



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



**“REACTIVIDAD FUNCIONAL DE LOS TRITERPENOS
PENTACÍCLICOS OBTENIDOS DEL EXTRACTO HEXÁNICO DE
BURSERIA MULTIJUGA”**

T E S I S

Para obtener el título de:
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

Presenta:

Maritsa Cervantes Herrera

Director

D.C. Juan Diego Hernández Hernández

Co-directora

M.C. Karen Derek Escobar Flores

Morelia, Michoacán.

Octubre de 2023

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi fuente de esperanza, por darme la sabiduría y fortaleza para alcanzar mis objetivos.

A mis amados padres Narciso y Alejandrina, por su infinito amor, paciencia, sacrificio, motivación y confianza, por enseñarme a salir adelante y a no rendirme a pesar de las dificultades, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, gracias. Esta tesis es su logro tanto como el mío.

A mis hermanos Mauro, Esteban y Eduardo, por ser mis pilares y mi motivación, sin lugar a dudas son lo mejor que la vida me ha dado, gracias por ser mis compañeros en este camino de aprendizaje.

AGRADECIMIENTOS

Al D.C. Juan Diego Hernández Hernández por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por la confianza y el apoyo que me brindó, le agradezco infinitamente por inspirarme y conducirme por el camino de la investigación.

A la M.C. Karen Derek Escobar Flores por ser mi guía en este trayecto, por su amistad, sus consejos y el invaluable apoyo que me ha brindado, por ser una fuente de inspiración y motivación en mi vida, infinitas gracias.

Al D.C. Carlos M. Cerda García Rojas por su apoyo en este trabajo, así como a los auxiliares de investigación del Departamento de Química del CINVESTAV-IPN: Q.F.B. Verónica Reyes Olivares, Q.F.B. Celina Álvarez Cisneros, Q.F.B. Angelina Hernández Barragán y M.C. Alvina Bucio Vázquez por su apoyo en la determinación de propiedades físicas y químicas de los compuestos presentados en este proyecto.

A mi comité tutorial: D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, Q.F.B. Oscar Antonio Muños Lopes, M.C. Luis Raúl Chávez Garibay, D.C. Cecilia Ruíz Ferrer y Q.F.B. Viridiana Mondragón Damián, por su orientación en la revisión de esta tesis.

A la D.C. Cecilia Ruíz Ferrer, por su amistad, por la confianza, por los consejos y el apoyo que me ha brindado.

A Erátzeni Anahí Delgado Reyna, por acompañarme en este trayecto y no rendirse, por el apoyo, las risas, la honestidad, pero sobre todo por su amistad que ha sido un faro en mi vida.

A mis amigos: Naty, Andy, Lau, Leti, Ceci, Alma, Abril, Cris, JP, Drea, Sergio, Elo, Ime, Jason y Pablo por todos los momentos compartidos, por su amistad sincera y apoyo incondicional.

A Celsa, Oliverio, Aide y Homero por la generosidad, amabilidad y hospitalidad que me han brindado todos estos años.

Este trabajo 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 bajo la dirección del D.C. Juan Diego Hernández Hernández y codirección de la M.C. Karen Derek Escobar Flores.

El desarrollo de este tema de tesis forma parte de los proyectos:

1. "Reordenamientos Moleculares en Derivados de Rasteviona y Compuestos Análogos y Fitoquímica de Burseraceae y Compositae de las Cuencas del Balsas y del Papaloapan (III)".
2. "Fitoquímica de Burseraceae y Compositae de las Cuencas del Balsas, del Papaloapan y Estados Adyacentes".

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

Parte del trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

1. **“Reacciones de epoxidación en triterpenos aislados del extracto hexánico de partes aéreas de *Bursera multijuga*”**. Maritsa Cervantes Herrera, Karen D. Escobar Flores, Juan D. Hernández Hernández, Carlos M. Cerda García Rojas, Pedro Joseph Nathan.

Rev. Mex. Inv. Prod. Nat., vol. 1, núm. 1, (Supl. Especial) pág. 255, (2021).

Trabajo en cartel presentado en la 16ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales que se llevó a cabo en modalidad en línea (aula virtual) del día 19 al 21 de mayo de 2021 en Zacatecas, Zacatecas, México.

2. **“Derivados obtenidos de triterpenos tetra y pentacíclicos de cuajotes rojos”**. Maritsa Cervantes Herrera, Karen D. Escobar Flores, Erátzeni A. Delgado Reyna, Juan D. Hernández Hernández, Carlos M. Cerda García Rojas y Pedro Joseph Nathan.

Rev. Mex. Inv. Prod. Nat., vol. 1, núm. 1, (Supl. Especial), pág. 210, (2022).

Trabajo en cartel presentado en la 17ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales que se realizó en modalidad híbrida (presencial y virtual) del día 18 al 20 de mayo de 2022 en Monterrey, Nuevo León, México.

3. **“Bases de Schiff provenientes del ácido hederagónico, triterpeno pentacíclico obtenido de *Bursera multijuga*”**. Maritsa Cervantes Herrera, Karen D. Escobar Flores, Juan D. Hernández Hernández, Cecilia Ruíz Ferrer y Carlos M. Cerda García Rojas.

Rev. Mex. Inv. Prod. Nat., vol. 1, núm. 1, (Supl. Especial), pág. 231, (2023).

Trabajo en cartel presentado en la 18ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales que se celebró del día 24 al 27 de mayo de 2023 en Morelia, Michoacán, México.

4. **“Derivados nitrogenados preparados a partir de ácido hederagónico, triterpeno pentacíclico aislado de *Bursera multijuga*”**. Maritsa Cervantes Herrera, Karen D. Escobar Flores, Juan D. Hernández Hernández y Carlos M. Cerda García Rojas.

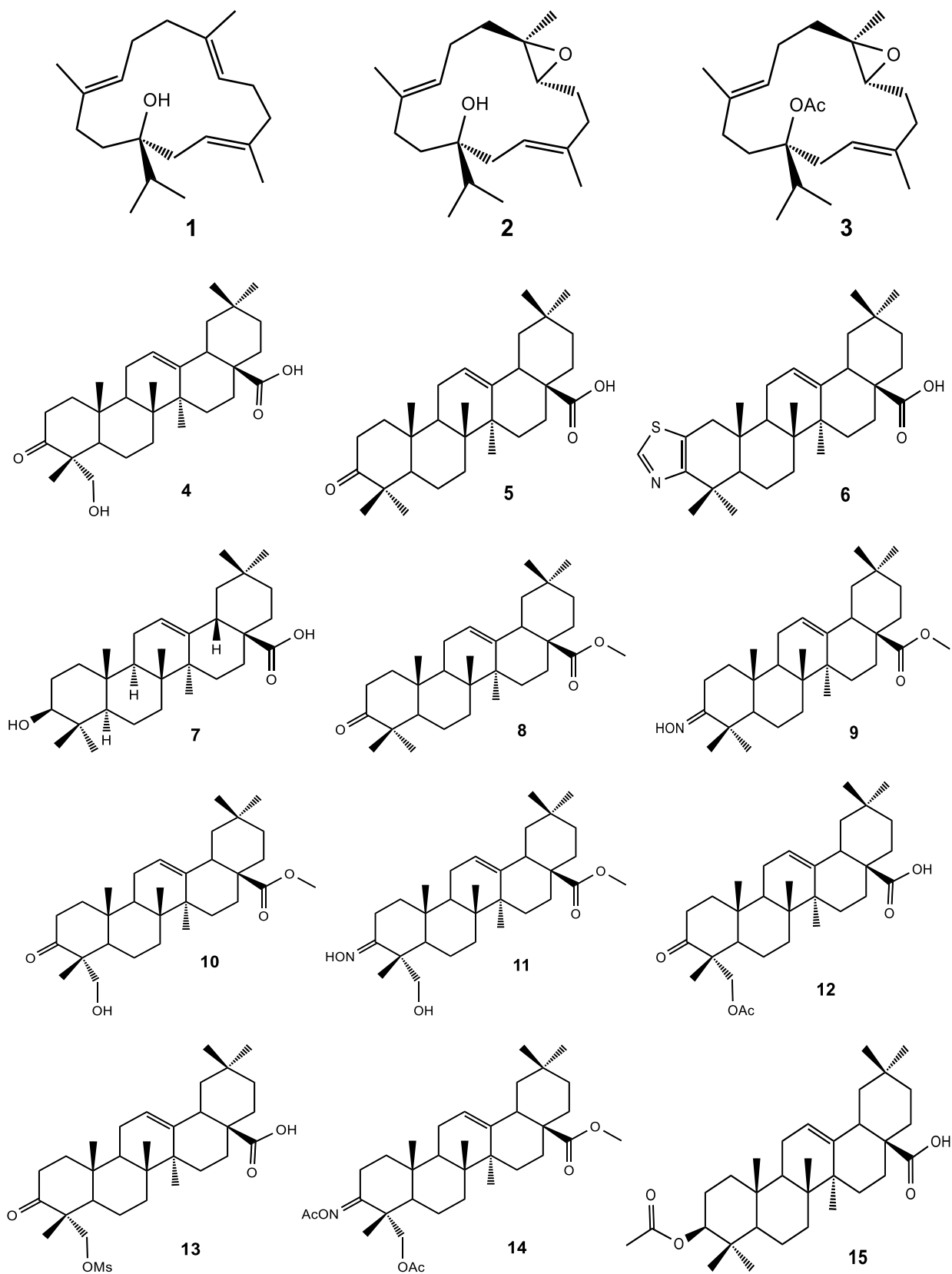
Trabajo en ponencia oral en modalidad presencial presentado en el 18 Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 12 Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán que se celebró del día 4 al 6 de octubre de 2023 en Morelia, Michoacán, México.

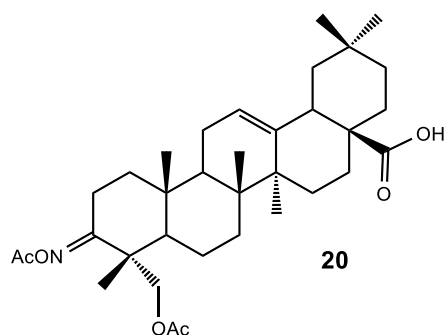
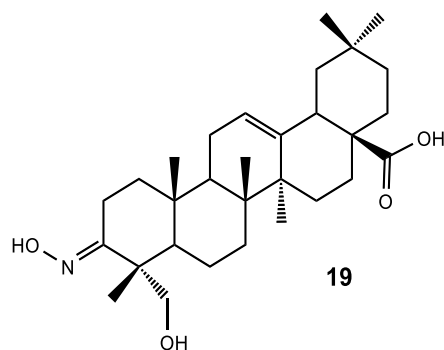
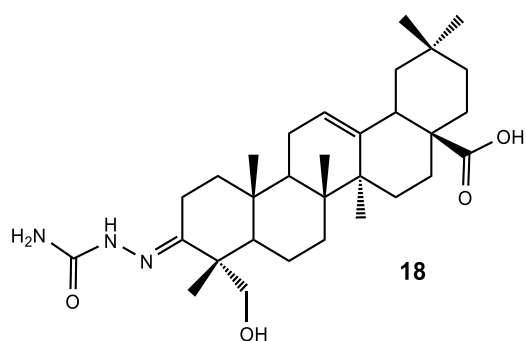
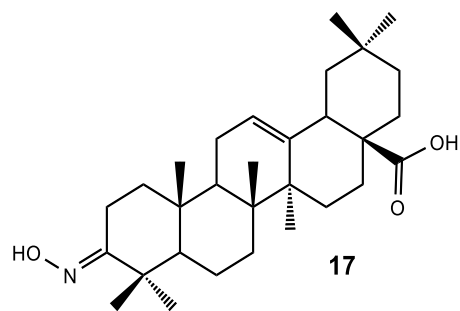
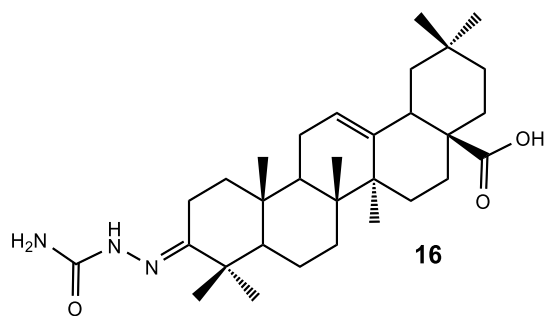
ÍNDICE

I.	Índice de estructuras	I
II.	Índice de esquemas	III
III.	Índice de figuras	IV
IV.	Índice de tablas	VI
V.	Símbolos y abreviaturas	VII
VI.	Resumen	IX
VII.	Abstract	X
1.	Introducción	1
1.1.	Los árboles más grandes existentes en el planeta Tierra	1
1.2.	Algunos tipos de pinos	9
1.3.	Familia Burseraceae	11
2.	Antecedentes	15
2.1.	Principales productos naturales	15
2.2.	Triterpenos pentacíclicos base de oleanano	24
2.3.	Metabolitos aislados de algunas especies del género <i>Bursera</i>	25
2.4.	Metabolitos cembrenoides aislados de <i>Bursera multijuga</i>	25
2.5.	Ácido hederagónico (4)	26
2.6.	Reacciones en el sistema oleanano (Bases de Schiff y esterificaciones)	27
3.	Justificación	30
4.	Objetivo general	31
4.1.	Objetivos específicos	31
5.	Discusión de resultados	32
5.1.	Obtención de los extractos de <i>Bursera multijuga</i>	32
5.2.	Aislamiento de metabolitos secundarios del extracto hexánico de los tallos de <i>B. multijuga</i>	32
5.3.	Exploración de la reactividad química de los triterpenos aislados	36
5.3.1.	Preparación de derivados del ácido oleanónico (5)	36
5.3.1.1.	Obtención de la semicarbazona del ácido oleanónico (16)	36
5.3.1.2.	Obtención de la oxima del ácido oleanónico (17)	38
5.3.2.	Preparación de derivados del ácido hederagónico (4)	40
5.3.2.1.	Obtención de la semicarbazona del ácido hederagónico (18)	40
5.3.2.2.	Obtención de la oxima del ácido hederagónico (19)	42

5.3.2.3. Obtención del derivado diacetilado de la oxima del ácido hederagónico 20	43
6. Conclusiones	46
7. Parte experimental	48
7.1. Consideraciones generales	48
7.2. Obtención de los extractos hexánicos de <i>Bursera multijuga</i>	48
7.3. Aislamiento de metabolitos secundarios	48
7.3.1. Aislamiento del ácido oleanónico (5)	49
7.3.2. Aislamiento del acetato del ácido oleanólico (15)	50
7.3.3. Aislamiento del ácido hederagónico (4)	50
7.4. Exploración de la reactividad química de los triterpenos aislados	51
7.4.1. Preparación de derivados del ácido oleanónico (5)	51
7.4.1.1. Obtención de la semicarbazona del ácido oleanónico (16)	51
7.4.1.2. Obtención de la oxima del ácido oleanónico (17)	52
7.4.2. Preparación de derivados del ácido hederagónico (4)	53
7.4.2.1. Obtención de la semicarbazona del ácido hederagónico (18)	53
7.4.2.2. Obtención de la oxima del ácido hederagónico (19)	54
7.4.2.3. Obtención del derivado diacetilado de la oxima del ácido hederagónico 20	55
8. Bibliografía	57

I. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS





II. ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estructura del isopreno.	16
Esquema 2. Ejemplos de cicloalcanos y cicloalquenos.	19
Esquema 3. Ejemplos de monoterpenos.	19
Esquema 4. Felandreno en conformación de silla.	19
Esquema 5. Ciclohexano y decalina en sus distintas conformaciones de silla y Cram.	21
Esquema 6. Ejemplos de bicíclicos.	21
Esquema 7. Ejemplos de estructuras con dos o más anillos.	22
Esquema 8. Ejemplos de triterpenos tetracíclicos.	23
Esquema 9. Esqueleto base de lupano.	23
Esquema 10. Principales esqueletos base de triterpenos pentacíclicos.	24
Esquema 11. Preparación del tiazol 6 a partir de 5 .	28
Esquema 12. Síntesis del ácido hederagónico (4) a partir de 7 .	28
Esquema 13. Derivados preparados a partir de los triterpenos pentacíclicos 4 y 5 .	29
Esquema 14. Obtención de la semicarbazona 16 .	36
Esquema 15. Obtención de la oxima 17 .	38
Esquema 16. Obtención de la semicarbazona 18 .	41
Esquema 17. Obtención de la oxima 19 .	42
Esquema 18. Obtención del derivado diacetilado 20 .	43

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Secuoyas, los árboles más longevos.	1
Figura 2. Secuoya gigante.	2
Figura 3. Bosque de coníferas.	2
Figura 4. Comparación de los árboles con mayor altura que existen.	2
Figura 5. Hoja acicular.	3
Figura 6. Frutos de pináceas.	3
Figura 7. Bonsáis de pináceas.	4
Figura 8. Élie-Abel Carrière.	4
Figura 9. Cono, flores y árbol de <i>Pseudotsuga menziesii</i> .	5
Figura 10. Abetos de Douglas.	5
Figura 11. Obtención de resina de pinos.	6
Figura 12. Conos de pinos.	6
Figura 13. Conos de pino cahuite.	7
Figura 14. Tipos de peciolo.	8
Figura 15. Pinos piñoneros.	8
Figura 16. <i>Pinus canariensis</i> .	9
Figura 17. <i>Pinus halepensis</i> .	9
Figura 18. <i>Pinus nigra</i> .	9
Figura 19. <i>Pinus pinaster</i> .	9
Figura 20. <i>Pinus pinea</i> .	9
Figura 21. <i>Pinus ponderosa</i> .	10
Figura 22. <i>Pinus mugo</i> .	10
Figura 23. <i>Pinus radiata</i> .	10
Figura 24. Fósil de polen de pinos.	11
Figura 25. Árbol y hojas de <i>Bursera paradoxa</i> .	12
Figura 26. Árboles y resina de <i>Bursera multijuga</i> .	13
Figura 27. Hoja de Burseraceae Kunth.	16
Figura 28. Ramilla exudando látex.	16

Figura 29. Árbol y flores de <i>Bursera attenuata</i> .	17
Figura 30. Árbol y extractos de <i>Bursera bolivarii</i> .	18
Figura 31. Flores de <i>Eucalyptus radiata</i> y <i>Bursera morelensis</i> .	20
Figura 32. <i>Bursera arida</i> .	23
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del ácido oleanónico (5).	33
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del acetato del ácido oleanólico (15).	34
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del ácido hederagónico (4).	35
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de la semicarbazona 16 .	37
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz de la semicarbazona 16 .	37
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de la oxima 17 .	39
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz de la oxima 17 .	39
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de la semicarbazona 18 .	41
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del crudo de reacción de la oxima 19 .	43
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado diacetilado 20 .	44
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado diacetilado 20 .	45

IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación principal de productos naturales.	16
Tabla 2. Clasificación de los terpenos.	17
Tabla 3. Compuestos aislados de algunas especies del género <i>Bursera</i> .	25
Tabla 4. Especies de donde se ha aislado el ácido hederagónico (4).	27
Tabla 5. Comparación de los desplazamientos de RMN de ^1H del acetato del ácido oleanólico (15) con los descritos en la literatura.	34
Tabla 6. Comparación de los desplazamientos de RMN de ^1H del ácido oleanónico (5) con los descritos en la literatura y sus derivados 16 y 17 .	40
Tabla 7. Comparación de los desplazamientos de RMN de ^1H del ácido hederagónico (4) con los descritos en la literatura y sus derivados 18-20 .	45

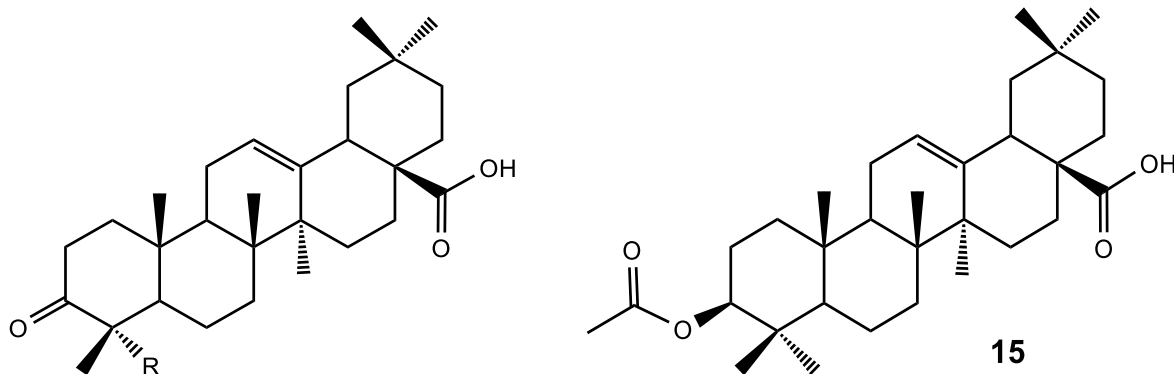
V. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

°C	Grados Celsius
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcO	Grupo acetato
AcOEt	Acetato de etilo
AcONa	Acetato de sodio
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CH ₅ N ₃ O-HCl	Clorhidrato de semicarbazida
cm	Centímetros
dm	Decímetro
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
FM	Fórmula molecular
h	Horas
H ₂ O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
Hex	Hexano
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	metro
m s. n. m.	Metros sobre el nivel del mar
Me	Grupo metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
mm	Milímetros
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NH ₂ OH-HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
OH	Grupo Oxidrilo

P. e.	Punto de ebullición
PM	Peso molecular
Pyr	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece
RMN de ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
TA	Temperatura ambiente
δ	Desplazamiento químico

VI. RESUMEN

De los extractos hexánicos de tallos de *Bursera multijuga* se aislaron tres triterpenos pentacíclicos con esqueleto base de oleanano: el ácido hederagónico (**4**), el ácido oleanónico (**5**) y el acetato del ácido oleanónico (**15**).



4. R= CH₂-OH

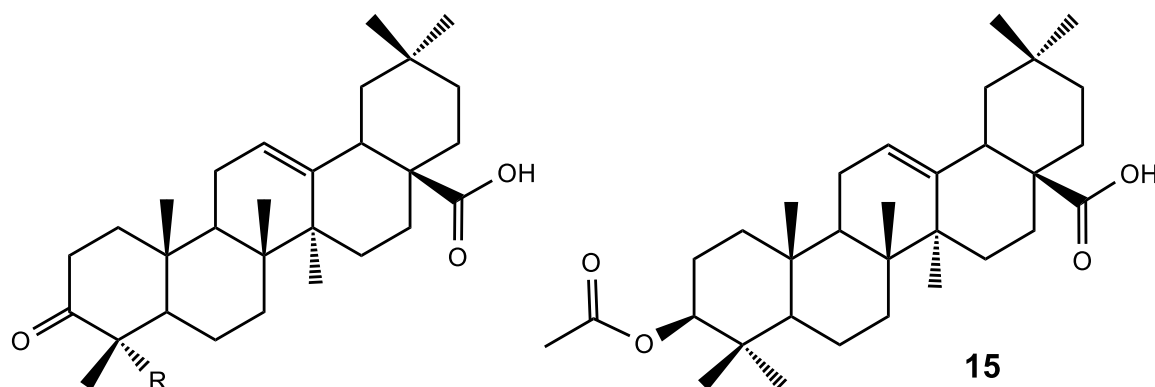
5. R= CH₃

A partir de los metabolitos secundarios **4** y **5** se prepararon dos bases de Schiff (oxima y semicarbazona) respectivamente, dando como resultado los productos **16-19**. A partir de **19** se preparó el derivado diacetilado **20**.

Palabras clave: *Bursera multijuga*, triterpenos, ácido hederagónico, bases de Schiff, tallos.

VII. ABSTRACT

From the hexanic extracts of *Bursera multijuga* stems, three pentacyclic triterpenes with oleanane based skeleton were isolated: hederagonic acid (**4**), oleanonic acid (**5**) and oleanolic acid acetate (**15**).



