



**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**

**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS**

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA  
DE DERIVADOS DE SESSEÍNA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA**

**PRESENTA**

**L.Q. CRISTIAN OCTAVIO BARREDO HERNÁNDEZ**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE**

**DR. ABRAHAM GÓMEZ RIVERA (DACB-UJAT)**

**EN CODIRECCIÓN**

**DR. CARLOS ERNESTO LOBATO GARCÍA (DACB-UJAT)**

**DR. MANASÉS GONZÁLEZ CORTAZAR (CIBIS-IMSS)**

**CUNDUACÁN, TABASCO A 19 DE MARZO DE 2026**



## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

En la Ciudad de Cunduacán, Tabasco, el día 19 del mes de marzo del año 2026, el que suscribe **Cristian Octavio Barredo Hernández**, alumno del Programa de **Maestría en Ciencias con Orientación en Química Orgánica**, con número de matrícula **232A18002**, adscrito a la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor de la Tesis presentada para la obtención del título de **Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica** y titulada “**Síntesis, caracterización y actividad antimicrobiana de derivados de sesseína**” dirigida por el **Dr. Abraham Gómez Rivera**, en codirección del **Dr. Carlos Ernesto Lobato García** y el **Dr. Manasés González Cortazar**

DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Cunduacán, Tabasco a 19 de marzo de 2026.

Cristian Octavio Barredo Hernández



# UJAT

UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



2026  
año de  
Margarita  
Maza

DIRECCIÓN

16 de abril de 2026

**L.Q. CRISTIAN OCTAVIO BARREDO HERNÁNDEZ**  
**EGRESADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS**  
**CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA**  
**PRESENTE**

Por medio del presente y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que se le **AUTORIZA** la impresión del trabajo de Tesis titulado **“SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS DE SESSEÍNA”** bajo la Dirección del Dr. Abraham Gómez Rivera, Dr. Carlos Ernesto Lobato García y Dr. Manasés González Cortázar (CIBIS-IMSS).

La Comisión revisora conformada por el Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes, Dra. Ammy Joana Gallegos García, Dr. Carlos Ernesto Lobato García, Dr. Ever Arquímedes Blé González y Dra. Nancy Romero Ceronio aprobó el documento en virtud de reunir los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL y obtener el grado de **Maestro en Ciencias con orientación en Química Orgánica** bajo la modalidad de titulación por Tesis.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL**  
**DIRECTORA**



DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS BÁSICAS

C.C.P.- Archivo.

Dir'Dra.HPV/JP'Dra.EAM/jkal\*\* *J*

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.  
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx



## CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

Cunduacán, Tabasco a 19 de marzo de 2026.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTOR(A) y/o AUTORES(RAS)\* en la producción, creación y/o realización de la obra denominada **“Síntesis, caracterización y actividad antimicrobiana de derivados de sesseína”**.


Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un período de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

### COLABORADORES

  
\_\_\_\_\_  
L.Q. Cristian Octavio Barredo Hernández

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Abraham Gómez Rivera

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Carlos Ernesto Lobato García

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Manasés González Cortazar

### TESTIGOS

  
\_\_\_\_\_  
Ricardo López Rodríguez

  
\_\_\_\_\_  
Santiago Santos Vázquez



## DEDICATORIA

A Dios, por darme un camino que seguir, mucho mejor de lo que hubiera pensado, y por haberme sostenido en todo momento, porque sé que sigue conmigo, y seguirá siempre conmigo a donde quiera que vaya, y, sobre todo, porque sin Él nada de lo que fue hecho hubiera sido hecho.

A mis padres, Alfonso, que, aunque quizá no seamos de demostrar sentimientos el uno al otro, sabe que lo amo, y que en él veo el más grande ejemplo de lo que un buen hombre debe ser, y Alma, porque desde la niñez me enseñó lo correcto en todos los aspectos de la vida, y siempre ha estado para guiarme. Los amo a ambos y siempre será así.

A mis hermanos, Yahir y Jared, por estar presentes siempre, aun sin hablar, solo un gesto, una risa, es suficiente saber que son mis hermanos, y nada cambiará ese hecho, los amo.

A mis familiares y amigos, por los ánimos, las risas, por hacerme saber que cuando se empieza algo se debe terminar, aun cuando las cosas se vean complicadas, aun cuando no resulte como se esperaba, todo pasa por algo.

A MarMar, que este sea el primero de muchos logros juntos, gracias por ser quién eres, por hacerme mejor cada día, y por quererme tanto como yo a ti.



## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, porque gracias a ella pude desarrollarme profesional y personalmente, con maestros y compañeros muy valiosos, y porque siempre me hicieron sentir orgullo de decir que era un juchimán a donde quiera que fuera.

Al Dr. Abraham Gómez Rivera, porque sé que ve algo en mí, aunque a veces yo no lo vea, por probar mis límites, poniéndome fuera de mi zona de comodidad, pero siempre enseñándome que todo esfuerzo tiene su recompensa.

Al Dr. Carlos Ernesto Lobato García, por compartir sus conocimientos, su guía, sus consejos, no solamente en lo académico, sino también en lo personal, sé que a veces puedo ser muy “yo”, pero si algo siento por usted es respeto y admiración.

Al Dr. Manasés González Cortazar, por ayudarme a entender que siempre hay algo que descubrir, no solamente en lo científico, por hacerme saber el potencial que ve en mí, y por hacerme sentir que estábamos en nuestra tierra, aun estando lejos de ella.

A los doctores Miguel Ángel Vilchis Reyes, Ever Arquimides Blé González, Ammy Joana Gallegos García y Nancy Romero Ceronio, por sus comentarios para enriquecer este trabajo durante todo su desarrollo, así como de hacerme saber sus buenos deseos para mí, los respeto y los estimo.

A la División Académica de Ingeniería y Arquitectura (DAIA-UJAT) por el apoyo para realizar los análisis por FTIR de las muestras obtenidas durante el desarrollo del proyecto, así como al Centro de Investigación Biomédica del Sur (CIBIS-IMSS) y al Centro de Investigaciones Químicas (CIQ-UAEM), en donde me brindaron equipos, materiales y reactivos para realizar las reacciones de esterificación y los análisis por RMN que se presentan en este trabajo.

A los técnicos académicos de los laboratorios de LQ y QFB de la División, especialmente al Dr. Eric Jaziel Medrano Sánchez, por el apoyo que me dieron al facilitar el equipo y material para realizar las separaciones cromatográficas.

A Paulina, Polet, Arlette, Vivian, Dionisio y los amigos del CIBIS, así como a la Dra. Ninfa, Danna, Leonit y los amigos y compañeros del CIQ y todo aquel que me apoyó y compartió algún momento conmigo durante estos años.



## Contenido

RESUMEN .....	11
ABSTRACT .....	12
1. Introducción .....	13
2. Marco teórico .....	15
2.1 Compuestos de tipo royleanona .....	15
2.1.1 Características estructurales .....	15
2.1.2 Derivados de compuestos de tipo royleanona .....	15
2.1.3 Actividad farmacológica .....	17
2.2 Actividad antimicrobiana .....	18
2.2.1 Problemática .....	18
2.2.2 Actividad antimicrobiana por el método de microdilución en caldo .....	18
3. Justificación .....	20
4. Pregunta de investigación .....	21
5. Hipótesis .....	21
6. Objetivos .....	21
6.1 Objetivo general .....	21
6.2 Objetivos específicos .....	21
7. Metodología .....	22
7.1 Obtención del compuesto de partida .....	22
7.1.1 Obtención del extracto orgánico .....	22
7.1.2 Fraccionamiento cromatográfico y aislamiento de sesseína .....	23
7.2 Síntesis de derivados de sesseína .....	24
7.3 Caracterización estructural de sesseína y los derivados .....	26
7.3.1 FTIR .....	26



7.3.2	Resonancia Magnética Nuclear .....	26
7.4	Evaluación de la actividad antimicrobiana .....	26
7.4.1	Cepas bacterianas .....	26
7.4.2	Preparación del inóculo .....	26
7.4.3	Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI).....	27
8.	Resultados.....	28
8.1	Aislamiento y caracterización del compuesto de partida (1).....	28
8.1.1	Aislamiento .....	28
8.1.2	Caracterización.....	29
8.2	Síntesis y caracterización de derivados de sesseína.....	35
8.2.1	Derivado 12-O-acetilado (1a).....	35
8.2.2	Derivado 12-O-benzoilado (1b).....	41
8.3	Actividad antimicrobiana .....	48
9.	Discusión .....	49
9.1	Caracterización de 1 .....	49
9.2	Síntesis y caracterización de 1a y 1b.....	53
9.3	Actividad antimicrobiana .....	58
10.	Conclusiones y recomendaciones .....	60
11.	Referencias .....	61
12.	Anexos.....	66



## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.-</b> Extractos obtenidos por maceración de <i>S. sessei</i> .....	28
<b>Tabla 2.-</b> Datos espectroscópicos de RMN para el metabolito <b>1</b> ( $^1\text{H} = 600 \text{ MHz}$ , $^{13}\text{C} = 150 \text{ MHz}$ , $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente, $\delta = \text{ppm}$ , $J = \text{Hz}$ ).....	34
<b>Tabla 3.-</b> Datos espectroscópicos de RMN para el derivado <b>1a</b> ( $^1\text{H} = 600 \text{ MHz}$ , $^{13}\text{C} = 150 \text{ MHz}$ , $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente, $\delta = \text{ppm}$ , $J = \text{Hz}$ ).....	40
<b>Tabla 4.-</b> Datos espectroscópicos de RMN para el derivado <b>1b</b> ( $^1\text{H} = 600 \text{ MHz}$ , $^{13}\text{C} = 150 \text{ MHz}$ , $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente, $\delta = \text{ppm}$ , $J = \text{Hz}$ ).....	46
<b>Tabla 5.-</b> Actividad antimicrobiana de sesseína y sus derivados. Concentración mínima inhibitoria (CMI) expresada en $\mu\text{g/mL}$ .....	48

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.-</b> Estructura de sesseína.....	14
<b>Figura 2.-</b> Estructura del esqueleto de a) abietano y b) royleanona.....	15
<b>Figura 3.-</b> Esquemas de reacción de esterificaciones en C12 de compuestos de tipo royleanona.....	16
<b>Figura 4.-</b> Reacción de esterificación de sesseína reportada en 1988.....	17
<b>Figura 5.-</b> Esquema general de la metodología planteada en este proyecto.....	22
<b>Figura 6.-</b> Esquema de reacción planteado para la obtención de los derivados.....	25
<b>Figura 7.-</b> Espectro de FTIR de <b>1</b> .....	29
<b>Figura 8.-</b> Espectro de $^1\text{H}$ completo (a) y ampliado (b) de <b>1</b> ( $600 \text{ MHz}$ , $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	30
<b>Figura 9.-</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ completo (a) y ampliado (b) de <b>1</b> ( $150 \text{ MHz}$ , $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	31
<b>Figura 10.-</b> Espectro HSQC completo (a) y ampliado (b) de <b>1</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	32
<b>Figura 11.-</b> Espectro HMBC y correlaciones clave de <b>1</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	33
<b>Figura 12.-</b> Espectro de FTIR de <b>1a</b> .....	35



<b>Figura 13.-</b> Espectro de $^1\text{H}$ completo (a) y ampliado (b) de <b>1a</b> (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	36
<b>Figura 14.-</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ completo (a) y ampliado (b) de <b>1a</b> (150 MHz, $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	37
<b>Figura 15.-</b> Espectro de HSQC a) completo y b) ampliado de <b>1a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	38
<b>Figura 16.-</b> Espectro HMBC y correlaciones clave de <b>1a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	39
<b>Figura 17.-</b> Espectro de FTIR de <b>1b</b> .....	41
<b>Figura 18.-</b> Espectro de $^1\text{H}$ completo (a) y ampliado (b) de <b>1b</b> (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	42
<b>Figura 19.-</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ completo (a) y ampliado (b) de <b>1b</b> (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	43
<b>Figura 20.-</b> Espectro de HSQC completo (a) y ampliado (b) de <b>1b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	44
<b>Figura 21.-</b> Espectro HMBC y correlaciones clave de <b>1b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente).....	45
<b>Figura 22.-</b> Bandas características en FTIR por grupo funcional de sesseína ( <b>1</b> ).....	50
<b>Figura 23.-</b> a) Estructura y b) correlaciones principales por HMBC de <b>1</b> .....	52
<b>Figura 24.-</b> Condiciones y rendimientos de acetilaciones previas de $7\alpha$ -acetoxi- $6\beta$ -hidroxioleanona.....	53
<b>Figura 25.-</b> Condiciones y rendimientos de benzoilaciones previas de $7\alpha$ -acetoxi- $6\beta$ -hidroxioleanona.....	53
<b>Figura 26.-</b> Comparación de los espectros de FTIR de <b>1</b> , <b>1a</b> y <b>1b</b> .....	54
<b>Figura 27.-</b> Bandas características en FTIR por grupo funcional del derivado <b>1a</b> .....	55
<b>Figura 28.-</b> Bandas características en FTIR por grupo funcional del derivado <b>1b</b> .....	56
<b>Figura 29.-</b> a) Estructura y b) correlaciones principales por HMBC de <b>1a</b> .....	57
<b>Figura 30.-</b> a) Estructura y b) correlaciones principales por HMBC de <b>1b</b> .....	58



# SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS DE SESSEÍNA

## RESUMEN

Sesseína es un diterpeno de tipo royleanona aislado de *Salvia sessei*, con actividades antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana reportadas. En este trabajo se sintetizaron el éster acetílico y benzílico de sesseína, en el hidroxilo fenólico en la posición C12. La acetilación produjo el derivado **1a** con un rendimiento del 92%, mientras que la benzoilación generó el derivado **1b** con un rendimiento del 95%. Los rendimientos observados confirman que el grupo hidroxilo en C12 constituye un sitio privilegiado de reactividad en el esqueleto *p*-quinónico. Los compuestos fueron caracterizados mediante FTIR y RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y experimentos 2D), corroborando las estructuras propuestas y explorando su relación con la actividad antimicrobiana preliminar por el método de microdilución en caldo, en donde sesseína (**1**) mostró actividad frente a cinco microorganismos, el derivado acetilado (**1a**) amplió el espectro de inhibición a siete microorganismos, mientras que el derivado benzoilado (**1b**) no exhibió actividad a las concentraciones evaluadas. Estos hallazgos evidencian que el alto rendimiento de las transformaciones y su selectividad permiten obtener derivados útiles para explorar la relación entre modificaciones químicas y actividad biológica.

**Palabras clave:** *Salvia sessei*; derivados esterificados; elucidación estructural



## SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SESSEIN DERIVATIVES

### ABSTRACT

Sessein is a royleanone-type diterpene isolated from *Salvia sessei*, with reported antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. In this work, the acetyl and benzyl ester of sessein were synthesized in the phenolic hydroxyl of the C12 position. Acetylation produced the **1a** derivative with a 92% yield, while benzylation generated the **1b** derivative with a 95% yield. The observed yields confirm that the hydroxyl group in C12 constitutes a privileged site of reactivity in the *p*-quinone skeleton. The compounds were characterized by FTIR and NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and 2D experiments), corroborating the proposed structures and exploring their relationship with the preliminary antimicrobial activity by the broth microdilution method, where sessein (**1**) showed activity against five microorganisms, the acetylated derivative (**1a**) extended the inhibition spectrum to seven microorganisms, while the benzyolated derivative (**1b**) did not exhibit activity at the concentrations evaluated. These findings show that the high performance of the transformations and their selectivity allow us to obtain useful derivatives to explore the relationship between chemical modifications and biological activity.

**Keywords:** *Salvia sessei*; esterified derivatives; structural elucidation



## 1. Introducción

Los productos naturales han sido una fuente esencial de estructuras químicas novedosas, cuyo estudio ha permitido no solo el descubrimiento de fármacos, sino también el entendimiento de fenómenos fundamentales de reactividad orgánica (Atanasov et al., 2021; Mahapatra & Karuppasamy, 2022). Entre ellos, los diterpenos de tipo royleanona, que pertenecen a la familia de los abietanos, son de interés por la presencia de un esqueleto *p*-quinónico conjugado y un grupo hidroxilo fenólico en posición 12 (Jimenez E. et al., 1988), que aporta versatilidad estructural y permite explorar relaciones estructura–reactividad a través de transformaciones semisintéticas (Bangay et al., 2024; Erzincan et al., 2015; Mumpuni & Mulatsari, 2017). La literatura sobre royleanonas ha documentado modificaciones en posiciones fenólicas y quinónicas, principalmente mediante oxidaciones, reducciones (Edwards et al., 1962; Faucher y Burnell, 1989; Rijo et al., 2010; Rüedi & Eugster, 1981) y reacciones de esterificación (Merecz-Sadowska et al., 2024). Por lo anterior, sus características estructurales no solo explican su reactividad particular, sino que además las hacen atractivas para el estudio de reacciones de derivatización (Ladeiras et al., 2016; Rijo, Duarte, Francisco, Semedo-Lemsaddek, et al., 2014); lo cual ha mostrado que cambios estructurales pueden alterar propiedades fisicoquímicas y generar diferencias en las actividades biológicas entre los derivados y sus precursores (Isca et al., 2020; Ladeiras et al., 2016).



Dentro de la familia de las royleanonas se encuentra el diterpeno sesseína, un metabolito aislado de *Salvia sessei*, que, como se observa en la Figura 1, presenta en su estructura un anillo  $\delta$ -lactónico y se ha reportado su actividad antiinflamatoria, antioxidante y antibacteriana (Gómez-Rivera et al., 2018). Por lo anterior, sesseína resulta de especial interés para realizar reacciones de derivatización y representa un área de oportunidad para obtener derivados semisintéticos, brindando información sobre la selectividad y comportamiento de sistemas  $p$ -quinónicos frente a modificaciones estructurales, evaluar la influencia de sustituyentes en la estabilidad de los compuestos y correlacionar cambios estructurales con modificaciones en sus propiedades observables.

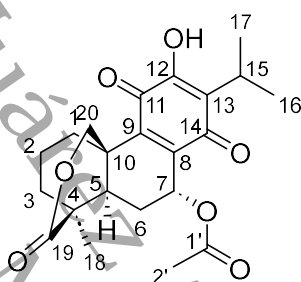


Figura 1.- Estructura de sesseína

En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo la síntesis de dos derivados esterificados de la sesseína, obtenidos mediante reacciones de acetilación y benzoilación en el grupo hidroxilo de la posición 12. Los compuestos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas (FTIR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y experimentos 2D), lo que permitió confirmar de manera precisa sus estructuras, y se llevó a cabo una evaluación preliminar de su actividad antimicrobiana, para explorar posibles correlaciones entre las modificaciones químicas y su actividad biológica.



## 2. Marco teórico

### 2.1 Compuestos de tipo royleanona

#### 2.1.1 Características estructurales

Los metabolitos de tipo royleanona son estructuras cíclicas que tienen el esqueleto de abietano (Figura 2a) con una estructura de hidroxip-quinona. La característica común de estos diterpenos es el sistema cromóforo del anillo C, ahora conocido como sistema de royleanona. De hecho, la royleanona es el cromóforo de 12-hidroxi-11,14-p-benzoquinona (Figura 2b) en el anillo C de un esqueleto de abietano ( $C_{20}H_{28}O_3$ ). La royleanona más simple es un compuesto ácido y de color magenta en soluciones alcalinas (Edwards et al., 1962).

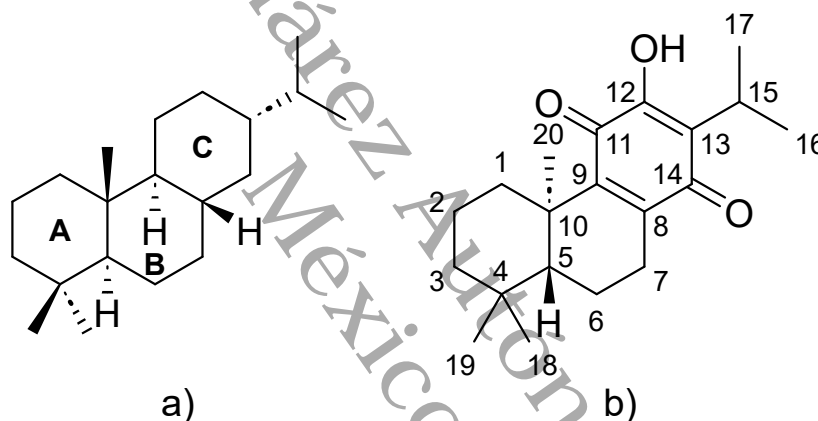


Figura 2.- Estructura del esqueleto de a) abietano y b) royleanona

Los sustituyentes comunes incluyen grupos hidroxilo, acetoxi y benzoilo, especialmente en las posiciones C6, C7 y C12. El grupo 12-OH es notablemente reactivo a la esterificación, lo que permite la síntesis de derivados diversos (Bangay et al., 2025; Isca et al., 2020).

La configuración absoluta de los compuestos de tipo royleanona presentan configuraciones *S* en sus dos centros estereogénicos. Los anillos de ciclohexano adoptan conformaciones de silla y media silla, mientras que el anillo de benzoquinona está ligeramente torcido (Bernardes et al., 2018; Fun et al., 2011).

