



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA Doctorado en
Química

Triterpenos y Lignanos de *Bursera fagaroides* y *Bursera medranoana*. Síntesis de 5'-desmetoxiesteganolactonas

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN QUÍMICA

PRESENTA:

M.Q. RENÉ VELÁZQUEZ JIMÉNEZ

ASESOR: Dr. J. JESÚS MARTÍN TORRES VALENCIA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

DIRECCIÓN

M. en C. Julio César Leines Medécigo
Director de Administración Escolar
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
PRESENTE

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al pasante del Doctorado en Química, **René Velázquez Jiménez**, quien presenta el trabajo "Triterpenos y Lignanos de *Bursera fagaroides* y *Bursera medranoana*. Síntesis de 5'-desmetoxiesteganolactonas", después de revisar el trabajo en reunión de sinodales, ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, una vez realizadas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTE: Dr. José Roberto Villagómez Ibarra (AAQ)

SECRETARIO: Dra. Susana Rojas Lima (AAQ)

VOCAL: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia (AAQ)

SUPLENTE: Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez (AAQ)

Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE

"Amor, Orden y Progreso"

Mineral de la Reforma, Hidalgo, el 24 de noviembre de 2014



Dr. Orlando
Director del ICBI
avlap@uaeh.edu.mx



EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Ciudad Universitaria Carretera Pachuca – Tulancingo
Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184
Mineral de la Reforma, Hidalgo. México.
Tel: (771)7172000 ext. 2230, 2231



Agradecimientos

Agradezco a Dios por darme la fuerza para cumplir esta meta tan importante en mi vida.

*A mi asesor el **Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia** por compartir su experiencia, conocimiento y por brindarme su gran apoyo y por darme la oportunidad de trabajar en su grupo.*

*A los miembros del jurado por sus acertadas observaciones durante la revisión para la elaboración de este trabajo, a la **Dra. Susana Rojas Lima, Dr. José G. Alvarado Rodríguez, el Dr. José Roberto Villagómez Ibarra.***

*Al **Dr. Simplicio González Montiel** por el gran apoyo en el corrimiento de la difracción de Rayos-X de los compuestos.*

A todos mis compañeros que me brindaron su apoyo en todo momento y principalmente por su amistad “muchas gracias”: Laura Adriana, Martha Elena, Luann, Alejandro y Alberto Aristeo.



*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por otorgarme la beca del programa de
Doctorado (Núm.332756).*

Dedicatorias

*A las personas que más amo en la vida a mi esposa **Mary** que siempre ha sido y será un pilar muy importante en mi vida, en la cual me he apoyado en las malas y a mis Hijas **Abril** y **Perla Itzel** por hacerme sonreír en aquellos momentos de dificultad.*

*A mis padres **Amado** y **Abelina** por estar en todos los momentos que necesitaba de ustedes, por enseñarme a ser una persona de bien, por su paciencia y por ser un ejemplo de lucha y trabajo.*

*A mis hermanos **Alma**, **César**, **Édgar** y **L. Enrique** por su apoyo, consejos, por estar siempre a mi lado y sobre todo por el gran amor que nos mantiene unidos.*

ÍNDICE

	Página
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	i
RESUMEN	iii
1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Importancia de los productos naturales en la medicina actual	1
1.2 Biosíntesis de lignanos	4
1.3 Atropoisomerismo en productos naturales	8
1.4 Lignanos con estructura de dibenzociclooctano y su actividad biológica	10
1.5 Configuración absoluta en productos naturales	
1.5.1. Definición e Importancia	12
1.5.2. Difracción de rayos-X	13
1.5.3. RMN usando agentes de derivatización quiral	14
1.5.4. Dicroísmo Circular Vibracional	16
2. ANTECEDENTES	
2.1 Descripción y usos tradicionales del género <i>Bursera</i>	18
2.1.1 <i>Bursera fagaroides</i>	21
2.1.2 <i>Bursera medranoana</i>	22
2.2 Composición química del género <i>Bursera</i>	23
2.2.1 Lignanos obtenidos de especies de <i>Bursera</i>	23
2.2.2 Triterpenos obtenidos de especies de <i>Bursera</i>	24
2.2.2.1 Triterpenos con importancia biológica	25
2.2.3 Diterpenos obtenidos de especies de <i>Bursera</i>	27
2.2.4 Flavonoides en el género <i>Bursera</i> .	29
2.3 Síntesis de dibenzociclooctanos a partir de lignanos dibenzobutirolactonas	32
3. OBJETIVOS	36
3.1 Objetivos específicos	36

4. JUSTIFICACIÓN	37
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	
5.1 Obtención del extracto de la resina de <i>B. fagaroides</i> y <i>B. medranoana</i>	38
5.2 Separación cromatográfica de extracto etanólico de <i>B. fagaroides</i> .	38
5.3 Separación cromatográfica de extracto etanólico de <i>B. medranoana</i>	61
5.4 Separación cromatográfica del extracto hexánico de los tallos de <i>B. medranoana</i>	75
5.5 Obtención de 5'-desmetoxiesteganolactonas a partir de productos naturales de la resina de <i>B. fagaroides</i>	89
5.6 Determinación de la configuración absoluta mediante Dicroísmo Circular Vibracional	115
5.7 Aislamiento de la schaffnerina de <i>Acacia schaffneri</i>	117
6. CONCLUSIONES	120
7. PARTE EXPERIMENTAL	
7.1 General	122
7.2 Colecta de <i>Bursera fagaroides</i> (H.B.K.) y <i>Bursera medranoana</i>	122
7.3 Obtención de extractos	123
7.4 Obtención de compuestos	123
7.4.1 Identificación de compuestos	123
7.4.2 Separación cromatográfica del extracto etanólico de la resina de <i>Bursera fagaroides</i>	124
7.4.3 Separación cromatográfica del extracto etanólico de la resina de <i>Bursera medranoana</i>	127
7.4.4 Separación cromatográfica del extracto hexánico de los tallos de <i>Bursera medranoana</i>	130
7.4.5 Obtención de 5'-desmetoxiesteganolactonas a partir de productos naturales de la resina de <i>Bursera fagaroides</i>	132
8. BIBLIOGRAFÍA	136

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

	Rotación específica
1D	Experimento en una dimensión
2D	Experimento en dos dimensiones
Ac	Grupo acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
c	Concentración
cm	Centímetros
COSY	Correlation spectroscopy (Espectroscopía de correlación)
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
dddd	Señal doble de doble de doble de dobles
DCV	Dicroísmo circular vibracional
DFT	Teoría de funcionales de la densidad
Et	Grupo etilo
g	Gramos
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation (correlación heteronuclear a distancia múltiple de enlaces)
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
IR	Espectro de infrarrojo
Fig.	Figura

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
kg	Kilogramo
km	Kilómetro
K	Grados Kelvin
L	Litro
MHz	Megahertz
Me	Grupo metilo
MeOH	Metanol
mL	Mililitros
mV	miliVoltios
°C	Grados celsius
OMe	Grupo metoxilo
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
t	Señal triple
td	Señal triple de dobles
T	Temperatura
UV	Ultravioleta
$\Delta\varepsilon$	Diferencia de absortividad molar
ΔE	Diferencia de entalpía
ΔG	Diferencia de la energía libre de Gibbs

De las resinas de *Bursera fagaroides* y *Bursera medranoana* se aislaron los triterpenos (+)-ácido anwuweizónico (**81**), ácido masticadienoico (**82**), (+)-(16S, 20S)-dihidroxi-dammara-24-en-3-ona (**83**), eufol (**86**), ácido 3-oxo-tirucala-7,24-dien-21-oico (**89**) y los lignanos yateína (**6**), desmetoxyateína (**7**), (+)- γ -apopicropodofilina (**84**), (-)-isoarctigenina (**85**), (-)-hinokinina (**87**) y (-)-éter metílico de la dehidropodofilotoxina (**88**).

Los tallos de *Bursera medranoana* condujo al aislamiento de los terpenos óxido de β -cariofileno (**90**), betulonal (**91**), 3-oxo-4-en-estigmastano (**92**), acetato de α - y β -amirina (**93**) y (**94**), β -sitosterol (**95**), ácido 3-oxo-12-oleanen-28-oico (**96**). En adición, de las fracciones de mayor polaridad se obtuvieron los lignanos **5-7**.

Los lignanos dibenzociclooctanos (+)-5'-desmetoxiisoestegano (**75**), (+)-5'-desmetoxi-desmetilendioxiisoestegano (**101**), (-)-5'-desmetoxiesteganol (**98**), (-)-5'-desmetoxiesteganona (**99**) y (-)-5'-desmetoxiesteganacina (**100**) fueron sintetizados a partir del producto natural (8*R*,8'*R*)-(-)-5'-desmetoxyateína (**7**). Todos los compuestos se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos, principalmente por RMN de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D y por datos descritos. Se obtuvo la schaffnerina (**80**) de *Acacia schaffneri* para su estudio mediante difracción de rayos-X.

Adicionalmente, se determinó de la configuración absoluta de las 5'-desmetoxiesteganolactonas **98-100** mediante dicroísmo circular vibracional (DCV) en combinación con cálculos teóricos usando teoría de funcionales de la densidad (DFT).

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Importancia de la química de productos naturales en la medicina actual

La química de los productos naturales se encarga del estudio de los compuestos que están presentes en la naturaleza. Estos estudios comprenden la biosíntesis, metabolismo, función en su medio ambiente, elucidación



estructural y la síntesis o semisíntesis química. Los productos naturales han sido la fuente principal de principios activos por siglos¹; desde épocas muy antiguas diversas culturas adquirieron información sobre las propiedades medicinales de un gran número de plantas propias de su medio ambiente que utilizaban para el tratamiento de diversas enfermedades. Muchos productos naturales exhiben importantes propiedades farmacológicas, de hecho el 60% de los fármacos utilizados actualmente son productos naturales o son derivados de éstos.² Debido a ello se ha desarrollado una gran cantidad de métodos de síntesis y semisíntesis para su obtención.