4. R= CH₂-OH

5. R= CH₃

Two Schiff bases (oxime and semicarbazone) were prepared respectively from the secondary metabolites **4** and **5**, resulting in the products **16-19**. The diacetylated derivative **20** was prepared from **19**.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Los árboles más grandes existentes en el planeta Tierra

Los árboles son y han sido un factor determinante en la ecología, el hábitat, la industria, la religión y actualmente presentan un papel relevante en cuanto al calentamiento global, debido a que conforman la flora cuya evolución y desarrollo toma mucho tiempo y un gran número de especies vegetales se encuentran bajo su abrigo protector ya que su presencia es significativa para el desarrollo y conservación de las mismas, por lo que su edad es de suma importancia como representantes vegetales ya que su presencia corrobora la conservación de los hábitats durante una gran cantidad de años y como referencia los más longevos conocidos son las secuoyas, que han logrado vivir entre 2000 y 3000 años.¹



Figura 1. Secuoyas, los árboles más longevos.

El *Sequoiadendron* es un género de árboles perteneciente a la familia de las Cupresáceas, también llamada Taxodiáceas, este género tiene una sola especie, correspondiente al árbol, *Sequoiadendron giganteum* Buch, es conocido comúnmente como la secuoya o secuoya gigante, velintonia, wellingtonia, secuoya de Sierra o Gran árbol (**Figura 1 y 2**). La secuoya gigante o *Sequoaidendron giganteum*, sólo se encuentra en la Sierra Nevada californiana; especie endémica, de la subfamilia de las Sequoioideae, junto con *Sequoia sempervirens* (Secuoya de costa) y *Metasequoia glyptostroboides* (Secuoya del alba), los cuales son árboles perennifolios longevos (entre 1200 y 1800 años) y la conífera más alta que existe, ya que alcanza 115.61 m de altura, sin incluir las raíces y 7.9 m de diámetro en su base, no hay que confundirla con otras dos especies a las que también se llaman secuoyas o secoyas, y con las que integra la subfamilia Sequoioideae; otra secuoya gigante, *Sequoia sempervirens* alcanza alturas de hasta 85 m y la metasecuoia

(*Metasequoia glyptostroboides*), de menor altura, mide hasta 45 m. El nombre con el que son internacionalmente conocidas estas coníferas típicas de la Alta California y de Oregón les fue dado en homenaje al jefe cheroqui llamado Sequoyah, si bien cabe consignar que los cheroqui y su confederación habitaban en el Centro-Este de América del Norte y nunca en los lugares donde crecen estos árboles.^{2,3}



En la **Figura 3** se muestra un bosque de coníferas donde se hacen presentes los árboles antes mencionados; mientras que en la **Figura 4** se pueden apreciar las diferentes alturas de los árboles más grandes de los que hay registro.^{1,3}

Figura 2. Secuoya gigante.



Figura 3. Bosque de coníferas.

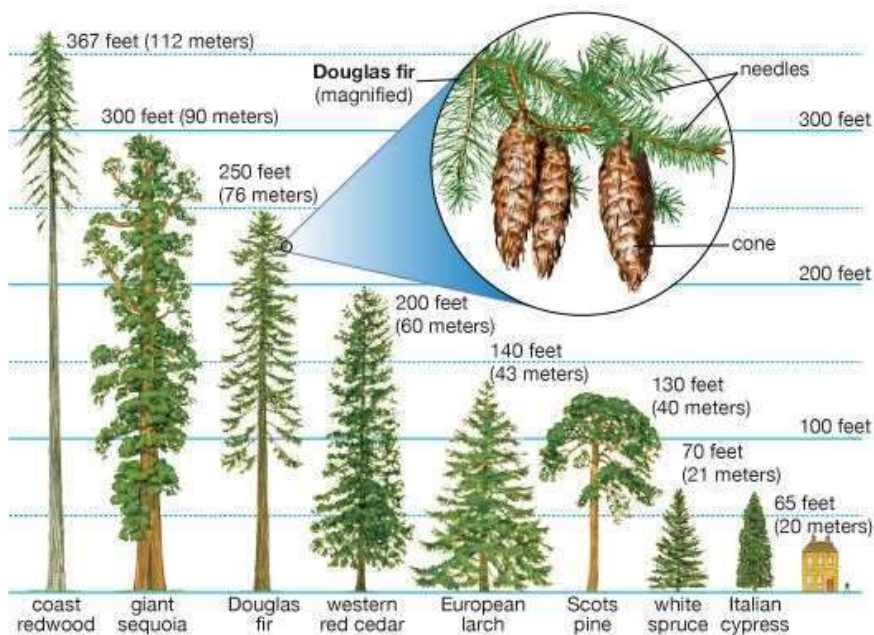


Figura 4. Comparación de los árboles con mayor altura que existen.

Otras especies arbóreas son las pináceas (Familia Pinaceae, orden Pinales) las cuales son un grupo de plantas consideradas pulmones de las ciudades por la gran cantidad de oxígeno que producen. Los pinos pertenecen al grupo de las coníferas, las del tipo perennifolia, que no pierden las hojas de forma habitual, se caracterizan por su rápido crecimiento; son de copa redondeada e irregular, tienen hojas lineales de forma de acículas (forma de aguja) (**Figura 5**).^{4,5}



Figura 5. Hoja acicular.

La presencia ancestral de estos árboles se enmarca en la demostración de que un pino bosnio, que vive en las tierras altas de Grecia tiene más de 1075 años, lo que lo convierte en el árbol vivo más antiguo conocido en Europa. La edad del árbol antiguo fue determinada por investigadores del Laboratorio de Investigación de Anillos de Árboles de la Universidad de Arizona, la Universidad de Estocolmo en Suecia, la Universidad de Mainz en Suecia y la Universidad de Mainz en Alemania, cuya edad avanzada del árbol se determinó contando sus anillos anuales. Debido a su venerable edad y al lugar donde se encontró, los científicos llamaron al antiguo pino "Adonis", en honor al dios griego de la belleza y el deseo. El árbol vive en un paisaje alpino árido en el límite superior de la línea de árboles, junto con una docena de otros miembros envejecidos de su especie, *Pinus heldreichii*.⁶



Figura 6. Frutos de pináceas.

Mundialmente existen más de cien especies de pinos y alrededor de la mitad habitan en territorio mexicano, en su mayoría, endémicas. Son especies monoicas, de conos dispuestos en espiral y aplanados, sus brácteas están libres de la escama y tienen dos óvulos invertidos y semillas con un ala larga terminal (**Figura 6**); ocasionalmente considerados arbustos, los cuales muchas veces exudan oleorresinas aromáticas en la corteza a través de canales resiníferos presentes en la madera y en menor abundancia, se encuentran presentes en las hojas; tienen una gran importancia económica maderable ya que las pináceas son la fuente principal de madera del mundo, como por ejemplo la madera de *Pinus*, *Pseudotsuga*, *Picea*, *Tsuga*, *Larix*, *Abies* y *Cedrus*. Actualmente las pináceas también son usadas como ornamento en forma de bonsáis (**Figura 7**).⁴



Figura 7. Bonsáis de pináceas.

Pseudotsuga es un género de coníferas dentro de la familia de las pináceas, llamadas en español "douglasias" o "abetos de Douglas", aunque plantearon problemas de clasificación a los botánicos del siglo XIX debido a la similitud que presentan con otras varias coníferas conocidas en su tiempo, lo que originó que unas veces lo clasificaran en *Pinus*, *Picea*, *Abies* *Tsuga*, e incluso en las *Sequoia*. Debido a sus conos distintivos, las douglasias finalmente se clasificaron en el nuevo género *Pseudotsuga* (que significa "falso *Tsuga*") por el botánico francés Carrière en 1867 (**Figura 8**).⁷⁻¹⁰



Figura 8. Élie-Abel Carrière.



Figura 9. Cono, flores y árbol de *Pseudotsuga menziesii*.



Figura 10. Abetos de Douglas.

La *Pseudotsuga menziesii*, comúnmente llamado abeto de Douglas, douglasia verde, falsa tsuga verde de las Rocosas, pino Oregón, pino de Oregón o Douglas de Oregón (**Figura 9 y 10**), es un árbol del género *Pseudotsuga* originario de Norteamérica. Esta conífera es la tercera más alta del mundo después de la secuoya roja y secuoya gigante respectivamente. Son árboles de altura entre 60 a 75 m, con diámetros de tronco de 1.5 a 2 m, son comunes en bosques primarios, se han registrado alturas máximas de 100 a 120 m y más de 4.5 a 6 m de diámetro, pueden vivir más de quinientos años y en ocasiones más de mil. Su distribución va desde la Columbia Británica, en el suroeste de Canadá hasta la zona central de California, en el suroeste de Estados Unidos; se extiende desde cerca del nivel

del mar hasta los 1800 m s. n. m. a lo largo de la costa en Sierra Nevada. El abeto de Douglas es usado en reforestaciones en otros países principalmente de Europa y Sudamérica. Es uno de los árboles madereros más importantes, empleándose fundamentalmente en carpintería, para la construcción de estructuras en exterior, postes de cercos, postes de teléfono, muebles, para tapizar el interior de las casas, artefactos de madera y como fuente de resinas (**Figura 11**), barnices, encolantes, artesanías y en pulpa para producción de papel en la industria papelera.^{11,12}



Figura 11. Obtención de resina de pinos.



Figura 12. Conos de pinos.

El *Pinus ayacahuite* (*Pinus ayacahuite* var. *Veitchii* (Roezli) Shaw o Pino ayacahuite) conocido comúnmente como pino cahuite, ayacahuite, acalocahuite (nahuatlismos de *ayacuáhuatl*), cahuite, ocote, pinabete, tuusha, wiyo y wiyoko, es originario de tierras altas, desde el centro del país hacia el sur, desde Jalisco, Querétaro e Hidalgo, hacia el sur hasta Chiapas y Honduras. Habita en altitudes entre los 1500 y 3600 m s.n.m., en suelos bien drenados y sitios relativamente fríos y húmedos.¹³

El pino cahuite es uno de los pinos más importantes de madera suave de México. Los bosques de este pino proveían de madera para todo tipo de usos y eran utilizados para fabricar Tejamanil (pedazos de madera para hacer los techos de las casas). Es un miembro del género *Pinus*, subgénero *Strobus*, árbol o arbusto arborescente corpulento, perennifolio, de hasta 50 m de altura por 1 m de diámetro, de ramas extendidas y verticiladas; corteza grisácea y lisa en los árboles jóvenes, áspera y de color moreno rojizo desprendible en bandas largas y estrechas, resinosas en los viejos; ramillas grisáceas a rojizas, en verticilos dobles; base de las brácteas caducas, hojas de 8 a 15 cm, en

fascículos algo espaciados, son delgadas, triangulares y extendidas en la extremidad de las ramillas; verdosas, algo oscuras, glaucas en sus caras internas; bordes aserrados, con dientes separados y cortos, a veces apenas visibles; vainas amarillentas, apergaminadas, escamosas y brillantes de 10 a 15 mm, caedizas, yemas oblongas, pardas rojizas de 15 mm; conillos subterminales casi cilíndricos, de ápice redondo, en pedúnculos de 15 a 23 mm, con escamas anchas; conos ligeros, subcilíndricos, gradualmente atenuados y bastante encorvados de 2 a 4 dm de largo, 5 cm de ancho y 1 dm cuando abren; se



encuentran en pares o en grupos de tres (pocas veces solitarios) colgantes y caedizos de color café amarillento, opacos o muy levemente lustrosos, resinosos sobre todo en la base del cono y en la punta de las escamas (**Figura 13**); pedúnculos de 15 mm; semillas oscuras de 8 mm de largo, con manchas claras; alas de 30 a 35 mm por 8 de ancho enteramente adheridas a las semillas.¹³

Figura 13. Conos de pino cahuite.

Los pinos y *Pseudotsuga* relacionados con pinaceae, cedros, cedro blanco, son monoicos con microsporangios en la superficie abaxial del microsporofilo, cuentan con granos de polen con dos "sacca" (ausentes en *Larix*, *Pseudotsuga* y todas las especies de *Tsuga*). Los conos masculinos son ovales de casi 4 mm de largo y color amarillento en la parte terminal de las ramillas; los conos femeninos son globosos de 8 a 16 mm de diámetro de color café-rojizo, se encuentran en las axilas de las ramas. La producción precoz de conos masculinos caracteriza al género, estos se llegan a desarrollar en los primeros años y los femeninos en árboles de casi 10 años. Poseen aproximadamente 70 semillas por cono; las semillas son angulares e irregulares de 6 a 7 mm de largo y 4 a 6 mm de ancho, aplanadas; el sistema radical tiende a ser profundo en los sitios secos además de que las plántulas desde el primer año tienen una raíz central bien definida y numerosas raíces laterales. Sus ramas son verticiladas u opuestas (raramente alternadas) de hojas simples, lineales o como agujas dispuestas en espiral, pero muchas veces semejjando dísticas por torcedura de la base de la hoja llevando la mayoría de las hojas a aparecer en un plano, agrupadas o en fascículos en grupos de dos a cinco, sésiles o con pecíolo corto en ramas largas (**Figura 14**).¹⁴⁻¹⁶

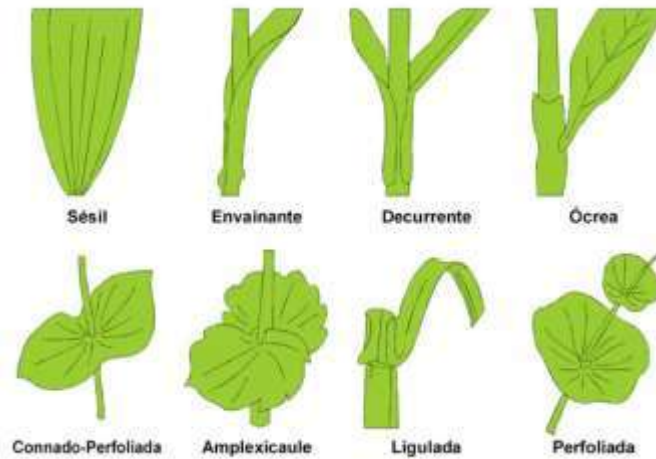


Figura 14. Tipos de peciolo.

La madera de *Picea* es preferida para la parte sonora de los instrumentos de cuerda, en particular, tienen reconocimiento como madera de construcción de calidad. Por otro lado, *Pinus*, *Picea*, *Tsuga*, cedros, *Pseudotsuga* y *Abies* (*Abies religiosa*; Oyamel) son muy usados como ornamentales y cientos de cultivares se han desarrollado con muchas especies de estos géneros. Además, se extrae colofonia ("rosin") y aguarrás de varias especies de pinos.¹⁴⁻¹⁶

Las "nueces" de los pinos (las semillas más o menos aladas de los piñones del sudoeste de Norteamérica) fueron importantes en la dieta de los norteamericanos nativos (**Figura 12**). Estas semillas y algunas de los grupos de pinos del Viejo Mundo, son ahora comida de gourmet.¹⁴⁻¹⁶



Figura 15. Pinos piñoneros.

1.2. Algunos tipos de pinos



Pinus canariensis, también conocido como pino canario, es originario de las Islas Canarias y puede alcanzar hasta los 40 m de altura y hasta 2.5 m de diámetro en el tronco. Se caracteriza por el color pardo de su corteza y por sus hojas aciculares o en forma de aguja, de hasta 30 cm de largo (**Figura 16**).¹⁷

Figura 16. *Pinus canariensis*.



Pinus halepensis, conocido comúnmente como pino carrasco, es una especie Mediterránea. Suele crecer cerca de la costa, llega a alcanzar los 25 m de altura y se caracteriza por su corteza gris blanquecina y de copa irregular. En cuanto a sus acículas u hojas en forma de aguja, estas se agrupan de dos en dos y son muy flexibles (**Figura 17**).¹⁷

Figura 17. *Pinus halepensis*.



Pinus nigra, también llamado pino salgareño o pino negral, es una especie originaria de Europa, aunque también puede encontrarse en el norte de África e incluso en Asia Menor. Puede llegar a crecer hasta los 55 m de altura, presenta una corteza de color pardo grisáceo y unas acículas de color verde oscuro de hasta 20 cm de largo (**Figura 18**).¹⁷

Figura 18. *Pinus nigra*.



Pinus pinaster, proveniente del sur de Europa y del norte de África es, al igual que el *Pinus halepensis*, un pino propio de la costa. Puede alcanzar hasta los 35 m de altura y más de 1 m de diámetro en el tronco. Además, su corteza de color rojizo y su copa abierta lo hacen muy fácil de distinguir (**Figura 19**).¹⁷

Figura 19. *Pinus pinaster*.



Pinus pinea o pino piñonero, es originario del Mediterráneo y puede alcanzar hasta los 50 m de alto, aunque generalmente, suele medir unos 12 m. Cuenta con un tronco recto de corteza color marrón casi anaranjado (**Figura 15 y 20**).¹⁷

Figura 20. *Pinus pinea*.



Pinus ponderosa o pino real americano, nativo de América, concretamente del este de Estados Unidos. Se caracteriza por alcanzar hasta los 70 m de alto, por su corteza de color marrón y sus acículas de hasta 15 cm de largo. Además, suele tener unas piñas en tonos oscuros (**Figura 21**).¹⁷

Figura 21. *Pinus ponderosa*.



Pinus mugo, este tipo de pino es originario de Europa (zonas de montaña de Europa Central). Esta especie crece a gran altura, entre los 1500 m y los 2500 m de altura, puede crecer hasta alcanzar una altura de hasta 20 m. Se caracteriza por tener una copa redondeada y unas acículas de color verde, rígidas y punzantes (**Figura 22**).¹⁷

Figura 22. *Pinus mugo*.



Pinus radiata o pino de California al ser propio del suroeste de los Estados Unidos, esta especie se caracteriza por su corteza pardo rojiza y por sus acículas de color verde azulado de hasta 15 cm de largo. Además, puede llegar a crecer hasta los 45 m de alto. Este pino es muy susceptible a las plagas, sobre todo a la conocida procesionaria (**Figura 23**).¹⁷

Figura 23. *Pinus radiata*.

Es importante destacar que las pináceas han existido en nuestro planeta desde tiempos inmemoriales, prueba de ello es el fósil de polen de pinos más antiguo del que se tiene registro en México, este data de hace alrededor de 23 millones de años (**Figura 24**), correspondiente a la época geológica conocida como Mioceno, durante ese período empezó a hacer más frío y muchas especies de plantas que habitaban en lo que hoy es el norte de Estados Unidos y el sur de Canadá migraron a través de miles de años hacia el sur del continente, llegando a México. Esta migración se hizo posible porque durante más o menos en el mismo período del Mioceno empezaron a formarse cadenas montañosas, tanto las Rocallosas (localizada paralela a la costa oeste de Estados Unidos), así como la Sierra Madre Occidental (que va paralela a la costa de México), luego lo que sucedió con los pinos y muchas otras especies es que usaron las montañas como rutas para ir migrando hacia el sur.⁴



Figura 24. Fósil de polen de pinos.

1.3. Familia Burseraceae

Además de las pináceas existen otros árboles de gran importancia entre los que destacan las burseráceas, estas pertenecen a la familia Burseraceae, esta familia comprende aproximadamente 20 géneros (siendo los más importantes: *Commiphora*, *Bursera*, *Canarium* y *Boswellia*) y más de 600 especies, las cuales se distribuyen en las zonas cálidas de todo el mundo. Las características más representativas de esta familia son las gomas y resinas, estas son almacenadas en la corteza de los árboles y arbustos, su importancia se debe a que desde tiempos remotos el uso del incienso y la mirra eran muy frecuentes en rituales religiosos. Estos valiosos productos eran obtenidos de algunas especies de burseráceas nativas de África oriental principalmente de la *Commiphora abyssinica* y de *Boswellia carteri*; mientras que, en América, los aztecas utilizaban el copalacuáhuatl, que en la actualidad se conoce como copal. A la fecha todas las sustancias provenientes de resinas que exudan este tipo de plantas han adquirido un valor industrial muy importante ya que son utilizadas como bases de pegamentos y barnices. Los árboles de esta familia también son usados ornamentalmente y para construir cercas vivas, así como para la fabricación de artesanías, sin embargo, el uso más importante que se le ha dado a la familia Burseraceae es en la medicina tradicional, ya que se utiliza para tratar problemas en las vías respiratorias y digestivas principalmente.^{18,19}

Las especies del género *Bursera* predominan en los bosques tropicales caducifolios, estos se caracterizan por una vegetación cuyo carácter distintivo es la pérdida total del follaje ya sea de arbustos o de árboles que lo conforman durante la temporada seca, sin embargo, la fisionomía y la composición florística son heterogéneas y dependen mucho de la exposición, el tipo de suelo y altitud en la que se desarrolla.¹⁸

El género *Bursera* se divide en dos grupos, la sección *Bursera* o cuajotes (plantas con tronco defoliante) y la sección *Bullockia* o copales (plantas con tronco no defoliante).¹⁹

En México, las plantas del género *Bursera* se concentran en áreas de altitud media y baja de la vertiente pacífica de México, en la cuenca del río Balsas o en la Sierra Madre Occidental y Oriental, siendo caracterizadas a lo largo de la República Mexicana encontrándose en sitios con particular concentración de taxa endémicos. El estado de Michoacán junto con estados circunvecinos como Oaxaca ocupan el 2do y 3er lugar en cuanto a las variedades de especies de *Bursera*, ya que el estado de Guerrero es el territorio más rico en diversidad ocupando el 1er lugar. De las 37 especies registradas hasta el 2005 que crecen en el estado de Michoacán, cerca de la mitad pertenece a la sección *Bursera* como en el caso de *Bursera paradoxa*, la cual es una especie cuyo follaje es muy semejante al follaje de las pináceas.²⁰⁻²³

Bursera paradoxa: también llamada “cabello de ángel o pinillo”, es un árbol dioico de 3 a 6 m de alto, de corteza lisa: la externa delgada de color gris claro (no defoliante, “copal”), la segunda capa de color verde claro y la más interna de color rojo oscuro, con látex blanco, sin aroma. Se encuentra localizada en el estado de Michoacán, en el bosque tropical caducifolio con cactus arborescentes, sobre suelos someros y pedregosos, en lomeríos de suave y mediana pendiente (**Figura 25**).²⁴



Figura 25. Árbol y hojas de *Bursera paradoxa*.

Bursera multijuga: está incluida en el grupo de los "cuajotes rojos", pertenece a la sección *Bursera*, de corteza exfoliante de color anaranjado a anaranjado rojizo, también se le conoce comúnmente como papelillo. Llega a medir hasta 12 m de altura y su tronco puede alcanzar los 30 cm de diámetro; las hojas son imparipinnadas con el pecíolo de 2.5 a 3 cm de largo, con 17 a 23 folíolos, base redondeada, borde serrado, haz verde brillante, envés ligeramente glauco-amarillento; flores masculinas: pentámeras, sépalos triangulares de 1.5 mm de largo, pétalos amarillento-verdosos; flores femeninas: similares a las masculinas con estaminodios presentes, ovario trilobular; pedúnculo del fruto de 6 a 14 mm de largo algo curvo, fruto trivalvado pardo oscuro en la madurez, de 6 a 8 mm de largo, el hueso es recubierto totalmente por un pseudoarilo verdoso a pardo-amarillento al madurar. Además, los árboles de esta especie son altamente aromáticos y producen resina apreciada para obtener barnices e incienso. Se encuentra distribuida a lo largo de la República Mexicana, en los estados de Colima, Durango, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Sinaloa, Aguascalientes y Zacatecas (**Figura 26**).^{19,25}



Figura 26. Árboles y resina de *Bursera multijuga*.

El trabajo desarrollado en la presente tesis es una continuación a los estudios que hemos venido realizando relativo a este género, mismo que comprende el estudio del aislamiento y caracterización de los componentes minoritarios, en particular la descripción del metabolito triterpénico pentacíclico de esqueleto base de oleanano obtenido de los tallos y resina de *Bursera multijuga* llamado ácido hederagónico (4).

