How were new medicines discovered?. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10: 507-519.
- Tabata, H. 2006. Production of Paclitaxel and the Related Taxanes by Cell Suspension Cultures of Taxus Species. *Curr. Drug Targets.* 7: 453-461.
- Taylor R. B., Rutledge J. Herrera J. G. 1999. *A Field Guide to Common South Texas Shrubs*. Texas Parks and Wildlife Press. EEUU.
- Torres-Valencia J.M., Motilva V., Manríquez-Torres J.J., García-Mauriño S., López-Lázaro M., Zbakh H., Calderón-Montaño J.M., Gómez-Hurtado M.A., Gayosso-De-Lucio J.A., Cerda-García-Rojas C.M. Joseph-Nathan P. 2015. Antiproliferative activity of *seco*-oxacassanes from *Acacia schaffneri*. *Nat. Prod. Commun.* 10:6. 853-856.
- Von Wartburg A. Stähelin H. 1993. Etoposide in *Chronicles of Drug Discovery*. *J. Am. Chem. Soc.* 3: 349-380.

9. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

9.1 Resonancia Magnética Nuclear

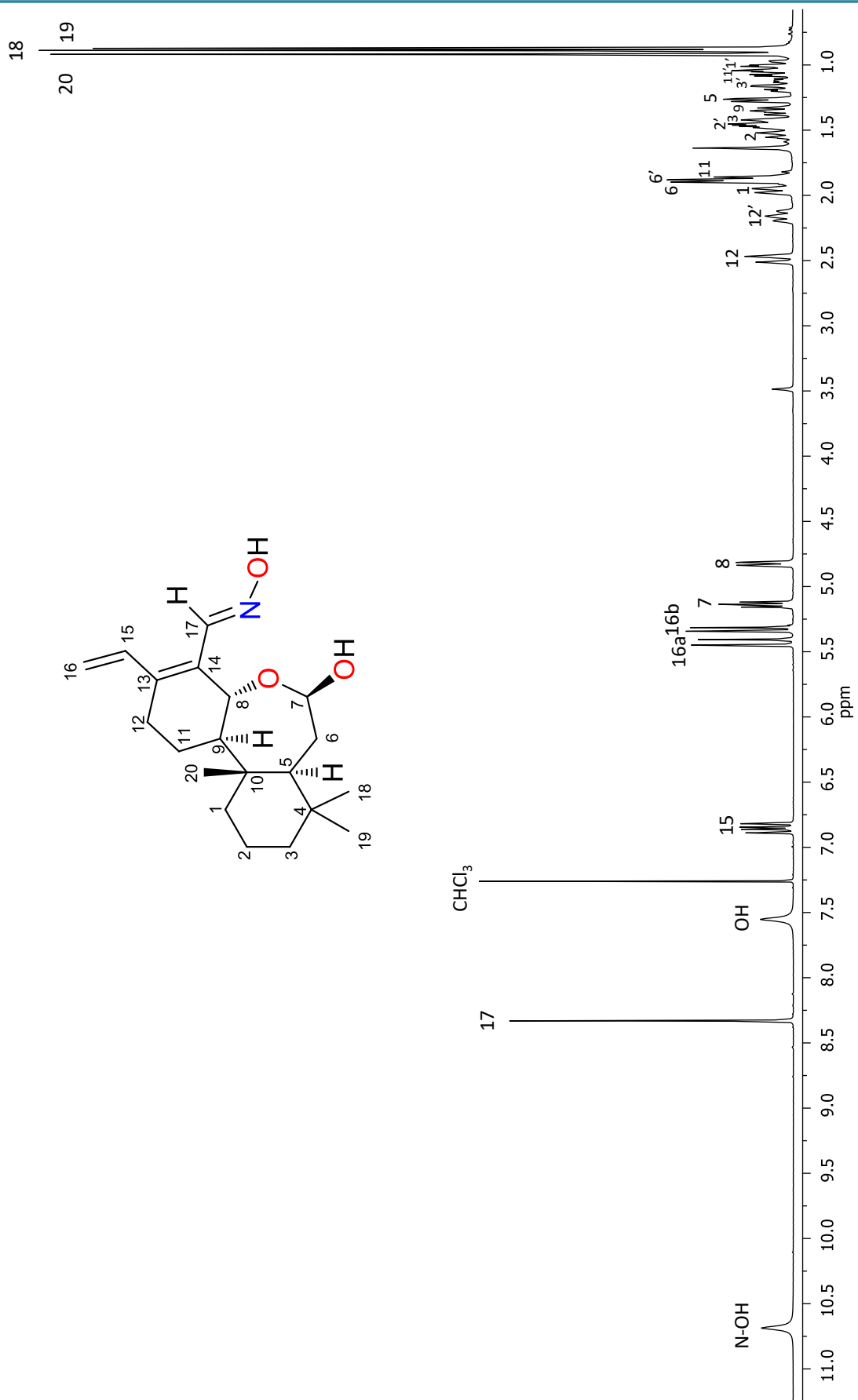


Figura 46. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) en CDCl₃ de la oxima del *seco*-oxacassanal (**4**)

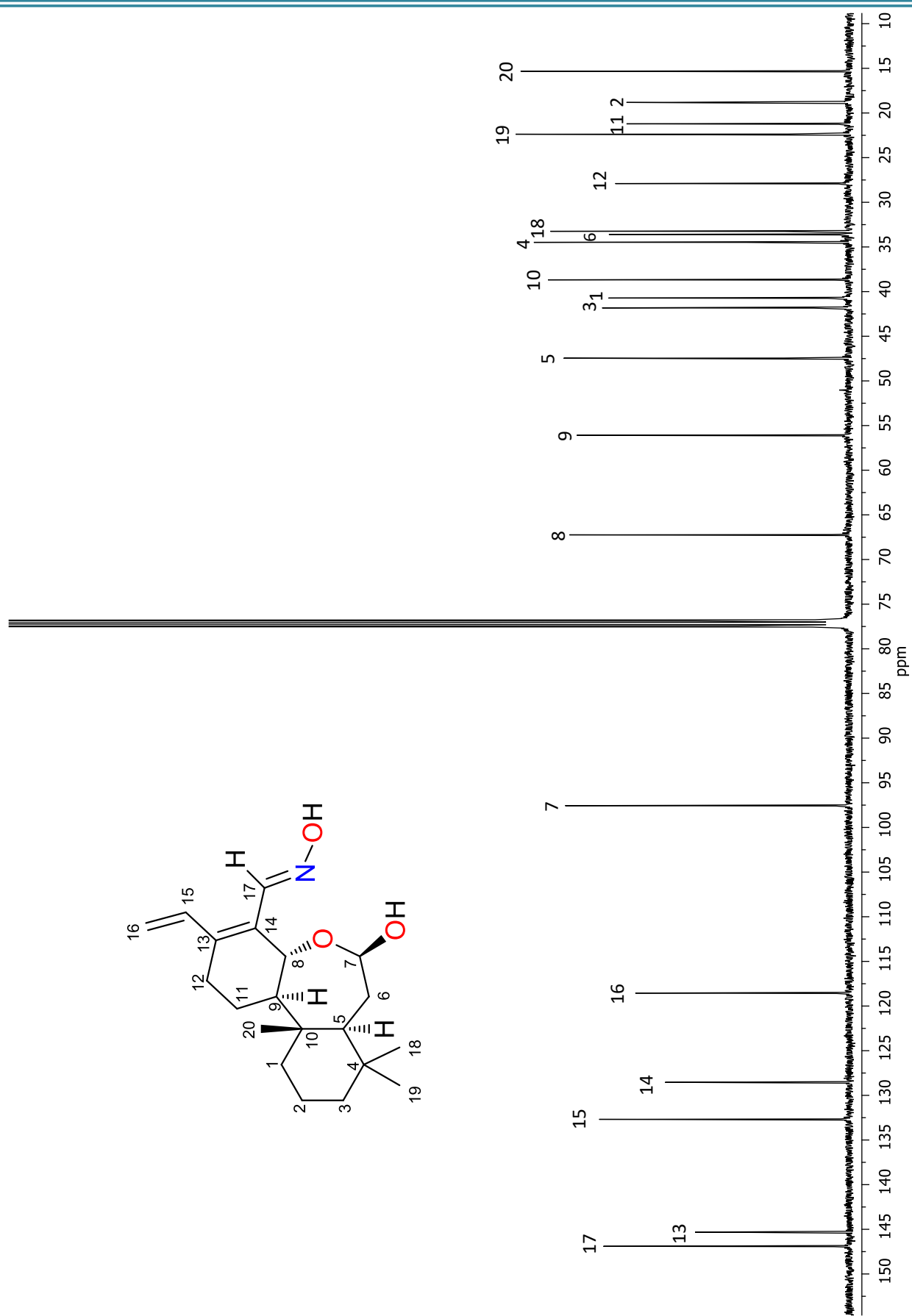


Figura 47. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) en CDCl₃ de la oxima del *seco*-oxacassanal (4)

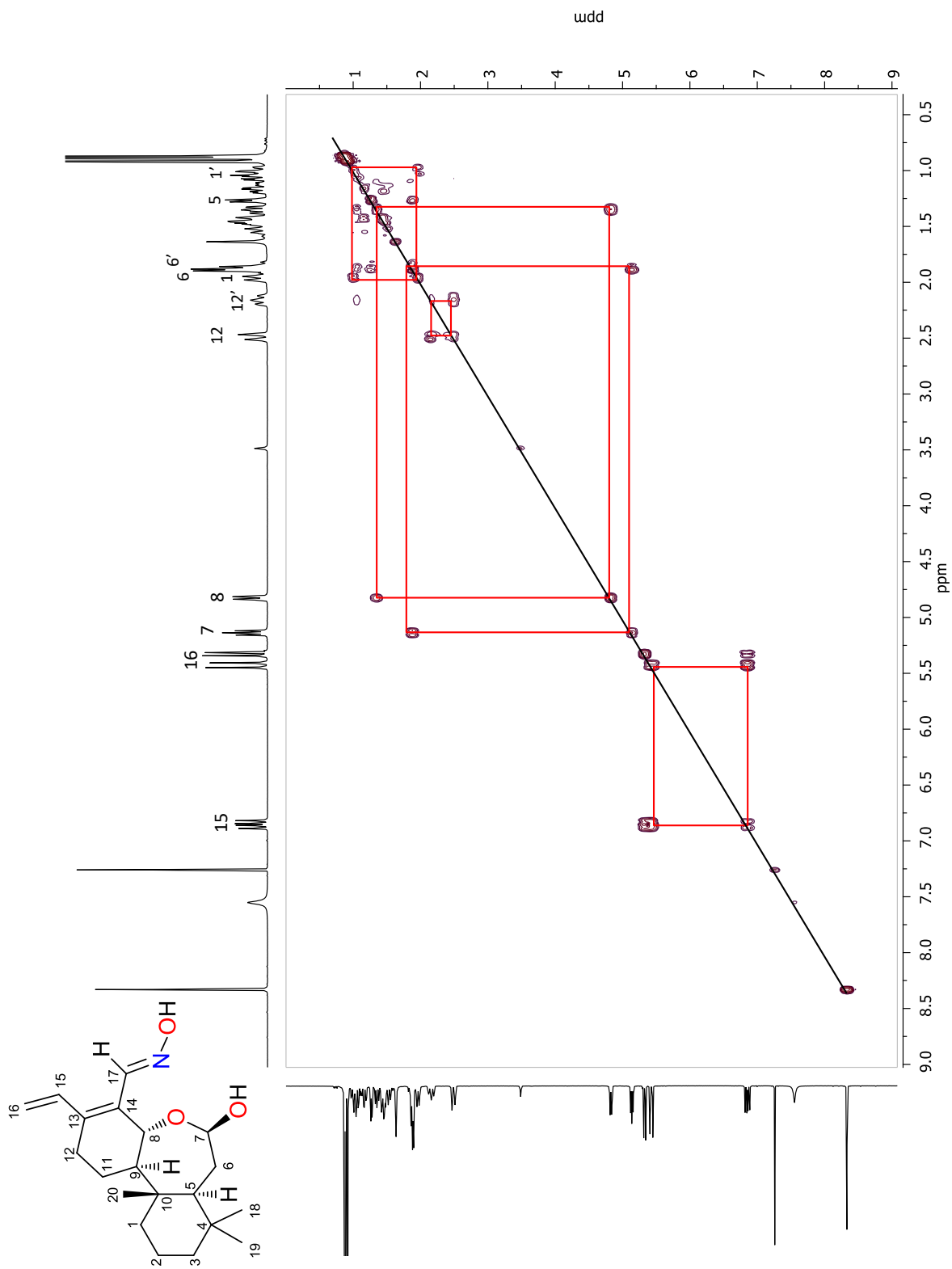


Figura 48. Espectro COSY en CDCl₃ de la oxima del *seco*-oxacassanal (**4**).

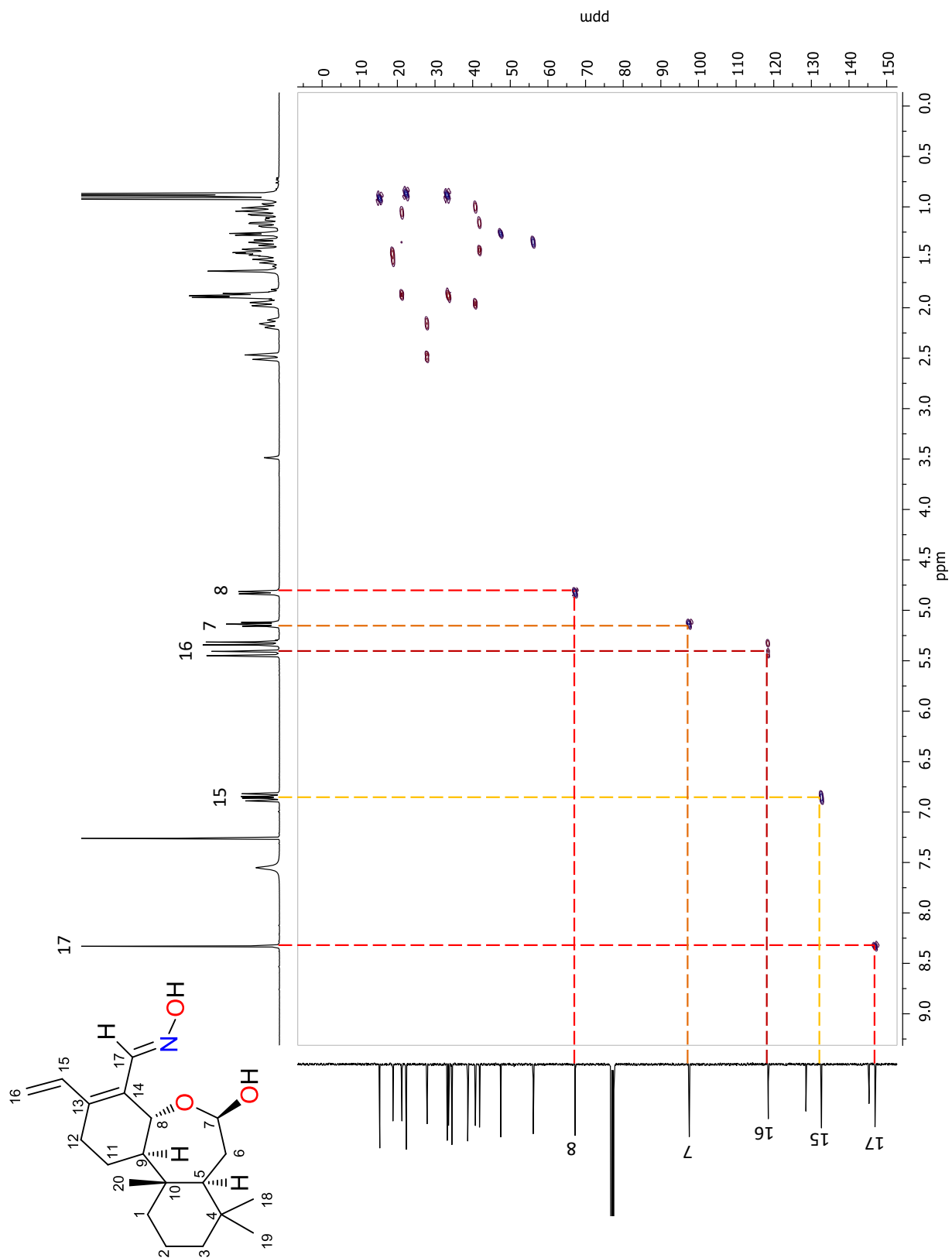


Figura 49. Espectro HSQC en CDCl₃ de la oxima del *seco*-oxacassanal (4).

