

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**

---

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**“ESTUDIO DEL TRATAMIENTO ÁCIDO DE LOS METABOLITOS  
DITERPÉNICOS AISLADOS DE BURSERACEAE”**

**Tesis  
que para obtener el Grado de**

**Maestro en Ciencias Químicas**

**Presenta**

**ÁNGEL ABAD DEL RÍO CHÁVEZ**

**ASESOR**

**D.C. JUAN DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

**COASESOR**

**D.C. HUGO ALEJANDRO GARCÍA GUTIÉRREZ**

**MORELIA, MICHOACÁN.**

**ENERO DE 2015.**

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección del D.C. Juan D. Hernández-Hernández y el D.C. Hugo A. García-Gutiérrez, con una beca de inversión en el conocimiento (264405) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Con el apoyo económico de los proyectos: CIC-UMSNH, CONACYT Ciencia Básica (167952) y SEP Fortalecimiento de Cuerpos Académicos (Química Orgánica y de Productos Naturales UMSNH-CA-239, IDCA 11176).

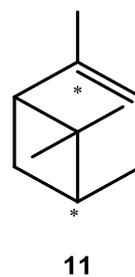
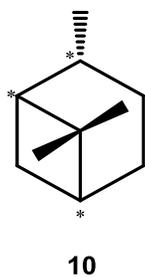
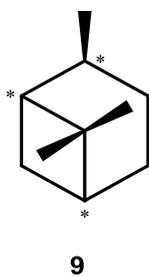
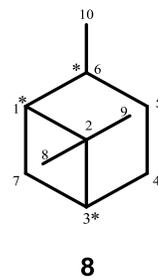
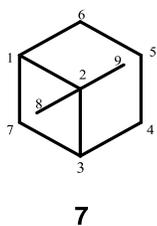
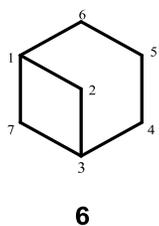
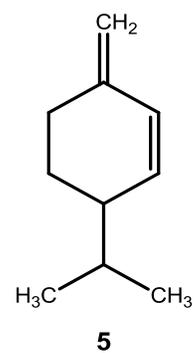
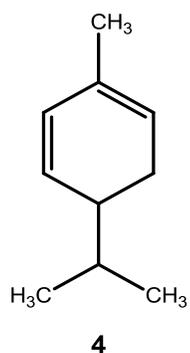
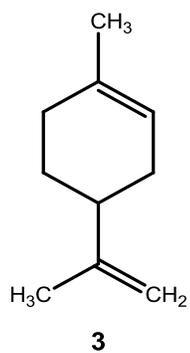
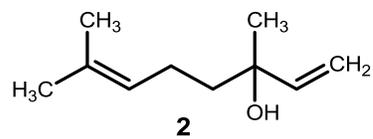
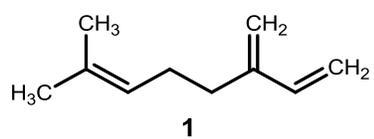
Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

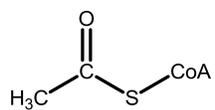
1. “Estudio del tratamiento ácido de los metabolitos diterpénicos aislados de Burseraceae” **Ángel A. del Río-Chávez**, Hugo A. García-Gutiérrez, Luisa U. Román-Marín, Juan D. Hernández Hernández. Presentado en el 8º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación celebrado los días 7 y 8 de noviembre del 2013 en Morelia, Michoacán.
2. “Tratamiento ácido de verticilenos aislados de Burseraceae” **Ángel A. del Río-Chávez**, Hugo A. García-Gutiérrez, Luisa U. Román-Marín, Juan D. Hernández Hernández. Presentado en la 10ª Reunión Internacional de Investigación de Productos Naturales celebrada del 21 a 24 de mayo de 2014, Mérida, Yucatán. *Rev. Latinoamer. Quím.* 2014.
3. “Deshidratación selectiva de alcoholes terciarios verticilénicos obtenidos de extractos hexánicos de tallos de dos especies de Burseraceae” **Ángel A. del Río-Chávez**, Hugo A. García-Gutiérrez, Luisa U. Román-Marín, Juan D. Hernández Hernández. Presentado en el 9º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación celebrado los días 7 y 8 de noviembre del 2014 en Morelia, Michoacán.

## ÍNDICE

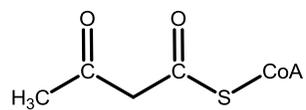
I	Resumen de estructuras	1
II	Índice de figuras	9
III	Índice de tablas	13
IV	Glosario	14
1.	RESUMEN	16
2.	ABSTRACT	17
3.	INTRODUCCIÓN	18
4.	ANTECEDENTES	30
4.1.	Tratamientos ácidos	30
4.2	Verticilenos y su importancia biológica	37
5.	JUSTIFICACIÓN	42
6.	OBJETIVOS	43
6.1.	Objetivo General	43
6.2.	Objetivos Específicos	43
7.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
7.1.	Procesamiento del extracto hexánico y metabolitos aislados	44
7.2.	Tratamientos ácidos	52
8.	CONCLUSIONES	64
9.	PARTE EXPERIMENTAL	66
9.1.	Procedimientos generales	66
9.2.	Obtención y separación de los metabolitos	66
9.3.	Tratamientos ácidos	67
10.	ESPECTROS	70
11.	BIBLIOGRAFÍA	96

# I. RESUMEN DE ESTRUCTURAS

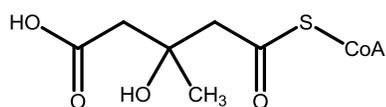




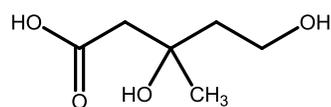
12



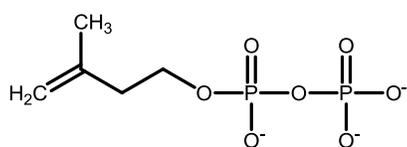
13



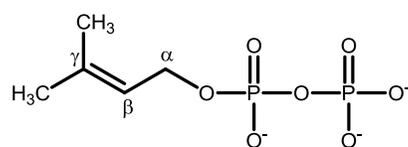
14



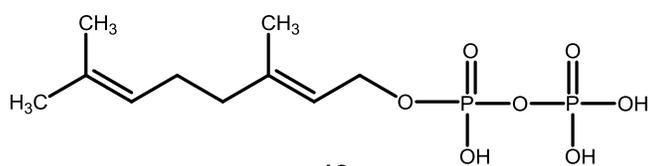
15



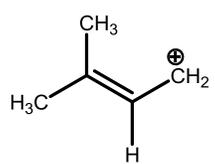
16



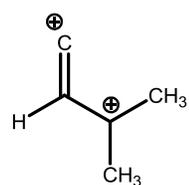
17



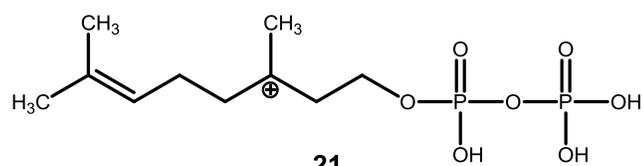
18



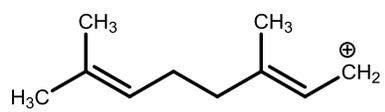
19



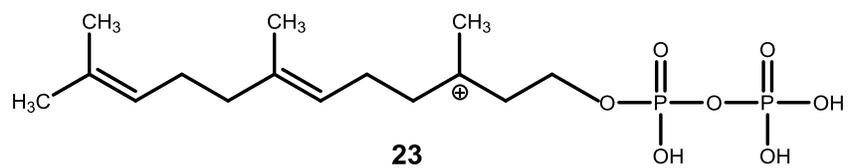
20



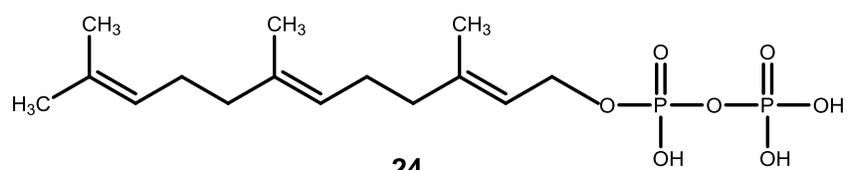
21



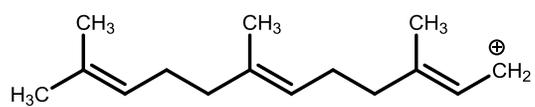
22



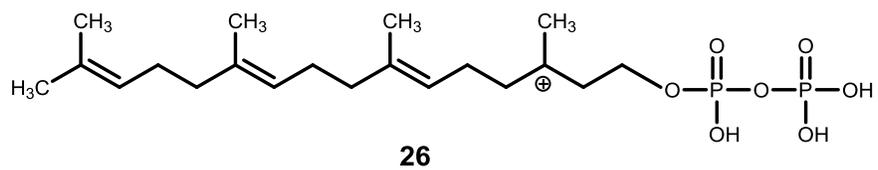
23



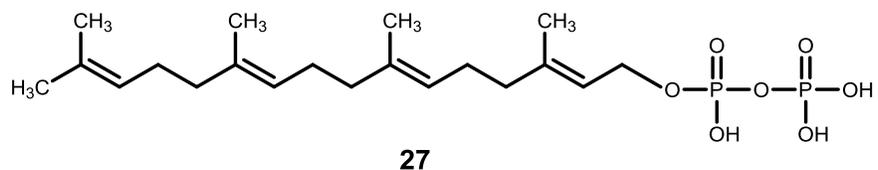
24



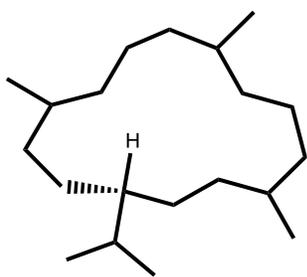
25



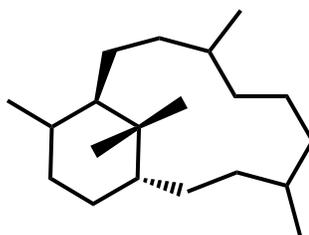
26



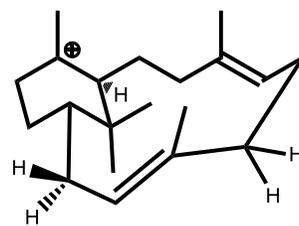
27



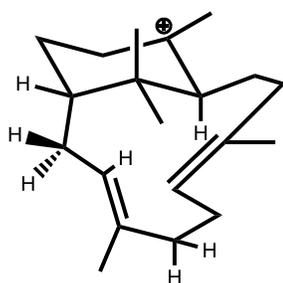
28



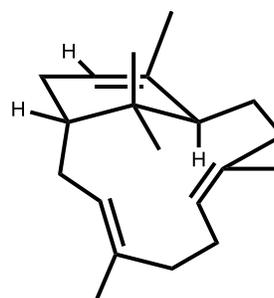
29



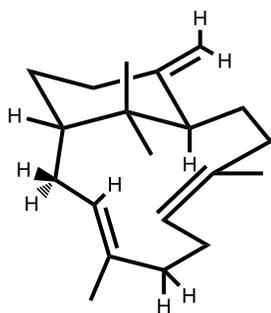
30



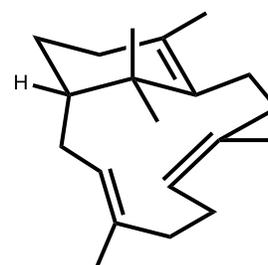
31



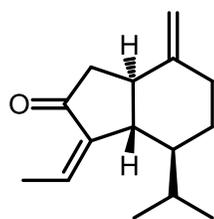
32



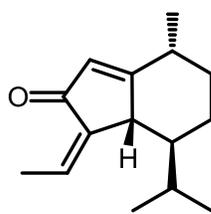
33



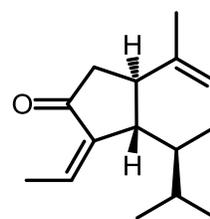
34



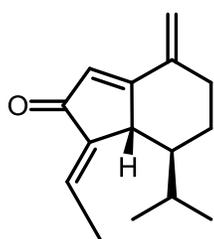
35



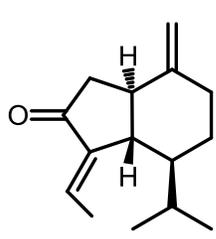
36



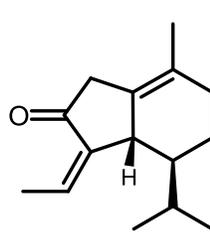
37



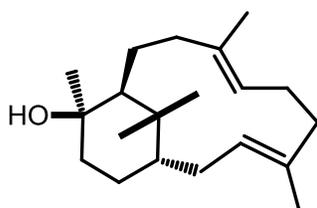
38



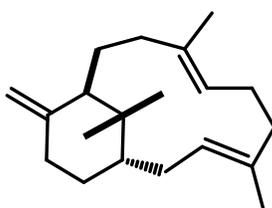
39



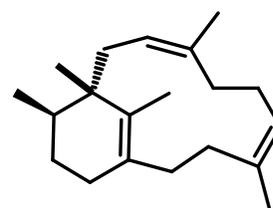
40



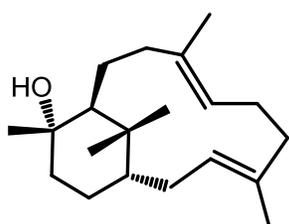
41



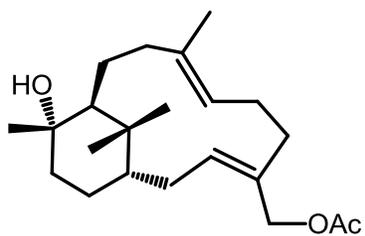
42



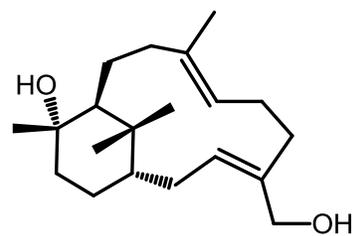
43



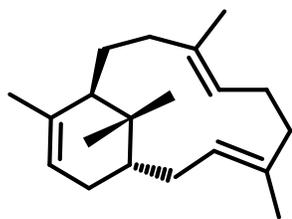
44



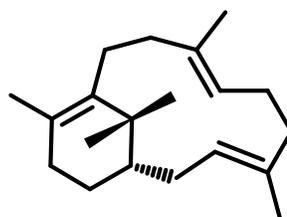
45



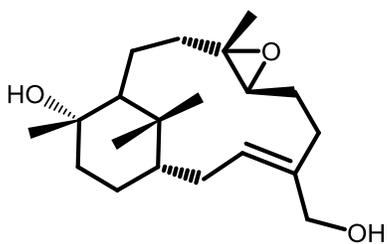
46



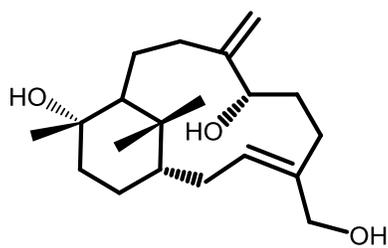
47



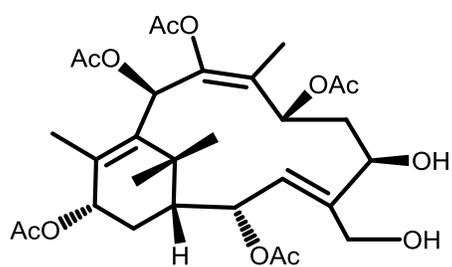
48



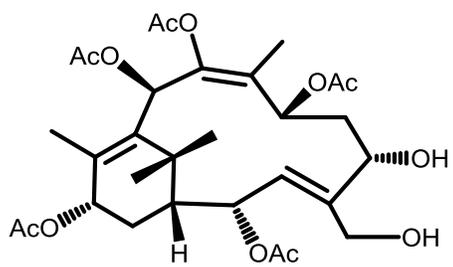
49



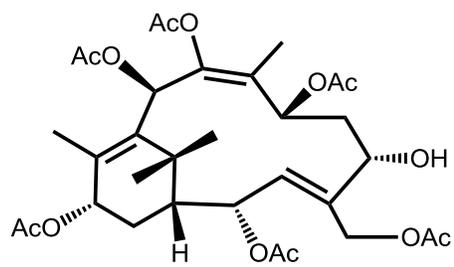
50



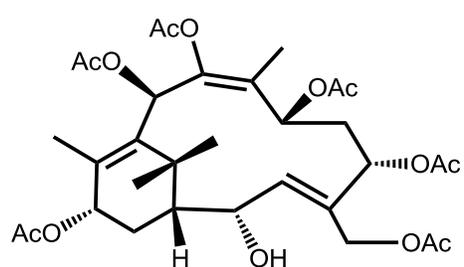
51



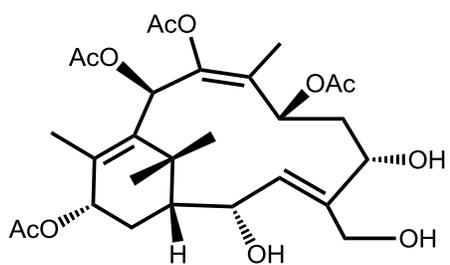
52



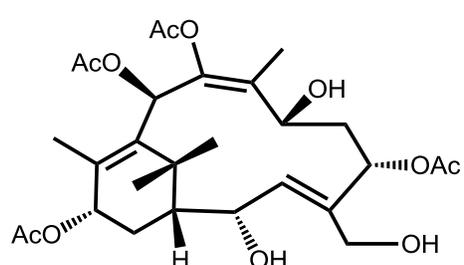
53



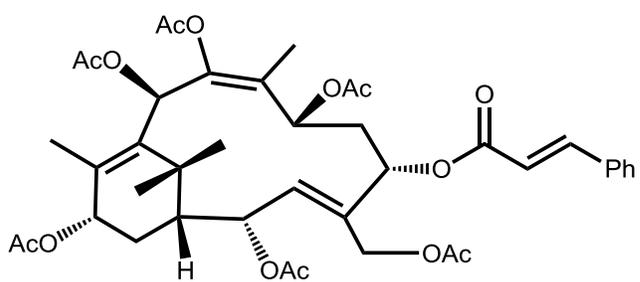
54



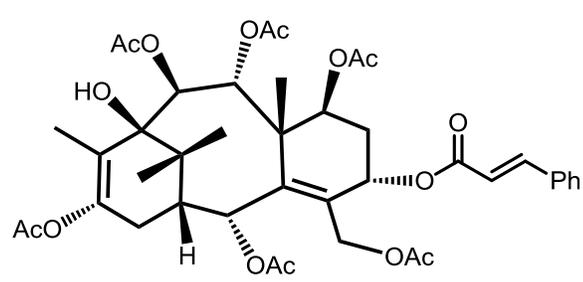
55



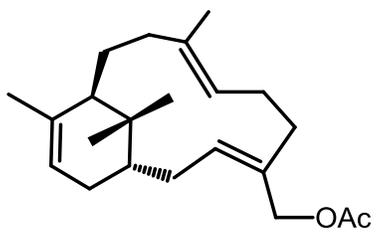
56



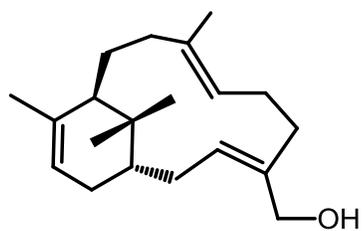
57



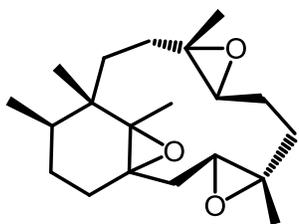
58



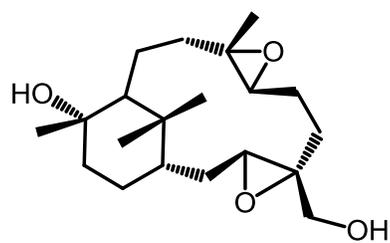
59



60



61



62

## II. ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Monoterpeno alicíclico y monocíclico C <sub>10</sub> .	19
<b>Figura 2.</b>	Estructuras tipo Biciclo[3.1.1]heptano relacionadas al α-pineno C <sub>10</sub> .	20
<b>Figura 3.</b>	Regla del Isopreno biogenética.	21
<b>Figura 4.</b>	Secuencia que muestra isomerización del pirofosfato de isopentenilo ( <b>16</b> ) al pirofosfato de γ, γ-dimetilalilo ( <b>17</b> ).	21
<b>Figura 5.</b>	Ruta biogenética del pirofosfato de geranilo ( <b>18</b> ).	22
<b>Figura 6.</b>	Ruta biogenética alterna para el ión carbonio terciario del pirofosfato de geranilo ( <b>21</b> ).	23
<b>Figura 7.</b>	Obtención del ión carbonio primario geranilo a partir del pirofosfato de geranilo.	24
<b>Figura 8.</b>	Obtención del ión carbonio terciario del pirofosfato de diterpenilo.	25
<b>Figura 9.</b>	Ruta de obtención de carotenoides y diterpenos.	26
<b>Figura 10.</b>	Estructuras del cembrano <b>28</b> y del verticilano <b>29</b> .	26
<b>Figura 11.</b>	Biotransformación del ión carbonio primario farnesilo.	27
<b>Figura 12.</b>	Biotransformación a los verticilenos <i>exo</i> ( <b>33</b> ) y <i>endo</i> ( <b>32</b> y <b>34</b> ).	28
<b>Figura 13.</b>	Mezcla de los tres productos isóméricos obtenidos por tratamiento con el ácido <i>p</i> -toluensulfónico de la oplopanona ( <b>35</b> ) dando la mezcla de tres productos de isomerización <b>36-38</b> , para el caso de la oplopanona <b>35</b> con un rendimiento total del 27% siendo el sesquiterpeno <b>36</b> el producto mayoritario con un 10% de conversión.	31
<b>Figura 14.</b>	Obtención de las de oplopanonas isoméricas <b>36</b> y <b>38</b> .	32
<b>Figura 15.</b>	Mecanismo propuesto para la formación de <b>36</b> y <b>40</b> por tratamiento con el ácido <i>p</i> -toluensulfónico de la oplopanona <b>35</b> .	33
<b>Figura 16.</b>	Mecanismo propuesto para la formación de <b>37</b> y <b>38</b> de la oplopanona <b>35</b> con el ácido <i>p</i> -toluensulfónico.	34
<b>Figura 17.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del producto crudo <b>39</b> , de la reacción de la oplopanona <b>38</b> con el ácido perclórico HClO <sub>4</sub> .	35

<b>Figura 18.</b>	Posible mecanismo de la formación de <b>43</b> a partir del 12- <i>epi</i> -verticilol <b>41</b> con el oxiclورو de fósforo.	36
<b>Figura 19.</b>	Metabolitos obtenidos de los extractos hexánicos de los tallos de la <i>Bursera kerberi</i> , y <i>Bursera suntui</i> <b>41</b> , <b>44</b> , <b>45</b> y <b>46</b> .	37
<b>Figura 20.</b>	Metabolitos obtenidos de los extractos hexánicos de los tallos de <i>Bursera suntui</i> <b>47</b> , <b>48</b> , <b>49</b> y <b>50</b> .	38
<b>Figura 21.</b>	Estructuras verticilénicas taxoides <b>47-54</b> .	39
<b>Figura 22.</b>	Pasos biosintéticos propuestos para la formación del taxadieno y los fomactatrienos.	41
<b>Figura 23.</b>	Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco cristalino correspondiente al (+)-12- <i>epi</i> -verticilol ( <b>41</b> ).	45
<b>Figura 24.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del (+)-12- <i>epi</i> verticilol ( <b>41</b> ).	46
<b>Figura 25.</b>	Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco cristalino correspondiente al (+)-verticilol ( <b>44</b> ).	47
<b>Figura 26.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del (+)-verticilol ( <b>44</b> ).	47
<b>Figura 27.</b>	Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco cristalino correspondiente al 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol ( <b>45</b> ).	48
<b>Figura 28.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol ( <b>45</b> ).	49
<b>Figura 29</b>	Cristales obtenidos del 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol ( <b>45</b> ) y su estructura de rayos X.	50
<b>Figura 30.</b>	Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco amorfo correspondiente al verticila-3,7-dien-12,20-diol ( <b>46</b> ).	51
<b>Figura 31.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del verticila-3,7-dien-12,20-diol ( <b>46</b> ).	51
<b>Figura 32.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de la mezcla de producto de deshidratación <b>48</b> y rearreglo <b>43</b> .	53
<b>Figura 33.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del producto de deshidratación <b>48</b> .	54
<b>Figura 34.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del producto de rearreglo <b>43</b> .	56
<b>Figura 35.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del producto de rearreglo <b>43</b> purificado impregnando el gel de sílice con nitrato de plata.	57
<b>Figura 36.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del producto de deshidratación <b>59</b> .	58
<b>Figura 37.</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H del producto de deshidratación <b>60</b> .	59

<b>Figura 38.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del producto principal triepoxifomactatrieno ( <b>61</b> ) de la epoxidación del producto de rearreglo <b>43</b> .	60
<b>Figura 39.</b>	Estructura de rayos X de (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> )-(+)-3,4:7,8-diepoxiverticilan-12-ol ( <b>62</b> ).	61
<b>Figura 40.</b>	Esquema de reacciones.	63
<b>Figura 41.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de deshidratación <b>59</b> .	71
<b>Figura 42.</b>	Ampliación del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de deshidratación <b>59</b> .	72
<b>Figura 43.</b>	Ampliación del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de deshidratación <b>59</b> .	73
<b>Figura 44.</b>	Espectro HSQC del producto de deshidratación <b>59</b> .	74
<b>Figura 45.</b>	Espectro HMBC del producto de deshidratación <b>59</b> .	75
<b>Figura 46.</b>	Espectrometría de masa por impacto electrónico del producto deshidratado de 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol <b>59</b> .	76
<b>Figura 47.</b>	Difracción de rayos X de 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol ( <b>45</b> ).	77
<b>Figura 48.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de deshidratación <b>60</b> .	79
<b>Figura 49.</b>	Ampliación del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de deshidratación <b>60</b> .	80
<b>Figura 50.</b>	Ampliación del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de deshidratación <b>60</b> .	81
<b>Figura 51.</b>	Espectro HETCOR del producto de deshidratación <b>60</b> .	82
<b>Figura 52.</b>	Espectro HMBC del producto de deshidratación <b>60</b> .	83
<b>Figura 53.</b>	Espectrometría de masa por impacto electrónico del producto deshidratado de verticila-3,7-dien-12,20-diol <b>60</b> .	84
<b>Figura 54.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de rearreglo <b>43</b> .	86
<b>Figura 55.</b>	Ampliación del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de rearreglo <b>43</b> .	87
<b>Figura 56.</b>	Ampliación del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del producto de rearreglo <b>43</b> .	88
<b>Figura 57.</b>	Espectro HSQC del producto de rearreglo <b>43</b> .	89

<b>Figura 58.</b>	Espectro HMBC del producto de rearrreglo <b>43</b> .	90
<b>Figura 59.</b>	Espectrometría de masa por impacto electrónico del producto de rearrreglo <b>43</b> .	91
<b>Figura 60.</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del triepoxifomactatrieno ( <b>61</b> ).	93
<b>Figura 61.</b>	Ampliación del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del triepoxifomactatrieno ( <b>61</b> ).	94
<b>Figura 62.</b>	Espectrometría de masa por impacto electrónico del triepoxifomactatrieno ( <b>61</b> )	95

### III. ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Resultado de las reacciones efectuadas.	62
<b>Tabla 2</b>	Datos espectroscópicos de RMN para el producto de deshidratación <b>59</b> .	70
<b>Tabla 3</b>	Datos espectroscópicos de RMN para el producto de deshidratación <b>60</b> .	78
<b>Tabla 4</b>	Datos espectroscópicos de RMN para el producto de reordenamiento <b>43</b> .	85
<b>Tabla 5</b>	Datos espectroscópicos de RMN para el producto triepoxifomactatrieno ( <b>61</b> ).	92

#### IV. GLOSARIO

<b>AcO</b>	Radical acetilo.
<b>AMCPB</b>	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico.
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado.
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo.
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Cloruro de metileno.
<b>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</b>	Ácido trifluoroacético.
<b>cm<sup>-1</sup></b>	Centímetros a la menos uno.
<b>COSY</b>	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de correlación homonuclear.
<b>DEPT</b>	Espectrometría de resonancia magnética nuclear de carbono trece con mejora sin distorsión por transferencia de polarización.
<b>EIMS</b>	Espectrometría de masa por impacto electrónico.
<b>Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub></b>	Eterato de trifluoruro de boro.
<b>g</b>	Gramos.
<b>h</b>	horas.
<b>HClO<sub>4</sub></b>	Ácido perclórico.
<b>HMBC</b>	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de coherencia heteronuclear a múltiples enlaces.
<b>IR</b>	Infrarrojo.
<b>J</b>	Constante de acoplamiento.
<b>kg</b>	Kilogramos.
<b>L</b>	Litros.
<b>mg</b>	Miligramos.
<b>MHz</b>	Megahertz.
<b>min</b>	minutos.
<b>mL</b>	Mililitros.
<b>m/z</b>	Relación masa carga.
<b>NOESY</b>	Espectroscopía nuclear del efecto Overhauser.
<b>Ph</b>	Fenilo.

<b>POCl<sub>3</sub></b>	Oxicloruro de fosforo.
<b>ppm</b>	Partes por millón.
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear.
<b>v<sub>max</sub></b>	Frecuencia máxima.
<b>°C</b>	Grados Celsius.
<b>δ</b>	Desplazamiento químico.
<b>ε</b>	Coeficiente de extinción molar.

## 1. RESUMEN

Los verticilenos se han encontrado en fuentes muy diversas como líquenes, musgos, Pináceas, Taxáceas y en Burseraceas, de las cuales se han aislado de los extractos hexánicos de los tallos de la *Bursera kerberi* y *Bursera suntui* los metabolitos obtenidos de ellas han sido caracterizados como el (+)-verticilol (**44**) y el (+)-12-*epi*-verticilol (**41**), también los verticilenos funcionalizados en C-20 como el 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**) y verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**), todos ellos naturales obtenidos enantioméricamente puros. En el presente trabajo los verticilenos aislados de las especies mexicanas fueron sometidos a tratamiento ácido obteniéndose de manera selectiva el producto de deshidratación **48** partiendo de **41** o **44** con el ácido perclórico, conocidas estas condiciones de deshidratación se sometieron a este mismo tratamiento los verticilenos **45** y **46** obteniéndose dos nuevos productos de deshidratación **59** y **60**. Al aumentar la concentración de ácido perclórico y el tiempo de reacción de **41** o **44** se obtuvo el producto de reordenamiento **43** que es un isómero de los fomactatrienos aislados únicamente del hongo marino *Phoma* sp. El producto de reordenamiento **43** también se obtuvo mediante el tratamiento ácido con el eterato de trifluoruro de boro, una vez obtenido el producto de reordenamiento se procedió a realizar el tratamiento con el ácido *meta*-cloroperbenzoico obteniéndose como único producto al triempoxifomactatrieno (**61**), del cual no existen reportes en la literatura.

**Palabras Claves:** Tratamiento ácido, verticilenos, Burseraceae.

## 2. ABSTRACT

The verticillanes have been found on a wide variety of sources such as lichens, mosses, Pinaceae, Taxaceae and Burseraceae, of which have been isolated from hexanics extracts of stems of the *Bursera kerberi* and *Bursera suntui* metabolites derived from them have been characterized as the verticilla-3,7-dien-12-ol (**44**) and 12-*epi*-verticilla-3,7-dien-12-ol (**41**), also the verticillanes functionalized in C-20 as the verticilla-3,7-dien-12,ol 20-acetate (**45**) and verticilla-3,7-dien-12,20-diol (**46**), all of them obtained enantiomerically pure natural. The verticillanes isolated of the Mexican species were subjected to acid treatment selectively obtained from the product of dehydration **48** on the basis of **41** or **44** with the perchloric acid, known these conditions of dehydration were subjected to this same treatment the verticillanes **45** and **46** obtained two new products of dehydration **59** and **60**. To increase the concentration of perchloric acid and the reaction time of **41** or **44** was obtained for reordering the product **43** which is an isomer of the isolated phomactatrienes only of the marine fungus *Phoma sp.* Reordering the product **43** was also obtained through the treatment with the acid eterato boron trifluoride, once obtained the product of rearrangement you proceeded to carry out the treatment with the acid *mCPBA* being obtained only the product triepoxyphomactatriene (**61**), of which there are no reports in the literature.

**Keywords:** acid treatment, verticillanes, Burseraceae.

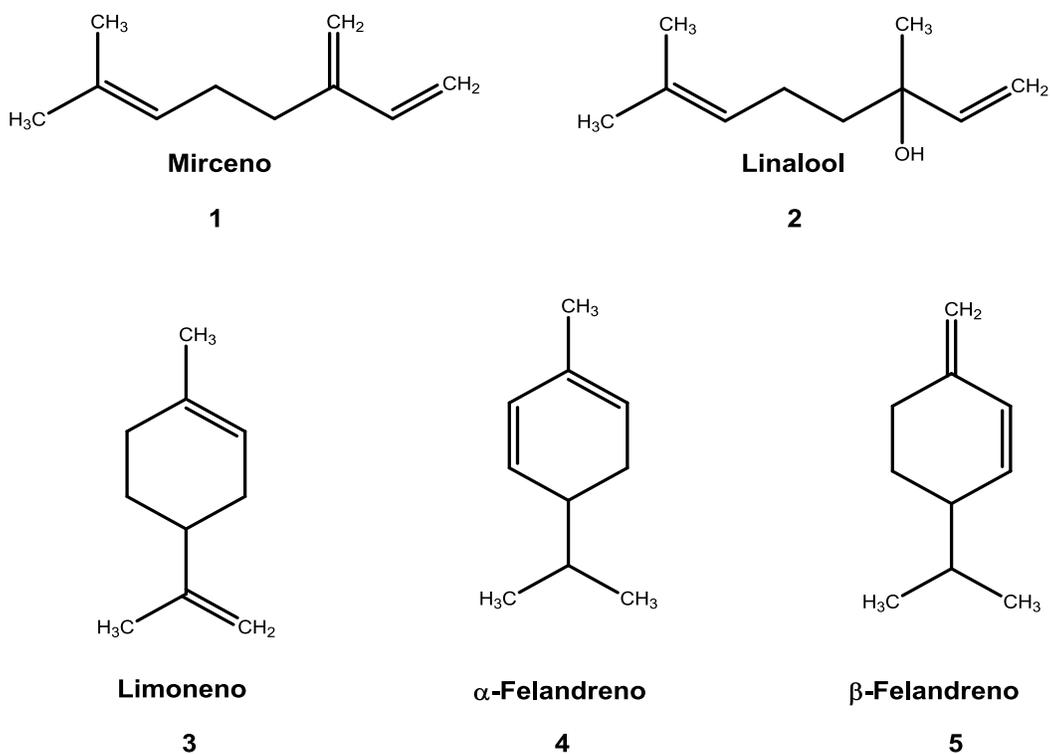
### 3. INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la Química de productos naturales fue extendiéndose de tal modo que en la década de 1930, cobraron importancia las teorías acerca de las trayectorias biogénicas de éstos en organismos vivientes, basándose en la regularidad estructural. Con estos estudios, se estableció que los constituyentes de todas las plantas y animales son biosintetizados en los organismos por medio de reacciones enzimáticas.<sup>1-18</sup>

La «Regla del Isopreno» propuesta por Ruzicka, fue la más notable, ya que todas las estructuras consideradas terpenoides son construídas en «unidades de Isopreno», de tal modo que se clasifican en función del número de éstas.

