



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLÁS DE HIDALGO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA DE LOS METABOLITOS  
OBTENIDOS DE LA *BURSERIA MULTIJUGA***

**T E S I S**

Que presenta:

**Q.F.B. KAREN DEREK ESCOBAR FLORES**

Para obtener el grado de:

**MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Director**

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

Morelia, Michoacán

Mayo de 2018

## *DEDICATORIA*

*... A DIOS, por haberme traído hasta el lugar donde ahora me encuentro, por haber puesto este sueño en mí y por darme todo lo necesario para lograrlo. Gracias por ser mi fortaleza en todo momento y por TÚ amor incomparable e incondicional.*

*...A mis padres David y Evelia, por ser mi mayor ejemplo a seguir, por enseñarme el camino correcto y por ser mi mayor motor en la vida. Gracias por haber dado todo por nosotros, incluso más allá de lo que podían. Los amo inmensamente.*

*...A mis hermanos Hans y Reynita, compañeros de vida. Es una gran bendición compartir mi vida con ustedes, porque las alegrías se multiplican y las dificultades son menos.*



El presente trabajo se llevó cabo en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección del D.C. Juan Diego Hernández Hernández dentro del programa de Maestría en Ciencias Químicas, con una beca (No. 598402) de inversión en el conocimiento otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y con apoyo de los proyectos “Fitoquímica de Burseraceae y Asteraceae de las cuencas del Balsas y del Papaloapan” y “Fitoquímica de plantas vasculares (Asteraceae, Burseraceae, etc.) mexicanas” otorgado por la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

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

- 1. Metabolitos terpénicos obtenidos de la resina de *Bursera multijuga*.** K. D. Escobar-Flores, L. U. Román-Marín, J. D. Hernández-Hernández. Presentado en la 12<sup>a</sup> Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales dedicada al Dr. Miguel Ángel Domínguez Ortiz, celebrado del 18 al 20 de mayo del 2016 en Xalapa, Veracruz.
- 2. 3-Cetotriterpenos aislados de extractos hexánicos de Burseraceae no defoliantes.** J. D. Hernández-Hernández, K. D. Escobar-Flores, D. B. Sánchez-Prieto, J. Saavedra-Vélez, L. U. Román-Marín, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan. Presentado en el evento 30 años diseñando moléculas y formando investigadores: Dra. Rosa Santillán, celebrado el 20 y 21 de octubre de 2016 en Orizaba, Veracruz.
- 3. Metabolito triterpénico de esqueleto de oleanano aislado de la *Bursera multijuga*.** K. D. Escobar-Flores, J. D. Hernández-Hernández, L. U. Román Marín, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan. Presentado en el II Congreso Internacional y IV Nacional de Químico Farmacobiología, realizado los días 28 al 2 de diciembre de 2016 en Morelia, Michoacán.
- 4. Preparación y espectroscopía de derivados del ácido hederagónico aislado de la resina de *Bursera multijuga*.** K. D. Escobar-Flores, J. D. Hernández-Hernández, L. U. Román-Marín, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan. Presentado en la 13<sup>a</sup> Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales dedicada al Dr. Juan Diego Hernández Hernández, celebrada del 17 al 20 de mayo del 2017 en Morelia, Michoacán.
- 5. Aislamiento del ácido hederagónico del extracto hexánico de la resina de *Bursera multijuga*, un triterpeno funcionalizado en C-23.** K. D. Escobar-Flores, J. D. Hernández-Hernández, L. U. Román-Marín, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan. Presentado en el XII Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación, realizado el 5 y 6 de octubre de 2017 en Morelia, Michoacán.

**6. Diterpenos de esqueleto cembrenoide de origen natural.** K. D. Escobar-Flores, J. D. Hernández-Hernández, L. U. Román-Marín, C. M. Cerda-García-Rojas, P. Joseph-Nathan. Presentado en el Congreso Internacional la Universidad Pública 100 años después. Llevado a cabo del 14 al 17 de noviembre de 2017 en Morelia, Michoacán.

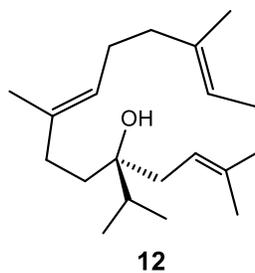
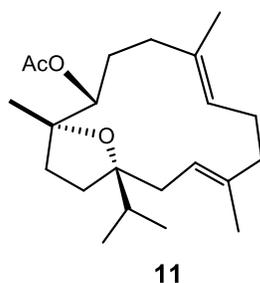
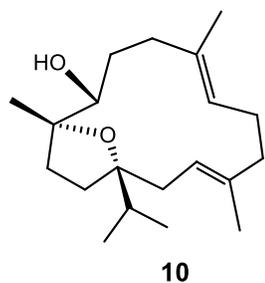
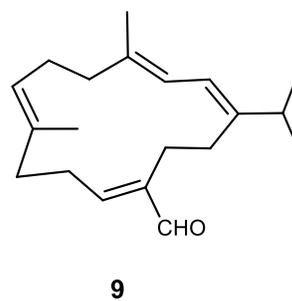
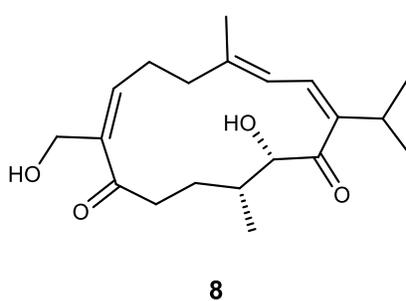
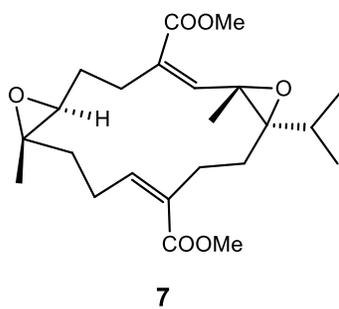
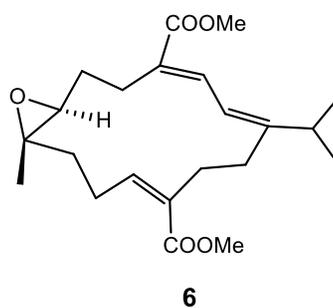
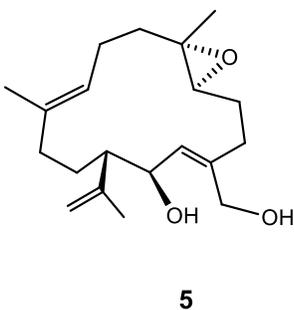
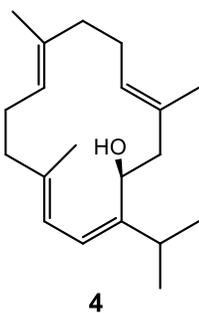
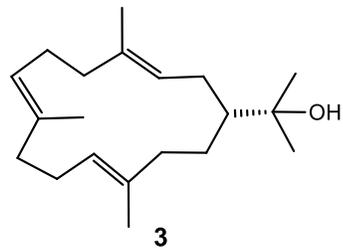
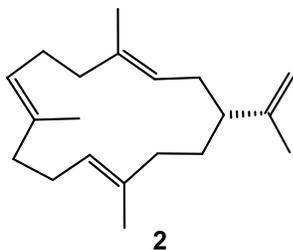
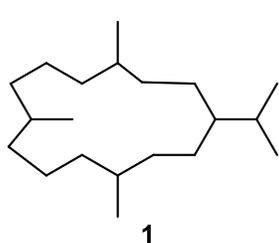
## ÍNDICE

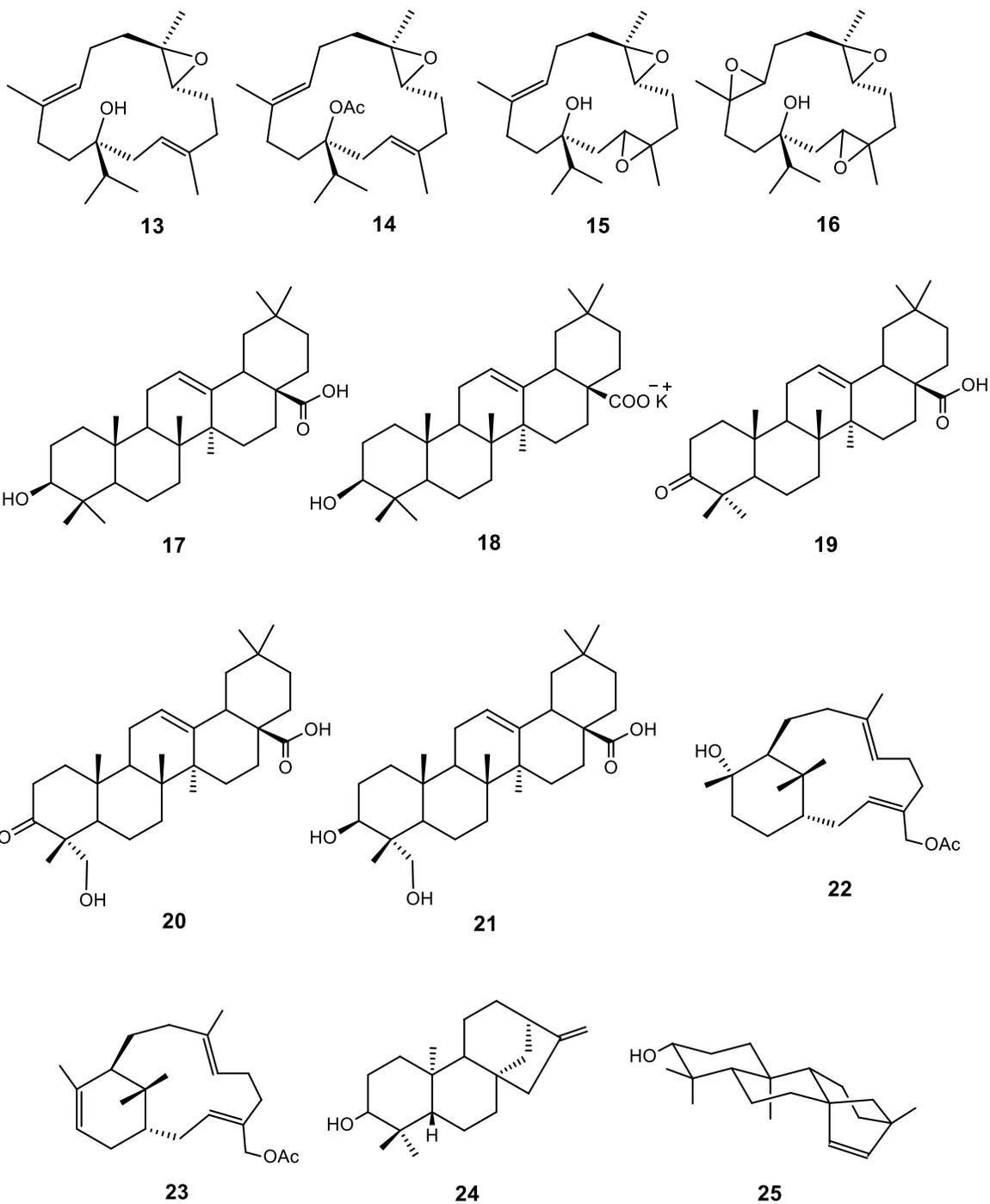
I. Índice de estructuras	i
II. Índice de esquemas	iv
III. Índice de figuras	v
IV. Índice de tablas	viii
V. Símbolos y abreviaturas	ix
VI. Resumen	xi
VII. Abstract	xiii
1. Introducción	1
1.1. Metabolitos secundarios	1
1.1.2. Diterpenos	3
1.1.3. Triterpenos	4
1.2. Familia Burseraceae	5
1.2.1. Usos tradicionales de la Familia Burseraceae	6
1.2.2. <i>Bursera multijuga</i>	8
2. Antecedentes	11
2.1. Diterpenos con esqueleto de cembrano	11
2.1.1. Importancia de los cembranos	12
2.2. Cembrenos en la <i>Bursera multijuga</i>	15
2.2.1. Reacciones de epoxidación al esqueleto del cembrano	15
2.3. Triterpenos con esqueleto de oleanano	16
2.4. Tratamientos ácidos	17
2.4.1. HClO <sub>4</sub>	17
3. Justificación	18
4. Objetivo general	19
4.1. Objetivos particulares	19
5. Resultados y discusión	20
5.1. Metabolitos aislados del extracto hexánico de la resina de <i>B. multijuga</i>	21
5.1.1. Aislamiento del cembrenol (12)	21

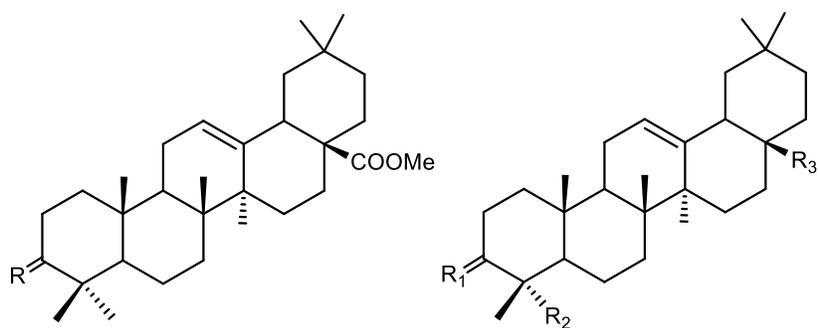
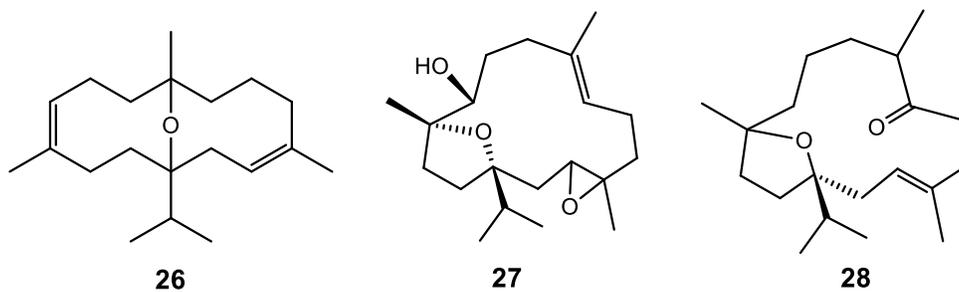
5.1.2. Aislamiento del epoxicembrenol (13)	22
5.1.3. Aislamiento del acetato del epoxicembrenol (14)	25
5.1.4. Aislamiento del ácido oleanónico (19)	27
5.1.5. Aislamiento del ácido hederagónico (20)	28
5.2. Exploración de la reactividad química de los metabolitos aislados	32
5.2.1. Preparación de derivados del cembrenol (12)	32
5.2.1.1. Obtención del éter cíclico 26	32
5.2.1.2. Obtención del óxido del incensol (27)	35
5.2.2. Preparación de derivados del epoxicembrenol (13)	42
5.2.2.1. Obtención del oxabicyclo 28	42
5.2.2.2. Obtención del triepoxicembrenol (16)	45
5.2.3. Preparación de derivados del acetato del epoxicembrenol (14)	49
5.2.3.1. Obtención del oxabicyclo 28	49
5.2.4. Preparación de derivados del ácido oleanónico (19)	51
5.2.4.1. Preparación del éster 29	51
5.2.4.2. Preparación de la oxima 30	55
5.2.5. Preparación de derivados del ácido hederagónico (20)	57
5.2.5.1. Preparación del acetato 31	57
5.2.5.2. Preparación del derivado mesilado 32	59
5.2.5.3. Preparación del éster 33	62
5.2.5.4. Preparación de la oxima 34	65
5.2.5.5. Preparación del derivado diacetilado 35	68
6. Conclusiones	71
7. Parte experimental	75
7.1. Consideraciones generales	75
7.2. Materia vegetal	76
7.2.1. Obtención de los extractos	76
7.3. Estudio químico del extracto hexánico	76
7.3.1. Aislamiento del cembrenol (12)	76

7.3.2. Aislamiento del epoxicembrenol (13)	77
7.3.3. Aislamiento del acetato del epoxicembrenol (14)	78
7.3.4. Aislamiento del ácido oleanónico (19)	79
7.3.5. Aislamiento del ácido hederagónico (20)	79
7.4. Exploración de la reactividad química de los metabolitos aislados	80
7.4.1. Preparación de derivados del cembrenol (12)	80
7.4.1.1. Obtención del éter cíclico 26	80
7.4.1.2. Obtención del óxido del incensol (27)	81
7.4.2. Preparación de derivados del epoxicembrenol (13)	82
7.4.2.1. Obtención del oxabicyclo 28	82
7.4.2.2. Obtención del triepoxicembrenol (16)	83
7.4.3. Preparación de derivados del acetato del epoxicembrenol (14)	84
7.4.3.1. Obtención del oxabicyclo 28	84
7.4.4. Preparación de derivados del ácido oleanónico (19)	85
7.4.4.1. Preparación del éster 29	85
7.4.4.2. Preparación de la oxima 30	86
7.4.5. Preparación de derivados del ácido hederagónico (20)	87
7.4.5.1. Preparación del acetato 31	87
7.4.5.2. Preparación del derivado mesilado 32	88
7.4.5.3. Preparación del éster 33	89
7.4.5.4. Preparación de la oxima 34	90
7.4.5.5. Preparación del derivado diacetilado 35	91
8. Bibliografía	93

## I. ÍNDICE DE ESTRUCTURAS







**29.** R= O  
**30.** R= NOH

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>31.</b>	O	CH <sub>2</sub> OAc	COOH
<b>32.</b>	O	CH <sub>2</sub> Ms	COOH
<b>33.</b>	O	CH <sub>2</sub> OH	COOMe
<b>34.</b>	NOH	CH <sub>2</sub> OH	COOMe
<b>35.</b>	NOAc	CH <sub>2</sub> OAc	COOMe

## II. ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Ruta biosintética de terpenos.	2
<b>Esquema 2.</b> Obtención de los derivados epoxidados <b>15</b> y <b>16</b> .	15
<b>Esquema 3.</b> Obtención del éter cíclico <b>26</b> .	32
<b>Esquema 4.</b> Mecanismo de reacción propuesto para el derivado <b>26</b> .	35
<b>Esquema 5.</b> Obtención del derivado oxidado <b>27</b> .	36
<b>Esquema 6.</b> Mecanismo de reacción para la obtención de <b>27</b> .	40
<b>Esquema 7.</b> Obtención del oxabicyclo <b>28</b> .	42
<b>Esquema 8.</b> Obtención del triepoxicembrenol ( <b>16</b> ).	46
<b>Esquema 9.</b> Obtención del oxabicyclo <b>28</b> .	50
<b>Esquema 10.</b> Obtención del éster <b>29</b> .	51
<b>Esquema 11.</b> Obtención de la oxima <b>30</b> .	55
<b>Esquema 12.</b> Obtención del derivado acetilado <b>31</b> .	57
<b>Esquema 13.</b> Obtención del metansulfonato <b>32</b> .	59
<b>Esquema 14.</b> Obtención del éster <b>33</b> .	62
<b>Esquema 15.</b> Obtención de la oxima <b>34</b> .	65
<b>Esquema 16.</b> Obtención del derivado diacetilado <b>35</b> .	68

### III. ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química del isopreno.	1
<b>Figura 2.</b> Tipos de esqueleto de diterpenos.	3
<b>Figura 3.</b> Precursores biosintéticos de los triterpenos.	4
<b>Figura 4.</b> Principales esqueletos base de triterpenos pentacíclicos.	5
<b>Figura 5.</b> Usos de las Burseraceas. a) Copal; b) Artesanías.	7
<b>Figura 6.</b> Cerca viva conformada por árboles del género <i>Bursera</i> .	7
<b>Figura 7.</b> Distribución geográfica de <i>Bursera multijuga</i> .	8
<b>Figura 8.</b> Árbol de <i>Bursera multijuga</i> .	9
<b>Figura 9.</b> Tallos y hojas de <i>Bursera multijuga</i> .	10
<b>Figura 10.</b> Frutos y flor de <i>Bursera multijuga</i> .	10
<b>Figura 11.</b> Resina de <i>Bursera multijuga</i> .	10
<b>Figura 12.</b> Cembrenos con importancia biológica.	13
<b>Figura 13.</b> Importancia del cembrano (1) en la biosíntesis de otros diterpenos.	14
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del extracto hexánico de la resina de <i>Bursera multijuga</i> .	20
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de 12.	21
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 100 MHz de 12.	22
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de 13.	23
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz de 13.	24
<b>Figura 19.</b> Epoxicembrenol (13).	24
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de 14.	25
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz de 14.	26
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de 19.	27
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de 20.	28
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz de 20.	29
<b>Figura 25.</b> Ácido hederagónico (20).	30

<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del éter cíclico <b>26</b> .	33
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del éter cíclico <b>26</b> .	34
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de <b>27</b> .	37
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz de <b>27</b> .	37
<b>Figura 30.</b> Óxido del incensol ( <b>27</b> ).	38
<b>Figura 31.</b> Espectro HSQC en CDCl <sub>3</sub> de <b>27</b> .	39
<b>Figura 32.</b> Espectro HMBC en CDCl <sub>3</sub> de <b>27</b> .	39
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del oxabicyclo <b>28</b> .	43
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del oxabicyclo <b>28</b> .	43
<b>Figura 35.</b> Posibles estructuras del tratamiento ácido del epoxicembrenol ( <b>13</b> ).	44
<b>Figura 36.</b> Espectro HMBC en CDCl <sub>3</sub> del oxabicyclo <b>28</b> .	45
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del triepóxido <b>16</b> .	47
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del triepóxido <b>16</b> .	48
<b>Figura 39.</b> Espectro HSQC del triepóxido <b>16</b> .	49
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz del oxabicyclo <b>28</b> .	50
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del éster <b>29</b> .	52
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del éster <b>29</b> .	53
<b>Figura 43.</b> Oleanonato de metilo ( <b>29</b> ).	53
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de la oxima <b>30</b> .	56
<b>Figura 45.</b> Oxima del oleanonato de metilo ( <b>30</b> )	56
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del acetato <b>31</b> .	58
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del acetato <b>31</b> .	59
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del derivado mesilado <b>32</b> .	60
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del derivado mesilado <b>32</b> .	61
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del éster <b>33</b> .	63
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del éster <b>33</b> .	64
<b>Figura 52.</b> Hederagonato de metilo ( <b>33</b> ).	64
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de la oxima <b>34</b> .	66

<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz de la oxima <b>34</b> .	67
<b>Figura 55.</b> Derivado nitrogenado <b>34</b>	67
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz del derivado diacetilado <b>35</b> .	69
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a 75 MHz del derivado diacetilado <b>35</b> .	70

#### **IV. ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de terpenos en base a unidades isoprenicas.	2
<b>Tabla 2.</b> Comparación de desplazamientos de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>20</b> y su epímero con la literatura.	31
<b>Tabla 3.</b> Comparación de desplazamientos de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>27</b> con la literatura.	41
<b>Tabla 4.</b> Comparación de desplazamiento de RMN de $^{13}\text{C}$ de los compuestos <b>19</b> y <b>29</b> .	54

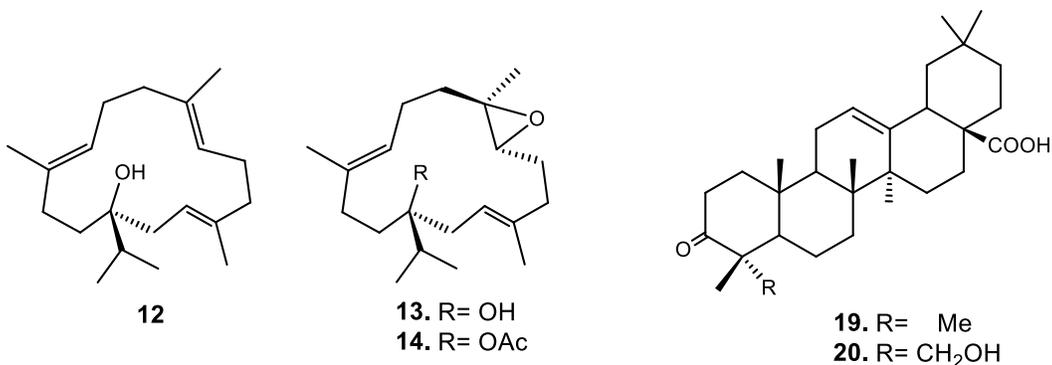
## V. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

<b>AMCPB</b>	Ácido metacloroperbenzoico
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>AcO</b>	Grupo acetato
<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhídrido acético
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>b.v.</b>	Baño de vapor, aprox. 100 °C
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado o deuterocloroformo.
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano o cloruro de metileno
<b>COSY</b>	Espectroscopía de Correlación Homonuclear
<b>Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub></b>	Trifluoruro de boro eterato
<b>FM</b>	Fórmula molecular
<b>g</b>	Gramos
<b>h</b>	Horas
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Agua
<b>HCl</b>	Ácido clorhídrico
<b>HClO<sub>4</sub></b>	Ácido perclórico
<b>HMBC</b>	Coherencia Heteronuclear a Múltiple Enlace
<b>HSQC</b>	Coherencia Heteronuclear Cuántica Simple
<b>Hz</b>	Hertz
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>KOH</b>	Hidróxido de potasio
<b>Me</b>	Grupo metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>Ms</b>	Grupo mesilo
<b>mg</b>	Miligramos
<b>MHz</b>	Mega Hertz
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>MsCl</b>	Cloruro de metansulfonilo
<b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Sulfato de sodio
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonato de sodio
<b>OH</b>	Grupo oxhidrilo o alcohol
<b>P.f.</b>	Punto de fusión
<b>Pyr</b>	Piridina
<b>PM</b>	Peso molecular
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear

<b>RMN-<sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
<b>Rto.</b>	Rendimiento
<b>S<sub>N</sub>2</b>	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
<b>δ</b>	Desplazamiento químico

## VI. RESUMEN

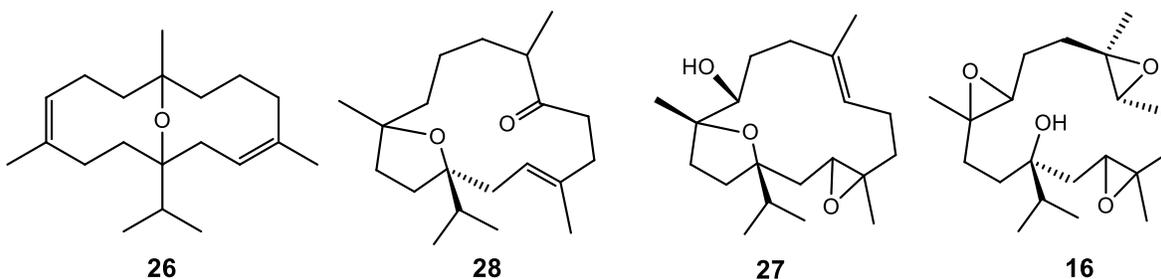
En el presente estudio de los extractos hexánicos de la resina de la *Bursera multijuga*, se aislaron tres diterpenos cembrenoides: el cembrenol (**12**), epoxicembrenol (**13**) y el acetato del epoxicembrenol (**14**) y dos triterpenos con esqueleto de oleanano: ácido oleanónico (**19**) y ácido hederagónico (**20**).



Los compuestos **12-14** ya habían sido aislados de los tallos de *Bursera multijuga*, pero es la primera vez que el compuesto **20** se aísla de este género.

El tratamiento con HClO<sub>4</sub> de los diterpenos **12** y **13** dio como resultado la formación de los compuestos **26** y **28**, en donde se observa la formación de un puente etéreo en ambos casos. Mientras que el tratamiento de **14** con HClO<sub>4</sub> y Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> condujo a la obtención nuevamente de **28**.

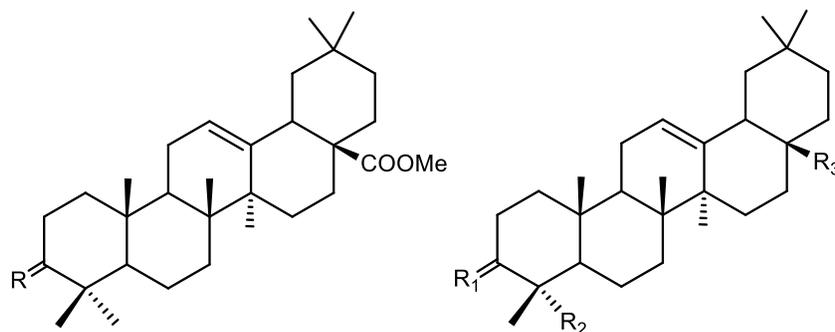
Se realizaron ensayos oxidativos a **12** y **13** con ácido *m*-cloroperbenzoico, obteniendo el óxido del incensol (**27**) donde nuevamente se forma un puente etéreo y se obtiene un nuevo OH secundario y el triepoxicembrenol (**16**).



Con la finalidad de facilitar la purificación y separación de los ácidos **19** y **20** se prepararon sus respectivos ésteres metílicos **29** y **33** que a su vez fueron empleados como materia prima para la preparación de los compuestos nitrogenados **30** y **34**. Asimismo la oxima **34** fue usada para preparar el derivado diacetilado **35**.

A partir del compuesto **20**, se preparó su acetato **31** y su éster de metansulfonato **32**, el cual es un compuesto novedoso.

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos.



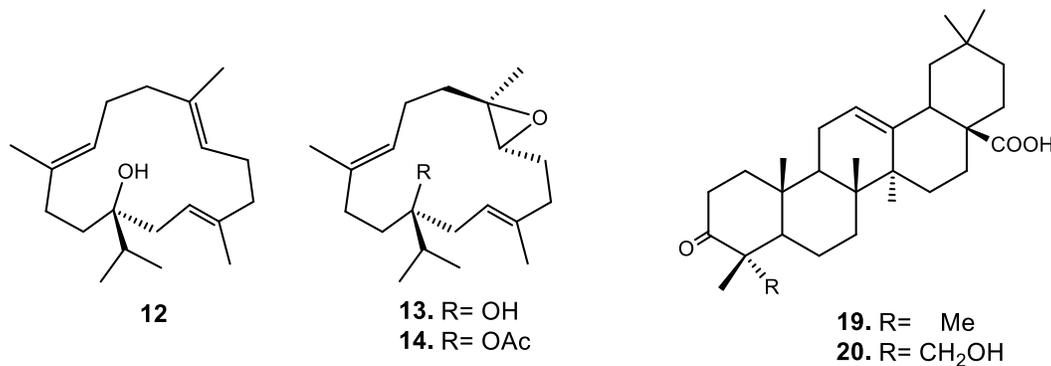
**29.** R= O  
**30.** R= NOH

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>31.</b>	O	CH <sub>2</sub> OAc	COOH
<b>32.</b>	O	CH <sub>2</sub> Ms	COOH
<b>33.</b>	O	CH <sub>2</sub> OH	COOMe
<b>34.</b>	NOH	CH <sub>2</sub> OH	COOMe
<b>35.</b>	NOAc	CH <sub>2</sub> OAc	COOMe

**Palabras clave:** *Bursera multijuga*, cembrenos, ácido hederagónico, resina, espectroscopía.

## VII. ABSTRACT

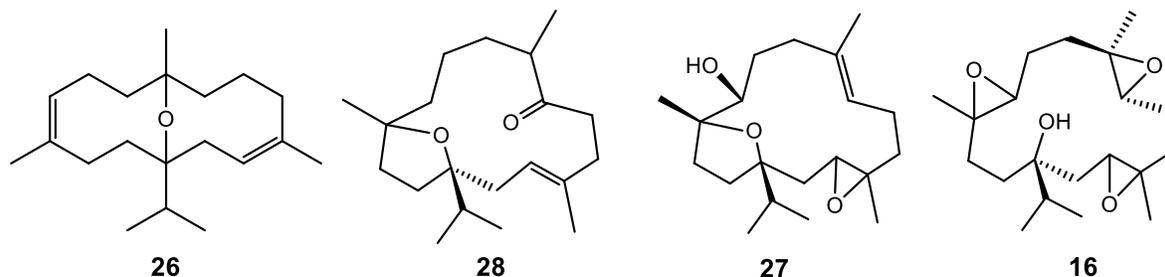
In this work, three cembrane diterpenes: cembrenol (**12**), epoxycembrenol (**13**) and epoxycembrenol acetate (**14**) and two triterpenes with oleanane skeleton: oleanonic acid (**19**) and hederagonic acid (**20**) were isolated from the hexanic extracts of resin from *Bursera multijuga*.



Cembrane diterpenoids **12-14** have been isolated from stems of *Bursera multijuga*. Besides, this is the first report that compound **20** was isolated from this genus.

Acid treatment of the diterpenes **12** and **13** with HClO<sub>4</sub> turned out in the formation of compounds **26** and **28**, where is observed the formation of an ethereal bridge in both cases. While treatment of **14** with HClO<sub>4</sub> and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O led to the obtaining of **28** again.

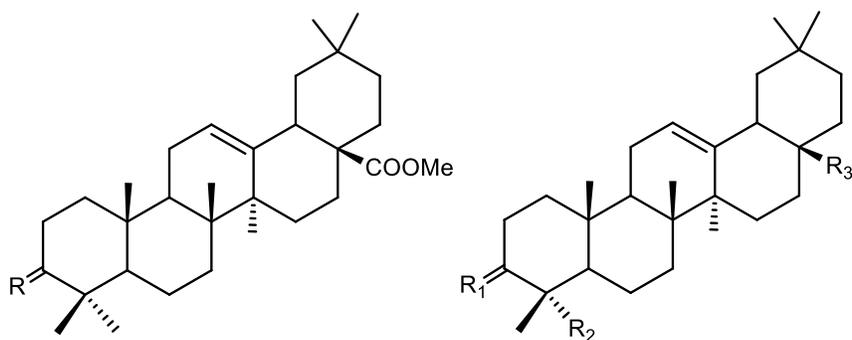
Oxidative assays were performed in **12** and **13** with *m*-chloroperbenzoic acid, obtaining derivatives incensol oxide (**27**) where again is observed the formation of an ethereal bridge and a new secondary OH and triepoxycembrenol (**16**).



With the purpose of facilitate the purification and separation of acids **19** y **20**, were synthesized their methyl esters **29** and **33**, which let us performed the preparation of nitrated derivatives **30** and **34**. Additionally oxime **34** was then used to prepared diacetate **35**.

From compound **20** we prepared the esters **31** and **32**, acetate and a methanesulfonate respectively, besides that **32** is a new compound.

The compounds obtained herein were characterized by its physical and spectroscopic data.



**29.** R= O  
**30.** R= NOH

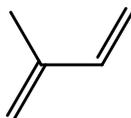
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>31.</b>	O	CH <sub>2</sub> OAc	COOH
<b>32.</b>	O	CH <sub>2</sub> Ms	COOH
<b>33.</b>	O	CH <sub>2</sub> OH	COOMe
<b>34.</b>	NOH	CH <sub>2</sub> OH	COOMe
<b>35.</b>	NOAc	CH <sub>2</sub> OAc	COOMe

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Metabolitos secundarios

En las plantas superiores, los compuestos químicos se sintetizan y degradan por medio de una serie de reacciones químicas donde intervienen enzimas determinadas para cada una de ellas. Estos procesos se conocen como metabolismo e incluyen tanto catabolismo como anabolismo. Es por esto que los organismos poseen rutas metabólicas similares donde sintetizan y utilizan especies químicas esenciales como son los azúcares, aminoácidos, ácidos grasos, nucleótidos y sus respectivos polímeros. Estos compuestos esenciales para la supervivencia y bienestar del organismo se llaman metabolitos primarios, mientras que los metabolitos secundarios también llamados productos naturales, son una respuesta de la adaptación del organismo a la supervivencia y de los procesos biosintéticos secundarios. Estos productos no son únicamente desechos del metabolismo, algunos incluso son vitales para la supervivencia. Este hecho hizo que en 1930 se empezaran a elaborar teorías sobre las rutas biogénicas de los productos naturales en base a su regularidad estructural.