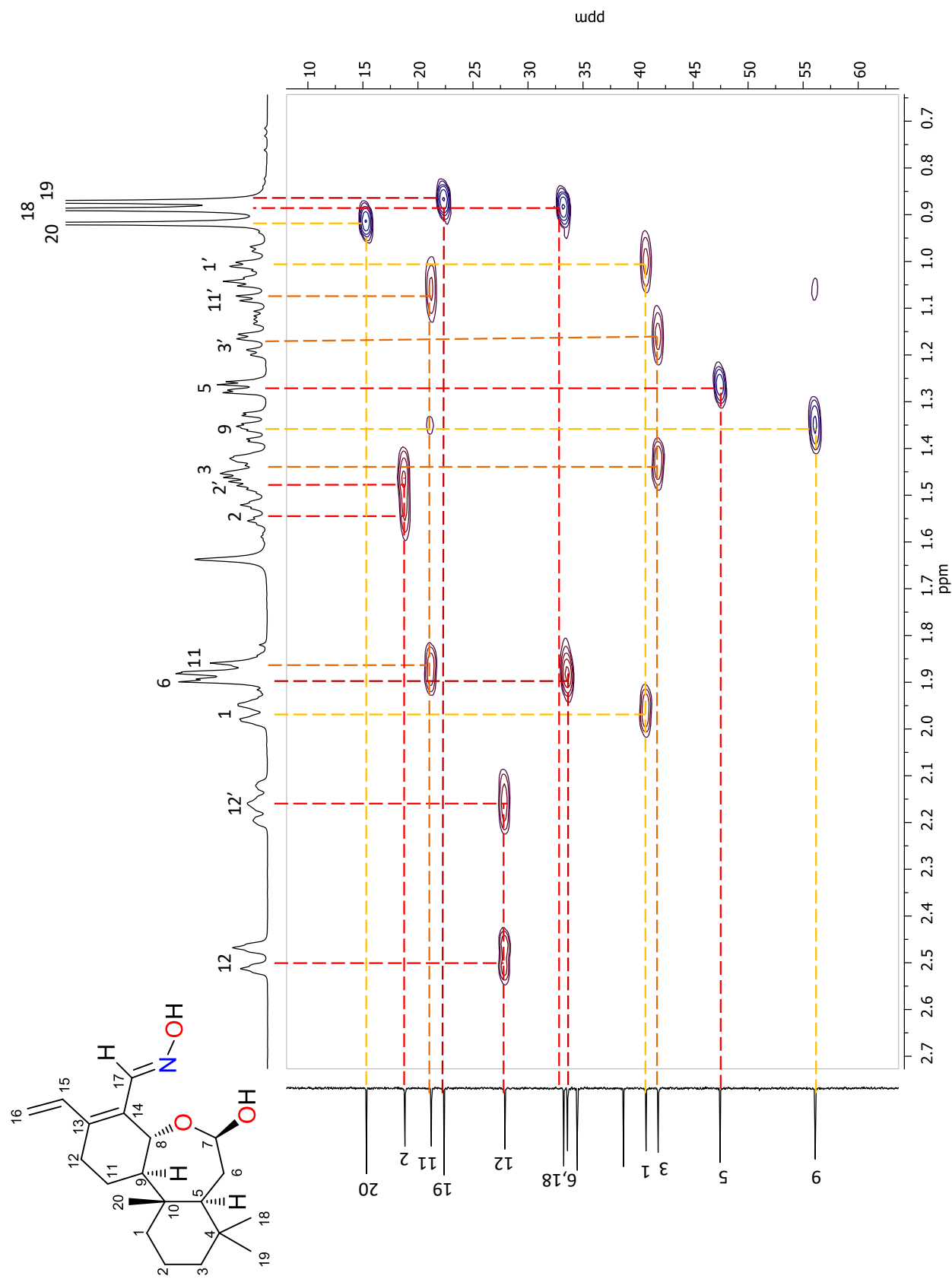


Figura 50. Ampliación del espectro HSQC en CDCl_3 de la oxima del *seco*-oxacassanal (4)

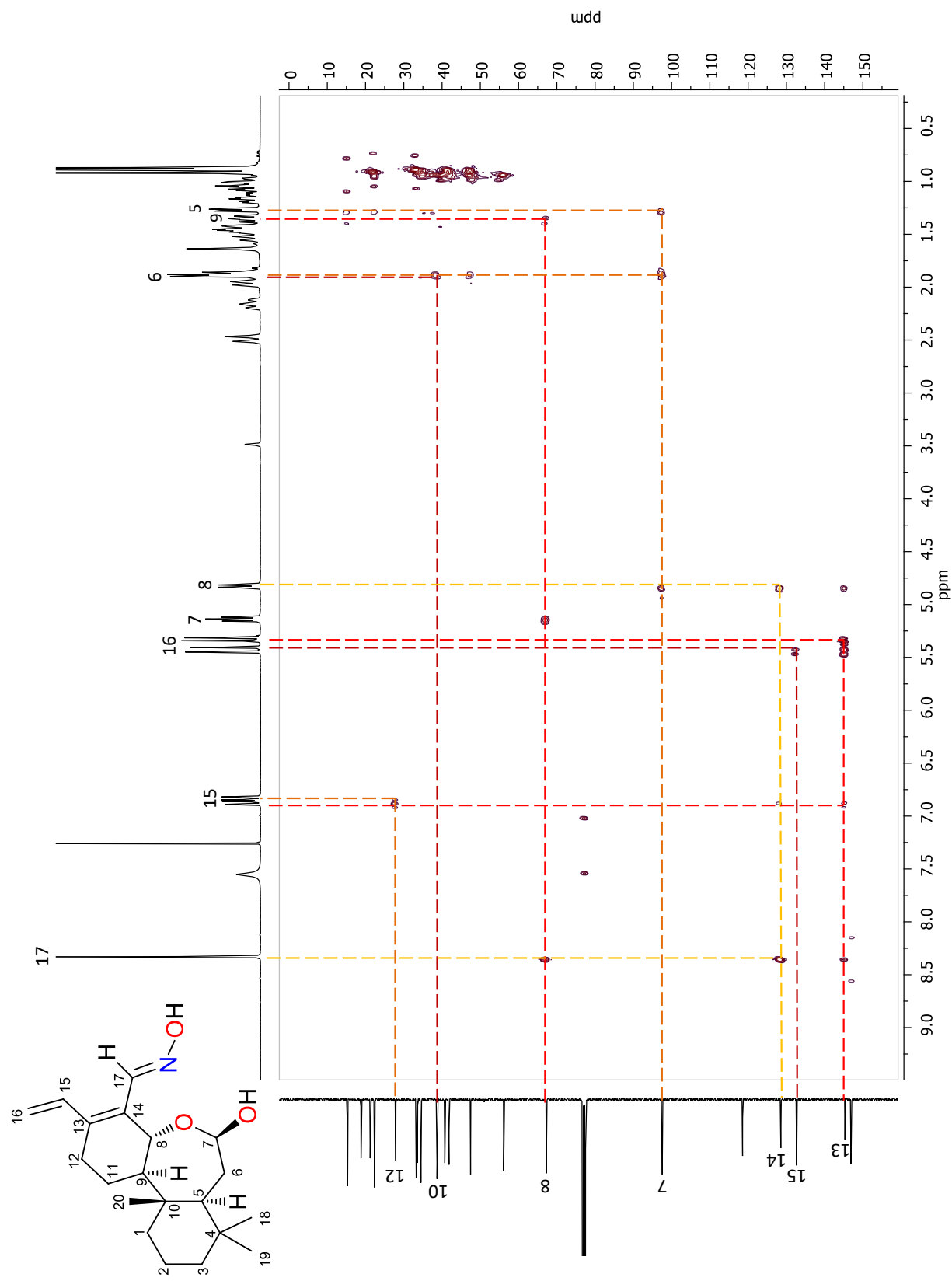


Figura 51. Espectro HMBC en CDCl₃ de la oxima del *seco*-oxacassanal (**4**).

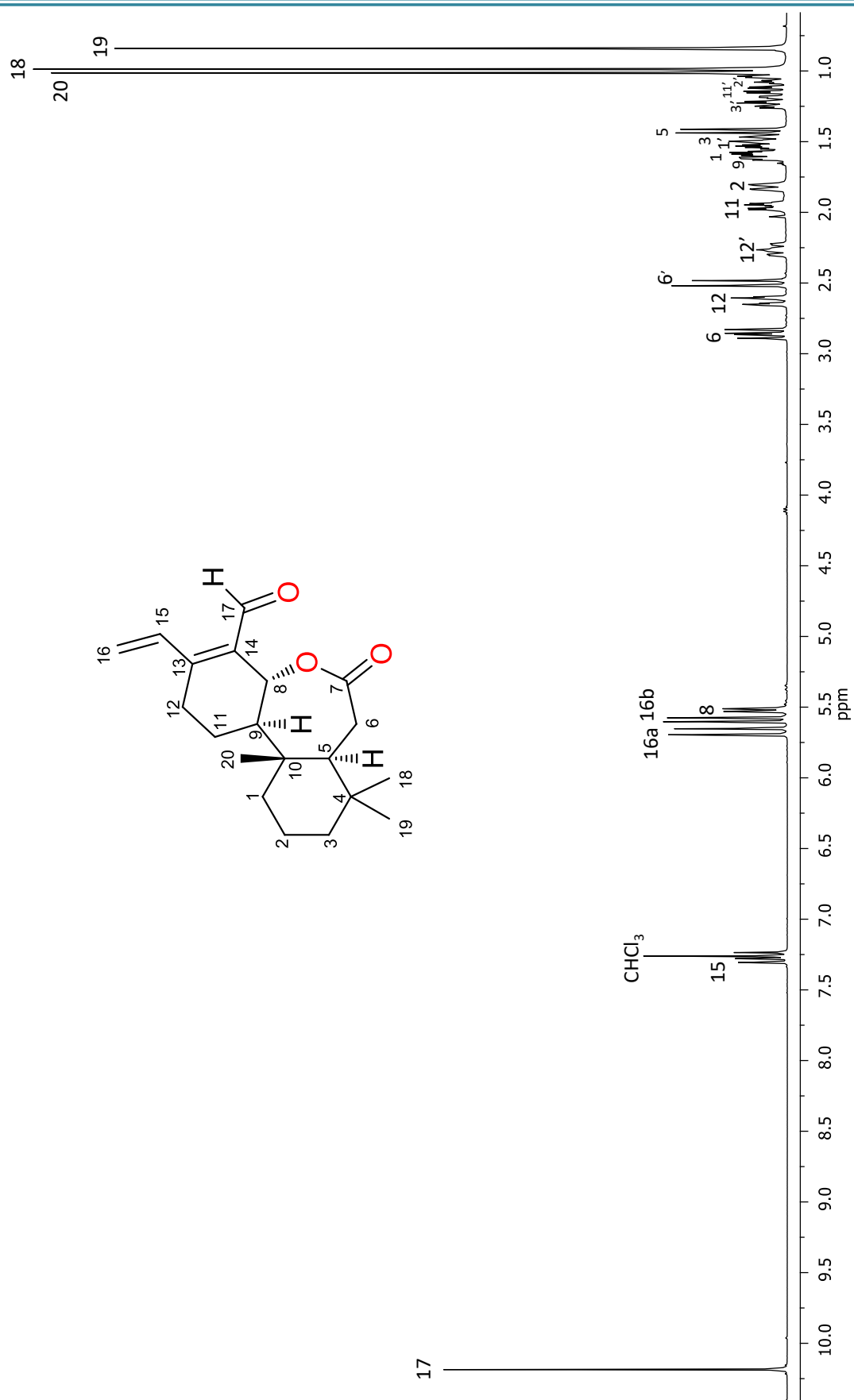


Figura 52. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la lactona del *seco*-oxacassanal (**5**).

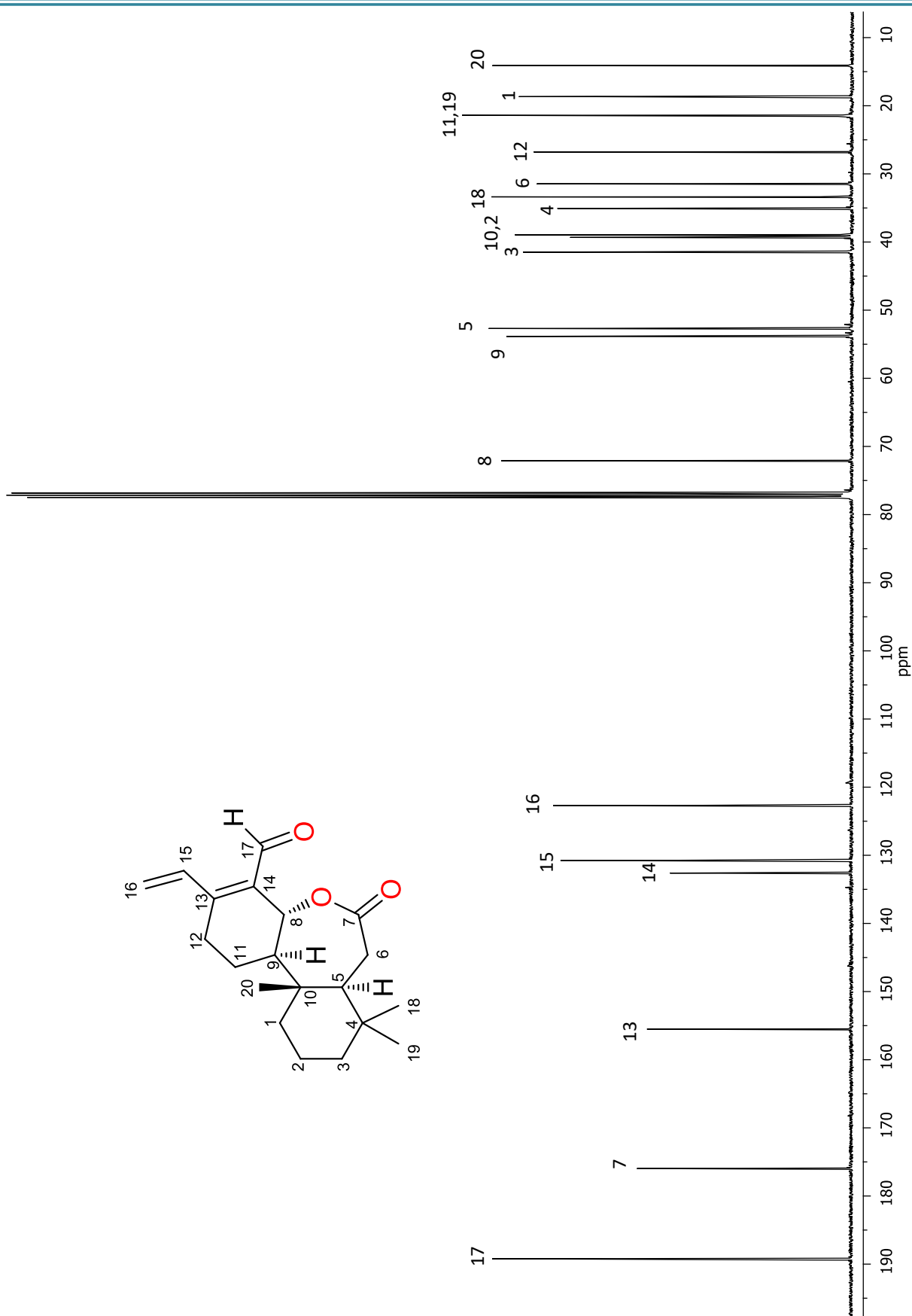


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de la lactona del *seco*-oxacassanal (5).

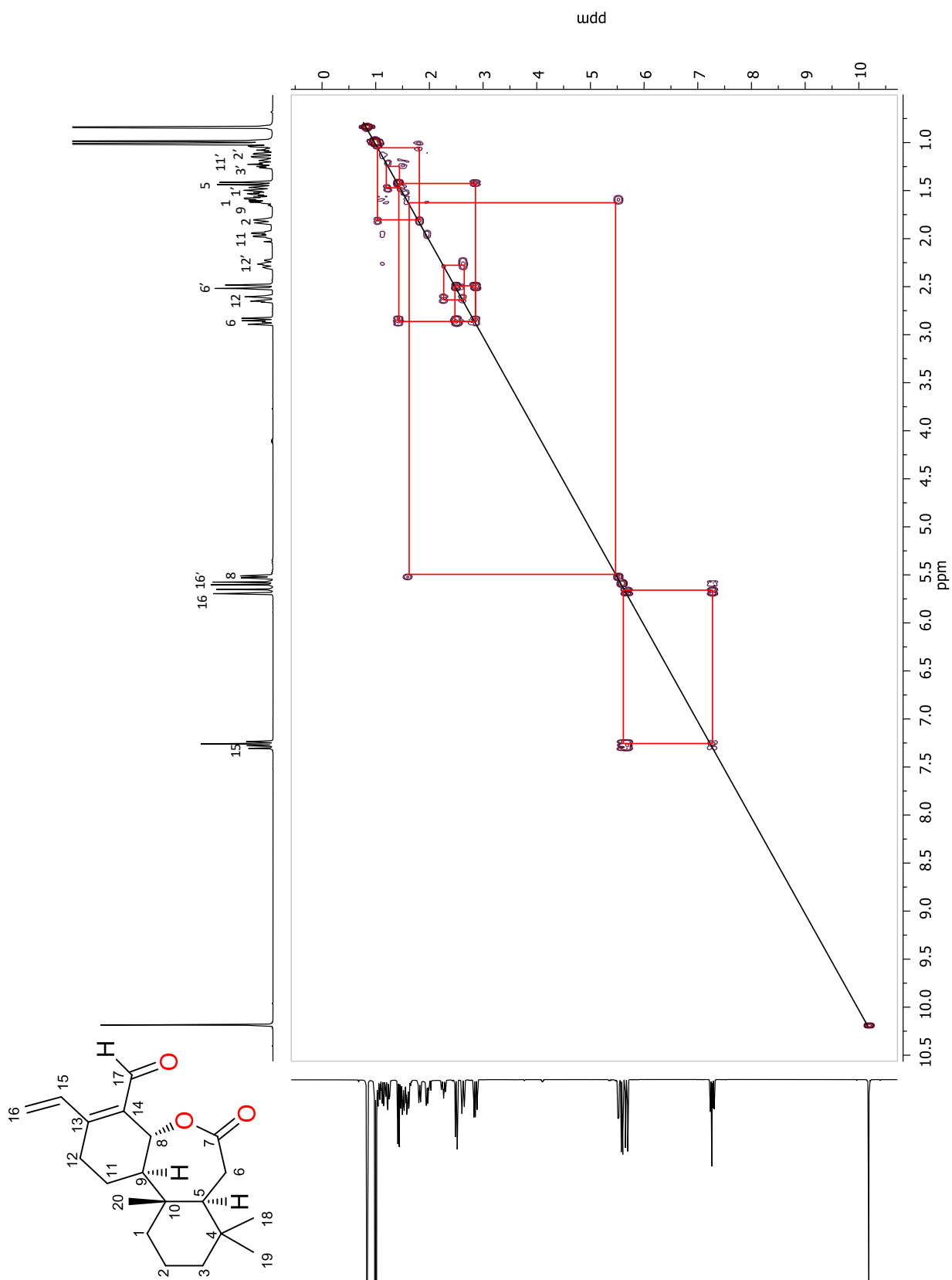


Figura 54. Espectro COSY en CDCl₃ de la lactona del *seco*-oxacassanal (5).

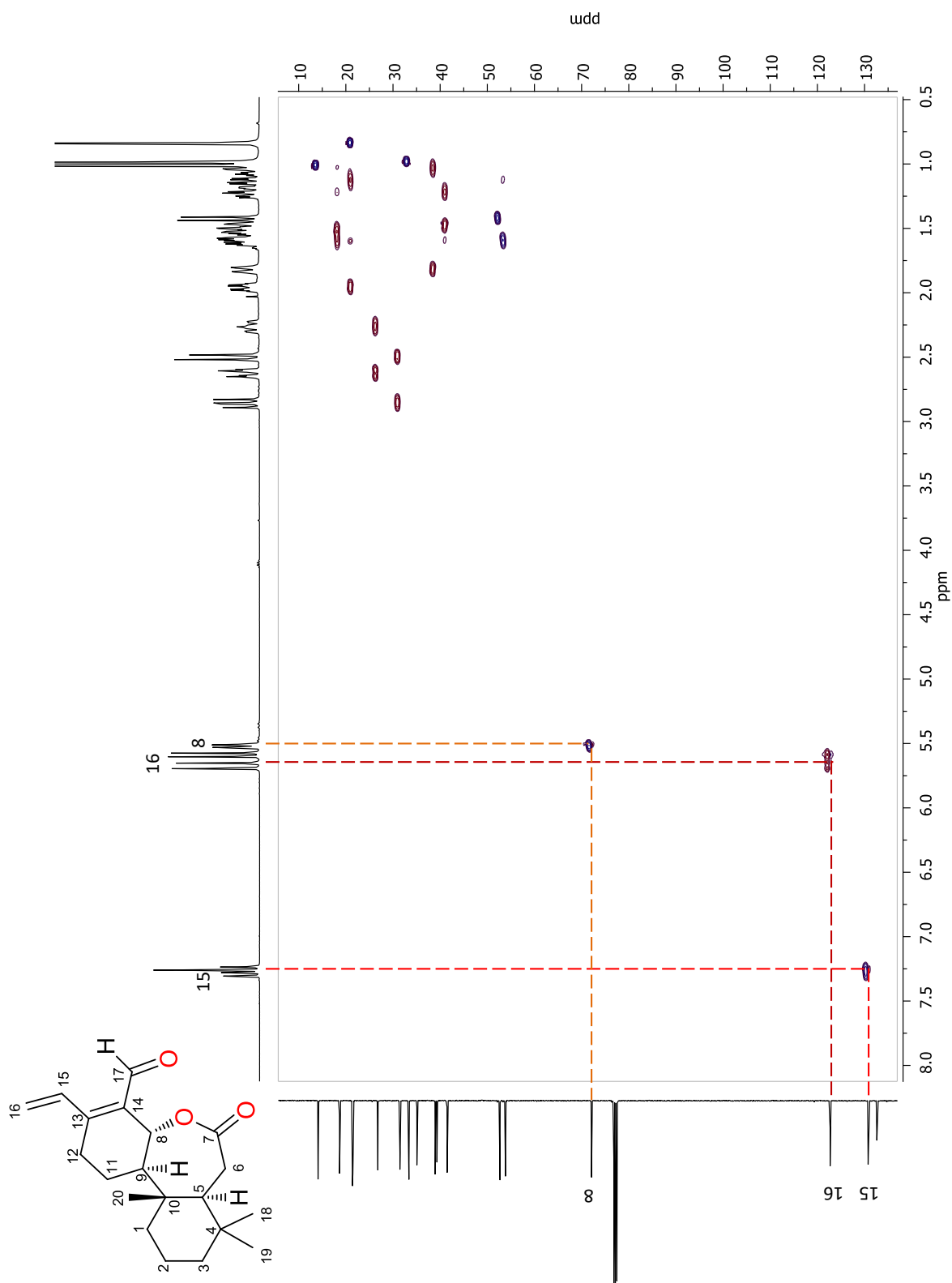


Figura 55. Espectro HSQC en CDCl_3 de la lactona del *seco-oxacassanal* (5).