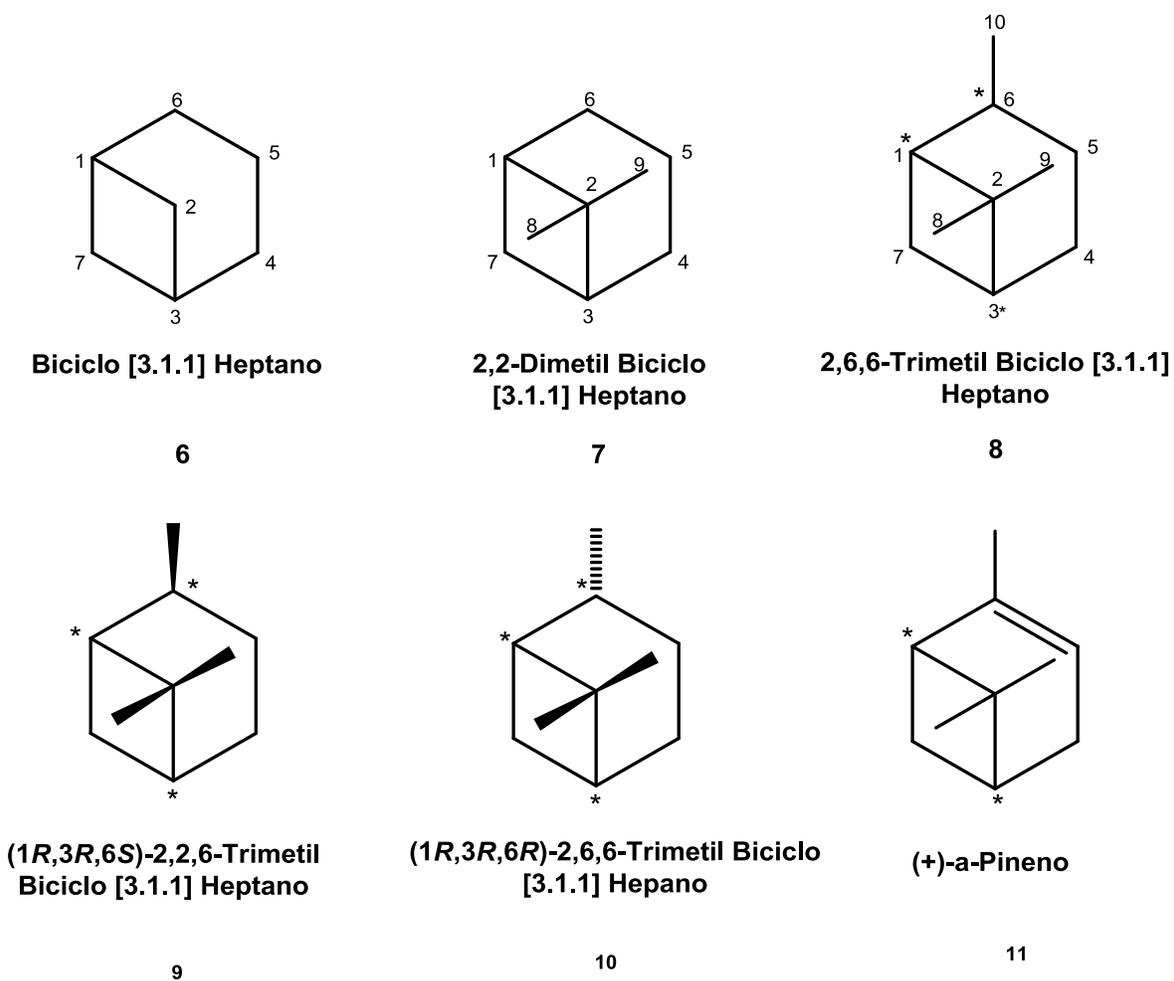
Esta clasificación considera desde dos unidades de isopreno denominadas monoterpenos,<sup>19-21</sup> las posteriores estructuras consistentes de tres unidades isoprénicas en adelante corresponden a los sesquiterpenos,<sup>22</sup> a las de tres; a las de cuatro los diterpenos, las de cinco sesterpenos, las de seis triterpenos<sup>23</sup> y las de ocho para los tetraterpenos.

Los monoterpenos alicíclicos para los de cadena **1** y **2**, los monocíclicos como **3-5** representados en la Figura 1.



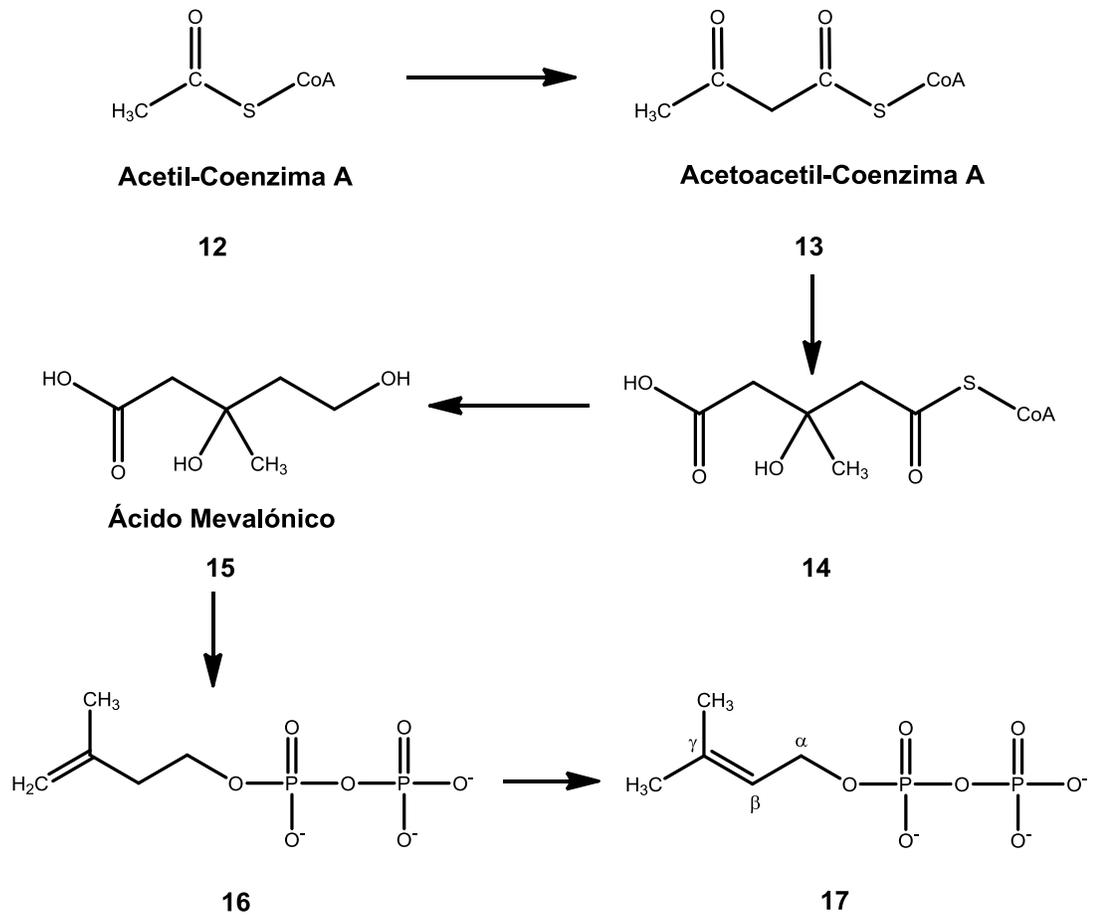
**FIGURA 1.** Monoterpeno alicíclico y monocíclico C<sub>10</sub>.

Los monoterpenos de esqueleto bicíclico se encuentran clasificados en los del grupo del pinano de estructura tipo Biciclo[3.1.1]heptano (**6–11**) de la Figura 2. Las estructuras monoterpénicas hidrocarbonadas son generalmente aceites ligeros volátiles oleosos y aromáticas de puntos de ebullición altos, características que los hacen distintivos, por lo que genéricamente se denominan aceites esenciales.<sup>24</sup>

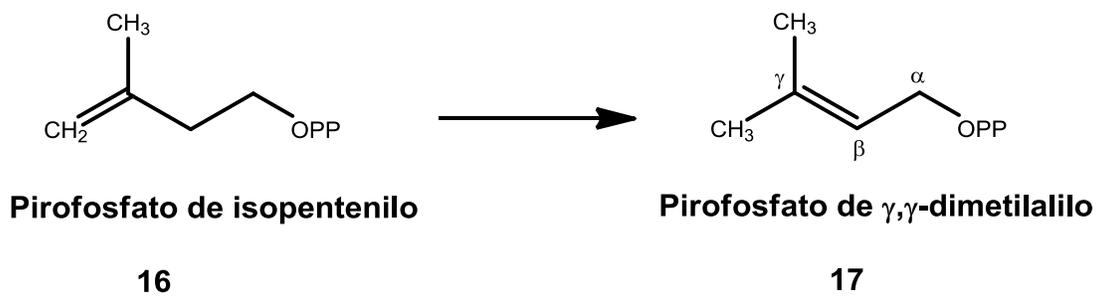


**FIGURA 2.** Estructuras tipo Bicyclo[3.1.1]heptano relacionadas al  $\alpha$ -pineno  $C_{10}$ .

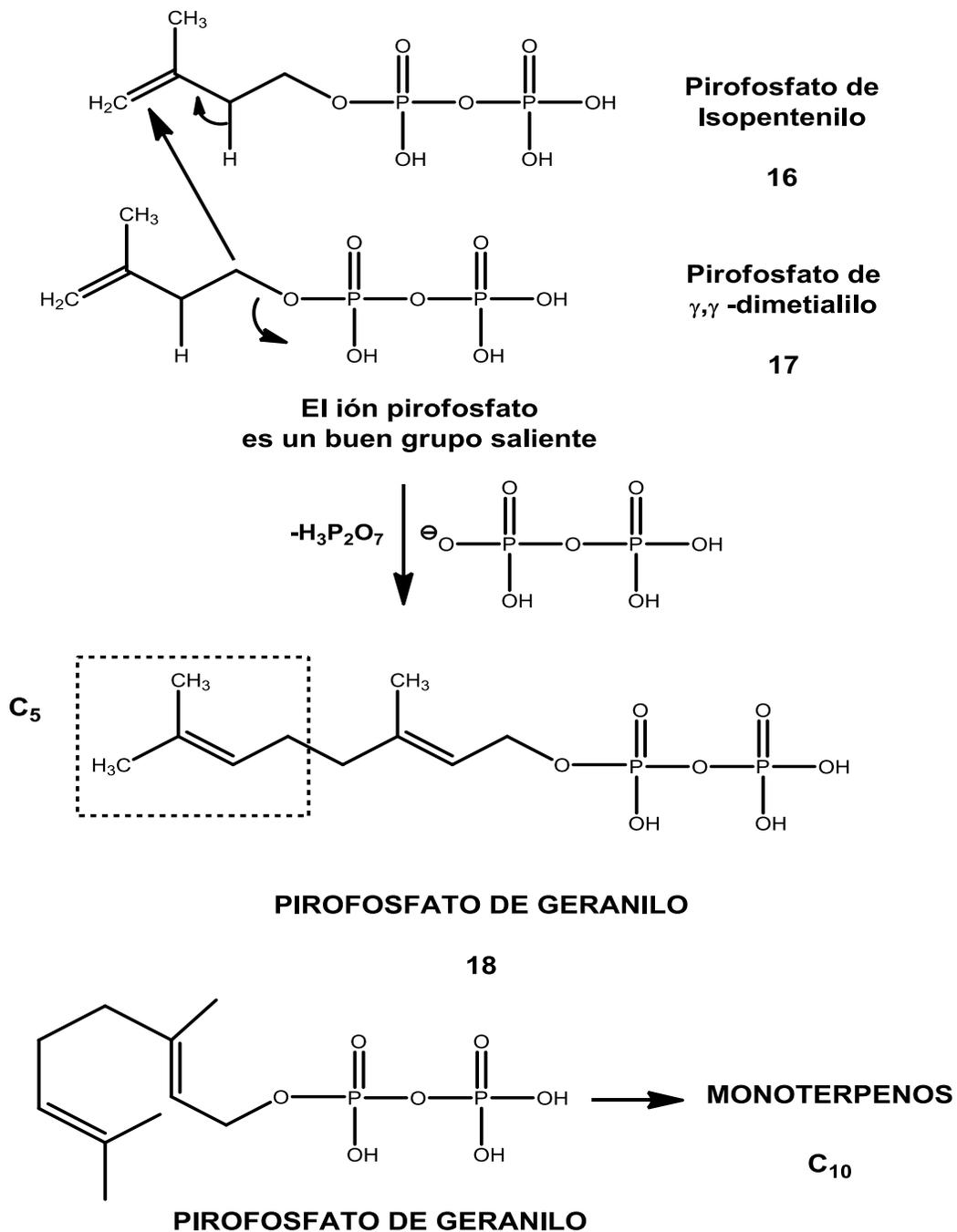
La «Regla del Isopreno» propuesta por Ruzicka, posteriormente revisada, dio origen a la «Regla del Isopreno Biogénica», la cual fue experimentalmente comprobada mediante el uso de la acetil-coenzima A (**12**), marcada con  $^{14}C$  dando una secuencia como la que se muestra en la Figura 3.



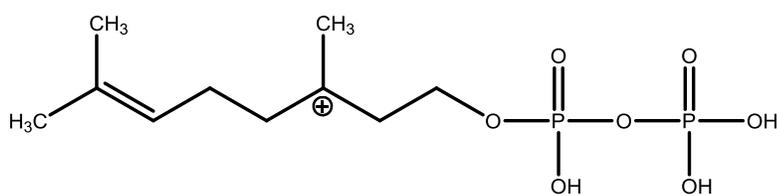
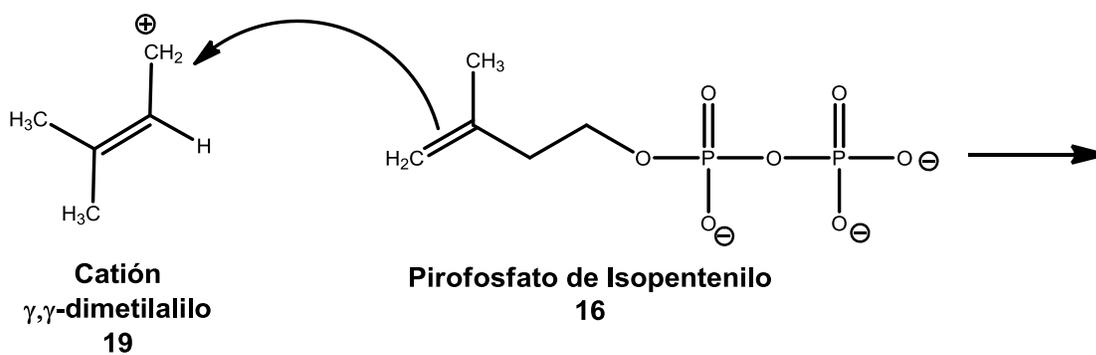
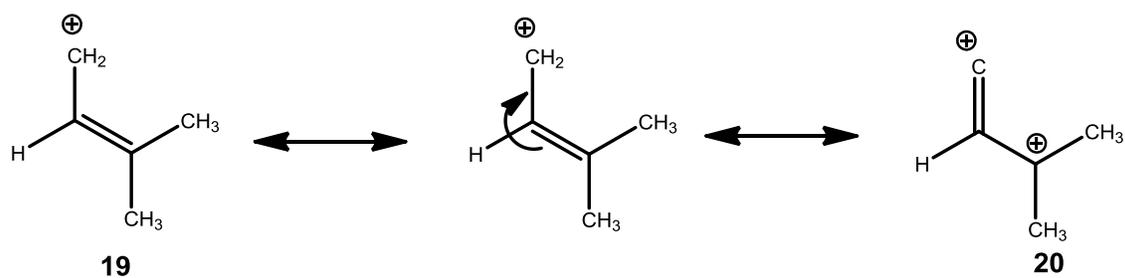
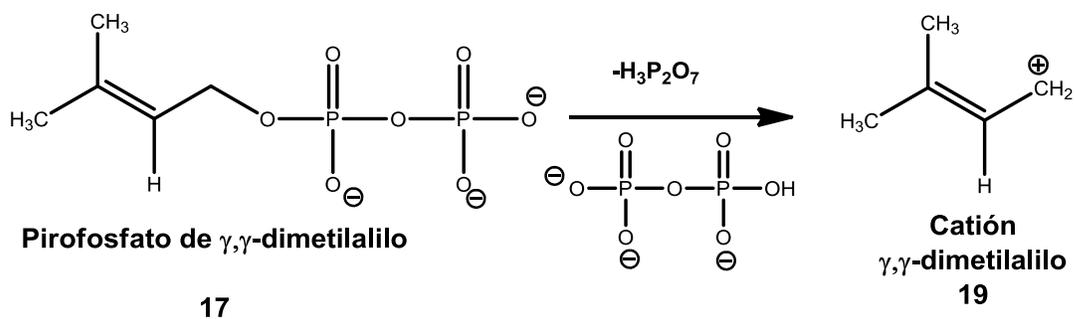
**Figura 3. Regla del Isopreno Biogenética**



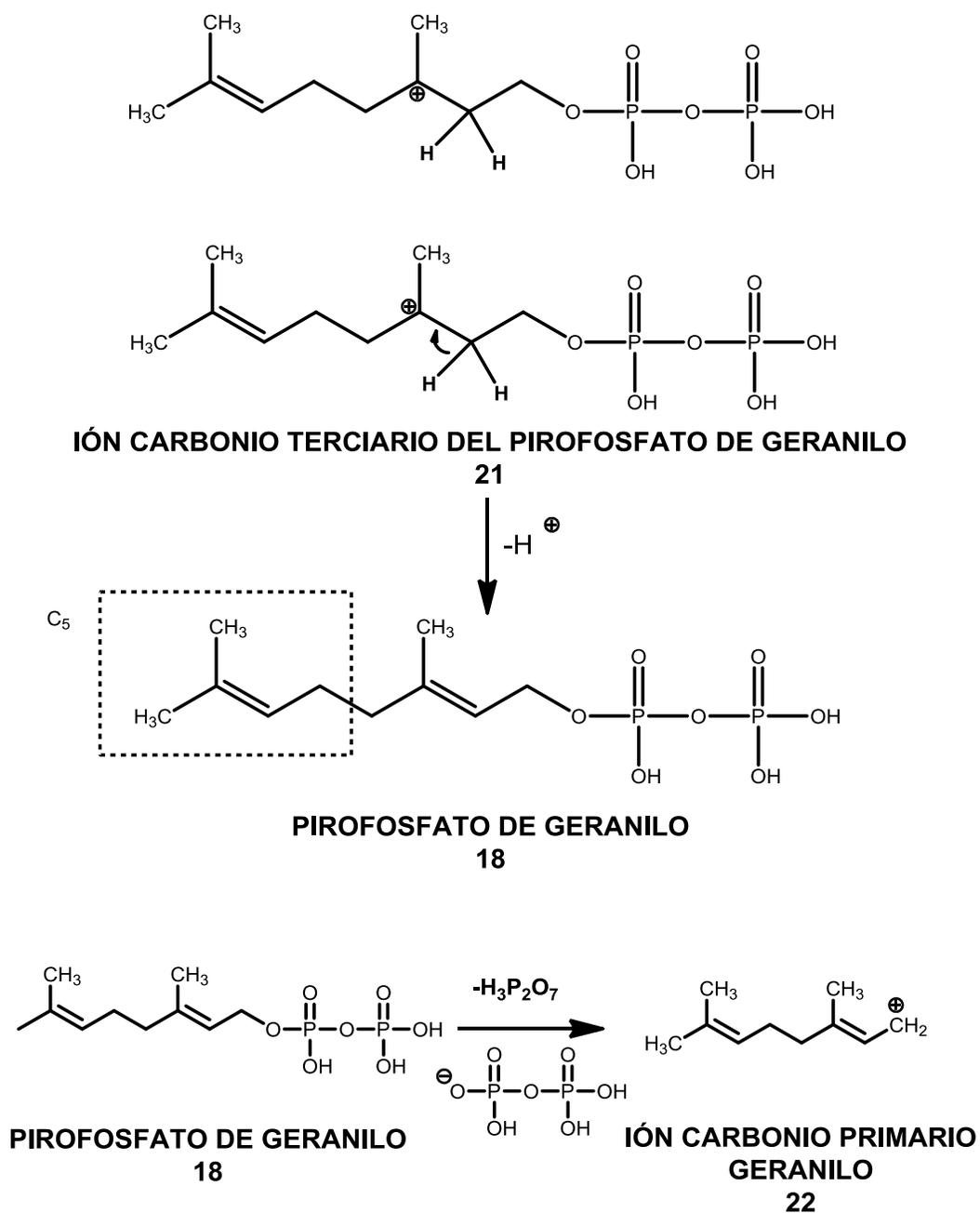
**Figura 4.** Secuencia que muestra Isomerización del Pirofosfato de isopentenilo (16) al Pirofosfato de  $\gamma,\gamma$ -dimetilalilo (17).



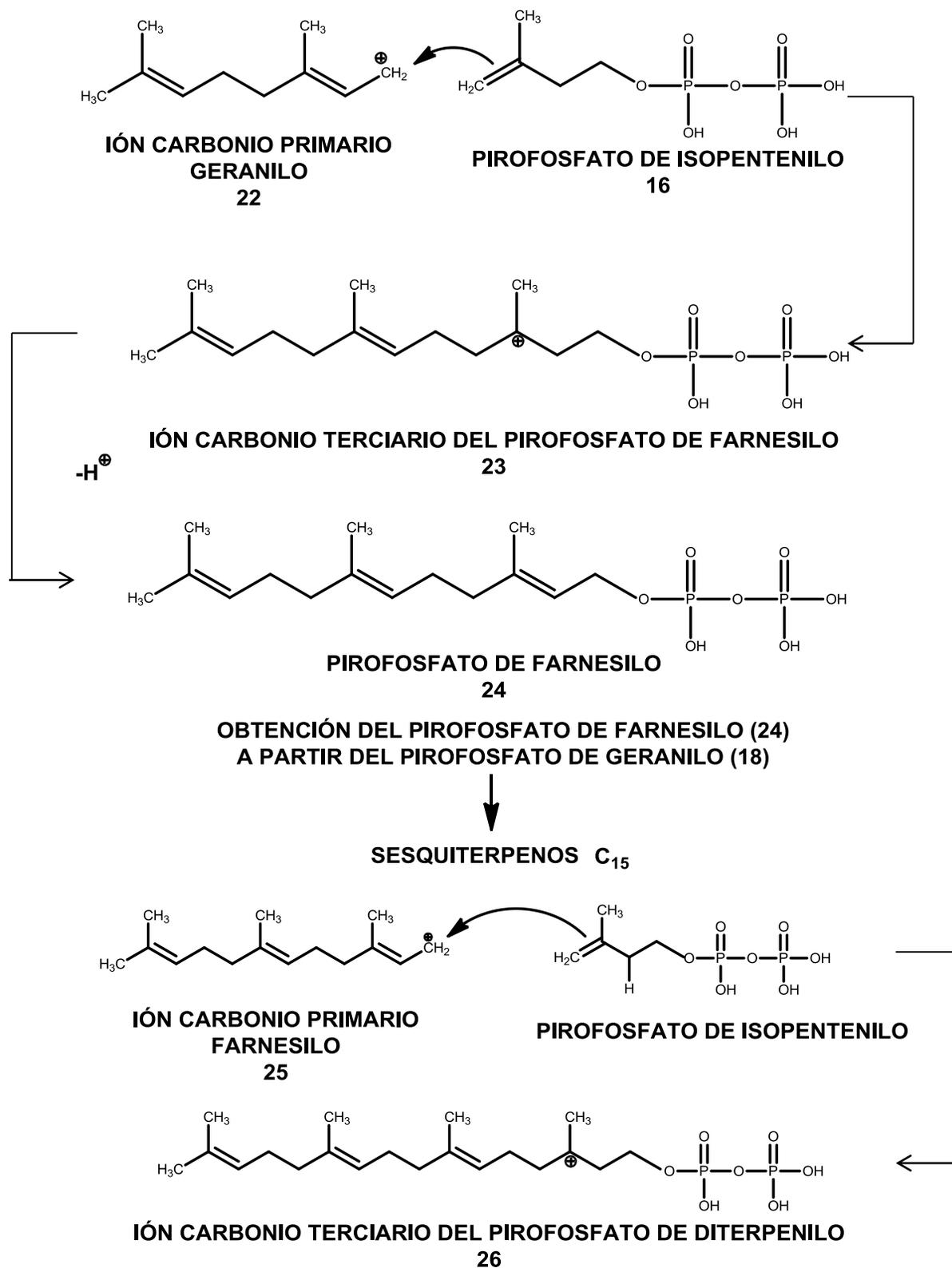
**FIGURA 5.** Ruta Biogénica del Pirofosfato de Geranilo (18).



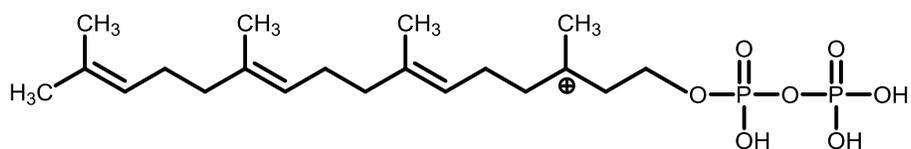
**FIGURA 6.** Ruta Biogénica alterna para el ión carbonio terciario del Pirofosfato de geranilo (21).



**Figura 7.** Obtención del ión carbonio primario geranilo a partir del pirofosfato de geranilo.

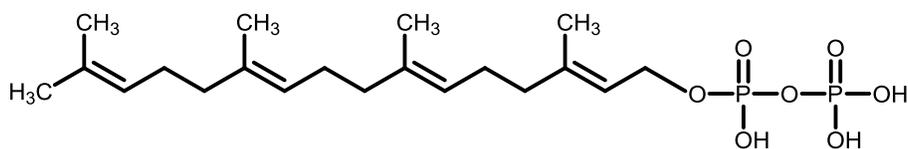


**Figura 8.** Obtención del ión carbonio terciario del pirofosfato de diterpenilo.



**IÓN CARBONIO TERCIARIO DEL PIROFOSFATO DE DITERPENILO**

**26**



**PIROFOSFATO DE DITERPENILO**

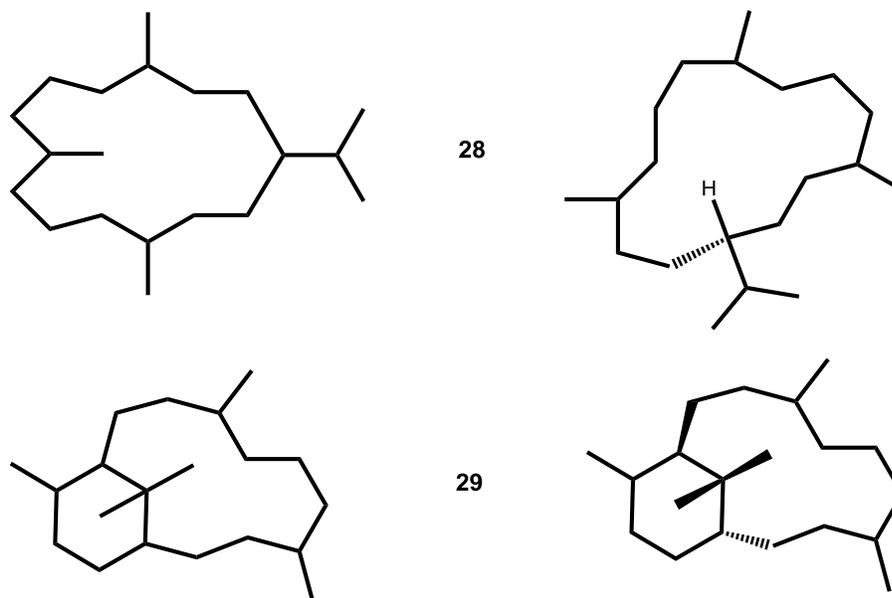
**27**

**CAROTENOIDES**

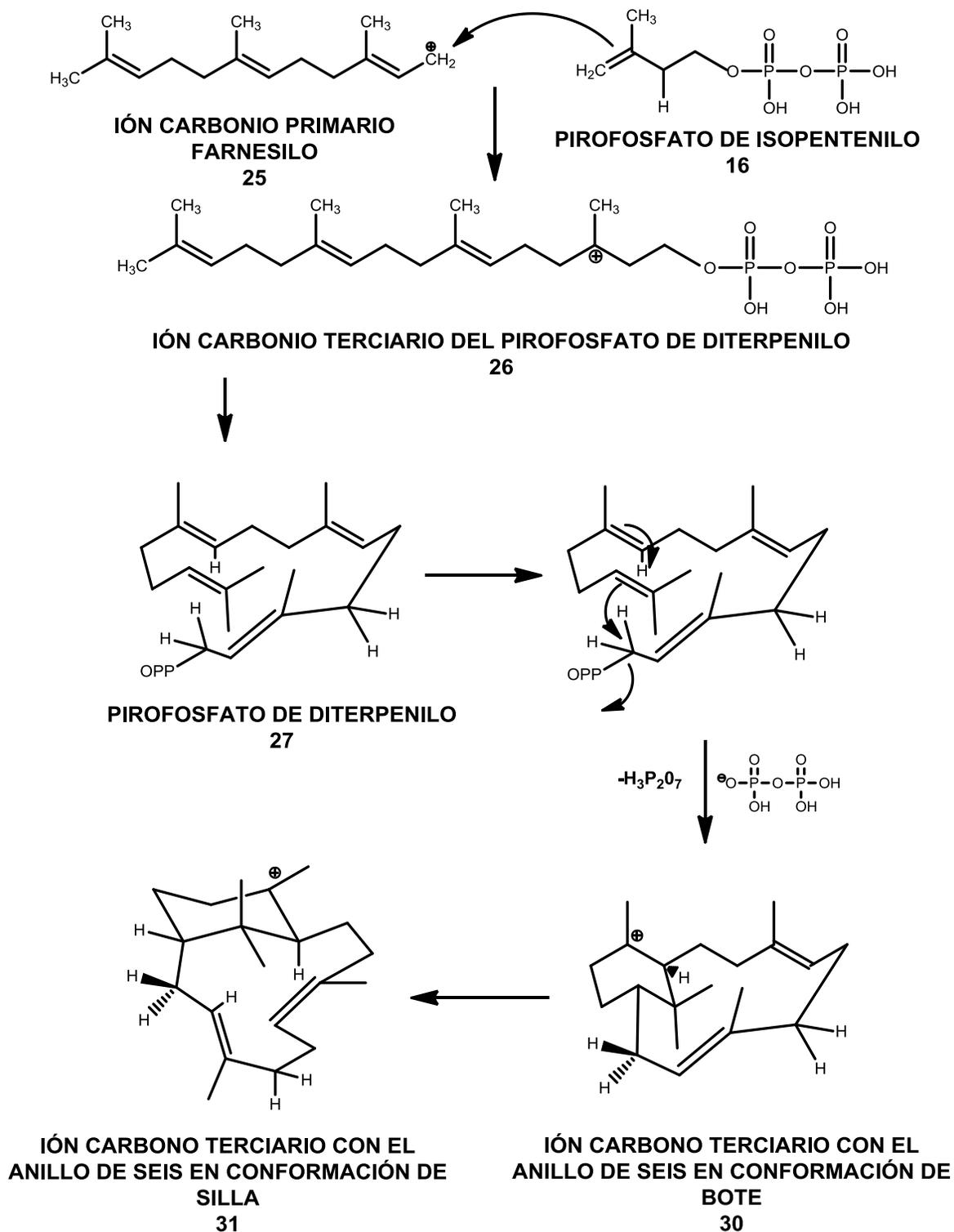
**DITERPENOS C<sub>20</sub>**

**Figura 9.** Ruta de obtención de Carotenoides y Diterpenos.

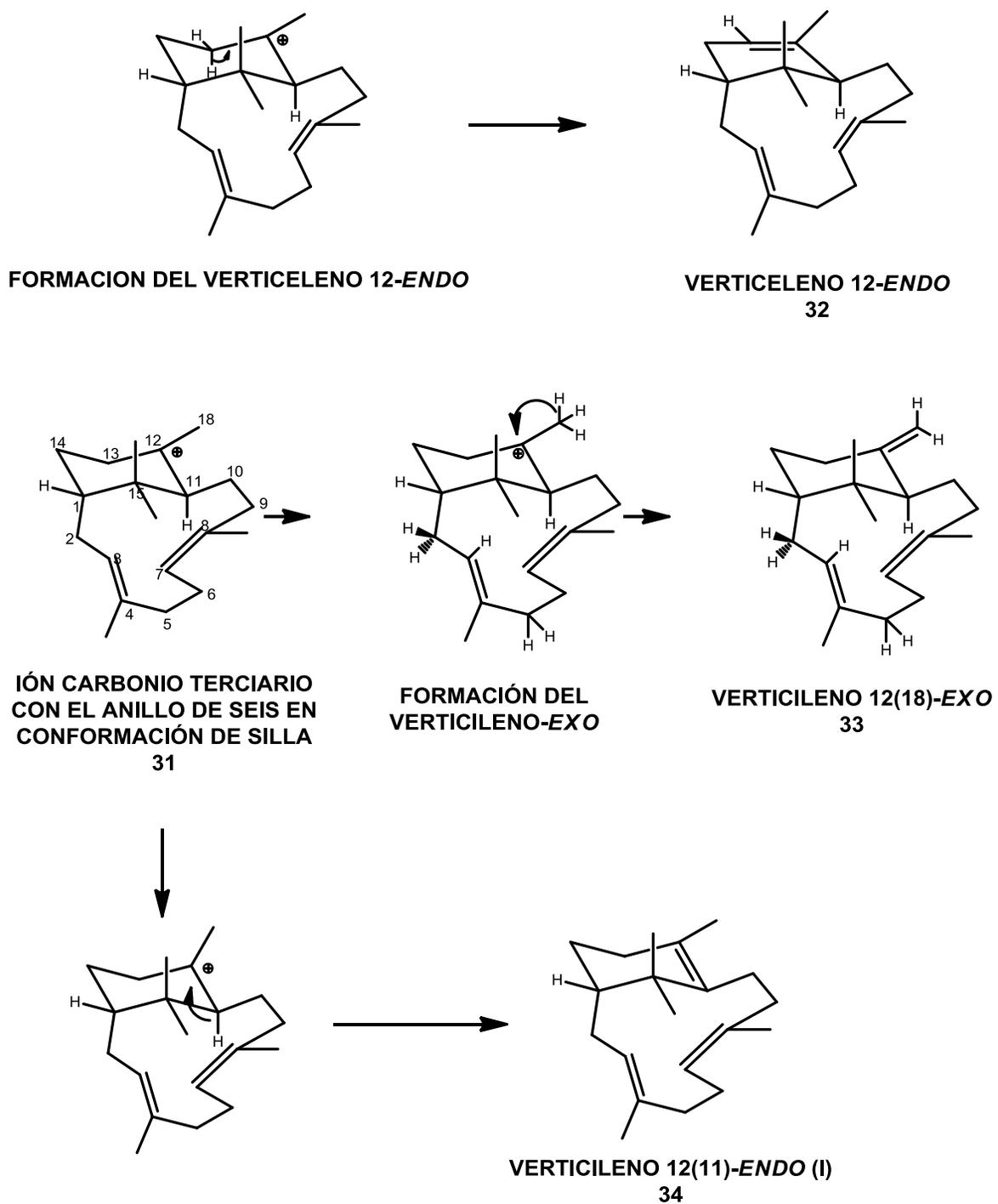
Las estructuras que tienen cuatro unidades isoprénicas se llaman diterpenos<sup>2-26</sup> y pueden tener uno ó más anillos, por lo que existen los diterpenos monocíclicos **28**,<sup>27-28</sup> y bicíclicos **29**<sup>29</sup> representados en la Figura 10.