La comparación está dada con respecto a 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 kerberi*, además, se llevó a cabo la valoración de la reactividad de las funciones químicas derivadas del producto natural triterpénico.²⁶⁻⁴⁰

2. ANTECEDENTES

2.1. Principales productos naturales

Las plantas producen una gran diversidad de productos orgánicos que no son utilizados en el metabolismo primario, lo que indica que no tiene relación directa en su desarrollo. Estos productos son conocidos como metabolitos secundarios o productos naturales y tienen un importante valor económico y medicinal (industria cosmética, alimenticia, farmacéutica). Un gran número de productos naturales que ya se usaban en la medicina antigua como remedios, se siguen utilizando actualmente como medicamentos, resinas, gomas, potenciadores de sabor, aromas, colorantes, etc.⁴¹

Las plantas productoras de gomas y resinas comprenden muchos árboles que dan exudados lechosos o resinosos; estas resinas naturales son secreciones orgánicas las cuales son usadas por ellas como una protección contra enfermedades e infestaciones de insectos; cuando la corteza de un árbol es herida por un ataque de escarabajos de madera, o depredadores. Por otro lado, cabe mencionar que entre los derivados principales de resinas encontramos el ámbar europeo, el cual se forma a partir de la resina del *Pinus succinifera* y el ámbar americano que proviene de la planta leguminosa *Hymenaea courbaril*, conocida en Chiapas (México) como guapinol (apreciado por su magnífica madera y frutos de gran tamaño y dureza caracterizados por su fuerte aroma).^{42,43}

Otros vegetales apreciados por el uso variado que tienen, son los que pertenecen a la familia de las Burseraceae Kunth, las cuales de morfología general son leñosas, presentan características foliares compuestas, alternas, imparipinnadas en algunos casos las hojas y los pequeños tallos tienen abundante aceite de tal manera que al cortar un pequeño tallo o una hoja, la nervadura central de la misma expone a la salida del corte un aceite cristalino aromático, el cual es arrojado con una presión lo suficientemente intensa como para poder observar un pequeño chorro (**Figura 27**). También existen especies vegetales que exudan látex, este se encuentra en las pequeñas ramillas o incluso en el tronco principal o en las ramas gruesas, es cristalino claro y pegajoso que seca en un polvo blanco o puede ser blanquecino de aspecto lechoso (**Figura 28**).^{42,43}



Figura 27. Hoja de Burseraceae Kunth.

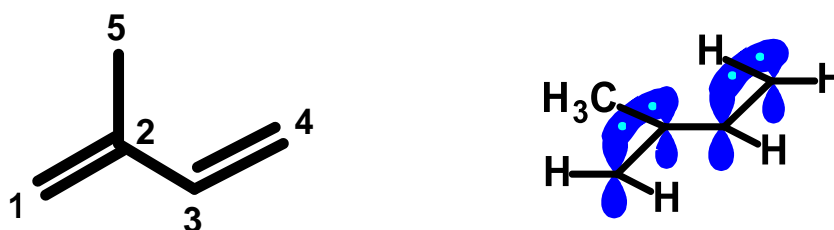


Figura 28. Ramilla exudando látex.

Tabla 1. Clasificación principal de productos naturales.⁴¹

Producto natural	Descripción
Terpenos	Se clasifican en base al número de unidades de isoprénicas que componen su estructura. Incluyen hormonas, pigmentos carotenoides, esteroides, aceites esenciales, etc.
Compuestos fenólicos	Están unidos a estructuras aromáticas o alifáticas incluyen a los flavonoides, lignanos, derivados del ácido benzoico, lactonas, etc.
Glicósidos	Son metabolitos vegetales e incluyen a las saponinas, glicósidos cardíacos y glicósidos cianogénicos.
Alcaloides	Son solubles en agua, contienen al menos un átomo de nitrógeno en la molécula y exhiben actividad biológica.

La “Regla del Isopreno” propuesta por Ruzicka, abarca a todos los terpenoides construidos por “unidades de Isopreno” C_5H_8 (**Esquema 1** y **tabla 2**), de tal modo que se clasifican en función del número de estas unidades conjugadas llamadas también 2-metil-1,3-butadieno; la estructura consiste en una cadena de cuatro átomos de carbono, todos en estado de hibridación sp^2 ; tiene dos metilenos vinílicos terminales el C-1 y al final el C-4; un carbono metínico vinílico C-3 y un carbono cuaternario C-2, que sostiene a un grupo metilo cuyo átomo de carbono tetraédrico en estado de hibridación sp^3 .⁴⁴⁻⁴⁷

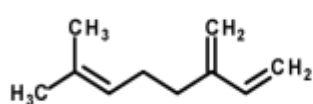


Esquema 1. Estructura del isopreno.

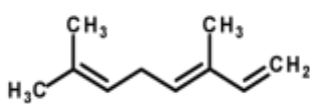
Tabla 2. Clasificación de los terpenos.

Tipo de terpeno	Unidades de isopreno	Número de carbonos
Hemiterpenos	1	5
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Sesterterpenos	5	25
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	Más de 8	Más de 40

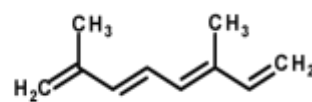
Los terpenoides con una unidad isoprénica C_5H_8 se llaman hemiterpenos, los que poseen dos unidades C_5H_8 se denominan monoterpenos que son no cíclicos o alicíclicos, de estructura solamente hidrocarbonada, como el mirceno aislado de tallos de *Bursera attenuata* (**Figura 29**) o el ocimeno y cosmeno aislados de resina de la *Bursera bolivarii* (**Figura 30**).⁴⁸



Mirceno



Ocimeno



Cosmeno

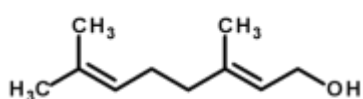


Figura 29. Árbol y flores de *Bursera attenuata*.

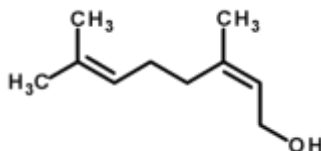


Figura 30. Árbol y extractos de *Bursera bolivarii*.

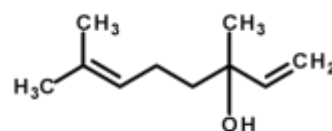
Los monoterpenos alicíclicos son poco polares, de bajo peso molecular, además son aceites ligeros y muy volátiles; los que tienen funciones polares como el oxidrilo que genera la familia de los alcoholes son más oleosos, de p.e. más altos, de aroma característico tratándose de isómeros geométricos como los alcoholes primarios geraniol y nerol, en tanto que el alcohol terciario linalool tiene aroma diferente.^{49,50}



Geraniol



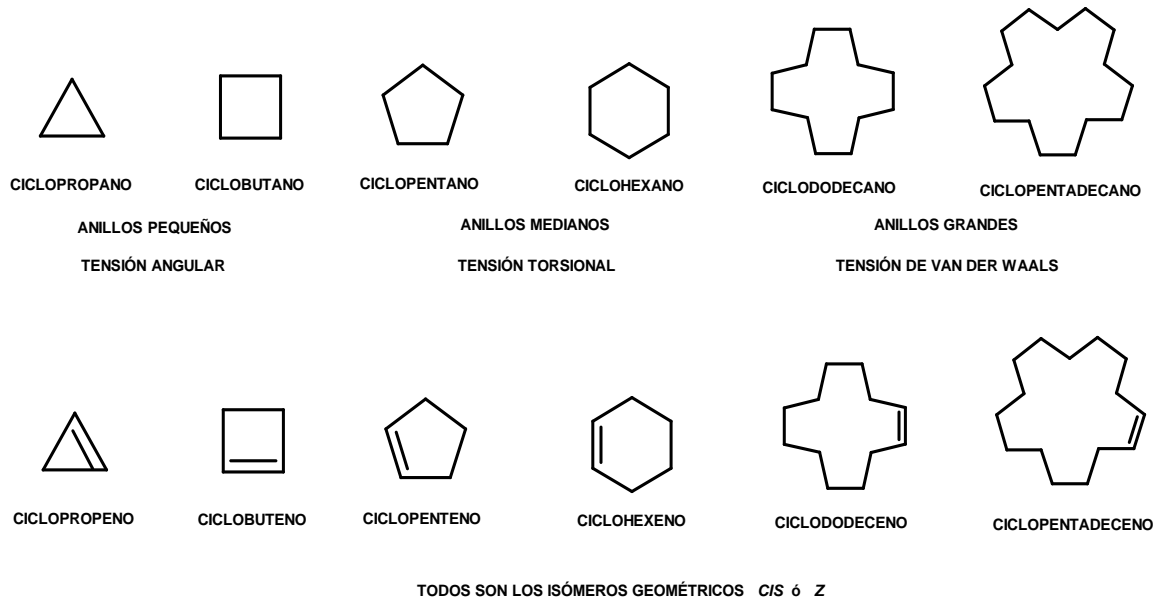
Nerol



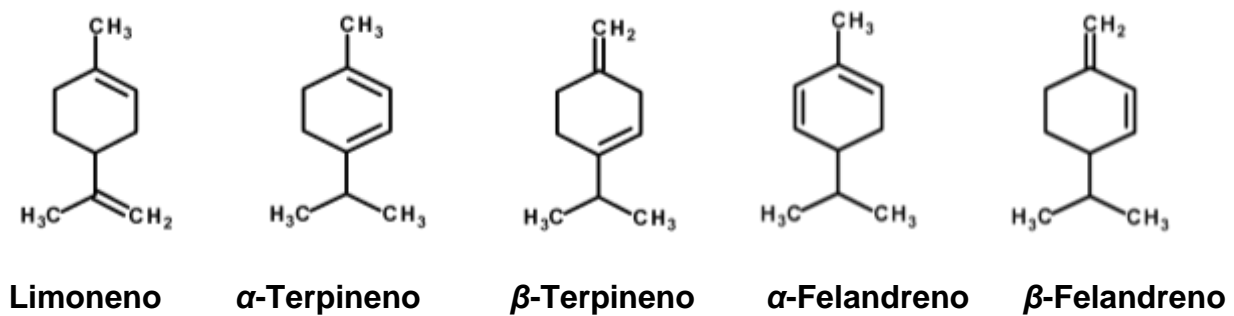
Linalool

Los hidrocarburos monocíclicos saturados se clasifican dimensionalmente en anillos pequeños; anillos medianos y anillos grandes las propiedades físicas que ostentan en base a su dimensión; los anillos pequeños poseen tensión angular, debido a la desviación del ángulo normal del enlace que tiene un átomo de carbono en estado híbrido sp^3 de 109.5° y en un ciclo pequeño como el ciclopropano este desvía su ángulo hasta 60° lo que ocasiona un acumulación de energía por esta desviación angular; lo mismo ocurre para el ciclobutano en el que el ángulo normal del enlace se desvía hasta 90° ocasionando un acumulación de energía, menor que para el ciclopropano. Para los anillos medianos no hay desviación del ángulo normal del enlace de 109.5° ; su dimensión anular presenta movilidad molecular con distintos acomodos de los átomos que en su conjunto se llama conformación, esta se genera debido a la tensión llamada torsional que posee una energía menor a la tensión angular (**Esquema 2**).⁵¹

Las estructuras de los cicloalcanos monocíclicos y los ejemplos de los cicloalquenos, representados son de isomerismo geométrico *cis* o *Z*.



Esquema 2. Ejemplos de cicloalcanos y cicloalquenos.



Esquema 3. Ejemplos de monoterpenos.

Los felandrenos son monoterpenos monocíclicos de estructuras derivadas del sistema llamado *p*-mantano, el cual consiste de un ciclo de seis miembros que presenta principalmente la conformación de silla.



Esquema 4. Felandreno en conformación de silla

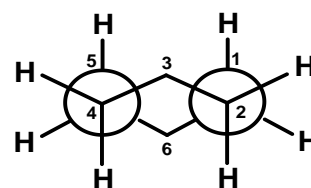
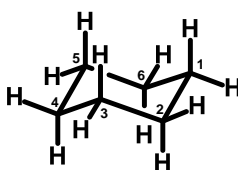
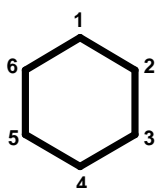
El α -felandreno fue aislado del extracto de *Eucalyptus phellandra*, ahora conocido como *Eucalyptus radiata* (**Figura 31**); además, es un componente del aceite esencial de eucalipto proveniente de arrastre con vapor. El β -felandreno se ha aislado a partir del aceite de hinojo y del aceite esencial de tallos y frutillas de *Bursera morelensis* (**Figura 31**), colectados en el período de secas; los felandrenos se usan en fragancias debido a su agradable aroma. El olor del β -felandreno referido como ligeramente a pimienta-menta y cítrico, además el isómero α -felandreno se ha mencionado que puede formar peligrosos y explosivos peróxidos en contacto con el aire a temperatura elevada.⁵²⁻⁵⁴

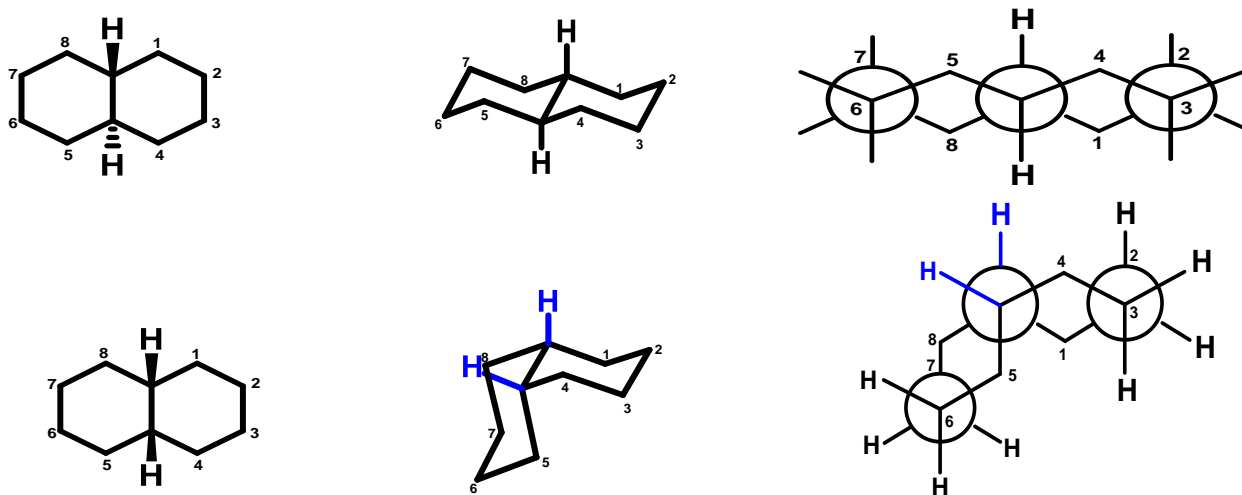


Figura 31. Flores de *Eucalyptus radiata* y *Bursera morelensis*.

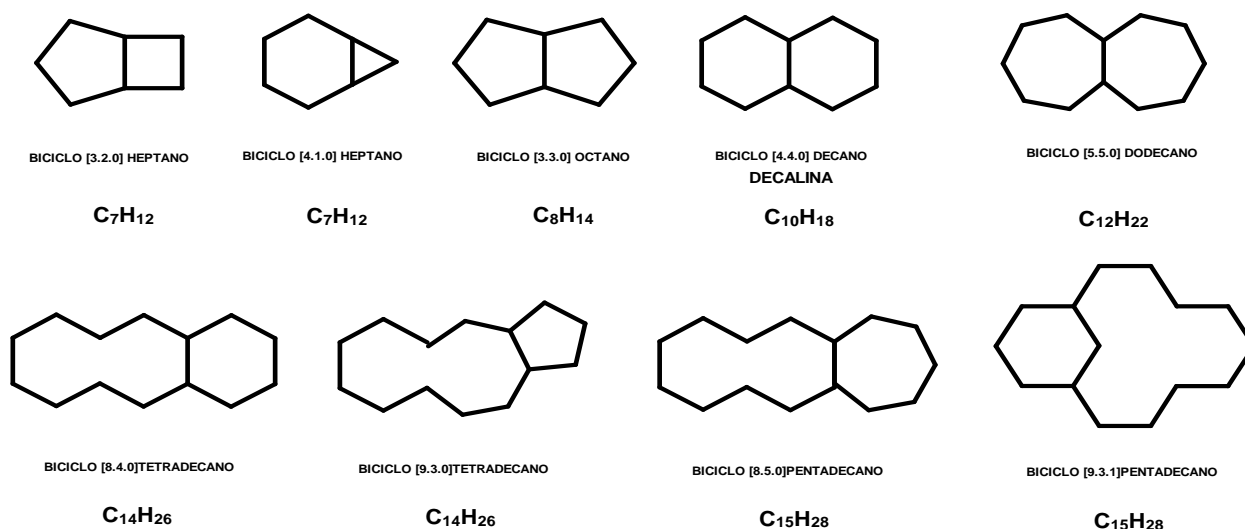
La fusión de dos anillos de seis miembros de conformación más estable (silla), conduce a dos tipos distintos de fusión dando dos biciclo distintos llamados en general Biciclo- [4,4,0] decano, decalina o perhidronaftaleno, proveniente del sistema fusionado de dos anillos aromáticos de benceno, llamado naftaleno fórmula molecular $C_{10}H_8$.

La fusión anular involucra dos átomos de carbono que son comunes a los dos anillos, estos átomos de carbono comunes a los dos anillos son los carbonos metínicos llamados átomos de carbono "cabeza de puente" tienen sus enlaces con los hidrógenos formando un ángulo diedro de 180° para un isómero y el otro isómero presenta el ángulo diedro de 60° (**Esquemas 5 y 6**).⁵⁵





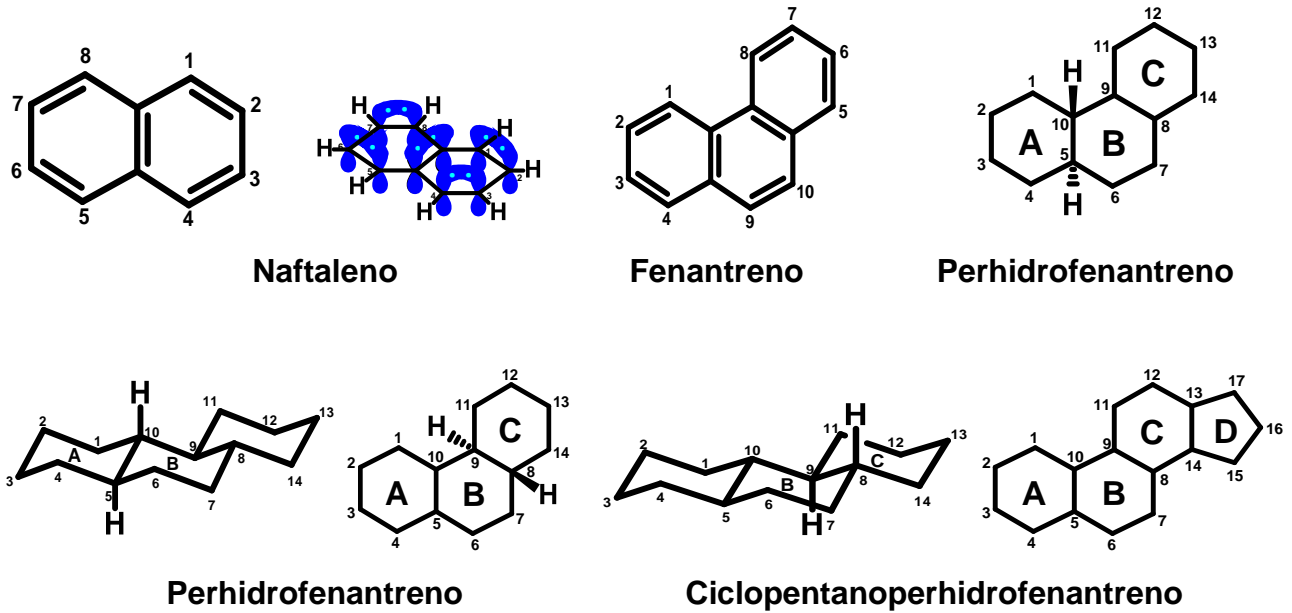
Esquema 5. Ciclohexano y decalina en sus distintas conformaciones de silla y Cram.



Esquema 6. Ejemplos de bicíclo.

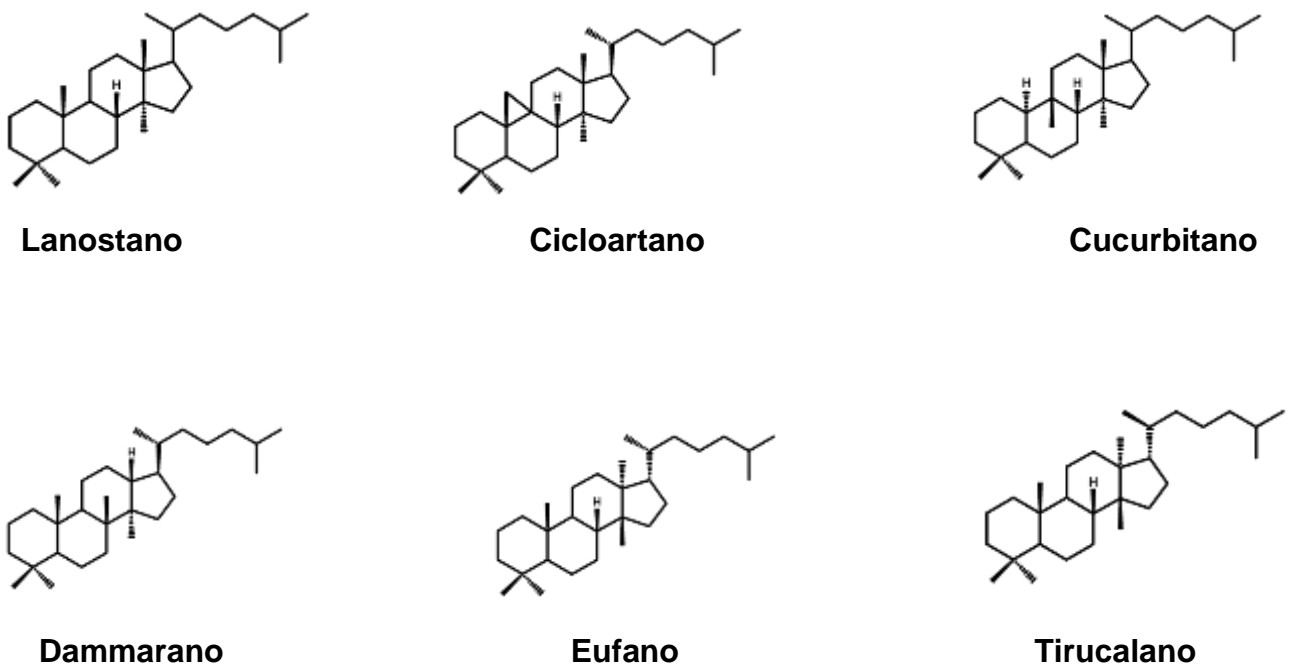
La movilidad molecular disminuye al ciclarse una molécula y continúa disminuyendo al incrementarse el número de ciclos, por ejemplo, los compuestos bicíclicos presentan menos movilidad que los compuestos monocíclicos ya que la presencia de un segundo ciclo restringe más su movilidad.

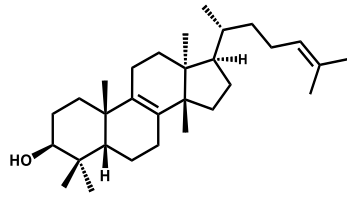
La nomenclatura para el sistema con dos anillos aromáticos de seis miembros fusionados corresponde al naftaleno, en tanto que el nombre para el sistema de tres anillos aromáticos de seis miembros fusionados arreglados de modo angular donde cada par de anillos tiene en común dos átomos de carbono (estado de hibridación sp^2 y fórmula molecular $C_{14}H_{10}$) es fenantreno y la totalmente hidrogenada (átomos de carbono en estado de hibridación sp^3 y fórmula molecular $C_{14}H_{24}$) es perhidrofenantreno.⁵⁶



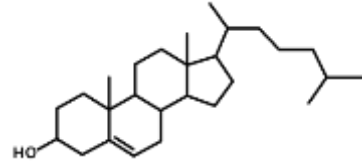
Esquema 7. Ejemplos de estructuras con dos o más anillos.