#### 2.1.2 Derivados de compuestos de tipo royleanona

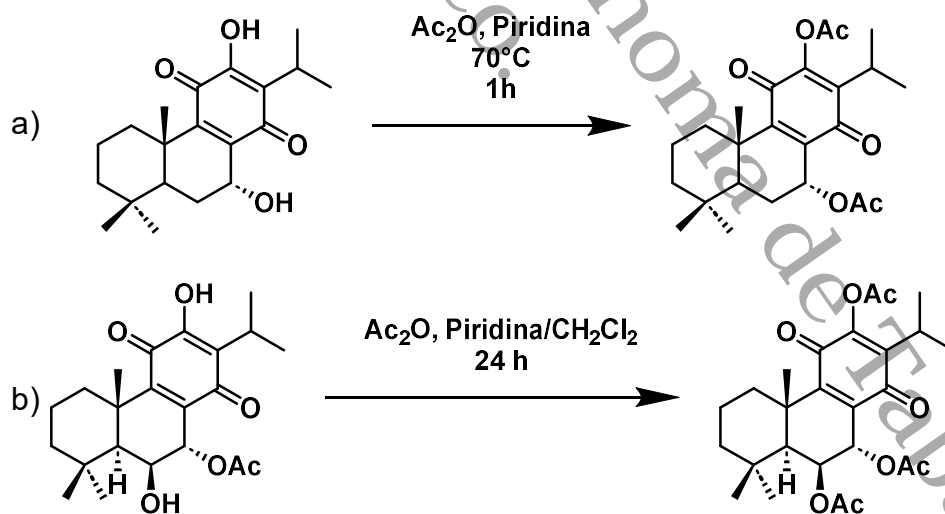
Los enfoques sintéticos más efectivos para producir derivados de compuestos de tipo royleanona se centran en transformaciones versátiles que modifican compuestos



naturales o precursores para generar diversas funcionalizaciones en la estructura del núcleo. Las estrategias clave incluyen oxidación, acetilación, reordenamientos, metilación, entre otros.

Los reordenamientos catalizados por ácido se han utilizado para modificar el esqueleto de abietano, lo que lleva a derivados con diferentes sistemas de anillos y sustituyentes (Hensch et al., 1975; Tang et al., 2008). Las reducciones selectivas o epoxidaciones del esqueleto diterpenoide permiten obtener derivados específicos como la 7-oxoroleanona y otros (Alder et al., 1984; Rüedi, 1984).

Las reacciones de acetilación y esterificación se emplean ampliamente para modificar grupos hidroxilo y preparar una amplia variedad de derivados, por ejemplo, se realizó la doble acetilación de horminona, un compuesto de tipo royleanona, este derivado se obtuvo utilizando anhídrido acético y piridina (Figura 3a) (Martínez-Vázquez et al., 1998), asimismo, empleando los reactivos anteriormente mencionados y usando como disolvente diclorometano anhidro fue obtenido un derivado acetilado sobre el grupo OH que se encuentra en el ciclo de *p*-quinona del metabolito denominado 7 $\alpha$ -acetoxi-6 $\beta$ -hidroxiroyleanona (Figura 3b) (Rijo, Duarte, Francisco, Semedo-Lemsaddek, et al., 2014).



**Figura 3.-** Esquemas de reacción de esterificaciones en C12 de compuestos de tipo royleanona. Específicamente sobre sesseína fue realizada la hidrólisis básica, hidrogenación catalítica y reducción con borohidruro de sodio, además, particularmente sobre el hidroxilo de la *p*-quinona se realizó la acetilación empleando anhídrido acético y piridina



(Figura 4), de donde se reportó la caracterización parcial de dicho compuesto (Jimenez E. et al., 1988), sin embargo, no se han reportado otros derivados sobre el hidroxilo en la posición 12 de sesseína.

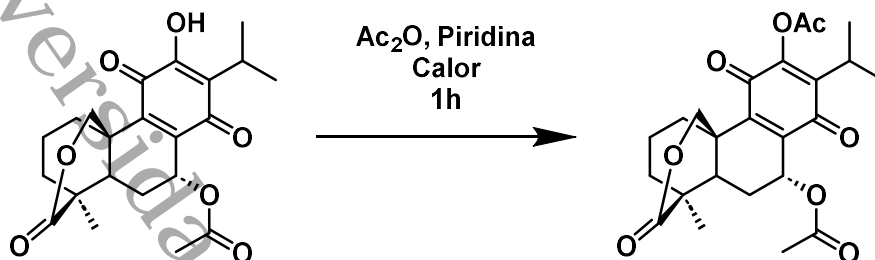


Figura 4.- Reacción de esterificación de sesseína reportada en 1988.

### 2.1.3 Actividad farmacológica

Se ha reportado que los compuestos diterpénicos de tipo royleanona poseen actividad citotóxica, antioxidante, gastroprotectora, antifúngica, antimicótica, antiinflamatoria, entre otras (Ladeiras et al., 2016).

Además, se ha reportado la actividad antimicrobiana de compuestos de este tipo, en donde se demostró una fuerte actividad de los derivados de royleanona contra *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. con valores bajos de CMI (<16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (Ndjoubi et al., 2021; Rijo et al., 2010). Además, compuestos de este tipo mostraron efectos antimicrobianos (por ejemplo, CMI 0.39–3.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) contra *Mycobacterium tuberculosis* MDR (Rijo, Duarte, Francisco, Semedo-Lemsaddek, et al., 2014). Por lo que se resalta dicha actividad especialmente contra bacterias Gram+ e incluso a patógenos resistentes a medicamentos.

Particularmente para el compuesto sesseína, se reportó su actividad antiinflamatoria y capacidad antioxidante, además, fue reportada su actividad antimicrobiana, lo cual confirmó su uso en la medicina tradicional (Gómez-Rivera et al., 2018), ya que esta planta es usada para tratar la erisipela, una enfermedad causada por una infección bacteriana, de la cual se considera que la causa principal son los estreptococos (Gunderson & Martinello, 2012).



## 2.2 Actividad antimicrobiana

### 2.2.1 Problemática

Las bacterias pueden desarrollar mecanismos de resistencia que les permiten evadir los efectos de los antimicrobianos (Casellas, 2011), lo que ha impulsado a la industria farmacéutica a crear nuevos medicamentos. Esta resistencia se debe a genes y elementos genéticos transferibles que han existido desde antes del uso médico de los antibióticos, pero se hicieron evidentes con su uso masivo, favoreciendo a las cepas resistentes (Patiño C., 2003). El incremento de la resistencia antimicrobiana ha generado mayores costos en salud debido a hospitalizaciones prolongadas y tratamientos más complejos, situación agravada por el uso indiscriminado de antibióticos, antifúngicos y antivirales (Sati et al., 2025).

Ante esta amenaza, en 2016 la OMS elaboró una lista de patógenos prioritarios según su peligrosidad y urgencia sanitaria, considerando factores como la letalidad, la dificultad del tratamiento y la disponibilidad de opciones terapéuticas:

- Prioridad 1 (Crítica): Incluye bacterias altamente resistentes, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterales resistentes a carbapenémicos. Estas cepas son responsables de infecciones graves hospitalarias con opciones terapéuticas muy limitadas.
- Prioridad 2 (Elevada): Agrupa microorganismos como *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. resistentes a fluoroquinolonas y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas. Representan un riesgo importante por su alta capacidad de diseminación y dificultad de tratamiento.
- Prioridad 3 (Media): Comprende patógenos como *Streptococcus pneumoniae* sin sensibilidad a penicilina, *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina y *Shigella* spp. resistente a fluoroquinolonas. Aunque su amenaza es menor, requieren vigilancia constante para evitar su propagación y evolución hacia resistencias más graves (Organización Mundial de la Salud, 2016).

### 2.2.2 Actividad antimicrobiana por el método de microdilución en caldo



La evaluación de la actividad antimicrobiana de una sustancia puede realizarse mediante distintos métodos, los cuales se dividen en cualitativos y cuantitativos. Los métodos cualitativos permiten identificar si existe o no actividad antimicrobiana, mientras que los cuantitativos determinan la concentración mínima inhibitoria (CMI), es decir, la menor cantidad de un agente antimicrobiano capaz de impedir el crecimiento visible de un microorganismo (Sánchez-García et al., 2016).

La determinación de la CMI es una de las técnicas más utilizadas para evaluar la eficacia de los antimicrobianos. Se basa en la preparación de diluciones seriadas del agente de estudio, las cuales se aplican sobre un medio de cultivo inoculado con el microorganismo. La concentración más baja que logra inhibir el crecimiento indica la potencia del compuesto (Ramírez & Marin Castaño, 2009).

Entre los métodos disponibles, la microdilución en caldo es el más empleado para determinar la CMI, debido a su precisión y reproducibilidad. Este procedimiento se realiza en placas de microtitulación de 96 pocillos, utilizando caldo Mueller-Hilton como medio de cultivo. En cada pocillo se realizan diluciones seriadas del antimicrobiano y se añade el inóculo microbiano, considerando la dilución final generada al mezclar ambos componentes (Pérez Esteve & Rivas Soler, 2021).

Finalmente, las placas se incuban en condiciones controladas, utilizando pocillos específicos como controles de crecimiento y de referencia antimicrobiana. Para la lectura de resultados se emplea bromuro de MTT, un indicador que cambia de color según la actividad metabólica de las células: las vivas transforman el MTT amarillo en cristales violetas de formazán. Este cambio visual permite confirmar la inhibición del crecimiento microbiano y establecer de manera confiable la CMI del agente evaluado (Ramírez & Marin Castaño, 2009).



### 3. Justificación

La bioactividad de un compuesto está estrechamente relacionada con sus propiedades estructurales, por lo que el conocimiento estructural de los compuestos obtenidos a partir de fuentes naturales resulta de gran importancia (Atanasov et al., 2021; Mahapatra & Karuppasamy, 2022).

En ese sentido, de la especie *Salvia sessei* Benth. fue aislado el compuesto bioactivo denominado sesseína, del cual se ha reportado su actividad antiinflamatoria, antimicrobiana y capacidad antioxidante (Gómez-Rivera et al., 2018; Jimenez E. et al., 1988).

El compuesto mencionado anteriormente es de tipo royleanona que contiene ciclo de *p*-quinona en su estructura, además de un anillo de  $\delta$ -lactona, el cual solo se ha reportado en este compuesto para toda la familia de royleanonas (Ladeiras et al., 2016). En este ciclo de quinona se encuentra un hidroxilo susceptible a reacciones de formación de ésteres y éteres, además, los efectos biológicos que presenta el compuesto son atribuidos principalmente a este ciclo de quinona (Gómez-Rivera et al., 2018).

Por lo anterior, planteamos realizar diversas modificaciones estructurales sobre el ciclo de quinona de esta molécula, como son la acetilación y benzoilación, con el fin de obtener derivados que presenten una mayor actividad antimicrobiana con respecto al compuesto de partida.



#### 4. Pregunta de investigación

¿Las modificaciones estructurales propuestas sobre el hidroxilo de sesseína potenciarán el efecto farmacológico del compuesto?

#### 5. Hipótesis

Las reacciones de derivatización sobre el hidroxilo en la posición 12 de sesseína permitirá obtener compuestos con mayores efectos antimicrobianos.

#### 6. Objetivos

##### 6.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar dos derivados esterificados de sesseína y evaluar la actividad antimicrobiana de los mismos.

##### 6.2 Objetivos específicos

- Obtener sesseína a partir del extracto orgánico de *Salvia sessei* Benth.
- Sintetizar derivados de sesseína mediante acetilación y benzoilación.
- Elucidar estructuralmente los derivados mediante métodos espectroscópicos
- Evaluar la actividad antimicrobiana de los derivados



## 7. Metodología

La metodología de este proyecto se presenta en la Figura 5.

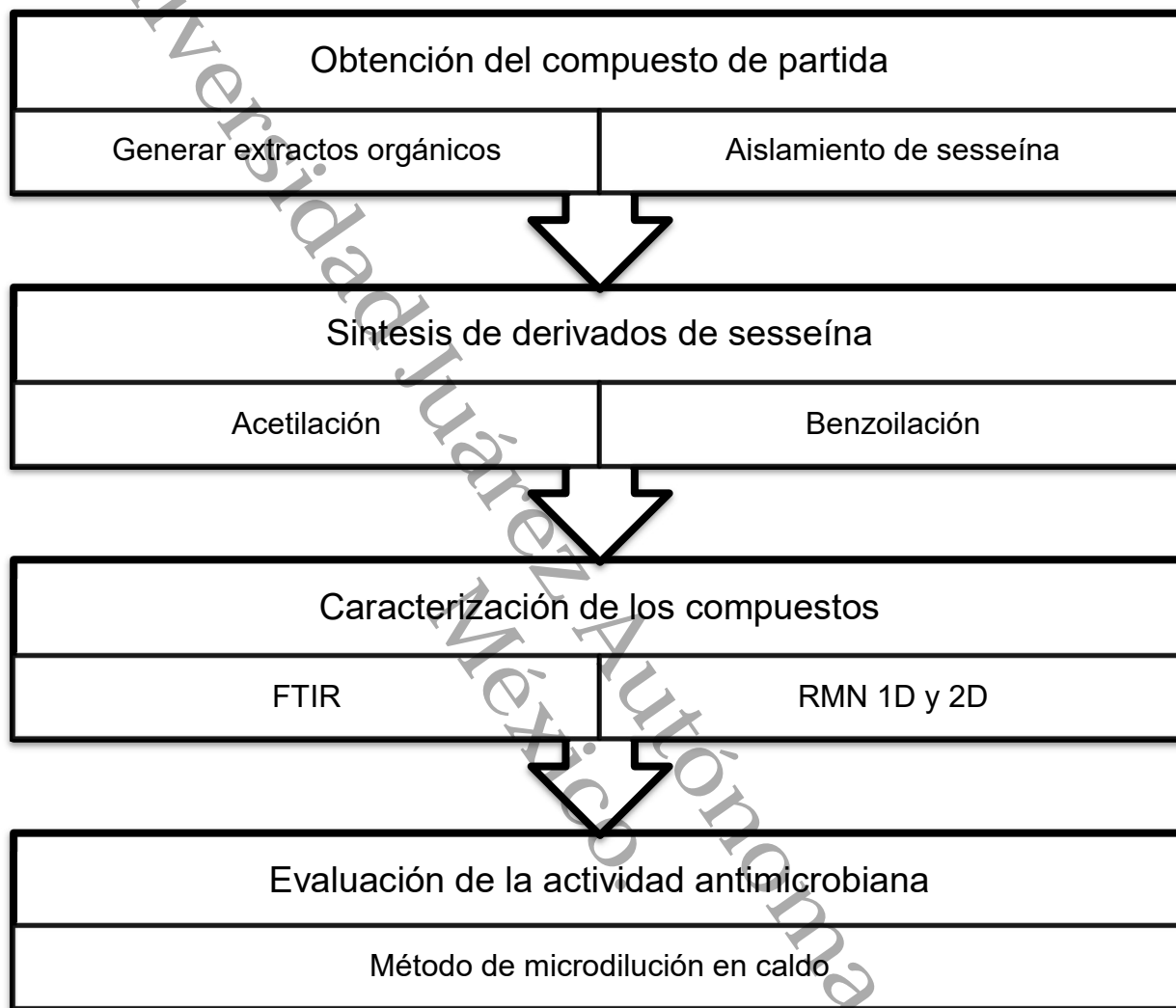


Figura 5.- Esquema general de la metodología planteada en este proyecto.

### 7.1 Obtención del compuesto de partida

El aislamiento de sesseína fue realizado teniendo en cuenta la metodología propuesta por Gómez-Rivera et al., 2018 realizando las adecuaciones pertinentes a este trabajo.

#### 7.1.1 Obtención del extracto orgánico

La colecta de *Salvia sessei* se llevó a cabo en la localidad de San Andrés de la Cal, ubicada dentro del municipio de Tepoztlán, Morelos, México (18°57'32.684" N, 99°7'1.639"W) en noviembre de 2023.



El material vegetal fue secado en estufa y pulverizado en un molino. Posteriormente 1 Kg de material vegetal seco se maceró con *n*-hexano durante 24 h, posteriormente se filtró y se repitió este proceso de maceración y filtración con el material vegetal en dos ocasiones, los filtrados obtenidos se concentraron mediante rotaevaporación hasta la obtención del extracto hexánico (**SsH**). El material vegetal seco residual fue puesto a maceración con acetona siguiendo la misma metodología, hasta la obtención del extracto acetónico (**SsA**).

### 7.1.2 Fraccionamiento cromatográfico y aislamiento de sesseína

El extracto **SsA** (30 g) se adsorbió en gel de sílice-Fase Normal (FN) y se colocó en una columna de vidrio (8 x 30 cm) con gel de sílice-FN (300 g) como fase estacionaria. Para eluir la columna se utilizó un gradiente de *n*-hexano:acetato de etilo con un aumento de polaridad de 5% v/v, recolectando 60 fracciones de 500 mL cada una. Las fracciones se concentraron en un rotaevaporador a presión reducida y se analizaron por cromatografía en capa fina (CCF) en fase normal. Las fracciones que revelaron similitud en su contenido químico se agruparon en diez reuniones (SsA1-10). En la reunión SsA-5 se observó la presencia de un sólido de color amarillo, similar a lo reportado anteriormente para sesseína (**1**) (Jimenez E. et al., 1988), por lo que se sometió a fraccionamiento cromatográfico en columna en una columna de gel de sílice-FN (150 g) y se eluyó con un sistema de gradiente *n*-hexano:acetato de etilo con un aumento de polaridad del 5%, obteniendo 50 fracciones, las cuales fueron analizadas por CCF en fase normal y agrupadas en ocho subfracciones (SsA5-R1 a SsA5-R8). Las subfracciones 3-5 mostraron un sólido de color amarillo por lo que se agruparon (0.9 g) y fueron adsorbidas con gel de sílice en fase reversa y separadas cromatográficamente en una columna fase reversa "flash" (Supelco LC18™), empleando un sistema de gradiente agua:acetonitrilo como fase móvil, con un cambio de polaridad del 5% y volúmenes de recolección de 10 mL, obteniendo 55 fracciones que fueron concentradas y analizadas por CCF en fase reversa. De las fracciones 10-25 se obtuvieron cristales de color amarillo (0.55 g), los cuales se analizaron por técnicas espectroscópicas y se identificaron como sesseína (**1**).



## 7.2 Síntesis de derivados de sesseína

El derivado 12-O-acetilado de sesseína (**1a**) fue obtenido siguiendo la metodología reportada por Jimenez E. et al., 1988: Se hizo reaccionar **1** (100 mg, 0.012 mmol) en anhídrido acético (1 mL) y piridina (1 mL), en agitación a temperatura ambiente por 30 minutos y con monitoreo por TLC hasta consumo total de **1**. Posteriormente la mezcla de reacción fue sometida a una separación cromatográfica en fase reversa (C18) empleando sistema agua:acetonitrilo con un aumento de polaridad del 1%, obteniendo 48 fracciones, las cuales fueron analizadas por CCF en fase normal y se agruparon aquellas que tenían al compuesto mayoritario.

El derivado 12-O-benzoilado de sesseína (**1b**) fue obtenido siguiendo la metodología reportada por Garcia et al., 2020: Se hizo reaccionar **1** (100 mg, 0.012 mmol) en piridina (2 eq.) y cloruro de benzoilo (2 eq.), en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente, y monitoreo por TLC hasta consumo total de **1**. El derivado fue purificado de la mezcla de reacción siguiendo la misma metodología que con el derivado **1a**.

Para todos los compuestos, los puntos de fusión no corregidos fueron obtenidos en un Fusiómetro STUART SMP 10. La Figura 6 presenta el esquema de reacción seguido para la obtención de los derivados:

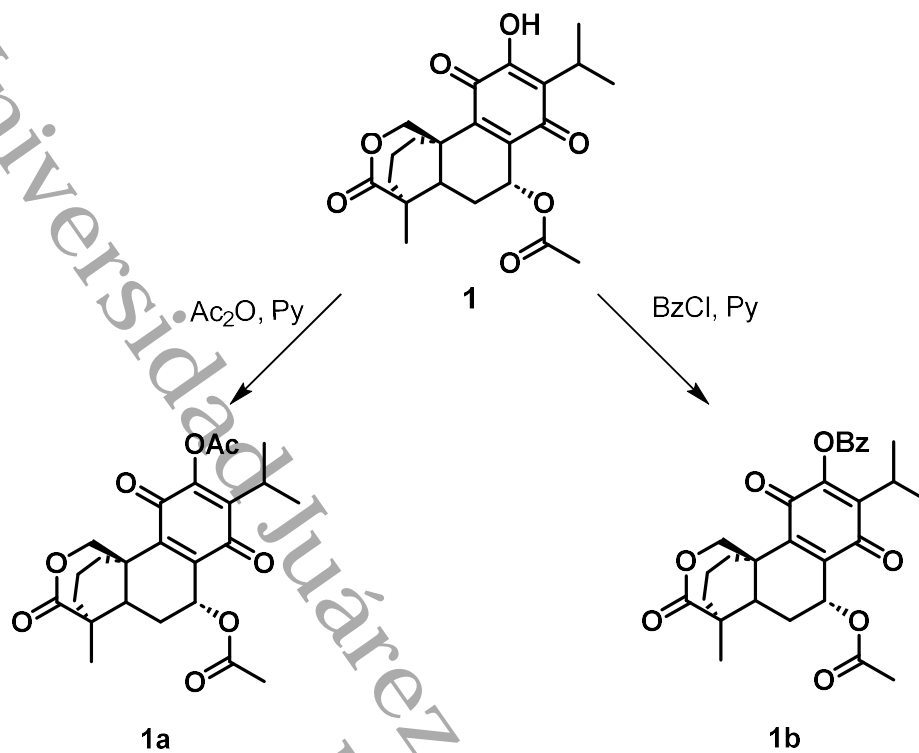


Figura 6.- Esquema de reacción planteado para la obtención de los derivados.