Fue hasta la década de 1960, cuando Leopold Ruzicka propuso la “regla del isopreno”, donde se establece que las estructuras de naturaleza terpénica están constituidas por “unidades de isopreno ( $C_5H_8$ )” o 2-metil-1,3-butadieno (**Figura 1**). Así, estos se clasifican en función del número de las unidades que contiene su estructura (**Tabla 1**). Adicionalmente dentro de cada clase, los miembros suelen agruparse de acuerdo al número de anillos presentes en las moléculas.<sup>1-4</sup>

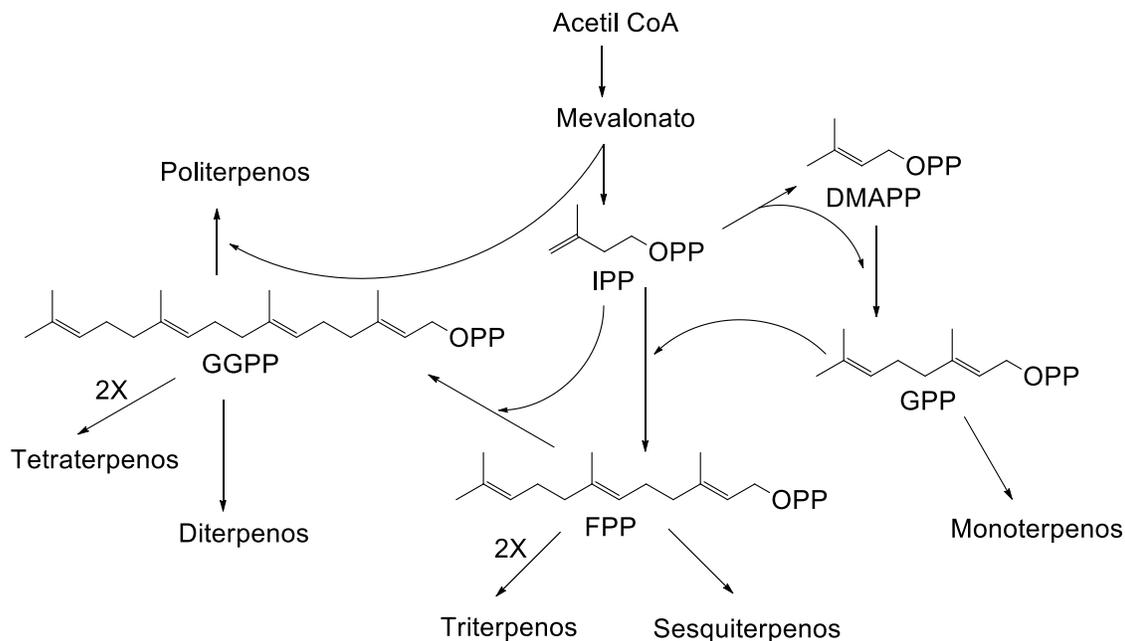


**Figura 1.** Estructura química del isopreno.

**Tabla 1.** Clasificación de terpenos en base a unidades isoprenicas.

Tipo de terpeno	Unidades de isopreno	Número de carbonos
Monoterpenos	2	C <sub>10</sub>
Sesquiterpenos	3	C <sub>15</sub>
Diterpenos	4	C <sub>20</sub>
Sesterterpenos	5	C <sub>25</sub>
Triterpenos	6	C <sub>30</sub>
Tetraterpenos	8	C <sub>40</sub>
Politerpenos	Más de 8	Más de C <sub>40</sub>

La “regla del isopreno” fue ampliada más tarde, concluyendo que no sólo se producen adiciones de moléculas de isopreno, sino que también pueden ocurrir transposiciones. Así, se sabe que el ácido mevalónico y el difosfato de isopentenilo funcionan como unidades de isopreno.

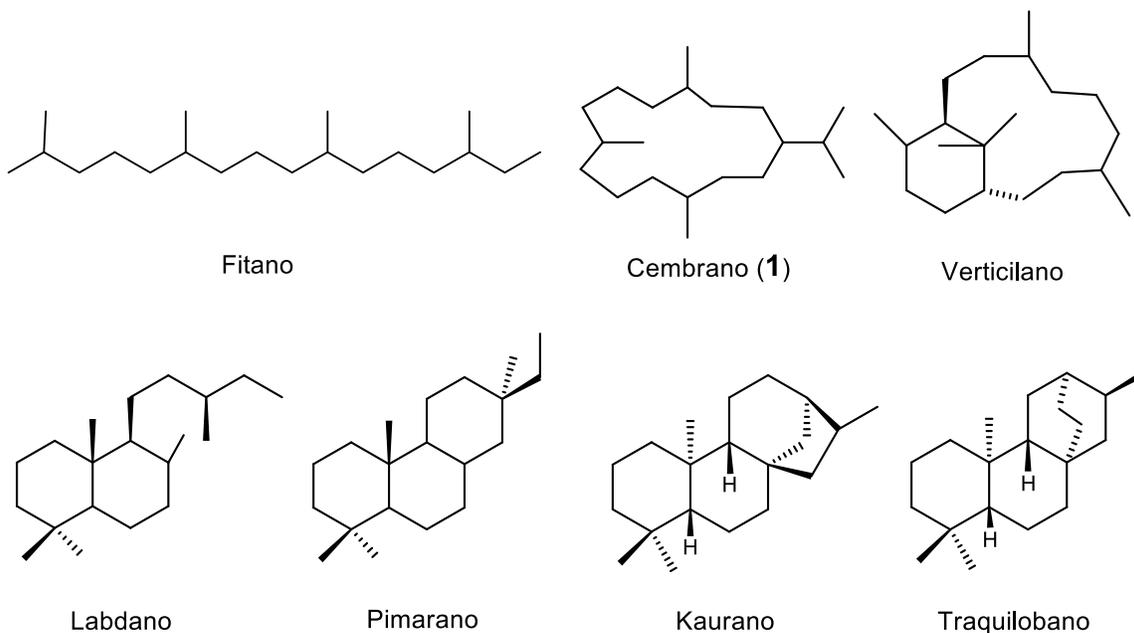


**Esquema 1.** Ruta biosintética de terpenos.

### 1.1.1. Diterpenos

Los diterpenos son moléculas constituidas por cuatro unidades de isopreno en unión cabeza a cola ( $C_{20}$ ), cuyo precursor es el difosfato de geranil-geranilo (GGPP).

De acuerdo al número y a los patrones de ciclización que aparecen en su esqueleto, estos pueden ser acíclicos como el fitano, que son los menos frecuentes o los ciclados que se clasifican en base al número de anillos presentes en el sistema, donde encontramos a los diterpenos monocíclicos como los macrociclos [cembranos (**1**), dafnanos, tiglizanos, ingenanos], los bicíclicos (verticilanos, labdanos, clerodanos), tricíclicos (pimaranos, taxanos, abietanos, cassanos, rosanos, voucapanos, isopiramanos), tetracíclicos (kauranos, afidicolanos, estemodanos, estemaranos, beyeranos, atisanos, giberelinas) y pentacíclicos (traquilobanos) (**Figura 2**).<sup>4,5</sup>



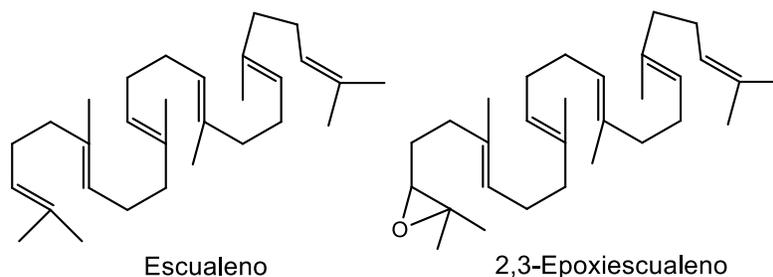
**Figura 2.** Tipos de esqueleto de diterpenos.

### 1.1.2. Triterpenos

Son metabolitos secundarios constituidos por seis unidades de isopreno, es decir, su esqueleto base consta de 30 carbonos. Los componentes de esta familia son muy numerosos y se pueden encontrar en la naturaleza tanto en forma libre como asociados con azúcares o aminoácidos.

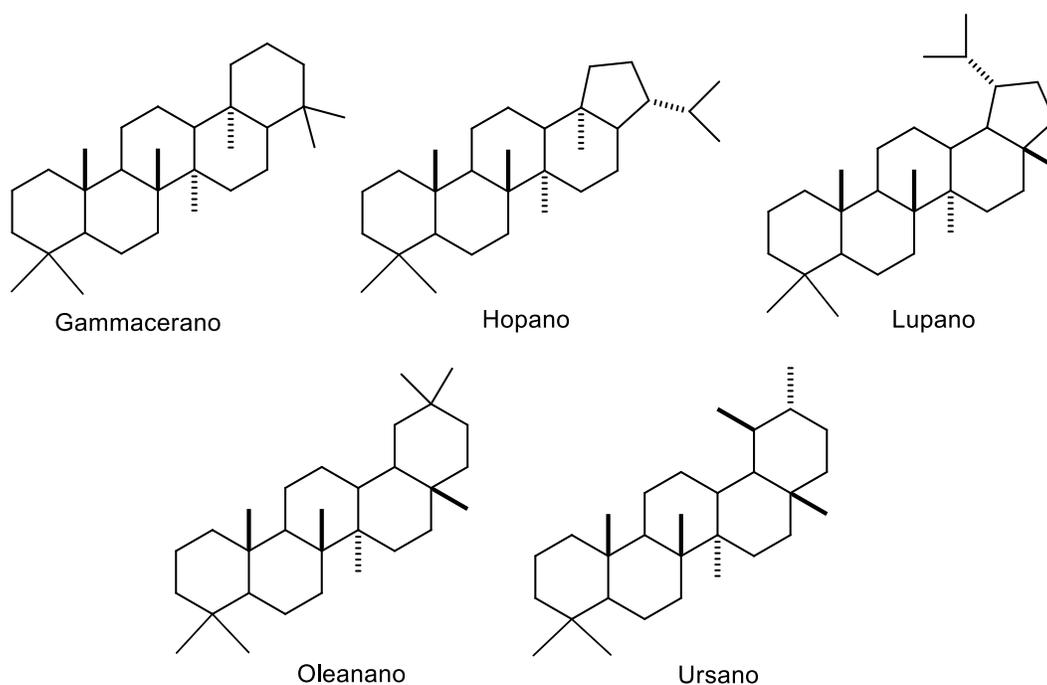
Poseen estructuras cíclicas relativamente complejas, la mayoría son alcoholes, aldehídos o ácidos carboxílicos. Suelen ser sólidos cristalinos a menudo con un elevado punto de fusión y ópticamente activos.

Biosintéticamente son producidos a partir del escualeno y su epóxido, el cual mediante una ciclación seguida de reagrupamientos estructurales da lugar a una amplia variedad de triterpenos. A diferencia de los mono-, sesqui-, di- y sester-terpenos que se forman por uniones cabeza-cola de isoprenos, el escualeno se produce por unión cola-cola de dos unidades de farnesilpirofosfato.<sup>6</sup>



**Figura 3.** Precursores biosintéticos de los triterpenos.

Los triterpenos pueden ser tetracíclicos como el prostano, cicloartano, dammarano, eufano y pentacíclicos como el gammacerano, hopano, lupano, oleanano y ursano (**Figura 4**). Muchos de estos poseen grupos metilo e hidruros en distintas posiciones con diferentes reordenamientos del esqueleto para alcanzar su estructura final. El interés en los triterpenos pentacíclicos ácidos se ha incrementado recientemente, debido a su amplio espectro de actividades farmacológicas y a sus aplicaciones farmacéuticas.<sup>7</sup>



**Figura 4.** Principales esqueletos base de triterpenos pentacíclicos.

## 1.2. Familia Burseraceae

Son árboles o arbustos de hoja decidua, provistos de resina y a menudo de aceite esencial. Esta familia está constituida de unos 20 géneros y más de 600 especies distribuidas en las regiones cálidas del mundo, con mayor diversidad en América Tropical, en el norte y en el sur de África y Malasia. Dentro de los géneros más importantes se encuentran *Commiphora*, *Bursera*, *Canarium* y *Boswellia* que son los máximos exponentes de las Burseraceas ya que contienen 185, 90, 75 y 24 especies, respectivamente.<sup>8,9</sup>

El género *Bursera* se divide en dos grandes grupos naturales, la sección *Bursera* o “cuajotes” (plantas de ovario trilocular, fruto trivalvado y tronco casi siempre con corteza exfoliante) y la sección *Bullockia* o “copales” (plantas con ovario bilocular, fruto bivalvado y tronco por lo general con corteza no exfoliante). Es importante mencionar las semejanzas entre la sección *Bullockia* y el género

*Commiphora*, así como la similitud entre la sección *Bursera* y el género *Boswellia*.<sup>8,9</sup>

Las Burseraceas han sido partícipes directos en el desarrollo cultural y económico de las comunidades mexicanas además, guardan un papel importante en la vegetación, sobre todo en las zonas cálidas y semisecas o en los denominados bosques tropicales caducifolios de los diferentes estados de la República Mexicana. Dependiendo de la región geográfica donde se encuentren estos árboles son también llamados copales, papelillos, cuajotes, tecomacas, palo chaca, palo de goma, palo colorado, entre otros.

### 1.2.1. Usos tradicionales de la Familia Burseraceae

Las resinas producidas por árboles de *Bursera* son muy apreciadas para la obtención de barnices, adhesivos, perfumes e inciensos.<sup>15</sup> La resina solidificada y quemada de estos árboles, conocida comúnmente como “Copal” es ampliamente usada en ritos religiosos. En los estados del sur de la República Mexicana, las ramas y troncos de algunas especies de Burseraceas son usadas para la fabricación de artesanías (**Figura 5**). Sin embargo, el uso más ampliamente aplicado es en la medicina tradicional, donde se utiliza para tratar afecciones de las vías respiratorias y digestivas principalmente. Su uso ornamental ha ido en incremento en los últimos años. Uno de los beneficios del que más provecho ecológico se obtiene es usar árboles de *Bursera* para construir cercas vivas, ya que fácilmente enraízan al plantar una estaca (**Figura 6**).<sup>10</sup>



**Figura 5.** Usos de las Burseraceas. a) Copal; b) Artesanías.



**Figura 6.** Cerca viva conformada por árboles del género *Bursera*.

### 1.2.2. *Bursera multijuga*

Crece a lo largo de la República Mexicana y se encuentran en sitios con particular concentración de taxa endémicos, como la cuenca del Río Balsas o las Sierras Madre Occidental y Oriental. Su distribución geográfica conocida es en los estados de Colima, Durango, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Sinaloa, Aguascalientes y Zacatecas (**Figura 7**).<sup>11</sup>



**Figura 7.** Distribución geográfica de *Bursera multijuga*.

La *Bursera multijuga* crece por lo general en la selva baja caducifolia y matorral subtropical, entre los 1650 a 2500 m.s.n.m. Es una especie arbórea y a veces arbusto dioico, que llega a medir hasta 12 m de altura y su tronco puede medir hasta 30 cm de diámetro, su corteza es lisa y de color gris a gris-rojiza, es exfoliante que va desde tonos anaranjados a anaranjado-rojizo y rojizos-amarillentos, por lo que pertenece a los llamados “cuajjotes rojos”. Las ramillas jóvenes son glabras, de color pardo-rojizo; el tronco y las ramillas tienen lenticelas de color desde grisáceo hasta anaranjadas; las hojas son imparipinnadas, con el pecíolo que mide de 2.5 a 3 cm de largo; el raquis es angostamente alado,

ampliándose ligeramente hacia los folíolos terminales, el número de folíolos va desde 17 a 23, los cuales son sésiles, de forma angostamente lanceolada, de 3 a 4.5 cm de largo y 0.5 a 0.7 cm de ancho, haciéndose más angostos hacia el extremo distal; el ápice es agudo, la base es de redondeada a ligeramente cuneada, borde serrado, algunos folíolos con margen entero hacia la mitad inferior de ambos lados.

Una característica importante de los árboles de *Bursera* es que en la madurez son altamente aromáticos y resinosos; la resina es una secreción espesa y pegajosa que sirve como recubrimiento natural y como defensa contra insectos u organismos patógenos, además ayuda en la cicatrización de daños en la corteza y como sustancia de reserva.



**Figura 8.** Árbol de *Bursera multijuga*.



**Figura 9.** Tallos y hojas de *Bursera multijuga*.



**Figura 10.** Frutos y flor de *Bursera multijuga*.



**Figura 11.** Resina de *Bursera multijuga*.

## 2. ANTECEDENTES

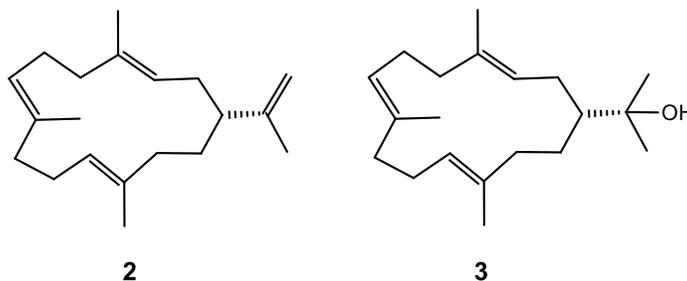
### 2.1. Diterpenos con esqueleto de cembrano

La ciclación del geranilgeranilo entre C-1 y C-14, genera un diterpeno de catorce miembros denominado cembrano (**1**), que es un isoprenoide formado por un hidrocarburo saturado de un macrociclo de naturaleza carbocíclica de catorce miembros, sustituido por un grupo isopropilo colocado en la posición C-1 y por tres grupos metilo dispuestos simétricamente en las posiciones C-4, C-8 y C-12. Este cicloalcano saturado da origen a la estructura diterpénica del grupo del cembrano llamado 1-isopropil-4,8,12-trimetilciclotetradecano. Aunque el compuesto **1** no es un producto natural, desempeña un papel importante como esqueleto hidrocarbonado carbocíclico saturado en la determinación de la estructura de los cembranoides naturales, principalmente en aquellos hidrocarburos insaturados y en derivados hidroxilados más simples.

El primer miembro de esta clase de diterpenos fue descrito en 1951 por Haagen-Smit y colaboradores, pero dadas las limitantes espectroscópicas hasta ese momento, sólo se pudo aseverar que se trataba de un diterpeno (C<sub>20</sub>) conformado por un sólo anillo y cuatro insaturaciones. Se propuso el nombre de “Cembreno”, ya que se aisló de la oleorresina de *Pinus albicaulis*, especie arbórea de la familia de las Pináceas que pertenece al grupo taxonómico “*Cembrae*”. Fue en 1962 cuando dos grupos de investigadores William Dauben, W.E. Thiessen y P.R. Resnick por un lado y Kobayashi y Akiyoshi por el otro, elucidaron la estructura del cembreno también llamado cembreno A (**2**) aislado igualmente de las oleorresinas del pino.<sup>12-15</sup>

### 2.1.1. Importancia de los cembranos

El descubrimiento del primer diterpeno con esqueleto de cembrano condujo al aislamiento de cientos de estructuras de este tipo, que no presentan restricción en la naturaleza. Como claro ejemplo de lo anterior se encuentra el cembreno A (**2**) que ha sido encontrado en gran número de plantas como *Commiphora* y *Boswellia* ssp, aunque también ha sido aislado de feromonas de las termitas *Nasutitermes exitiosus* y de hormigas *Monomorium pharaonis* así como de corales blandos principalmente del género *Nephthea* spp. Otro ejemplo, es el neftenol (**3**) aislado de *Meliaceae* spp así como del coral blando *Sarcophyton decaryi*.<sup>16-23</sup>



Además, diversos compuestos han presentado importantes actividades biológicas, como neuroprotectores, antiinflamatorios, antiartríticos, antimicrobianos y citotóxicos, siendo esta última la propiedad más importante y más estudiada.

Algunos de ellos han sido probados contra diversas líneas de células tumorales, tal es el caso del sarcophytol A (**4**), que demostró que inhibe las células cancerígenas de piel e inhibe el desarrollo de tumores de mama, hígado y colon en ratones. Los extractos acuosos de *Eunicea asperula* y *Eunicea tourneforti* mostraron poseer actividad *in vivo* contra Leucemia linfocítica P-388, donde el compuesto mayoritario es el asperdiol (**5**).<sup>24-28</sup>

Los compuestos **6** y **7** (sarcassins A y B) aislados del coral suave *Sarcophyton crassocaule*, mostraron actividad citotóxica contra líneas celulares KB.<sup>28</sup>

El flabellatano A (**8**) aislado de la esponja *Lissodendoryx flabellata* es citotóxico en células de neuroblastoma en ratones (N18-T62), así como también reduce de forma significativa la proliferación de células tumorales humanas (DU-145 y MCF-7).<sup>29</sup>

De la corteza del tallo de *Croton oblongifolius*, se aislaron entre otros diterpenos cembrenoides al neocrotocembranal (**9**), el cual inhibe la agregación plaquetaria inducida por la trombina y mostró actividad contra las células P-388 *in vitro*.<sup>30,31</sup>

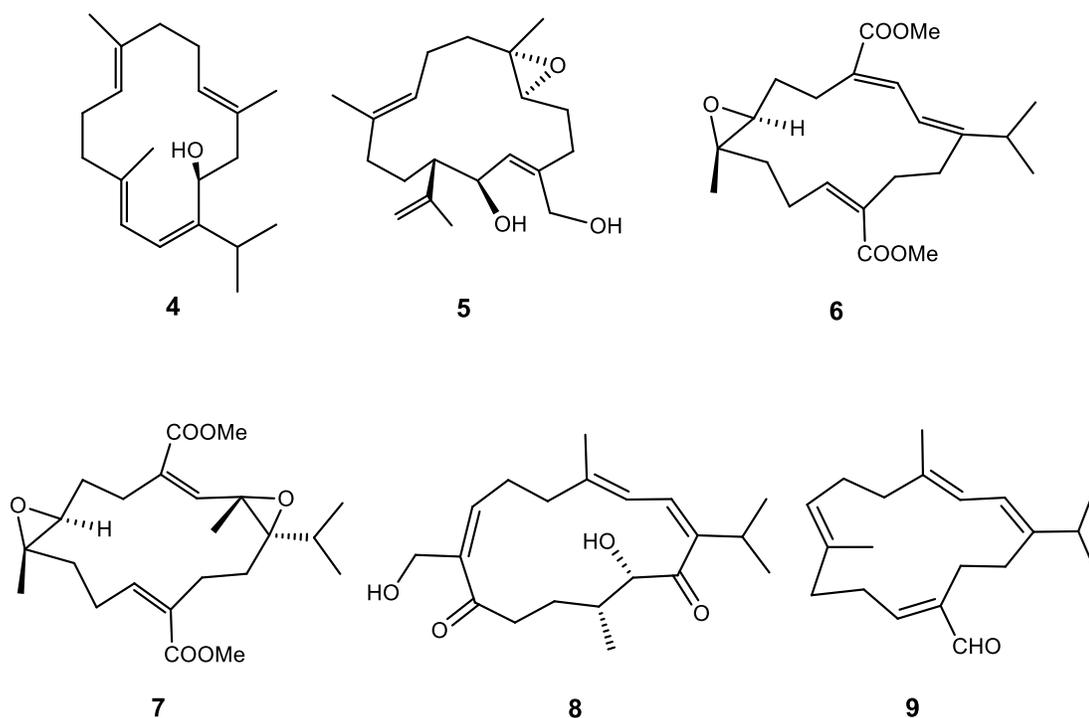
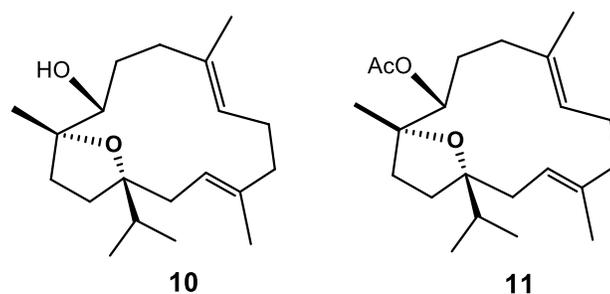
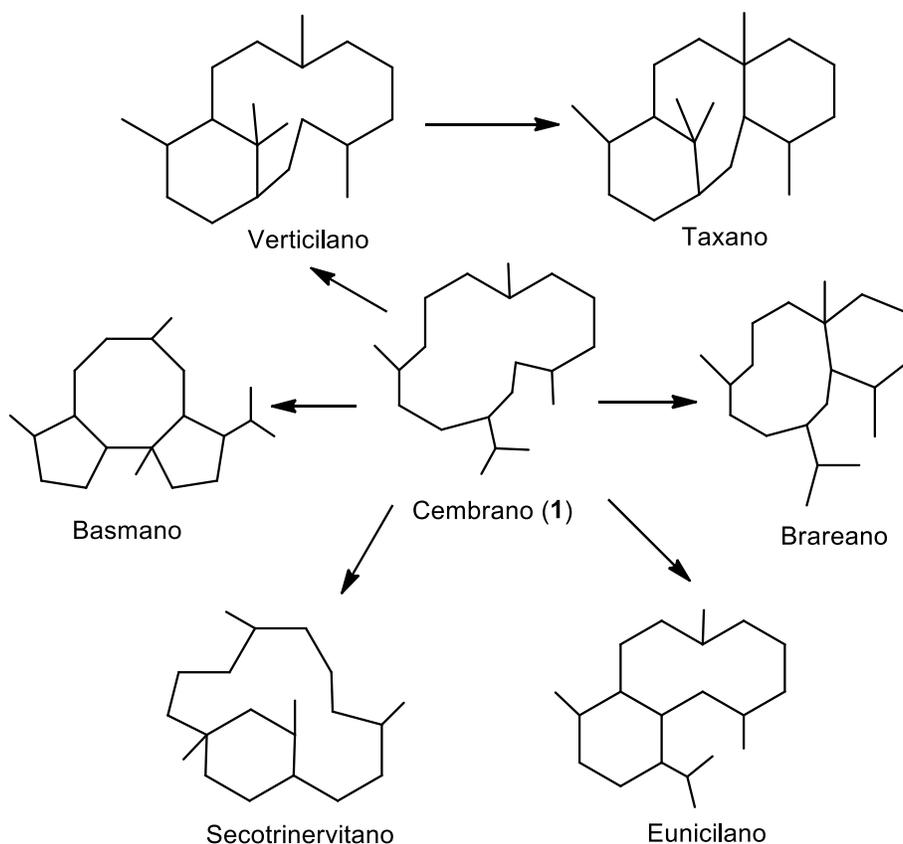


Figura 12. Cembrenos con importancia biológica.

Un diterpeno cembrenoide de particular interés es el incensol (**10**), compuesto mayoritario aislado del incienso que se obtiene de algunas especies del género *Boswellia* que pertenece a la familia Burseraceae. Es importante mencionar que el incienso se usa en la medicina tradicional como antiinflamatorio, analgésico, antialérgico y neuroactivador, propiedades que se le adjudicaban únicamente al ácido boswélico y sus derivados, sin embargo estudios recientes indican que tanto el incensol (**10**) como su acetato (**11**) presentan muy buena actividad antiinflamatoria.<sup>32-33</sup>



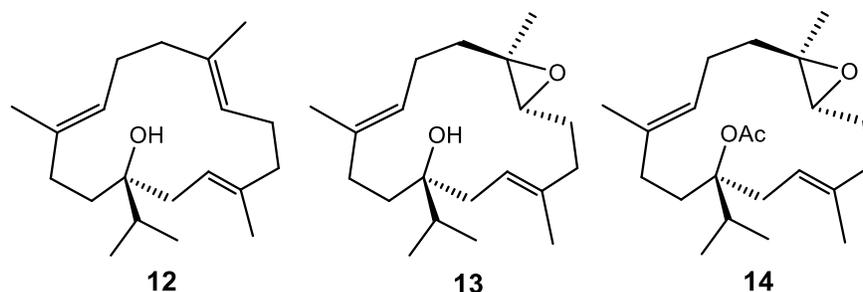
Adicionalmente se ha demostrado que el cembrano (**1**) es intermediario en la síntesis de otras familias de diterpenos como los basmanos, breareanos, secotrinervitanos, eunicilanos y verticilanos, destacando la importancia de estos últimos ya que son los precursores inmediatos de los taxanos, compuestos que son usados actualmente en el tratamiento terapéutico de algunos tipos de cáncer (Figura 13).<sup>34</sup>



**Figura 13.** Importancia del cembrano (**1**) en la biosíntesis de otros diterpenos.

## 2.2. Cembrenos en la *Bursera multijuga*

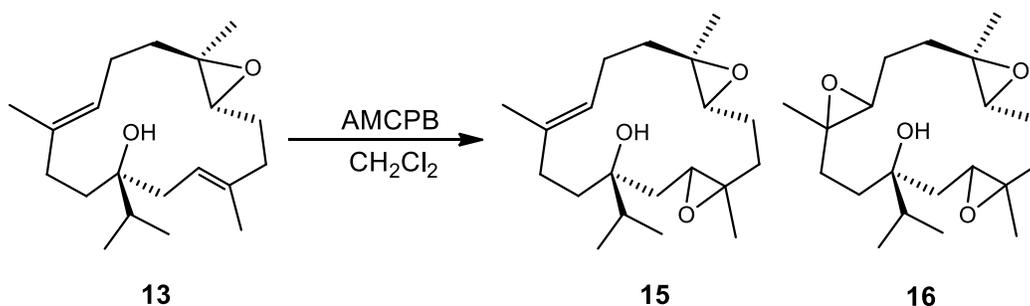
El estudio químico de los extractos hexánicos de tallos y ramillas de la *Bursera multijuga* llevado a cabo en un trabajo previo en el grupo de investigación, dio como resultado el aislamiento de tres estructuras diterpénicas de tipo cembrenoide: el cembrenol (**12**), el epoxicembrenol (**13**) y el acetato del epoxicembrenol (**14**). Cabe mencionar que mediante Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) se determinó la configuración absoluta de **13**, como (1*S*,7*R*,8*R*).<sup>35,36</sup>



Asimismo, a partir de los extractos hexánicos de la resina de *B. multijuga*, se confirmó el aislamiento de los compuestos **12-14** en buen rendimiento.<sup>37</sup>

### 2.2.1. Reacciones de epoxidación al esqueleto del cembreno

Se realizaron ensayos al compuesto **13** en condiciones oxidantes empleando AMCPB, teniendo como base la espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, se propuso la obtención de los derivados diepoxidado **15** y triepoxidado **16**.<sup>36</sup>



Esquema 2. Obtención de los derivados epoxidados **15** y **16**.

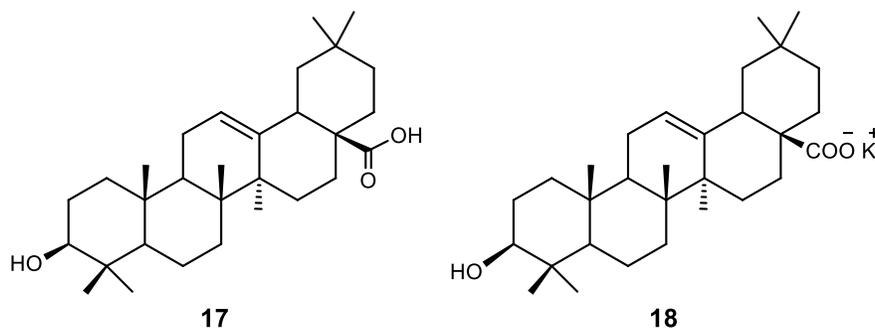
### 2.3. Triterpenos con esqueleto de oleanano

Hay una gran diversidad de compuestos triterpénicos con esqueleto carbocíclico de oleanano y que difieren en los distintos niveles de oxidación (alcohol, cetona y ácidos) que se presentan en ciertas posiciones, principalmente en el anillo A, aunque también hay compuestos con oxidación en el anillo A y C y en el anillo A y D.

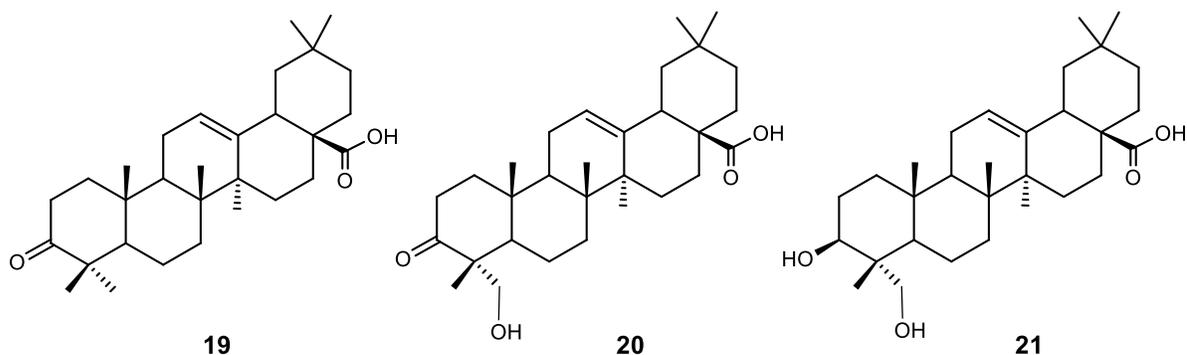
Algunos de estos han sido usados ampliamente en el tratamiento de muchas enfermedades, ya que poseen actividades biológicas interesantes como anti-inflamatoria, antibacteriana, antiviral, citotóxica y anti-hipoglucemiante.

El ácido oleanólico (**17**) es uno de los triterpenos más estudiados, hasta ahora se sabe que presenta actividad cardiovascular, gastroprotectora, inmunoreguladora, tiene efecto hepatoprotector y ayuda a reducir la hiperglucemia postprandial, aunque sus actividades anti-tumoral y quimiopreventiva han sido de las más estudiadas.<sup>38-41</sup>

Además, está demostrado que **17** y su sal potásica **18** poseen buena actividad *in vitro* anti-VIH.<sup>42</sup>



Dos compuestos que de igual manera poseen el esqueleto de oleanano pero que tienen diferente grado de oxidación son el ácido oleanólico (**19**) y el ácido hederagónico (**20**), este último se encuentra funcionalizado en C-23, la primera vez que se aisló fue de *Viburnum erubescens* y guarda gran semejanza estructural con el compuesto menos oxidado encontrado en *Hedera hélix*, la hederagenina (**21**).<sup>43</sup>

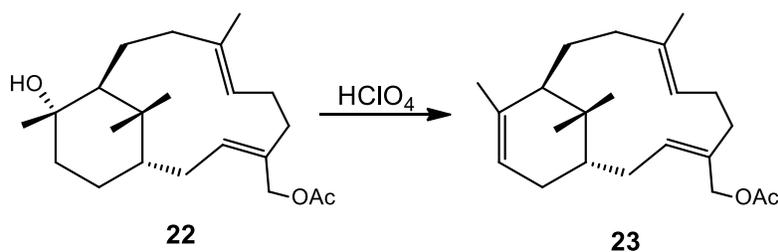


## 2.4. Tratamientos ácidos

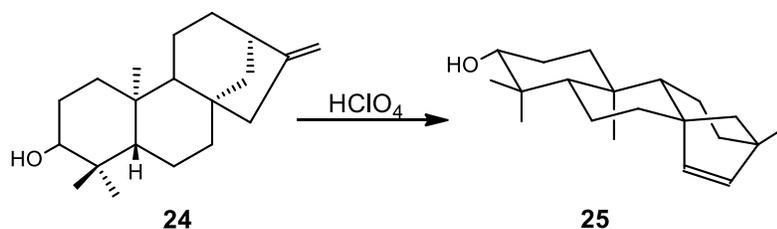
### 2.4.1. HClO<sub>4</sub>

El HClO<sub>4</sub> es uno de los ácidos más ampliamente usados en el grupo de trabajo, debido a que demostró su selectividad al promover reordenamientos en sistemas sesquiterpénicos.<sup>44-46</sup>

Más recientemente se ha utilizado con derivados del verticileno como el 20-acetato de verticila-3,7-dien-12-ol (**22**) obteniéndose el nuevo producto de deshidratación **23** de manera cuantitativa.<sup>47</sup>



También se probó en un derivado del ácido kaurenico, el (+)-*ent*-kaur-16-en-3-ol (**24**) obteniendo el producto de reordenamiento **25**.<sup>48</sup>



### 3. JUSTIFICACIÓN

En un estudio previo del extracto hexánico de tallos y ramillas de la *Bursera multijuga* realizado dentro del grupo de trabajo, se identificaron por primera vez diterpenos cembrenoides, su aislamiento se corroboró a partir del extracto hexánico de la resina de la misma *Bursera*. Debido a su relevancia como intermediarios en la biosíntesis de otros diterpenos, además de la potencialidad terapéutica que han presentado algunos de sus derivados, es de gran interés continuar con el estudio químico de las partes aéreas de la *Bursera multijuga*, que permitan aislar y caracterizar sus metabolitos secundarios, de igual forma es fundamental considerar la importancia de la transformación química de los compuestos aislados para obtener derivados funcionalizados que puedan presentar propiedades biológicas significativas.