Los triterpenos tetracíclicos de esqueleto tipo lanostano, cicloartano, cucurbitano, dammarano, eufano, tirucalano se encuentran presentes en la naturaleza, sus estructuras constan de un esqueleto de cuatro ciclos; tres anillos de seis miembros y uno de cinco miembros, debido a este arreglo lleva el nombre derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno.





Eufa-8,24-dien-3β-ol



Colesterol

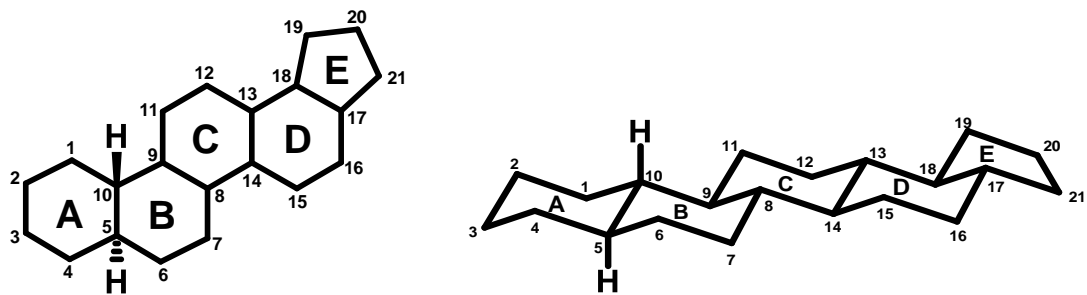
Esquema 8. Ejemplos de triterpenos tetracíclicos.

Los triterpenos pentacíclicos de esqueleto de lupano cuentan con una estructura de cinco anillos, cuatro de ellos son de seis miembros con una conformación de silla y el quinto es de cinco miembros, correspondiente al anillo E de conformación plegada tipo sobre (Esquema 9).



Estructuras derivadas del esqueleto de lupano con más funciones oxidadas son las que se han obtenido a partir de la benulina, un nuevo triterpeno pentacíclico aislado de la *Bursera arida* (Rose) Standl (**Figura 32**). Colectada en Tehuacán, Puebla.⁵⁷⁻⁶⁴

Figura 32. *Bursera arida*.

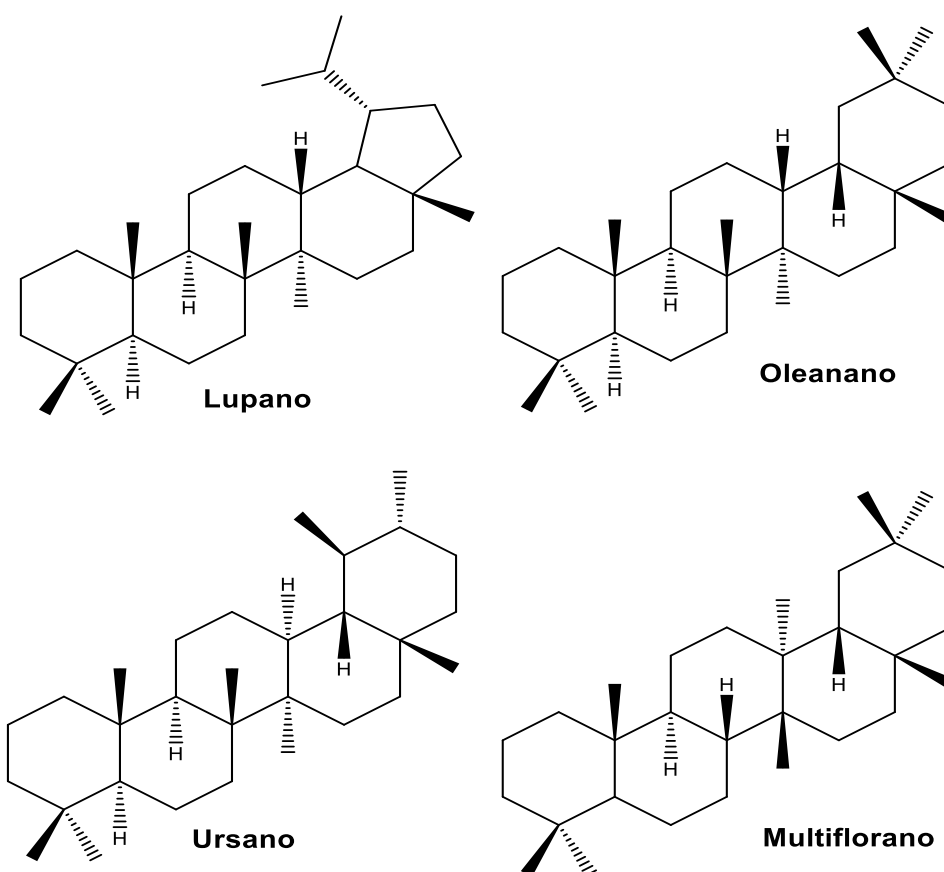


Esquema 9. Esqueleto base de lupano.

2.2. Triterpenos pentacíclicos base de oleanano

Las estructuras con esqueleto base de oleanano son una clase de moléculas formadas por seis unidades de isopreno conectadas, es decir, cuentan con 30 átomos de carbono; constan de un anillo A, B, C, D y E, siendo todos ellos anillos de seis miembros; son biosintéticamente derivados de la ciclación del escualeno. Se trata de una amplia clase de productos naturales cuya diversidad estructural incluye una amplia gama de grupos funcionales.⁶⁵

Existen reportes de muchos compuestos de este grupo que cuentan con diversas actividades biológicas, farmacológicas y medicinales de interés, entre ellas se encuentran actividades antiinflamatorias y anticarcinogénicas.⁶⁵



Esquema 10. Principales esqueletos base de triterpenos pentacíclicos.

2.3. Metabolitos aislados de algunas especies del género *Bursera*

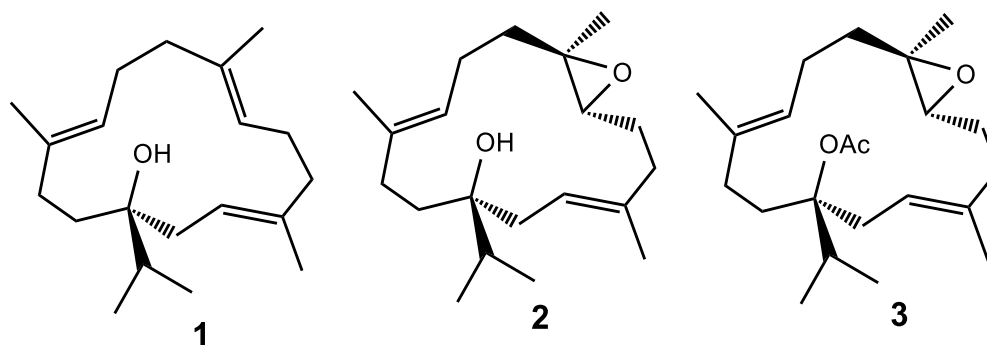
Tabla 3. Compuestos aislados de algunas especies del género *Bursera*.^{66,67}

Especie	Metabolito aislado
<i>Bursera cuneata</i>	Friedelina, β - sitoesterol, α -amirina, 3- <i>epi</i> -lupeol y ácido morónico
<i>Bursera delpechiana</i>	α -amirina
<i>Bursera leptophloeos</i>	α y β amirina y sus acetatos
<i>Bursera bipinnata</i>	α -amirina y 3- <i>epi</i> -lupeol
<i>Bursera graveolens</i>	Ácido 2,3-seco-olean-12-en-2,3,28-trioico
<i>Bursera galleotiana</i>	α -amirina y 3- <i>epi</i> -lupeol
<i>Bursera jorullensis</i>	α -amirina y 3- <i>epi</i> -lupeol
<i>Bursera microphylla</i>	α y β felandreno, felandral
<i>Bursera fagaroides</i>	Yateína
<i>Bursera simaruba</i>	Derivados de lupeol
<i>Bursera aptera</i>	Kaurenol, eufol y algunos lignanos
<i>Bursera mirandae</i>	3- <i>epi</i> -lupeol
<i>Bursera multifolia</i>	8'-desmetoxideoxipodofilotoxina y 5-O-metil- β -peltatina

2.4. Metabolitos cembrenoides aislados de *Bursera multijuga*

Los cembranos son diterpenos monocíclicos considerados intermediarios en la biosíntesis del taxadieno.⁶⁸

En 2014 se reportó el aislamiento y la elucidación del cembrenol (**1**), epoxicembrenol (**2**) y el acetato del epoxicembrenol (**3**), obtenidos de tallos de *Bursera multijuga*.⁶⁸



En 2016 se aislaron nuevamente los tres diterpenos mencionados a partir de extractos hexánicos de resina de *Bursera multijuga* lo que resultó muy interesante ya que se habían aislados de la misma especie, pero partiendo de los tallos.⁶⁹

En 2018 se aislaron **1-3** a partir de resina de *Bursera multijuga*, además, se reportó el aislamiento del ácido hederagónico (**4**) y del ácido oleanónico (**5**), siendo la primera vez que se aísla **4** de esta especie. A los diterpenos con esqueleto de cebrano **1-3** se les realizaron tratamientos ácidos principalmente, lo que permitió explorar la reactividad química de los grupos funcionales presentes.¹⁹

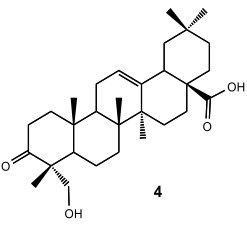
2.5. Ácido hederagónico (**4**)

El ácido hederagónico o ácido 23-hidroxi-3-oxo-olean-12-en-28-oico (**4**) es un triterpeno pentacíclico natural con esqueleto base de oleanano, que se caracteriza por poseer un alcohol primario sostenido en C-23.^{70,71}

Presenta actividad biológica como: inhibición de la fosforilasa de glucógeno, además mostró citotoxicidad moderada contra varias líneas celulares entre las que se encuentran SMMC-7721 (carcinoma hepatocelular), HeLa (células de carcinoma útero cervical) y HI-60 (células de carcinoma leucocitemia).^{70,71}

En la **Tabla 4** se mencionan algunas especies vegetales de donde se ha obtenido este triterpeno pentacíclico.

Tabla 4. Especies de donde se ha aislado el ácido hederagónico (**4**).^{19,72}

	Especie	Parte de la planta	Año
	<i>Viburnum erubescens</i>	Planta completa	1974
	<i>Hydrocotyle ranunculoides</i>	Planta completa	1993
	<i>Celastrus orbiculatus</i>	Tallos	2012
	<i>Kalopanax septemlobus</i>	Raíces	
	<i>Pulsatilla chinensis</i>	Raíces	
	<i>Pulsatilla cernua</i>	Raíces	
	<i>Bursera multijuga</i>	Tallos y resina	2018

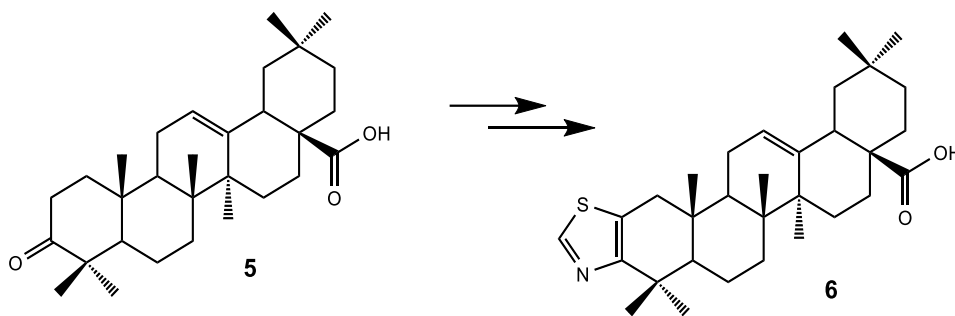
2.6. Reacciones en el sistema oleanano (Bases de Schiff y esterificaciones)

Las bases de Schiff o iminas son compuestos orgánicos derivados de la reacción de aminas primarias con aldehídos o cetonas, que se caracterizan por presentar un doble enlace C=N y actúan como bases de Lewis.⁷³

Wen Xiao An y colaboradores reportaron la síntesis del ácido hederagónico (**4**), partiendo del ácido oleanólico (**7**) mediante cinco pasos, siendo la reacción de ciclopaladación de Baldwin el paso intermedio para la obtención de **4**.⁷⁴

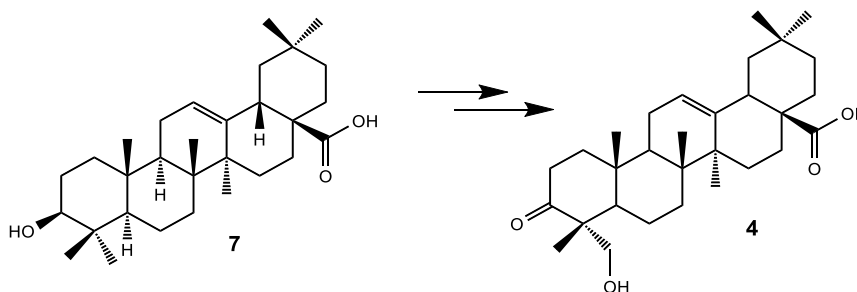
Anna Pawelczyk y colaboradores prepararon la oxima del ácido oleanólico **17** y de su respectivo éster metílico ambos partiendo del ácido oleanólico **7**, esto con el objetivo de usarlos de intermediarios para facilitar la síntesis de compuestos híbridos entre moléculas de antiinflamatorios no esteroideos.⁷⁵

Lucie Borkova y colaboradores publicaron la preparación de un tiazol derivado del ácido oleanólico (**6**) (**Esquema 11**), con la finalidad de comparar la actividad citotóxica de los derivados del ácido libre con respecto a los derivados de su éster metílico ya que es habitual que en los triterpenoides los ésteres metílicos sean menos activos que los ácidos libres.⁷⁶



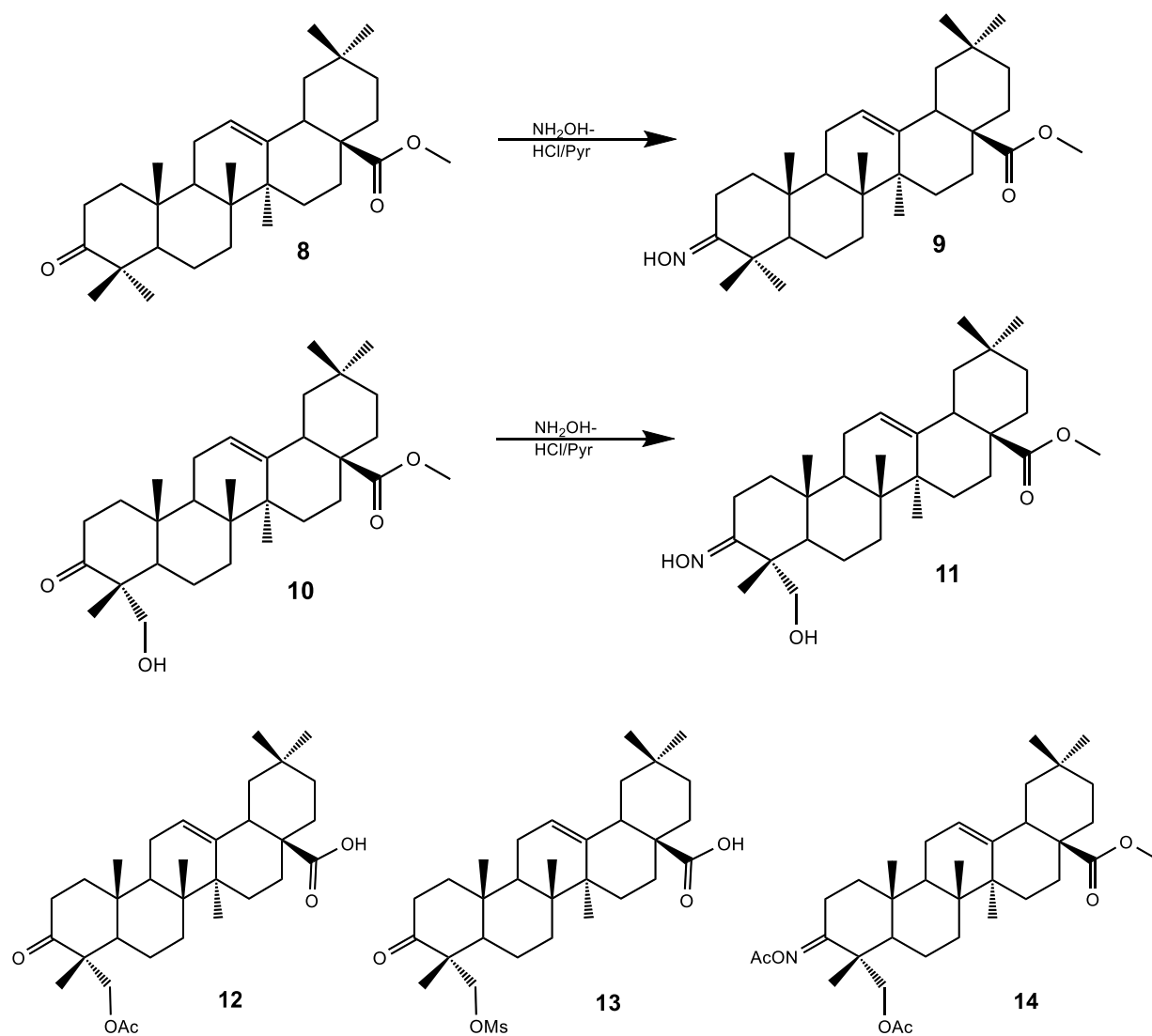
Esquema 11. Preparación del tiazol **6** a partir de **5**.

Christian Knittl Frank reportó la síntesis del ácido hederagónico (**4**) partiendo de ácido oleanólico (**7**) mediante una serie de cuatro pasos (oxidación, oximación, acetilación y retro halolactonación) con la finalidad de proporcionar una síntesis más corta y utilizar a **4** como materia de partida para para acceder a otros triterpenos polihidroxilados.⁷²



Esquema 12. Síntesis del ácido hederagónico (**4**) a partir de **7**.

En 2018 la M.C. Karen D. Escobar Flores, quien forma parte de nuestro grupo de trabajo, reportó la obtención de los ésteres metílicos **8** y **10** del ácido hederagónico (**4**) y del ácido oleanólico (**5**), así como la obtención de sus respectivas oximas **9** y **11**. Además, a partir del ácido hederagónico (**4**) preparó los derivados acetilados **12** y **14**, así como el mesilato **13** (**Esquema 13**).¹⁹



Esquema 13. Derivados preparados a partir de los triterpenos pentacíclicos 4 y 5.

3. JUSTIFICACIÓN

En base a los estudios realizados a varias especies de la familia Burseraceae, se ha demostrado que los metabolitos aislados son mayormente diterpenos y triterpenos como en el caso de la *Bursera multijuga*, donde se reportó el aislamiento de dos triterpenos pentacíclicos con esqueleto base de oleanano: ácido hederagónico (**4**) y ácido oleanónico (**5**), siendo la primera vez que se aísla **4**, por lo que se continuará el estudio fitoquímico de esta especie, replicando el aislamiento de los metabolitos triterpénicos mencionados, con la finalidad de enriquecer los conocimientos sobre la reactividad química de los grupos funcionales de estos metabolitos. Es por ello que se optó por preparar algunas bases de Schiff, mismas que, como vimos en antecedentes, se usan como intermediarios para obtener otros compuestos de interés.

4. OBJETIVO GENERAL

Aislar y caracterizar los metabolitos de naturaleza triterpénica de tallos de *Bursera multijuga* y estudiar la reactividad química de algunos de sus grupos funcionales.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener los extractos hexánicos de los tallos de *Bursera multijuga*.
- Someter los extractos hexánicos a columna cromatográfica para aislar los triterpenos de interés.
- Preparar compuestos derivados mediante transformaciones químicas (bases de Schiff y esterificaciones).
- Caracterizar los productos obtenidos mediante métodos físicos y espectroscópicos, fundamentalmente RMN.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. Obtención de los extractos de *Bursera multijuga*

Los tallos de *B. multijuga*, cortados en pequeños canutos, se sometieron a maceración en distintos disolventes, iniciando con hexano, posteriormente diclorometano y finalizando con acetato de etilo.

5.2. Aislamiento de metabolitos secundarios del extracto hexánico de los tallos de *B. multijuga*

Para la obtención de los metabolitos de interés, se decidió purificar el primer extracto hexánico mediante columna cromatográfica empacada con sílice gel.

En las fracciones eluidas con poca y mediana polaridad se encontraron diterpenos con esqueleto de cembrano.

Posteriormente en las fracciones eluidas con polaridad 9:1 CH₂Cl₂–AcOEt se encontró un compuesto con apariencia de miel incolora. En base a su espectro de RMN de ¹H (**Figura 33**) y comparando sus desplazamientos con los encontrados en la literatura, se corroboró que se trataba del ácido 3-oxo-olean-12-en-28-oico también conocido como ácido oleanónico (**5**).

En su espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃ (**Figura 33**) se muestra una señal triple en δ 5.29 (1H, t, $J=3.5$ Hz) perteneciente al hidrógeno vinílico H-12, se aprecia una señal doble de dobles del protón metínico H-18 en δ 2.81 (1H, dd, $J=13.6, 4.2$ Hz), observamos dos señales doble de doble de dobles en δ 2.52 (1H, ddd, $J=16.0, 11.1, 7.3$ Hz) y δ 2.37 (1H, ddd, $J=16.0, 6.9, 3.8$ Hz) correspondientes a los protones alfa al carbonilo H-2b y H-2a; siguiendo las señales hacia campo alto se observan siete señales simples que pertenecen a los grupos metilos, se ubican en δ 1.14 (3H, s, Me-27), 1.07 (3H, s, Me-23), 1.03 (3H, s, Me-24), 1.02 (3H, s, Me-25), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.89 (3H, s, Me-30) y 0.80 (3H, s, Me-26).

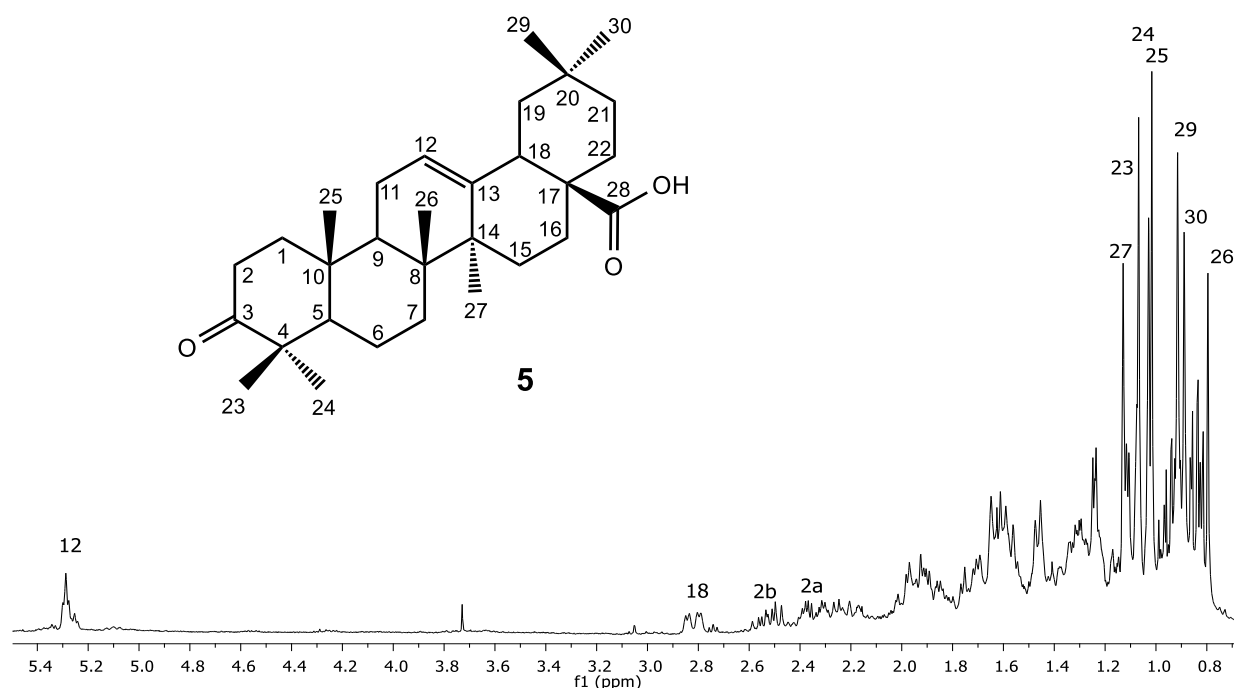


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz del ácido oleanónico (5).