**FIGURA 10.** Estructuras del cembrano **28** y del verticilano **29**.



**FIGURA 11.** Biotransformación del ión carbonio primario farnesilo.



**FIGURA 12.** Biotransformación a los verticilenos *exo* (**33**) y *endo* (**32** y **34**).

Los diterpenos monocíclicos con el anillo de catorce miembros, los reportaron en 1962, los investigadores Dauben, Thiessen y Resnick,<sup>30</sup> mientras que Kobayashi y Akiyoshi<sup>31-34</sup> fueron los primeros en establecer las estructuras de un nuevo grupo de diterpenos conocidos como cembranos, obtenidos de oleoresinas de pino y a su vez Rowland y Roberts,<sup>35</sup> obtuvieron del tabaco estructuras cembrenoides diasteroméricas. En la actualidad se han encontrado en la familia Burseraceae como *Boswellia*, *Commiphora*. Donde de la *Bursera Multijuga* Engler se han aislada nuevas estructuras cembrenoides y se han caracterizado, obteniendo su configuración absoluta.<sup>36</sup>

Los diterpenos bicíclicos que pertenecen al Biciclo[9.3.1]pentadecano, son considerados como macrocíclicos, denominados verticilanos; ellos poseen dos anillos, uno de seis miembros y el otro de doce, sus carbonos cabeza de puente son el C-1 y el C-11, tienen cinco grupos metilo, cada uno colocado en las posiciones C-4, C-8, C-12 y en C-15 los metilos geminales terciarios. Estos esqueletos se han encontrado en fuentes naturales muy diversas como los Musgos y Hepáticas (*Hepatophyta* o *Marchantiophyta*), las cuales forman parte de una extensa división de plantas llamadas Briofitas que abarcan más de 20,000 especies en todo el mundo; son plantas embrionarias sin elementos vasculares, sin vasos conductores, ni flores, ni frutos, que viven en lugares húmedos y sombríos, cubriendo grandes extensiones de tierra, crecen ocasionalmente en rocas, árboles o cualquier otro substrato razonablemente firme y resisten períodos prolongados de sequía.

Los musgos inhiben la erosión del suelo y promueven la retención de la humedad del mismo, son plantas de amplia distribución mundial, que usualmente viven en lugares húmedos o cerca del agua, se encuentran entre los primeros organismos que colonizan las rocas, pues al crecer sobre ellas modifican su superficie, formando un sustrato en el que se pueden arraigar otras plantas.

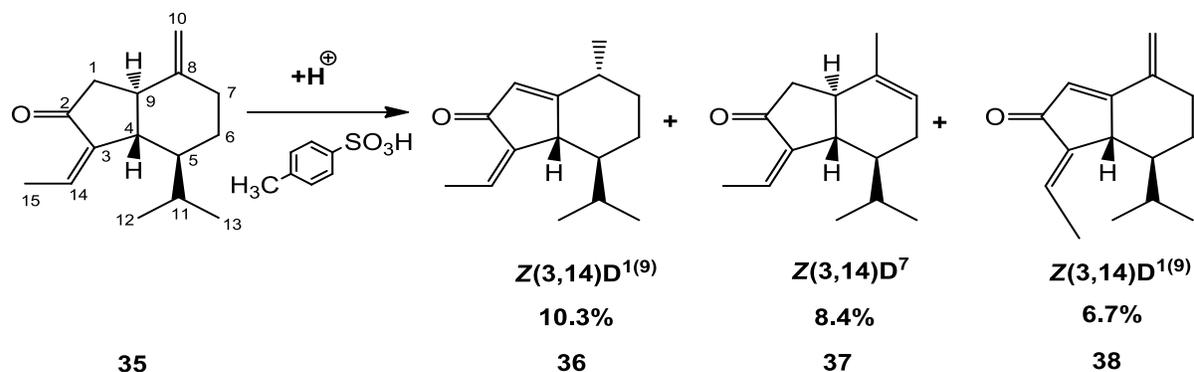
Frecuentemente se encuentran como «alfombras» en el piso de bosques húmedos, aunque también crecen sobre ramas y los troncos de árboles, en techos de edificios, en muros de concreto y hasta sobre las alcantarillas. Su ascendencia es el de las algas verdes o clorofitos. Las hepáticas por su parte, no son plantas

tan abundantes como los musgos, crecen con bastante lentitud y se dividen en tres órdenes: marcanciales, jungermaniales y antocerotales. El orden de *Jungermaniales* comprende alrededor de 8,000 especies, la mayor parte de ellas son tropicales, medran en el suelo, rocas, árboles o agua. De la hepática del Japón, *Jackiella javánica* Zucc<sup>37-44</sup> se han obtenido diterpenoides del esqueleto tipo verticilano.

## 4. ANTECEDENTES

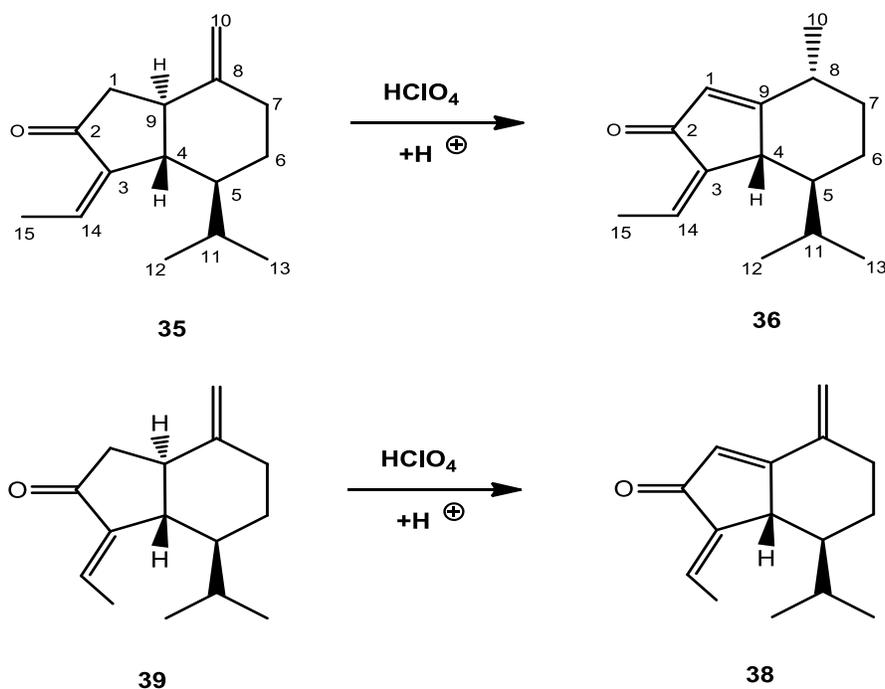
### 4.1. Tratamientos ácidos

El estudio de la reactividad química de las oplopanonas naturales **35** y **39** de F.M. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O aisladas del *Senecio mexicanus* McVaugh<sup>45-47</sup> con el ácido *p*-toluensulfónico demostró que el sistema del esqueleto del oplopano mantiene la anillación cinco-seis, pero no así la colocación del doble enlace en  $\Delta^{8(10)}$  del sistema del oplopano, sino que el tratamiento ácido promovió la obtención de tres productos isoméricos del rearreglo del doble enlace exocíclico hacia el anillo de cinco y hacia el anillo de seis y también el cambio del isomerismo geométrico del metilo Me-15.



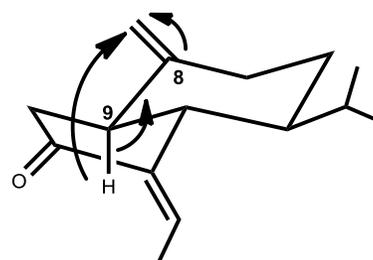
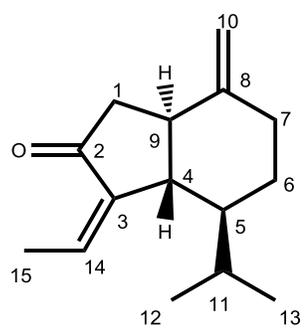
**Figura 13.** Mezcla de los tres productos isoméricos obtenidos por tratamiento con el ácido *p*-toluensulfónico de la oplopanona **35** dando la mezcla de tres productos de isomerización **36-38**, para el caso de la oplopanona **35** con un rendimiento total del 27% siendo el sesquiterpeno **36** el producto mayoritario con un 10% de conversión.

La selectividad del ácido perclórico quedó demostrada en este sistema al someter a reacción las oplopanonas isoméricas por separado con este ácido ya que permitió reconocer que con estas condiciones el sistema de anillación cinco-seis del oplopano se conservó y además el rearrreglo del doble enlace exocíclico fue estereoselectivo hacia  $\Delta^{1(9)}$  sin que se produjera la competitividad de la reacción de formación del isómero geométrico por el cambio de orientación del metilo Me-15, por lo que en las condiciones usadas para su transformación dieron para ambas oplopanonas isoméricas la obtención cuantitativa de los productos **36** y **38** en la Figura 14.

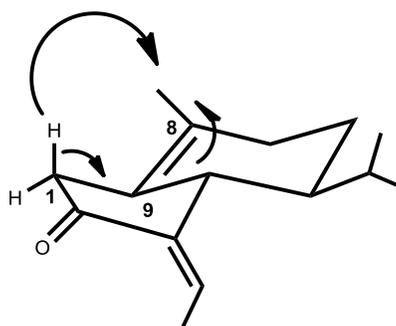
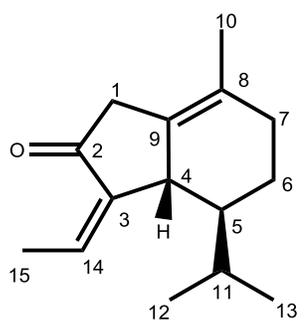


**Figura 14.** Obtención de las de oplopanonas isoméricas **36** y **38**.

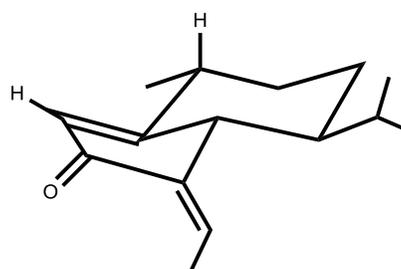
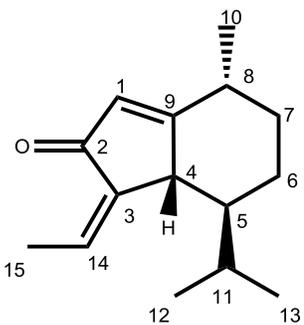
La isomerización estereoselectiva de la cetona sesquiterpénica **35**, con ácido *p*-toluensulfónico a través el sesquiterpeno **40** (no aislado) el cual generó el producto isomerizado mayoritario **36** se encuentra indicado en el Figura 15, en tanto que el producto de isomerización **37** y **38** se representa en el Figura 16. En la Figura 17 se ha representado espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto crudo **39**, de la reacción de la oplopanona **35** con el ácido perclórico  $\text{HClO}_4$ .



35

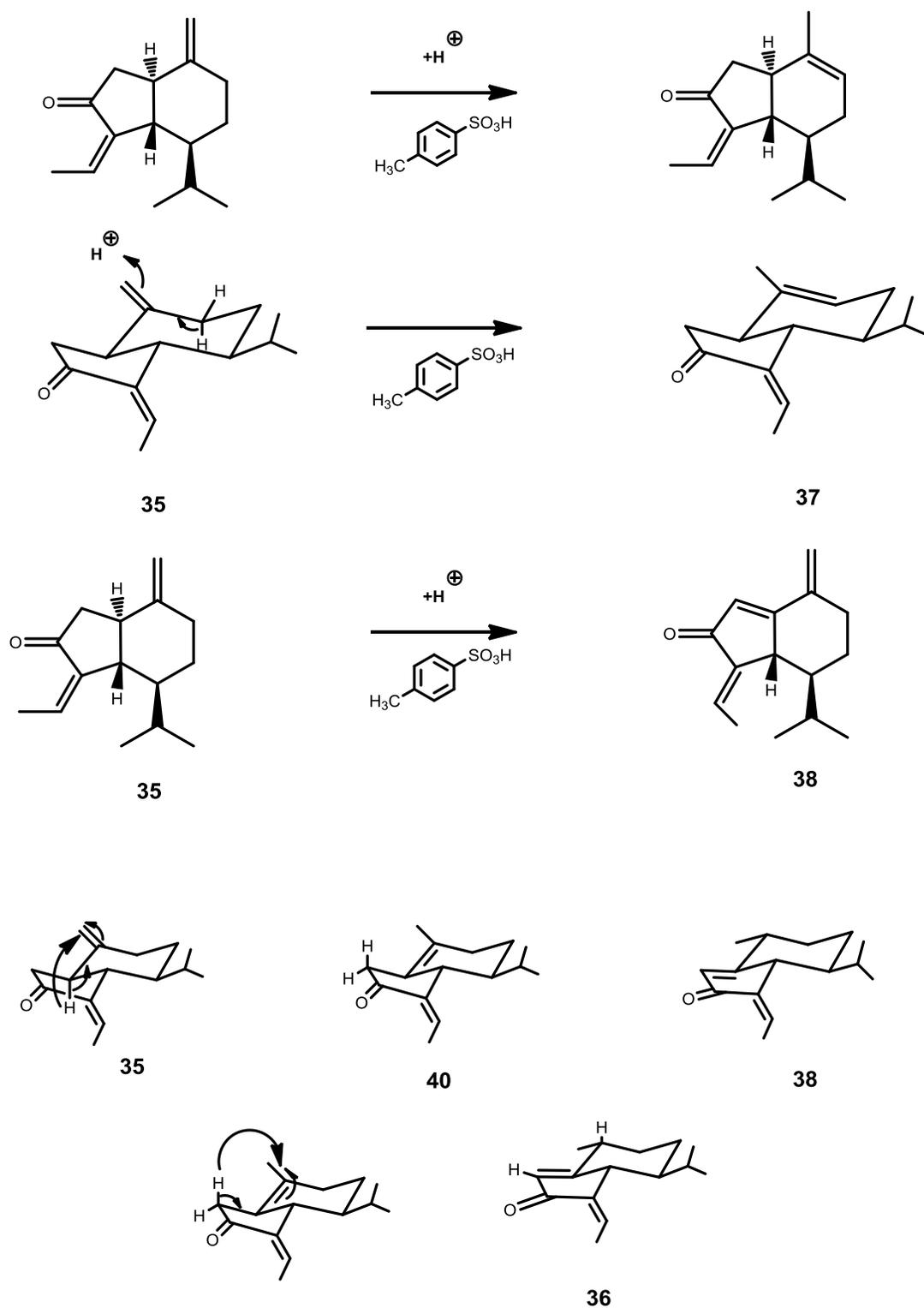


40

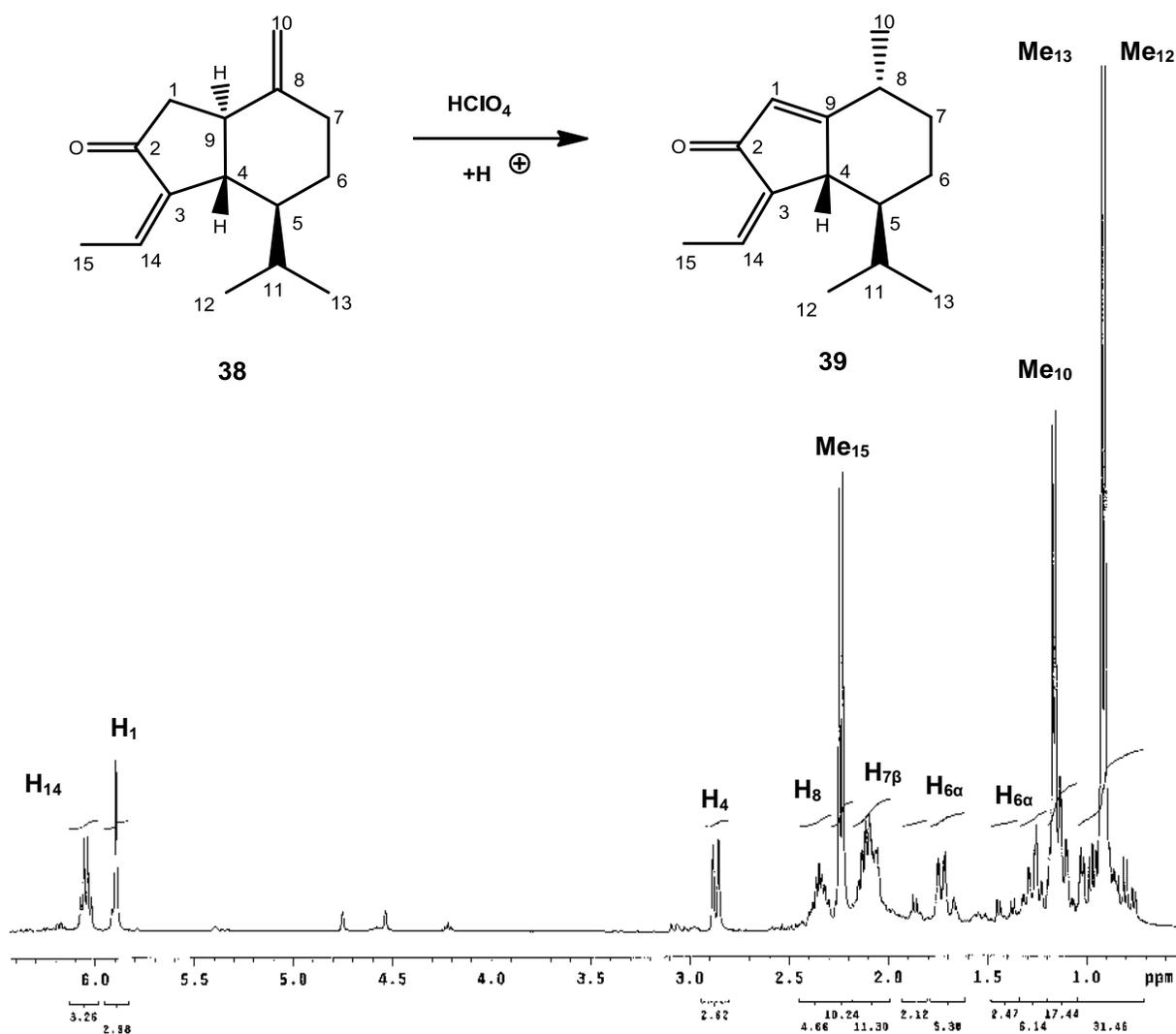


36

**Figura 15.** Mecanismo propuesto para la formación de **36** y **40** por tratamiento con el ácido *p*-toluensulfónico de la oplopanona **35**.



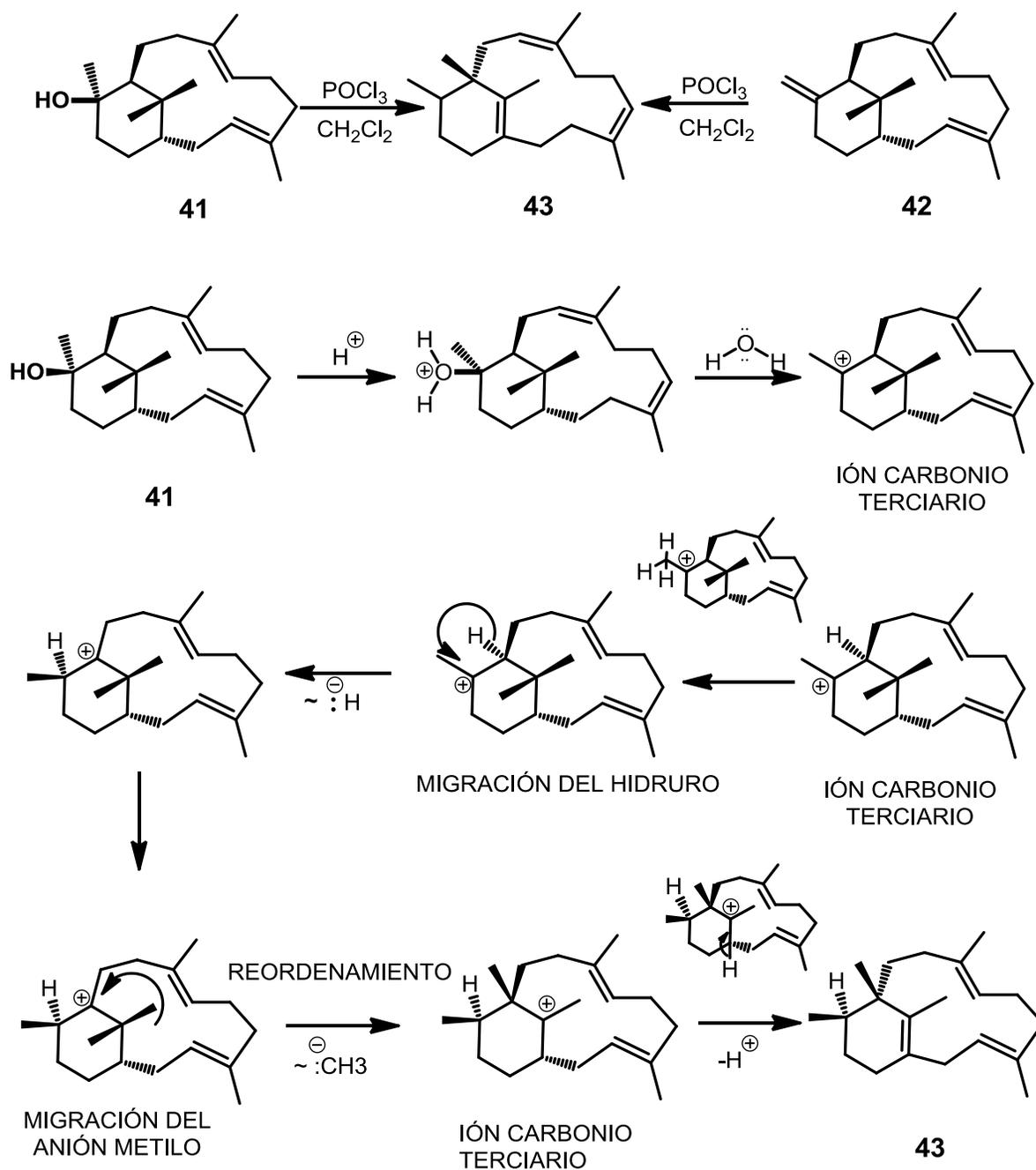
**Figura 16.** Mecanismo propuesto para la formación de **37** y **38** de la oplopanona **35** con el ácido *p*-toluensulfónico.



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto crudo **39**, de la reacción de la oplopanona **38** con el ácido perclórico  $\text{HClO}_4$ .

Por otro lado el (+)-12-*epi*-verticilol **41** (sólido) y el (+)-verticila-3,7,12(18)-trieno **42** (aceite), aislados de los extractos hexánicos de los tallos de la *Bursera kerberi* fueron sometidos al tratamiento ácido usando ya sea el cloruro de tionilo o el oxiclورو de fósforo en el que ambos experimentos dieron el mismo producto de rearrreglo cuya estructura fue propuesta como **43**, con excelentes rendimientos, preferentemente con el oxiclورو de fósforo.

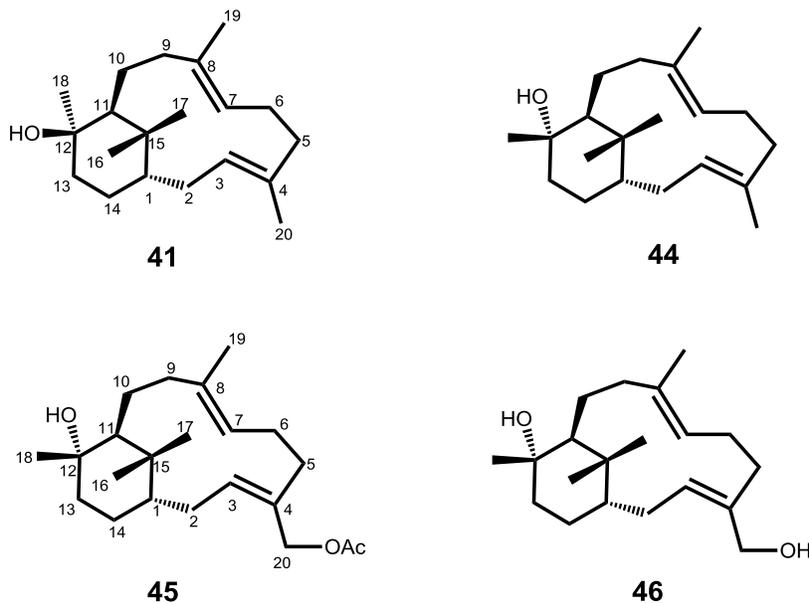
En el Figura 18 se muestra el mecanismo que fue propuesto para la transformación de los verticilenos **41** y **42** para dar el producto de rearrreglo **43**.



**Figura 18.** Mecanismo de la formación propuesto para el fomactatrieno **43** a partir del 12-*epi*-verticillol **41** con el oxiclورو de fósforo.

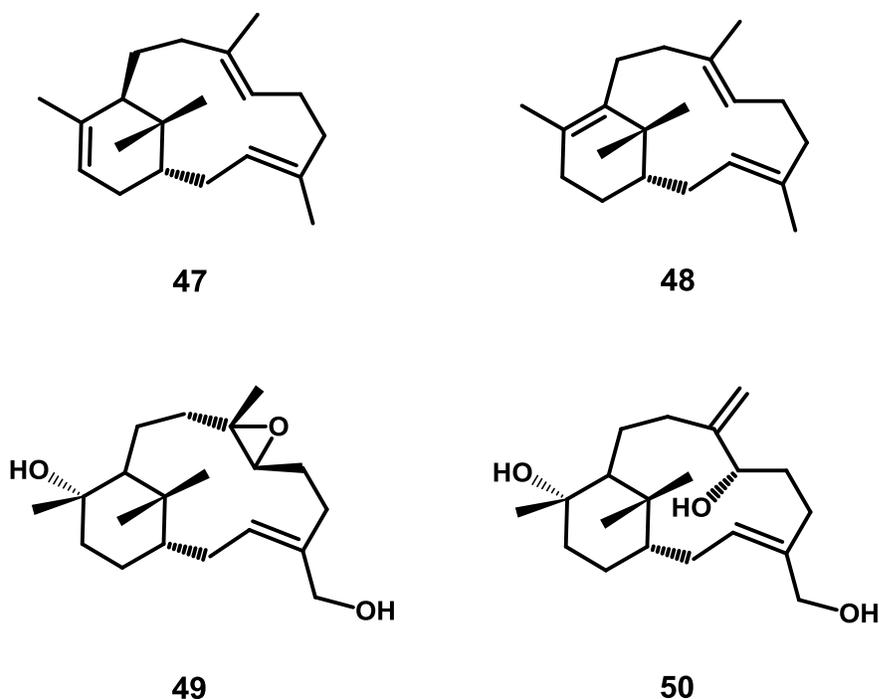
#### 4.2. Verticilenos y su importancia biológica

Los verticilenos han encontrado en fuentes muy diversas como de líquenes ó musgos, Pináceas, Taxáceas y en Burseraceas, de las cuales se han aislado de los extractos hexánicos de los tallos de la *Bursera kerberi* y *Bursera suntui*<sup>48-52</sup> los metabolitos obtenidos de ellas han sido caracterizados, y se ha obtenido su configuración absoluta,<sup>53</sup> los cuales poseen dos dobles enlaces trisustituídos y un oxhidrilo terciario como el (+)-verticilol **44** y el (+)-12-*epi*-verticilol **41**, también los verticilenos funcionalizados en C-20 como **45** y **46**, todos ellos naturales obtenidos enantioméricamente puros, Figura 19.



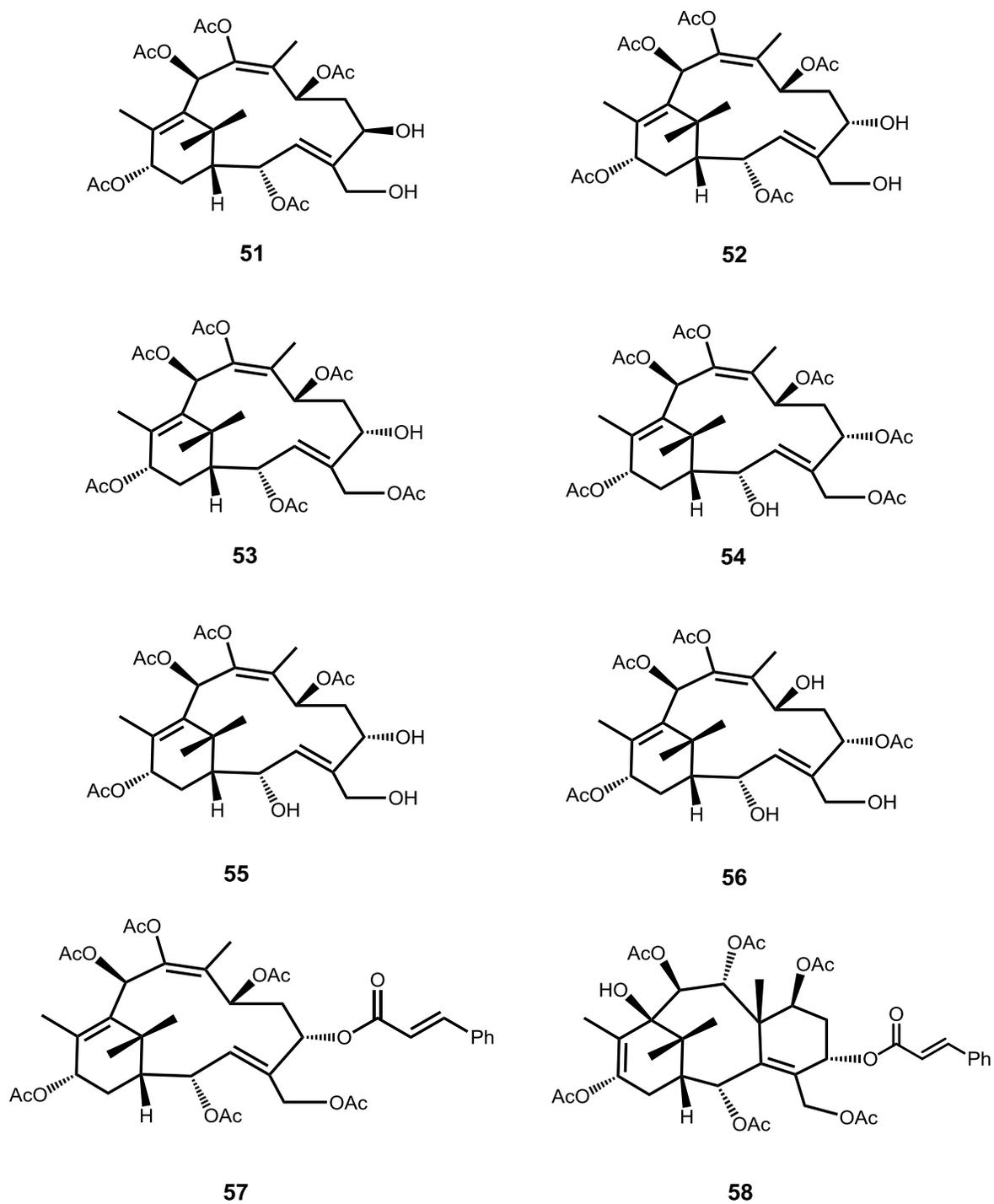
**Figura 19.** Metabolitos obtenidos de los extractos hexánicos de los tallos de la *Bursera kerberi*, y *Bursera suntui* **41**, **44**, **45** y **46**.

También se han aislados otros verticilenos de la *Bursera suntui*<sup>54</sup> en bajos rendimientos como (+)-verticila-3,7,12-trieno (**47**), (+)-verticila-4(20),7,11-trieno (**48**), (+)-7,8-epoxiverticil-3-en-12,20-diol (**49**), y el (+)-verticilla-3,8(19)-dien-7,12,20-triol (**50**), Figura 20.



**Figura 20.** Metabolitos obtenidos de las fracciones polares del extracto hexánico de los tallos de *Bursera suntu*.

Como es bien sabido el descubrimiento del paclitaxel como un agente antitumoral excelente, ha propiciado la apertura de un campo de estudio muy extenso y se han promovido estudios relevantes acerca del paclitaxel mismo, así como de los diterpenoides considerados como taxoides, al no tener el sistema tricíclico como el paclitaxel y poseer únicamente sólo dos anillos, tal es el caso de las estructuras verticilénicas «taxoides» como el canadenseno **51**, el 5-*epi*-canadenseno **52**, los taxachitrienos A **53** y B **54** y el 5-desacetiltaxachitrieno B **55**, algunas Taxuspinas **56** a **58**, todas ellas con potenciales terapéuticos promisorios, en estudios previos muchas de ellas aún no han sido consideradas biogenéticamente precursoras del paclitaxel, Figura 21.



**Figura 21.** Estructuras verticilénicas taxoides.

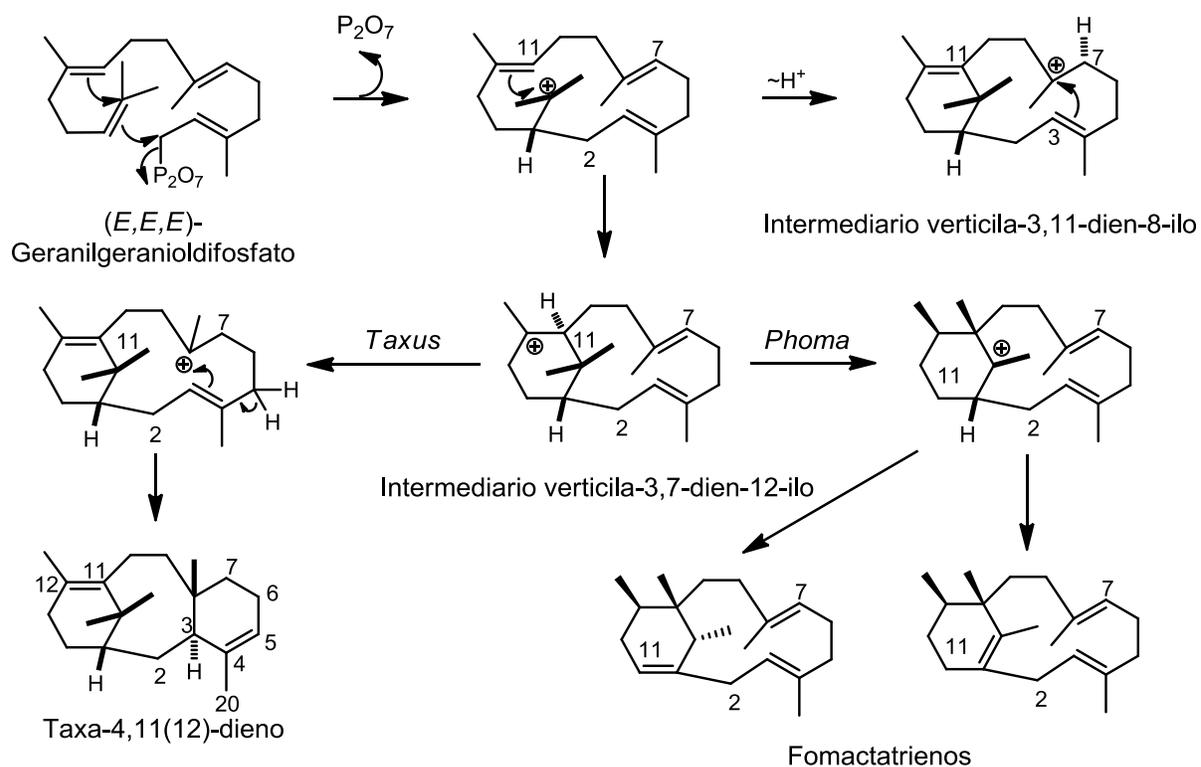
Dada la potencialidad terapéutica del paclitaxel, plantas como el *Taxus chinensis*, *Taxus baccata* y *Taxus wallichiana*, son plantas que se han escogido como fuentes productoras del mismo, solo que dan rendimientos muy bajos, por lo que la búsqueda de nuevas fuentes naturales y el estudio fitoquímico de las mismas representa una alternativa que desarrolle la potencialidad de este recurso natural biológicamente importante.

