



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



**“Cembratrienol, metabolito diterpénico de esqueleto derivado del
1-Isopropil-4,8,12-Trimetilciclotetradecano, componente mayoritario
obtenido del extracto hexánico de resina de *Bursera multijuga*.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

KAREN DEREK ESCOBAR FLORES

ASESOR

D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ

Morelia, Michoacán

Diciembre 2015

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección del D.C. Juan Diego Hernández Hernández.

El tema de esta tesis forma parte del proyecto:

- 1- “Fitoquímica de *Burseraceae* y *Compositae* de las Cuencas del Balsas y del Papaloapan”.**
- 2- “Fitoquímica de *Burseraceae* y *Compositae* de las Cuencas del Balsas y del Papaloapan y Estados adyacentes”.**

Apoyado por la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PARTE TEÓRICA.....	15
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	27
PARTE EXPERIMENTAL.....	44
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48

Abstract. Phytochemical investigation of the hexane extract of the gum resin of *Bursera multijuga* (*Burseraceae*) led to the isolation of a cembrane-type diterpene called cembratrienol or (1*S*,3*E*,7*E*,11*E*)-cembra-3,7,11-triene-1-ol. Previously this compound was reported isolated from the hexane extract of the stems and twigs of the same species but fewer than obtained from the gum resin.

Key words: gum resin, *Burceraceae*, cembrane, diterpene, cembrenol.

Resumen. El estudio fitoquímico del extracto hexánico de la resina de *Bursera multijuga* (*Burceraceae*) llevó al aislamiento de un diterpeno de tipo cembranoide llamado cembratrienol o (1*S*,3*E*,7*E*,11*E*)-cembra-3,7,11-trien-1-ol. Previamente este compuesto fue reportado y aislado del extracto hexánico de los tallos y ramillas de la misma especie pero que se obtuvo en menor cantidad que el que se obtuvo de la resina.

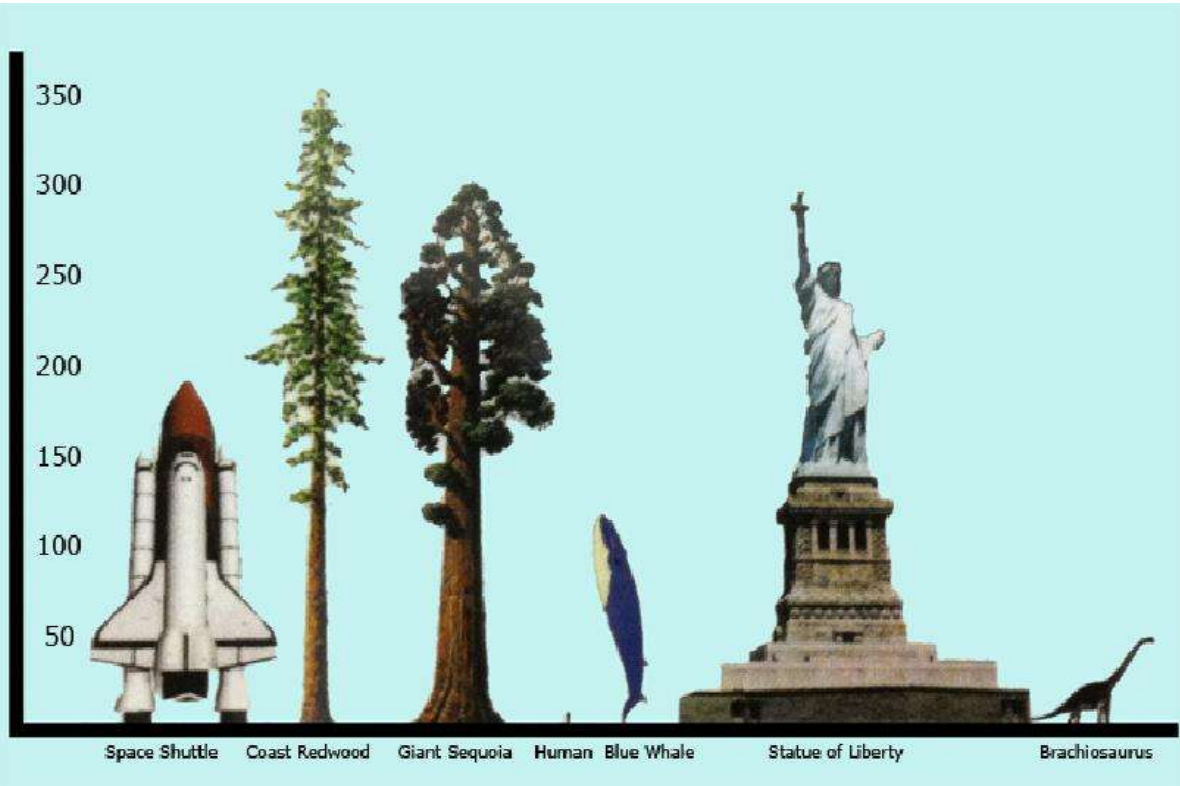
Palabras clave: resina, *Burceraceae*, cembrano, diterpeno, cembrenol.

INTRODUCCIÓN

Botánicamente un árbol es una planta leñosa y perenne, que a cierta distancia del suelo se ramifica desarrollando ramas secundarias y éstas constantemente se están ramificando produciendo una gran copa. Para considerarse árbol, el tallo debe tener una circunferencia mínima de 30 centímetros, además de ser un solo tronco o eje principal. Mucha gente piensa que todas las plantas que son grandes son árboles, pero eso no es así, ya que a pesar de ser muy altas como la papaya (*Carica papaya*), el itaho (*Yucca elephantipes*), el bambú (*Bambusa spp*) o incluso las palmeras no son consideradas árboles porque no son especies maderables, ya que algunos autores consideran que el tener un tallo maderable y producir tallos secundarios o ramas, son características indispensables para que un vegetal sea considerado árbol¹.

Por lo general los árboles superan los 5 m de altura y pueden alcanzar los 116 m de alto como el Hyperión (*Sequoia sempervirens*²) que significa el que mira desde arriba, el cual crece en el Parque Nacional Sequoia en California, Estados Unidos, y es el árbol más alto del mundo registrado hasta la actualidad, superando por mucho al conocido general Sherman³ con sus 83 m.





Se distinguen también por su gran longevidad, que puede ser incluso milenaria, un gran ejemplo es el árbol de casi 1400 años conocido como el roble del Ángel³, que ha crecido en Charleston, Carolina del Sur, Estados Unidos; sus ramas llegan a medir cerca de 60 m de longitud. En la década de 1970 fueron plantados varios robles del Ángel en Dixie, Carolina del Sur, a lo que actualmente se le conoce como la Avenida de Robles.





Existen árboles que debido al grosor de sus troncos, son considerados verdaderos almacenes de agua, estos pertenecen a la familia *Bombacaceae* y al género *Adansonia*, su nombre binomial es en honor al botánico, micólogo, algólogo y pteridólogo francés de origen escocés Michel Adanson y es conocido popularmente como Baobab⁴.

Se desconoce su etimología, también es llamado árbol botella o pan de mono, comprende ocho especies, de las cuales seis crecen en la Isla de Madagascar y de las otras dos, la más conocida, *Adansonia digitata*, crece en África continental y la menos conocida y más pequeña, *Adansonia gibbosa*, en Australia⁵⁻⁷.





El Baobab es uno de los árboles más bellos que crecen en la sabana africana, puede llegar a medir hasta 20 m de altura, pero lo que impresiona es su anchura que a veces supera los 10 m de diámetro; puede llegar a tener hasta 3000 años. Durante la estación de lluvias es capaz de reservar una gran cantidad de agua en su madera esponjosa y blanda, que asemeja a un enorme tonel o enormes bidones ya que puede guardar hasta 122000 litros de agua.



Sus hojas solo aparecen en ésta época, las cuales son consumidas como alimento, condimento o medicina. Las flores son espectaculares, pueden llegar a medir 12 cm y despiden un delicado aroma muy parecido al de la flor del nardo, suave

pero intenso. Cuando una madre aborígen iba a dar a luz y el árbol de Baobab se encontraba en época de floración, cavaba un hueco en el suelo y lo recubría con las flores, así, el primer contacto que establecía el bebé era con estas flores.



Por otro lado, tanto el fruto como sus semillas, son utilizadas como medicina y suplemento alimenticio, ya que se cree que contienen propiedades curativas y preventivas contra ciertas enfermedades.

Otra característica de los Baobabs es que su tronco es hueco, lo que bastó para que en la década de 1890, este árbol fuera utilizado por la policía local de Derby, Australia como celda de una prisión.



Además de que los árboles han sido grandes partícipes directos en nuestro desarrollo cultural y económico, es notorio que incluso se les dan usos de tipo ornamental, tal es el caso de los Arces; sus colores y las formas de sus hojas que normalmente sufren cambios a lo largo de las estaciones, hacen de este género *Acer* (Familia *Aceraceae*)⁸ un imprescindible en los diseños de jardines actuales. Sin olvidar que para los japoneses, estos árboles han sido un pilar fundamental en sus jardines.





Los arces son casi en su totalidad originarios de Asia oriental, especialmente de China (más de 80 especies) y del este del Himalaya. Existen 9 especies nativas de América del Norte y algunas de Europa como la subespecie *Acer heldreichii* subsp. *trautvetteri* (Arce griego)^{9,10}.

Sin duda lo más valorado de los arces es su colorido otoñal, aunque son llamativos todo el año; sin hojas, componen formas con coloridos tallos, su follaje primaveral es brillante y cambia de color con la maduración de las hojas en verano.





A algunas especies de Arces, se les extrae la savia, que es un líquido claro y de sabor muy suave, que al ser evaporado, se le concentra el azúcar, creándose el sabor y el color dorado típico del sirope (miel); esto se realiza en las llamadas cabañas o chozas de azúcar. Fueron los indígenas de Norteamérica los que descubrieron el sirope de arce y lo usaban como alimento y medicina. También se le llama miel de maple, el cual es usado como endulzante completamente natural,



producido y consumido principalmente en Canadá, a tal punto que la hoja del arce forma parte de su bandera nacional. La mayoría de los arces pueden ser utilizados para extraerles la savia y fabricar el jarabe, pero el arce de azúcar (*Acer saccharum*) y el arce negro (*Acer nigrum*) son los más adecuados¹¹⁻¹³.

También existen árboles emblemáticos de diversos países, sin lugar a dudas uno de los ejemplares más representativos de Socotra, es el árbol de nombre sangre de dragón (*Dracaena cinnabari*¹⁴). Su forma de paraguas o seta es una de sus principales características, además es conocido como dragón de Yemen debido a la coloración de su savia roja carmesí, que se extrae mediante incisiones en sus tallos y que se utiliza para pintar, como un barniz de violín, como un antiguo ingrediente de la alquimia y un remedio popular usado en brebajes y ungüentos contra diversas enfermedades, ya que se le atribuyen propiedades curativas.



Otra característica que poseen ciertas plantas, es la capacidad de producir exudados lechosos o resinosos, estas resinas naturales son secreciones orgánicas que son utilizadas por los árboles como una protección contra las enfermedades e infestaciones de insectos, cuando la corteza de un árbol es herida debido a rotura o a un ataque por escarabajos de madera, por depredadores y otros insectos, bacterias u hongos. Después de exudar al exterior, la resina se endurece por medio de una polimerización.





El ámbar árabe o succino es una piedra preciosa hecha de resina vegetal fosilizada que proviene principalmente de restos de coníferas y algunas angiospermas, etimológicamente su nombre proviene de la palabra árabe, ámbar, que significa lo que flota en el mar. Su composición varía dependiendo del árbol del que provenga, aunque todos tienen terpenoides comunes en resinas endurecidas¹⁵.

El ámbar europeo¹⁶ se forma a partir del *Pinus succinifera*, en tanto que el ámbar americano proviene de la planta leguminosa *Hymenaea courbaril*, conocida en Chiapas, México como guapinol, el cual es apreciado no sólo por su magnífica madera sino por sus grandes y duros frutos de fuerte aroma que a unos atrae y a otros repele. Los colores del ámbar son variados, los hay amarillos (el más común), naranja (coñac), rojo (cherry), blanco, café (cajeta), verde azulado y negro o musgo (tonos oscuros de otros colores), que son menos frecuentes que el amarillo, de estos colores se desprende una amplia gama de tonalidades. Destacando que el ámbar rojo de Chiapas es considerado uno de los más hermosos.



También hay árboles que han sido partícipes directos en el desarrollo cultural y económico de las comunidades mexicanas, como son los árboles llamados copales y los papelillos, los cuales producen resinas muy apreciadas para la obtención de barnices, adhesivos, perfumes o inciensos.



Estas plantas crecen a lo largo de la República Mexicana y se encuentran en sitios con particular concentración de taxa endémicos, como la cuenca del Río Balsas o las Sierras Madre Occidental y Oriental, como en el caso de la *Bursera multijuga*, la cual es una especie a menudo común en el Occidente de México y cuya distribución geográfica conocida es en los Estados de Colima, Durango, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Sinaloa, Aguascalientes y Zacatecas¹⁷⁻²².

La *Bursera multijuga* se encuentra entre los llamados “cuajotes rojos” el cual constituye a un grupo que pertenece a la sección *Bursera* debido a que su corteza es exfoliante y de color anaranjado a anaranjado rojizo.



El trabajo llevado a cabo en esta tesis es una continuación a los estudios que se han venido realizando relativos a este género y comprende el estudio del aislamiento y caracterización de los componentes mayoritarios, en particular la descripción del metabolito diterpénico cembrenoide obtenido de la resina de la *Bursera multijuga* y la comparación de los resultados con los estudios químicos previos realizados en nuestro laboratorio relacionados con especies que pertenecen al mismo grupo de los llamados cuajotes rojos y a los que recientemente han sido publicados de la *Bursera kerber*^{23,29}.



“Diterpenos Kaurenoides obtenidos de los extractos hexánicos de tallos y resina de cuatro especies de “Cuajotes Amarillos”. Juan D. Hernández-Hernández, M. Magali Pérez-Vallejo, J. Camacho-Ruiz, P. Y. López-Camacho, R. García-Íñiguez y Luisa Urania Román-Marín. *Bol. Soc. Quím. Méx.*, Vol 4, Número Especial, pág. 114, C/32. XLV Congreso Mexicano de Química, Rivera Maya, Cancún, Q.R., (2010).

“Caracterización de Triterpenos en *Burseraceae* con fines Quimiotaxonómicos.” Juan Diego Hernández-Hernández, R. García-Íñiguez, J. Camacho-Ruiz, Isaías Tapia Quintero y Luisa Urania Román-Marín. 3er. Encuentro Nacional Sobre Ciencia, Tecnología e Innovación en México durante la última década, una visión crítica al futuro. 6° Congreso Estatal de Ciencia y Tecnología de Etnomedicina. Morelia, Michoacán, Centro de Convenciones y Exposiciones de Morelia, (2010).

“Obtención de oximas de carbonilos terpénicos”. Juan Diego Hernández-Hernández, Karen Derek Escobar Flores y Luisa Urania Román-Marín. 3er Verano Nicolaita de Investigación, UMSNH. (2014).

