

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**“FITOQUÍMICA DE METABOLITOS TERPENOIDES Y
LIGNÁNICOS PROVENIENTES DE *BURSERA APTERA*, *BURSERA
MULTIFOLIA* Y *BURSERA MIRANDAE*”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q.F.B. ANTONIO RODRÍGUEZ LUNA

ASESOR

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

COMITÉ TUTORAL

**D.C. ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES
D.C. CARLOS MARTÍN CERDA GARCÍA ROJAS
D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA GUTIERREZ
D.C. MARIO ARMANDO GOMEZ HURTADO**

MORELIA MICHOACÁN.

MARZO DEL 2016

Con mucho cariño y agradecimiento dedico este proyecto...

...A DIOS por darme la fuerza necesaria para cumplir con mis metas y por permitirme concluir esta etapa en mi vida y por brindarme la posibilidad de conocer a personas invaluable durante esta estadía.

...A mis PADRES por siempre apoyar cada uno de mis sueños y respetar cada una de mis decisiones, por quererme y aceptarme tal cual soy y porque sin su apoyo no podría haber llegado a esta meta, infinitas GRACIAS.

...A mi HERMANA, por tanto cariño y amor y sobre todo por llenar mi vida de luz, dándome el regalo más preciado que es esa hermosa SOBRINA, a la cual amo con todo mí ser, MUCHAS GRACIAS.

...A mis FAMILIARES, por siempre estar tan pendientes de mí y por compartir conmigo tantos momentos felices en cada reunión familiar, dios los bendiga siempre.

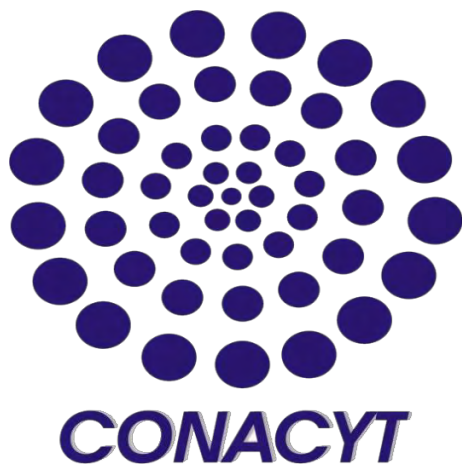
...A mis AMIGOS, por alegrar cada segundo dentro y fuera del laboratorio, por compartir tantas experiencias, pero sobre todo por tantas risas y carcajadas, ustedes son mi segunda familia, los quiero mucho.

.... A mi asesor el D.C. Juan Diego Hernández Hernández y a su esposa la Dra. Luisa Urania Román Marín, por haberme abierto las puertas en su laboratorio y por despertar en mí esa inquietud por la química de productos naturales.

...A todos los que hicieron posibles este proyecto, sin ustedes este sueño no se hubiese cumplido. GRACIAS.

“El éxito debe medirse no por la posición a que una persona ha llegado, sino por su esfuerzo por triunfar”. Booker T. Washington.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca (298314) otorgada durante el período de septiembre de 2013 a agosto de 2015, para la realización de este proyecto de tesis, el cual se realizó en el laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo,



Agradezco a la Coordinación de la Investigación Científica de la UMNSH y al Programa de Fortalecimiento para Cuerpos Académicos en Formación SEP-PROMEP (UMSNH-CA-239, IDCA 11176) por el apoyo económico otorgado al proyecto “Estudio químico y espectroscópico de *Burceraceae* y *Asteraceae* de las cuencas del Balsas y del Papaloapan”.



Este trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Química en Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la asesoría del D.C. Juan Diego Hernández Hernández dentro del programa de Maestría en Ciencias Químicas, con una beca (No. 298314) de inversión en el conocimiento otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), además de contar con el apoyo económico para el proyecto “Estudio químico y espectroscópico de *Burseraceae* y *Asteraceae* de las cuencas del Balsas y del Papaloapan”, otorgado por parte de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y el Programa de Fortalecimiento para Cuerpos Académicos en Formación SEP-PROMEP (UMSNH-CA-239, IDCA 11176).

Parte de los resultados obtenidos en este proyecto de tesis se presentaron en los siguientes eventos académicos:

1.- **“Lignanos del grupo de los dibencilbutanos obtenidos de los extractos hexánicos presentes en *Burseraceae* que pertenecen a los “cuajotes rojos”**. Antonio Rodríguez Luna, Ángel Abad del Río Chávez, Alejandra del Carmen Corona Loeza, Juan Diego Hernández Hernández y Luisa Urania Román Marín. Trabajo oral presentado en el 8° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e innovación y 2do. Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado del 7 al 8 de Noviembre del 2013 en Morelia, Michoacán.

2.- **“Metabolitos obtenidos del extracto hexánico de tallos y resina de *Bursera aptera* Ramírez”**. Antonio Rodríguez Luna, Juan Diego Hernández Hernández, Cecilia Ruiz Ferrer, Isaías Tapia Quintero y Yazmín Y. Araiza Cabrera. Modalidad cartel presentado en la 10ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada del 21 al 24 de mayo del 2014 en Mérida Yucatán.

3.- **“Análisis comparativo de RMN de lignan-lactonas obtenidas de tallos y resina de *Bursera aptera*, *Bursera fagaroides*, *Bursera schlechtendalli*, *Bursera attenuata* y *Bursera multifolia* cinco *Burseraceae* de la sección *Bursera*”**. Antonio Rodríguez Luna, Alejandra del Carmen Corona Loeza, Yazmín Y. Araiza Cabrera, Juan Diego Hernández Hernández y Luisa Urania Román Marín. Modalidad cartel presentado en el II Simposio de Resonancia Magnética Nuclear, celebrado del 19 al 23 de enero del 2015 en la UAM-Iztapalapa, Ciudad de México.

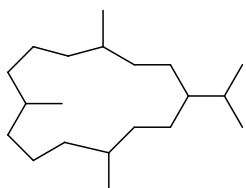
4.- **“Selectividad del HClO_4 frente al diterpeno (+)-*ent*-kaur-16-en-3-ol aislado de *Bursera aptera* Ramírez y su derivado acetilado”**. Antonio Rodríguez Luna, Juan D. Hernández Hernández, Luisa U. Román Marín, Carlos M. Cerda García Rojas, Pedro Joseph Nathan. Modalidad cartel presentado en la 11ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada del 20 al 22 de mayo de 2015 en San Carlos, Sonora.

ÍNDICE

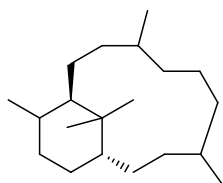
I	RESUMEN DE ESTRUCTURAS	i
II	ÍNDICE DE ESQUEMAS	viii
III	ÍNDICE FIGURAS	ix
IV	ÍNDICE DE TABLAS	xi
V	SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	xii
VI	RESUMEN	xiii
VII	ABSTRACT	xiv
1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Clasificación	1
1.2.	Taxonomía	2
1.3.	Nomenclatura	2
1.4.	Descripción y diagnóstico	2
1.5.	Familia Burseraceae	5
1.6.	Terpenos	12
1.7.	Diterpenos	14
1.8.	Triterpenos	15
1.9.	Lignanos	19
2.	ANTECEDENTES	22
2.1.	Reacciones de esterificación	24
2.2.	Reacción de acetilación de un alcohol con anhídrido acético y piridina	25
2.3.	Mesilación de un alcohol en medio básico	26
2.4.	Síntesis de oximas	27
2.5.	Reacción de oxidación de un alcohol secundario	28
2.6.	Tratamientos ácidos con HClO ₄	29
2.7.	Importancia biológica de <i>ent</i> -kaurenos y <i>ent</i> -beyerenos	32
2.8.	Importancia biológica del eufol y lupeol	33
2.9.	Importancia biológica de lignanos	35
3.	JUSTIFICACIÓN	36
4.	OBJETIVOS	36
4.1.	Objetivo general	36
4.2.	Objetivos específicos	36

5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
5.1.	Procedimientos para la obtención de los extractos hexánicos y metabolitos aislados	37
5.2.	Reacciones realizadas al (+)- <i>ent</i> -kaur-16-en-3-ol (30)	45
5.2.1.	Obtención del derivado acetilado 60	45
5.2.2.	Obtención del mesilato 61	46
5.2.3.	Obtención del 3-oxo-kaur-16-eno 62	47
5.2.4.	Tratamiento de 30 con ácido perclórico (HClO ₄)	48
5.2.5.	Tratamiento del derivado acetilado 60 con HClO ₄	58
5.3.	Reacciones realizadas al eufa-8,24-dien-3 β -ol (31)	63
5.3.1.	Obtención del <i>p</i> -NO ₂ benzoato 72	63
5.3.2.	Obtención de la eufa-8,24-dien-3-ona (73)	65
5.3.3.	Obtención de la oxima 74	66
5.3.4.	Obtención del <i>p</i> -NO ₂ benzoato 75 a partir de 74	68
5.4.	Obtención del derivado <i>p</i> -NO ₂ benzoato 76 a partir de 36	70
6.	CONCLUSIONES	72
7.	PARTE EXPERIMENTAL	75
7.1.	Consideraciones generales	75
7.2.	Obtención y separación de metabolitos	75
7.3.	Obtención del derivado acetilado 60	76
7.4.	Obtención del mesilato 61	77
7.5.	Obtención del 3-oxo-kaur-16-eno (62)	77
7.6.	Obtención de los productos 63,64 y posible 66	78
7.7.	Obtención de los productos 67, 68 y 69	79
7.8.	Obtención del <i>p</i> -NO ₂ benzoato 72	80
7.9.	Obtención de la eufa-8,24-dien-3-ona (73)	81
7.10.	Obtención de la oxima 74	82
7.11.	Obtención del <i>p</i> -NO ₂ benzoato 75	82
7.12.	Obtención del derivado <i>p</i> -NO ₂ benzoato 76	83
8.	ESPECTROS	84
9.	REFERENCIAS	89

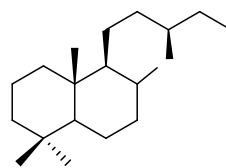
I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS



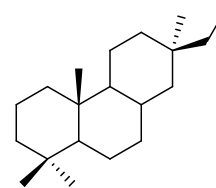
1



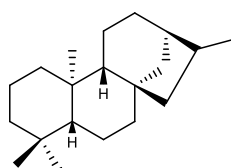
2



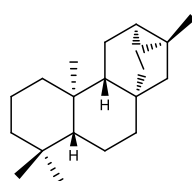
3



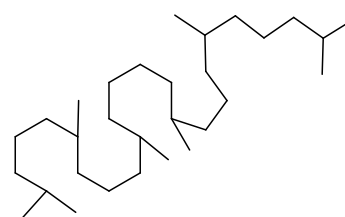
4



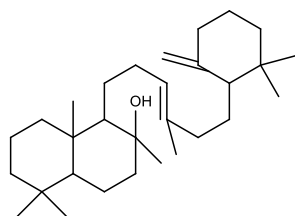
5



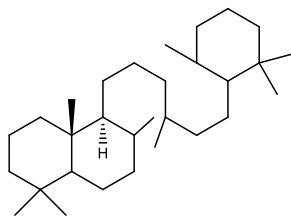
6



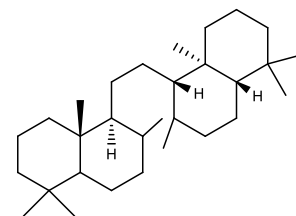
7



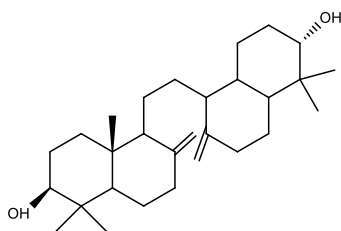
8



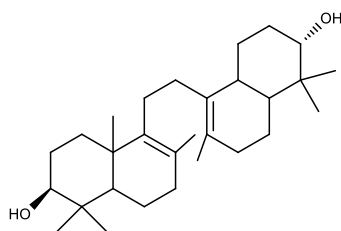
9



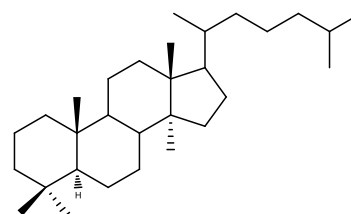
10



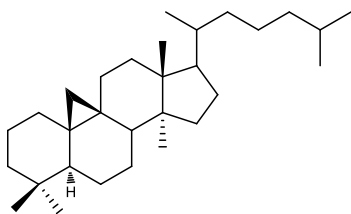
11



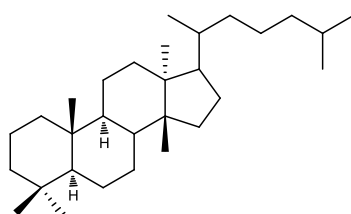
12



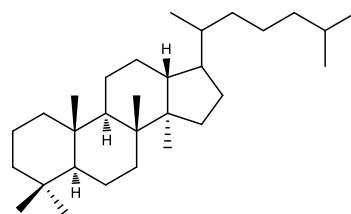
13



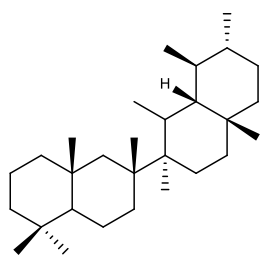
14



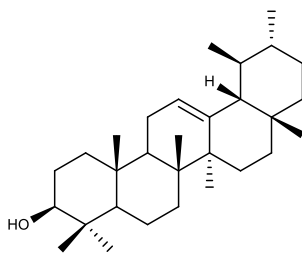
15



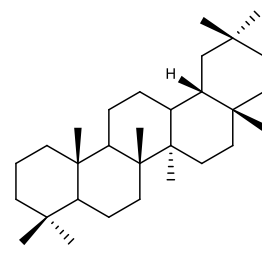
16



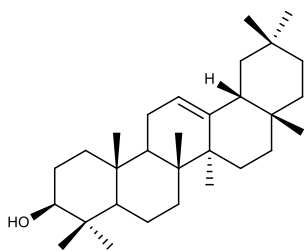
17



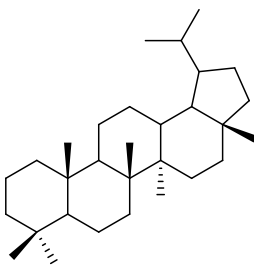
18



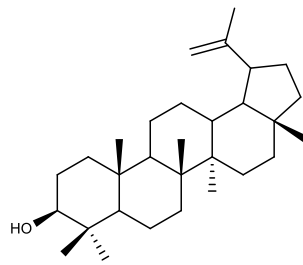
19



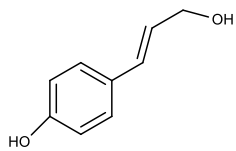
20



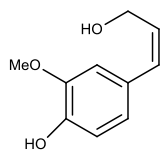
21



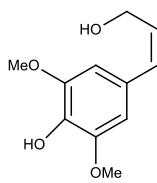
22



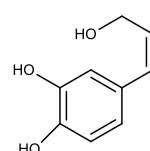
23



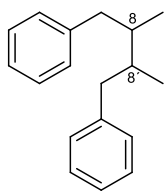
24



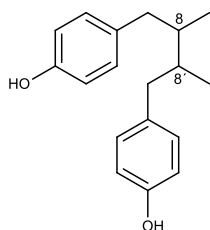
25



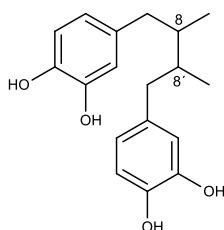
26



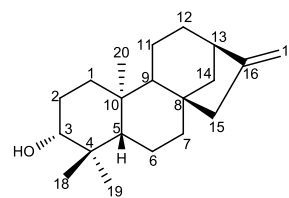
27



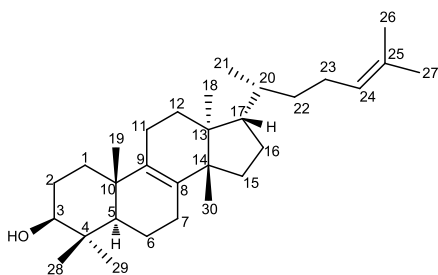
28



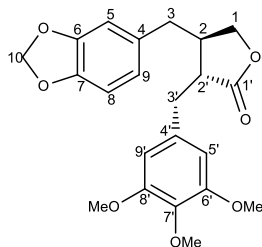
29



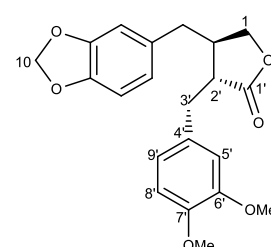
30



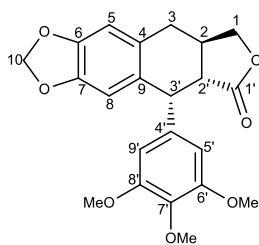
31



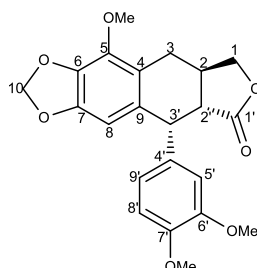
32



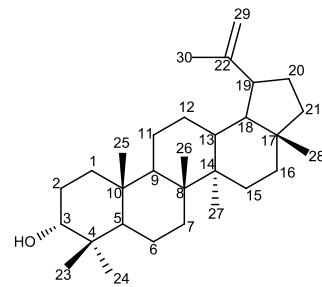
33



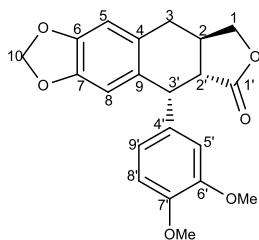
34



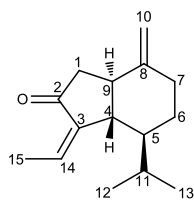
35



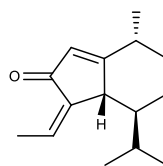
36



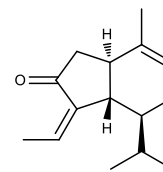
37



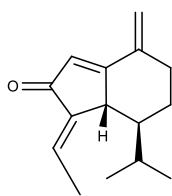
38



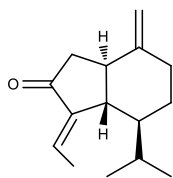
39



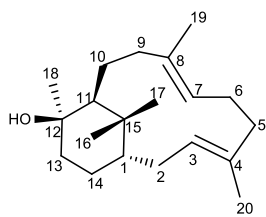
40



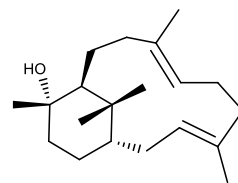
41



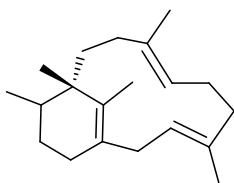
42



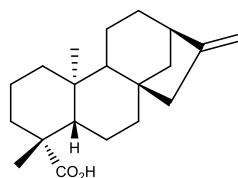
43



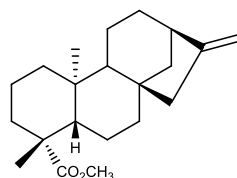
44



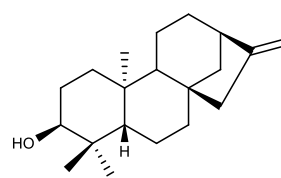
45



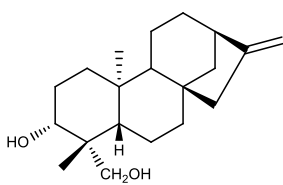
46



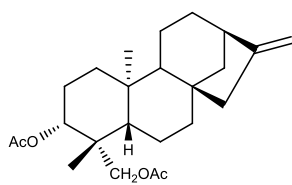
47



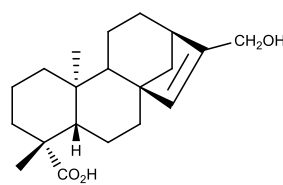
48



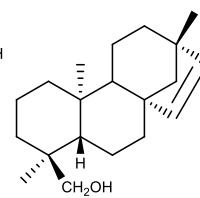
49



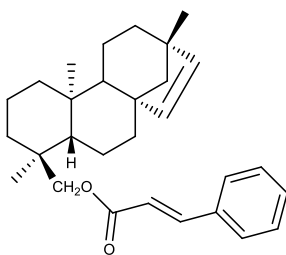
50



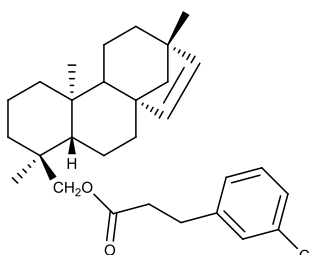
51



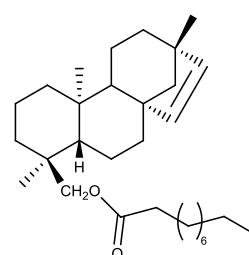
52



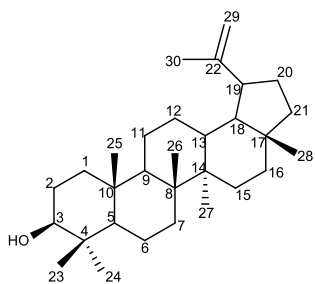
53



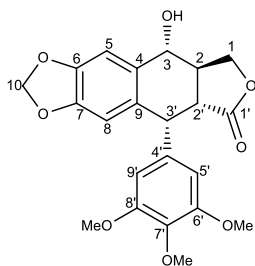
54



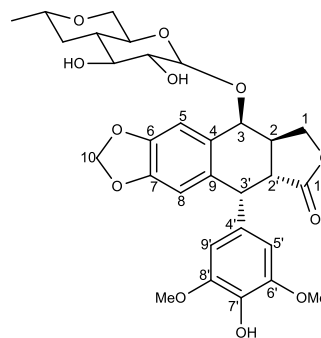
55



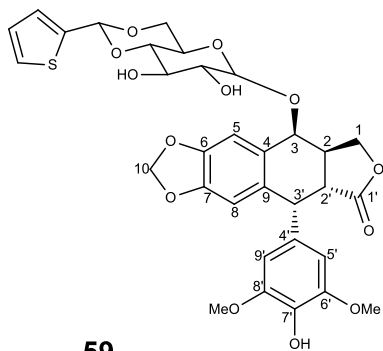
56



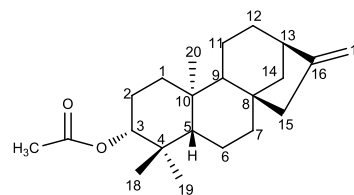
57



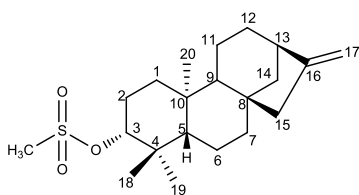
58



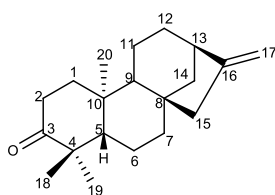
59



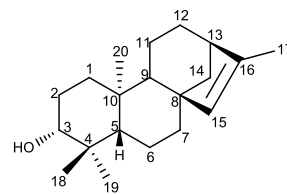
60



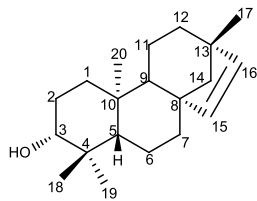
61



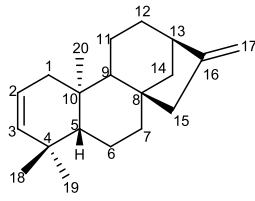
62



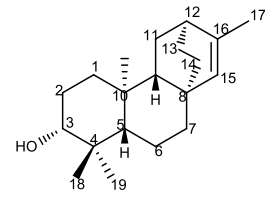
63



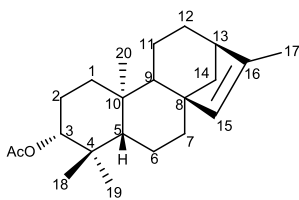
64



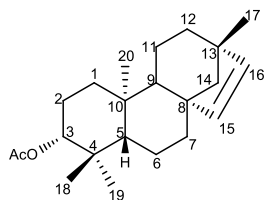
65



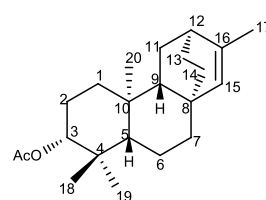
66



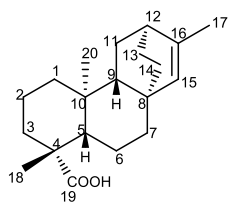
67



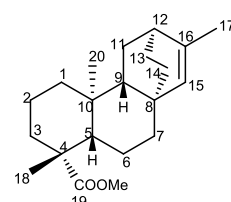
68



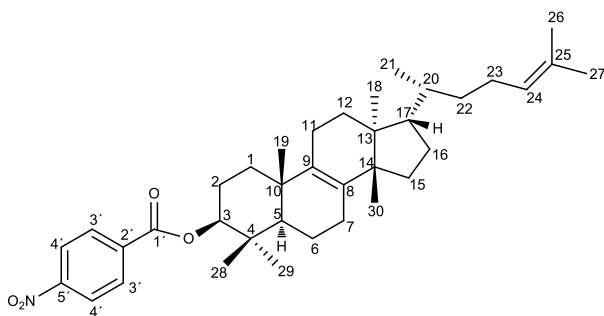
69



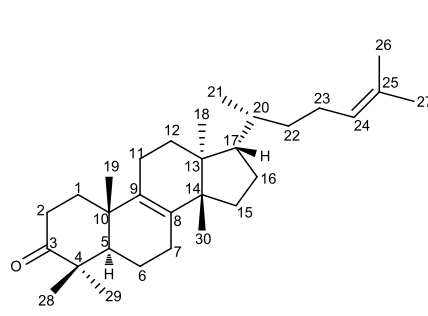
70



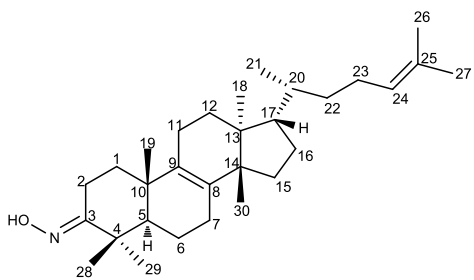
71



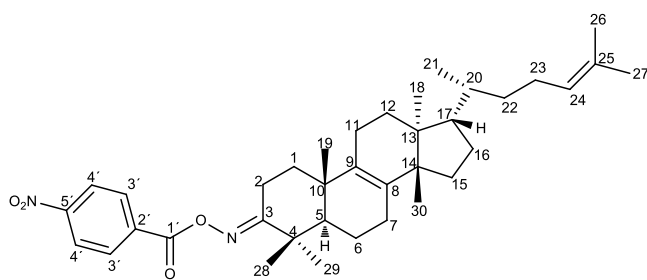
72



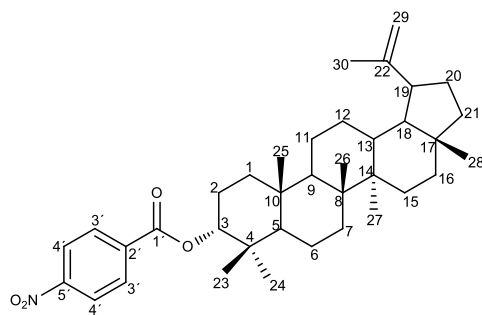
73



74



75



76

II. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Ruta biogenética para la formación de los diferentes terpenos.	13
Esquema 2.	Ruta biogenética de los <i>ent</i> -kaurenos.	24
Esquema 3.	Reacciones generales de esterificación.	25
Esquema 4.	Mecanismo de reacción de un alcohol con anhídrido acético y piridina.	26
Esquema 5.	Mecanismo de reacción para la formación de un mesilato.	27
Esquema 6.	Mecanismo de reacción para la oxidación de alcoholes secundarios.	28
Esquema 7.	Mezcla de productos isoméricos obtenidos por tratamiento con ácido <i>p</i> -toluensulfónico de 38 .	29
Esquema 8.	Obtención de las oplopanonas isoméricas 39 y 41 .	30
Esquema 9.	Tratamiento ácido de verticilenos.	30
Esquema 10.	Mecanismo de la formación propuesto para el fomactatrieno (45) a partir del 12- <i>epi</i> -verticilol (43) con el HClO ₄ .	31
Esquema 11.	Obtención del derivado acetilado 60 .	45
Esquema 12.	Obtención del mesilato derivado 61 .	46
Esquema 13.	Obtención del producto oxidado 62 .	47
Esquema 14.	Posibles productos de reacción generados por el tratamiento con HClO ₄ de 30 .	48
Esquema 15.	Ruta propuesta para la formación de 63 .	52
Esquema 16.	Ruta propuesta para la obtención del producto de reordenamiento 64 .	55
Esquema 17.	Ruta propuesta para la obtención del atisano propuesto 66 .	57
Esquema 18.	Posibles productos por el tratamiento con HClO ₄ del derivado acetilado 60 .	58
Esquema 19.	Obtención del <i>p</i> -NO ₂ benzoato derivado 72 .	63
Esquema 20.	Obtención de la eufa-8,24-dien-3-ona (73).	65
Esquema 21.	Obtención de la oxima 74 .	66
Esquema 22.	Obtención del derivado <i>p</i> -NO ₂ benzoato 75 .	68
Esquema 23.	Obtención del derivado <i>p</i> -NO ₂ benzoato 76 .	72

III. INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Isopreno o 2-metil-1,3-butadieno.	12
Figura 2.	Formación de la lignina.	19
Figura 3.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del (+)- <i>ent</i> -kaur-16-en-3-ol (30) obtenido en las fracciones de baja polaridad.	38
Figura 4.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del (+)- <i>ent</i> -kaur-16-en-3-ol (30).	38
Figura 5.	Comparación de los espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 31 obtenido de la <i>Bursera aptera</i> Ramírez.	39
Figura 6.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la yateína (32).	41
Figura 7.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la 8'-desmetoxyateína (33).	41
Figura 8.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la deoxipodofilotoxina (34).	42
Figura 9.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la 5-O-metil- β -peltatina (35).	42
Figura 10.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 a 400 MHz del 3- <i>epi</i> -lupeol (36).	43
Figura 11.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de las fracciones F44-F60.	44
Figura 12.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la 8'-desmetoxideoxipodofilotoxina (37).	44
Figura 13.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la 5-O-metil- β -peltatina (35).	45
Figura 14.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del derivado acetilado 60 .	46
Figura 15.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del derivado mesilado 61 .	47
Figura 16.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del 3-oxo-kaur-16-eno (62).	48
Figura 17.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del crudo de reacción del tratamiento con ácido perclórico de <i>ent</i> -kaur-16-en-3-ol (30).	49

Figura 18.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del producto de isomerización 63 .	50
Figura 19.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del producto de isomerización 63 .	50
Figura 20.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del producto de reordenamiento (64).	53
Figura 21.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del producto reordenado 64 .	53
Figura 22.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de un producto propuesto 66 .	56
Figura 23.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de reacción del tratamiento con HClO_4 del derivado acetilado 60 .	58
Figura 24.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del producto de isomerización 67 .	59
Figura 25.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la fracción F10-F11.	60
Figura 26.	Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del producto de rearreglo 68 .	62
Figura 27.	Espectro de RMN de ^1H del <i>p</i> - NO_2 benzoato derivado 72 .	64
Figura 28.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del <i>p</i> - NO_2 benzoato derivado 72 .	64
Figura 29.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la eufa-8,24-dien-3-ona (73).	65
Figura 30.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz de la eufa-8,24-dien-3-ona (73).	66
Figura 31.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la oxima 74 .	67
Figura 32.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de la oxima 74 .	67
Figura 33.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado 75 .	69
Figura 34.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado 75 .	69
Figura 35.	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado <i>p</i> - NO_2 benzoato 76 .	70
Figura 36.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del derivado 76 .	71
Figura 37.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado acetilado 60 .	84
Figura 38.	Espectro NOESY del derivado acetilado 60 .	85
Figura 39.	Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado mesilado 61 .	86
Figura 40.	Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado oxidado 62 .	87

IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I	Categorías taxonómicas de plantas del género <i>Bursera</i> .	3
Tabla II	Burseras de la sección <i>Bullokia</i> .	11
Tabla III	Clasificación de terpenos.	12
Tabla IV	Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en ppm del eufa-8,24-dien-3 β -ol (31).	40
Tabla V	Comparación del desplazamiento de RMN de ^{13}C en ppm del derivado isomerizado 63 .	51
Tabla VI	Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en ppm del <i>ent</i> -beyer-15-en-3-ol (64) experimental y reportado.	54
Tabla VII	Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C del compuesto propuesto 69 con los análogos reportados 70 , 71 , y con la materia prima 61 .	61
Tabla VIII	Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C del producto de rearreglo 68 obtenido experimentalmente y del reportado en la literatura.	62
Tabla IX	Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de los derivados del eufol (31).	88

IV. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

AcO	Radical acetilo
b.v.	Baño vapor
COSY	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de correlación homonuclear
DEPT	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece con mejora sin distorsion por trasferencia de polarización
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
HMBC	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de coherencia heteronuclear a múltiples enlaces
J	Constante de acoplamiento
kg	Kilogramos
L	Litros.
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
MsCl	Cloruro de metansulfonilo o cloruro de mesilo
msnm	Metros sobre nivel del mar
MsO	Radical mesilo
NOESY	Espectroscopía nuclear del efecto Overhauser
OMe	Radical metoxilo
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Pyr	Piridina
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto.	Rendimiento
t.a.	Temperatura ambiente
°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico

VI. RESUMEN

En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio fitoquímico de tres especies de Burseraceas, como son: *Bursera aptera* Ramírez, donde se aislaron los compuestos **30** y **31**, así como también las lignan-lactonas **32-35**. De la *Bursera mirandae*, se obtuvo como componente mayoritario el compuesto **36** y de la *Bursera multifolia* se aislaron los lignanos **35** y **37**.

Dada la posición del oxidrilo secundario en C3 en los productos naturales **30**, **31** y **36**, se realizaron algunas pruebas químicas para evaluar la reactividad de dicho oxidrilo, para esto se prepararon productos esterificados, tales como acetatos, mesilatos y *p*-NO₂benzoatos, obteniéndose los derivados **60**, **61**, **72** y **76**, además se prepararon derivados oxidados y nitrados, tales como los compuestos **62**, **73**, **74** y **75**.

También se llevaron a cabo estudios para evaluar la reactividad de los compuestos **30** y **60** frente a condiciones ácidas usando HClO₄, con lo que se identificaron principalmente los productos de rearreglo **64** y **68**, así como también en menor proporción los productos isomerizados **63** y **67**, además se propusieron las estructuras **66** y **69** que serían producto de otro reordenamiento molecular. Con este estudio se comprobó la alta selectividad del HClO₄ para generar productos de reordenamiento. Cabe mencionar que no existen reportes en la literatura acerca de dicho tratamiento ácido para estas estructuras.

Palabras claves: Burseraceas, rearreglos, *ent*-kaur-16-en-3-ol, eufol, 3-*epi*-lupeol

VII. ABSTRACT

In the present work, we carried on a phytochemical analysis of three species of Burseraceas: *Bursera aptera* Ramírez, in which we isolated the compound **30**, **31** and lignan-lactones **32-35**. *Bursera mirandae*, in which we obtained mainly the compound **36**; and *Bursera multifolia*, in which we isolated lignans **35** and **37**.

Given the position of secondary hydroxyl C3 in **30**, **31** and **36**, we designed some experiments for evaluating its reactivity. We synthesized acetates, mesylates, and p-NO₂-benzoates and we obtained the derivatives **60**, **61**, **72** and **76**. Also were prepared oxidized and nitrated derivatives, such as compounds **62**, **73**, **74** and **75**.

We evaluated the reactivity of compounds **30** and **60** in acid conditions with HClO₄, and we identified the rearranged compounds **64** and **68** and isomers **63** and **67**. We proposed the compounds **66** and **69** for being a product of another molecular rearrangement. This study corroborates the high selectivity of HClO₄ for generating products of rearrangement. There are no reports about these acid reactions for these structures.

Key words: Burseraceas, rearrangement, *ent*-kaur-16-en-3-ol, euphol, 3-*epi*-lupeol

1. INTRODUCCIÓN

El aumento de conocimiento sobre los seres vivos llevó a una primera conclusión de que estos poseían una serie de características comunes y otras distintivas por las que se podían identificar y agrupar en categorías, así surgió una parte de la Biología llamada Sistemática cuyo objetivo es crear sistemas de clasificación que expresen de la mejor manera posible los diversos grados de similitud entre los organismos vivos.

Partes de la Sistemática:

1.- Clasificación

2.- Taxonomía

3.- Nomenclatura

1.1. Clasificación

Clasificar o estudio de la clasificación es la acción que realiza la ciencia, que consiste en la ordenación de plantas (u otras entidades) en grupos de tamaño creciente, dispuestos de manera jerárquica. La utilidad principal de la clasificación es que en un nivel científico exista un consenso general y casi universal para establecer un orden esquemático sobre la enorme diversidad de los organismos.

La clasificación biológica, pertenece a la ciencia de la biología sistemática que es un método en el cual los biólogos agrupan y categorizan las especies de organismos ya sean especies extintas o especies vivas y a sus diferentes conjuntos o taxones.

Las clasificaciones son sistemas para almacenar y transmitir información sobre los seres vivos y hacer posibles predicciones y generalizaciones. En las clasificaciones se crean grupos donde se reúnen los organismos con el mayor número posible de caracteres en común, esto es posible porque todos los organismos están relacionados entre sí en mayor o menor grado por vías evolutivas descendentes.

Es importante no confundir Identificar o Determinar con el de Clasificar, ya que identificar implica reconocer una planta o ser vivo ya clasificado, es decir la aplicación de un nombre conocido en un espécimen.

1.2. Taxonomía

Es la parte de la Sistemática que proporciona los principios (reglas) y procedimientos para realizar una clasificación, ya que siguiendo diferentes principios podemos obtener diferentes clasificaciones.

Este término fue acuñado por Augustin Pyramus de Candolle (1778-1841) en 1813, en el herbario de Ginebra, Suiza (taxonomiae), para referirse a la teoría de la clasificación de las plantas.