En la misma polaridad se aisló otro compuesto en forma de cristales de color blanco, en bajo rendimiento; al comparar el espectro de RMN de ¹H (**Figura 34**) con los reportados en investigaciones anteriores, se logró identificar este compuesto como el ácido 3 β -acetoxioleano-12-en-28-oico mejor conocido como acetato del ácido oleanólico (15).

En su espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃ (**Figura 34**) se observa una señal triple correspondiente al hidrogeno vinílico H-12 en δ 5.28 (1H, t, $J=3.4$ Hz), en δ 4.49 (1H, m) se muestra una señal múltiple perteneciente al protón base de acetato H-3, aparece una señal doble de dobles en δ 2.81 (1H, dd, $J=13.6, 3.9$ Hz) que corresponde al H-18, en δ 2.05 (3H, s) apreciamos una señal simple característica del metilo de acetato, podemos observar siete señales pertenecientes a los grupo metilo en δ 1.12 (3H,s, Me-29), 0.93 (3H,s, Me-27), 0.92 (3H,s, Me-23), 0.90 (3H,s, Me-30), 0.86 (3H,s, Me-26), 0.85 (3H,s, Me-24) y 0.75 (3H,s, Me-25).

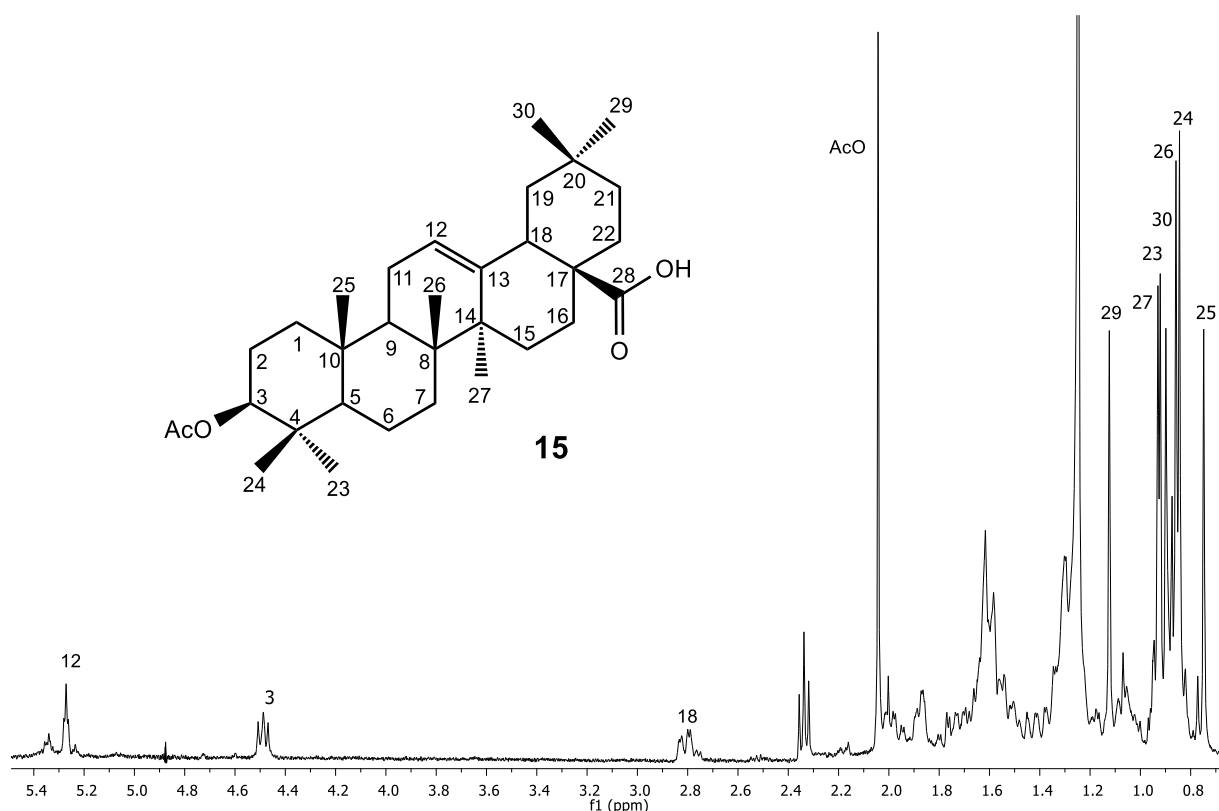


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del acetato del ácido oleanólico (**15**).

Tabla 5. Comparación de los desplazamientos de RMN de ^1H del acetato del ácido oleanólico (**15**) con los descritos en la literatura.⁷⁷

H	Acetato del ácido oleanólico (15) (literatura)	Acetato del ácido oleanólico (15) (experimental)
3	4.55	4.49
12	5.34	5.28
18	2.88	2.81
23	0.99	0.92
24	0.83	0.85
25	0.82	0.75
26	0.96	0.86
27	1.05	0.93
29	1.19	1.12
30	0.97	0.90
AcO	2.10	2.05

Finalmente, en las fracciones eluidas con polaridad 8:2 CH_2Cl_2 –AcOEt se encontró un sólido de color blanco; se tomó una alícuota y se obtuvo su espectro de RMN de ^1H (**Figura 35**) con el cual se consiguió identificarlo como el ácido 23-hidroxi-3-oxo-olean-12-en-28-oico o ácido hederagónico (**4**).

En su espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 (**Figura 35**) se observa una señal triple en δ 5.32 (1H, t, $J=3,4$ Hz) correspondiente al hidrógeno vinílico H-12, aparecen dos señales dobles en δ 3.66 (1H, d, $J=11.3$ Hz) y δ 3.43 (1H, d, $J=11.3$ Hz) pertenecientes a los protones metilénicos H-23b y H-23a, en δ 2.85 (1H, dd, $J=13.6, 4.6$ Hz) se aprecia una señal doble de dobles correspondiente al hidrógeno metínico H-18, los protones alfa al carbonilo H-2b y H-2a se muestran como dos señales doble de doble de dobles en δ 2.65 (1H, ddd, $J=16.4, 13.3, 6.8$ Hz) y 2.28 (1H, ddd, $J=16.4, 5.7, 2.6$ Hz), podemos observar solo seis señales de los grupos metilo en δ 1.17 (3H, s, Me-27), 1.16 (3H, s, Me-25), 1.03 (3H, s, Me-24), 0.95 (3H, s, Me-29), 0.92 (3H, s, Me-30) y 0.85 (3H, s, Me-26) esto en relación a las estructuras anteriores que cuentan con siete metilos.

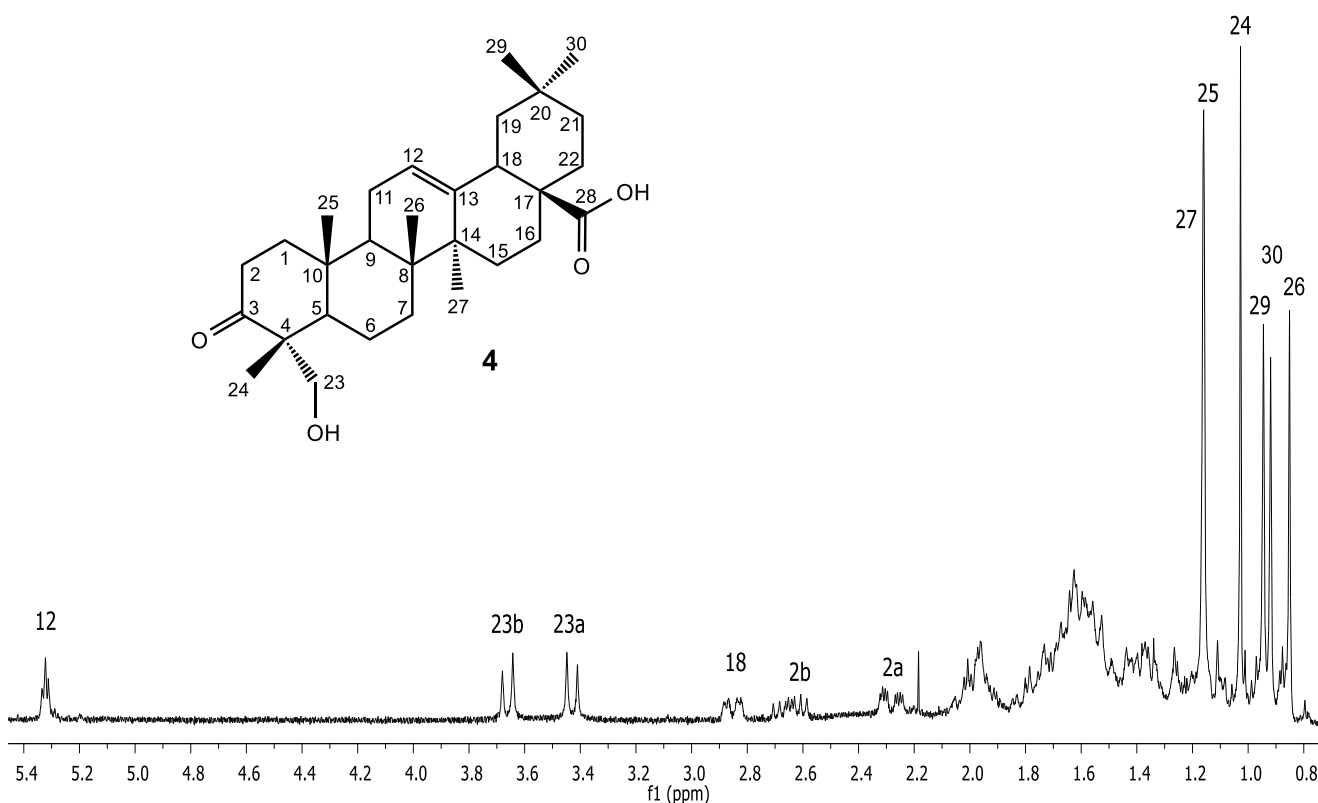


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz del ácido hederagónico (**4**).

5.3. Exploración de la reactividad química de los triterpenos aislados

5.3.1. Preparación de derivados del ácido oleanónico (5)

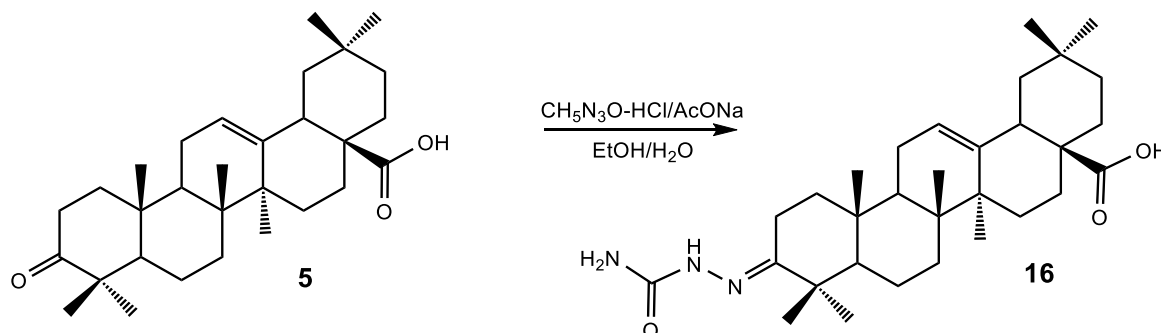
Sabiendo que el ácido oleanónico (5) posee un carbono base de cetona y conociendo la importancia de las bases de Schiff, se prepararon 2 de ellas, ya que como sabemos mejoran algunas de las propiedades físicas de los compuestos y pueden ser usadas como intermediarias para la obtención de nuevos derivados.

5.3.1.1. Obtención de la semicarbazona del ácido oleanónico (16)

Se decidió estudiar la reactividad del carbonilo en C-3; para esto, se optó por preparar la semicarbazona.

Al ácido oleanónico (5) previamente disuelto en etanol se le añadió clorhidrato de semicarbazida y acetato de sodio; la mezcla se dejó reaccionar en agua caliente (92 °C aprox.) hasta alcanzar la temperatura ambiente (23 °C aprox.) (**Esquema 14**).

El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna abierta, recolectando un compuesto sólido insoluble de color blanco.



Esquema 14. Obtención de la semicarbazona 16.

En su espectro de RMN de ¹H a 300 MHz en DMSO (**Figura 36**) se muestran dos señales simples en δ 8.97 (1H, s) y δ 6.12 (2H, s) pertenecientes a los hidrógenos unidos a nitrógenos característicos de las semicarbazonas; la señal triple en δ 5.16 (1H, t, $J=2.7$ Hz), que pertenece al hidrógeno vinílico H-12 tuvo un corrimiento hacia campo alto, el hidrógeno metínico H-18 se aprecia como una señal doble de dobles en δ 2.74 (1H, dd, $J=14.5, 3.5$ Hz), en δ 2.13 (2H, ddd, $J=15.9, 11.6, 6.3$ Hz) se observa un movimiento en el desplazamiento de la señal doble de doble de dobles correspondiente a los protones alfa al carbonilo H-2, las señales de los grupos metilo aparecen en δ 1.10 (3H, s, Me-27), 1.08

(3H, s, Me-23), 0.96 (3H, s, Me-25), 0.91 (3H, s, Me-24), 0.86 (3H, s, Me-29), 0.86 (3H, s, Me-30) y 0.75 (3H, s, Me-26).

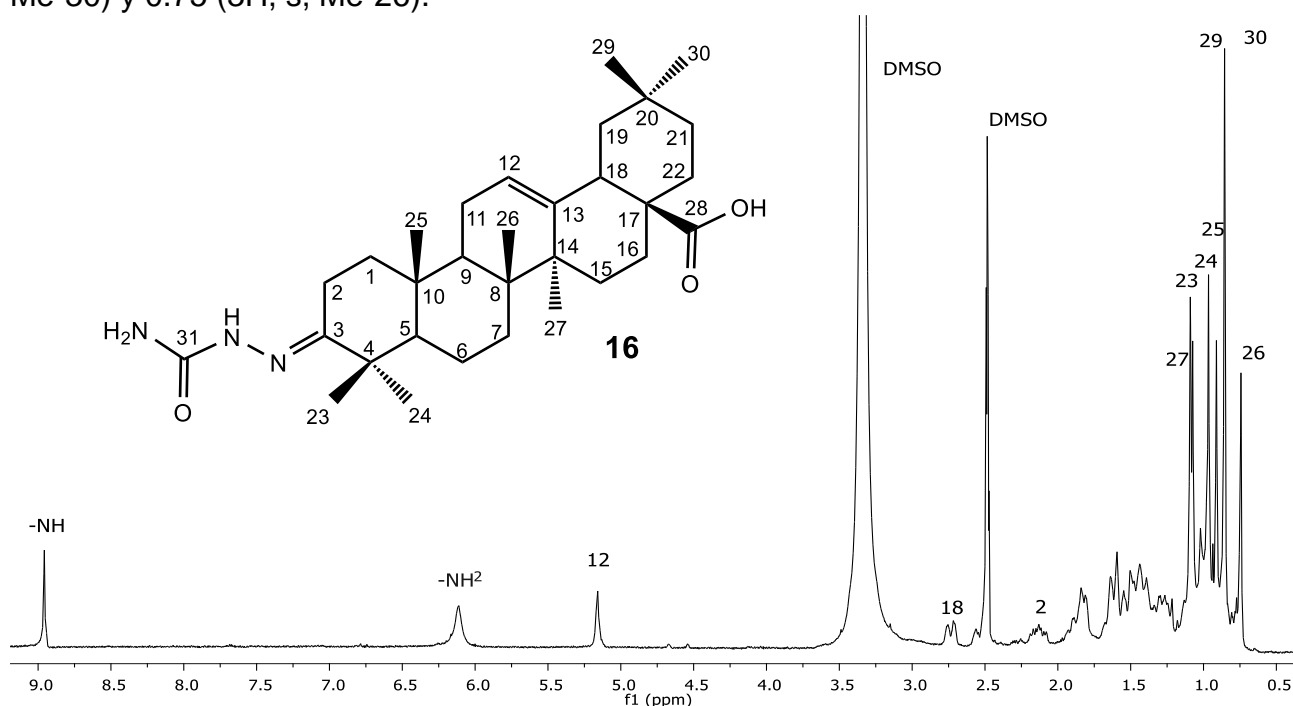


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de la semicarbazona **16**.

Su espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en DMSO (**Figura 37**) muestra las señales características: δ 179.1 (C=O de ácido carboxílico, C-28), δ 158.3 (carbono base de semicarbazona, C-3), δ 158.0 (C=O de semicarbazona, C-31), δ 144.6 (carbono sp^2 , C-13), δ 122.1 (carbono sp^2 , C-12).

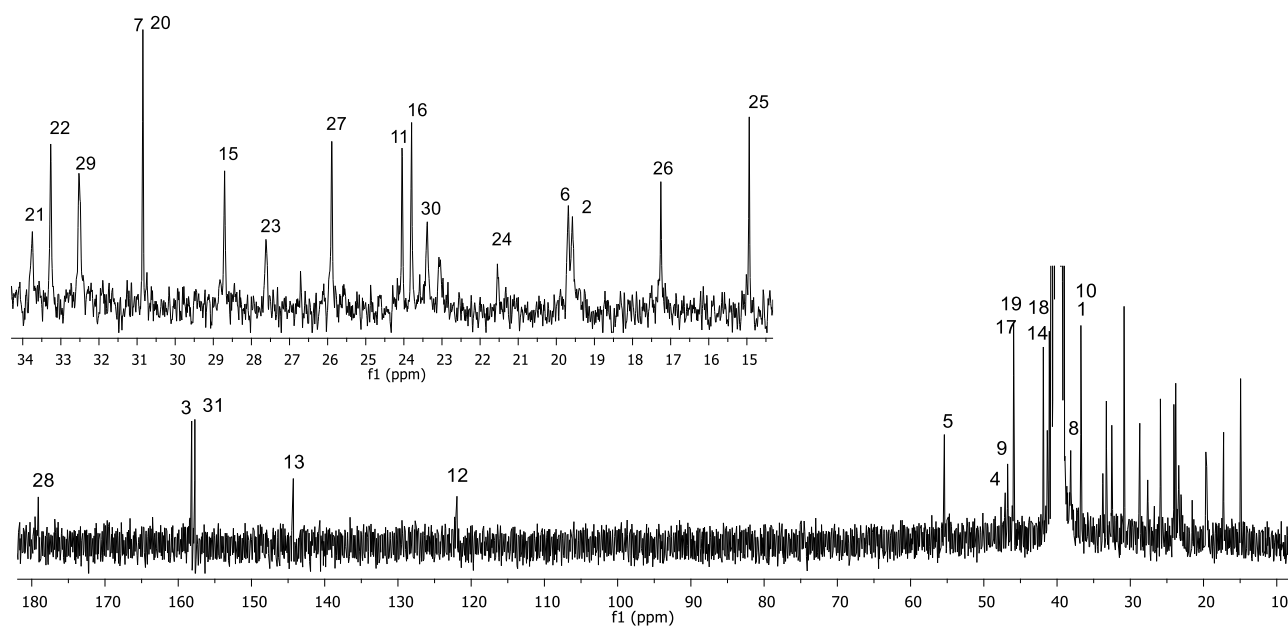


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz de la semicarbazona **16**.

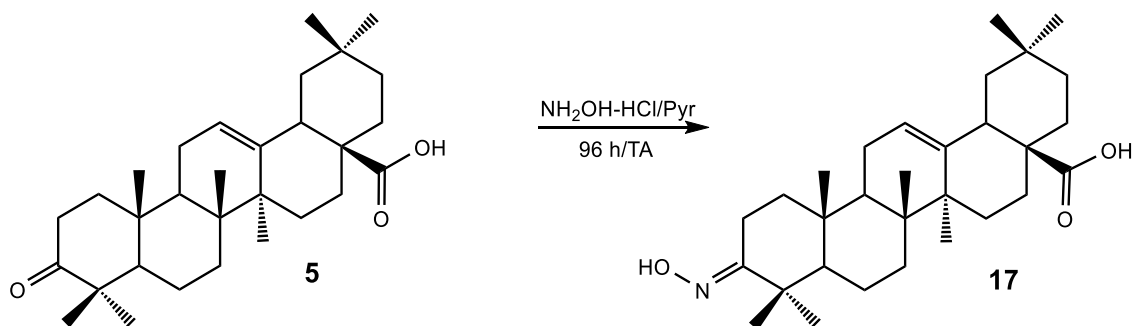
5.3.1.2. Obtención de la oxima del ácido oleanónico (17)

En nuestro grupo de trabajo se preparó la oxima partiendo del éster metílico del ácido oleanónico (8) por lo que quisimos corroborar su obtención al tener el ácido carboxílico libre.

Para la obtención de este derivado se realizaron varias pruebas y un tiempo de reacción considerable.

En un primer intento, se trató al ácido oleanónico (5) con clorhidrato de hidroxilamina en piridina, en relación (peso) 1:2, durante 24 horas a temperatura ambiente. En el crudo de reacción se observó la formación de la sal respectiva, por lo que se decidió modificar las condiciones de reacción. Para esto, se mantuvieron las proporciones muestra:reactivo y la variable que se ajustó fue el tiempo; el lapso de reacción fue de 96 horas y se monitoreó mediante cromatografía en capa fina hasta la obtención de la oxima (**Esquema 15**).

Al término de la reacción, esta se purificó por medio de cromatografía en columna empacada con gel de sílice, con lo que se consiguió aislar la oxima 17 en las fracciones eluidas con polaridad 85:15 Hex–AcOEt.



Esquema 15. Obtención de la oxima 17.

En su espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 (**Figura 38**) no se logra apreciar la señal simple ancha del grupo OH característica de las oximas, sin embargo, se corrobora su obtención con ayuda de las demás señales, las cuales sufrieron cambios en cuanto a la posición que ocupan en el espectro, desplazándose hacia campo bajo; la señal del hidrógeno vinílico H-12 se encuentra en δ 5.28 (1H, t, $J=3.5$ Hz), los protones alfa al carbonilo H-2b y H-2a sufren un considerable desplazamiento hacia campo bajo, ya que son los protones vecinos al C-3 que sostiene a la oxima por lo que ahora aparecen en δ 2.94 (2H, ddd, $J=15.0, 5.2, 3.8$ Hz) y δ 2.29 (1H, m) como una señal doble de doble de dobles y otra múltiple respectivamente, en δ 2.82 (1H, dd, $J=13.8, 3.8$ Hz) se muestra el protón metínico H-18 como una señal doble de dobles, en δ 1.24 (3H, s, Me-27), 1.12 (3H,

s, Me-23), 1.12 (3H, s, Me-25), 1.02 (3H, s, Me-24), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.89 (3H, s, Me-30) y 0.79 (3H, s, Me-26) se observan las señales simples de los grupos metilo.