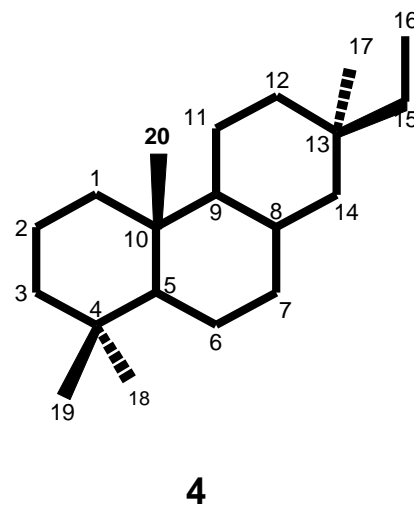
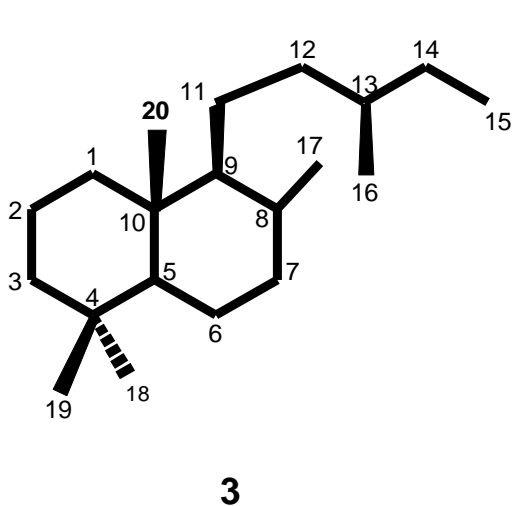
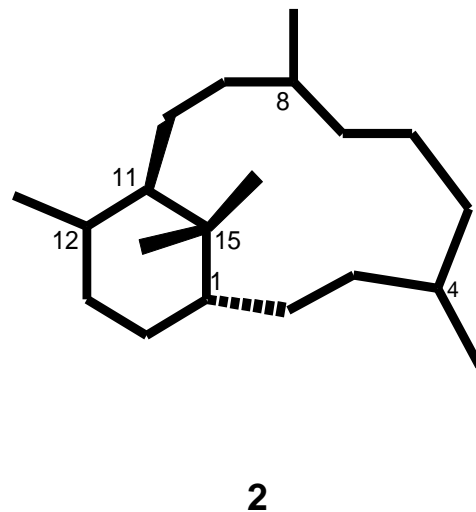
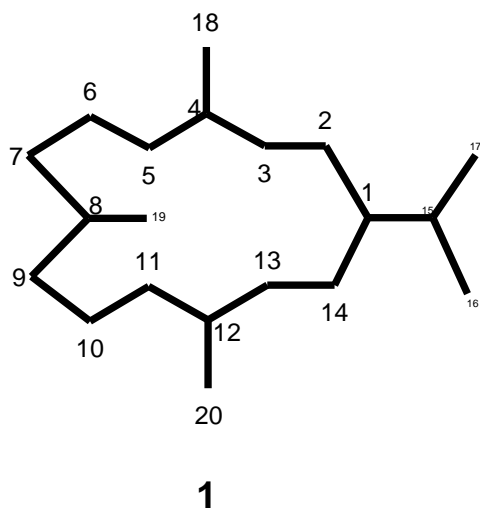
“ α - Felandreno obtenido del aceite esencial de frutos y ramillas de *Bursera submoniliformis* y *Bursera hintonii*, especies no defoliantes de la Cuenca Superior del Río Papaloapan”. Juan Diego Hernández-Hernández, Karen Derek Escobar Flores, Yazmín Yuritzi Araiza Cabrera, Luisa Urania Román-Marín. 2do Congreso Bio-In, UMSNH. (2014).

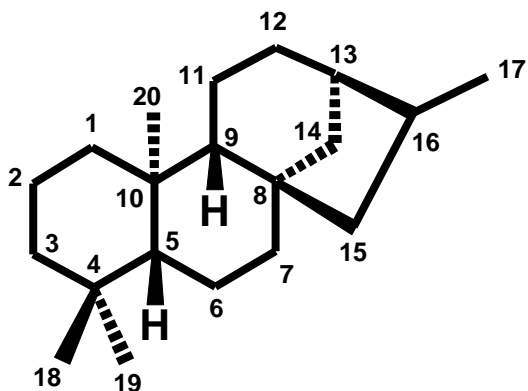
“Ácido morólico y 3-epi-lupeol dos triterpenos aislados de los tallos de *Bursera altijiga*, *B. simplex*, *B. coyucensis*, *B. esparzae* y *B. arida*”. Juan Diego Hernández-Hernández, Yazmín Yuritzi Araiza Cabrera, Karen Derek Escobar Flores. 11ª Reunión Internacional en Productos Naturales, Sonora, México. (2015).

“Burseras arbustivas y arbóreas que crecen en las Cuencas del Balsas y del Papaloapan como fuente de metabolitos biológicamente importantes”, Juan Diego Hernández-Hernández, Karen Derek Escobar Flores y Luisa Urania Román-Marín. 4to Verano Nicolaita de Investigación, UMSNH. (2015).

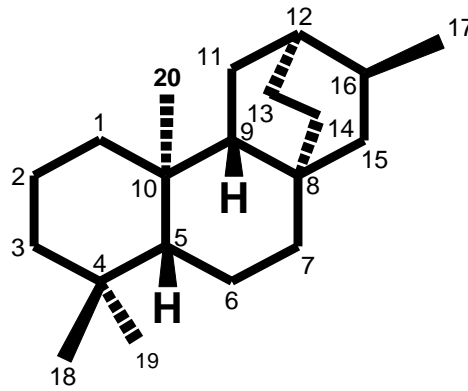
PARTE TEÓRICA

Los diterpenos definidos por su origen biosintético, son aquellos que están constituidos de 4 unidades de isopreno, cuyo precursor es el difosfato de geranilgeranilo, por lo que constan de 20 átomos de carbono, abreviándolos como C₂₀. Los diterpenos pueden ser acíclicos que son los menos frecuentes o los ciclados los cuales 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**.





5



6

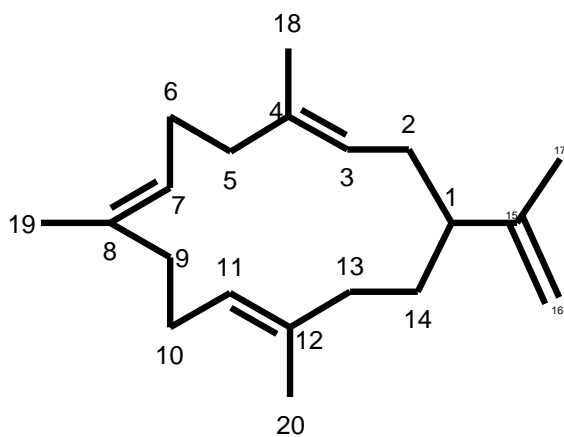
El esqueleto del cembrano **1**, es un isoprenoide consistente de un hidrocarburo saturado de un macrociclo de naturaleza carbocíclica de catorce miembros, sustituido por un grupo isopropilo colocado en la posición C-1 y por tres grupos metilo dispuestos simétricamente en las posiciones C-4, C-8 y C-12. Este cicloalcano saturado da origen a la estructura diterpénica del grupo del cembrano llamado 1-isopropil-4,8,12-trimetilciclotetradecano. Aunque este compuesto **1**, no es un producto natural en sí mismo, juega un papel importante como esqueleto hidrocarbonado carbocíclico saturado en la determinación de la estructura de los cembranoides naturales, principalmente en aquellos hidrocarburos insaturados y en derivados hidroxilados más simples los cuales pueden ser convertidos rápidamente al diterpeno monocíclico saturado cembrano mediante reacciones de hidrogenación o por medio de secuencias combinadas de reacciones de deshidratación-hidrogenación.

Como este cembrano posee cuatro centros quirales, C-1, C-4, C-8 y C-12, las reacciones referidas con anterioridad pueden producir mezclas de diasterómeros, los cuales no pueden separarse por diversos métodos cromatográficos, ni tampoco pueden identificarse mediante el análisis espectroscópico de infrarrojo, ya que exhiben el mismo espectro, así como también en sus respectivos espectros de masas, por lo que éstas mezclas se comportan como si fuera una sola sustancia.

El interés farmacológico de los diterpenos está fuera de toda duda, puesto que dentro de este grupo se encuentran los diterpenos tricíclicos del género *Taxus* y sus derivados (paclitaxel o Taxol® y docetaxel o Taxotere®), utilizados actualmente en el tratamiento terapéutico de algunos tipos de cáncer ya que poseen acción antimicótica. Existen otros diterpenos que presentan interesantes actividades farmacológicas que los convierten en potenciales agentes

terapéuticos. Así, podemos mencionar las propiedades antihipertensivas del diterpeno bicíclico de esqueleto de labdano **3**, como el ácido labd-8(17)-en-15-oico y de la forskolina; la antiagregante plaquetaria del carnosol y de los ácidos pimárico y levopimárico; así como el interés de las quinonas diterpénicas obtenidas de *Salvia miltiorrhiza bunge* en el tratamiento de diversas afecciones del miocardio^{30,31}.

También se han encontrado otras propiedades farmacológicas para estos compuestos, entre las que se destacan las propiedades antirretrovirales de la prostratina, antitumorales de la oridonina y la lasiokaurina, antimicrobianas de la salvipimarona, antiparasitarias del ácido kaurenoico frente al *Trypanosoma cruzi*, antiinflamatorias de numerosos diterpenos obtenidos de la familia *Lamiaceae* (como la tanshinona II A y el borjatriol aislados de los géneros *Salvia* y *Sideritis*, respectivamente), además de las propiedades analgésicas y gastroprotectivas del ácido centipédico.



7

En la década de los sesenta en 1962, dos grupos de investigadores William Dauben, W.E. Thiessen y P.R. Resnick por un lado y Kobayashi y Akiyoshi por el otro, fueron los primeros que realizaron estudios para establecer las estructuras de los miembros de un nuevo grupo de diterpenos en ese entonces conocidos como cembranos, al publicar al mismo tiempo la estructura del cembreno **7** obtenido de las oleorresinas de pino³²⁻³⁴.

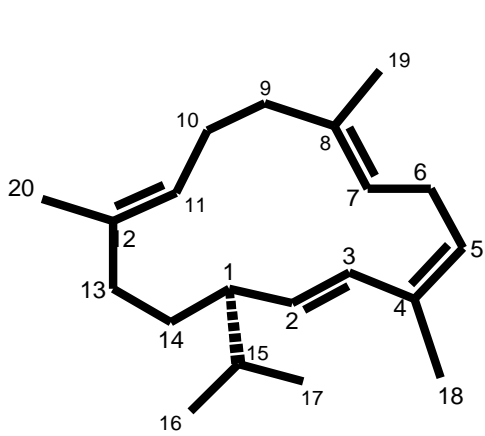
Dauben y colaboradores en su reporte acerca de la estructura del cembreno usaron este nombre como tal, el cual fue utilizado previamente en 1951 por Haagen-Smit, Wang y Mirov quienes lo aislaron del *Pinus albicaulis*. El nombre del cembreno se basó en el grupo taxonómico de los pinos, *Cembrae*, los cuales incluían a *Pinus albicaulis*.



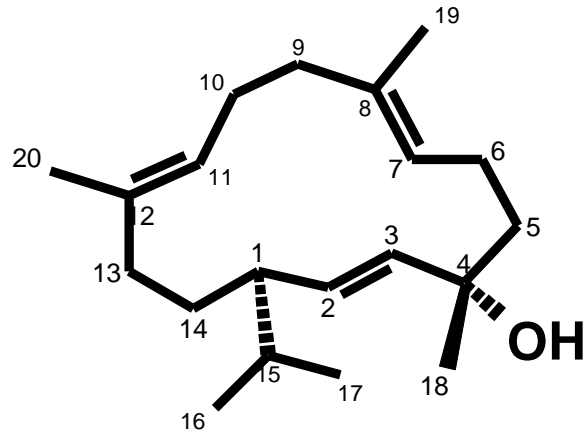
Mirov reportó posteriormente el aislamiento del cembreno de muchas otras oleorresinas provenientes de pinos, desde entonces muchos más miembros de esta nueva clase de diterpenos han sido descubiertos como cembranoides aislados de fuentes naturales, los cuales han mostrado una variada complejidad estructural, desde características hidrocarbonadas hasta estructuras oxigenadas como alcoholes, lactonas polifuncionales, etc., dichos cembranoides son productos naturales diterpénicos monocíclicos de tamaño anular de catorce miembros como esqueleto básico³⁵.



Cembrene (thunbergeno, thumbeleno) **8**, es el 1-isopropil-4,8,12-trimetil-ciclododecatetra-2,4,7,11-tetraen, que junto con el alcohol terciario thunbergol o 1-isopropil-4,8,12-trimetil-ciclododecatetra-2,7,11-trien-4 α -ol **9**, han sido aislados de las oleorresinas de la conífera *Pseudotsuga menziesii*, de nombre común Abeto de Douglas, Douglasia verde, falsa Tsuga verde de las Rocosas, Pino Oregón, Pino de Oregón o Douglas de Oregón, la cual es una especie arbórea del género *Pseudotsuga* que es originaria de Norteamérica, esta conífera es la segunda más alta del mundo (después de la secoya roja). Los árboles miden de 60 a 75 m, su tronco tiene un diámetro de 1.5 a 2 m, son comunes en los bosques primarios, donde han quedado documentadas alturas máximas entre 100 y 120 m y de más de 4.5 a 6 m de diámetro.

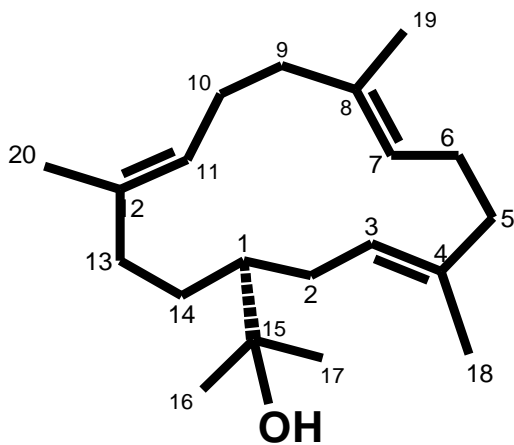


8



9

Otro tipo de árboles son los del género *Guarea*, árbol perennifolio de la familia de la caoba *Meliaceae*, comprende 313 especies descritas aunque solo 71 son aceptadas, la *Guarea kunthiana* A. Juss., conocida popularmente como guararón, es una especie arbórea que alcanza hasta 35 m de altura. En Colombia el guararón también recibe con frecuencia el nombre de “cedrillo”. Este último nombre se le da a muchas especies de árboles que por su apariencia, guardan algún parecido con los árboles conocidos como “cedros” (*Cedrela spp*). Estos “cedrillos” pertenecen a diversas familias botánicas, poco relacionadas entre sí. El guararón es uno de los pocos cedrillos que sí está cercanamente relacionado con los árboles del género *Cedrela*, ya que junto con estos, pertenece a la familia de las Meliáceas. De los extractos hexánicos de las hojas de esta planta se ha aislado como un aceite incoloro, el (-)-Neftenol **10** o 4,8,12,15,15-pentametil-cicloodecatetra-3,7,11-trien-15-ol, descrito por primera vez en este género.



10

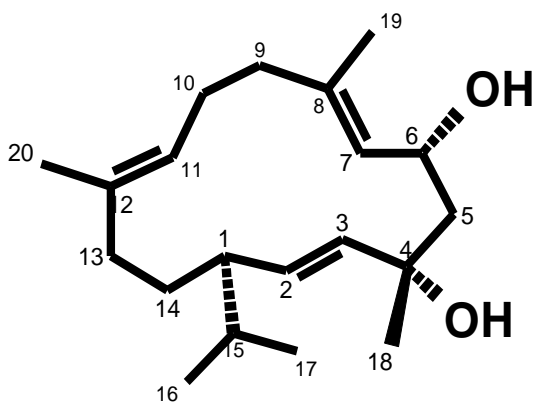


Rowland y Roberts introdujeron en 1962 el nombre de “duvano” cuando se reportaron por primera vez cembranoides provenientes del tabaco, este nombre provino de la palabra serbia utilizada para el tabaco y desde su uso inicial fue utilizado universalmente en la literatura para nombrar a este tipo de compuestos provenientes del tabaco³⁶.

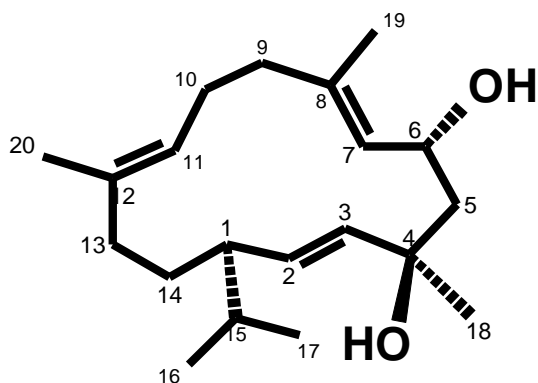
Autores escandinavos han desistido sobre el uso de la nomenclatura del duvano, pronunciándose a favor del thunbergeno.



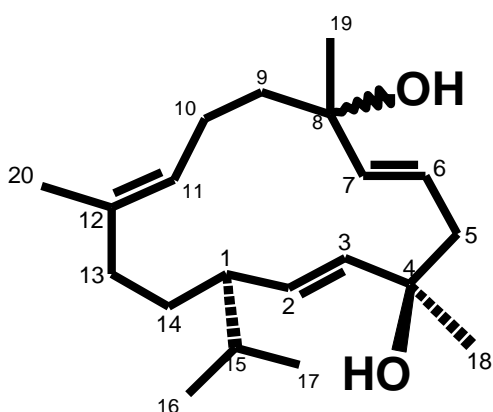
Los cembranoides provenientes del tabaco, se han obtenido primariamente de las hojas después del curado, así como también del humo y del material fresco de la planta *Nicotiana tabacum*³⁷, estos compuestos consisten de un grupo cercanamente relacionado de derivados hidroxilados del cembrano. Todos los cembranoides naturales provenientes del tabaco contienen un oxhidrilo en la posición C-4. La estereoquímica de este centro estereogénico conjuntamente con la de los otros tres ha dado como resultado que hasta la fecha se conozcan nueve compuestos, seis de los cuales representan tres pares epiméricos en este centro, como ejemplo son los que muestran las estructuras **11-14**. Los miembros de los pares fueron químicamente correlacionados y fueron designados empíricamente como la forma α y forma β para la diferenciación de la configuración de esta función.