Además de considerar la resina de *B. multijuga* como fuente de metabolitos secundarios interesantes, son importantes las ventajas que representa trabajar con esta parte de la planta, entre ellas: mayor facilidad al momento de la colecta y cantidad de materia vegetal a usar.

#### 4. OBJETIVO GENERAL

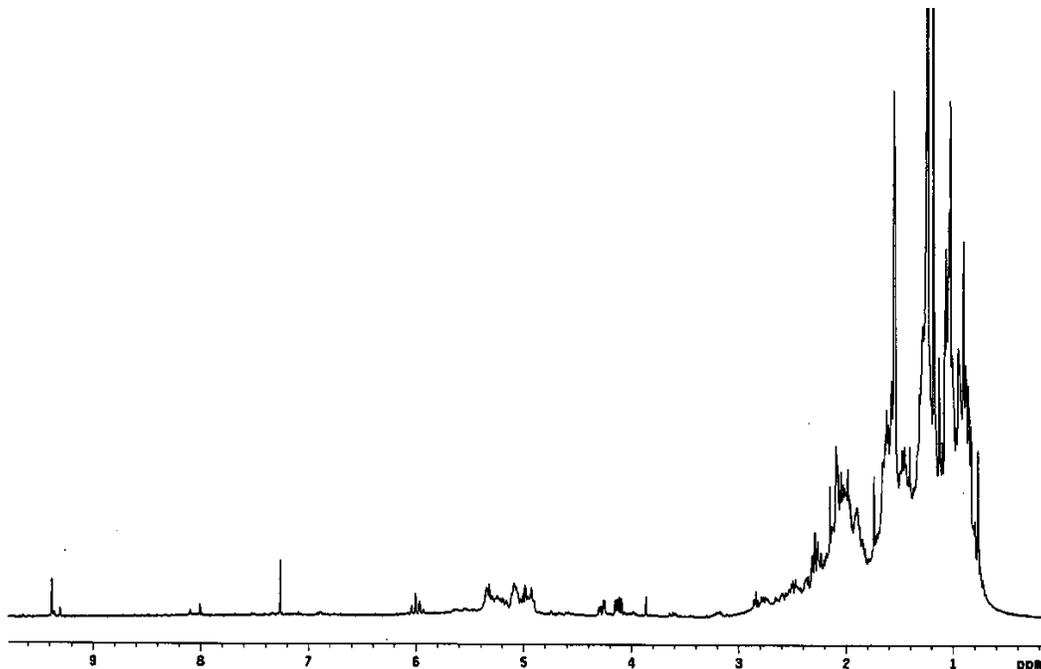
Explorar la reactividad de las funciones químicas de los metabolitos de naturaleza diterpénica y triterpénica aislados de *Bursera multijuga* con la finalidad de enriquecer el estudio químico de estos metabolitos y así mismo obtener nuevos derivados que puedan presentar actividad biológica importante.

##### 4.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- A partir de la resina de la *Bursera multijuga*, realizar particiones con hexano, diclorometano y acetato de etilo.
- Llevar a cabo el aislamiento y purificación de los metabolitos que serán usados como materias primas (diterpenos y triterpenos).
- Preparar compuestos derivados aplicando transformaciones químicas como: esterificaciones, oximaciones, apertura de epóxidos, reordenamientos moleculares, entre otras.
- Elucidar las estructuras de los derivados mediante métodos físicos y espectroscópicos.
- Presentar parte de los resultados de este trabajo de investigación en congresos y foros nacionales e internacionales.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La resina de la *Bursera multijuga* colectada en el estado de Zacatecas fue sometida a particiones con disolventes de distinta polaridad, iniciando con hexano, posteriormente diclorometano y finalmente acetato de etilo. Los extractos obtenidos fueron líquidos que presentaron coloración café-ámbar y de aspecto denso. Del extracto hexánico concentrado se tomó una alícuota, que se analizó mediante su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz (**Figura 14**) para determinar la naturaleza y abundancia de los componentes, observándose señales en la región de los hidrógenos vinílicos, también se aprecian señales en la región de protones base de heteroátomos así como señales de protones alifáticos, lo que sugirió una mezcla de compuestos de tipo terpenoide, además se aprecia que el extracto no presenta porcentajes significativos de grasa ni muestra conjuntos de señales que indiquen mezclas de muchos compuestos, por lo que se propuso someter el extracto hexánico crudo a un proceso de separación y purificación cromatográfica en columna empacada con sílica gel.

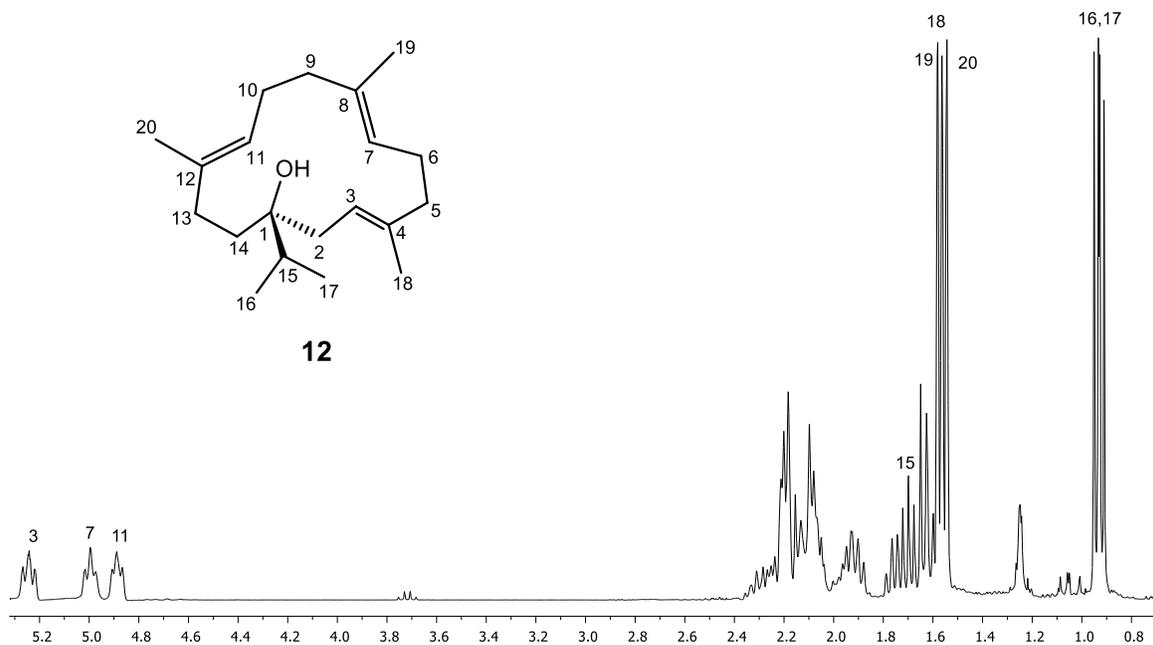


**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz del extracto hexánico de la resina de *Bursera multijuga*.

## 5.1. Metabolitos aislados del extracto hexánico de la resina de *B. multijuga*

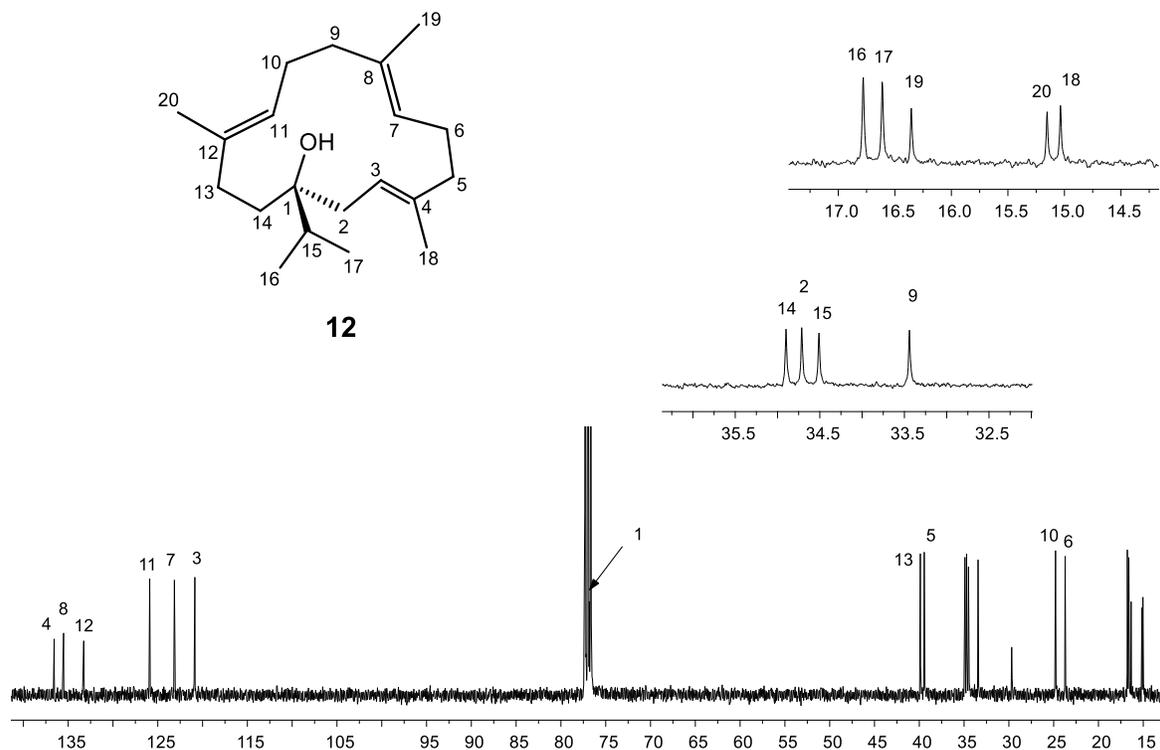
### 5.1.1. Aislamiento del cembrenol (12)

Se obtuvo en las fracciones eluidas con hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:2, un aceite incoloro, caracterizado como (1*S*,3*E*,7*E*,11*E*)-cembra-3,7,11-trien-1-ol o cembrenol (**12**). En su espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 15**) se observa en δ 5.24 (1H, t, *J*=6.9 Hz), 4.99 (1H, t, *J*=6.5 Hz) y 4.89 (1H, t, *J*=6.1 Hz) tres señales triples características de los hidrógenos vinílicos H-3, H-7 y H-11 respectivamente, en δ 1.7 (1H, m) se observa un multiplete perteneciente al hidrógeno metínico H-15, en δ 1.58 (3H, s), 1.56 (3H, s) y 1.54 (3H, s) se encuentran tres singuletes correspondientes a los metilos vinílicos Me-19, Me-18 y Me-20, finalmente en δ 0.94 (3H, d, *J*=5.2 Hz) y 0.92 (3H, d, *J*=5.2 Hz) y como señales dobles se encuentran los metilos del grupo isopropilo Me-16 y Me-17.



**Figura 15.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz de **12**.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 16**) muestra un total de 20 señales características de un diterpeno, destacando las siguientes:  $\delta$  136.5 (carbono  $sp^2$ , C-4), 135.5 (carbono  $sp^2$ , C-8), 133.2 (carbono  $sp^2$ , C-12), 125.9 (carbono  $sp^2$ , C-11), 123.1 (carbono  $sp^2$ , C-7), 120.8 (carbono  $sp^2$ , C-3), 76.8 (carbono base de OH, C-1).

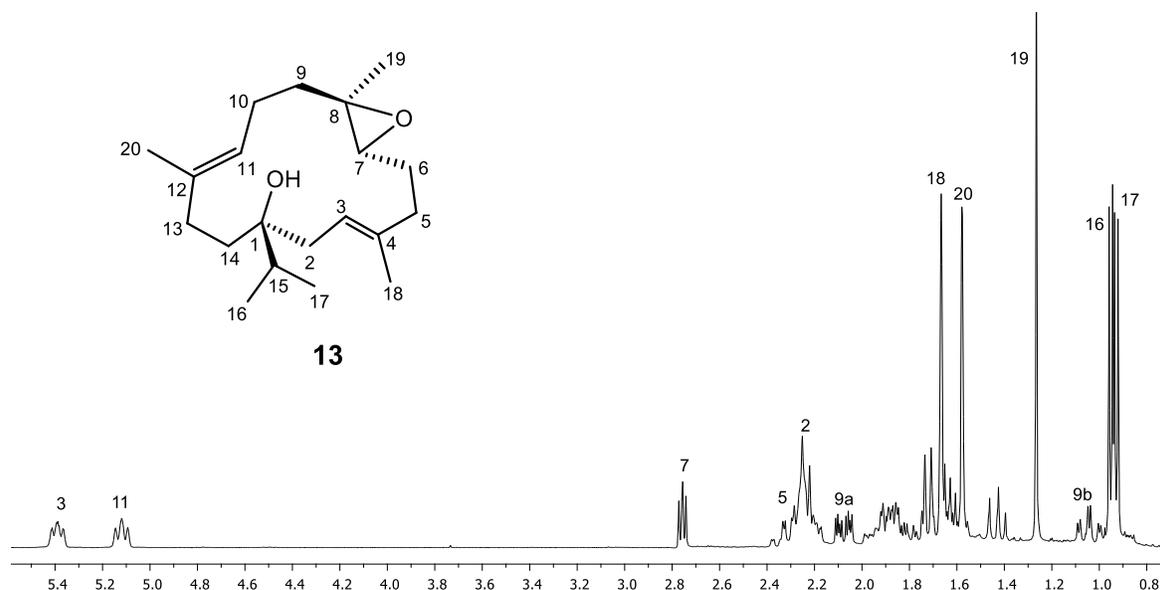


**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz de **12**.

### 5.1.2. Aislamiento del epoxicembrenol (**13**)

Se aisló en las fracciones eluídas con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  un sólido blanco ceroso tendiente a cristalizar. Conocido como (1*S*,3*E*,7*R*,8*R*,11*E*)-7,8-epoxicembra-3,11-dien-1-ol (**13**). Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 17**) muestra en  $\delta$  5.39 (1H, t,  $J=6.8$  Hz) y 5.12 (1H, t,  $J=7.6$  Hz) dos señales triples ensanchadas pertenecientes a los protones vinílicos H-3 y H-11, en  $\delta$  2.76 (1H, t,  $J=4.3$  Hz) se encuentra una señal triple asignada al hidrógeno base de epóxido H-7, hacia campo alto se aprecian

dos singuletes en  $\delta$  1.67 (3H, s) y 1.58 (3H, s) que pertenecen a los metilos vinílicos Me-18 y Me-20 respectivamente, el metilo Me-19 base de epóxido se encuentra en  $\delta$  1.26 (3H, s) y en  $\delta$  0.95 (3H, d,  $J=4.4$  Hz) y 0.93 (3H, d,  $J=4.4$  Hz) dos señales dobles que pertenecen a los metilos del grupo isopropilo Me-16 y Me-17.



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **13**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 18**) muestra un total de 20 señales, se destacan las siguientes:  $\delta$  136.3 (carbono  $sp^2$ , C-12), 134.9 (carbono  $sp^2$ , C-4), 123.1 (carbono  $sp^2$ , C-11), 121.5 (carbono  $sp^2$ , C-3), 76.7 (carbono base de OH, C-1), 62.4 (carbono base de epóxido, C-7), 59.8 (carbono base de epóxido, C-8).

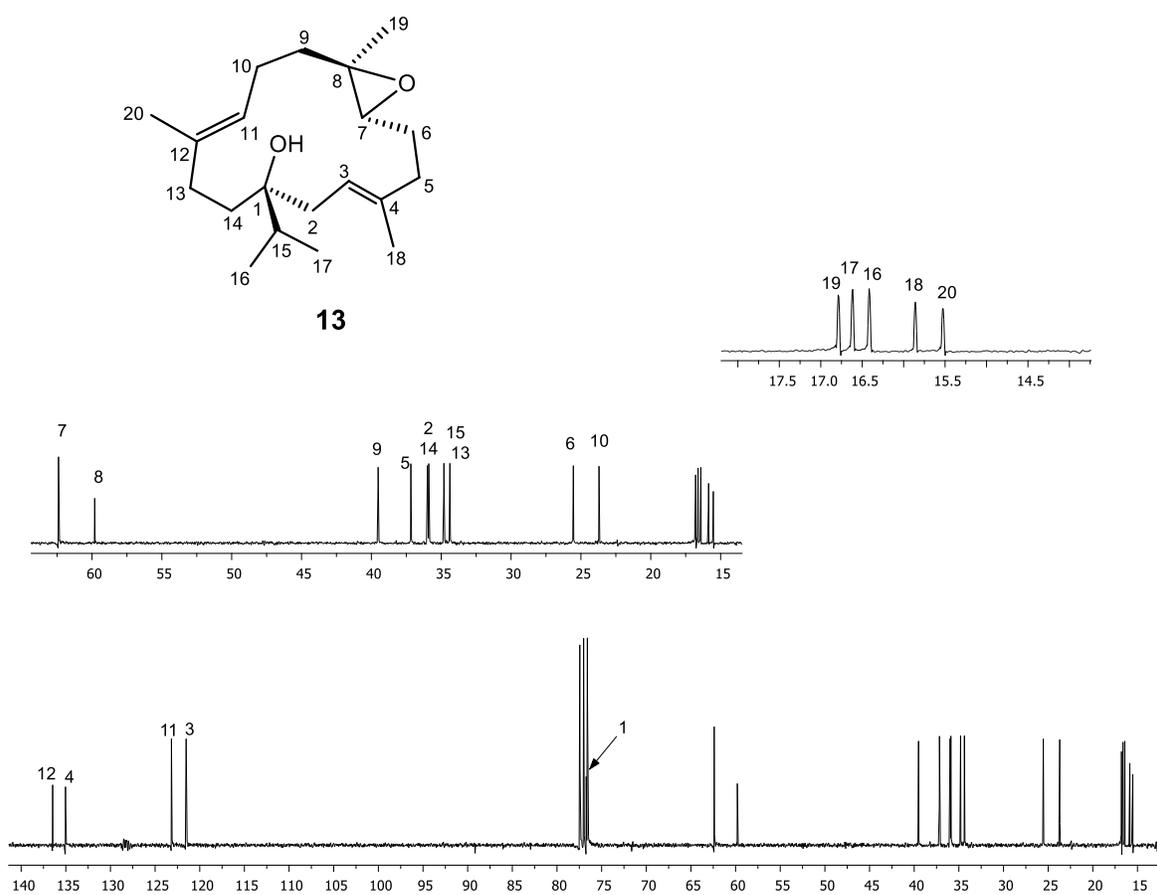


Figura 18. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 75 MHz de 13.

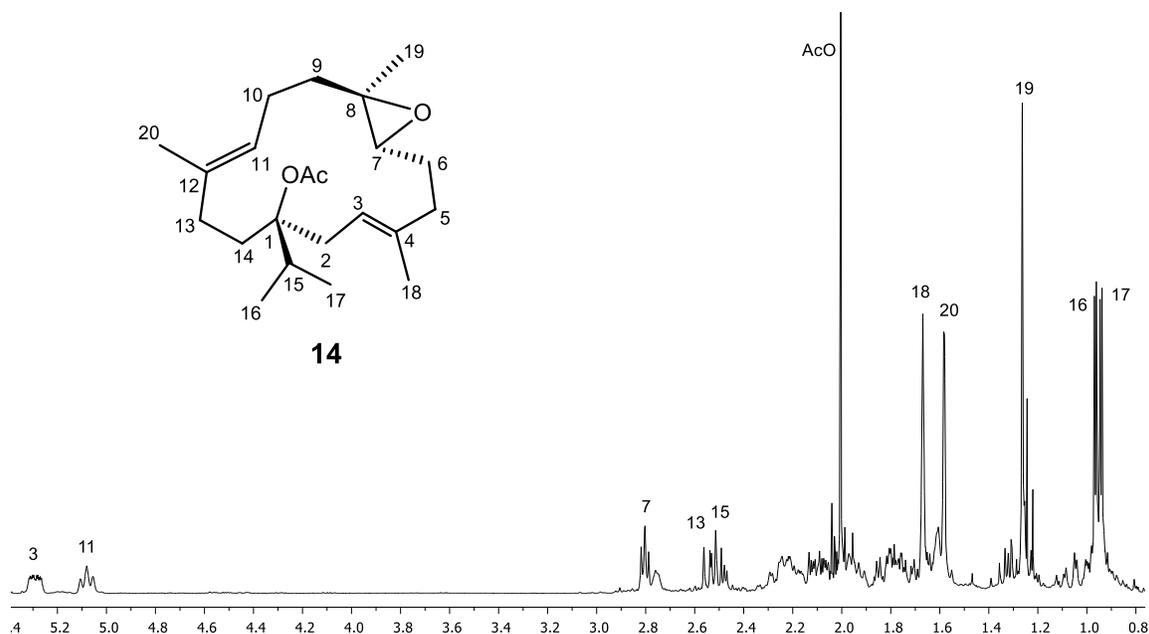


Figura 19. Epoxicembrenol (13).

### 5.1.3. Aislamiento del acetato del epoxicembrenol (14)

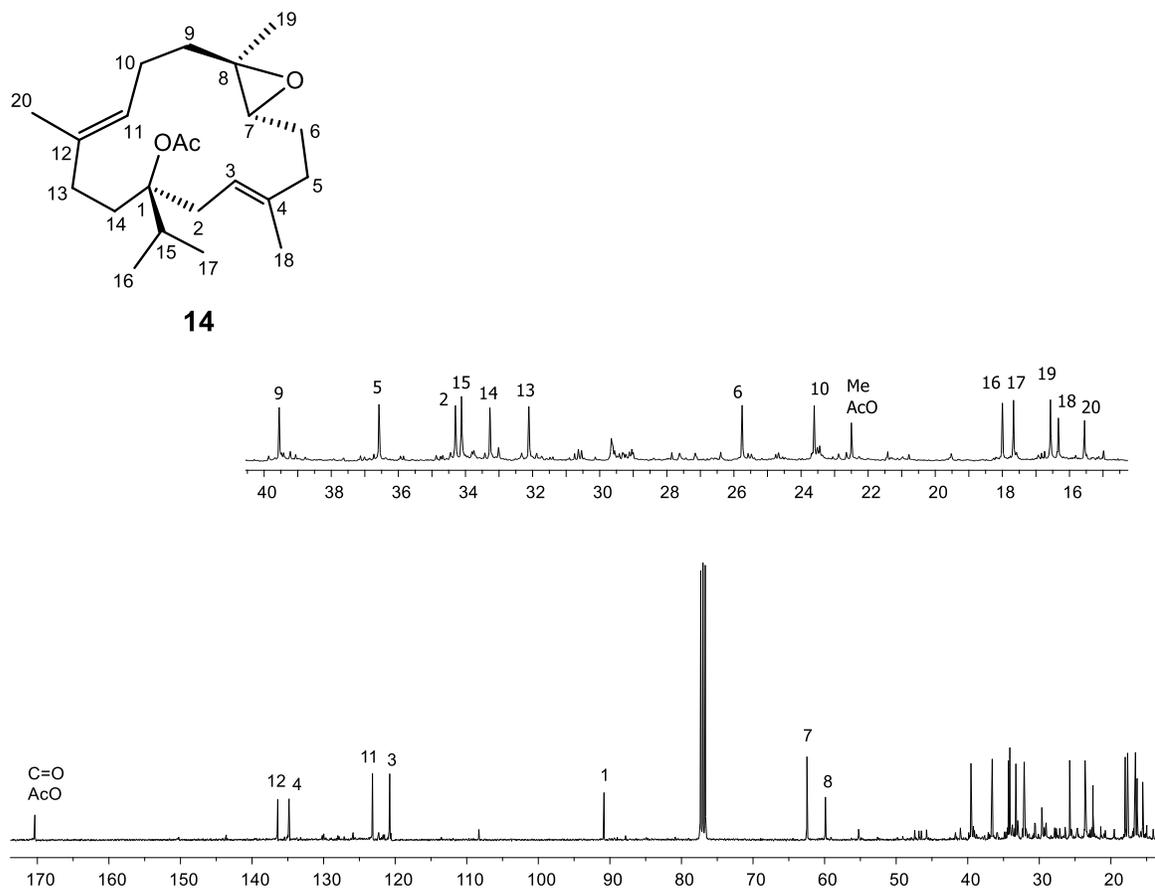
En fracciones anteriores a donde se obtuvo el epoxicembrenol (13), también se aisló un aceite incoloro, identificado como el 1-acetato de (1*S*,3*E*,7*R*,8*R*,11*E*)-7,8-epoxicembra-3,11-dien-1-ol o acetato del epoxicembrenol (14).

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz (**Figura 20**), muestra en  $\delta$  5.29 (1H, ddd,  $J= 8.7,4.0,2.0$  Hz) una señal doble de doble de dobles asignada al hidrógeno vinílico H-3, y en  $\delta$  5.08 (1H, t,  $J=7.6$  Hz) una señal triple para el hidrógeno vinílico H-11, el hidrógeno base de epóxido H-7 se observa como un triplete en  $\delta$  2.80 (1H, t,  $J=4.6$  Hz), en  $\delta$  2.0 (3H, s) se aprecia una señal simple que integra para los tres hidrógenos del metilo del grupo acetato, los metilos vinílicos Me-18, Me-20 y Me-19 se encuentran en  $\delta$  1.67(3H, s), 1.59 (3H, s) y 1.26 (3H, s) y los metilos Me-16 y Me-17 del grupo isopropilo se observan como señales dobles en  $\delta$  0.97 (3H, d,  $J=2.3$  Hz) y 0.94 (3H, d,  $J=2.4$  Hz).



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de 14.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 21**) muestra 22 carbonos, lo que indica que se trata de un diterpeno funcionalizado. Se observan las siguientes señales características: en  $\delta$  170.3 (C=O, AcO), 136.4 (carbono  $sp^2$ , C-12), 134.9 (carbono  $sp^2$ , C-4), 123.3 (carbono  $sp^2$ , C-11), 120.9 (carbono  $sp^2$ , C-3), 90.8 (carbono base de AcO), 62.4 (carbono base de epóxido, C-7) y 59.9 (carbono base de epóxido, C-8).



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **14**.

Es importante recalcar que los diterpenos de esqueleto cembranoide (**12-14**) obtenidos en el presente trabajo, se aislaron previamente del extracto hexánico de los tallos y ramillas de la misma especie de *Bursera*. Los datos espectroscópicos experimentales obtenidos fueron comparados con los descritos en la literatura y correlacionaron debidamente.<sup>35-36</sup>

#### 5.1.4. Aislamiento del ácido oleanónico (19)

Continuando con la purificación cromatográfica, en las fracciones eluidas con la misma polaridad en donde se aisló el epoxicembrenol (13), se obtuvo un compuesto de apariencia aceitosa e incolora, que fue caracterizado mediante su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y por comparación con los datos espectroscópicos descritos en la literatura, identificando al aceite como el ácido 3-oxoolean-12-en-28-oico también conocido como ácido oleanónico (19).

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22) muestra una señal triple para el hidrógeno vinílico H-12 en  $\delta$  5.30 (1H, t,  $J=3.5$  Hz), hacia campo alto se observa una señal doble de dobles para el protón metínico H-18 en  $\delta$  2.84 (1H, dd,  $J=13.6$ , 4.2 Hz), en  $\delta$  2.55 (1H, ddd,  $J=16.0$ , 11.2, 7.6 Hz) y 2.39 (1H, ddd,  $J=16.0$ , 6.8, 3.7 Hz) se aprecian dos señales doble de doble de dobles asignadas a los protones alfa al carbonilo H-2b y H-2a; también se identifican las señales simples ubicadas en  $\delta$  1.15 (3H, s, Me-27), 1.09 (3H, s, Me-23), 1.05 (3H, s, Me-24), 1.03 (3H, s, Me-25), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30) y 0.81 (3H, s, Me-26) que indican la presencia de siete grupos metilo.

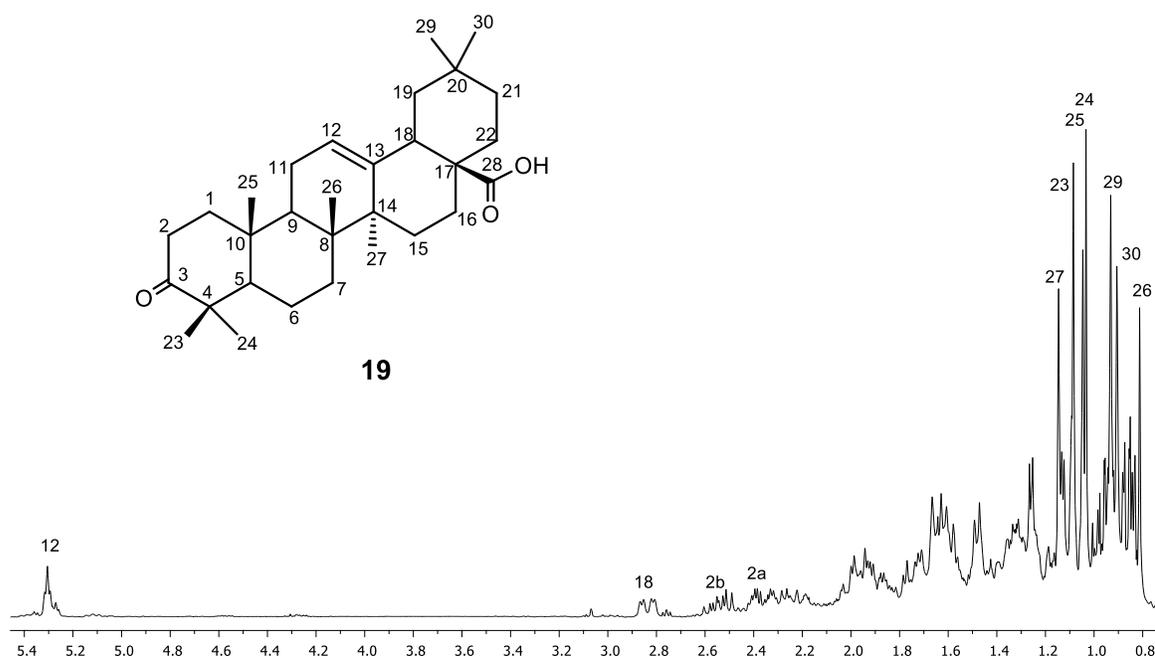


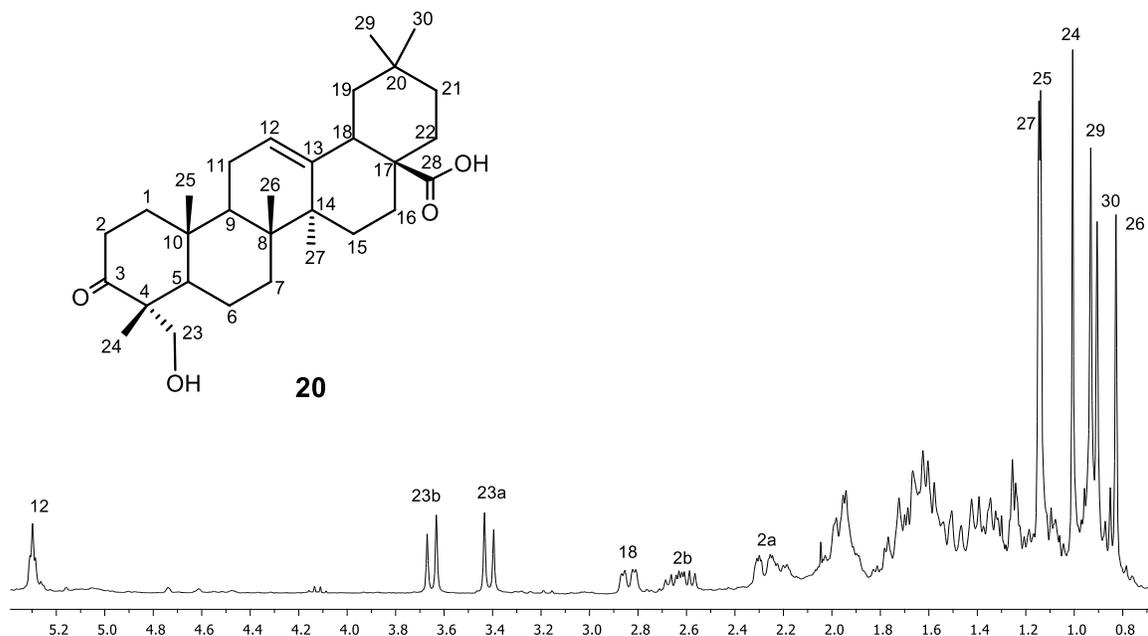
Figura 22. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de 19.

### 5.1.5. Aislamiento del ácido hederagónico (20)

De las fracciones eluidas con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$  9:1 se aislaron cristales blancos; sus datos de espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron comparados con los descritos en la literatura, identificando a este compuesto como el ácido 23-hidroxi-3-oxoolean-12-en-28-oico o ácido hederagónico (**20**).

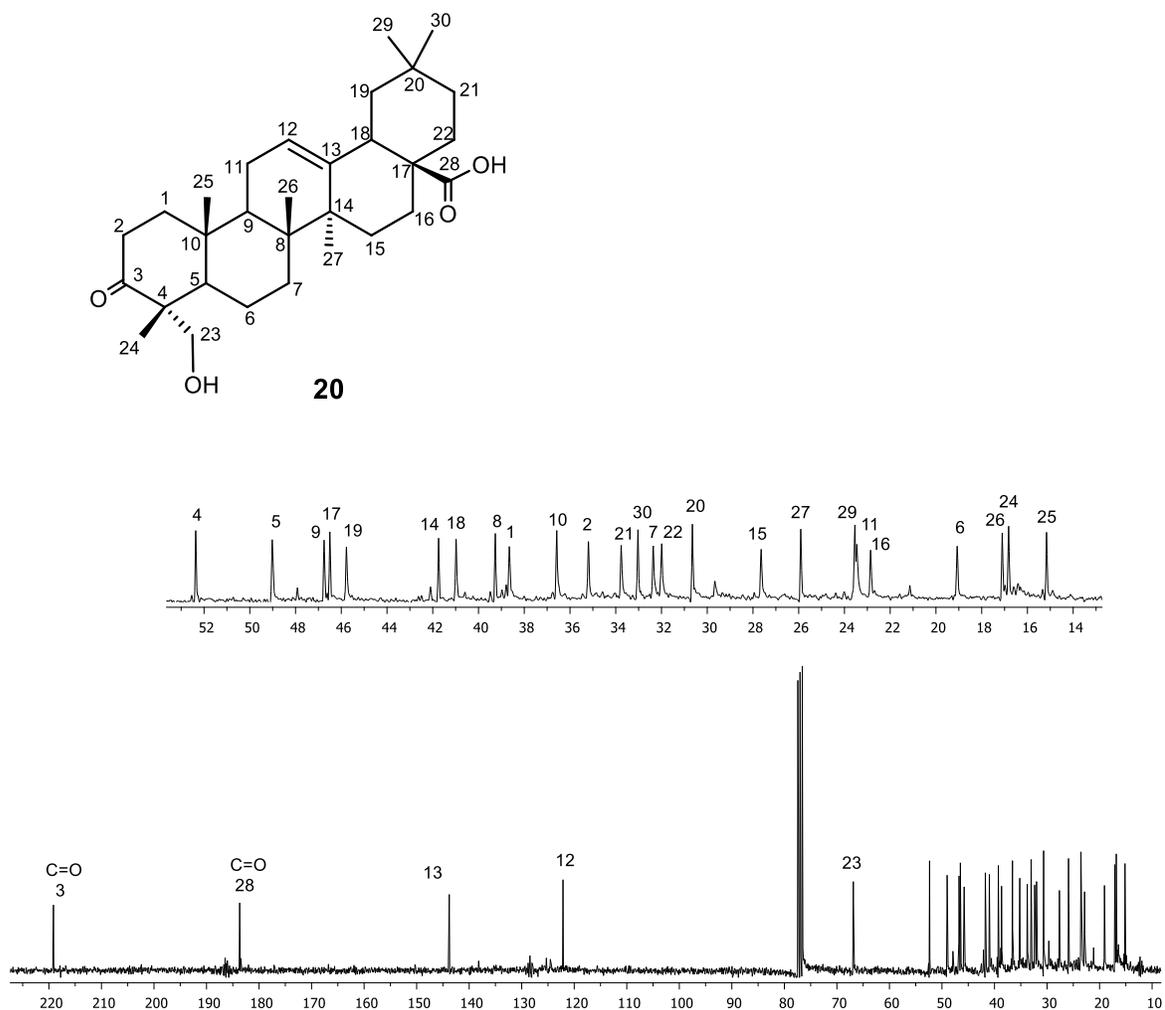
Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 23**) muestra en la región de los hidrógenos vinílicos una señal triple centrada en  $\delta$  5.29 (1H, t,  $J= 3.3$  Hz) que corresponde al H-12, los hidrógenos metilénicos H-23b y H-23a se observan como dos señales dobles en  $\delta$  3.63 (1H, d,  $J= 11.3$  Hz) y 3.41 (1H, d,  $J= 11.3$  Hz), en  $\delta$  2.83 (1H, dd,  $J= 13.7, 4.0$  Hz) se aprecia una señal doble de dobles asignada al hidrógeno metínico H-18, los protones alfa al carbonilo H-2b y H-2a se observan en  $\delta$  2.60 (1H, m) y 2.26 (1H, m), mientras que las señales de los grupos metilo se encuentran en  $\delta$  1.14 (3H, s, Me-27), 1.13 (3H, s, Me-25), 1.00 (3H, s, Me-24), 0.94 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30) y 0.83 (3H, s, Me-26).