Además todas las estructuras diterpénicas previamente reportadas las cuales se han considerado como taxoides se encuentran multifuncionalizadas, ya sea con dobles ligaduras; funciones oxhidríticas ó sus respectivos acetatos ó algunos derivados esterificados como los cinamatos.<sup>55-58</sup>

Los verticilenos obtenidos de dos especies de Burseraceae han sido caracterizados estructuralmente semejantes a los esqueletos clasificados como taxoides, sólo que se encuentran escasamente funcionalizados.

Las fomactinas poseen esqueleto del Biciclo[9.3.1]pentadecano se encuentran relacionadas estructuralmente con los verticilenos. La fomactina A fue aislada de los extractos lipofílicos del hongo marino *Phoma sp*, se le han encontrado diversas propiedades biológicas, posteriormente se han reportado muchas más fomactinas como la B, B1, B2, C, D, E, etc. El ión carbonio terciario bicíclico que tiene el anillo de seis miembros en conformación de silla, es un intermediario que es común para la formación tanto de los verticilenos *exo* y *endo*, así como también en el procedimiento seguido en las ciclaciones para la formación de los esqueletos bicíclicos como el del fomacta-1(14)-3,7-trieno en donde ocurre la migración de un anión metilo de la posición C-15 al C-11 promovida por la formación del doble enlace C-1 hacia C-15 debida a la ruptura del enlace C-H del C-1 y finalmente la migración del ión hidruro en C-11 hacia el ión carbonio del C-12. El procedimiento de la formación del esqueleto tricíclico taxa-4(5),11(12)-dieno a través del intermediario común, se llevó a cabo mediante la ruptura heterolítica del C-H en el metileno C-5 y formación subsecuente del doble enlace C-5 a C-4 y posteriormente del desplazamiento de los electrones  $\pi$  del C-3; C-3 para el cierre de un nuevo anillo hacia C-8 y el corrimiento posterior del doble enlace hacia C-7 y la unión con el protón que proviene de C-11 al romperse heterolíticamente el

enlace C-H de C-11 para la formación del doble enlace endocíclico C-11 a C-12 y así producir el sistema tríciclico derivado del taxano Figura 22.<sup>59</sup>



**Figura 22.** Pasos biosintéticos propuestos para la formación del taxadieno y los fomactatrienos.

## 5. JUSTIFICACIÓN

El descubrimiento del paclitaxel como un excelente agente antitumoral, ha propiciado la apertura de un campo de estudio muy extenso y se han promovido estudios relevantes acerca del paclitaxel mismo, así como de los diterpenoides considerados como taxoides, al no tener el sistema tricíclico como el paclitaxel y poseer únicamente sólo dos anillos, tal es el caso de las estructuras verticilénicas «taxoides» con potenciales terapéuticos promisorios.

Además las fomactinas son otro grupo importante de diterpenoides que se encuentran relacionadas estructuralmente con los verticilenos se les han encontrado diversas propiedades biológicas, ya sea como antagonistas del sistema activador de plaquetas.

Dada la potencialidad terapéutica que ofrecen estas estructuras diterpenoides es importante encontrar otras fuentes naturales que ofrezcan estas estructuras que por medio de la transformación química se puedan encontrar nuevos compuestos o mejorar los rendimientos con los ya reportados, y así encontrar nuevas fuentes de abastecimiento.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1. OBJETIVO GENERAL:

Aislar e identificar los metabolitos provenientes de Burseraceae colectadas en distintas regiones de México. Una vez establecida la naturaleza diterpénica de los metabolitos se someterá a diferentes condiciones ácidas con la finalidad de promover cambios químicos que propicien la formación de nuevos compuestos ó que se mejoren significativamente los rendimientos de los métodos de obtención ya reportados.

### 6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Aislar, purificar e identificar los metabolitos provenientes de los extractos poco polares de la *Bursera keberi* y *Bursera suntui* colectadas en los Estados de Michoacán, Guerrero y Jalisco.
2. Una vez caracterizados, los metabolitos se someterán óptimamente a condiciones experimentales seleccionadas en cuanto a cantidades y condiciones de reacción frente al ácido perclórico; al ácido trifluoroacético; al eterato de trifluoruro de boro y al ácido *m*-cloroperbenzoico, tomando como punto de partida experimentos previamente reportados y llevados a cabo en nuestro laboratorio con otros sistemas terpenoides y a la experimentación con ácidos comercialmente de fácil acceso.
3. El seguimiento experimental se llevará a cabo mediante un monitoreo analítico, utilizando RMN y una vez aislados y purificados los productos de los diferentes tratamientos ácidos su caracterización se complementará con rotación específica, espectrofotometría de IR, espectrometría de masas, RMN en una y dos dimensiones, si los derivados obtenidos son productos sólidos la caracterización se acompañará con el p.f. óptimo, difracción de rayos X y determinaciones estereoquímicas.

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

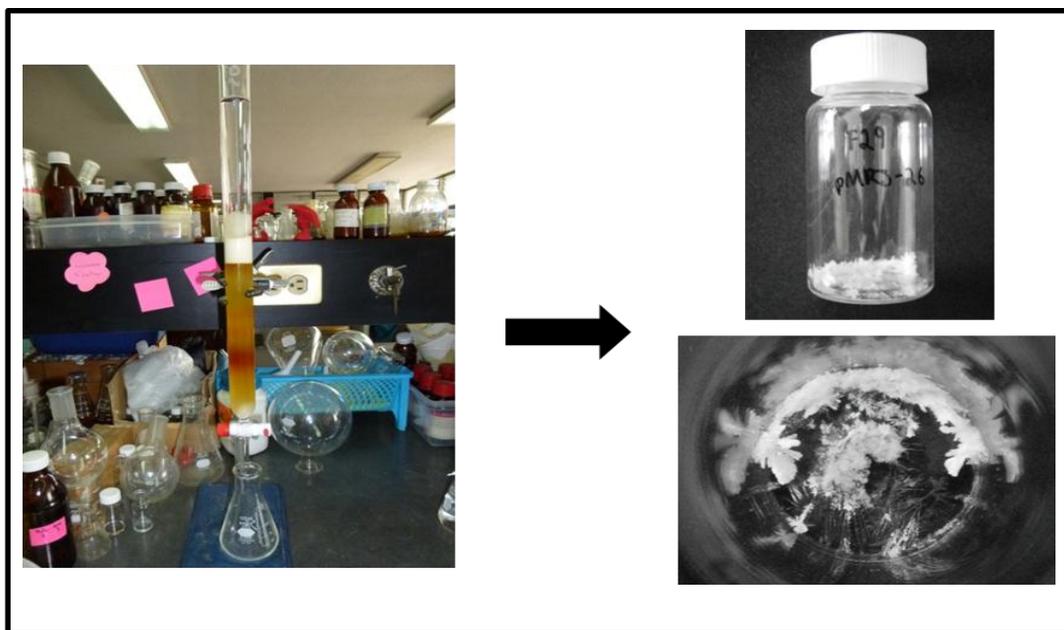
### 7.1. Procesamiento del extracto hexánico y metabolitos aislados

Para la obtención de las materias primas, se procedió a colectar los tallos de las dos especies en estudio, los cuales se cortaron en pequeños canutos para luego ser macerados y así obtener los extractos hexánicos tanto de la *Bursera keberi* colectada en la localidad de Charapendo, municipio de Gabriel Zamora, en el Estado de Michoacán de Ocampo y en el Arenal en el Estado de Jalisco. Los tallos para obtener los extractos hexánicos de *Bursera suntui* se colectaron en el kilómetro 72 del tramo carretero Iguala-Chilpancingo de la carretera núm. 95, cerca de Zumpango del Río, en el Estado de Guerrero, México, ambas colectas se realizaron durante los meses de agosto a noviembre del 2013.

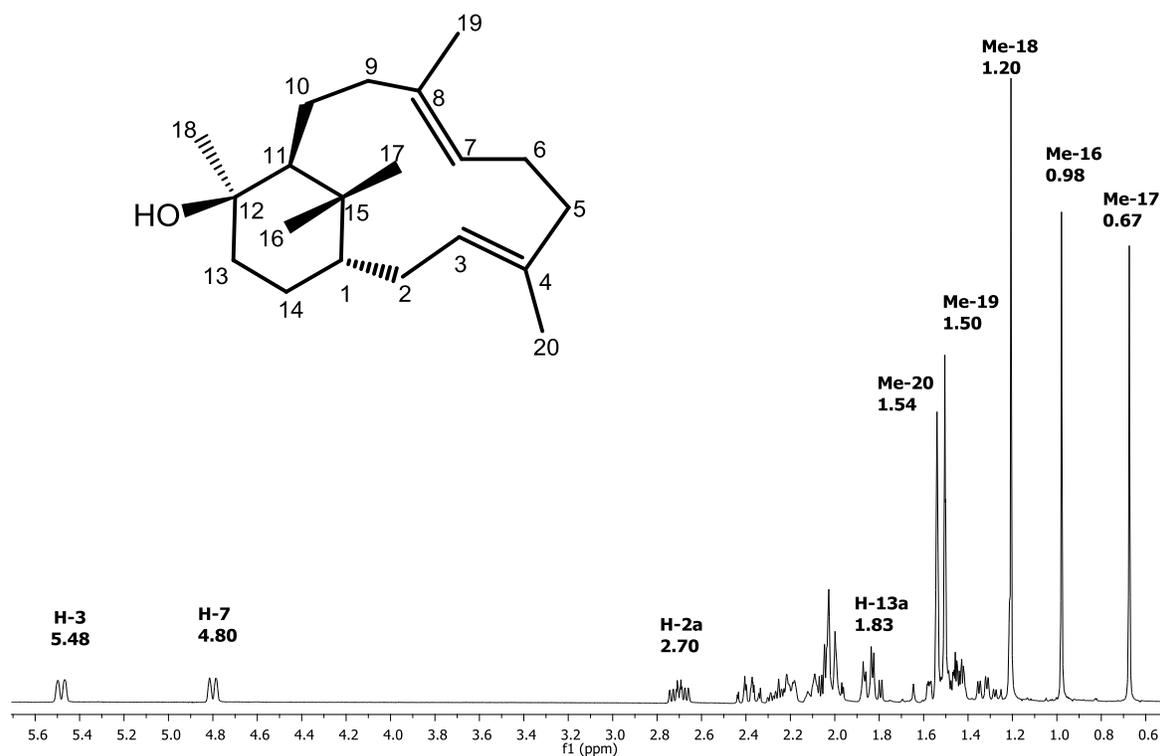
Los tallos de la *Bursera keberi*, se cortaron en pequeños canutos y fueron colocados cada uno en un bidón de 20 litros, dando un peso aproximado de 12 kg y fueron sometidos a maceración hexánica, durante un período de siete a quince días, transcurrido este tiempo, el licor de extracción se filtró dando una solución amarillo claro que una vez que se concentró mediante un evaporador rotatorio, el peso del extracto hexánico de tallos de *Bursera keberi* fue aproximadamente de 30 g y tuvo un aspecto oleoso amarillento y denso. Se repitió este procedimiento hasta la quinta extracción, conservando todos los extractos hexánicos por separado.

Se tomó una alícuota de 9.2 g del extracto de *Bursera keberi* el cual fue sometido a proceso cromatográfico en una columna empacada con sílica gel y una pequeña porción de alúmina colocada en la parte superior. La elución se inició con hexano destilado y frío, en donde en las fracciones de baja polaridad de la F-19 a la F-36 se obtuvo principalmente 1 g de un sólido en forma de agujas de bajo punto de fusión p.f. 71-72 °C correspondiente al (1S,3E,7E,11S,12R)-(+)-verticila-

3,7-dien-12-ol, llamado (+)-12-*epi*-verticilol (**41**), donde se muestra su aspecto sólido en la Figura 23 y su espectro RMN de  $^1\text{H}$  en la Figura 24.

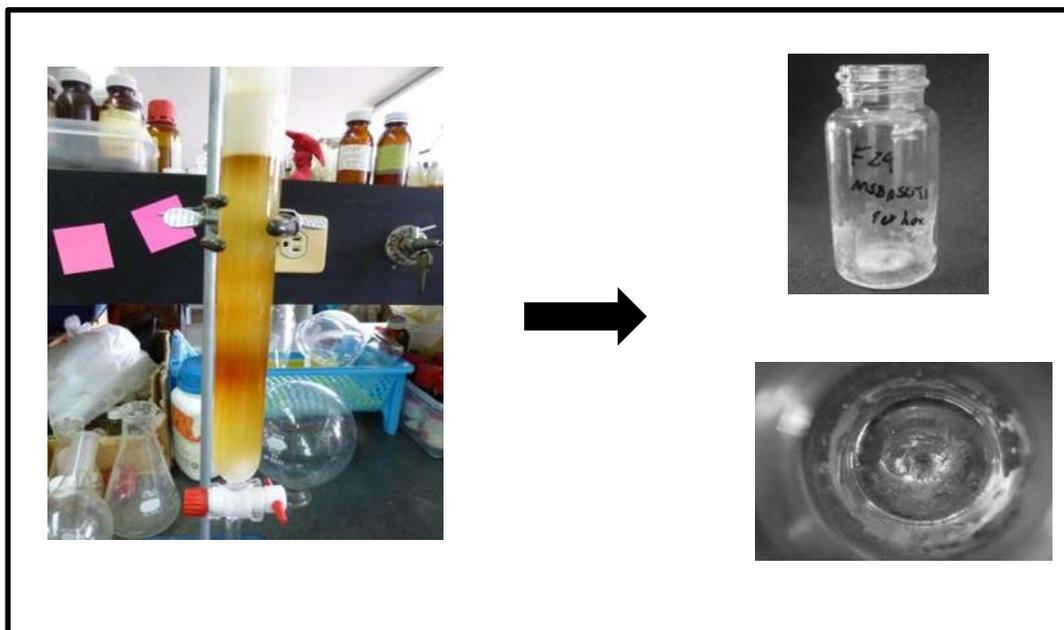


**Figura 23.** Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco cristalino correspondiente al (+)-12-*epi*-verticilol (**41**).

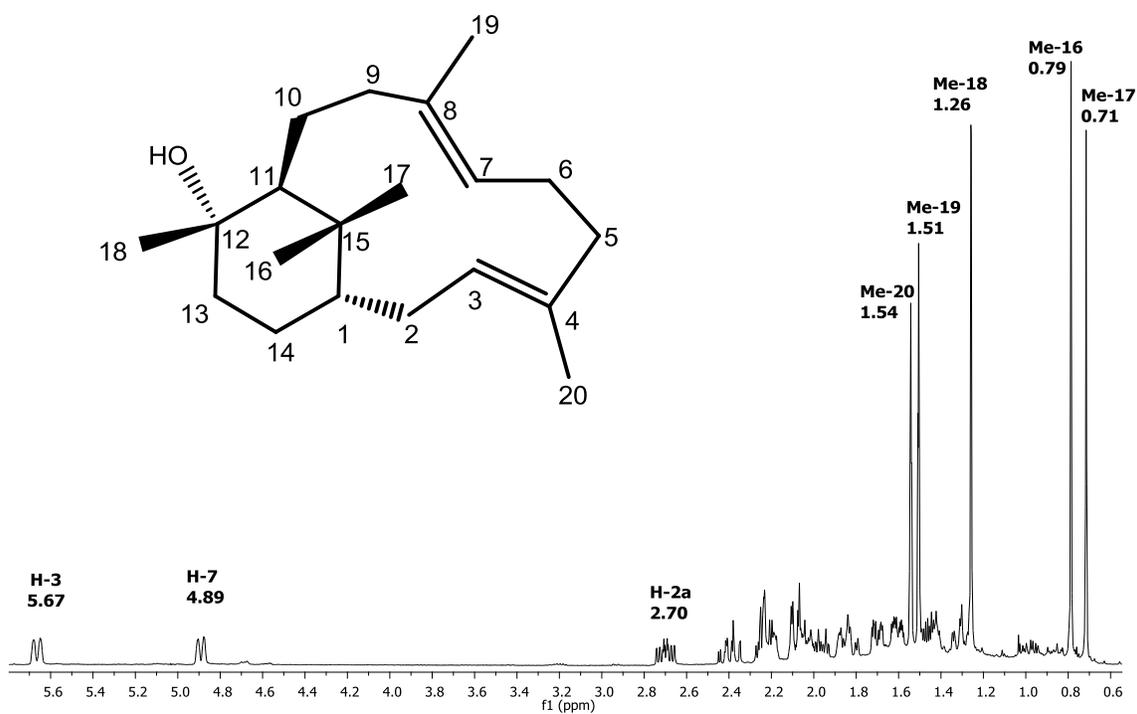


**Figura 24.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del (+)-12-*epi* verticilol (**41**).

Se tomaron de 8 g del extracto de *Bursera suntui* se sometieron al mismo proceso de cromatográfico de separación en columna. La elución se inició con hexano destilado y frío, en donde en las fracciones de baja polaridad, de la F-20 a la F-31, se obtuvo principalmente 0.8 g de un sólido en forma de agujas de bajo punto de fusión p.f. 69-71 °C correspondiente al (+)-verticilol (**44**) que se muestra su aspecto sólido en la Figura 25 y su espectro RMN de <sup>1</sup>H en la Figura 26.

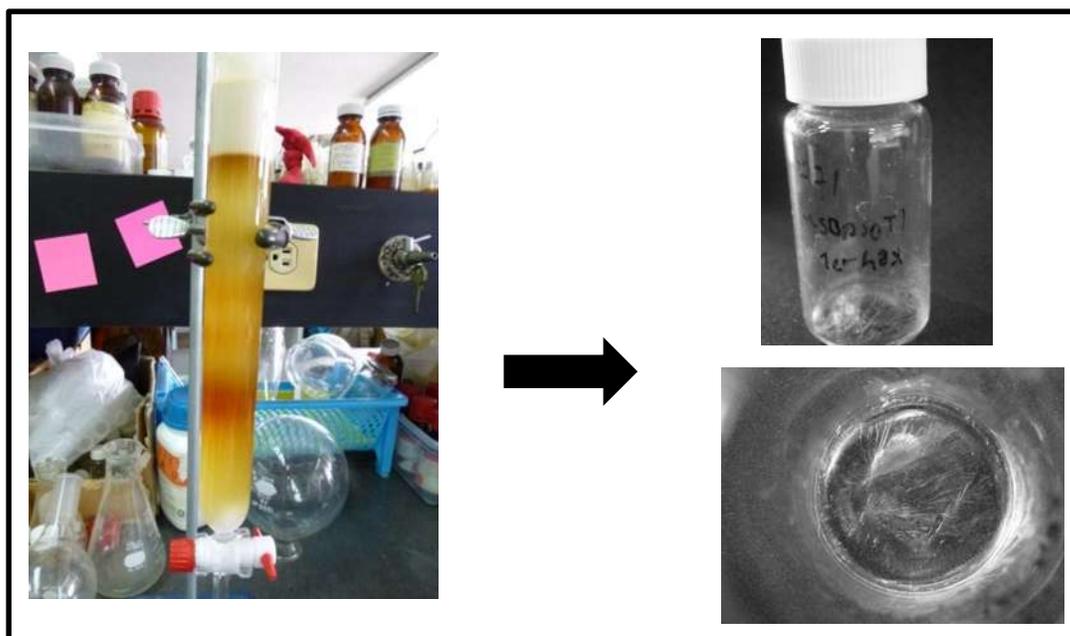


**Figura 25.** Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco cristalino correspondiente al (+)-verticilol (**44**).

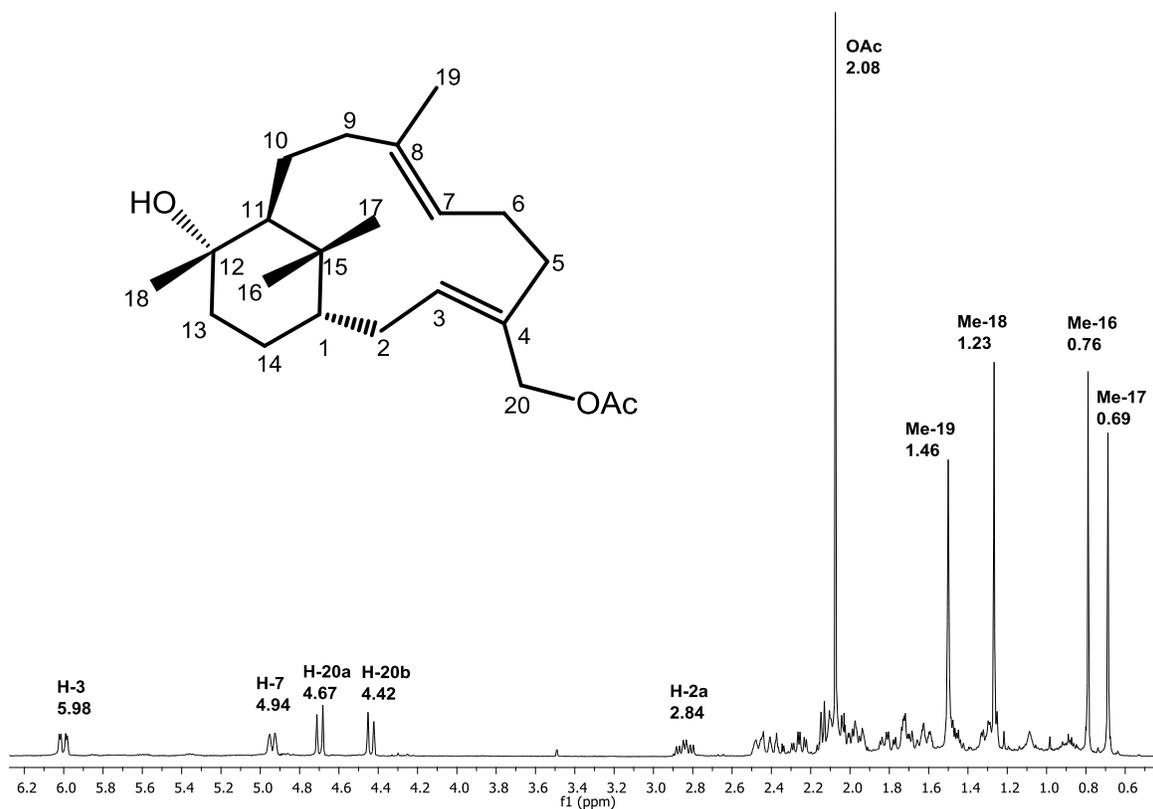


**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del (+)-verticilol (**44**).

De la fracción F-68 a la F-74 se obtuvo 0.05 g de un sólido en forma de agujas de p.f. 72-75 °C correspondiente al 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**) que se muestra su aspecto sólido en la Figura 27 y su espectro RMN de  $^1\text{H}$  en la Figura 28.

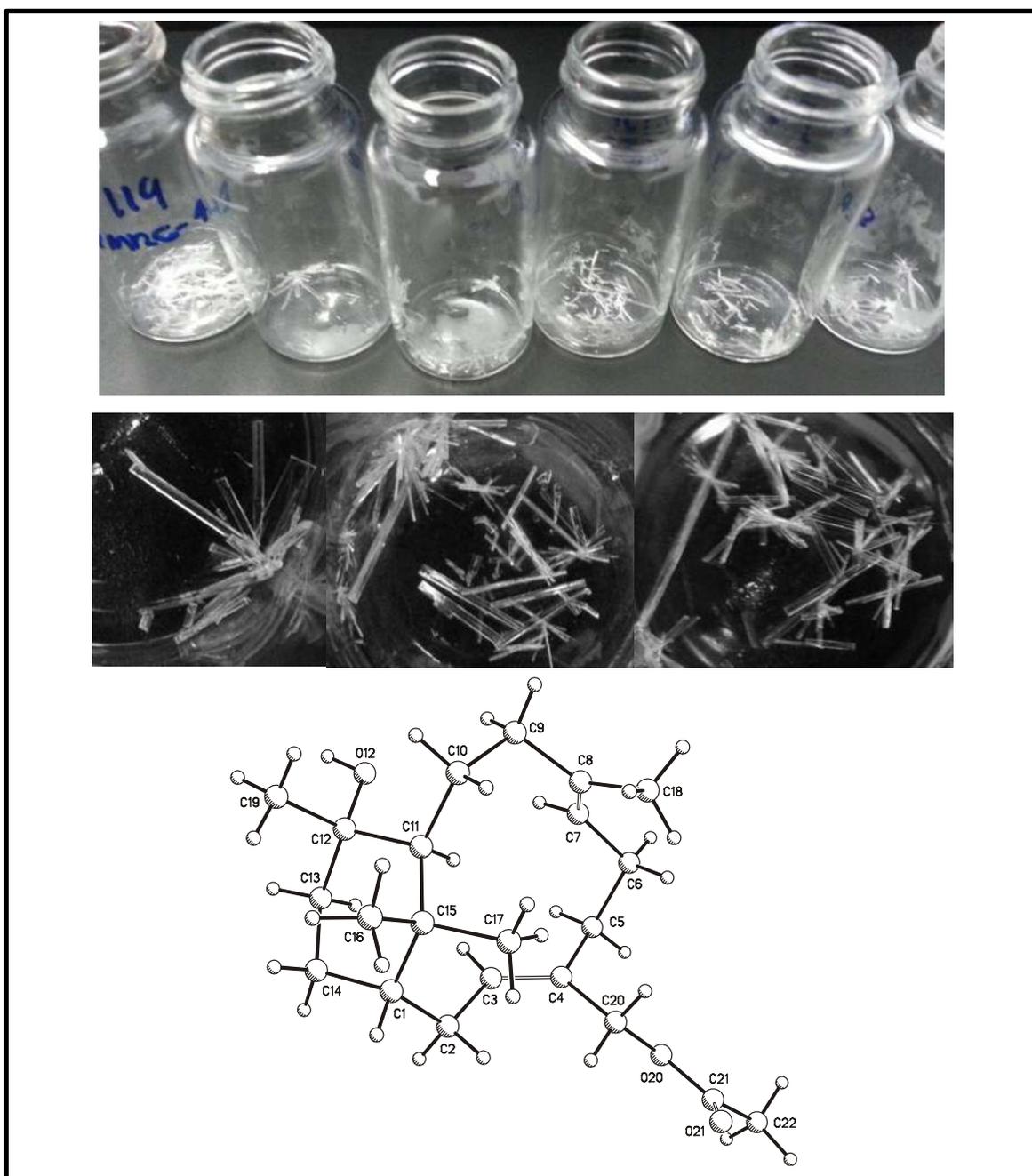


**Figura 27.** Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco cristalino correspondiente al 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**).



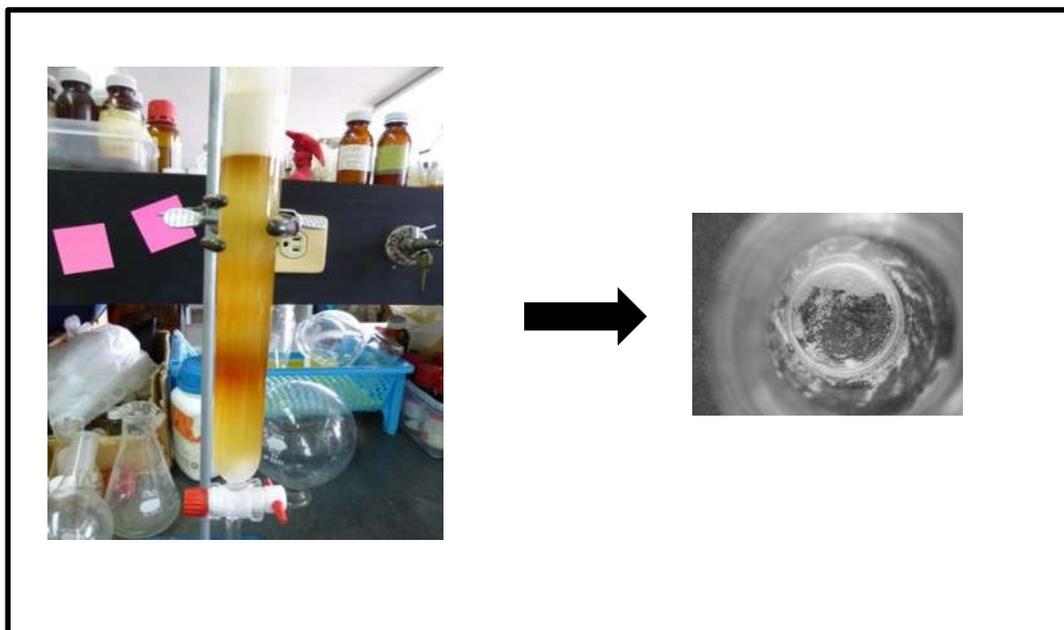
**Figura 28.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**).

En posteriores cromatografías del extracto hexánico de *Bursera suntui* se logró obtener cristales adecuados para difracción de rayos X del 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**) y su estructura de rayos X, los cuales se muestran en la Figura 29, esto permitió confirmar su configuración absoluta como (1*S*,3*Z*,7*E*,11*S*,12*S*)-(+)-20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol en base a los parámetros de Flack  $x = -0.1(2)$  y Hooft  $y = -0.02(5)$ , los valores obtenidos de los parámetros para la configuración opuesta fueron  $x = 1.1(2)$  y Hooft  $y = 1.02(5)$  con una  $R = 4.2\%$ .

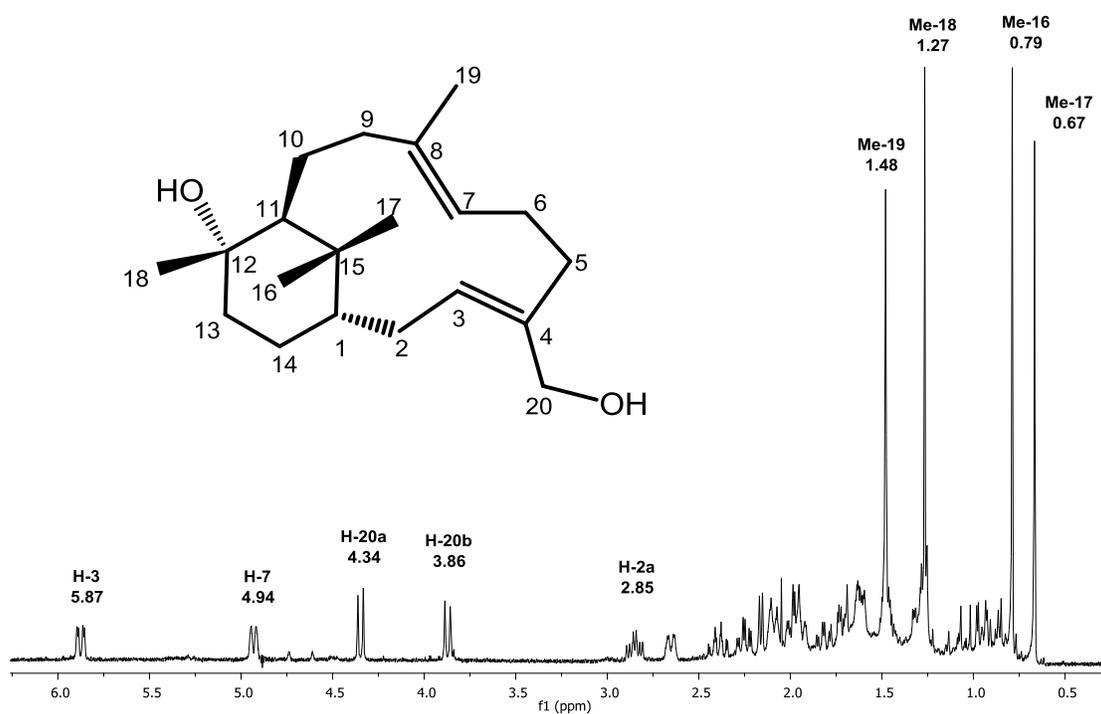


**Figura 29.** Cristales obtenidos del 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**) y su estructura de rayos X.

En la fracción F-80 a la F-91 se obtuvo 0.05 g de un sólido blanco en forma de polvo de p.f. 72-75 °C correspondiente al verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**) que se muestra su aspecto sólido en la Figura 30 y su espectro RMN de  $^1\text{H}$  en la Figura 31.



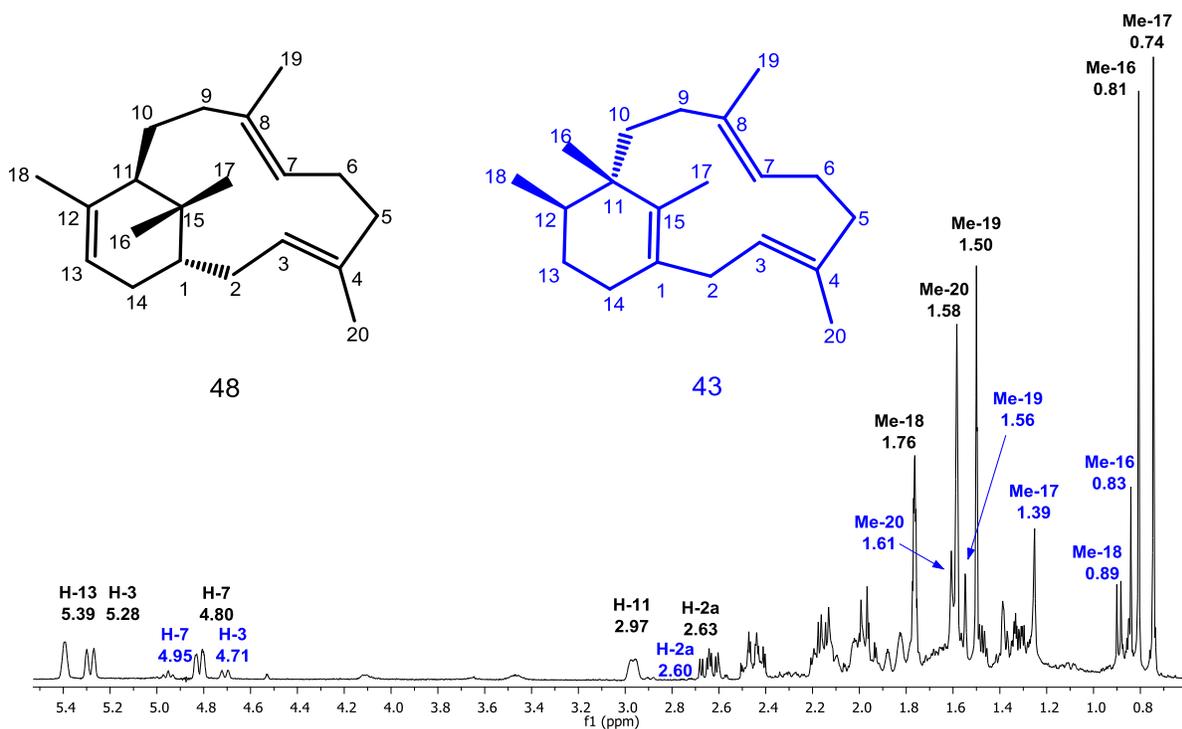
**Figura 30.** Proceso cromatográfico para la obtención de sólido blanco amorfo correspondiente al verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**).