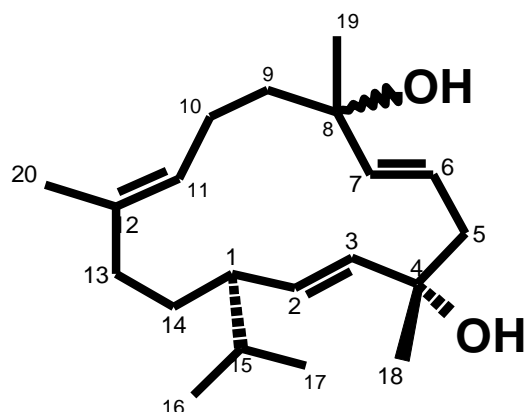
11



12

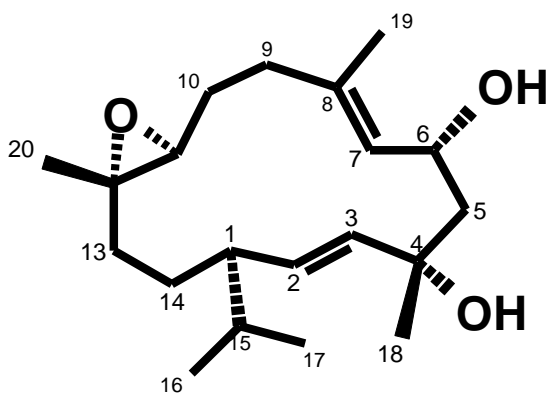


13

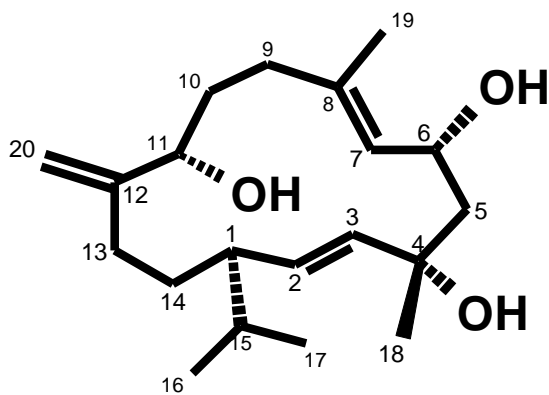


14

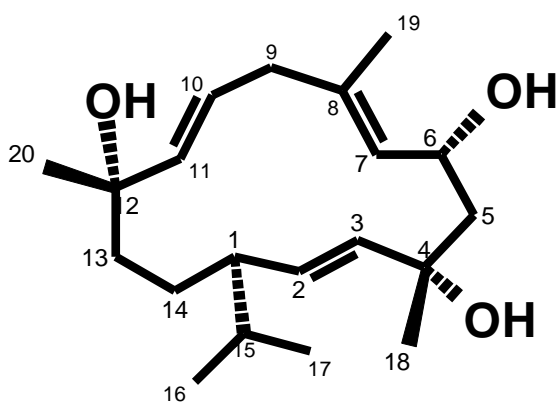
Recientemente el grupo de Enzell, ha establecido la configuración absoluta para la mayoría de los cembranoides provenientes del tabaco, con lo que han surgido más de una veintena de ellos, la mayoría de estos presentan un grupo oxhidrilo en el C-4, por lo que se vio la necesidad de establecer dos series de cembranoides, una en la que los compuestos tengan la estereoquímica de esta posición como 4R y la otra de configuración 4S como las estructuras **15-18**. También se encuentran compuestos con otras posiciones oxigenadas de las cuales las más comunes son las de C-6, C-8, C-11 y C-12, cabe destacar que los compuestos diterpénicos cembranoides han sido aislados de tabacos griegos³⁸.



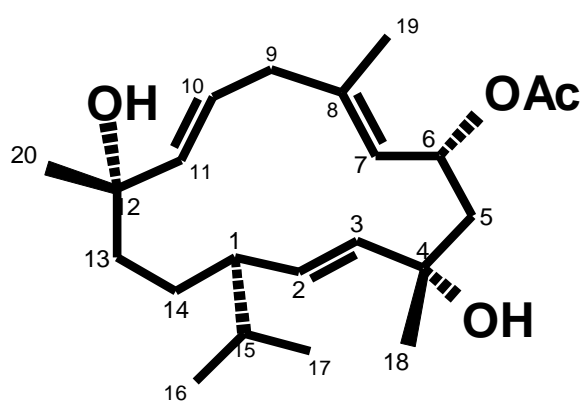
15



16



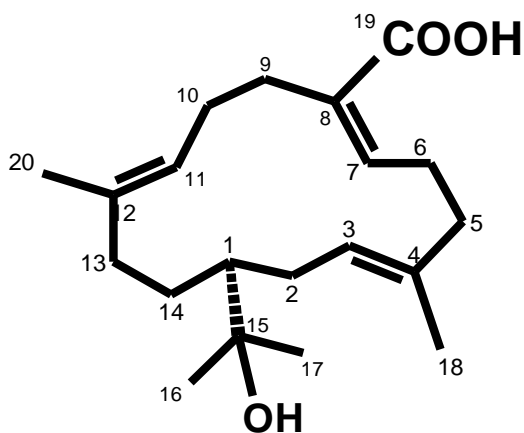
17



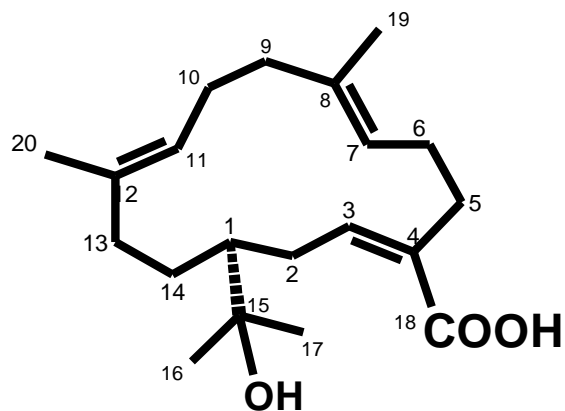
18



Del género *Eremophila*^{39,40}, que pertenece a la familia *Scrophulariaceae* y cuenta con 182 especies de plantas de flores, se han aislado cembranos macrocíclicos. Los estudios han incluido especies que crecen en Australia tales como *Eremophila dempsteri*, *Eremophila platycalyx* y *Eremophila fraseri*; de sus respectivos extractos apolares se obtuvieron derivados oxidados del neftenol en las posiciones C-19 para la estructura **19** y en la posición C-18 para la estructura **20**.



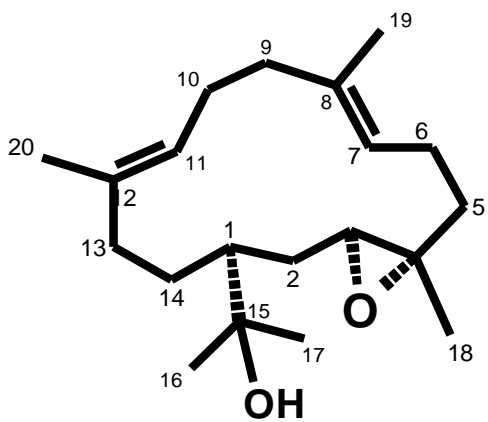
19



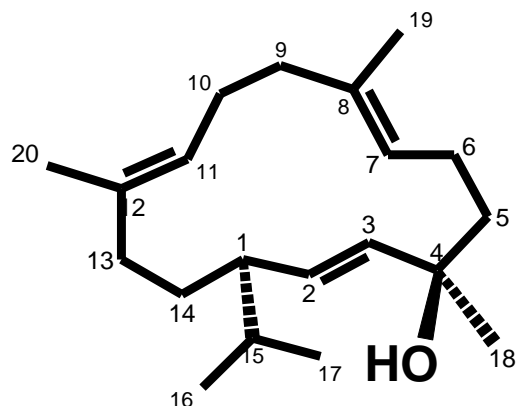
20



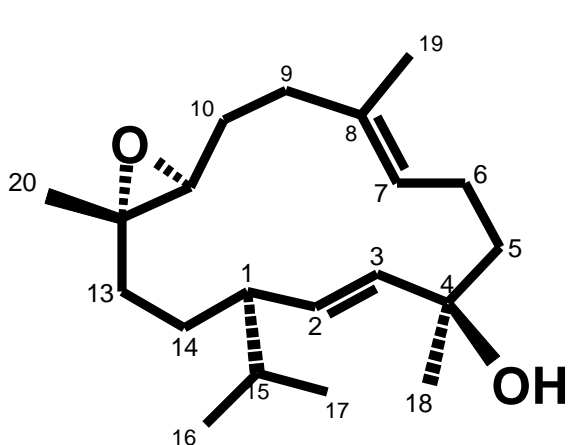
También se han aislado compuestos cembranoides de organismos marinos, por ejemplo de corales blandos, es decir, los no generadores de arrecife. El estudio de los diterpenos macrocíclicos obtenidos del coral blando *Sarcophyton decaryi*, obtenido en una zona de recolección del Mar Rojo; indica que a partir de sus extractos de ligroína, fueron aislados, el neftenol **10**; el 3,4-epoxineftenol **21**; el alcohol terciario thunbergol o 1-isopropil-4,8,12-trimetil-cyclodecatetra-2,7,11-trien-4 β -ol **22**, C-4 epimérico de **9**; el trocheliophorol **23** y el decaryiol **24** el cual es un cembradieno, cuyo nombre propuesto fue 4,15-óxido-3-hidroxi-7,11-cembradieno⁴¹⁻⁴³.



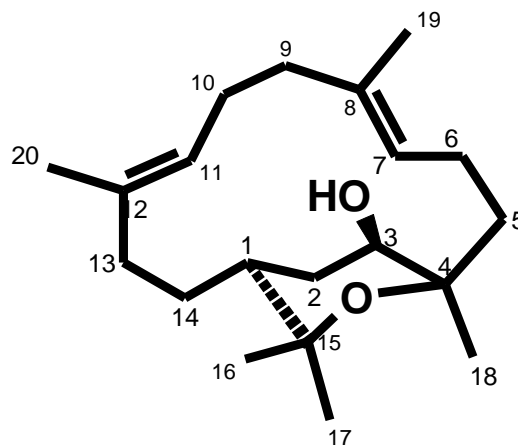
21



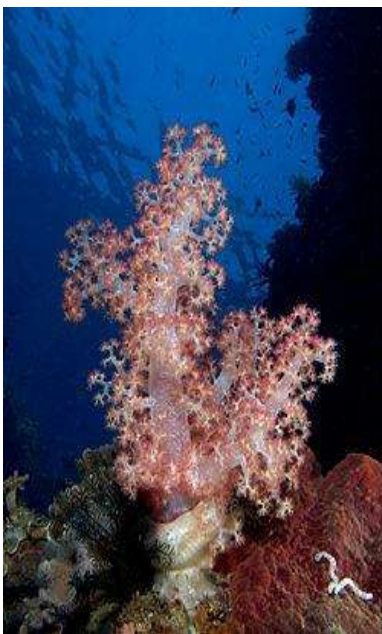
22



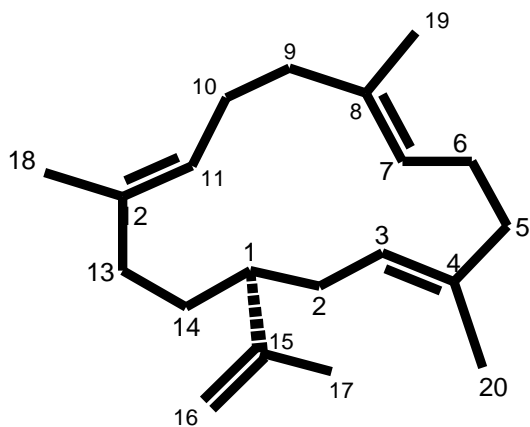
23



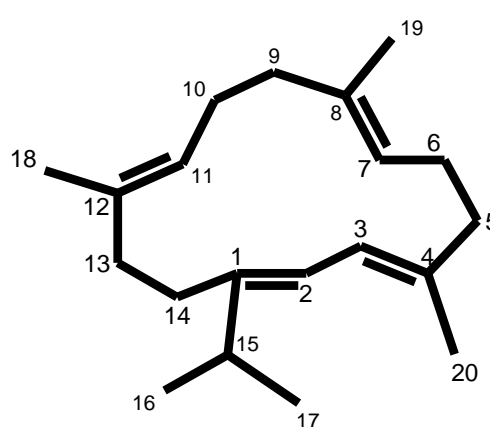
24



Nephthea es un género de corales blandos perteneciente a la familia *Nephtheidae*. El género *Nephthea* se distribuye en todo el mundo, principalmente en la región del Indo-Pacífico. De estudios de doce especies de *Nephthea*, como: *N. albida*, *N. armata*, *N. bayeri*, *N. brassica*, *N. capnelliformis*, *N. crassica*, *N. elongata*, *N. erecta*, *N. hainansis*, *N. pacifica*, *N. sinulata* y *N. chabrolii*, ha dado como resultado el descubrimiento de más de un centenar de compuestos que comprenden sesquiterpenos, diterpenos y esteroides con importantes actividades biológicas como antiinflamatorias y citotóxicas. En particular de la *Nephthea brassica* se obtuvo una mezcla de los cembrenos A **25** y C **26**⁴⁴⁻⁴⁷.



25



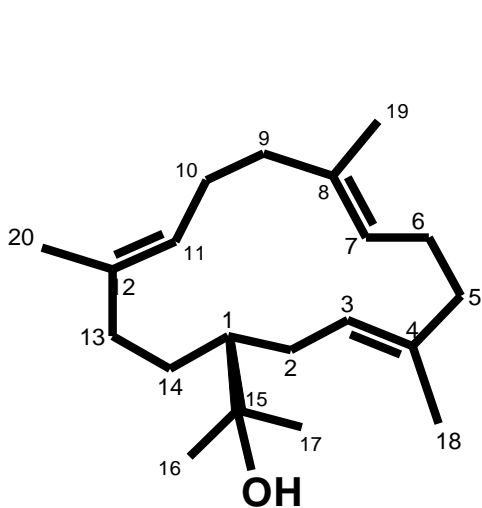
26



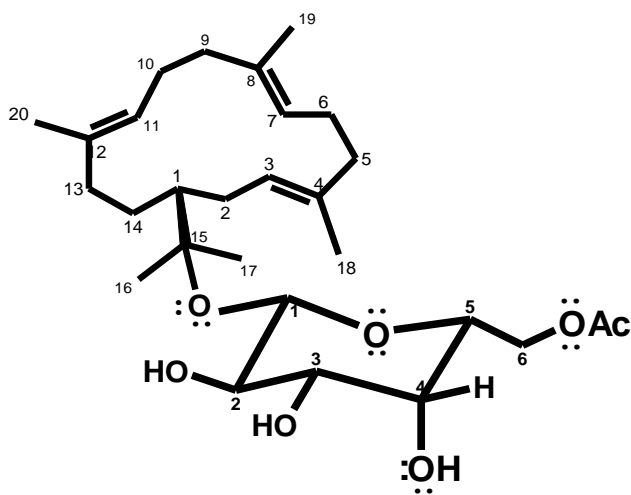
Dentro de los corales blandos arbóreos se encuentra la *Sinularia*, el cual es uno de los corales blandos más resistentes y con mayor poder regenerativo. El hidrocarburo (-)-Cembreno-A **7**, fue reportado por Herin y Tursch en sus estudios acerca de los corales blandos de Indonesia principalmente de la *Sinularia flexibilis* y su estructura fue propuesta por la comparación de los espectros de RMN, IR y masas con aquellos del Cembreno-A **25**, proveniente de un derivado aislado por Dev de una resina, los cuales fueron idénticos e incluso tuvieron la misma rotación óptica⁴⁸⁻⁵⁰.



De los extractos CHCl_3 -MeOH de la gorgonia marina *Eunicea sp*, se han aislado glicósidos-cembrenoides, denominados Caliculaglicósidos; tal es el caso del Caliculaglicósido D **28**, así como también el (+)-neftenol **27** identificado como (3*E*,7*E*,11*E*)-(1*S*)-cembra-3,7,11-trien-15-ol, estructura (+)-antípoda del metabolito más conocido como el (-)-neftenol **10** obtenido de fuentes terrestres⁵¹.