Para la obtención de productos naturales con actividad biológica se pueden utilizar dos alternativas. La primera involucra el aislamiento e identificación de los metabolitos secundarios presentes en una fuente natural que se evalúan para saber si alguno de ellos muestra actividad biológica. La segunda alternativa implica un estudio biodirigido que es el utilizado por los farmacognostas; esta consiste en identificar una especie vegetal que sea utilizada por una población con algún fin terapéutico, coleccionar esta especie y preparar extractos orgánicos y acuosos de la parte del vegetal utilizada con propiedades medicinales. Una vez que se obtienen los extractos, éstos son sometidos a evaluación biológica. Los extractos que muestran una actividad biológica comparable con un estándar son sometidos a procesos de separación y purificación con el fin de aislar e identificar los compuestos presentes en el extracto mediante métodos físicos y espectroscópicos. Posteriormente se lleva a cabo la evaluación de la actividad biológica de los compuestos puros. Un fármaco o principio activo se define como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de una fuente natural o sintetizada en el laboratorio, dotada de una acción biológica, que puede ser aprovechada por sus efectos terapéuticos. Una vez que se ha logrado aislar e identificar el principio activo, la mayoría de las veces no se cuenta con la cantidad suficiente de éste para realizar las pruebas biológicas pertinentes² y surgen entonces dos alternativas: coleccionar nuevamente la fuente natural para aislar el principio activo o bien, llevar a cabo la síntesis total del compuesto identificado. La recolección de la fuente natural no es garantía de aislar nuevamente el compuesto de interés ya que la biosíntesis de éstos se ve afectada por diversos factores,

como la época de colecta, la estación del año, la edad de la planta y los factores climáticos. Debido a esto la síntesis del compuesto puede ser una alternativa más viable. Además, este método tiene la ventaja de que cuando se tiene una ruta de síntesis bien diseñada, se pueden obtener compuestos análogos a los productos naturales que también pueden ser evaluados biológicamente.

Los productos naturales también pueden ser modificados químicamente para mejorar sus propiedades farmacológicas, tal es el caso de la podofilotoxina **1** (Figura 1), un ariltetralinlignano aislado inicialmente de *Podophyllum hexandrum* y *P. peltatum*³, que posee actividad citotóxica importante y que ha servido de modelo para la síntesis de agentes antitumorales como el etopósido (**2**), y el tenipósido (**3**)⁴ (Figura 1).

Las especies del género *Bursera* son árboles o arbustos, algunos de ellos muy aromáticos que exudan un látex o resina. En la actualidad Mayas modernos emplean a *B. simaruba* con fines medicinales principalmente contra la tos, diarreas, enfermedades del tracto respiratorio, así como cicatrizantes y endurecedores de encías⁵. Estudios químicos sobre algunas de estas especies han revelado la presencia de lignanos relacionados estructuralmente con la podofilotoxina (**1**), por ejemplo desoxipodofilotoxina (**4**), morelensina (**5**), yateína (**6**) y desmetoxyateína (**7**) identificados en *B. microphylla*, *B. schlechtendalii*, *B. fagaroides* y *B. morelensis*,⁶⁻¹⁰ a los que se les considera como precursores biosintéticos de **1** (Figura 1).

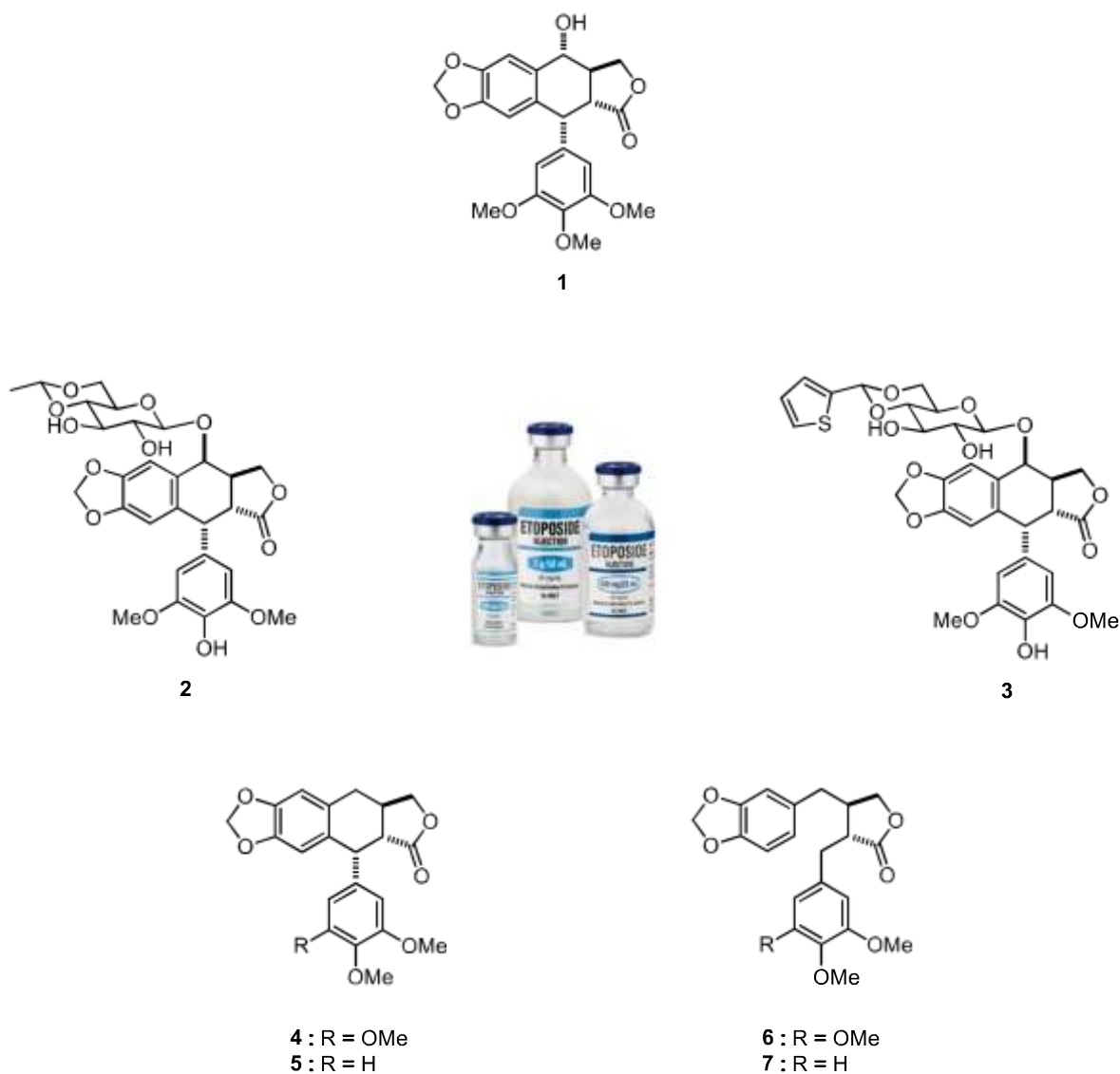


Figura 1. Principios activos anticancerígenos y lignanos de especies de *Bursera*.

1.2 Biosíntesis de lignanos

Los lignanos son un grupo de compuestos naturales de amplia distribución en el reino vegetal y muy diversos desde el punto de vista estructural, son dímeros de unidades de fenilpropano C_6C_3 enlazados por dimerización oxidativa en el carbono central de su cadena lateral.

La biosíntesis de los lignanos se describe mediante la ruta del ácido shikímico, el cual es el precursor de aminoácidos aromáticos entre ellos la fenilalanina (**8**). El ácido corísmico (**9**), otro intermediario importante de esta ruta biosintética, sufre una reacción de tipo Claisen para formar el ácido prefénico (**10**) que por descarboxilación y la sucesiva pérdida de H₂O se da la aromatización del anillo formarse el ácido fenilpirúvico (**11**) y posteriormente por una transaminación se obtiene el aminoácido **8**. La eliminación del grupo amino en **8** permite formar el ácido cinámico (**12**), la hidroxilación de este mediante la enzima cinamato hidroxilasa se forma el ácido 4-cumárico (**13**) y que por subsecuentes reacciones de hidroxilación, metilación y reducción del ácido se obtiene el alcohol coniferílico (**14**) (Figura 2).⁴

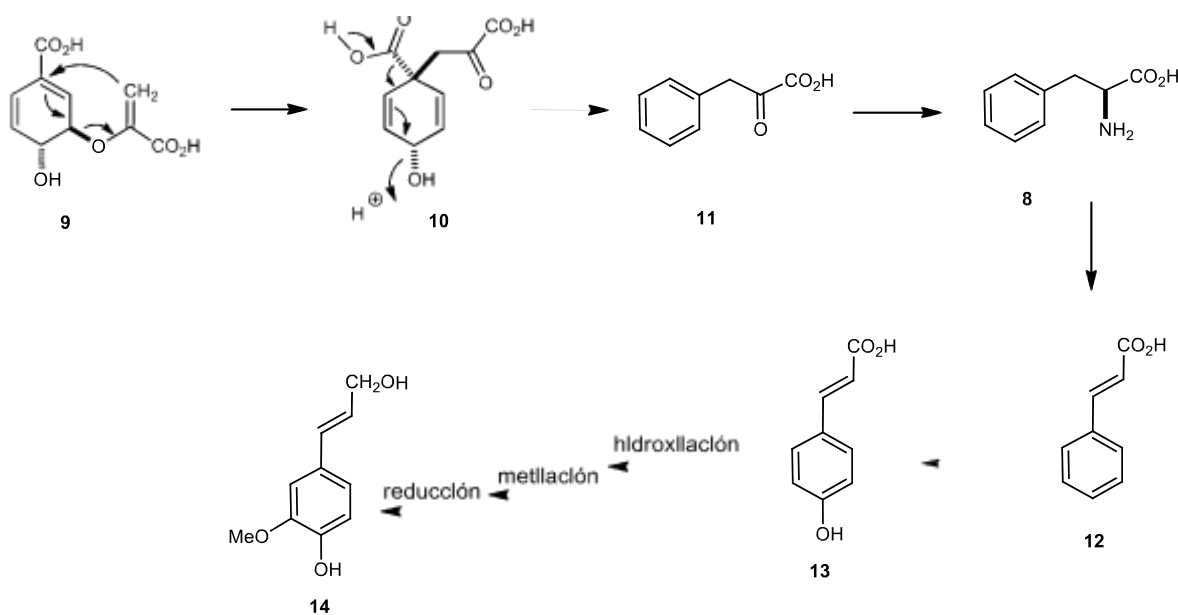


Figura 2. Biosíntesis de fenilalanina (**8**) y alcohol coniferílico (**14**).