**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**).

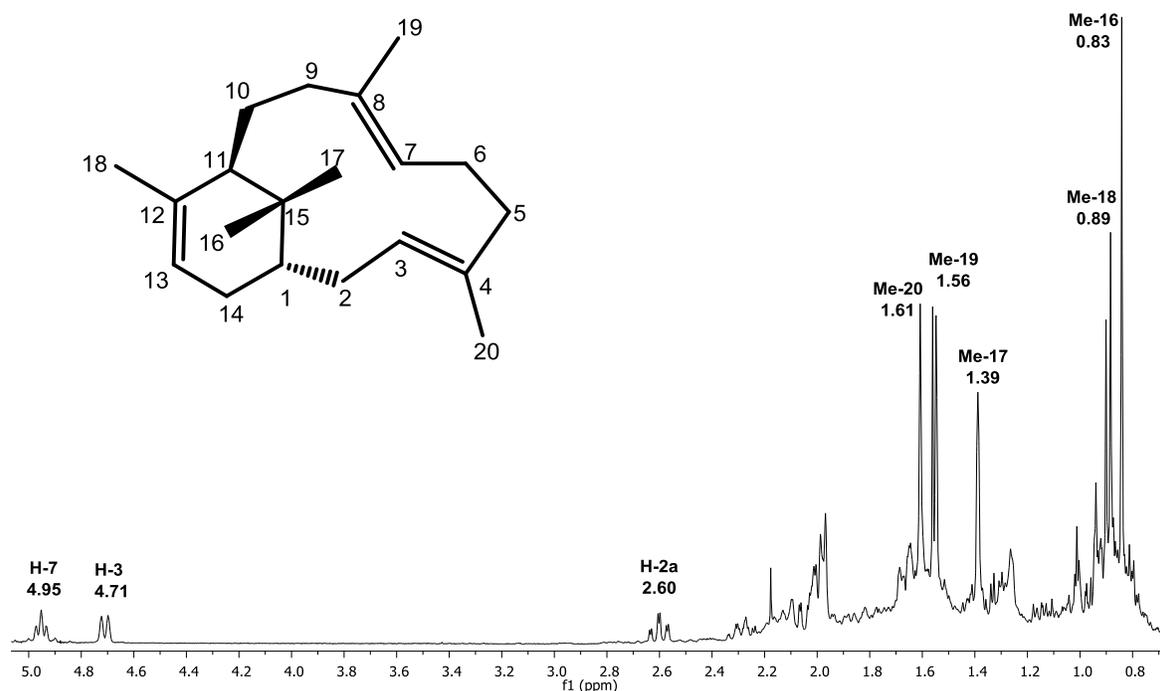
## 7.2. Tratamientos ácidos

Una vez obtenida la materia prima se comenzó con las pruebas de los tratamientos ácidos empezando con el (+)-12-*epi* verticilol, se tomaron 20 mg y se disolvieron en 8 mL de cloruro de metileno se llevó a temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos para después adicionarle 0.1 mL de ácido trifluoroacético dejándolo reaccionar durante 2 horas a temperatura de  $4^{\circ}\text{C}$  obteniéndose dos productos uno de deshidratación **48** y el otro de rearreglo **43** en una proporción de 9:1. Posteriormente se continuó con otro ácido, se optó por el ácido *m*-cloroperbenzoico comenzando con 20 mg de ácido a temperatura ambiente durante 24 horas obteniéndose una mezcla de productos. Se siguió con los tratamientos ácidos ahora con el ácido perclórico tomando 20 mg disolviendo en 8 mL de cloruro de metileno se llevó a temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  30 min para después adicionar 0.1 mL de ácido perclórico para dejar reaccionar a  $4^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas obteniéndose los productos **43** y **48** en una proporción 2:3 como se muestra en la Figura 32.



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla de producto de deshidratación **48** y rearreglo **43**.

Se tomó la decisión de cambiar las condiciones de reacción, por lo que se redujo la concentración del ácido a un 50%, así como el disolvente en un 25% y el tiempo a 45 minutos obteniéndose selectivamente solo producto de deshidratación **48**, obtenido previamente por nuestro equipo de trabajo de manera natural como se muestra en la Figura 33.



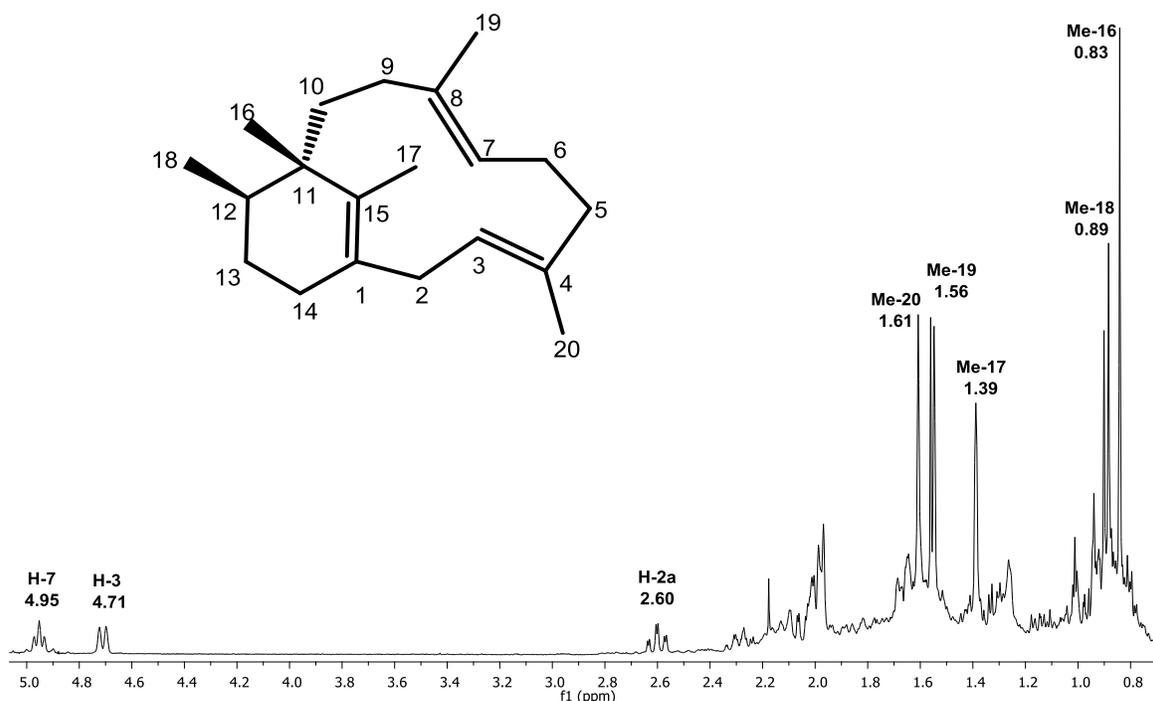
**Figura 33.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto de deshidratación **48**.

Se procedió a modificar las condiciones de reacción tomando la misma cantidad de materia prima disolviéndola en 8 mL de cloruro de metileno llevando a  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 min para después adicionar 0.4 mL de ácido perclórico dejando reaccionar durante 3 horas a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  obteniendo dos productos **43** y **48** en una proporción de 9:1.

Después se realizaron pruebas con el eterato de trifluoruro de boro, disolviendo 20 mg de muestra disuelta en 8 mL de cloruro de metileno la cual se llevó a  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min para después adicionar 0.1 mL del eterato de trifluoruro de boro dejando reaccionar a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas obteniendo el producto de rearreglo **43** con rendimientos cuantitativos como se muestra en la Figura 34. El mecanismo propuesto para la transformación del (+)-12-*epi*-verticilol y del verticilol es debido a que el alcohol terciario produce un intermediario común, un ión carbonio terciario, el cual se forma a partir de la deshidratación del alcohol

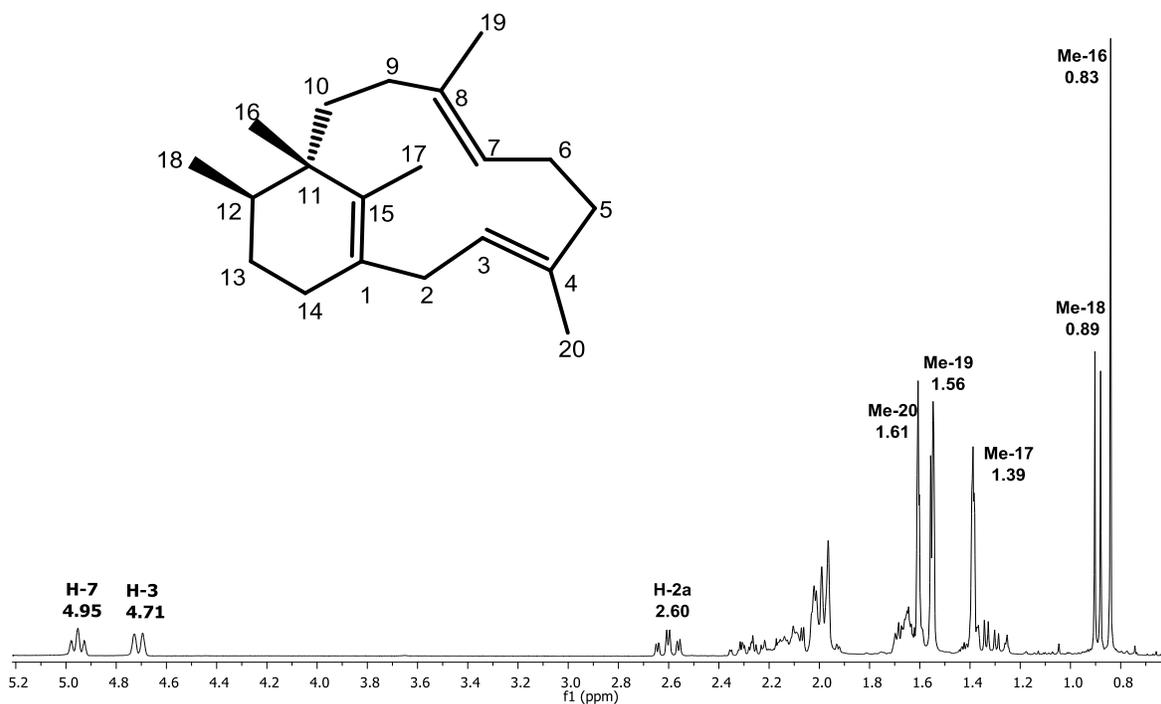
terciario originándose el doble enlace según la Regla de Markovnikov. Este ión carbonio terciario cuya deficiencia de carga la soporta el C-12, es promovido a formar otro ión carbonio terciario por medio de la migración de un ión hidruro de C-11 a C-12, produciendo el mencionado ión carbonio terciario, sólo ahora que la deficiencia de carga la soporta el átomo de carbono cabeza de puente C-11, además de que el ión hidruro de estereoquímica alfa migra por la misma cara en donde se encuentra, dando por consecuencia la unión alfa del H-12, quedando por lo tanto el metilo Me-18 con orientación beta y es este intermediario el que propicia la migración de un anión metilo desde la posición C-15 a la posición C-11, de uno de los metilos terciarios unidos a C-15, dando como resultado el reordenamiento debido a que ahora la colocación de este metilo se encuentra ahora en C-11 y el nuevo ión carbonio formado que también es terciario, viene a ser neutralizado por la formación del doble enlace C-1–C-15 mediante la ruptura heterolítica del enlace C-H del carbono metínico cabeza de puente C-1, aquí se presume que estos eventos pueden llevarse a cabo simultáneamente. Cabe hacer notar que ambos compuestos, el alcohol y el alqueno producen el mismo producto del rearrreglo en las mismas condiciones de reacción, de manera aproximadamente cuantitativa, por lo que la etapa de la formación del primer ión carbonio es decisiva. La estructura del nuevo producto rearrreglado, ahora tiene tres metilos vinílicos, un metilo terciario y un metilo secundario con estereoquímica beta. También es importante mencionar que se conservó el mismo tipo del sistema bicíclico derivado del Bicyclo[9.3.1]pentadecano, no dando lugar a la formación de otro tipo de anillaciones bicíclicas, considerando que este tipo de sistema, en las condiciones en las que se llevó a cabo la reacción, tiene una barrera de energía alta para pasar a otro sistema anular diferente. En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , pueden apreciarse claramente las señales de los tres metilos vinílicos desplazados en 1.61, 1.56 y 1.39 ppm respectivamente, la señal doble del nuevo metilo secundario desplazada en 0.89 ppm con  $J = 7.0$  Hz y la del metilo terciario desplazada en 0.83 ppm como se muestra en la Figura 33. Estos resultados espectroscópicos fueron comparados con los ya reportados, coincidiendo con el compuesto que pertenece al grupo de los fomactatrienos que se han aislado de fuentes marinas

como en hongos *Phoma* sp, cabe mencionar que los fomactatrienos son conocidos como antagonistas potentes del factor activador de plaquetas (PAF).



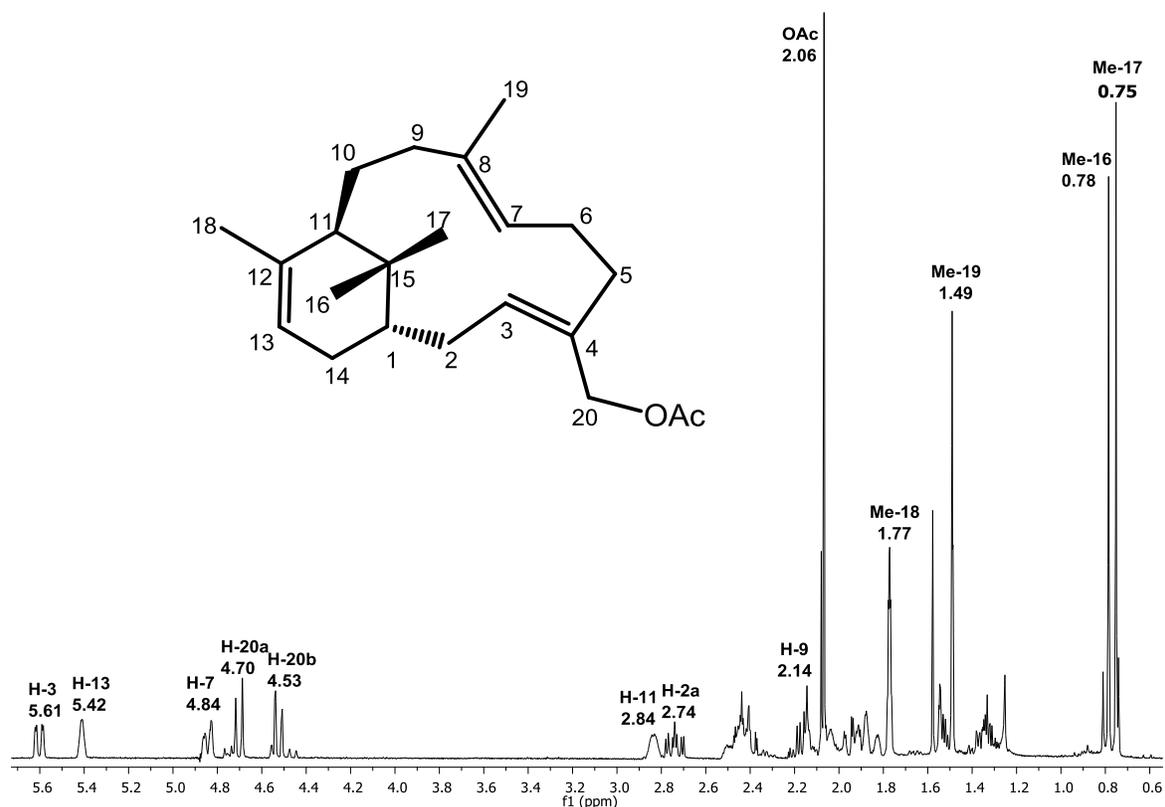
**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto de rearrreglo 43.

Debido a la importancia del producto del rearrreglo como un isómero de los fomactatrienos aislados de fuentes marinas se realizó una cromatografía en columna con gel de sílice impregnada con nitrato de plata obteniéndose buenos resultados como se muestra en la figura 35.



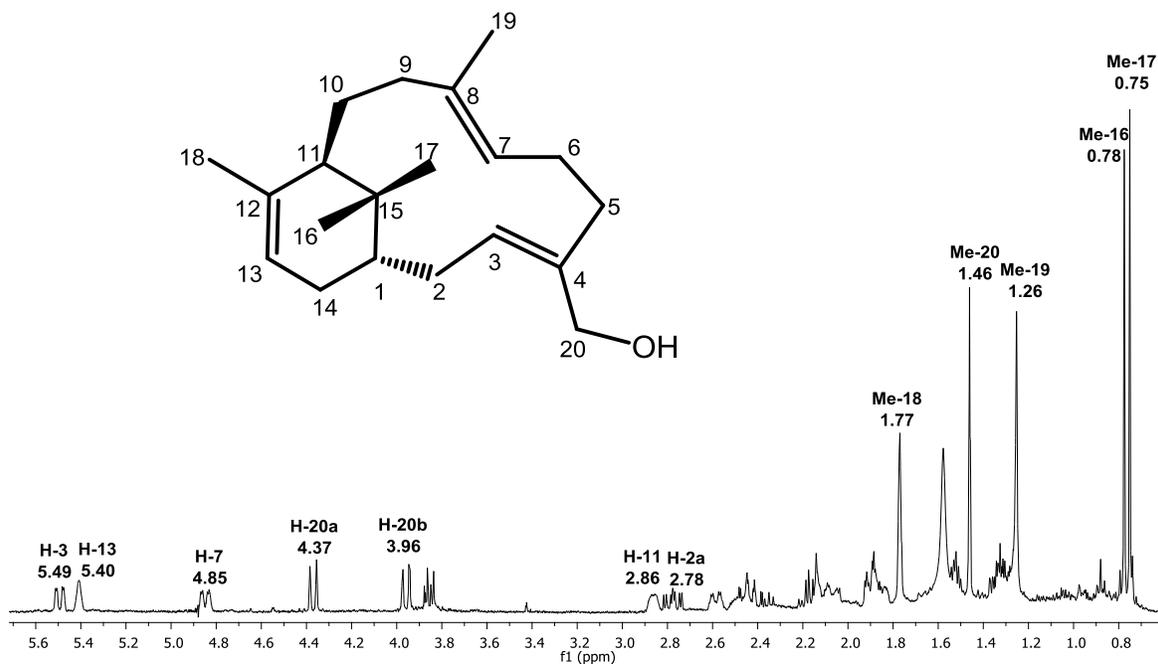
**Figura 35.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto de rearrreglo **43** purificado impregnando el gel de sílice con nitrato de plata.

Una vez conocidas las condiciones ideales para favorecer un producto sobre otro seleccionamos el ácido perclórico para obtener de manera cuantitativa el producto de deshidratación, tomamos 20 mg del 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**), se disolvió en 6 mL de cloruro de metileno lo dejamos a 4 °C por 30 minutos para después adicionar 0.05 mL de ácido perclórico dejándolo reaccionar a temperatura de -4 °C por 45 min para después extraerlo obteniendo un nuevo producto de deshidratación **59** de manera cuantitativa como se muestra su espectro de RMN de <sup>1</sup>H en la Figura 36 donde se observa una señal simple a 5.42 ppm que corresponde a protón vinílico 13, y otra señal simple a 1.77 ppm correspondiente al metilo vinílico 18.



**Figura 36.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto de deshidratación **59**.

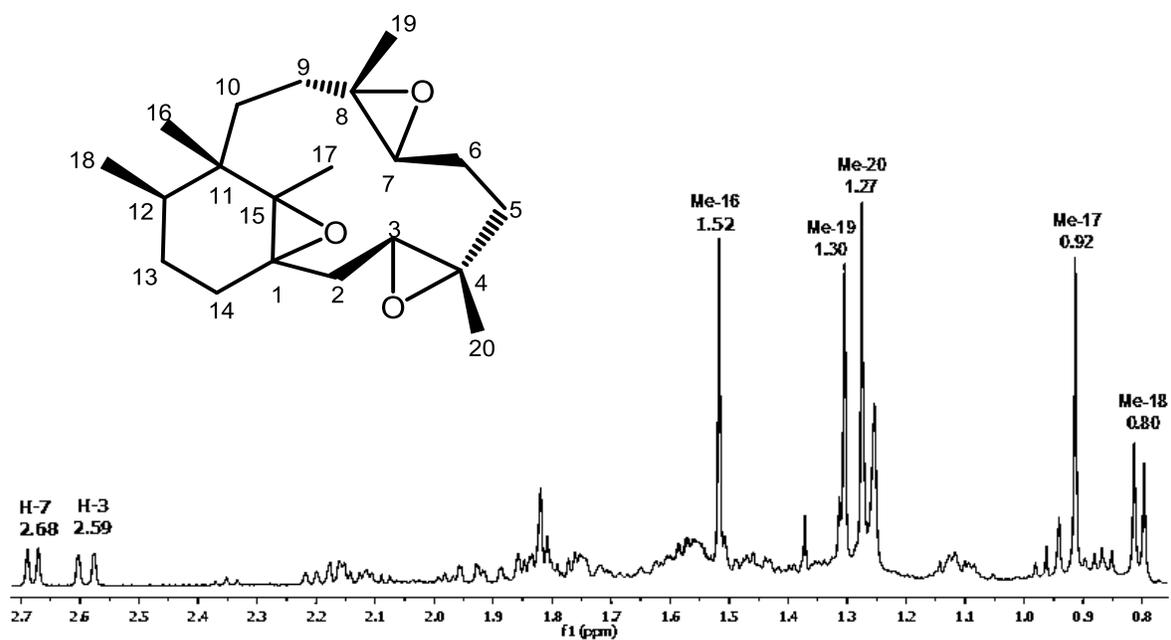
Observando los buenos resultados de deshidratación del 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol se decidió probar cual sería la selectividad al tener dos grupo oxidrilos uno terciario y el otro primario como es el caso del verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**); así que se tomaron 20 mg, se disolvieron en 6 ml de cloruro de metileno se dejó a  $-4^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos para después adicionar 0.05 ml de ácido perclórico dejándolo reaccionar a  $4^{\circ}\text{C}$  por 45 min para después extraerlo obteniendo un nuevo producto de deshidratación **60** de manera cuantitativa y selectiva la posición sin afectar al oxidrilo de 20 como se muestra su espectro de RMN de <sup>1</sup>H en la Figura 37 donde se observa una señal simple a 5.40 ppm que corresponde a protón vinílico 13, y otra señal simple a 1.77 ppm correspondiente al metilo vinílico 18.



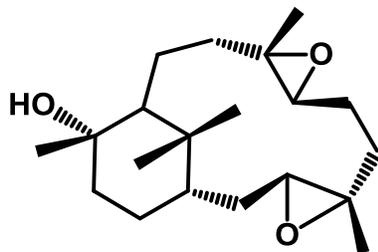
**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto de deshidratación **60**.

Conocidas las condiciones adecuadas para obtener el producto de rearreglo **43** se decidió someter a estas mismas condiciones al 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**) y verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**) pero no se obtuvieron los productos de rearreglo de éstos, solo se produjo la descomposición de la materia prima.

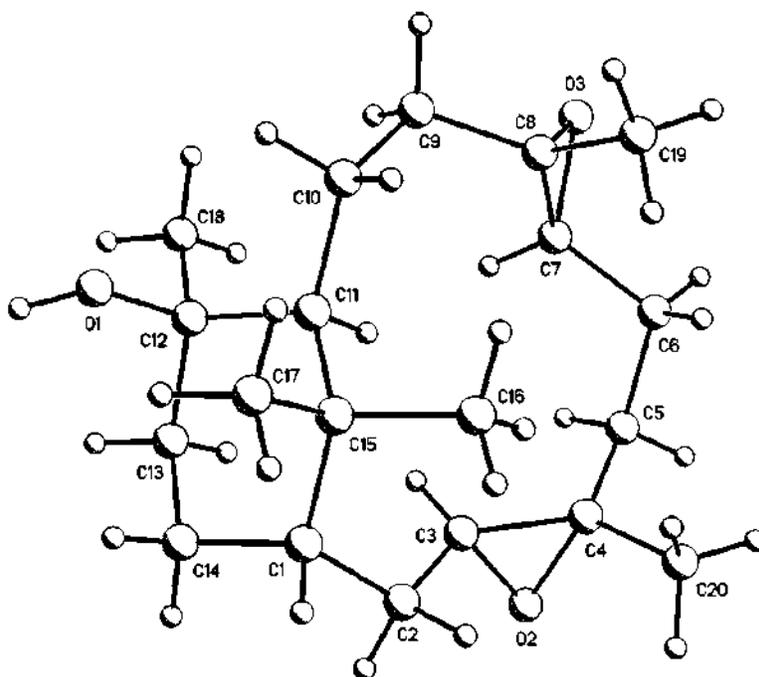
Optimizando la obtención de producto de rearreglo **43** se sometió éste a condiciones ácidas con el ácido *m*-cloroperbenzoico obteniéndose como producto principal el triepoxifomactatrieno (**61**) que se muestra su espectro en la Figura 38, donde se observan a 2.68 y 2.59 dos señales dobles bases de epóxido de los protones 7 y 3, de los cuales ya se conoce la estereoquímica de estos epóxidos en las posiciones de los carbonos 3-4 y 7-8 donde se reportó la configuración absoluta del (1*S*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*S*,12*R*)-(+)-3,4:7,8-diepoxiverticilan-12-ol (**62**)<sup>52</sup> que se muestra su estructura de rayos X en la Figura 39.



**Figura 38.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto principal triepoxifomactatrieno (61) de la epoxidación del producto de rearrreglo 43.



(1*S*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*S*,12*R*)  
-(+)-3,4:7,8-diepoxiverticillan-12-ol



**Figura 39.** Estructura de rayos X de (1*S*,3*S*,4*S*,7*S*,8*S*,11*S*,12*R*)-(+)-3,4:7,8-diepoxiverticillan-12-ol (**62**).

**Tabla 1.** Resultado de las reacciones efectuadas.

<b>Compuesto</b>	<b>Reactivo</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Producto de deshidratación</b>	<b>Relación en la mezcla de productos</b>	<b>Producto de rearreglo</b>
<b>41 y 44</b>	Et <sub>2</sub> O:BF <sub>3</sub>	6 h	4°C			<b>43</b>
<b>41 y 44</b>	HClO <sub>4</sub>	2 h	4°C	<b>48</b>	2:3	<b>43</b>
<b>41 y 44</b>	HClO <sub>4</sub>	45 min	4°C	<b>48</b>		
<b>41 y 44</b>	HClO <sub>4</sub>	3 h	4°C	<b>48</b>	1:9	<b>43</b>
<b>41 y 44</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	2 h	4°C	<b>48</b>	9:1	<b>43</b>
<b>45</b>	HClO <sub>4</sub>	45 min	4°C	<b>59</b>		
<b>46</b>	HClO <sub>4</sub>	45 min	4°C	<b>60</b>		
<b>43</b>	AMCPB	24 h	Ambiente	<b>Producto triepoxifomactatrieno</b>		

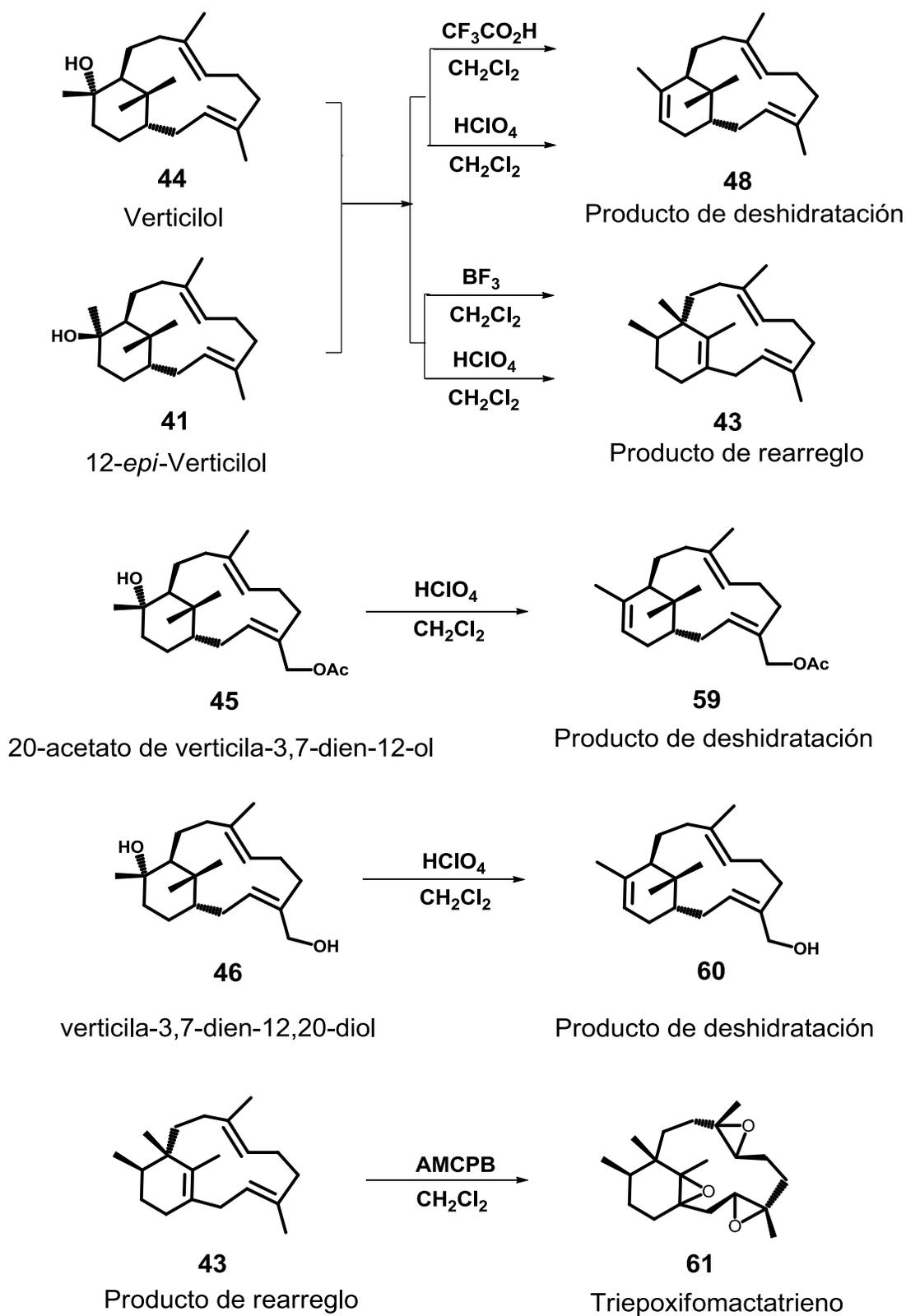
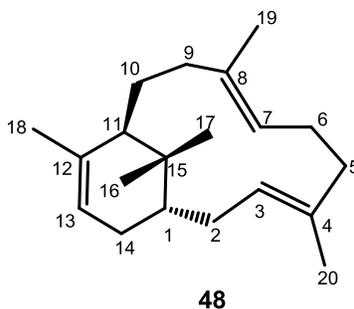


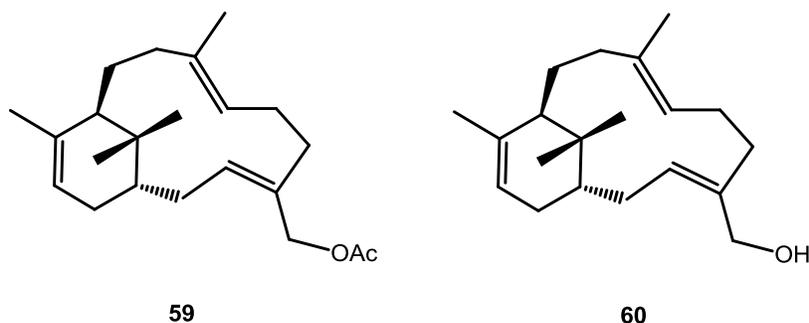
Figura 40. Esquema de reacciones.

## 8. CONCLUSIONES

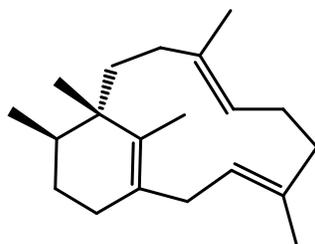
Se obtuvo el producto de deshidratación **48** utilizando el ácido perclórico partiendo del verticilol (**44**) o del 12-*epi*-verticilol (**41**) con buenos rendimientos, aunque este compuesto ya había sido aislado de manera natural se había obtenido en muy bajos rendimientos.



Conocidas estas condiciones de deshidratación se sometieron al mismo tratamiento ácido los compuestos 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**) y verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**) obteniéndose dos nuevos productos de deshidratación **59** y **60** en buenos rendimientos.

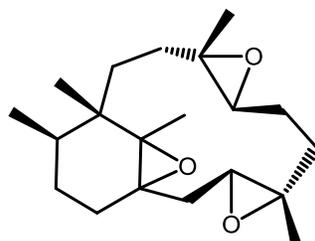


Por otra parte se obtuvo el producto de rearreglo **43** mediante el tratamiento ácido con el trifluoruro de boro en buenos rendimientos, éste producto forma parte del grupo de diterpenos conocidos como fomactatrienos, los cuales a la fecha solo se han aislado de fuentes marina. Cabe mencionar que nuestro producto de rearreglo es un isómero del fomactatrieno reportado, obtenido del hongo marino *Phoma* sp. en cantidades del orden de los microgramos.



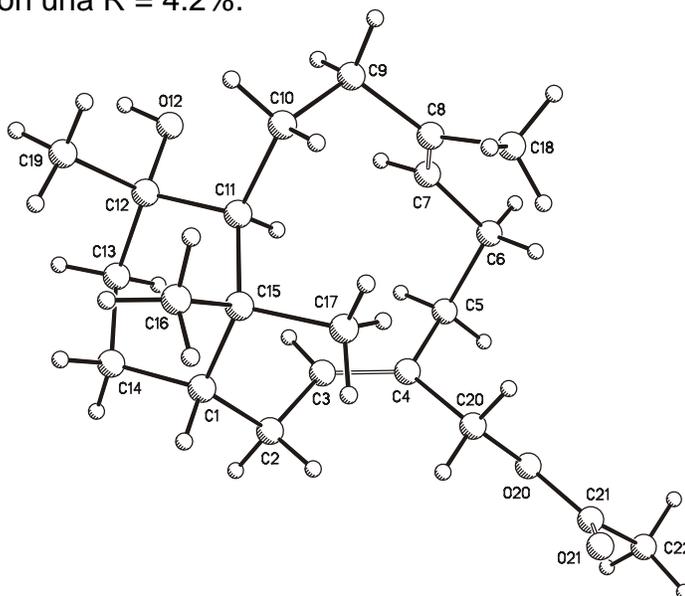
43

Con la obtención del producto de rearrreglo **43** en buenos rendimientos se sometió a reacción con el ácido *m*-cloroperbenzoico obteniendo un nuevo producto triepoxifomactatrieno (**61**) el cual se obtuvo en pureza adecuada para obtener toda su espectroscopia, siendo un compuesto nuevo.



61

Del compuesto 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**) se lograron obtener cristales adecuados para rayos X lo cual permitió asignar su configuración absoluta como (1*S*,3*Z*,7*E*,11*S*,12*S*)-(+)-20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol en base a los parámetros de Flack  $x = -0.1(2)$  y Hooft  $y = -0.02(5)$ , los valores obtenidos de los parámetros para la configuración opuesta fueron  $x = 1.1(2)$  y Hooft  $y = 1.02(5)$  con una  $R = 4.2\%$ .