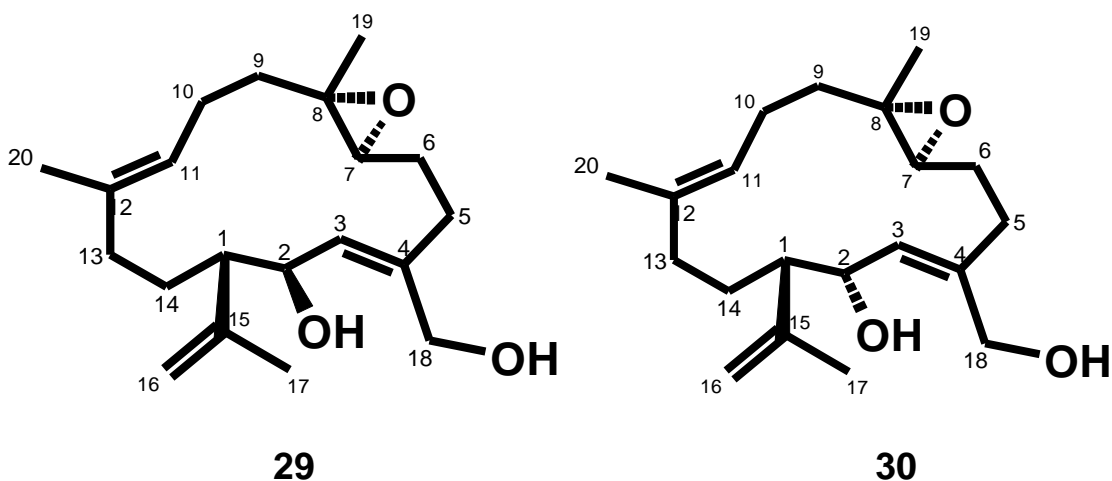


27



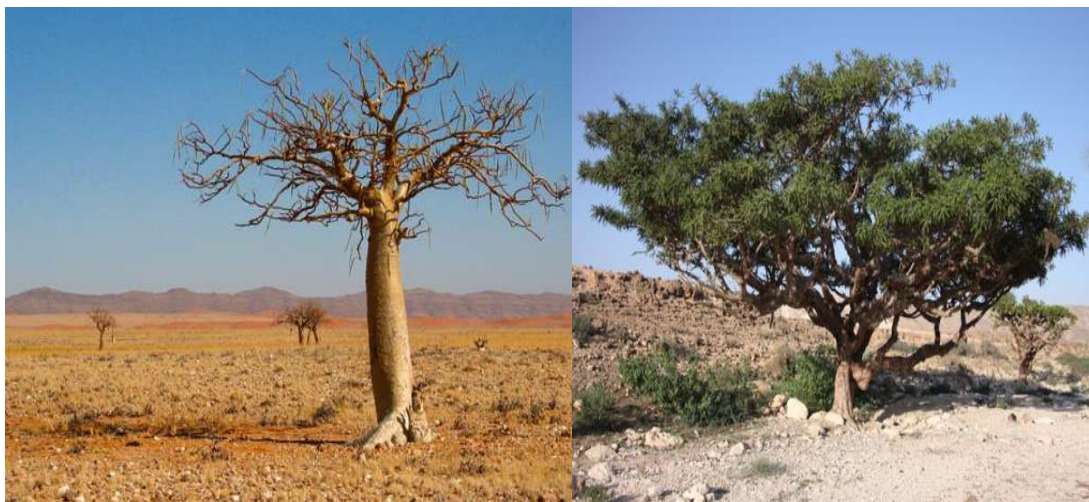
28

Weinheimer y Matson elucidaron la estructura del Asperdiol **29**, un agente antitumoral cembranoide derivado de gorgonias del Caribe del género *Eunicea* (*Eunicea asperula* y *Eunicea tourneforti*), sus extractos acuosos mostraron poseer actividad in vivo contra Leucemia linfocítica P-388, dada la importancia biológica de este alcohol, se han llevado a cabo rutas sintéticas en los que se ha obtenido la mezcla (\pm)-asperdiol en los que el alcohol epimérico en C-2 **30**, es el otro alcohol que se obtiene en una de las rutas sintéticas reportadas⁵².



Chandonanthus es un género de musgos hepáticas perteneciente a la familia *Anastrophyllaceae*; a partir de sus extractos metanólicos se han obtenido cembrenoides, los cuales también han sido aislados en insectos, como en las termitas (*Nasutitermes exitisosis*) e identificados por primera vez por Moore en 1966⁵³⁻⁵⁵.

Cembrene A (neocembrene, neocembrene A) se encuentra en un gran número de plantas superiores, por ejemplo, *Commiphora* y *Boswellia sp*⁵⁶⁻⁵⁹, así como también en algunas especies del género *Bursera*⁶⁰⁻⁶⁶.



DISCUSIÓN Y RESULTADOS



La *Bursera multijuga* crece por lo general en la selva baja caducifolia y matorral subtropical, entre los 1650 a 2500 m.s.n.m., en algunas regiones convive con otras especies de *Bursera*, como la *Bursera bipinnata*, *B. fagaroides*, *B. palmeri*, *B. penicillata* y *B. multifolia*, los cuales son árboles o a veces arbustos caducifolios, dioicos; muchas especies constituyen

elementos dominantes o codominantes de la selva baja caducifolia, varias especies crecen en las laderas de los cerros, barrancadas y cañadas, en donde sus raíces al expandirse encuentran espacios para poder afianzarse al terreno.



Por lo general son fuertemente resinosos y aromáticos, tanto las especies que pertenecen a la sección *Bullockia* como las que pertenecen a la sección *Bursera*; a ésta última pertenece la *Bursera multijuga*, la cual es una especie arbórea y a veces arbusto dioico, como los sauces o los álamos, que llega a medir hasta 12 m de altura y su tronco puede medir hasta 30 cm de diámetro, su corteza es lisa y de color gris a gris-rojiza, es exfoliante, algunas veces el tamaño de la exfoliación es grande y papirácea que va desde tonos anaranjados a anaranjado-rojizo y rojizos-amarillentos, esta exfoliación se da en láminas que por lo general son relativamente grandes, en algunos casos se dan en capas, de las cuales las internas son más delgadas y a menudo de color rojizo-amarillento claro. Las ramillas jóvenes son glabras, de color pardo-rojizo; tronco y ramillas tienen lenticelas de color desde grisáceo hasta anaranjadas; las hojas son imparipinnadas, con el pecíolo que mide de 2.5 a 3 cm de largo; el raquis es angostamente alado, ampliándose ligeramente hacia los folíolos terminales, el número de folíolos va desde 17 a 23, los cuales son sésiles, de forma angostamente lanceolada, de 3 a 4.5 cm de largo y 0.5 a 0.7 cm de ancho, haciéndose más angostos hacia el extremo distal; el ápice es agudo, la base es de redondeada a ligeramente cuneada, borde serrado, algunos folíolos con margen entero hacia la mitad inferior de ambos lados.



En su madurez el árbol es muy resinoso, con aroma ligeramente agradable, su resina va de transparente a amarillenta, haciendo notar que cuando es blanquecina es poco aromática.

La resina colectada el 25 de marzo de 2014, en el tramo carretero Jalpa-Villanueva en el Estado de Zacatecas, fue sometida a un procedimiento de lavados hexánicos sucesivos; del extracto concentrado obtenido se tomó una alícuota, se analizó mediante su espectro de RMN de ^1H a 400 MHz mostrado en la **Figura 1**, en donde se puede apreciar que el extracto crudo no presenta cantidades importantes de grasa, ni muestra conjuntos de señales en los que se manifieste mezclas de muchos compuestos, por lo que se propuso someter al extracto hexánico crudo a un proceso simple de separación y purificación cromatográfica.

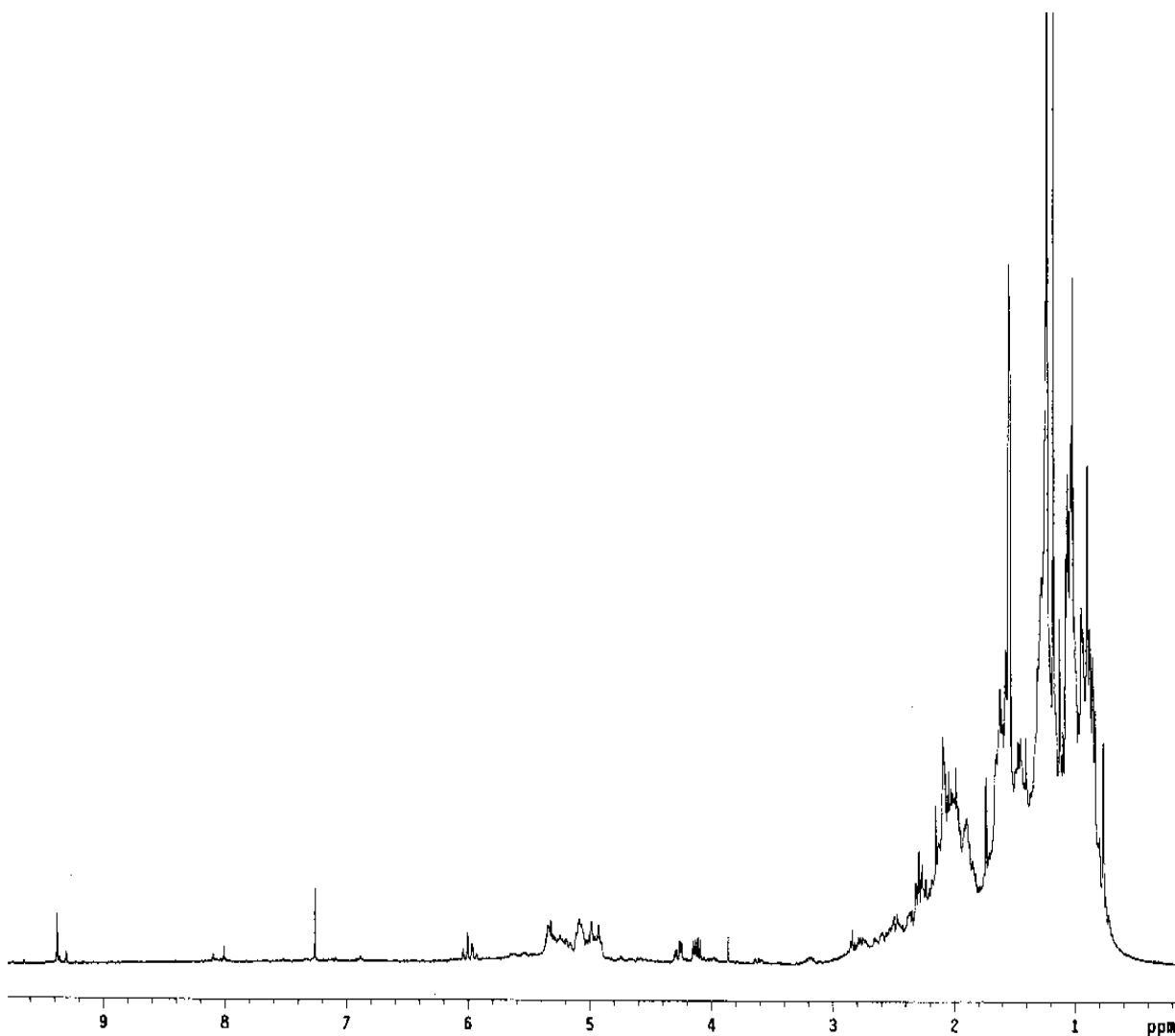


FIGURA 1. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del extracto hexánico de la resina de *Bursera multijuga*.

De este primer proceso cromatográfico, las fracciones 17 a la 26, que fueron eluidas con hexano y hexano:cloruro de metileno 9:1, mostraron una apariencia aceitosa y transparente ligeramente amarillenta, se obtuvo el espectro de RMN de ^1H de la F-21, representado en la **Figura 2**, donde a campo alto aproximadamente entre 1.6 hasta 2.4 ppm pueden apreciarse un conjunto de señales que se encuentran traslapadas correspondientes a hidrógenos metínicos y metilénicos; entre 1.5 y 1.6 ppm se encuentran las señales correspondientes a tres metilos vinílicos, mientras que a campo más alto en 0.9 ppm se encuentra un grupo de señales altas y agudas de metilos germinales sugiriendo dos señales dobles traslapadas que muestran ser un triplete, correspondientes probablemente a las señales de los metilos de un grupo isopropilo; también se observan a campo bajo entre 4.867 y 5.226 ppm tres señales triples ensanchadas correspondientes a hidrógenos vinílicos, que pueden apreciarse mejor mediante una ampliación espectral en esta región, la cual está mostrada en la **Figura 3**.

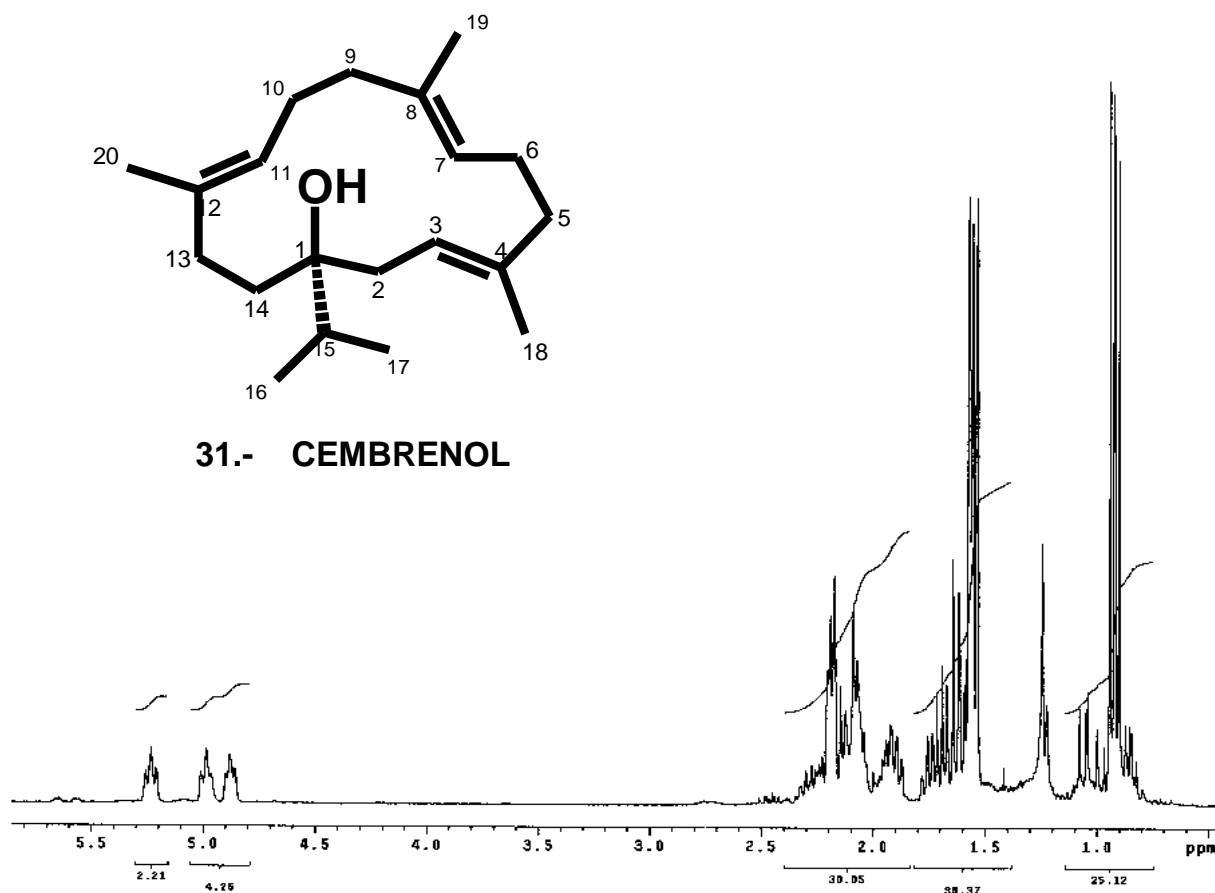


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la fracción 21.

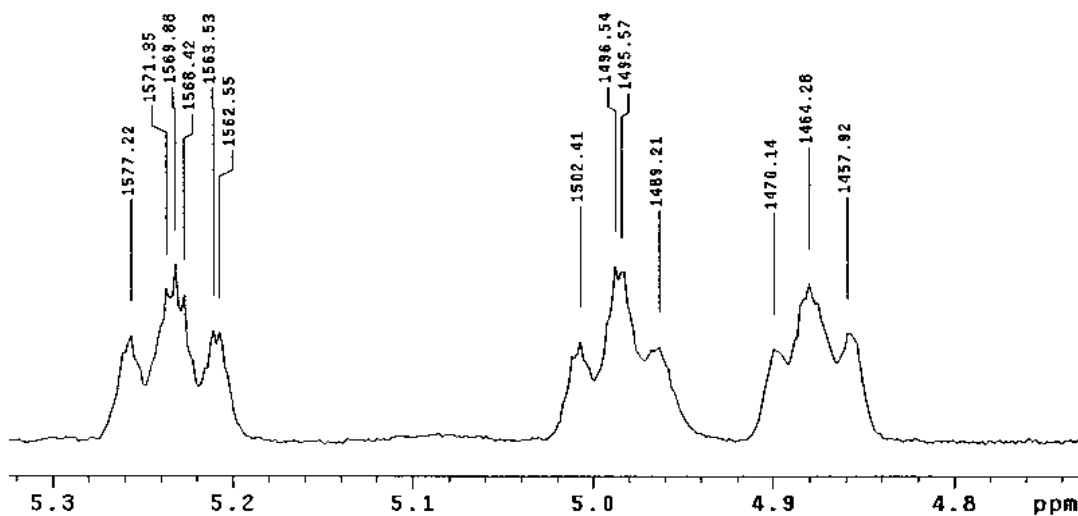


Figura 3. Ampliación del espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de la fracción 21.