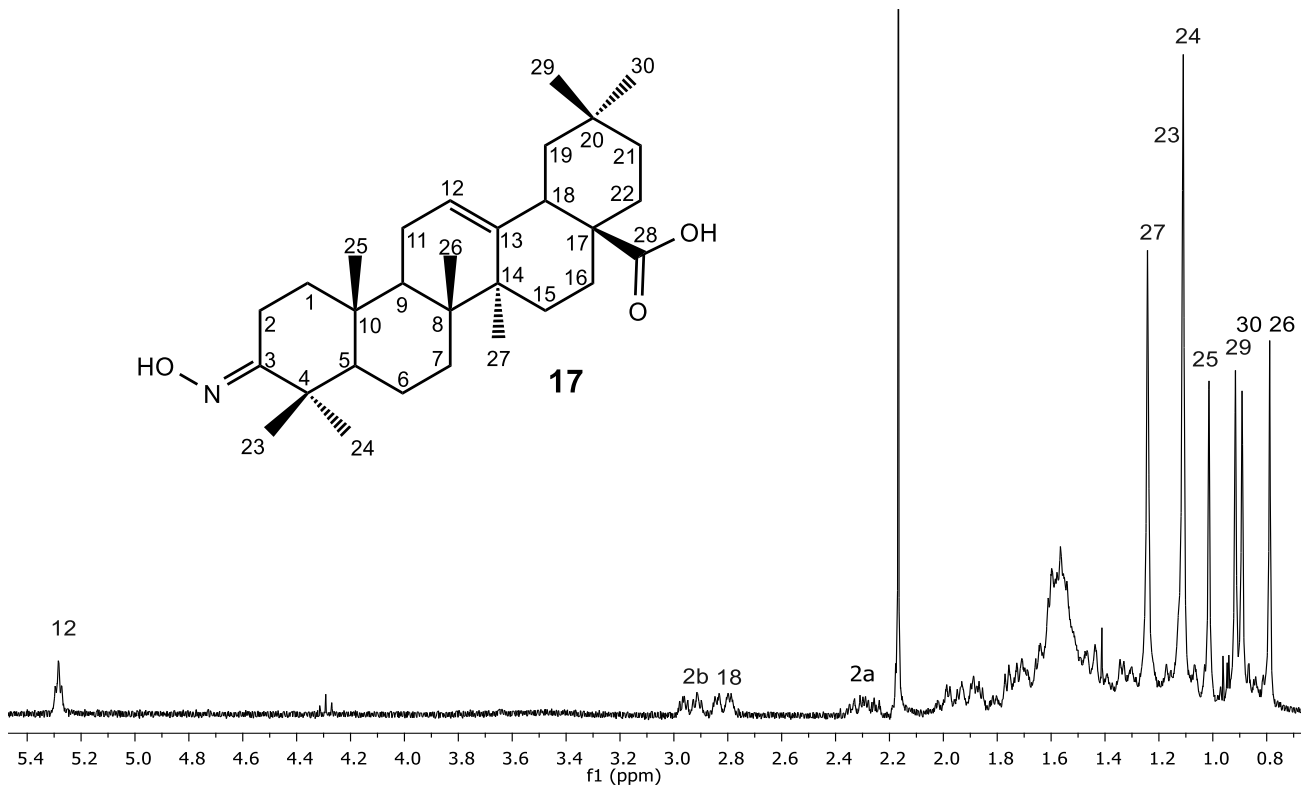


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de la oxima **17**.

En su espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz en CDCl_3 (**Figura 39**) se aprecian las señales características: δ 174.1 (C=O de ácido carboxílico, C-28), δ 169.9 (Carbono base de NOH, C-3), δ 144.0 (carbono sp^2 , C-13), δ 122.8 (carbono sp^2 , C-12).

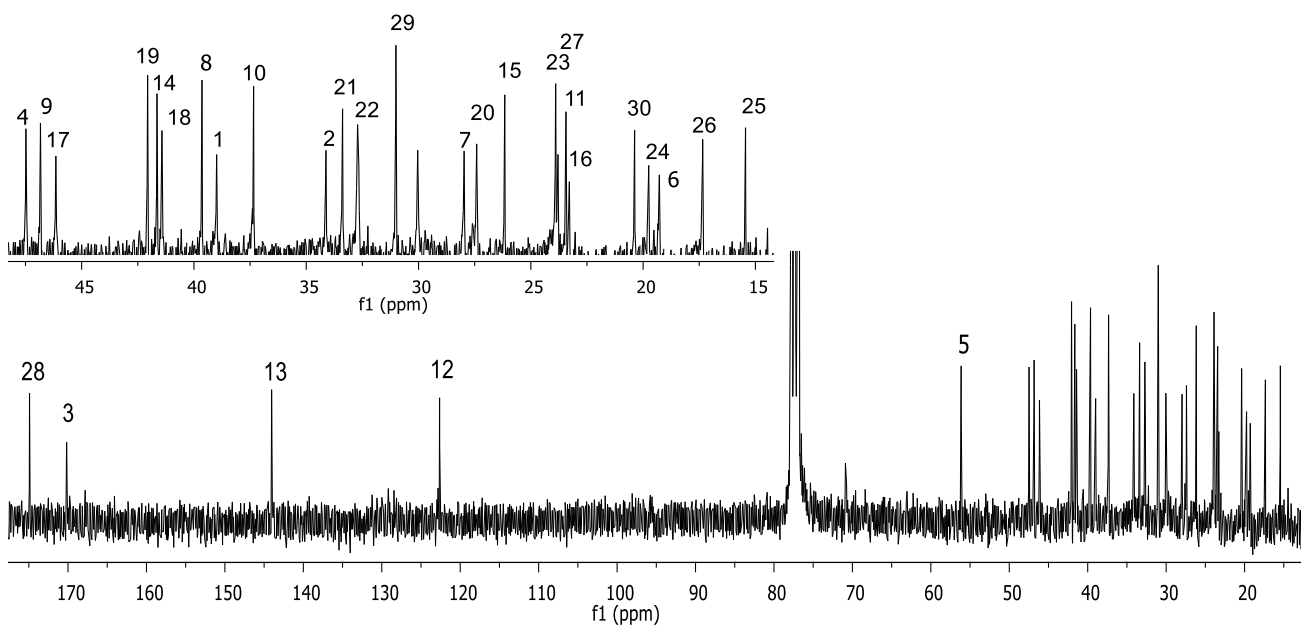


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz de la oxima **17**.

Tabla 6. Comparación de los desplazamientos de RMN de ^1H del ácido oleanónico (**5**) con los descritos en la literatura y sus derivados **16** y **17**.

H	δ			
	Ácido oleanónico (5) (literatura) ¹⁹	Ácido oleanónico (5) (Experimental)	Semicarbazona 16	Oxima 17
2a	2.39	2.37	2.13	2.29
2b	2.55	2.52		2.94
12	5.30	5.29	5.16	5.28
18	2.84	2.81	2.74	2.82
23	1.09	1.07	1.08	1.12
24	1.05	1.03	0.96	1.12
25	1.03	1.02	0.91	1.02
26	0.81	0.80	0.75	0.79
27	1.15	1.14	1.10	1.24
29	0.93	0.92	0.86	0.92
30	0.91	0.89	0.86	0.89
-NH			8.97	
-NH ₂			6.12	

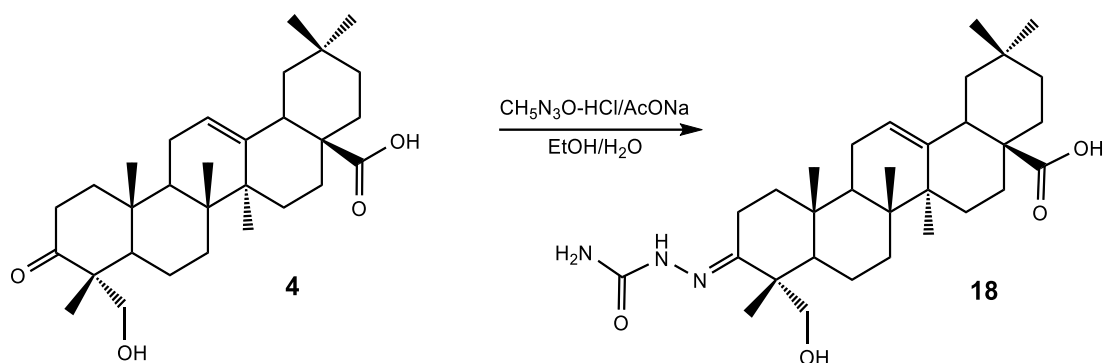
5.3.2. Preparación de derivados del ácido hederagónico (**4**)

5.3.2.1. Obtención de la semicarbazona del ácido hederagónico (**18**)

Debido a los buenos resultados obtenidos anteriormente en las preparaciones de bases de Schiff se optó por preparar la semicarbazona del ácido hederagónico (**4**).

Para llevar a cabo la reacción se disolvió la materia de partida en EtOH, a esto se le añadió clorhidrato de semicarbazida y acetato de sodio. La mezcla se dejó reaccionar en un baño de agua previamente calentada (92 °C aprox.) dejando enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente (23 °C aprox) (**Esquema 16**).

El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna abierta, recolectando un compuesto sólido insoluble de color blanco.



Esquema 16. Obtención de la semicarbazona **18**.

Su espectro de RMN de ^1H a 300 MHz en DMSO (**Figura 40**) muestra dos señales simples características de los protones unidos a nitrógenos de la semicarbazona en δ 8.76 (1H, s) y δ 6.17 (2H, s), la señal triple correspondiente al protón vinílico H-12 tuvo un corrimiento hacia campo alto observándose ahora en δ 5.19 (1H, t), las señales de los protones metilénicos H-23a y H-23b no se logran observar ya que sufrieron un desplazamiento hacia campo alto traslapándose con las señales del solvente utilizado para la RMN, la señal del hidrógeno metínico H-18 se desplazó ligeramente hacia campo alto ya que ahora aparece en δ 2.74 (1H, dd, $J=14.9, 2.4$ Hz), los protones alfa al carbonilo H-2b y H-2a se observan en δ 2.36 (1H, m) y δ 2.18 (1H, m) con un desplazamiento hacia campo alto, en δ 1.23 (3H,s, Me-27), 1.11 (3H,s, Me-25), 0.87 (3H,s, Me-24), 0.87 (3H,s, Me-29), 0.83 (3H,s, Me-30) y 0.76 (3H,s, Me-26) se observan seis señales simples pertenecientes a los grupos metilo de la estructura.

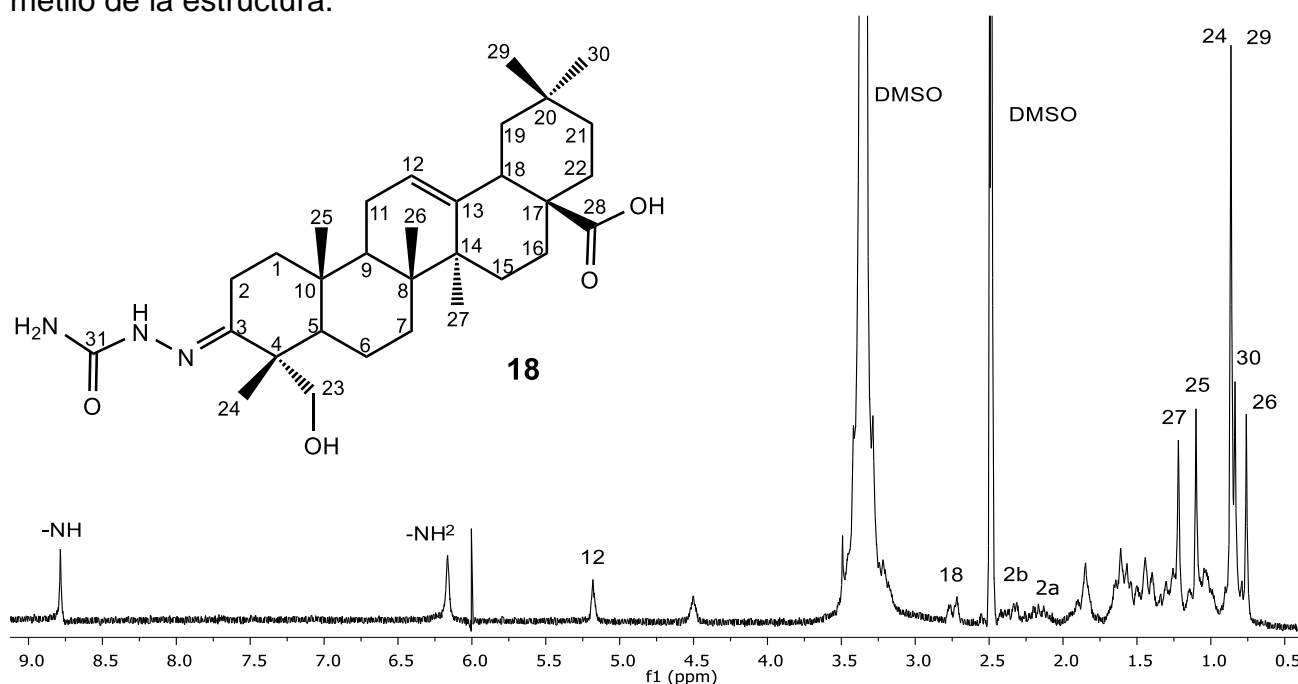
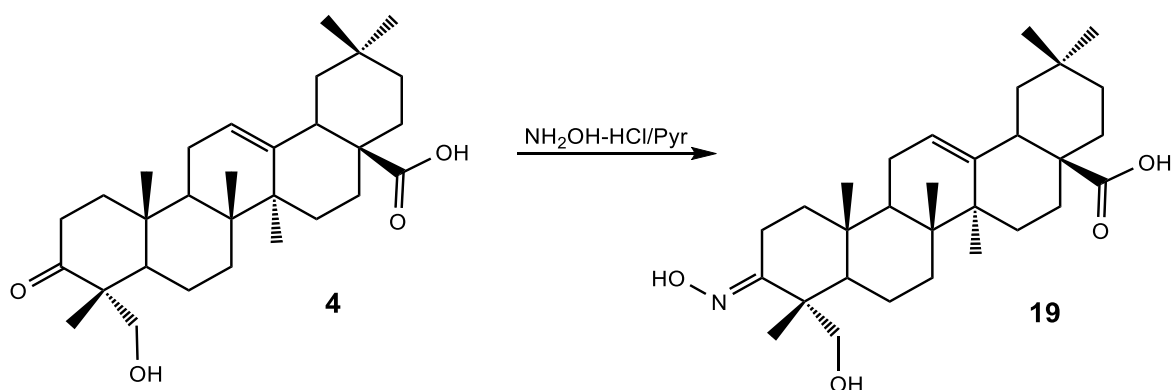


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz de la semicarbazona **18**.

5.3.2.2. Obtención de la oxima de ácido hederagónico (19)

Para la obtención de esta oxima se consideraron los parámetros utilizados en la obtención de la oxima del ácido oleanónico (17) y dado que el tiempo de reacción era considerable se decidió modificar las condiciones para su obtención. Para esto, la materia de partida se disolvió en piridina y se le agregó el clorhidrato de hidroxilamina, la mezcla de reacción se colocó en agitación constante durante 22 horas, pasado ese tiempo, la reacción se dejó en baño maría durante una hora, finalmente se puso en baño de vapor durante 2 horas más (Esquema 17).

El producto de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna de vidrio; en las fracciones eluidas con polaridad 8:2 Hex–AcOEt se obtuvo un compuesto muy polar, insoluble en disolventes de baja y mediana polaridad.



Esquema 17. Obtención de la oxima 19.

En su espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 (Figura 41), no se logra apreciar la señal simple ancha correspondiente al OH unido al nitrógeno, sin embargo, se comprueba la obtención de la oxima gracias algunos cambios en los desplazamientos que sufren las demás señales. La señal triple que corresponde al hidrógeno vinílico H-12 ahora se encuentra en δ 5.29 (1H, t, $J=2.5$ Hz), los protones metilénicos H-23b y H-23a muestran un corrimiento hacia campo bajo ahora sus dos señales dobles aparecen en δ 3.76 (1H, d, $J=11.8$ Hz) y δ 3.54 (1H, d, $J=11.8$ Hz), los protones alfa al carbonilo H-2 sufren un considerable desplazamiento hacia campo bajo ya que son los protones vecinos al C-3 que sostiene a la oxima, por lo que ahora su señal aparece en δ 3.00 (2H, dd, $J=14.7, 0.8$ Hz), la señal del hidrógeno metínico H-18 aparece en δ 2.83 (1H, dd, $J=14.3, 4.2$ Hz) como una señal doble de dobles; se aprecian las seis señales simples de los grupos metilos en δ

1.13 (3H, s, Me-27), 1.08 (3H, s, Me-25), 1.06 (3H, s, Me-24), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30) y 0.81 (3H, s, Me-26).

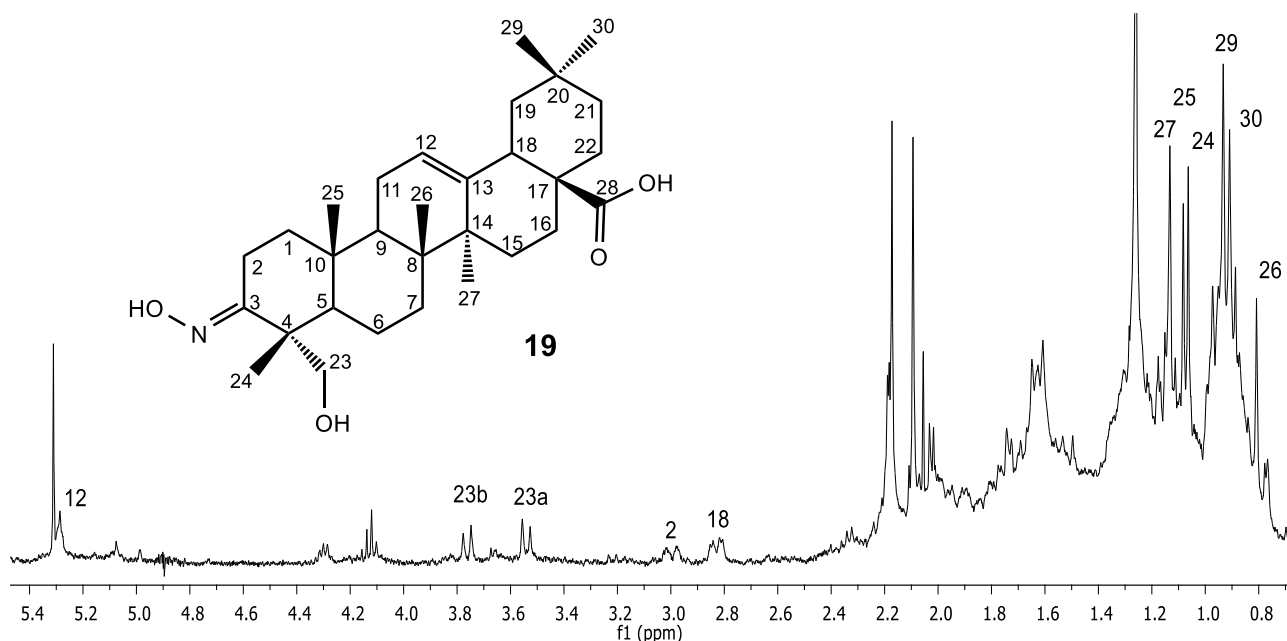
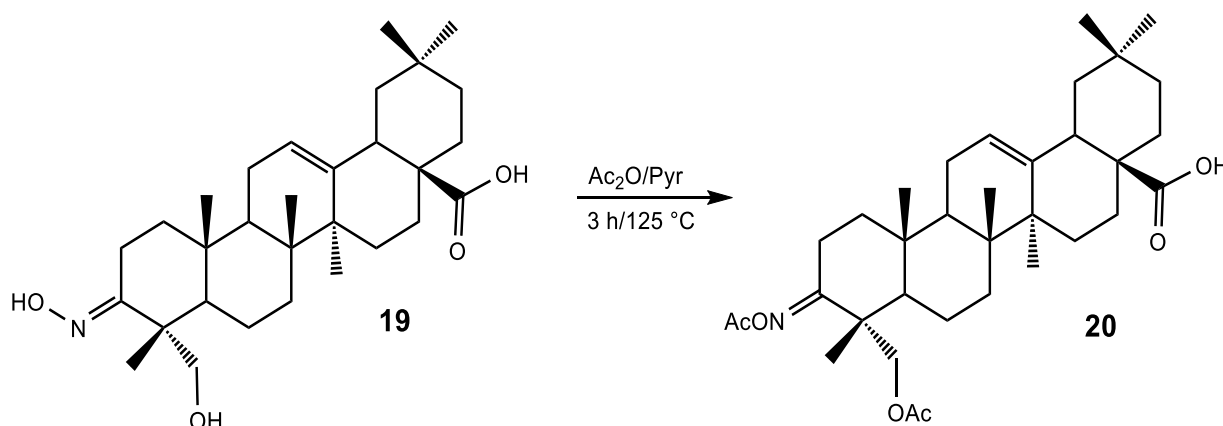


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del crudo de reacción de la oxima **19**.

5.3.2.3. Obtención del derivado diacetilado de la oxima del ácido hederagónico **20**

Para corroborar la obtención de la oxima **19** se decidió preparar su derivado acetilado usando anhídrido acético y piridina (**Esquema 18**). El producto de reacción se purificó mediante columna cromatográfica y en base a su espectro de RMN de ^1H (**Figura 42**) se comprobó la obtención de un producto diacetilado **20** en lugar del monoacetilado que se esperaba, esto permitió comprobar que la reactividad tanto del hidroxilo de la oxima como del hidroxilo sostenido en C-23 son similares en estas condiciones de reacción.



Esquema 18. Obtención del derivado diacetilado **20**.

En su espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 (**Figura 42**) se observa que la señal triple del protón vinílico H-12 se desplazó ligeramente hacia campo alto ya que ahora se encuentra en δ 5.30 (1H, t, $J=1.5$ Hz), se aprecian los desplazamientos de las señales de los protones metilénicos H-23b y H-23a como dos señales dobles encontrándose ahora en δ 4.19 (1H, d, $J=11.1$ Hz) y δ 4.15 (1H, d, $J=11.1$ Hz) respectivamente, los protones alfa al carbonilo H-2b y H-2a se muestran en δ 2.76 (1H, m) y δ 2.51 (1H, m) ambos con un corrimiento hacia campo bajo, los protones de los grupos acetato se observan como dos señales simples, una de ellas en δ 2.18 (3H, s) perteneciente al grupo AcO unido al nitrógeno, mientras que la señal del grupo AcO que se encuentra sostenido al C-23 aparece en δ 2.06 (3H, s), en δ 1.16 (3H, s, Me-27), 1.13 (3H, s, Me-25), 0.98 (3H, s, Me-24), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30) y 0.81 (3H, s, Me-26) se observan las seis señales simples de los grupos metilo de la estructura.