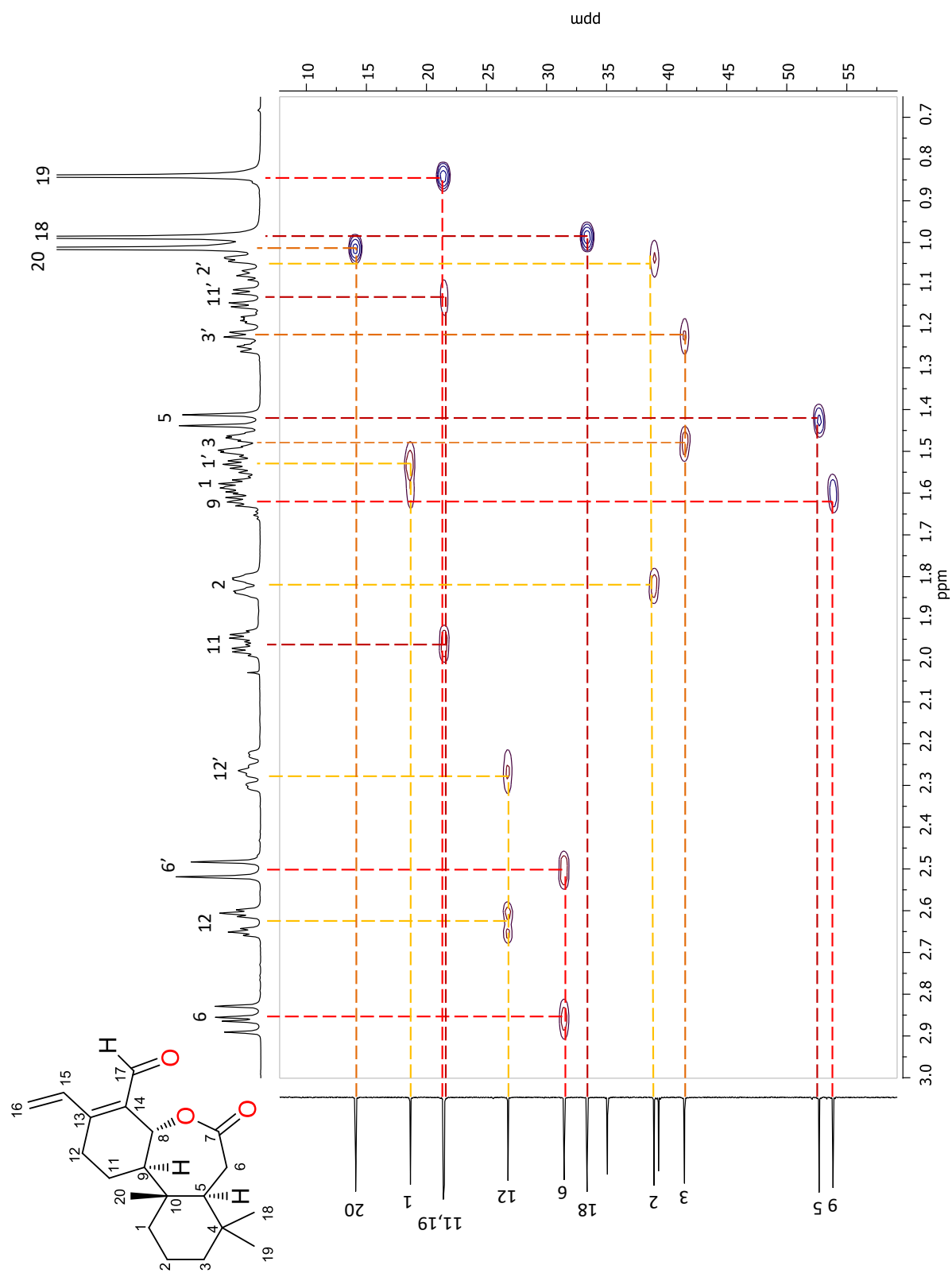


Figura 56. Ampliación del espectro HSQC en CDCl_3 de la lactona del *seco*-oxacassanal (5).

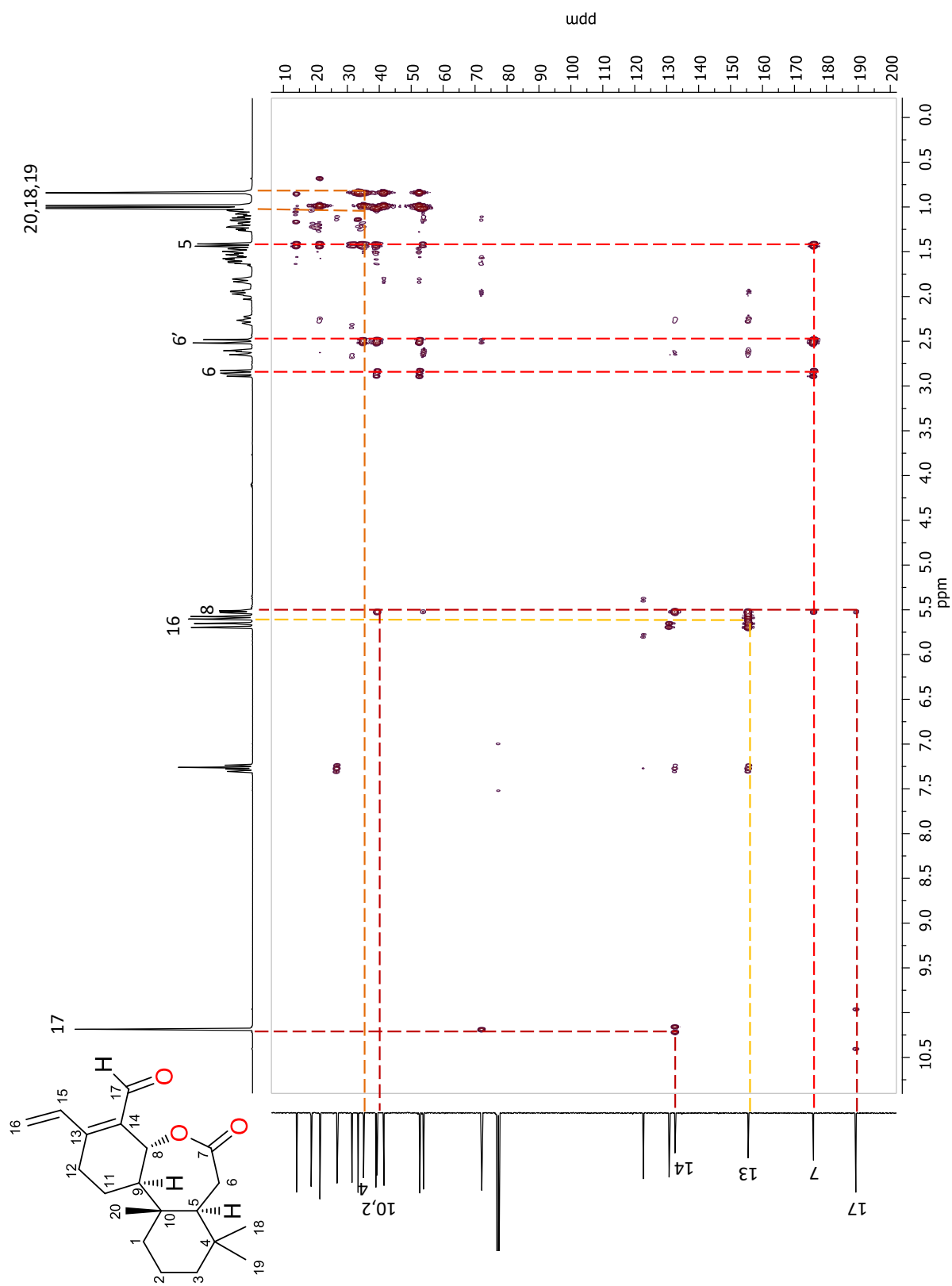


Figura 57. Espectro HMBC en CDCl₃ de la lactona del *seco*-oxacassanal (5).

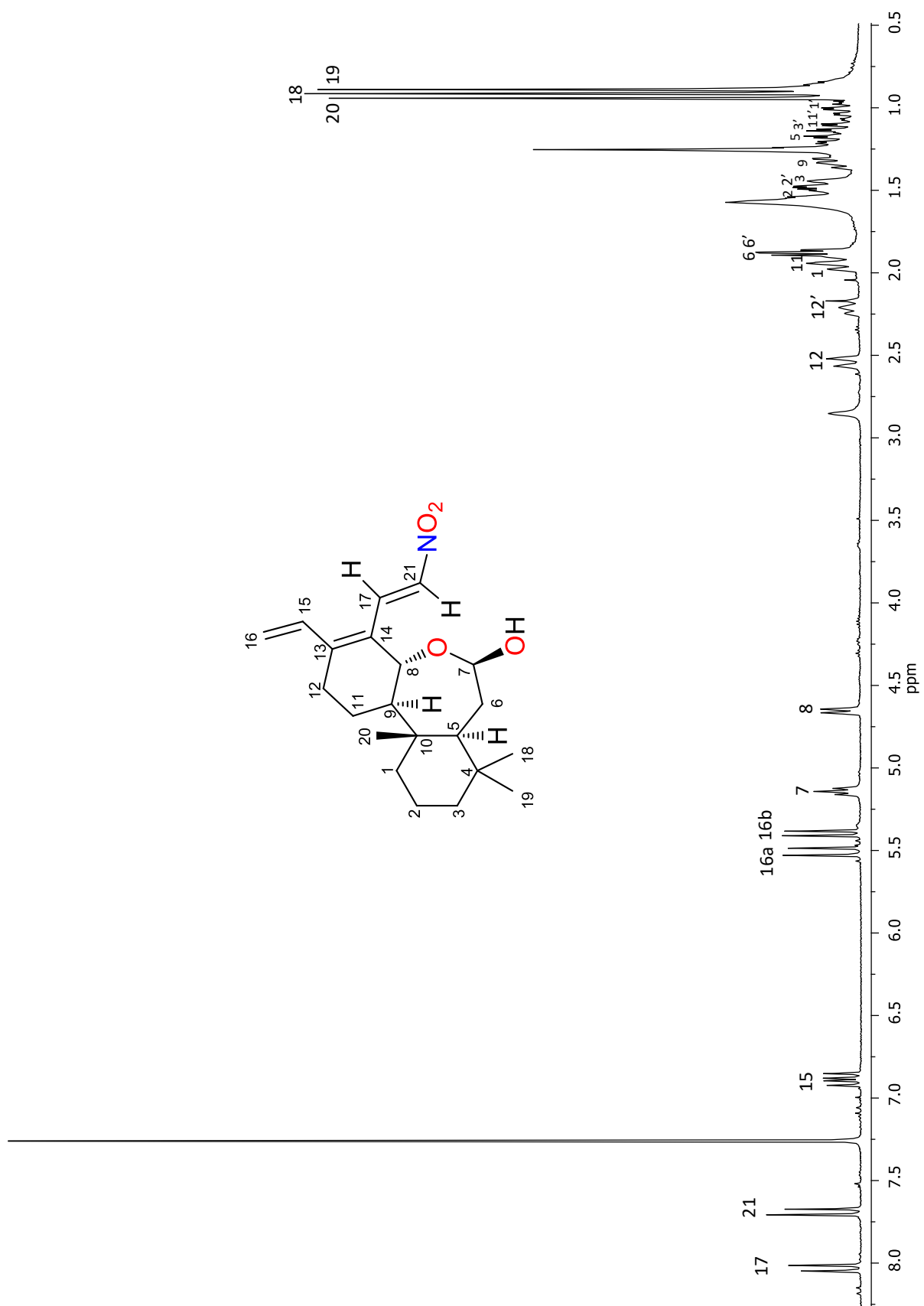


Figura 58. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) en CDCl₃ del nitroalqueno el *seco*-oxacassanal (**6**).

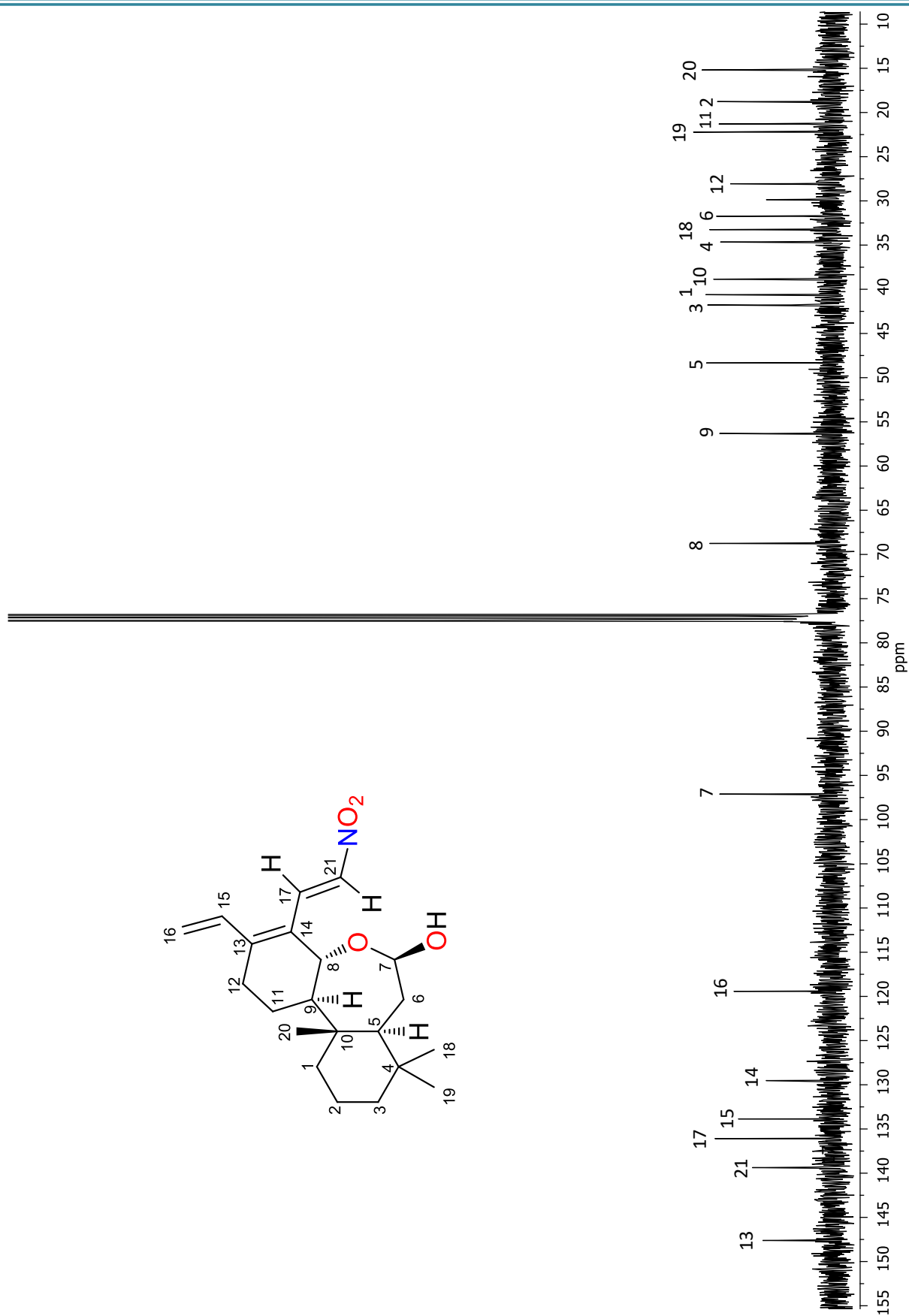


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del nitroalqueno del seco-oxacassanal (**6**).

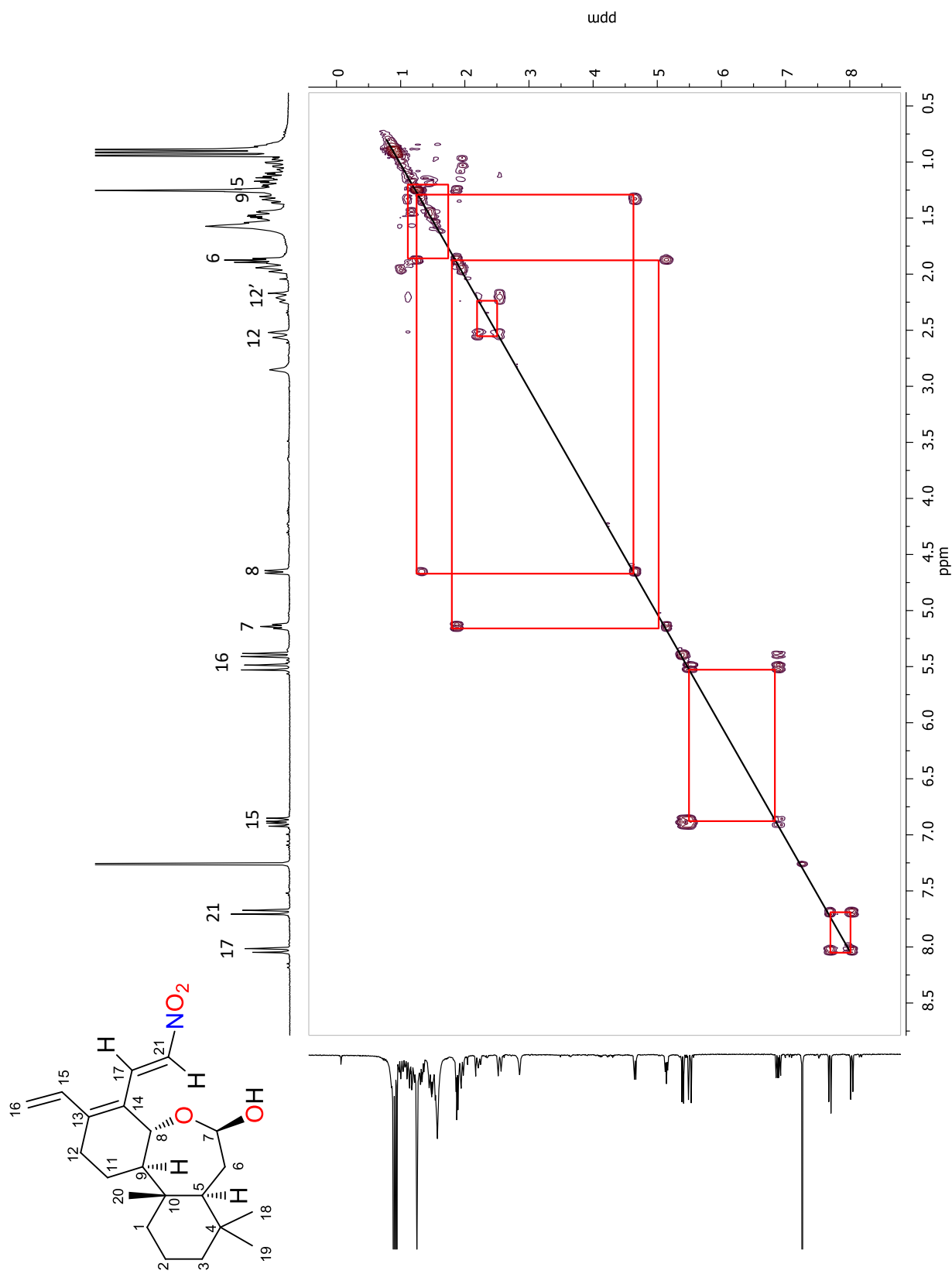


Figura 60. Espectro de RMN COSY en CDCl₃ del nitroqueno del seco-oxacassanal (6).