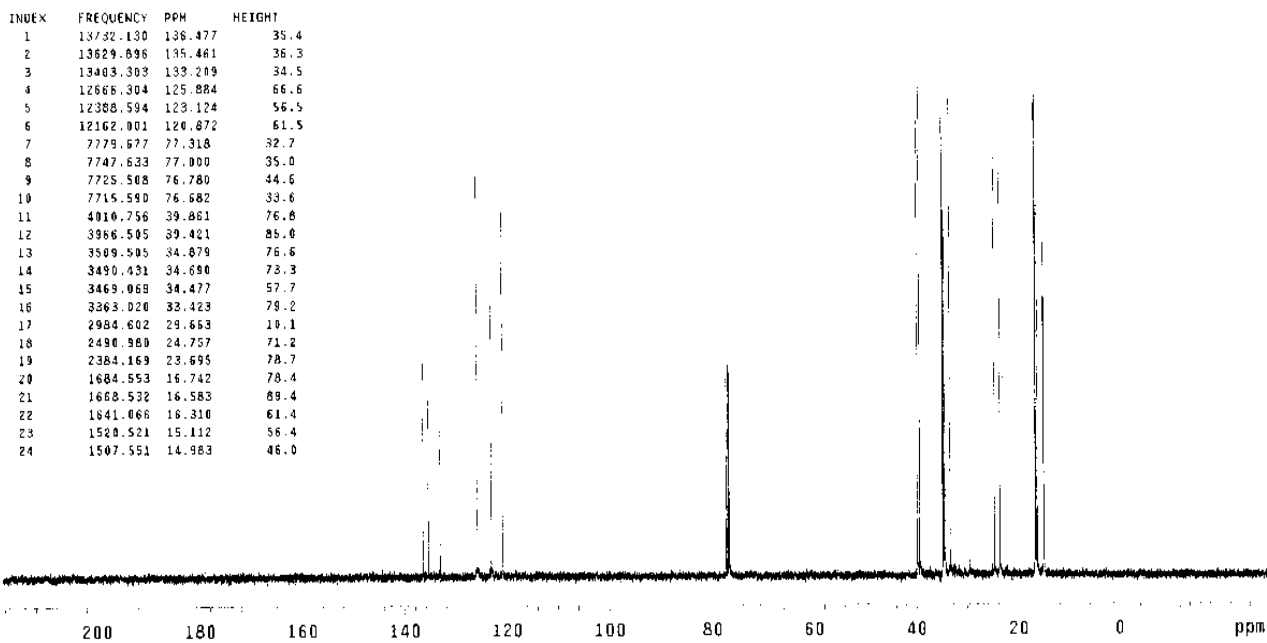


Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C del cembrenol 31.

El espectro de carbono del cembrenol representado en la **Figura 4**, no muestra las 20 señales esperadas de los carbonos, debido a que algunas de ellas se encuentran traslapadas, las cuales se revelan en el barrido espectral DEPT en una ampliación en la región de campo alto desde 15 hasta 40 ppm representada en la **Figura 5**, en donde los desplazamientos a campo alto 14.983; 15.112; 16.310; 16.583 y 16.742 ppm correspondieron a los cinco metilos que tiene el cembrenol **31** respectivamente; las dos señales hacia campo bajo desplazadas a 23.695 y 24.757 ppm corresponden a dos de los metilenos del macrociclo; se observa un tercer grupo de cuatro señales, tres de las cuales corresponden a otros tres metilenos del macrociclo desplazadas en 34.477; 34.690 y 34.879 ppm respectivamente y la cuarta señal corresponde a un carbono metínico desplazada en 33.401 ppm.

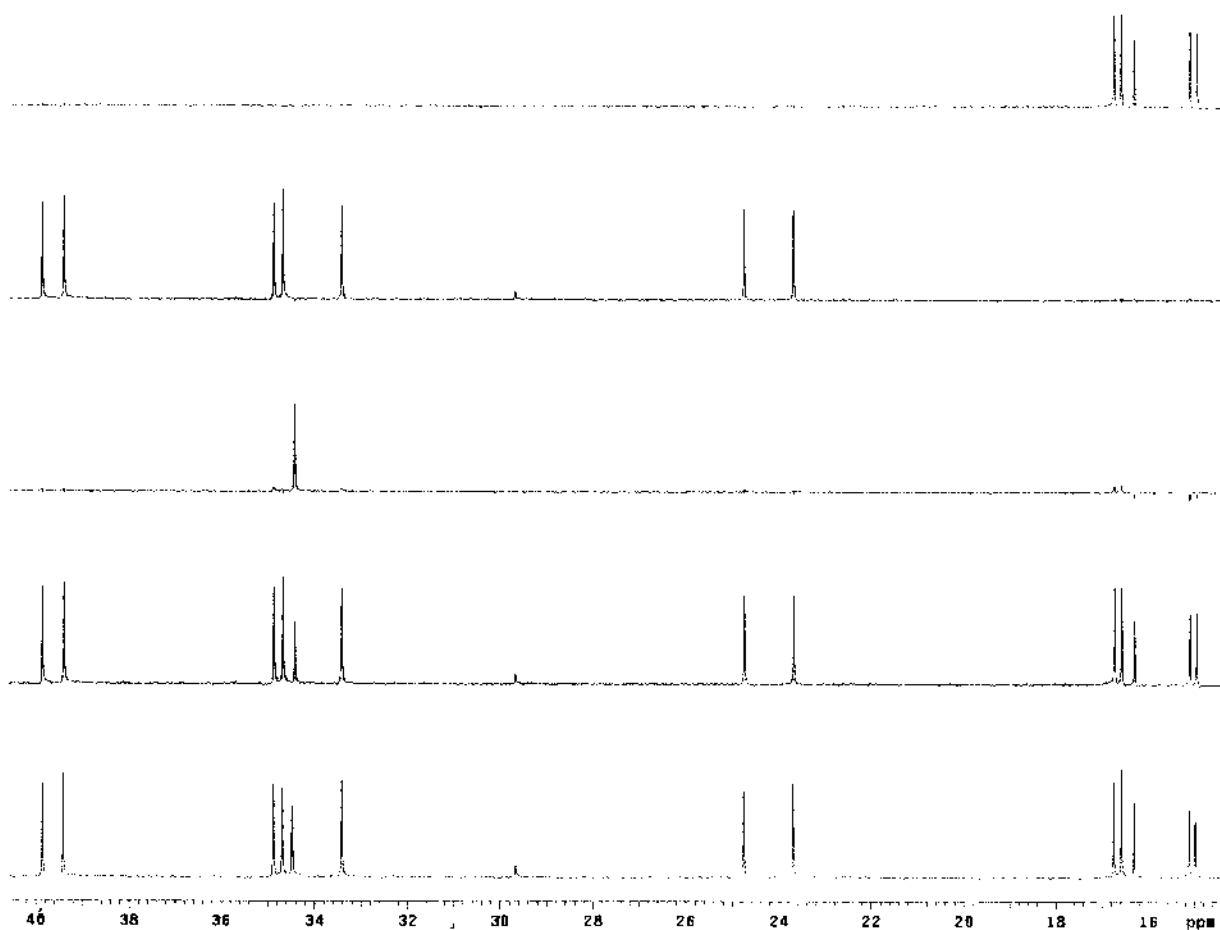


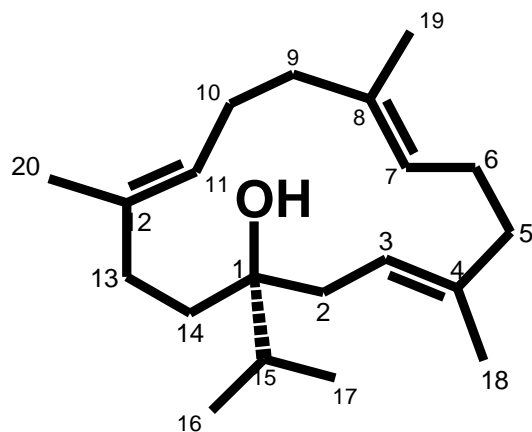
Figura 5. Ampliación del espectro de RMN de ¹³C DEPT del cembrenol **31**.

La asignación inequívoca de todas las señales se llevó a cabo mediante una comparación con las ya reportadas para el cembrenol **31**, obtenido de la cromatografía del extracto hexánico de los tallos y ramillas de la *Bursera multijuga*, planta colectada en los Estados de Jalisco y Nayarit, cuyos desplazamientos son mostrados en la **Tabla 1**, donde haciendo una búsqueda exhaustiva con la finalidad de comparar los desplazamientos reportados en la literatura descritos en 1989 por Kobayashi⁶⁷ para el cembrenol **31**, estos presentaron los mismos desplazamientos obtenidos para nuestro compuesto, en los cuales se pueden observar algunas discrepancias en cuanto a las asignaciones para algunos de los carbonos, ya que claramente se pueden apreciar los valores de los desplazamientos de los carbonos en los que las señales no se encuentran traslapadas o con valores muy cercanos entre sí.

Carbono	Kobayashi	Cembrenol Tallos	Cembrenol Resina
C-1	76.9	76.7	76.780
C-2	33.5^a	34.6^e	34.690^e
C-3	121.0	120.8	120.872
C-4	133.3^b	136.3^d	136.477^d
C-5	39.6	39.3	39.421
C-6	23.8	23.6	23.695
C-7	123.3	123.0	123.124
C-8	135.6	135.4	135.461
C-9	39.9^c	33.4^a	33.423^a
C-10	24.9	24.7	24.757
C-11	126.0	125.8	125.884
C-12	136.6^d	133.1^b	133.209^b
C-13	34.7^e	39.5^c	39.861^c
C-14	35.0	34.8	34.879
C-15	34.7	34.4	34.477
C-16	15.2^h	16.7^{*g}	16.742^{*g}
C-17	16.4^f	16.5^{*f}	16.583^{*f}
C-18	16.7^g	14.9	14.983
C-19	16.9	16.2	16.310
C-20	16.9	15.0^h	15.112^h

Los superíndices en los desplazamientos de las 2^a y 3^a columnas, indican las señales que fueron reasignadas. *Pueden estar intercambiados.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de carbono del cembrenol **31**.



31.- CEMBRENOL

En el espectro bidimensional HSQC mostrado en la **Figura 6**, se revela que las manchas de correlación para los carbonos C-18 y C-20 corresponden a las desplazadas en 14.983 y 15.112 ppm y que la asignación de los valores de sus desplazamientos pueden estar intercambiados, en tanto que para la señal del C-19 fue asignado el desplazamiento en 16.310 ppm, estas tres señales correspondieron a los metilos vinílicos, ya que para los carbonos metílicos del isopropilo C-17 y C-16 pertenecieron los desplazamientos en 16.583 y 16.742 ppm.

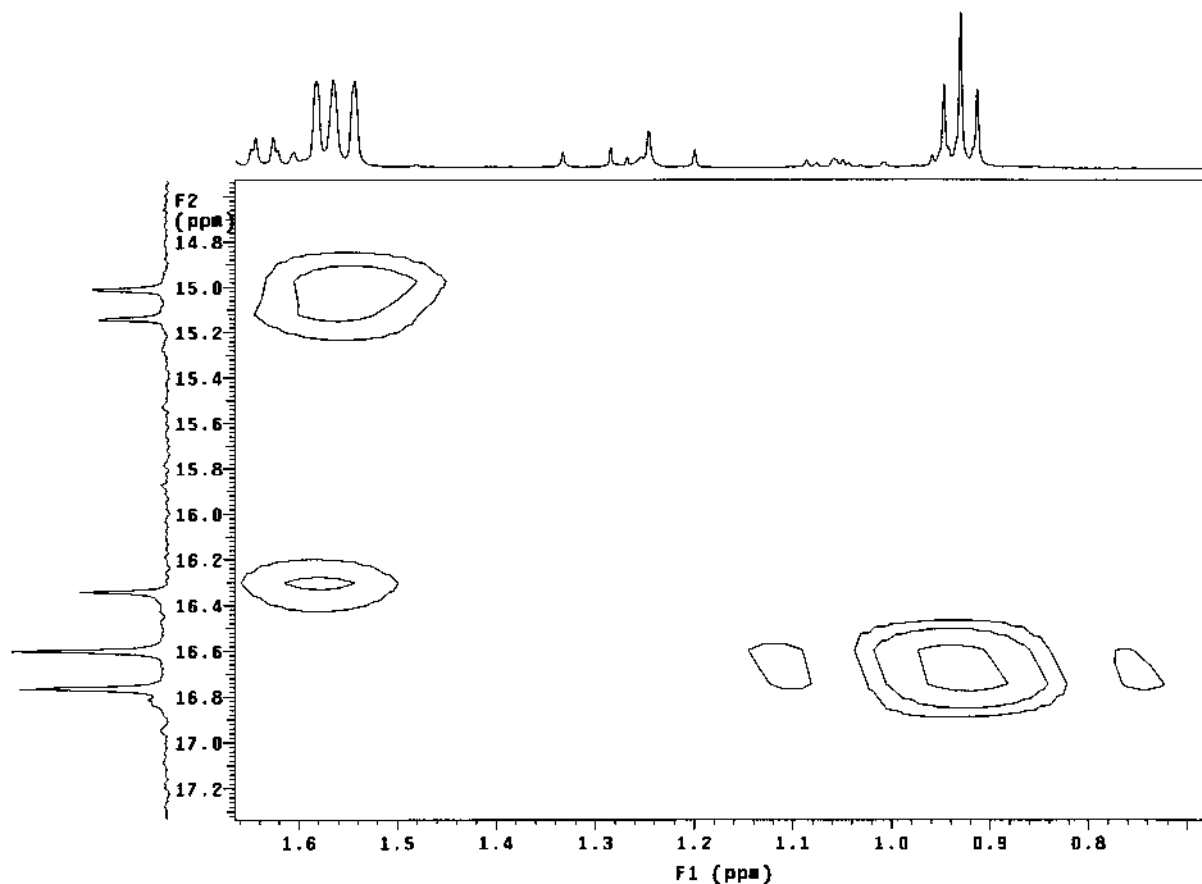


Figura 6. Ampliación del espectro de RMN HSQC del cembrenol **31**.

El resumen de la interpretación del resto de las señales se llevó a cabo mediante la comparación con los valores de los desplazamientos de las señales ya corregidas del cembrenol **31**, que se obtuvo de la cromatografía del extracto

hexánico de los tallos y ramillas de *Bursera multijuga* con respecto a los valores obtenidos del cembrenol **31**, el cual se obtuvo en las fracciones de baja polaridad particularmente de la fracción 21, las cuales fueron eluidas de la columna cromatográfica del extracto hexánico de la resina de la misma especie⁶⁸.

Las fracciones 31 a 34, eluidas con hexano:cloruro de metileno 8:2, todas ellas presentes en pequeña cantidad aproximadamente de 4 a 10 mg por fracción, mostraron ser líquidos densos, oleosos, cristalinos y tenuemente amarillentos. De estas se juntaron tres fracciones, de la 32 a la 34, ya juntas se les determinó su espectro de RMN de ¹H representado en la **Figura 7**, en el cual se observa a campo bajo una señal doble ancha, centrada en 5.290 ppm, que integra para un hidrógeno y otra desplazada hacia campo alto como una señal triple, centrada en 5.080 ppm correspondiente a hidrógenos vinílicos.