## 7.3 Caracterización estructural de sesseína y los derivados

### 7.3.1 FTIR

Los grupos funcionales del compuesto de partida y de los derivados se analizaron de acuerdo con la metodología reportada por Torres-López et al., 2025 mediante Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) equipado con un módulo de reflectancia total atenuada (*Attenuated Total Reflectance*, ATR) y un cristal de diamante. Los espectros se recopilaron en un rango de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  con 32 escaneos a una resolución establecida. Posteriormente, se analizaron los espectros obtenidos identificando las bandas de absorción características correspondientes a los grupos funcionales presentes, con base en datos reportados en la literatura.(Nakanishi & Solomon, 1977)

### 7.3.2 Resonancia Magnética Nuclear

La elucidación estructural de los compuestos se realizó empleando RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y experimentos bidimensionales como HSQC y HMBC según la metodología planteada por Gómez-Rivera et al., 2018 utilizando un equipo RMN JEOL ECZ de 600 MHz, con  $\text{CDCl}_3$ ; los datos obtenidos del desplazamiento químico ( $\delta$ ) se reportaron en ppm; además fueron reportadas la multiplicidad de las señales (*s* para un singulete; *d* para un doblete; *t* para un triplete y *m* para un multiplete), el número de hidrógenos (los cuales se dedujeron por integración), y la constante de acoplamiento *J* (en Hz). La elucidación estructural se apoyó con los espectros de RMN de muestras de referencia aislados previamente o con datos de espectros de RMN contenidos en la literatura (Gómez-Rivera et al., 2018).

## 7.4 Evaluación de la actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana fue llevada a cabo de acuerdo con Gallegos-García et al., 2022:

### 7.4.1 Cepas bacterianas

Los compuestos fueron evaluados contra una batería de microorganismos de interés clínico. Las cepas fueron resembradas en Agar antibiótico No. 1 durante 24 h a 37 °C.

### 7.4.2 Preparación del inóculo



Se tomaron de 3 a 4 colonias de las cepas a evaluar, éstas fueron resembradas en caldo Müller-Hinton y se incubaron a 37 °C durante 3 horas, posteriormente, se hizo la dilución de estas utilizando agua destilada estéril y adecuando la turbidez con solución de MacFarland 0.5, que corresponde a alrededor de  $1.5 \times 10^8$  UFC/mL.

### 7.4.3 Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI)

La CMI de los derivados fue determinada empleando la técnica de microdilución en caldo. El método se realizó en microplacas de 96 pozos. Las muestras fueron disueltas en una mezcla compuesta de Dimetilsulfóxido:Agua en una proporción 2:8 a 5 mg/mL y las concentraciones a evaluar fueron de 200, 100, 50 y 25  $\mu\text{g/mL}$  con 200  $\mu\text{L}$  de caldo Müller-Hinton; se añadió a cada pocillo 2  $\mu\text{L}$  del inóculo. Un número de pocillos fueron apartados para el control de la viabilidad del inóculo con Müller-Hinton y otros con Müller-Hinton+Dimetilsulfóxido (sin derivados). Como fármaco de referencia fue utilizado el antibiótico sulfato de gentamicina. Las placas fueron incubadas a 37 °C durante 24 horas. Después de la incubación, la CMI se determinó añadiendo a cada pocillo una solución de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5,-difeníl tetrazolio (MTT) al 0.05% del cual se observó en cada pocillo un cambio de coloración a violeta si hubo viabilidad de las bacterias.



## 8. Resultados

### 8.1 Aislamiento y caracterización del compuesto de partida (1)

#### 8.1.1 Aislamiento

Los rendimientos obtenidos de la maceración de 1 kg de material vegetal son presentados en la Tabla 1.

Tabla 1.- Extractos obtenidos por maceración de *S. sessei*.

Extracto	Clave	Peso (g)	Rendimiento (%)
<i>n</i> -hexano	SsH	22	2
acetona	SsA	82	4

A partir de la separación cromatografía en columna de 30 g de extracto **SsA** seco se obtuvieron 540 mg de sesseína (1) como cristales de color amarillo (p.f. 181–182°C) con un rendimiento de extracción de 2% a partir del extracto seco.



### 8.1.2 Caracterización

El espectro de FTIR-ATR de **1** se presenta en la Figura 7 y las bandas de absorción son las siguientes:

IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3415 (OH), 2974–2876 (CH, alifático), 1740 (C=O, éster), 1651, 1635, 1469, 1370, 1236, 1216, 1172, 1146, 1038.

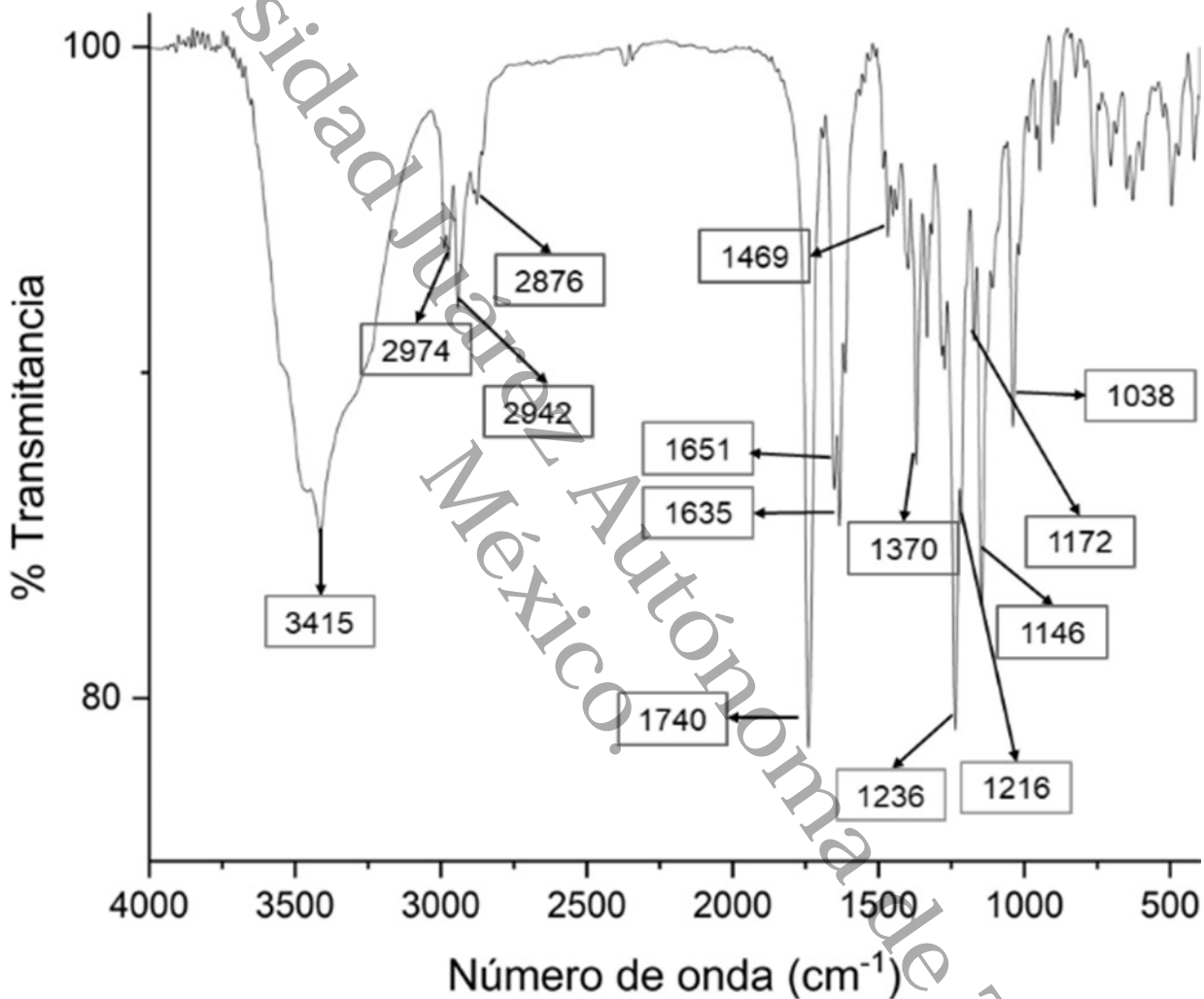


Figura 7.- Espectro de FTIR de **1**

Se presentan los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 8), <sup>13</sup>C (Figura 9), HSQC (Figura 10) y HMBC (Figura 11) del metabolito **1**.



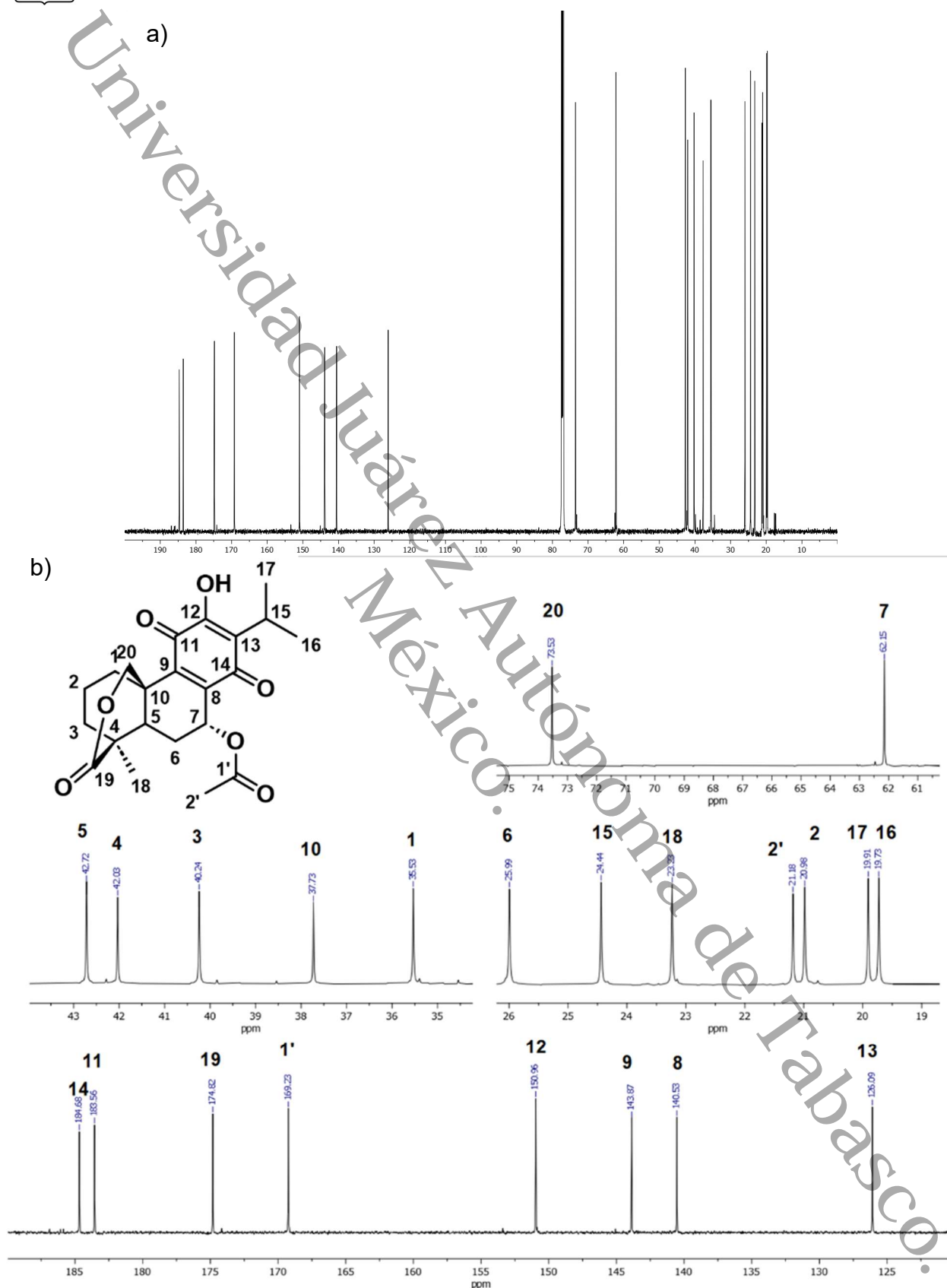


Figura 9.- Espectro de  $^{13}\text{C}$  completo (a) y ampliado (b) de **1** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente)

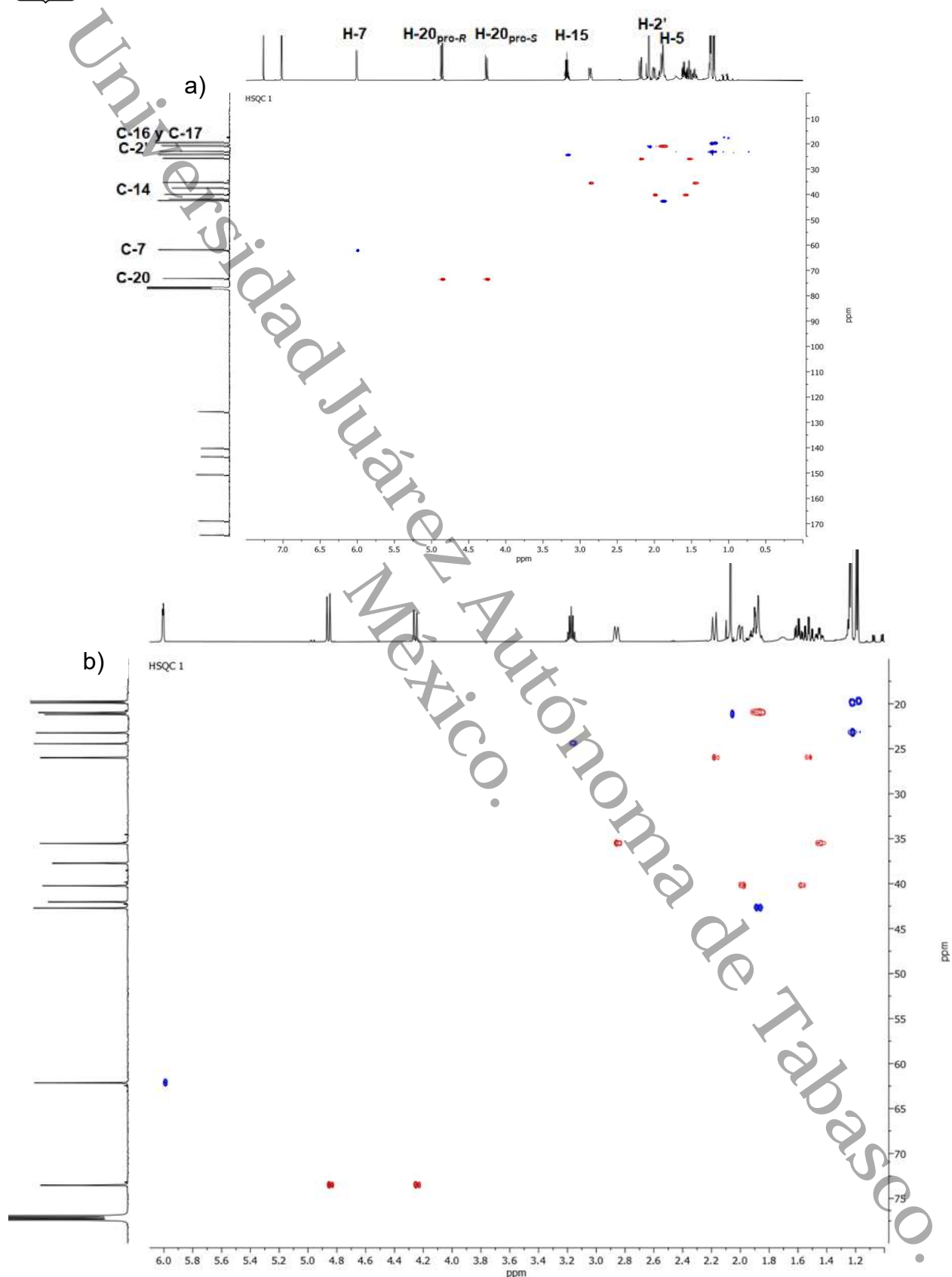
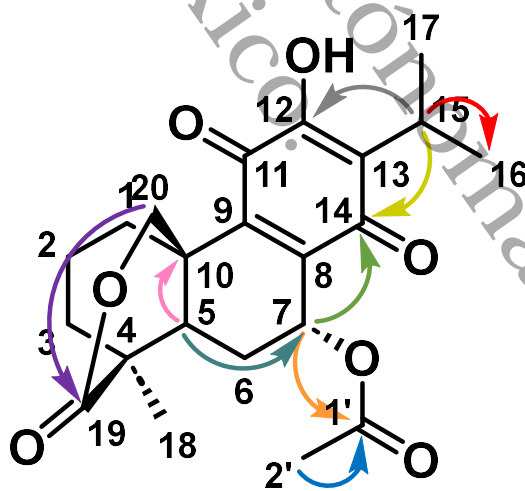
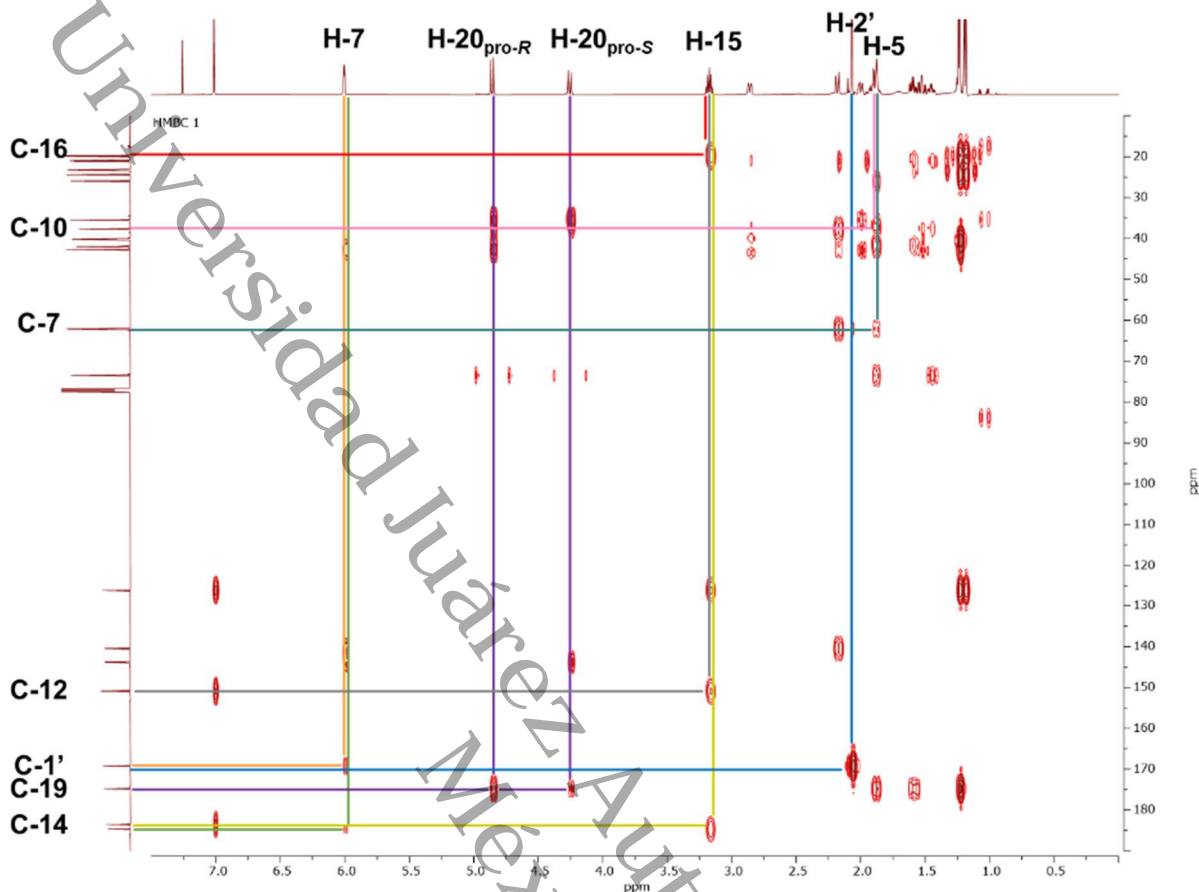


Figura 10.- Espectro HSQC completo (a) y ampliado (b) de 1 ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente)



En la Tabla 2 se presenta la asignación de los datos espectroscópicos para 1.

**Tabla 2.-** Datos espectroscópicos de RMN para el metabolito **1** ( $^1\text{H} = 600 \text{ MHz}$ ,  $^{13}\text{C} = 150 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente,  $\delta = \text{ppm}$ ,  $J = \text{Hz}$ )

Posición C	HSQC		HMBC (H→C)
	$\delta \text{ } ^1\text{H-RMN}$	$\delta \text{ } ^{13}\text{C-RMN}$	
<b>1</b>	H <sub>a</sub> 1.50 (tdd, $J = 13.2, 5.4, 2.1$ ) H <sub>e</sub> 2.86 (d, br, $J = 12.4$ )	35.5	2, 3, 5, 10, 20
<b>2</b>	2H 1.96 – 1.84 (m)	21.0	1, 3, 4, 10
<b>3</b>	H <sub>a</sub> 2.00 (ddt, $J = 13.4, 4.4, 2.0$ ) H <sub>e</sub> 1.55 (td, $J = 13.3, 5.3$ )	40.2	1, 2, 4, 5, 18, 19
<b>4</b>	-----	42.0	
<b>5</b>	H 1.89 (dd, $J = 14.6, 2.9$ )	42.7	3, 6, 7, 9, 10, 18, 19, 20
<b>6</b>	H <sub>a</sub> 1.53 (dt, $J = 14.5, 3.8$ ) H <sub>e</sub> 2.20 (dt, $J = 14.8, 2.4$ )	26.0	4, 5, 7, 8, 10
<b>7</b>	H 6.01 (dd, $J = 1.9, 3.9$ )	62.2	5, 6, 8, 9, 14, 1'
<b>8</b>	-----	140.5	
<b>9</b>	-----	143.9	
<b>10</b>	-----	37.7	
<b>11</b>	-----	183.6	
<b>12</b>	-----	151.0	
<b>13</b>	-----	123.1	
<b>14</b>	-----	184.7	
<b>15</b>	H 3.21 (hept, $J = 7.1$ )	24.4	12, 13, 14, 16, 17
<b>16</b>	3H 1.19 (d, $J = 7.4$ )	19.7	13, 15, 16
<b>17</b>	3H 1.23 (d, $J = 7.4$ )	19.9	13, 15, 17
<b>18</b>	3H 1.23 (s)	23.2	3, 4, 5, 19
<b>19</b>	-----	174.8	
<b>20</b>	H <sub>pro-R</sub> 4.86 (d, $J = 12.4$ ) H <sub>pro-S</sub> 4.27 (dd, $J = 2.1, 12.4$ )	73.5	1, 5, 9, 10, 19
<b>1'</b>	-----	169.2	
<b>2'</b>	3H 2.07 (s)	21.2	1'
<b>OH</b>	7.02 (s)	-----	11, 12, 13



## 8.2 Síntesis y caracterización de derivados de sesseína

### 8.2.1 Derivado 12-O-acetilado (1a)

El derivado **1a** (p.f. 194–196°C) se obtuvo como un polvo de color amarillo claro con un rendimiento de reacción de 92%.