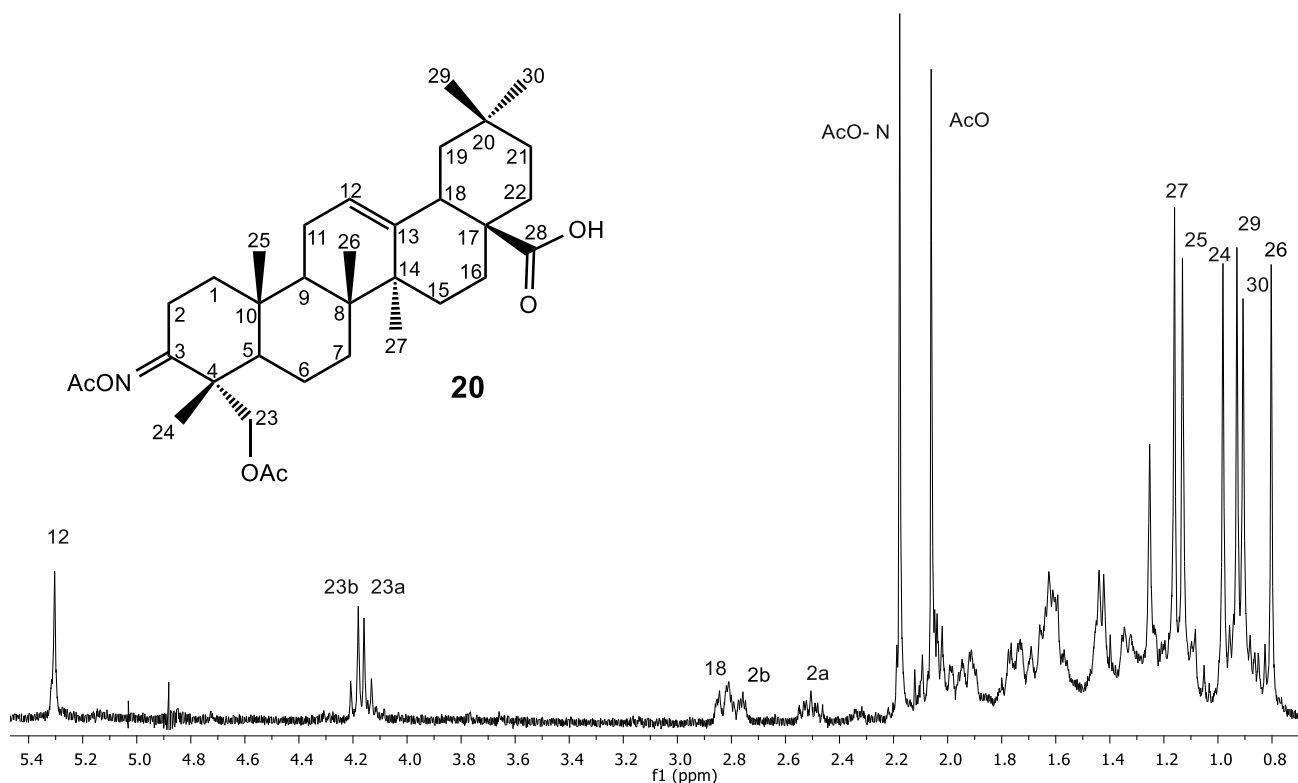


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado diacetilado **20**.

En su espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 (**Figura 43**) se observan las señales características: δ 182.7 (C=O de ácido carboxílico, C-28), δ 171.3 (C=O, AcO unido a nitrógeno), δ 170.6 (C=N de imino, C-3), δ 169.8 (C=O, AcO sostenido en C-23), δ 144.0 (carbono sp^2 , C-13), δ 122.7 (carbono sp^2 , C-12), δ 68.1 (carbono base de AcO, C-23), δ 20.3 (Me-AcO), δ 20.1 (Me-AcO).

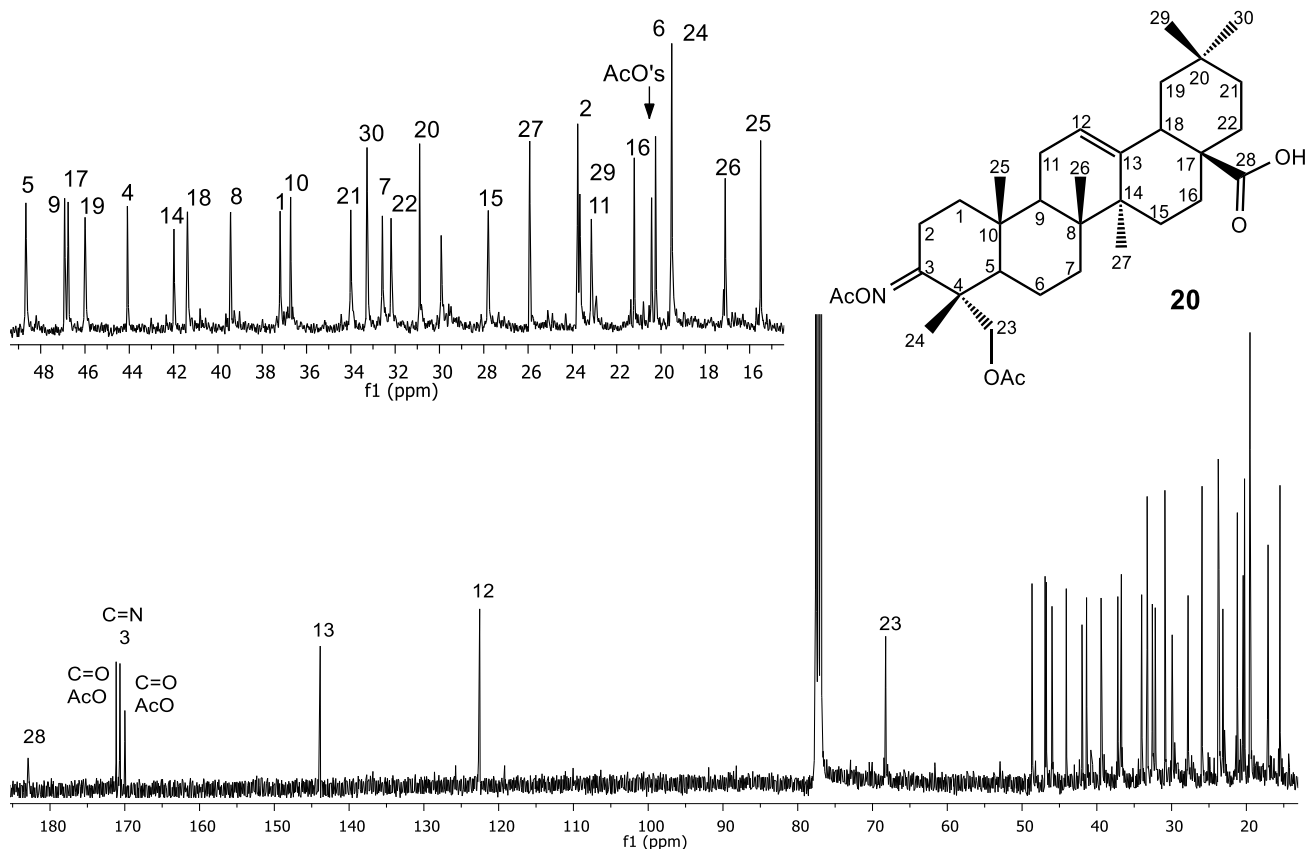


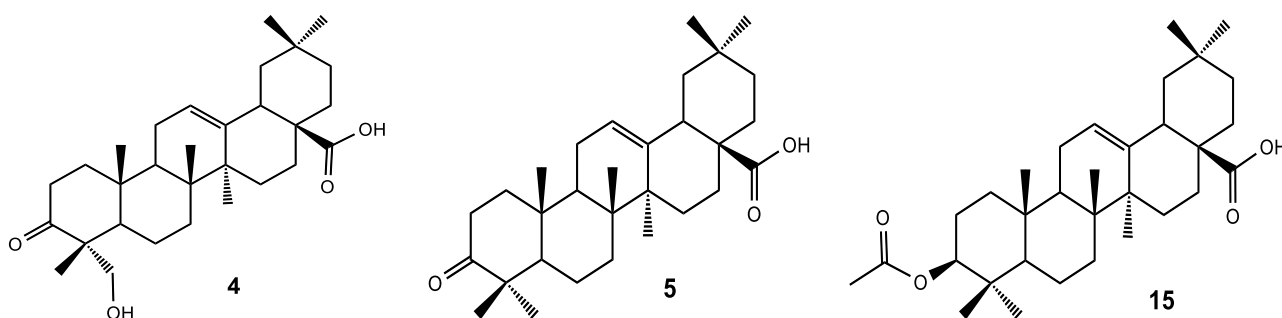
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del derivado diacetilado **20**.

Tabla 7. Comparación de los desplazamientos de RMN de ^1H del ácido hederagónico (**4**) con los descritos en la literatura y sus derivados **18-20**.

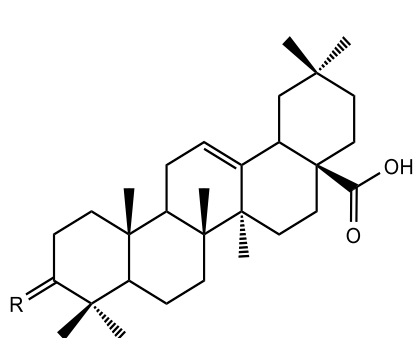
H	δ				
	Ácido hederagónico (4) (literatura) ¹⁹	Ácido hederagónico (4) (experimental)	Semicarbazona 18	Oxima 19	Derivado diacetilado 20
2a	2.26	2.28	2.18	3.00	2.51
2b	2.60	2.65	2.36		2.76
12	5.29	5.32	5.19	5.29	5.30
18	2.83	2.85	2.74	2.83	2.83
23a	3.41	3.43	----	3.54	4.15
23b	3.63	3.66	----	3.76	4.19
24	1.00	1.03	0.87	1.06	0.98
25	1.13	1.16	1.11	1.08	1.13
26	0.83	0.85	0.76	0.81	0.81
27	1.14	1.17	1.23	1.13	1.16
29	0.94	0.95	0.87	0.93	0.93
30	0.90	0.92	0.83	0.91	0.91
AcO					2.18
AcO					2.06
-NH			8.79		
-NH ₂			6.17		

6. CONCLUSIONES

De los extractos hexánicos de los tallos de *Bursera multijuga* se aislaron tres triterpenos pentacíclicos **4**, **5** y **15**, los dos primeros ya han sido reportados en trabajos anteriores de la especie de *Bursera multijuga*. Es importante destacar que el aislamiento de **4** es relevante dado que se obtiene en un buen rendimiento, lo que permite un mejor estudio del mismo; por su parte, el aislamiento de **15** a partir de *B. multijuga* no se encuentra reportado, lo que se puede justificar ya que se obtiene en muy bajo rendimiento.

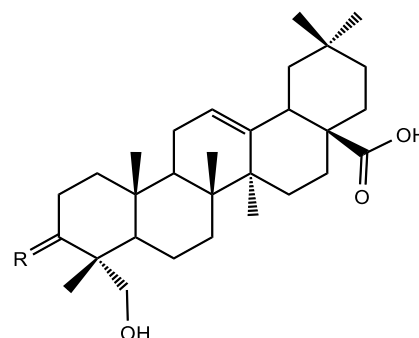


Se evaluó la reactividad química del carbonilo en C-3 de los triterpenos **4** y **5** preparando algunos derivados nitrogenados (bases de Schiff), dando como resultado compuestos muy polares e insolubles en disolventes convencionales, además de obtenerse en muy buen rendimiento. Cabe mencionar que las técnicas para la preparación de bases de Schiff en especial de las oximas, se mejoraron mediante varias pruebas hasta lograr la disminución del tiempo de reacción variando la temperatura, lo que permite que el proceso de obtención sea más rápido.



16. R= N-NH-C=O-NH₂

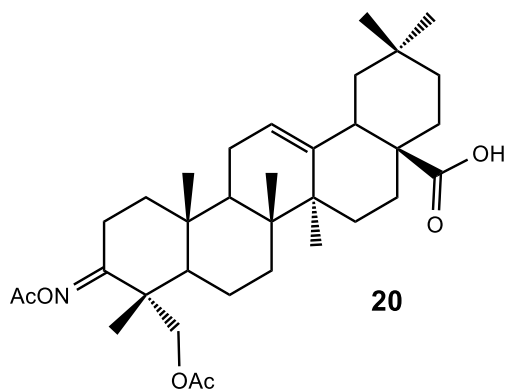
17. R= NOH



18. R= N-NH-C=O-NH₂

19. R= NOH

La obtención del producto diacetilado **20** permitió corroborar la obtención de la oxima **19**, además de que se logró comparar la reactividad química del oxidrilo proveniente de la oxima con respecto al oxidrilo sostenido en C-23, con lo que se comprueba que ambos cuentan con la misma facilidad de transformación al estar en un medio de reacción adecuado.



7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Consideraciones generales

Las separaciones cromatográficas se realizaron utilizando gel de sílice (230-400 Mallas ASTM).

Los espectros de RMN de ^1H a 300 MHz y de ^{13}C a 75 MHz se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN México.

Los espectros de RMN de ^1H a 400 MHz y de ^{13}C a 100 MHz se determinaron en un equipo Varian Mercury Plus 400 en el IIQB-UMSNH.

Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS).

Las multiplicidades de las señales se abrevian como s (señal simple), d (señal doble), dd (señal doble de dobles), ddd (señal doble de doble de dobles), t (señal triple), m (señal múltiple).

Los rendimientos se calcularon en base a la cantidad de extracto hexánico sometido a columna cromatográfica.

7.2. Obtención de los extractos hexánicos de *Bursera multijuga*

Los tallos y ramillas de *Bursera multijuga* se colectaron entre los estados de Aguascalientes y Zacatecas, estos se maceraron en hexano durante dos semanas aproximadamente. Pasado el tiempo de maceración se filtró el disolvente y se llevó a concentrar en rotavapor. El hexano destilado se regresó a la garrafa para maceración del segundo extracto hexánico. Los extractos obtenidos presentaban un color verdoso y amarillo oscuro.

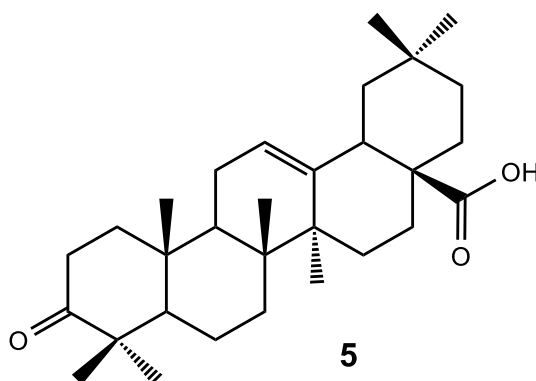
7.3. Aislamiento de metabolitos secundarios

Para la obtención de los triterpenos de interés se llevaron 6.2 g del primer extracto hexánico de tallos de *Bursera multijuga* a cromatografía en columna, recolectando fracciones gruesas de 80 mL.

En las polaridades 9:1, 8:2, 7:3 y 1:1 Hex-CH₂Cl₂ se aislaron diterpenos con esqueleto de cembrano en muy buen rendimiento.

Se continuó la elución con CH₂Cl₂ y posteriormente se cambió a polaridad 9:1 CH₂Cl₂-AcOEt; en la que se logró aislar el ácido oleanónico (**5**) y el acetato del ácido oleanólico (**15**). Finalmente, en la polaridad 8:2 CH₂Cl₂-AcOEt se obtuvo el ácido hederagónico (**4**).

7.3.1. Aislamiento del ácido oleanónico (**5**)



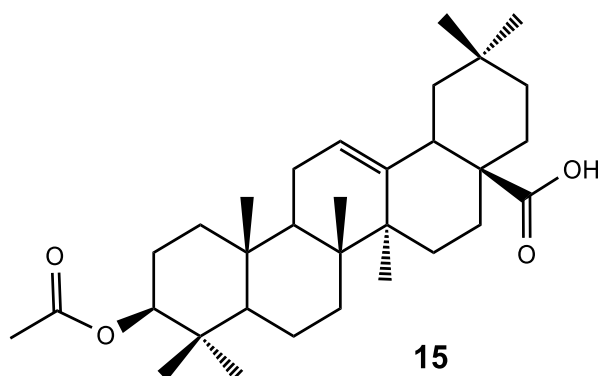
Se aisló en las fracciones 40-60 en la polaridad 9:1 CH₂Cl₂-AcOEt con un 14% de rendimiento.

Estado físico: miel incolora

FM: C₃₀H₄₆O₃ **PM:** 454

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 33): δ 5.29 (1H, t, *J*=3.5 Hz, H-12), 2.81(1H, dd, *J*=13.6, 4.2 Hz, H-18), 2.52 (1H, ddd, *J*=16.0, 11.1, 7.3 Hz, H-2b), 2.37 (1H, ddd, *J*=16.0, 6.9, 3.8 Hz, H-2a), 1.14 (3H, s, Me-27), 1.07 (3H, s, Me-23), 1.03 (3H, s, Me-24), 1.02 (3H, s, Me-25), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.89 (3H, s, Me-30), 0.80 (3H, s, Me-26).

7.3.2. Aislamiento del acetato del ácido oleanólico (15)



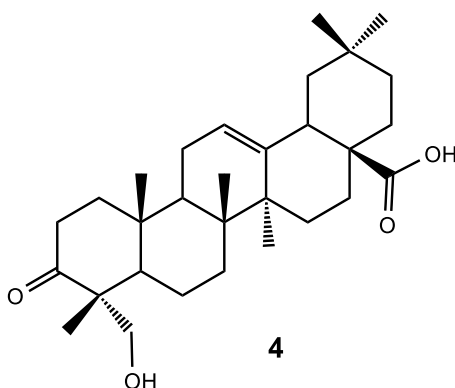
Fue encontrado en las fracciones 62-67 eluidas con polaridad 9:1 CH₂Cl₂-AcOEt. Rendimiento 0.8%.

Estado físico: cristales blancos

FM: C₃₂H₅₀O₄ **PM:** 498

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 34): δ 5.28 (1H, t, *J*=3.4 Hz, H-12), 4.49 (2H, m, H-3), 2.81 (1H, dd, *J*=13.6, 3.9 Hz, H-18), 2.05 (3H, s, AcO), 1.12 (3H, s, Me-29), 0.93 (3H, s, Me-27), 0.92 (3H, s, Me-23), 0.90 (3H, s, Me-30), 0.86 (3H, s, Me-26), 0.85 (3H, s, Me-24) y 0.75 (3H, s, Me-25).

7.3.3. Aislamiento del ácido hederagónico (4)



Este triterpeno se encontró en las fracciones 68-72 eluidas con polaridad 8:2 CH₂Cl₂-AcOEt, presentando un rendimiento de 2%.

Estado físico: cristales blancos

FM: C₃₀H₄₆O₄ **PM:** 470

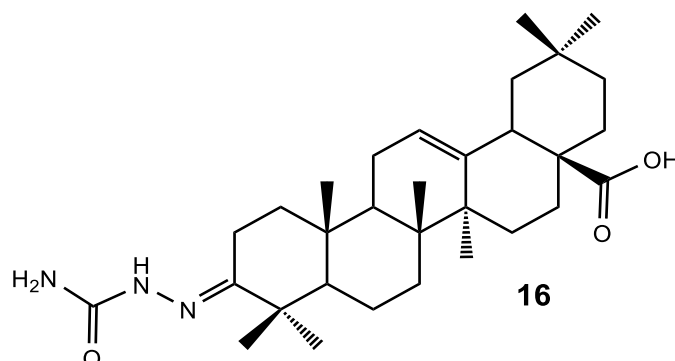
Punto de fusión: 224-226 °C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 35): δ 5.32 (1H, t, *J*=3,4 Hz, H-12), 3.66 (1H, d, *J*=11.3 Hz, H-23b), 3.43 (1H, d, *J*=11.3 Hz, H-23a), 2.85 (1H, dd, *J*=13.6, 4.6 Hz, H-18), 2.65 (1H, ddd, *J*=16.4, 13.3, 6.8 Hz, H-2b), 2.28 (1H, ddd, *J*=16.4, 5.7, 2.6 Hz, H-2a), 1.17 (3H, s, Me-27), 1.16 (3H, s, Me-25), 1.03 (3H, s, Me-24), 0.95 (3H, s, Me-29), 0.92 (3H, s, Me-30), 0.85 (3H, s, Me-26).

7.4. Exploración de la reactividad química de los triterpenos aislados

7.4.1. Preparación de derivados del ácido oleanónico (5)

7.4.1.1. Obtención de la semicarbazona del ácido oleanónico (16)



Se utilizaron 60 mg de ácido oleanónico (5) disueltos en 2 mL de EtOH, a esto se le añadieron gotas de H₂O hasta la aparición de turbidez. Posteriormente se añadieron 60 mg de clorhidrato de semicarbazida y 90 mg de acetato de sodio. La mezcla de reacción se agitó y colocó en un baño de agua previamente calentada dejando enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, para posteriormente continuar con la extracción sobre hielo en AcOEt (75 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (dos veces), solución saturada de NaHCO₃ (tres veces) y H₂O (dos veces), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. Se obtuvo un aproximado de 55 mg del producto de reacción, el cual se llevó a purificación mediante cromatografía en columna abierta; en las fracciones 74-87 eluidas con AcOEt se obtuvo la semicarbazona **16** con un rendimiento de 81%.

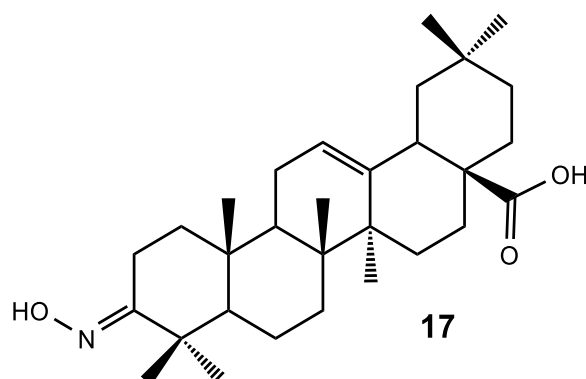
Estado físico: sólido blanco de consistencia polvosa.

FM: C₃₁H₄₉N₃O₃ **PM:** 511

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) (Figura 36): δ 8.97 (1H, s, NH), 6.12 (2H, s, NH₂), 5.16 (1H, t, $J=2.7$ Hz, H-12), 2.74 (1H, dd, $J=14.5, 3.5$ Hz, H-18), 2.13 (2H, ddd, $J=15.9, 11.6, 6.3$ Hz, H-2), 1.10 (3H, s, Me-27), 1.08 (3H, s, Me-23), 0.96 (3H, s, Me-25), 0.91 (3H, s, Me-24), 0.86 (3H, s, Me-29), 0.86 (3H, s, Me-30), 0.75 (3H, s, Me-26).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) (Figura 37): δ 179.1 (C=O, C-28), 158.3 (C-3), 158.0 (C=O, C-31), 144.6 (C-13), 122.1 (C-12), 55.3 (C-5), 47.4 (C-4), 47.1 (C-9), 46.2 (C-17), 46.2 (C-19), 41.9 (C-14), 41.9 (C-18), 38.2 (C-8), 37.1 (C-1), 37.1 (C-10), 33.8 (C-21), 33.3 (C-22), 32.6 (C-29), 30.9 (C-7), 30.9 (C-20), 28.7 (C-15), 27.6 (C-23), 25.9 (C-27), 24.0 (C-11), 23.7 (C-16), 23.3 (C-30), 21.5 (C-24), 19.7 (C-6), 19.5 (C-2), 17.2 (C-26), 14.9 (C-25).

7.4.1.2. Obtención de la oxima del ácido oleanónico (17)



Se disolvieron 50 mg de ácido oleanónico (**5**) en 0.5 mL de piridina, posteriormente se le añadieron 100 mg de clorhidrato de hidroxilamina, se disolvió todo perfectamente, se tapó y dejó reaccionar durante 96 h. Pasado el tiempo de reacción, se extrajo sobre hielo en AcOEt (75 mL). A la fase orgánica se le hicieron lavados con H₂O (una vez), HCl al 10% (tres veces), H₂O (una vez), solución saturada de NaHCO₃ (tres veces) y H₂O (dos veces), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor.

Se obtuvieron 48 mg del producto de reacción, mismo que se sometió a purificación mediante columna cromatográfica obteniendo la oxima **17** en las fracciones 33-59 eluidas con polaridad 85:15 Hex–AcOEt. Rendimiento de 93%.