Es importante mencionar que es la primera vez que se aísla un derivado del ácido oleanónico funcionalizado en C-23 del género *Bursera*, por lo que resulta relevante explorar su reactividad química.



**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **20**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (**Figura 24**) aparecen 30 señales que son representativas de un triterpeno, destacando las siguientes señales características:  $\delta$  219.1 (C=O de cetona, C-3), 183.6 (C=O de ácido carboxílico, C-28), 143.7 (carbono  $sp^2$ , C-13), 122.1 (carbono  $sp^2$ , C-12), 66.8 (carbono base de OH, C-23).



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **20**.



**Figura 25.** Ácido hederagónico (**20**).

Un aspecto interesante a considerar es que en la naturaleza también ha sido encontrado el ácido 4-*epi*-hederagónico, en la **Tabla 2** se muestra una comparación de los datos obtenidos de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **20** con los descritos en la literatura y de igual forma con los de su epímero.

**Tabla 2.** Comparación de los desplazamientos de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ácido hederagónico (20) con los descritos en la literatura, así como con el ácido 4-*epi*-hederagónico\*\*.

Carbono	$\delta$ Experimental	$\delta$ Literatura*	$\delta$ Literatura **
1	38.6	38.8	38.6
2	35.1	35.2	34.4
3	219.1	219.0	220.7
4	52.3	52.4	50.9
5	49.0	49.3	55.7
6	19.0	19.2	19.2
7	32.3	32.4	32.4
8	39.2	39.4	39.2
9	46.7	46.9	46.5
10	36.5	36.7	36.6
11	23.4	23.5	22.9
12	122.1	122.3	122.2
13	143.7	143.8	143.7
14	41.7	41.9	41.7
15	27.6	27.7	27.7
16	22.8	23.0	23.7
17	46.4	46.6	46.5
18	40.9	41.2	41.2
19	45.7	45.9	45.9
20	30.6	30.7	30.7
21	33.7	33.9	33.8
22	31.9	32.1	32.3
23	66.8	67.0	22.1
24	16.8	16.9	65.7
25	15.1	15.2	16.0
26	17.0	17.2	16.8
27	25.8	25.9	25.8
28	183.6	182.1	182.8
29	23.5	23.6	23.6
30	33.0	33.1	33.1

\*Ácido hederagónico aislado de *C. orbiculatus*.<sup>49</sup>

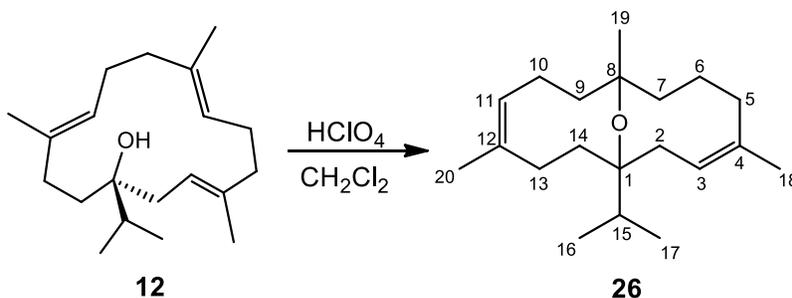
\*\*Ácido 4-*epi*-hederagónico aislado de *T. wilfordii*.<sup>50</sup>

## 5.2. Exploración de la reactividad química de los metabolitos aislados

### 5.2.1. Preparación de derivados del cembrenol (12)

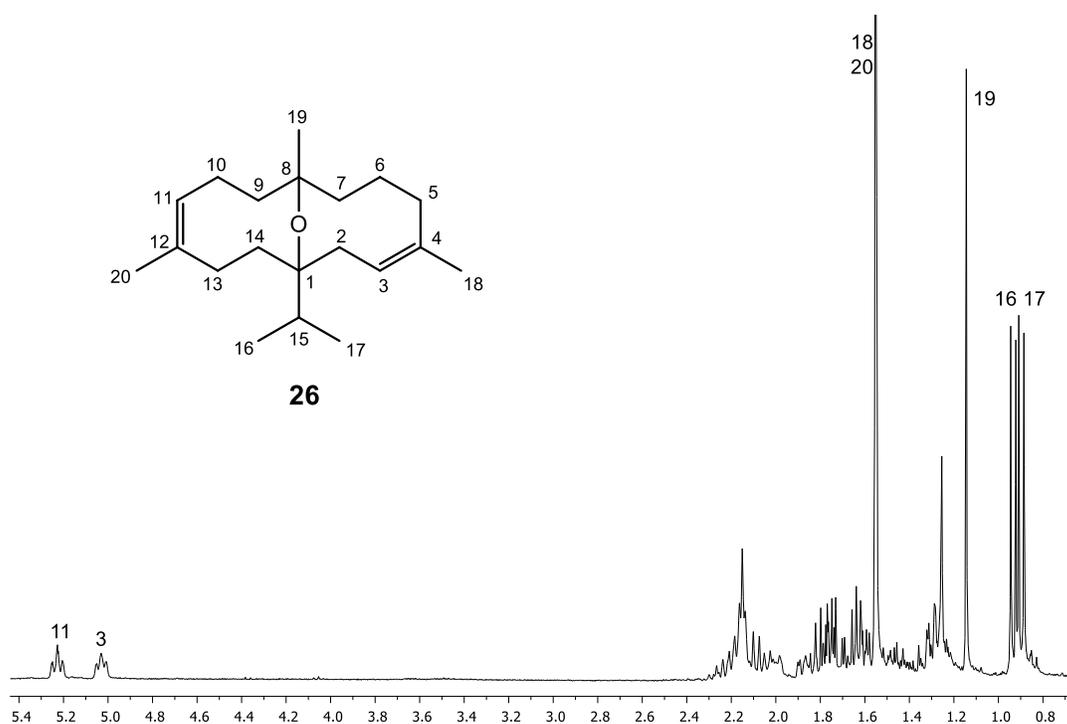
#### 5.2.1.1. Obtención del éter cíclico 26

Al tratar el cembrenol (**12**) con  $\text{HClO}_4$  se obtuvo una mezcla de productos que se separó mediante cromatografía en columna. Se aisló el éter cíclico **26** con un rendimiento de 20% como un aceite incoloro, en el que se observa la formación de un puente etéreo entre los C-1 y C-8, manteniendo dos insaturaciones en las posiciones C-3 y C-11 (**Esquema 3**).



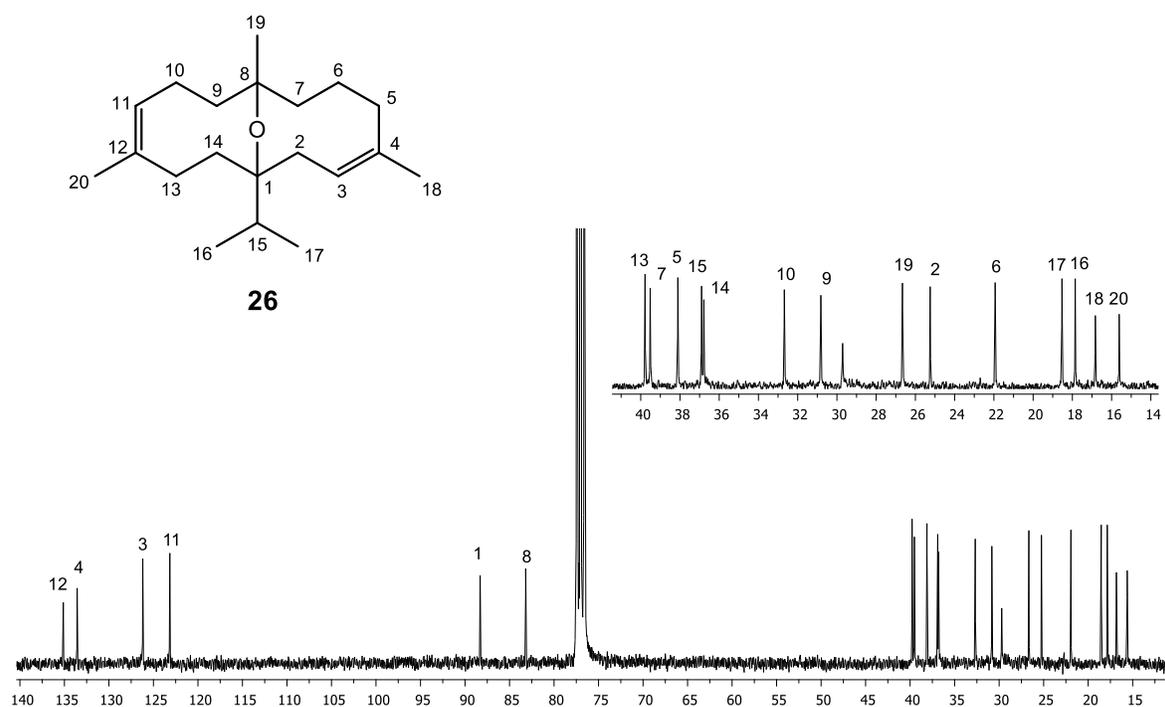
**Esquema 3.** Obtención del éter cíclico **26**.

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 26**) muestra ahora en la región de los hidrógenos vinílicos solo dos señales triples centradas en  $\delta$  5.23 (1H, t,  $J= 6.6$  Hz) y 5.03 (1H, t,  $J= 6.0$  Hz) asignadas a los protones vinílicos H-11 y H-3, respectivamente. Hacia campo alto en  $\delta$  1.55 (6H, s) se observa una señal simple y aguda que integra para 6 hidrógenos, asignada a los metilos vinílicos Me-18 y Me-20, el metilo Me-19 ahora cuaternario y base de oxígeno muestra un corrimiento hacia campo alto en  $\delta$  1.14 (3H, s), finalmente en  $\delta$  0.92 (3H, d,  $J= 6.9$  Hz) y 0.89 (3H, d,  $J= 6.9$  Hz) se encuentran dos señales dobles que corresponden a los metilos Me-16 y Me-17 del grupo isopropilo.



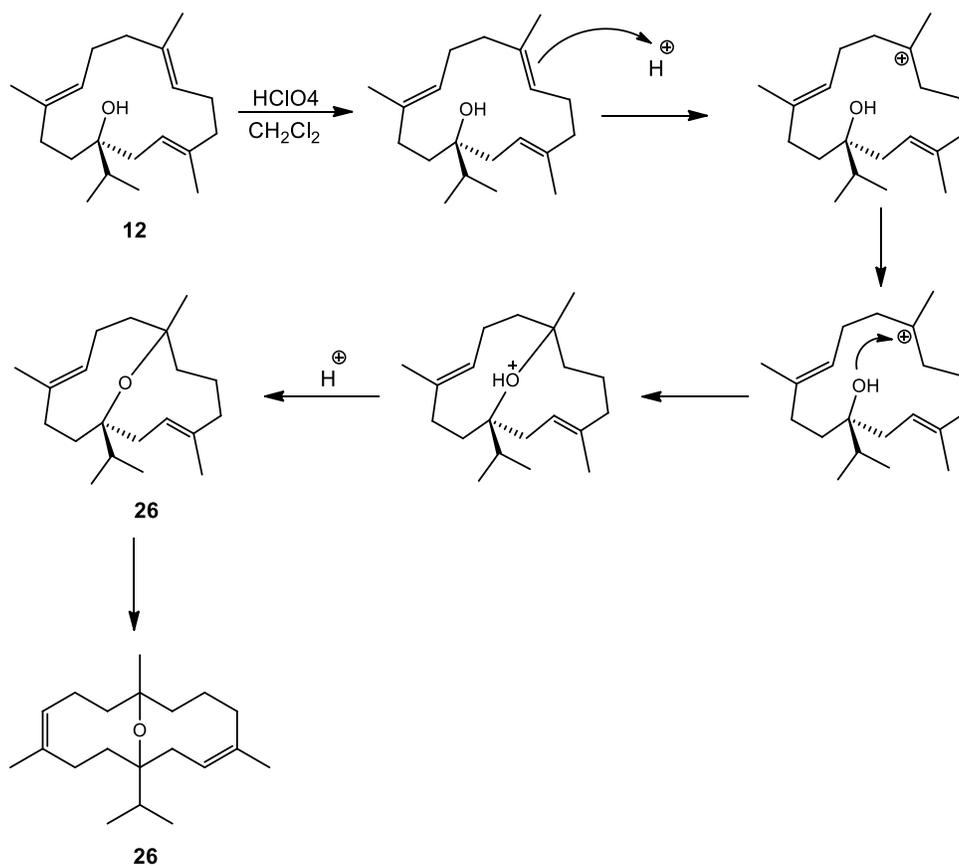
**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **26**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 27**) muestra como señales características:  $\delta$  135.1 (carbono  $sp^2$ , C-12), 133.6 (carbono  $sp^2$ , C-4), 126.2 (carbono  $sp^2$ , C-3), 123.2 (carbono  $sp^2$ , C-11), 88.3 (carbono base de puente etéreo, C-1), 83.2 (carbono base de puente etéreo, C-8).



**Figura 27.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 75 MHz de **26**.

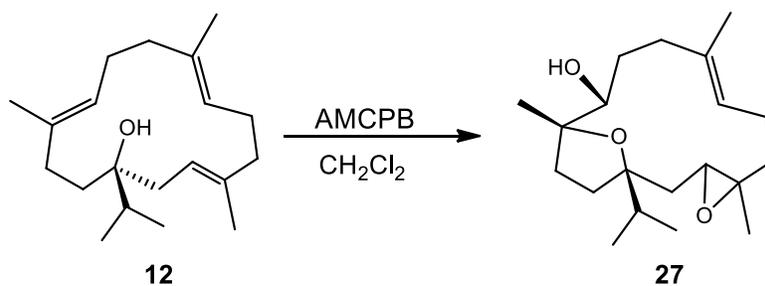
Con los datos espectroscópicos obtenidos se plantea un posible mecanismo de reacción para la formación del derivado **26** (**Esquema 4**), donde se propone la formación de un carbocatión terciario en C-8.



**Esquema 4.** Mecanismo de reacción propuesto para el derivado **26**.

### 5.2.1.2. Obtención del óxido del incensol (**27**)

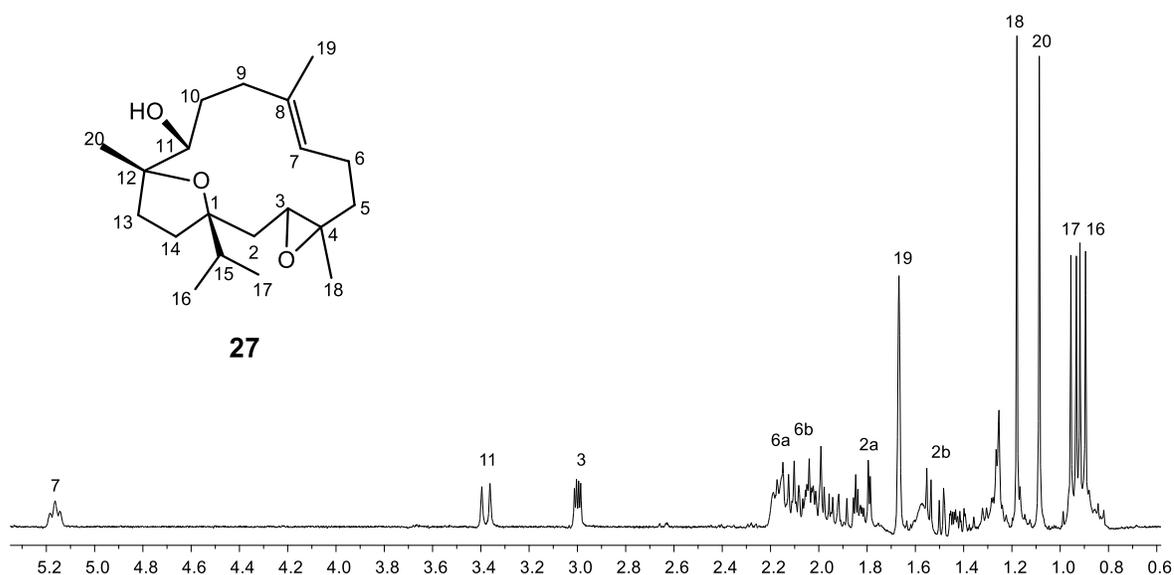
Así mismo el cembrenol (**12**) fue sometido a una reacción de oxidación utilizando AMCPB, que condujo a la obtención de una mezcla de productos que fueron separados en columna cromatográfica empacada con alúmina, logrando obtener el derivado **27** (**Esquema 5**) con un rendimiento de 15% como un sólido blanco.



**Esquema 5.** Obtención del derivado oxidado **27**.

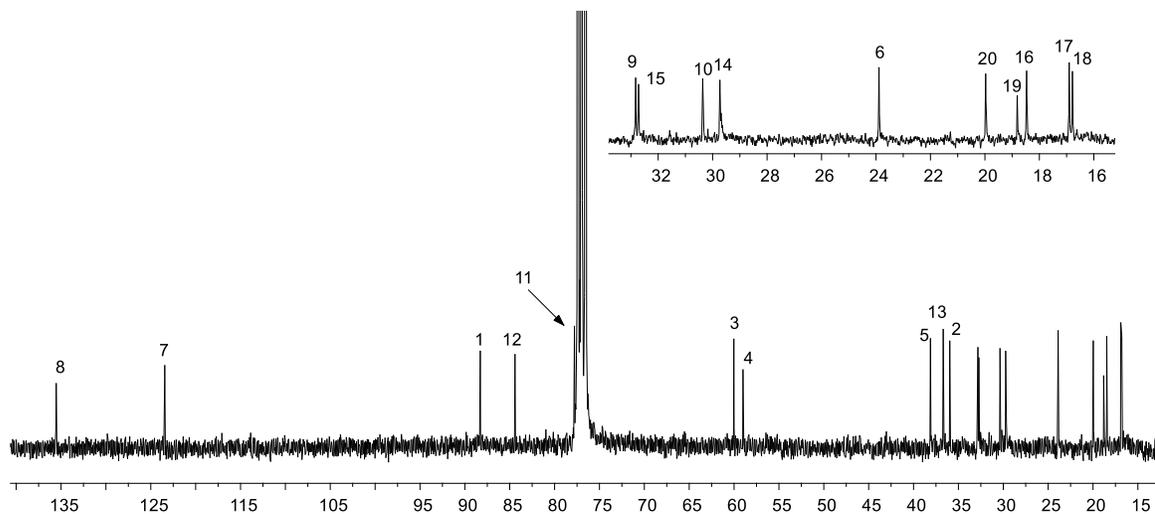
En un inicio se contempló la posibilidad de haber obtenido un diepoxicembrenol, basados principalmente en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en el que se aprecia una señal de un protón vinílico en  $\delta$  5.17 y dos señales para posibles protones base de epóxido en  $\delta$  3.38 y  $\delta$  3.00. Sin embargo, el espectro de  $^{13}\text{C}$  así como los espectros bidimensionales corroboraron la obtención de un compuesto en el que se forma un puente etéreo, se obtiene un nuevo OH secundario, se forma un anillo de oxirano y se mantiene una insaturación.

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 28**) muestra en la región de protones vinílicos una sola señal triple en  $\delta$  5.17 (1H, t,  $J= 6.0$  Hz) que pertenece al hidrógeno vinílico H-7, en  $\delta$  3.38 (1H, d,  $J= 10.1$  Hz) se observa una nueva señal doble que corresponde al hidrógeno base de alcohol H-11, en  $\delta$  3.00 (1H, dd,  $J= 5.2, 2.5$  Hz) aparece una señal doble de dobles asignada al hidrógeno base de epóxido H-3. Hacia campo alto en  $\delta$  1.68 (3H, s) se observa el metilo vinílico Me-19, el Me-18 base de epóxido aparece como singulete en  $\delta$  1.18 (3H, s) y el ahora metilo cuaternario base de oxígeno Me-20 aparece en  $\delta$  1.09 (3H, s), mientras que en  $\delta$  0.94 (3H, d,  $J= 6.8$  Hz) y 0.92 (3H, d,  $J= 6.9$  Hz) se encuentran dos señales dobles que pertenecen a los metilos del grupo isopropilo, Me-17 y Me-16.



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **27**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 29**) muestra como señales características:  $\delta$  135.6 (carbono  $sp^2$ , C-8), 123.5 (carbono  $sp^2$ , C-7), 88.3 (carbono base de puente etéreo, C-1), 84.4 (carbono base de puente etéreo, C-12), 77.8 (carbono base de OH, C-11), 60.1 (carbono base de epóxido, C-3), 59.0 (carbono base de epóxido, C-4).



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **27**.



**Figura 30.** Óxido del incensol (**27**).

Los espectros bidimensionales fueron de gran utilidad en el análisis estructural del compuesto **27**. En el caso del experimento HSQC (**Figura 31**), nos ayudó principalmente para corroborar que la señal doble centrada en  $\delta$  3.38 es en efecto el protón base de alcohol H-11, así como en la correcta asignación del protón vinílico H-7 y del protón base de epóxido H-3.

Adicionalmente el experimento HMBC (**Figura 32**) nos mostró importantes correlaciones con lo que se pudo establecer que la formación del puente etéreo se lleva a cabo entre el C-1 y C-12, de igual manera permitió establecer que el carbono base de alcohol C-11 se encuentra vecinal al C-12 base de oxígeno, entre otras correlaciones importantes.

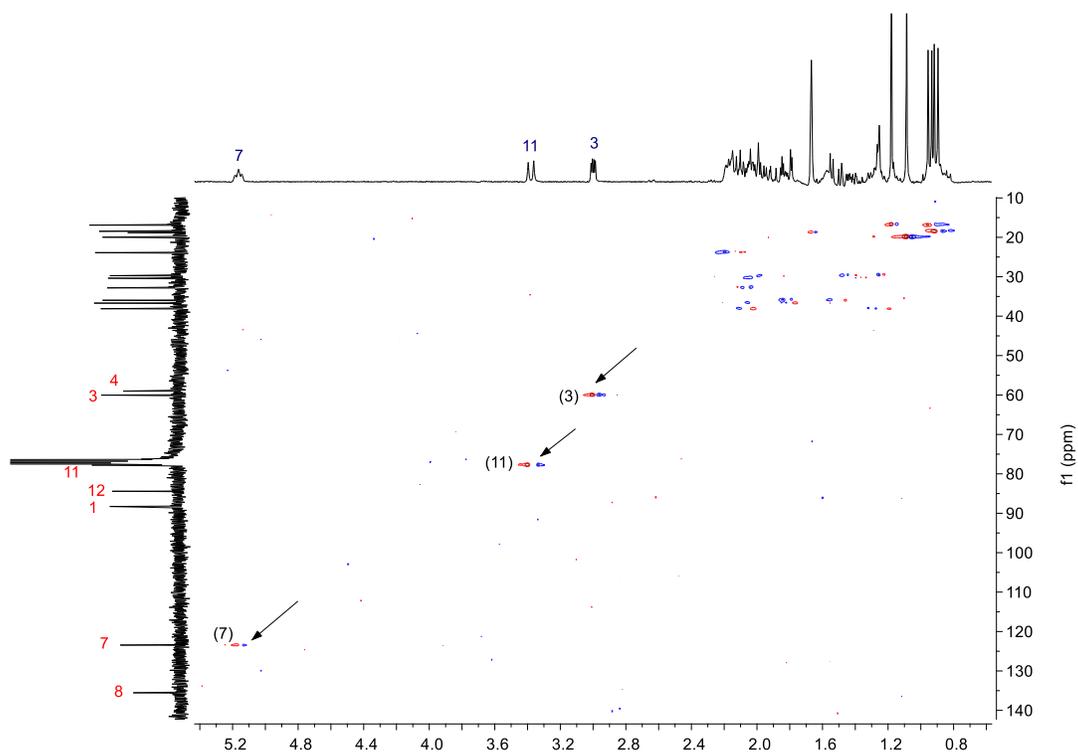


Figura 31. Espectro HSQC en  $\text{CDCl}_3$  de 27.

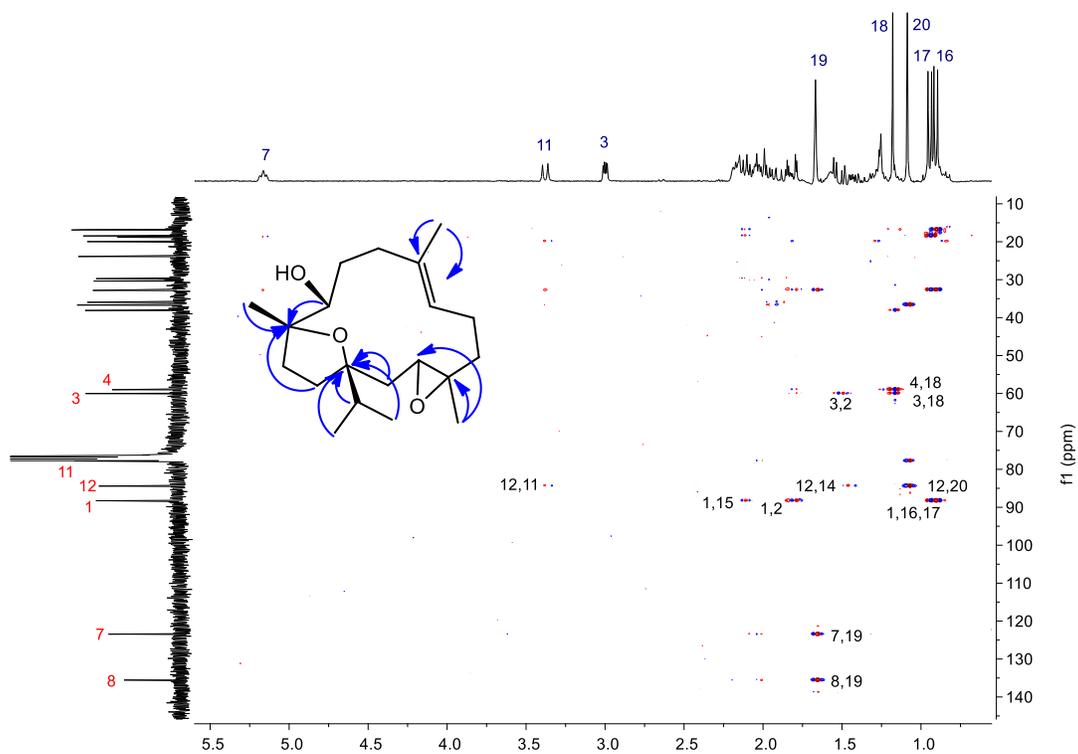
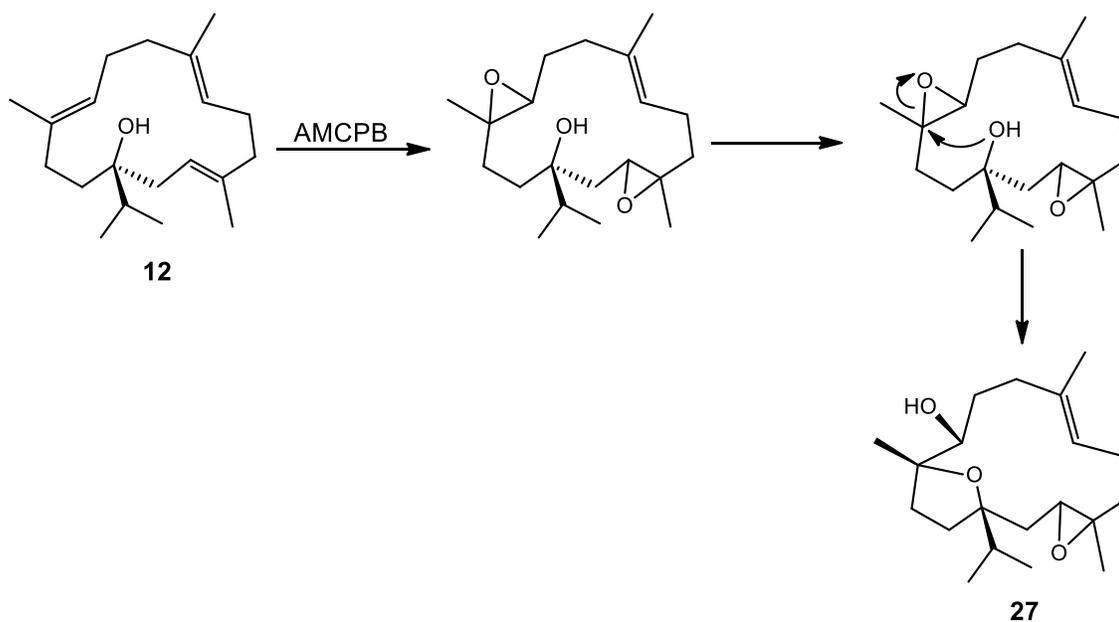


Figura 32. Espectro HMBC en  $\text{CDCl}_3$  de 27.

En la literatura ya se encuentra reportado la formación del óxido del incensol (**27**) a partir del cembrenol (**12**) (**Esquema 6**) donde primeramente se obtiene el 3,4:11,12-diepoxicembren-1-ol, posteriormente el oxígeno del hidroxilo en C-1 ataca al C-12 base de oxígeno mediante una reacción tipo  $S_N2$ , provocando la ruptura del enlace C-O del anillo de oxirano, lo que conduce a la formación del puente etéreo entre C-1 y C-12, así como el nuevo OH secundario.<sup>51</sup>



**Esquema 6.** Mecanismo de reacción para la obtención de **27**.

Los datos espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Tabla 3**) y  $^1\text{H}$  mostraron correlación con los descritos en la literatura, identificando al sólido blanco como el óxido del incensol (**27**), que fue aislado por primera vez de la resina de algunas especies de *Boswellia* spp.

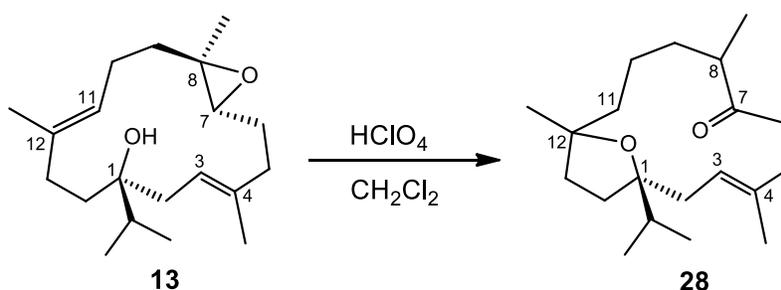
**Tabla 3.** Comparación de los desplazamientos de RMN de  $^{13}\text{C}$  del óxido de incensol (27) con los descritos en la literatura.

Carbono	$\delta$ Experimental	$\delta$ Literatura <sup>52</sup>
1	88.3	88.3
2	36.0	36.0
3	60.1	60.0
4	59.0	59.0
5	38.1	38.1
6	23.9	23.9
7	123.5	123.4
8	135.6	135.6
9	32.9	32.8
10	30.4	30.3
11	77.8	77.8
12	84.4	84.4
13	36.7	36.7
14	29.8	29.7
15	32.7	32.7
16	18.5	18.5
17	16.9	16.9
18	16.8	16.8
19	18.8	18.8
20	20.0	20.0

## 5.2.2. Preparación de derivados del epoxicembrenol (13)

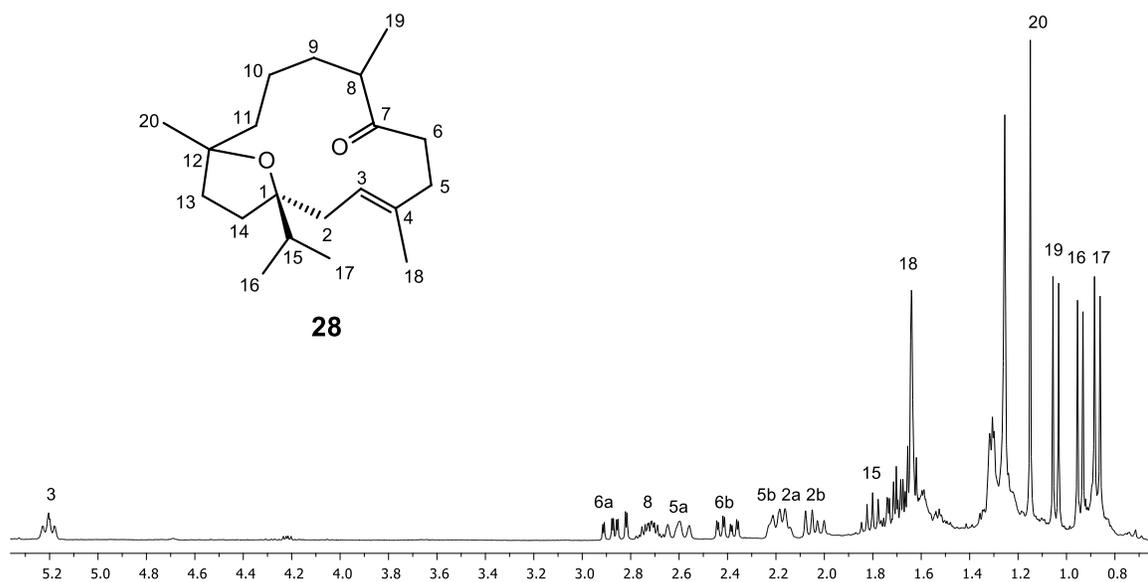
### 5.2.2.1. Obtención del oxabicyclo 28

Debido a que el epoxicembrenol (**13**) posee dos insaturaciones, un alcohol terciario y un anillo de oxirano, resultó interesante estudiar su comportamiento químico frente al  $\text{HClO}_4$ . Lo anterior permitió la obtención de varios productos de reacción, aislando el producto mayoritario **28** con un rendimiento de 18% como un aceite incoloro, que es además un compuesto novedoso en el cual se observa la formación de un puente etéreo entre los C-1 y C-12 y además se llevó a cabo la apertura del epóxido (**Esquema 7**).



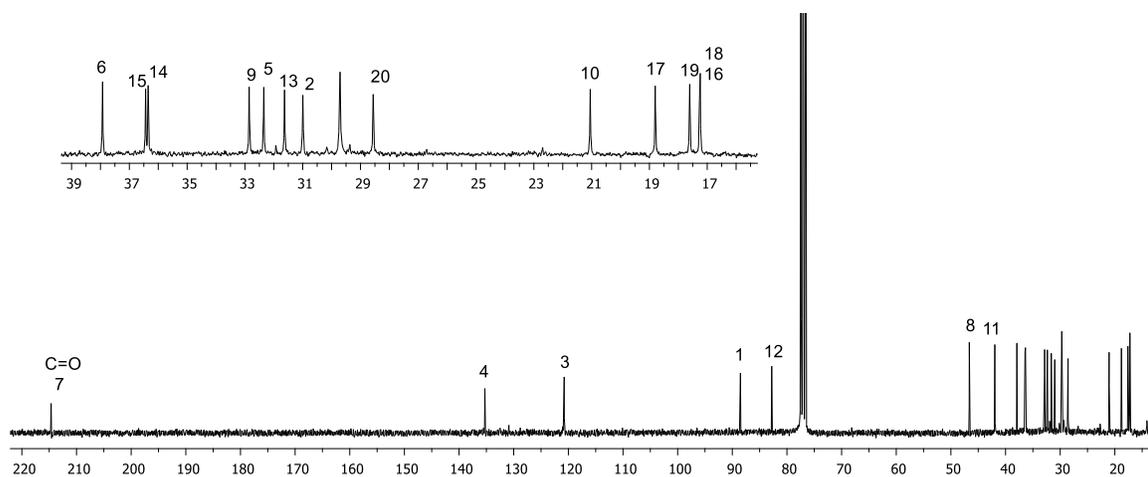
**Esquema 7.** Obtención del oxabicyclo **28**.