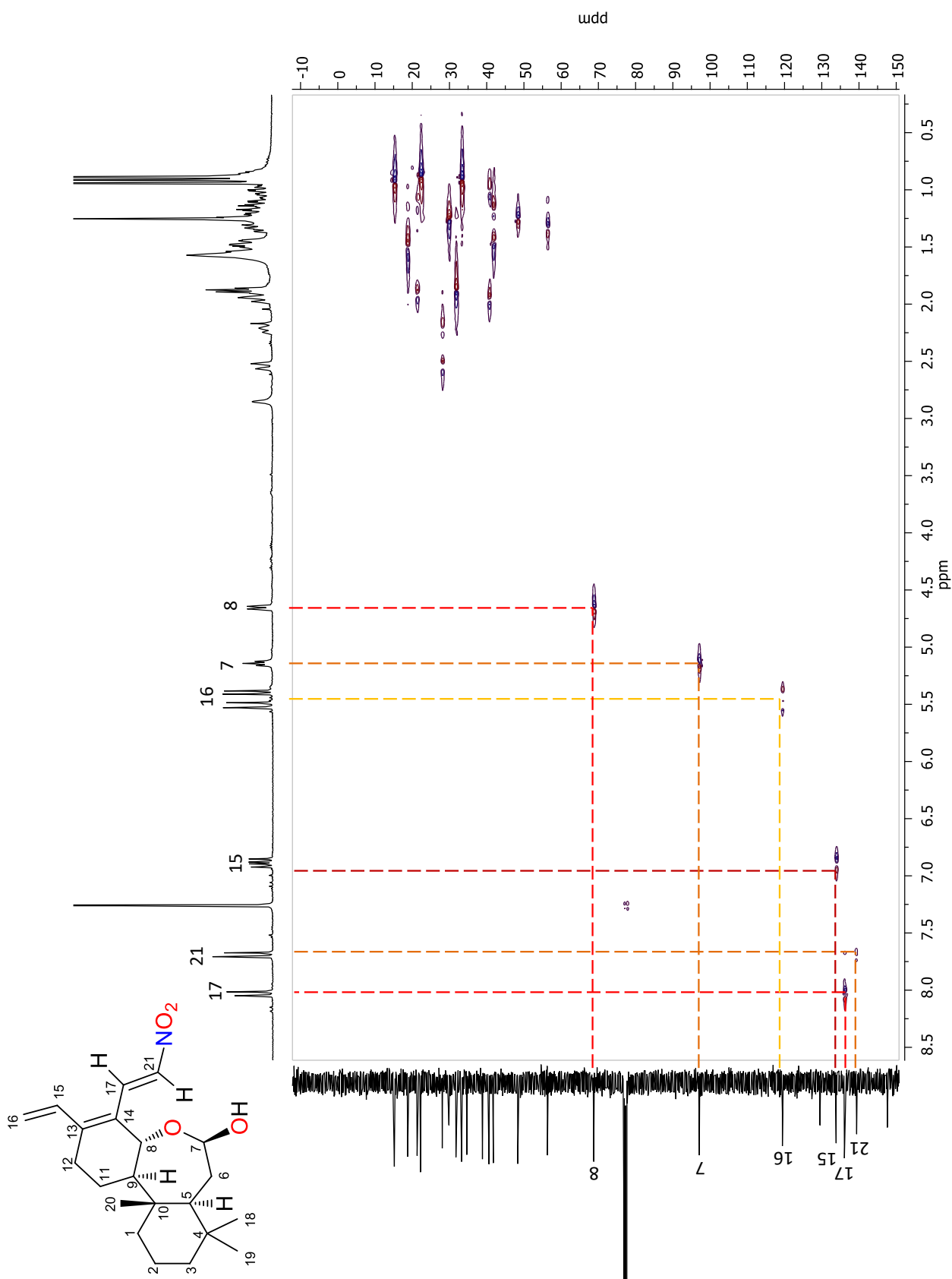


Figura 61. Espectro de RMN HSQC en CDCl₃ del nitroalqueno del *seco*-oxacassanal (**6**).

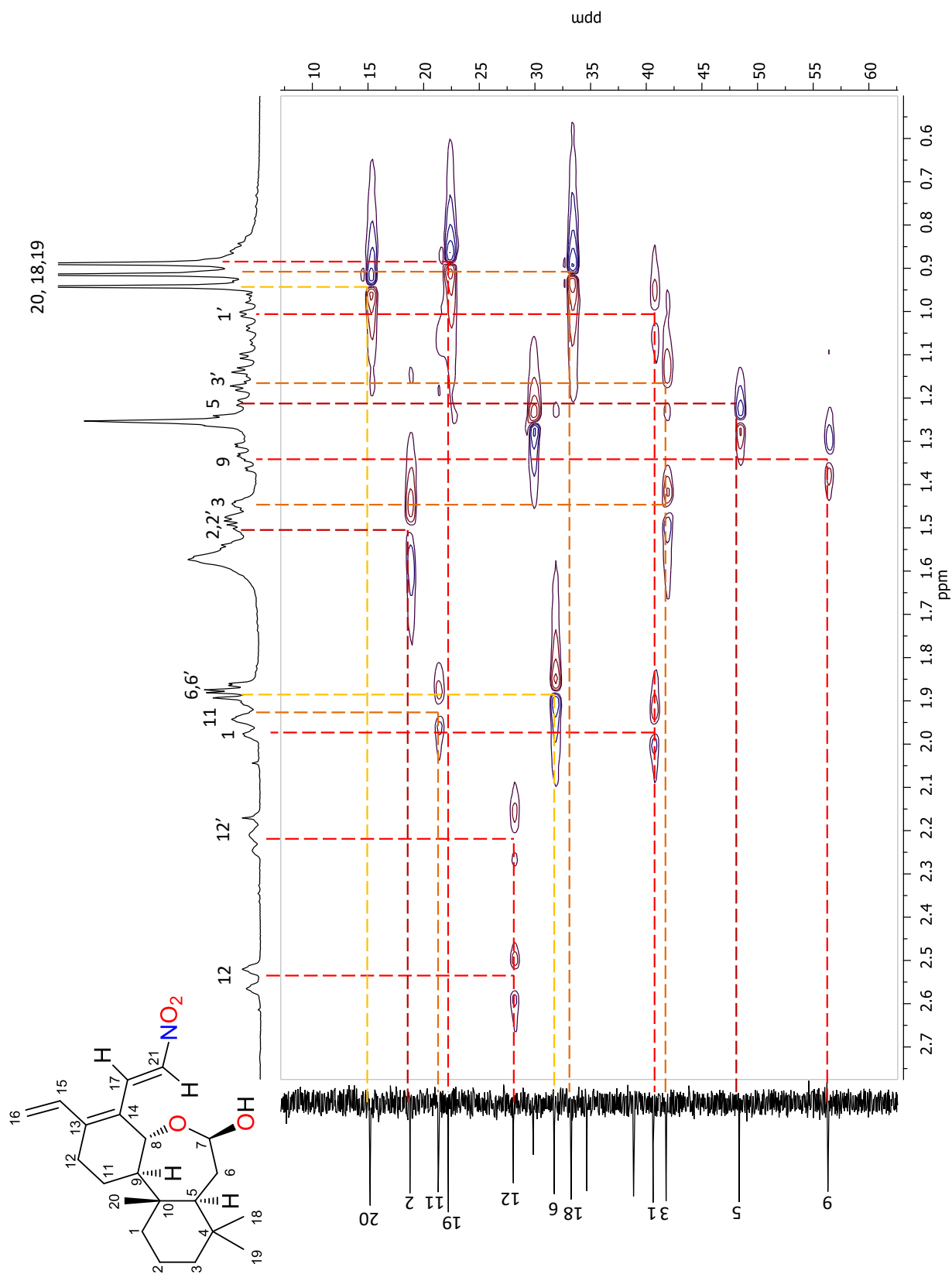


Figura 62. Ampliación del espectro HSQC del nitroalqueno del *seco*-oxacassanal (6).

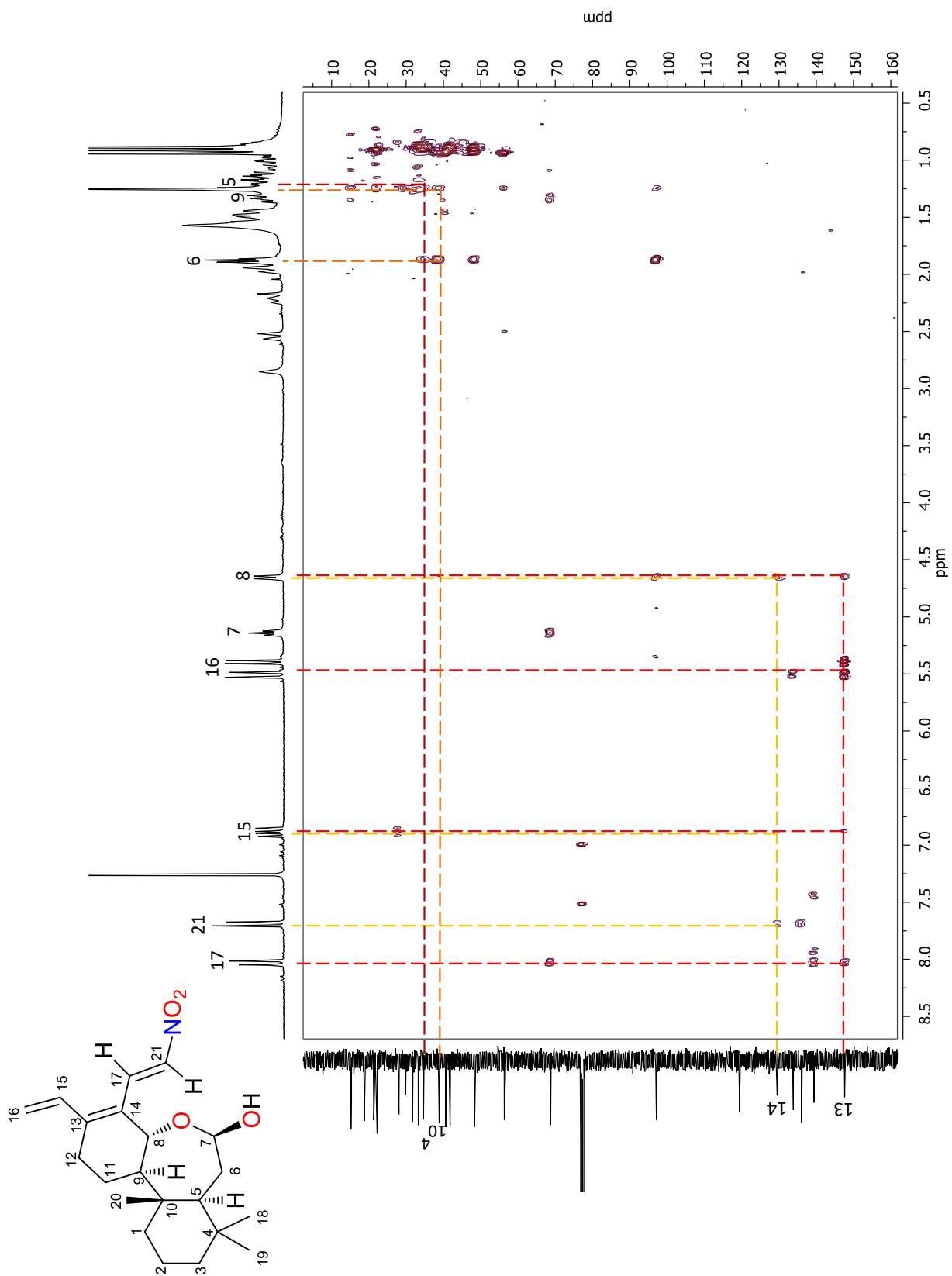


Figura 63. Espectro de RMN HMBC en CDCl₃ del nitroalqueno del *seco*-oxacassano (6).

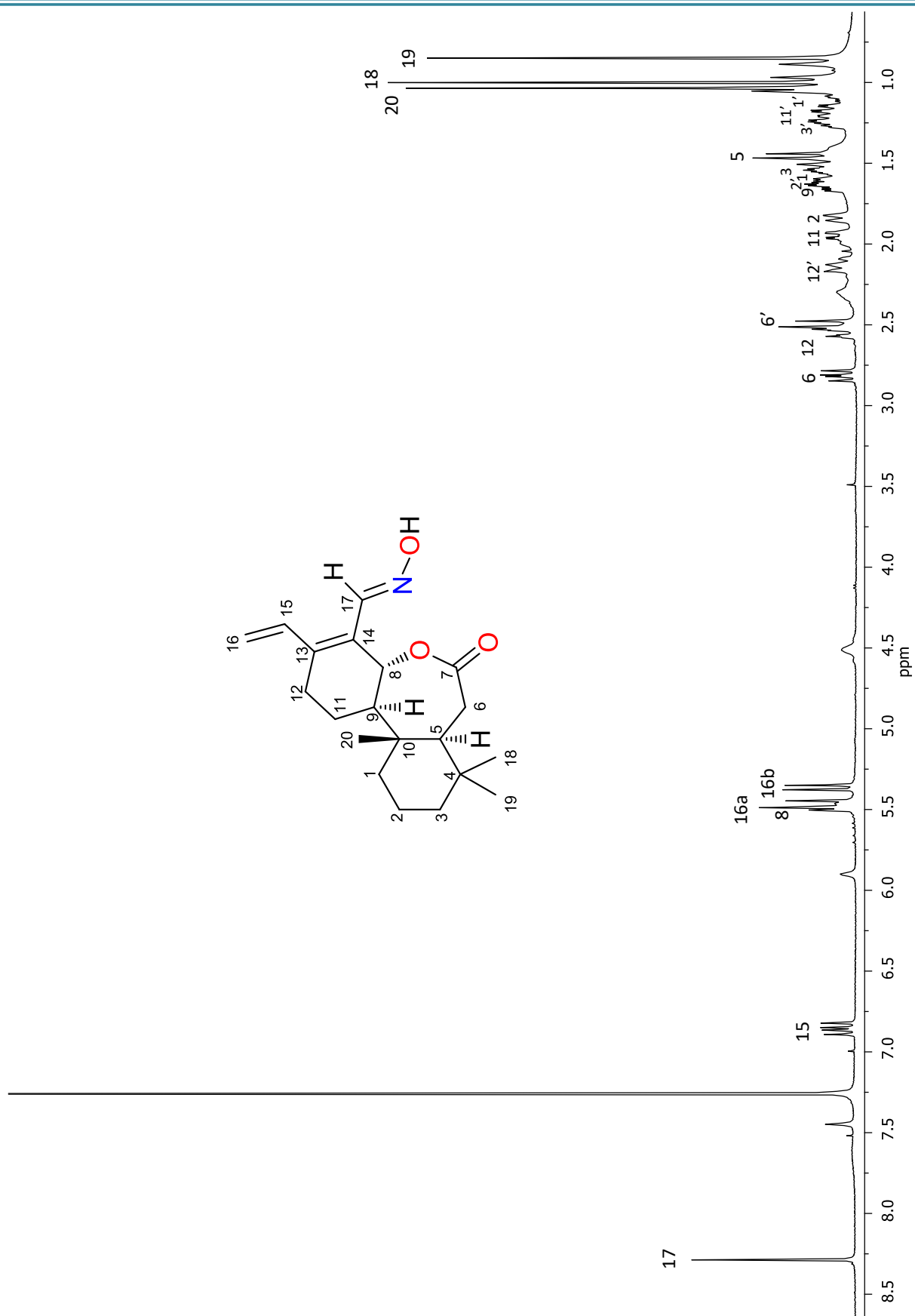


Figura 64. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de la oxima de la lactona del *seco*-oxacassanal (7).