Agustin Pyramus de Candolle

1.3. Nomenclatura

Es la parte de la Sistemática que crea nombres para designar a las plantas o grupos de plantas (taxones). La creación de los nombres está regulada por un conjunto de normas reunidas en el Código Internacional de Nomenclatura Botánica.

1.4. Descripción y diagnosis

La descripción de una planta o grupo de plantas (taxones) consiste en una serie de fases de sus características de manera que constituyan una definición de un taxón. Los caracteres que contribuyen a una descripción taxonómica son conocidos como los caracteres taxonómicos o sistemáticos.

La diagnosis es una descripción reducida que cubre solo los caracteres diagnóstico, que son los necesarios para distinguir un taxón de otros taxones relacionados.

La clasificación biológica es una forma de taxonomía científica que se distingue de la clasificación popular, la cual carece de base científica, esta taxonomía científica, no solo admite una jerarquización de características y funciones, sino que también permite establecer un esquema de parentescos, similitudes y relaciones entre los diferentes organismos.

Hay ocho categorías taxonómicas principales: Dominio, Reino, Phylum, Clase, Orden, Familia, Género y Especie. El nombre de cualquier taxón debe ser seguido de la “autoridad” (o autoridades) del nombre, esto es, el nombre del autor que por primera vez publicó una descripción válida de él. Estos nombres se encuentran frecuentemente abreviados y en botánica existe una regulada lista de abreviaturas estándar.

El sistema de asignar autoridades es ligeramente diferente en las diferentes ramas de la biología; sin embargo, es un estándar que si el nombre o ubicación ha cambiado desde la descripción original, el primer nombre de autoridad es puesto entre paréntesis y el autor del nuevo nombre o ubicación se coloca detrás (usualmente solo en botánica). De acuerdo a las diferentes categorías taxonómicas de las plantas objeto de estudio en el presente proyecto de tesis se encuentran descritas en la Tabla I.

Tabla I. Categorías taxonómicas de plantas del género *Bursera*.

Reino	Phylum	Clase	Orden	Familia	Género	Especie	Autoridad
Plantae	Magnoliophyta	Magnoliopsida	Sapindales	Burseraceae	<i>Bursera</i>	<i>aptera</i>	Ramírez
						<i>arida</i>	(Rose) Standl.
						<i>attenuata</i>	(Rose) Riley
						<i>mirandae</i>	C.A. Toledo
						<i>multijuga</i>	Engl.
						<i>multifolia</i>	(Rose) Engl.

Los principios taxonómicos aplicados actualmente a las plantas ordenan a estas en un sistema jerarquizado como jerarquía taxonómica. Los diferentes niveles de la jerarquía taxonómica se denominan categorías taxonómicas (rangos taxonómicos), los grupos de organismos es si constituyen las unidades taxonómicas o taxones.

Si se consideran grupos taxonómicos en general, independientemente del rango, se utiliza el término taxón, el cual se define como un grupo taxonómico de cualquier categoría o rango.

Las categorías taxonómicas más importantes son: especie, género, familia, clase, división o phylum y reino, pero el Código Internacional de Nomenclatura Botánica reconoce doce: reino, división, orden, familia, tribu, género, sección, serie, especie, variedad y forma; y este número puede ser doblado designando subcategorías con el prefijo sub-. Excepcionalmente se pueden considerar supercategorías con el prefijo super- (ejemplo: superorden).

Las categorías taxonómicas básicas fueron desarrolladas por Karl von Linne, las cuales estaban basadas en conceptos de relación desarrollados por los griegos, en particular, Aristóteles, su principio de “división lógica” mantenía que cualquier grupo de objetos podrían ser divididos en subgrupos basados en un “*fundamentum divisionis*”.

Linneo aplicó las categorías taxonómicas a todas las plantas conocidas en su época, unas 7700 especies. El éxito de sistema jerárquico radica más en la naturaleza del conocimiento humano, ya que prácticamente todos los productos del hombre y sus asociaciones están estructurados de manera jerárquica.

La especie es la categoría taxonómica fundamental definida de una manera simple como un conjunto de organismos que:

- a) Comparten un Patrimonio Genético ya que poseen un importante número de caracteres en común.
- b) Forman poblaciones debido a que son infértiles.
- c) Aislamiento reproductivo ya que en condiciones naturales no intercambian dichos caracteres con el resto de los organismos.

Las especies poseen también caracteres en común que sirven para agruparlas en géneros; los géneros se pueden agrupar en familias y así sucesivamente. Esta ordenación de grupos dentro de grupos de forma creciente constituye un sistema jerárquico o jerarquía de clasificación.

La jerarquía taxonómica debe reflejar la divergencia filogenética, pero existen dificultades que se oponen a este fin:

1. Los fenómenos de convergencia producen semejanzas externas al compartir un modo de vida (caso de las plantas parásitas), o un tipo de reproducción (la polinización en algunas familias, como a las familias Asclepiadaceae y Orchidaceae).
2. La constancia hereditaria de los caracteres diferenciales a menudo solo pueden comprobarse en cultivos experimentales.
3. Las cesuras morfológicas sólo pueden reconocerse si se dispone de material suficiente.
4. Las relaciones filogenéticas reticuladas no se pueden representar en un sistema jerárquico, por ejemplo las que se originan por hibridación.

1.5. Familia Burseraceae

Las especies del género *Bursera* guardan un papel importante en la vegetación, sobre todo en las zonas cálidas y semisecas o en los denominados bosques tropicales caducifolios de los diferentes Estados de la República Mexicana.

Los estudios botánicos de las especies pertenecientes al género *Bursera* llevados a cabo desde las primeras exploraciones realizadas entre los siglos XVII y XIX, sentaron las bases para los conocimientos científicos, de los cuales actualmente se encuentran desarrollados ampliamente los estudios sobre este género. De los tres géneros que se encuentran en la República Mexicana que pertenecen a la Familia de las Burseraceae, comprenden aproximadamente unas 86 especies, de las cuales el Estado de Guerrero¹⁻⁷ es el que cuenta con el mayor número de ellas, que se encuentran formando parte de la vegetación secundaria y en especial en la región intertropical americana.

Los árboles del género *Bursera* o a veces arbustos de hoja decidua, constituyen un elemento característico no pocas veces dominante e incluso abundante de los bosques tropicales caducifolios de México, donde habitan preferentemente en altitudes desde el nivel del mar hasta los 1800 m y solamente los miembros del complejo *simaruba* llegan a ser componentes de ambientes más húmedos en los que pueden prosperar en bosques tropicales subcaducifolios y perennifolios, varias especies prosperan en matorrales xerófilo⁸⁻¹¹ y algunas llegan a ascender a elevaciones cercanas a los 2400 msnm, penetrando en ocasiones en áreas transicionales con bosques de encino y coníferas.

El género destaca tanto por el número de especies como por su abundancia, sobre todo en la vertiente del Pacífico y en la cuenca del Balsas, donde se presentan alrededor de unas

80 especies. Su distribución está estrechamente asociada con la selva baja caducifolia o bosque tropical caducifolio, que es el bosque tropical seco¹² de mayor extensión en México. Históricamente, se ha vinculado la distribución y diversificación del género a la expansión del bosque tropical seco en el territorio nacional; en el Estado de Morelos por ejemplo se presentan 17 especies aunque algunos autores listan 23 en su catálogo de la flora de Morelos.¹³

Típicamente son árboles de tamaño bajo o medio (5-15 m); aunque hay algunas especies que llegan a sobrepasar los 30 m; el color de su corteza varía de gris a amarillento o beige a naranja o hasta rojizo o café-rojizo, ésta es delgada y puede ser no exfoliante y con frecuencia exfoliante. La gran mayoría de las especies del género son plantas caducifolias que pierden sus hojas en la temporada seca del año y en general, florecen al final de la misma.





De las 32 entidades federativas del País; Guerrero, Michoacán, Oaxaca, Jalisco y Puebla son los Estados que registran el crecimiento de una mayor diversidad regional de estas especies. En estas Regiones se han colectado y registrado alrededor del 85% de la totalidad de las mismas, tanto las que pertenecen a la sección *Bursera* (de corteza defoliante), como las comprendidas en la sección *Bullockia* (de corteza no defoliante).¹⁴⁻¹⁶





De la distribución de la totalidad de las especies, un poco más de la tercera parte se considera restringida y además actualmente se han definido seis áreas donde se concentra el crecimiento de especies endémicas,¹⁷⁻²⁴ algunas de las cuales pueden encontrarse en peligro de extinción. Muchas especies del género son importantes en las comunidades en donde crecen, ya que usan sus troncos como “cercas vivas” (imagen superior) y su madera en la elaboración de artesanías diversas (imagen inferior), por lo que el consumo inmoderado de este recurso maderable con fines artesanales puede conducir al agotamiento del mismo y a la desaparición de muchas especies.



Las resinas las utilizan localmente en ritos religiosos como incienso y en medicina tradicional, resinas y exudados se aplican contra la tos, afecciones pulmonares y como cicatrizantes.



El nombre vernáculo de "cuajotes amarillos"²⁵ es con el que se conocen a las Burseras cuya defoliación es de color amarillento a beige (imagen inferior), pertenecen a la sección *Bursera* y este grupo se encuentra la *Bursera fagaroides* (H.B.K.) Engler, que es la especie más ampliamente distribuida, la *Bursera fagaroides* var. *purpusii* y la *Bursera fagaroides* var. *Elongata* cuyas consideraciones taxonómicas aún no se encuentran bien esclarecidas, se han distinguido otras especies como la son *Bursera aptera*; *Bursera ariensis*,²⁶⁻²⁸ la *Bursera bolivarij*,²⁹ *Bursera discolor*, y *Bursera toleduana* recientemente reclasificada.



En cuanto a los "cuajotes rojos" su nombre se debe precisamente a la coloración de la defoliación de su corteza, entre los que se encuentran la *Bursera chemapodita*; la *Bursera kerberi*; la *Bursera galleottiana*; la *Bursera multijuga* Engl., clasificada anteriormente como *Bursera pringlei* S. Wats, la *Bursera multifolia*, la *Bursera suntui* por mencionar algunas previamente estudiadas.



De algunos de ellos se han obtenido estructuras con esqueletos terpénicos³⁰ principalmente los diterpenos C-20 de la familia de los cembrenos y la de los verticilanos, aunque no se encuentran característicamente en la mayoría de los "cuajotes rojos", sino que están escasamente distribuidos.

Finalmente a las especies que pertenecen a la sección *Bullockia*, definida ésta debido a que su corteza no presenta defoliación y de ellas se han obtenido principalmente terpenoides con estructuras triterpénicas, mencionamos algunas especies en la Tabla II.



Tabla II. Burseras de la sección *Bullockia*.

- 1.- *Bursera altijuga*
- 2.- *Bursera biflora* (Rose) Steandl.
- 3.- *Bursera bipinnata*
- 4.- *Bursera bonetii* Rzed.
- 5.- *Bursera copallifera*
- 6.- *Bursera coyucesis*
- 7.- *Bursera glabrifolia* (HBK) Engl.
- 8.- *Bursera heliae*
- 9.- *Bursera infernidialis* Guevara & Rzed.
- 10.- *Bursera mirandae*
- 11.- *Bursera palmeri* S. Wats.
- 12.- *Bursera paradoxa* Guevara & Rzed.
- 13.- *Bursera sarukhanii* Guevara & Rzed.
- 14.- *Bursera submoniliformis*
- 15.- *Bursera véjar-vazquezii* Miranda
- 16.- *Bursera vellutina* Bullock
- 17.- *Bursera xochipalensis* Rzed.

1.6. Terpenos

Los terpenos o terpenoides, constituyen el mayor grupo de metabolitos secundarios. La existencia de características estructurales comunes en todas las sustancias terpenoides implica que también comparten sus orígenes biosintético.

Ruzicka en 1953 formuló la regla biogénica del isopreno, que predice las relaciones biosintéticas entre las distintas clases de terpenos, en la que todos los terpenoides son construidos en unidades de isopreno o 2-metil-1,3-butadieno (Figura 1). Las principales clases de terpenos se muestran en la Tabla III.³¹⁻³⁵

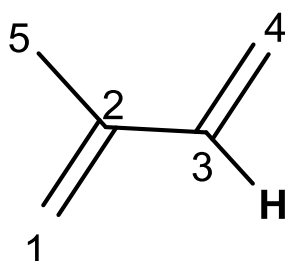


Figura 1. Isopreno o 2-metil-1,3-butadieno.

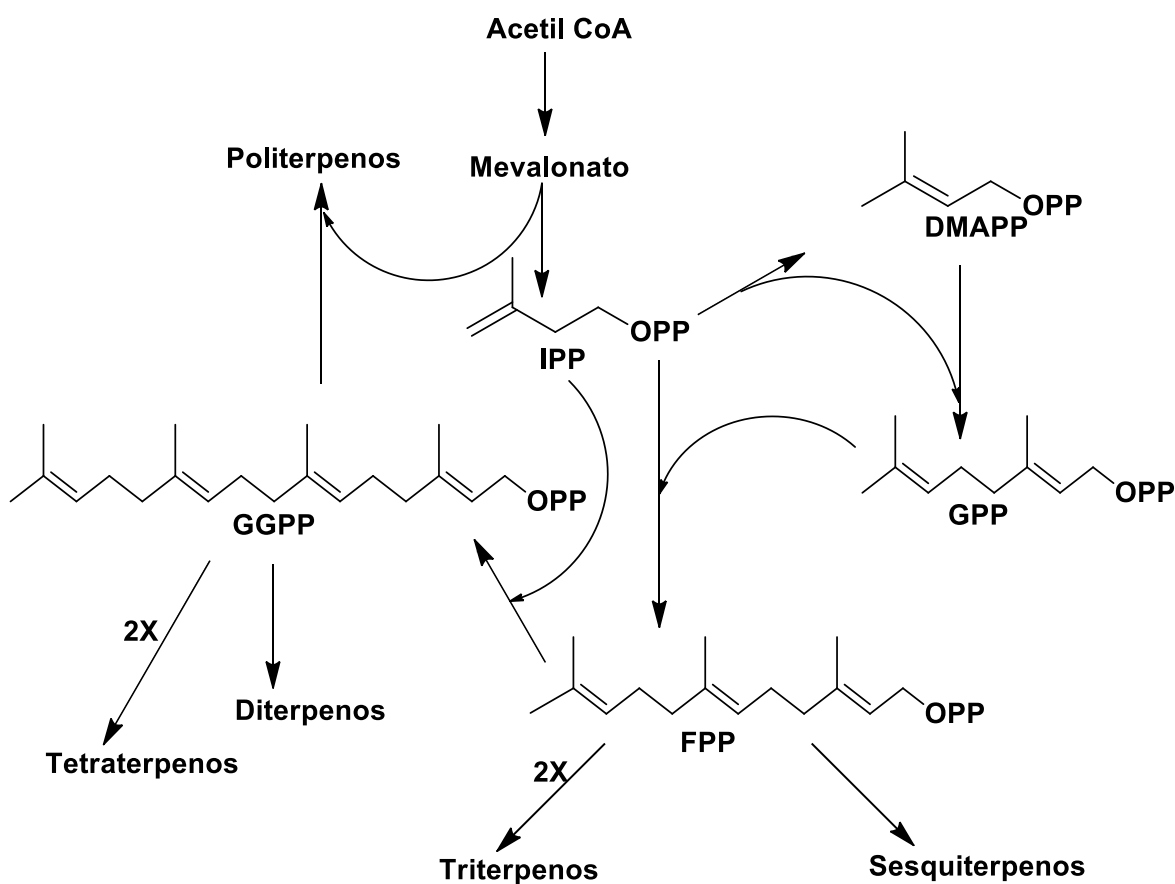
Tabla III. Clasificación de terpenos.

Unidades de Isopreno	Nombre
2	Monoterpenos
3	Sesquiterpenos
4	Diterpenos
5	Sesterterpenos
6	Triterpenos
8	Tetraterpenos
>8	Politerpenos

Las investigaciones posteriores de las rutas biosintéticas han establecido la corrección esencial de estas ideas y han conducido a una vía común a partir de acetil-CoA a través de mevalonato al difosfato de isopentenilo, intermediario central (IPP). El IPP se isomeriza a difosfato de dimetilalilo (DMAPP) y también participa en la serie de pasos de elongación de la cadena para generar los precursores acíclicos de las diversas clases de terpenos,

difosfato de geranilo (GPP, C10), difosfato de farnesilo (FPP, C15) y difosfato de geranylgeranilo (GGPP, C20). Estos precursores acíclicos (difosfatos prenil) se convierten a los diversos miembros de las clases monoterpenos, sesquiterpenos y diterpenos por una ciclación inicial, a menudo seguida de otras, sobre todo oxidativa para las transformaciones de los hidrocarburos cíclicos. En algunos casos, se producen reordenamientos y carbonos se han ganado o perdido, lo que resulta en estructuras en las que el esqueleto de isoprenoides regulares ya no esté intacto. El acoplamiento reductivo de dos moléculas de FPP en una manera "cabeza-a-cabeza" genera el triterpeno escualeno, que a su vez puede ser modificada por ciclación y esteroides relacionados. De manera análoga, GGPP es el precursor de los tetraterpenos que incluyen los carotenos y xantofilas. El resultado para politerpenos es el alargamiento adicional de GGPP, o en algunos casos FPP o GPP más directamente, mediante la adición de unidades de IPP.³⁶

Los terpenos pueden ser definidos como aquellas sustancias que se derivan por biosíntesis del IPP (Esquema 1).

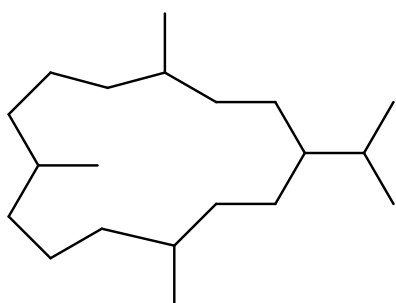


Esquema 1. Ruta biogénica para la formación de los diferentes terpenos.

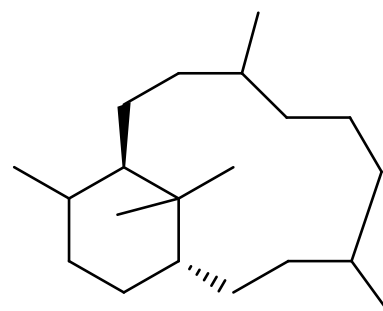
Las plantas superiores producen una gran variedad de sustancias isoprenoides. Algunos encontrados en la mayoría de las plantas tienen un papel en los procesos fundamentales de metabolismo de la energía y en conjuntos macromoleculares necesarios para el crecimiento.

1.7. Diterpenos

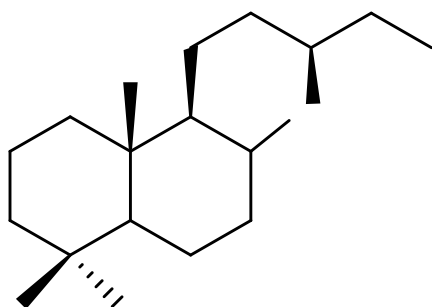
Los diterpenos definidos por su origen biosintético, son aquellos que están constituidos de cuatro unidades de isopreno unidas cabeza-cola cada una, su precursor es el difosfato de geranil-geranilo, por lo que constan de veinte átomos de carbono, abreviándolos como C₂₀. Los diterpenos pueden ser acíclicos que son los menos frecuentes o los ciclados que se clasifican de acuerdo al número de anillos presentes en el sistema, entre los que se encuentran a los diterpenos monocíclicos macrocíclicos de esqueleto de cembrano (**1**); los diterpenos bicíclicos como los verticilanos (**2**), los labdanos (**3**), clerodanos, etc.; los tricíclicos como los pimaranos (**4**), taxanos, basmanos, isopiramanos, abietanos, casanos y rosanos; los tetracíclicos como los kauranos (**5**), atisiranos, beyeranos y giberelinas y pentacíclicos como los traquilobanos (**6**).³⁷



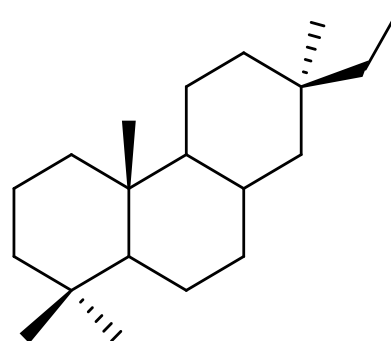
1



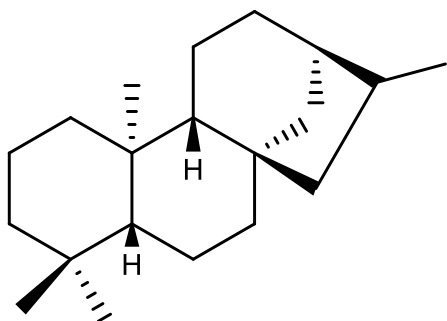
2



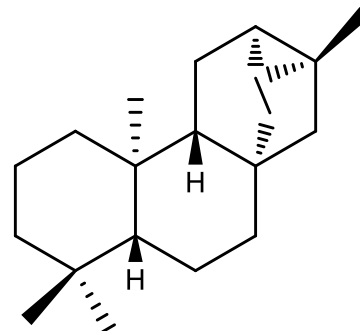
3



4



5



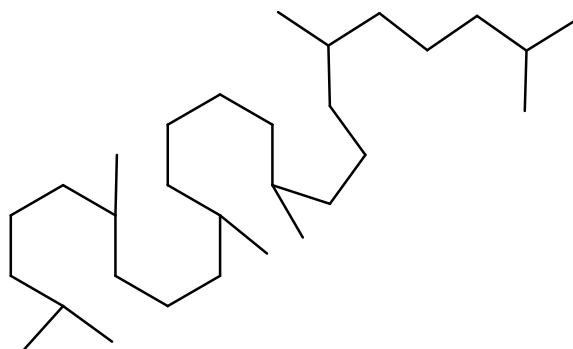
6

1.8. Triterpenos

Los triterpenos son los terpenos de treinta átomos de carbono. Son generados a partir de la unión cabeza-cabeza de dos unidades de quince átomos de carbono. A la fecha se han aislado más de 20,000 triterpenos, entre ellos los tetracíclicos y los pentacíclicos, cabe mencionar que éstos últimos son los más abundantes.

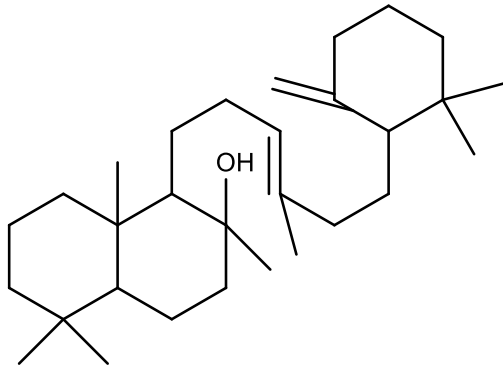
Actualmente los triterpenos se encuentran clasificados en base a su estructura, la cual puede ser de cuatro clases:

I.- Los triterpenos de cadena abierta como el Escualano (7).

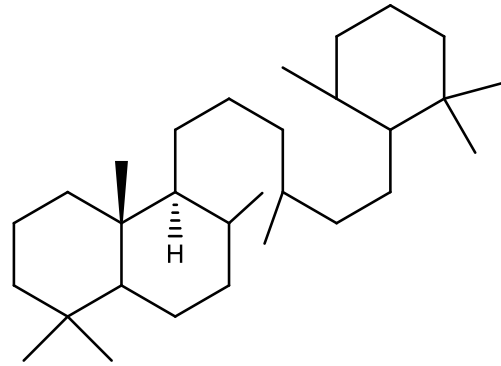


7

II.- Los triterpenos tricíclicos, como la Ambreína (8), con esqueleto de ambrano (9).



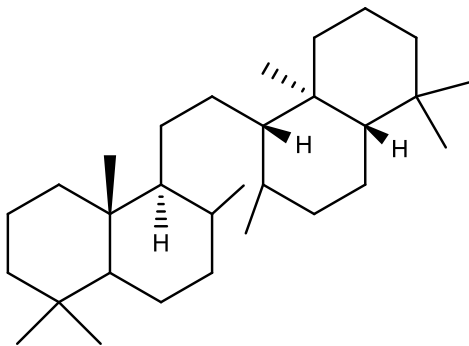
8



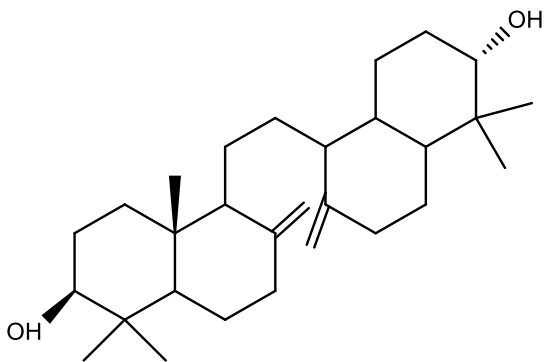
9

III.- Los triterpenos tetracíclicos los cuales a su vez subdividen en dos grupos:

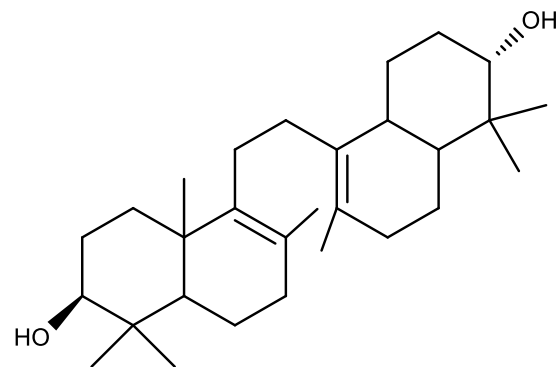
- a) Los que tienen esqueleto de onocerano (**10**), que consiste en cuatro anillos de seis miembros, como el de la onocerina A (**11**) y el de la onocerina B (**12**).



10



11



12

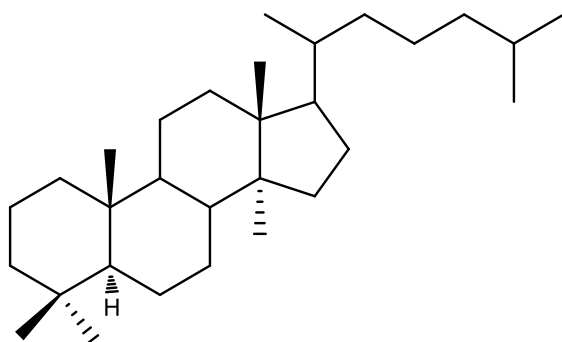
b) Los triterpenos tetracíclicos que tienen esqueleto tipo esteroide con anillos del ciclopentanoperhidrofenantreno, se subdividen en cuatro subgrupos:

1.- Lanostano (**13**)

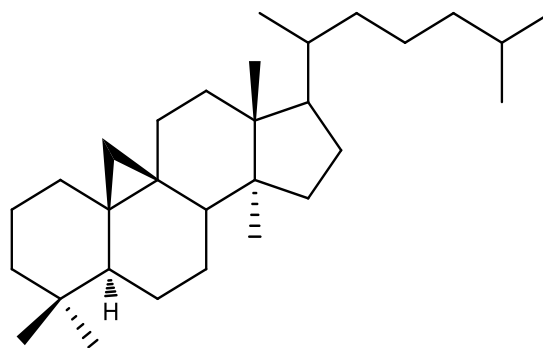
2.- Cicloartano (**14**)

3.- Eufano (**15**)

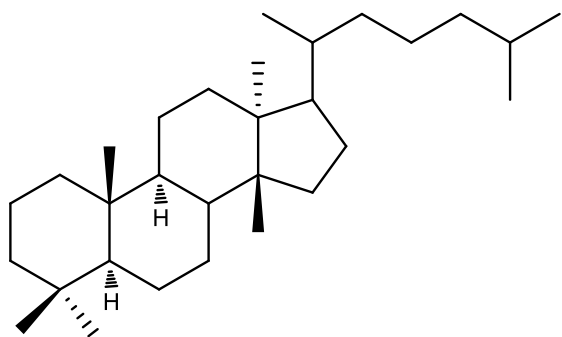
4.- Dammarano (**16**)



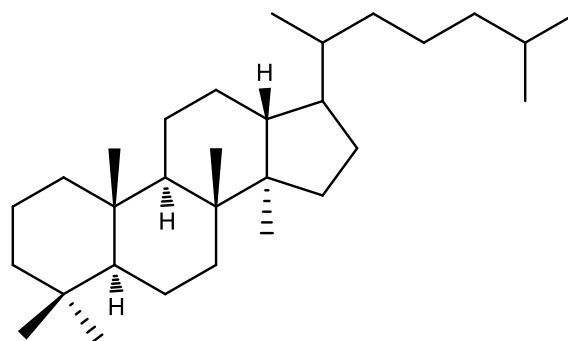
13



14



15



16

IV.- Los triterpenos que poseen un esqueleto pentacíclico. Estos triterpenos a su vez se subdividen en tres grupos principales:

a) Ursano (**17**)

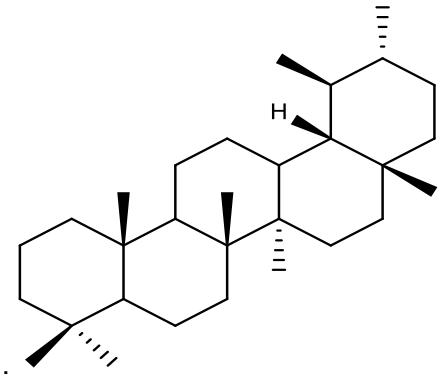
α -amirina (**18**)

b) Olenanano (**19**)

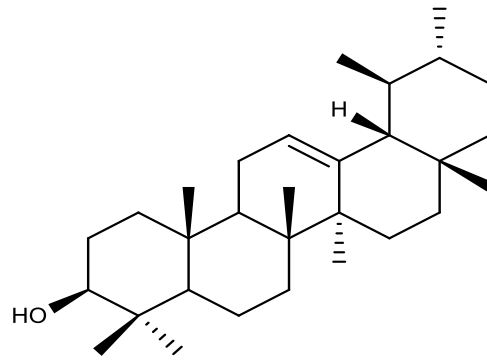
β -amirina (**20**)

c) Lupano (**21**)

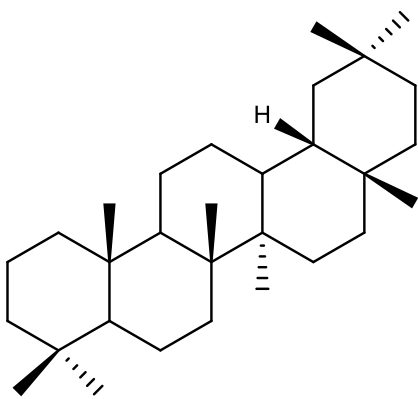
Lupeol (**22**)



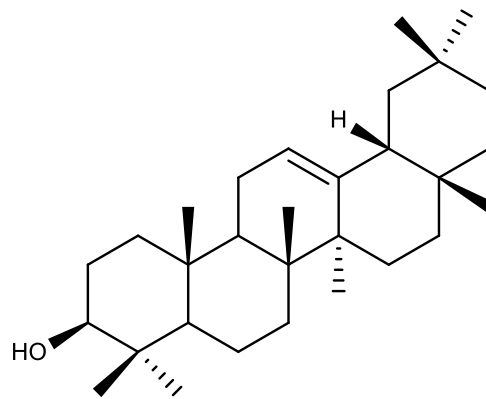
17



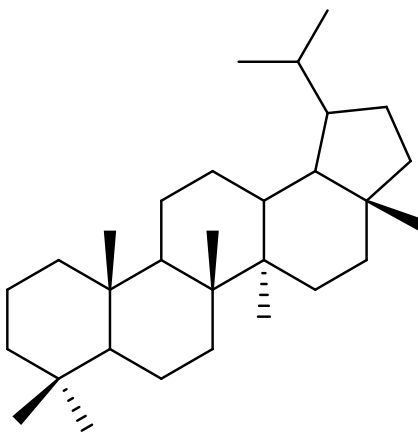
18



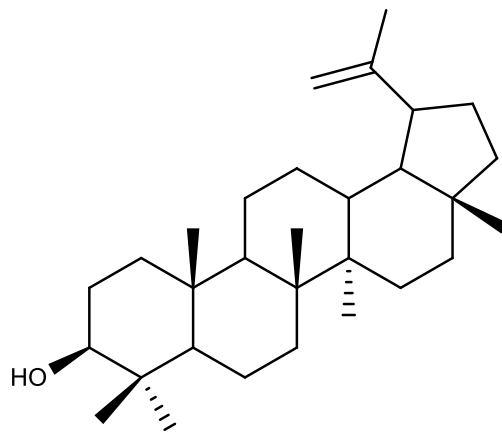
19



20



21



22

1.9 Lignanos

Los lignanos³⁸⁻³⁹ se encuentran químicamente relacionados a las ligninas, las cuales constituyen un grupo de polímeros heterogéneos del fenilpropano que se encuentran en las plantas, en ellas constituyen de manera importante la pared celular y se encuentran principalmente en los tejidos leñosos. La lignina siempre se encuentra asociada con los polisacáridos de la pared celular (Figura 2) como la celulosa, la hemicelulosa y las sustancias pécticas.

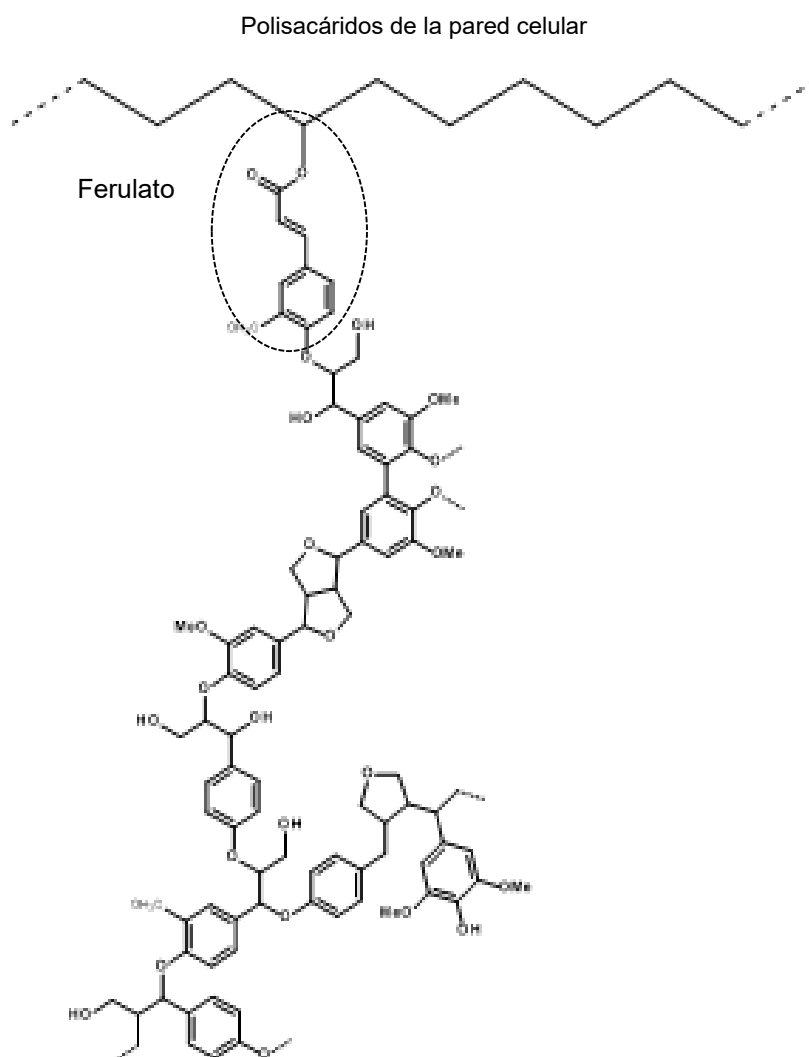
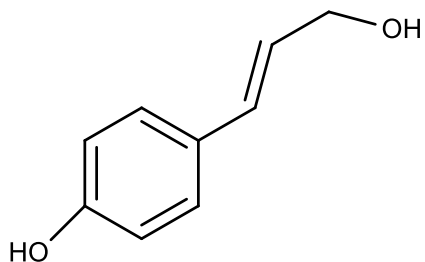
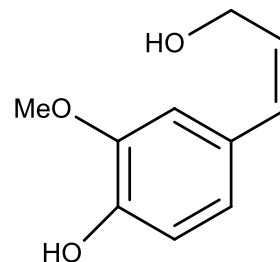


Figura 2. Formación de la lignina

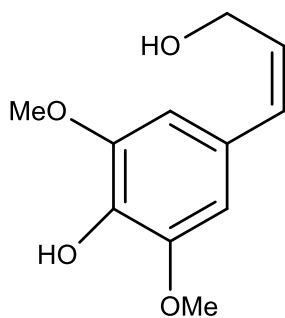
Los constituyentes monoméricos de las ligninas son tres alcoholes hidroxicinámicos conocidos como monolignoles, cuyos nombres son el alcohol Z-coumarílico (**23**), el alcohol coniferílico (**24**) y el alcohol sinapílico (**25**).



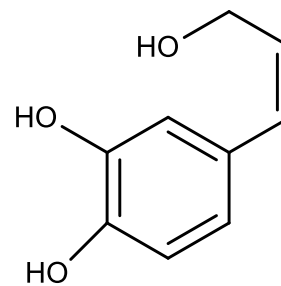
23



24



25



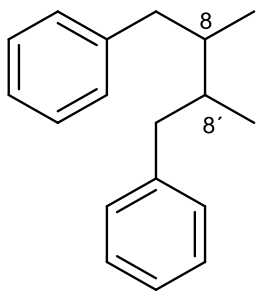
26

El alcohol cafeílico (**26**) no ha sido encontrado como un constituyente de la lignina, la cual es un componente característico de las paredes celulares secundarias.

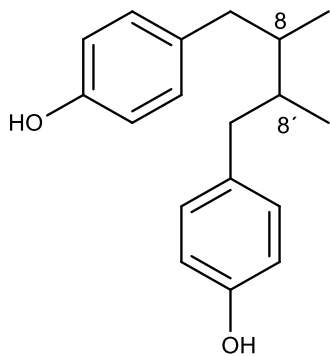
Los lignanos por su parte se encuentran definidos como las estructuras diméricas del fenilpropano y las unidades se encuentran incluidas en la biosíntesis de las ligninas.