En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz (**Figura 33**), se observa una sola señal en la región de los hidrógenos vinílicos centrada en  $\delta$  5.2 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.7, 1.3$  Hz) asignada al H-3, en  $\delta$  2.87 (1H, ddd,  $J = 16.9, 11.2, 1.9$  Hz) y 2.40 (1H, ddd,  $J = 16.9, 7.7, 2.1$  Hz) se encuentran dos señales doble de doble de dobles que pertenecen a los protones metilénicos H-6a y H-6b alfa al carbonilo; el protón metínico H-15 aparece en  $\delta$  1.80 (1H, m) como señal múltiple, en  $\delta$  1.64 (3H, s) se encuentra un singulete que pertenece al metilo vinílico Me-18, mientras que el Me-20 ahora cuaternario y base de oxígeno etéreo aparece en  $\delta$  1.15 (3H, s), en  $\delta$  1.05 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz) se observa una señal doble asignada al nuevo metilo secundario Me-19, y en  $\delta$  0.94 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz) y 0.88 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz) se encuentran las señales dobles correspondientes a los metilos secundarios Me-16 y Me-17.



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **28**.

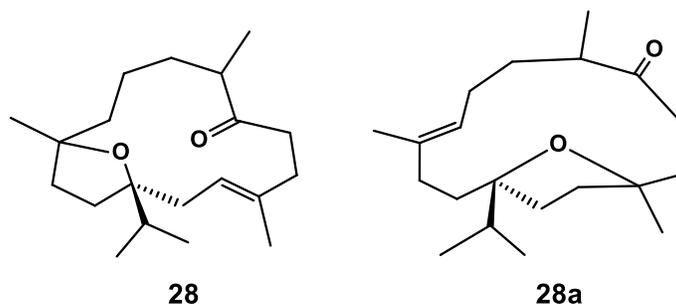
Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 34**) muestra como señales características:  $\delta$  214.7 (C=O de cetona, C-7), 135.9 (carbono  $sp^2$ , C-4), 120.8 (carbono  $sp^2$ , C-3), 88.5 (carbono base de O etéreo, C-1), 82.8 (carbono base de O etéreo, C-12).



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **28**.

Los experimentos bidimensionales de RMN permitieron confirmar algunos datos estructurales de **28**, ya que inicialmente se plantearon dos estructuras probables (**Figura 35**), una en la que la ciclación se dio entre C-1 y C-4 y otra entre C-1 y C-12. El experimento HMBC (**Figura 36**) permitió establecer que se trata de la estructura **28**, ya que muestra la correlación de los protones metilénicos H-5a y H-5b con el C-7 (C=O de cetona), que se encuentra a tres enlaces de distancia, así como otras correlaciones importantes.

Por lo anterior y teniendo como base los datos espectroscópicos se establece que la estructura correcta es la **28**.



**Figura 35.** Posibles estructuras del tratamiento ácido del epoxicembrenol (**13**).

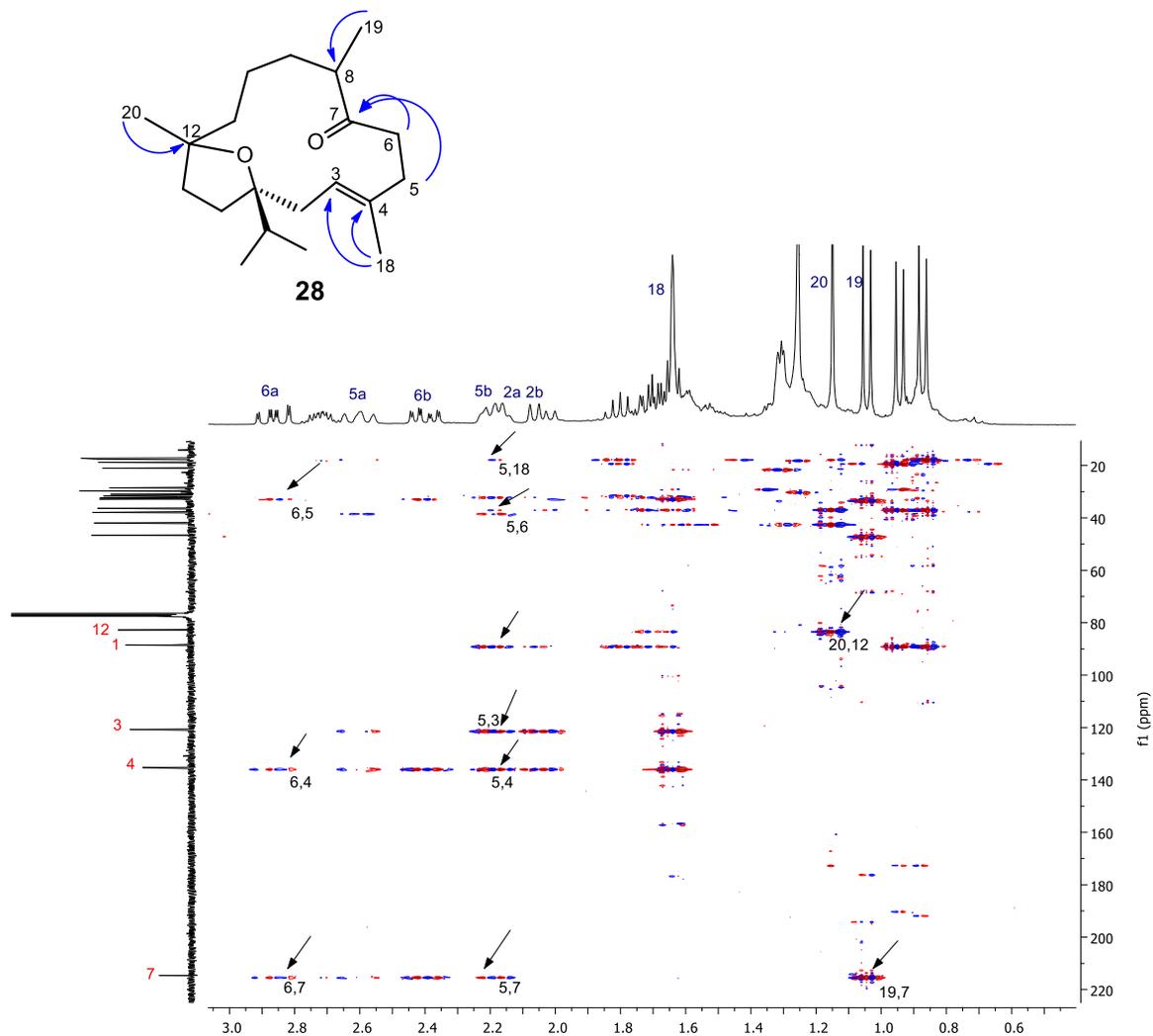
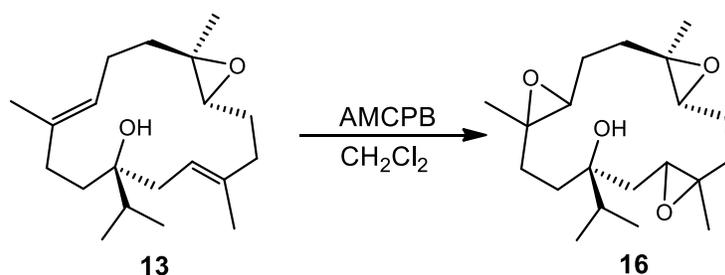


Figura 36. Espectro HMBC en  $\text{CDCl}_3$  de **28**.

### 5.2.2.2. Obtención del triepoxicembrenol (**16**)

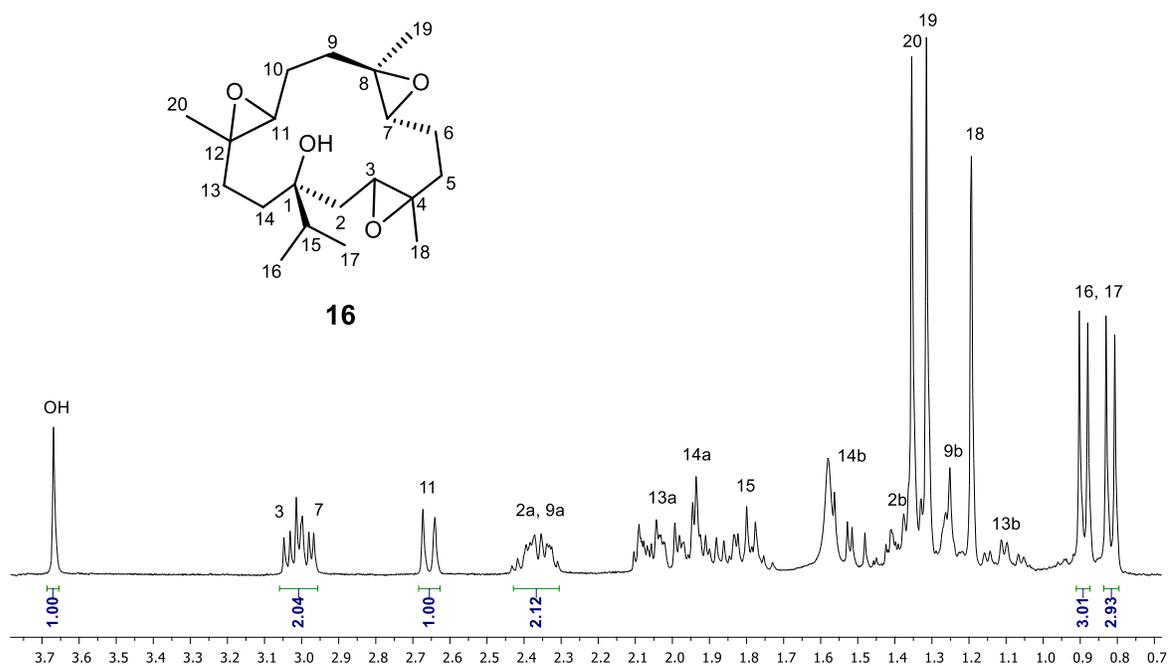
El epoxicembrenol (**13**) fue sometido a una reacción de epoxidación por medio de peroxiácidos a dobles enlaces utilizando AMCPB, los productos de reacción obtenidos se purificaron en cromatografía en columna empacada con alúmina, obteniendo el 3,4:7,8:11,12-triepoxicembran-1-ol (**16**) con un rendimiento de 43% como un aceite incoloro (**Esquema 8**).



**Esquema 8.** Obtención del triepoxicembrenol (**16**).

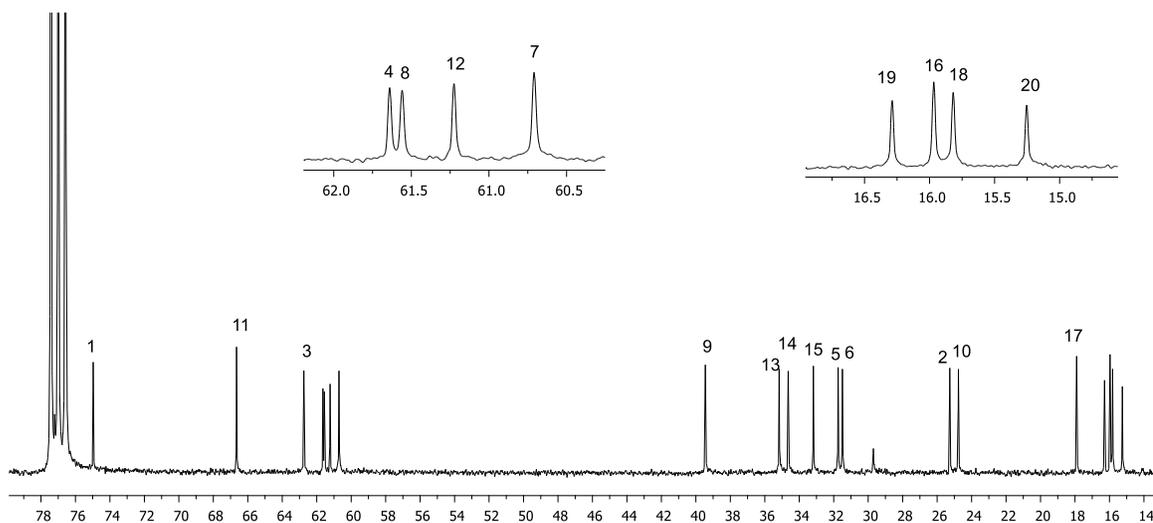
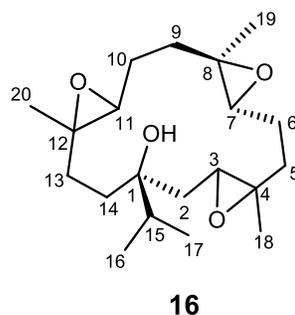
Es importante mencionar que éste compuesto había sido obtenido anteriormente por el grupo de trabajo, sin embargo sólo se tenía el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , por lo que algunas de las asignaciones fueron corregidas una vez que se obtuvo su espectroscopia completa.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz (**Figura 37**) se observa una señal simple y ancha en  $\delta$  3.67 (OH, s) asignada al OH terciario en C-1, es notable la ausencia de hidrógenos vinílicos, en su lugar se aprecian señales en la región de protones en carbonos unidos a heteroátomos, de  $\delta$  3.06 a 2.96 se observa lo que parece ser un multiplete que anteriormente fue asignado a un protón base de epóxido, sin embargo esta señal integra para dos protones, por lo que haciendo la corrección se establece que en  $\delta$  3.02 (1H, m) y 2.98 (1H, m) se encuentran dos señales traslapadas que corresponden a los protones base de epóxido H-3 y H-7, respectivamente, el protón base de epóxido H-11 se encuentra en  $\delta$  2.66 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz) como una señal doble, hacia campo alto se observan tres señales simples en  $\delta$  1.36 (3H, s), 1.32 (3H, s) y 1.20 (3H, s) que pertenecen a los metilos base de epóxido Me-20, Me-19 y Me-18, finalmente en  $\delta$  0.90 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz) y 0.82 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz) dos señales dobles de los metilos del grupo isopropilo Me-16 y Me-17.



**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **16**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 38**) muestra como señales características:  $\delta$  75.0 (C-1, base de OH), 66.7 (carbono base de epóxido, C-11), 62.8 (carbono base de epóxido, C-3), 61.7 (carbono base de epóxido, C-4), 61.6 (carbono base de epóxido, C-8), 61.2 (carbono base de epóxido, C-12), 60.7 (carbono base de epóxido, C-7).



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **16**.

Además de las curvas de integración, el experimento HSQC (**Figura 39**) permitió realizar la asignación correcta de los protones y carbonos base de oxígeno al mostrar sus conectividades, con lo que se corroboró que en  $\delta$  3.02 y  $\delta$  2.98 se encuentran dos señales traslapadas que pertenecen a los protones base de epóxido H-3 y H-7 y no una señal como se había establecido anteriormente. La asignación completa se realizó con la ayuda del experimento HMBC.

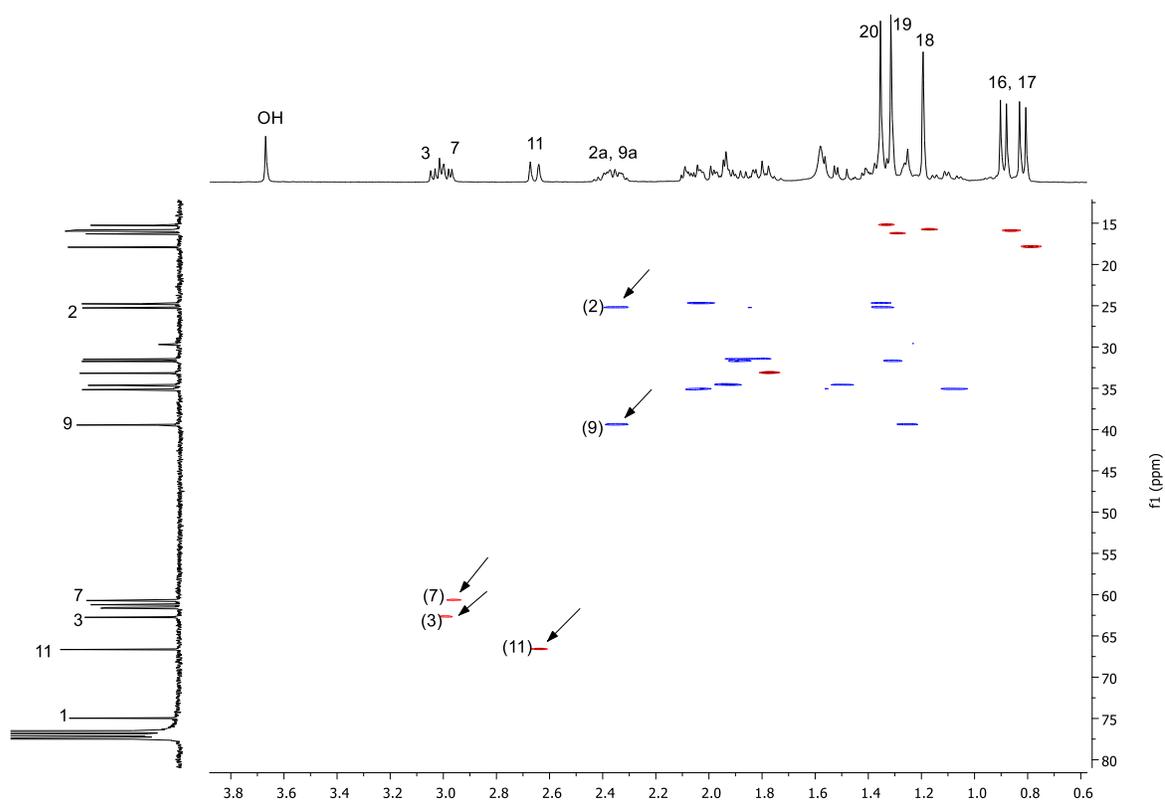
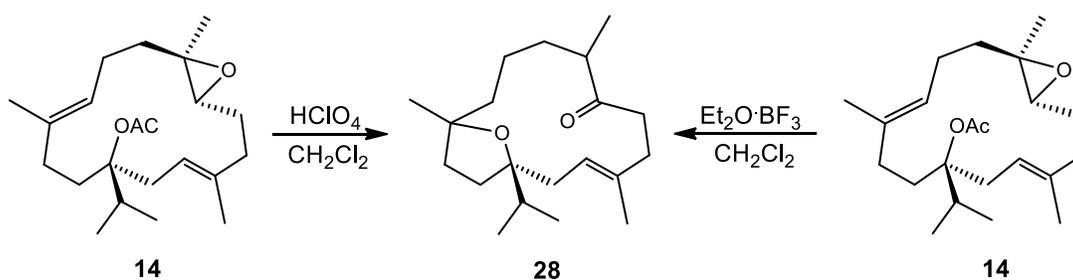


Figura 39. Espectro HSQC del triepoxicembrenol **16**.

### 5.2.3. Preparación de derivados del acetato del epoxicembrenol (**14**)

#### 5.2.3.1. Obtención del oxabicyclo **28**

El acetato del epoxicembrenol (**14**) fue tratado con  $\text{HClO}_4$  y  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  por separado. En los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos crudos de reacción se observaron las mismas señales, por lo que se decidió juntarlos para someterlos a una sola cromatografía en columna. Se logró aislar uno de los productos de reacción, que fue caracterizado como el oxabicyclo **28** que es el mismo compuesto que se obtiene al tratar el epoxicembrenol con  $\text{HClO}_4$  (**Esquema 9**).



Esquema 9. Obtención del oxabicyclo **28**.

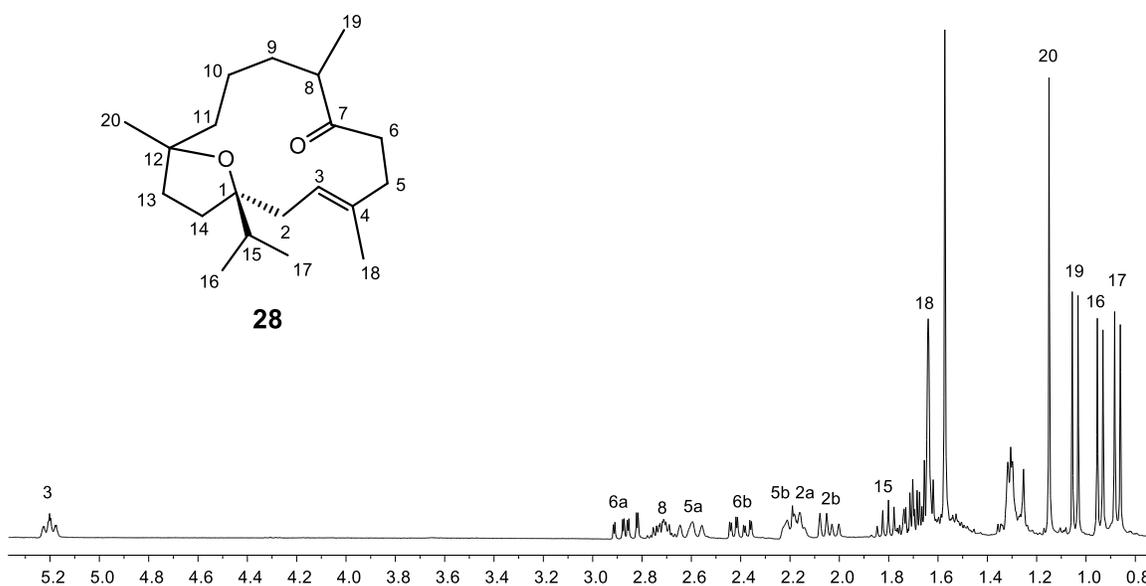


Figura 40. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz de **28**.

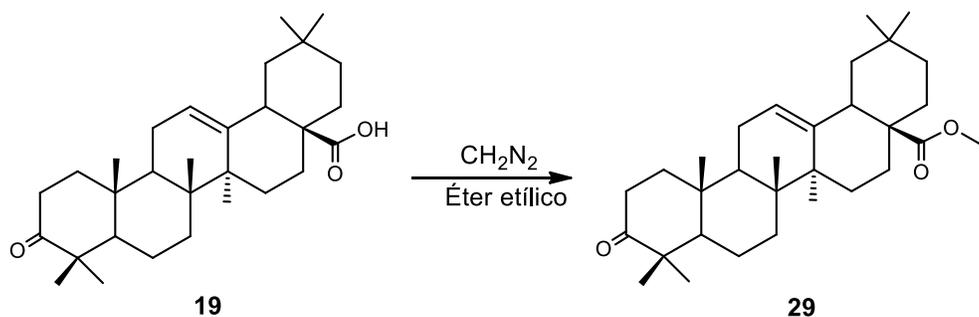
La obtención nuevamente del oxabicyclo **28** pero ahora partiendo del 1-acetato de (1*S*,3*E*,7*R*,8*R*,11*E*)-7,8-epoxicembra-3,11-dien-1-ol (**14**) indica que el grupo acetato en C-1 se hidrolizó en presencia de los ácidos, para posteriormente seguir el mismo mecanismo de reacción.

## 5.2.4. Preparación de derivados del ácido oleanónico (19)

### 5.2.4.1. Preparación del éster 29

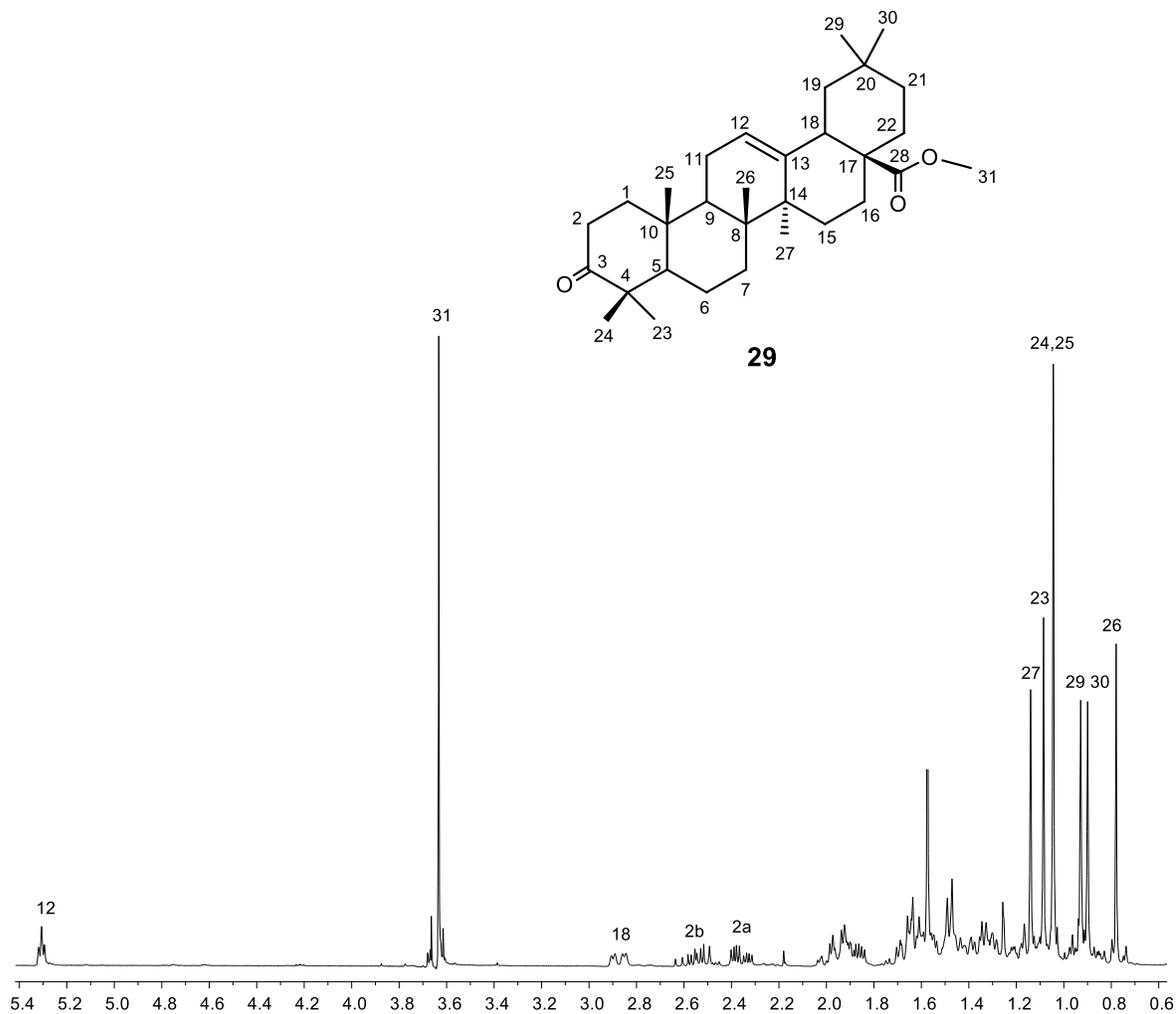
Se sabe que los compuestos que presentan ácidos carboxílicos en su estructura, presentan cierta dificultad para llevar a cabo su separación y purificación, por lo que se recomienda realizar una transformación química al compuesto, donde se involucre al grupo carboxilo.

Debido a lo anterior y como parte del proceso de separación del ácido **19**, este se sometió a reacción con diazometano, con lo que se obtuvo el 3-oxolean-12-en-28-ato de metilo u oleanonato de metilo (**29**) en un rendimiento de 65% como un sólido blanco con tendencia a cristalizar (**Esquema 10**).



**Esquema 10.** Obtención del éster **29**.

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz (**Figura 41**) muestra en  $\delta$  5.31 (1H, t,  $J=$  3.6 Hz) una señal triple ancha que corresponde al hidrógeno vinílico H-12, se observa una nueva señal simple en  $\delta$  3.64 (3H, s) que pertenece al nuevo metilo del éster Me-31, el hidrógeno metínico H-18 se muestra como una señal doble de dobles en  $\delta$  2.85 (1H, dd,  $J=$  13.8, 4.3 Hz), en  $\delta$  2.56 (1H, m) y 2.36 (1H, m) se observan dos señales múltiples correspondientes a los hidrógenos alfa al carbonilo H-2b y H-2a, respectivamente, las señales de los grupos metilo se localizaron en  $\delta$  1.14 (3H, s, Me-27), 1.09 (3H, s, Me-23), 1.04 (6H, s, Me-24, Me-25) 0.93 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30) y 0.78 (3H, s, Me-26).



**Figura 41.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz del éster **29**.

En su espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 75 MHz (**Figura 42**) aparecen ahora 31 señales, destacando las siguientes:  $\delta$  217.8 (C=O de cetona, C-3), 178.2 (C=O de éster, C-28), 143.7 (carbono *sp*<sup>2</sup>, C-13), 122.1 (carbono *sp*<sup>2</sup>, C-12), 51.5 (metilo del éster, C-31).

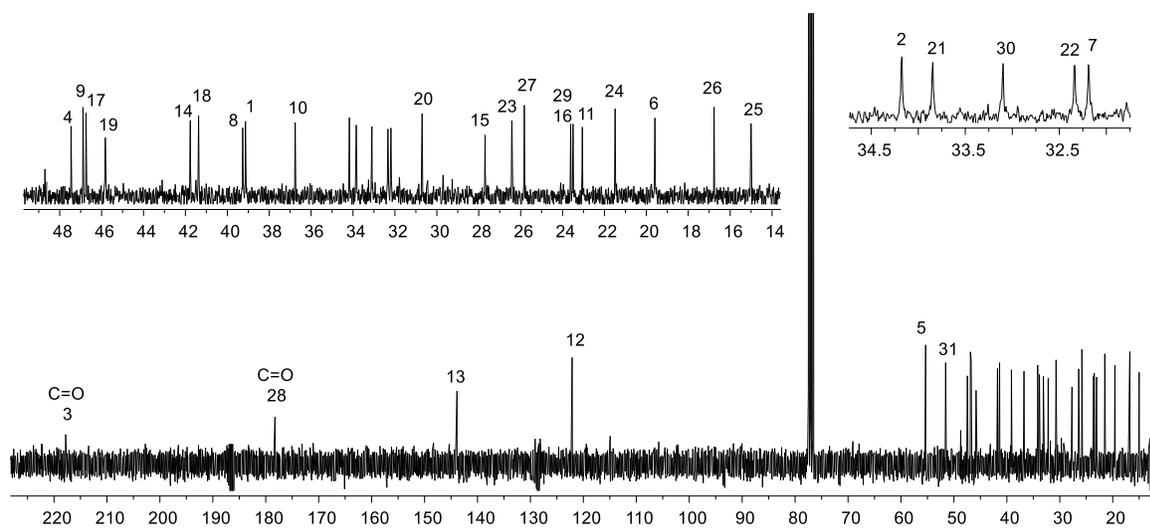
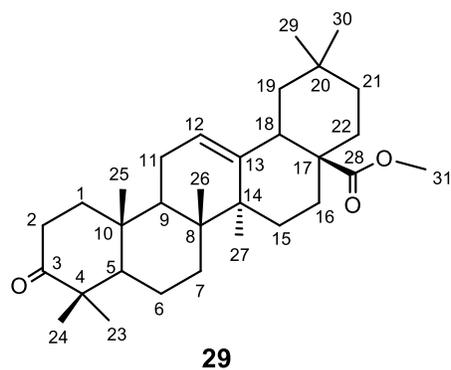


Figura 42. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de 29.



Figura 43. Oleanonato de metilo (29).

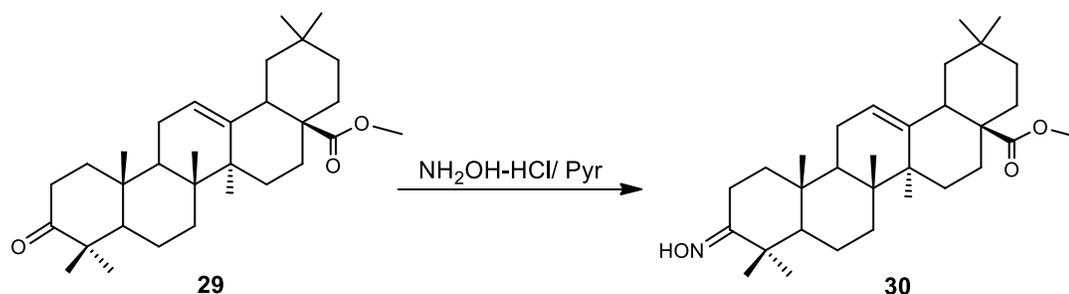
**Tabla 4.** Comparación de los desplazamientos de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ácido 3-oxoolean-12-en-28-oico descritos en la literatura y el oleanonato de metilo (**29**).

Carbono	Ac. Oleanónico <sup>53</sup>	Oleanonato de metilo
1	39.1	39.0
2	34.1	34.1
3	217.5	217.8
4	47.4	47.4
5	55.3	55.3
6	19.5	19.6
7	32.2	32.1
8	39.3	39.2
9	46.9	46.9
10	36.8	36.8
11	22.9	23.0
12	122.3	122.1
13	143.7	143.7
14	41.7	41.7
15	27.7	27.6
16	23.5	23.4
17	46.6	46.7
18	41.0	41.3
19	45.8	45.8
20	30.7	30.6
21	33.8	33.8
22	32.4	32.3
23	26.4	26.4
24	21.4	21.4
25	15.0	14.9
26	17.0	16.8
27	25.8	25.8
28	184.4	178.2
29	23.6	23.6
30	33.1	33.0
Me-31		51.5

### 5.2.4.2. Preparación de la oxima 30

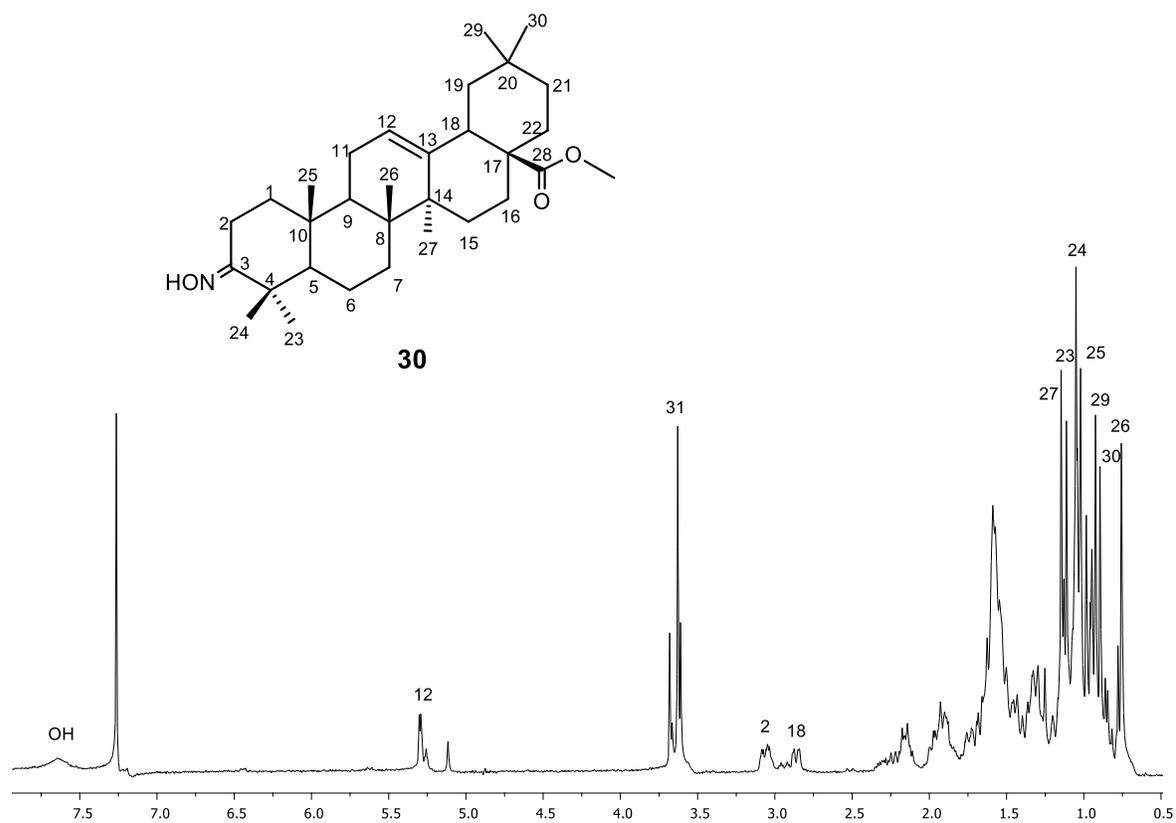
Estudios recientes en triterpenos pentacíclicos señalan una relación importante entre actividad biológica y la longitud de la cadena lateral 3-O-acil, a mayor longitud, la actividad se potencializa, patrón que se repite cuando se tiene un heterociclo en el anillo A.<sup>54,55</sup>

Debido a lo anterior y a que el oleanonato de metilo (**29**) es un 3-ceto triterpeno se propuso someterlo a reacción con clorhidrato de hidroxilamina en piridina. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, la cual fue monitoreada por cromatografía en capa fina, obteniendo la oxima del oleanonato de metilo (**30**) (**Esquema 11**) con un rendimiento de 70% como un sólido blanco.