El siguiente paso es una reacción de acoplamiento oxidativo estereoselectivo de dos moléculas de alcohol coniferílico (**14**), para la formación de el pinoresinol (**15**), posteriormente se lleva a cabo la reducción estereoselectiva para formar el lariciresinol (**16**) y el isosecolariciresinol (**17**) mediante la enzima pinoresinol-lariciresinol reductasa (E1) y NADPH, que por una oxidación se forma el metairesinol (**18**) el cual es considerado como un precursor inmediato para la biosíntesis de la gran diversidad de lignanos relacionados con la podofilotoxina **1** como por ejemplo la desoxipodofilotoxina (**4**), yateína (**6**) y β -peltatina (**19**) (Figura 3).⁴

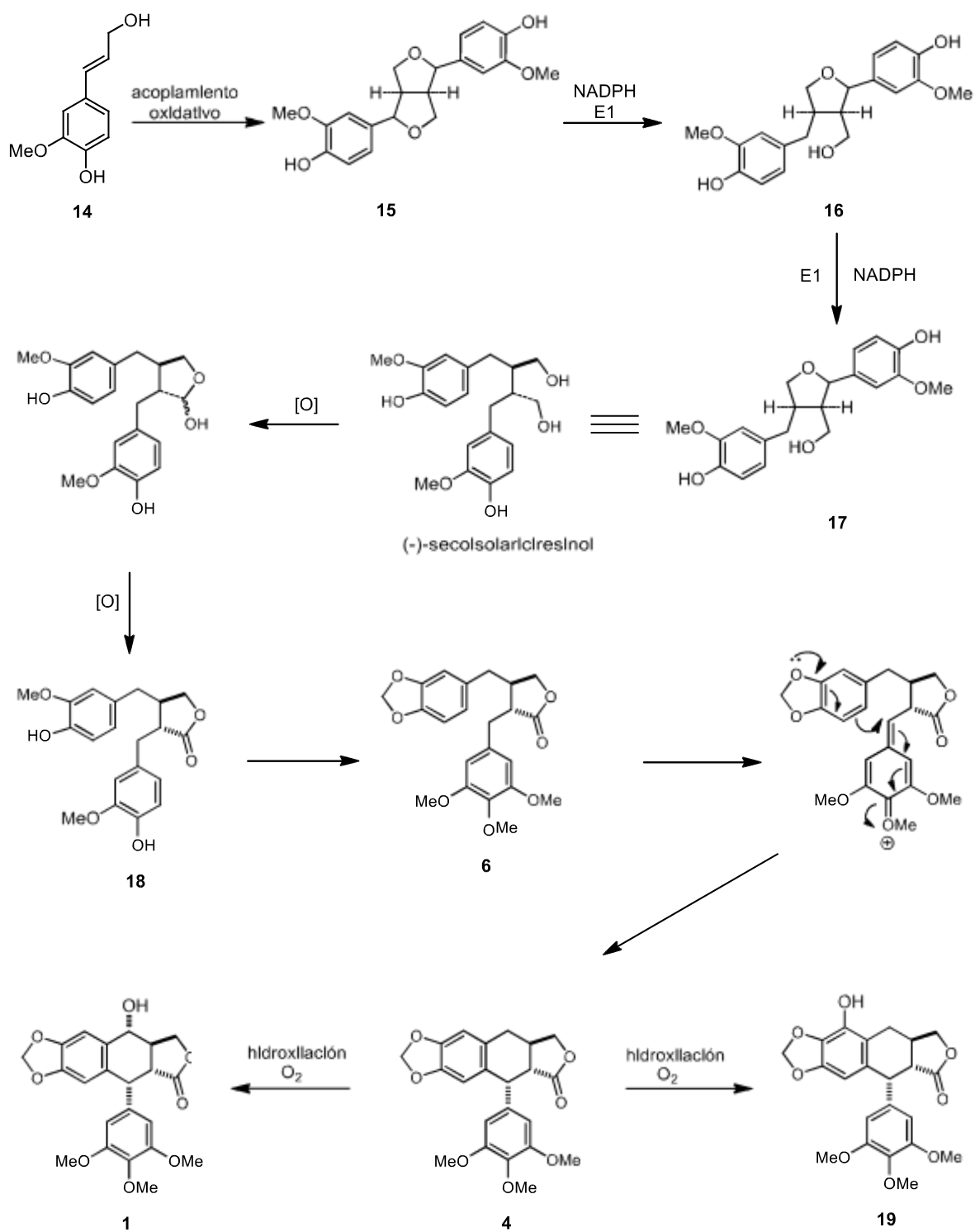


Figura 3. Biosíntesis de la podofilotoxina (1) y lignanos relacionados.

1.3 Atropisomerismo en productos naturales

En 1922 Christie y Kenner fueron los primeros en reconocer correctamente que el fenómeno de atropisomerismo es consecuencia del impedimento de la rotación sobre el enlace simple de los dos grupos arilo-arilo, después denominado por Kuhn como **atropisomerismo**. El término atropisomerismo viene de las palabras griega *a*, por no y *atropos* giro. El atropisomerismo, es una forma de isómeros conformacionales, causado por el impedimento de la rotación sobre un enlace arilo-arilo.

Existe un gran número de productos naturales que presentan el fenómeno de atropisomerismo como ejemplos se puede mencionar a los lignanos dibenzociclooctano, tal es el caso de la esteganona (**20**) y esteganacina (**21**), antibióticos tipo ciclopeptidos como isoplagiocina C (**22**), befinomicina A (**23**), vancomicina (**24**) y la elegante tellimagrandina I (**25**) (Figura 4).¹¹

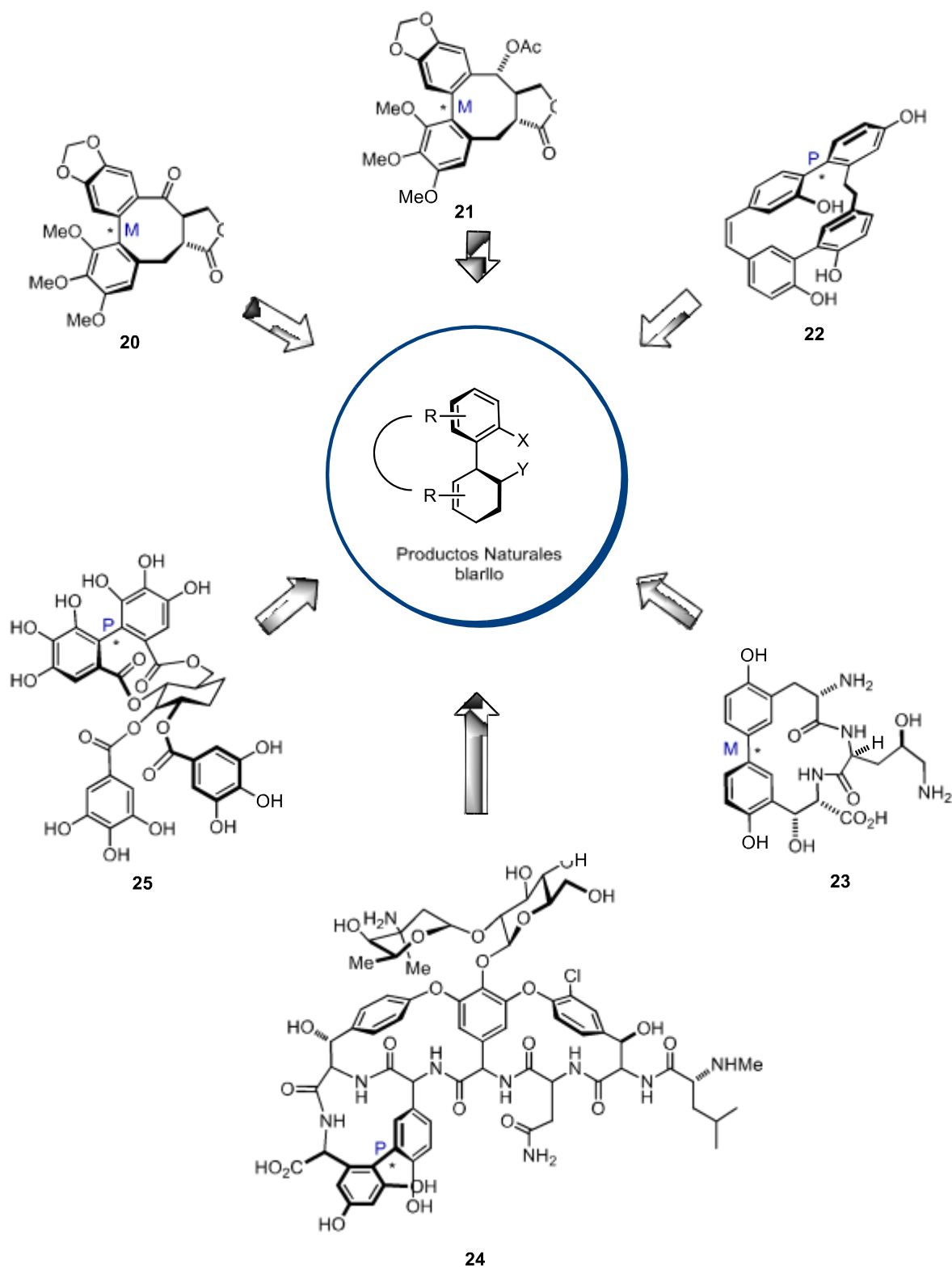


Figura 4. Ejemplos de productos naturales con atropisomerismo.

1.4 Lignanos con estructura de dibenzociclooctano y su actividad biológica

La chizandrina (**26**) (Figura 5) es un ejemplo representativo de la familia de lignanos tipo dibenzociclooctano, aislado por Kochetkov y colaboradores de *Schizandra chinensis*¹², una planta nativa de China. Actualmente, se conocen más de 100 lignanos de este tipo, la mayoría presentes en las plantas de la familia Schizandraceae,¹³ principalmente en los géneros *Schizandra* y *Kadsura*. En la medicina tradicional de Asia sus extractos son empleados como antitusivos, tónicos y antipiréticos, así como para la protección del hígado.¹⁴

Otro grupo importante de lignanos tipo dibenzociclooctano pero que presenta un anillo de butirolactona fusionado al ciclooctano, son conocidos como esteganos, por ejemplo esteganona (**20**), esteganacina (**21**), isoestegano (**27**) y neoisoestegano (**28**) (Figura 5) los cuales se encuentran presentes en especies del género *Steganotaenia*¹⁵⁻¹⁶ y han mostrado importante actividad antitumoral, antiviral y propiedades hepatoprotectoras.¹⁷

En el presente trabajo se pretende llevar a cabo la semisíntesis de algunos metabolitos de este tipo a partir del lignano **7** aislado de *B. fagaroides*.