## 9. PARTE EXPERIMENTAL

### 9.1. Procedimientos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher Johns y no están corregidos. Las rotaciones específicas se determinaron en  $\text{CHCl}_3$  en un polarímetro Perkin-Elmer 341 y las concentraciones están dadas en g/100 mL. Los espectros de resonancia magnética nuclear a 400 MHz para  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz, HETCOR y NOESY, se determinaron en el equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH. Los experimentos HMBC y HSQC se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN. En todos los casos se empleó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de masas (EIMS), se determinaron en un Varian Saturno 2000 por impacto electrónico acoplado a cromatografía de gases. Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice MERCK (70-230 Mesh ASTM) y Alúmina neutra 90 MERCK. El análisis por difracción de rayos X del producto natural 45 se llevó a cabo en un difractómetro Bruker-Nonius CAD4 a 298 K equipado con radiación de  $\text{CuK}\alpha$ .

### 9.2. Obtención y separación de los metabolitos

Los tallos delgados de la *Bursera kerberi*, se cortaron en pequeños canutos y fueron colocados en un bidón de 20 litros, dando un peso aproximado de 12 kg y fueron sometidos a una maceración hexánica, durante un período de siete a quince días, transcurrido este tiempo, el licor de extracción se filtró dando una solución amarillo claro, el peso del extracto hexánico de tallos de *Bursera kerberi* fue aproximadamente de 30 g y tuvo un aspecto oleoso amarillento y denso. Se repitió este procedimiento hasta la quinta extracción, conservando todos los extractos hexánicos por separado.

Se tomó una alícuota de 9.2 g del extracto de *Bursera kerberi* el cual fue sometido a un proceso cromatográfico en columna empacada con sílica gel y una pequeña porción de alúmina colocada en la parte superior. La elución se inició con hexano destilado y frío, en las fracciones F-19 a la F-36 se obtuvo principalmente 1 g de un sólido en forma de agujas de bajo punto de fusión p.f. 71-72 °C correspondiente al (1*S*,3*E*,7*E*,11*S*,12*R*)-(+)-verticila-3,7-dien-12-ol, conocido como (+)-12-*epi*-verticilol (**41**).

Se tomaron de 8 g del extracto de *Bursera suntui* que fue sometido al mismo proceso de cromatográfico. La elución se inició con hexano destilado y frío, en las fracciones F-20 a F-31 se obtuvo principalmente 0.8 g de un sólido en forma de agujas de bajo punto de fusión p.f. 69-71 °C correspondientes al (+)-verticilol (**44**). De las fracciones F-68 a F-74 se obtuvieron 0.05 g de un sólido en forma de agujas de bajo p.f. 72-75 °C correspondiente al 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**). De la fracción F-80 a la F-91 se obtuvieron 0.05 g de un sólido blanco en forma de polvo de p.f. 72-75 °C correspondiente al verticila-3,7-dien-12,20-diol (**46**).

## 9.2. Tratamientos ácidos

### Obtención del Producto de deshidratación **48**:

Se tomaron 20 mg de **41** o **42** se disolvieron en 4 mL de cloruro de metileno se llevó a una temperatura de -4°C durante 15 minutos, para después adicionar 0.05 mL de ácido perclórico y se dejó reaccionar a 4°C durante 45 minutos para después extraerse con cloruro de metileno, lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel clara.

**Obtención del Producto de deshidratación 59:**

Se tomaron 20 mg de **45** se disolvieron en 4 mL de cloruro de metileno se llevó a una temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, para después adicionar 0.05 mL de ácido perclórico se cubrió con papel aluminio y se dejó reaccionar a  $4^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos para después extraerse con cloruro de metileno, lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel clara.  $[\alpha]_{589}^{25} +119$ ,  $[\alpha]_{578}^{25} +125$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} +145$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} +275$  (*c* 12.6,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  1728 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1230\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{O}$ ); EIMS  $m/z$  330  $[\text{M}]^+$  (2), 315 (24), 257 (53), 202 (30), 159 (70), 119(100), 105 (61), 79 (51).

**Obtención del Producto de deshidratación 60:**

Se tomaron 20 mg de **46** se disolvieron en 4 mL de cloruro de metileno se llevó a una temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, para después adicionar 0.05 mL de ácido perclórico se cubrió con papel aluminio y se dejó reaccionar a  $4^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos para después extraerse con cloruro de metileno, lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel clara.  $[\alpha]_{589}^{25} +38$ ,  $[\alpha]_{578}^{25} +39$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} +46$ ,  $[\alpha]_{436}^{25} +92$  (*c* 3.3,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  3593 (OH),  $1184\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{O}$ ); EIMS  $m/z$  272  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (2), 257 (3), 228 (5), 188 (100), 171(19), 144 (5), 77 (5).

**Obtención del Producto de reordenamiento 43:**

Se tomaron 20 mg de **41** o **44** se disolvieron en 4 mL de cloruro de metileno se llevó a una temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, para después adicionar 0.2 mL de ácido perclórico se cubrió con papel aluminio y se dejó reaccionar a  $4^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas para después extraerse con cloruro de metileno obteniéndose una miel amarilla.

Se tomaron 100 mg de **41** o **44** se disolvieron en 4 mL de cloruro de metileno se llevaron a una temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, para después en baño de

hielo adicionar 0.3 mL de eterato de trifluoruro de boro se cubrió con papel aluminio y se dejó reaccionar a 4°C durante 6 horas para después extraerse con cloruro de metileno, lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel amarilla.  $[\alpha]_{589} -159$ ,  $[\alpha]_{578} -167$ ,  $[\alpha]_{546} -192$ ,  $[\alpha]_{436} -365$ ,  $[\alpha]_{365} -668$  (c 4.9, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  1450, 1380 cm<sup>-1</sup>. EIMS  $m/z$  272 [M]<sup>+</sup> (1), 257 (5), 187 (12), 135 (100), 108 (19), 93 (25), 39 (15).

#### Obtención del Producto triepoxifomactatrieno **61**:

Se tomaron 90 mg del crudo de reacción del producto reordenado **43** se disolvieron en 6 mL de cloruro de metileno, para después adicionar 90 mg de ácido *meta*-cloroperbenzoico se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 24 horas para después extraerse con cloruro de metileno, lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, obteniéndose una miel clara.  $[\alpha]_{589} +4$ ,  $[\alpha]_{578} +5$ ,  $[\alpha]_{546} +6$ ,  $[\alpha]_{436} +12$ ,  $[\alpha]_{365} +19$  (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  1200, 1184 y 1089 cm<sup>-1</sup> (C-O). EIMS  $m/z$  321 [M+H]<sup>+</sup> (1), 259 (3), 201 (5), 161 (11), 109 (58), 67 (44), 43 (100).

## 10.ESPECTROS

Tabla 2. Datos espectroscópicos de RMN para el producto de deshidratación 59.

C/H	DEPT	$\delta^{13}\text{C}$ ppm	gHSQC	gHMBC
1	CH	42.1	1.53	/
2	CH <sub>2</sub>	33.9	2.74 y 1.91	30.6, 42.1, 131.3
3	CH	132.0	5.61	36.7, 61.0
4	C	131.3	/	/
5	CH <sub>2</sub>	36.7	2.43 y 1.94	27.1, 61.0, 131.3, 132.0
6	CH <sub>2</sub>	27.1	2.43 y 2.05	36.7, 129.4, 133.3
7	CH	129.4	4.84	15.8, 39.4
8	C	133.3	/	/
9	CH <sub>2</sub>	39.4	2.14	15.8, 21.1, 38.1, 129.4, 133.3
10	CH <sub>2</sub>	21.1	1.34	38.1, 39.4, 133.3, 135.7
11	CH	38.1	2.84	/
12	C	135.7	/	/
13	CH	121.7	5.42	/
14	CH <sub>2</sub>	30.6	2.48 y 1.85	121.7, 135.7
15	C	35.7	/	/
16	CH <sub>3</sub>	26.8	0.78	23.6, 35.7, 38.1, 42.1
17	CH <sub>3</sub>	23.6	0.75	26.8, 35.7, 38.1, 42.1
18	CH <sub>3</sub>	22.9	1.77	38.1, 121.7, 135.7
19	CH <sub>3</sub>	15.8	1.49	39.4, 129.4, 133.3
20	CH <sub>2</sub>	61.0	4.70 y 4.53	36.7, 131.3, 171.2
21	C=O	171.2	/	/
22	OAc	21.0	2.06	171.2

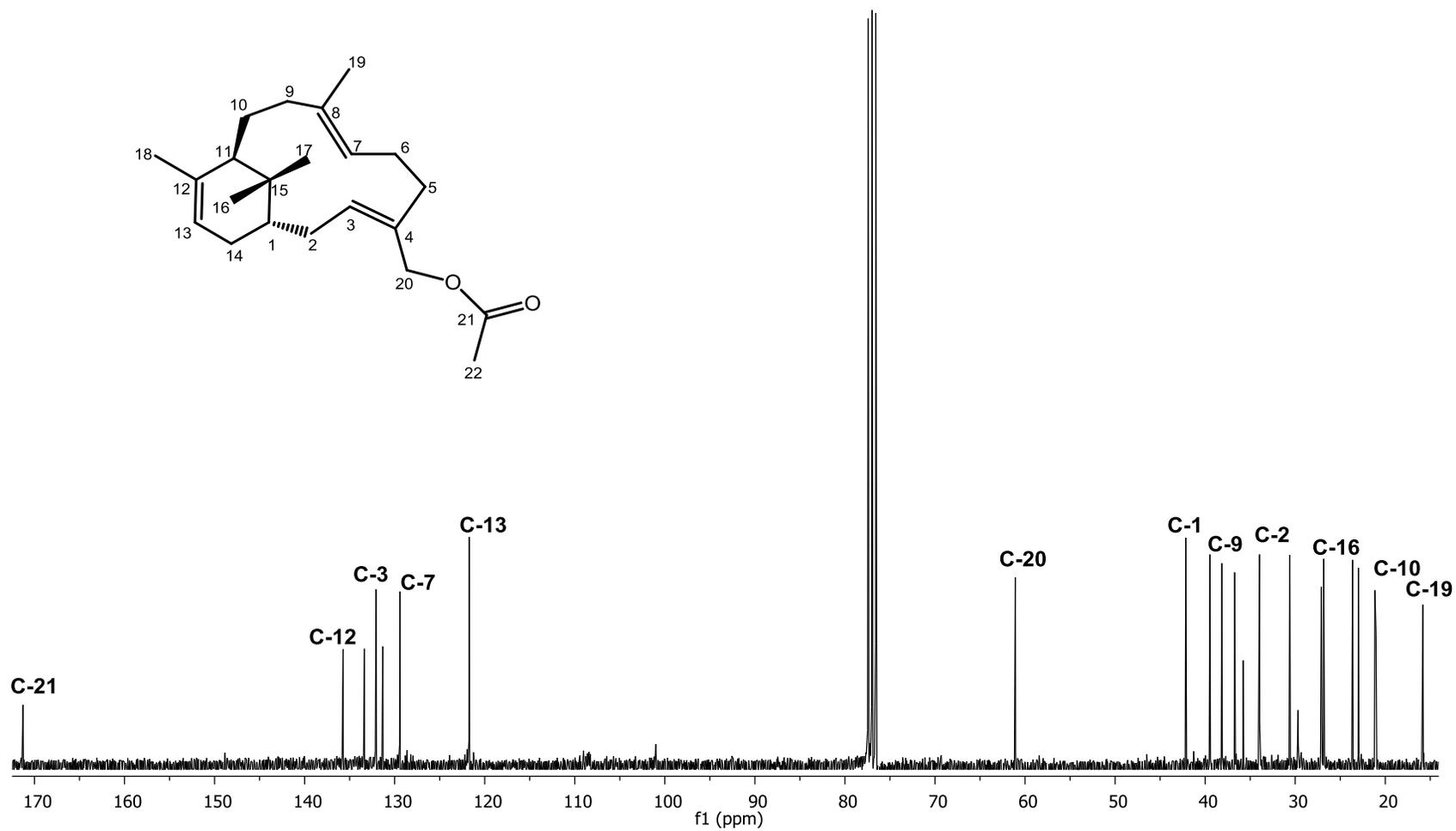
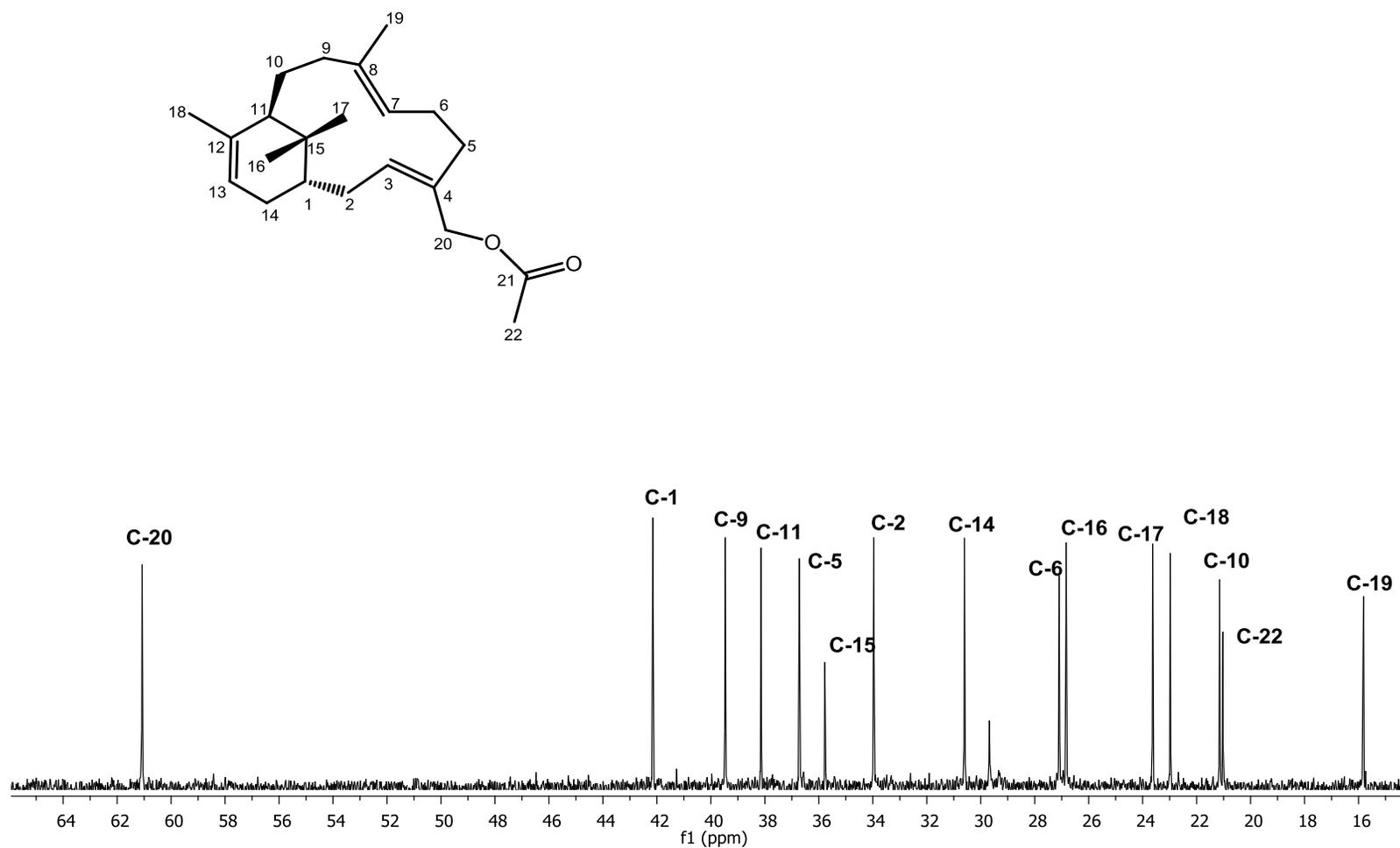


Figura 41. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de deshidratación 59.



**Figura 42.** Ampliación del espectro de RMN de <sup>13</sup>C del producto de deshidratación **59**.

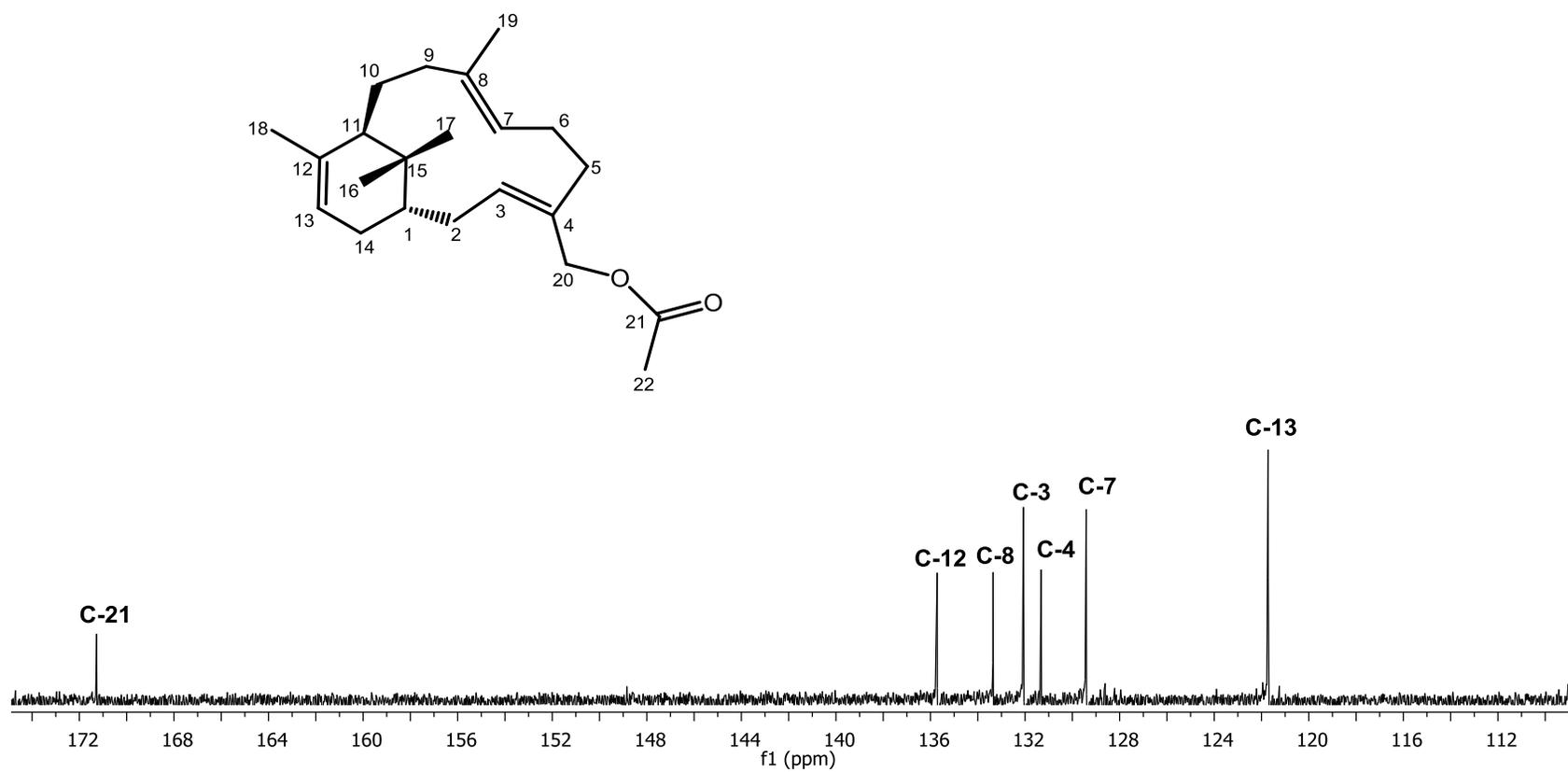


Figura 43. Ampliación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de deshidratación 59.

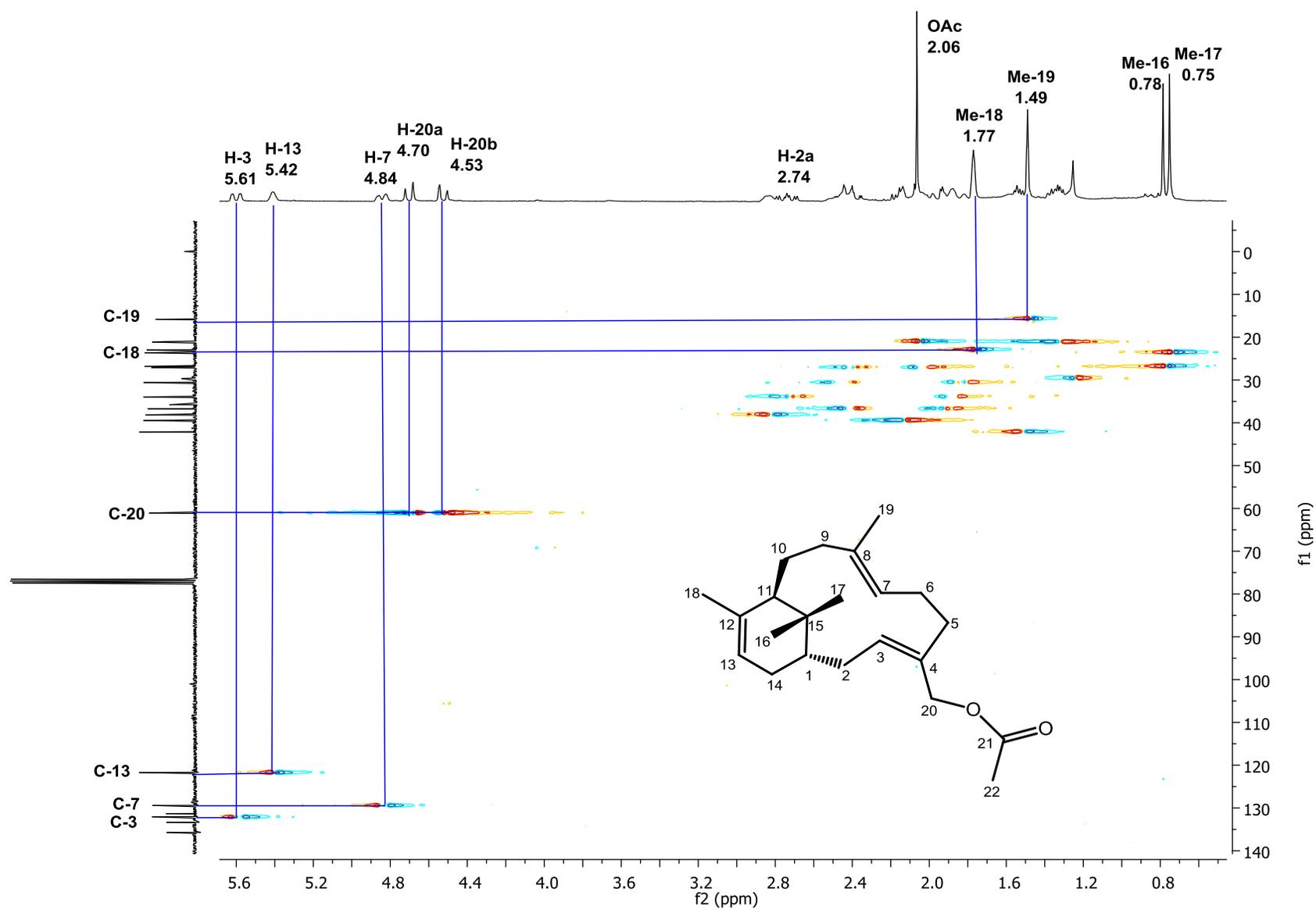


Figura 44. Espectro HSQC del producto de deshidratación **59**.

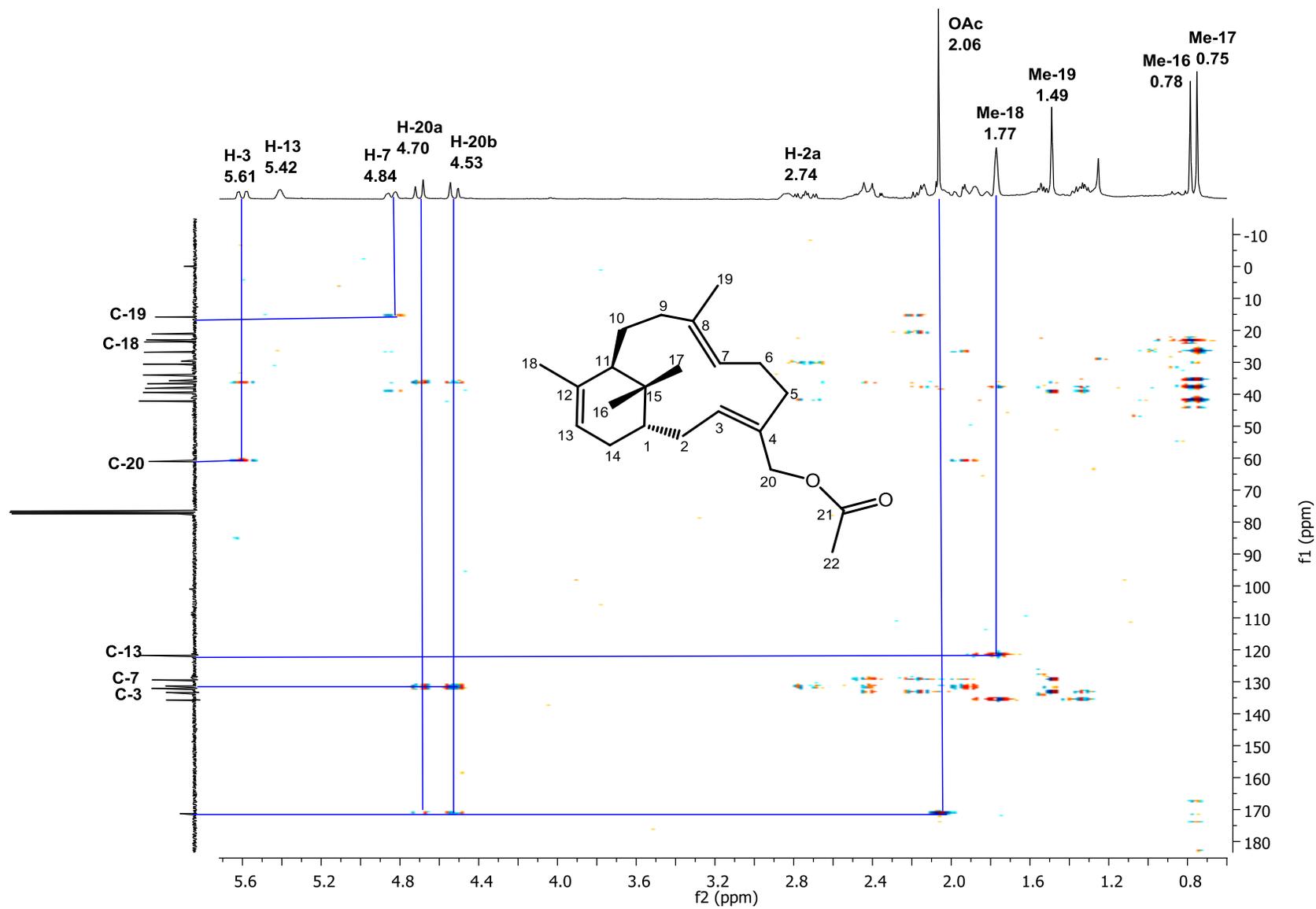


Figura 45. Espectro HMBC del producto de deshidratación **59**.

ESPECTROMETRÍA DE MASA:  
EIMS  $m/z$  330  $[M]^+$

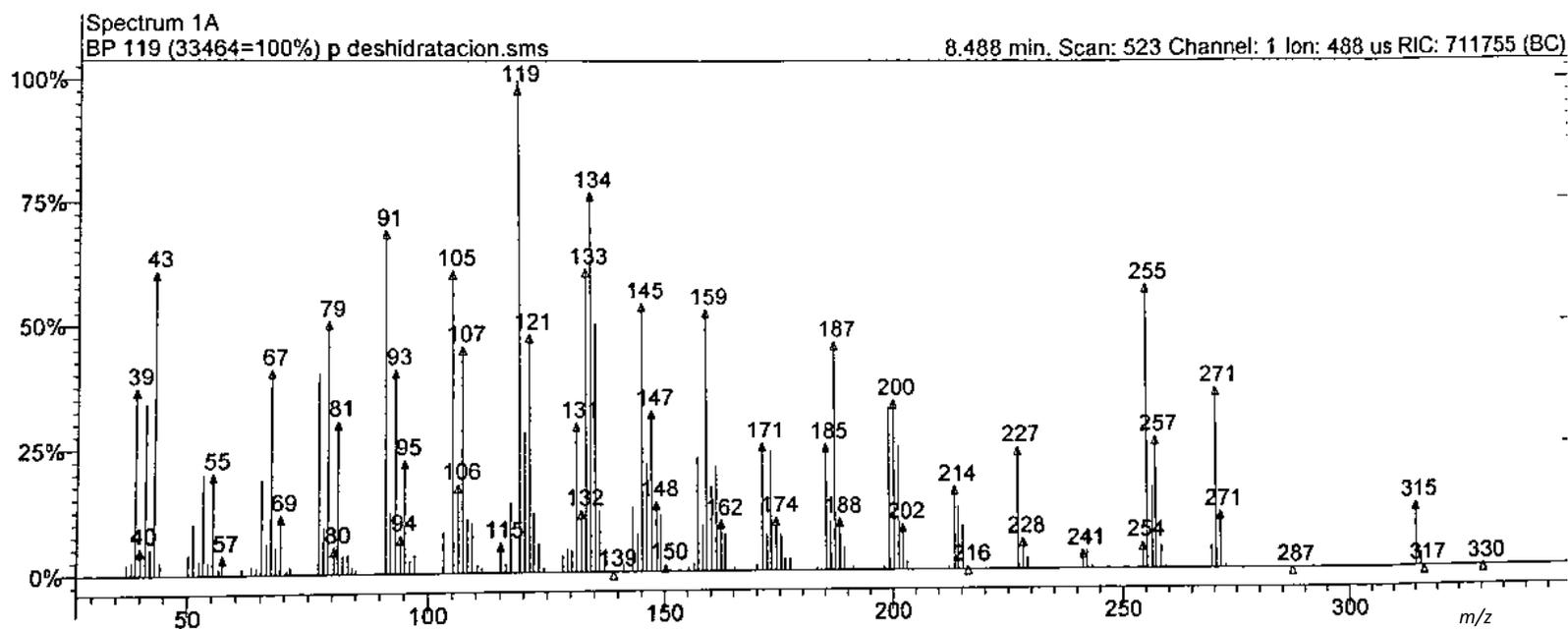
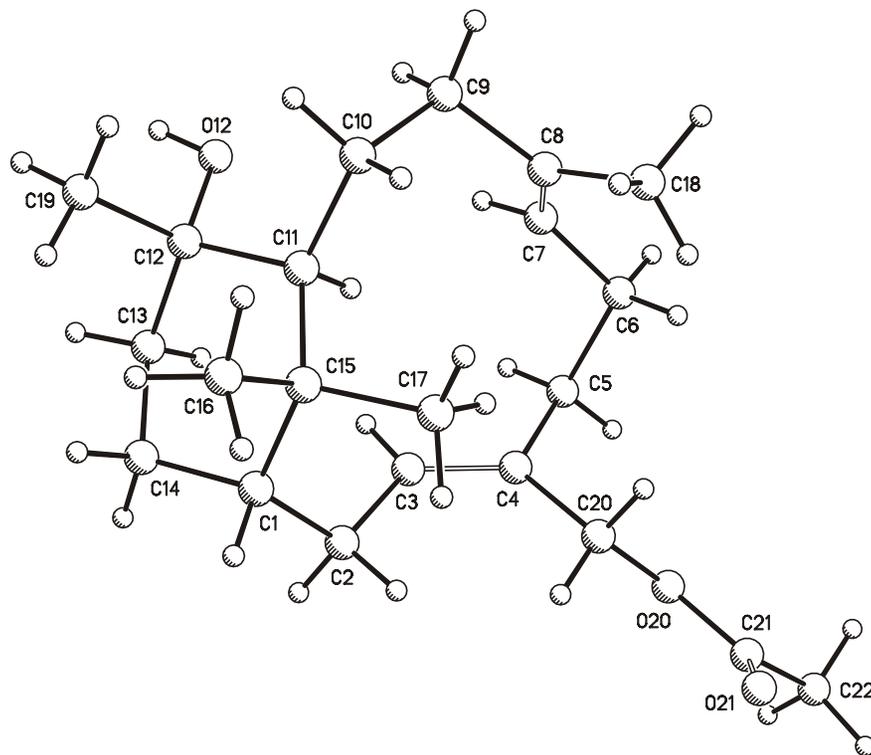


Figura 46. Espectrometría de masa por impacto electrónico del producto deshidratado de 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol **59**.