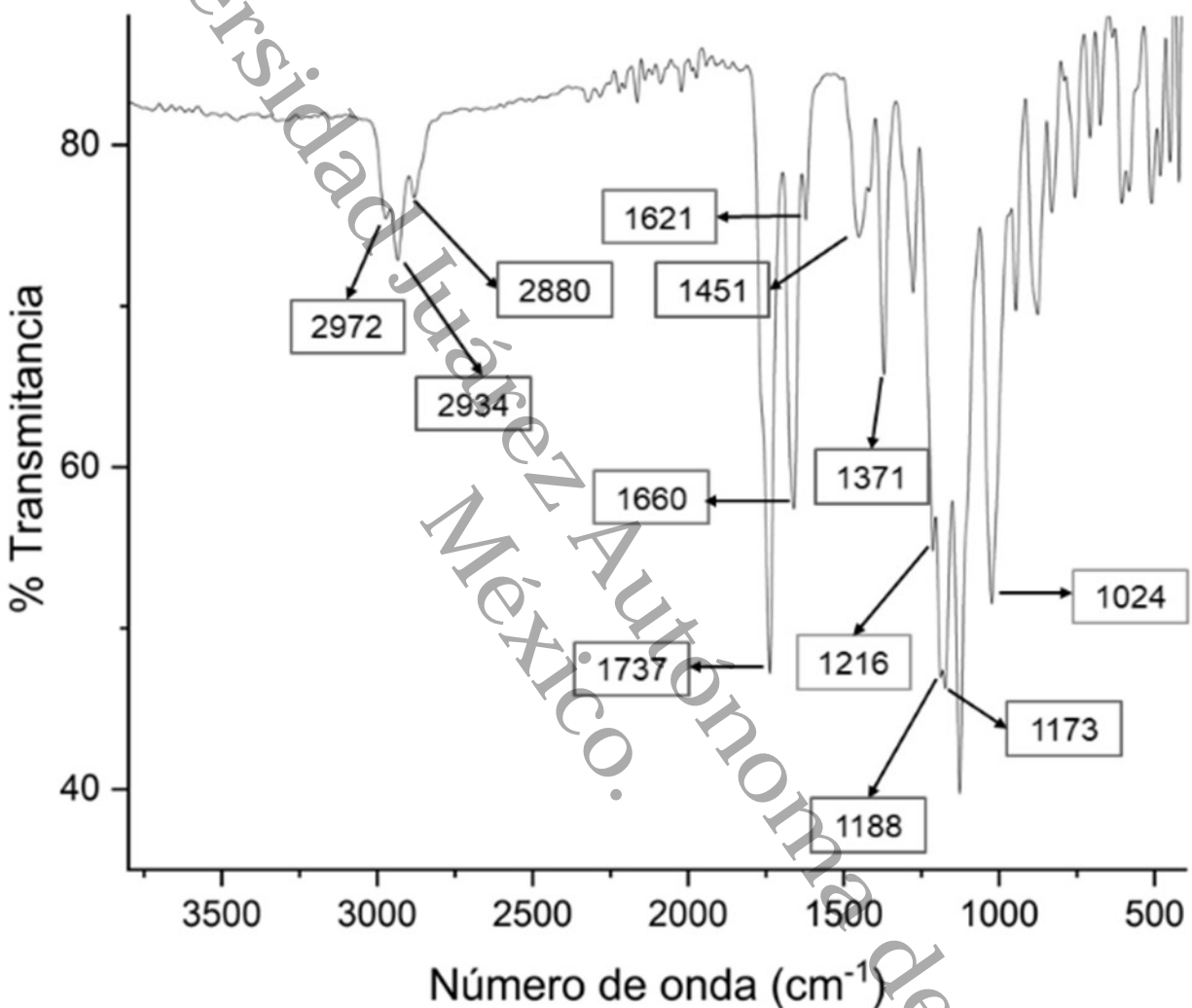


Figura 12.- Espectro de FTIR de **1a**

El espectro de FTIR-ATR de **1a** se presenta en la Figura 12 y las bandas de absorción son las siguientes:

IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2972–2880 (CH, alifático), 1737 (C=O, éster), 1660, 1621, 1451, 1371, 1216, 1188, 1173, 1024 cm<sup>-1</sup>.

Además, se presentan los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 13), <sup>13</sup>C (Figura 14), HSQC (Figura 15) y HMBC (Figura 16) del derivado **1a**.



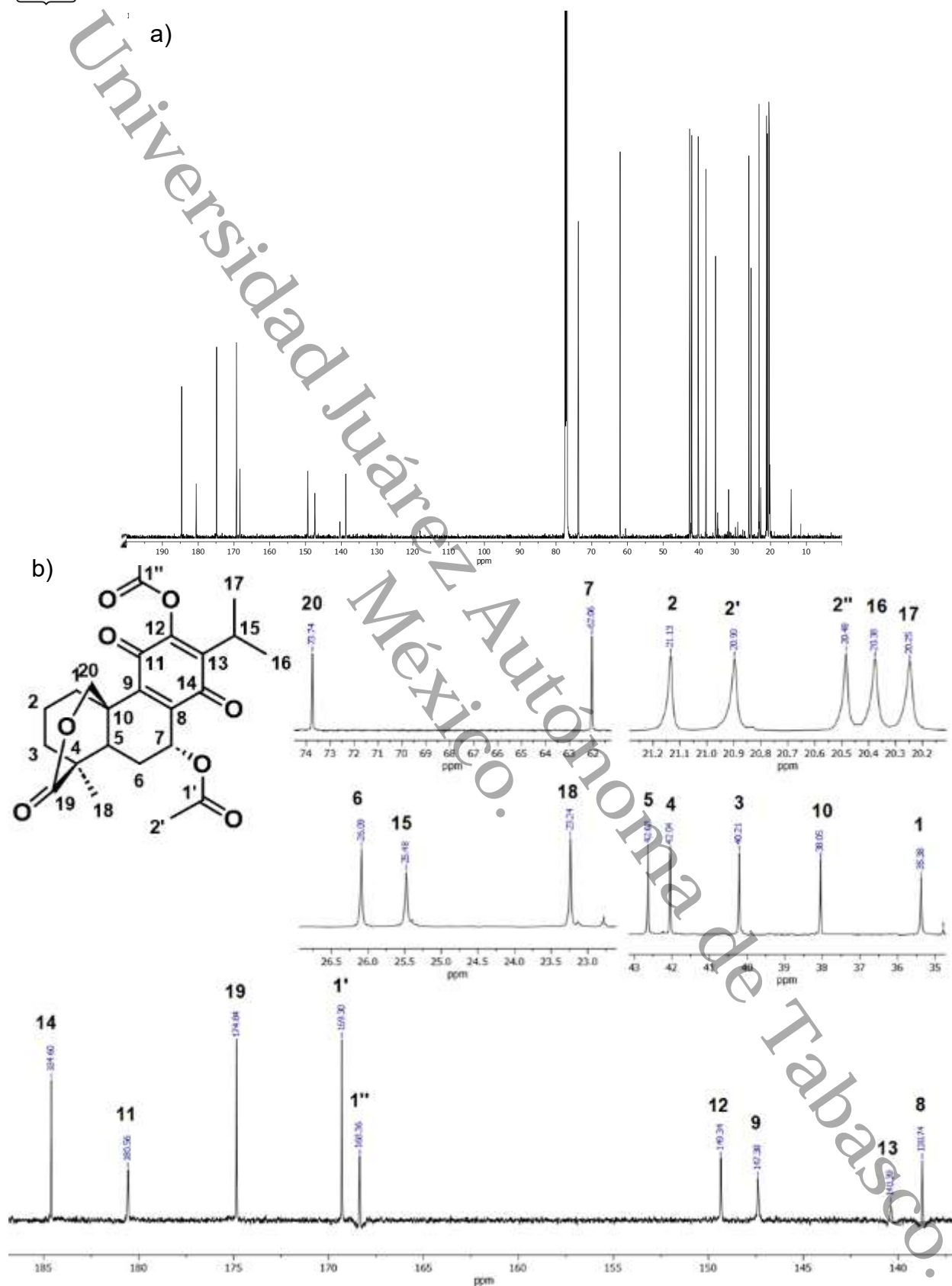


Figura 14.- Espectro de  $^{13}\text{C}$  completo (a) y ampliado (b) de **1a** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente)

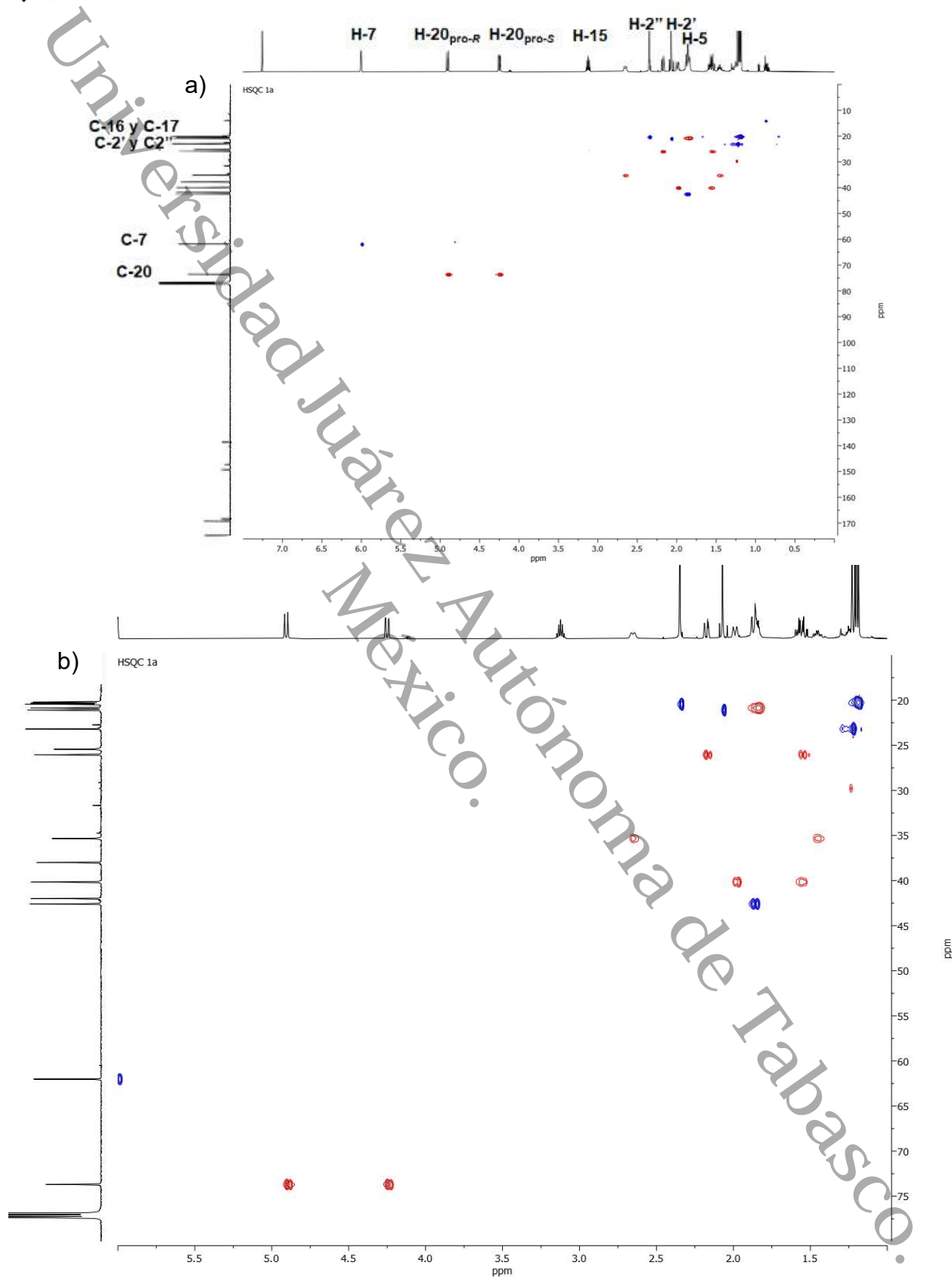
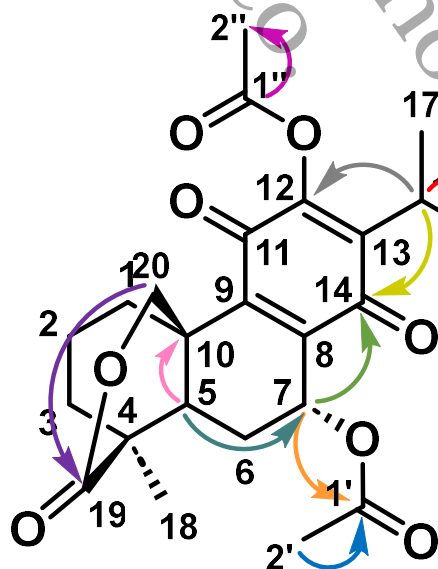
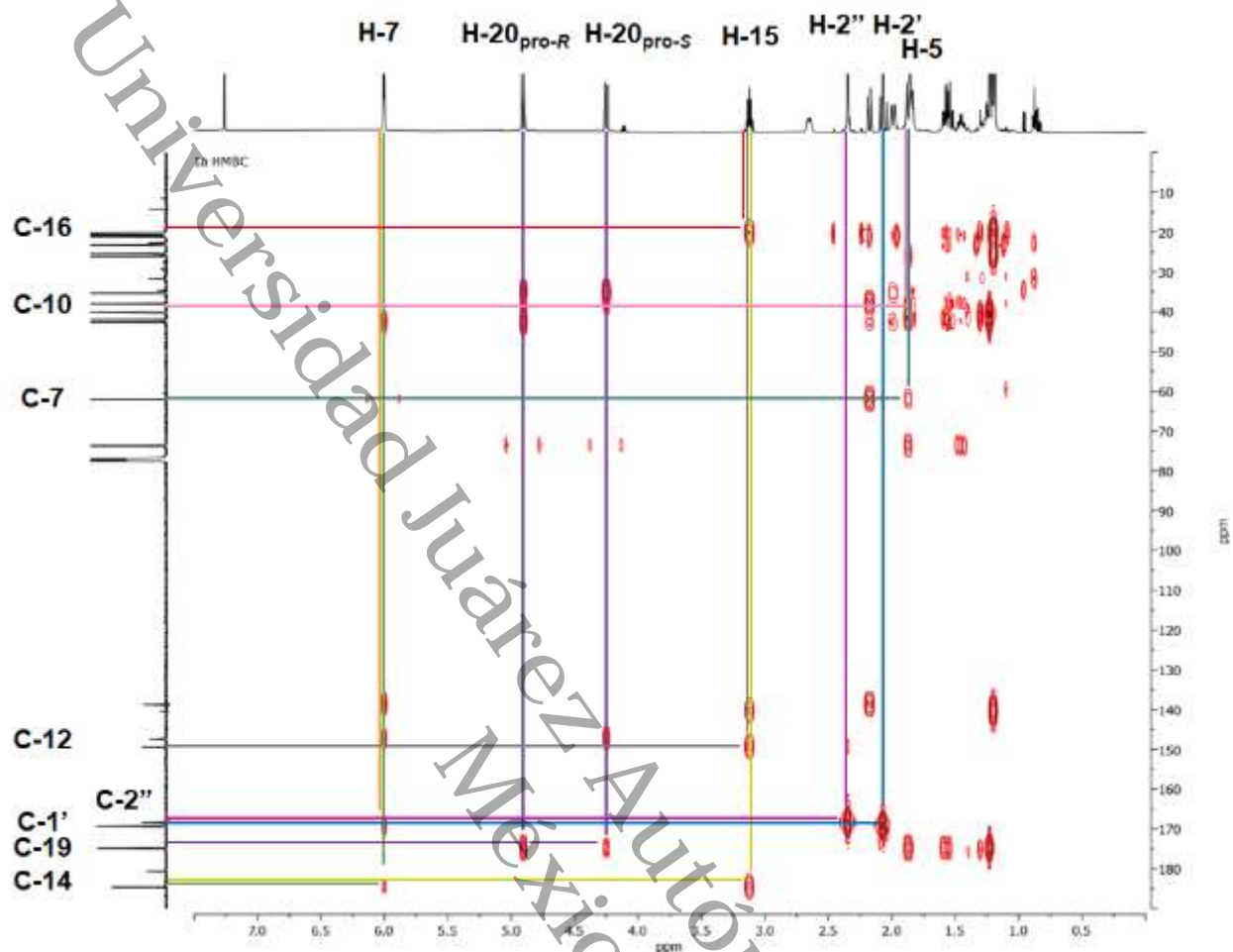


Figura 15.- Espectro de HSQC a) completo y b) ampliado de 1a (CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente)



En la Tabla 3 se presenta la asignación de los datos espectroscópicos para **1a**.

**Tabla 3.-** Datos espectroscópicos de RMN para el derivado **1a** ( $^1\text{H}$  = 600 MHz,  $^{13}\text{C}$  = 150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente,  $\delta$  = ppm,  $J$  = Hz)

Posición C	HSQC		HMBC (H→C)
	$\delta$ $^1\text{H}$ -RMN	$\delta$ $^{13}\text{C}$ -RMN	
1	H <sub>a</sub> 1.45 (tdd, $J$ = 12.7, 6.3, 2.0) H <sub>e</sub> 2.65 (d, $J$ = 13.1)	35.4	2, 5, 10, 20
2	2H 1.89 – 1.82 (m)	20.9	1, 3, 4, 10
3	H <sub>a</sub> 1.99 (ddd, $J$ = 11.7, 4.2, 2.1) H <sub>e</sub> 1.59 – 1.50 (m)	40.2	1, 2, 4, 5, 19
4	-----	42.0	
5	H 1.89 – 1.82 (m)	42.6	4, 6, 7, 10, 19, 20
6	H <sub>a</sub> 1.59 – 1.50 (m) H <sub>e</sub> 2.18 (dt, $J$ = 14.9, 2.3)	26.1	4, 5, 7, 8, 10
7	H 6.00 (dd, $J$ = 4.0, 1.9)	62.1	5, 6, 8, 9, 14, 1'
8	-----	138.7	
9	-----	147.4	
10	-----	38.1	
11	-----	180.6	
12	-----	149.3	
13	-----	140.4	
14	-----	184.6	
15	H 3.12 (hept, $J$ = 7.0)	25.5	12, 13, 14, 16, 17
16	3H 1.21 (d, $J$ = 7.4)	20.4	13, 15, 17
17	3H 1.19 (d, $J$ = 7.4)	20.3	13, 15, 16
18	3H 1.23 (s)	23.2	3, 4, 5, 19
19	-----	174.8	
20	H <sub>pro-R</sub> 4.91 (d, $J$ = 12.4) H <sub>pro-S</sub> 4.27 (dd, $J$ = 12.5, 2.1)	73.7	1, 9, 10, 19
1'	-----	169.3	
2'	3H 2.08 (s)	21.1	1'
1''	-----	168.3	



2''	3H 2.35 (s)	20.5	1''
-----	-------------	------	-----

### 8.2.2 Derivado 12-O-benzoilado (1b)

El derivado **1b** (p.f. 210–212°C) se obtuvo como un polvo de color amarillo claro con un rendimiento de reacción de 95%

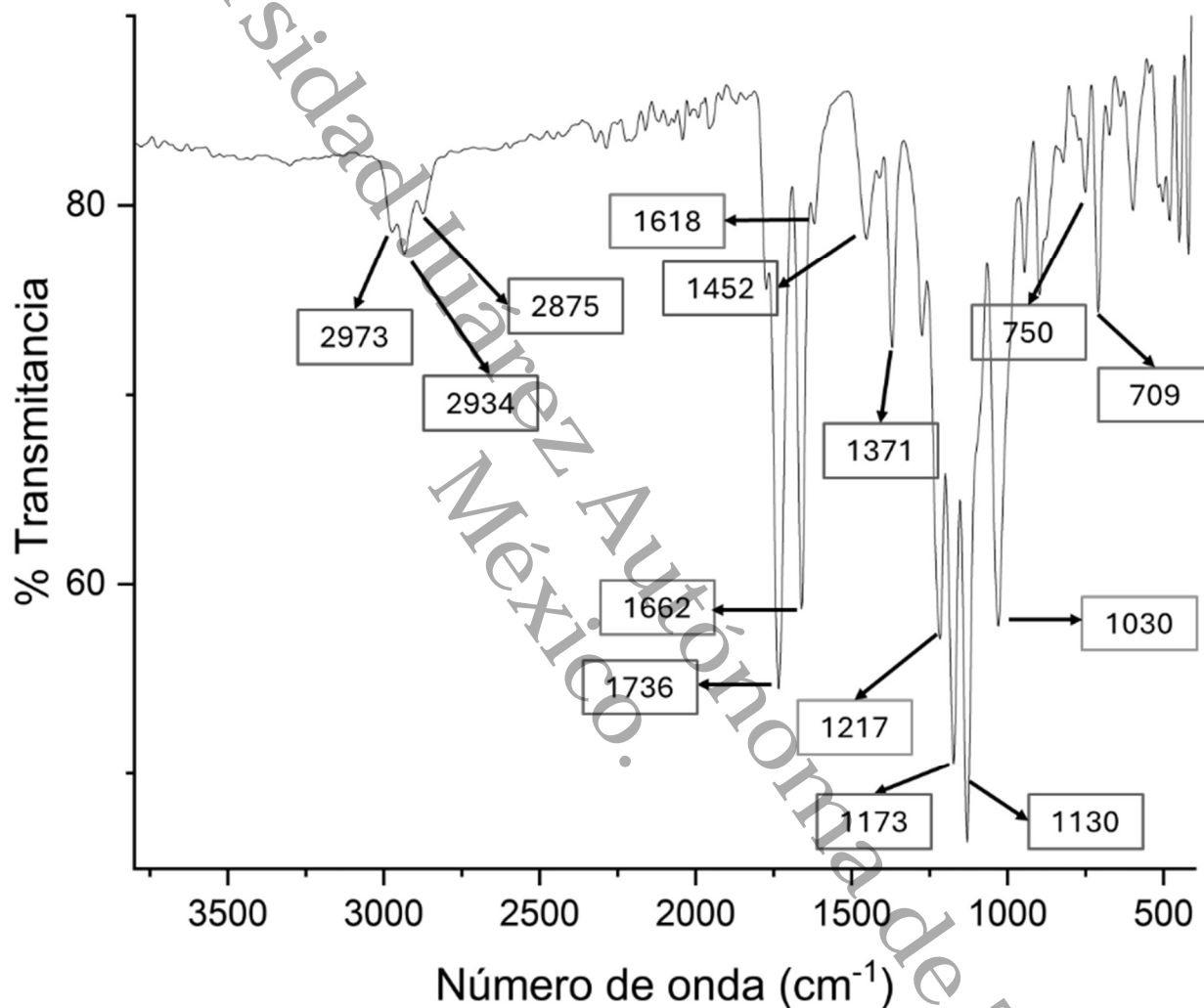


Figura 17.- Espectro de FTIR de **1b**

El espectro de FTIR-ATR de **1b** se presenta en la Figura 17 y las bandas de absorción son las siguientes:

IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2973–2875 (CH, alifático), 1736 (C=O, éster), 1662, 1618, 1452, 1370, 1217, 1173, 1130, 1030, 750, 709.