Los lignanos se han definido también como los productos de acoplamiento de alcoholes cinamílicos o de sus análogos. Se encuentran subdivididos en subgrupos tomando en consideración las estructuras básicas o generales.

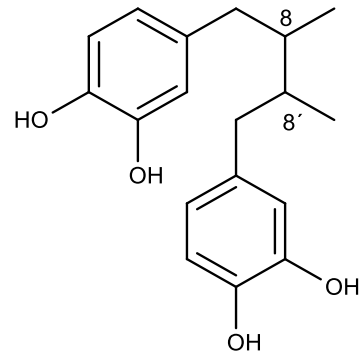
Las estructuras que se encuentran unidas sólo a través de los carbonos (C8-C8'), se denominan dibencilbutanos (**27**), algunas estructuras representativas de ellas que se encuentran simétricamente sustituidas como en el caso de los dibencilbutanos; conocarpol (**28**) y el ácido *meso*-nordihidroguaiarético (**29**).



27



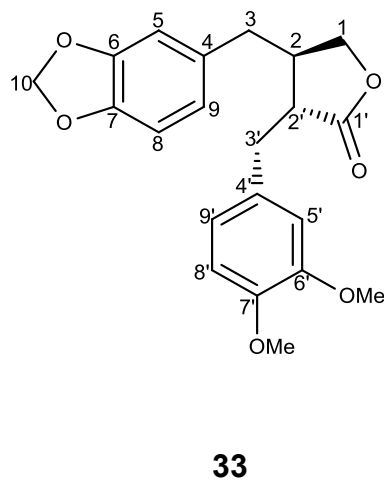
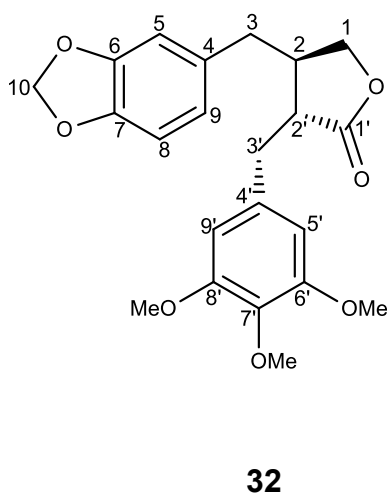
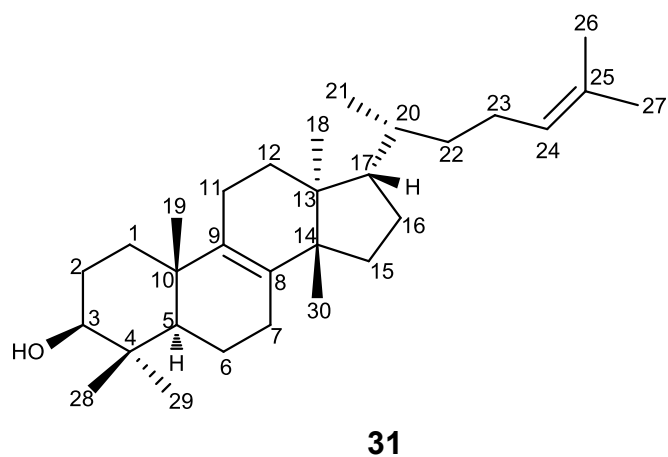
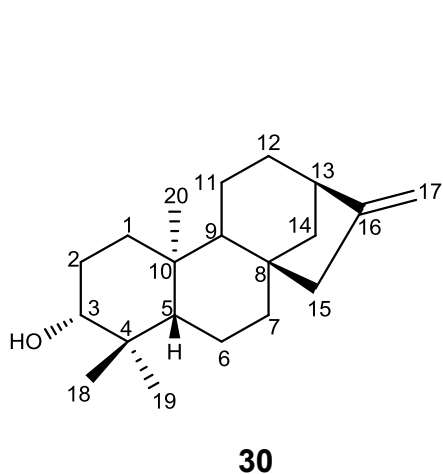
28

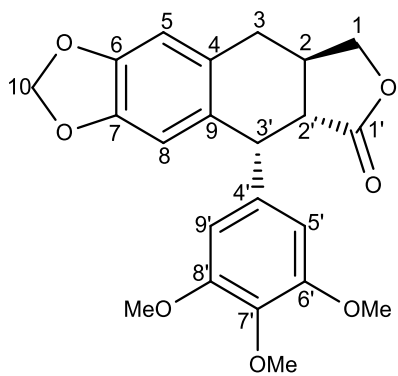


29

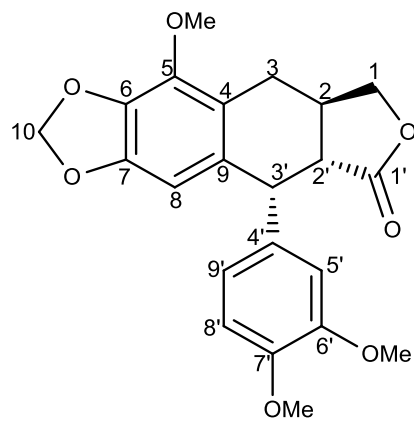
2. ANTECEDENTES

Estudios previos realizados por nuestro grupo de trabajo en las Burseráceas del título, demuestran que estas poseen metabolitos secundarios de naturaleza terpénica, tal es el caso del diterpeno *ent*-kaur-16-en-3-ol (**30**) y del triterpeno eufa-8,24-dien-3 β -ol (**31**), además de las lignan-lactonas yateína (**32**), 8'-desmetoxyateína (**33**), deoxipodofilotoxina (**34**), 5-O-metil- β -peltatina (**35**) aislados de *Bursera aptera* Ramirez. Mientras que de *Bursera mirandae* se obtiene mayoritariamente el triterpeno 3-*epi*-lupeol (**36**) y de *Bursera multifolia* se obtiene **35** y 8'-desmetoxideoxipodofilotoxina (**37**).

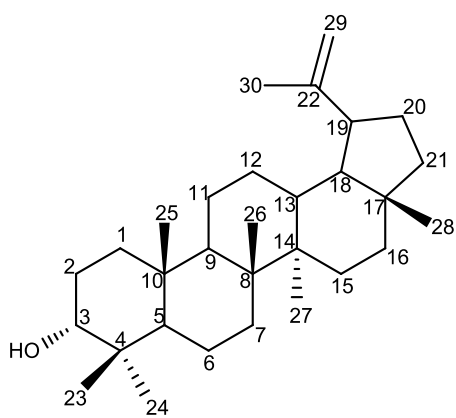




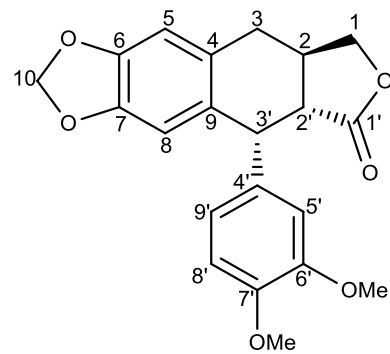
34



35

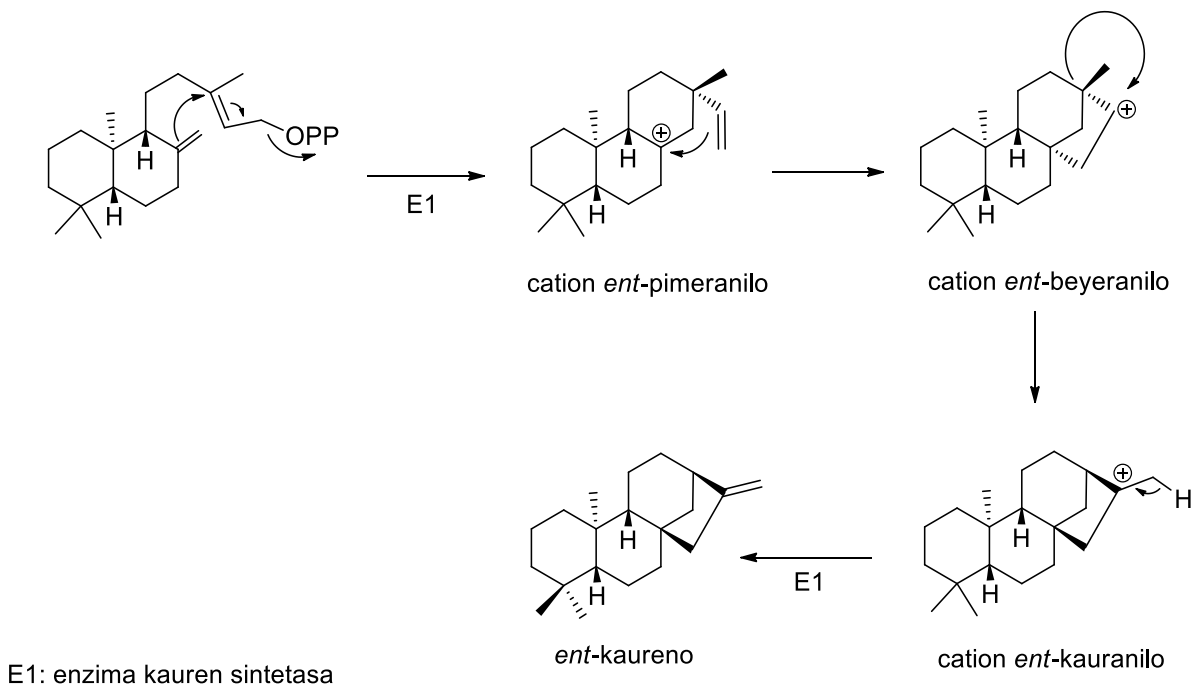


36



37

Cabe resaltar que para efectos de este proyecto es importante mencionar la ruta biogénica de los *ent*-kaurenos, es por ello que en el Esquema 2 se muestra dicha ruta.



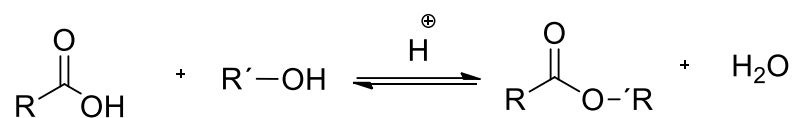
Esquema 2. Ruta biogénica de los *ent*-kaurenos.

2.1. Reacciones de esterificación

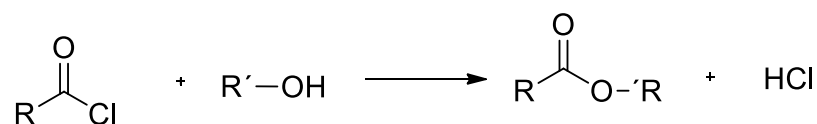
La esterificación es el procedimiento mediante el cual podemos llegar a sintetizar un éster. Los ésteres se producen de la reacción que tiene lugar entre un alcohol, ya sea con ácidos carboxílicos, cloruros de ácido o anhídrido de ácidos carboxílicos. Algunas reacciones generales de esterificación se muestran en el Esquema 3.

La forma quizás más común de esterificación es la utilización de calor y es conocida como esterificación de Fischer- Speier.

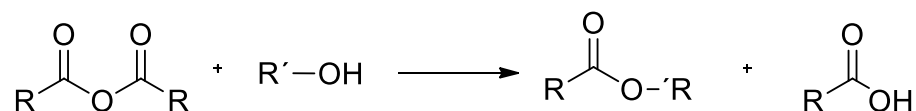
Esterificación catalizada por ácidos



Esterificación de cloruros de ácidos carboxílicos



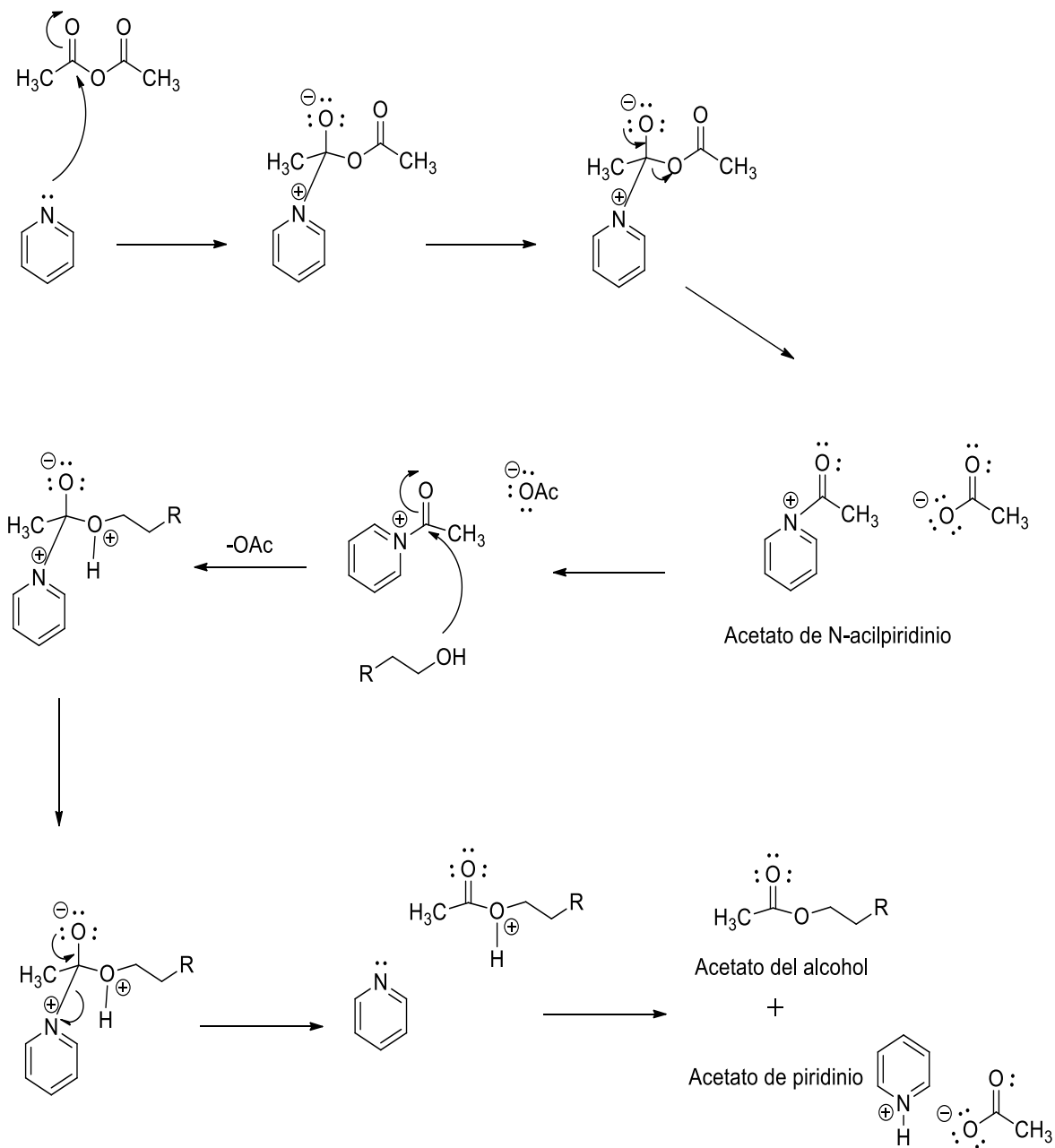
Esterificación de anhídridos de ácidos carboxílicos



Esquema 3. Reacciones generales de esterificación.

2.2. Reacción de acetilación de un alcohol con anhídrido acético y piridina

Las reacciones de acetilación representan en un esquema de trabajo de investigación, el tener que preparar algún producto cristalino a partir de un alcohol respectivo que por alguna causa, no pudo solidificar o que su punto de fusión es bajo y por consecuencia se dificultó su purificación y no se logró obtener el producto con la pureza deseada. El mecanismo de reacción se muestra en el Esquema 4.

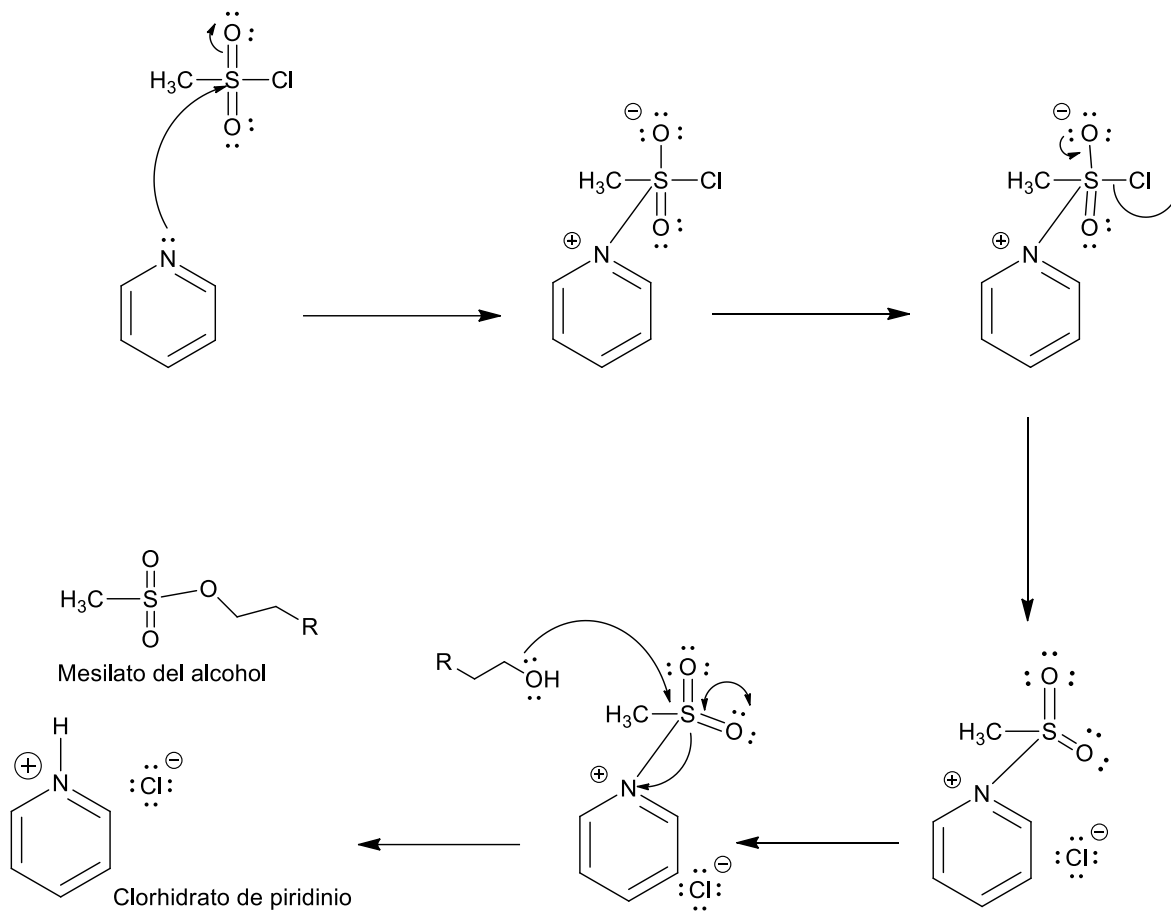


Esquema 4. Mecanismo de reacción de un alcohol con anhídrido acético y piridina.

2.3. Mesilación de un alcohol en medio básico

Las reacciones de mesilación representan por lo general, la preparación de compuestos, en los que se desea transformar un alcohol en un éster derivado de un ácido sulfónico que por lo general al formarse el mesilato, este grupo, se considera como un “buen grupo saliente”, el cual mediante reacciones específicas se podrá eliminar de las estructuras, más

fácilmente que la función oxidrilo de un alcohol. El mecanismo de reacción de la mesilación se muestra en el Esquema 5.



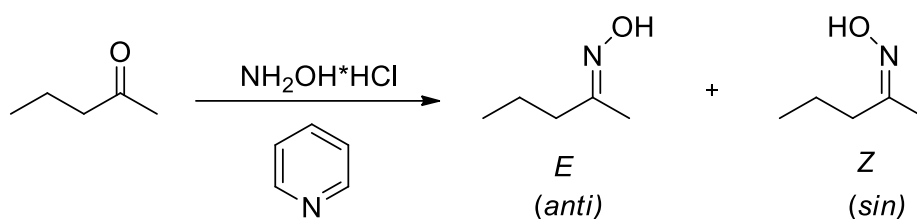
Esquema 5. Mecanismo de reacción para la formación de un mesilato

2.4. Síntesis de oximas

Las oximas son intermediarios útiles en síntesis orgánica, altamente cristalinos y son usadas no solo para la protección, caracterización y purificación de compuestos carbonílicos, si no también pueden ser usadas como intermediarios para la preparación de amidas, nitronas, nitrilos y aminas. También son empleadas como precursores en rearrreglos de Beckmann, para la síntesis de oxazoles, oxazinas, y para otros heterociclos.

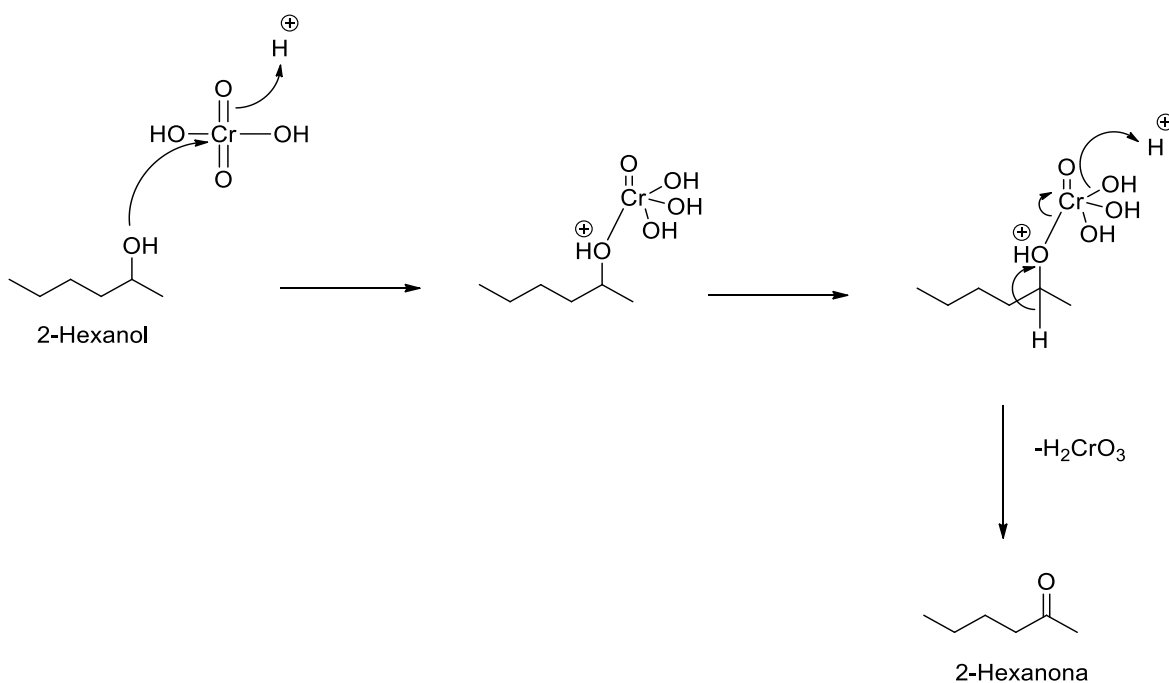
Las oximas se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas con hidroxilamina en un medio débilmente ácido.

Las oximas de aldehídos (aldoximas) y cetona (cetoximas) presentan isomería *Z* (*sin*) y *E* (*anti*) dependiendo de la posición del grupo hidroxilo.



2.5. Reacción de oxidación de un alcohol secundario

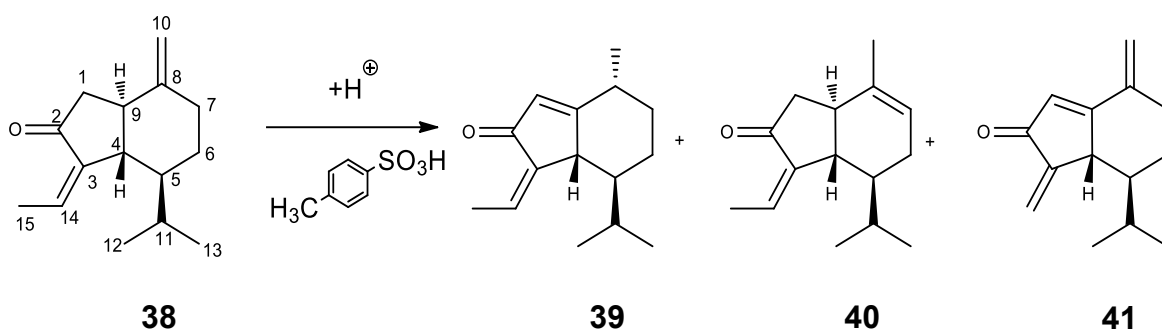
La oxidación de alcoholes proporciona aldehídos o cetonas, dependiendo del tipo de alcohol a oxidar. Alcoholes primarios generan aldehídos que pueden seguir oxidándose al respectivo ácido carboxílico, dependiendo del agente oxidante que se emplee. Los alcoholes secundarios oxidan a cetonas, mientras que los alcoholes terciarios son difíciles de oxidar y si lo hacen, normalmente implica rompimientos C-C para generar productos de descomposición. El mecanismo de reacción se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6. Mecanismo de reacción para la oxidación de alcoholes secundarios.

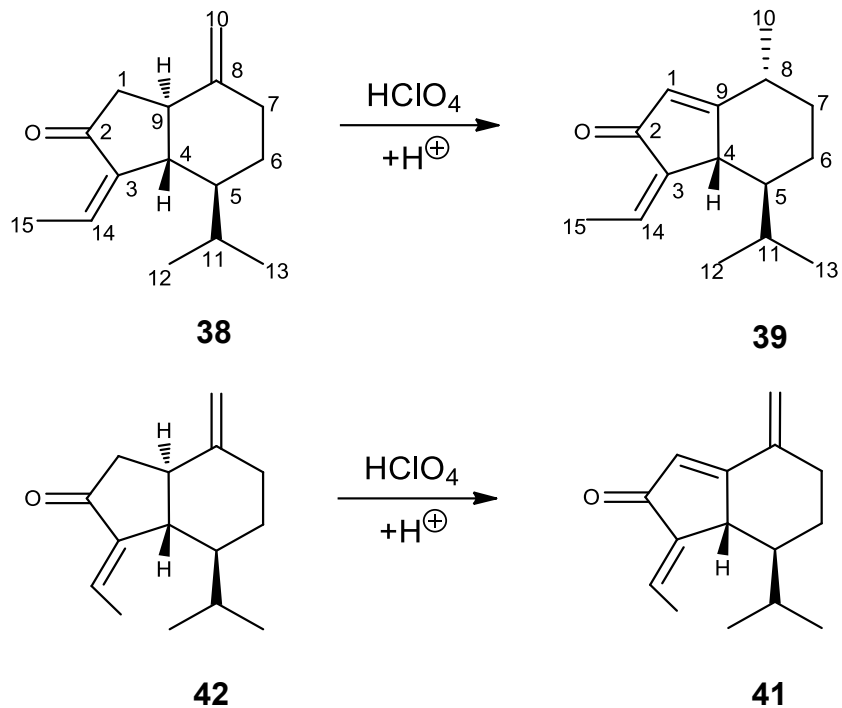
2.6. Tratamientos ácidos con HClO₄

El estudio de la reactividad química de las oplopanonas naturales **38** y **42** aisladas del *Senecio mexicanus* McVaugh⁴⁰⁻⁴² con el ácido *p*-toluensulfónico demostró que el sistema del esqueleto del oplopano mantiene la anillación cinco-seis, pero no así la colocación del doble enlace en $\Delta^{8(10)}$ del sistema del oplopano, sino que el tratamiento ácido promovió la obtención de tres productos isoméricos del rearrreglo del doble enlace exocíclico hacia el anillo de cinco y hacia el anillo de seis y también el cambio del isomerismo geométrico del metilo Me-15 (Esquema 7).



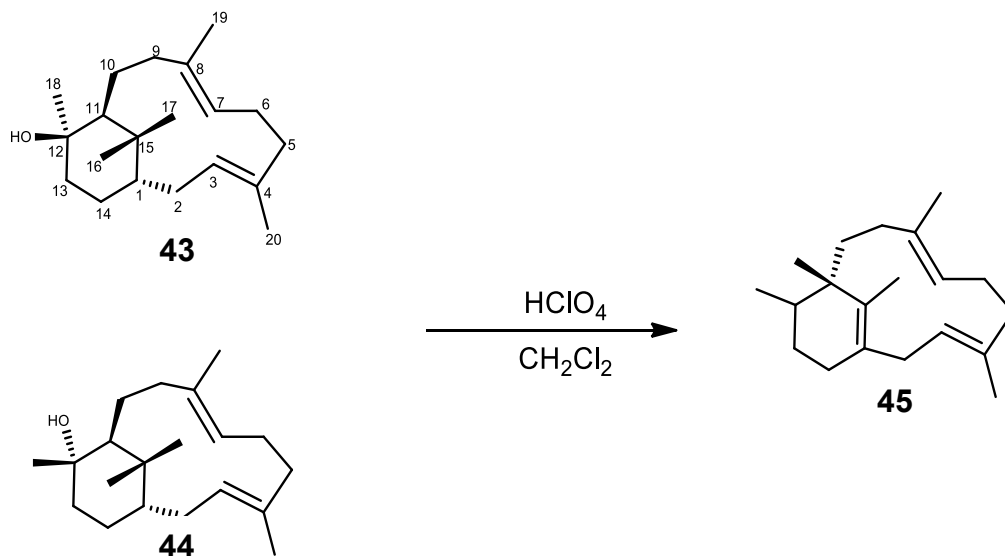
Esquema 7. Mezcla de productos isoméricos obtenidos por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico de **38**.

La selectividad del HClO₄ quedó demostrada al someter a reacción las oplopanonas isoméricas por separado, ya que permitió conocer que bajo estas condiciones el sistema de anillación de cinco miembros del oplopano se conservó y además el rearrreglo del doble enlace exocíclico fue estereoselectivo hacia Δ^{1-9} sin que se produjera la competitividad de la reacción de formación del isómero geométrico por el cambio de orientación del Me-15, por lo que dichas condiciones dieron cuantitativamente los productos **39** y **41** (Esquema 8).



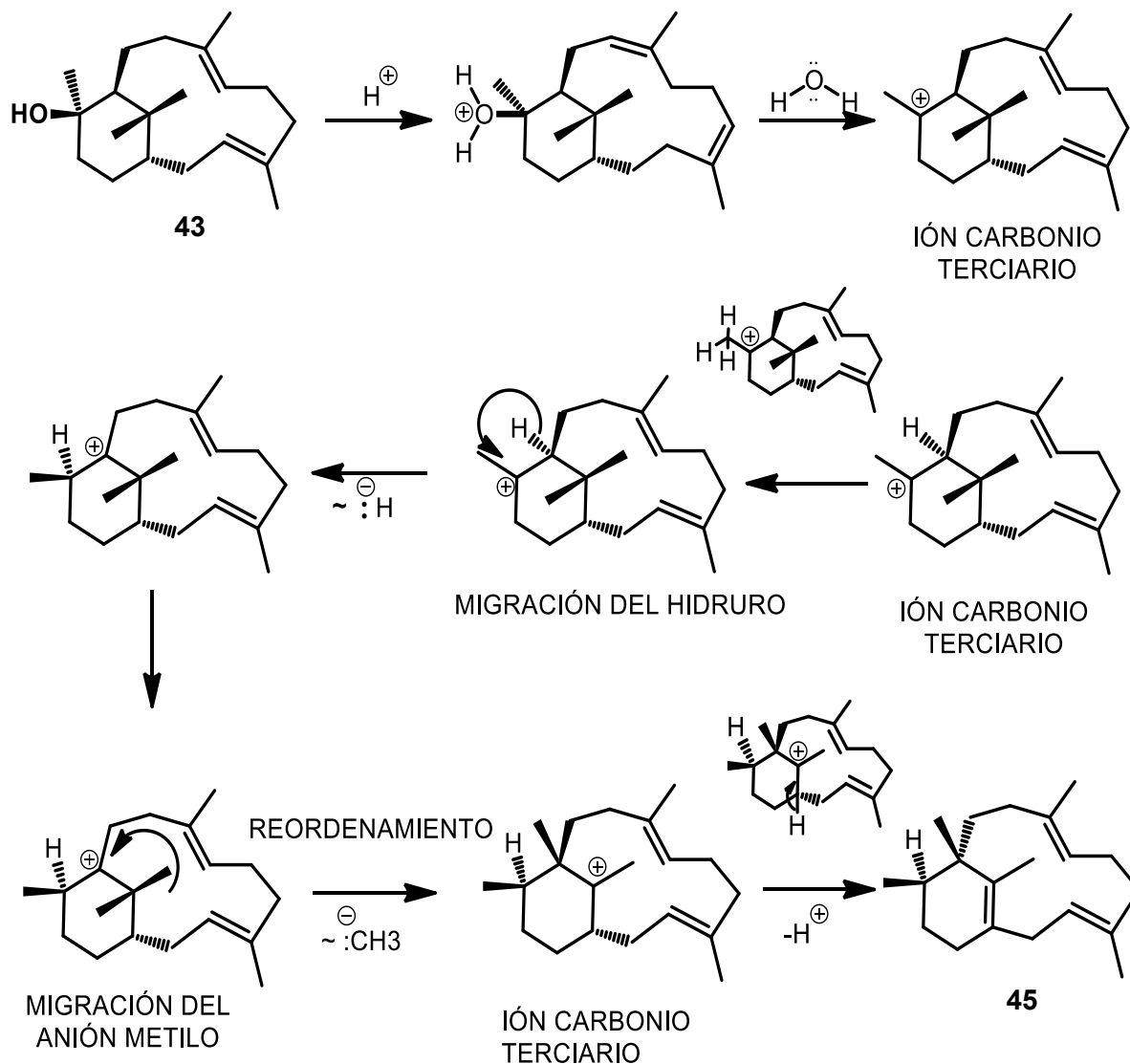
Esquema 8. Obtención de las oplopanonas isoméricas **39** y **41**

Por otro lado, a partir de extracto hexánico de *Bursera kerberi* y *Bursera suntui*⁴³⁻⁴⁷ se han aislado y caracterizado estructuras verticilénicas de tipo taxoide, tal es el caso del (+)-12-*epi*-verticilol (**43**) y el (+)-verticilol (**44**), los cuales al ser sometidos bajo condiciones acidas con el HClO_4 genera el producto de rearreglo **45**, tal como se muestra en el Esquema 9.⁴⁸



Esquema 9. Tratamiento ácido de verticilenos.

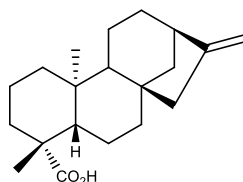
En el Esquema 10 se muestra el mecanismo propuesto para la transformación del verticileno **43** para dar **45**.



Esquema 10. Mecanismo de la formación propuesto para el fomactatrieno **45** a partir del 12-epi-verticilol **43** con el $HClO_4$.

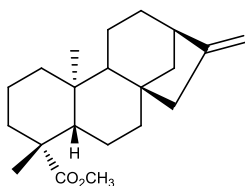
2.7. Importancia biológica de *ent*-kaurenos y *ent*-beyerenos

Los *ent*-kaurenos y *ent*-beyerenos, son importantes no solo desde el punto de vista químico, sino también desde el punto de vista biológico, pues existen en la literatura varios estudios acerca de las propiedades biológicas de estos metabolitos, así como también de sus derivados. Tal es el caso del ácido *ent*-kaurenoico (**46**), el cual posee una importante actividad bactericida contra bacterias gram positivas tal como *Staphylococcus aureus* y *Saphylococcus epidermidis*.⁴⁹

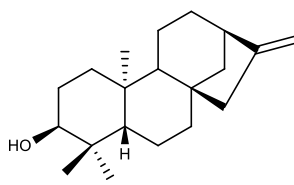


46

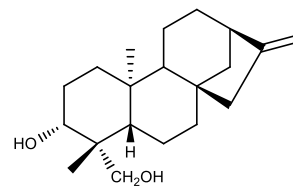
Otros estudios revelan que algunos derivados con esqueleto de *ent*-kaureno, poseen cierta actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de colón, próstata y mamá tal es el caso de los compuestos **47-51**.⁵⁰



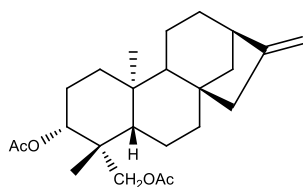
47



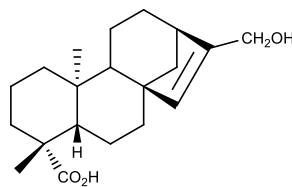
48



49



50

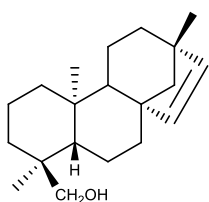


51

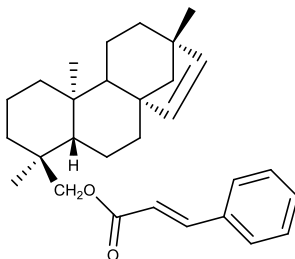
Es importante mencionar que la presencia de ciertos grupos funcionales es necesaria para que cierta actividad biológica se vea disminuida o incrementada, como en el caso de la

comparación entre los derivados **48** y **49**, pues el compuesto **49** mostró baja citotoxicidad frente a líneas celulares de cáncer de colon y próstata, pero alta citotoxicidad frente a líneas de cáncer de mama. Así como también el compuesto **50** mostró una ligera mejora en la citotoxicidad en todas las líneas celulares antes mencionadas.