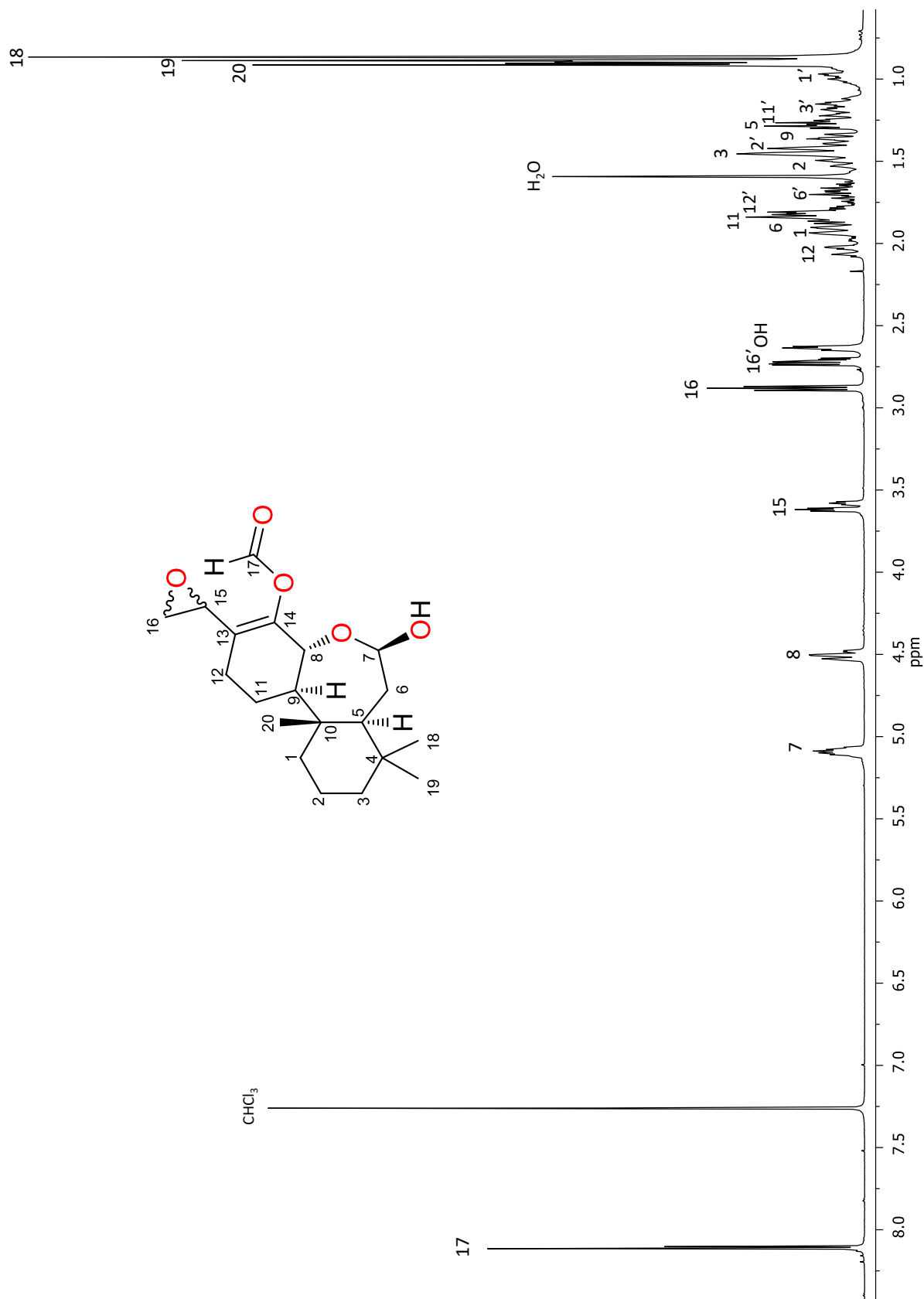


Figura 65. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del epóxido-formiato del *seco*-oxacassan (8).

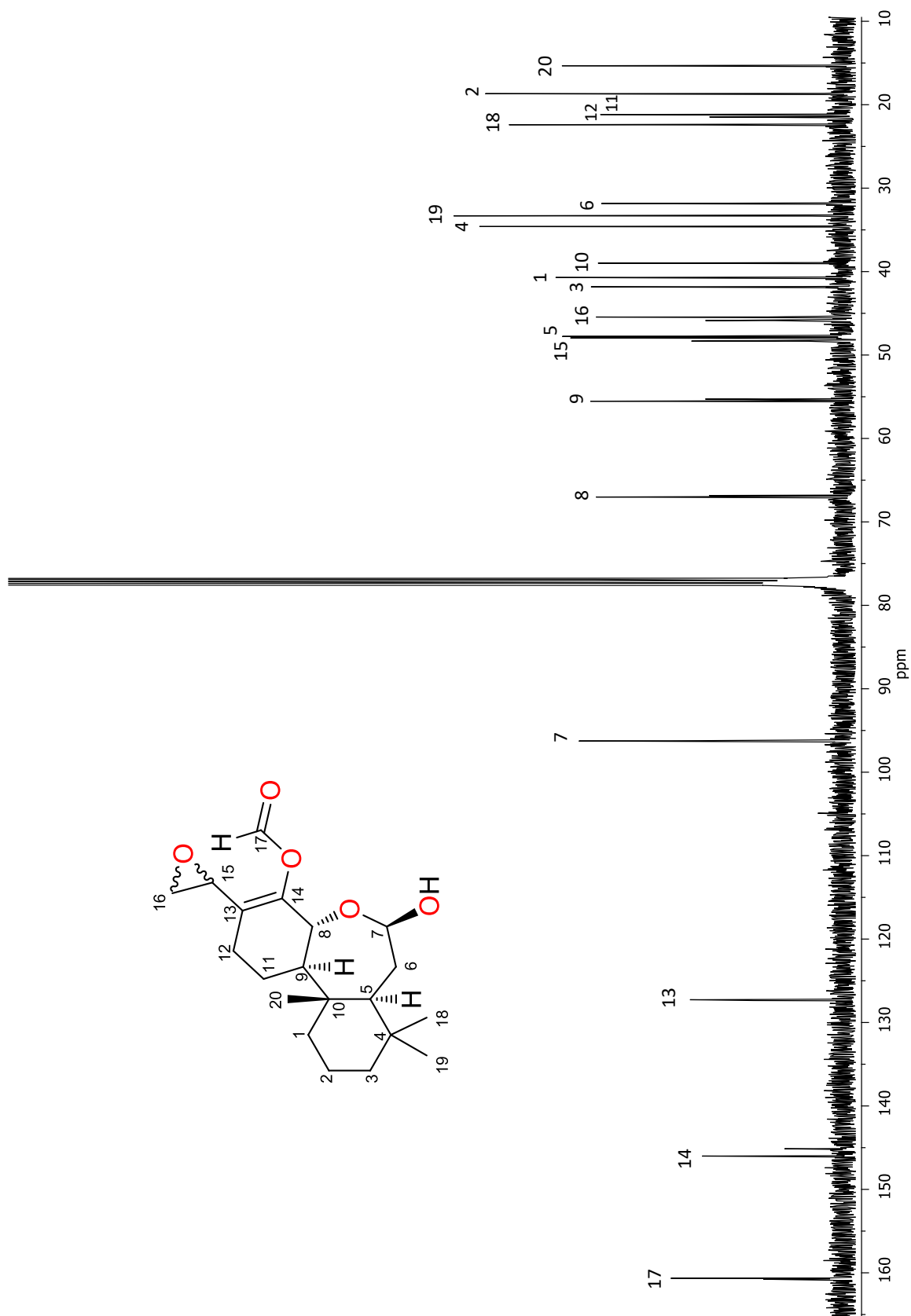


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 del epóxido-formiato del seco-oxacassanal (**8**).

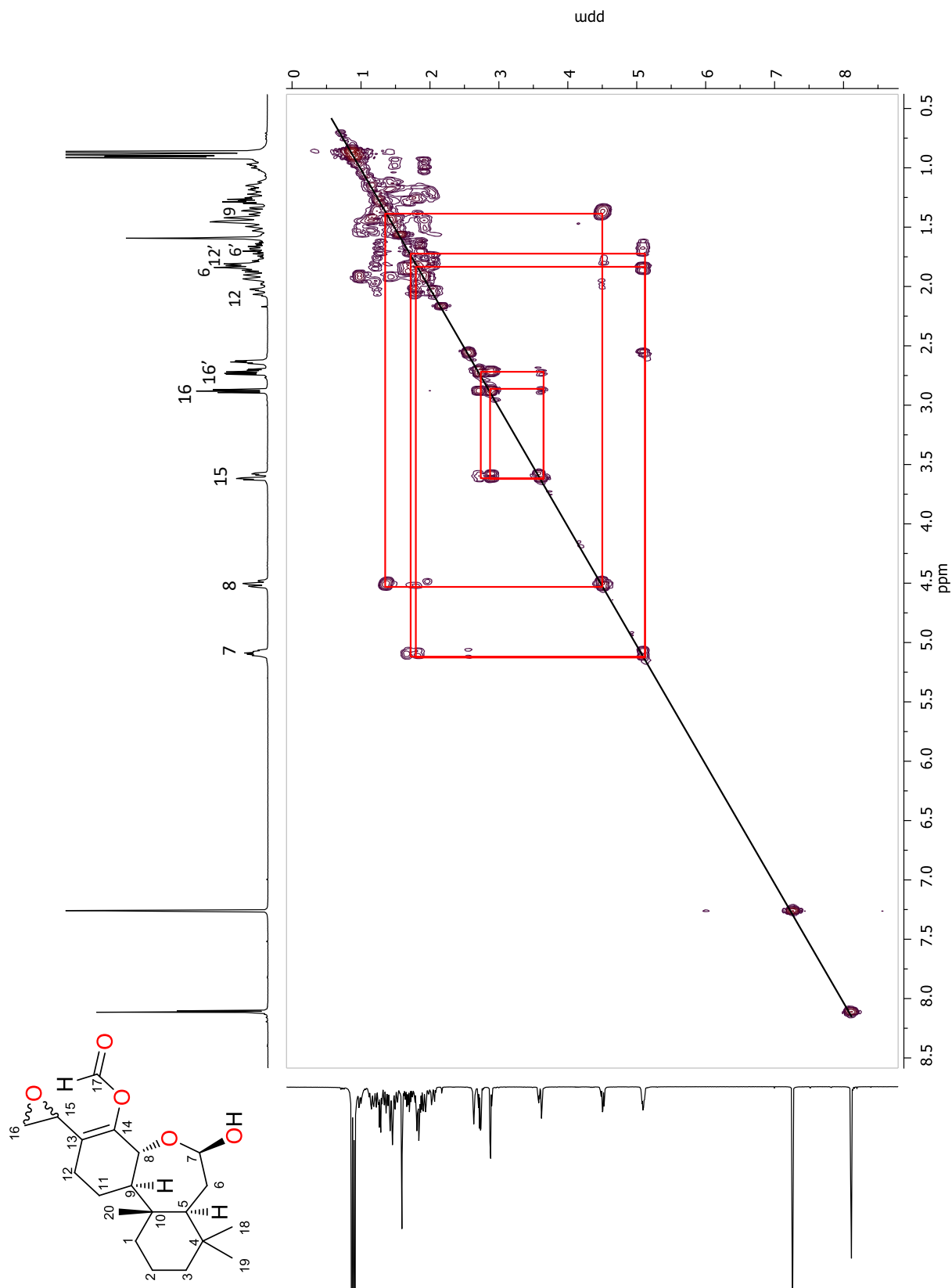


Figura 67. Espectro de RMN COSY en CDCl₃ del epóxido-formiato del *seco*-oxacassanal (8).

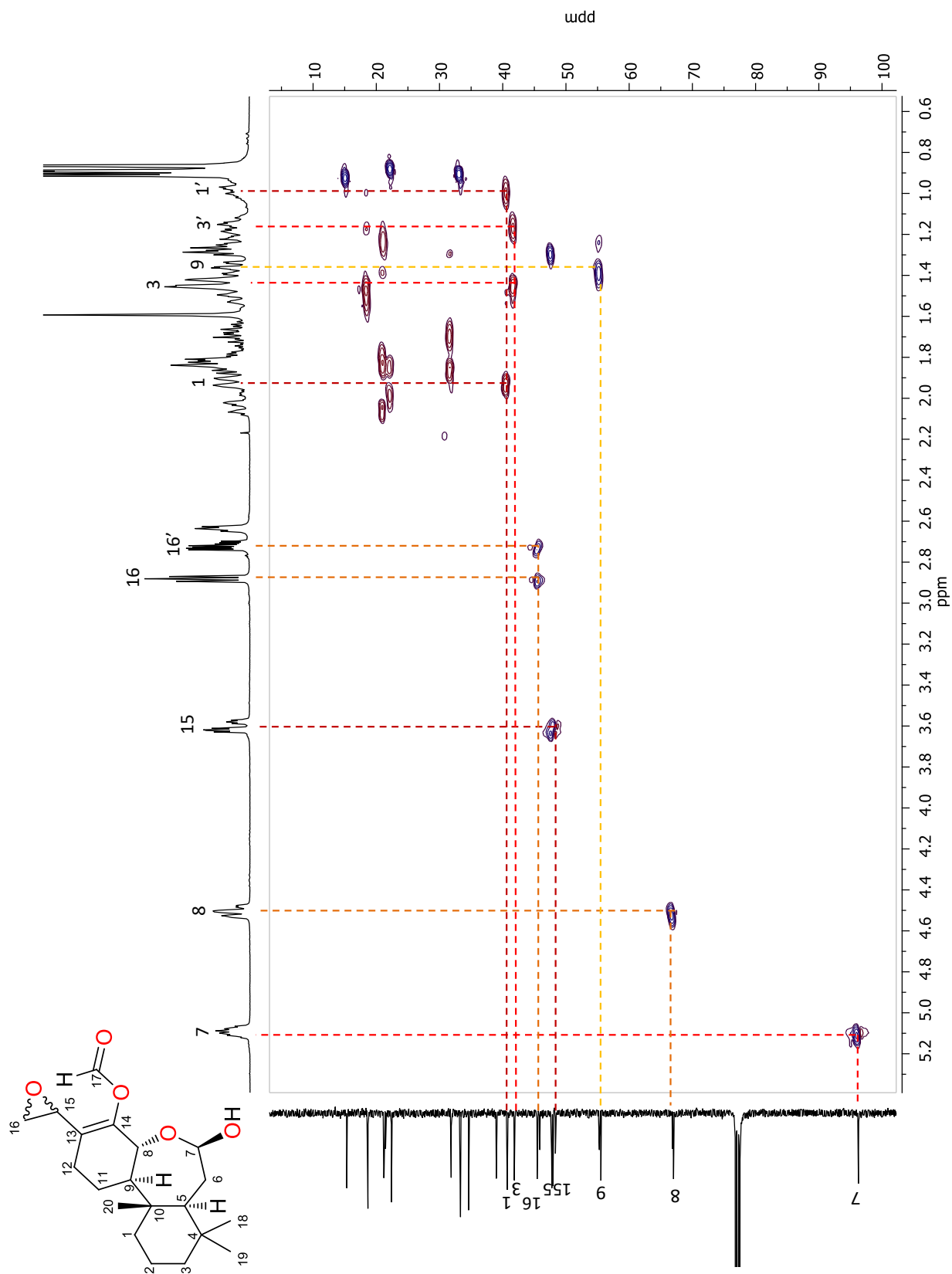


Figura 68. Espectro de RMN HSQC en CDCl₃ del epóxido-formiato del seco-oxacassanal (**8**).

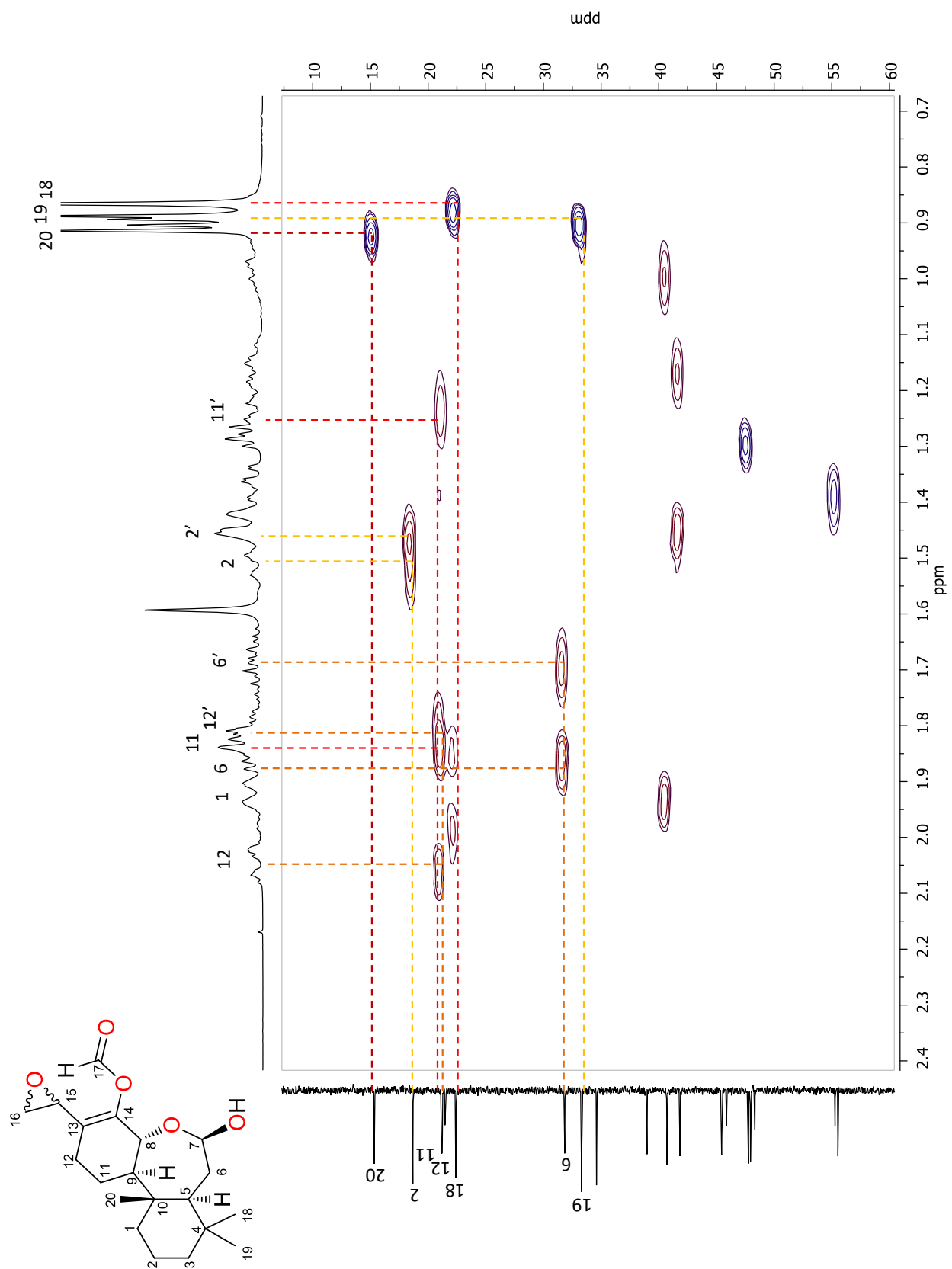


Figura 69. Ampliación del espectro HSQC del epóxido-formiato del *seco*-oxacassan (**8**).