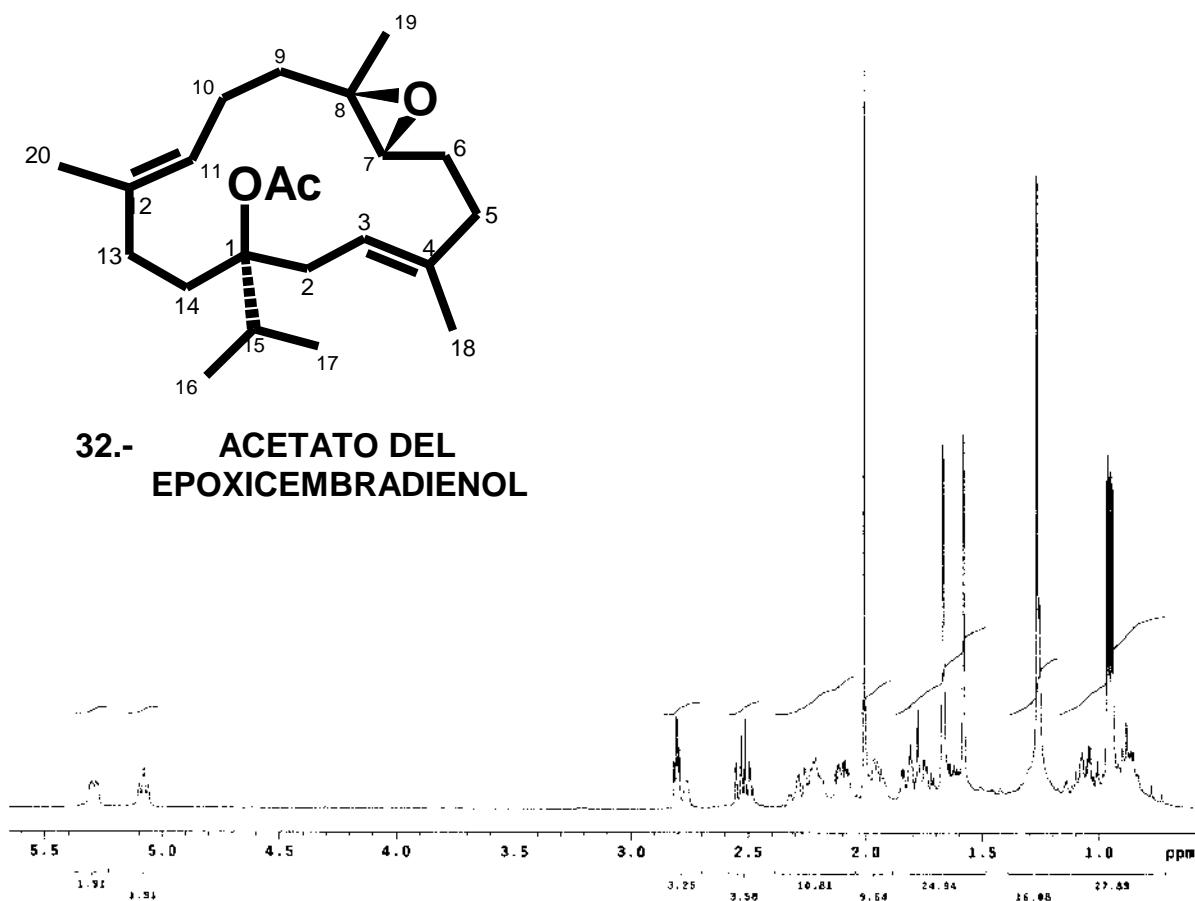


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H del acetato del epoxicembradienol **32**.

La comparación de este espectro fue idéntico al espectro de RMN de ^1H del metabolito reportado obtenido del extracto hexánico de los tallos y ramillas de esta *Bursera*, ya asignado, correspondiente al acetato del epoxicembradienol **32**, mostrado en la **Figura 8**, tomado de la Tesis de Maestría de la M.C. Yunuén I. Torres Blanco.

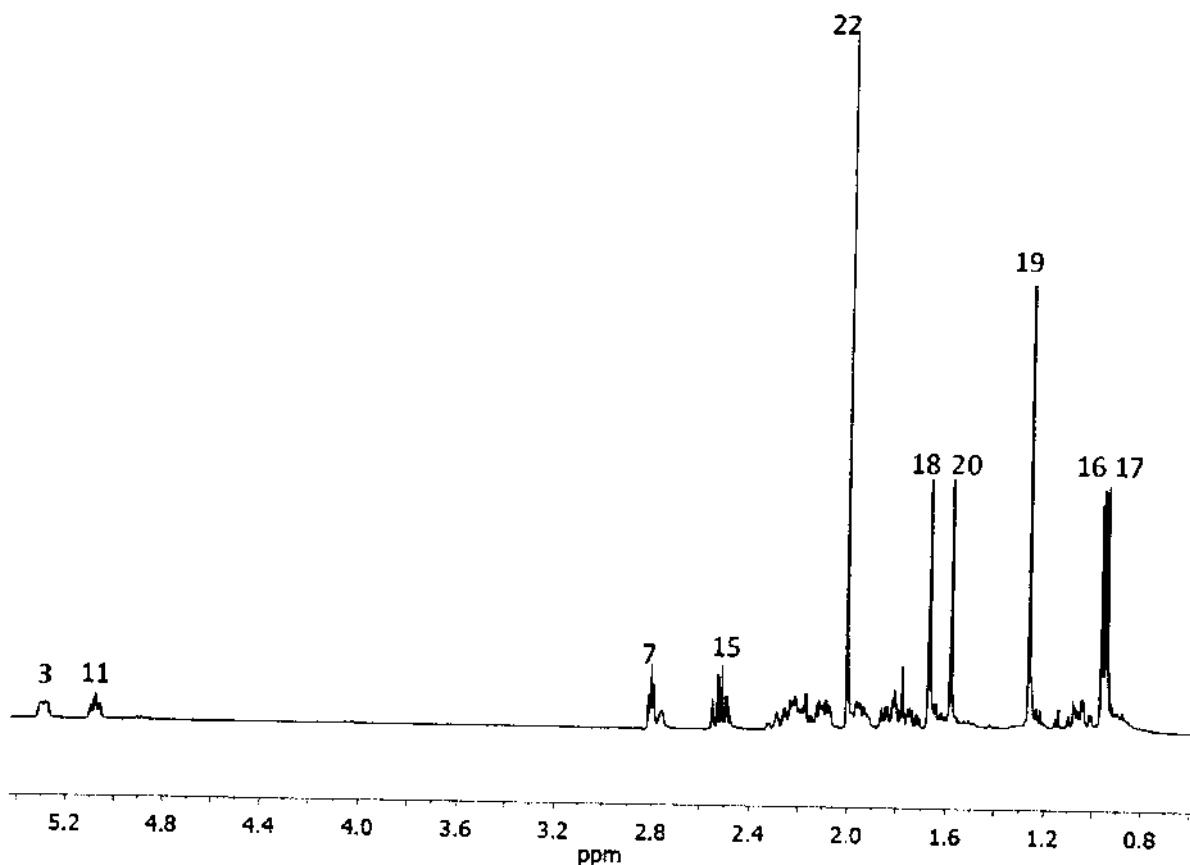


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H del acetato del epoxicembradienol **32**, obtenido de la cromatografía del extracto hexánico de los tallos y ramillas de la *Bursera multijuga*.

Cabe hacer notar que el patrón de señales mostrado es muy similar al del cembrenol **31**, difiriendo en la aparición de la nueva señal desplazada en 2.810 ppm del hidrógeno base del epóxido en C-7 y C-8 de un doble enlace trisustituido epoxidado; las señales observadas a campo bajo en 5.290 y 5.080 ppm asignadas a los protones H-3 y H-11 vinílicos, indicaron que en el acetato del epoxicembradienol **32**, los dobles enlaces C-3 y C-4, así como C-11 y C-12 del macrociclo, se mantuvieron sin epoxidar, por lo que la aparición de la nueva señal mostrado es muy similar al del cembrenol **31**, diferenciándose en la ausencia de un protón vinílico del C-7 desplazada hacia campo alto que correspondió al protón base de epóxido H-7 en 2.810 ppm; se apreciaron otras señales características como la del metilo del grupo acetato terciario sostenido en el C-1 desplazado en 2.00 ppm y las señales de los cinco metilos que contiene la molécula, dos de ellos correspondieron a los metilos vinílicos Me-18 y Me-20 desplazados en 1.67 y 1.58 ppm respectivamente; el metilo base de epóxido Me-19 desplazado a campo alto a 1.26 ppm y finalmente los metilos de isopropilo Me-16 y Me-17 a 0.95 y 0.96 ppm, aparecieron como dos señales dobles traslapadas, por lo que su asignación puede estar intercambiada, debido a la cercanía de sus valores de desplazamiento.

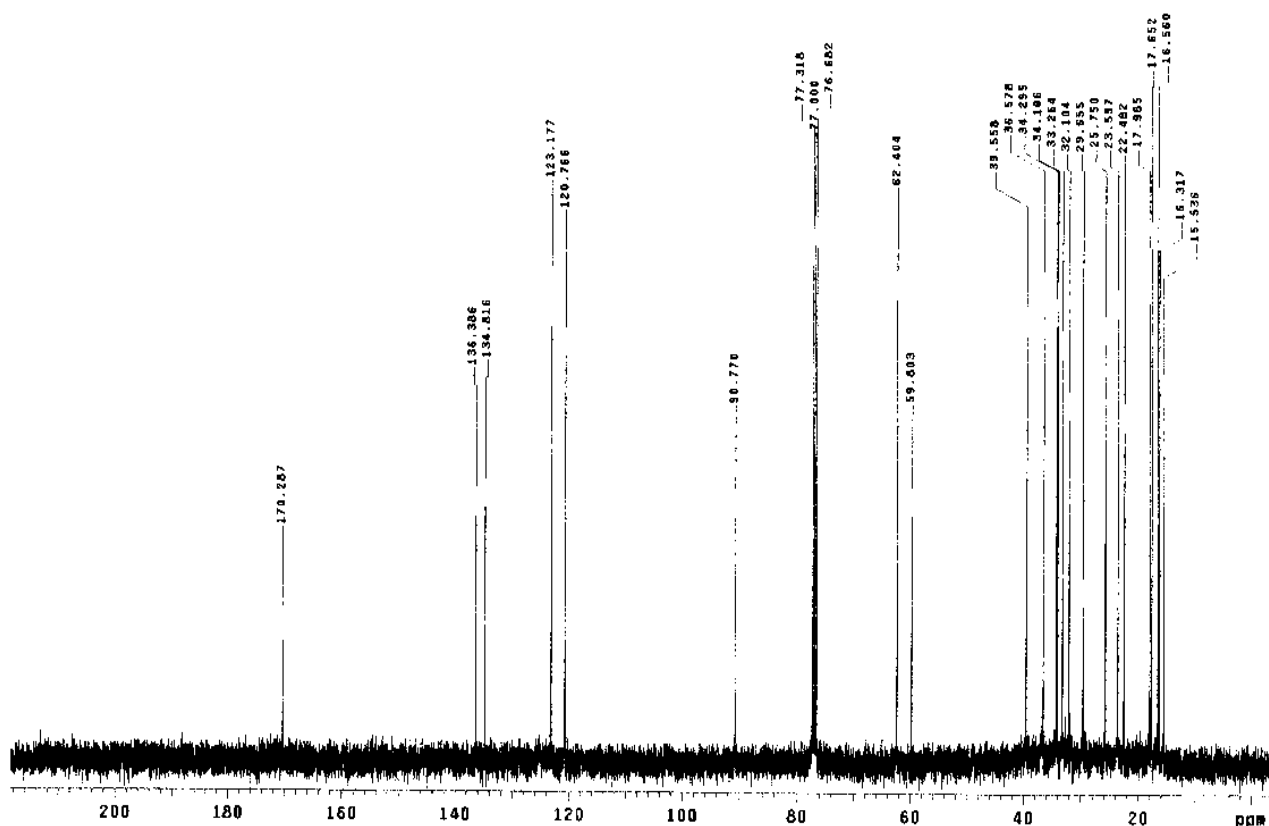
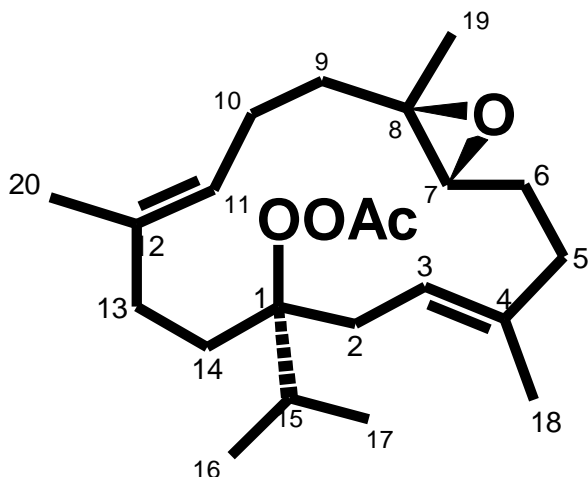


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C del acetato del epoxicembradienol **32**.

En la **Figura 9**, espectro de carbono del acetato de epoxicembradienol **32**, se observaron 22 carbonos; de las señales encontradas en la región de los carbonos sp^2 , la señal más desplazada correspondió al carbono del grupo carbonilo del acetato en 170.287 ppm y hacia campo alto aparecieron las señales desplazadas en 136.386 y 134.816 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios sp^2 C-12 y C-4; además en 123.177 y 120.766 ppm aparecieron los carbonos metínicos terciarios sp^2 C-11 y C-3.



33.- PEROXIACETATO DEL EPOXICEMBRADIENOL

esta propuesta se descartó debido a que los resultados del análisis elemental por triplicado demostraron la existencia de solamente tres oxígenos, dos del grupo acetato y uno del epóxido, en tanto que los desplazamientos de los carbonos base de epóxido C-7 y C-8 aparecieron en 62.404 y 59.803 ppm respectivamente.

Mientras que en la región de los carbonos sp^3 , la señal más desplazada correspondió al C-1 base de acetato, cuyo valor no es el valor típico del carbono base de un grupo acetato, sino que éste se encuentra anómalamente desplazado en 90.770 ppm, valor que inicialmente se propuso como base de un peroxiacetato **33**, ya que algunos datos reportados en la literatura registran valores de desplazamientos cercanos a este rango de 89.5 a 91.0 ppm para los carbonos base de peroxiacetatos,

En la **Tabla 2** se muestran los valores de los desplazamientos de los carbonos del acetato del epoxicembradienol **32**, obtenido de los tallos y ramillas y los desplazamientos correspondientes a los obtenidos de la resina de la *Bursera multijuga*.

Carbono	Acetato del epoxicembradienol Tallos	Acetato del epoxicembradienol Resina
C-1	90.7	90.770
C-2	34.2	34.295
C-3	120.7	120.766
C-4	134.7	134.816
C-5	36.5	36.578
C-6	25.7	25.750
C-7	62.3	62.404
C-8	59.7	59.803
C-9	39.5	39.558
C-10	23.5	23.597
C-11	123.1	123.177
C-12	136.3	136.286
C-13	32.0	32.104
C-14	33.2	33.264
C-15	34.0	34.106
C-16	17.9	17.985
C-17	17.6	17.652
C-18	16.2	16.317
C-19	16.5	16.560
C-20	15.4	15.536
(C=O)AcO		170.287
(Me)AcO		22.482

Tabla 2. Desplazamientos químicos de carbono del acetato del epoxicembradienol 32.

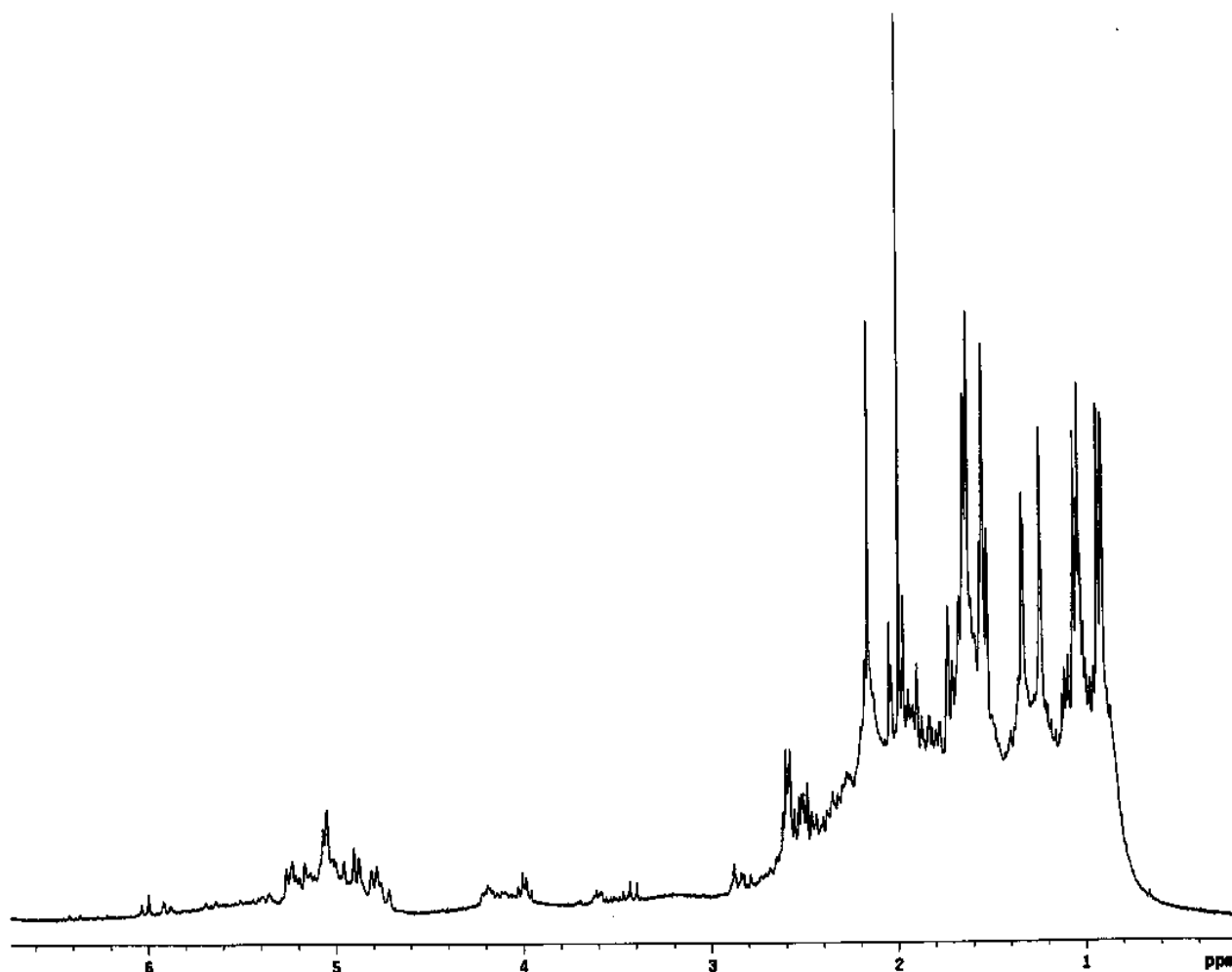


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de las fracciones 39 a 46 de la cromatografía del extracto hexánico de resina de la *Bursera multijuga*.