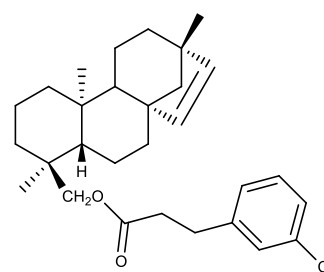
Por su parte algunos derivados con esqueleto de *ent*-beyereno mostraron una importante actividad protectora en modelos de lesiones gástricas HCl/EtOH inducida en ratones, tal es el caso de los compuestos **52-55**.⁵¹



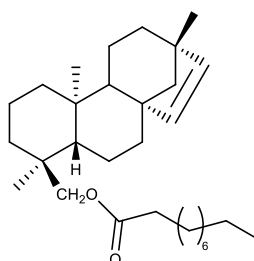
52



53



54



55

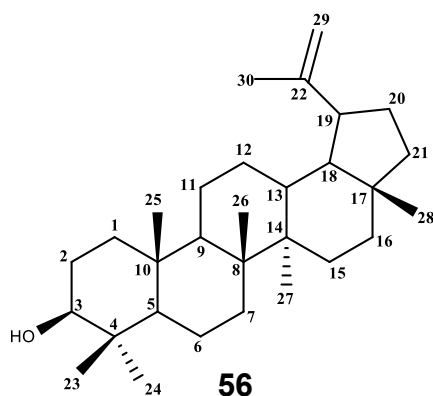
2.8. Importancia biológica del eufol y lupeol.

El eufol se encuentra ampliamente distribuido en la familia Euphorbiaceae, la cual se caracteriza por la presencia de vasos laticíferos, canales muy ramificados que contienen un látex blanco, altamente venenoso, en muchos casos se toman precauciones a la hora de manipular estas plantas pues deben usarse guantes o lavarse muy bien las manos después de trabajar con ellas.



Existen reportes en la literatura acerca del uso de este metabolito en los cuales mencionan que posee actividades antivirales y antiinflamatorias, además en una aplicación tópica, mostró que suprime el efecto promotor de tumores en la 2^a etapa de la carcinogénesis en la piel del ratón. Así como también se considera que tienen efectos en el tratamiento contra la tuberculosis.⁵²

Por su parte el lupeol (**56**) ha mostrado una importante actividad antiinflamatoria, al mitigar la inflamación intestinal inducida por DSS en ratones,⁵³ otros estudios revelan su alto poder como hepatoprotector, ya que cuando se administra conjuntamente con acetaminofén se reduce de forma efectiva el estrés oxidativo y se evita la hepatotoxicidad.⁵⁴



3. JUSTIFICACION

La obtención de nuevos derivados a partir de metabolitos terpénicos y lignánicos aislados previamente como componentes mayoritarios de las Burseráceas del título, las cuales fueron seleccionadas representativamente de acuerdo a la naturaleza de su corteza, ya que se escogió un “cuajote amarillo”, un “cuajote rojo” y una especie intermedia por las características de su defoliación, así como también por la naturaleza de los metabolitos mayoritarios previamente aislados.

Las estructuras aisladas mayoritariamente de estas especies son metabolitos lignánicos y terpénicos de propiedades biológicas relevantes, ya que se ha determinado que se muestran actividades citotóxicas y antitumorales, así como también presentan funciones químicas en las que se puede valorar su reactividad sometiéndolos a distintas condiciones de reacción.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Aislar los metabolitos mayoritarios de las tres especies seleccionadas y obtener derivados con el objeto de establecer la reactividad de los grupos funcionales que poseen, así como también, caracterizar los nuevos derivados mediante sus propiedades físicas y espectroscópicas para la validación de su reactividad química.

4.2. Objetivos específicos

1. Colectar las tres especies de Burseráceas y obtener los extractos de interés.
2. Llevar a cabo el aislamiento y purificación de los metabolitos terpénicos y lignánicos procedentes de cada una de las tres especies.
3. Llevar a cabo diferentes reacciones (tratamientos ácidos, esterificaciones, oxidaciones, etc.) en las que se someterán las funciones químicas con las que cuentan los metabolitos terpénicos y lignánicos para obtener los respectivos derivados.
4. Elucidar las estructuras de los nuevos derivados mediante métodos físicos y espectroscópicos.

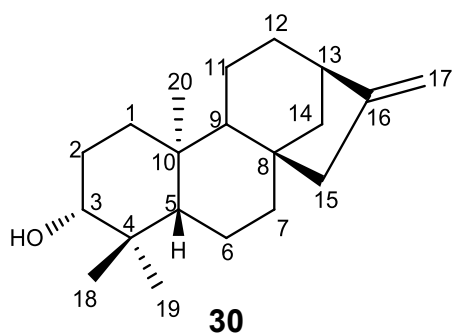
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Procedimiento para la obtención de los extractos hexánicos y metabolitos aislados.

Para obtener las materias primas, se colectaron los tallos de las tres especies de Burseraceas, los cuales se cortaron en pequeños canutos para luego ser macerados por separado y así obtener sus respectivos extractos hexánicos.

El proceso de maceración consistió en cortar los tallos de las diferentes especies en pequeños canutos, para posteriormente ser colocados en un bidón de 20 L y cada uno por separado ser sometidos a maceración en hexano durante un período de 7 a 10 días, transcurrido ese tiempo el licor de extracción se filtró dando una solución amarillo claro para el caso de la *Bursera aptera* y *Bursera multifolia* y una solución verde oscuro para el caso de la *Bursera mirandae*, dichas soluciones se concentraron por separado en rotavapor. Una vez evaporado el hexano, este se recuperó y se reutilizó en posteriores procesos extractivos.

Se tomó una alícuota de 4 g del extracto hexánico de los tallos de la *Bursera aptera* Ramírez y se sometió a un proceso cromatográfico en columna abierta empacada con sílica gel y alúmina. La elución se comenzó con hexano destilado, en donde de las fracciones de baja polaridad se obtuvieron aproximadamente 250 mg de un sólido ligeramente amarillento y ceroso, correspondiente al diterpeno (+)-*ent*-kaur-16-en-3-ol (**30**) cuyo espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente.



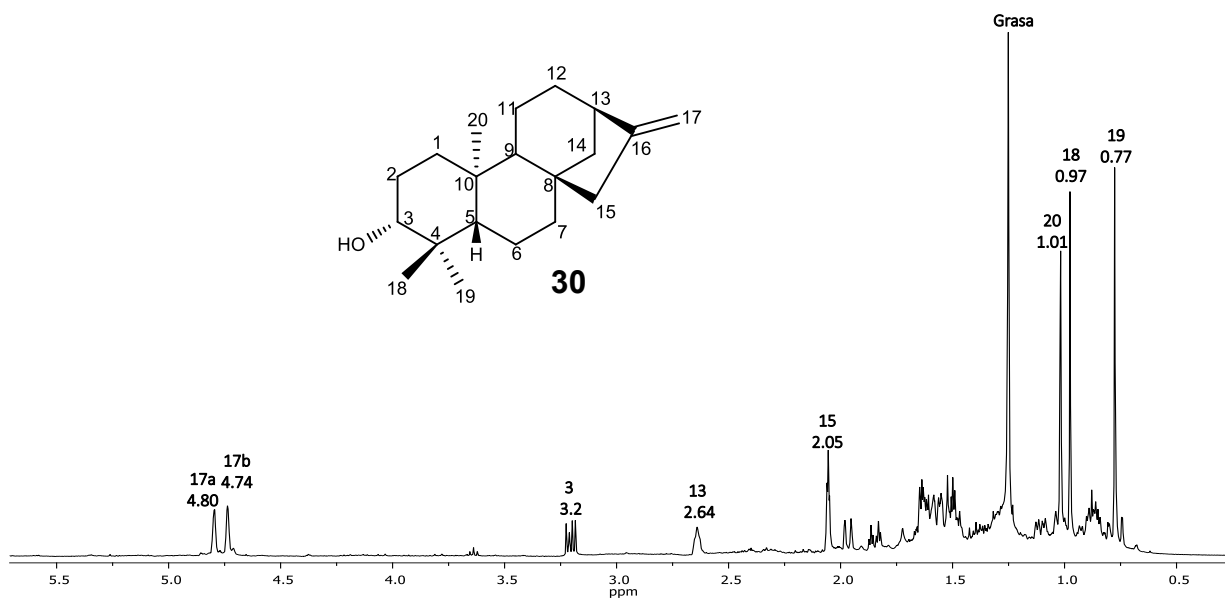


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del (+)-*ent*-kaur-16-en-3-ol (**30**) obtenido en las fracciones de baja polaridad.

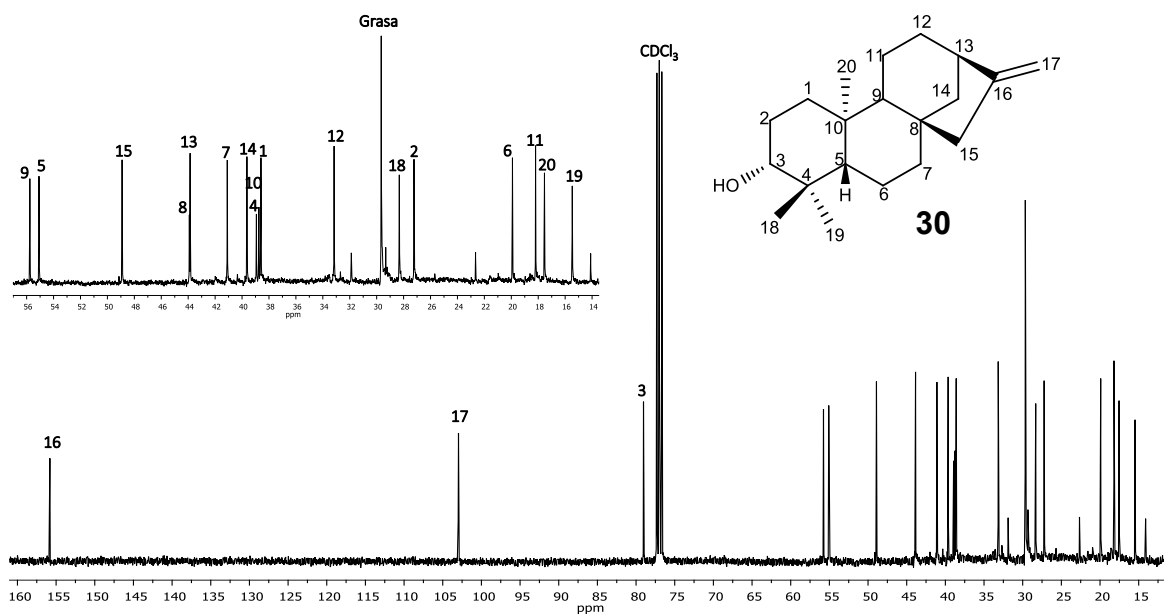


Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del (+)-*ent*-kaur-16-en-3-ol (**30**).

De la fracción F19 a la F27 eluidas con Hexano:CH₂Cl₂ 8:2 se obtuvieron 600 mg de un sólido blanquecino ligeramente ceroso correspondiente al triterpeno tetracíclico eufa-8,24-dien-3β-ol (**31**). El espectro de RMN de ¹H se comparó con el reportado en la literatura, dicha comparación se muestra en la Figura 5.

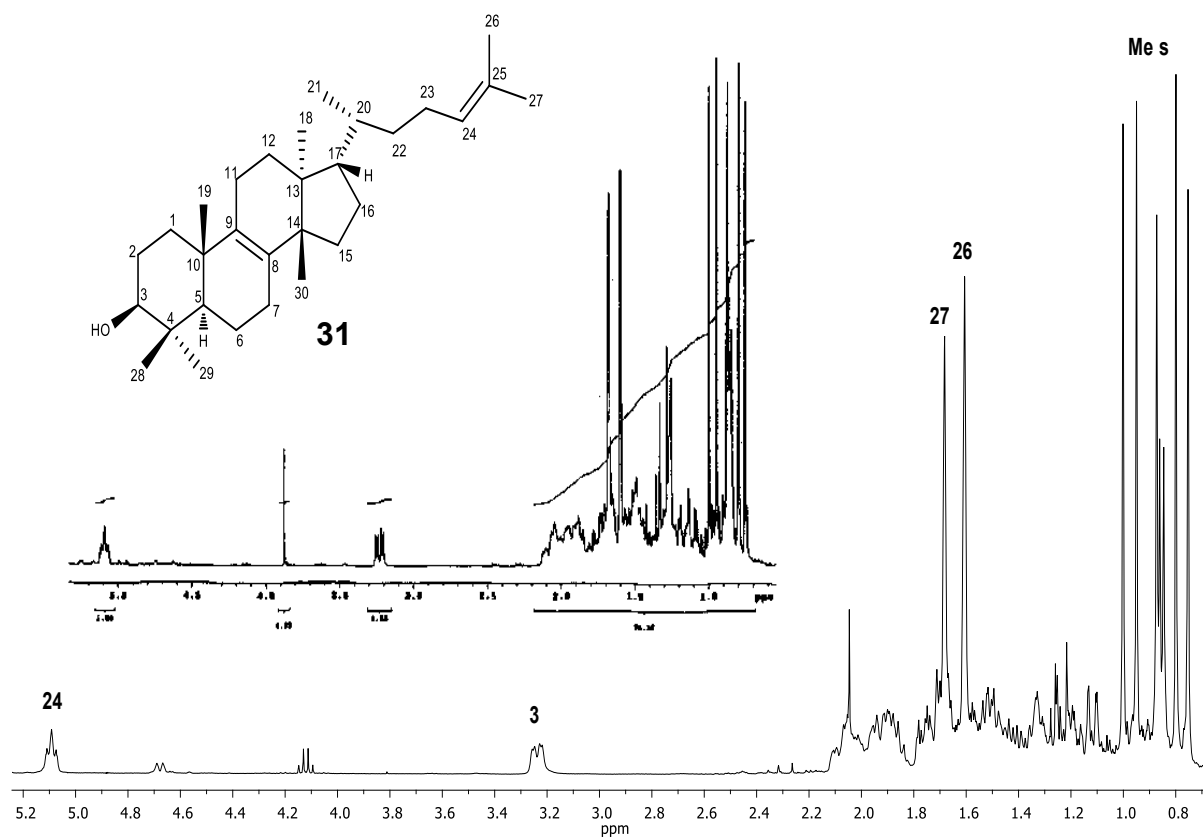


Figura 5. Comparación de los espectros de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ del compuesto **31** obtenido de la *Bursera aptera* Ramírez.

La comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ¹³C del reportado en la literatura⁵⁹ y del aislado de *Bursera aptera* se muestra en la Tabla IV.

Tabla IV. Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en ppm del eufa-8,24-dien-3 β -ol (**31**).

Numero de átomo de carbono	<i>Bursera aptera</i> R. (experimental)	Reportado ⁵⁹
1	35.2	35.2
2	27.9	27.8
3	78.9	78.8
4	38.9	38.8
5	50.9	50.9
6	18.9	18.89
7	27.6	27.6
8	134.0	134.0
9	133.5	133.4
10	37.2	37.2
11	21.5	21.5
12	30.9	30.8
13	44.1	44.0
14	50.0	49.9
15	29.7	29.7
16	28.1	28.1
17	49.6	49.6
18	15.6	15.6
19	20.1	20.1
20	35.9	35.8
21	18.9	18.86
22	35.4	35.3
23	24.7	24.7
24	125.2	125.1
25	130.9	130.6
26	17.7	17.6
27	25.7	26.0
28	28.0	28.0
29	15.5	15.5
30	24.5	24.4

Continuando con la elución de la columna cromatográfica de la *Bursera aptera*, de las fracciones de polaridad con mezcla de CH_2Cl_2 -AcOEt se obtuvo una mezcla compleja de lignan-lactonas, las cuales una vez separadas y purificadas se obtuvieron en forma de mieles con bajos rendimientos. Los datos espectroscópicos de RMN de ^1H para cada una de los lignanos se muestran en las Figuras 6 (yateína, **32**), Figura 7 (8'-desmetoxyateína, **33**), Figura 8 (deoxipodofilotoxina, **34**) y Figura 9 (5-O-metil- β -peltatina, **35**), respectivamente y fueron comparados con las lignan-lactonas obtenidas de otras *Burseras*.

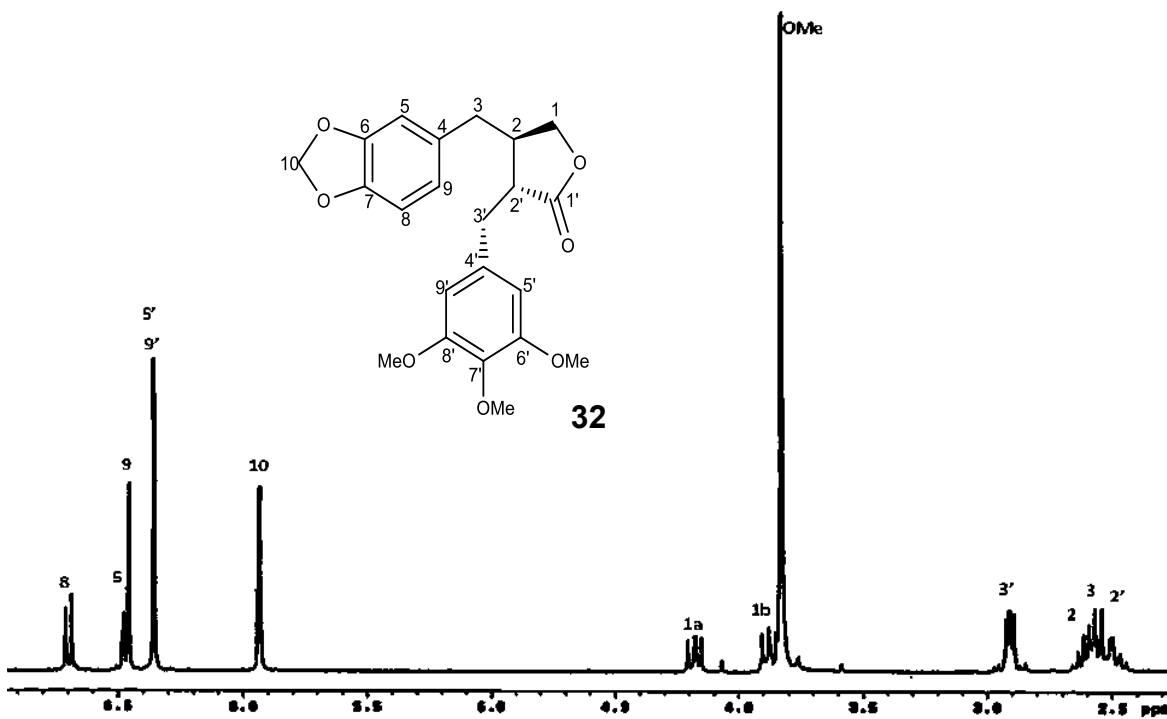


Figura 6. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃ de la yateína (32).

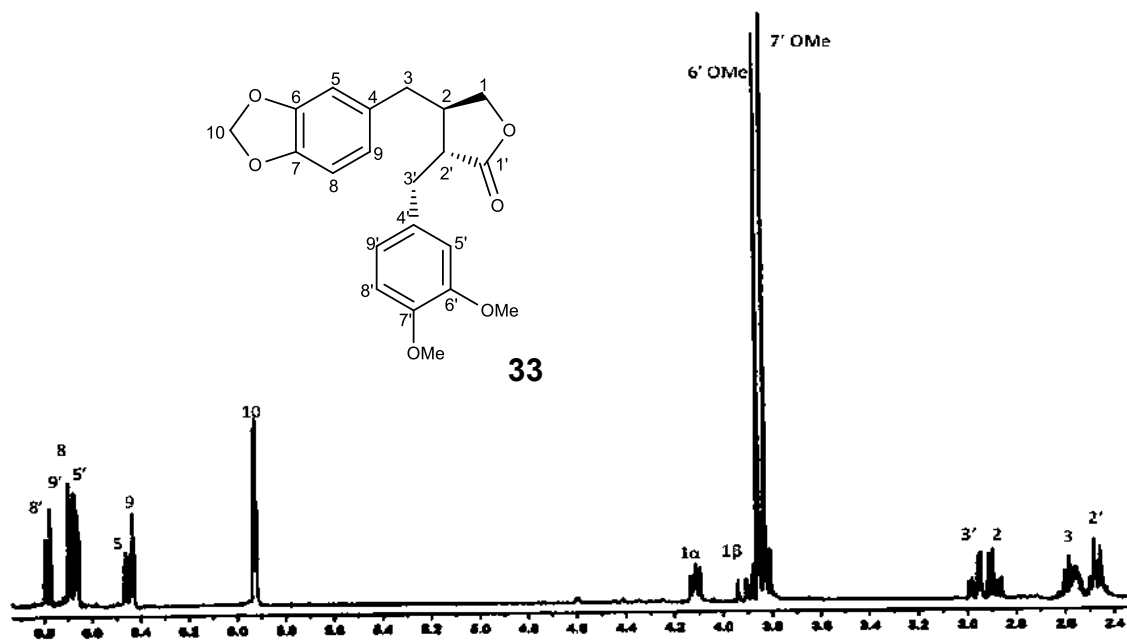


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃ de la 8'-desmetoxyateína (33).

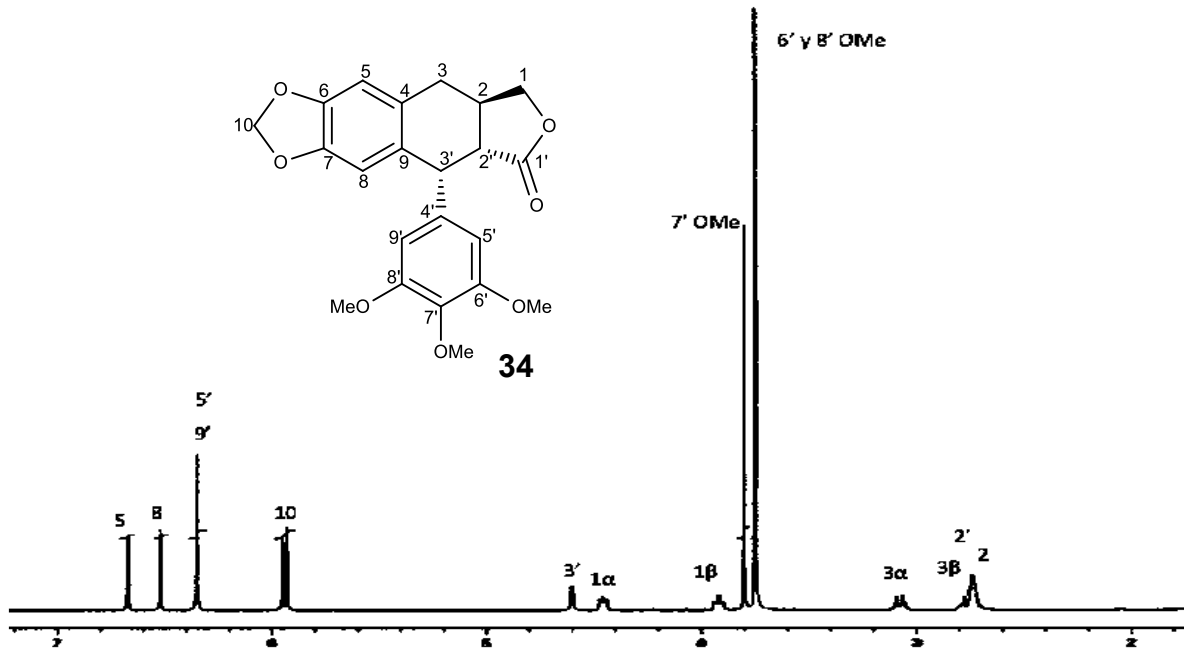


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la deoxipodofilotoxina (34).

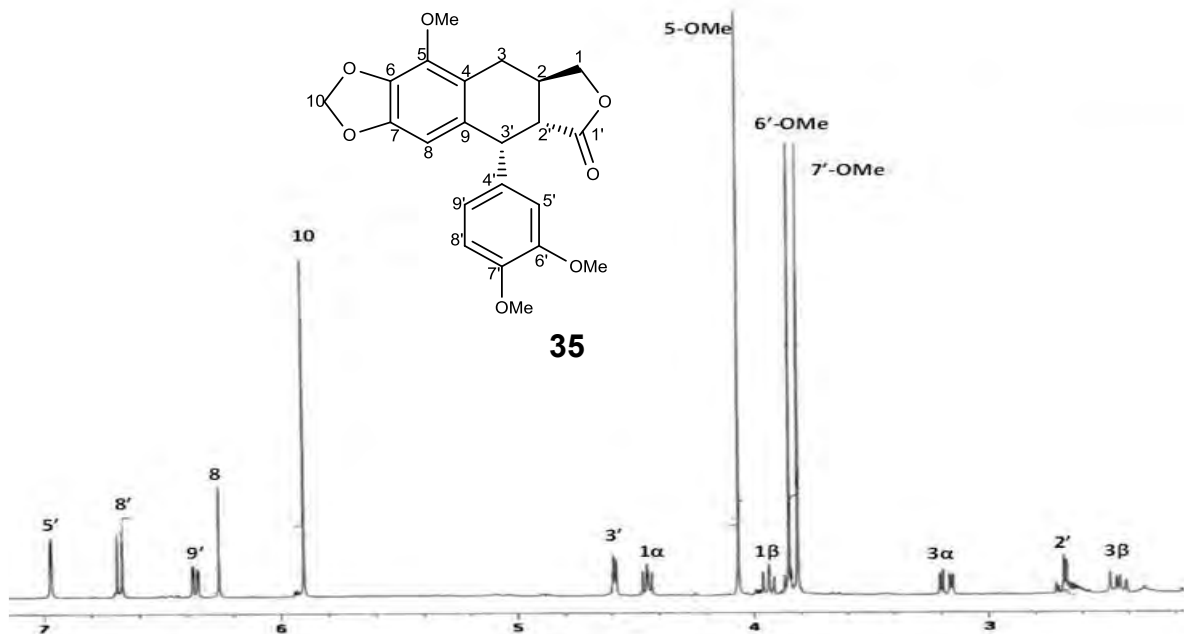


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la 5-O-metil- β -peltatina (35).

Del extracto hexánico de los tallos de *Bursera mirandae* se tomó una alícuota de 4 g y se sometió a un proceso cromatográfico usando gel de sílice y alúmina neutra como fase estacionaria. La elución se llevó a cabo a partir de la polaridad del hexano incrementando la polaridad con mezclas de Hex-CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂-AcOEt hasta MeOH.

De las fracciones de baja polaridad Hex-CH₂Cl₂ 7:3 se obtuvo como producto mayoritario el 3-*epi*-lupeol (**36**) cuyo espectro de RMN de ¹H se comparó con el aislado previamente y se muestra en la Figura 10.

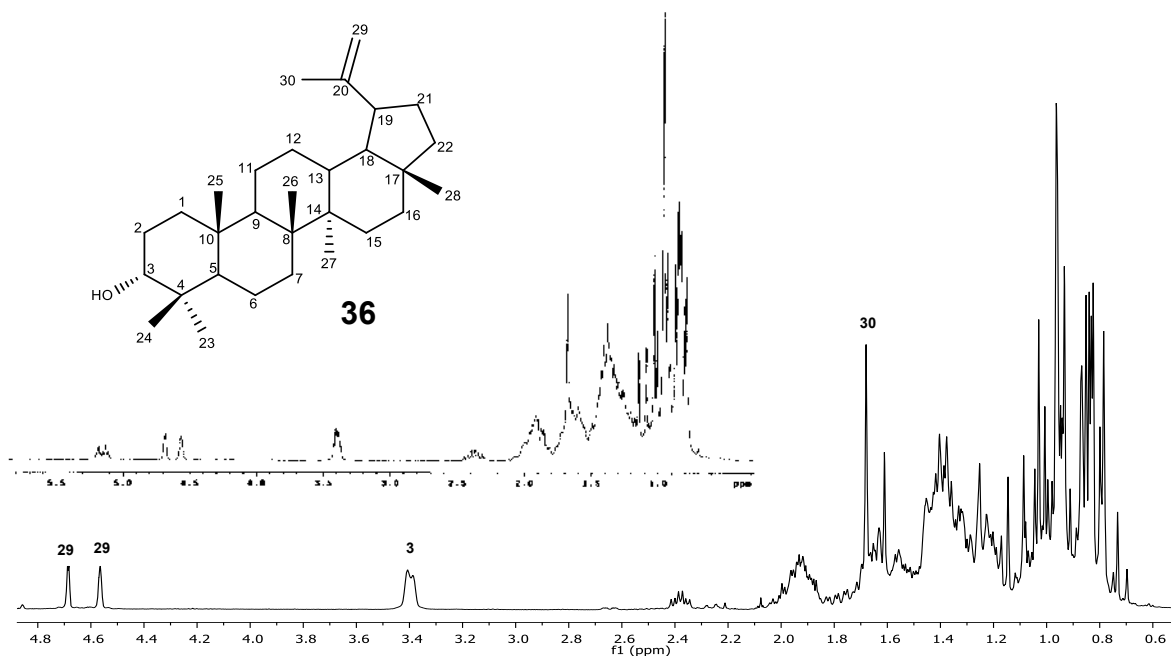


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ a 400 MHz del 3-*epi*-lupeol (**36**).

Del extracto hexánico de *Bursera multifolia* se tomó una alícuota de 5 g, los cuales fueron sometidos a un proceso cromatográfico en columna abierta, usando como fase estacionaria gel de sílice y alúmina neutra y como fase móvil una mezcla de disolventes, partiendo desde la polaridad del hexano hasta metanol.

De las fracciones F44-F60 con polaridad Hex-CH₂Cl₂ 1:1 se obtuvo una miel ligeramente verdosa. En dichas fracciones se lograron identificar una mezcla de lignanos, el espectro de RMN de ¹H de dichas fracciones se muestra en la Figura 11.

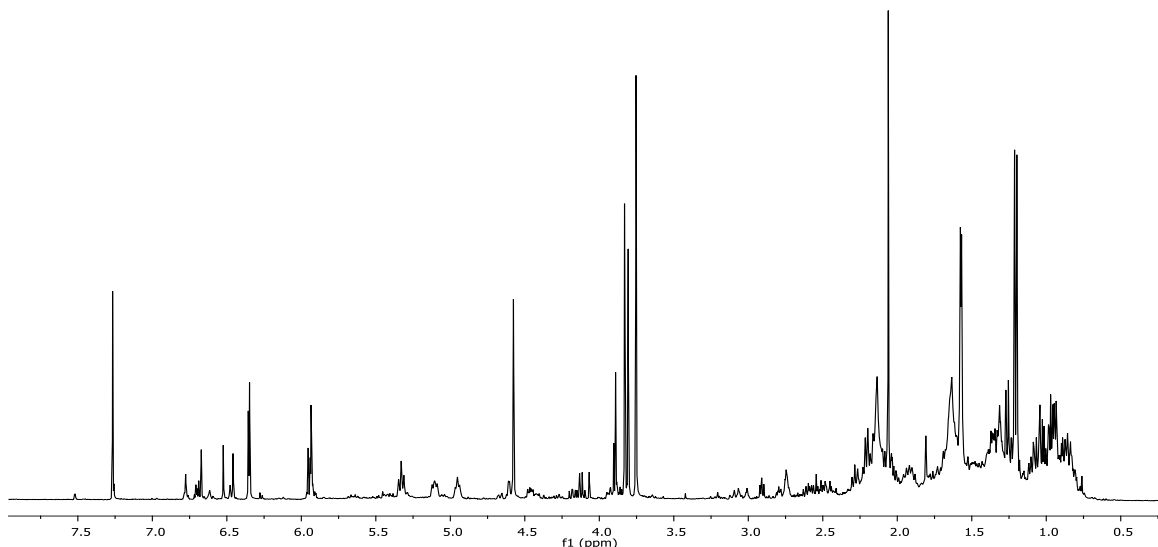


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de las fracciones F44-F60.

Después de realizar varios procesos cromatográficos para la purificación e identificación de los lignanos presentes en la mezcla, se logró identificar dos lignan-lactonas (en bajos rendimientos), las cuales se compararon con las obtenidas previamente de otras Burseras.⁶⁰ El espectro de RMN de ^1H de la 8'-desmetoxideoxipodofilotoxina (**37**) se muestra en la Figura 12 y el de la 5-O-metil- β -peltatina (**35**) en la Figura 13.

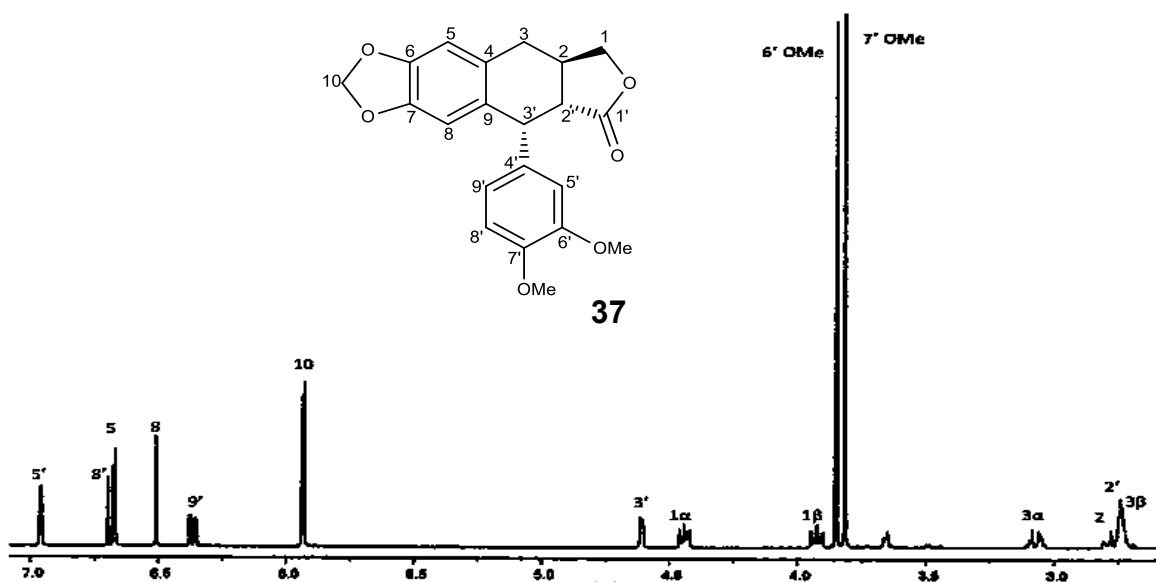


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la 8'-desmetoxideoxipodofilotoxina (**37**).

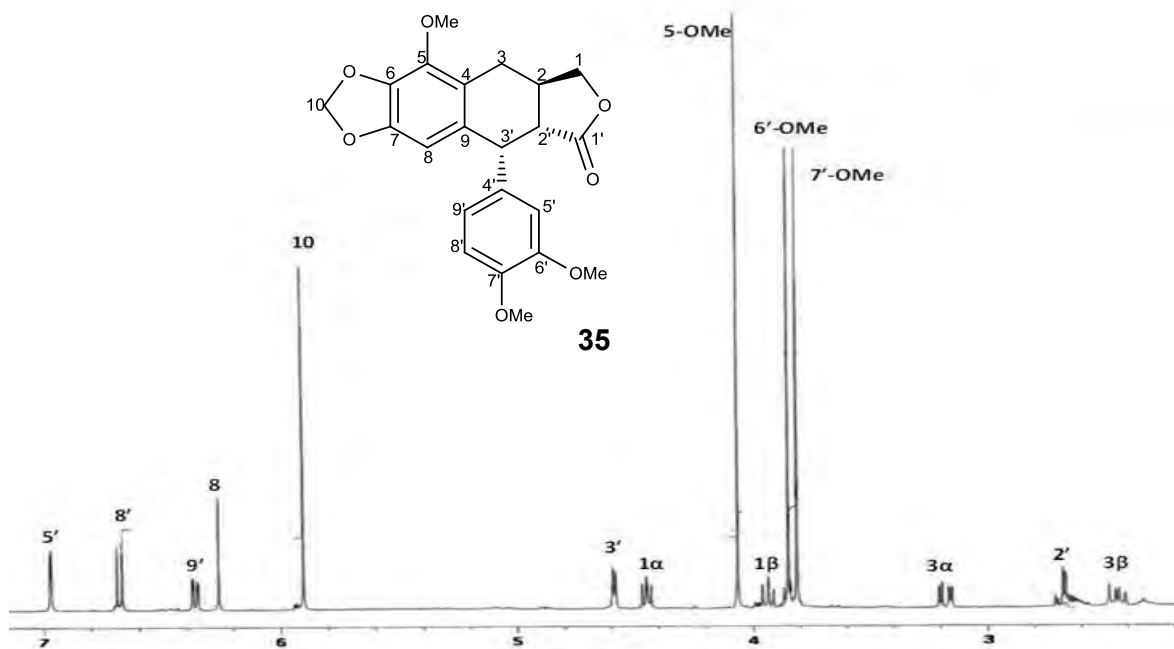
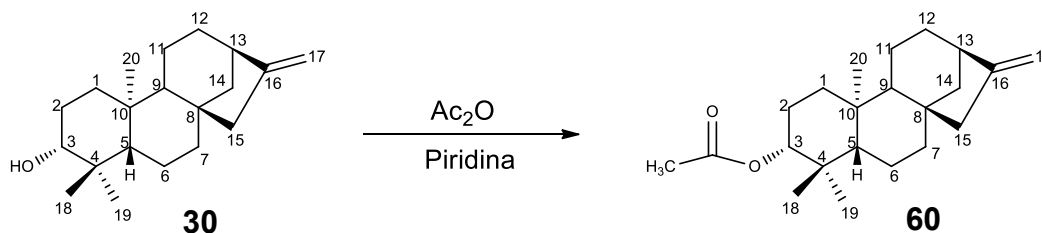


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la 5-O-metil- β -peltatina (**35**).

5.2. Reacciones realizadas al (+)-*ent*-kaur-16-en-3-ol (**30**)

5.2.1. Obtención del derivado acetilado **60**

Con la finalidad de determinar la reactividad del oxhidrilo secundario en C3, el producto natural **30** se sometió a condiciones de acetilación estándar utilizando piridina y anhídrido acético, (Esquema 11). El espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 14.