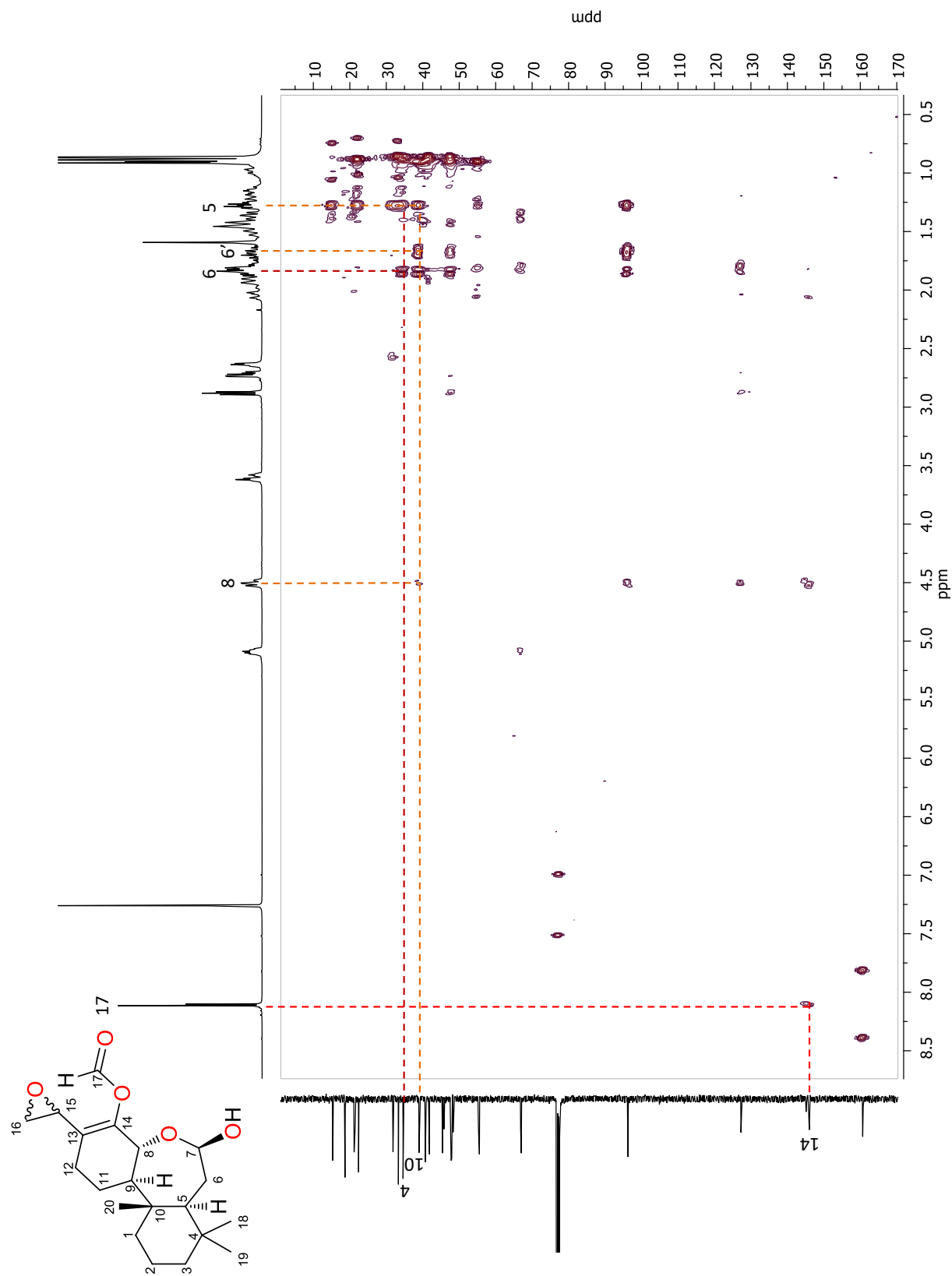


Figura 70. Espectro de RMN HMBC en CDCl₃ del epóxido-formiato del *seco*-oxacassanal (**8**).

Tabla 24. Datos de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) para los seco-oxacassanos **3**, **4**, **5**, **6** y **7**

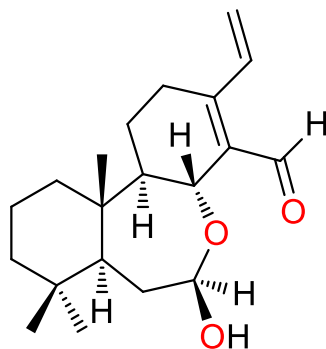
Posición	δ_{H} , mult. (J en Hz)						
	3	4	5	6	7	7	7
1	1.93, 1.03, m	1.95, 1.01, m	1.6, 1.5, m	1.97, 1.01, m	1.54, 1.16, m	1.54, 1.16, m	1.54, 1.16, m
2	1.55, 1.30, m	1.54, 1.47, m	1.8, 1.06, m	1.54, 1.49, m	1.84, 1.61, m	1.84, 1.61, m	1.84, 1.61, m
3	1.47, 1.27, m	1.42, 1.16, m	1.48, 1.23, m	1.45, 1.16, m	1.49, 1.25, m	1.49, 1.25, m	1.49, 1.25, m
5	1.43, m	1.27, dd (7.06, 2.32)	1.53, d (10.4)	1.22, m	1.45, d (10.6)	1.45, d (10.6)	1.45, d (10.6)
6	1.97, 1.80, m	1.89, 1.88, m	2.86 dd (14.2, 10.5), 2.5 d (14.3)	1.87, m	2.82 dd (14.2, 10.6), 2.50 d (14.3)	2.82 dd (14.2, 10.6), 2.50 d (14.3)	2.82 dd (14.2, 10.6), 2.50 d (14.3)
7	5.03, m	5.14 dd (8.5, 6.7)	-	5.14 t (7.3)	-	-	-
8	4.81, d (9.5)	4.83 d (8.9)	5.52, d (7.7)	4.65, d (8.9)	5.5, d (5.8)	5.5, d (5.8)	5.5, d (5.8)
9	1.33, m	1.35, m	1.6, m	1.34, m	1.64, m	1.64, m	1.64, m
11	1.88, 1.57, m	1.86, 1.08, m	1.96 ddd (13.2, 6.8, 3.5), 1.15, m	1.92, 1.09, m	1.95, 1.22, m	1.95, 1.22, m	1.95, 1.22, m
12	2.29, 2.31, m	2.49, 2.16, m	2.63 dt (18, 3.3), 2.26, m	2.54, 2.21, m	2.54, 2.13, m	2.54, 2.13, m	2.54, 2.13, m
15	7.20, dd (17.0, 11.0)	6.85 dd (17.2, 11.1)	7.27 dd (17.3, 11.0)	6.89 dd (17.3, 11.0)	6.86 dd (17.2, 11.0)	6.86 dd (17.2, 11.0)	6.86 dd (17.2, 11.0)
16	5.62, d (17.0), 5.55, d (11.0)	5.43, d (17.1), 5.33, d (11.1)	5.67, d (17.2), 5.59, d (11.0)	5.51, d (17.2), 5.40, d (11.0)	5.47, d (17.0), 5.36, d (11.0)	5.47, d (17.0), 5.36, d (11.0)	5.47, d (17.0), 5.36, d (11.0)
17	10.11, s	8.33, s	10.19, s	8.03, d (13.5)	8.29, s	8.29, s	8.29, s
18	0.88, s	0.89, s	0.99, s	0.91, s	1.0, s	1.0, s	1.0, s
19	0.89, s	0.87, s	0.84, s	0.89, s	0.85, s	0.85, s	0.85, s
20	0.91, s	0.92, s	1.01, s	0.94, s	1.04, s	1.04, s	1.04, s
21	-	-	-	7.69, d (13.5)	-	-	-
OH-C7	4.79; d (2.6)	7.55; s	-	-	-	-	-

Tabla 25. Datos de ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) para los *seco*-oxacassanos **3**, **4**, **5** y **6**.

δ_{C} , mult. (/en Hz)				
Posición	3	4	5	6
1	40.6, CH ₂	40.72, CH ₂	18.67, CH ₂	40.62, CH ₂
2	18.7, CH ₂	18.82, CH ₂	38.95, CH ₂	18.77, CH ₂
3	41.7, CH ₂	41.83, CH ₂	41.49, CH ₂	41.78, CH ₂
4	34.4, C	34.48, C	35.07, C	34.66, C
5	47.4, CH	47.46, CH	52.69, CH	48.34, CH
6	33.2, CH ₂	33.59, CH ₂	31.46, CH ₂	31.74, CH ₂
7	96.9, CH	97.56, CH	175.97, C	97.11, CH
8	65.3, CH	67.24, CH	72.10, CH	68.76, CH
9	55.2, CH	56.10, CH	53.85, CH	56.32, CH
10	38.6, C	38.68, C	39.32, C	38.86, C
11	21.0, CH ₂	21.22, CH ₂	21.49, CH ₂	21.31, CH ₂
12	28.8, CH ₂	27.70, CH ₂	26.79, CH ₂	28.06, CH ₂
13	157.1, C	145.31, C	155.51, C	147.61, C
14	135.5, C	128.55, C	132.61, C	129.52, C
15	131.4, CH	132.69, CH	130.76, CH	133.86, CH
16	122.3, CH ₂	118.55, CH ₂	122.71, CH ₂	119.42, CH ₂
17	191.9, CH	146.91, CH	189.22, CH	136.08, CH
18	22.2, CH ₃	33.25, CH ₃	33.37, CH ₃	33.25, CH ₃
19	33.1, CH ₃	22.37, CH ₃	21.40, CH ₃	22.22, CH ₃
20	15.2, CH ₃	15.32, CH ₃	14.11, CH ₃	15.19, CH ₃
21	-	-	-	139.37, CH

9.2 Tablas de función Fukui

Tabla 26. Valores de la Función Fukui para el *seco*-oxacassanal (3) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

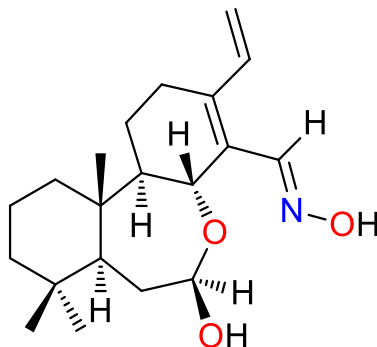


	Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
1	H	0.0014	0	0.0007
2	C	0.002	0	0.001
3	C	0.0024	0	0.0012
4	C	0.0089	0.0002	0.0046
5	C	0.0072	-0.0001	0.0036
6	C	0.0075	0.0001	0.0038
7	C	0.0018	0	0.0009
8	H	0.0005	0	0.0003
9	H	0	0	0
10	H	0	0	0
11	H	0	0	0
12	H	0.0009	0	0.0004
13	H	0.0003	0	0.0001
14	C	0.0004	0	0.0002
15	H	0.0002	0	0.0001
16	H	0.0001	0	0
17	H	0.0001	0	0.0001
18	C	0.001	0	0.0005
19	H	0	0	0
20	H	0.0003	0	0.0001
21	H	0	0	0

22	C	0.0042	0.0004	0.0023
23	H	0.0008	0	0.0004
24	H	0.0031	0.0003	0.0017
25	O	0.1223	0.0037	0.063
26	C	0.0263	0.0003	0.0133
27	H	0.0003	0.0001	0.0002
28	C	0.0216	-0.0029	0.0093
29	H	0.0189	0.0014	0.0101
30	C	0.2145	0.1229	0.1687
31	C	0.1065	0.2467	0.1766
32	C	0.0717	0.0409	0.0563
33	H	0.0003	0.0004	0.0003
34	C	0.1817	0.1999	0.1908
35	H	0	0	0
36	H	0.0001	0	0
37	C	0.0069	0.0019	0.0044
38	H	-0.0001	0.0006	0.0003
39	H	0.0057	0	0.0028
40	C	0.0047	0.0059	0.0053
41	H	0.0057	0.0099	0.0078
42	H	0.0053	0.015	0.0102
43	C	0.0012	0	0.0006
44	H	0.0003	0	0.0001
45	H	0.0003	0	0.0001
46	H	0.0005	0.0001	0.0003
47	C	0.0073	0.0021	0.0047
48	H	0.0103	0.0003	0.0053
49	O	0.0526	0.0008	0.0267
50	H	0.0001	0.0012	0.0007
51	C	0.0146	0.2079	0.1113
52	H	0.0041	0	0.0021
53	O	0.0729	0.14	0.1065

		1	1	1

Tabla 27. Valores de la Función Fukui para la *E*-Oxima del *seco*-oxacassanal (4) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

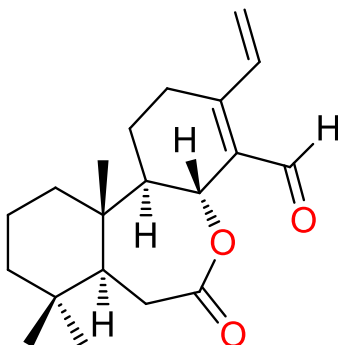


	Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
1	C	0.0007	-0.0002	0.0003
2	H	0.0001	0	0
3	C	0.0018	0.0006	0.0012
4	H	0.0005	0.0004	0.0005
5	H	0.0004	0	0.0002
6	C	0.0022	0.0026	0.0024
7	H	0.0034	0.0005	0.0019
8	C	0.0036	0.0035	0.0035
9	H	0.0107	0.0031	0.0069
10	C	0.0028	0	0.0014
11	H	-0.0001	0.0001	0
12	C	0.0008	0.0003	0.0005
13	C	0.0001	0	0.0001
14	C	0.0001	0	0.0001
15	H	0	0	0
16	H	0	0	0
17	C	0.0001	0	0
18	H	0	0	0
19	H	0	0	0
20	C	0.0004	0	0.0002
21	H	0.0001	0	0.0001
22	H	0	0	0
23	C	0.0003	0	0.0001
24	H	0.0001	0	0.0001

25	H	0	0	0
26	H	0.0001	0.0001	0.0001
27	C	0	0	0
28	H	0	0	0
29	H	0	0	0
30	H	0	0	0
31	C	0.0001	0	0
32	H	0	0	0
33	H	0	0	0
34	H	0	0	0
35	O	0.0134	0.0009	0.0072
36	H	-0.0001	0.001	0.0005
37	C	0.0024	0.0021	0.0023
38	H	-0.0001	0.0004	0.0001
39	H	0.0016	0	0.0008
40	C	0.0063	0.0052	0.0057
41	H	0.0059	0.0087	0.0073
42	H	0.0107	0.0123	0.0115
43	C	0.1702	0.2083	0.1893
44	C	0.2096	0.1506	0.1801
45	C	0.0536	0.0609	0.0572
46	H	0	0.0005	0.0002
47	C	0.1909	0.2181	0.2045
48	H	0	0	0
49	H	0	0	0
50	C	0.0306	0.1176	0.0741
51	H	0.0001	0.0001	0.0001
52	N	0.1507	0.1701	0.1604
53	O	0.1155	0.028	0.0717
54	H	0	0	0
55	O	0.0104	0.0043	0.0073

		1	1	1

Tabla 28. Valores de la Función Fukui para la Lactona del *seco*-oxacassanal (5) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

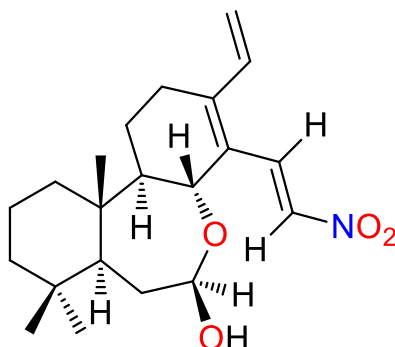


	Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
1	H	0.0002	0	0.0001
2	C	0.0004	0	0.0002
3	C	0.0014	0	0.0007
4	C	0.0007	0.0005	0.0006
5	C	0.0014	-0.0001	0.0007
6	C	0.0005	-0.0001	0.0002
7	C	0.0005	0	0.0002
8	H	0.0003	0	0.0001
9	H	0	0	0
10	H	0	0	0
11	H	0	0	0
12	H	0	0	0
13	H	0.0004	0	0.0002
14	C	0.0001	0	0
15	H	0.0001	0	0
16	H	0	0	0
17	H	0	0	0
18	C	0.0002	0	0.0001
19	H	0	0	0
20	H	0	0	0
21	H	0	0	0
22	C	0.0049	0.0002	0.0025
23	H	0.0001	-0.0001	0
24	H	0.0007	0.0005	0.0006

25	C	0.0049	0.0024	0.0037
26	O	0.0502	0.002	0.0261
27	O	0.0133	0.0038	0.0086
28	C	0.0025	0.0006	0.0015
29	H	-0.0001	-0.0002	-0.0002
30	C	0.0051	0.0014	0.0032
31	H	0.0096	0.0011	0.0054
32	C	0.2921	0.137	0.2146
33	C	0.116	0.2474	0.1817
34	C	0.1065	0.0442	0.0753
35	H	0.0001	0	0.0001
36	C	0.2461	0.2099	0.228
37	H	0	0.0001	0
38	H	0	0	0
39	C	0.0026	0.0027	0.0027
40	H	0	0.0004	0.0002
41	H	0.0014	0.0002	0.0008
42	C	0.0064	0.0057	0.006
43	H	0.003	0.006	0.0045
44	H	0.0081	0.0147	0.0114
45	C	0.0122	0.1804	0.0963
46	H	0.0049	0	0.0024
47	O	0.1027	0.1392	0.1209
48	C	0.0004	0	0.0002
49	H	0	0	0
50	H	0	0	0
51	H	0.0001	0.0001	0.0001

		1	1	1

Tabla 29. Valores de la Función Fukui para el nitroalqueno del *seco*-oxacassanal (6) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

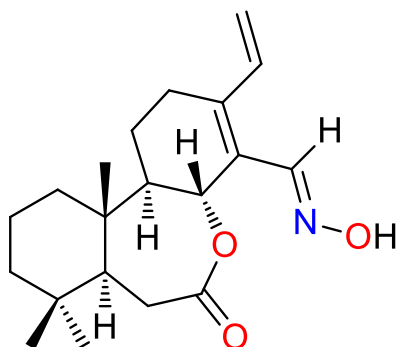


	Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
1	H	0.0002	0	0.0001
2	C	0.0004	0	0.0002
3	C	0.0002	0	0.0001
4	C	0.003	0.0004	0.0017
5	C	0.0009	0	0.0004
6	C	0.0018	0.0001	0.0009
7	C	0.0002	0	0.0001
8	H	0.0001	0	0.0001
9	H	0	0	0
10	H	0	0	0
11	H	0	0	0
12	H	0.0002	0	0.0001
13	H	0	0	0
14	C	0.0001	0	0
15	H	0	0	0
16	H	0	0	0
17	H	0	0	0
18	C	0.0001	0	0.0001
19	H	0	0	0
20	H	0	0	0
21	H	0	0	0
22	C	0.0013	0.0003	0.0008
23	H	0.0003	0	0.0001
24	H	0.0012	0.0002	0.0007

25	O	0.0344	0.0028	0.0186
26	C	0.0099	0.0002	0.0051
27	H	0.0001	0.0003	0.0002
28	C	0.0104	0.0039	0.0072
29	H	0.015	0.0002	0.0076
30	C	0.2473	0.0133	0.1303
31	C	0.1576	0.0979	0.1277
32	C	0.0787	0.0057	0.0422
33	H	0.0002	0.0003	0.0002
34	C	0.2298	0.056	0.1429
35	H	0.0001	0.0001	0.0001
36	H	0.0001	0	0
37	C	0.0065	0.0012	0.0038
38	H	-0.0001	0.0004	0.0001
39	H	0.0049	0.0001	0.0025
40	C	0.0075	0.0031	0.0053
41	H	0.0053	0.0016	0.0035
42	H	0.0092	0.0065	0.0078
43	C	0.0116	0.2134	0.1125
44	H	0.0053	0.0003	0.0028
45	C	0.0007	0	0.0003
46	H	0.0002	0	0.0001
47	H	0.0001	0	0.0001
48	H	0.0002	0	0.0001
49	C	0.1056	0.0452	0.0754
50	H	0	0	0
51	N	0.0055	0.204	0.1047
52	O	0.0186	0.1827	0.1007
53	O	0.0183	0.1585	0.0884
54	C	0.0018	-0.0004	0.0007
55	H	0.0017	0	0.0008
56	O	0.0035	0.0004	0.002
57	H	0	0.0013	0.0007

		1	1	1

Tabla 30. Valores de la Función Fukui para la oxima-lactona del *seco*-oxacassanal (7) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.

