

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
Resumen	1
Abstract	3
I. Introducción	5
i. Estructura de la Tesis.....	10
ii. Hipótesis.....	12
II. Objetivos	15
i. Objetivos Generales.....	15
ii. Objetivos específicos.....	15
III. Equipamiento y procedimientos generales	16
i. Medición de constantes físicas y determinaciones espectroscópicas.....	16
ii. Espectrometría de masas.....	16
iii. Análisis mediante GC-MS.....	17
iv. Cromatografía.....	17
v. Reactivos y solventes.....	18
vi. Preparación de Diazometano.....	19
Capítulo 1. Semisíntesis de nuevos derivados de diterpenos. Evaluación de su actividad gastroprotectora y citotoxicidad	20
1. Antecedentes generales.....	21
1.1. Úlceras gastroduodenales y cáncer gástrico.....	21
1.2. Drogas anti cáncer.....	22
2. Metodología.....	24
2.1. Modificaciones estructurales.....	24

2.1.1. Obtención de amidas derivadas del labdano (4S,9R,10R) metil 18-carboxi-labda-8,13(E)-dien-15-oato.....	24
Compuestos de partida.....	24
Protocolo para la preparación de las amidas.....	25
2.1.2. Preparación de esterés a partir de terpenos y quinonas.....	27
Quinonas.....	27
Terpenos.....	29
Esterificación empleando DCC/DMAP.....	30
Esterificación vía formación de un cloruro de ácido.....	31
2.1.3. Purificación de los compuestos obtenidos.....	31
2.2. Actividad biológica.....	32
2.2.1. Animales.....	32
2.2.2. Modelo de úlcera gástrica inducida con Etanol/ácido clorhídrico.....	32
2.2.3. Cultivo de células MRC-5 y hepatocitos HepG2.....	33
2.2.4. Cultivo de células AGS.....	33
2.2.5. Citotoxicidad.....	33
2.2.6. Análisis estadístico.....	34
3. Resultados.....	35
3.1. Modificaciones estructurales.....	35
3.1.1. Amidas derivadas del labdano (4S,9R,10R) metil 18-carboxi-labda-8,13(E)-dien-15-oato.....	35
Caracterización espectroscópica y espectrométrica de las amidas obtenidas.....	36
3.1.2. Formación de ésteres entre terpenos con función COOH y quinonas	41
Obtención de 3-hidroxi- β -lapachona.....	41
3.1.2.1. Esterificación mediante DCC/DMAP.....	42

Reacción entre el ácido ciperenoico (AC) y la 3-hidroxi- β -lapachona.....	42
Reacción entre el ácido junicédrico y la 3-hidroxi- β -lapachona.....	43
Reacción entre PMD y lapachol y PMD con 3-hidroxi- β -lapachona.....	44
3.1.2.2. Esterificación vía cloruro de ácido.....	44
3.2. Actividad biológica.....	44
3.2.1. Efecto Gastroprotector.....	44
3.2.2. Citotoxicidad.....	45
4. Discusión.....	49
Capítulo 2. Diversidad estructural de compuestos presentes en gimnospermas.....	52
I. Composición de la resina de <i>Austrocedrus chilensis</i>.....	53
1. Antecedentes generales.....	53
1.1. Descripción de las Gimnospermas.....	53
1.2. Química de las gimnospermas: coníferas.....	56
1.3. Extraíbles del ciprés de cordillera (<i>Austrocedrus chilensis</i>).....	58
2. Metodología.....	60
2.1. Estudio de la composición de resina de <i>Austrocedrus chilensis</i>	60
2.1.1. Material vegetal.....	60
2.1.2. Aislamiento de los componentes de la resina de <i>Austrocedrus chilensis</i>	62
3. Resultados.....	64
3.1. Composición de la resina de <i>A. chilensis</i>	64
3.2. Caracterización de los compuestos identificados.....	67

3.3. Análisis comparativo de muestras de resina de árboles de distinto sexo.....	71
4. Discusión.....	74
II. Diferenciación de sexo mediante el estudio de resinas en <i>Austrocedrus chilensis</i>	78
1. Variabilidad de la composición química en Gimnospermas.....	78
2. Metodología.....	80
2.1. Comparación de resinas de acuerdo al sexo y fecha de colecta.....	80
2.2. Análisis estadístico.....	81
3. Resultados.....	84
3.1. Análisis de las resinas de <i>A. chilensis</i> mediante GC-MS.....	84
3.2. Análisis estadístico.....	86
3.3. Composición de diterpenos de acuerdo al sexo de los árboles y a la fecha de colecta.....	86
3.4. Composición de diterpenos de acuerdo a la fecha de colecta.....	96
4. Discusión.....	97
Conclusiones	99
i. Semisíntesis de nuevos derivados de diterpenos.....	99
ii. Diversidad estructural de compuestos presentes en gimnospermas.....	100
iii. Proyecciones y comentarios finales.....	102
Bibliografía	104
Anexos	121
i. Publicaciones.....	121
ii. Presentaciones a Congresos.....	121