Esquema 11. Obtención del derivado acetilado **60**

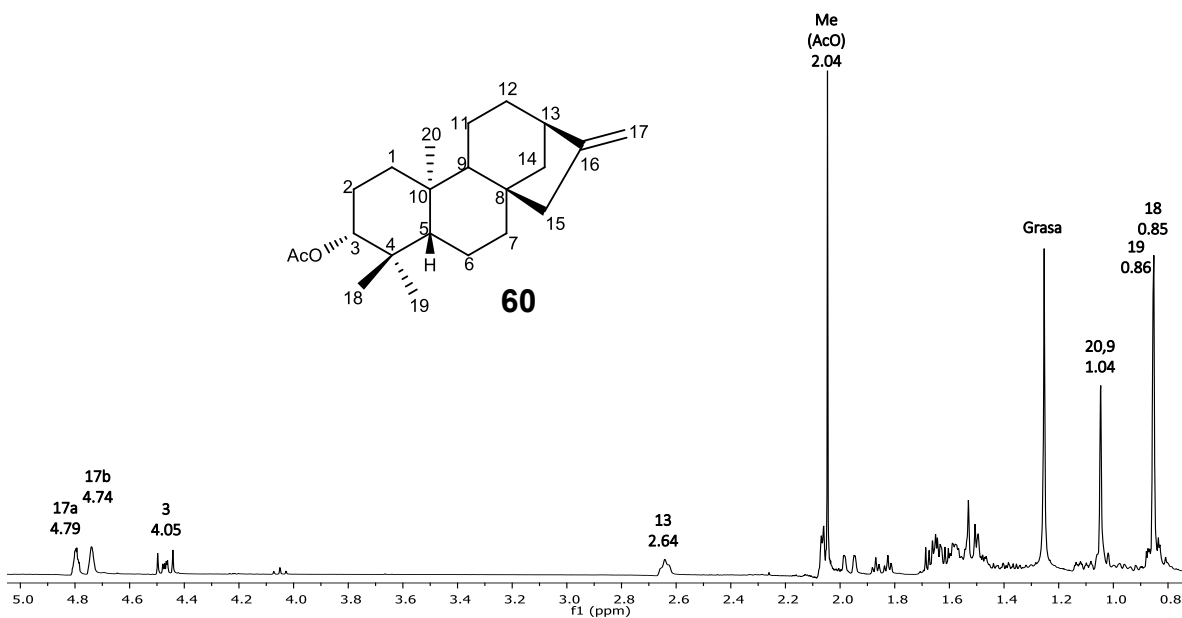
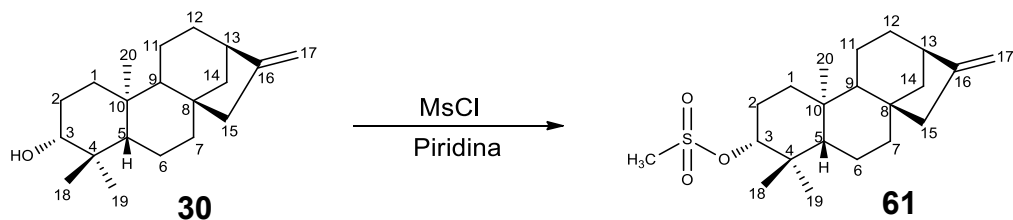


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del derivado acetilado **60**.

5.2.2. Obtención del mesilato **61**

Continuando con las reacciones de esterificación, se decidió preparar un éster de tipo sulfónico, para el cuál se usó cloruro de metansulfonilo (MsCl) y piridina (Esquema 12). El espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 15.



Esquema 12. Obtención del mesilato derivado **61**

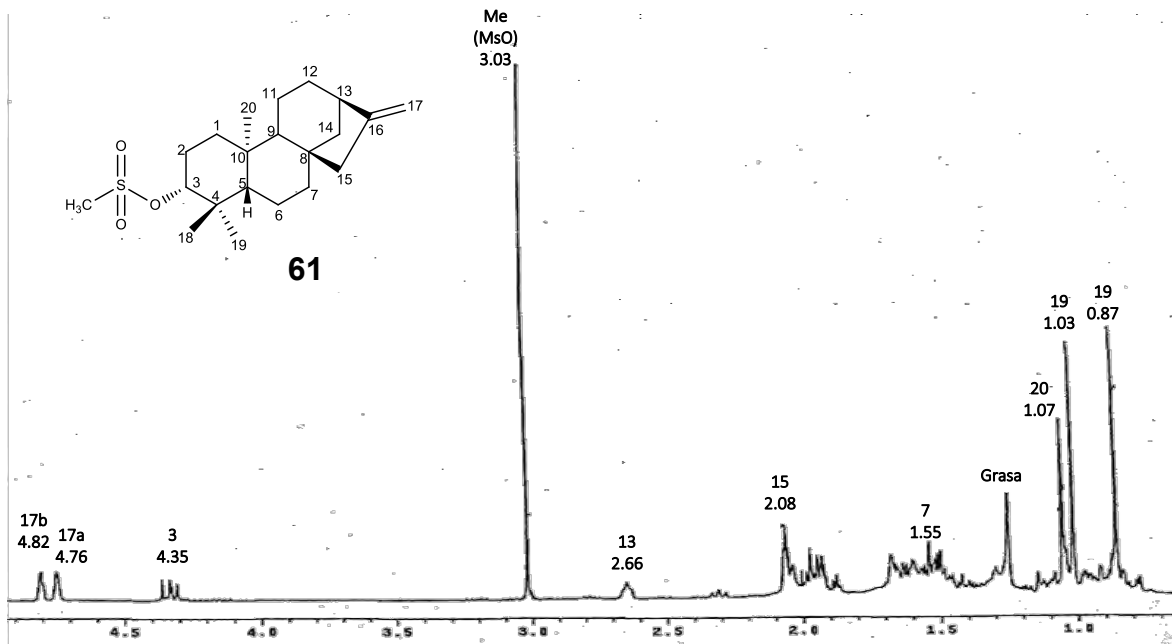
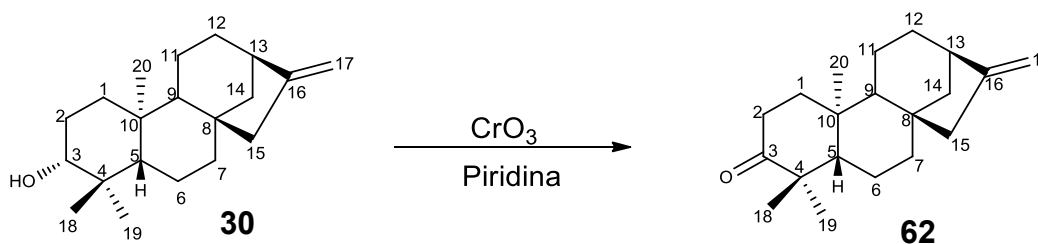


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃ del derivado mesilado **61**.

5.2.3. Obtención del 3-oxo-kaur-16-eno **62**

Para continuar con el estudio de la reactividad del oxhidrilo presente en C3. El (+)-ent-kaur-16-en-3-ol (**30**) se sometió a una oxidación básica, usando el complejo de Sarett (CrO₃/piridina) como agente oxidante (Esquema 13), dando como producto el derivado oxidado **62**. El espectro de RMN de ¹H se muestra en la Figura 16.



Esquema 13. Obtención del producto oxidado **62**.

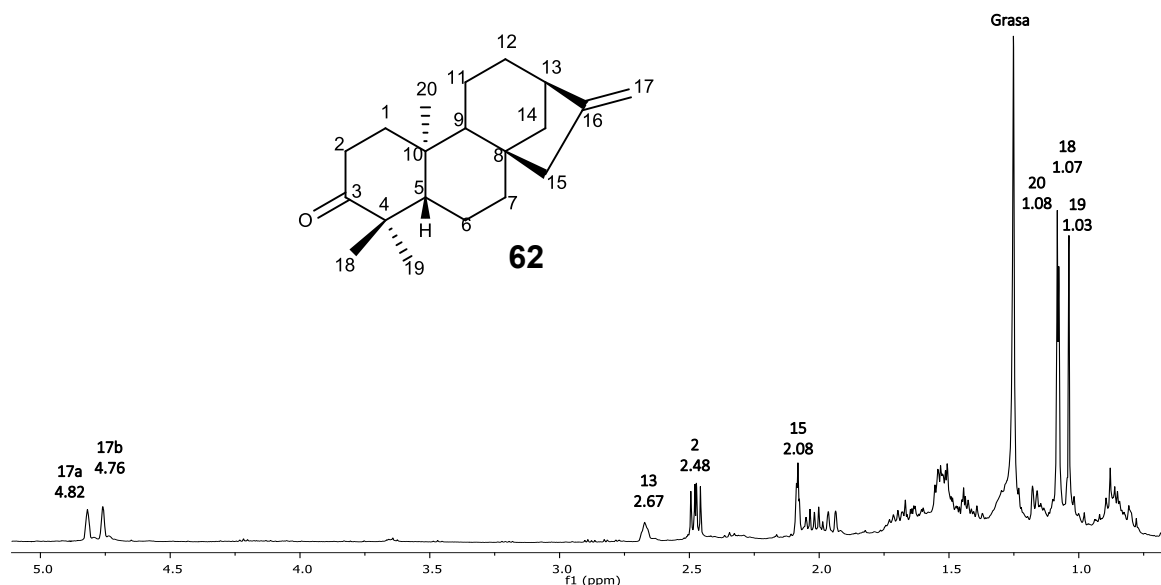
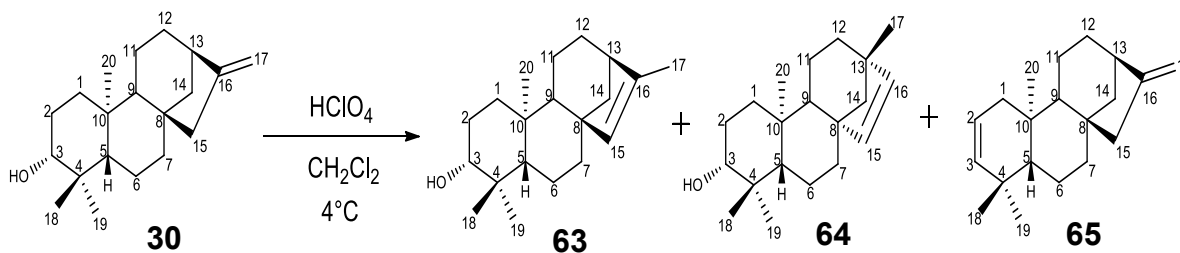


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del 3-oxo-kaur-16-eno **62**.

5.2.4. Tratamiento de **30** con ácido perclórico (HClO_4)

Se decidió someter a **30** bajo condiciones ácidas con el HClO_4 , con la finalidad de estudiar la selectividad mostrada por dicho ácido para generar productos de reordenamiento, así como también para evaluar la reactividad de la posición del oxidrilo secundario en C3, el cual podría dar lugar a productos de deshidratación. Los posibles productos de reacción propuestos se muestran en el Esquema 14.



Esquema 14. Posibles productos de reacción generados por el tratamiento con HClO_4 de **30**.

El espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se muestra en la Figura 17.

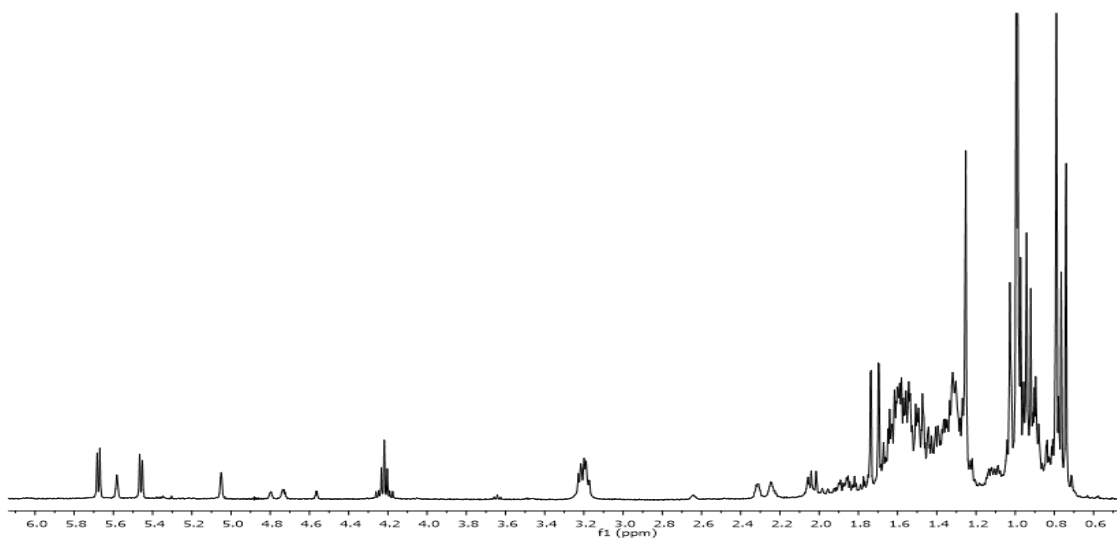


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del crudo de reacción del tratamiento con ácido perclórico de *ent*-kaur-16-en-3-ol (**30**).

En el espectro de RMN de ^1H del mostrado en la figura anterior se puede apreciar la disminución considerable de la intensidad de las señales correspondientes a los hidrógenos del metileno vinílico exocíclico C-17 desplazadas en 4.80 y 4.74 ppm correspondientes a las señales características de la materia prima respectivamente, en tanto que aparecieron dos señales dobles correspondientes a hidrógenos vinílicos vecinales en 5.68 ppm (d, $J = 5.7$ Hz) y 5.46 ppm (d, $J = 5.6$ Hz), una señal doble ensanchada desplazada en 2.27 ppm y cuatro señales (más intensas) correspondientes a metilos.

Se decidió someter la mezcla de productos a una purificación en columna cromatográfica impregnando el gel de sílice con nitrato de plata. De las fracciones F10-F13 se obtuvieron 5 mg (12% Rto.) de un sólido blanquecino, los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se muestran en las Figuras 18 y 19. Cabe mencionar que los desplazamientos de RMN de ^1H fueron comparados con los de la materia prima y en base a eso se realizaron algunas asignaciones.

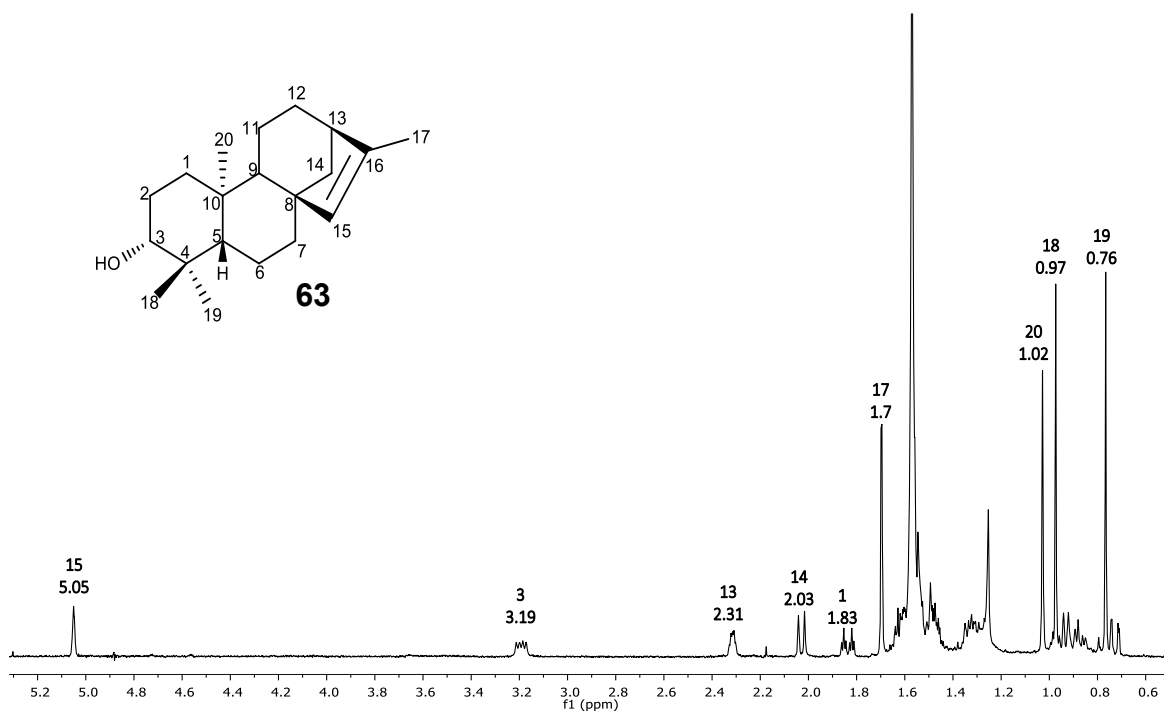


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ del producto de isomerización **63**.

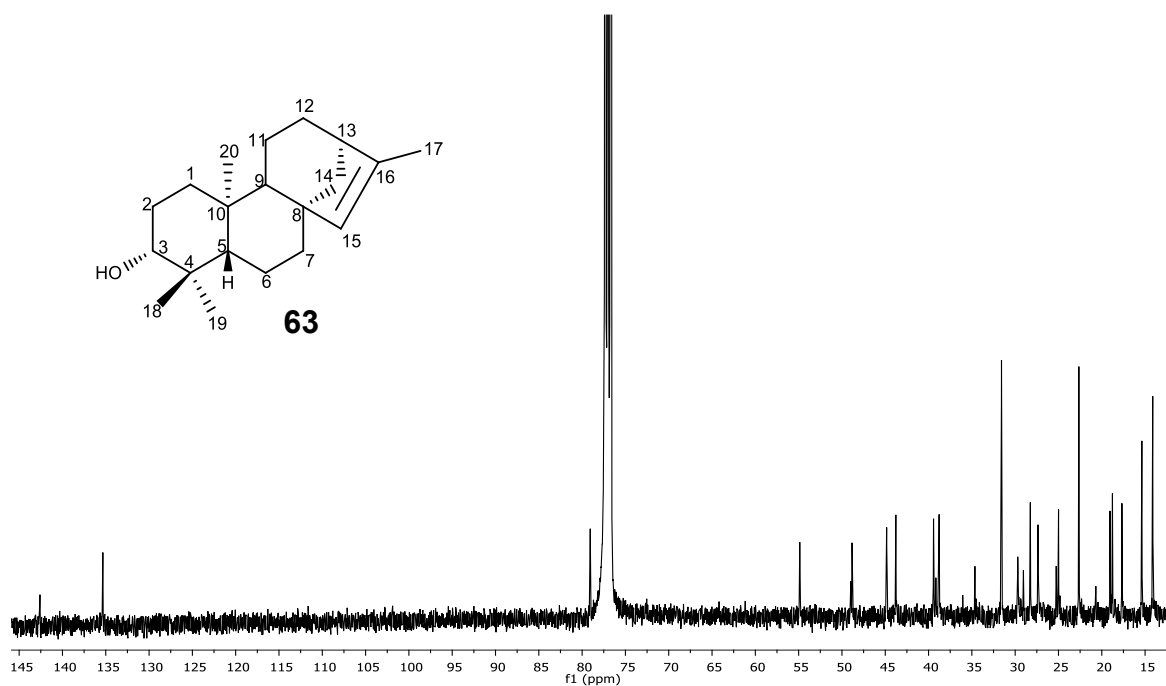


Figura 19. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz del producto de isomerización **63**.

Dicho producto corresponde al producto de isomerización **63**, ya que, la señal desplazada a 5.05 ppm (1H, s), es característica de un protón vinílico como es el caso de H15. Además

el desplazamiento de RMN de ^{13}C se comparó con el reportado en la literatura⁶¹ y se muestra en la Tabla V, dichos desplazamientos coinciden significativamente.

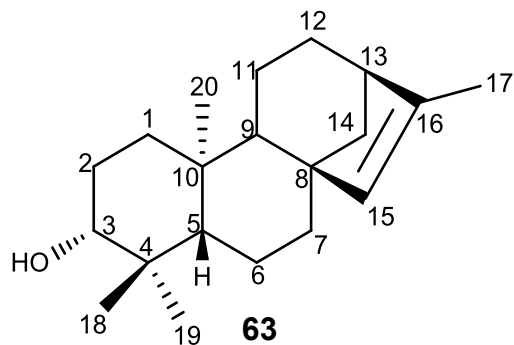
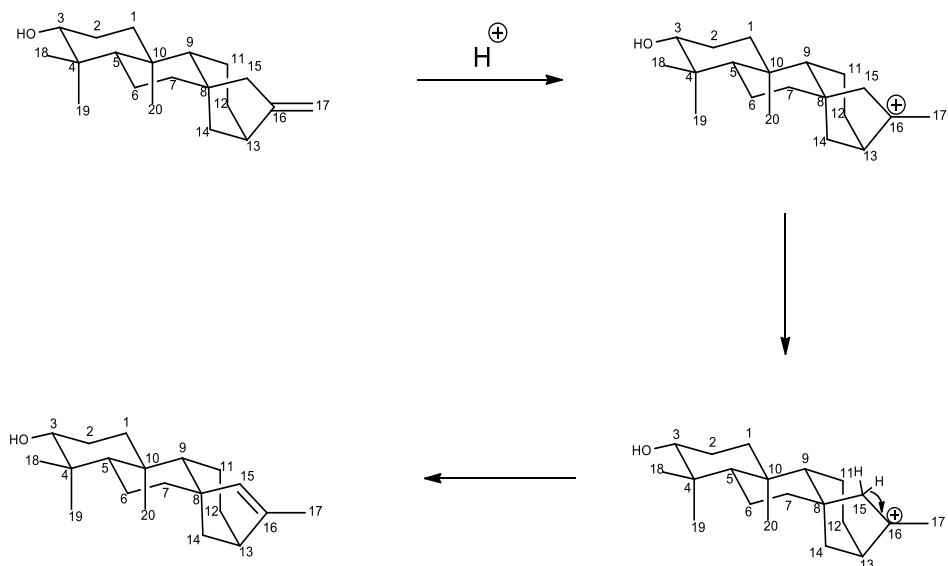


Tabla V. Comparación del desplazamiento de RMN de ^{13}C en ppm del derivado isomerizado **63**.

^{13}C	Isokaureno literatura (ppm)	Isokaureno experimental (ppm)
C-1	39.4	39.4
C-2	27.3	27.3
C-3	79.0	79.0
C-4	39.1	39.1
C-5	54.8	54.9
C-6	19.0	19.1
C-7	38.9	38.8
C-8	48.9	48.9
C-9	48.8	48.8
C-10	38.8	38.8
C-11	18.7	18.8
C-12	25.0	25.0
C-13	44.9	44.9
C-14	43.7	43.8
C-15	135.3	135.4
C-16	142.5	142.6
C-17	15.4	15.4
C-18	28.2	28.3
C-19	15.4	15.4
C-20	17.7	17.7

Se ha propuesto una posible ruta para la formación del producto **63**, misma que se muestra en el Esquema 15. Donde únicamente el doble enlace *gem*-disustituido exocíclico C16-C17 se isomerizaría hacia el doble enlace trisustituido endocíclico C15-C16.



Esquema 15. Ruta propuesta para la formación de **63**.

Continuando con la elución de la columna cromatográfica, de las fracciones F22-F23 se obtuvieron 9 mg (20% Rto) de un sólido blanquecino. Del cual se muestran sus espectros de RMN de 1H y ^{13}C en las Figuras 20 y 21. En el espectro de RMN de 1H podemos observar dos señales dobles desplazadas a 5.68 y 5.46 con una $J = 5.7$ Hz característica de protones vinílicos vecinales, además de que ya no se observa la señal triple ancha de H13 desplazada a 2.64 ppm. Estas señales nos dieron indicio de que se trataba del producto de reordenamiento **64**.

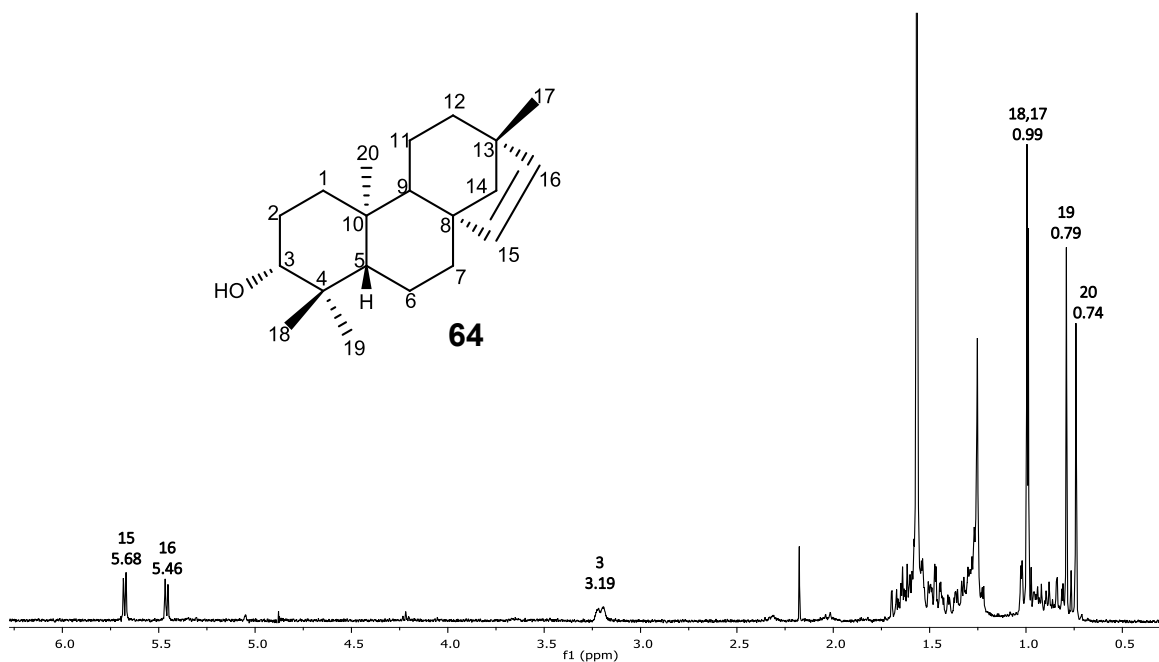


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del producto de reordenamiento (**64**).

Es importante mencionar que los datos de desplazamiento químico (δ) de RMN de ^1H del compuesto **64** fueron comparados con los reportados en la literatura⁶² y en base a esto se asignaron algunas señales.

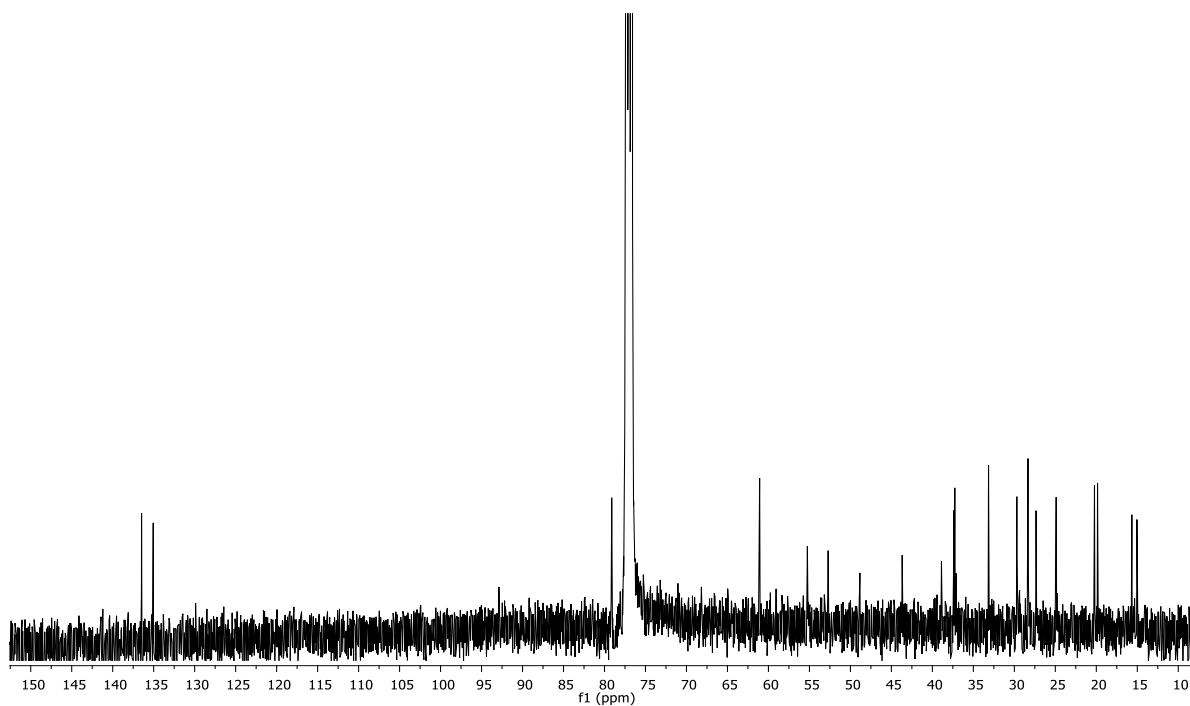


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del producto reordenado **64**.

Los datos del desplazamiento químico de RMN de ^{13}C mostrados en la Tabla VI se compararon con los reportados en la literatura⁶² para el *ent*-beyer-15-en-3-ol (**64**) y coinciden significativamente.

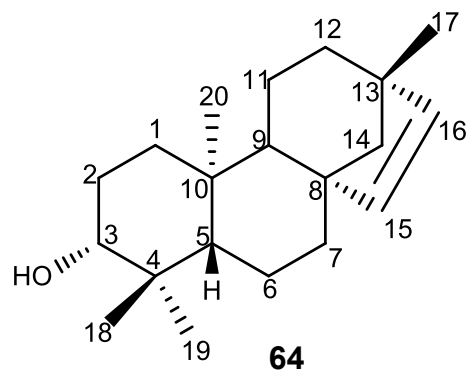
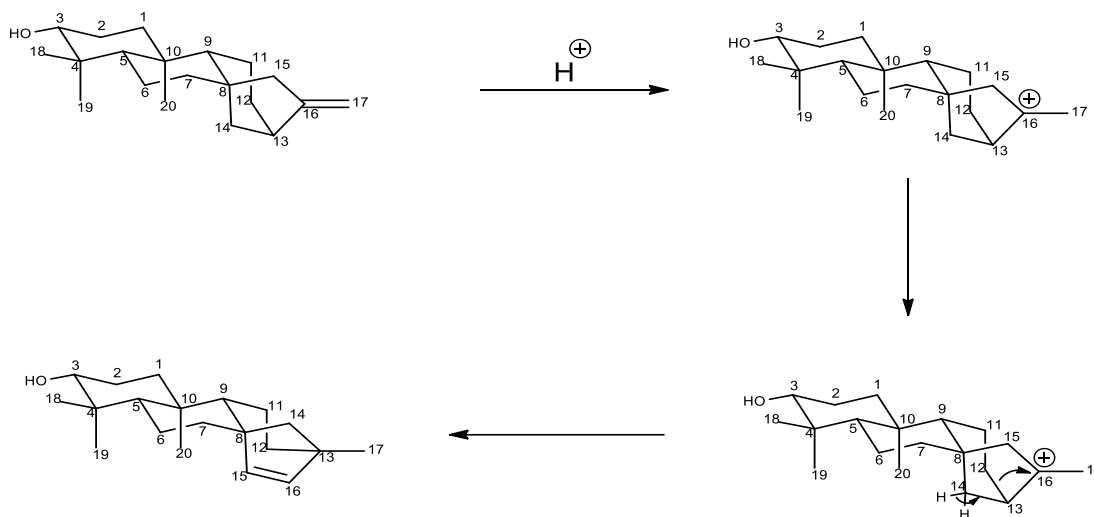


Tabla VI. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en ppm del *ent*-beyer-15-en-3-ol (**64**) experimental y reportado.

^{13}C	Experimental δ en ppm	Reportado δ en ppm
1	37.4	37.5
2	27.4	27.4
3	79.1	79.1
4	38.9	38.4
5	55.2	55.4
6	19.9	19.9
7	37.3	37.3
8	48.8	48.9
9	52.7	52.8
10	37.2	37.2
11	20.2	20.3
12	33.2	33.2
13	43.7	43.7
14	61.1	61.2
15	136.5	136.5
16	135.1	135.1
17	24.9	24.9
18	28.3	28.4
19	15.7	15.7
20	15.0	15.1

Cabe resaltar que **64** es producto del reordenamiento molecular de **30**. En el Esquema 16 se muestra una posible ruta para la formación del producto reordenado, en donde se involucra la adición Markownikoff del protón del ácido perclórico selectivamente al carbono C17 del doble enlace exocíclico de **30** originando el ión carbonio terciario en C16, para posteriormente conducir a un rearrreglo con la ruptura del enlace C-H de C14 y migración del enlace C12-C13 hacia C16 dando el producto de rearrreglo **64**.



Esquema 16. Ruta propuesta para la obtención del producto de reordenamiento **64**.

Analizando otras fracciones de la columna cromatográfica observamos que en la fracción F2 eluída con hexano se había obtenido una pequeña cantidad de un polvo blanco cuyas características físicas no coincidían con el resto de las fracciones analizadas, por lo que se decidió analizar por RMN de 1H Figura 22, en donde podemos observar una señal desplazada a 5.58 ppm característica de una señal de protón vinílico, además de una señal doble que integra para tres protones desplazada a 1.74 ppm característica de un metilo vinílico, así como también las señales desplazadas a campo alto de los Me-18, Me-19 y Me-20.

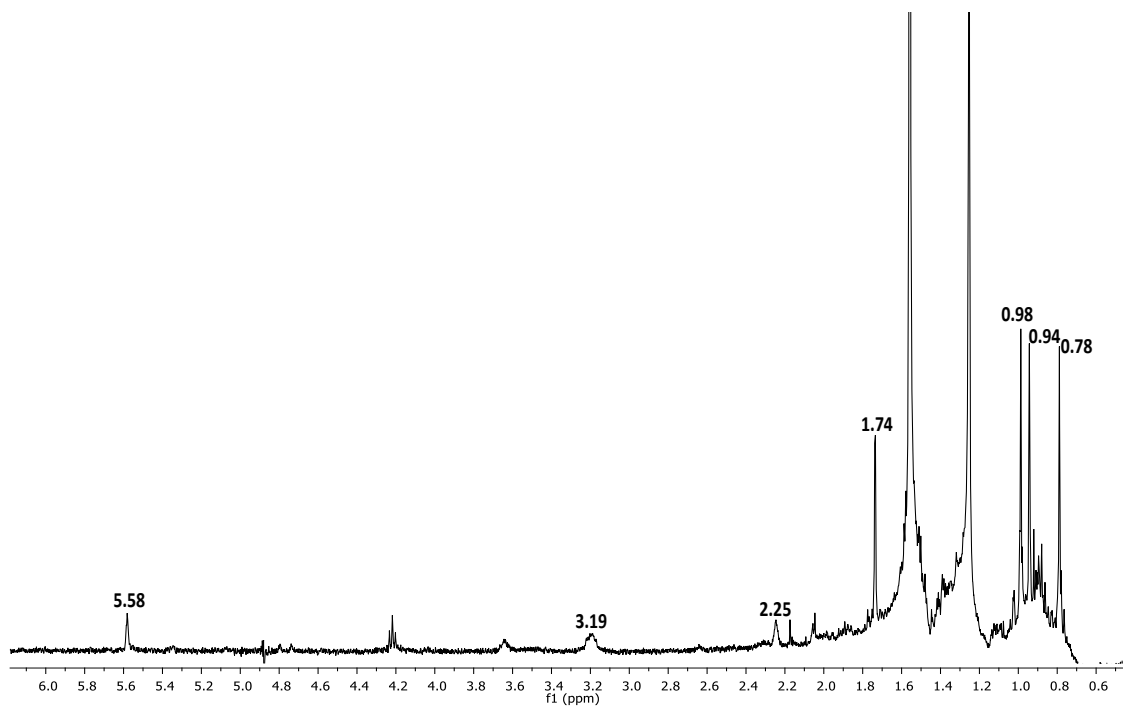
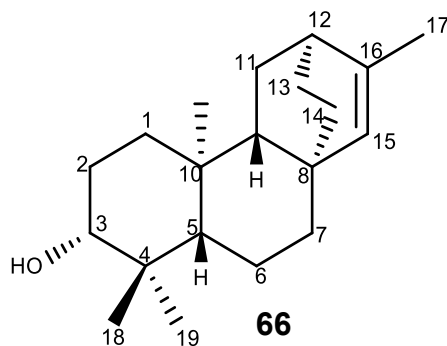
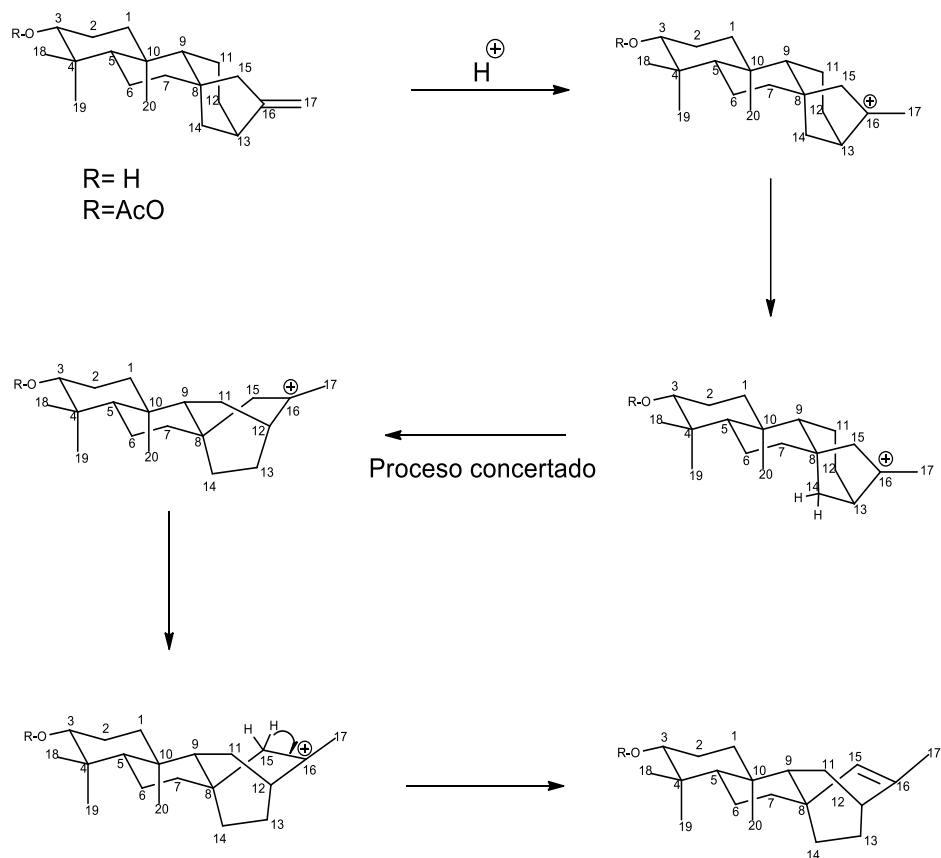


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del producto propuesto **66**.