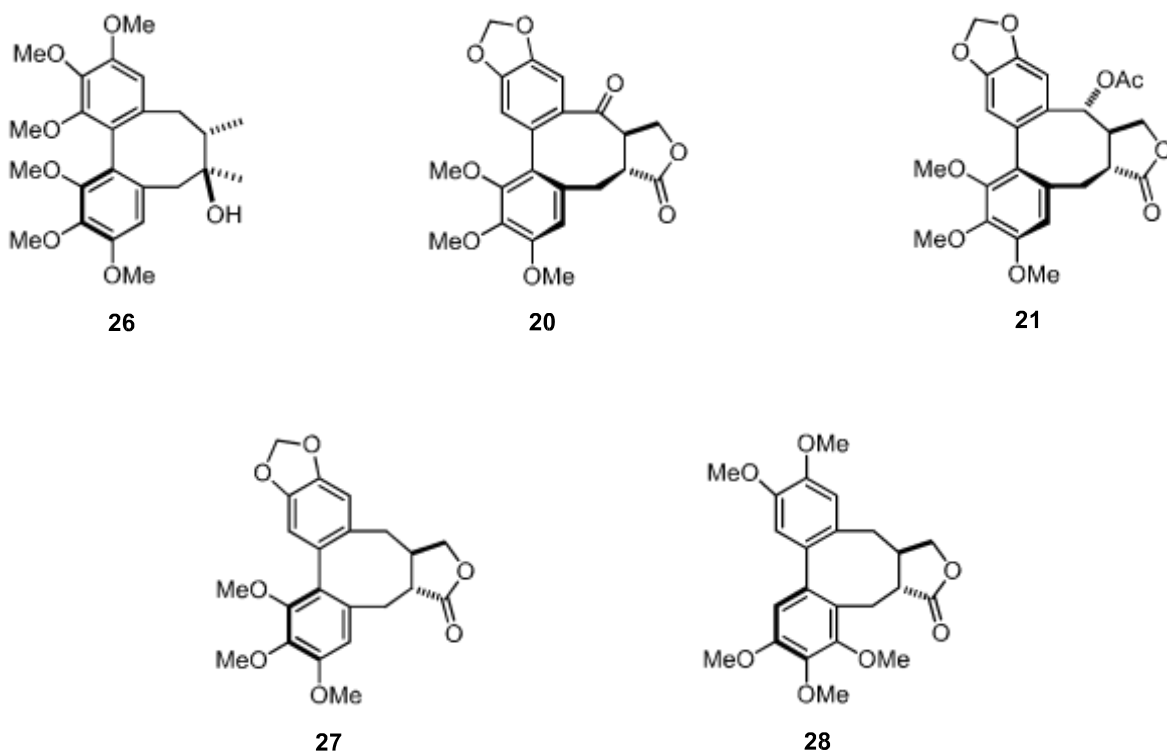


Figura 5. Lignanos tipo dibenzociclooctadieno con actividad biológica.

1.5 Configuración absoluta en productos naturales

1.5.1 Definición e importancia

La configuración absoluta define la estructura tridimensional exacta de una molécula que tiene uno o más centros estereogénicos. En moléculas que presenten alguna actividad biológica, nos permite comprender cómo se lleva a cabo la interacción entre el compuesto en estudio y el sitio activo de una enzima o proteína. En los productos naturales que presentan configuración absoluta opuesta sus propiedades químicas son diferentes, por ejemplo el limoneno ya sea “*R*” (**29**) o “*S*” (**30**), un monoterpeno que se encuentra en el limón y que es el responsable del olor de esa fruta. Dependiendo de la configuración de su único centro estereogénico, poseen olor diferente, el isómero (*R*) huele a limón, mientras que el (*S*) tiene olor a naranja (Figura 6).



Figura 6. Enantiómeros del limoneno "*R*" (**29**) y "*S*" (**30**).

En la actualidad existen diferentes métodos y para la determinación de la configuración absoluta, entre ellos:

- Difracción de rayos-X.
- RMN usando agentes de derivatización quirales.

- Dicroísmo circular vibracional (DCV).

1.5.2 Difracción de rayos-X

Esta técnica consiste en hacer pasar un haz de rayos-X a través de un cristal de la molécula sujeta a estudio. El haz escinde en varias direcciones debido a la simetría de la agrupación de átomos y, por difracción, da lugar a un patrón de intensidades que puede interpretarse según la ubicación de los átomos en el cristal. En la química orgánica determinar la configuración de una molécula la difracción de rayos-X es de la más confiable ya que es la representación exacta de la misma, pero tiene algunas limitaciones¹⁸ como:

- Falta de átomos pesados como parte de la estructura (por ejemplo halógenos), haciendo difícil saber con certeza de cuál de los dos enantiómeros se trata. En los productos naturales se tienen principalmente átomos de carbono, hidrogeno y oxígeno, donde no se dispone de ninguna referencia de átomo pesado para poder establecer la configuración absoluta de la molécula, por lo que en estos casos solo se establece la configuración relativa de la molécula de estudio.
- Esta técnica requiere un cristal de la sustancia a analizar. Por ello se debe intentar la cristalización de la sustancia y esto, a menudo, no es fácil, más aún cuando se dispone de poca cantidad de producto.

1.5.3 RMN usando agentes de derivatización quirales

La espectroscopía de RMN es tradicionalmente empleada para determinar la configuración relativa, pero no para asignar la configuración absoluta. Sin embargo, en ciertos casos es posible asignarla por este método, sólo que dependerá de los grupos funcionales presentes en la sustancia que se quiera determinar.

Esta técnica presenta atractivas ventajas que incluyen lo siguiente:

- Disponibilidad en la mayoría de los laboratorios de equipos de RMN.
- Sólo se necesita una pequeña cantidad de muestra, y ésta se puede recuperar.
- El análisis se realiza en solución, es aplicable tanto a las muestras sólidas y líquidas.

Dos métodos generales son conocidos. El primer procedimiento consiste en analizar por RMN a una molécula en un entorno quiral generado por un disolvente quiral o mediante la adición de un agente de solvatación quiral (ASQ) al disolvente no quiral estándar. El segundo procedimiento involucra la derivatización de un sustrato con los dos enantiómeros del agente de derivatización quiral (ADQ), produciendo dos diastereoisómeros.¹⁹

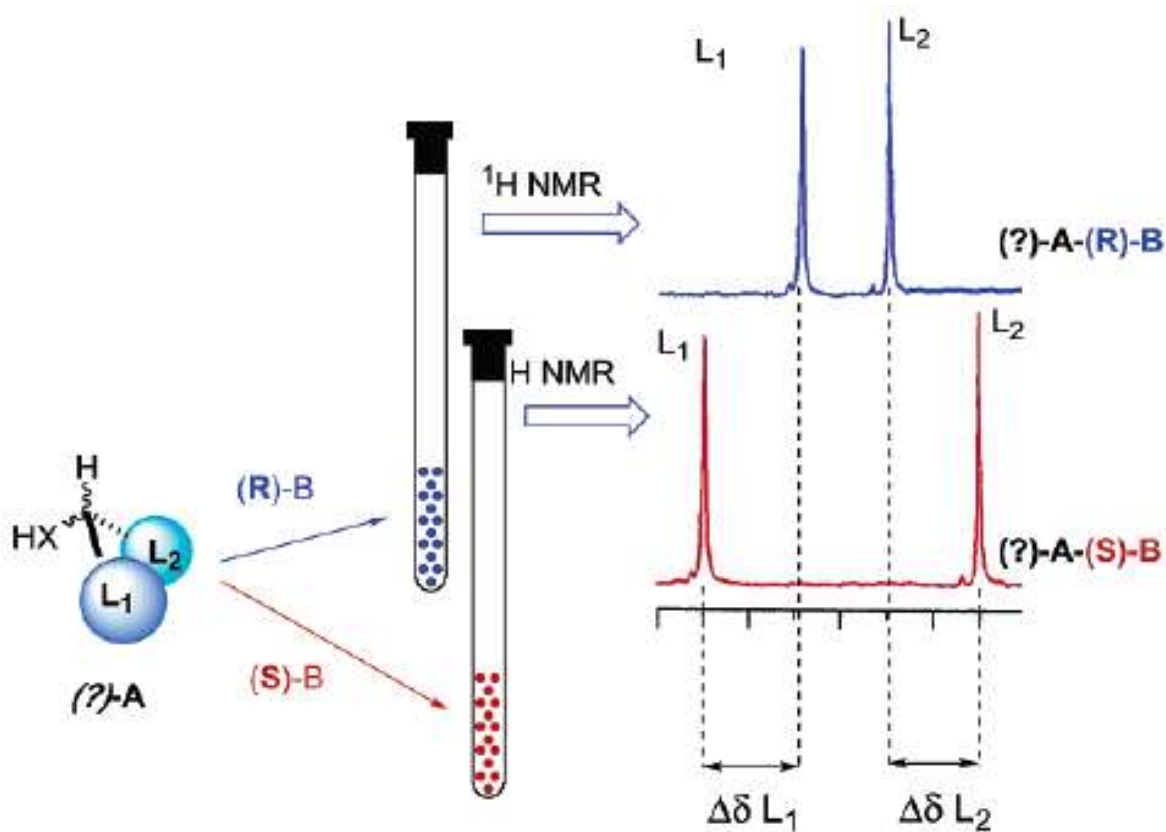


Figura 7. Espectros de RMN de los dos diastereoisómeros son comparados.

El método consiste en medir el espectro de RMN de ^1H de la sustancia antes y después de la reacción. Las diferencias entre un espectro y otro darán información de variaciones en desplazamientos químicos para ciertos hidrógenos, permitiendo establecer la configuración absoluta del mismo, como se muestra en la figura 7.

1.5.4 Dicroísmo Circular Vibracional

El dicroísmo circular vibracional (DCV) es una herramienta muy reciente que nos permite asignar la configuración absoluta de una molécula orgánica ya sea un producto natural o un derivado de síntesis. El DCV es una técnica conocida desde 1997²⁰ y que se empieza a utilizar con mucho éxito para determinar la configuración absoluta de metabolitos secundarios de origen vegetal, por ejemplo los diterpenos con estructura hidrocarbonada de verticileno²¹ o lignanos tipo butirolactona.⁹

La metodología de DCV, en combinación con el modelado molecular de un compuesto, nos permite establecer su configuración absoluta. Esta técnica espectroscópica utiliza una radiación infrarroja circularmente polarizada a la derecha y a la izquierda que es absorbida por un compuesto quiral de forma diferente, produciendo cambios en las vibraciones moleculares de los grupos funcionales resultando un espectro experimental y que es comparado con otro calculado. Generalmente el cálculo se lleva a cabo usando teoría de funcionales de la densidad (DFT), que inicialmente se construye el modelo molecular con cierta configuración y se hace una búsqueda y un análisis de sus confórmeros principales. De aquellos mínimos energéticos se calculan los espectros de DCV. Los espectros de DCV resultantes se suman para obtener el espectro de DCV teórico. Conociendo la configuración absoluta de la molécula empleada para el cálculo, se puede conocer la configuración de la molécula sujeta a estudio, si el espectro de DCV experimental y el teórico es el mismo se tendrá la misma

configuración como se observa en la figura 8⁹ o si los espectros difieren en la fase de las algunas bandas de absorción la configuración absoluta será la opuesta.