**Esquema 11.** Obtención de la oxima **30**.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz (**Figura 44**) muestra como señal característica una señal simple y ancha en  $\delta$  7.62 (OH, s) que pertenece al oxhidrilo del grupo imino, en  $\delta$  5.29 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz) se observa la señal triple asignada al hidrógeno vinílico H-12, la señal del metilo del éster Me-31 se encuentra en  $\delta$  3.63 (3H, s), los protones metilénicos H-2b y H-2a aparecen como dos señales múltiples en  $\delta$  3.25 (1H, m) y 3.0 (1H, m), en  $\delta$  2.86 (1H, dd,  $J = 13.4, 3.8$  Hz) se mantiene la señal doble de dobles para el hidrógeno metínico H-18 y los metilos se encuentran en  $\delta$  1.15 (3H, s, Me-27), 1.11 (3H, s, Me-23), 1.05 (3H, s, Me-24), 1.02 (3H, s, Me-25), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30) y 0.76 (3H, s, Me-26).



**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz de **30**.

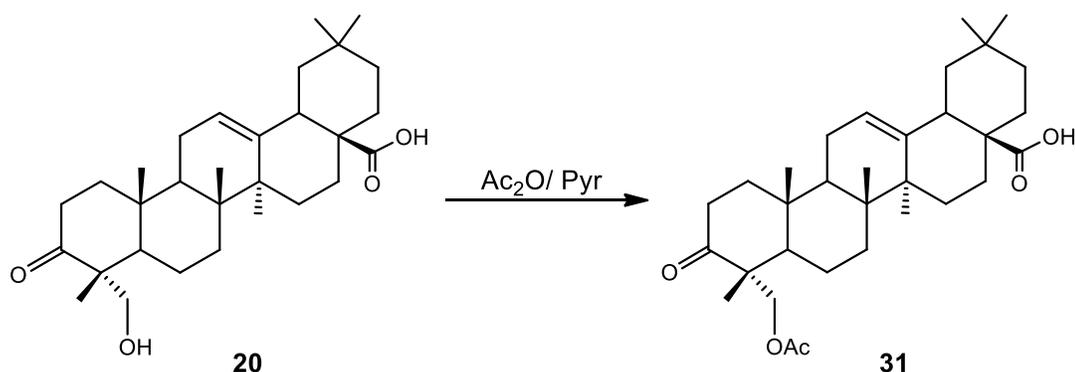


**Figura 45.** Oxima del oleanonato de metilo (**30**).

## 5.2.5. Preparación de derivados del ácido hederagónico (20)

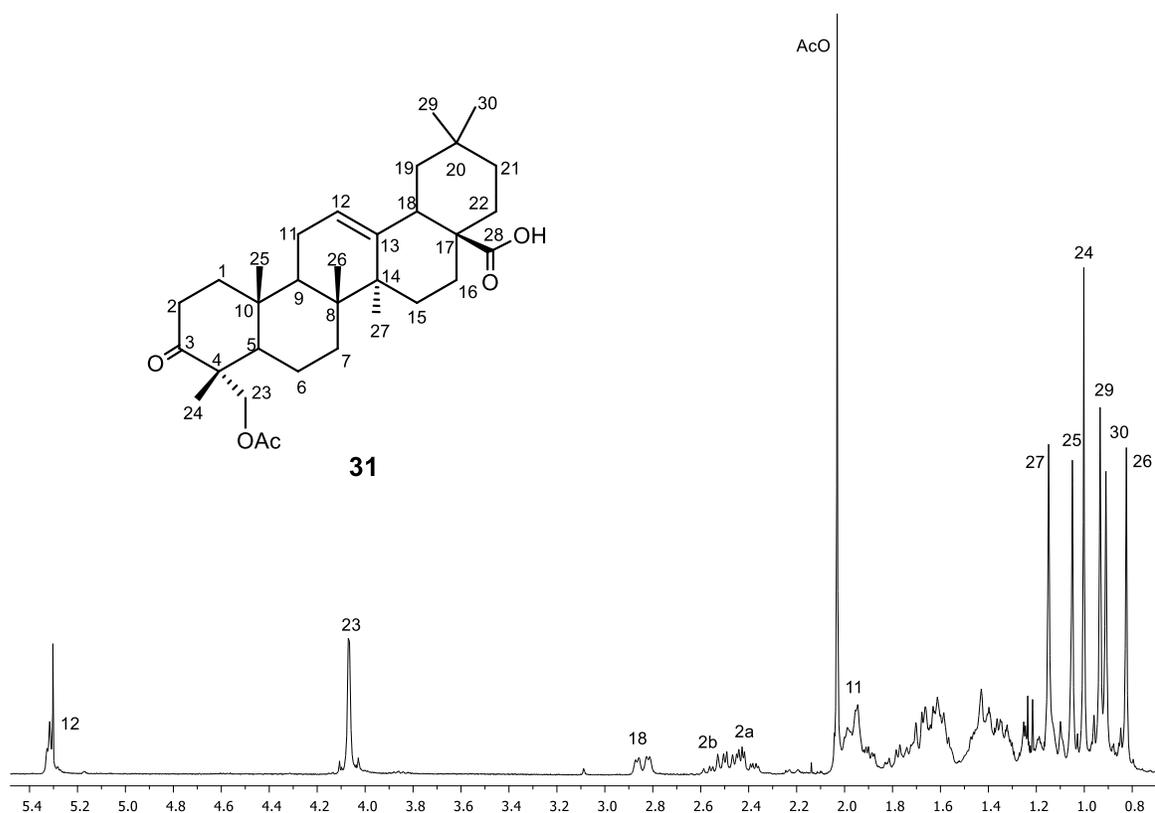
### 5.2.5.1. Preparación del acetato 31

Con la finalidad de determinar la reactividad del oxhidrilo primario en C-23, el producto natural **20** se sometió a condiciones de acetilación estándar utilizando  $\text{Ac}_2\text{O}$  y piridina, obteniendo el acetato del ácido hederagónico (**31**) con un rendimiento de 76% como un aceite denso incoloro. (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Obtención del derivado acetilado **31**.

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz (**Figura 46**), muestra una señal triple en  $\delta$  5.32 (1H, t,  $J=3.3$  Hz) asignada al hidrógeno vinílico H-12, se observa un desplazamiento hacia campo bajo de los hidrógenos del metileno H-23b y H-23a, que aparecen ahora en  $\delta$  4.07 como señales dobles traslapadas, en  $\delta$  2.85 (1H, dd,  $J= 13.4, 4.2$  Hz) se encuentra la señal doble de dobles del hidrógeno metínico H-18, los hidrógenos en posición alfa al carbonilo H-2b y H-2a aparecen en  $\delta$  2.50 (1H, ddd,  $J= 18.0, 11.3, 7.3$  Hz) y 2.41 (H, ddd,  $J= 18.0, 6.9, 2.9$  Hz), se identifica una nueva señal simple que integra para tres hidrógenos en  $\delta$  2.03 (3H, s) asignada al metilo del grupo acetato y en  $\delta$  1.15 (3H, s, Me-27), 1.05 (3H, s, Me-25), 1.00 (3H, s, Me-24), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30) y 0.83 (3H, s, Me-26) se observan las seis señales simples que corresponden a los metilos de la estructura.



**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **31**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 47**) muestra las siguientes señales características:  $\delta$  214.5 (C=O de cetona, C-3), 183.3 (C=O de ácido carboxílico, C-28), 170.8 (C=O, AcO), 143.7 (carbono  $sp^2$ , C-13), 122.3 (carbono  $sp^2$ , C-12), 67.6 (carbono base de AcO, C-23).

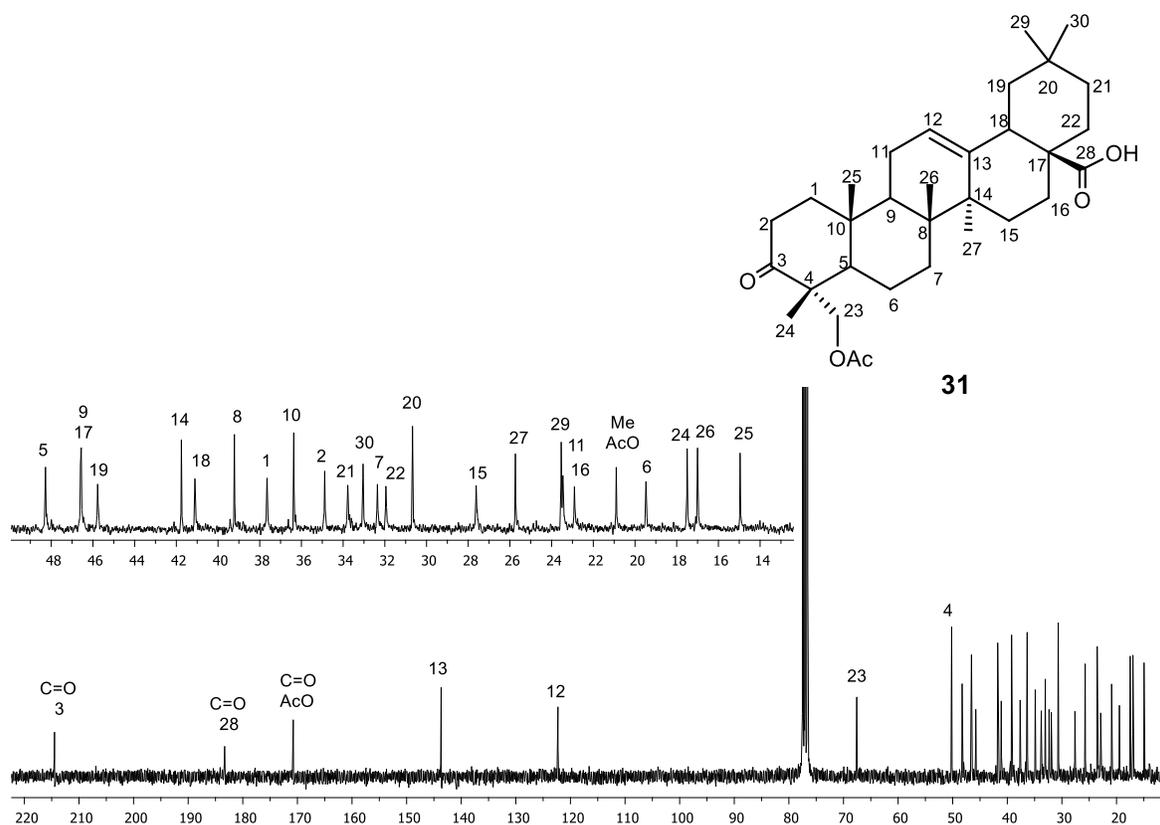
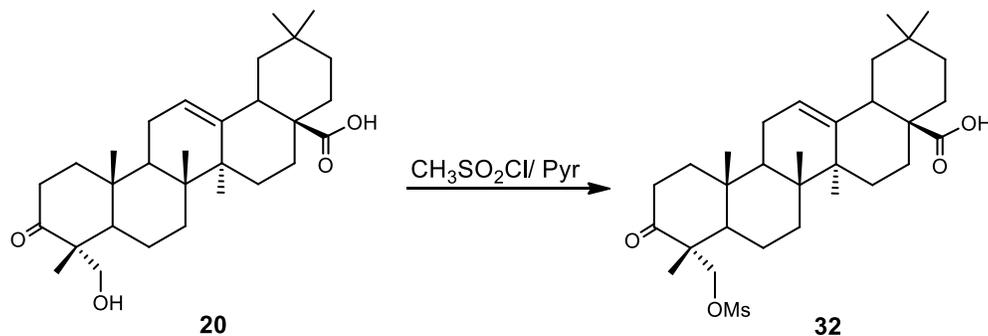


Figura 47. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **31**.

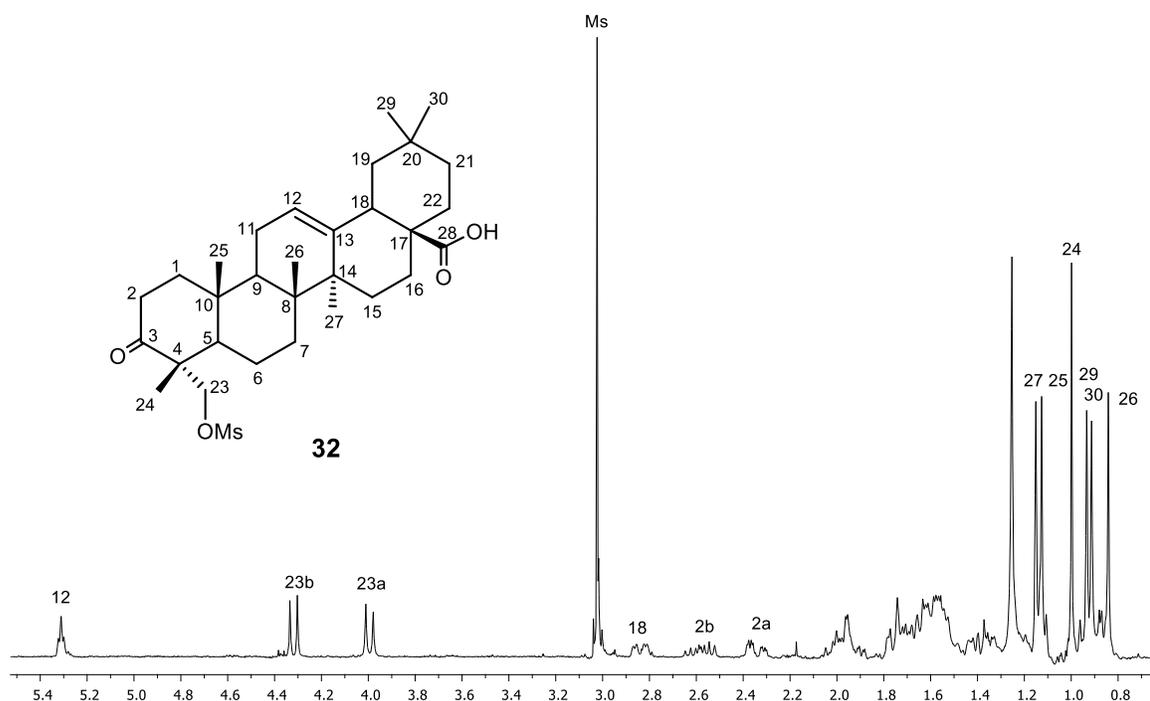
### 5.2.5.2. Preparación del derivado mesilado **32**

Continuando con la exploración de la reactividad química del hidroxilo primario del ácido hederagónico (**20**) se decidió preparar su éster de metansulfonato. Para esto se puso a reaccionar con  $\text{MsCl}$  en piridina, con lo que se obtuvo el nuevo derivado mesilado **32** (Esquema 13) con un rendimiento de 54% como un aceite incoloro.



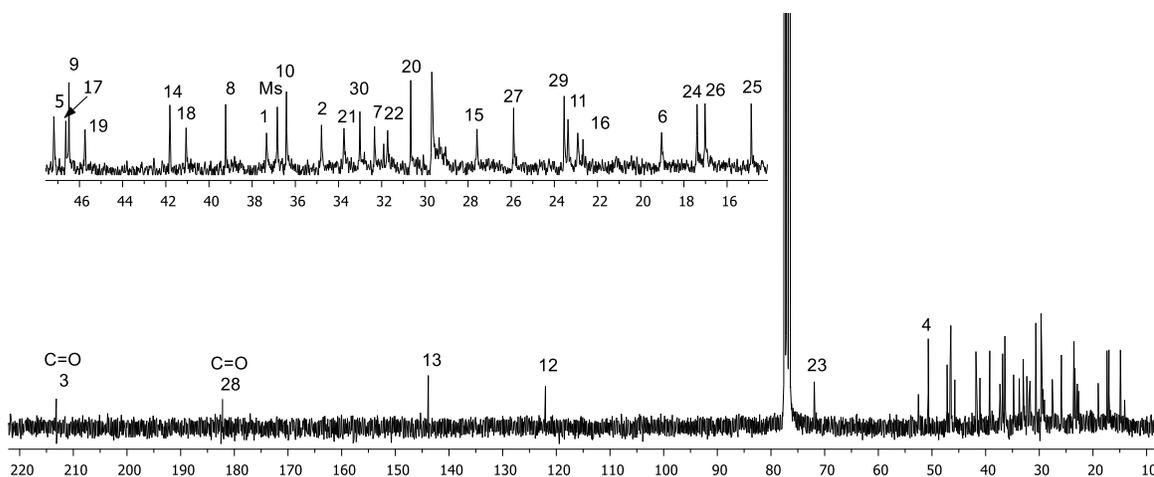
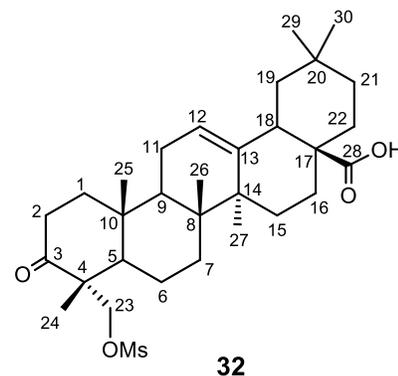
Esquema 13. Obtención del metansulfonato **32**.

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz (**Figura 48**) muestra en  $\delta$  5.30 (1H, t,  $J=3.5$  Hz) la señal triple del hidrógeno vinílico H-12, se observa un claro corrimiento hacia campo bajo de las señales dobles de los protones metilénicos H-23b y H-23a desplazadas ahora a  $\delta$  4.30 (1H, d,  $J=9.5$  Hz) y 3.99 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), en  $\delta$  3.02 (3H, s) aparece una nueva señal simple que pertenece al metilo del grupo mesilo Ms, el hidrógeno metínico H-18 se encuentra como señal doble de dobles en  $\delta$  2.83 (1H, dd,  $J=13.6, 3.9$  Hz), en  $\delta$  2.55 (1H, ddd,  $J=17.4, 13.3, 7.0$  Hz) y 2.34 (1H, ddd,  $J=17.4, 5.4, 2.1$  Hz) aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos alfa al carbonilo H-2b y H-2a y en  $\delta$  1.14 (3H, s, Me-27), 1.12 (3H, s, Me-25), 0.99 (3H, s, Me-24), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30) y 0.83 (3H, s, Me-26) se aprecian las seis señales simples de los grupos metilo.



**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **32**.

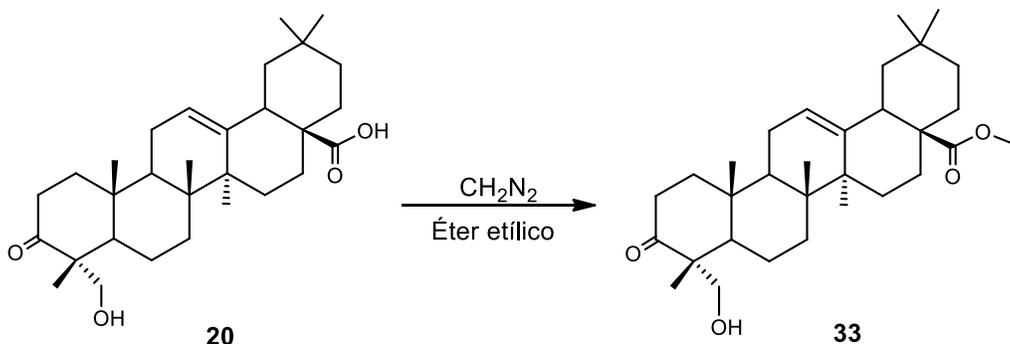
Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 49**) muestra como señales características:  $\delta$  213.1 (C=O de cetona, C-3), 182.5 (C=O de ácido carboxílico, C-28), 143.8 (carbono  $sp^2$ , C-13), 122.0 (carbono  $sp^2$ , C-12), 71.9 (carbono base de mesilo, C-23), 36.8 (Ms, C-31).



**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **32**.

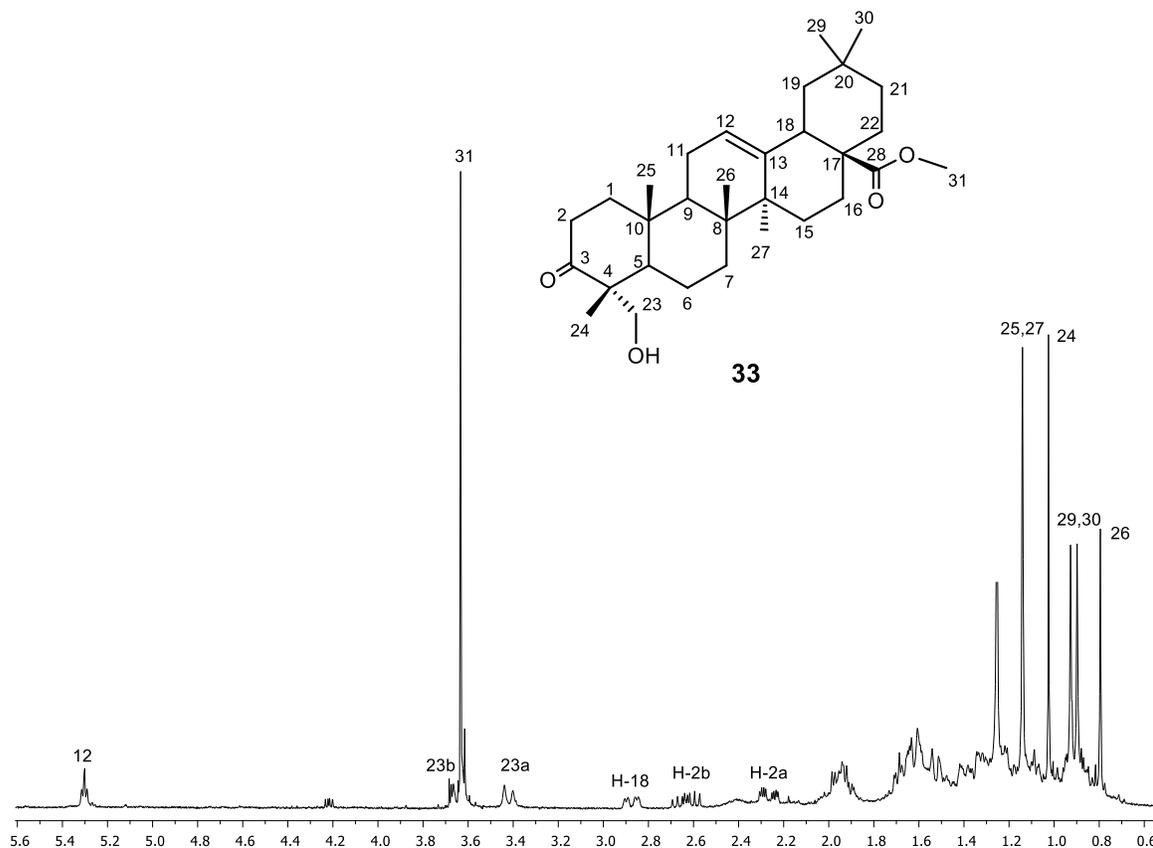
### 5.2.5.3. Preparación del éster 33

Para facilitar el proceso de separación del ácido **20**, este se sometió a una reacción de metilación usando diazometano, con lo que se obtuvo el 23-hidroxi-3-oxoolean-12-en-28-ato de metilo o hederagonato de metilo (**33**) con un rendimiento de 84% como un sólido blanco (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Obtención del éster **33**.

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz (**Figura 50**) muestra en la región de los protones vinílicos una señal triple correspondiente al H-12 en  $\delta$  5.32 (1H, t,  $J= 3.6$  Hz), se observa la aparición de una nueva señal alta y aguda en  $\delta$  3.63 (3H, s) perteneciente al metilo del éster Me-31, en  $\delta$  3.65 (1H, d,  $J= 11.3$  Hz) y 3.41 (1H, d,  $J= 11.3$  Hz) se encuentran las señales asignadas a los hidrógenos del metileno H-23b y H-23a, en  $\delta$  2.88 (1H, dd,  $J= 13.7, 4.2$  Hz) se observa una señal doble de dobles perteneciente al H-18, los protones metilénicos alfa al carbonilo H-2b y H-2a se encuentran en  $\delta$  2.64 (1H, ddd,  $J= 16.1, 13.3, 6.8$  Hz) y 2.27 (1H, ddd,  $J= 16.1, 5.3, 2.4$  Hz), hacia campo alto en  $\delta$  1.14(6H, s) se aprecia un singulete que integra para seis hidrógenos asignada a los metilos Me-25 y Me-27, y en  $\delta$  1.03 (3H, s, Me-24), 0.94 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30) y 0.81 (3H, s, Me-26) el resto de los metilos de la estructura.



**Figura 50.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **33**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 51**) muestra ahora 31 señales, destacando las siguientes:  $\delta$  219.1 (C=O de cetona, C-3), 178.2 (C=O de éster, C-28), 144.0 (carbono  $sp^2$ , C-13), 121.9 (carbono  $sp^2$ , C-12), 66.9 (carbono base de OH, C-23), 51.5 (metilo del éster, Me-31).

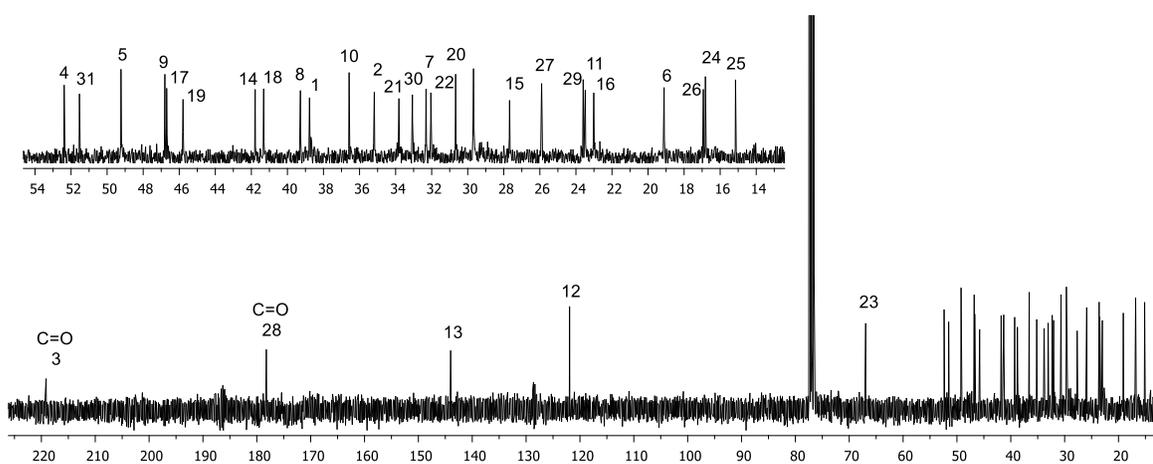
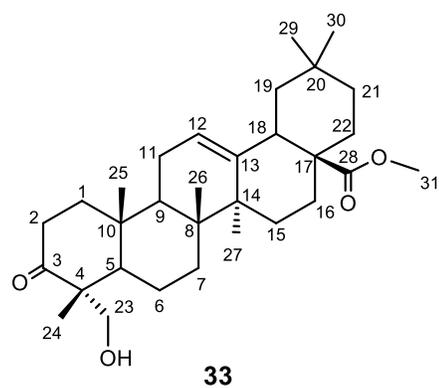


Figura 51. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **33**.

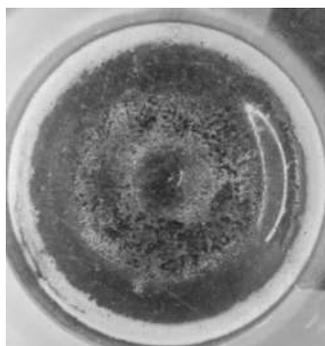
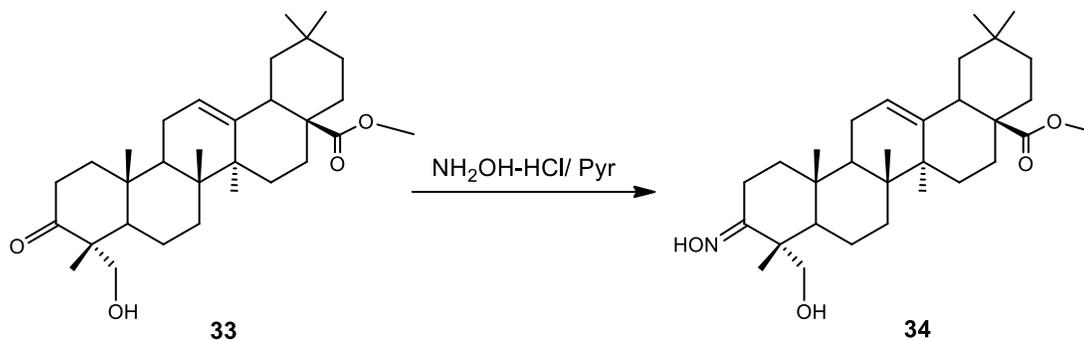


Figura 52. Hederagonato de metilo (**33**).

#### 5.2.5.4. Preparación de la oxima **34**

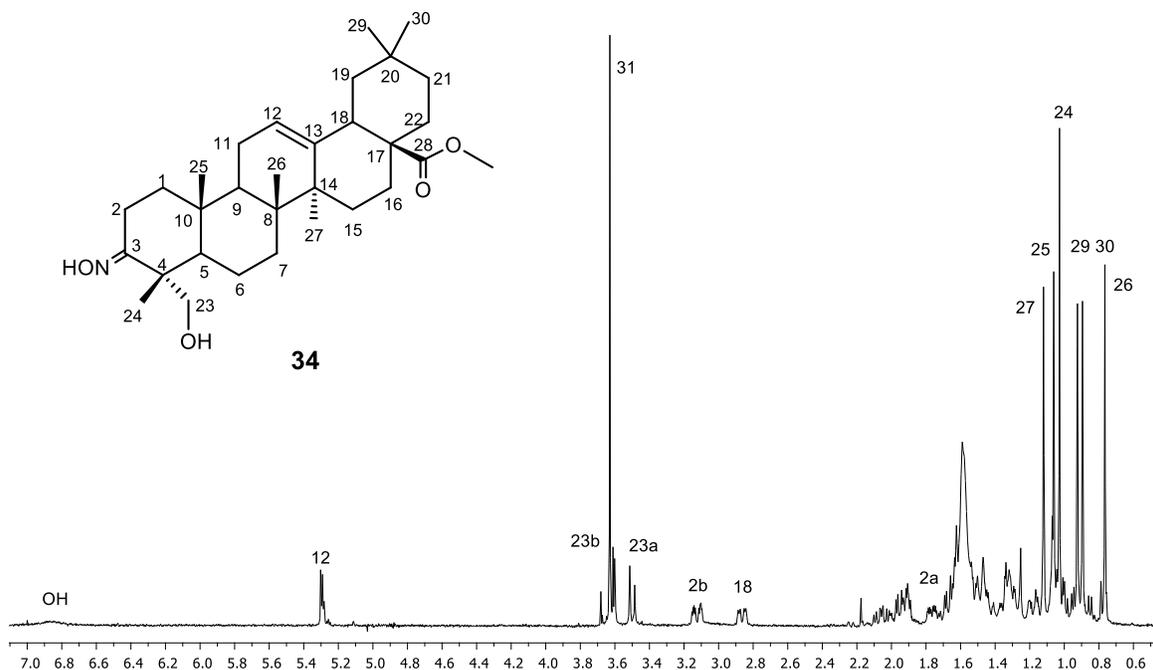
Debido a que el ácido **20** posee un carbonilo de cetona en C-3, se decidió preparar su oxima respectiva, sin embargo, en estas condiciones de reacción la acidez del protón del ácido carboxílico del C-28 podría ocasionar la formación de la sal de **20**, por lo que se eligió partir del hederagonato de metilo (**33**) ya que en este compuesto el ácido carboxílico se encuentra protegido con el éster metílico. La preparación de oximas en este tipo de cetotriterpenos permite generar cambios en el anillo A, lo que de acuerdo a estudios recientes generalmente conlleva a un aumento de la actividad biológica.<sup>54,55</sup> Así, el éster **33** se trató con clorhidrato de hidroxilamina en piridina, obteniéndose la oxima derivada del éster metílico del ácido hederagónico **34** con un rendimiento de 62% como un sólido blanco (**Esquema 15**).



**Esquema 15.** Obtención de la oxima **34**.

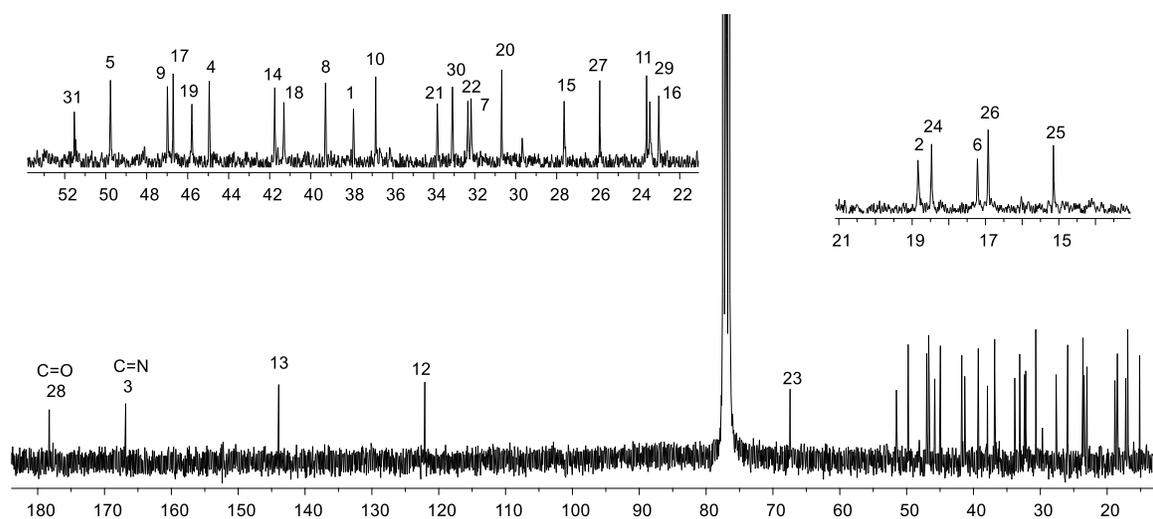
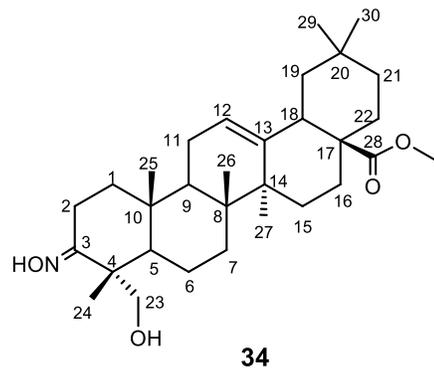
Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 53**), presenta una nueva señal simple y ancha que aparece en  $\delta$  6.87 (OH, s) debida al H del OH del grupo N-OH, en  $\delta$  5.30 (1H, t,  $J = 3.6$  Hz) se encuentra la señal característica del hidrógeno vinílico H-12, se observa nuevamente la señal para el metilo del éster Me-31 en  $\delta$  3.63 (3H, s), los protones metilénicos H-23b y H-23a se aprecian como señales dobles en  $\delta$  3.61 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz) y 3.49 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), en  $\delta$  3.12 (1H, ddd,  $J = 16.1, 4.9, 2.8$  Hz) y 1.77 (1H, ddd,  $J = 13.2, 5.9, 2.8$  Hz) se encuentran dos señales doble de doble de dobles que pertenecen a los hidrógenos metilénicos H-2b y H-2a, en  $\delta$  2.86 (1H, dd,  $J = 13.8, 4.4$  Hz) se mantiene la señal doble de dobles para el protón

metínico H-18 y en  $\delta$  1.12 (3H, s, Me-27), 1.06 (3H, s, Me-25), 1.03 (3H, s, Me-24), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30) y 0.76 (3H, s, Me-26) se observan las seis señales para los metilos.