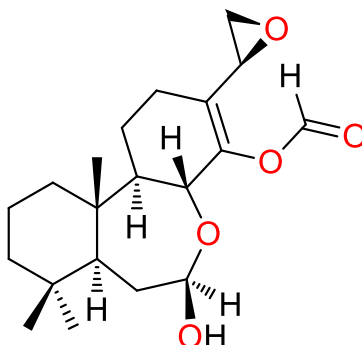


	Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
1	H	0	0	0
2	C	0.0001	0	0.0001
3	C	0.0001	0	0
4	C	0	0.0004	0.0002
5	C	0.0001	-0.0001	0
6	C	0.0002	0	0.0001
7	C	0	0	0
8	H	0	0	0
9	H	0	0	0
10	H	0	0	0
11	H	0	0	0
12	H	0	0	0
13	H	0	0	0
14	C	0	0	0
15	H	0	0	0
16	H	0	0	0
17	H	0	0	0
18	C	0	0	0
19	H	0	0	0
20	H	0	0	0
21	H	0	0	0
22	C	0.0005	0.0002	0.0004
23	H	0	0	0

24	H	0.0003	0.0006	0.0005
25	C	0.0012	0.0029	0.002
26	O	0.0069	0.002	0.0044
27	O	0.0045	0.005	0.0047
28	C	0.0008	0.0005	0.0006
29	H	0.0001	-0.0001	0
30	C	0.0029	0.0088	0.0058
31	H	0.0063	0.0027	0.0045
32	C	0.1985	0.1661	0.1823
33	C	0.1674	0.208	0.1877
34	C	0.0531	0.0663	0.0597
35	H	0	0.0001	0
36	C	0.1899	0.2286	0.2092
37	H	0	0.0001	0
38	H	0	0	0
39	C	0.0032	0.0027	0.0029
40	H	0.0002	0.0004	0.0003
41	H	0.0016	0	0.0008
42	C	0.0059	0.0049	0.0054
43	H	0.0043	0.0051	0.0047
44	H	0.0106	0.0125	0.0115
45	C	0.0488	0.0897	0.0693
46	H	0.0001	0	0.0001
47	C	0.0002	-0.0001	0.0001
48	H	0	0.0002	0.0001
49	H	0.0001	0	0
50	H	0	0	0
51	N	0.1601	0.1645	0.1623
52	O	0.1318	0.028	0.0799
53	H	0	0	0

		1	1	1

Tabla 31. Valores de la Función Fukui para el epóxido-formiato del *seco*-oxacassanal (8) obtenidos con DFT en el nivel de teoría B3LYP/ DGDZVP en cloroformo.0



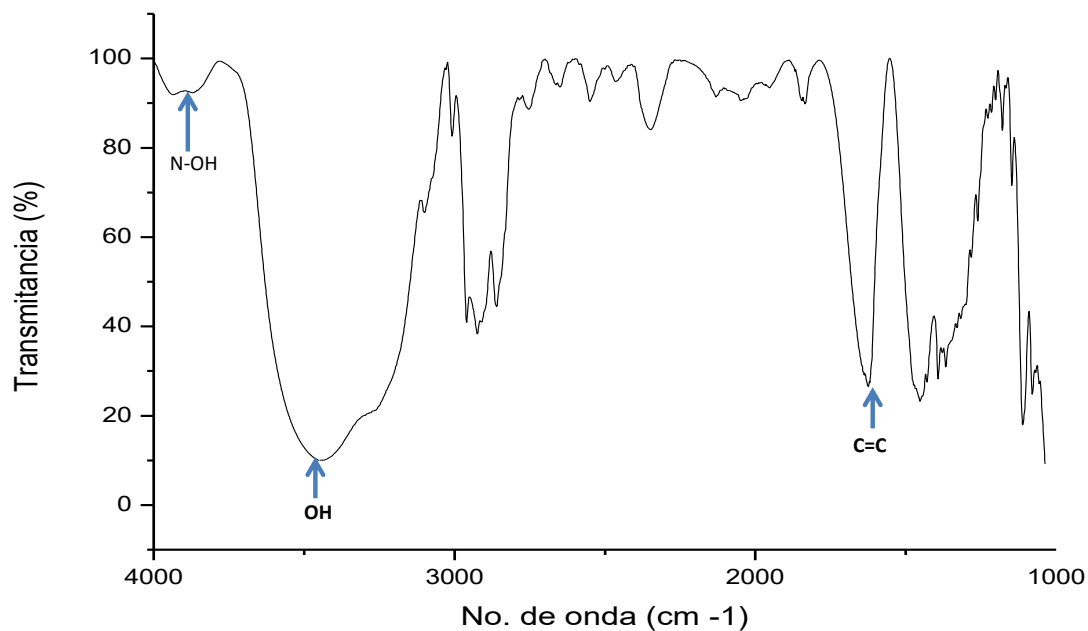
	Atom	$f(-)$	$f(+)$	$f(0)$
1	H	0.0016	0.0000	0.0008
2	C	0.0022	0.0001	0.0011
3	C	0.0018	0.0001	0.0009
4	C	0.0115	0.0009	0.0062
5	C	0.0065	-0.0006	0.0030
6	C	0.0086	0.0000	0.0043
7	C	0.0015	0.0000	0.0007
8	H	0.0007	0.0000	0.0004
9	H	0.0001	-0.0000	0.0000
10	H	0.0000	0.0000	0.0000
11	H	0.0000	-0.0000	-0.0000
12	H	0.0010	0.0000	0.0005
13	H	0.0001	-0.0000	0.0000
14	C	0.0023	-0.0007	0.0008
15	H	0.0007	0.0000	0.0004
16	H	0.0005	0.0015	0.0010
17	H	0.0002	0.0002	0.0002
18	C	0.0004	0.0000	0.0002
19	H	0.0001	0.0000	0.0001
20	H	0.0001	0.0000	0.0001
21	H	0.0001	0.0000	0.0001
22	C	0.0011	-0.0001	0.0005
23	H	0.0000	0.0000	0.0000

24	H	0.0003	0.0001	0.0002
25	H	0.0000	0.0000	0.0000
26	C	0.0316	0.0019	0.0167
27	H	0.0008	0.0005	0.0006
28	C	0.0358	0.0085	0.0222
29	H	0.0277	0.0140	0.0209
30	O	0.1066	0.0028	0.0547
31	C	0.0040	0.0012	0.0026
32	H	0.0007	0.0010	0.0009
33	H	0.0029	0.0015	0.0022
34	C	0.0033	0.0022	0.0027
35	H	0.0021	0.0002	0.0012
36	O	0.0139	0.0012	0.0076
37	H	0.0001	0.0115	0.0058
38	C	0.0135	0.0024	0.0079
39	H	0.0002	0.0014	0.0008
40	H	0.0100	0.0000	0.0050
41	C	0.0187	0.0069	0.0128
42	H	0.0122	0.0025	0.0074
43	H	0.0211	0.0121	0.0166
44	C	0.2722	0.1578	0.2150
45	C	0.2491	0.1235	0.1863
46	O	0.0405	0.0418	0.0412
47	C	0.0097	0.4124	0.2111
48	H	0.0036	0.0012	0.0024
49	O	0.0249	0.1526	0.0887
50	C	0.0104	0.0127	0.0115
51	H	0.0142	0.0078	0.0110
52	C	0.0220	0.0123	0.0172
53	H	0.0004	0.0019	0.0011
54	H	0.0010	0.0025	0.0017
55	O	0.0049	0.0000	0.0025

		1	1	1

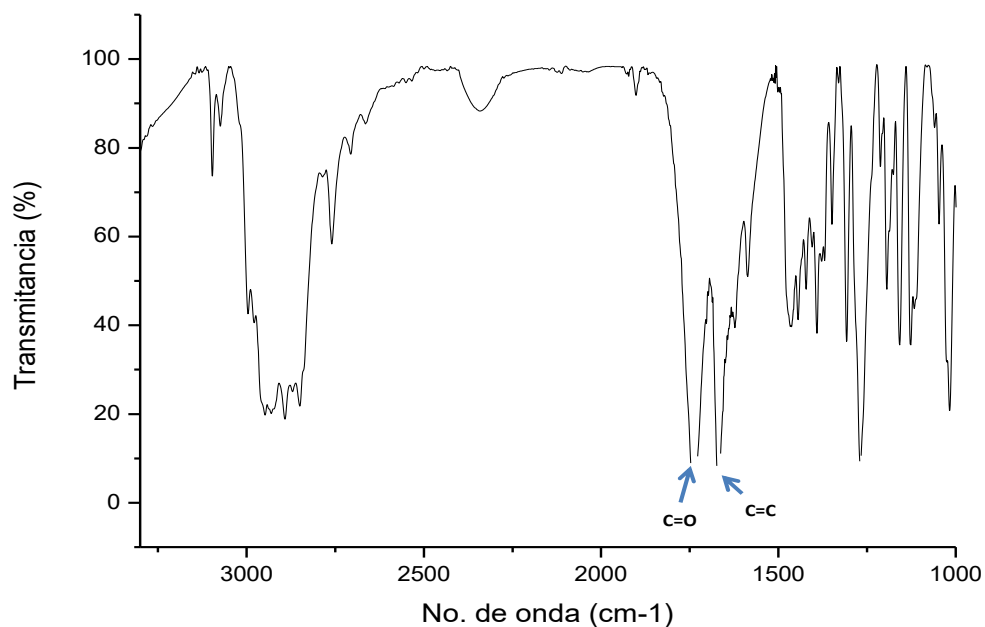
9.3 Espectroscopia IR

Figura 71. Espectro IR del derivado Oxima 4.



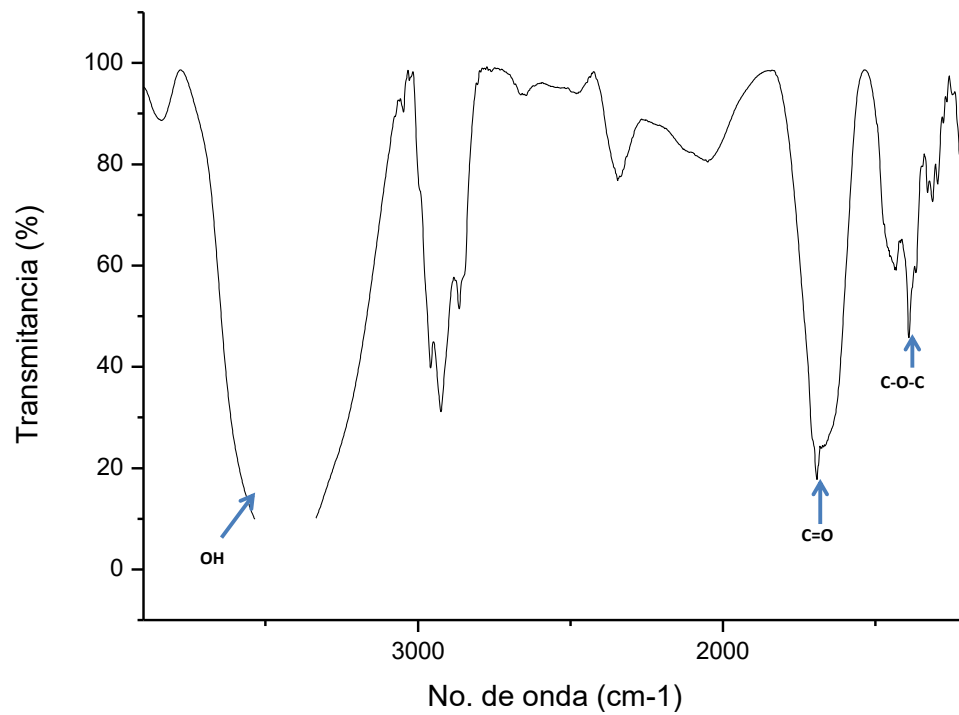
IR V_{\max} (KBr), cm^{-1} : 3995 N-OH, 3471 OH, 1631 C=C.

Figura 72. Espectro IR del derivado Lactona 5.



IR V_{\max} (KBr), cm^{-1} : 1742 C=O, 1672 C=C.

Figura 73. Espectro IR del derivado epóxido-Formiato 8.



IR ν_{\max} (KBr), cm^{-1} : 3514 OH, 1696 C=O, 1170 C-O-C.

9.4 Datos cristalográficos

Tabla 32. Datos cristalográficos del derivado oxima **4**

Fórmula empírica	$C_{40}H_{62}N_2O_6$
Peso molecular	666.91
Temperatura K	293 (2)
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	$P1$
a/Å	8.5670(3)
b/Å	9.8081(4)
c/Å	12.1583(4)
$\alpha/^\circ$	95.230(3)
$\beta/^\circ$	101.649(3)
$\gamma/^\circ$	105.770(3)
Volumen/ Å ³	951.28(6)
Z	1
Densidad (calculada) g/cm ³	1.164
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.610
F(000)	364.0
Radiación	CuK α ($\lambda = 1.54184$)
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	7.514 to 156.998
Intervalos de índice	$-10 \leq h \leq 10, -12 \leq k \leq 12, -15 \leq l \leq 15$
Reflexiones colectadas	32535
Reflexiones independientes	7557 [Rint = 0.0390, Rsigma = 0.0234]
Datos/ restricciones/ parámetros	7557/3/456
Bondad de ajuste en F ²	1.050
Índice final de R [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1201
Índice final de R [para todos los datos]	R1 = 0.0508, wR2 = 0.1271
Parámetro de Flack	0.09(8)
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica/ e Å ⁻³	0.14/-0.19

Distancias de enlace					
Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
O3	C7AA	1.445(3)	C9A	C10A	1.572(4)
O3	C6AA	1.399(4)	C9A	C11A	1.533(5)
O3A	C8A	1.438(4)	C13A	C15A	1.467(6)
O3A	C7A	1.408(3)	C13A	C12A	1.502(5)
O1	N1	1.395(3)	C15	C16	1.305(5)
O1A	N2	1.393(3)	C11	C12	1.520(5)
N2	C17A	1.264(4)	C4AA	C3AA	1.575(3)
N1	C17	1.268(3)	C4AA	C5AA	1.527(4)
O2A	C7A	1.407(5)	C6A	C7A	1.512(4)
O2	C6AA	1.422(4)	C6A	C5A	1.537(4)
C14	C17	1.463(3)	C10A	C5A	1.559(5)
C14	C7AA	1.529(3)	C10A	C9AA	1.543(5)
C14	C13	1.354(3)	C10A	C1A	1.544(4)
C7AA	C8AA	1.534(3)	C3AA	C19	1.526(5)
C10	C8AA	1.568(4)	C3AA	C2AA	1.526(5)
C10	C4AA	1.567(4)	C3AA	C18	1.526(6)
C10	C1AA	1.550(4)	C1AA	C2AA	1.530(5)
C10	C20	1.528(5)	C2AA	C3AA	1.508(6)
C8AA	C11	1.533(4)	C4A	C5A	1.563(5)
C8A	C14A	1.528(4)	C4A	C18A	1.537(6)
C8A	C9A	1.529(4)	C4A	C19A	1.530(8)
C13	C15	1.468(4)	C4A	C3A	1.535(6)
C13	C12	1.510(3)	C15A	C16A	1.290(6)
C14A	C13A	1.351(4)	C2A	C1A	1.517(7)
C14A	C17A	1.459(4)	C2A	C3A	1.512(9)
C6AA	C5AA	1.516(4)	C12A	C11A	1.518(6)

Ángulos de enlace

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C6AA	O3	C7AA	116.3(2)	C10	C4AA	C3AA	116.9(2)
C7A	O3A	C8A	115.6(2)	C5AA	C4AA	C10	112.4(2)
C17A	N2	O1A	112.1(2)	C5AA	C4AA	C3AA	110.7(2)
C17	N1	O1	111.5(2)	N2	C17A	C14A	123.8(3)
C17	C14	C7AA	117.2(2)	C7A	C6A	C5A	113.1(2)
C13	C14	C17	119.8(2)	C5A	C10A	C9A	111.0(2)
C13	C14	C7AA	123.0(2)	C9AA	C10A	C9A	108.8(3)
N1	C17	C14	124.0(2)	C9AA	C10A	C5A	112.8(3)
O3	C7AA	C14	105.06(18)	C9AA	C10A	C1A	109.3(3)
O3	C7AA	C8AA	108.14(17)	C1A	C10A	C9A	106.7(3)
C14	C7AA	C8AA	114.8(19)	C1A	C10A	C5A	108.1(3)
C4AA	C10	C8AA	109.89(19)	O3A	C7A	C6A	113.8(2)
C1AA	C10	C8AA	105.9(3)	O2A	C7A	O3A	110.7(3)
C1AA	C10	C4AA	108.0(2)	O2A	C7A	C6A	108.7(3)
C20	C10	C8AA	109.5(2)	C13	C12	C11	111.9(3)
C20	C10	C4AA	113.9(3)	C19	C3AA	C4AA	108.4(2)
C20	C10	C1AA	109.4(3)	C2AA	C3AA	C14AA	107.0(3)
C7AA	C8AA	C10	115.7(2)	C2AA	C3AA	C19	109.0(3)
C11	C8AA	C7AA	107.6(2)	C18	C3AA	C4AA	114.3(3)
C11	C8AA	C10	113.9(2)	C18	C3AA	C19	108.0(4)
O3A	C8A	C14A	105.0(2)	C18	C3AA	C2AA	109.9(3)
O3A	C8A	C9A	108.9(2)	C2AA	C1AA	C10	113.8(3)
C14A	C8A	C9A	113.4(2)	C3AA	C2AA	C1AA	109.2(3)
C14	C13	C15	123.2(2)	C18A	C4A	C5A	114.2(3)
C14	C13	C12	120.1(2)	C19A	C4A	C15A	108.8(4)
C15	C13	C12	116.7(2)	C19A	C4A	C18A	1087.2(4)
C13A	C14A	C8A	123.5(3)	C19A	C4A	C3A	107.5(4)
C13A	C14A	C17A	119.2(3)	C19A	C4A	C5A	110.1(4)
C17A	C14A	C8A	117.3(2)	C3A	C4A	C18A	108.8(3)
O3	C6AA	O2	110.7(2)	C6A	C5A	C10A	112.1(3)

O3	C6AA	C5AA	114.6(2)	C6A	C5A	C4A	110.7(3)
O2	C6AA	C5AA	107.5(3)	C10A	C5A	C4A	117.7(3)
C8A	C9A	C10A	116.9(2)	C6AA	C5AA	C4AA	112.7(3)
C8A	C9A	C11A	107.1(3)	C16A	C15A	C13A	127.1(5)
C11A	C9A	C10A	113.7(3)	C1AA	C2AA	C3AA	113.6(3)
C14A	C13A	C15A	123.3(3)	C3A	C2A	C1A	110.0(5)
C14A	C13A	C12A	120.2(3)	C13A	C12A	C11A	112.7(3)
C15A	C13A	C12A	116.5(3)	C12A	C11A	C9A	110.2(4)
C16	C15	C13	126.0(3)	C2A	C1A	C10A	114.3(4)
C12	C11	C8AA	109.9(2)	C2A	C3A	C4A	112.8(4)

Enlace de hidrógeno

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
O1	H1	O2A	0.82	1.90	2.696(3)	163.1
O1A	H1A	O2	0.82	1.85	2.655(4)	168.3
O2A	H2A	N2	0.86	1.89	2.735(3)	165.1
O2	H2	N1	0.86	1.89	2.737(3)	167.3

Tabla 33. Datos cristalográficos del derivado Lactona 5.

Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₈ O ₃
Peso molecular	316.42
Temperatura (K)	294
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	9.8699(2)
b/Å	11.9158(2)
c/Å	14.9194(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volumen/ Å ³	1754.64(6)
Z	4
Densidad (calculada) g/cm ³	1.198
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.622
F(000)	688.0
Radiación	CuKα (λ = 1.54184)
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	9.5 - 148.966
Intervalos de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -18 ≤ l ≤ 18
Reflexiones colectadas	21609
Reflexiones independientes	3592 [Rint = 0.0263, Rsigma = 0.0123]
Datos/ restricciones/ parámetros	3592/0/212
Bondad de ajuste en F ²	1.071
Índice final de R [I >= 2σ (I)]	R1 = 0.0397, wR2 = 0.1127
Índice final de R [para todos los datos]	R1 = 0.0402, wR2 = 0.1135
Parámetro de Flack	0.04(5)
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica/ e Å ⁻³	0.21/-0.18

Distancias de enlace

Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
O1	C7	1.345(2)	C9	C8	1.534(2)
O1	C8	1.462(2)	C9	C11	1.532(2)
O2	C7	1.198(3)	C7	C6	1.502(2)
O3	C17	1.194(3)	C13	C12	1.497(2)
C14	C13	1.353(3)	C13	C15	1.4705(2)
C14	C8	1.515(2)	C11	C12	1.519(3)
C14	C17	1.471(3)	C1	C2	1.528(3)
C5	C10	1.567(2)	C4	C18	1.533(3)
C5	C6	1.552(2)	C4	C19	1.531(3)
C5	C4	1.566(2)	C4	C3	1.535(3)
C10	C9	1.502(3)	C15	C16	1.314(4)
C10	C20	1.537(3)	C2	C3	1.510(4)
C10	C1	1.546(3)			

Ángulos de enlace

Átomos		Ángulo (°)	Átomos		Ángulo (°)		
C7	O1	C8	120.57(11)	C6	C7	O1	118.39(12)
C13	C14	C8	123.81(11)	C6	C7	O2	123.86(14)
C17	C14	C8	113.58(13)	C12	C13	C14	119.12(12)
C17	C14	C13	122.60(13)	C15	C13	C14	123.92(13)
C6	C5	C10	113.41(10)	C15	C13	C12	116.94(13)
C4	C5	C10	117.38(10)	C7	C6	C5	110.73(11)
C4	C5	C6	110.72(10)	C12	C11	C9	110.63(11)
C9	C10	C5	108.79(9)	C11	C12	C13	112.28(12)
C20	C10	C5	113.64(10)	C2	C1	C10	113.77(12)
C20	C10	C9	109.77(11)	C18	C4	C5	114.25(13)
C1	C10	C5	108.02(10)	C19	C4	C5	108.56(13)
C1	C10	C9	107.34(10)	C19	C4	C18	107.68(13)
C1	C10	C20	109.08(11)	C3	C4	C5	108.25(11)
C8	C9	C10	114.69(10)	C3	C4	C18	110.66(15)
C11	C9	C10	113.54(10)	C3	C4	C19	107.19(14)
C11	C9	C8	108.25(10)	C16	C15	C13	124.37(17)
C14	C8	O1	102.08(10)	C14	C17	O3	124.34(17)
C9	C8	O1	110.61(10)	C3	C2	C1	110.13(14)
C9	C8	C14	115.80(10)	C2	C3	C4	113.97(15)
O2	C7	O1	117.61(14)				

Tabla 34. Datos cristalográficos del derivado epóxido-formiato **8**.

Fórmula empírica	C ₂₀ H ₃₀ O ₅
Peso molecular	350.45
Temperatura K	294
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁
a/Å	11.8435(17)
b/Å	5.9246(8)
c/Å	13.5737(14)
α/°	90
β/°	101.477(12)
γ/°	90
Volumen/ Å ³	933.4(2)
Z	4
Densidad (calculada) g/cm ³	1.2469
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.715
F(000)	381.3
Radiación	Cu Kα (λ = 1.54184)
Intervalo de Θ para los datos colectados (°)	6.64 - 155.9
Intervalos de índice	-13 ≤ h ≤ 14, -7 ≤ k ≤ 7, -16 ≤ l ≤ 11
Reflexiones colectadas	4066
Reflexiones independientes	2682 [Rint = 0.0307, Rsigma = 0.0413]
Datos/ restricciones/ parámetros	2682/2/234
Bondad de ajuste en F ²	1.080
Índice final de R [I ≥ 2σ (I)]	R1 = 0.0482, wR2 = 0.1317
Índice final de R [para todos los datos]	R1 = 0.0528, wR2 = 0.1398
Parámetro de Flack	0.1(3)
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica/ e Å ⁻³	0.17/-0.15

Distancias de enlace

Átomos		Distancia (Å)	Átomos		Distancia (Å)
O4	C7	1.415(3)	C10	C20	1.526(4)
O4	C8	1.440(3)	C4	C3	1.539(4)
O2	C14	1.418(3)	C4	C18	1.523(5)
O2	C17	1.333(5)	C4	C19	1.537(4)
O5	C7	1.404(3)	C9	C11	1.544(3)
O3	C17	01.189(5)	C14	C13	1.325(4)
C5	C10	1.578(3)	C1	C2	1.507(5)
C5	C4	1.566(4)	C13	C12	1.502(4)
C5	C6	1.546(3)	C13	C15	1.474(5)
C7	C6	1.502(4)	C11	C12	1.520(5)
C8	C9	1.532(3)	C3	C2	1.504(5)
C8	C14	1.495(4)	O1	C15	1.425(5)
C10	C9	1.556(4)	O1	C16	1.382(7)
C10	C1	1.548(4)	C15	C16	1.472(6)

Ángulos de enlace

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C8	O4	C7	114.9(2)	C19	C4	C18	107.3(3)
C17	O2	C14	116.1(3)	C10	C9	C8	115.8(2)
C4	C5	C10	117.0(2)	C11	C9	C8	107.7(2)
C6	C5	C10	112.4(2)	C11	C9	C10	115.4(2)
C6	C5	C4	110.7(2)	C7	C6	C5	113.6(2)
O5	C7	O4	111.4(2)	C8	C14	O2	113.0(2)
C6	C7	O4	113.30(19)	C13	C14	O2	119.1(3)
C6	C7	O5	107.5(2)	C13	C14	C8	127.5(3)
C9	C8	O4	109.5(2)	O3	C17	O2	125.4(3)
C14	C8	O4	105.2(2)	C2	C1	C10	114.6(2)
C14	C8	C9	112.3(2)	C12	C13	C14	118.9(3)
C9	C10	C5	110.13(19)	C15	C13	C14	122.3(3)

C1	C10	C5	107.6(2)	C15	C13	C12	118.8(3)
C1	C10	C9	106.4(2)	C12	C11	C9	110.5(3)
C20	C10	C5	113.2(2)	C2	C3	C4	113.2(3)
C20	C10	C9	109.5(2)	C11	C12	C13	111.2(3)
C20	C10	C1	109.7(2)	C3	C2	C1	110.4(3)
C3	C4	C5	109.2(2)	C16	O1	C15	63.2(3)
C18	C4	C5	115.0(3)	O1	C15	C13	120.6(4)
C18	C4	C3	109.7(3)	C16	C15	C13	117.1(4)
C19	C4	C5	108.5(2)	C16	C15	O1	57.0(3)
C19	C4	C3	106.8(3)	C15	C16	O1	59.8(3)

Tabla 35. Datos de la predicción de actividad citotóxica del *seco-oxacassanal* (3) obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.

Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.549	0.022	HL-60	Leucemia promieloblasta	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.464	0.025	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.345	0.031	8505C	Carcinoma tiroideo indiferenciado (anaplásico)	Tiroide
0.331	0.025	PANC-1	Carcinoma pancreático	Pancreas
0.398	0.106	SK-MEL-1	Melanoma metastásico	Piel
0.350	0.091	A2058	Melanoma	Piel
0.267	0.015	ADR5000	Leucemia linfoblástica aguda infantil T	Sangre
0.288	0.037	Bel-7402	Hepatoma	Hígado
0.288	0.058	EKVX	Carcinoma pulmonar de células no pequeñas	Pulmón
0.266	0.041	Raji	Células β -linfoblásticas	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.216	0.028	SW480	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.255	0.111	SK-MEL-28	Melanoma	Piel
0.258	0.121	H9	Linfoide T	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.246	0.117	MKN-7	Carcinoma gástrico	Estómago

0.199	0.083	St-4	Carcinoma de estomago	Estómago
0.221	0.119	HCC 2998	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.173	0.083	SW1573	Carcinoma pulmonar	Pulmón
0.148	0.070	DLD-1	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.146	0.077	SMMC-7721	Carcinoma hepatocelular	Hígado
0.138	0.073	U-937/GTB	Linfoma histiocítico	Sangre
0.157	0.094	SHP77	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.307	0.248	NALM-6	Leucemia linfoblástica aguda en adultos B	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.088	0.035	MOLT-3	Leucemia linfoblástica T	Sangre
0.065	0.020	Leukemia cells	Leucemia	Sangre
0.064	0.034	NB-4	Leucemia promielocítica aguda	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.213	0.190	UO-31	Carcinoma renal	Riñón
0.070	0.050	FaDu	Carcinoma escamoso hipofaríngeo	Tracto aerodigestivo superior
0.258	0.249	T98G	Glioblastoma	Cerebro

Células sanas

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.400	0.035	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.179	0.058	NHDF	Fibroblasto	Piel
0.160	0.048	PrEC	Célula epitelial de la próstata	Próstata

0.092	0.054	HMEC	Células endoteliales microvasculares	Pecho
0.137	0.123	IMR-90	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.023	0.019	HASMC	Músculo liso aórtico	Músculo

Tabla 36. Datos de la predicción de actividad citotóxica de la *E*-oxima **4** obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.

Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.503	0.027	HL-60	Leucemia promieloblasta	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.477	0.020	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.331	0.043	8505C	Carcinoma tiroideo indiferenciado (anaplásico)	Tiroide
0.372	0.145	SK-MEL-1	Melanoma metastásico	Piel
0.246	0.021	ADR5000	Leucemia linfoblástica aguda infantil T	Sangre
0.272	0.100	H9	Linfoide T	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.239	0.093	EKVX	Carcinoma pulmonar de células no pequeñas	Pulmón
0.212	0.069	PANC-1	Carcinoma pancreático	Pancreas
0.210	0.079	Bel-7402	Hepatoma	Hígado
0.238	0.131	SK-MEL-28	Melanoma	Piel
0.115	0.014	NB-4	Leucemia promielocítica aguda	Tejido hematopoyético y linfoide.

0.277	0.192	A2058	Melanoma	Piel
0.184	0.108	St-4	Carcinoma de estomago	Estómago
0.206	0.133	Raji	Células β -linfoblásticas	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.118	0.057	SW480	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.136	0.077	U-937/GTB	Linfoma histiocítico	Sangre
0.221	0.175	UO-31	Carcinoma renal	Riñón
0.190	0.155	HCC 2998	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.263	0.231	T98G	Glioblastoma	Cerebro
0.053	0.036	Leukemia cells	Leucemia	Sangre
0.144	0.140	SHP77	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.116	0.114	SMMC-7721	Carcinoma hepatocelular	Hígado

Células sanas

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de linea celular	Tejido / órgano
0.339	0.046	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.153	0.086	NHDF	Fibroblasto	Piel
0.131	0.109	PrEC	Célula epitelial de la próstata	Próstata

Tabla 37. Datos de la predicción de actividad citotóxica de la lactona **5** obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.

Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.512	0.026	HL-60	Leucemia promieloblasta	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.427	0.048	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.431	0.069	SK-MEL-1	Melanoma metastásico	Piel
0.357	0.025	8505C	Carcinoma tiroideo indiferenciado (anaplásico)	Tiroide
0.343	0.014	Raji	Células β -linfoblásticas	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.320	0.049	H9	Linfoide T	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.291	0.039	PANC-1	Carcinoma pancreático	Pancreas
0.359	0.119	NALM-6	Leucemia linfoblástica aguda en adultos B	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.280	0.066	MKN-7	Carcinoma gástrico	Estómago
0.242	0.030	St-4	Carcinoma de estomago	Estómago
0.328	0.115	A2058	Melanoma	Piel
0.217	0.028	SW480	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.188	0.053	SW1573	Carcinoma pulmonar	Pulmón
0.202	0.083	Bel-7402	Hepatoma	Hígado

0.105	0.015	FaDu	Carcinoma escamoso hipofaríngeo	Tracto aerodigestivo superior
0.223	0.136	MDA-MB-231	Adenocarcinoma de mama	Pecho
0.097	0.035	Lu1	Carcinoma pulmonar	Pulmón
0.083	0.042	1A9	Adenocarcinoma de ovario	Ovario
0.058	0.027	Leukemia cells	Leucemia	Sangre
0.043	0.018	1A9/ptx-10	Adenocarcinoma de ovario	Ovario
0.128	0.103	U-937/GTB	Linfoma histiocítico	Sangre
0.036	0.018	1A9/ptx-22	Adenocarcinoma de ovario	Ovario
0.057	0.045	NB-4	Leucemia promielocítica aguda	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.115	0.109	DLD-1	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.018	0.013	SW-1736	Carcinoma tiroideo indiferenciado (anaplásico)	Tiroide
0.078	0.077	MEXF276L	Melanoma de xenoinjerto	Piel
0.078	0.077	MEXF989	Melanoma de xenoinjerto	Piel
0.078	0.077	PAXF546	Carcinoma pancreático	Pancreas

Células sanas

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.456	0.027	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.157	0.053	PrEC	Célula epitelial de la próstata	Próstata
0.150	0.090	NHDF	Fibroblasto	Piel
0.173	0.151	MRC5	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón

Tabla 38. Datos de la predicción de actividad citotóxica del nitroalqueno **6** obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.

Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.577	0.019	HL-60	Leucemia promieloblasta	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.303	0.002	SK-N-SH	Neuroblastoma	Sistema nervioso
0.324	0.052	8505C	Carcinoma tiroideo indiferenciado (anaplásico)	Tiroide
0.370	0.150	SK-MEL-1	Melanoma metastásico	Piel
0.241	0.022	ADR5000	Leucemia linfoblástica aguda infantil T	Sangre
0.223	0.063	PANC-1	Carcinoma pancreático	Pancreas
0.205	0.082	Bel-7402	Hepatoma	Hígado
0.220	0.105	Raji	Células β -linfoblásticas	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.253	0.162	A549	Carcinoma pulmonar	Pulmón
0.130	0.050	SW480	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.180	0.116	St-4	Carcinoma de estomago	Estómago
0.268	0.208	A2058	Melanoma	Piel
0.125	0.111	U-937/GTB	Linfoma histiocítico	Sangre
0.050	0.041	Leukemia cells	Leucemia	Sangre

Células sanas

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.339	0.046	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.153	0.086	NHDF	Fibroblasto	Piel
0.131	0.109	PrEC	Célula epitelial de la próstata	Próstata

Tabla 39. Datos de la predicción de actividad citotóxica de la oxima-lactona **7** obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.

Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.463	0.033	HL-60	Leucemia promieloblasta	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.446	0.035	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.341	0.034	8505C	Carcinoma tiroideo indiferenciado (anaplásico)	Tiroide
0.404	0.099	SK-MEL-1	Melanoma metastásico	Piel
0.328	0.044	H9	Linfoide T	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.275	0.035	Raji	Células β -linfoblásticas	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.230	0.041	St-4	Carcinoma de estomago	Estómago
0.245	0.119	MKN-7	Carcinoma gástrico	Estómago
0.327	0.205	NALM-6	Leucemia linfoblástica aguda en adultos B	Tejido hematopoyético y

				linfoide.
0.108	0.016	NB-4	Leucemia promielocítica aguda	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.164	0.109	SW1573	Carcinoma pulmonar	Pulmón
0.114	0.060	SW480	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.162	0.110	PANC-1	Carcinoma pancreático	Pancreas
0.091	0.051	Lu1	Carcinoma pulmonar	Pulmón
0.127	0.107	U-937/GTB	Linfoma histiocítico	Sangre
0.070	0.051	FaDu	Carcinoma escamoso hipofaríngeo	Tracto aerodigestivo superior
0.038	0.024	1A9/ptx-10	Adenocarcinoma de ovario	Ovario
0.070	0.060	1A9	Adenocarcinoma de ovario	Ovario
0.251	0.242	A2058	Melanoma	Piel
0.033	0.027	1A9/ptx-22	Adenocarcinoma de ovario	Ovario
0.256	0.255	T98G	Glioblastoma	Cerebro

Células sanas

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.390	0.037	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.131	0.108	PrEC	Célula epitelial de la próstata	Próstata

Tabla 40. Datos de la predicción de actividad citotóxica del epóxido-formiato **8** obtenido con el software PASS en el portal Way2Drug.

Células tumorales

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.652	0.012	HL-60	Leucemia promieloblasta	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.416	0.085	SK-MEL-1	Melanoma metastásico	Piel
0.400	0.070	NCI-H187	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.328	0.008	ADR5000	Leucemia linfoblástica aguda infantil T	Sangre
0.337	0.038	8505C	Carcinoma tiroideo indiferenciado (anaplásico)	Tiroide
0.356	0.086	A2058	Melanoma	Piel
0.392	0.141	NCI-H838	Cáncer de pulmón de células no pequeñas. 3 etapas	Pulmón
0.273	0.036	Raji	Células β -linfoblásticas	Tejido hematopoyético y linfoide.
0.259	0.052	Bel-7402	Hepatoma	Hígado
0.255	0.101	MKN-7	Carcinoma gástrico	Estómago
0.239	0.093	EKVX	Carcinoma pulmonar de células no pequeñas	Pulmón
0.212	0.069	PANC-1	Carcinoma pancreático	Pancreas
0.210	0.067	St-4	Carcinoma de estomago	Estómago
0.256	0.124	H9	Linfoide T	Tejido hematopoyético y linfoide.

0.228	0.112	HCC 2998	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.162	0.058	SMMC-7721	Carcinoma hepatocelular	Hígado
0.139	0.072	U-937/GTB	Linfoma histiocítico	Sangre
0.157	0.095	SHP77	Carcinoma de pulmón de células pequeñas	Pulmón
0.234	0.183	CWR22R	Línea celular epitelial del carcinoma de próstata	Próstata
0.133	0.083	DLD-1	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.108	0.065	SW480	Adenocarcinoma de colon	Colon
0.079	0.048	MOLT-3	Leucemia linfoblástica T	Sangre
0.154	0.141	SW1573	Carcinoma pulmonar	Pulmón

Células sanas

Pa	Pi	Línea celular	Nombre de línea celular	Tejido / órgano
0.557	0.017	WI-38 VA13	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.251	0.013	NHDF	Fibroblasto	Piel
0.193	0.010	IMR-90	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.250	0.084	MRC5	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.177	0.032	PrEC	Célula epitelial de la próstata	Próstata
0.090	0.003	HASMC	Músculo liso aórtico	Músculo
0.098	0.043	HMEC	Células endoteliales microvasculares	Pecho
0.112	0.068	HUVEC	Vena umbilical endotelial	Endothelium
0.153	0.122	HEL 299	Fibroblasto	Pulmón
0.175	0.161	BJ	Fibroblasto prepucio	Prepucio