Los desplazamientos de RMN de ^1H mostrados anteriormente, nos sugieren que el producto obtenido en la F2 podría tratarse de otro producto de rearreglo, el cual podría ser el atisano propuesto **66**.

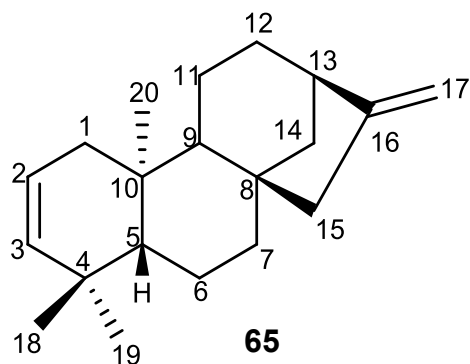


Se propuso una ruta para la obtención del posible atisano **66** (Esquema 17).



Esquema 17. Ruta propuesta para la obtención del atisano propuesto **66**.

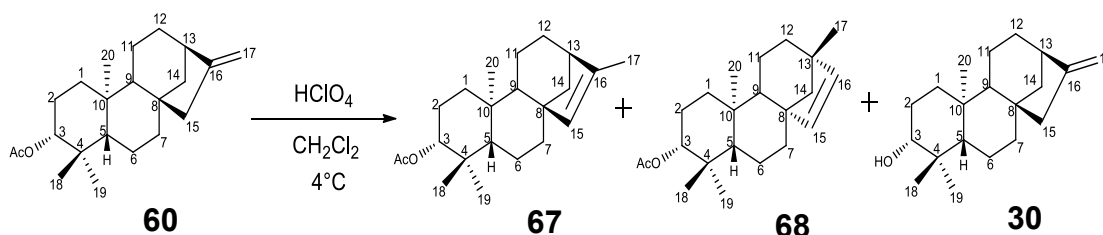
Es relevante mencionar que bajo las condiciones empleadas no se observaron señales de un posible producto de deshidratación **65**.



5.2.5. Tratamiento del derivado acetilado **60** con HClO_4

De acuerdo a los resultados obtenidos con el tratamiento con HClO_4 de **30**, se decidió someter bajo el mismo tratamiento al derivado acetilado **60**, con la finalidad de evaluar la reactividad de las funciones con las que cuenta dicho derivado, así como también lograr mejores rendimientos para cada uno de los productos resultantes, ya que se ha comprobado en varios estudios que los derivados acetilados son más fácil de separar por columna cromatográfica.

En el Esquema 18 se muestran los posibles productos que podrían generarse por el tratamiento con dicho ácido.



Esquema 18. Posibles productos por el tratamiento con HClO_4 del derivado acetilado **60**.

El espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se muestra en la Figura 23.

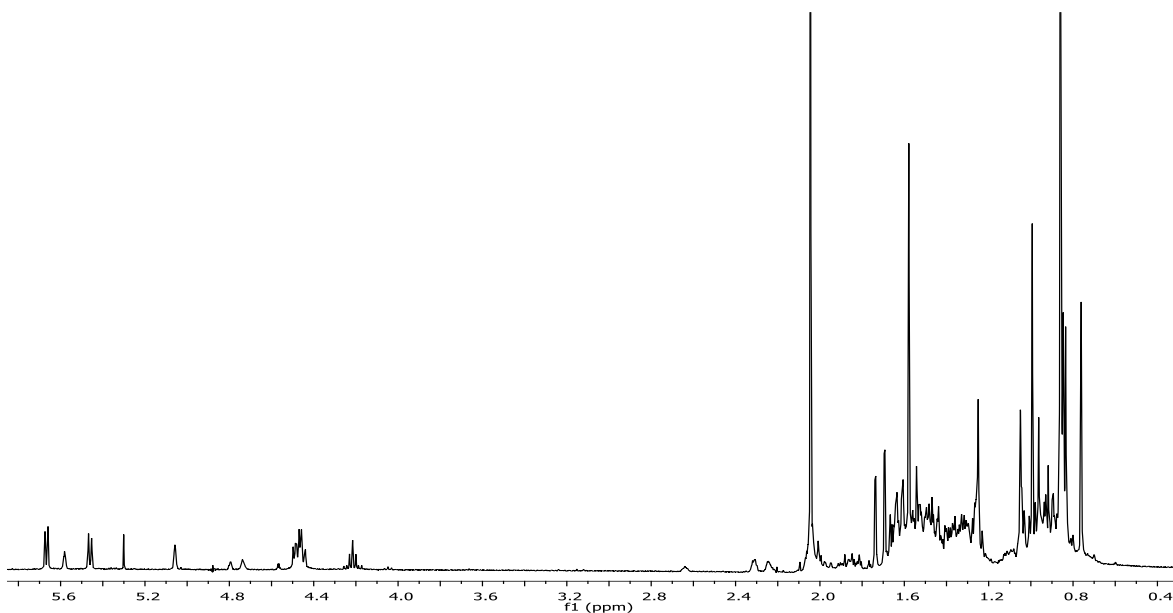


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de reacción del tratamiento con HClO_4 del derivado acetilado **60**.

En el espectro de RMN de ^1H de la figura anterior se puede observar el mismo patrón de señales que las descritas para el compuesto **30** con el mismo tratamiento ácido. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica con gel de sílice impregnada con AgNO_3 y una mezcla de solventes con polaridad ascendente. De la fracción F2 eluída con hexano se obtuvieron 2 mg de un polvo blanco ligeramente ceroso, su espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 24, donde podemos observar una señal desplazada a 5.06 ppm característica de un protón vinílico, así como también una señal a 1.69 ppm que integra para tres protones correspondiente a un metilo vinílico y a 2.04 ppm la señal característica del metilo del acetato. Dichas señales nos sugirieron que se trataba del producto isomerizado **67**. Sin embargo no fue posible obtener ningún otro dato espectroscópico, pues la muestra era insuficiente.

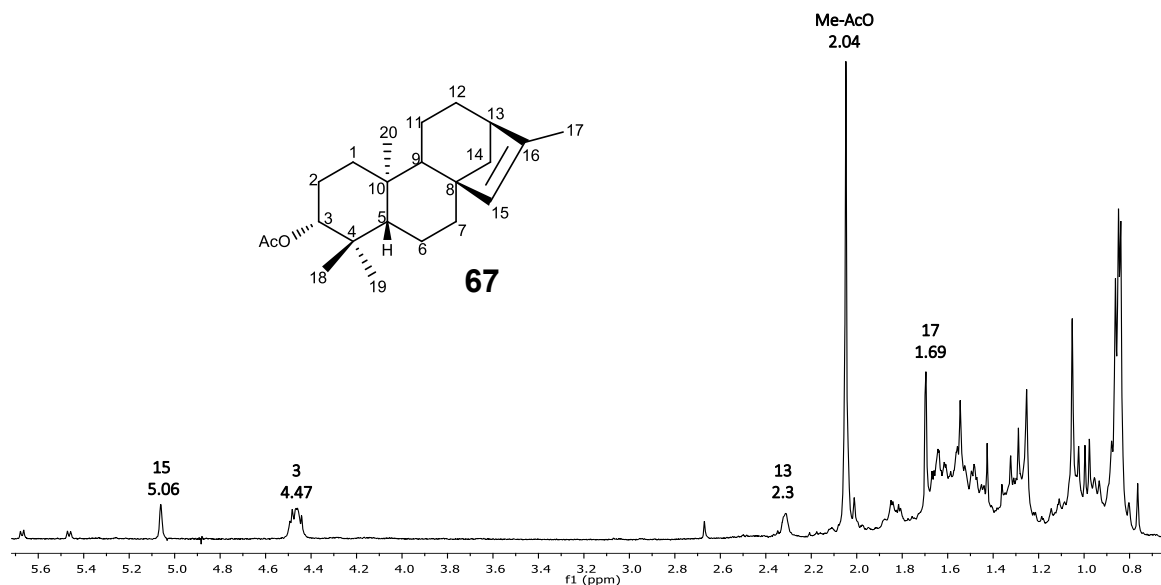


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del producto de isomerización **67**.

La ruta para la formación de dicho producto es igual que la propuesta en el Esquema 15 para el compuesto **63**.

Continuando con la elución de la columna cromatográfica, de la fracción F10-F11 se obtuvieron 9 mg (28% Rto.) de un sólido ligeramente ceroso del cual se muestra su espectro de RMN de ^1H en la Figura 25.

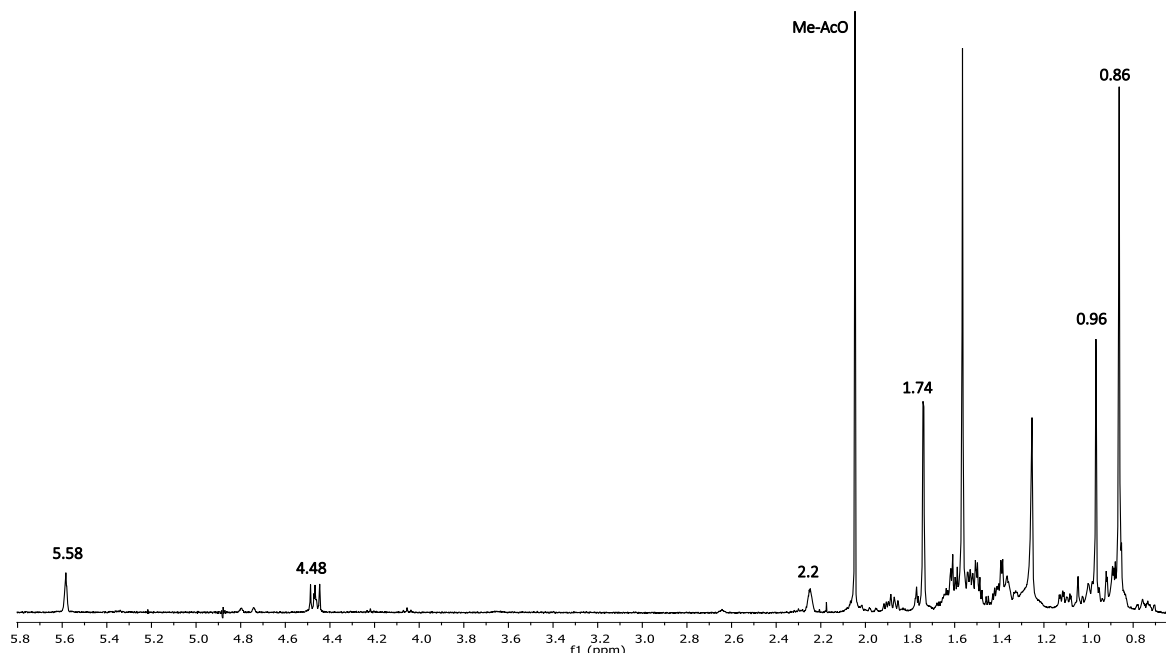
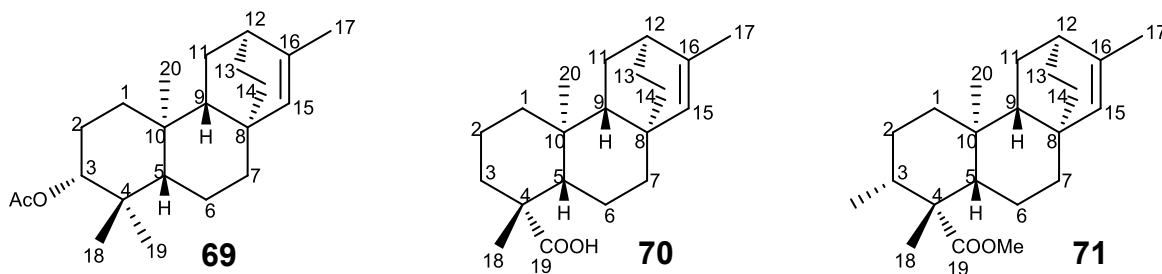


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 de la fracción F10-F11.

De acuerdo a los datos de la figura anterior, se sospecha que dicho derivado podría tratarse del atisano propuesto **69**, debido al desplazamiento de señal a 5.58 ppm correspondiente a un protón vinílico (H15), además de la señal desplazada a 1.74 ppm correspondiente a un metilo vinílico (Me-17). Los datos de RMN de ^1H se compararon el de la materia prima **61** y con dos análogos **70** y **71** reportados en la literatura⁶². Los dos análogos muestran el mismo desplazamiento propuesto para H15 y H17.



Los desplazamientos de RMN de ^{13}C se compararon con los dos análogos previamente mencionados, así como con la materia prima **61** y en base a esta comparación se realizaron algunas asignaciones Tabla VII.

Tabla VII. Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C del compuesto propuesto **69** con los análogos reportados **70** , **71** y con la materia prima **61**.

^{13}C	69	70	71	61	^{13}C	69	70	71	61
1	-	40.3	40.3	38.3	14	28.0	28.3	28.3	39.6
2	23.3	18.8	18.7	23.6	15	135.8	135.9	135.8	48.9
3	81.1	38.0	38.2	80.9	16	140.4	140.3	140.3	155.7
4	37.6	43.7	43.7	37.7	17	17.0	20.0	20.1	103.3
5	55.5	57.2	57.2	55.2	18	16.5	28.9	28.8	16.6
6	-	20.4	20.4	19.8	10	28.5	182.7	178.1	28.3
7	37.8	37.9	37.8	41.0	20	18.5	11.9	11.6	17.6
8	-	37.4	37.3	43.9	C=O		-		170.9
9	53.7	53.3	53.3	55.7	Me (AcO)		21.3		21.3
10	37.8	38.0	37.9	38.9	MeO			51.1	
11	27.2	27.5	27.5	18.2					
12	35.7	35.9	35.8	33.1					
13	26.7	26.6	26.4	43.8					

La ruta para la obtención de dicho producto propuesto **69**, se muestra en el Esquema 17, que es igual al del producto propuesto **66** con la diferencia en C3 pues **66** tiene OH y **69** AcO.

Continuando con la elución de la columna cromatográfica, de las fracciones F18-F19 con polaridad CH_2Cl_2 se obtuvieron 12 mg (38% Rto.) de un sólido polvoso color blanco con punto de fusión 114-116 °C. El espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 26 donde podemos observar dos señales dobles desplazadas a 5.67 y 5.46 correspondientes a protones vinílicos, además de una señal a 0.99 ppm característica de un metilo alílico. Las señales asignadas fueron comparadas con las reportadas en la literatura para el *ent*-3-acetil-beyer-15-eno (**68**).⁶³ Los datos del desplazamiento químico de RMN de ^{13}C fueron comparados con los reportados en la literatura⁶³ y se muestran en la Tabla VIII.

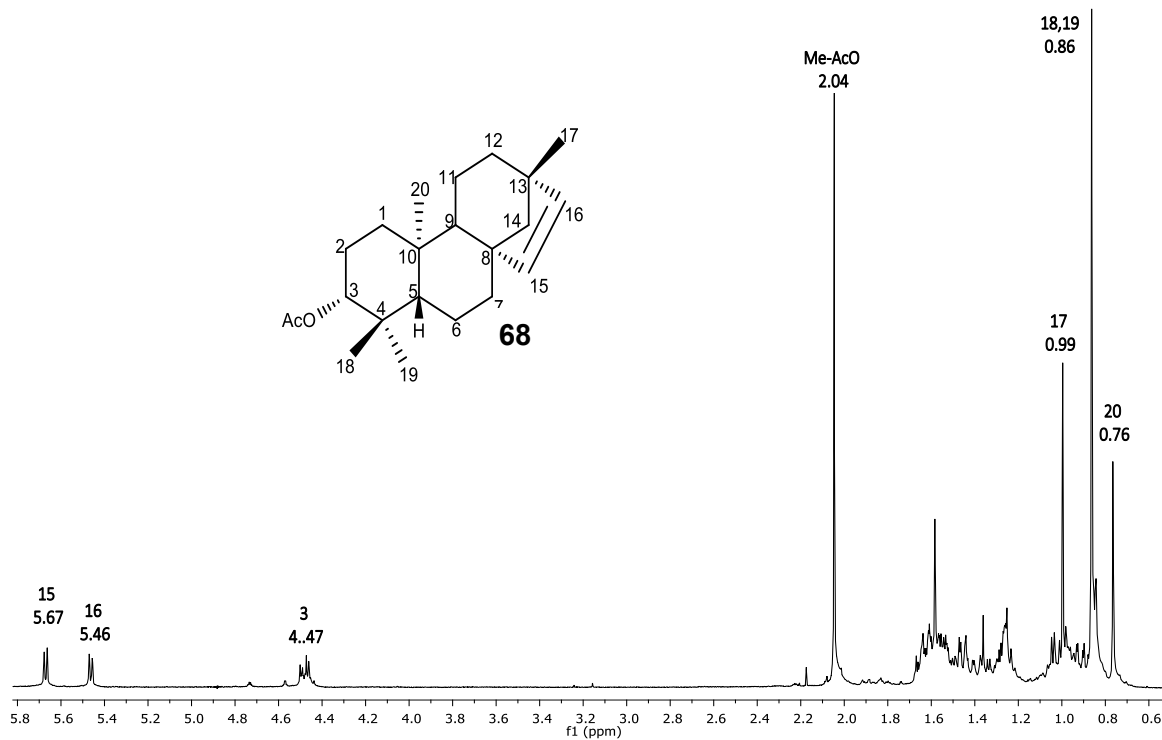


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del producto de rearreglo **68**.

Tabla VIII. Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C del producto de rearreglo **68** obtenido experimentalmente y del reportado en la literatura.

^{13}C	<i>ent-3β-acetyl-beyer-15-ene</i> (literatura)	<i>ent-3β-acetyl-beyer-15-ene</i> (experimental)
C-1	37.0	37.0
C-2	23.7	23.7
C-3	81.1	81.0
C-4	37.8	37.8
C-5	55.3	55.3
C-6	21.4	21.3
C-7	37.1	37.1
C-8	48.8	48.8
C-9	55.6	52.5
C-10	37.0	36.9
C-11	19.8	19.7
C-12	33.1	33.0
C-13	43.7	43.7
C-14	61.0	61.0
C-15	136.6	136.6
C-16	135.0	135.0
C-17	25.0	24.9
C-18	28.3	28.3
C-19	16.9	16.8
C-20	15.1	15.0
C=O	171.1	171.0
Me (AcO)	20.4	20.2

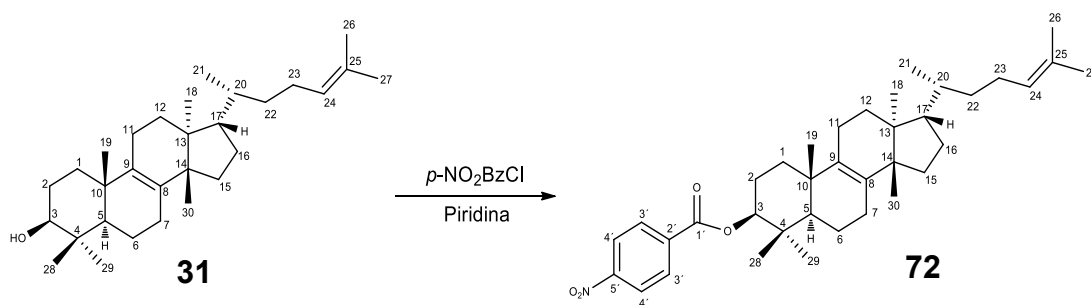
La ruta propuesta para que se genere dicho producto de reordenamiento **68** es la misma que para el producto de rearrreglo **64** y se muestra en el Esquema 16. Cabe mencionar que no se observaron señales para el compuesto **30** que sería producto de la hidrólisis del acetato.

5.3. Reacciones realizadas al eufa-8,24-dien-3 β -ol (**31**)

El eufol (**31**) es un triterpeno tetracíclico y con esqueleto base de tipo Eufano. Presenta tres anillos de seis miembros y un anillo de cinco todos unidos entre sí, en este último se encuentra sostenida una cadena lateral con una insaturación en la posición C24-C25, está funcionalizado en C3 con un oxidrilo secundario en posición beta, en C4 presenta un *gem*-dimetilo, además presenta otro doble enlace entre las posiciones C8-C9, en las posiciones C10, C13, C14 y C20 presenta metilos y además en el carbono vinílico 25 presenta un *gem*-dimetilo.

5.3.1. Obtención del *p*-NO₂benzoato **72**

Para evaluar la reactividad del oxidrilo secundario del compuesto **31**. Se llevó a cabo la preparación del éster de tipo *p*-NO₂benzoato a partir del eufa-8,24-dien-3 β -ol (**31**) con *p*-NO₂BzCl/ Pyr, con lo que se obtiene el respectivo éster **72** (Esquema 19).



Esquema 19. Obtención del *p*-NO₂benzoato derivado **72**.

El espectro de RMN de ¹H y una ampliación a campo alto del mismo se muestran en la Figura 27.

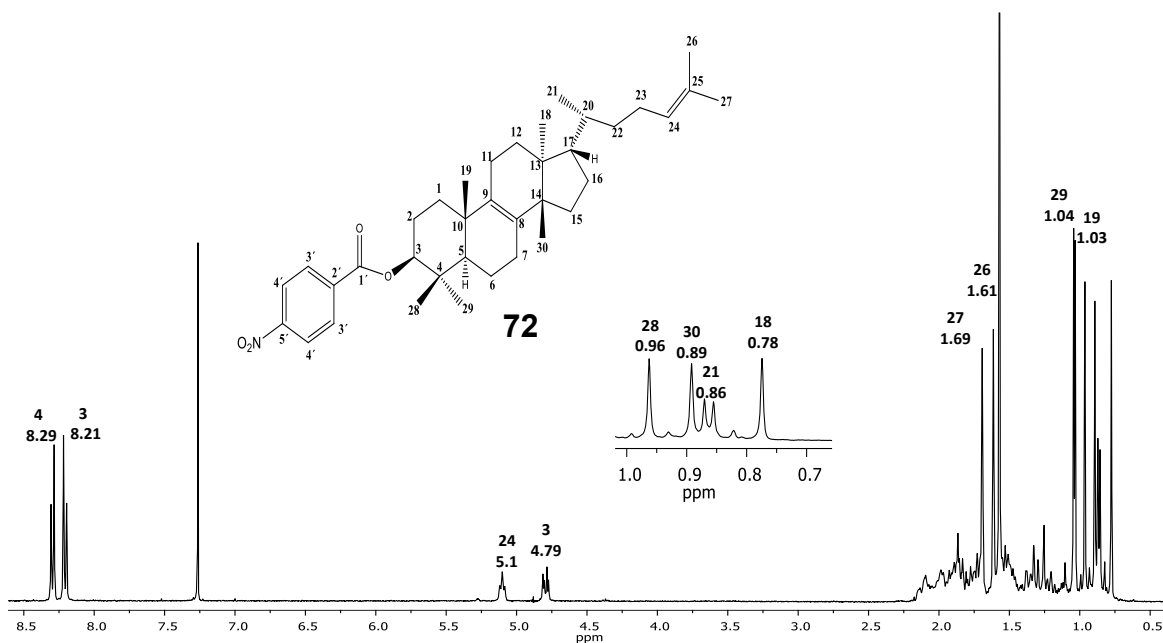


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del *p*- NO_2 benzoato derivado **72**.

En la Figura 28 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C y una ampliación del mismo, donde podemos observar las 37 señales características del derivado **72**.

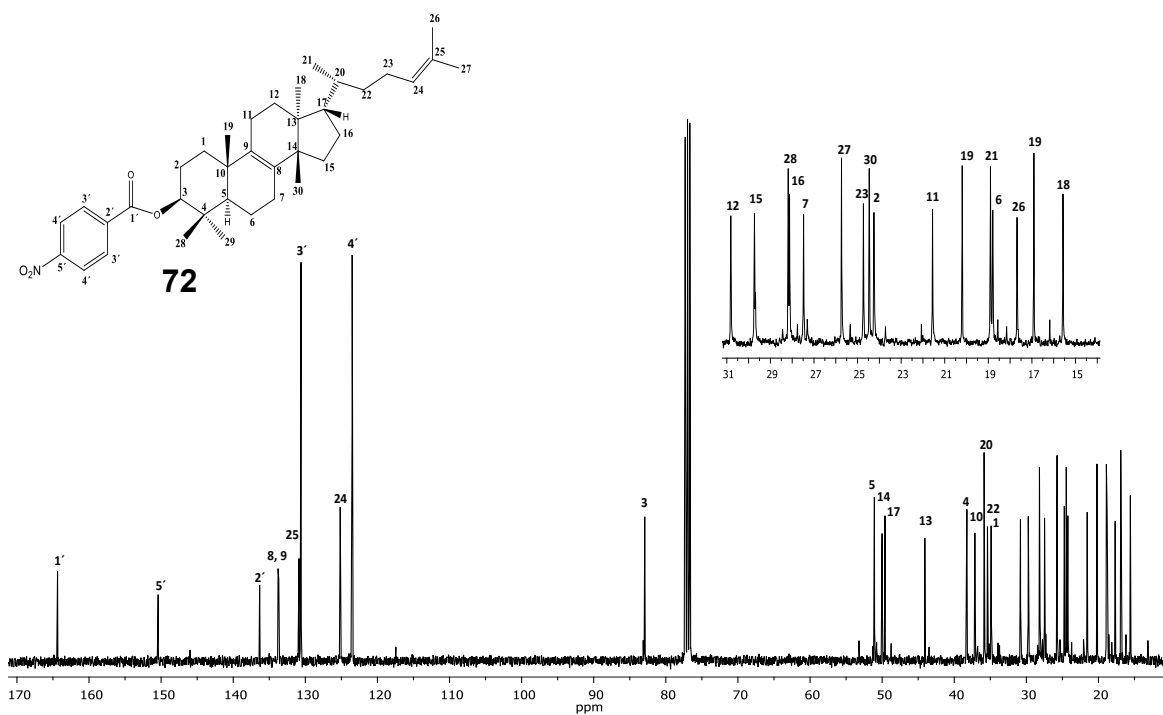
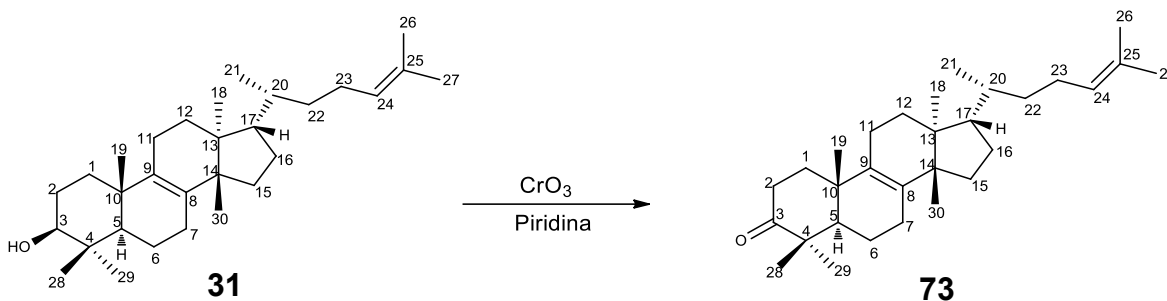


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del *p*- NO_2 benzoato derivado **72**.

5.3.2. Obtención de la eufa-8,24-dien-3-ona (73)

Se decidió probar la reactividad del oxidrilo secundario de **31** frente a condiciones de oxidación de Sarett, utilizando CrO_3/Pyr en frío, con lo cual el oxidrilo en C3 se oxida a carbonilo, dando lugar a la eufona **73** (Esquema 20).



Esquema 20. Obtención de la eufa-8,24-dien-3-ona **73**.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y algunas ampliaciones a campo alto se muestran en las Figuras 29 y 30, respectivamente.

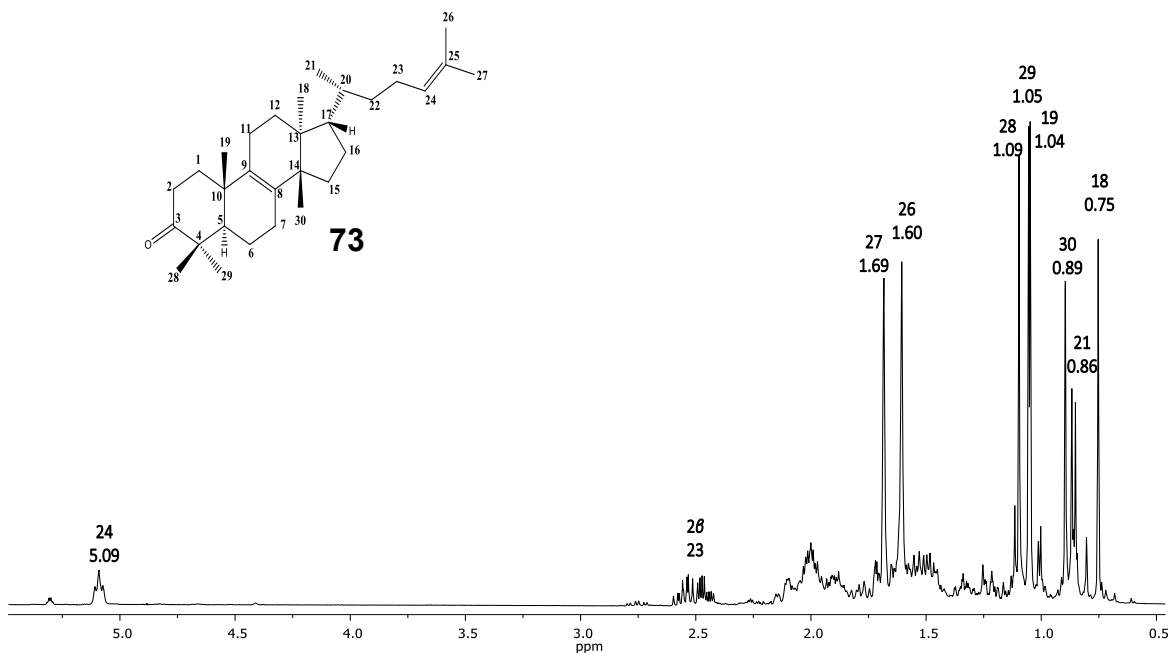


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la eufa-8,24-dien-3-ona (**73**).

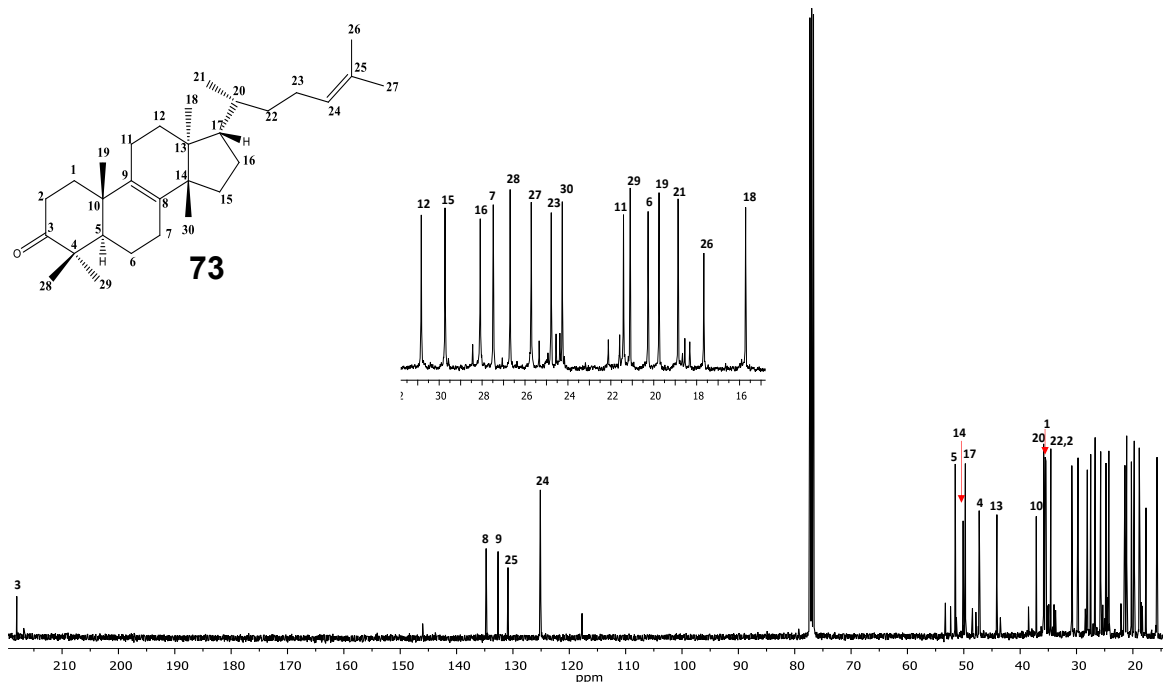
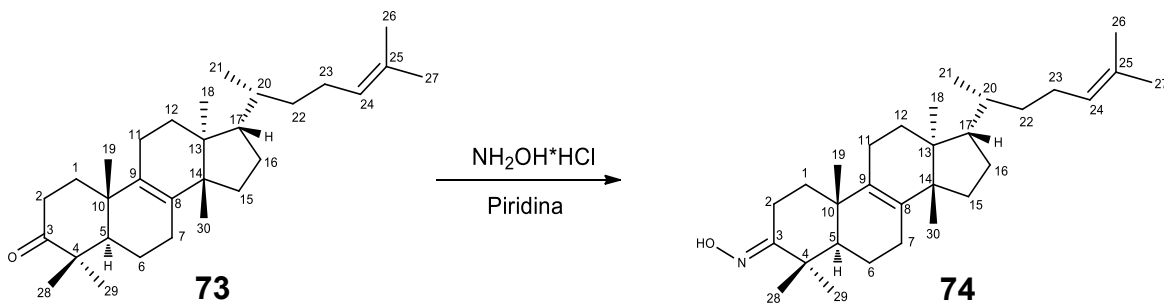


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz de la eufa-8,24-dien-3-ona (**73**).

5.3.3. Obtención de la oxima **74**

Una vez obtenido el compuesto **73** se decidió preparar una base de Schiff, en este caso una oxima, para esto se utilizó el clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$)/Piridina, con lo que se obtuvo el derivado nitrogenado **74** (Esquema 21).



Esquema 21. Obtención de la oxima **74**.

En el espectro de RMN de ^1H de la Figura 31, se puede observar el desdoblamiento de las señales del protón 2α y 2β desplazadas a 3.06 y 2.28 ppm, además de la señal desplazada a 9.11 ppm característica del protón del OH de la oxima. El espectro de RMN de ^{13}C se muestra en la Figura 32.

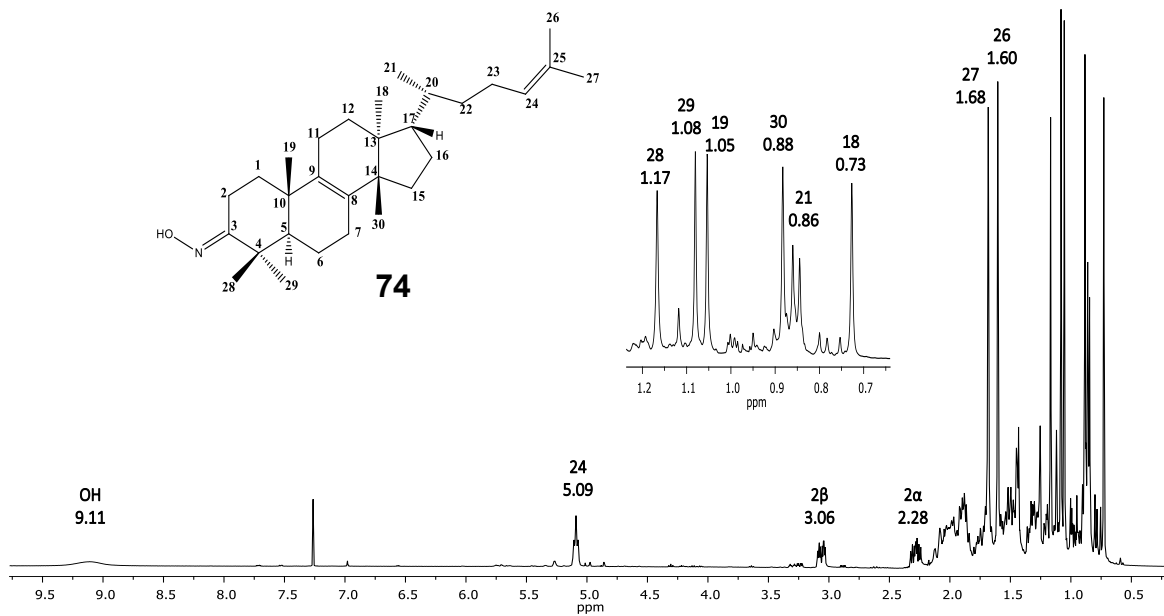


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la oxima **74**.