Además, se presentan los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 18), <sup>13</sup>C (Figura 19), HSQC (Figura 20) y HMBC (Figura 21) del derivado **1b**.

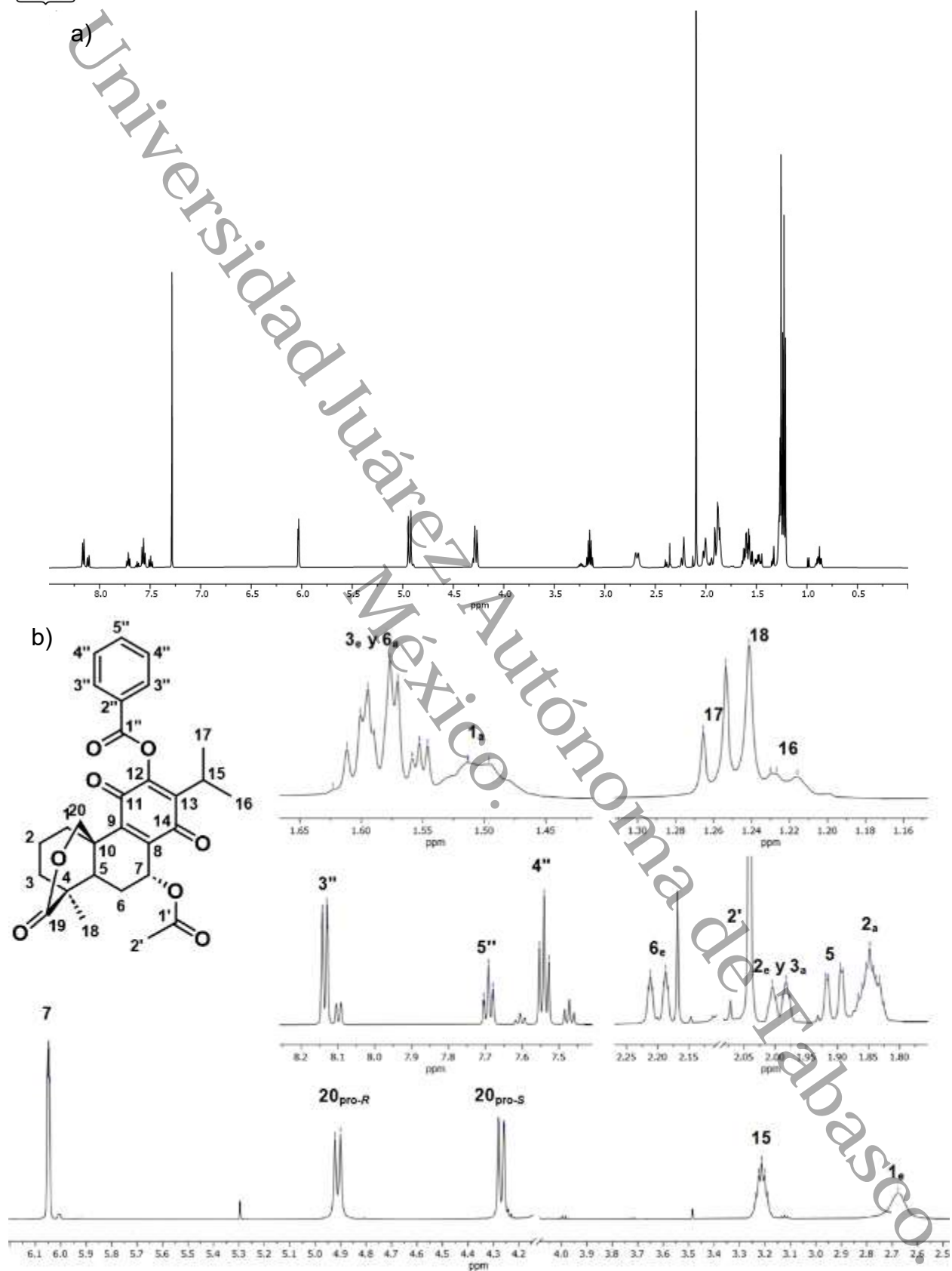


Figura 18.- Espectro de  $^1\text{H}$  completo (a) y ampliado (b) de **1b** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente)

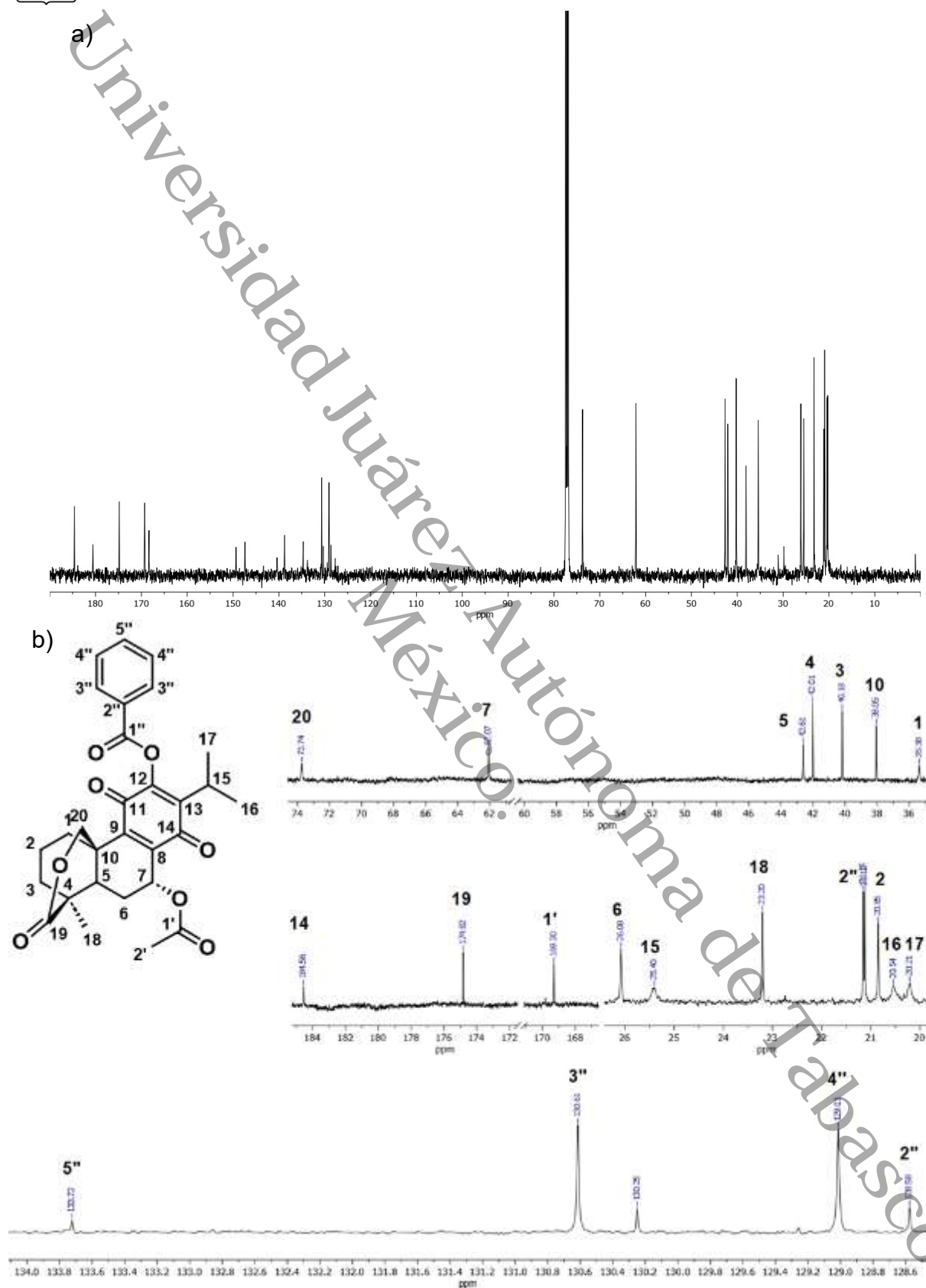


Figura 19.- Espectro de  $^{13}\text{C}$  completo (a) y ampliado (b) de **1b** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente)

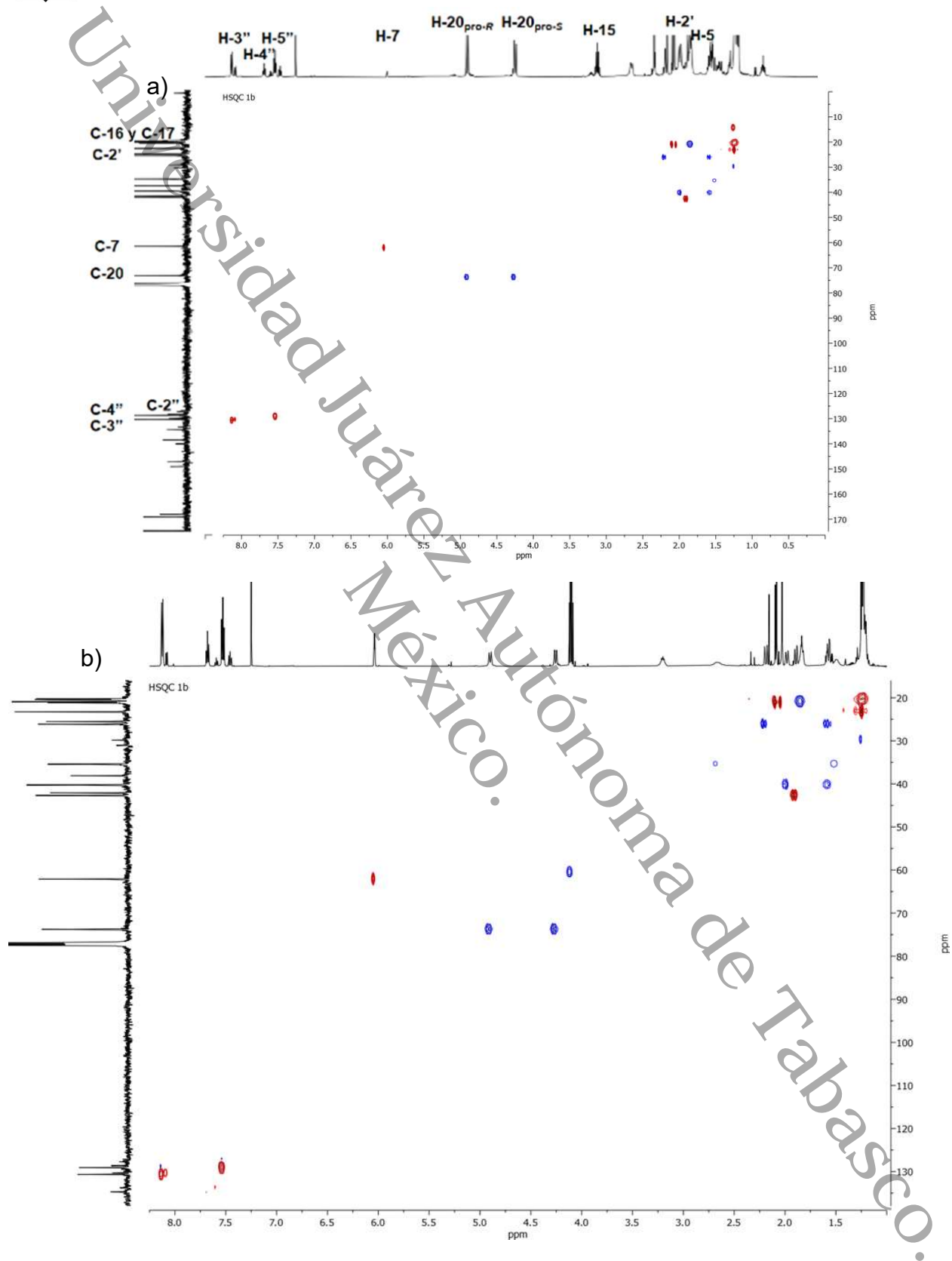
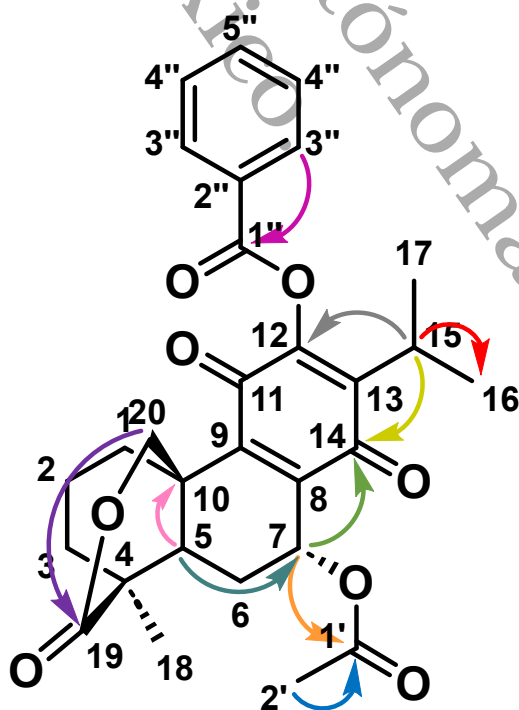
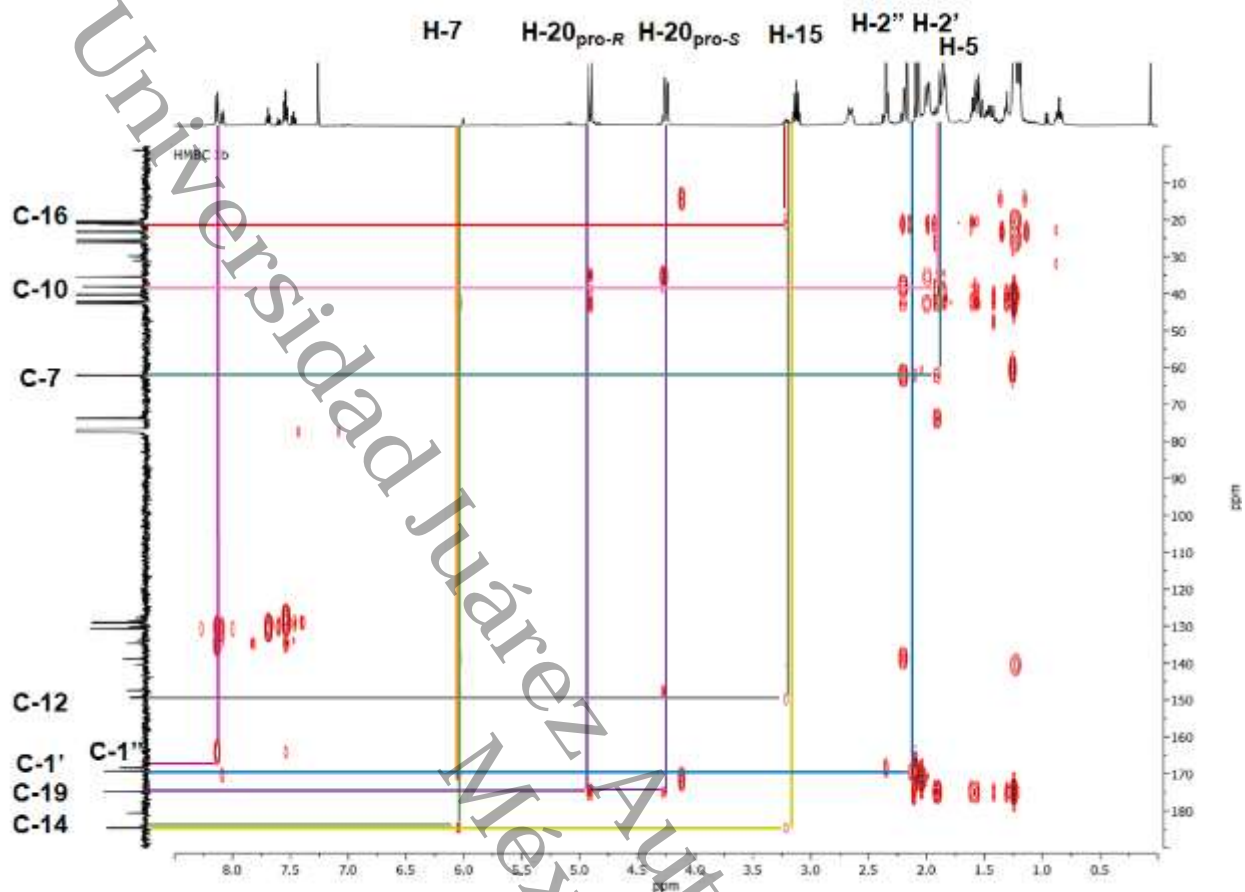


Figura 20.- Espectro de HSQC completo (a) y ampliado (b) de **1b** (CDCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente)





En la Tabla 4 se presenta la asignación de los datos espectroscópicos para **1b**.

**Tabla 4.-** Datos espectroscópicos de RMN para el derivado **1b** ( $^1\text{H} = 600 \text{ MHz}$ ,  $^{13}\text{C} = 150 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , temperatura ambiente,  $\delta = \text{ppm}$ ,  $J = \text{Hz}$ )

Posición C	HSQC		HMBC (H→C)
	$\delta \text{ } ^1\text{H-RMN}$	$\delta \text{ } ^{13}\text{C-RMN}$	
1	H <sub>a</sub> 1.49 (ddd, $J = 12.7, 6.3, 2.1$ ) H <sub>e</sub> 2.59 (d, br $J = 12.9$ )	35.4	2, 3, 5, 10, 20
2	H <sub>a</sub> 1.89 – 1.74 (m) H <sub>e</sub> 1.97 – 1.89 (m)	20.9	1, 3, 4, 10
3	H <sub>a</sub> 1.99 (d, br $J = 13.2$ ) H <sub>e</sub> 1.57 – 1.42 (m)	40.2	1, 2, 4, 5, 18, 19
4	-----	42.1	
5	H 1.81 (dd, $J = 13.7, 2.7$ )	42.7	3, 6, 7, 9, 10, 18, 19, 20
6	H <sub>a</sub> 1.57 – 1.42 (m) H <sub>e</sub> 2.13 (dt, $J = 15.0, 2.3$ )	26.1	4, 5, 7, 8, 10
7	H 5.94 (dd, $J = 3.9, 1.9$ )	62.1	5, 6, 8, 9, 14, 1'
8	-----	138.7	
9	-----	147.6	
10	-----	38.1	
11	-----	180.5	
12	-----	149.7	
13	-----	140.5	
14	-----	184.6	
15	H 3.06 (hept, $J = 7.2$ )	25.5	12, 13, 14, 16, 17
16	3H 1.14 (d, $J = 7.4$ )	20.6	13, 15, 16
17	3H 1.13 (d, $J = 7.4$ )	20.3	13, 15, 17
18	3H 1.27 (s)	23.3	3, 4, 5, 19
19	-----	174.9	
20	H <sub>pro-R</sub> 4.84 (d, $J = 12.5$ ) H <sub>pro-S</sub> 4.19 (dd, $J = 12.5, 2.2$ )	73.8	1, 5, 9, 10, 19
1'	-----	169.3	



<b>2'</b>	3H 2.01 (s)	21.2	1'
<b>1''</b>	-----	164.0	
<b>2''</b>	-----	128.6	
<b>3''</b>	2H 8.07 (dd, $J = 8.4, 1.4$ )	130.7	1'', 2'', 4'', 5''
<b>4''</b>	2H 7.48 (t, $J = 7.9$ )	129.1	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	H 7.63 (tt, $J = 7.0, 1.3$ )	133.8	3'', 4''



### 8.3 Actividad antimicrobiana

Los resultados de la actividad antimicrobiana son presentados en la Tabla 5, donde se observa que tanto **1**, como **1a** mostraron una actividad antimicrobiana importante contra bacterias Gram+, Gram- y un hongo evaluado; el metabolito **1** mostró actividad contra cinco microorganismos, todas con CMI <25 µg/mL, de ellas, tres fueron Gram+, una Gram-, así como contra el hongo *C. albicans*. Por otra parte **1a** mostró actividad contra seis microorganismos con CMI entre <25-50 µg/mL, de ellas, dos fueron Gram+, cuatro Gram-, así como contra *C. albicans*. **1b** no mostró actividad contra ninguna cepa a las concentraciones evaluadas.