Estado físico: sólido blanco

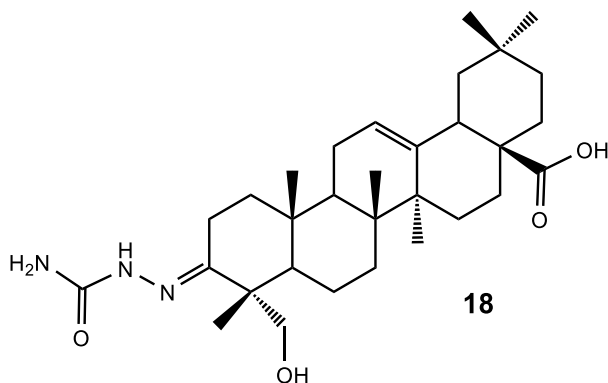
FM: C₃₀H₄₇NO₃ **PM:** 469

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 38): δ 5.28 (1H, t, $J=3.5$ Hz, H-12), 2.94 (2H, ddd, $J=15.0, 5.2, 3.8$ Hz, H-2b), 2.29 (1H, m, H-2a), 2.82 (1H, dd, $J=13.8, 3.8$ Hz, H-18), 1.24 (3H, s, Me-27), 1.12 (3H, s, Me-23), 1.12 (3H, s, Me-25), 1.02 (3H, s, Me-24), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.89 (3H, s, Me-30), 0.79 (3H, s, Me-26).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 39): δ 174.1 (C=O, C-28), 169.9 (C-3), 144.0 (C-13), 122.8 (C-12), 56.2 (C-5), 47.5 (C-4), 46.8 (C-9), 46.1 (C-17), 42.5 (C-19), 41.5 (C-14), 41.4 (C-18), 39.6 (C-8), 39.0 (C-1), 37.3 (C-10), 34.0 (C-2), 33.3 (C-21), 32.8 (C-22), 31.0 (C-29), 28.0 (C-7), 27.4 (C-20), 26.1 (C-15), 23.9 (C-23), 23.7 (C-27), 23.4 (C-11), 23.2 (C-16), 20.4 (C-30), 19.7 (C-24), 19.2 (C-6), 17.3 (C-26), 15.3 (C-25).

7.4.2. Preparación de derivados del ácido hederagónico (4)

7.4.2.1. Obtención de la semicarbazona del ácido hederagónico (18)



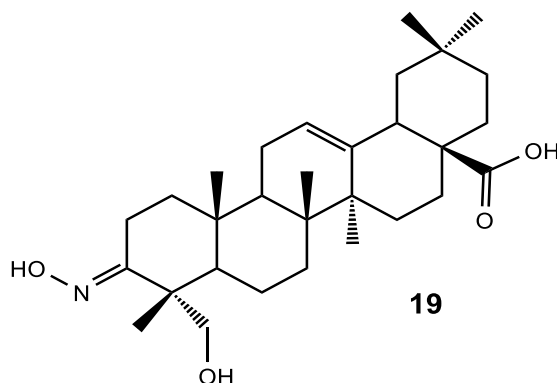
Se disolvieron 21 mg de ácido hederagónico (4) en 1 mL de EtOH y se le agregaron gotas de H_2O hasta alcanzar la turbidez. Posteriormente se le adicionó 25 mg de clorhidrato de semicarbazida y 50 mg de acetato de sodio. La mezcla se agitó hasta disolverse perfectamente, después se colocó en un baño de agua previamente calentada dejando enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se extrajo sobre hielo en AcOEt (75 mL); la fase orgánica se lavó con H_2O (dos veces), solución saturada de NaHCO_3 (tres veces) y H_2O (dos veces), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. Se obtuvieron aproximadamente 15 mg del producto de reacción, este se purificó por medio de columna cromatográfica; en las 63-75 eluidas con 9:1 AcOEt–MeOH se obtuvo la semicarbazona **18** con un rendimiento de 64%.

Estado físico: sólido blanco de consistencia polvosa.

FM: C₃₁H₄₉N₃O₄ **PM:** 527

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) (Figura 40): δ 8.76 (1H, s, NH), 6.17 (2H, s, NH₂), 5.19 (1H, t, H-12), 2.74 (1H, dd, J=14.9, 2.4 Hz, H-18), 2.36 (1H, m, H-2b), 2.18 (1H, m, H-2a), 1.23 (3H, s, Me-27), 1.11 (3H, s, Me-25), 0.87 (3H, s, Me-24), 0.87 (3H, s, Me-29), 0.83 (3H, s, Me-30), 0.76 (3H, s, Me-26).

7.4.2.2. Obtención de la oxima del ácido hederagónico (19)



En 1 mL de piridina se disolvieron 84 mg de ácido hederagónico (**4**), posteriormente se le agregaron 170 mg de clorhidrato de hidroxilamina, se disolvió y dejó en agitación lenta durante 22 horas, pasado ese tiempo la reacción se colocó en baño maría durante una hora, por último, se puso en baño de vapor durante 2 horas. Pasado el tiempo de reacción se extrajo sobre hielo en AcOEt (75 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (una vez), HCl al 10% (tres veces), H₂O (una vez), solución saturada de NaHCO₃ (tres veces) y H₂O (dos veces), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor.

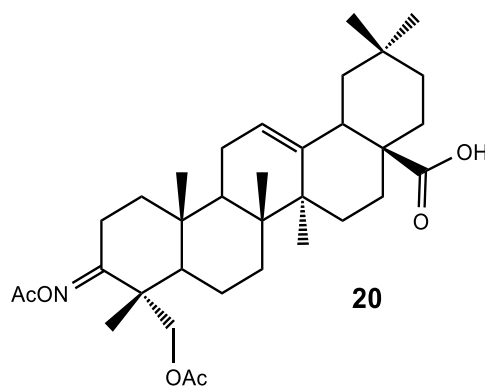
Del producto de reacción se tomaron 40 mg para purificarse mediante cromatografía en columna de vidrio. En las fracciones 69-92 con polaridad 8:2 Hex–AcOEt se aisló la oxima **19** con un rendimiento de 90%.

Estado físico: sólido blanco.

FM: C₃₀H₄₇NO₄ **PM:** 485

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figura 41): δ 5.29 (1H, t, $J=2.5$ Hz, H-12), 3.76 (1H, d, $J=11.8$ Hz, H-23b), 3.54 (1H, d, $J=11.8$ Hz, H-23a), 3.00 (2H, dd, $J=14.7, 0.8$ Hz, H-2), 2.83 (1H, dd, $J=14.3, 4.2$ Hz, H-18), 1.13 (3H, s, Me-27), 1.08 (3H, s, Me-25), 1.06 (3H, s, Me-24), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30), 0.81 (3H, s, Me-26).

7.4.2.3. Obtención del derivado diacetilado de la oxima del ácido hederagónico **20**



En 0.75 mL de piridina se disolvieron 38 mg de la oxima del ácido hederagónico (**19**), posteriormente se les añadió 0.75 mL de anhídrido acético, se tapó y se colocó directo en la parrilla a 125°C durante 3 horas. El producto de reacción se extrajo sobre hielo en AcOEt (75 mL). La fase orgánica se lavó con HCl al 10% (tres veces), H₂O (una vez), solución saturada de NaHCO₃ (tres veces) y H₂O (dos veces), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor.

Se obtuvieron 30 mg del crudo de reacción, el cual se purificó mediante cromatografía en columna; en las fracciones 39-80, eluidas con polaridad 8:2 Hex–AcOEt se obtuvo el producto diacetilado **20** con un rendimiento de 67%.

Estado físico: miel incolora

FM: C₃₄H₅₁NO₆ **PM:** 570

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figura 42): δ 5.30 (1H, t, $J=1.5$ Hz, H-12), 4.19 (1H, d, $J=11.1$ Hz, H-23b), 4.15 (1H, d, $J=11.1$ Hz, H-23a), 2.83 (1H, dd, $J=14.5, 4.4$ Hz, H-18), 2.76 (1H, m, H-2b), 2.51 (1H, m, H-2a), 2.18 (3H, s, AcO), 2.06 (3H, s, AcO), 1.16 (3H, s, Me-27), 1.13 (3H, s, Me-25), 0.98 (3H, s, Me-24), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30), 0.81 (3H, s, Me-26).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Figura 43): δ 182.7 (C=O, C-28), 171.3 (C=O, AcO), 170.6 (C=N, C-3), 169.8 (C=O, AcO), 144.0 (C-13), 122.7 (C-12), 68.1 (C-23), 48.7 (C-5), 46.9 (C-9), 46.8 (C-17), 45.9 (C-19), 44.0 (C-4), 42.0 (C-14), 41.4 (C-18), 39.3 (C-8), 37.1 (C-1), 36.7 (C-10), 34.0 (C-21), 33.2 (C-30), 32.6 (C-7), 32.2 (C-22), 30.9 (C-20), 27.8 (C-15), 25.9 (C-27), 23.7 (C-2), 23.6 (C-29), 23.0 (C-11), 21.0 (C-16), 20.3 (Me-AcO), 20.1 (Me-AcO), 19.4 (C-6), 19.4 (C-24), 17.0 (C-26), 15.4 (C-25).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fry, W. & White, J.B. (1938). *Big Trees*. Stanford University Press.
2. Aune, P. S., (1994). *Proceedings of the Symposium on Giant Sequoias*. US Dept. of Agriculture Forest Service (Pacific Southwest Research Station) General Technical Report PSW-GTR-151.
3. Thomas, H. H., Shellhammer, H. S., & Stecker, R. E. (1980). *Giant sequoia ecology*. U.S. Department of the Interior, National Park Service, Scientific Monograph Series 12. Washington, DC. 182 p.
4. Perry, J.P., Graham, A. y Richardson, D.M. (1998). The history of pines in Mexico and Central America. *Ecology and Biogeography of Pinus*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 137–149.
5. Judd, W. S. et al. (2008). Plant Systematics: A Phylogenetic Approach. Sinauer Associates Inc. *Cladistics* 24: 848–850.
6. BBC Mundo. (2016). Adonis, el árbol milenario que creció con el período bizantino, fue testigo de la ocupación nazi y sigue en pie en Grecia. BBC News Mundo.
7. Flous, F. (1934 a y b). Deux espèces nouvelles de *Pseudotsuga Américains*. *Bulletin de la Société d'histoire naturelle de Toulouse* 66: 211–224, 329–346.
8. Little, E. L. (1952). "The genus *Pseudotsuga* (Douglas-fir) in North America". *Leaflets of Western Botany*. 6: 181–198.
9. Gernandt, D.S. y Liston, A. (1999). Internal transcribed spacer region evolution in *Larix* and *Pseudotsuga* (Pinaceae). *American Journal of Botany* 86: 711–723.
10. Gugger, Paul F. et al. (2011). Southward Pleistocene migration of Douglas-fir into Mexico: phylogeography, ecological niche modeling, and conservation of 'rear edge' populations" *New Phytologist* 189: 1185–1199.
11. Velasco-García, M.V. (2007). *Pseudotsuga menziesii* seed dispersion in populations of central Mexico. *Agrociencia* 41: 121–131.
12. Viard, F., El-Kassaby, Y.A. y Ritland, K. (2001). Diversity and genetic structure in populations of *Pseudotsuga menziesii* (Pinaceae) at chloroplast microsatellite loci. *Genome* 44: 336–344.
13. Comisión Nacional para el Conocimiento y uso de la Biodiversidad (CONABIO). (2021). Pino ayacahuite.
14. Farjon, A. and Styles, B. (1997). *Pinus* (Pinaceae). *Flora Neotropica. Monograph* 75. The New York Botanical Garden, New York.

15. Vendramin, G.G. et al. (1998). Distribution of genetic diversity in *Pinus pinaster* Ait. As revealed by chloroplast microsatellites. *Theoretical and Applied Genetics* 97: 456–463.
16. Moreno-Letelier, A. y Pinéro, D. (2009). Phylogeographic structure of *Pinus strobiformis* Engelm across the Chihuahua Desert filter-barrier. *Journal of Biogeography* 36: 121–131.
17. Acosta, M.B. (2022). Tipos de pinos. Ecología verde.
18. Álvarez Cisneros, E. C. (1990). Productos químicos naturales y algunos derivados obtenidos a partir de los extractos de la resina de *Bursera fagaroides* HBK, *Bursera ariensis* HBK y de la inflorescencia de *Montanoa grandiflora* DC. Tesis de licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. UMSNH.
19. Escobar Flores, K.D. (2018). Exploración de la reactividad química de los metabolitos obtenidos de la *Bursera multijuga*. Tesis de maestría. Instituto de Investigaciones de Químico-Biológicas. UMSNH.
20. Rzedowski, J. (1978). Vegetación de México. Limusa, México, D. F. p.432.
21. Salas S., et al. (1995). Análisis de la vegetación y uso actual del suelo en el estado de Oaxaca III. (Cañada y Mixteca). Informe técnico final SERBO A.C.
22. Miranda, F. (1947). “Estudios sobre la Vegetación de México V”. Rasgos de La Vegetación en la Cuenca del Río Balsas. *Rev. Soc. Méx. Hist. Nat.*, 8 (1-4): 95–114.
23. Rzedowski, J. y McVaugh, R. (1965). Synopsis of *Bursera* in Western Mexico with notes of the material of *Bursera* collected by Sessé & Mociño, *Kew. Bull.* 18, 317–382.
24. Guevara, F. y Rzedowski, J. (1980). Notas sobre el género *Bursera* (Burseraceae) en Michoacán (México). Tres especies nuevas de los alrededores de la presa del Infiernillo, con algunos datos relativos a la región. Boletín de la Sociedad Botánica de México 39: 63–81.
25. Torres Blanco, Y.I. (2013). Determinación estructural de los metabolitos obtenidos del extracto hexánico de los tallos de la *Bursera multijuga*. Tesis de maestría. Instituto de Investigaciones de Químico Biológicas. UMSNH.
26. Hernández, J. D., Álvarez, R., Armenta, C., Guzmán, J.C. y Román, L.U. (2000). “Terpenos obtenidos por muestreo directo de peciolo y tallos delgados de 18 especies de Burseraceae”. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 44, 136, C-123.
27. Hernández, J. D., Álvarez, R., Guzmán, J.C., Armenta, C., Beiza, L., Tapia, I. y Román, Luisa U. (2001). “Essential oil from branches and fruits of twenty-five Mexican *Burseraceae* species”. *42nd Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy.*

28. Álvarez, García R. (2001). "Estudio químico de algunos componentes obtenidos de *Bursera attenuata*, *Bursera fagaroides* var. *elongata*, *Bursera mirandae* y *Bursera submoniliformis*". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. UMSNH.
29. Hernández, J.D., Álvarez, R., García, L., Del Río, Rosa E. y Román, L. U. (1997). "RMP y RMN ^{13}C , una herramienta útil en la elucidación de estructuras". VII Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística. Memorias, pág.39.
30. Del Rio, A. A., Hernández, J.D., Maldonado, N., García, Hugo A., Román, L. U., Cerda García, C. M., Joseph Nathan, P. (2018). "Reactividad de los dobles enlaces del verticila-3,7,12-trien-20-ol" *Rev. Latinoamer. Quim.*, 46 (Suplemento Especial), p. 145.
31. Hernández, J.D., Beiza, L. y Álvarez, A. (2001). "Diterpenos tipo verticilano obtenidos de Burseraceae". XI Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística, *Memorias*, pág. 35.
32. Hernández, J.D., Román, L.U., Cerda Garcia, C.M. y Joseph Nathan, P. (2005). "Verticillane derivatives from *Bursera suntui* and *Bursera kerberi*." *Journal of Natural Products*, Vol 68, 1598–1602.
33. Hernández, J. D., Hernández, A., Álvarez, R., Guzmán, J. C., Beiza, L., López, Y., Tapia, I., Herrero, N. y Román, L.U. (2004). "Distribución de terpenoides en Burseraceae" XIII Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina, CO/35.
34. Cerda García, C. M., Hernández, J. D., Román, L. U. y Joseph Nathan, P. (2005). "Estudio Conformacional de Diterpenos Macrocíclicos ". *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 49, 60–61.
35. Hernández, J.D., García, L., Guzmán, J.C., Herrera, R., García, M., Sánchez, M.A. y Román, L.U. "Triterpenos obtenidos de algunas *Burseras*". *Anuario VI*. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas. U.M.S.N.H., 43 (1995).
36. Hernández, J.D., Herrera, R., García, M. y Román, L.U. (1993). "Derivados de Esqueleto Tipo Ursano con posible actividad Hepatoprotectora obtenidos a partir de β -amirina (urs-2-en-3 β -ol)." III Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística, Centro Cultural Universitario.
37. Hernández, J.D., Sánchez, M.A., Herrera, R. y Román, L.U. (1994). "Química de Algunos Triterpenos obtenidos de *Burseras*." *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 38, C/49, 308.
38. Hernández, J.D., Sánchez, M.A., Herrera, R. y Román, L.U. (1994). "Química de algunos Triterpenos obtenidos de *Burseras*", *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 38, 308, C-49.

39. Hernández, J. D., Álvarez, R., Tapia, I. y Román, L. U. (1998). "Derivados de 3-lupenona, un triterpeno pentacíclico obtenido de *Bursera mirandae* sp". *Rev. Sociedad Química de México*, 42, R-1, 49.
40. Hernández, J.D., García, R., Camacho, J., Tapia, I. y Román, L.U. (2010) "Caracterización de Triterpenos en Burseraceae con fines Quimiotaxonómicos". 3er Encuentro Nacional Sobre Ciencia, Tecnología e Innovación en México durante la última década, Una visión crítica al futuro. 6º Congreso Estatal de Ciencia y Tecnología de Etnomedicina. Centro de Convenciones y Exposiciones de Morelia.
41. Ávalos García, A. y Pérez Urria Carril, E. (2009). Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (Biología)*. Serie Fisiológica Vegetal. 2(3): 119–145.
42. SEMARNAT. (2021). Flora mexicana: 5 especies que pertenecen a las 28 familias de plantas productoras de gomas y resinas. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales.
43. Calvo, M. (2000). Gomas de resinas. *Bioquímica de los alimentos*. Universidad de Zaragoza.
44. Morrison y Neilson, B. R. (1976). "Química Orgánica, 3ª edición. Fondo Educativo Interamericano. pág. 307–310.
45. Streitweiser, A. Jr. y Heathcock, C. H. (1979). "Química Orgánica", 1ª edición. Nueva Editorial Interamericana. pág. 611–614.
46. Bonner, W. A. y Castro, A. J. (1967). "Essentials of Modern Organic Chemistry, 3ª edición. Reinhold Publishing Corporation. pág. 220.
47. Hernández, J. D., (2007). "Notas de Química Orgánica I". Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
48. López, P. Y. (2003). "Compuestos químicos obtenidos a partir del componente principal extraído de la *Bursera bolivarii*". Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. UMSNH.
49. Hernández, J. D., García, M. y Román, L.U. (1995). "Terpenoides de resina y fruto de *Bursera cuneata* (Schlecht.) Engl". V Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística., *Memorias*, pág. 53.
50. Hernández, J. D., Guzmán, J. C., García, L. y Román, L. U. (1997). "Cromatografía de gases de aceites esenciales de frutos de siete especies de *Burseras*". *Anuario VII*. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH., pág. 69–86.
51. Hernández, J. D., (2007). "Notas de Química Orgánica II" Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

52. Hernández, J.D., Álvarez, R., Beiza, L., Cerezo, S. y Guzmán, J.C. (2001). "alfa-Felandreno obtenido del aceite esencial de *Bursera morelensis* y *Bursera penicillata*". XI Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística. *Memorias*, pág. 27.
53. Hernández, J. D., Álvarez, R., Magaña, J. Tapia, I., Pardo, R. y Guzmán, J. C. (1999). "α-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*, pág. 29.
54. Hernández, J. D., Álvarez, R., Guzmán, J. C., Armenta, C., Beiza, L., Tapia, I. y Román, L. U. (2001). "Essential oils from branches and fruits of twenty-five Mexican *Bursera* Species". 42nd. Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy. *Memorias*, ASP, pág 129.
55. Hernández, J.D., Velázquez, R., Valdéz, A., Soto, O., Estrada, A., Ríos, E. y Román, L.U. (2004). "Las proyecciones de Cram, Fischer y Newman". XXIII Congreso Nacional de Educación Química *Rev. Soc. Quím. Méx*, 48, C/Est 9, 222.
56. Hernández, J. D., Valdéz, A., Soto, O., Estrada, A., Velázquez, R. y Román, L. U. (2004). "Modelos didácticos en la formación de bencenos disustituídos". XXIII Congreso Nacional de Educación Química. *Rev. Soc. Quím. Méx*, 48, C/Est 3, 217.
57. Hernández, J.D., Hernández, A., Álvarez, R., Guzmán, J. C., Beiza, L., López, Y., Tapia, I., Herrero, N. y Román, L. U. (2004). "Distribución de terpenoides en Burseraceae". XIII Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina, CO/35.
58. Lindgren, B.O. y Svahn, C.M. (1966). *Acta Chem. Scand.*, 1720.
59. Ayshev, A. Z., Agaev, É. M. y Guseinov, A. B. (2007). "Studies of the chemical composition of birch bark extracts (*Cortex betula*) from the *Betulaceae* family". *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 41, pág. 419–423.
60. Fujioka, T., Kashiwada, Y., Kiluske, R., et al. (1994). *J. Nat. Prod.*, 57(2), 243–247.
61. Aplin, R.T., Halsall, T.G., y Norin, T. (1963). *J. Chem. Soc.*, 3269.
62. Rmicka, L., Briingger, H., y Gustus, E.L. (1932). *Helv. Chim. Acta*, 15, 634.
63. Ruzicka, L., Frame, G.F., Leicester, H.M., Liguori, M., y Briiner, H. (1934). *Helv. Chim. Acta*, 17, 426.
64. Takahashi, I., Nakanishi, S., Kobayashi, E., Nakano, H., Suzuki, K. y Tamaoki, T. (1989). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 165, 1207.
65. Wim, J. Baas (1985). Seco anillo a triterpenoides naturales y su posible significado biológico. *Phytochemistry*, 24(9), 1875–1889.

66. García Velgara, M. (1996). Estudio químico de la parte aérea de *Bursera cuneata* y de *Eupatorium arsenei*. Tesis de licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. UMSNH.
67. Rodríguez Luna, A. (2016). Fitoquímica de metabolitos terpenoides y lignánicos provenientes de *Bursera aptera*, *Bursera multiflora* y *Bursera mirandae*. Tesis de maestría. Facultad de Químico Farmacobiología. UMSNH.
68. Hernández, J.D., García, H. A., Román, L. U., Torres, Y.I., Cerda, C. M. y Joseph Nathan, P. (2014). "Absolute Configuration of Cembrane Diterpenoids from *Bursera Multijuga*". *Natural Product Communications*, 9 (9): 1249–1252.
69. Escobar Flores, K.D. (2016). 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 de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. UMSNH.
70. Pasi, S. et. al. (2009). Triterpenoides biológicamente activos de *Cephalaria ambrosioides*. *Planta médica*. 75 (2): 163–167.
71. Zong Gui, Y. (2013). Chemical constituents of non-saponin from *Pulsatilla cernua*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs* ; (24): 3264–3269.
72. Knittl Frank, C. (2017). C-H Activation in Natural Product Synthesis. Tesis de maestría. Universidad de Vienna.
73. Tulcán Mejía, E.M., et al. (2022). Síntesis de una base de Schiff a partir de dopamina y cinamaldehído. *Scielo. Ciencia en Desarrollo*. 12 (2).
74. Wen Xiao An et. al. (2010). Synthesis and Biological Evaluation of Arjunolic Acid, Bayogenin, Hederagonic Acid and 4-*Epi*-hederagonic Acid as Glycogen Phosphorylase Inhibitors. *Chinese Journal of Natural Medicines*; 8(6): 441–448.
75. Pawelczyk, A. et al. (2016). Hybrid compounds strategy in the synthesis of oleanolic acid skeleton-NSAID derivatives. *Molecules* 21, 420.
76. Borkova, L. et al. (2017). Synthesis and Cytotoxic Activity of Triterpenoid Thiazoles Derived from Allobetulin, Methyl Betulonate, Methyl Oleanonate, and Oleanonic Acid. *ChemMedChem*; 12, 390–398.
77. Gnoatto, S., et al. (2008). Synthesis and preliminary evaluation of new ursolic and oleanolic acids derivatives as antileishmanial agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 23 (5): 604–610.