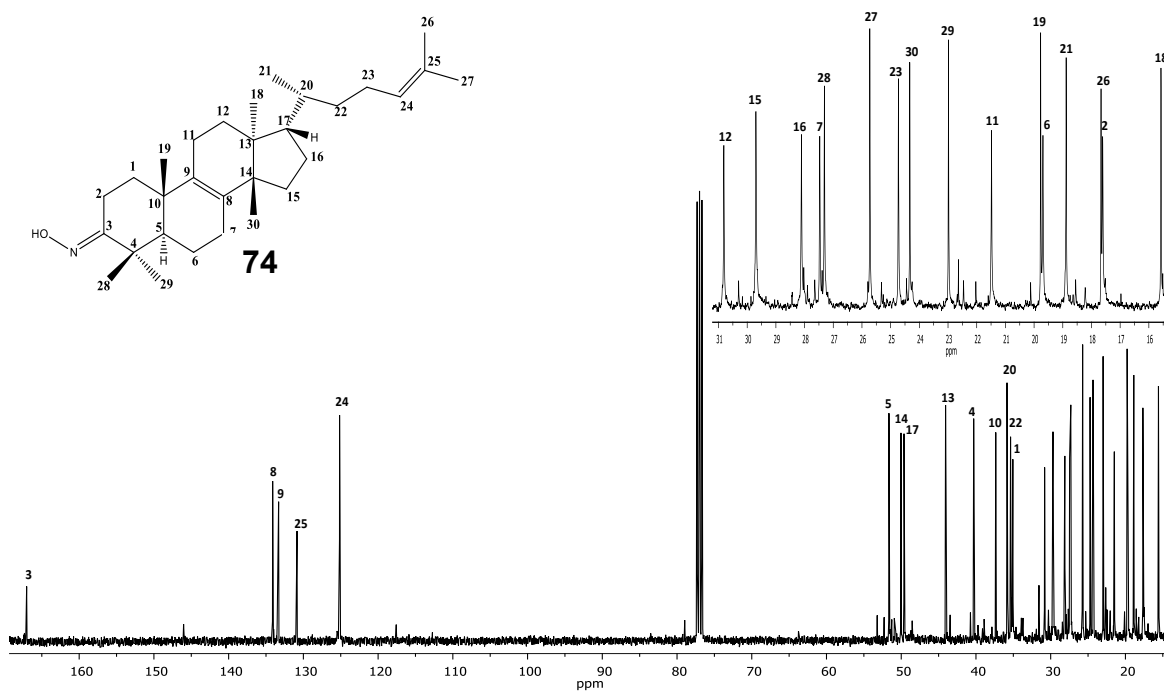
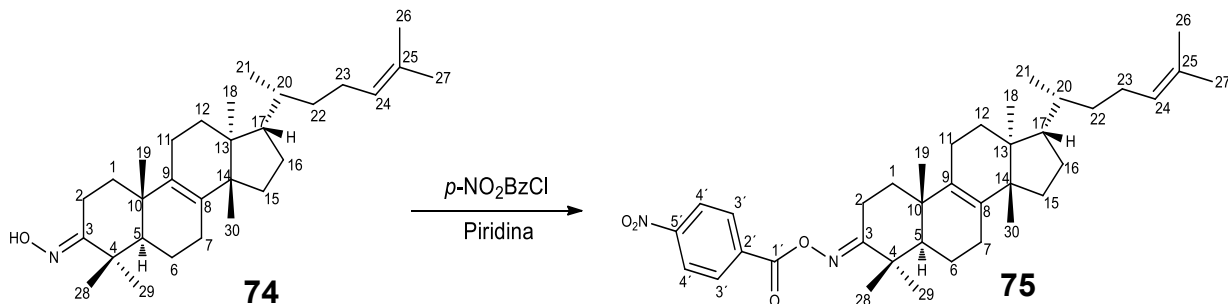


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl₃ de la oxima **74**.

5.3.4. Obtención del *p*-NO₂benzoato **75** a partir de **74**

Una vez obtenida la oxima **74**, se decidió preparar el *p*-NO₂benzoato derivado **75** usando *p*-NO₂BzCl/Piridina (Esquema 22) para evaluar la reactividad de dicha oxima, así como también para dejar más claro el isomerismo geométrico de dicho derivado, ya que el *p*-NO₂benzoato es un grupo voluminoso, lo que ocasionaría que se formará un isómero en mayor proporción.



Esquema 22. Obtención del derivado *p*-NO₂benzoato **75**.

El espectro de RMN de ¹H y una ampliación a campo alto se muestran en la Figura 33. Es importante observar el desplazamiento del protón 2 α el cual en el derivado **74** se encuentra desplazado a 2.28 ppm y en este derivado se encuentra desplazado a 2.58 ppm lo cual nos puede dar información acerca del isomerismo geométrico de dicha oxima **74**., también es importante observar que desaparece la señal del protón del OH desplazada a 9.11 ppm en el derivado **74** y ahora aparecen señales características para protones aromáticos *para* sustituidos. En la Figura 34 se muestra el espectro de RMN de ¹³C del derivado **75**.

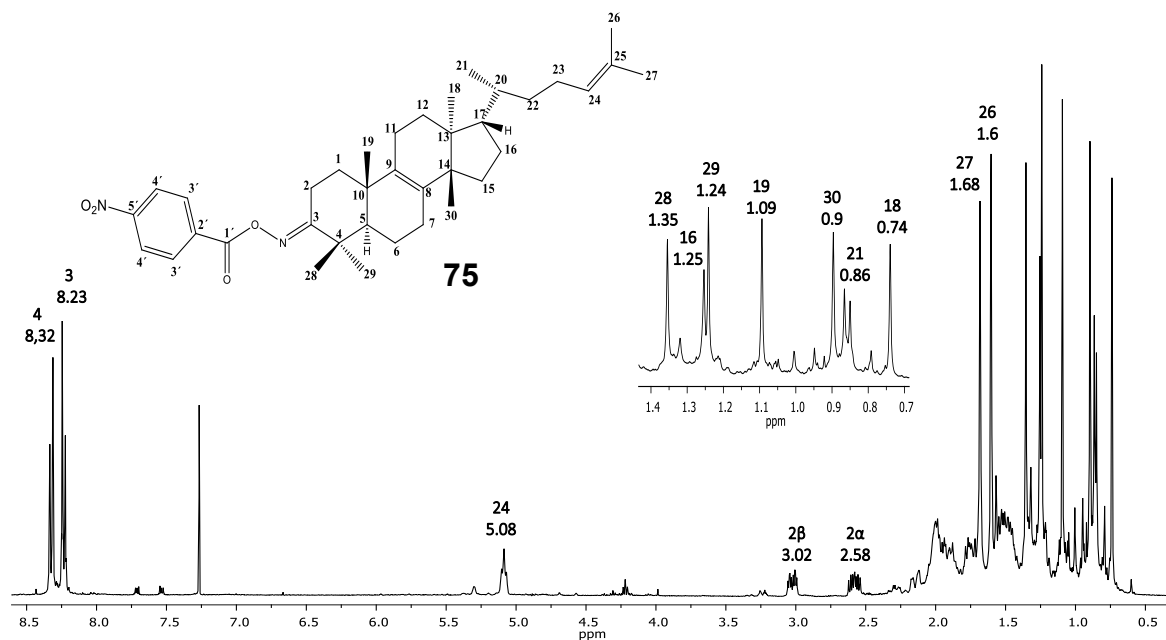


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado **75**.

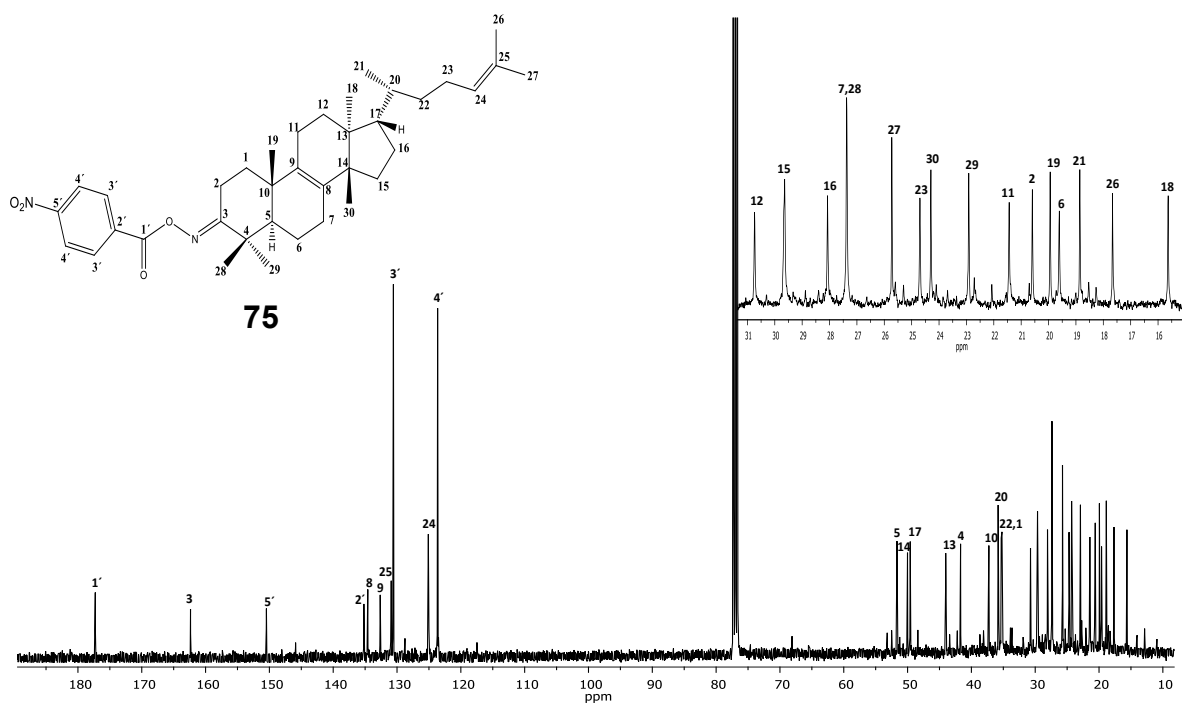
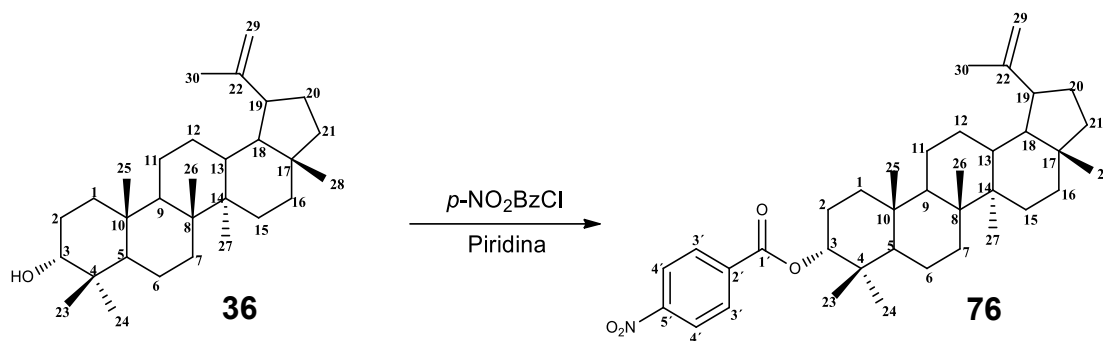


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado **75**.

5.4. Obtención del derivado *p*-NO₂benzoato **76** a partir de **36**.

Como ya se había probado la reactividad del OH secundario de **31** bajo condiciones de esterificación con *p*-NO₂BzCl/Piridina, se decidió someter bajo esas mismas condiciones al producto natural 3-*epi*-lupeol (**36**), aislado los tallos de *Bursera mirandae*, obteniéndose el derivado *p*-NO₂benzoato **76** (Esquema 23).



Esquema 23. Obtención del derivado *p*-NO₂benzoato **76**.

En el espectro de RMN de ¹H de la Figura 35 es importante observar el desplazamiento de la señal de H3, la cual en el 3-*epi*-lupeol (**36**) aparece a 3.4 ppm aproximadamente, mientras que en el derivado *p*-NO₂benzoato **76** aparece a 4.92 ppm. Además también aparecen señales características para protones aromáticos *para* sustituidos.

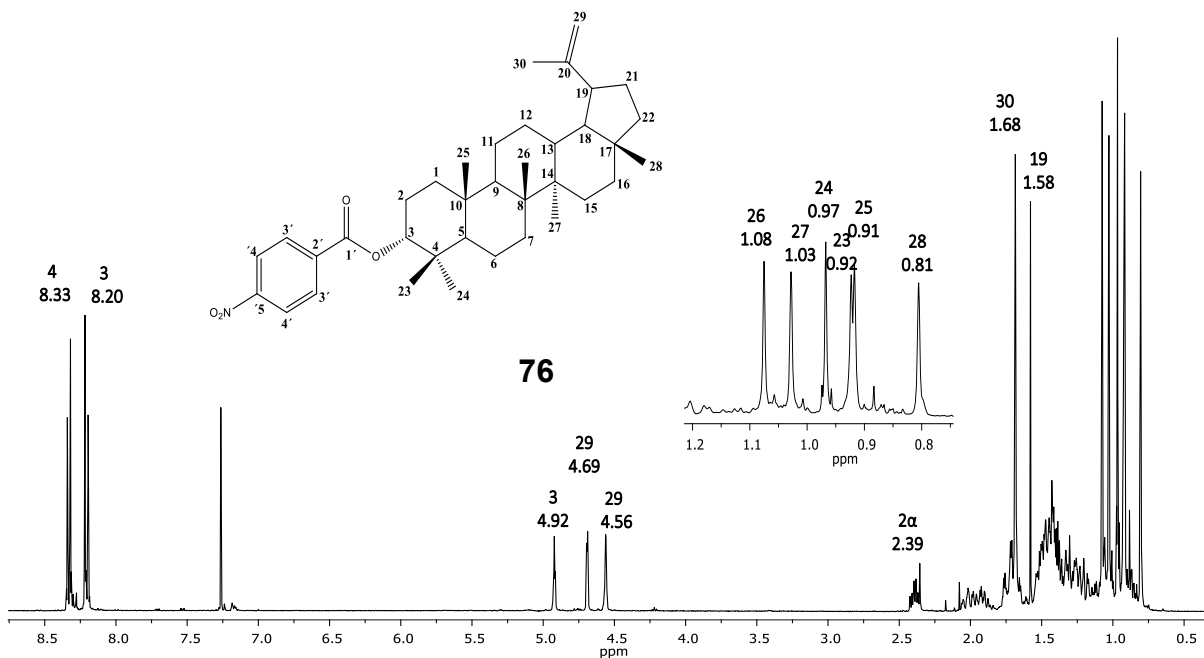


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del derivado *p*-NO₂benzoato **76**.

El espectro de RMN de ^{13}C y una ampliación a campo alto se muestran en la Figura 36.

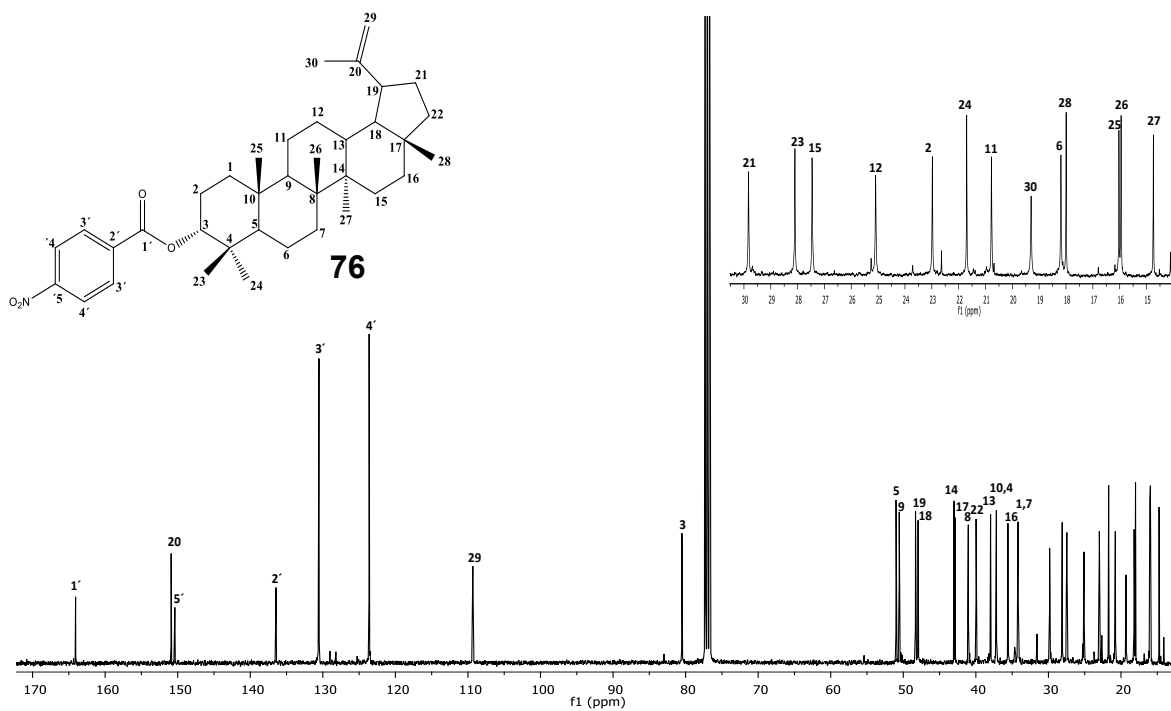
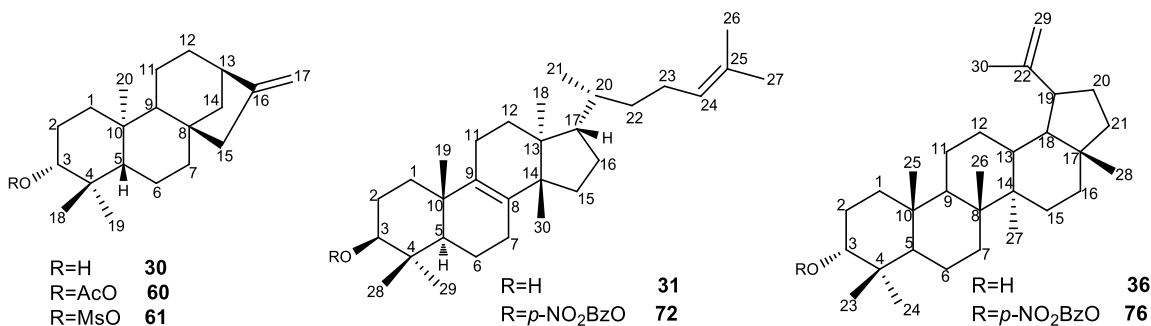


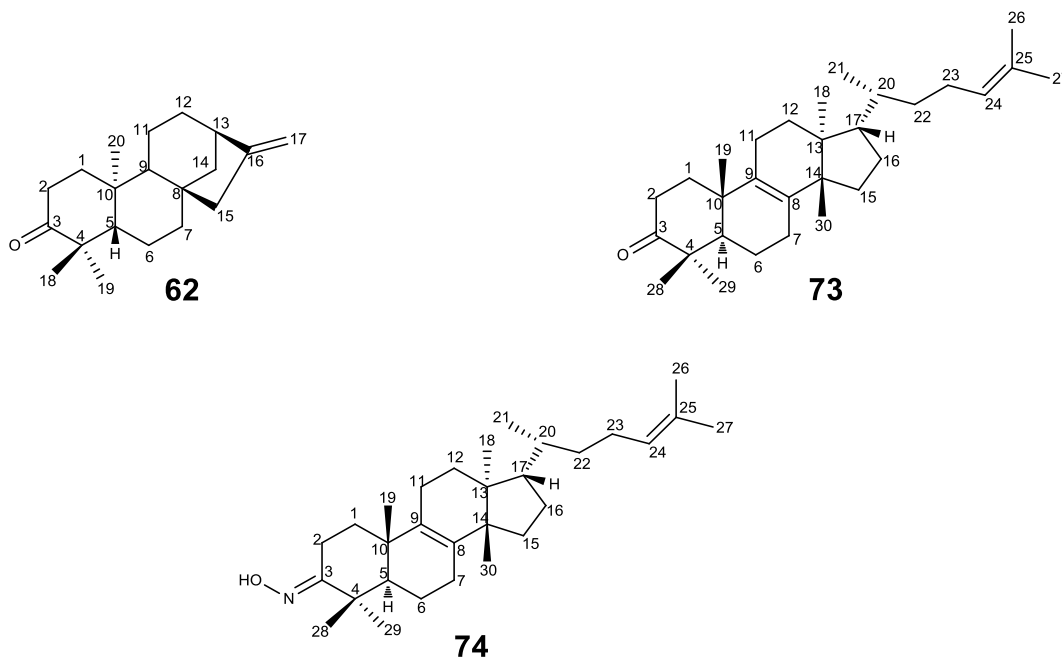
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del derivado **76**.

6. CONCLUSIONES

Se aislaron e identificaron los productos naturales **30**, **31** y **36**, los cuales se sometieron bajo condiciones de esterificación de donde se obtuvo el derivado acetilado **60**, el mesilado **61** y los derivados *p*-NO₂benzoato **72** y **76**.

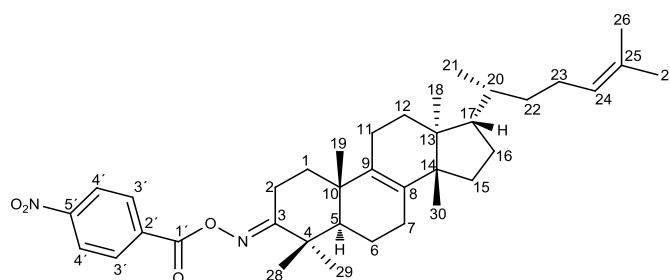


También se llevaron a cabo reacciones de oxidación y oximación, con lo que se obtuvieron los derivados **62**, **73** y **74**.



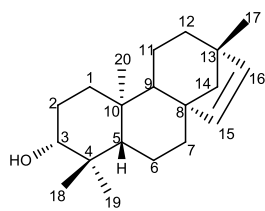
La oxima **74** se sometió a condiciones de esterificación con *p*-NO₂BzCl con lo que se obtuvo el derivado **75**, esta reacción se realizó con la finalidad de determinar el isomerismo geométrico de dicha oxima, ya que, el grupo *p*-NO₂benzoato es un grupo voluminoso y nos

favorecería la formación de un isómero respecto a otro, siendo el isómero *E* (*anti*), el más favorecido.

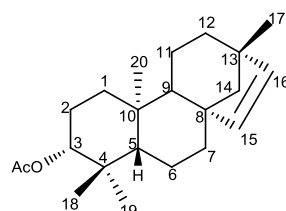


75

Se obtuvieron los productos de reordenamiento **64** y **68** mediante el tratamiento con ácido perclórico (HClO₄) de **30** y **60**, los desplazamientos de RMN de ¹H y ¹³C, fueron comparados con los reportados en la literatura para el *ent*-beyer-15-en-3-ol, así como con el derivado *ent*-3-acetil-beyer-15-eno y coinciden significativamente. Sin embargo no fue posible obtener más evidencia espectroscópica debido a que no se contaba con suficiente muestra.

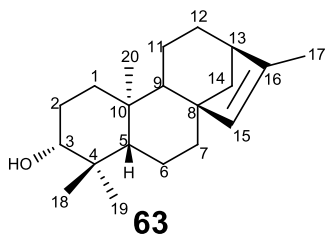


64

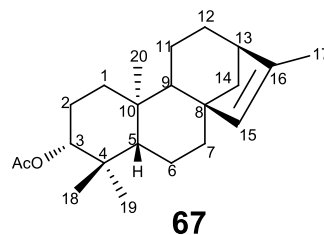


68

Por otra parte con el mismo tratamiento ácido antes mencionados se lograron identificar los productos de isomerización **63** y **67**, sin embargo solo del producto **63** se logró obtener su espectro de RMN de ¹³C el cual fue comparado con el reportado en la literatura para el *ent*-kaur-15-en-3-ol (**63**) y los desplazamientos coinciden significativamente.



63



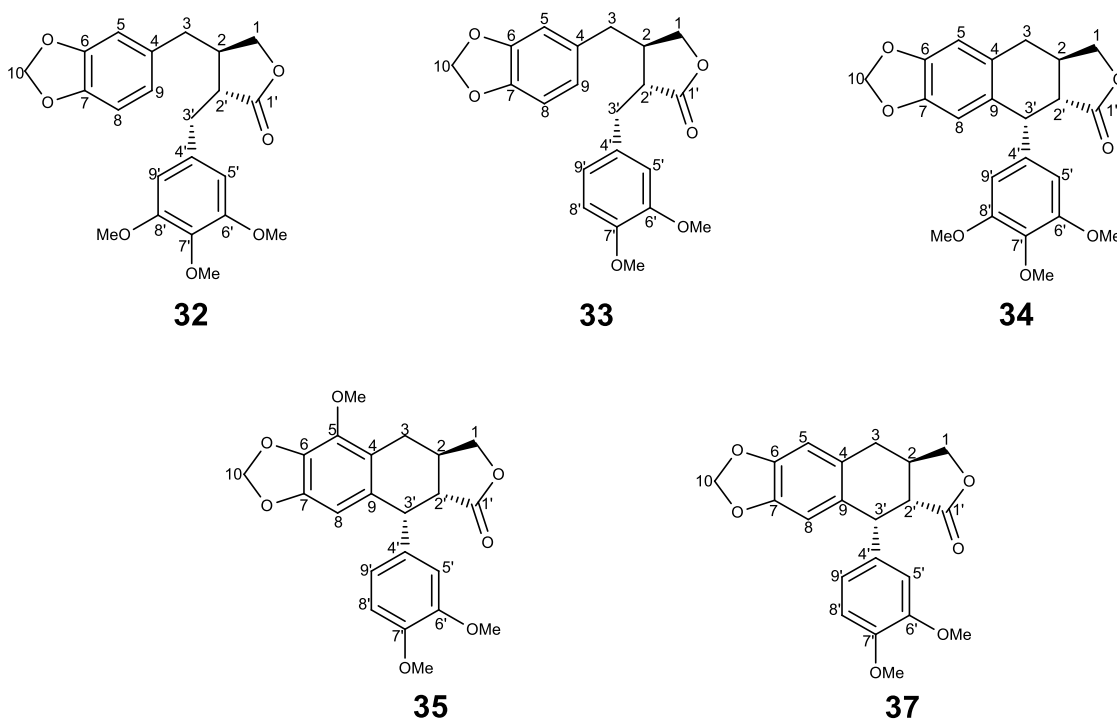
67

Se propusieron los compuestos **66** y **69**, los cuales podrían ser otros productos de reordenamiento molecular. Sin embargo los bajos rendimientos no permitieron obtener suficiente evidencia espectroscópica.



Cabe resaltar la alta selectividad del HClO_4 para generar mayoritariamente productos de reordenamiento molecular, además de que no se observaron señales de posibles productos de deshidratación o de hidrolisis. También es importante mencionar que no existe en la literatura reporte de este tipo de tratamiento ácido para estos compuestos.

Adicionalmente se identificaron las lignan-lactonas **32**, **33**, **34**, **35** y **37**. Sin embargo la naturaleza de dichos compuestos las hace difícil de separar y purificar y por lo tanto los rendimientos obtenidos no fueron suficientes para realizar pruebas de reactividad.



7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Consideraciones generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher Johns y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear a 400 MHz para ^1H , ^{13}C a 100 MHz, HETCOR y NOESY, se determinaron en el equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH. Los espectros de RMN de ^1H a 300 MHz y de RMN de ^{13}C a 75 MHz, incluyendo los experimentos DEPT, COSY, HMBC y HSQC se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN Ciudad de México. En todos los casos se empleó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice MERCK (70-230 Mesh ASTM) y Alúmina neutra 90 MERCK.

7.2. Obtención y separación de metabolitos

Los tallos de las tres especies de Burseraceas, se cortaron en pequeños canutos para luego ser macerados por separado y así obtener sus respectivos extractos hexánicos. El proceso de maceración consistió en cortar los tallos de las diferentes especies en pequeños canutos, para posteriormente ser colocados en un bidón de 20 L y cada uno por separado ser sometidos a una maceración en hexano durante un período de 7 a 10 días.

Se tomó una alícuota de 4 g del extracto hexánico de los tallos de *Bursera aptera* Ramírez y se sometió a un proceso cromatográfico en columna abierta empacada con sílica gel y alúmina. La elución se comenzó con hexano destilado, en donde de las fracciones de baja polaridad se obtuvieron aproximadamente 250 mg de un sólido ligeramente amarillento y ceroso, correspondiente al diterpeno (+)-*ent*-kaur-16-en-3-ol (**30**).

De la fracción F19 a la F27 eluidas con Hexano- CH_2Cl_2 8:2 se obtuvieron 600 mg de un sólido blanquecino ligeramente ceroso correspondiente al triterpeno eufa-8,24-dien-3 β -ol (**31**).

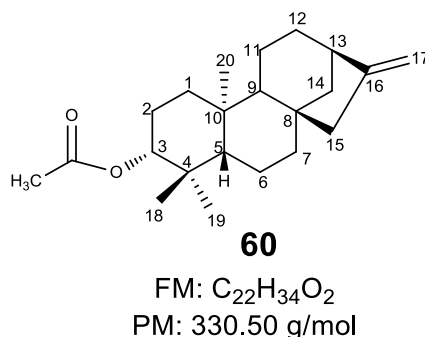
De las fracciones con polaridad de CH_2Cl_2 -AcOEt se obtuvieron las lignan-lactonas **32**, **33**, **34** y **35**, en forma de mieles con bajos rendimientos.

Del extracto hexánico de los tallos de *Bursera mirandae* se tomó una alícuota de 4 g y se sometió a un proceso cromatográfico usando gel de sílice y alúmina neutra como fase estacionaria. La elución se llevó a cabo a partir de la polaridad del hexano incrementando la polaridad con mezclas de Hex-CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂-AcOEt hasta MeOH.

De las fracciones con polaridad Hex-CH₂Cl₂ 7:3 se obtuvo como producto mayoritario el 3-*epi*-lupeol (**36**).

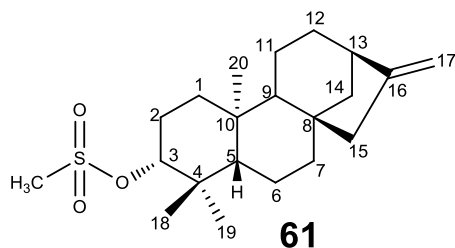
Del extracto hexánico de *Bursera multifolia* se tomó una alícuota de 5 g los cuales fueron sometidos a un proceso cromatográfico en columna abierta. De las fracciones F44-F60 con polaridad Hex-CH₂Cl₂ 1:1 se obtuvieron las lignan-lactonas **35** y **37**.

7.3. Obtención del derivado acetilado **60**



76.7 mg de **30**, se disolvieron en 1.5 mL de piridina y 1.5 mL de anhídrido acético, se dejó reaccionar durante 3 h en b.v., la solución se vertió sobre hielo, el cual se encuentra en un embudo de separación, luego se agregó acetato de etilo (AcOEt), se dejó transcurrir corto tiempo con agitación suave, posteriormente la fase orgánica se lavó con agua (x1), solución de HCl 10% (x6), agua (x2), solución saturada de NaHCO₃ (x6) y agua (x2). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄ anh.), se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 80.2 mg de una miel cristalina color amarillento, la cual una vez purificada en columna cromatográfica, usando gel de sílice y mezcla de disolventes con polaridad ascendente, de las fracciones de polaridad Hexano-CH₂Cl₂ se obtuvieron 68.6 mg (78% Rto.) de un polvo blanco con punto de fusión 145-147 °C.

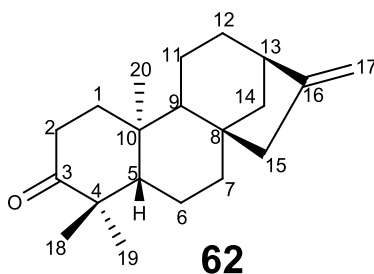
7.4. Obtención del mesilato 61



FM: C₂₁H₃₄O₃S
PM: 366.56 g/mol

45.3 mg de **30** se disolvieron en 1 mL de piridina, la solución se colocó en un baño de hielo, posteriormente se agregaron 0.15 mL de cloruro de metansulfonilo y se deja reaccionar durante 24 h a 4°C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, el cual se encontraba en un embudo de separación, luego se agregó acetato de etilo (AcOEt), se dejó trascorrir corto tiempo con agitación suave, posteriormente la fase orgánica se lavó una vez con agua y se hicieron aproximadamente cinco lavados con solución de HCl 10%, luego nuevamente se lavó dos veces con agua y cinco veces con solución saturada de NaHCO₃ y por último dos veces con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 67 mg de una miel ligeramente marrón, la cual se purificó en columna cromatográfica con gel de sílice y mezcla de disolventes. De las fracciones de baja polaridad de obtuvieron 37.3 mg (64% Rto.) de una miel amarillenta y trasparente.

7.5. Obtención del 3-oxo-kaur-16-eno (62)



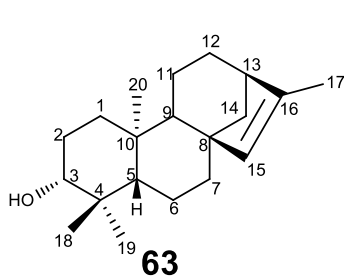
FM: C₂₀H₃₀O
PM: 286.45 g/mol

75 mg de CrO₃ en un matraz Erlenmeyer de 25 mL sobre baño de hielo y adicionamos 2.5 mL de piridina con agitación moderada.

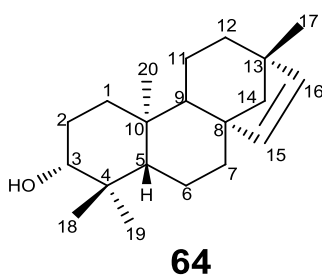
65.4 mg del compuesto **30** se disolvieron en 1.5 mL de piridina y posteriormente se adicionó el reactivo de Sarett recién preparado. La mezcla de reacción en solución se dejó reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en un embudo de separación con hielo y se agregaron 70 mL de éter etílico, la fase orgánica se lavó con agua (x2), solución de HCl 10% (x6), agua (x2), solución saturada de NaHCO₃ (x6) y agua (x2). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró en rotavapor con un calentamiento suave.

Se obtuvieron 57 mg de una miel cristalina ligeramente amarillenta, la cual se sometió a un proceso de purificación en columna cromatográfica, obteniéndose 37.7 mg (58% Rto.).

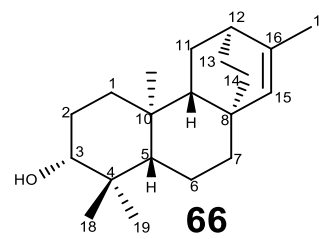
7.6. Obtención de los productos **63,64** y posible **66**



FM: C₂₀H₃₂O
PM: 288.47 g/mol



FM: C₂₀H₃₂O
PM: 288.47 g/mol



FM: C₂₀H₃₂O
PM: 288.47 g/mol

43.3 mg de **30** se añadieron 8 mL de cloruro de metileno, se llevó a temperatura de -4°C durante 30 minutos y después se adicionaron 0.35 mL de HClO₄. La muestra en solución se dejó reaccionar durante 4 horas a 4 °C. La extracción se realizó en un embudo de separación con hielo utilizando como fase orgánica 70 mL CH₂Cl₂ y se llevaron a cabo lavados con solución saturada de NaHCO₃ (x5) y finalmente tres lavados con H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, filtró y se trasvasó a un matraz balón para ser concentrada por evaporación en un evaporador rotatorio hasta eliminar por completo el CH₂Cl₂. Se obtuvieron 37.5 mg de un polvo ligeramente amarillento.

De la columna cromatográfica con gel de sílice impregnada con AgNO₃, de las fracciones 10-13 se obtuvieron 5 mg (12% Rto) del compuesto **63**.

Estado físico: sólido blanco

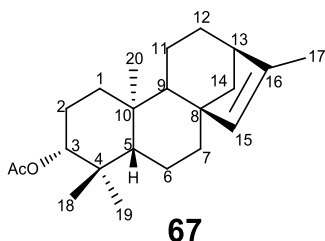
De las fracciones 22-23 se obtuvieron 9 mg (20% Rto.) del compuesto **64**.

Estado físico: sólido blanco

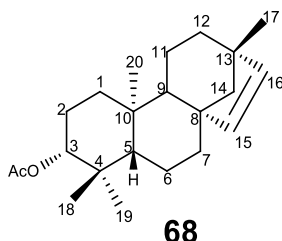
De la fracción 2 se obtuvo el posible producto **66** (propuesto).

Estado físico: polvo blanco

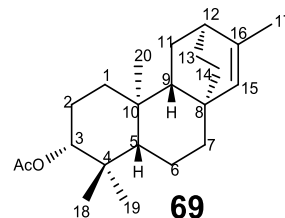
7.7. Obtención de los productos **67**, **68** y **69**



FM: C₂₂H₃₄O₂
PM: 330.50 g/mol



FM: C₂₂H₃₄O₂
PM: 330.50 g/mol



FM: C₂₂H₃₄O₂
PM: 330.50 g/mol

31.2 mg del derivado acetilado **60** se le añadieron 8 mL de cloruro de metileno, se llevó a temperatura de -4°C durante 30 minutos y después se adicionaron 0.25 mL de HClO₄. La muestra en solución se dejó reaccionar durante 4 horas a 4°C. Transcurrido el tiempo de reacción, se realizó la extracción en un embudo de separación con hielo utilizando como fase orgánica 70 mL CH₂Cl₂ y se llevaron a cabo lavados con solución saturada de NaHCO₃ (x5) y finalmente tres lavados con H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró en un rotavapor. Se obtuvieron 25.4 mg de un polvo ligeramente amarillento.

De la fracción 2 de la cromatografía con gel de sílice impregnada con AgNO₃ se obtuvieron 2 mg (6% Rto.) del compuesto **67** como un polvo blanco ligeramente ceroso.

Estado físico: polvo blanco ligeramente ceroso

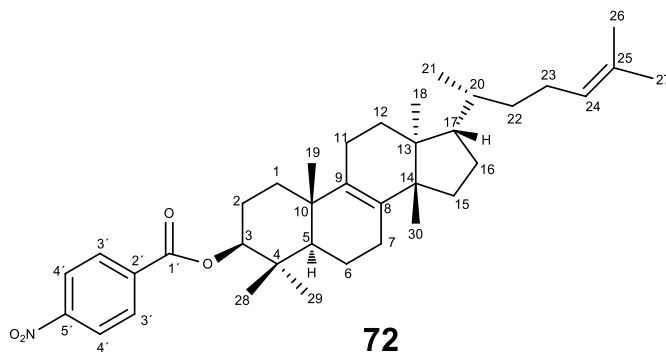
De la fracción 10-11 se obtuvieron 9 mg (28% Rto.) del posible producto **69** (propuesto).

Estado físico: sólido blanco ligeramente ceroso

De la fracción 18-19 se obtuvieron 12 mg (38% Rto.) del compuesto **68**.