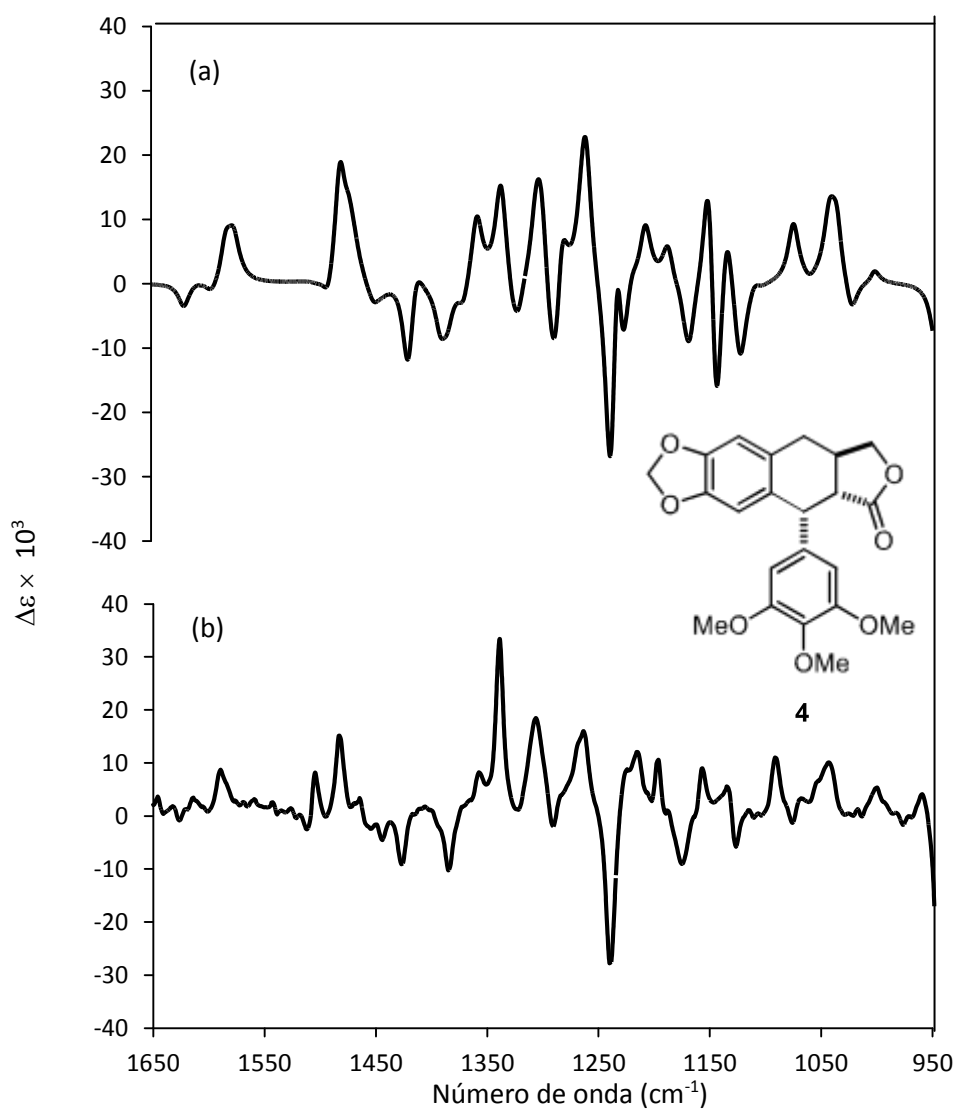


Figura 8. (a) Espectro teórico (DFT, B3LYP/DGDZVP) y (b) Espectro Experimental de la (-)-deoxipodofilotoxina (**4**).

2. ANTECEDENTES

2.1 Descripción y usos tradicionales del género *Bursera*

En el estado de Hidalgo se han estimado unas 460 especies medicinales cuya composición química es desconocida en la mayoría de los casos. De estas especies vegetales, al menos 42 se utilizan en la medicina tradicional para el tratamiento del cáncer y la inflamación; entre ellas algunas especies de *Bursera*.

El género *Bursera* tiene una importancia cultural en nuestro país, pues aún en la actualidad, los zinacantecos utilizan a *B. excelsa*, *B. bipinnata* y *B. tomentosa* como incienso⁵. Diversas especies tienen importancia económica debido a que su madera es blanda y blanca, lo que la hace ser muy apreciada para la elaboración de artesanías. En la tabla 1 se resumen especies del género *Bursera* y sus usos tradicionales medicinales.²²

Las plantas de *Bursera* son árboles o arbustos, algunos de ellos muy aromáticos, exudan un látex o resina y se dividen en dos secciones²³: la sección *Bursera* que es la que comprende a las especies que se caracterizan por la exfoliación que presenta su corteza, son conocidas tradicionalmente como “cuajjotes” (Figura 9), y la sección *Bullockia* que comprende a las especies que no exfolian conocidas como “copales” (Figura 10). Estas plantas crecen en gran parte de la República Mexicana distribuidas principalmente en áreas de altitud media y alta en los bosques tropicales caducifolios de la vertiente del Pacífico, encontrando su mayor biodiversidad y abundancia en los estados de Guerrero, Oaxaca, Michoacán y Jalisco²³ (Figura 11).

Tabla 1. Usos tradicionales de especies del género *Bursera*.

Nombre científico	Usos
<i>B. bicolor</i>	Cultural/religión; medicinal: torceduras y fríos
<i>B. bipinnata</i>	Cultural/religión (incienso), medicinal: febrífugo, gases intestinales, bronquitis, tos, infecciones de la piel.
<i>B. copalifera</i>	Cultural/religión (incienso), medicinal: golpes internos, odorífera, bronquitis y tos
<i>B. cuneata</i>	Cultural religión (incienso)
<i>B. excelsa</i>	Cultural/religión (incienso) e industrial (fabricación de barnices)
<i>B. glabrifolia</i>	Medicinal: heridas; cultural-religión
<i>B. linaloe</i>	Industrial (extracción de esencias)
<i>B. penicillata</i>	Medicinal (cicatrizante y desinflamatorio en combinación con sábila)
<i>B. ariensis</i>	Torceduras y frío
<i>B. fagaroides var. elongata</i>	Medicinal: dolor de cabeza
<i>B. fagaroides var. fagaroides</i>	Cultural/religión (incienso); problemas respiratorios, lavar heridas.
<i>B. fragilis</i>	Industrial (producción de gomaresina)
<i>B. grandifolia</i>	Medicinal: dolor de cabeza, tos, asma, bronquitis, pulmonía, carraspera, sinusitis, ronquera, tosferina, gripe, contra disentería, diarrea, problemas de riñón, y tumores.
<i>B. morelensis</i>	Dislocaciones de huesos, estreñimiento crónico e hinchazón, infecciones intestinales
<i>B. schlechtendalii</i>	Medicinal: fiebre, calentura, dolor de cabeza
<i>B. simaruba</i>	Medicinal: fiebre, estomago caída de pelo, dolor de cabeza, manos despellejadas, diurético, granos por piquetes de insectos, vómito por bilis, dolor de dientes, sarampión y diabetes



Figura 9. *Bursera exfoliata*



Figura 10. *Bursera* no exfoliante

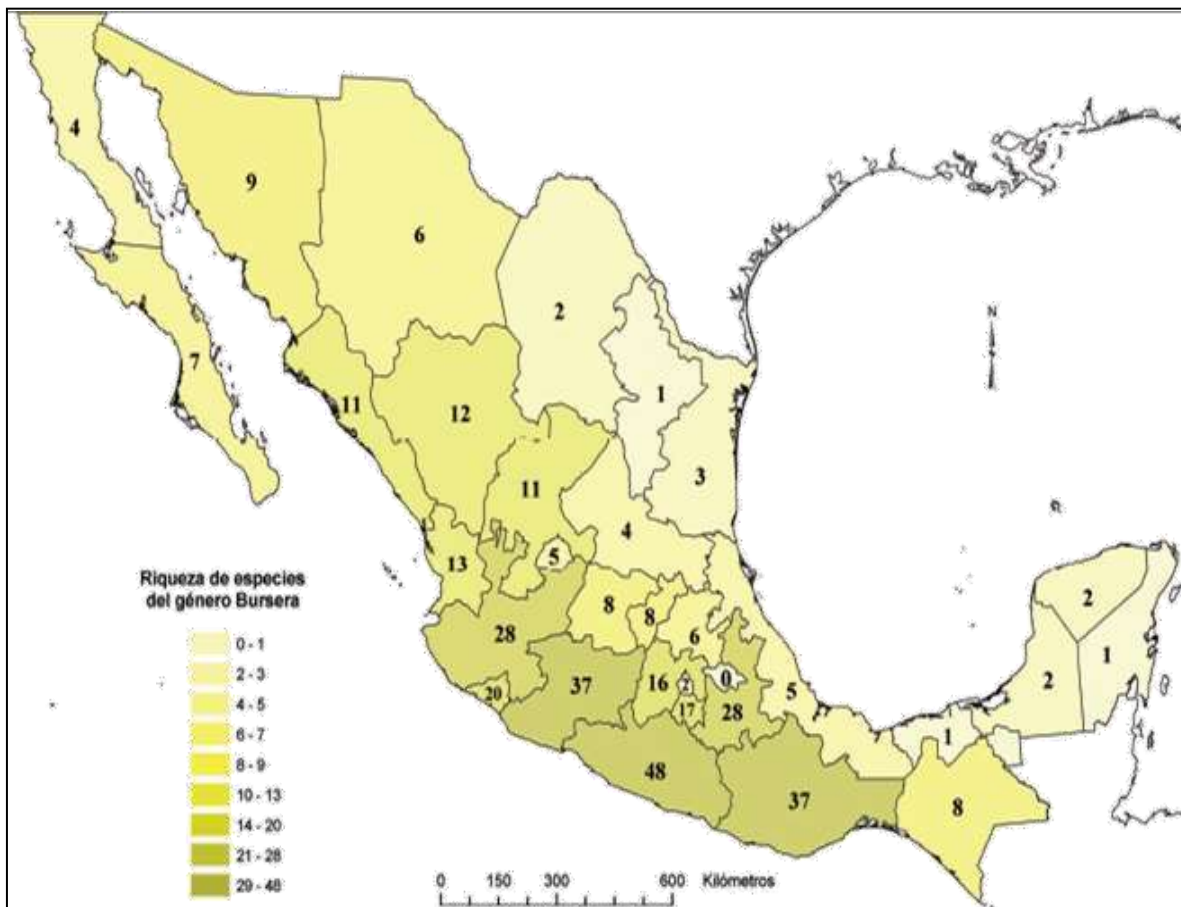


Figura 11. Distribución de plantas del género *Bursera* en el territorio mexicano.