**Figura 47.** Difracción de rayos X de 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**45**).

**Tabla 3.** Datos espectroscópicos de RMN para el producto de deshidratación **60**.

<b>C</b>	<b>DEPT</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math> ppm</b>	<b>gHSQC</b>	<b>qHMBC</b>
1	CH	42.2	1.52	/
2	CH <sub>2</sub>	33.6	2.77 y 1.89	30.6
3	CH	129.5	5.48	/
4	C	136.2	/	/
5	CH <sub>2</sub>	36.2	2.57 y 1.88	/
6	CH <sub>2</sub>	27.0	2.36 y 2.06	/
7	CH	129.6	4.84	/
8	C	133.1	/	/
9	CH <sub>2</sub>	39.4	2.13	129.6, 133.1
10	CH <sub>2</sub>	21.2	1.33	38.0, 39.4
11	CH	38.0	2.87	/
12	C	135.7	/	/
13	CH	121.6	5.41	/
14	CH <sub>2</sub>	30.6	1.85	/
15	C	35.7	/	/
16	CH <sub>3</sub>	26.8	0.77	23.6, 35.7, 38.0, 42.2
17	CH <sub>3</sub>	23.6	0.75	26.8, 35.7, 38.0, 42.2
18	CH <sub>3</sub>	22.9	1.77	121.6, 135.7
19	CH <sub>3</sub>	15.7	1.46	39.4, 129.6, 133.1
20	CH <sub>2</sub>	59.0	3.96 y 4.37	36.2, 129.5, 136.2

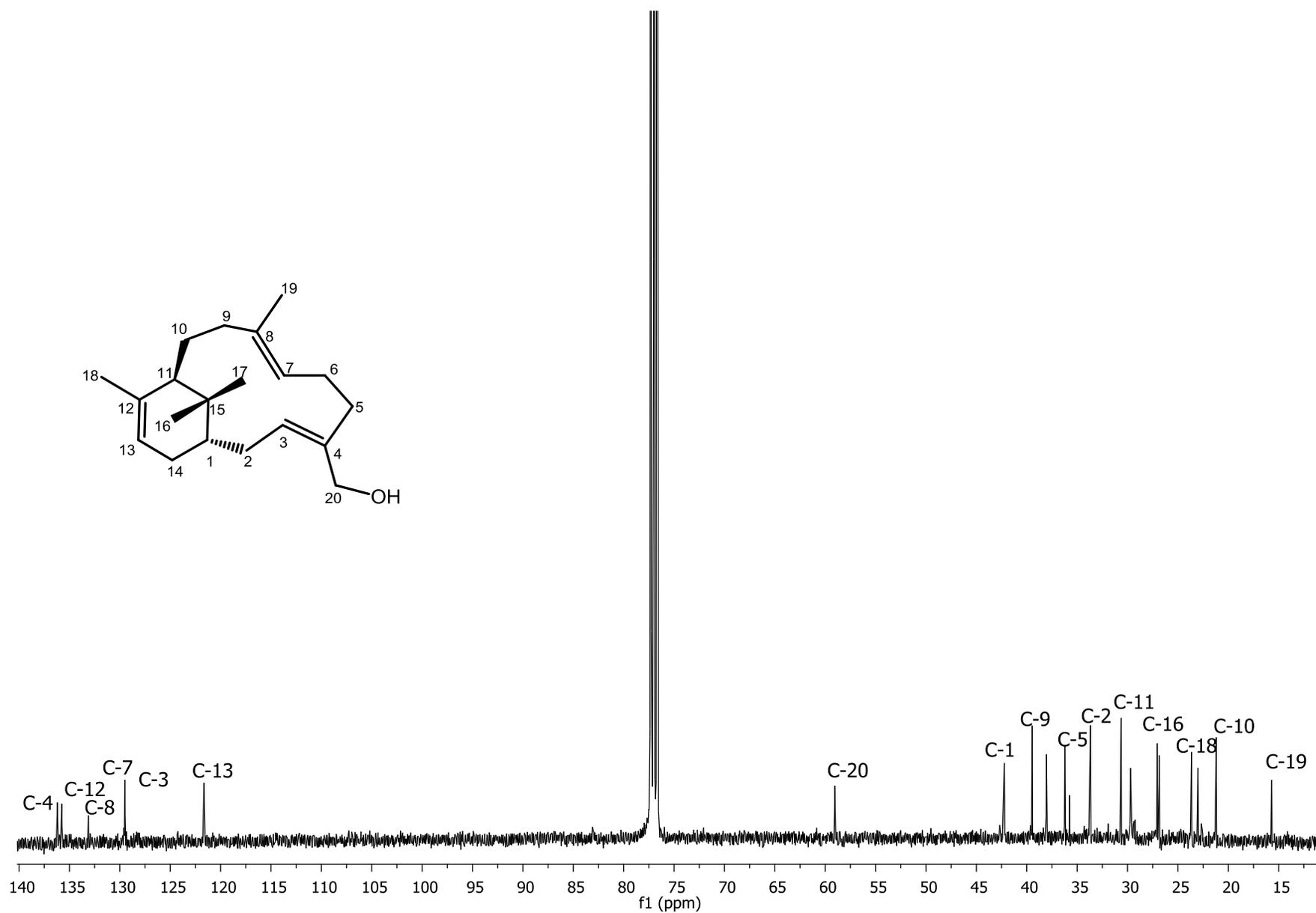
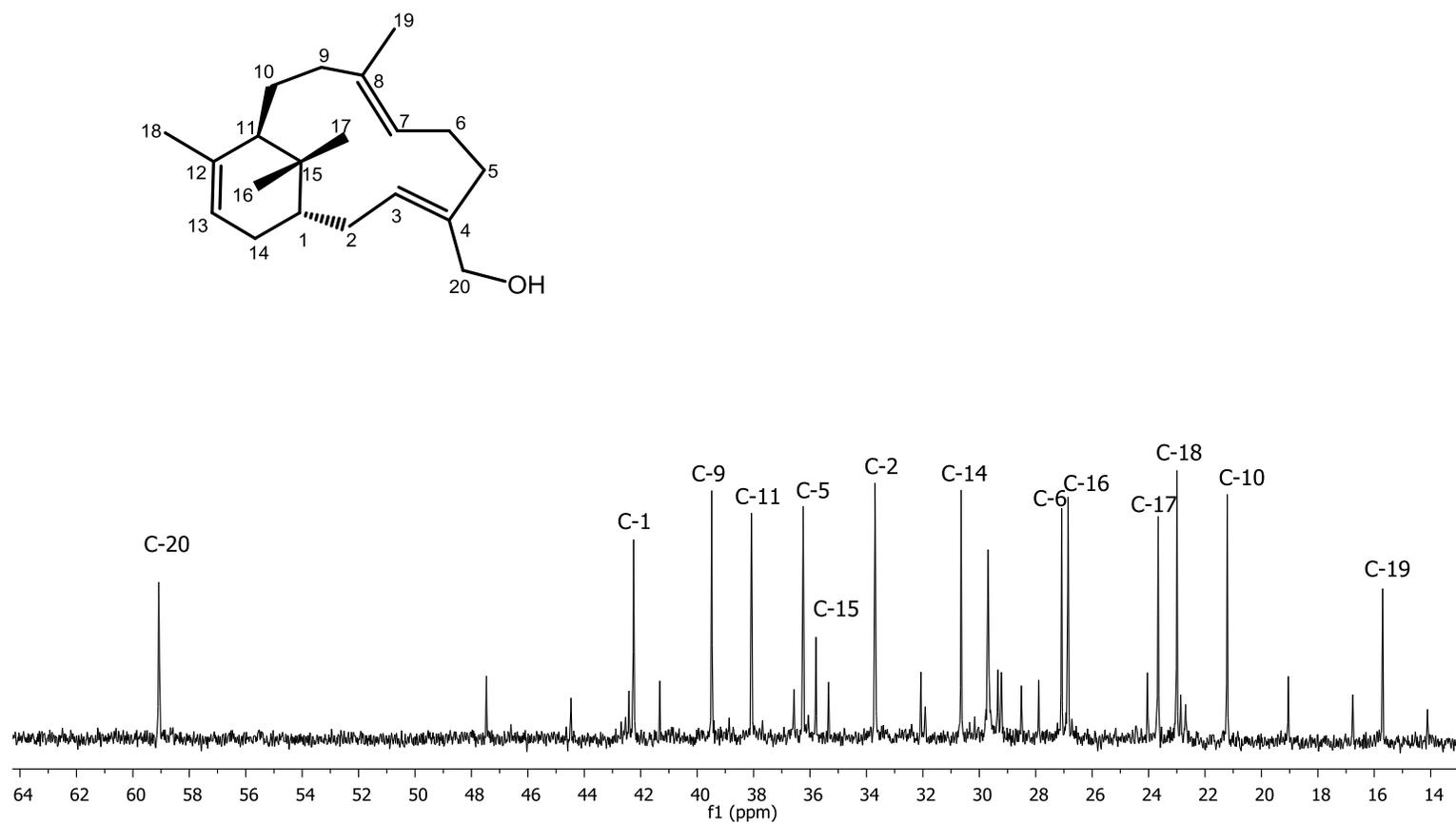
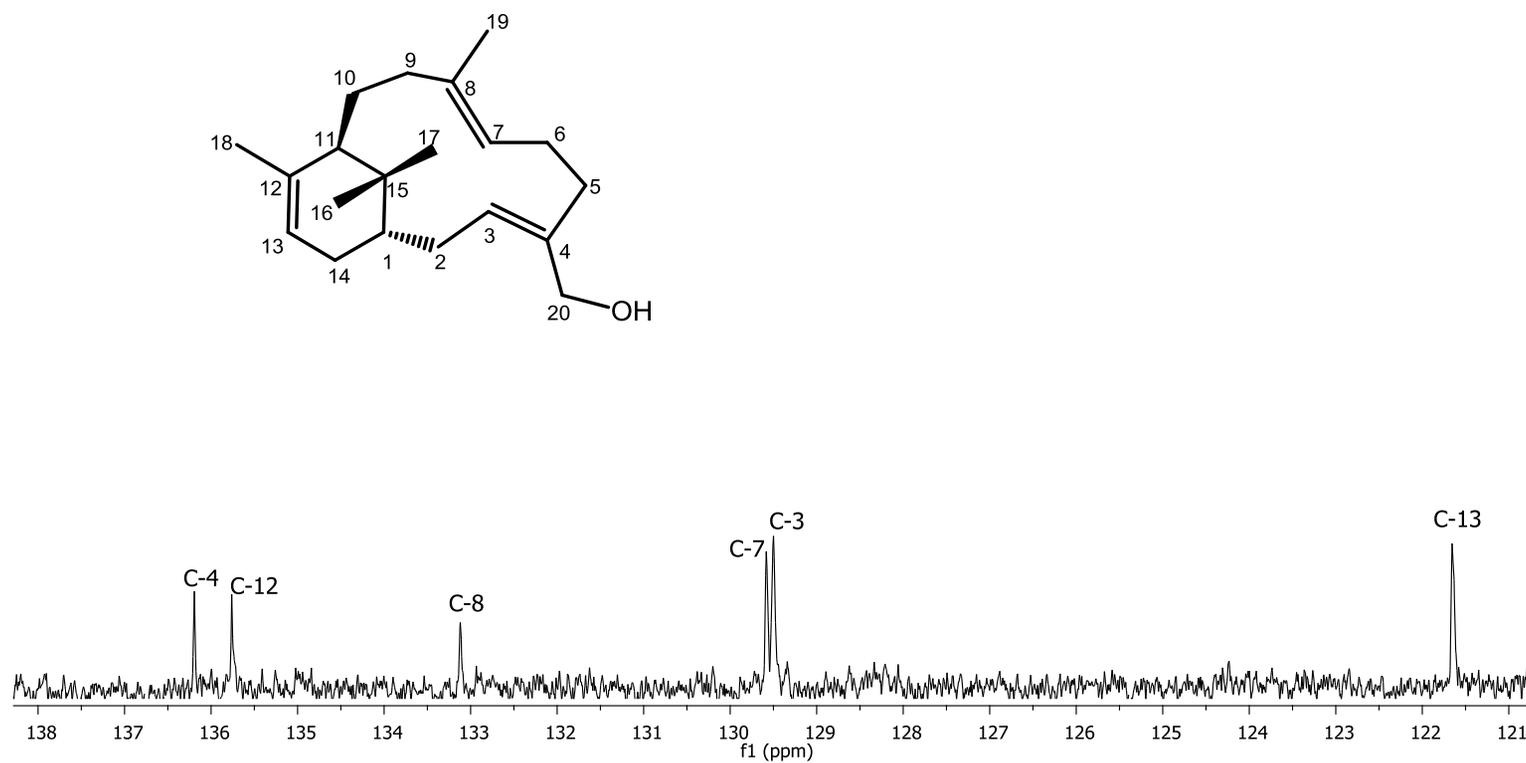


Figura 48. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de deshidratación 60.



**Figura 49.** Ampliación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de deshidratación **60**.



**Figura 50.** Ampliación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de deshidratación **60**.

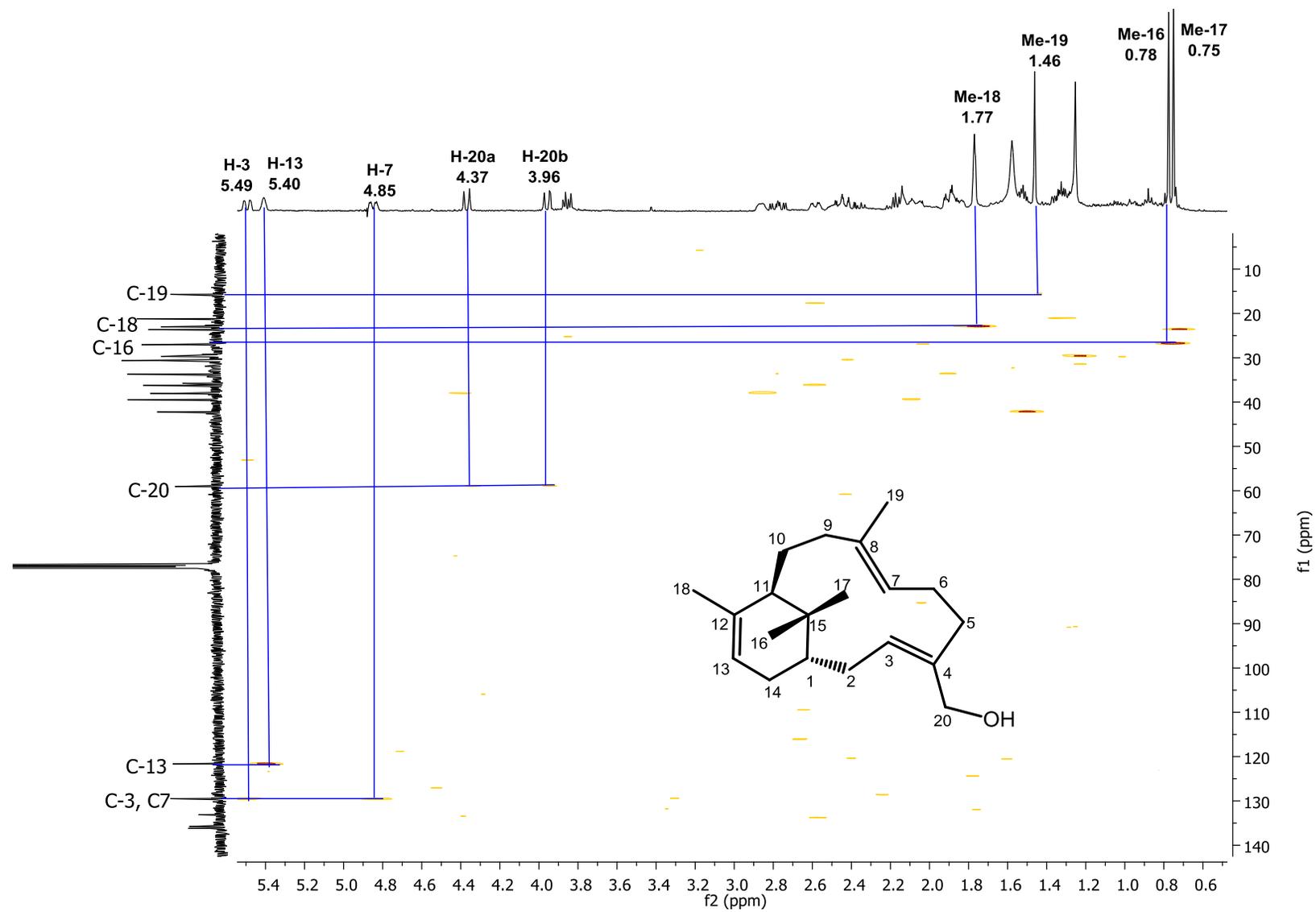


Figura 51. Espectro HETCOR del producto de deshidratación **60**.

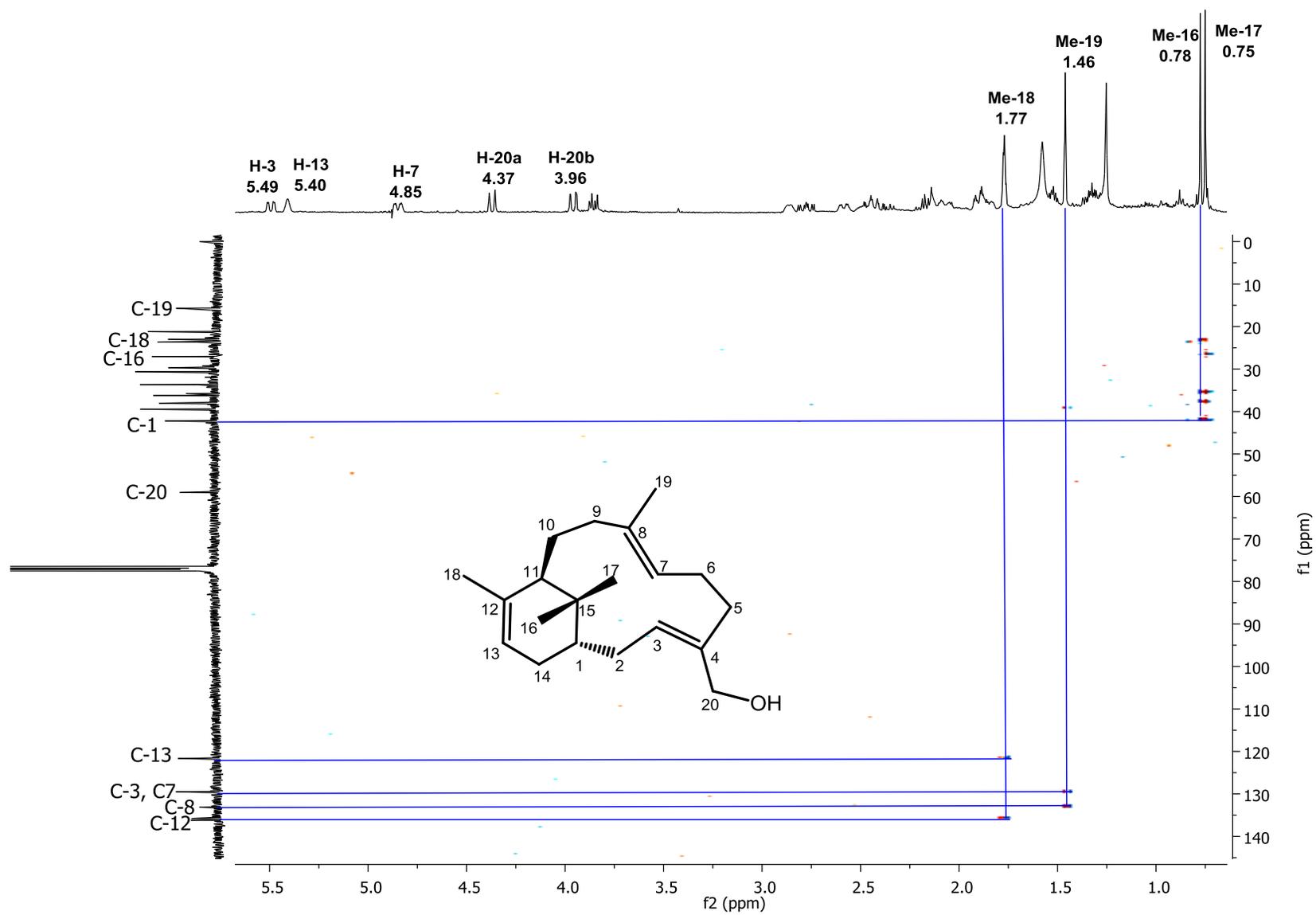


Figura 52. Espectro HMBC del producto de deshidratación **60**.

ESPECTROMETRÍA DE MASA:  
EIMS  $m/z$  272  $[M-H_2O]^+$

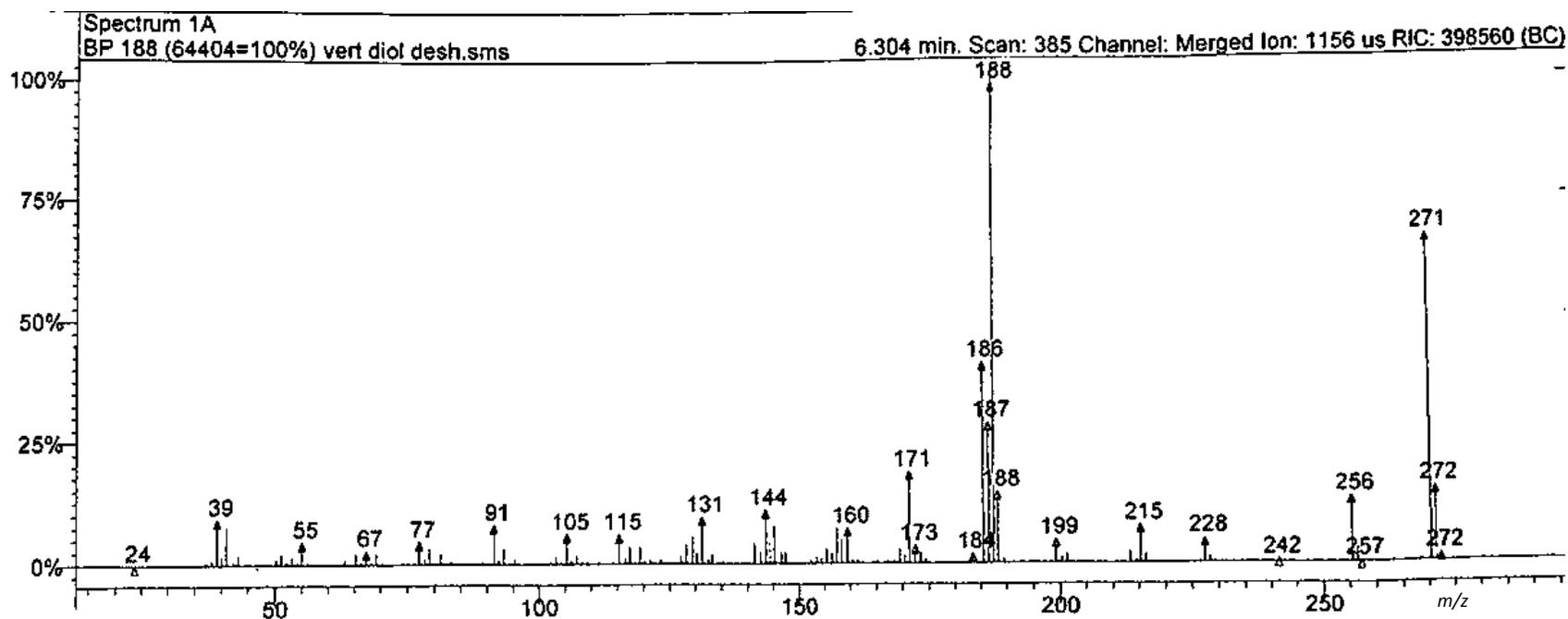


Figura 53. Espectrometría de masa por impacto electrónico del producto deshidratado de verticila-3,7-dien-12,20-diol **60**.

**Tabla 4.** Datos espectroscópicos de RMN para el producto de rearrreglo **43**.

<b>C</b>	<b>DEPT</b>	$\delta^{13}\text{C}$ <b>ppm</b>	<b>gHSQC</b>	<b>gHMBC</b>
1	C	131.0	/	/
2	CH <sub>2</sub>	32.3	2.59 y 1.66	30.9, 37.4, 131.0, 132.2, 133.2
3	CH	127.5	4.71	16.2, 37.4
4	C	132.2	/	/
5	CH <sub>2</sub>	37.4	2.02	25.2, 16.2, 32.3, 127.5, 132.2
6	CH <sub>2</sub>	25.2	1.29 y 2.0	38.5, 127.5, 132.2
7	CH	122.9	4.95	16.7, 38.5, 33.9
8	C	133.2	/	/
9	CH <sub>2</sub>	38.5	2.11 y 2.00	25.2
10	CH <sub>2</sub>	33.9	1.97	19.7, 34.2, 42.9, 122.9, 133.2
11	C	42.9	/	/
12	CH	34.2	1.64	17.0, 19.7, 27.5, 33.9, 42.9
13	CH <sub>2</sub>	27.5	1.37	30.9, 34.2, 42.9
14	CH <sub>2</sub>	30.9	2.15 y 1.63	/
15	C	133.2	/	/
16	CH <sub>3</sub>	19.7	0.84	34.2, 42.9, 133.2
17	CH <sub>3</sub>	14.1	1.39	42.9, 131.0, 133.2
18	CH <sub>3</sub>	17.0	0.89	27.5, 34.2, 42.9
19	CH <sub>3</sub>	16.7	1.55	38.5, 122.9, 133.0
20	CH <sub>3</sub>	16.2	1.61	37.4, 127.5, 132.2

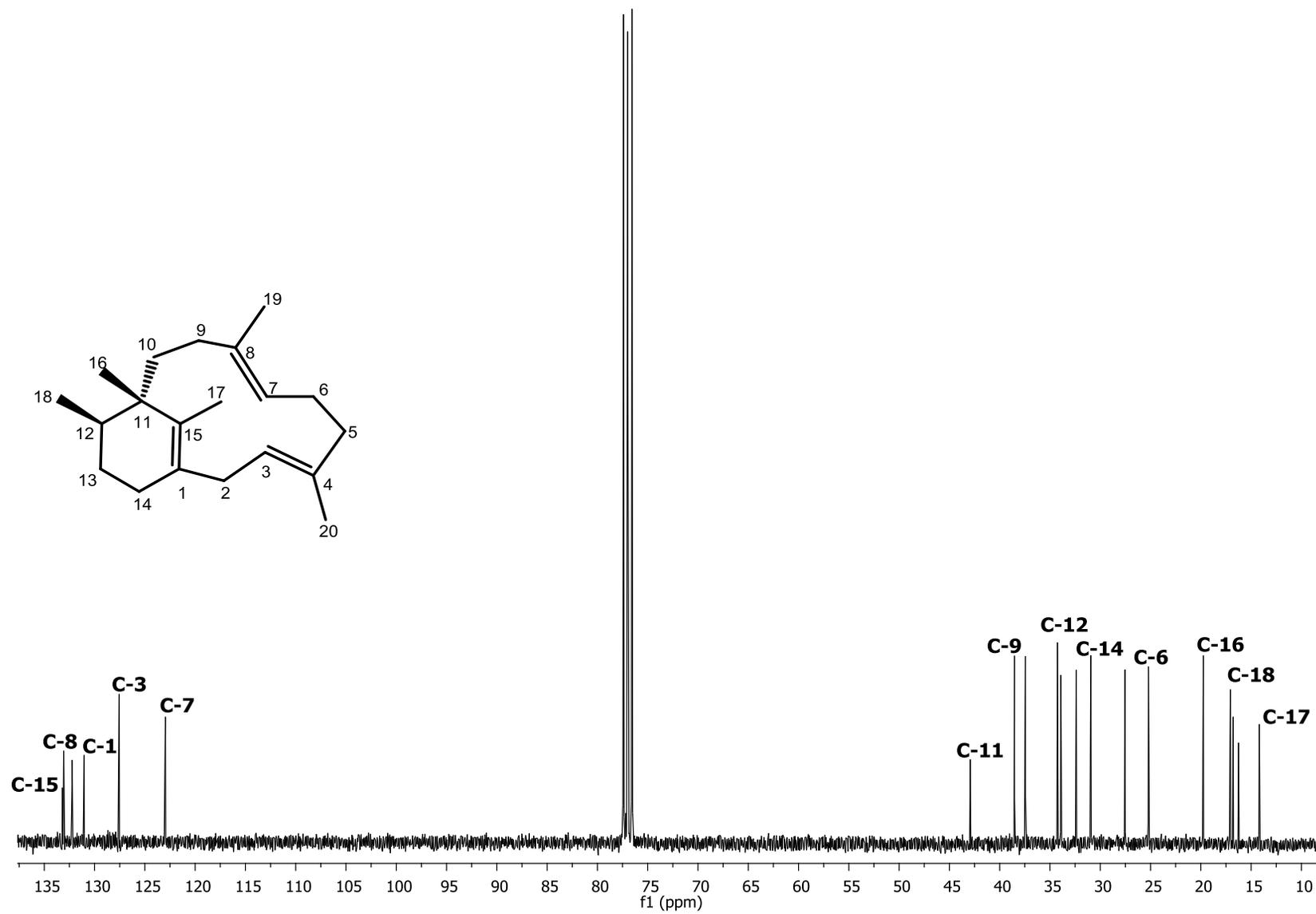
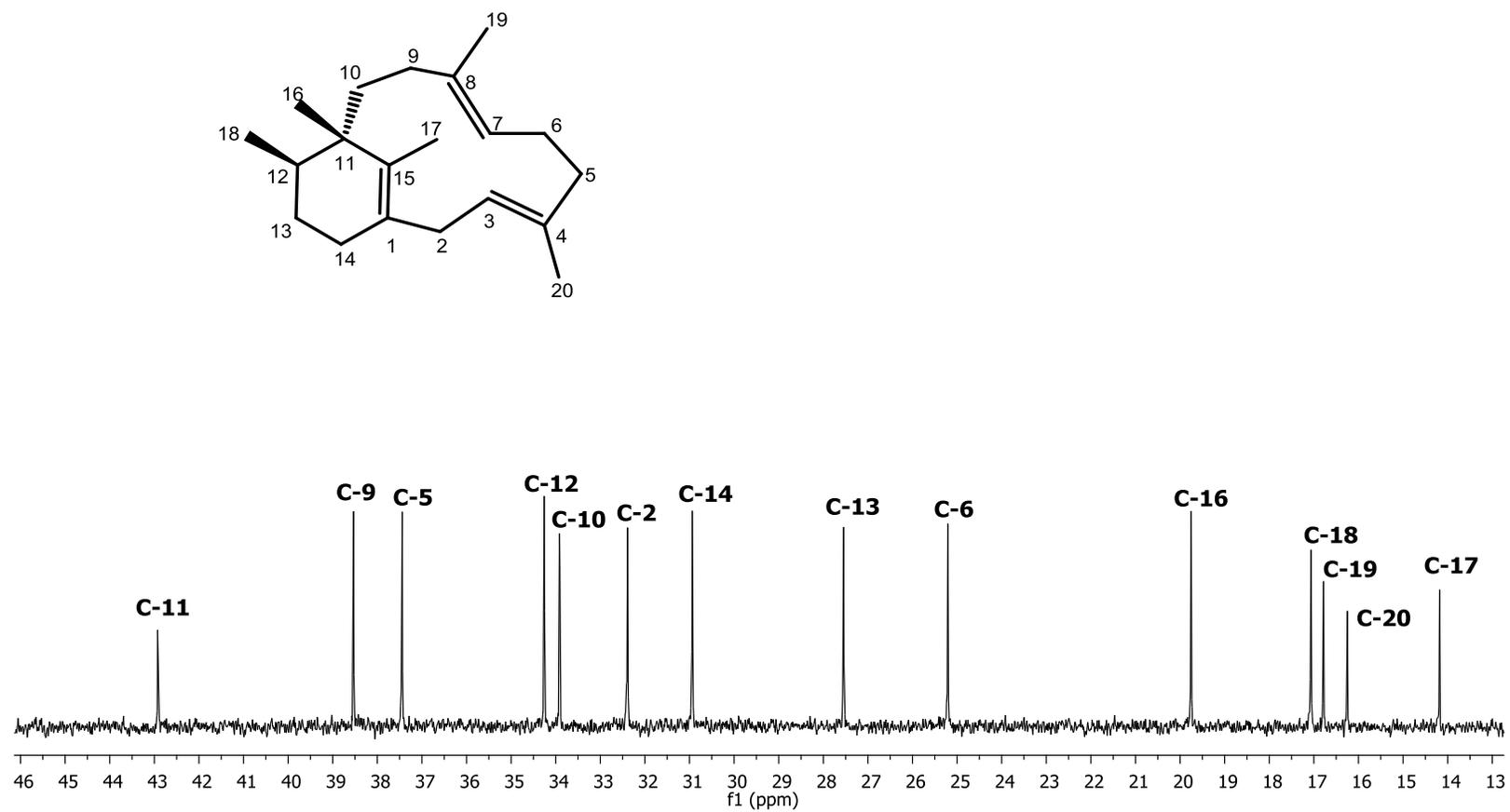
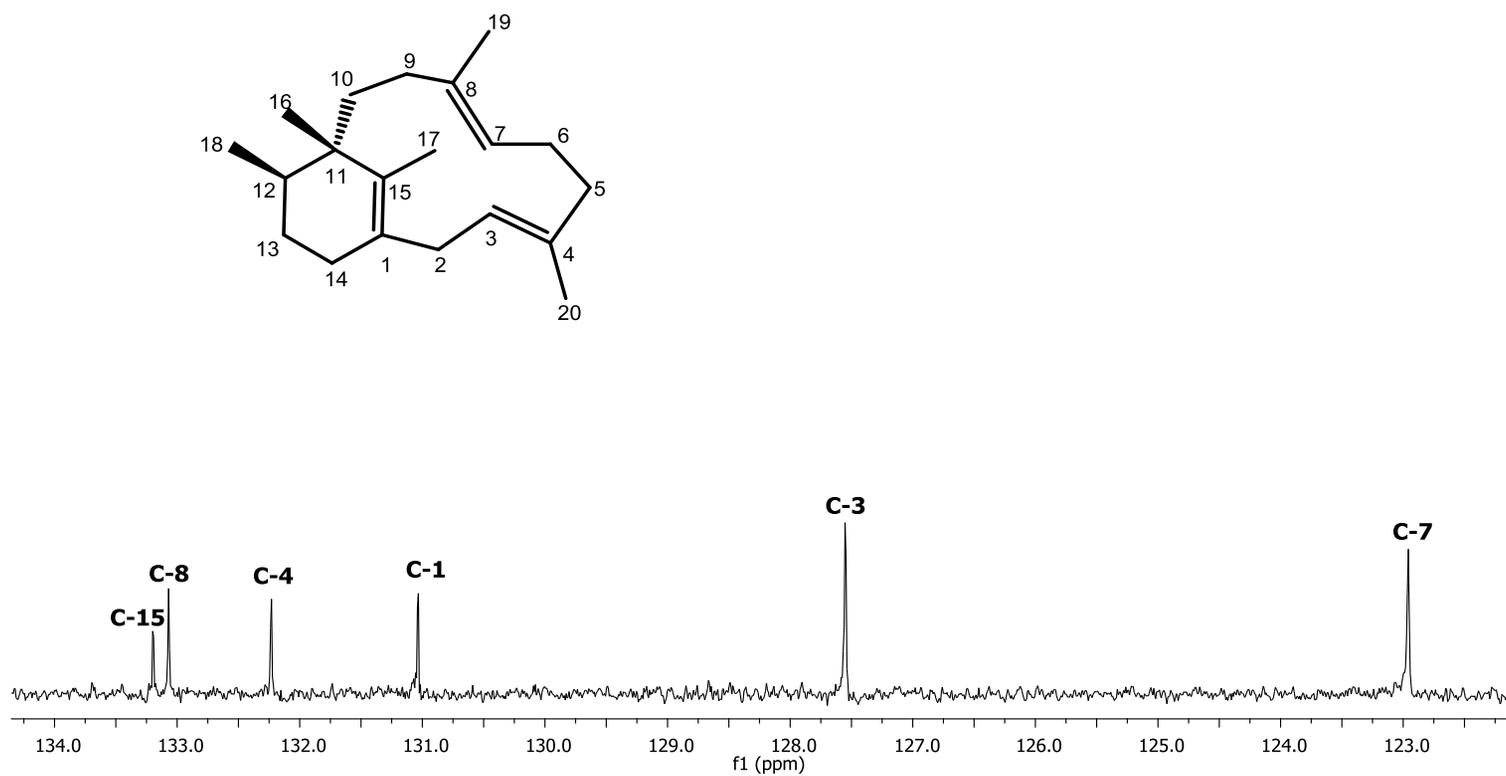


Figura 54. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de rearrreglo 43.