Continuando con la elución de la columna cromatográfica, se juntaron las fracciones 39 a 46 debido a la poca cantidad contenida en cada una de ellas, estas fueron eluidas con una mezcla de hexano: cloruro de metileno 6:4, y su espectro de RMN de ^1H es mostrado en la **Figura 10**; de estas fracciones juntas se llevó a cabo una recromatografía, donde las fracciones eluidas con una mezcla de hexano: cloruro de metileno 7:3 correspondientes a las fracciones 11 y 12, se juntaron para obtener su espectro de RMN de ^1H , representado en la **Figura 11**, en donde pueden apreciarse claramente las señales desplazadas a campo bajo, las cuales corresponden a hidrógenos vinílicos, que mediante una ampliación del espectro en esta región entre 4.7 y 5.4 ppm, mostrada en la **Figura 12**, revelaron ser señales aparentemente triples con acoplamientos adicionales y cuyos valores de desplazamiento tomando en consideración para la señal desplazada hacia campo más bajo a los 1577.02 cps, este valor corresponde a 5.2567 ppm y

redondeando la cifra se reporta como 5.26 ppm, asignado tentativamente al hidrógeno vinílico H-3; de igual manera para la señal que se revela propiamente como una señal triple, el valor que tiene la señal intermedia del triplete se encuentra en 1440.10 cps correspondiente a este valor es la señal desplazada en 4.801 ppm asignada al otro protón vinílico H-11 ; en el análisis posterior hacia campo alto apareció la señal más alta y aguda característica del metilo de un acetato en 2.03 ppm, en tanto que las demás señales simples y agudas desplazadas hacia campo alto, en la región entre 0.9 y 1.67 ppm correspondieron a los metilos del sistema del macrociclo cembrenoide.

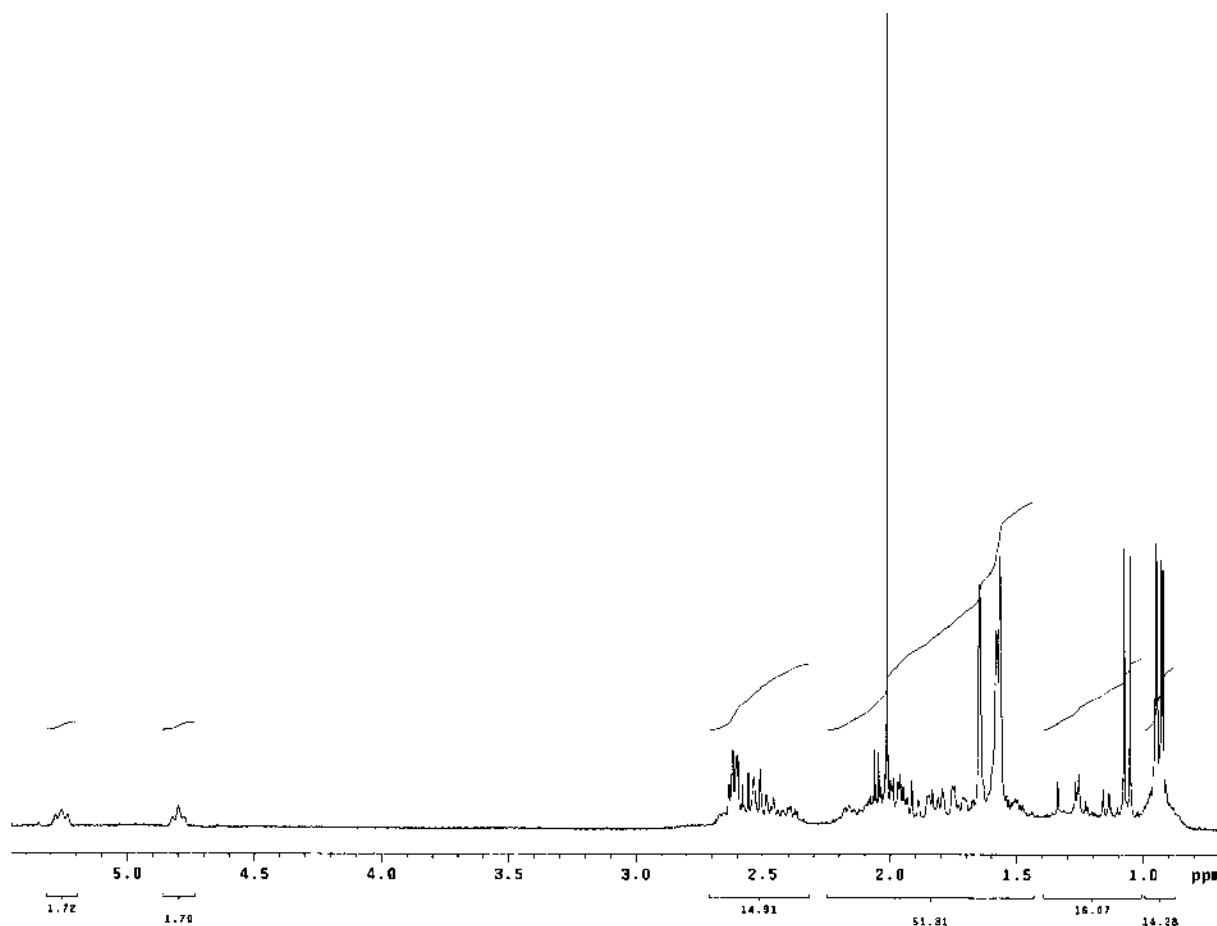


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de las fracciones 11 y 12 correspondientes a la recromatografía de las fracciones cromatográficas 39 a 46 del extracto hexánico de la resina de la *Bursera multijuga*.

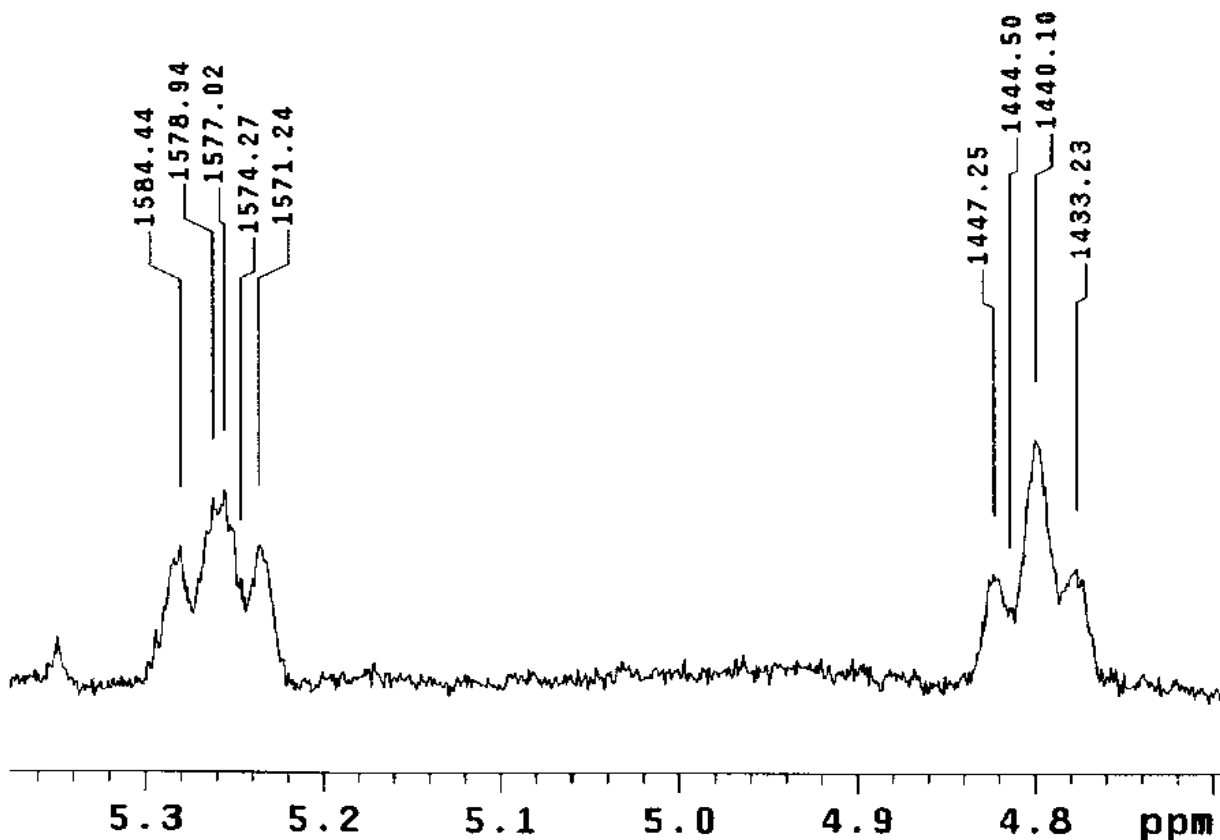


Figura 12. Ampliación del espectro de RMN de ¹H en la región entre 4.7 y 5.4 ppm de las Fracciones 11 y 12 correspondientes a la recromatografía de las fracciones cromatográficas 39 a 46 del extracto hexánico de la resina de la *Bursera multijuga*.

Se puede apreciar una semejanza entre los respectivos espectros del cembrenol **31** y del acetato del epoxicembradienol **32**. Sin embargo en el espectro de RMN de ¹³C de este último, mostrado en la **Figura 13**, apareció un agrupamiento de señales a campo alto en la región de los carbonos sp³ y también a campo bajo en la región de los carbonos sp², resaltando en ésta última región las señales de carbono de carbonilo de una cetona en 213.35 ppm y del carbono del carbonilo del grupo acetato en 170.422 ppm, además un agrupamiento de cuatro señales desplazadas entre 122 y 138 ppm correspondientes a los carbonos de dos dobles enlaces, por otra parte la señal desplazada anómalamente en 90.11 ppm, fue asignada al carbono base del acetato terciario del acetato del epoxicembradienol **32**.

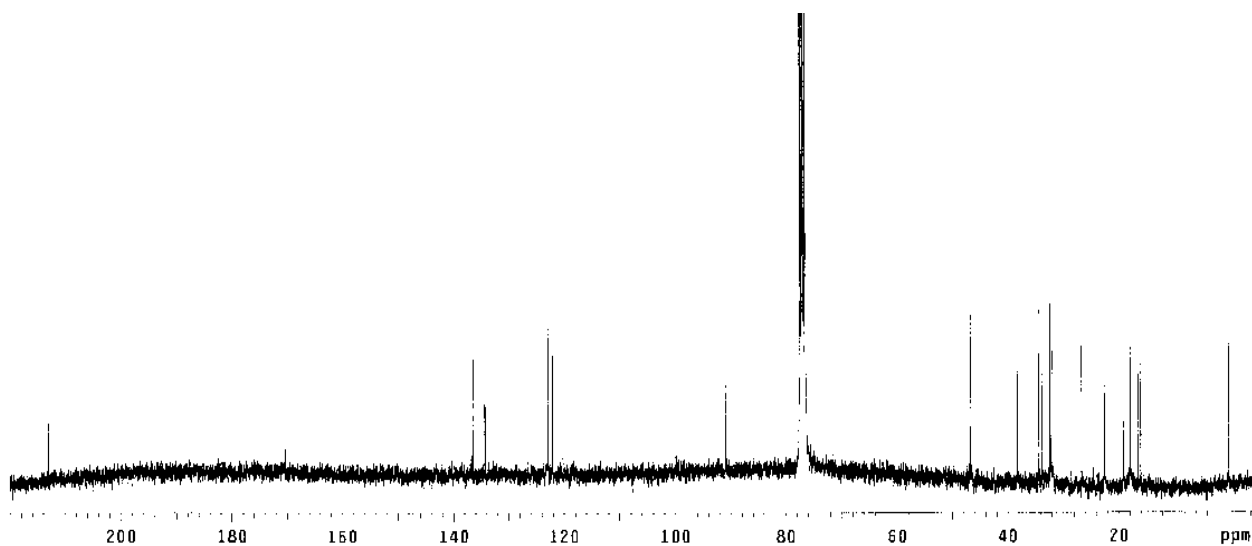


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C de las fracciones 11 y 12 de la recromatografía de las fracciones cromatográficas 39 a 46 del extracto hexánico de la resina de la *Bursera multijuga*.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear para fines de comparación fueron determinados 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 experimentos HMBC y HSQC se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN. En todos los casos se empleó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna.

Obtención de los macerados hexánicos de la resina de *Bursera multijuga*

La colecta de los tallos y ramillas de la *Bursera multijuga* usada como referencia, se llevó a cabo en marzo de 2011 en el Estado de Nayarit, en los límites estatales con el Estado de Jalisco.

La colecta de la resina de *Bursera multijuga* base de este estudio, se llevó a cabo el 25 de marzo de 2014 en el tramo carretero Jalpa-Villanueva en el Estado de Zacatecas.

Aproximadamente 6 g de la resina seca se molieron en un mortero (**Imagen 1**). Posteriormente se sometió a maceraciones sucesivas con hexano; dejando transcurrir la maceración durante una semana (**Imagen 2**). La solución concentrada se filtró (**Imagen 3**) y el líquido filtrado se trasvasó a un matraz balón para recuperar el hexano por evaporación mediante un rotavapor calentado a 65°C (**Imagen 4**).

Se le realizaron lavados sucesivos con hexano hasta agotar la sustancia a extraer obteniendo 4 extractos hexánicos por separado. Se repitió la operación con cloruro de metileno y acetato de etilo, quedando al final un sólido café oscuro de material insoluble (**Imagen 5**).



Imagen 1



Imagen 2



Imagen 3



Imagen 4



Imagen 5

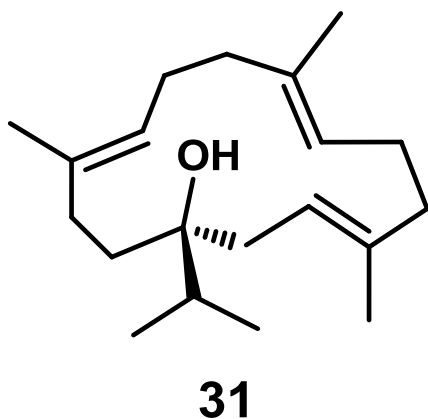


Imagen 6

Al primer extracto hexánico de la resina de la *Bursera multijuga* (**Imagen 6**) se le sometió a una separación cromatográfica, donde se obtuvieron 110 fracciones, de las cuales se juntaron principalmente las que contenían el mismo metabolito y separando a su vez las de mayor pureza, a estas se les determinaron sus respectivos espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C .

Obtención del (1S,3E,7E,11E)-cembra-3,7,11-trien-1-ol (31) de la cromatografía del primer extracto hexánico de la resina de *Bursera multijuga*.

Se aisló en las fracciones 17 hasta 26 en la polaridad hexánica y hasta hexano:cloruro de metileno 9:1, como un aceite incoloro; se obtuvieron aproximadamente 90 mg. Los desplazamientos de las señales de los espectros de RMN de ^1H y los de RMN de ^{13}C , fueron comparados con los obtenidos para el cembrenol aislado de los tallos y ramillas de *Bursera multijuga* y éstos corroboraron la identificación del mismo.