2.1.1 *Bursera fagaroides*.

Arbusto o árbol dioico, de 0.5 a 8 m de alto, glabro, ramillas jóvenes con abundante resina transparente, ligeramente aromática; hojas imparipinnadas, menos frecuente trifolioladas, peciolo de 0.5 a 2(3) cm de largo, raquis con alas inconspicuas, foliolos 5 a 11, flores masculinas pentámeras, femeninas trímeras, pétalos verdosos a blanquecinos-amarillentos, fruto trivalvado, ovoide a subesférico, rojizo, glabro, de 0.5 a 0.8 cm de largo; tronco de hasta 30 cm de diámetro, corteza exfoliante, amarilla a amarilla-grisácea.²³

Habita en el matorral xerófilo y en el bosque tropical caducifolio, en suelos diversos, en altitudes de 700 a 2200 m y florece de abril a junio. Permanece sin follaje de noviembre a mayo. Se distribuye desde el suroeste de Estados Unidos hasta Oaxaca en México.



Figura 12. Corteza, flor y fruto de *B. fagaroides*.

2.1.2 *Bursera medranoana*

Árbol dioico, de 5 m de alto, con resina aceitosa abundante, aromática, tronco de hasta 25 cm de diámetro, corteza rojiza exfoliante en láminas delgadas y grandes, ramas pruinosas, rojo-cobrizas, las jóvenes pubérulas, glabrescentes; catafilos inconspicuos, hojas imparipinnadas, de 5 a 11 cm de largo y 1.5 a 4.5 de ancho, peciolo acanalado, raquis ensanchado entre foliolos superiores, foliolos sésiles, flores masculinas pentámeras dispuestas en inflorescencias, pétalos amarillentos, verdosos o blanquecinos, fruto trivalvado, oblicuamente ovoide, de 6 a 7 cm de largo y de 4 a 6 cm de ancho.²⁴ Habitante muy vistoso por su corteza de color rojizo intenso, frecuentemente y algunas veces dominante del bosque tropical caducifolio, en diferentes partes de sustrato, en altitudes de 500 a 1500 m. La especie es endémica del estado de Hidalgo.



Figura 13. Corteza y flor de *B. medranoana*.

2.2 Composición química del género *Bursera*

Muchas especies de la familia Burseraceae deben su valor económico al contenido de terpenos como pueden ser aceites esenciales, diterpenos, triterpenos, esteroides y lignanos presentes en la corteza y en su resina. Del género *Bursera* se han aislado diferentes clases de metabolitos secundarios tales como: lignanos relacionados estructuralmente con la podofilotoxina, flavonoides, triterpenos con esqueleto de lupano, oleanano, ursano y eufa-tirrucalano, diterpenos tipo verticileno, sesquiterpenos y monoterpenos.

2.2.1 Lignanos obtenidos de especies de *Bursera*

Se ha reportado la presencia de compuestos aromáticos con esqueleto tipo lignano, los cuales han mostrado actividad citotóxica importante. Entre los compuestos que contiene las especies *B. permollis*, *B. mycrophyla*, *B. schlechtendalii*, *B. morelensis*, *B. simaruba*, *B. fagaroides*, *B. graveolens* y *B. ariensis* se encuentran los lignanos como la desoxipodofilotoxina (**4**), morelensina (**5**), yateína (**6**), desmetoxyateína (**7**), éter metílico de β -peltatina A (**31**), burseranina (**32**), picropoligamaina (**33**) y ariensina (**34**)^{6-9, 25-29} (Figura 14).

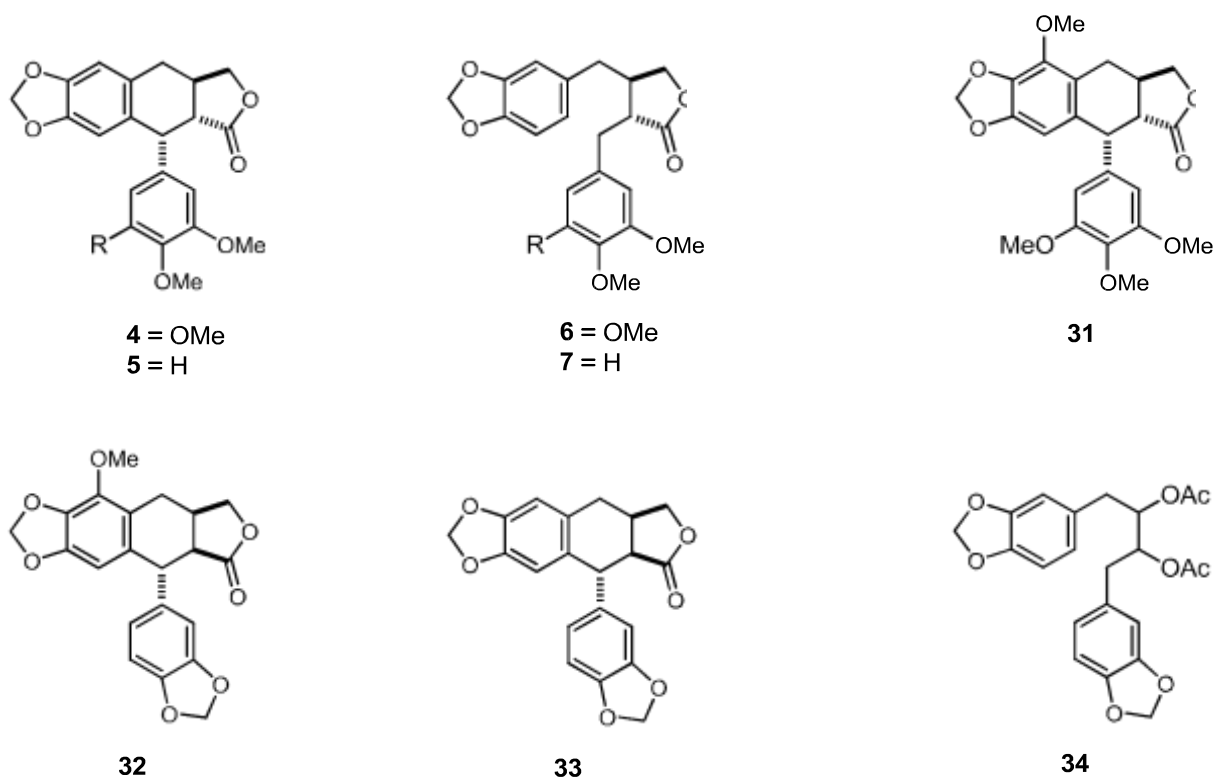


Figura 14. Lignanos obtenidos de especies de *Bursera*.

2.2.2 Triterpenos obtenidos de especies de *Bursera*

Los estudios químicos de algunas especies han evidenciado la presencia de triterpenos con esqueleto hidrocarbonado tipo lupano, ursano, oleanano y eufatirrucalanos, que han mostrado actividad antiartrítica y antiinflamatoria.³⁰ Un gran cantidad de compuestos triterpénicos han sido reportados en especies de *Bursera* entre los más representativos por ejemplo de las resinas de *B. graveolens* se aislaron el lupeol (**35**) y el 3-*epi*-lupeol (**36**)²⁷, de *B. delpechiana*, el ácido 11-oxoursólico (**37**), ácido 11-oxoacetilursólico (**38**) y sus ésteres metílicos (**39**) y (**40**)³¹, mientras que de

B. simaruba se aisló el lup-20(29)-en-3 β ,23-diol (**41**)³² (Figura 15). En adición, en la tabla 2 se resume las especies y compuestos reportados.³³⁻³⁷

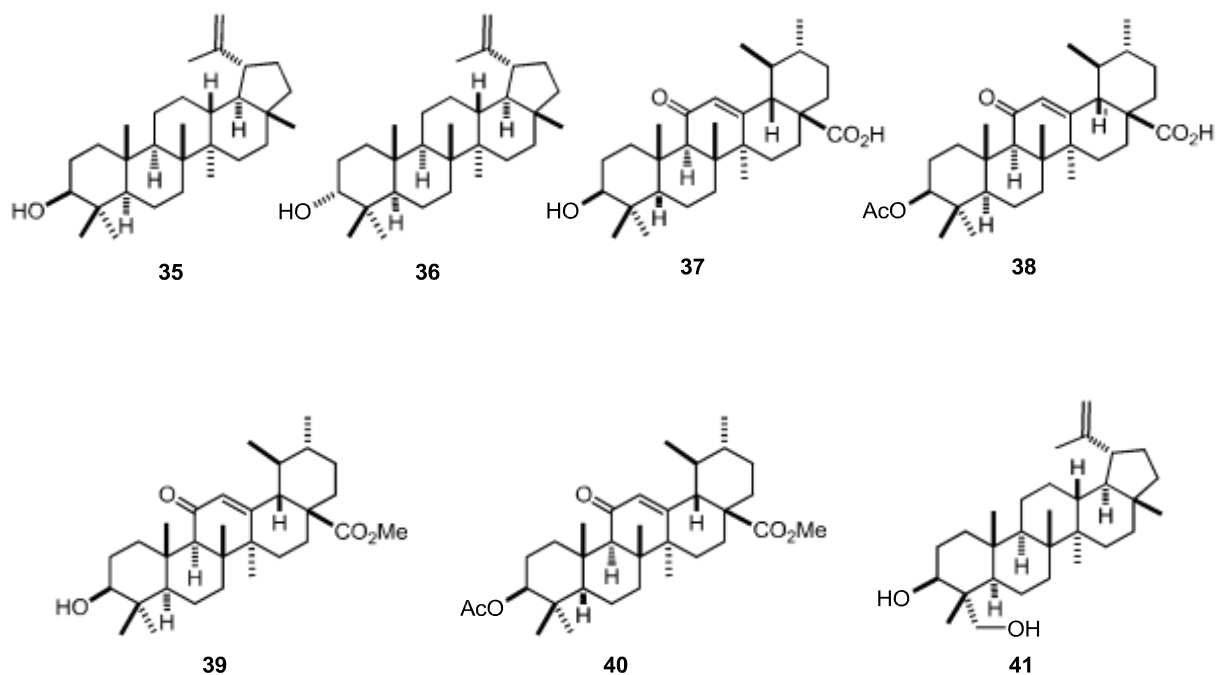


Figura 15. Triterpenos aislados de especies de *Bursera*.