**Figura 55.** Ampliación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de rearrreglo 43.



**Figura 56.** Ampliación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto de rearrreglo **43**.

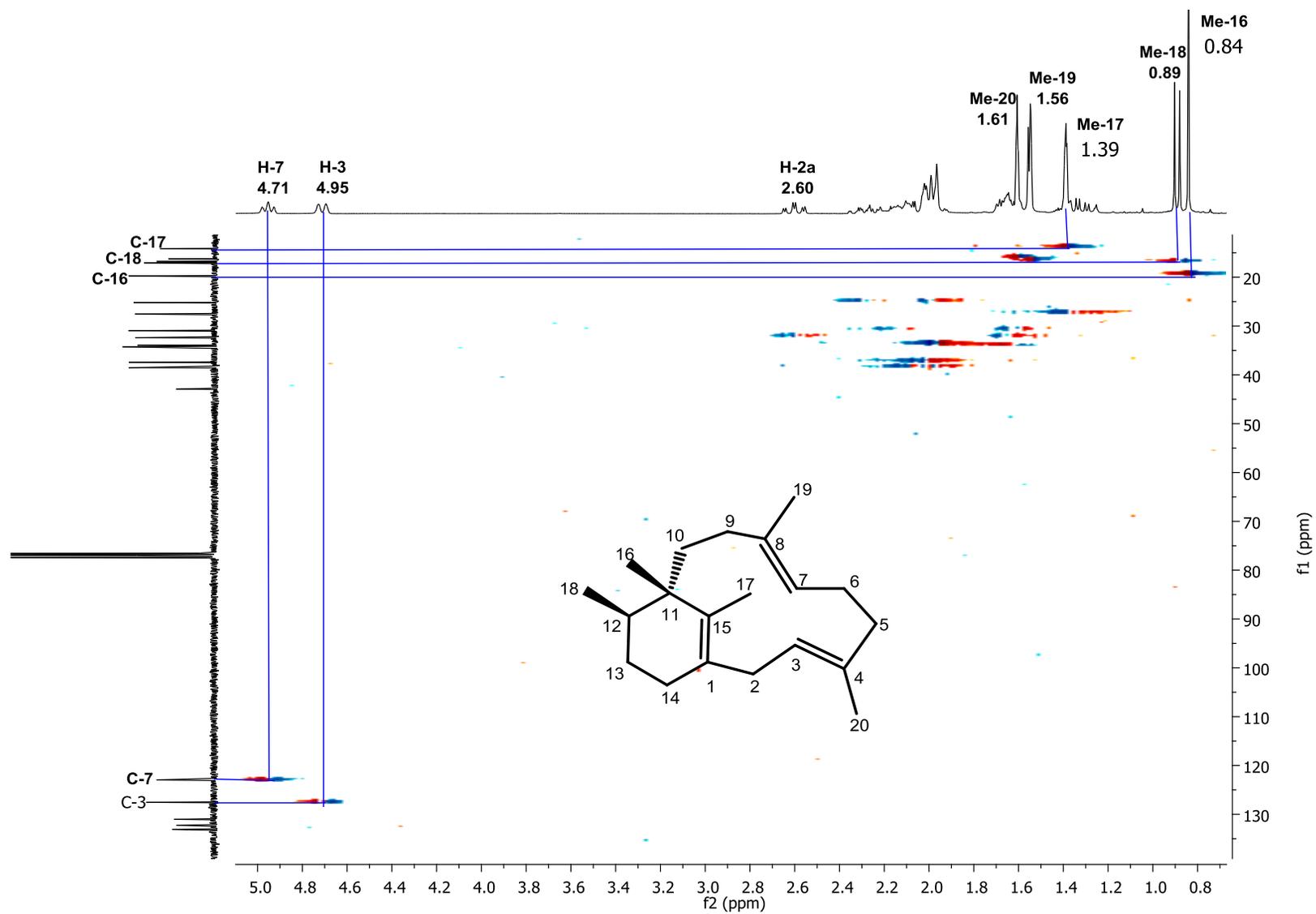


Figura 57. Espectro HSQC del producto de rearrreglo 43.

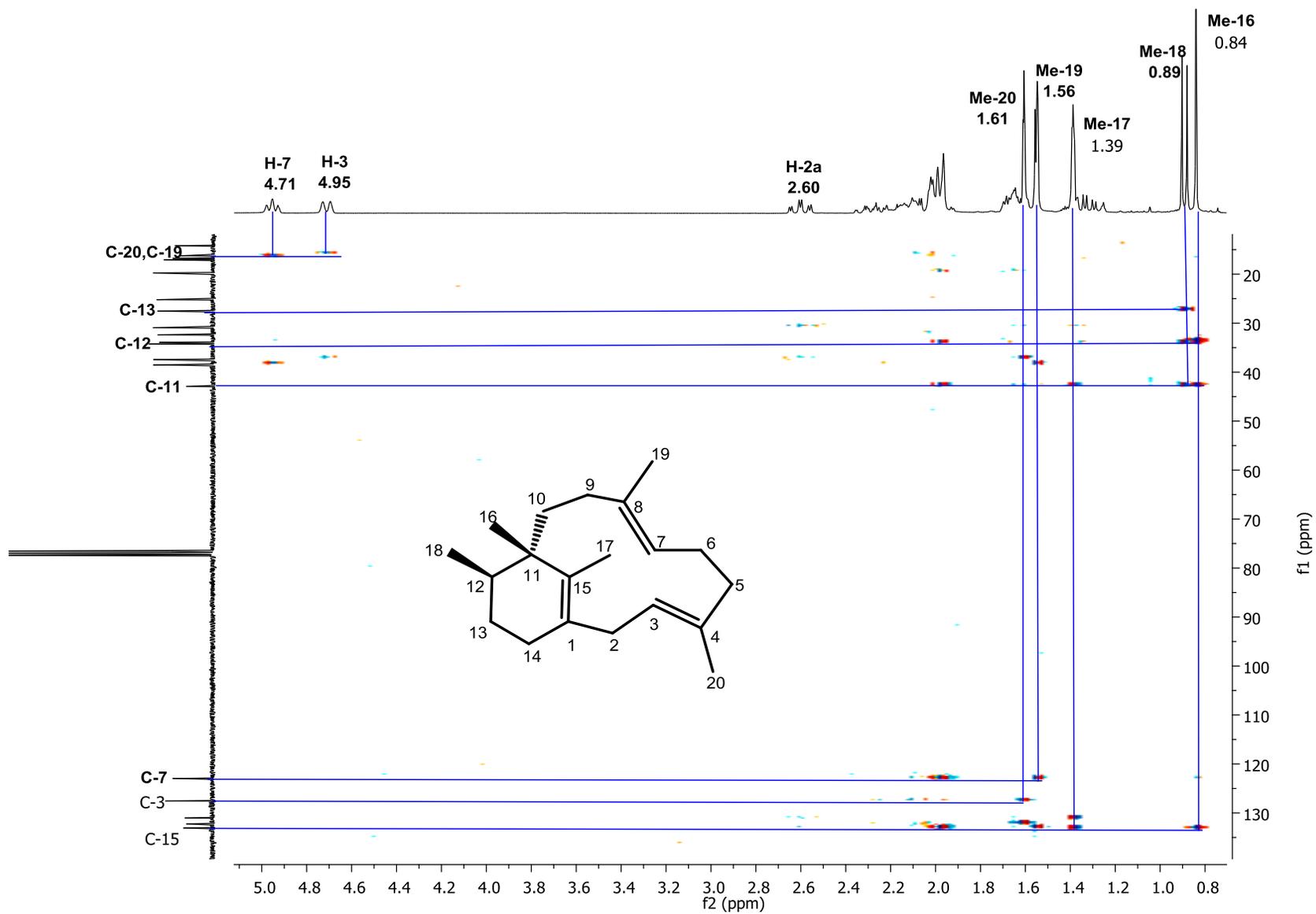


Figura 58. Espectro HMBC del producto de rearrreglo 43.

ESPECTROMETRÍA DE MASA:  
EIMS  $m/z$  272  $[M]^+$

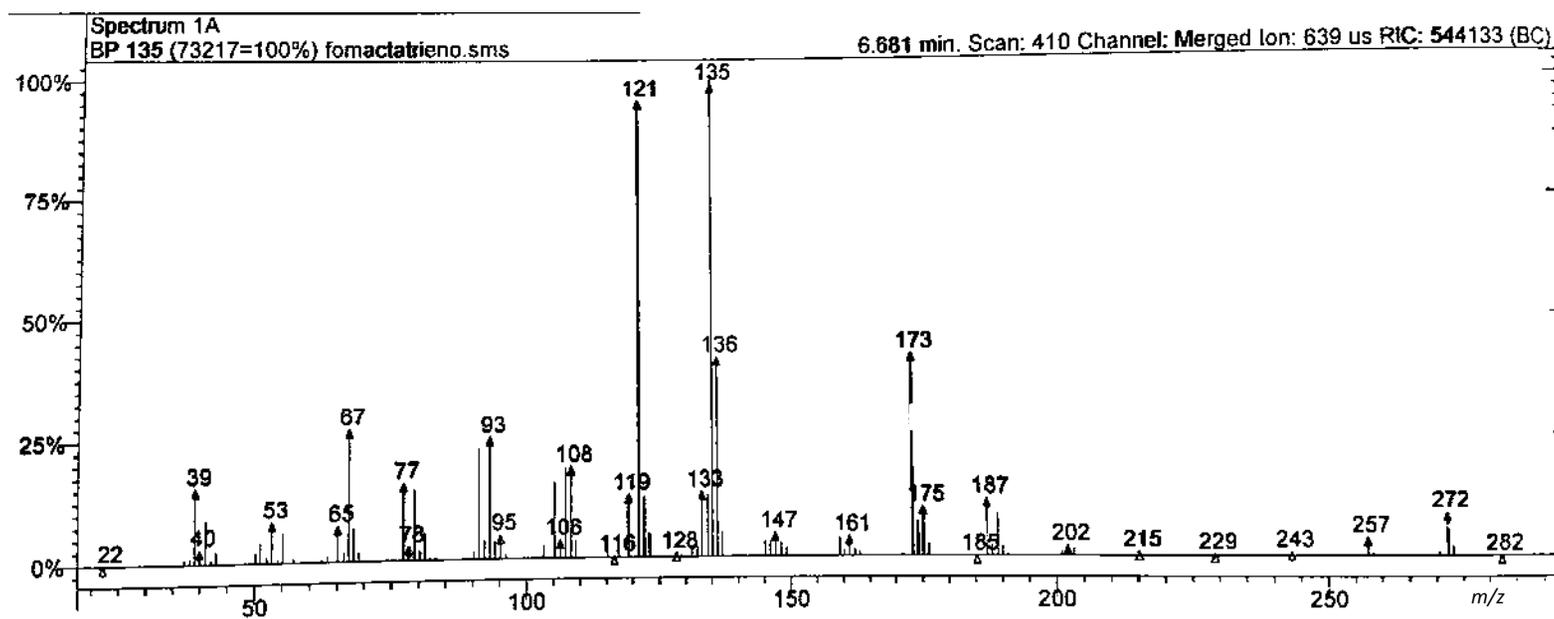


Figura 59. Espectrometría de masa por impacto electrónico del producto de rearrreglo 43.

**Tabla 5.** Datos espectroscópicos de RMN para el producto triepoxifomactatrieno (**61**).

<b>C</b>	<b>DEPT</b>	$\delta^{13}\text{C}$ <b>ppm</b>	<b>gHSQC</b>	<b>gHMBC</b>
1	C	66.2	/	/
2	CH <sub>2</sub>	30.7	1.75	/
3	CH	57.4	2.59	/
4	C	60.3	/	/
5	CH <sub>2</sub>	33.3	1.90 y 2.20	57.4, 60.3, 66.8
6	CH <sub>2</sub>	20.5	1.59	33.3, 60.3, 66.8
7	CH	66.8	2.68	20.5, 33.3
8	C	61.3	/	/
9	CH <sub>2</sub>	35.3	2.10 y 1.86	38.4
10	CH <sub>2</sub>	35.0	1.54 y 1.31	68.5
11	C	38.4	/	/
12	CH	36.5	1.11	/
13	CH <sub>2</sub>	24.3	1.47 y 1.10	16.3
14	CH <sub>2</sub>	28.7	1.82	36.5, 66.2, 68.6
15	C	68.6	/	/
16	CH <sub>3</sub>	16.3	0.92	35.0, 36.5, 38.4, 68.6
17	CH <sub>3</sub>	17.7	1.52	38.4, 66.2, 68.6
18	CH <sub>3</sub>	17.0	0.79	24.3, 36.5, 38.4
19	CH <sub>3</sub>	16.6	1.30	35.3, 61.3, 66.8
20	CH <sub>3</sub>	19.3	1.27	33.3, 57.4, 60.3

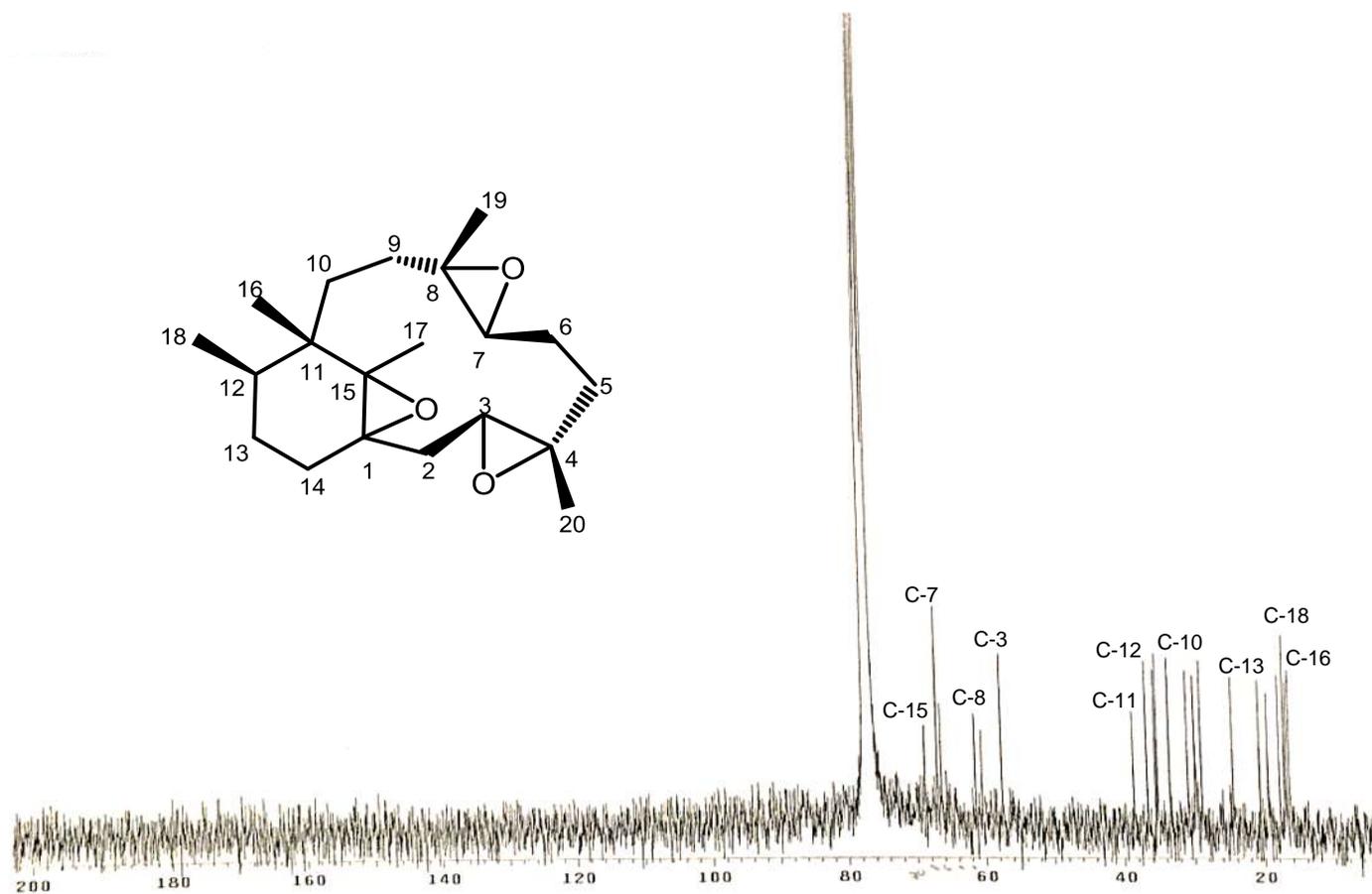
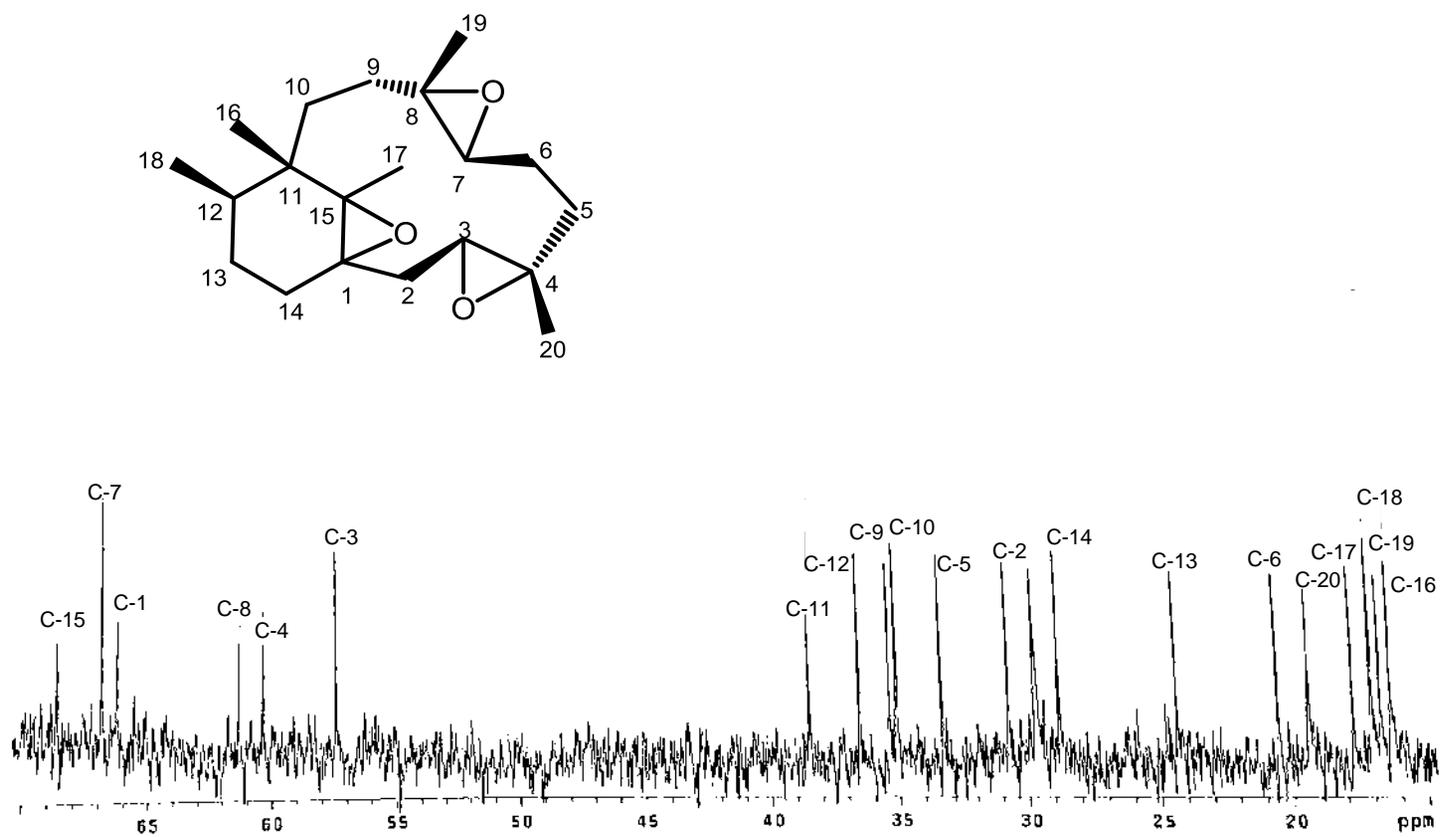


Figura 60. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del triepoxifomactatrieno (61).

}



**Figura 61.** Ampliación del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del triepoxifomactatrieno (61).

ESPECTROMETRÍA DE MASA:  
EIMS  $m/z$  320  $[M]^+$

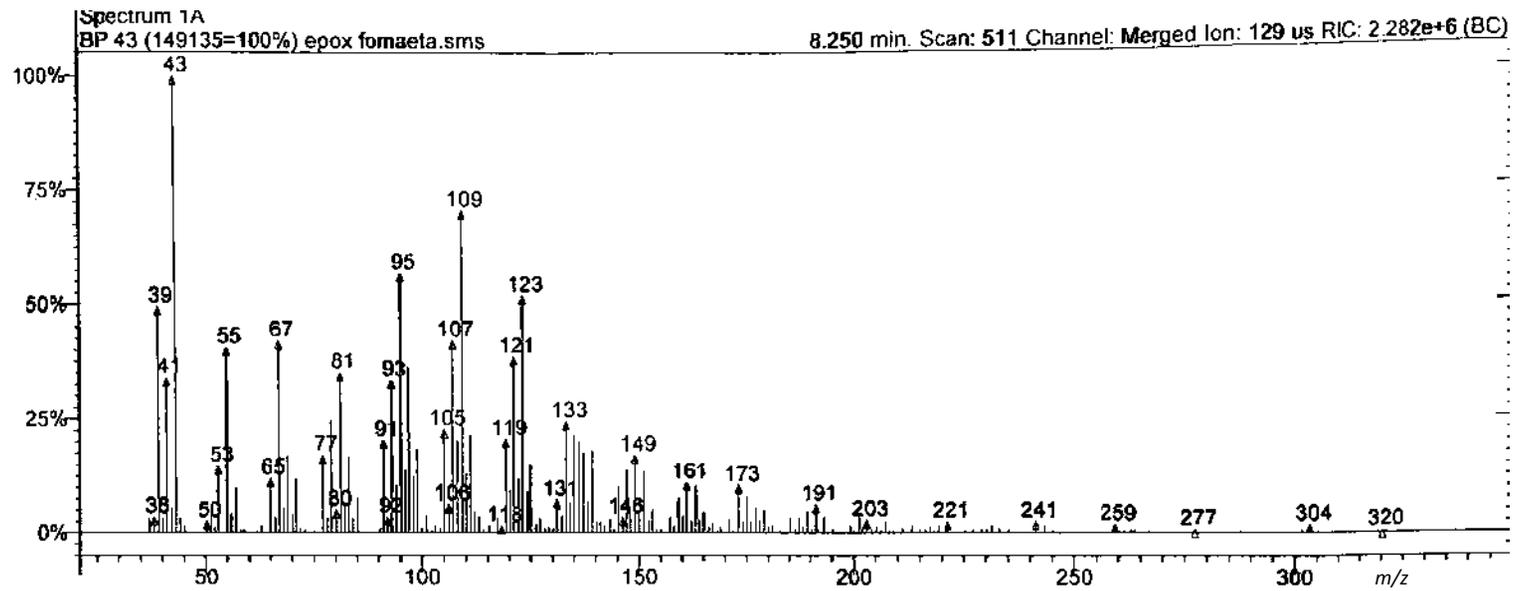


Figura 62. Espectrometría de masa por impacto electrónico del triepoxifomactatrieno (61)

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Asteraceae. Judd, W. S.; C. S. Campbell, E. A. Kellogg, P. F. Stevens, M. J. Donoghue. *Plant Systematics: A Phylogenetic Approach*, Third edition. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates. **2007**, 508-515.
2. Asterales. Soltis, D. E.; Soltis, P. F., Endress, P. K., y Chase, M. W. *Phylogeny and evolution of angiosperms*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 224-225, **2005**.
3. Asteraceae (Compositae). Simpson, Michael G. *Plant Systematics*. Elsevier Inc. **2005**, 326-331.
4. Compositae. Watson, L.; Dallwitz, M. J. *The families of flowering plants: descriptions, illustrations, identification, and information retrieval*. Version: 1<sup>st</sup> June **2007**.  
<http://aob.oxfordjournals.org/content/early/2009/07/16/aob.mcp162.full>
5. The value of sampling anomalous taxa in phylogenetic studies: major clades of the Asteraceae revealed. Panero, J. L., & V. A. Funk. *Mol. Phylogenet.* **2008**, 47, 757-782.
6. Compositae: Jeffrey, C. Introduction with key to tribes, in *Families and Genera of Vascular Plants*, vol. VIII, Flowering Plants, Eudicots, Asterales (J. W. Kadereit and C. Jeffrey, eds.). Springer-Verlag, Berlin. **2007**, 61-87.
7. Flora del y de regiones adyacentes. Rzedowski, G. C. de y J. Rzedowski. Compositae. Tribu Heliantheae (I). En: Rzedowski, G. C. de y J. Rzedowski (eds.). Fascículo 157. Instituto de Ecología-Centro Regional del Bajío. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México, **2008**. [http://www.ecured.cu/index.php/Cosmos\\_azufrado](http://www.ecured.cu/index.php/Cosmos_azufrado)
8. Los Tipos de Vegetación de México y su Clasificación. F. Miranda y E. Hernández X. *Bol. Soc. Bot. Méx.*, **1963**, 28, 29-179.

9. Listado Florístico de la Cuenca del Río Balsas, México. R. Fernández-Nava, C. Rodríguez-Jiménez, M. A. Arreguín-Sánchez, A. Rodríguez-Jiménez. *Polibotánica*, **1998**, 9, 1-151.
10. Nuevas taxones de *Lonchocarpus* (Leguminosae) de las cuencas baja y media del Río Balsas, México. Sousa, M.; J. C. Soto N. *An. Inst. Biol. UNAM, Ser. Bot.* **1987**, 58, 69-85.
11. "Las Selvas secas". P. Balvanera, A. Islas, E. Aguirre y S. Quijas. *Ciencia*, **2000**, 57, 19-24.
12. EL Manual de Malezas del Valle de México. Claves, descripciones e ilustraciones. Universidad Nacional Autónoma de México. spinosa, J. y J. Sarukhán. Fondo de Cultura Económica. México, D.F. **1979**.  
<http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/polygonaceae/rumexcrispus/fichas/ficha.htm>
13. Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Martínez, M. Fondo de Cultura Económica. México, D.F. **1979**.
14. Chromosome Numbers in Compositae. I. Astereae. Raven, Peter; Otto T. Solbrig, Donald W. Kyhos and Richard Snow. *Am. J. BOT.*, **1960**, 47, 124-132.
15. Phylogeny and taxonomy of the Compositae. Cronquist, A. *Amer. Midl. Nat.* **1955**, 53, 478-511.
16. The Compositae revisited». Cronquist, A. *Brittonia*, **1977**, 19, 137-153.
17. Morphology and Phylogenetic Interrelationships of the Asteraceae, Calyceraceae, Campanulaceae, Goodeniaceae, and Related Families (Asterales). Gustafsson, Mats H. G. y Kare Bremer. *Am. J. BOT.*, **1995**, 82, 250-265.
18. Flora fanerogámica del Valle de México. Rzedowski, G. C. de y J. Rzedowski. 2a ed. Instituto de Ecología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México. **2001**.

19. Caracterización de los Componentes Principales de Aceites Esenciales obtenidos de *Burseras*. J.D. Hernández, Leticia García, R. Reyes, Juan Carlos Guzmán y L.U. Román, XIII Taller de Otoño de Productos Naturales, Mérida, Yuc., *Memorias*, **1995**, C/12.
20. Análisis por CG de Aceites Esenciales de Frutos de *Burseras*. Juan D. Hernández, Juan Carlos Guzmán, M.A. Sánchez, y Luisa U. Román. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **1996**, 40, C/42, 112.
21.  $\beta$ -Felandreno, componente mayoritario obtenido de los extractos hexánicos de las ramas y frutillas de tres especies de *Burseraceae*. Juan D. Hernández, Rocío Alvarez, J. Magaña, Isaías Tapia, R. Pardo y Juan C. Guzmán, IX Encuentro Universitario de Investigación Científica, Tecnológica y Humanística, *Memorias*, **1999**, 29.
22. Structure, Chemistry and Stereochemistry of Rastevione, a Sesquiterpenoid from the genus *Stevia*. L.U. Román, R.E. Del Río, J.D. Hernández, P. Joseph-Nathan, V. Zabel y W.H. Watson, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 2769.
23. First seco-C oleananes from nature, L. U. Román, D. Guerra-Ramírez, G. Morán, I. Martínez, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, J. M. Torres-Valencia y P. Joseph-Nathan, *Org. Lett*, **2004**, 6, 173-176.
24. Essential oils from branches and fruits of twenty five Mexican *Bursera* Species. Juan Diego Hernández-Hernández, Rocío Alvarez-García, Juan Carlos Guzmán-Martínez, Concepción Armenta, Lidia Beiza, Isaías Tapia y Luisa Urania Román-Marín. 42nd. Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy. *Memorias*, **2001**, ASP, 129.
25. "Longipinene Derivatives from *Stevia connata*". Eugenio Sánchez-Arreola, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Luisa U. Román, Juan D. Hernández y Pedro Joseph-Nathan, *J Nat. Prod.*, **2000**, 63, 12-15.
26. "Grindelane Diterpenoids from *Stevia subpubescens*". Luisa U. Román, Jairo I. Cambrón, Rosa E. del Río, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan, *J Nat. Prod.*, **2000**, 63, 226-229.

27. "Estudio Conformacional de Diterpenos Macrocíclicos". Carlos M. Cerda-García-Rojas, Juan D. Hernández-Hernández, Luisa Urania Román-Marín y Pedro Joseph-Nathan. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2005**, 49, 60-61.
28. "Cembra-3,7,11,15-tetraeno, un Diterpeno Hidrocarbonado Macrocíclico obtenido de *Bursera kerberi*". Juan D. Hernández-Hernández, Verónica Reyes-Olivares, Luisa Urania Román-Marín, Isaías Tapia Quintero, Carlos M. Cerda-García-Rojas P. Joseph-Nathan. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2005**, 49, 171, C/146.
29. "Verticillane derivatives from *Bursera suntui* and *Bursera kerberi*". J.D. Hernández, L.U. Román, C.M. Cerda-Garcia and P. Joseph-Nathan. *J Nat. Prod.*, **2005**, 68, 1598-1602.
30. "Cembrene, a Fourteen-Membered Ring Diterpene Hydrocarbon" W. G. Dauben, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1693.
31. "Thunbergene, a Macrocyclic Diterpene". H. Kobayashi y S. Akiyoshi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1962**, 35, 1044.
32. "Terpenoids. VI. The Structure of Thunbergene". H. Kobayashi y S. Akiyoshi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1963**, 36, 823.
33. "Taxuspines Q, R, S, and T, new taxoids from Japanese yew *Taxus cuspidate*" X-x Wang, H. Shigemori y H. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12159-12164.
34. "Taxuspines U, V, and W, new taxane and related diterpenoids from the Japanese yew *Taxus cuspidate*" H. Osoyama, A. Inobushi, T. Katsui, H. Shigemori y H. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 13145-13150.
35. "Flue-cured Tobacco. II. Neophytadiene" R. L. Rowland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5007.

36. "Absolute configuration of cembrane diterpenoids from *Bursera multijuga*". Hernández-Hernández, J. D.; García-Gutiérrez, H. A.; Román-Marín, L. U.; Torres-Blanco, Y. I.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 1249-1252.
37. "Terpenoids from the Japanese liverworts *Jackiella javanica* and *Jungermannia infusca*" Nagashima F.; Tamada A.; Fujii N.; Asakawa Y. *Phytochemistry*, **1997**, *46*, 1203-1208.
38. "Terpenoids from some Japanese liverworts". F. Nagashima, M. Toyota and Y. Asakawa. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 2169-2174.
39. "Structure of cleomeolide, a novel diterpene lactone from *Cleome icosandra* Linn". S.B. Mahato, B.C. Pal, T. Kawasaki, K. Miyahara, O. Tanaka and K. Yamasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4720-4723.
40. "The structure and absolute configuration of verticillol, a macrocyclic diterpene alcohol from the wood of *sciadopitys verticillata* sieb. et zucc. (taxodiaceae)". B. Karlsson, A.M. Pilotti, A.C. Soderholm, T. Norin, and S. Sundin *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2349-2354.
41. "A verticillane-type diterpene from *Boswellia carterii* essential oil ". S. Basar, A. Koch and W.A. König. *Flavour Frag. J.*, **2001**, *16*, 315-318.
42. "Studies toward Taxuspine X, a potent multidrug-resistance reversing agent, via ring closing metathesis strategy". M. A. Renzulli, L. Rocheblave, S. Avramova, F. Corelli y M. Botta, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5155-5158.
43. "5-*epi*-Canadensene and other novel metabolites of *Taxus Canadensis*". L.O. Zamir, J. Zhang, K. Kutterer, F. Sauriol, O. Mamer, A. Khiat e I. Boulanger., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15845-1586.
44. "Taxuspines A ~ C, new taxoids from Japanese yew *Taxus cuspidata* inhibiting drug transport activity of P-glycoprotein in multidrug-resistant cells". J. Kobayashi, A. Ogiwara, H. Hosoyama, H. Shigemori, N. Yoshida, T. Sasaki, Y. Li, S. Iwasaki, M. Naito, T. Tsuruo. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7401-7416.

45. "An Oplopane from *Senecio mexicanus*". P. Joseph-Nathan, J.R. Villagómez, L.U. Román y J.D. Hernández. *Phytochemistry*, **1989**, 28, 1207.
46. "Minor oplopanes from *Senecio mexicanus*". P. Joseph-Nathan, J.R. Villagómez, L.U. Román y J.D. Hernández. *Phytochemistry*, **1989**, 28, 2397.
47. "Oplopanes from the leaves of *Senecio mexicanus*". P. Joseph-Nathan, J.R. Villagómez, L.U. Román y J.D. Hernández. *Phytochemistry*, **1990**, 29, 977.
48. "Nuevos derivados tipo verticilano obtenidos de *Bursera multifolia*." Juan D. Hernández-Hernández, Norma Herrero, Perla Y. López, L. U. Román-Marín, C.M. Cerda- García-Rojas y P. Joseph-Nathan. *Rev. Soc. Quím. Méx*, **2003**, 47, 105.
49. "Nuevos (+)-verticilenos de *Bursera kerberi* y *Bursera multifolia*." Juan D. Hernández, V. Reyes, N. Herrero, I. Tapia, Luisa U. Román, Carlos M. Cerda-García-Rojas, y P. Joseph-Nathan. *Rev. Soc. Quím. Méx*, **2004**, 48, 90.
50. "Preparación de epóxidos a partir de (+)-verticiloles aislados de *Burseraceae*" Juan D. Hernández, V. Reyes, N. Herrero, J. Pérez, Luisa U. Román, Carlos M. Cerda-García- Rojas, y P. Joseph-Nathan. *Rev. Soc. Quím. Méx*. **2004**, 48, 90.
51. "Dos Nuevos Derivados Epoxidados de verticila-3,7-dien-12,20-diol aislados de *Bursera suntui*". Juan D. Hernández-Hernández, Norma Herrero Pineda, Verónica Reyes-Olivares, Luisa Urania Román-Marín, Carlos M. Cerda-García-Rojas y Pedro Joseph-Nathan. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2005**, 49, 171, C/147.
52. "Verticillane derivatives from *Bursera suntui* and *Bursera kerberi*". Hernández-Hernández, J. D.; Román-Marín, L. U.; Cerda-García-Rojas, C, M.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1598-1602.

53. "Absolute configuration of verticillane diterpenoids by vibrational circular dichroism". Cerda-García-Rojas, C., M.; García-Gutiérrez, H. A.; Hernández-Hernández, J. D.; Román-Marín, L. U.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2008**, *70*, 1167-1172.
54. "Oxygenated verticillene derivatives from *Bursera suntui*". García-Gutiérrez, H. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Hernández-Hernández, J. D.; Román-Marín, L. U.; Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 2844–2848.
55. "Taxuspines U, V, and W, new taxane and related diterpenoids from the Japanese yew *Taxus cuspidata*". Hosoyama, H.; Inubushi, A.; Katsui, T.; Shigemori, H.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13145-13150.
56. "Taxuspines X-Z, New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata*". Shigemori, H.; Wang, X. X.; Yoshida, N.; Kobayashi, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1205-1208.
57. "Bioactive Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata* and Taxol Biosynthesis". Kobayashi, J.; Shigemori, H. *Heterocycles*, **1998**, *47*, 1111-1133.
58. "Taxachitrienes A and B, two new bicyclic taxane diterpenoids from *Taxus chinensis*". Fang, W. S.; Fang, Q. C.; Liang, X. T.; Lu, Y.; Zheng, Q. T. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8483-8490.
59. "Studies on taxadiene synthase: interception of the cyclization cascade at the verticillene stage and rearrangement to phomactatriene". Chow, S. Y.; Williams, H. J.; Pennington, J. D.; Nanda, S.; Reibenspies, J. H.; Scott, A. I. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6204–6209.