**Tabla 5.-** Actividad antimicrobiana de sesseína y sus derivados. Concentración mínima inhibitoria (CMI) expresada en µg/mL.

Muestr	Gram+							Gram-						Hongo
	Sa1	Sa2	Se1	Se2	Se3	Sh	Ef	Kp	Pa	Ec	Sd	Ecl	Ab	Ca
<b>1</b>	<25	<25	>200	<25	>200	>200	>200	>200	<25	>200	>200	>200	>200	<25
<b>1a</b>	>200	>200	<25	>200	>200	>200	<25	50	<25	>200	<25	<25	>200	<25
<b>1b</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

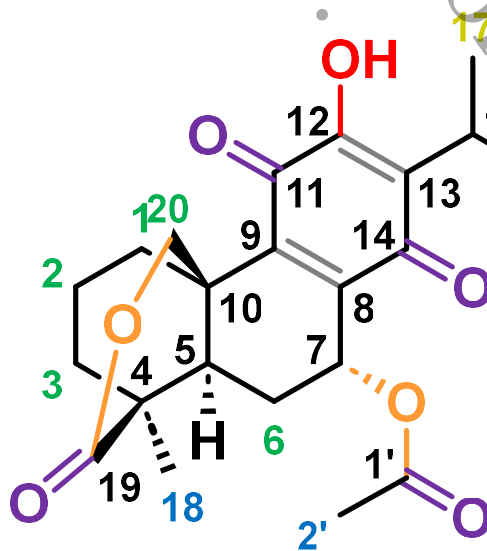
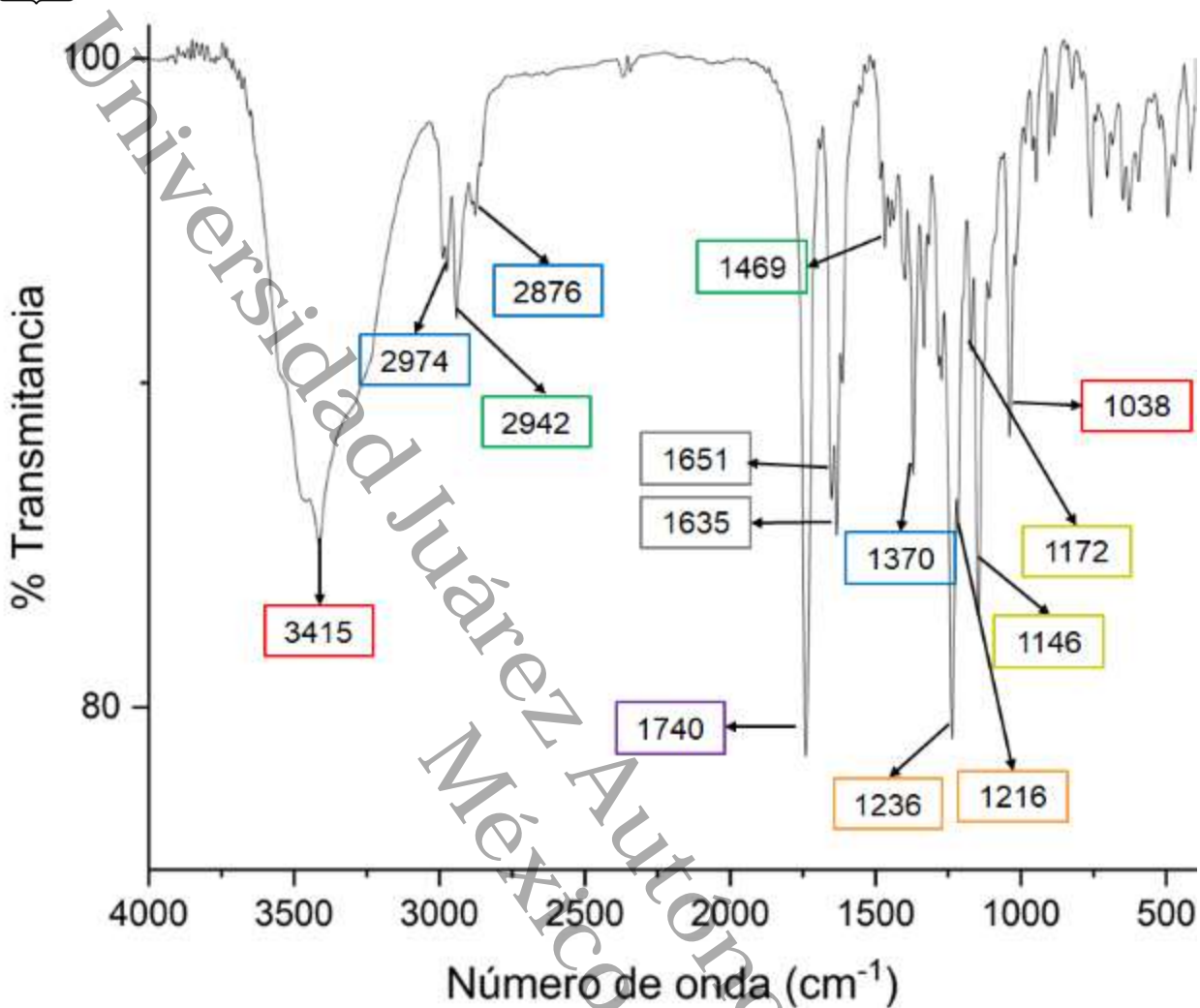
Lista de microorganismos evaluados: **Sa1:** *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, **Sa2:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ATCC 43300, **Se1:** *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984, **Se2:** *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, **Se3:** *Staphylococcus epidermidis* ATCC 1042, **Sh:** *Staphylococcus haemolyticus* (aislado clínico) ATCC 1038. **Ef:** *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, **Kp:** *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, **Pa:** *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853, **Ec:** *Escherichia coli* ATCC 1042, **Sd:** *Salmonella dublin* ATCC 9676, **Ecl:** *Escherichia cloacae* ATCC 700323, **Ab:** *Acinetobacter baumannii* ATCC 9736, **Ca:** *Candida albicans* ATCC 10231



## 9. Discusión

### 9.1 Caracterización de 1

El metabolito **1** fue sometido a caracterización espectroscópica por FTIR-ATR, donde su espectro (Figura 22) muestra bandas características del grupo hidroxilo, específicamente a 3415 y 1038  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a los estiramientos de los enlaces O-H y C-O, respectivamente. Para los metilos se observan las bandas de absorción de 2974  $\text{cm}^{-1}$  y 2876  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos asimétrico y simétrico del enlace C-H, respectivamente, así como la banda de 1370  $\text{cm}^{-1}$  para la torsión simétrica de los enlaces C-H. Para el caso de los metilenos se observan las bandas de 2942  $\text{cm}^{-1}$  para el estiramiento asimétrico del enlace C-H y la de 1469  $\text{cm}^{-1}$  para la torsión en tijera del H-C-H. Además, en el caso del grupo éster se observan las bandas de absorción de 1740, 1236 y 1216  $\text{cm}^{-1}$ , que corresponden al estiramiento del enlace C=O y a los estiramientos asimétrico y simétrico de los enlaces C-O, respectivamente. Para el grupo isopropilo se observan las bandas de 1172 y 1146  $\text{cm}^{-1}$  debido al estiramiento asimétrico de los enlaces HC-CH<sub>3</sub>. Finalmente, para el grupo quinona se observa la banda de 1651  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del enlace C=C y la banda de 1635  $\text{cm}^{-1}$  para el estiramiento de los C=C conjugados. Las bandas observadas para **1** concuerdan con lo reportado en la literatura para sesseína. (Gómez-Rivera et al., 2018)





Para corroborar esta asignación estructural, se analizó el metabolito **1** por espectroscopía de RMN 1D y 2D.

En el análisis de RMN de **1** se identifican dos carbonilos conjugados en  $\delta C = 183.6$  ppm (C11) y  $184.7$  ppm (C14), así como señales correspondientes a carbonos de un grupo quinona en  $\delta C = 151.0$  ppm (C12) y  $123.1$  ppm (C13), con ausencia de protones aromáticos asociados. La presencia de una señal de OH fenólico en  $\delta H = 7.02$  ppm (s), con correlaciones HMBC hacia C11, C12 y C13, ubica este grupo en el anillo C de la estructura base de tipo abietano, confirmando la naturaleza *p*-benzoquinónica característica de los derivados de royleanona.

Se observa además el patrón típico de un grupo isopropilo con el metino H15 a  $\delta H = 3.21$  ppm (hept,  $J = 7.1$  Hz) correlacionado en HSQC con  $\delta C = 24.4$  ppm, y sus metilos H16 y H17 a  $\delta H = 1.19$  ppm y  $1.23$  ppm (d,  $J = 7.4$  Hz) correlacionados con  $\delta C = 19.7$  ppm y  $19.9$  ppm, respectivamente. Las correlaciones HMBC de H15 hacia C12, C13 y C14 confirman su anclaje al anillo quinónico. Asimismo, se observa una señal en  $\delta H = 6.01$  ppm (dd,  $J = 1.9, 3.8$  Hz), correlacionada con  $\delta C = 62.2$  ppm, la correlación HMBC de H7 hacia el carbonilo  $\delta C = 169.2$  ppm (C1') confirma la presencia de un grupo acetato en esta posición, lo que explica el desplazamiento a frecuencias altas del protón. Además, los datos muestran acoplamientos de tipo ecuatorial-axial ( $J = 3.8$  Hz) y ecuatorial-ecuatorial ( $J = 1.9$  Hz) con los protones de C6, confirmando la orientación  $\beta$ -ecuatorial de H7, el cual es el protón base del grupo acetato como fue reportado anteriormente (Jimenez E. et al., 1988). Para el caso del anillo lactónico los protones diastereotópicos de C20 se observan en  $\delta H = 4.86$  ppm (d,  $J = 12.4$  Hz) correspondiente a H20<sub>pro-R</sub> y  $4.27$  ppm (dd,  $J = 12.3, 2.1$  Hz) para H20<sub>pro-S</sub>, en ambos se observan las constantes de acoplamiento correspondiente a protones gemelos ( $J \approx 12.4$  Hz), además, en H20<sub>pro-S</sub> se observa el acoplamiento de tipo W con H1<sub>a</sub> ( $J = 2.1$  Hz). Ambos protones están correlacionados en HSQC con  $\delta C = 73.5$  ppm, este desplazamiento a frecuencias altas es producido por un enlace C-O en C20. En HMBC, estos protones muestran correlaciones con C1, C5, C9, C10 y el carbonilo  $\delta C = 174.8$  ppm (C19), lo que establece la proximidad de este grupo oxigenado al carbonilo, en concordancia con la estructura de sesseína. El análisis de los carbonos alifáticos permitió asignar el núcleo de decalina característico de los abietanos. El sistema incluye señales en C1 ( $\delta C = 35.5$  ppm) con



sus protones  $\delta H_a = 1.50$  ppm (tdd,  $J = 13.2, 5.4, 2.1$  Hz) y  $\delta H_e = 2.86$  ppm (d, br,  $J = 12.4$  Hz), C2 ( $\delta C = 21.0$  ppm) y ambos protones en  $\delta H = 1.96\text{--}1.84$  ppm (m), C3 ( $\delta C = 40.2$  ppm) con los protones  $\delta H_a = 2.00$  ppm (ddt,  $J = 13.4, 4.4, 2.0$  Hz) y  $\delta H_e = 1.55$  ppm (td,  $J = 13.3, 5.3$  Hz). Los carbonos C4 ( $\delta C = 42.0$  ppm), C5 ( $\delta C = 42.7$  ppm) con el protón  $\delta H = 1.89$  ppm (dd,  $J = 14.6, 2.9$  Hz) y C6 ( $\delta C = 26.0$  ppm) con sus dos protones  $\delta H_a = 1.53$  ppm (td,  $J = 14.5, 3.8$  Hz) y  $\delta H_e = 2.20$  ppm (dt,  $J = 14.8, 2.4$  Hz) completan este sistema fusionado. En este sistema se observan acoplamiento entre protones geminales y axiales-axiales ( $J = 12\text{--}14$  Hz), además de acoplamiento entre protones axiales-ecuatoriales y ecuatoriales-ecuatoriales ( $J = 3\text{--}6$  Hz) y por último se evidencia el acoplamiento  $^4J_{HH}$  de tipo W entre los protones axiales-axiales de H1 y H3.

Además, el metilo terciario en C18 se observa como un singulete a  $\delta H = 1.23$  ppm ( $\delta C = 23.2$  ppm), con correlaciones HMBC hacia C3, C4, C5 y C19, confirmando su ubicación en el puente del anillo A. Las correlaciones clave HMBC, en particular  $H7 \rightarrow C1'$ ,  $H15 \rightarrow C12\text{--}C14$ ,  $H20 \rightarrow C19$ , y  $H18 \rightarrow C3\text{--}C5$  y C19, permiten establecer de manera inequívoca la disposición de los grupos funcionales. El conjunto de datos con su característico núcleo abietano con una decalina conformando los anillos A y B, así como el sistema de *p*-quinona, el grupo isopropilo y el hidroxilo en el anillo C, el grupo acetato en C7 y el sistema  $\delta$ -lactónico C20–O–C19 confirma que el metabolito **1** es el denominado 7 $\alpha$ -acetil-12-hidroxiabieta-8,13-dien-11,14-diona-19,20- $\delta$ -lactona, es decir, sesseína. Las correlaciones por HMBC claves para la caracterización de sesseína se muestran en la Figura 23.

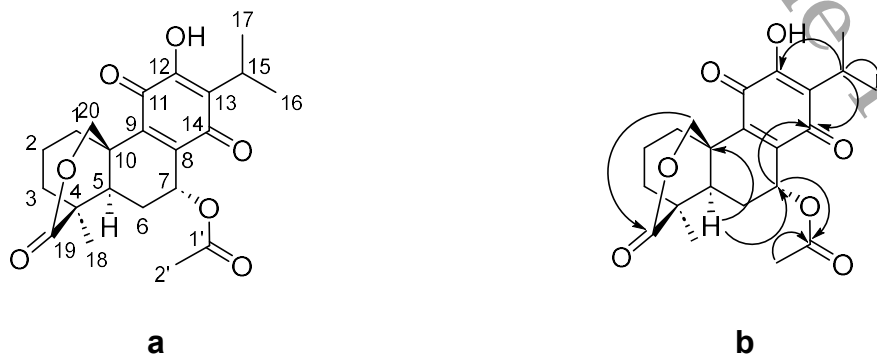
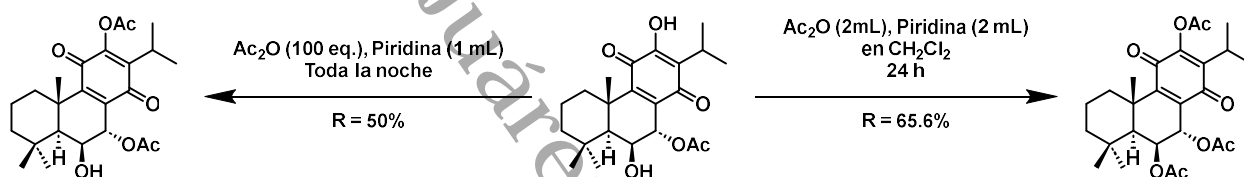


Figura 23.- a) Estructura y b) correlaciones principales por HMBC de **1**



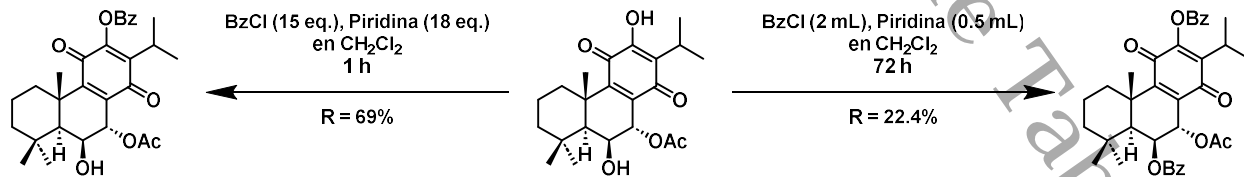
## 9.2 Síntesis y caracterización de 1a y 1b

Para el derivado 12-O-acetilado de sesseína (**1a**) el punto de fusión no corregido obtenido de este compuesto (194–196 °C) concuerda con lo reportado previamente (Jimenez E. et al., 1988), además, se obtuvo con un rendimiento de reacción de 92%, este porcentaje es mayor a lo reportado previamente por Isca et al., 2024 para el derivado 12-O-acetilado (50%) y por Rijo et al., 2010 para el derivado 6,12-O-diacetilado (65.6%) del metabolito 7 $\alpha$ -acetoxi-6 $\beta$ -hidroxiroyleanona (Figura 24), cabe destacar que este es el primer reporte del rendimiento de la acetilación de **1**.



**Figura 24.-** Condiciones y rendimientos de acetilaciones previas de 7 $\alpha$ -acetoxi-6 $\beta$ -hidroxiroyleanona.

Para el derivado 12-O-benzoilado de sesseína (**1b**), el cual tiene un punto de fusión no corregido de 210-212 °C, se obtuvo con un rendimiento de reacción del 95%, este porcentaje es mayor a lo reportado previamente por Isca et al., 2024 para el derivado 12-O-benzoilado (69%) y por Rijo et al., 2010 para el derivado 6,12-O-benzoilado (22.4%) del metabolito 7 $\alpha$ -acetoxi-6 $\beta$ -hidroxiroyleanona (Figura 25), cabe destacar que este es el primer reporte de la síntesis de este compuesto.



**Figura 25.-** Condiciones y rendimientos de benzoilaciones previas de 7 $\alpha$ -acetoxi-6 $\beta$ -hidroxiroyleanona.



Los derivados **1a** y **1b** fueron sometidos a su análisis por FTIR-ATR, en donde en sus espectros, no se observó la banda característica del estiramiento O-H a  $3415\text{ cm}^{-1}$ , por lo que se confirma la pérdida del protón de dicho hidroxilo. Para **1a** y **1b** todas las demás bandas fueron similares a aquellas de **1**. Las bandas observadas para **1a** concuerdan con lo reportado en la literatura. Para **1b**, se observan además dos bandas ( $750$  y  $709\text{ cm}^{-1}$ ) ubicadas en la región de la huella dactilar corresponden a las flexiones de los átomos de hidrogeno fuera del plano características de un anillo aromático monosustituido (Figura 26).