2.2.2.1 Triterpenos con actividad biológica

La mayoría de los triterpenos han mostrado importantes actividades farmacológicas, tales como actividad antiinflamatoria, citotóxica, antibacteriana, antiviral y antihemorrágica, como por ejemplo el ácido manwuweizico (**42**)³⁸, el cual es un inhibidor de la biosíntesis de colesterol que ha mostrado actividad significativa contra cáncer de pulmón y de pecho, el ácido ananósico C (**43**)³⁹ que ha mostrado citotoxicidad contra células HeLa, y triterpenos con actividad antiviral como el ácido mangiferónico (**44**)⁴⁰ y el ácido 3-oxotirucala-7,24-dien-29-ol-21-oíco (**45**)⁴¹ (Fig. 16).

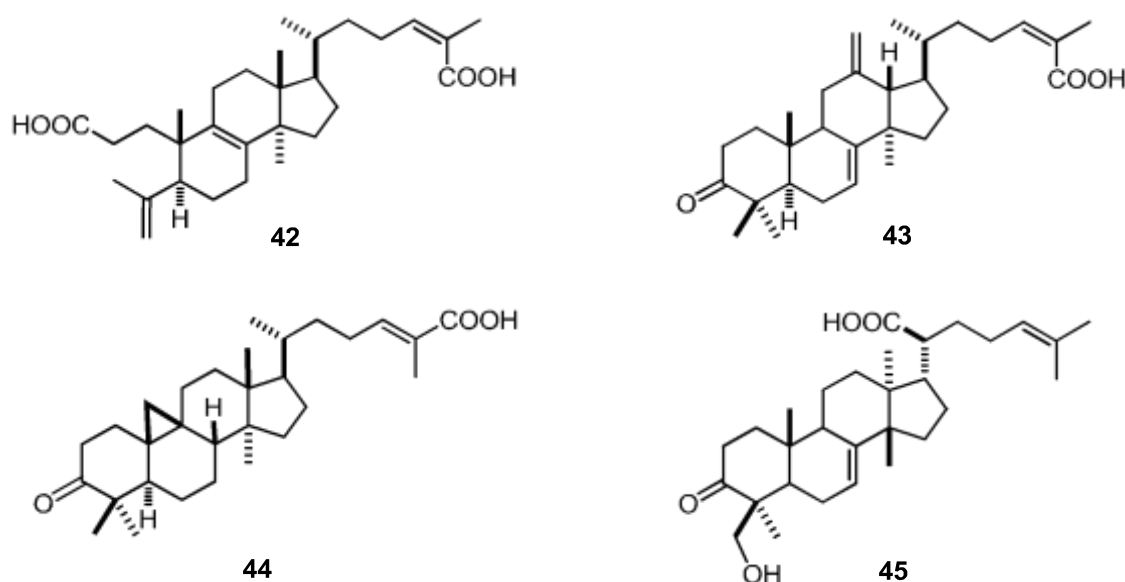


Figura 16. Triterpenos con importante actividad farmacológica.

Tabla 2. Triterpenos encontrados en diferentes especies de *Bursera*.

Triterpeno	Especie ^{ref}	Triterpeno	Especie ^{ref}
ácido 11-oxoacetilursólico	<i>delpechiana</i> ³¹	β-amirina	<i>delpechiana</i> ³⁶ <i>simaruba</i> ³²
ácido 11-oxoursólico	<i>delpechiana</i> ³¹	Benulina	<i>árida</i> ³⁴
ácido acetil-ursólico	<i>delpechiana</i> ³¹	3β-acetato-11α-12α-epoxiursano-28,13-olido	<i>delpechiana</i> ³⁶
ácido ursólico	<i>delpechiana</i> ³¹	3β-acetato-12β-hidroxiursano-28,13-olido	<i>delpechiana</i> ³⁶
ácido ursónico	<i>delpechiana</i> ³¹	epiglutinol	<i>simaruba</i> ³²
ácido α-elemónico	<i>graveolens</i> ³³	eufol	<i>morelensis</i> ³⁵
ácido β-elemónico	<i>graveolens</i> ³³	lupeol	<i>graveolens</i> ²⁷ <i>delpechiana</i> ³⁶ <i>simaruba</i> ³²
ácido betulónico	<i>árida</i> ³⁴ <i>morelensis</i> ³⁵	3- <i>epi</i> -lupeol	<i>graveolens</i> ²⁷ <i>microphylla</i> ⁶
ácido 3α-hidroxitirucala-7,24-dieno-21-oíco	<i>graveolens</i> ³³	lup-20(29)-en-3β,23-diol	<i>simaruba</i> ³²
α-amirina	<i>delpechiana</i> ^{31,36} <i>microphylla</i> ⁶ <i>simaruba</i> ³² <i>schelchtendallii</i> ⁸	sapelina A y B	<i>klugii</i> ³⁷

2.2.3 Diterpenos obtenidos de especies de *Bursera*

Los estudios químicos de *B. suntu* han evidenciado la presencia de nuevos diterpenos, derivados del verticileno, como el verticilla-3,7-dien-12,20-diol (**46**), (+)-verticilla-3,7-dien-12,20-diol 20-acetate (**47**), verticilla-3,7,12(18)-triene (**48**), (+)-verticilla-3,7,12-triene (**49**), (-)-verticilla-4(20),7,11-triene (**50**), y (+)-verticilla-3,7-dien-12-ol (**51**)⁴², así como también 7,8-epoxyverticill-3-en-12,20-diol (**52**), (+)-7,8-epoxyverticill-3-en-12,20-diol 20-acetate (**53**), (+)-verticilla-3,8(19)-dien-7,12,20-triol (**54**) y (+)-verticilla-3, 8(19)-dien-7,12,20-triol 20-acetate (**55**)⁴³. Mientras que de *B. kerberi* se aisló el (+)-verticilla-3,7-dien-12-ol (**56**) y **43-45,48-50**⁴² (Figura 14). Es importante mencionar que estos diterpenos tipo vertecileno constituyen un grupo importante, cuyo esqueleto hidrocarbonado es considerado como precursor biogénico de los taxanos.⁴⁴ Por ejemplo el paclitaxel (**57**) (Figura 17) que es empleado con éxito en el tratamiento del cáncer.⁴⁵

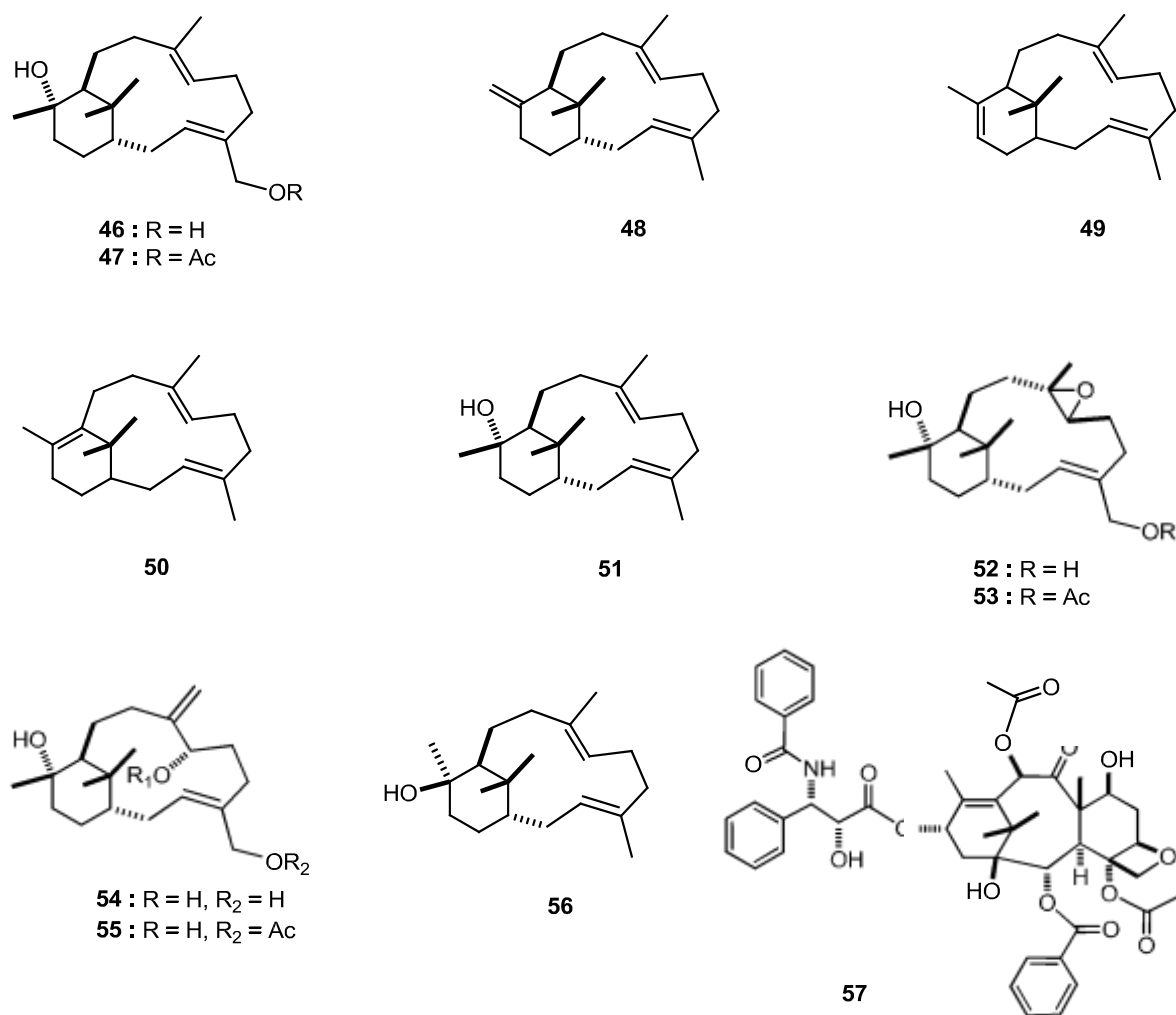


Figura 17. Diterpenos encontrados en especies de *Bursera* y el paclitaxel.