**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **34**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 54**) muestra como señales características:  $\delta$  178.3 (C=O de éster, C-28), 166.8 (C=N de imino, C-3), 143.9 (carbono  $sp^2$ , C-13), 122.1 (carbono  $sp^2$ , C-12), 67.4 (carbono base de OH, C-23), 51.5 (metilo de éster, Me-31).



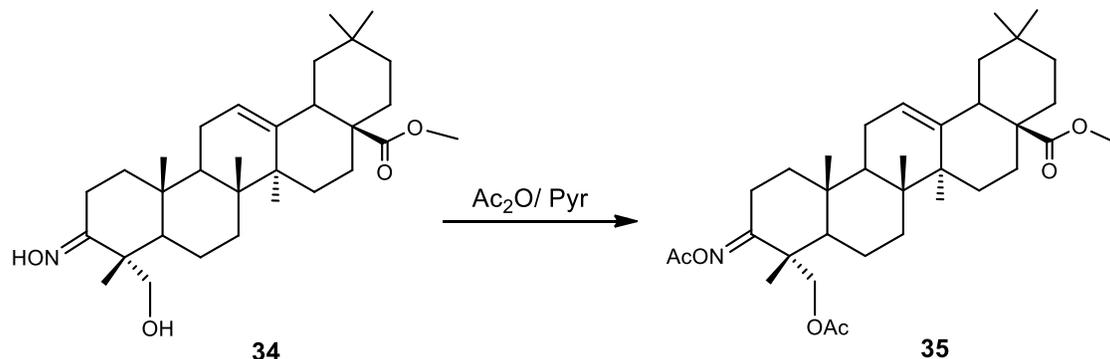
**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **34**.



**Figura 55.** Derivado nitrogenado **34**.

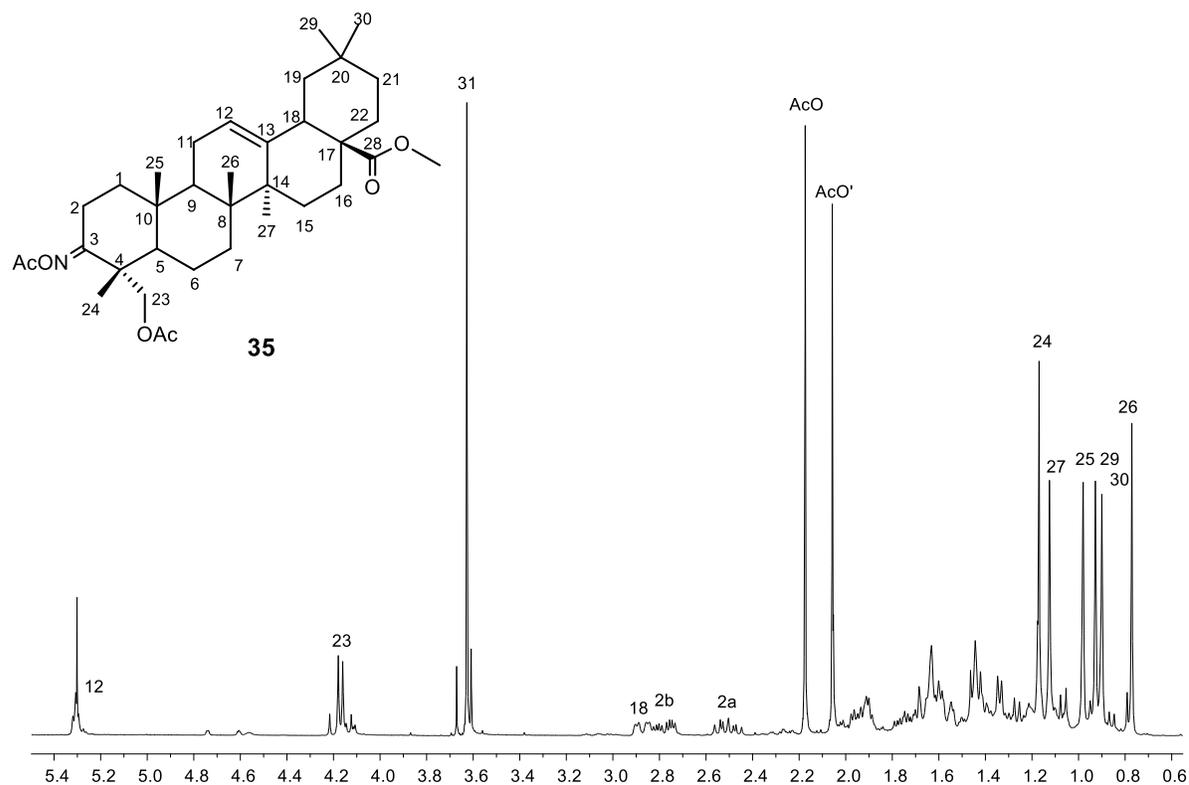
### 5.2.5.5. Preparación del derivado diacetilado 35

Al tratar el compuesto **34** en condiciones de acetilación estándar con  $\text{Ac}_2\text{O}$  y piridina, se obtuvo el derivado diacetilado de la oxima del hederagonato de metilo **35** con un rendimiento de 75% como un aceite denso (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Obtención del derivado diacetilado **35**.

Su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 56**), muestra en  $\delta$  5.30 (1H, t,  $J=3.6$  Hz) la señal que pertenece al hidrógeno vinílico H-12, se observa un claro desplazamiento hacia campo bajo de las señales asignadas a los protones metilénicos H-23b y H-23a apareciendo ahora en  $\delta$  4.20 (1H, d,  $J= 11.0$  Hz) y 4.14 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), en  $\delta$  3.63 (3H, s) permanece la señal simple del metilo del éster Me-31, al igual que se mantiene la señal doble de dobles para el hidrógeno metínico H-18 en  $\delta$  2.87 (1H, dd,  $J= 13.9, 4.4$  Hz), en  $\delta$  2.78 (1H, ddd,  $J= 16.9, 7.0, 3.8$  Hz) y 2.50 (1H, ddd,  $J= 16.9, 7.3, 3.3$  Hz) se observan dos señales doble de doble de dobles que corresponden a los hidrógenos del metileno H-2b y H-2a, se aprecian dos nuevas señales simples en  $\delta$  2.17 (3H, s) y 2.06 (3H, s) pertenecientes a los metilos de los dos grupos acetato y en  $\delta$  1.17 (3H, s, Me-24), 1.13 (3H, s, Me-27), 0.98 (3H, s, Me-25), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30) y 0.77 (3H, s, Me-26) se encuentran las señales para los metilos de la estructura.



**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **35**.

Su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz (**Figura 57**) muestra ahora 35 señales, entre las que destacan:  $\delta$  178.2 (C=O de éster, C-28), 170.9 (C=O, AcO), 170.5 (C=N de imino, C-3), 169.8 (C=O, AcO), 143.9 (carbono  $sp^2$ , C-13), 122.1 (carbono  $sp^2$ , C-12), 68.0 (carbono base de AcO, C-23), 51.5 (metilo de éster, Me-31).

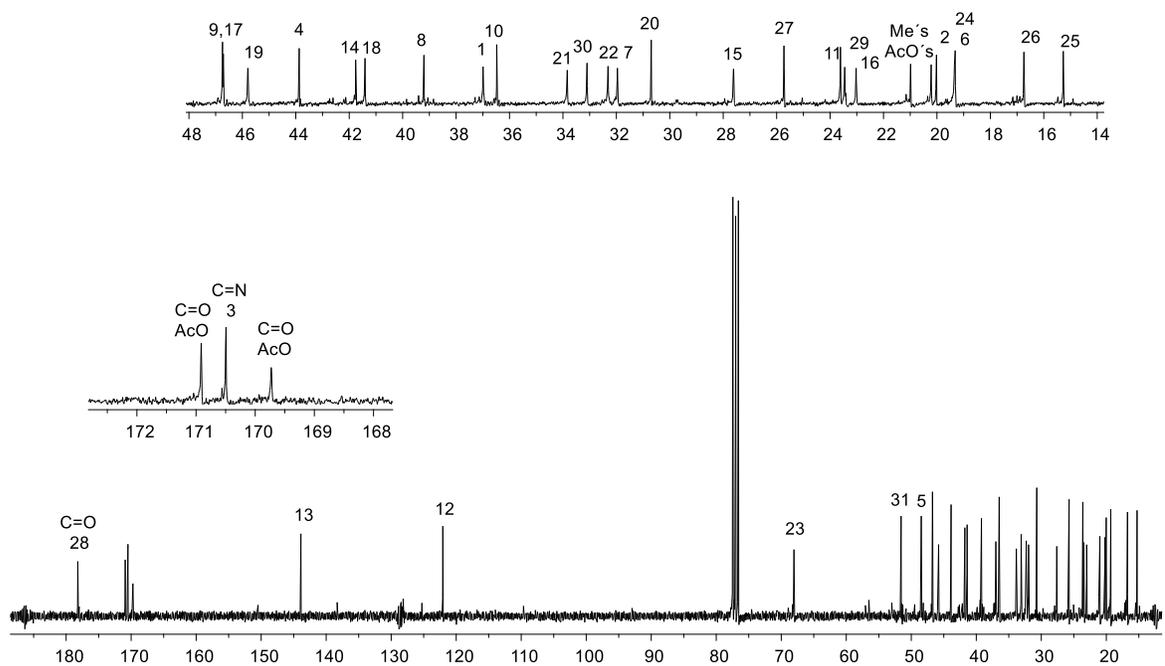
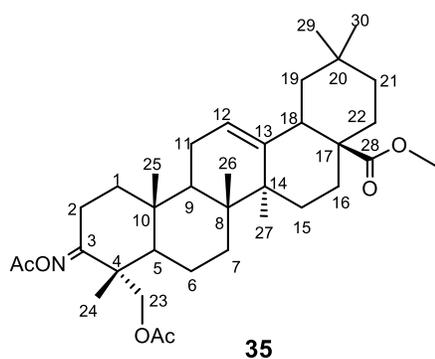
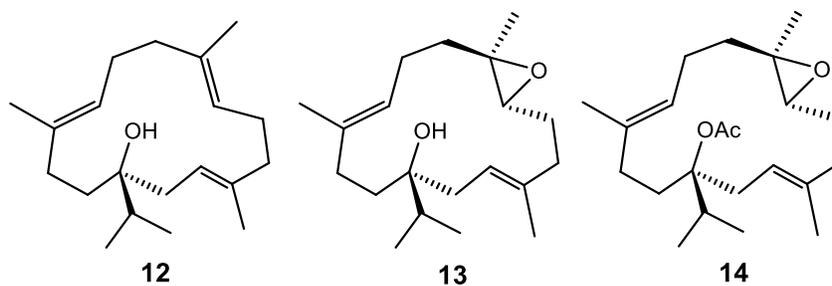


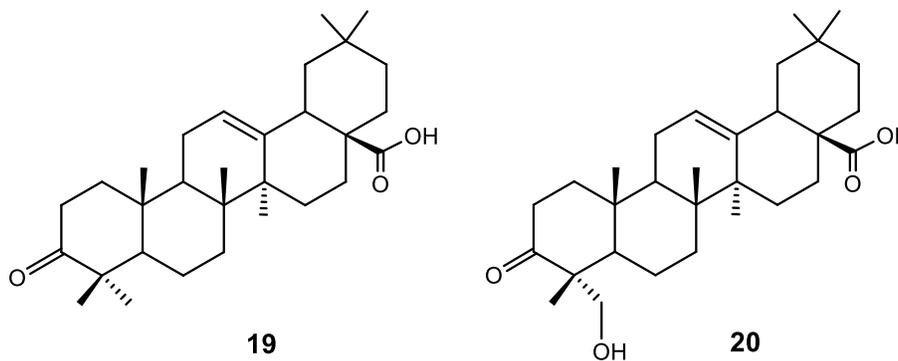
Figura 57. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **35**.

## 6. CONCLUSIONES

De los extractos hexánicos de la resina de la *Bursera multijuga* se confirmó el aislamiento de tres diterpenos cembrenoides (**12-14**) obtenidos anteriormente del extracto hexánico de los tallos y ramillas de la misma especie de *Bursera*.

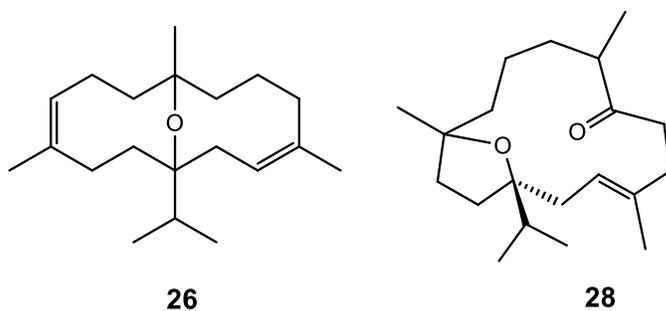


De igual forma se aislaron dos triterpenos con esqueleto base de oleanano, los ácidos oleanónico (**19**) y hederagónico (**20**). Cabe mencionar que es relevante la obtención del compuesto **20** ya que es la primera vez que se reporta el aislamiento de un triterpeno de tipo oleanano funcionalizado en C-23 del género *Bursera*.

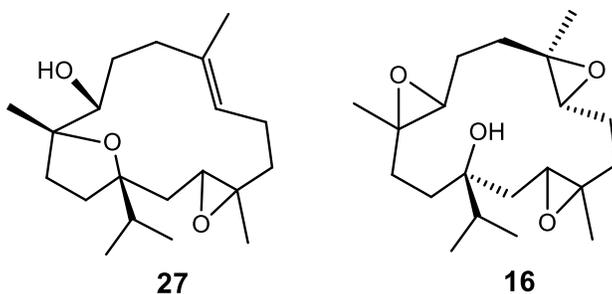


Se estudió la reactividad química de los diterpenos cembrenoides (**12-14**) al someterlos a diversas condiciones de reacción empleando ácidos y un perácido.

Ya que los alcoholes en presencia de ácidos pueden deshidratarse, resultó interesante estudiar el comportamiento químico de **12** y **13** frente al  $\text{HClO}_4$  ya que ambos poseen un OH terciario, sin embargo se obtuvo el éter cíclico **26** y el oxabicyclo **28**, en donde el OH sostenido en C-1 formó un puente etéreo con los C-8 y C-12 respectivamente, además en **28** se llevó a cabo la apertura del anillo de oxirano lo que condujo a la obtención de un carbonilo en C-7. Así mismo al hacer reaccionar **14** con  $\text{HClO}_4$  y  $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$  por separado dio como resultado la obtención nuevamente de **28**.

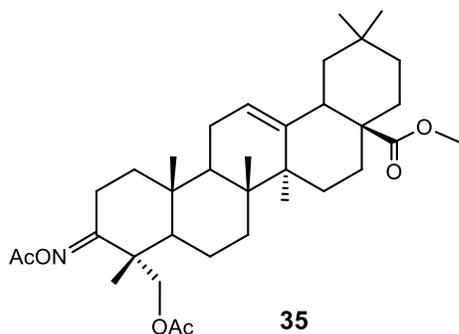
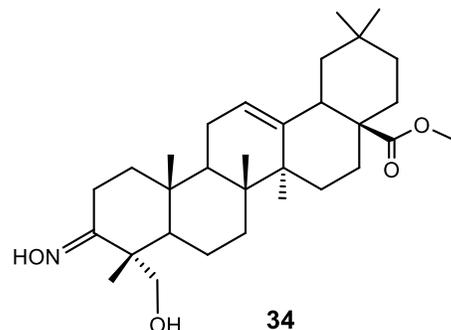
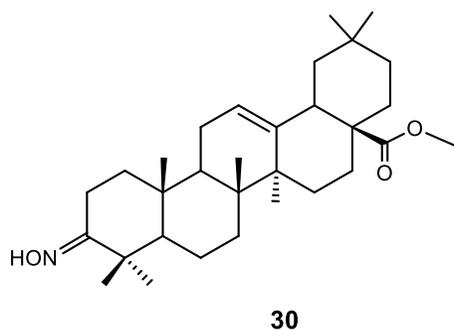
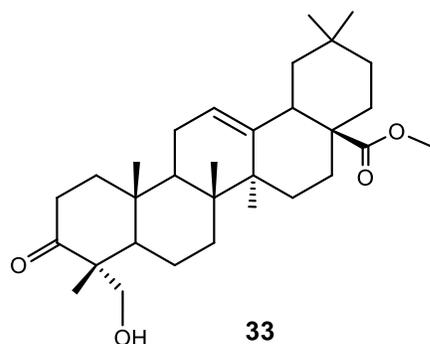
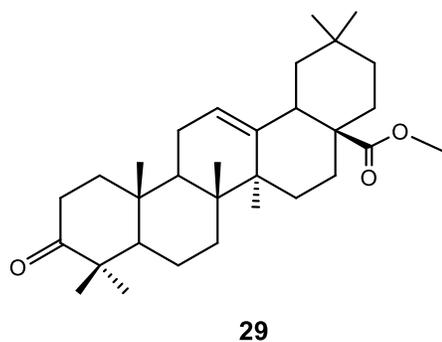


Con el fin de funcionalizar más los compuestos **12** y **13**, así como probar su reactividad ante peroxiácidos, ambos se sometieron a reacción con el AMCPB, obteniendo el óxido del incensol (**27**) y el derivado triepoxidado **16**.

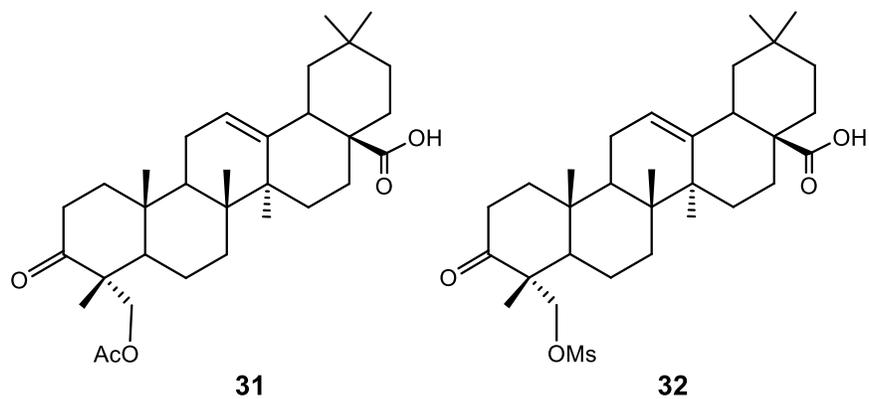


Con el fin de realizar una purificación más eficiente de los compuestos **19** y **20**, se prepararon los ésteres metílicos **29** y **33**, mismos que sirvieron para preparar los derivados nitrogenados **30** y **34**. Posteriormente el éster **34** se sometió a una

reacción de acetilación en condiciones estándar, lo que llevó a la obtención del derivado diacetilado **35**, en donde se observa que la reactividad del OH del grupo imino es comparable con la de un OH primario.



Para probar la reactividad del OH primario en C-23 de **20**, este fue sometido a reacciones de esterificación, obteniendo los derivados acetilado **31** y mesilado **32**.



## **7. PARTE EXPERIMENTAL**

### **7.1. Consideraciones generales**

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

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC IR FT, empleando soluciones clorofórmicas.

Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 empleando  $\text{CHCl}_3$  como disolvente y las concentraciones están dadas en g/100mL.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  a 300 MHz y de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz, incluyendo los experimentos DEPT, COSY, HMBC y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 en el CINVESTAV-IPN México, D.F. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz y de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz, así como los experimentos DEPT, COSY, HETCOR y NOESY se determinaron en un equipo Varian Mercury Plus 400 en el IIQB-UMSNH.

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados con respecto al TMS. Las multiplicidades se abrevian como s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de dobles; ddd, señal doble de doble de dobles; m, señal múltiple.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (230-400 Mallas ASTM y 70-230 Mallas ASTM) y alúmina neutra 90 Merck.

Los espectros de infrarrojo, los datos de rotación y los espectros de RMN a 300 y 75 MHz medidos en el equipo Varian Mercury 300 se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN Unidad Zacatenco, México, D.F., dentro de los trabajos en colaboración que se realizan con el Dr. Carlos Martín Cerda García Rojas y el Dr. Pedro Joseph Nathan.

## 7.2. Materia vegetal

La colecta de la resina de *Bursera multijuga* se realizó el 25 de marzo de 2014 en el tramo carretero Jalpa-Villanueva en el estado de Zacatecas.

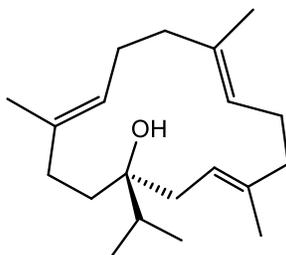
### 7.2.1. Obtención de los extractos

Un total de 40 g de resina de *Bursera multijuga* se sometió a particiones con disolventes de distinta polaridad comenzando con hexano, seguido de diclorometano y finalmente acetato de etilo, se filtró y evaporó el disolvente en rotavapor, para obtener los extractos correspondientes, este proceso se realizó cuatro veces con el mismo disolvente.

## 7.3. Estudio químico del extracto hexánico

La separación de los compuestos se realizó mediante cromatografía en columna abierta utilizando gel de sílice Merck (70-230 Mallas ASTM) como fase estacionaria y como fase móvil hexano, mezclas de hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt y AcOEt, colectando fracciones gruesas de 125 mL que se concentraron en rotavapor. Para cada separación cromatográfica se usaron 2 g del extracto hexánico crudo.

### 7.3.1. Aislamiento del cembrenol (12)



Aislado en las fracciones eluidas con Hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:2 con un rendimiento de 12% en promedio por columna cromatográfica.

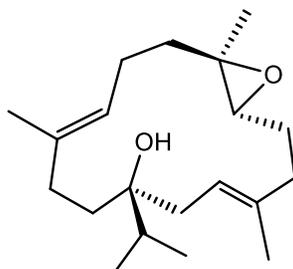
**Estado físico:** Aceite incoloro.

**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O; **PM:** 290.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 15):** δ 5.24 (1H, t, *J*=6.9 Hz, H-3), 4.99 (1H, t, *J*=6.5 Hz, H-7), 4.89 (1H, t, *J*=6.1 Hz, H-11), 2.29 (1H, m, H-10a), 2.09 (1H, m, H-10b), 2.20 (2H, m, H-5), 2.18 (2H, m, H-2), 2.15 (1H, m, H-13a), 2.07 (2H, m, H-6), 1.94 (1H, m, H-13b), 1.91 (1H, m, H-9a), 1.75 (1H, m, H-9b), 1.7 (1H, m, H-15), 1.56 (2H, m, H-14), 1.58 (3H, s, Me-19), 1.56 (3H, s, Me-18), 1.54 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, d, *J*=7.5 Hz, Me-16), 0.92 (3H, d, *J*=6.9 Hz, Me-17).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 16)** δ 136.5 (C-4), 135.5 (C-8), 133.2 (C-12), 125.9 (C-11), 123.1 (C-7), 120.8 (C-3), 76.8 (C-1), 39.8 (C-13), 39.4 (C-5), 34.9 (C-14), 34.7 (C-2), 34.5 (C-15), 33.4 (C-9), 24.7(C-10), 23.7 (C-6), 16.7 (Me-16), 16.6 (Me-17), 16.3 (Me-19), 15.1 (Me-20), 15.0 (Me-18).

### 7.3.2. Aislamiento del epoxicembrenol (13)



Obtenido en las fracciones eluidas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, con un rendimiento de 16% en promedio por columna cromatográfica.

**Estado físico:** Sólido blanco ceroso tendiente a cristalizar.

**FM:** C<sub>20</sub>O<sub>2</sub>H<sub>34</sub>; **PM:** 306.

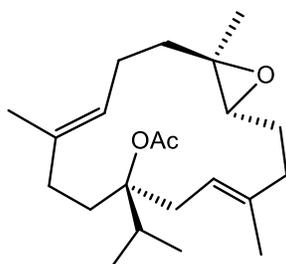
**Punto de fusión:** 94-96 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 17):** δ 5.39 (1H, t, *J*=6.8 Hz, H-3), 5.12 (1H, t, *J*=7.6 Hz, H-11), 2.76 (1H, t, *J*=4.3 Hz, H-7), 2.32 (2H, m, H-5), 2.25 (2H, m, H-2), 2.22 (1H, m, H-10a), 2.08 (1H, ddd, *J*=12.8, 4.9, 2.8 Hz, H-9a), 1.94 (1H, m, H-10b), 1.88 (1H, m, H-13a), 1.85 (2H, m, H-6), 1.75 (1H, m, H-14a), 1.71 (1H, m, H-13b), 1.67 (3H, s, Me-18), 1.64 (1H, m, H-15), 1.58 (3H, s, Me-20), 1.43 (1H, m, H-

14b), 1.26 (3H, s, Me-19), 1.03 (1H, td,  $J=13.2, 3.2$  Hz, H-9b), 0.95 (3H, d,  $J=4.4$  Hz, Me-16), 0.93 (3H, d,  $J=4.4$  Hz, Me-17).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 18):**  $\delta$  136.3 (C-12), 134.9 (C-4), 123.1 (C-11), 121.5 (C-3), 76.7 (C-1), 62.4 (C-7), 59.8 (C-8), 39.5 (C-9), 37.1 (C-5), 36.0 (C-2), 35.9 (C-14), 34.8 (C-15), 34.3 (C-13), 25.5 (C-6), 23.7 (C-10), 16.7 (Me-19), 16.6 (Me-17), 16.4 (Me-16), 15.8 (Me-18), 15.5 (Me-20).

### 7.3.3. Aislamiento del acetato del epoxicembrenol (14)



Se aisló en las fracciones eluidas con hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 con un rendimiento de 7% en promedio por columna cromatográfica.

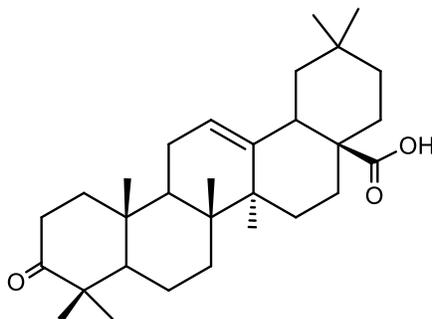
**Estado físico:** Aceite incoloro.

**FM:** C<sub>22</sub>O<sub>3</sub>H<sub>36</sub>; **PM:** 348.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 20):**  $\delta$  5.29 (1H, ddd,  $J=8.7, 4.0, 2.0$  Hz, H-3), 5.08 (1H, ta,  $J=7.6$  Hz, H-11), 2.80 (1H, ta,  $J=4.6$  Hz, H-7), 2.80 (1H, m, H-13a), 2.53 (1H, m, H-13b), 2.51 (1H, m, H-15), 2.29 (2H, m, H-5), 2.21 (1H, m, H-10a), 2.18 (1H, m, H-14a), 2.10 (1H, m, H-9a), 2.0 (3H, s, AcO-21) 1.95 (1H, m, H-10b), 1.92 (1H, m, H-2a), 1.84 (1H, m, H-2b), 1.81 (1H, m, H6a), 1.75 (1H, m, H-14b), 1.67 (3H, s, Me-18), 1.63 (1H, m, H-6b), 1.59 (3H, s, Me-20), 1.26 (3H, s, Me-19), 1.04 (1H, m, H-9b), 0.97 (3H, d,  $J=2.3$  Hz, Me-16), 0.95 (3H, d,  $J=2.4$  Hz, Me-17).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 21):**  $\delta$  170.3 (C=O, AcO), 136.4 (C-12), 134.9 (C-4), 123.3 (C-11), 120.9 (C-3), 90.8 (C-1), 62.4 (C-7), 59.9 (C-8), 39.6 (C-9), 36.6 (C-5), 34.3 (C-2), 34.1 (C-15), 33.2 (C-14), 32.1 (C-13), 25.7 (C-6), 23.6 (C-10), 22.5 (Me AcO-21), 18.0 (Me-16), 17.6 (Me-17), 16.5 (Me-19), 16.3 (Me-18), 15.5 (Me-20).

#### 7.3.4. Aislamiento del ácido oleanónico (19)



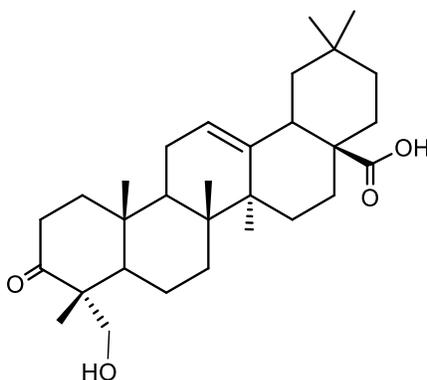
Encontrado en la fracciones eluidas con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con un rendimiento de 9% en promedio por columna cromatográfica

**Estado físico:** Aceite incoloro.

**FM:**  $\text{C}_{30}\text{O}_3\text{H}_{46}$ ; **PM:** 454.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 22):**  $\delta$  5.30 (1H, t,  $J= 3.5$  Hz, H-12), 2.84 (1H, dd,  $J= 13.6, 4.2$  Hz, H-18), 2.55 (1H, ddd,  $J= 16.0, 11.2, 7.6$  Hz, H-2b), 2.39 (1H, ddd,  $J= 16.0, 6.8, 3.7$  Hz, H-2a), 1.15 (3H, s, Me-27), 1.09 (3H, s, Me-23), 1.05 (3H, s, Me-24), 1.03 (3H, s, Me-25), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30), 0.81 (3H, s, Me-26).

#### 7.3.5. Aislamiento del ácido hederagónico (20)



Se aisló en las fracciones eluidas con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$  9:1 con un rendimiento de 15% en promedio por columna cromatográfica.

**Estado físico:** Cristales blancos.

**FM:** C<sub>30</sub>O<sub>4</sub>H<sub>46</sub>; **PM:** 470.

**Punto de fusión:** 224-226 °C.

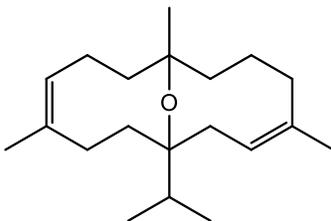
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 23):** δ 5.29 (1H, t, *J*= 3.3 Hz, H-12), 3.63 (1H, d, *J*= 11.3 Hz, H-23b), 3.41 (1H, d, *J*= 11.3 Hz, H-23a), 2.83 (1H, dd, *J*= 13.7, 4.0 Hz, H-18), 2.60 (1H, m, H-2b), 2.26 (1H, m, H-2a), 1.14 (3H, s, Me-27), 1.13 (3H, s, Me-25), 1.0 (3H, s, Me-24), 0.94 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30), 0.83 (3H, s, Me-26).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 24):** δ 219.1 (C=O, C-3), 183.6 (C=O, C-28), 143.7 (C-13), 122.1 (C-12), 66.8 (C-23), 52.3 (C-4), 49.0 (C-5), 46.7 (C-9), 46.4 (C-17), 45.7 (C-19), 41.7 (C-14), 40.9 (C-18), 39.2 (C-8), 38.6 (C-1), 36.5 (C-10), 35.1 (C-2), 33.7 (C-21), 33.0 (Me-30), 32.3 (C-7), 31.9 (C-22), 30.6 (C-20), 27.6 (C-15), 25.8 (Me-27), 23.5 (Me-29), 23.4 (C-11), 22.8 (C-16), 19.0 (C-6), 17.0 (Me-26), 16.8 (Me-24), 15.1 (Me-25).

## 7.4. Exploración de la reactividad química de los metabolitos aislados

### 7.4.1. Preparación de derivados del cembrenol (12)

#### 7.4.1.1. Obtención del éter cíclico 26



Un total de 28 mg de cembrenol (**12**) disueltos en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permanecieron 15 min a 4 °C. Transcurrido este tiempo la solución fue colocada en baño de hielo y se le agregó una gota de HClO<sub>4</sub>. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, una vez consumida la materia prima se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre hielo y a la fase orgánica se le realizaron lavados con solución saturada de

NaHCO<sub>3</sub> (x5) y H<sub>2</sub>O (x2). La solución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniendo 25 mg de crudo de reacción, el cual fue sometido a una purificación mediante cromatografía en columna empleando hexano como eluyente. Se recolectaron 5.6 mg (20% Rto.) del nuevo derivado oxabíciclico **26**.

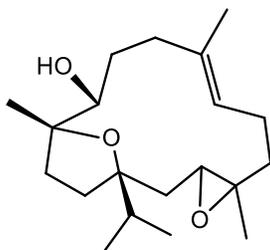
**Estado físico:** Aceite denso incoloro.

**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O; **PM:** 290.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 26):** δ 5.22 (1H, t, *J*= 6.6 Hz, H-11), 5.03 (1H, t, *J*= 6.0 Hz, H-3), 1.55 (6H, s, Me-18, Me-20), 1.14 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, Me-16), 0.89 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, Me-17).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 27):** δ 135.1 (C-12), 133.6 (C-4), 126.2 (C-3), 123.2 (C-11), 88.3 (C-1), 83.2 (C-8), 39.8 (C-13), 39.5 (C-7), 38.1 (C-5), 36.9 (C-15), 36.8 (C-14), 32.7 (C-10), 30.8 (C-9), 26.7 (Me-19), 25.3 (C-2), 21.9 (C-6), 18.5 (Me-17), 17.9 (Me-16), 16.8 (Me-18), 15.6 (Me-20).

#### 7.4.1.2. Obtención del óxido del incensol (**27**)



Se disolvieron 30 mg de cembrenol (**12**) en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a ésta solución se le agregaron 41 mg de AMCPB. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre hielo y se le realizaron lavados con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4) y H<sub>2</sub>O (x2). Posteriormente se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el solvente se evaporó en rotavapor. Se obtuvieron 27 mg de crudo de reacción, que se sometieron a una separación en columna cromatográfica empacada con alúmina neutra y en la

polaridad 95:5 hexano:AcOEt se recolectaron 4.5 mg (15% Rto.) del óxido de incensol (**27**).

**Estado físico:** Sólido blanco.

**FM:** C<sub>20</sub>O<sub>3</sub>H<sub>34</sub>; **PM:** 322.

**Punto de fusión:** 149-151 °C.

**Rotación:**  $[\alpha]_{589} -21$ ,  $[\alpha]_{578} -22$ ,  $[\alpha]_{546} -25$ ,  $[\alpha]_{436} -45$ ,  $[\alpha]_{365} -75$  ( $c = 0.26$ , CHCl<sub>3</sub>).

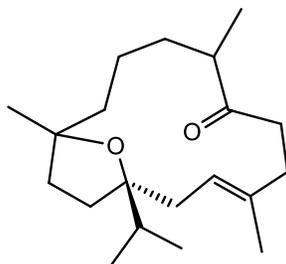
**IR (CHCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{\max}$  2957, 1719, 1092 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 28):**  $\delta$  5.17 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz, H-7), 3.38 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz, H-11), 3.00 (1H, dd,  $J = 5.2, 2.5$  Hz, H-3), 1.68 (3H, s, Me-19), 1.18 (3H, s, Me-18), 1.09 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, Me-17), 0.92 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, Me-16).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 29):**  $\delta$  135.6 (C-8), 123.5 (C-7), 88.3 (C-1), 84.4 (C-12), 77.8 (C-11), 60.1 (C-3), 59.0 (C-4), 38.1 (C-5), 36.7 (C-13), 36.0 (C-2), 32.9 (C-9), 32.7 (C-15), 30.4 (C-10), 29.8 (C-14), 23.9 (C-6), 20.0 (Me-20), 18.8 (Me-19), 18.5 (Me-16), 16.9 (Me-17), 16.8 (Me-18).