CONCLUSIONES

Se aislaron del extracto hexánico de la resina de la *Bursera multijuga* compuestos diterpénicos con esqueleto cembrenoide como el (1*S*,3*E*,7*E*,11*E*)-cembra-3,7,11-trien-1-ol (**31**) reportado en 1989; y el 1-acetato de (1*S*,3*E*,7*R*,8*R*,11*E*)-7,8-epoxicembra-3,11-dien-1-ol (**32**), los cuales actualmente se encuentran reportados en la literatura, que fueron obtenidos de los extractos hexánicos de los tallos y ramillas de la misma especie, colectada en otra localidad. La caracterización de estos compuestos se realizó mediante la comparación de sus datos de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C y experimentos de dos dimensiones, los cuales fueron coincidentes, corroborando así su identificación.

El título del presente trabajo de tesis, toma como referencia al metabolito mayoritario aislado del extracto hexánico de la resina que es el (1*S*,3*E*,7*E*,11*E*)-cembra-3,7,11-trien-1-ol (**31**), conocido como cembrenol o cembratrienol, el cual se reportó como aislado por primera vez en el género *Bursera*, además se consideró la presencia del metabolito diterpénico, acetato del epoxicembradienol o acetato de (1*S*,3*E*,7*R*,8*R*,11*E*)-7,8-epoxicembra-3,11-dien-1-ol (**32**) el cual se encuentra presente en muy poca cantidad en la resina, comparada con la obtenida de los extractos hexánicos de los tallos y ramillas de la *Bursera multijuga*. Se puede aseverar contundentemente que estos resultados no fueron reproducibles, por la comparación que se llevó a cabo con los tratamientos hexánicos de las resinas obtenidas de varios lotes de la misma especie colectada al azar en tres diferentes localidades, ya que cada colecta estuvo sujeta a diferentes variables externas, las cuales no están sometidas a control alguno; algunas de estas son: la variabilidad climática en el ciclo inmediato anterior de la colecta, el período, la localidad y la edad del árbol, las cuales son variables que influyen significativamente.

Otro factor importante a considerar, es que los metabolitos producidos por la especie, están sujetos a producirse durante un determinado ciclo, por lo que dependiendo del desarrollo de la planta, esta producirá los metabolitos en proporciones diferentes según sea el período de colecta y sobre todo que la resina colectada no se obtiene por incisiones directas a la corteza del árbol en el momento de la colecta, sino que, la resina exudada de manera "natural" tiene un período determinado de estar sujeta al árbol, por lo que esta se encuentra más expuesta a ser alterada por las variaciones climáticas, que los correspondientes aceites y metabolitos que se encuentran todavía en el interior de la planta.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Colin, Tudge 2006. The tree: A Natural History of What Trees Are, How they live, and Why They Matter (1st U.S. edition). New York, NY: Crown Publishers. ISBN 1400050367. OCLC 64336118.
- 2- Van Pelt, R. 2001. Forest Giants of the Pacific Coast Global Forest. ISBN 0-295-98140-7.
- 3- Pakenham, Thomas. 2002. Remarkable Trees of the World. London: Weidenfeld & Nicolson. ISBN 0-297-84300-1.
- 4- Pakenham, Thomas. 2004. The Remarkable Baobab (1st American edition). New York, NY: Norton. ISBN 0393059898. OCLC 56844554.
- 5- Lowe, Pat. The Baobab Tree. Port Melbourne, Australia: Lothian. ISBN 0850919126. OCLC 39079651.
- 6- Watson, Rupert. 2007. The African Baobab. Cape Town, South Africa; London, England: Struik; New Holland. ISBN 9781770074309. OCLC 163617611.
- 7- Wickens, G. E.; Lowe, Pat (2008). The Baobabs: Pachycauls of Africa, Madagascar and Australia. Berlin, Germany; New York, NY: Springer Verlag. ISBN 9781402064602. OCLC 166358049.
- 8- Cabrera, L. 1949. *Aceraceae*. Flora de Veracruz 46: 1-7. 1985.
- 9- Fleak, Samuel. 1967. Hybridization in *Acer saccharum* Marsh and *Acer nigrum* Michx. f. p. 12-15. In Transactions, First Missouri Academy of Science
- 10-Gabriel, William J. 1968. Dichogamy in *Acer saccharum*. Botanical Gazette 19:334-338.
- 11-Anderson, Edgar, and Leslie Hubricht. 1938. The American sugar maples. I. Phylogenetic relationships as deduced from a study of leaf variation. Botanical Gazette 100:312-324.
- 12-Bailey, L. H. 1888. The black maple. Botanical Gazette 13:213-214.
- 13-Betts, H. S. 1959. Maple (*Acer* species). American Woods (leaflet). USDA Forest Service, Washington, DC 12p.

- 14-Waterhouse, J. T. 1987. La significancia filogenética de los tipos de crecimiento *Dracaena*. Proc. Linn. Soc. N. S. W. 109: 128-129.
- 15-Rice, Patty C. 2006. Amber: Golden Gem of the Ages. 4th Ed. AuthorHouse. ISBN 1-4259-3849-3.
- 16-Manuel A. Iturralde-Vennet. 2001. Geology of the Amber-Bearing Deposits of the Greater Antilles. Caribbean Journal of Science 37(3): 141-167.
- 17-Fernández Nava, R., Rodríguez Jiménez, C., Arreguín Sánchez, M. A., Rodríguez Jiménez, A. 1998. Listado florístico de la Cuenca del Río Balsas, México. Polibotánica. 9, 1-151.
- 18-Rzedowski, J. 1978. Vegetación de México. Ed. Limusa. 432.
- 19-Rzedowski, J., Medina Lemus, R., Calderón de Rzedowski, G. 2004. Las especies de *Bursera* (*Burseraceae*) en la Cuenca Superior del Río Papaloapan (México). Acta Botánica Mexicana. 66, 23-151.
- 20-De la Cerda-Lemus, M. E. 2011. La familia *Burseraceae* en el Estado de Aguascalientes, México. Acta Botánica Mexicana. 94, 1-25.
- 21-Guzmán, R., Sánchez, G. 2004. Estudio preliminar morfológico y fitoquímico de las especies de *Bursera arbórea* (Rose) Riley y *Bursera instabilis* McVaugh y Rzed en la Estación Biológica de Chamela, Jalisco. Universidad Simón Bolívar Investigación Universitaria Multidisciplinaria.
- 22-Rzedowski, J., Mc Vaugh, R. 1966. La Vegetación de Nueva Galicia. Contr. Univ. Mich. Herb. 9, 1-123.
- 23-Hernández-Hernández, J. D., Román-Marín, L. U., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. 2005. Verticillane derivates from *Bursera suntui* and *Bursera kerberi*. Journal of Natural Products. 68, 1598-1602.
- 24-Hernández-Hernández, J. D., Murillo-Galeana, V., Murillo-Galeana, L., Román-Marín, L. U., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. 2005. Dos nuevos Diterpenos Macrocíclicos de tipo Cembranoide aislados de *Bursera multijuga*. Rev. Soc. Quím. Méx. 49, C/146.
- 25-Hernández-Hernández, J. D., Beiza, L., Álvarez, A. 2001. Diterpenos de tipo Verticilano obtenidos de *Burseraceae*. XI Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística. Memorias. 35.

- 26-Hernández-Hernández, J. D., Reyes-Olivares, V., Román-Marín, L. U., Tapia-Quintero, I., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. 2005. Cembra-3,7,11,15-tetraeno, un Diterpeno hidrocarbonado Macro-cíclico obtenido de *Bursera kerberi*. Rev. Soc. Quím. Méx. 49, C/146, 171.
- 27-Hernández-Hernández, J. D., Reyes, V., Herrero, N., Pérez, J., Román-Marín, L. U., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. 2004. Preparación de epóxidos a partir de (+)-verticiloles aislados de *Burseraceae*. Rev. Soc. Quím. Méx. 48, R-13, 90.
- 28-Hernández-Hernández, J. D., Herrero-Pineda, N., Reyes-Olivares, V., Román-Marín, L. U., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. 2005. Dos nuevos derivados epoxidados de verticila-3,7-dien-12,20-diol aislados de *Bursera suntui*. Rev. Soc. Quím. Méx. 49, 171.
- 29-Hernández-Hernández, J. D., Reyes, V., Herrero, N., Tapia, I., Román-Marín, L. U., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. 2004. Nuevos (+)-verticilenos de *Bursera kerberi* y *Bursera multifolia*. Rev. Soc. Quím. Méx. 48, R-12,90.
- 30-Kim SY, MoonTC, Chang HW, Son KH, Kang SS. 2002. Effects of tanshinonel isolated from *Salvia miltiorrhiza* bunge on arachidonic acid metabolism and in vivo inflammatory responses. *Phytother. Res.* 16: 616-620.
- 31-Bruneton, J. 1991. Elementos de fitoquímica y farmacognosia. Editorial Acribia, España.
- 32-Dauben, W. G., Thiessen, W. E., Resnick, P. R. 1965. Cembrene, a Fourteen-Membered Ring Diterpene Hydrocarbon, 1,2. *J. Org. Chem.* 30, 1693-1698.
- 33-Kobayashi, H., Akiyoshi, S. 1962. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 35, 1044.
- 34-Kobayashi, H., Akiyoshi, S. 1963. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 36, 823.
- 35-Mirov, N. T. 1961. Composition of gum turpentine of pines. U.S.D.A. Tech. Bull 1239. 158 p.
- 36-Rowland, R. L., Rodgman, A., Schumacher, J. N., Roberts, D. L., Cook, L. C., Walker, Jr. W. E. 1964. Macrocylic Diterpene Hydroxy Ethers from Tobacco and Cigarette Smoke. *J. Org. Chem.* 29, 16-21.

- 37-Rowland, R. L., Rodgman, A., Schumacher, J.N., Roberts, D. L. J. 1957. *Org. Chem.* 79, 5007.
- 38-Curvall, M., Romert, L., Norlen, E., Enzell, C. R. 1987. Mutagen levels in urine from snuff users, cigarette smokers and non tobacco users. A comparison. *188:105-110.*
- 39-The chemistry of *Eremophila spp.* XXVII. A new lignan from *E. dalyana* Aust *J. Chem.* 1987;40: 405-411.
- 40-Ghisalberti, E. L. et al The chemistry of *Eremophila spp.* XXV. New cembreno derivatives from *E. dempsteri*, *E. platycalyx* and *E. fraseri*. *Aust J. Chem.* 1986;39: 1703-1710.
- 41-Borneman, Eric H. 2001-2009. *Aquarium Corals. Selection, Husbandry and Natural History.* TFH Publications. 135-143.
- 42-Carmely, S., Groweiss, A., Kashman, Y. 1981. Decaryiol, a new cembrano diterpene from the marine soft coral *Sarcophyton decaryi*. *Journal of Organic Chemistry.* 46, 4279-4284.
- 43-Takayanagi, H., Kitano, Y., Morinaka, Y. 1994. Total Synthesis of Sarcophytol A, an Anticarcinogenic Marine Cembranoid. *J. Org. Chem.* 59, 2700-2706.
- 44-Van Ofwegen, L. 2014. *Nephthea*. 1862. Accessed through: World Register of Marine Species at.
- 45-Duh, C.Y., Weng, Y. L., Chiang, M. Y., Dai, C. F. 1999. Cytotoxic terpenoides from the Formosan soft coral *Nephthea brassica*. *Journal of Natural Products.* 62, 1518-1521.
- 46-Karlsson, B., Pilotti, A. M., Soderholm, A. C. 1978. *Tetrahedron.* 34, 2349-2354.
- 47-Nagashima, F., Tamada, A., Fuji, N., Asakawa, Y. 1997. *Phytochemistry.* 46, 1203.
- 48-Hu, L. C., Su, J. H., Chiang, M. Y. N., Lu, M. C., Hwang, T. L., Chen, Y. H., Hu, W. P., Lin, N. C., Wang, W. H., Fang, L. S., Kuo, Y. H., Sung, P. J. 2013. 1999-2012. Flexibilins A-C, New cembrane-type diterpenoids from the Formosan soft coral, *Sinularia flexibilis*. *Marine drugs.* 11.

- 49-Hu, L. C., Yen, W. H., Su, J. H., Chiang, M. Y. N., Wen, Z. H., Chen, W. F., Lu, T. J., Chang, Y. W., Chen, Y. H., Wang, W. H., Wu, Y. C., Sung, P. J. 2013. Cembrane derivatives from the soft corals, *Sinularia gaweli* and *Sinularia flexibilis*. *Marine drugs*. 11, 2154-2167.
- 50-Herin, M., Tursch, B. 1976. Chemical studies of marine invertebrates. Minor cembrane diterpenes from the soft coral *Sinularia flexibilis* (Coelenterata, Octocoralilla). *Boletín de la Sociedad Química Belga*.
- 51-Cóbar, O. M. 1996. New Natural Products from the Caribbean Marine Invertebrates: *Briareum asbestium*, *Halichondria sp* and *Eunicea calyculata* forma *Coronata*. Dissertation Tesis, University of Puerto Rico. 222 pp.
- 52-Weinheimer, A. J., Matson, J. A., Van Der Helm, D., Poling, M. 1977. Marine Anticancer Agents: Asperdiol, a Cembranoid from the Gorgonians. *Eunicea asperula* and *Eunicea tourneforti*. *Tetrahedron Letters*. 1295.
- 53-Li, R. J., Lin, Z. M., Kang, Y. Q., Guo, Y. X., Lv, X., Zhou J. C., Wang, S., Lou, H. X. 2014. Cembrane-type diterpenoids from the Chinese liverworts *Chandonanthus hirtellus* and *C. birmensis*. *Journal of Natural Products*. 77, 339-345.
- 54-Moore, B. P. 1964. Volatile terpenes from *Nasutitermes soldiers* (Isoptera, Termitidae). *J. Insect Physiol.* 10, 371-375.
- 55-Moore, B. P. 1966. Isolation of the scent-trail pheromone of an Australian termite. *Nature* 211. 746-747.
- 56-Chiavari, G., Galletti, G. C., Piccaglia, R., Mohamud, M. A. 1991. Differentiation between resins from *Boswellia carterii* and *Boswellia frereana* (Frankincense) of Somali region. *J. Essential Oil. Res.* 3:185-6.
- 57-Sharma, R. A., Verma, K. C. 1980. Studies on gum obtained from *Boswellia serrata* Roxb. *Indian Drugs*. 17:225.
- 58-Bruchar, V. M., Agarwal, A. K., Sharma, S. K. 1982. Constituents of gum obtained from *Boswellia serrata* exudates. *Indian J. Technol.* 20:38.
- 59-Gangwall, M. L., Vardhan, D. K. 1995. Carbohydrate contents of *Boswellia serrata*. *Asian J. Chem.* 7.

- 60-Sylvestre, M., Pichette, A., Longtin, A., Legault, J. 2007. Volatile leaf constituents and anticancer activity of *Bursera simaruba* (L.) Sarg. Essential oil. *Naturals Products Communications*. 2, 1273-1276.
- 61-Velázquez, F., Manríquez, R., Maya, L., Barrientos, L., López-Dellamary, F. 2009. Phenacetin isolated from *Bursera grandifolia*, a herbal remedy with antipyretic properties. *Natural Product Communications*. 4, 1575-1576.
- 62-Maldini, M., Montoro, P., Piacente, S., Pizza, C. 2009. ESI-MS, ESI-MS/MS fingerprint and LC-ESI-MS analysis of proanthocyanidins from *Bursera simaruba* Sarg bark. *Natural Product Communications*. 4, 1671-1671.
- 63-Moreno, J., Aparicio, R., Velasco, J., Rojas, L. B., Usubillaga, A., Lue-Merú, M. 2010. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil from fruits of *Bursera tomentosa*. *Natural Product Communications*. 5, 311-313.
- 64-Noge, K., Shimizu, N., Becerra, J. X. 2010. (R)-(-)-Linalyl acetate and (S)-(-)-germacrene D from the leaves of Mexican *Bursera linanoe*. *Natural Product Communications*. 5, 351-354.
- 65-Bikanga, R., Makani, T., Agnani, H., Obame, L. C., Abdoul-Latif, F. M., Lebibi, J., Menut, C. 2010. Chemical composition and biological activities of *Sanitaria trimera* (*Burseraceae*) essential oils from Gabon. *Natural Product Communications*. 5, 961-964.
- 66-Monzote, L., Hill, G. M., Cuellar, A., Scull, R., Setzer, W. N. 2012. Chemical composition and anti-proliferative properties of *Bursera graveolens* essential oil. *Natural Product Communications*. 7, 1531-1534.
- 67-Kobayashi, M., Lesaka, T., Nakano. 1989. Marine Terpenes and Terpenoids. IX: Structures of Six New Cembranoids, Sarcophytols F, K, P, Q, R and S, from the Soft Coral *Sarcophyton glaucum*. *E. Chem. Pharm Bull.* 37, 2053-2057.
- 68-Hernández-Hernández, J. D., García Gutiérrez, H. A., Román-Marín, L. U., Torres-Blanco, Y. I., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. 2014. Absolute Configuration of Cembrane Diterpenoids from *Bursera multijuga*. *Natural Product Communications*. 9, 1249-1252.