Estado físico: polvo color blanco con punto de fusión 114-116 °C (Lit. 115-117 °C)

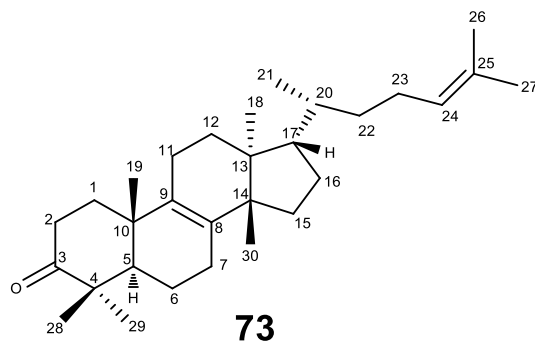
7.8. Obtención del *p*-NO₂benzoato 72



FM: C₃₇H₅₃NO₄
PM: 575.82 g/mol

102.6 mg de **31** se disolvieron en 1.5 mL de piridina, posteriormente se agregaron 103 mg de *p*-NO₂BzCl. La solución se calentó durante 15 minutos en baño vapor y se extrajo con AcOEt sobre hielo. La fase orgánica se lavó con HCl al 5% (x7), agua (x1), solución saturada de NaHCO₃ (x3) y finalmente agua (x2), se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó a sequedad en un rotavapor. Se obtuvieron 135 mg de una miel color amarillento, la cual se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y mezcla de disolventes de polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con la polaridad del hexano se obtuvieron 117 mg (85% Rto.) de una miel transparente ligeramente amarillenta correspondiente al derivado **72**.

7.9. Obtención de la eufa-8,24-dien-3-ona (73)



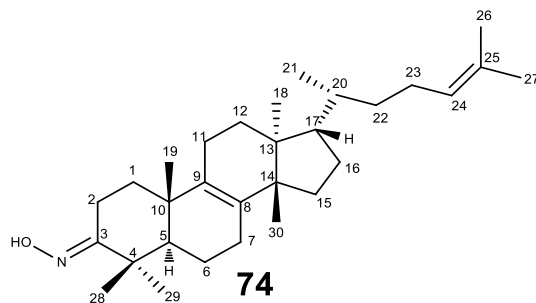
FM: C₃₀H₄₈O
PM: 424.70 g/mol

Para la preparación del reactivo de Sarett se colocaron 160 mg de CrO₃ en un matraz Erlenmeyer de 25 mL sobre baño de hielo y adicionamos 5 mL de piridina con agitación moderada.

152.7 mg de **31** se disolvieron en 2 mL de piridina y posteriormente se adicionó el reactivo de Sarett recién preparado. La mezcla de reacción en solución se dejó reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en un embudo de separación con hielo y se agregaron 70 mL de eter etílico, la fase orgánica se lavó con agua (x1) agitando suavemente, solución de HCl 10% (x6), agua (x2), solución saturada de NaHCO₃ (x6) y finalmente para dejar neutra la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró en rotavapor con un calentamiento suave.

Se obtuvieron 112 mg de una miel ligeramente amarilla, la cual se sometió a un proceso de purificación con gel de sílice y mezcla de disolventes en polaridades ascendentes. De las fracciones con polaridad Hexano-CH₂Cl₂ 9:1 se obtuvieron 93 mg (60% Rto.) de una miel transparente correspondiente al derivado oxidado **73**.

7.10. Obtención de la oxima **74**



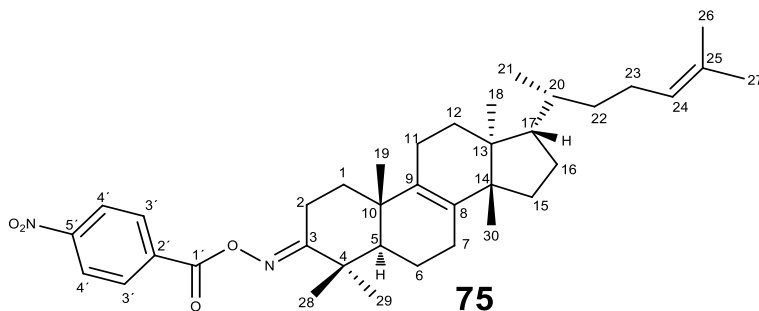
FM: C₃₀H₄₉NO
PM: 439.72 g/mol

71.9 mg de **73** se disolvieron en 1.5 mL de piridina, posteriormente se agregaron 35 mg de NH₂OH·HCl, la solución se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente.

La extracción se realizó en un embudo de separación con hielo, usando como fase orgánica AcOEt, se realizaron lavados con solución de HCl 10% (x4), agua (x2), solución saturada de NaHCO₃ (x4) y finalmente agua (x2), la solución se vertió sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró en rotavapor hasta sequedad.

Se obtuvieron 85 mg de un polvo amarillento, el cual posteriormente se purificó por columna cromatográfica y mezcla de disolventes con polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con hexano se obtuvieron 50.6 mg (68% Rto.) de un polvo blanco con punto de fusión 167-169 °C.

7.11. Obtención del *p*-NO₂benzoato **75**

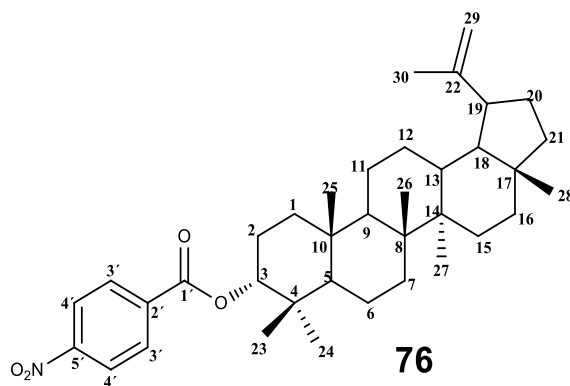


FM: C₃₇H₅₂N₂O₄
PM: 588.82 g/mol

53.8 mg de **74** se disolvieron en 1.5 mL de piridina, después se agregaron 54 mg de *p*-NO₂BzCl. La mezcla de reacción se calentó a baño vapor por 4 h. Posteriormente se vertió

sobre hielo y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con HCl 5% (x6), agua (x2), solución saturada de NaHCO₃ (x3) y agua (x2). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvo una miel amarilla transparente, la cual después se purificó en columna cromatográfica con gel de sílice impregnada con AgNO₃ y se eluyó con una mezcla de disolvente con polaridad ascendente. De las fracciones eluidas con polaridad Hexano:CH₂Cl₂ 9:1 se obtuvieron 24.5 mg (33% Rto) de una miel ligeramente amarilla.

7.12. Obtención del derivado *p*-NO₂benzoato **76**



FM: C₃₇H₅₃NO₄
PM: 575.82 g/mol

49.6 mg de **36** se disolvieron en 1.5 mL de piridina, posteriormente se agregaron 50 mg de *p*-NO₂BzCl. La solución se dejó reaccionar durante 2 h en b.v. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se vierte, sobre hielo y se extrae con AcOEt, se realizan lavado con HCl 5% (x8), agua (x2), solución saturada de NaHCO₃ (x4) y finalmente agua (x2), se vertió sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó en rotavapor. Se obtuvieron 53.2 mg de una miel transparente amarillenta, la cual se purificó en columna cromatográfica con gel de sílice y mezcla de disolventes con polaridad ascendente. De las fracción eluidas con polaridad Hexano-CH₂Cl₂ 1:1 se obtuvieron 39.7 mg (59% Rto) de una miel transparente correspondiente al derivado *p*-NO₂benzoato **76**.

8. ESPECTROS

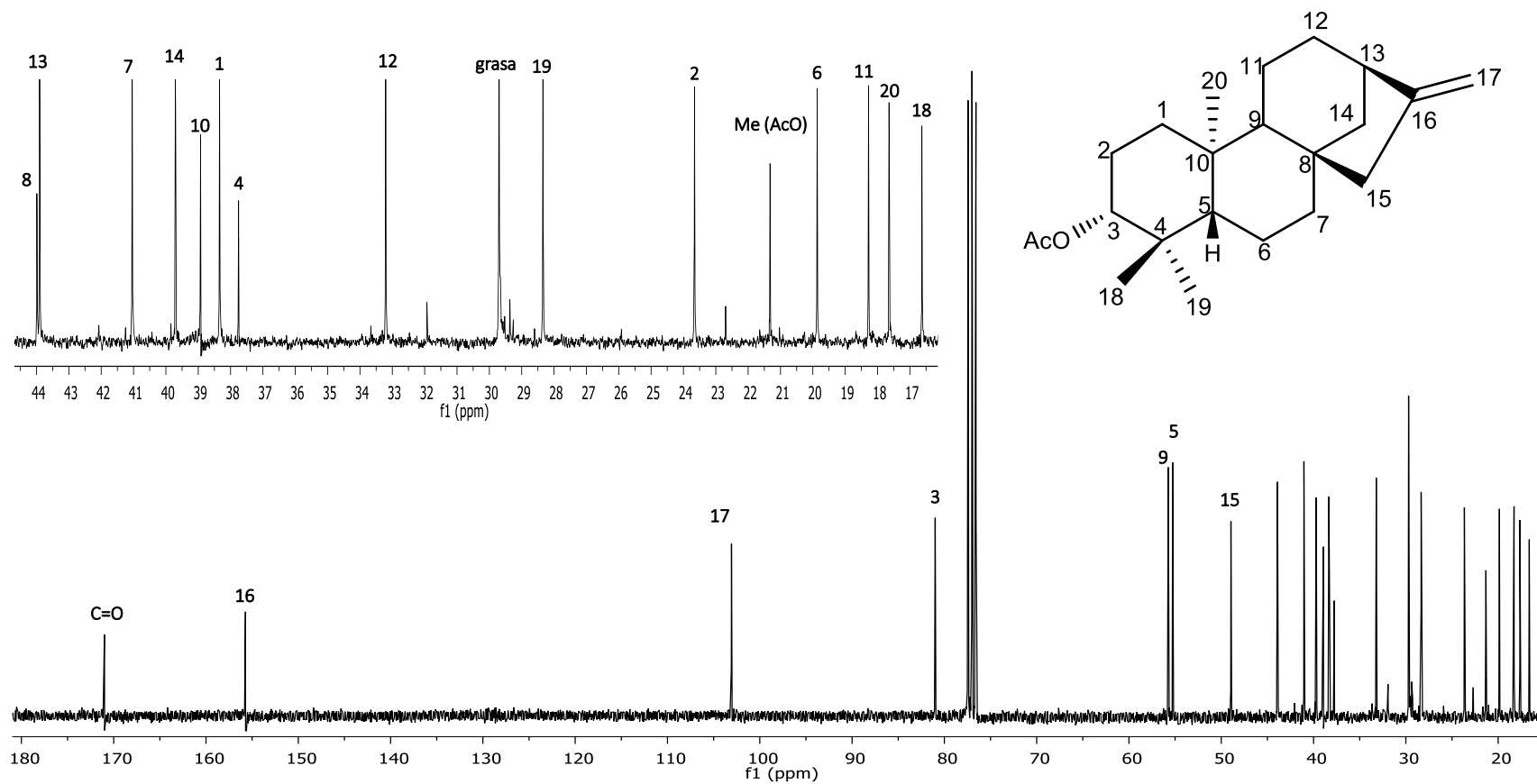


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado acetilado **60**.

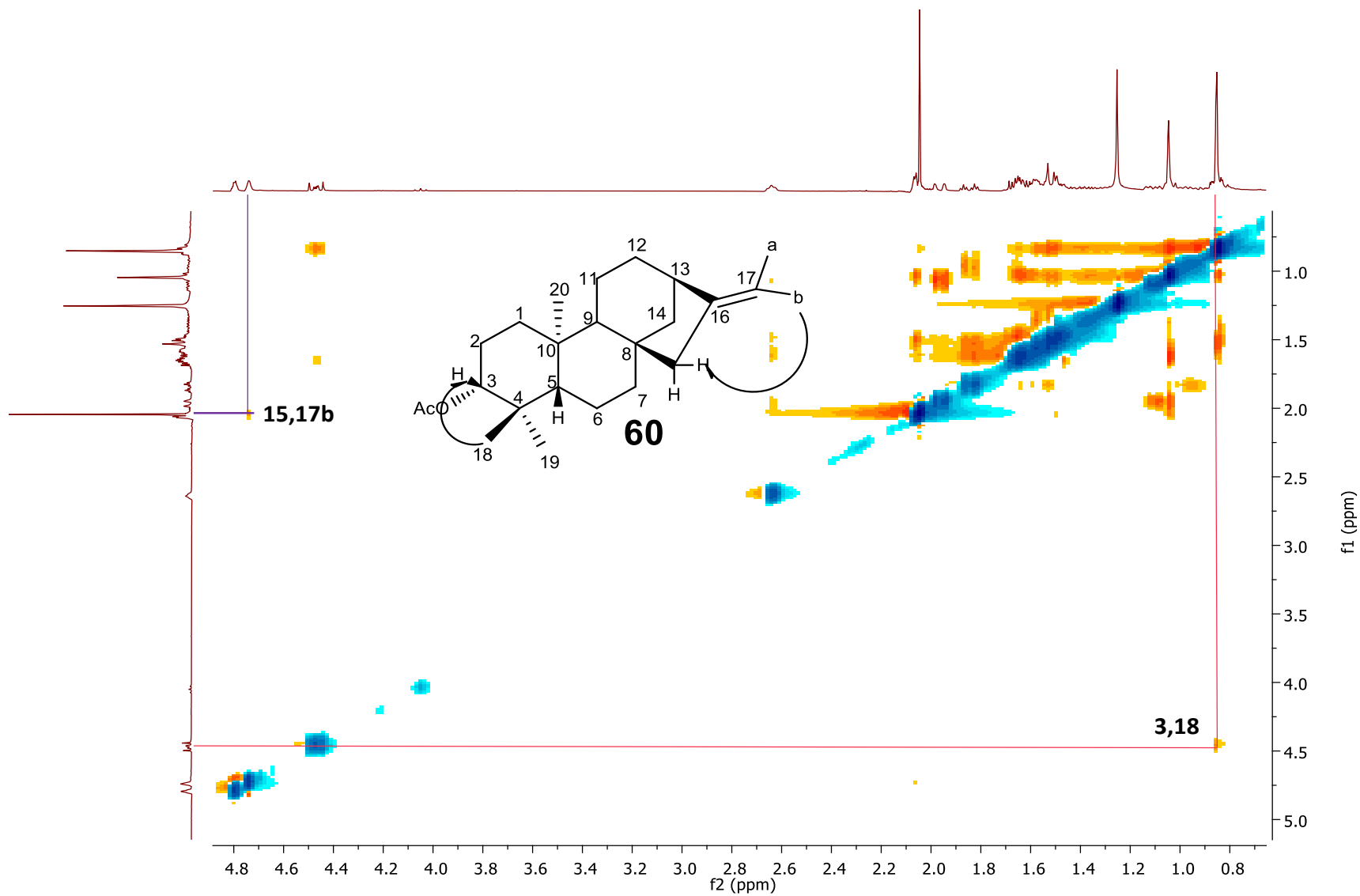


Figura 38. Espectro NOESY del derivado acetilado **60**

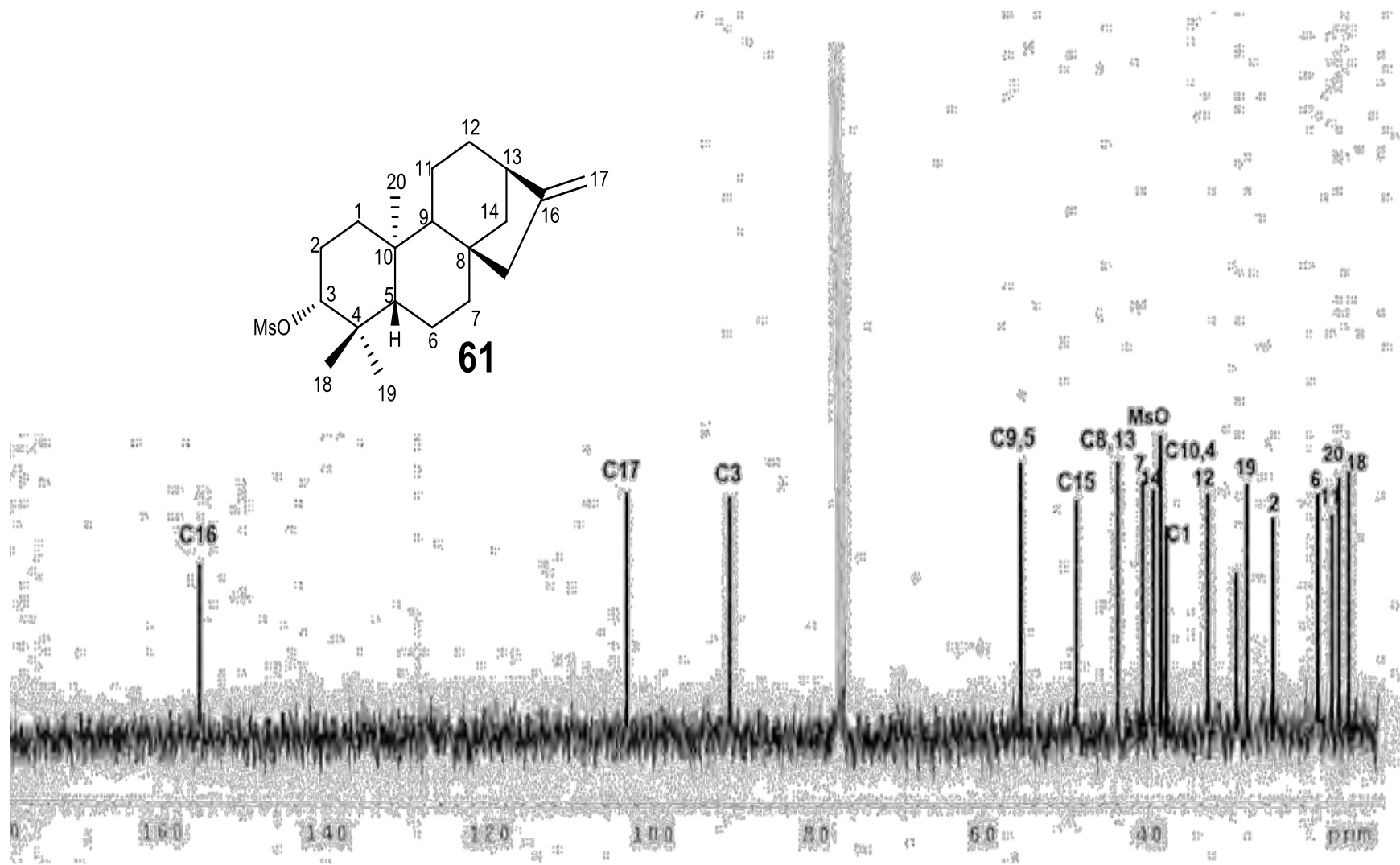


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz del derivado mesilado **61**.

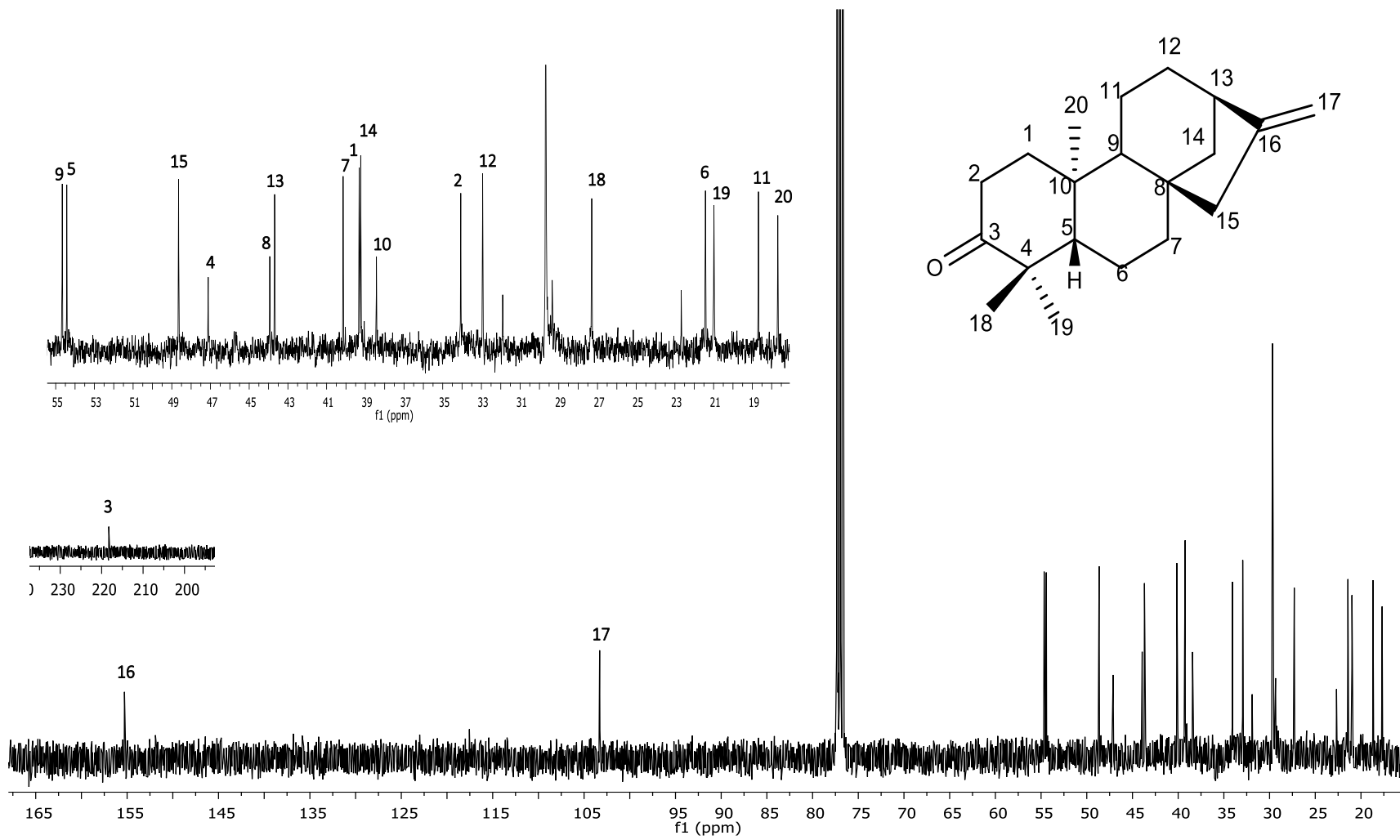


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado oxidado **62**.

Tabla IX. Comparación de los desplazamientos de RMN de ^{13}C en ppm de los derivados del eufol (**31**).

^{13}C	31	72	73	74	75
1	35.2	34.9	35.5	35.1	35.2
2	27.9	24.3	34.6	17.6	20.6
3	78.9	82.9	218.2	167.1	162.4
4	38.9	38.3	47.3	40.3	41.7
5	50.9	51.1	51.5	51.7	51.7
6	18.9	18.8	20.2	19.7	19.6
7	27.6	27.5	27.5	27.5	27.4
8	134.0	133.8	134.7	134.1	134.6
9	133.5	133.7	132.6	133.3	132.6
10	37.2	37.2	37.1	37.4	37.3
11	21.5	21.6	21.4	21.5	21.4
12	30.9	30.8	30.8	30.8	30.7
13	44.1	44.1	44.1	44.1	44.0
14	50.0	50.0	50.1	50.0	50.0
15	29.7	29.7	29.7	29.7	29.6
16	28.1	28.1	28.1	28.1	28.1
17	49.6	49.6	49.7	49.6	49.6
18	15.6	15.6	15.7	15.6	15.6
19	20.1	20.2	19.8	19.8	19.9
20	35.9	35.9	35.8	35.9	35.8
21	18.9	18.9	18.9	18.9	18.9
22	35.4	35.4	35.4	35.4	35.3
23	24.7	24.7	24.7	24.7	24.7
24	125.2	125.2	125.1	125.2	125.1
25	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
26	17.7	17.7	17.7	17.7	17.7
27	25.7	25.7	25.7	25.7	25.7
28	28.0	28.2	26.7	27.3	27.4
29	15.5	16.9	21.1	23.0	22.9
30	24.5	24.5	24.3	24.3	24.3
1'		164.4			177.3
2'		136.3			135.2
3'		130.6			130.6
4'		123.5			123.7
5'		150.4			150.5

9. REFERENCIAS

1. Rzedowski, J. Vegetación de México. Limusa, México, D. F., 432, (1978).
2. Rzedowski, G. C. de, Rzedowski, J. Flora Fanerogámica del Valle de México, 2a. Ed., Instituto de Ecología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, Pátzcuaro, Michoacán, México, (2001).
3. F. Miranda, "Estudios sobre la Vegetación de México V", Rasgos de la Vegetación en la Cuenca del Río Balsas., *Rev. Soc. Méx. Hist. Nat.*, 8, 95-114. (1947).
4. F. Miranda y E. Hernández X., "Los sobre Tipos de Vegetación de México y su Clasificación". *Bol. Soc. Bot. Méx.*, 28, 29-179, (1963).
5. F. Miranda, Nuevas fanerógamas del S.O. del estado de Puebla. *An. Inst. Biol. Méx.*, 13, 451-462, (1942).
6. J. Rzedowski y R McVaugh, Synopsis of *Bursera* in Western Mexico with notes of the material of *Bursera* collected by Sessé & Mociño, *Kew. Bull.*, 18, 317-382, (1965).
7. Rzedowski, J., Notas sobre el género *Bursera* (Burseraceae) en el Estado de Guerrero, *An. Esc. Nac. Cienc. Biol. Méx.*, 17, 17-36, (1968).
8. Villaseñor, J. L., Dávila, P & Chiang, F. Fitogeografía del Valle de Tehuacán-Cuicatlán. *Bol. Soc. Bot.* 50,135-149, (1990).
9. Salas S., L. Schibli, E. Torres, G. Ramírez & A. González. Análisis de la vegetación y uso actual del suelo en el estado de Oaxaca III. (Cañada y Mixteca). Informe técnico final SERBO A.C., (1995).
10. SEMARNAT-UAM. Estudios climáticos y de la vegetación de la Reserva de la Biosfera Tehuacán-Cuicatlán. Informe Técnico. 192 pp, (1997)
11. Smith, C.E. Flora, Tehuacán Valley. *Fieldiana, Bot.* 3, 101-143, (1965).

12. Zavala, H.J.A. Estudios ecológicos en el Valle semiárido de Zapotitlán, Puebla. Clasificación numérica de la vegetación basada en atributos binarios de presencia o ausencia de las especies, **(1982)**.
13. Ezequiel Hernández-Pérez, Mario González-Espinosa, Irma Trejo y Consuelo Bonfil, “Distribución del Género *Bursera* en el Estado de Morelos ,México y su relación con el clima”, *Revista Mexicana de Biodiversidad*, **82**, 964-976, **(2011)**.
14. Bullock, A. A., Contributions to the flora of tropical America, xxxvii. Notes on the Mexican species of *Bursera*, *Kew Bull.* , 346-387, **(1936)**.
15. Bullock, A. A. Further notes on the genus *Bursera*. *Kew Bull.*, 447-458, **(1937)**.
16. Oliva, L., Flora médica. El copal. *La Naturaleza I*, 37-43, **(1869)**.
17. Ramírez, J., Datos para el estudio de los cuajotes. *An. Inst. Med. Nac.*, 2, 14-18, **(1896)**.
18. Humboldt, A., A. Bonpland & K. S. Kunth, Burseraceae, In, *Nova genera et species plantarum*, 7, 23-35, 611-612, **(1825)**.
19. Schlechtendal, D. F. L. De plantis Mexicanis a G. Schiede, M.Dr, Car. Ehrenbergio allisque, collectis. *Linnaea* 17, 625-631, **(1843)**.
20. Engler, A., Burseraceae. DC. *Monogr. Phaner*, 4, 1-169, **(1883)**.
21. Rose, J. N., Burseraceae. *North Amer. Fl.*, 25, 241-261, **(1911)**.
22. Engler, A., Burseraceae. In Engler, A. & K. Prantl. *Die natürlichen Pflanzenfamilien*. ed. 2. 19a, 405-456, **(1931)**.
23. Rzedowski, J., Notas sobre el género *Bursera* (Burseraceae) en el Estado de Guerrero, *An. Esc. Nac. Cienc. Biol. Méx.*, 17, 17-36, **(1968)**.
24. Rzedowski, J., *Plantae Guerrerenses Kruseanae*. *Ciencia*, 28, 49-56, **(1978)**.

25. Juan Diego Hernández-Hernández, Rocío Alvarez-García y Luisa Urania Román-Marín "Análisis de partes aéreas de cuajotes amarillos. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 45, C/2, 98, XXXVI Congreso Mexicano de Química, (2001)
26. J.D. Hernández, L.U. Román, J. Espiñeira and P. Joseph-Nathan "Ariensin, a new lignan from *Bursera ariensis* HBK", *Planta Medica*, 47, 193, (1983).
27. Sergio Manzo Andrade, "Aislamiento y Estudio Químico de los componentes de la resina de *Bursera ariensis* HBK." Tesis para obtener el Título de Químico Farmacobiólogo. U.M.S.N.H., (1988).
28. J.D. Hernández, L.U. Román, S. Manzo y P. Joseph-Nathan. *Revista de la Sociedad Química de México* "Estudio Químico de la Resina del Papelillo", 31, 172, (1987).
29. Juan D. Hernández-Hernández, L. Beiza, I.A. Martínez, Y. López y A. Alvarez "Ariensina-B un Lignano obtenido de tallos de *Bursera bolivarii*", XI Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística. *Memorias*, pág. 28, (2001).
30. Juan Diego Hernández-Hernández, Rocío Alvarez, Concepción Armenta, J. Carlos Guzmán y Luisa Urania Román-Marín, "Terpenos obtenidos por muestreo directo de peciolos y tallos delgados de 18 especies de Burseraceae". *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 44, C-123, 136 XXXV Congreso Mexicano de Química, San Luis Potosí, S.L.P., (2000).
31. J.D. Hernández, Leticia García, R. Reyes, Juan Carlos Guzmán y L.U "Caracterización de los Componentes Principales de Aceites Esenciales obtenidos de *Burseras*. Román, XIII Taller de Otoño de Productos Naturales, Mérida, Yuc., *Memorias*, (1995).
32. Juan D. Hernández, Juan Carlos Guzmán, M.A. Sánchez, y Luisa U. Román. "Análisis por CG de Aceites Esenciales de Frutos de *Burseras*". *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 40, 112, (1996),
33. Juan D. Hernández, Rocío Alvarez, J. Magaña, Isaías Tapia, R. Pardo y Juan C. Guzmán. "Felandreno, componente mayoritario obtenido de los extractos hexánicos

de las ramas y frutillas de tres especies de *Burseraceae*". IX Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística, *Memorias*, 29, (1999).

34. L.U. Román, R.E. Del Río, J.D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W.H. Watson. "Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus *Stevia*". *Tetrahedron*, 37, 2769, (1981).
35. L. U. Román, D. Guerra-Ramírez, G. Morán, I. Martínez, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, J. M. Torres-Valencia y P. Joseph-Nathan, "First seco-C oleananes from nature". *Org. Lett*, 6, 173-176. (2004).
36. Y. I. Blanco Torres. "Determinación estructural de los metabolitos obtenidos del extracto hexánico de los tallos de la *Bursera multijuga*". Tesis maestría. IIQB. UMSNH, (2013).
37. K. Dereck Escobar F. "Cembratrienol, metabolito diterpénico de esqueleto derivado del 1-Isopropil-4,8,12-Trimetilciclotetradecano, componente mayoritario obtenido del extracto hexánico de resina de *Bursera multijuga*". Tesis licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología, (2016).
38. O.R. Gottlieb, "Neolignans", *Fortsschritte der Chemische Organischen Naturstoffe*, 35, 1-72, (1978).
39. C.B.S. Rao, "Chemistry of Lignans", Waltair, India, Andhra University Press. (Ed.), (1978).
40. P. Joseph-Nathan, J.R. Villagómez, L.U. Román y J.D. Hernández. "An Oplopane from *Senecio mexicanus*". *Phytochemistry*, 28, 1207, (1989).
41. P. Joseph-Nathan, J.R. Villagómez, L.U. Román y J.D. Hernández. "Minor oplopanes from *Senecio mexicanus*". *Phytochemistry*, 28, 2397, (1989).
42. P. Joseph-Nathan, J.R. Villagómez, L.U. Román y J.D. Hernández. "Oplopanes from the leaves of *Senecio mexicanus*". *Phytochemistry*, 29, 977, (1990).

43. Juan D. Hernández-Hernández, Norma Herrero, Perla Y. López, L. U. Román-Marín, C.M. Cerda- García-Rojas y P. Joseph-Nathan. "Nuevos derivados tipo verticilano obtenidos de *Bursera multifolia*." *Rev. Soc. Quím. Méx*, 47, 105, (2003).
44. Juan D. Hernández, V. Reyes, N. Herrero, I. Tapia, Luisa U. Román, Carlos M. Cerda-García-Rojas, y P. Joseph-Nathan. "Nuevos (+)-verticilenos de *Bursera kerberi* y *Bursera multifolia*." *Rev. Soc. Quím. Méx*, 48, 90, (2004).
45. Juan D. Hernández, V. Reyes, N. Herrero, J. Pérez, Luisa U. Román, Carlos M. Cerda-García- Rojas, y P. Joseph-Nathan. "Preparación de epóxidos a partir de (+)-verticiloles aislados de *Burseraceae*" *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 48, 90, (2004).
46. Juan D. Hernández-Hernández, Norma Herrero Pineda, Verónica Reyes-Olivares, Luisa Urania Román-Marín, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. "Dos Nuevos Derivados Epoxidados de verticila-3,7-dien-12,20-diol aislados de *Bursera suntui*". *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 49, 171, C/147, (2005).
47. Hernández-Hernández, J. D.; Román-Marín, L. U.; Cerda-García-Rojas, C, M.; Joseph-Nathan, "Verticillane derivatives from *Bursera suntui* and *Bursera kerberi*". *P. J. Nat. Prod*, 68, 1598-1602, (2005).
48. Angel A. del Río Chavez. "Estudio del tratamiento ácido de los metabolitos diterpénicos aislados de *Burseraceae*". Tesis maestría. IIQB.UMSNH., (2015).
49. Eleanor P. Padla, Ludivina T. Solis, Consolacion Y. Ragasa, "Antibacterial and antifungal properties of *ent*-kaurenoic acid from *Smallanthus sonchifoliu*, *Chinese Journal of Natural Medicines*, 10(5), 408-414, (2012).
50. Geneive E. Henry, Lynn S. Adams, Jose C. Rosales, Helen Jacobs, David Heber b, Navindra P. Seeram, "Kaurene diterpenes from *Laetia thamnia* inhibit the growth of human cancer cells in vitro, *Cancer Letters*, 244,190-194, (2014).
51. Teresa Parra, Julio Benites, Lina M. Ruiz, Beatriz Sepulveda, Mario Simirgiotis, Carlos Areche. "Gastroprotective activity of *ent*-beyerene derivatives in mice: effects on gastric secretion, endogenous prostaglandins and non-protein sulfhydryls". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, 25, 2813-2817, (2015).

52. Rafael Cypriano Dutra, Kathryn Ana Bortolini Simão da Silva, Allisson Freire Bento, “Euphol, a tetracyclic triterpene produces antinociceptive effects in inflammatory and neuropathic pain: The involvement of cannabinoid system”. *Neuropharmacology*, 63, 593-605, **(2012)**.
53. Yeshan Zhu, Xueqing Li, Jianquan Chen, Tongjun Chen. “The pentacyclic triterpene Lupeol switches M1 macrophages to M2 and ameliorates experimental inflammatory bowel disease”. *International Immunopharmacology*, 30, 74-84, **(2016)**.
54. Archana Kumari, Poonam Kakkar. “Lupeol prevents acetaminophen-induced in vivo hepatotoxicity by altering the Bax/Bcl-2 and oxidative stress-mediated mitochondrial signaling cascade”. *Life Sciences*, 90, 561-570, **(2012)**.
55. Hyuck Hoon Kwon, Ji Young Yoon, Sun Yong Park, Seonguk Min, Yong-il Kim, Ji Yong Park. “Activity Guided Purification Identifies Lupeol, a Pentacyclic Triterpene, As a Novel Agent Targeting Multiple Pathogenic Factors of Acne”. *Journal of Investigative Dermatology*. 135, 1491-1500, **(2015)**.
56. Jordan A., Hadfield J., A., Lawrence N. J. and McGown A. T. “Tubulin as a target for anticancer drugs: Agents which interact with the mitotic spindle”. *Med. Res. Rev.*, 18, 259-296, **(1998)**.
57. Schönbrunn E., Phlippen W., Trinczek B., Sack S., Eschenburg S., Mandelkow E-M. and Mandelkow E. “Crystallization of a macromolecular ring assembly of tubulin liganded with the anti-mitotic drug podophyllotoxin”. *J. Struct. Biol.*, 128, 211-215, **(1999)**.
58. Carlos J. Boluda, Beatriz Duque, Gergely gulyas, et. al., *Revista de fitoterapia*, 5 (2), 135-147, **(2005)**.
59. Mohan B. Gewali, Masao Hattori, Yasuhiro Tezuka, Tohru Kikuchi and Tsuneo Namba. *Phytochemistry*, 29, 1625-1628, **(1990)**.

60. Alejandra Alarcon Zuñiga. "Determinación estructural de algunos componentes obtenidos de *Bursera multifolia*". Tesis de licenciatura. Facultad de quimicofarmacobiología, (2007).
61. Braulio M. Fraga, Pedro Gonzalez, Ricardo Guillermo and Melchor G. Hernández. *Tetrahedron*, 52. 13767-13782, (1996).
62. Ungur, Veaceslav Kulcitki, Olga Chetaru, Marina Grinco, and Pavel F. Vlad. Synthesis of Natural Atisane-Type Diterpenoids by retro-Biomimetic Transformations. *Helvetica Chimica Acta*, 96, (2013).
63. Namboole Moses Munkombwe, Titus Maswabi, Neil Arthur Hughes. *Phytochemistry*, 45, 1217-1220, (1997).