## 7.4.2. Preparación de derivados del epoxicembrenol (**13**)

### 7.4.2.1. Obtención del oxabicyclo **28**



Un total de 40 mg de epoxicembrenol (**13**) se disolvieron en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se colocaron a 4 °C por 30 min. Posteriormente se dejó esta solución en baño de hielo y se le adicionó una gota de HClO<sub>4</sub>. Se dejó reaccionar por 4.5 h en frío. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4) y H<sub>2</sub>O (x2). Posteriormente se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente en un rotavapor. El crudo de reacción se

sometió a una purificación mediante cromatografía en columna, recolectando 7 mg (18% Rto.) del nuevo producto de apertura **28**.

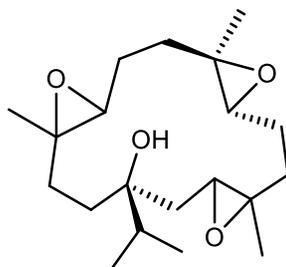
**Estado físico:** Aceite incoloro.

**FM:** C<sub>20</sub>O<sub>2</sub>H<sub>34</sub>; **PM:** 306.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 33):** δ 5.20 (1H, ddd, *J*= 8.1, 6.7, 1.3 Hz, H-3), 2.87 (1H, ddd, *J*= 16.9, 11.2, 1.9 Hz, H-6a), 2.40 (1H, ddd, *J*= 16.9, 7.7, 2.1 Hz, H-6b), 2.72 (1H, m, H-8), 2.56 (1H, m, H-5a), 2.16 (1H, m, H-5b), 2.12 (1H, dd, *J*= 14.2, 7.75 Hz, H-2a), 2.04 (1H, dd, *J*= 14.2, 7.75 Hz, H-2b), 1.80 (1H, m, H-15), 1.64 (3H, s, Me-18), 1.15 (3H, s, Me-20), 1.05 (3H, d, *J*= 7.0 Hz, Me-19), 0.94 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, Me-16), 0.88 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, Me-17).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 34):** δ 214.7 (C=O, C-7), 135.9 (C-4), 120.8 (C-3), 88.5 (C-1), 82.8 (C-12), 46.6 (C-8), 42.0 (C-11), 37.9 (C-6), 36.4 (C-15), 36.4 (C-14), 32.9 (C-9), 32.4 (C-5), 31.6 (C-13), 31.0 (C-2), 28.6 (Me-20), 21.0 (C-10), 18.8 (Me-17), 17.6 (Me-19), 17.3 (Me-18), 17.3 (Me-16).

#### 7.4.2.2. Obtención del triepoxicembrenol (16)



En un vial se disolvieron 37 mg de **13** con 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se llevó a refrigeración durante 30 min a 4 °C. Posteriormente se adicionaron 40 mg de AMCPB y se dejó reaccionar por 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4) y H<sub>2</sub>O (x2). Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y la solución se concentró en rotavapor. La separación cromatográfica del crudo de

reacción se realizó en columna cromatográfica empacada con alúmina neutra, con lo que se obtuvieron 13 mg (43% Rto.) del producto triepoxidado **16**.

**Estado físico:** Aceite incoloro.

**FM:** C<sub>20</sub>O<sub>4</sub>H<sub>34</sub>; **PM:** 338.

**Rotación:**  $[\alpha]_{589} +22$ ,  $[\alpha]_{578} +23$ ,  $[\alpha]_{546} +26$ ,  $[\alpha]_{436} +41$ ,  $[\alpha]_{365} +29$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{\max}$  3476, 1171, 1131, 1110, 1101 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 37):**  $\delta$  3.67 (OH, s), 3.02 (1H, m, H-3), 2.98 (1H, m, H-7), 2.66 (1H, d,  $J=9.7$  Hz, H-11), 2.36 (1H, m, H-2a), 1.38 (1H, m, H-2b), 2.36 (1H, m, H-9a), 1.26 (1H, m, H-9b), 1.36 (3H, s, Me-20), 1.32 (3H, s, Me-19), 1.20 (3H, s, Me-18), 0.90 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, Me-16), 0.82 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 38):**  $\delta$  75.0 (C-1), 66.7 (C-11), 62.8 (C-3), 61.7 (C-4), 61.6 (C-8), 61.2 (C-12), 60.7 (C-7), 39.5 (C-9), 35.2 (C-13), 34.7 (C-14), 33.2 (C-15), 31.8 (C-5), 31.5 (C-6), 25.3 (C-2), 24.8 (C-10), 17.9 (Me-17), 16.3 (Me-19), 16.0 (Me-16), 15.8 (Me-18), 15.3 (Me-20).

### 7.4.3. Preparación de derivados del acetato del epoxicembrenol (14)

#### 7.4.3.1. Obtención del oxabicyclo 28

##### Reacción con HClO<sub>4</sub>

Un total de 40 mg del acetato del epoxicembrenol (**14**) se disolvieron en 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se colocaron a 4 °C por 30 min. Posteriormente se colocó esta solución en baño de hielo y se le adicionó una gota de HClO<sub>4</sub>. Se dejó reaccionar por 4.5 h en frío. Una vez consumida la materia prima, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre hielo y se hicieron lavados con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4) y H<sub>2</sub>O (x2). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad.

##### Reacción con Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>

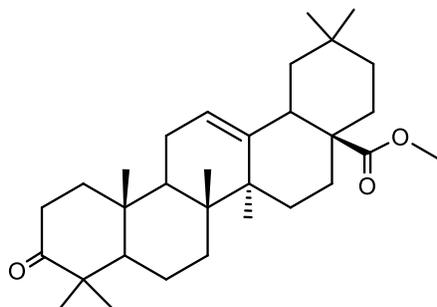
60 mg del acetato del epoxicembrenol (**14**) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se pusieron a 4 °C por 30 min. Pasado este tiempo se colocó en baño de hielo y se le adicionaron 3 gotas de Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>. Se dejó reaccionar por 5 min y se extrajo con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre hielo, se le realizaron lavados con NaHCO<sub>3</sub> (x6) y H<sub>2</sub>O (x3). La solución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó en rotavapor.

Los crudos de ambas reacciones se sometieron a una sola cromatografía en columna, obteniendo un total de 20 mg (22% Rto.) del oxabicyclo **28**.

#### 7.4.4. Preparación de derivados del ácido oleanónico (**19**)

##### 7.4.4.1. Preparación del éster **29**



En un vial se disolvieron 23 mg del ácido oleanónico (**19**) en 2 mL de éter etílico, el vial cerrado se colocó 15 min a 4 °C. A la par se preparó el diazometano con *N*-nitroso-*N*-metil-urea. Para su preparación se colocaron 2 mL de éter etílico en un segundo vial y éste fue puesto en baño de hielo, se le adicionaron 2 mL de solución de KOH al 40%, a continuación se agregaron 55 mg de la *N*-nitroso-*N*-metil-urea, de forma lenta y manteniendo una agitación suave. Una vez formado el diazometano, se procedió a separar la fase etérea de la acuosa mediante un embudo de separación. El diazometano se agregó al ácido **19** y se dejó reaccionar por 24 h a una temperatura de 4 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, se le hicieron lavados con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4) y H<sub>2</sub>O (x2), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor, obteniendo 21 mg del crudo de reacción, que se purificó mediante cromatografía en columna, empleando una polaridad 8:2 hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para obtener 15 mg (65% Rto.) del derivado metilado **29**.

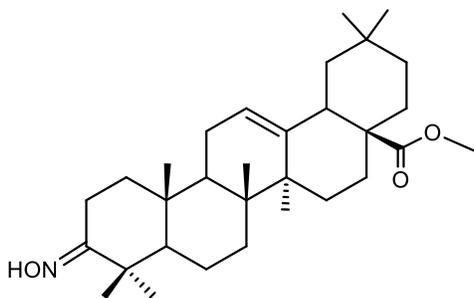
**Estado físico:** Cristales blancos.

**FM:** C<sub>31</sub>O<sub>3</sub>H<sub>48</sub>; **PM:** 468.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 41):** δ 5.31 (1H, ta, *J*= 3.6 Hz, H-12), 3.64 (3H, s, Me-31), 2.85 (1H, dd, *J*= 13.8, 4.3 Hz, H-18), 2.56 (1H, m, H-2b), 2.36 (1H, m, H-2a), 1.14 (3H, s, Me-27), 1.09 (3H, s, Me-23), 1.04 (6H, s, Me-24, Me-25), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30), 0.78 (3H, s, Me-26).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 42):** δ 217.8 (C=O, C-3), 178.2 (C=O, C-28), 143.7 (C-13), 122.1 (C-12), 55.3 (C-5), 51.5 (Me-31), 47.4 (C-4), 46.9 (C-9), 46.7 (C-17), 45.8 (C-19), 41.7 (C-14), 41.3 (C-18), 39.2 (C-8), 39.0 (C-1), 36.8 (C-10), 34.1 (C-2), 33.8 (C-21), 33.0 (Me-30), 32.3 (C-22), 32.1 (C-7), 30.6 (C-20), 27.6 (C-15), 26.4 (Me-23), 25.8 (Me-27), 23.6 (Me-29), 23.4 (C-16), 23.0 (C-11), 21.4 (Me-24), 19.6 (C-6), 16.8 (Me-26), 14.9 (Me-25).

#### 7.4.4.2. Preparación de la oxima 30



Un total de 20 mg del oleanonato de metilo (**29**) se disolvieron en 1 mL de piridina y se le adicionaron 33 mg de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se dejó reaccionar durante 18 h en baño de vapor. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt sobre hielo, y se le realizaron lavados con HCl al 10% (x3), agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x3) y agua. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentró en rotavapor a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna y fue monitoreada por cromatografía en capa fina, obteniendo 14 mg (70% Rto.) de la oxima **30**.

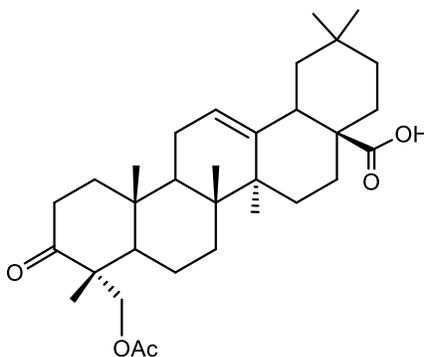
**Estado físico:** Sólido blanco.

**FM:** C<sub>31</sub>O<sub>3</sub>NH<sub>49</sub>; **PM:** 483.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 44):** δ 7.62 (s, =N-OH), 5.29 (1H, t, H-12), 3.63 (3H, s, Me-31), 2.86 (1H, dd, *J*= 13.4, 3.8 Hz, H-18), 1.15 (3H, s, Me-27), 1.11 (3H, s, Me-23), 1.05 (3H, s, Me-24), 1.02 (3H, s, Me-25), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30), 0.76 (3H, s, Me-26).

#### 7.4.5. Preparación de derivados del ácido hederagónico (20)

##### 7.4.5.1. Preparación del acetato 31



A 21 mg del ácido hederagónico (**20**) disueltos en 1 mL de piridina, se le adicionó 1 mL de Ac<sub>2</sub>O. La mezcla se dejó reaccionar por 4 h en baño de vapor. Transcurrido el tiempo de reacción se extrajo con AcOEt sobre hielo y la fase orgánica se lavó con HCl 10% (x4), H<sub>2</sub>O (x1), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4) y nuevamente con H<sub>2</sub>O (x2). La solución se secó, filtró y concentró en rotavapor a presión reducida. El crudo de reacción se sometió a purificación y en la polaridad 9:1 hexano: AcOEt se obtuvieron 16 mg (76% Rto.) del derivado acetilado **31**.

**Estado físico:** Aceite denso incoloro.

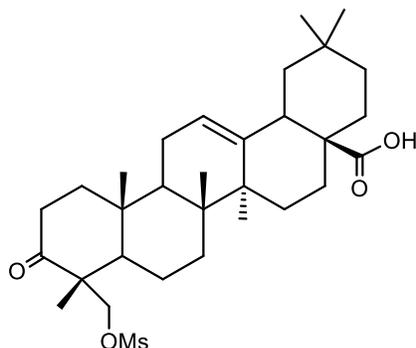
**FM:** C<sub>32</sub>O<sub>5</sub>H<sub>48</sub>; **PM:** 512.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 46):** δ 5.32 (1H, t, *J*= 3.3 Hz, H-12), 4.07 (2H, H-23), 2.85 (1H, dd, *J*= 13.8, 4.2 Hz, H-18), 2.50 (1H, ,ddd, *J*= 18.0, 11.3, 7.3 Hz, H-2b), 2.41 (1H, ddd, *J*= 18.0, 6.9, 2.9 Hz, H-2a), 2.03 (3H, s, AcO), 1.15 (3H, s,

Me-27), 1.05 (3H, s, Me-25), 1.00 (3H, s, Me-24), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30), 0.83 (3H, s, Me-26).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 47):** δ 214.5 (C=O, C-3), 183.3 (C=O, C-28), 170.8 (C=O, AcO), 143.7 (C-13), 122.3 (C-12), 67.6 (C-23), 50.2 (C-4), 48.3 (C-5), 46.6 (C-9), 46.6 (C-17), 45.8 (C-19), 41.8 (C-14), 41.1 (C-18), 39.2 (C-8), 37.7 (C-1), 36.4 (C-10), 34.9 (C-2), 33.8 (C-21), 33.1 (Me-30), 32.4 (C-7), 32.0 (C-22), 30.7 (C-20), 27.6 (C-15), 25.7 (Me-27), 23.5 (Me-29), 23.5 (C-11), 22.9 (C-16), 20.9 (Me-AcO), 19.5 (C-6), 17.5 (Me-24), 17.0 (Me-26), 15.0 (Me-25).

#### 7.4.5.2. Preparación del derivado mesilado 32



Un total de 24 mg de **20** disueltos en 1.5 mL de piridina se colocaron en baño de hielo, posteriormente se le adicionó 0.6 mL de MsCl y se dejó reaccionar 24 h a 4 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con AcOEt, se le realizaron lavados con HCl 10% (x4), H<sub>2</sub>O (x1), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4), y H<sub>2</sub>O (x1). La solución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en rotavapor a presión reducida, generando 19 mg de crudo de reacción, el cual fue sometido a una purificación mediante cromatografía en columna empleando como eluyente hexano: AcOEt 8:2. Se obtuvieron 13 mg (54% Rto.) del nuevo derivado mesilado **32**.

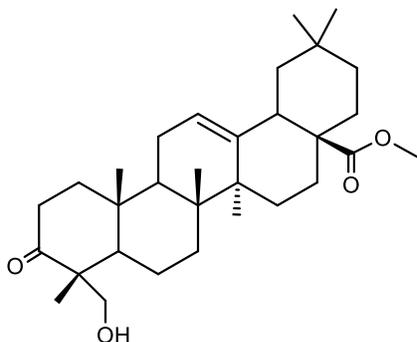
**Estado físico:** Aceite incoloro.

**FM:** C<sub>31</sub>SO<sub>5</sub>H<sub>48</sub>; **PM:** 532.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 48):** δ 5.30 (1H, t, *J*= 3.5 Hz, H-12), 4.30 (1H, d, *J*= 9.5 Hz, H-23b), 3.99 (1H, d, *J*= 9.5 Hz, H-23a), 3.02 (3H, s, Ms), 2.83 (1H, dd, *J*= 13.6, 3.9 Hz, H-18), 2.55 (1H, ddd, *J*= 17.4, 13.3, 7.0 Hz, H-2b), 2.34 (1H, ddd, *J*= 17.4, 5.4, 2.1 Hz, H-2a), 1.14 (3H, s, Me-27), 1.12 (3H, s, Me-25), 0.99 (3H, s, Me-24), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30), 0.83 (3H, s, Me-26).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 49):** δ 213.1 (C=O, C-3), 182.5 (C=O, C-28), 143.8 (C-13), 122.0 (C-12), 71.9 (C-23), 50.6 (C-4), 47.1 (C-5), 46.6 (C-17), 46.4 (C-9), 45.7 (C-19), 41.8 (C-14), 41.0 (C-18), 39.2 (C-8), 37.3 (C-1), 36.8 (Ms), 36.4 (C-10), 34.7 (C-2), 33.7 (C-21), 33.0 (Me-30), 32.3 (C-7), 31.7 (C-22), 30.6 (C-20), 27.5 (C-15), 25.8 (Me-27), 23.5 (Me-29), 23.3 (C-11), 22.9 (C-16), 19.0 (C-6), 17.3 (Me-24), 17.0 (Me-26), 14.8 (Me-25).

#### 7.4.5.3. Preparación del éster 33



En un vial se disolvieron 32 mg del ácido hederagónico (**20**) en 2 mL de éter etílico, el vial cerrado se colocó 20 min a 4 °C. A la par se preparó el diazometano con *N*-nitroso-*N*-metil-urea. Para su preparación se colocaron 2.5 mL de éter etílico en un segundo vial y este fue puesto en baño de hielo, se le adicionaron 2 mL de solución de KOH al 40%, a continuación se agregaron 61 mg de la *N*-nitroso-*N*-metil-urea, de forma lenta y manteniendo una agitación suave. Una vez formado el diazometano, se separó la fase etérea de la acuosa mediante un embudo de separación. El diazometano se adicionó al compuesto **20** y se dejó reaccionar por 24 h a una temperatura de 4 °C. Posteriormente la mezcla se vertió

sobre hielo y se extrajo con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x4) y H<sub>2</sub>O (x2), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor, obteniendo 27 mg (84% Rto.) del compuesto metilado **33**.

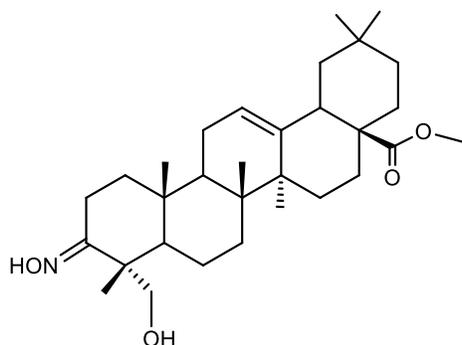
**Estado físico:** Sólido blanco.

**FM:** C<sub>31</sub>O<sub>4</sub>H<sub>48</sub>; **PM:** 484.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 50):** δ 5.32 (1H, t, *J*= 3.6Hz, H-12), 3.65 (1H, d, *J*= 11.3 Hz, H-23b), 3.41 (1H, d, *J*= 11.3 Hz, H-23a), 3.63 (3H, s, Me-31), 2.88 (1H, dd, *J*= 13.7, 4.2 Hz, H-18), 2.64 (1H, ddd, *J*= 16.1, 13.3, 6.8 Hz, H-2b), 2.27 (1H, ddd, *J*= 16.1, 5.3, 2.4 Hz, H-2a), 1.14 (6H, s, Me-25, Me-27), 1.03 (3H, s, Me-24), 0.94 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-30), 0.81 (3H, s, Me-26).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 51):** δ 219.1 (C=O, C-3), 178.2 (C=O, C-28), 144.0 (C-13), 121.9 (C-12), 66.9 (C-23), 52.3 (C-4), 51.5 (C-31), 49.2 (C-5), 46.8 (C-9), 46.7 (C-17), 45.8 (C-19), 41.8 (C-14), 41.3 (C-18), 39.2 (C-8), 38.7 (C-1), 36.5 (C-10), 35.1 (C-2), 33.8 (C-21), 33.0 (Me-30), 32.3 (C-7), 32.0 (C-22), 30.6 (C-20), 27.6 (C-15), 25.9 (Me-27), 23.6 (Me-29), 23.4 (C-11), 23.0 (C-16), 19.1 (C-6), 16.9 (Me-26), 16.8 (Me-24), 15.1 (Me-25).

#### 7.4.5.4. Preparación de la oxima **34**



A una solución de 10 mg del hederagonato de metilo (**33**) en 1.5 mL de piridina se le adicionaron 15 mg de clorhidrato de hidroxilamina. Se dejó reaccionar por 4 h en baño de vapor y posteriormente 24 h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción se extrajo con AcOEt sobre hielo y se realizaron lavados con HCl 10% (x3), H<sub>2</sub>O (x1), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x3) y finalmente con H<sub>2</sub>O

(x1). La solución se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida con lo que se obtuvo un total de 6.2 mg (62% Rto.) de la oxima del hederagonato de metilo (**34**).

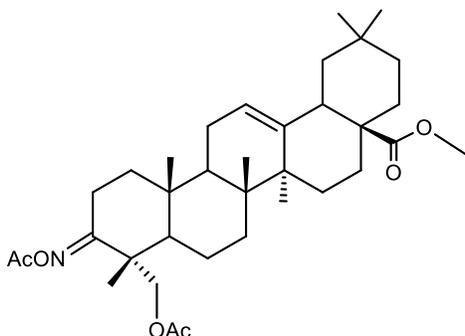
**Estado físico:** Sólido blanco.

**FM:**  $\text{C}_{31}\text{O}_4\text{NH}_{49}$ ; **PM:** 499.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 53):**  $\delta$  6.87 (1H, s a, =N-OH), 5.29 (1H, t,  $J=$  3.6 Hz, H-12), 3.61 (1H, H-23b), 3.49 (1H, H-23a), 3.14 (1H, m, H-2b), 3.10 (1H, m, H-2a), 2.86 (1H, dd,  $J=$  13.4, 4.4 Hz, H-18), 1.12 (3H, s, Me-27), 1.06 (3H, s, Me-25), 1.03 (3H, s, Me-24), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30), 0.76 (3H, s, Me-26).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 54):**  $\delta$  178.3 (C=O, C-28), 166.8 (C=N, C-3), 143.9 (C-13), 122.1 (C-12), 67.4 (C-23), 51.5 (Me-31), 49.7 (C-5), 47.0 (C-9), 46.7 (C-17), 45.7 (C-19), 44.9 (C-4), 41.8 (C-14), 41.3 (C-18), 39.2 (C-8), 37.9 (C-1), 36.8 (C-10), 33.8 (C-21), 33.0 (Me-30), 32.3 (C-22), 32.1 (C-7), 30.7 (C-20), 27.6 (C-15), 25.9 (Me-27), 23.6 (C-11), 23.4 (Me-29), 23.0 (C-16), 18.8 (C-2), 18.5 (Me-24), 17.2 (C-6), 16.9 (Me-26), 15.1 (Me-25).

#### 7.4.5.5. Preparación del derivado diacetilado **35**



A 20 mg de la oxima del hederagonato de metilo (**34**) disueltos en 2 mL de piridina se le adicionaron 2 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . La mezcla se dejó reaccionar 5 h en baño de vapor. Posteriormente se extrajo con  $\text{AcOEt}$  sobre hielo, la fase orgánica se lavó con  $\text{HCl}$  10% (x4),  $\text{H}_2\text{O}$  (x1), solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (x4) y  $\text{H}_2\text{O}$  (x1). Se

secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. Obteniendo 15 mg (75% Rto.) del derivado diacetilado (**35**).

**Estado físico:** Aceite denso incoloro.

**FM:**  $\text{C}_{35}\text{O}_6\text{NH}_{53}$ ; **PM:** 583.

**RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 56):**  $\delta$  5.30 (1H, t,  $J= 3.6$  Hz, H-12), 4.20 (1H, d,  $J= 11.0$  Hz, H-23b), 4.14 (1H, d,  $J= 11.0$  HZ, H-23a), 2.87 (1H, dd,  $J= 13.9, 4.4$  Hz, H-18), 2.78 (1H,m, H-2a), 2.50 (1H, m, H-2b), 2.17 (3H, s, AcO), 2.06 (3H, s, AcO), 1.16 (3H, s, Me-27), 1.12 (3H, s, Me-25), 0.98 (3H, s, Me-24), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.90 (3H, s, Me-30), 0.77 (3H, s, Me-26).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 57):**  $\delta$  178.2 (C=O, C-28), 170.9 (C=O, AcO), 170.5 (C=O, C-3), 169.8 (C=O, AcO), 143.9 (C-13), 122.1 (C-12), 68.0 (C-23), 51.5 (Me-31), 48.4 (C-5), 46.7 (C-9), 46.7 (C-17), 45.8 (C-19), 43.8 (C-4), 41.7 (C-14), 41.4 (C-18), 39.2 (C-8), 36.9 (C-1), 36.4 (C-10), 33.8 (C-21), 33.0 (Me-30), 32.3 (C-22), 31.9 (C-7), 30.6 (C-20), 27.6 (C-15), 25.7 (Me-27), 23.6 (C-11), 23.4 (Me-29), 23.0 (C-16), 20.9 (AcO, Me), 20.2 (C-2), 20.0 (AcO, Me), 19.3 (Me-24), 19.3 (C-6), 16.7 (Me-26), 15.2 (Me-25).

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Claramunt Vallespí, R. M., Farrán Morales, M. A., López García, C., Pérez Torralba, M., María Gutiérrez, D. S. Química Bioorgánica y Productos Naturales. UNED, Edición digital, octubre **2013**.
2. Ballesteros García, P., Claramunt Vallespí, R. M., Sanz del Castillo, D., Teso Vilar, E. Química orgánica avanzada. UNED, Edición digital octubre **2013**.
3. Ege Seyhan. Química Orgánica, Estructura y reactividad. Editorial Reverté, S. A, Tomo 2. Reimpresión octubre **2004**.
4. Sarker S., Nahar L., Chemistry for Pharmacy Students: General, Organic and Natural Product. Wiley. **2007**.
5. Eckart E., Solanaceae and Convolvulaceae: Secondary Metabolites, Springer-Verlag, Chemistry Wiley. **2008**, 331.
6. Bruneton, J. Farmacognosia. Acribia, S.A. España. **2001**, 629-633.
7. Connolly J. D, Robert AH. Triterpenoids. *Natural Product Report*. **2005**, 22: 487-503.
8. Rzedowski, J. Vegetación de México. Ed. Limusa. **1978**, 432.
9. Rzedowski, J., Medina Lemos, R., Calderón de Rzedowski, G. Las especies de *Bursera* (Burseraceae) en la Cuenca Superior del Río Papaloapan (México). *Acta Botánica Mexicana*. **2004**, 66: 23-151.
10. Cházaro, M., Mostul, B., García, F., Los copales mexicanos (*Bursera* spp.) *Bouteloua*. **2010**, Vol. 7: 57-70.
11. Rzedowski, J., Medina Lemos, R., Calderón de Rzedowski, G. Inventario del conocimiento taxonómico, así como de la diversidad y del endemismo regionales de las especies mexicanas de *Bursera* (Burseraceae). *Acta Botanica Mexicana*. **2005**, 70: 85-111. ISSN 0187-7151.
12. Haagen-Smit, A. J., Wang, T. H., Mirov, N. T. Composition of Gum Tumentines of Pines. XIII. A Report on *Pinus albicaulis*. *Journal of American pharmaceutical Association*. **1951**, Vol. XL: No. 11.
13. Dauben, W. G., Thiessen, W. E., Resnick, P. R. Cembrene, a Fourteen-Membered Ring Diterpene Hydrocarbon. *J. Org. Chem*. **1965**, 30: 1693-1698.
14. Kobayashi, H., Akiyoshi, S. *Bull. Chem. Soc. Japan*. **1962**, 35: 1044.
15. Kobayashi, H., Akiyoshi, S. *Bull. Chem. Soc. Japan*. **1963**, 36: 823.
16. Bai, S., Jain, M.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  assignments of five cembrenes from guggul. *Magn. Reson. Chem*. **2008**, 46: 791-793.

17. Patil, V.D., Nayak, U.R. and Dev, S. Chemistry of Ayurvedic crude drugs – II: Guggulu (resin from *Commiphora mukul*)-2: Diterpenoid constituents. *Tetrahedron*. **1973**, 29: 341-348.
18. Hamm, S., Bleton, J., Connan, J. and Tchaplal, A. A chemical investigation by headspace SPME and GC-MS of volatile and semi-volatile terpenes in various olibanum samples. *Phytochemistry*. **2005**, 66: 1499-1514.
19. Birch, A.J., Brown, W.V., Corrie, J.E.T., Moore, B.P. Neocembrene-A, a termite trail pheromone. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1972**, I: 2653-2658.
20. Moore, B. P. Isolation of the scent-trail pheromone of an Australian termite. *Nature*. **1966**, 211: 746-747.
21. Edwards, J.P., Chambers, J. Identification and Source of a queen-specific chemical in the Pharaoh's Ant, *Monomorium pharaonis* (L.) *Journal of Chemical Ecology*. **1984**, Vol. 10: No. 12.
22. Vanderah, D.J., Rutledge, N., Schmitz, F.J. and Ciereszko, L.S. Marine natural products: Cembrene-A and Cembrene-C from a soft coral, *Nephthea* sp. *J. Org. Chem.* **1978**, 43: 1614-1616.
23. Duh, C.Y., Wang, S.K., Weng, Y.L., Chiang, M.Y. and Dai, C.F. Cytotoxic terpenoids from the Formosan soft coral *Nephthea brassica*. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62: 1518-1521.
24. Fujiki, H., Suganuma, M., Suguri, H., Yoshizawa, S., Takagi, K., Kobayashi, M. Sarcophytols A and B inhibit tumor promotion by teleocidin in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *J. Cancer Res Clin Oncol.* **1989**, 115: 25-28.
25. Narisawa, T., Takahashi, M., Niwa, M., Fukaura, Y., Fujiki, H. Inhibition of methylnitrosourea-induced large bowel cancer development in rats by sarcophytol A, a product from a marine soft coral *Sarcophyton glaucum*. *J. Cancer Res Clin Oncol.* **1989** 15: 49(12): 3287-9.
26. Takayanagi, H., Kitano, Y., Morinaka, Y., Total Synthesis of Sarcophytol A, an Anticarcinogenic Marine Cembranoid. *J. Org. Chem.* **1994**, 59: 2700-2706.
27. Weinheimer, A. J., Matson, J. A., Van Der Helm, D., Poling, M. Marine Anticancer Agents: Asperdiol, a Cembranoid from the Gorgonians. *Eunicea asperula* and *Eunicea tournefortii*. *Tetrahedron Letters*. **1977**, 1295-1298.
28. Zhang, C.X., Li, J., Su, J.Y., Liang, Y.J., Yang, X.P., Zheng, K.C., Zeng, L.M. Cytotoxic diterpenoids from the soft coral *Sarcophyton crassocaule*. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69: 1476-1480.
29. Fontana, A., Ciavatta, M.L., Amodeo, P., Cimino, G. Single solution phase conformation of new antiproliferative cembranes. *Tetrahedron*. **1999**, 55: 1143-1152.

30. Roengsumran, S., Achayindee, S., Petsom, A., Pudhom, K., Singtothong, P., Surachetapan, C., Vilaivan, T. Two new cembranoids from *Croton oblongifolius*. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61: 652-654.
31. Roengsumran, S., Singtothong, P., Pudhom, K., Ngamrochanavanich, N., Petsom, A., Chaichantipyuth, C. Neocrotocembranal from *Croton oblongifolius*. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62: 1163-1164.
32. Pollastro, F., Golin, S., Chianese, G., Putra, M., Moriello, A., De Petrocellis, L., García, V., Muñoz, E., Tagliabatella-Scafati, O., Appendino, G. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79: 1762-1768.
33. Moussaieff, A., Shohami, E., Kashman, Y., Fride, E., Schmitz, L., Renner, F., Fiebich, B., Muñoz, E., Ben-Neriah, Y., Mechoulam, R.. Incensole Acetate, a Novel Anti-Inflammatory Compound Isolated from *Boswellia Resin*, Inhibits Nuclear Factor  $\kappa$ B Activation. *Mol Pharmacol*, **2007**, 72:1657–1664.
34. Raldugin, V. A., Shevtsov, S. A., "Polycyclic diterpenoids biogenetically related to the cembranoids". *Plenum Publishing Corporation*. **1987**, 3: 327-342.
35. Hernández-Hernández, J. D., García-Gutiérrez, H. A., Román-Marín, L. U., Torres-Blanco, Y. I., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. Absolute Configuration of Cembrane Diterpenoids from *Bursera multijuga*. *Natural Product Communications*. **2014**, 9: 1249-1252.
36. Torres Blanco Y. I. "Determinación estructural de los metabolitos obtenidos del extracto hexánico de los tallos de la *Bursera multijuga*". Tesis de Maestría. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas. UMSNH. **2013**.
37. Escobar Flores, K. D. Cembratrienol, metabolito diterpénico de esqueleto derivado del 1-isopropil-4,8,12-trimetilciclotetradecano, componente mayoritario obtenido del extracto hexánico de resina de *Bursera multijuga*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. UMSNH. **2016**.
38. Ovesna Z, Vachalkova A, Horvathova K, Tothova D. Pentacyclic triterpenoid acids: new chemoprotective compounds. *Neoplasma*. **2004**, 51: 327-333.
39. Ovesna Z, Kozics K, Slamenová D. Protective effects of ursolic acid and oleanolic acid in leukemic cells. *Mutat. Res.* **2006**, 600: 131-137.
40. Liu J. Pharmacology of oleanolic and ursolic acid. *Journal of Ethnopharmacology*. **1995**, 49: 57-68.
41. Liu J. Oleanolic acid and ursolic acid: Research perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*. **2005**, 100: 92-94.
42. Kashiwada, Y., Wang, H. K., Nagao, T., Kitanaka, S., Yasuda, I., Fujiota, T., Yamagishi, T., Consentino, L. M., Kozuka, M., Okabe, H., Ikeshiro, Y., Hu, C. Q., Yeh, E., Lee, K: H. Anti-

- AIDS Agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61: 1090-1095.
43. Agarwal, S., Rastogi, R. Hederagenic acid and other constituents of *Viburnum erubescens*. *Phytochemistry.* **1974**, 13: 666-668.
44. Joseph-Nathan, P., Villagómez, J.R., Román Marín, L.U., Hernández Hernández, J. D. An Oplopane from *Senecio mexicanus*. *Phytochemistry.* **1989**, 28: 1207-1209.
45. Joseph-Nathan, P., Villagómez, J.R., Román Marín, L.U., Hernández Hernández, J. D. Minor oplopanes from *Senecio mexicanus*. *Phytochemistry.* **1989**, 28: 2397.
46. Joseph-Nathan, P., Villagómez, J.R., Román Marín, L.U., Hernández Hernández, J. D. Oplopanes from the leaves of *Senecio mexicanus*. *Phytochemistry.* **1990**, 29: 977-979.
47. Del Río Chávez, A. A. Estudio del tratamiento ácido de los metabolitos diterpénicos aislados de Burseraceae. Tesis de Maestría. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas. UMSNH. **2015**.
48. Rodríguez Luna, A. Fitoquímica de metabolitos terpenoides y lignánicos provenientes de *Bursera aptera*, *Bursera mutifolia* y *Bursera mirandae*. Tesis de Maestría. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas. UMSNH. **2016**.
49. Jian-Juan, L., Yang, J., Fang, L., Qi, Y., Liu, Y., Sun, Y., Wang, Q. Chemical constituents from the stems of *Celastrus orbiculatus*. *Chin. J. Nat. Med.* **2012**, 10: No.4 279-283.
50. Duan, H., Takaishi, Y., Momota, H., Ohmoto, Y., Taki, T., Jia, Y., Li, D. Triterpenoids from *Tripterygium wilfordii*. *Phytochemistry.* **2000**, 53: 805-810.
51. Strappagheti, G., Proietti, G., Corsano, S., Grgurin, I. Synthesis of Incensole. *Bioorganic Chemistry.* **1982**, 11: 1-3.
52. Ren, J., Wang, Y., Wang A., Wu, L., Zhang, H., Wang, W., Su, Y., Qi, H. Cembranoids from the Gum Resin of *Boswellia carterii* as Potential Antiulcerative Colitis Agents. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78 (10): 2322–2331.
53. Konoike, T., Takahashi, K., Araki, Y., Horibe I. Practical Partial Synthesis of Myriceric Acid A, an Endothelin Receptor Antagonist, from Oleanolic Acid. Toshiro. *J. Org. Chem.* **1997**, 62: 960-966.
54. Chao M., Norio N., Masao H. Chemical modification of oleanane type triterpenes and their inhibitory activity against HIV-1 Protease Dimerization. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48: (11) 1681-1688.
55. Borkova L., Adamek R., Kalina P., Drasar P., Dzubak P., Gurska S., Rehulka J., Hajduch M., Urban M., Sarek J. Synthesis and cytotoxic activity of triterpenoid thiazoles derived from Allobetulin, methyl betulonate, methyl oleanonate, and oleanonic acid. *ChemMedChem.* **2017**, 12: 390-398.