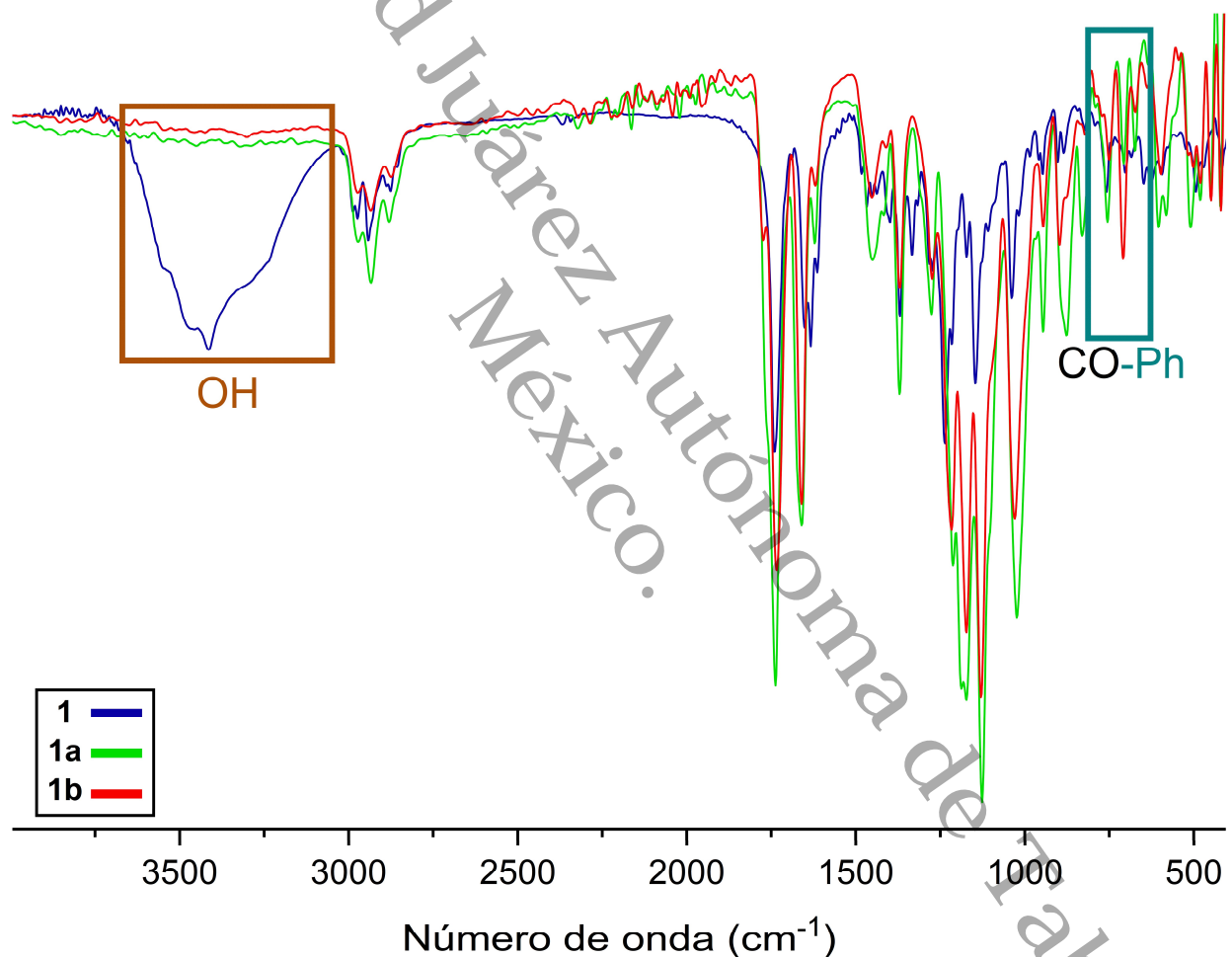
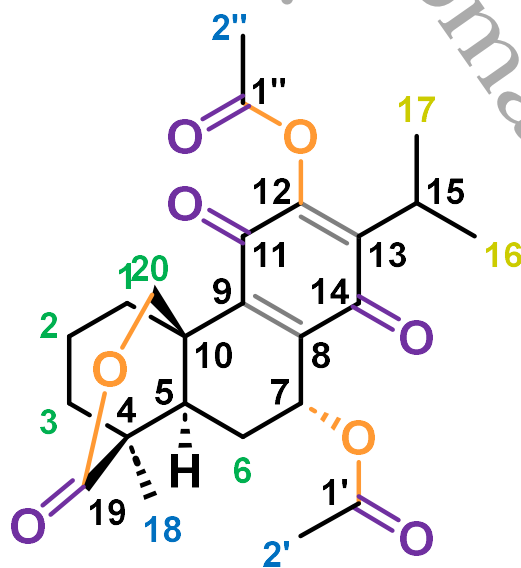
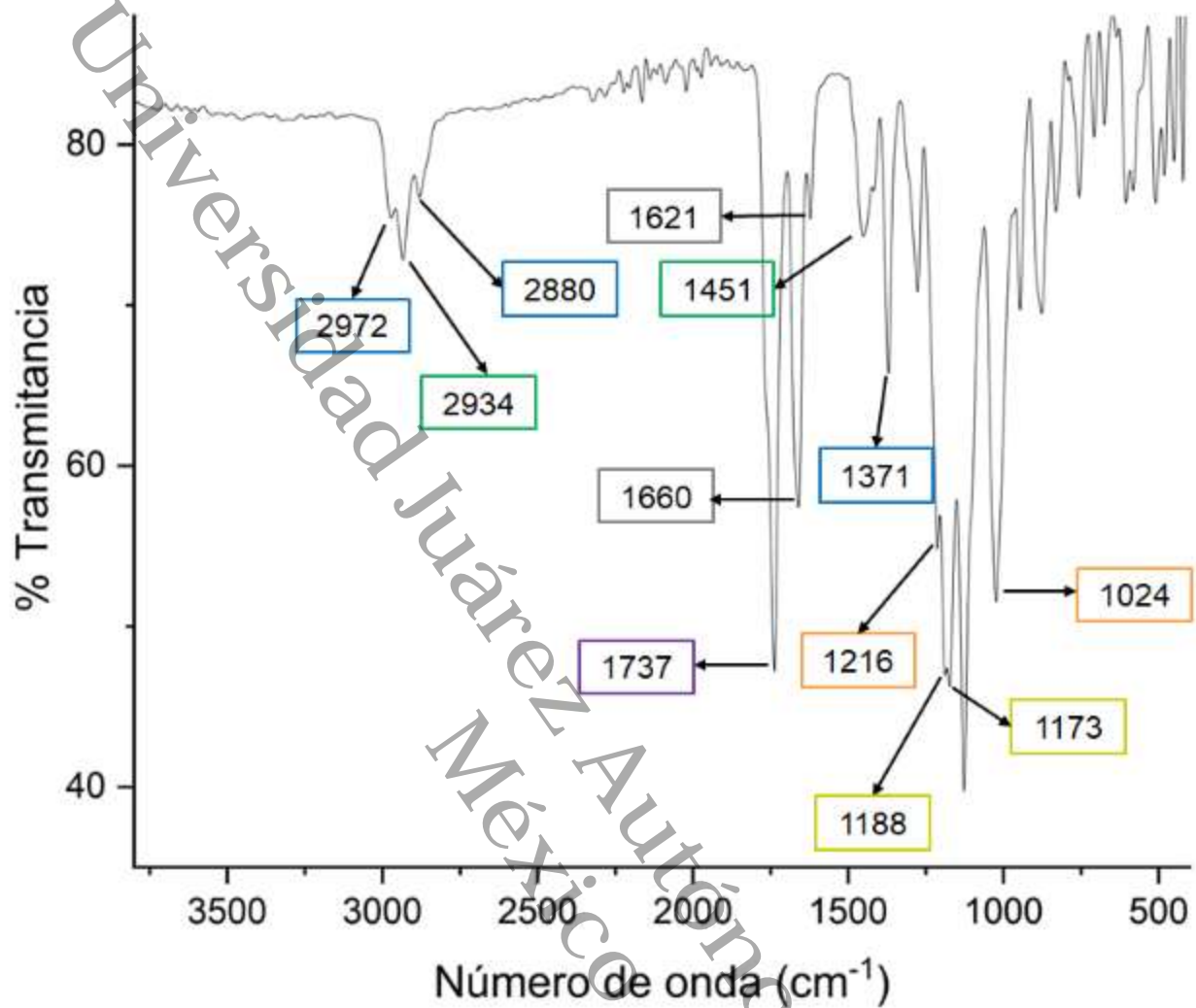
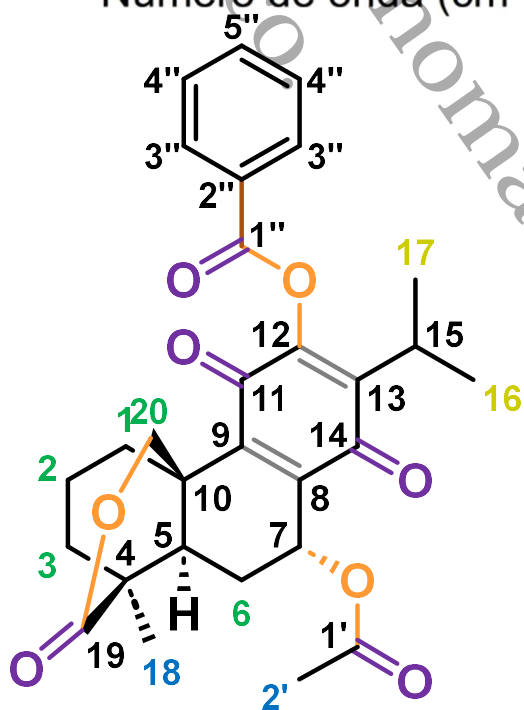
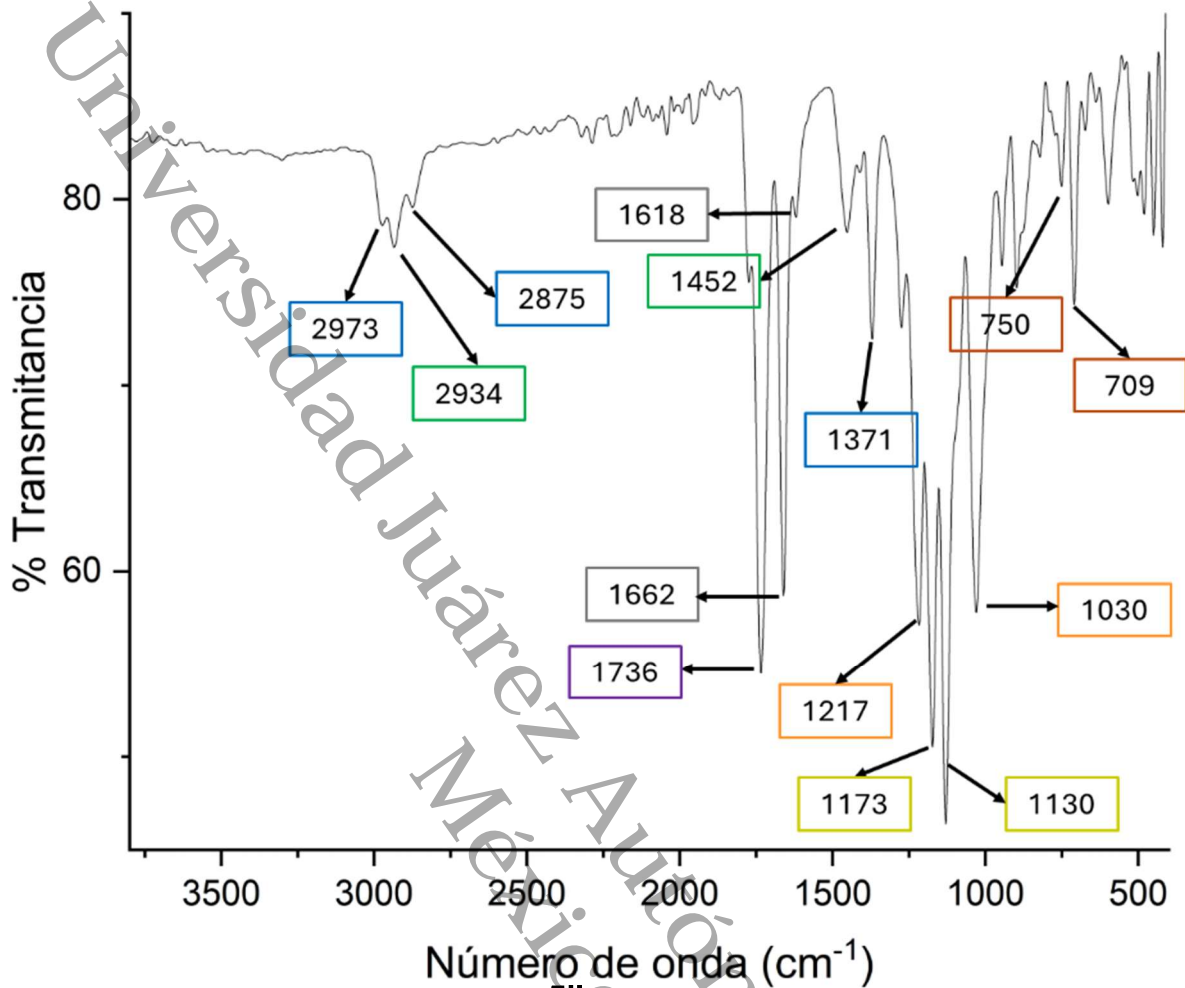


Figura 26.- Comparación de los espectros de FTIR de **1**, **1a** y **1b**.

El análisis de los espectros de FTIR de **1a** y **1b** y sus bandas características se observan en la Figura 27 y Figura 28 respectivamente.







Con base en lo anterior, se establece que **1a** y **1b** son derivados de **1** obtenidos por esterificación. Para corroborar esta asignación estructural, se analizaron por espectroscopía de RMN 1D y 2D los derivados **1a** y **1b**.

Las señales obtenidas por el análisis de  $^1\text{H}$  de **1a** coinciden con aquellas reportadas por Jimenez E. et al., 1988, en donde se observa un singulete con un  $\delta = 2.3$  ppm que integra para tres protones, por lo que se infiere se trata de los protones del metilo del grupo acetilo introducido en la posición 12. Además, en el análisis de  $^{13}\text{C}$  en comparación del compuesto de partida se observan dos señales nuevas con  $\delta = 168.3$  ppm y  $\delta = 20.5$  ppm que son consistentes en su asignación a los carbonos 1'' y 2'' respectivamente. Las señales restantes fueron similares a las del compuesto de partida tanto en desplazamiento como en multiplicidad. Por lo anterior se confirma la obtención del derivado 7 $\alpha$ ,12-O-diacetilabieta-8,13-dien-11,14-diona-19,20- $\delta$ -lactona.

Las correlaciones por HMBC claves para la caracterización de **1a** se muestran en la Figura 29. Finalmente, es importante mencionar que, si bien se había reportado previamente la síntesis de **1a**, este es el primer reporte de la caracterización total de este derivado por RMN.

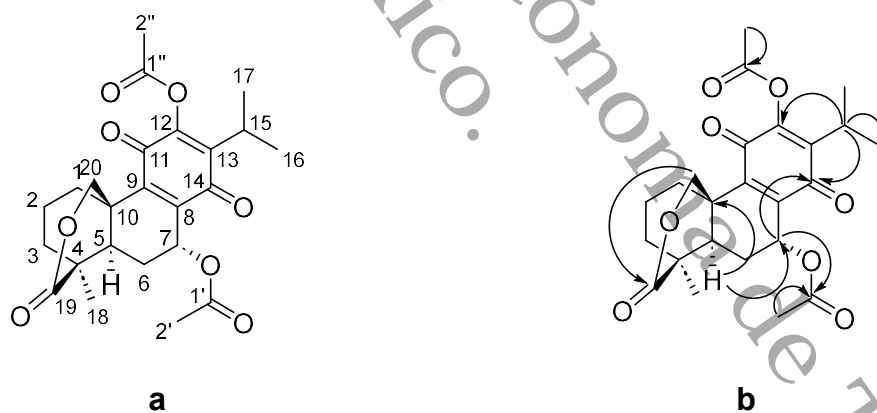


Figura 29.- a) Estructura y b) correlaciones principales por HMBC de **1a**

Por otra parte, las señales en la región de los protones aromáticos obtenidas por el análisis de  $^1\text{H}$  de **1b** coinciden en su multiplicidad y desplazamiento con las señales reportados por Garcia et al., 2020 para el compuesto 6,7-dehidro-12-O-benzoilroyleanona. De esta forma, para **1b** se observaron tres señales de protón



características de un anillo aromático monosustituido con  $\delta = 8.07$  (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz),  $\delta = 7.48$  (t,  $J = 7.9$  Hz) y  $\delta = 7.63$  (tt,  $J = 7.0, 1.3$  Hz), correspondientes a los protones en posiciones *orto*, *meta* y *para* con respecto a la sustitución respectivamente. Estas señales fueron correlacionadas mediante HMBC al carbono de un carbonilo perteneciente a un éster ( $\delta = 163.7$  ppm), así como al carbono cuaternario del anillo aromático monosustituido ( $\delta = 128.6$  ppm), los cuales son señales ausentes en el compuesto de partida. Por lo que se confirma la obtención del compuesto 7 $\alpha$ -acetil-12-O-benzoilabieta-8,13-dien-11,14-diona-19,20- $\delta$ -lactona. Las correlaciones por HMBC claves para la caracterización de **1b** se muestran en la Figura 30. Finalmente, es importante mencionar que este es el primer reporte de la caracterización de un derivado obtenido a partir de sesseína.

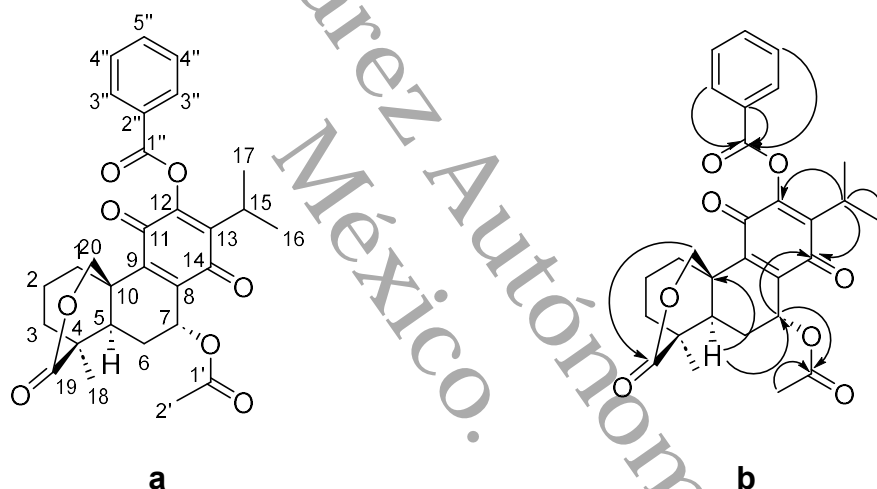


Figura 30.- a) Estructura y b) correlaciones principales por HMBC de **1b**

### 9.3 Actividad antimicrobiana

En el caso de **1** los resultados confirman su actividad antimicrobiana contra bacterias Gram+ y Gram-, además, en este estudio se reporta por primera vez la actividad de **1** contra un hongo (*C. albicans*).

En el caso de **1a** y **1b**, este es el primer reporte de sus actividades antimicrobianas, donde la presencia del grupo acetilo en la posición 12 generó un mayor efecto antimicrobiano contra cepas Gram- y para el grupo benzoilo en la posición 12 ocasionó una pérdida en la actividad a las concentraciones evaluadas.



Cabe señalar que estos resultados preliminares son prometedores porque, aunque se utilizó un rango limitado de concentraciones, las CMI obtenidas en este estudio para **1** y **1a** les permiten ser considerados candidatos de interés para su evaluación contra microorganismos relevantes para la salud.



## 10. Conclusiones y recomendaciones

En este trabajo fue posible obtener el metabolito sesseína (**1**) con un porcentaje de extracción de 2% a partir del extracto seco, de donde se obtuvieron dos derivados mediante reacciones de esterificación selectiva en el grupo hidroxilo fenólico de sesseína (**1**): el éster acetilado (**1a**) y el éster benzoilado (**1b**), con rendimientos excelentes (>90%).

El análisis espectroscópico detallado (FTIR-ATR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y experimentos bidimensionales) permitió asignar de manera precisa las estructuras de los compuestos obtenidos, ya que los desplazamientos químicos y correlaciones observados evidencian las modificaciones introducidas en el entorno electrónico y corroboran la selectividad de la reacción.

Estos resultados confirman al grupo hidroxilo del anillo *p*-quinónico en sesseína como un sitio reactivo relevante y subrayan el valor de la semisíntesis como herramienta para ampliar el conocimiento estructural y exploratorio de metabolitos naturales.

Por último, la evaluación preliminar de la actividad antimicrobiana muestra que dichas modificaciones estructurales impactan en el comportamiento biológico, lo que refuerza la relevancia de estudiar estas reacciones como modelo para generar nuevas estructuras que permitan obtener un mayor entendimiento sobre los efectos de los cambios químicos y su relación con las propiedades biológicas.



## 11. Referencias

- Alder, A. C., Rüdi, P., & Eugster, H. (1984). Drüsenfarbstoffe aus Labiaten: Die polaren Diterpenoide aus *Plectranthus argentatus* S. T. BLAKE. *Helvetica Chimica Acta*, 67(6), 1523–1530. <https://doi.org/10.1002/hlca.19840670616>
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., & Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- Bangay, G., Isca, V. M. S., Brauning, F. Z., Dinic, J., Pesic, M., Palma, B. B., dos Santos, D. J. V. A., Díaz-Lanza, A. M., de Melo, E. B., Martins, J. P. A., & Rijo, P. (2024). Investigating SAR Insights into Royleanones for P-gp Modulation. *ECSOC 2024*, 35. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20158>
- Bangay, G., Isca, V. M. S., Brauning, F. Z., Dinić, J., Pešić, M., Palma, B. B., dos Santos, D. J. V. A., Díaz-Lanza, A. M., de Melo, E. B., Martins, J. P. A., & Rijo, P. (2025). Exploring SAR insights into royleanones for P-gp modulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 185, 117943. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117943>
- Bernardes, C. E. S., Garcia, C., Pereira, F., Mota, J., Pereira, P., Cebola, M. J., Reis, C. P., Correia, I., Piedade, M. F. M., Minas da Piedade, M. E., & Rijo, P. (2018). Extraction Optimization and Structural and Thermal Characterization of the Antimicrobial Abietane 7 $\alpha$ -Acetoxy-6 $\beta$ -hydroxyroyleanone. *Molecular Pharmaceutics*, 15(4), 1412–1419. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00892>
- Casellas, J. M. (2011). Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Publica*, 30, 519–528.
- Edwards, O. E., Feniak, G., & Los, M. (1962). Diterpenoid Quinones of *Inula royleana* D. C. *Canadian Journal of Chemistry*, 40(8), 1540–1546. <https://doi.org/10.1139/v62-232>
- Erzincan, P., Saçan, M. T., Yüce-Dursun, B., Daniş, Ö., Demir, S., Erdem, S. S., & Ogan, A. (2015). QSAR models for antioxidant activity of new coumarin derivatives. *SAR*



and QSAR in Environmental Research, 26(7–9), 721–737.  
<https://doi.org/10.1080/1062936X.2015.1088571>

Faucher, A.-M., & Burnell, R. H. (1989). The conversion of 7-acetoxyroyleanone to 14-methoxytaxodione. *Canadian Journal of Chemistry*, 67(1), 1–4.  
<https://doi.org/10.1139/v89-001>

Fun, H.-K., Chantapromma, S., Salae, A. W., Razak, I. A., & Karalai, C. (2011). Redetermined structure, intermolecular interactions and absolute configuration of royleanone. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 67(5), o1032–o1033. <https://doi.org/10.1107/S1600536811011457>

Gallegos-García, A. J., Lobato-García, C. E., González-Cortazar, M., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., Álvarez-Fitz, R., Pérez-García, M. D., López-Rodríguez, R., Ble-González, E. A., Medrano-Sánchez, E. J., Feldman, M. R., Bugarin, A., & Gómez-Rivera, A. (2022). Preliminary Phytochemical Profile and Bioactivity of *Inga jinicuil* Schldl & Cham. ex G. Don. *Plants*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/plants11060794>

Garcia, C., Isca, V. M. S., Pereira, F., Monteiro, C. M., Ntungwe, E., Sousa, F., Dinic, J., Holmstedt, S., Roberto, A., Díaz-Lanza, A., Reis, C. P., Pesic, M., Candeias, N. R., Ferreira, R. J., Duarte, N., Afonso, C. A. M., & Rijo, P. (2020). Royleanone Derivatives From *Plectranthus* spp. as a Novel Class of P-Glycoprotein Inhibitors. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.557789>

Gómez-Rivera, A., González-Cortazar, M., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., & Rodríguez-López, V. (2018). Sessein and isosessein with anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant activity isolated from *Salvia sessei* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*, 217, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.012>

Gunderson, C. G., & Martinello, R. A. (2012). A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *Journal of Infection*, 64(2), 148–155.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.004>

Hensch, M., Eugster, C. H., & Weber, H. (1975). Säurekatalysierte Umlagerung von 7-Hydroxy-royleanon in ein 20(10→9) abeo -Abietan-Derivat und zwei Phenalenone.



*Helvetica Chimica Acta*, 58(7), 1934–1939.  
<https://doi.org/10.1002/hlca.19750580708>

- Isca, V. M. S., Bangay, G., Princiotta, S., Saraíva, L., dos Santos, D. J. V. A., García-Sosa, A. T., & Rijo, P. (2024). Extraction optimization and reactivity of 7 $\alpha$ -acetoxy-6 $\beta$ -hydroxyroyleanone and ability of its derivatives to modulate PKC isoforms. *Scientific Reports*, 14(1), 16990. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67384-0>
- Isca, V. M. S., Ferreira, R. J., Garcia, C., Monteiro, C. M., Dinic, J., Holmstedt, S., André, V., Pesic, M., dos Santos, D. J. V. A., Candeias, N. R., Afonso, C. A. M., & Rijo, P. (2020). Molecular Docking Studies of Royleanone Diterpenoids from *Plectranthus* spp. as P-Glycoprotein Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11(5), 839–845. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00642>
- Jimenez E., M., Portugal M., E., Lira-Rocha, A., Soriano-Garcia, M., & Toscano, R. A. (1988). A New Royleanone-Type Diterpene from *Salvia sessei*. *Journal of Natural Products*, 51(2), 243–248. <https://doi.org/10.1021/np50056a008>
- Ladeiras, D., M. Monteiro, C., Pereira, F., P. Reis, C., A. M. Afonso, C., & Rijo, P. (2016). Reactivity of Diterpenoid Quinones: Royleanones. *Current Pharmaceutical Design*, 22(12), 1682–1714. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151211094521>
- Mahapatra, M. K., & Karuppasamy, M. (2022). Fundamental considerations in drug design. En *Computer Aided Drug Design (CADD): From Ligand-Based Methods to Structure-Based Approaches* (pp. 17–55). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90608-1.00005-8>
- Martínez-Vázquez, M., Miranda, P., Valencia, N. A., Torres, M. L., Miranda, R., Cárdenas, J., & Salmón, M. (1998). Antimicrobial Diterpenes from *Salvia reptans*. *Pharmaceutical Biology*, 36(2), 77–80. <https://doi.org/10.1076/phbi.36.2.77.4611>
- Merecz-Sadowska, A., Isca, V. M. S., Sitarek, P., Kowalczyk, T., Małecka, M., Zajdel, K., Zielińska-Bliźniewska, H., Jęcek, M., Rijo, P., & Zajdel, R. (2024). Exploring the Anticancer Potential of Semisynthetic Derivatives of 7 $\alpha$ -Acetoxy-6 $\beta$ -hydroxyroyleanone from *Plectranthus* sp.: An In Silico Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4529. <https://doi.org/10.3390/ijms25084529>



- Mumpuni, E., & Mulatsari, E. (2017). QSAR Analysis on Apigenin Derivative Compounds as Antioxidant Using Semiempirical Austin Model 1. *Asian Journal of Chemistry*, 29(7), 1499–1505. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20535>
- Nakanishi, K., & Solomon, P. H. . (1977). *Infrared absorption spectroscopy*. Holden-Day.
- Ndjoubi, K. O., Sharma, R., Badmus, J. A., Jacobs, A., Jordaan, A., Marnewick, J., Warner, D. F., & Hussein, A. A. (2021). Antimycobacterial, Cytotoxic, and Antioxidant Activities of Abietane Diterpenoids Isolated from *Plectranthus madagascariensis*. *Plants*, 10(1), 175. <https://doi.org/10.3390/plants10010175>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS*.
- Patiño C., D. (2003). ¿Por qué las bacterias se hacen resistentes a la acción de los antibióticos? *Umbral Científico*, 3, 48–56.
- Pérez Esteve, É., & Rivas Soler, A. (2021). *Determinación de la sensibilidad de los microorganismos frente a antimicrobianos de origen natural y la concentración mínima inhibitoria (CMI) por métodos fenotípicos*.
- Ramirez, L. S., & Marin Castaño, D. (2009). METODOLOGIAS PARA EVALUAR IN VITRO LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPUESTOS DE ORIGEN VEGETAL. *Scientia Et Technica*, 15(42), 263–268.
- Rijo, P., Duarte, A., Francisco, A. P., Semedo-Lemsaddek, T., & Simões, M. F. (2014). *In vitro* Antimicrobial Activity of Royleanone Derivatives Against Gram-Positive Bacterial Pathogens. *Phytotherapy Research*, 28(1), 76–81. <https://doi.org/10.1002/ptr.4961>
- Rijo, P., Duarte, A., Francisco, A. P., Semedo-Lemsaddek, T., & Simões, M. F. (2014). *In vitro* Antimicrobial Activity of Royleanone Derivatives Against Gram-Positive Bacterial Pathogens. *Phytotherapy Research*, 28(1), 76–81. <https://doi.org/10.1002/ptr.4961>
- Rijo, P., Simões, M. F., Francisco, A. P., Rojas, R., Gilman, R. H., Vaisberg, A. J., Rodríguez, B., & Moiteiro, C. (2010). Antimycobacterial Metabolites from



- Plectranthus*: Royleanone Derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* Strains. *Chemistry & Biodiversity*, 7(4), 922–932. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900099>
- Rüedi, P. (1984). 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Epoxy-7-oxoroyleanon, ein Diterpen-Epoxychinon aus einer abessinischen *Plectranthus* -Art (Labiatae). *Helvetica Chimica Acta*, 67(4), 1116–1120. <https://doi.org/10.1002/hlca.19840670425>
- Rüedi, P., & Eugster, C. H. (1981). 14-Hydroxytaxodion: Partialsynthese und Reaktionen. *Helvetica Chimica Acta*, 64(7), 2219–2226. <https://doi.org/10.1002/hlca.19810640728>
- Sánchez-García, E., Castillo-Hernández, S. L., & García-Palencia, P. (2016). Actividad antimicrobiana. En *Investigación en plantas de importancia médica* (pp. 77–100). OmniaScience. <https://doi.org/10.3926/oms.334>
- Sati, H., Carrara, E., Savoldi, A., Hansen, P., Garlasco, J., Campagnaro, E., Boccia, S., Castillo-Polo, J. A., Magrini, E., García-Vello, P., Wool, E., Gigante, V., Duffy, E., Cassini, A., Huttner, B., Pardo, P. R., Naghavi, M., Mirzayev, F., Zignol, M., ... Umubyeyi Nyaruhirira, A. (2025). The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, 25(9), 1033–1043. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00118-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5)
- Tang, S., Xu, Y., He, J., He, Y., Zheng, J., Pan, X., & She, X. (2008). Application of a Domino Friedel–Crafts Acylation/Alkylation Reaction to the Formal Syntheses of ( $\pm$ )-Taiwaniaquinol B and ( $\pm$ )-Dichroanone. *Organic Letters*, 10(9), 1855–1858. <https://doi.org/10.1021/ol800513v>
- Torres-López, J. L., Lázaro-Mass, S., De la Rosa-García, S., Alvarez-Lemus, M. A., Gómez-Rivera, A., López-González, R., Lobato-García, C. E., Morales-Mendoza, G., & Gómez-Cornelio, S. (2025). Medicinal Plants Extract for the Bio-Assisted Synthesis of Ag/AgCl Nanoparticles with Antibacterial Activity. *Journal of Cluster Science*, 36(1), 20. <https://doi.org/10.1007/s10876-024-02722-w>



## 12. Anexos

### Anexo 1. “Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional”

ALOJAMIENTO DE LA TESIS EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	
<b>Título de Tesis:</b>	Síntesis, caracterización y actividad antimicrobiana de derivados de sesseína
<b>Autor(a) o autores(as) de la Tesis:</b>	Cristian Octavio Barredo Hernández
<b>ORCID:</b>	Cristian Octavio Barredo Hernández <a href="https://orcid.org/0009-0009-1522-0384">https://orcid.org/0009-0009-1522-0384</a>
<b>Resumen de la Tesis:</b>	<p>Sesseína es un diterpeno de tipo royleanona aislado de <i>Salvia sessei</i>, con actividades antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana reportadas. En este trabajo se sintetizaron el éster acetílico y benzílico de sesseína, en el hidroxilo fenólico en la posición C12. La acetilación produjo el derivado <b>1a</b> con un rendimiento del 92%, mientras que la benzoilación generó el derivado <b>1b</b> con un rendimiento del 95%. Los rendimientos observados confirman que el grupo hidroxilo en C12 constituye un sitio privilegiado de reactividad en el esqueleto <i>p</i>-quinónico. Los compuestos fueron caracterizados mediante FTIR y RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y experimentos 2D), corroborando las estructuras propuestas y explorando su relación con la actividad antimicrobiana preliminar por el método de microdilución en caldo, en donde sesseína (<b>1</b>) mostró actividad frente a cinco microorganismos, el derivado acetilado (<b>1a</b>) amplió el espectro de inhibición a siete microorganismos, mientras que el derivado benzoilado (<b>1b</b>) no exhibió actividad a las concentraciones evaluadas. Estos hallazgos evidencian que el alto rendimiento de las transformaciones y su selectividad permiten obtener derivados útiles para explorar</p>



	la relación entre modificaciones químicas y actividad biológica.
<b>Palabras claves de la Tesis:</b>	<i>Salvia sessei</i> ; derivados esterificados; elucidación estructural
<b>Referencias citadas:</b>	<p>Alder, A. C., Rüdi, P., &amp; Eugster, H. (1984). Drüsenfarbstoffe aus Labiaten: Die polaren Diterpenoide aus <i>Plectranthus argentatus</i> S. T. BLAKE. <i>Helvetica Chimica Acta</i>, 67(6), 1523–1530. <a href="https://doi.org/10.1002/hlca.19840670616">https://doi.org/10.1002/hlca.19840670616</a></p> <p>Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., &amp; Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i>, 20(3), 200–216. <a href="https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z">https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z</a></p> <p>Bangay, G., Isca, V. M. S., Brauning, F. Z., Dinic, J., Pesic, M., Palma, B. B., dos Santos, D. J. V. A., Díaz-Lanza, A. M., de Melo, E. B., Martins, J. P. A., &amp; Rijo, P. (2024). Investigating SAR Insights into Royleanones for P-gp Modulation. <i>ECSOC</i> 2024, 35. <a href="https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20158">https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20158</a></p> <p>Bangay, G., Isca, V. M. S., Brauning, F. Z., Dinić, J., Pešić, M., Palma, B. B., dos Santos, D. J. V. A., Díaz-Lanza, A. M., de Melo, E. B., Martins, J. P. A., &amp; Rijo, P. (2025). Exploring SAR insights into royleanones for P-gp modulation. <i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i>, 185, 117943. <a href="https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117943">https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117943</a></p> <p>Bernardes, C. E. S., Garcia, C., Pereira, F., Mota, J., Pereira, P., Cebola, M. J., Reis, C. P., Correia, I., Piedade, M. F. M., Minas da Piedade, M. E., &amp; Rijo, P.</p>



(2018). Extraction Optimization and Structural and Thermal Characterization of the Antimicrobial Abietane 7 $\alpha$ -Acetoxy-6 $\beta$ -hydroxyroyleanone. *Molecular Pharmaceutics*, 15(4), 1412–1419. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00892>

Casellas, J. M. (2011). Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Publica*, 30, 519–528.

Edwards, O. E., Feniak, G., & Los, M. (1962). Diterpenoid Quinones of *Inula royleana* D. C. *Canadian Journal of Chemistry*, 40(8), 1540–1546. <https://doi.org/10.1139/v62-232>

Erzincan, P., Saçan, M. T., Yüce-Dursun, B., Daniş, Ö., Demir, S., Erdem, S. S., & Ogan, A. (2015). QSAR models for antioxidant activity of new coumarin derivatives. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 26(7–9), 721–737. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2015.1088571>

Faucher, A.-M., & Burnell, R. H. (1989). The conversion of 7-acetoxyroyleanone to 14-methoxytaxodione. *Canadian Journal of Chemistry*, 67(1), 1–4. <https://doi.org/10.1139/v89-001>

Fun, H.-K., Chantrapromma, S., Salae, A. W., Razak, I. A., & Karalai, C. (2011). Redetermined structure, intermolecular interactions and absolute configuration of royleanone. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 67(5), o1032–o1033. <https://doi.org/10.1107/S1600536811011457>



Gallegos-García, A. J., Lobato-García, C. E., González-Cortazar, M., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., Álvarez-Fitz, P., Pérez-García, M. D., López-Rodríguez, R., Ble-González, E. A., Medrano-Sánchez, E. J., Feldman, M. R., Bugarin, A., & Gómez-Rivera, A. (2022). Preliminary Phytochemical Profile and Bioactivity of *Inga jinicuil* Schltdl & Cham. ex G. Don. *Plants*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/plants11060794>

García, C., Isca, V. M. S., Pereira, F., Monteiro, C. M., Ntungwe, E., Sousa, F., Dinic, J., Holmstedt, S., Roberto, A., Díaz-Lanza, A., Reis, C. P., Pesic, M., Candeias, N. R., Ferreira, R. J., Duarte, N., Afonso, C. A. M., & Rijo, P. (2020). Royleanone Derivatives From *Plectranthus* spp. as a Novel Class of P-Glycoprotein Inhibitors. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.557789>

Gómez-Rivera, A., González-Cortazar, M., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., & Rodríguez-López, V. (2018). Sessein and isosessein with anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant activity isolated from *Salvia sessei* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*, 217, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.012>

Gunderson, C. G., & Martinello, R. A. (2012). A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *Journal of Infection*, 64(2), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.004>

Hensch, M., Eugster, C. H., & Weber, H. (1975). Säurekatalysierte Umlagerung von 7-Hydroxyroyleanon in ein 20(10→9) abeo -Abietan-Derivat und



zwei Phenalenone. *Helvetica Chimica Acta*, 58(7), 1934–1939. <https://doi.org/10.1002/hlca.19750580708>

Isca, V. M. S., Bangay, G., Princiotta, S., Saraíva, L., dos Santos, D. J. V. A., García-Sosa, A. T., & Rijo, P. (2024). Extraction optimization and reactivity of 7 $\alpha$ -acetoxy-6 $\beta$ -hydroxyroyleanone and ability of its derivatives to modulate PKC isoforms. *Scientific Reports*, 14(1), 16990. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67384-0>

Isca, V. M. S., Ferreira, R. J., Garcia, C., Monteiro, C. M., Dinic, J., Holmstedt, S., André, V., Pesic, M., dos Santos, D. J. V. A., Candeias, N. R., Afonso, C. A. M., & Rijo, P. (2020). Molecular Docking Studies of Royleanone Diterpenoids from *Plectranthus* spp. as P-Glycoprotein Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11(5), 839–845. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00642>

Jimenez E., M., Portugal M., E., Lira-Rocha, A., Soriano-Garcia, M., & Toscano, R. A. (1988). A New Royleanone-Type Diterpene from *Salvia sessei*. *Journal of Natural Products*, 51(2), 243–248. <https://doi.org/10.1021/np50056a008>

Ladeiras, D., M. Monteiro, C., Pereira, F., P. Reis, C., A. M. Afonso, C., & Rijo, P. (2016). Reactivity of Diterpenoid Quinones: Royleanones. *Current Pharmaceutical Design*, 22(12), 1682–1714. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151211094521>

Mahapatra, M. K., & Karuppasamy, M. (2022). Fundamental considerations in drug design. En *Computer Aided Drug Design (CADD): From Ligand-Based Methods to*



*Structure-Based Approaches* (pp. 17–55). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90608-1.00005-8>

Martínez-Vázquez, M., Miranda, P., Valencia, N. A., Torres, M. L., Miranda, R., Cárdenas, J., & Salmón, M. (1998). Antimicrobial Diterpenes from *Salvia reptans*. *Pharmaceutical Biology*, 36(2), 77–80.  
<https://doi.org/10.1076/phbi.36.2.77.4611>

Merecz-Sadowska, A., Isca, V. M. S., Sitarek, P., Kowalczyk, T., Małeczka, M., Zajdel, K., Zielińska-Bliźniewska, H., Jęcek, M., Rijo, P., & Zajdel, R. (2024). Exploring the Anticancer Potential of Semisynthetic Derivatives of 7 $\alpha$ -Acetoxy-6 $\beta$ -hydroxyroyleanone from *Plectranthus* sp.: An In Silico Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4529.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25084529>

Mumpuni, E., & Mulatsari, E. (2017). QSAR Analysis on Apigenin Derivative Compounds as Antioxidant Using Semiempirical Austin Model 1. *Asian Journal of Chemistry*, 29(7), 1499–1505.  
<https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20535>

Nakanishi, K., & Solomon, P. H. (1977). *Infrared absorption spectroscopy*. Holden-Day.

Ndjoubi, K. O., Sharma, R., Badmus, J. A., Jacobs, A., Jordaan, A., Marnewick, J., Warner, D. F., & Hussein, A. A. (2021). Antimycobacterial, Cytotoxic, and Antioxidant Activities of Abietane Diterpenoids Isolated from *Plectranthus madagascariensis*. *Plants*, 10(1), 175. <https://doi.org/10.3390/plants10010175>



Organización Mundial de la Salud. (2016). *PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS*.

Patiño C., D. (2003). ¿Por qué las bacterias se hacen resistentes a la acción de los antibióticos? *Umbral Científico*, 3, 48–56.

Pérez Esteve, É., & Rivas Soler, A. (2021). *Determinación de la sensibilidad de los microorganismos frente a antimicrobianos de origen natural y la concentración mínima inhibitoria (CMI) por métodos fenotípicos*.

Ramírez, L. S., & Marin Castaño, D. (2009). METODOLOGIAS PARA EVALUAR IN VITRO LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE COMPUESTOS DE ORIGEN VEGETAL. *Scientia Et Technica*, 15(42), 263–268.

Rijo, P., Duarte, A., Francisco, A. P., Semedo-Lemsaddek, T., & Simões, M. F. (2014). *In vitro* Antimicrobial Activity of Royleanone Derivatives Against Gram-Positive Bacterial Pathogens. *Phytotherapy Research*, 28(1), 76–81. <https://doi.org/10.1002/ptr.4961>

Rijo, P., Duarte, A., Francisco, A. P., Semedo-Lemsaddek, T., & Simões, M. F. (2014). *In vitro* Antimicrobial Activity of Royleanone Derivatives Against Gram-Positive Bacterial Pathogens. *Phytotherapy Research*, 28(1), 76–81. <https://doi.org/10.1002/ptr.4961>

Rijo, P., Simões, M. F., Francisco, A. P., Rojas, R., Gilman, R. H., Vaisberg, A. J., Rodríguez, B., & Moiteiro, C. (2010). Antimycobacterial Metabolites from *Plectranthus*: Royleanone Derivatives against



<p>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco</p>	<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> Strains. <i>Chemistry &amp; Biodiversity</i>, 7(4), 922–932. <a href="https://doi.org/10.1002/cbdv.200900099">https://doi.org/10.1002/cbdv.200900099</a></p> <p>Rüedi, P. (1984). 8<math>\alpha</math>,9<math>\alpha</math>-Epoxy-7-oxoroleanon, ein Diterpen-Epoxychinon aus einer abessinischen <i>Plectranthus</i> -Art (Labiatae). <i>Helvetica Chimica Acta</i>, 67(4), 1116–1120. <a href="https://doi.org/10.1002/hlca.19840670425">https://doi.org/10.1002/hlca.19840670425</a></p> <p>Rüedi, P., &amp; Eugster, C. H. (1981). 14-Hydroxytaxodion: Partialsynthese und Reaktionen. <i>Helvetica Chimica Acta</i>, 64(7), 2219–2226. <a href="https://doi.org/10.1002/hlca.19810640728">https://doi.org/10.1002/hlca.19810640728</a></p> <p>Sánchez-García, E., Castillo-Hernández, S. L., &amp; García-Palencia, P. (2016). Actividad antimicrobiana. En <i>Investigación en plantas de importancia médica</i> (pp. 77–100). OmniaScience. <a href="https://doi.org/10.3926/oms.334">https://doi.org/10.3926/oms.334</a></p> <p>Sati, H., Carrara, E., Savoldi, A., Hansen, P., Garlasco, J., Campagnaro, E., Boccia, S., Castillo-Polo, J. A., Magrini, E., Garcia-Vello, P., Wool, E., Gigante, V., Duffy, E., Cassini, A., Huttner, B., Pardo, P. R., Naghavi, M., Mirzayev, F., Zignol, M., ... Umubyeyi Nyaruhirira, A. (2025). The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. <i>The Lancet Infectious Diseases</i>, 25(9), 1033–1043. <a href="https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5">https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5</a></p>
---	--



	<p>Tang, S., Xu, Y., He, J., He, Y., Zheng, J., Pan, X., &amp; She, X. (2008). Application of a Domino Friedel–Crafts Acylation/Alkylation Reaction to the Formal Syntheses of (±)-Taiwaniaquinol B and (±)-Dichroanone. <i>Organic Letters</i>, 10(9), 1855–1858. <a href="https://doi.org/10.1021/ol800513v">https://doi.org/10.1021/ol800513v</a></p> <p>Torres-López, J. L., Lázaro-Mass, S., De la Rosa-García, S., Alvarez-Lemus, M. A., Gómez-Rivera, A., López-González, R., Lobato-García, C. E., Morales-Mendoza, G., &amp; Gómez-Cornelio, S. (2025). Medicinal Plants Extract for the Bio-Assisted Synthesis of Ag/AgCl Nanoparticles with Antibacterial Activity. <i>Journal of Cluster Science</i>, 36(1), 20. <a href="https://doi.org/10.1007/s10876-024-02722-w">https://doi.org/10.1007/s10876-024-02722-w</a></p>
--	--