Adicionalmente, terpenos menos complejos como sesquiterpenos se han reportado en las especies como *B. graveolens*, tal es el 6,10-epoxi-7(4)-isodaucano (**58**), 6,10-epoxi-7(4)-isodaucano-10-ol (**59**), y los monoterpenos 1-acetilo-4-isopropenilo-1-ciclopenteno (**60**) y el 2-metilo-5-isopropenilo-1-ciclopenteno-2-carboxialdehído (**61**).⁴⁶

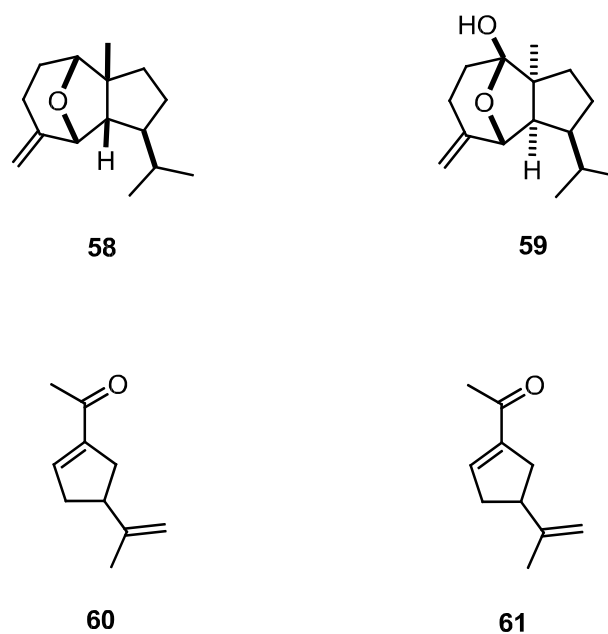


Figura 18. Sesquiterpenos y monoterpenos encontrados en *Bursera graveolens*.

2.2.4 Flavonoides obtenidos de especies de *Bursera*.

En *B. leptophloeos* también se han identificado diversos compuestos con esqueleto de flavonoide como la desmetilicaritina (**62**), la aglicona de amurensina (**63**), β -anhidroicaritina (**64**) y felamuretina (**65**). (Fig. 19).^{47,48}

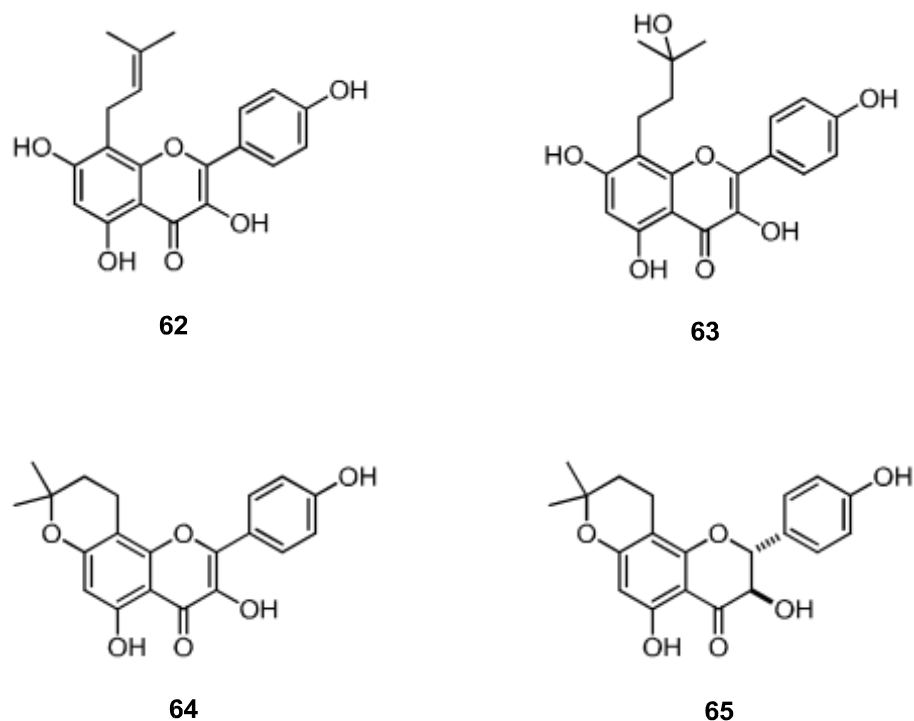


Figura 19. Flavonoides obtenidos de *Bursera leptophloeos*.

De las hojas de *B. fagaroides* var. *elongata* se aisló el 3'-O- α -L-ramnopiranosido de luteolina (**66**) mientras que de *B. ariensis*, *B. biflora*, *B. bipinata*, *B. excelsa* y *B. hintonii* se aisló 3-O- α -L-ramnopiranosido de miricetina (**67**).⁴⁹ También de *B. graveolens* se han aislado **66**, 3'-O- α -L-(3"-acetilo-2"-*E-p*-cumarilo) ramnopiranosido de luteolina (**68**), 3'-O- α -L-(2"-*E-p*-cumarilo) ramnopiranosido de luteolina (**69**), 3'-O- α -L-(3"-*E-p*-cumarilo) ramnopiranosido de luteolina (**70**), 3-O- β -D-glucopiranosido de kaemferol (**71**), 3-O- β -D-xilopiranosido de kaemferol (**72**), 3-O- β -D-galactopiranosido de quercetina (**73**) y 3-O- α -L-arabinofuranosido de quercetina (**74**) (Fig. 20).⁵⁰

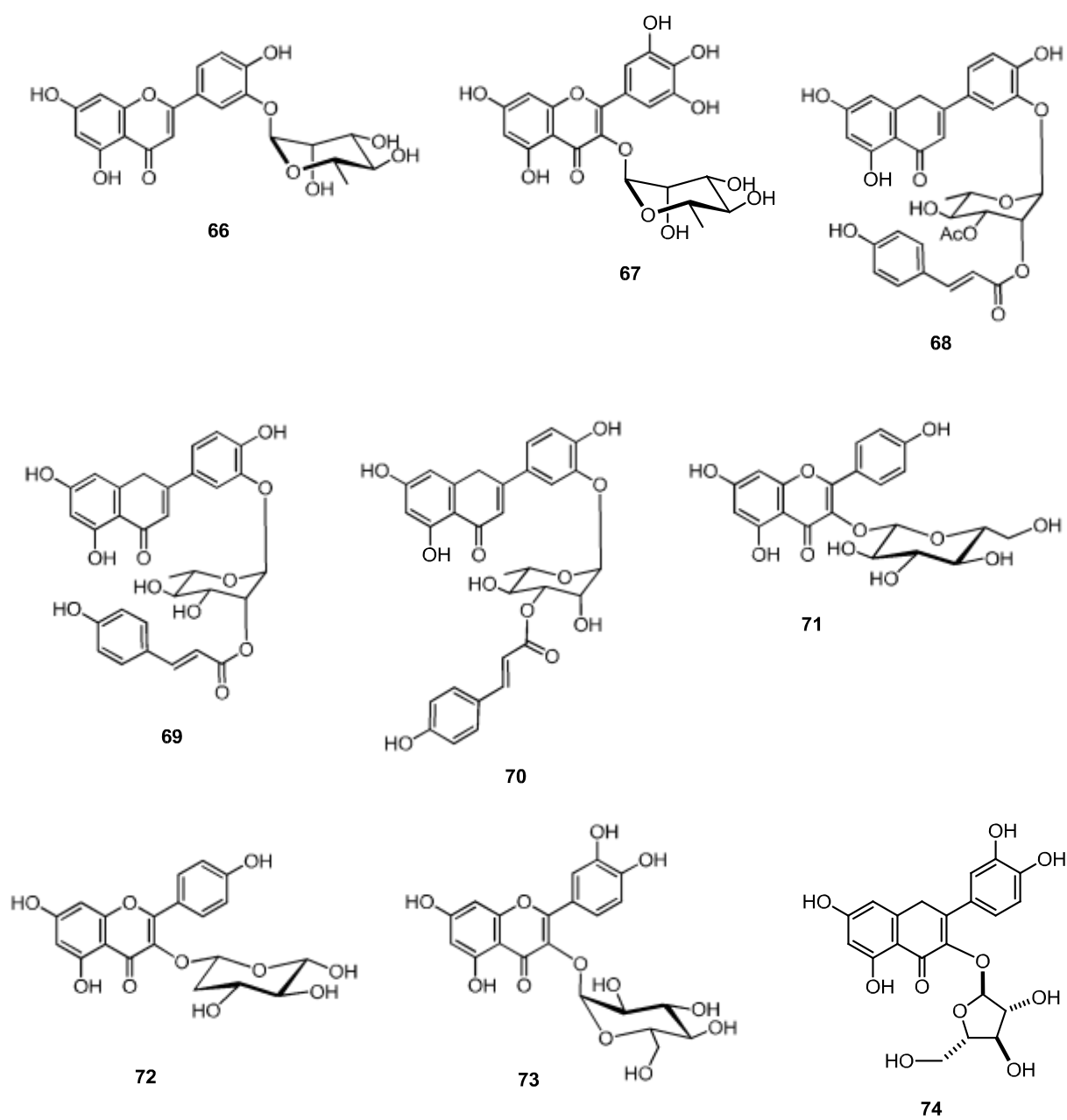


Figura 20. Flavonoides obtenidos de *B. ariensis*, *B. biflora*, *B. bipinata*, *B. excelsa*, *B. hintonii* y *B. graveolens*.

2.3 Síntesis de dibenzociclooctanos a partir de lignanos dibenzobutirolactonas

Varias metodologías se han reportada para la preparación de lignanos con esqueleto de dibenzociclooctano a partir de dibenzobutirolactonas por reacción de ciclación oxidativa utilizando diferente reactivos oxidantes de metales pesados. Se han reportado diversas reacciones de ciclización oxidativa, como por ejemplo Petit et al.⁵¹, emplearon el oxitri fluoruro de Vanadio (VOF_3) a partir de los lignanos **6**, **7**, para la obtencion del isostegane (**27**), y el 5-desmetoxiestegano (**75**). Schlessinger y colaboradores⁵² reportaron la reacción de **6** con VOF_3 , en ácido trifluoroacético (TFA) y trifloruro de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) para dar **27** en un 65-70%. Cuando modificaron el agente oxidante el óxido de talio (Tl_2O_3), bajo las mismas condiciones condujo a **27** en 65% de rendimiento (Figura 21).

Otra metodología fue reportada por Wards y colaboradores⁵³ donde se utilizó $\text{RuO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, TFA, anhídrido trifluoroacético (TFAA), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y CH_2Cl_2 en diversas *cis*- y *trans*- butirolactonas. Como ejemplo, se obtuvo el dibenzociclooctano **28** en 90% de rendimiento a partir de **76** (Figura 21).

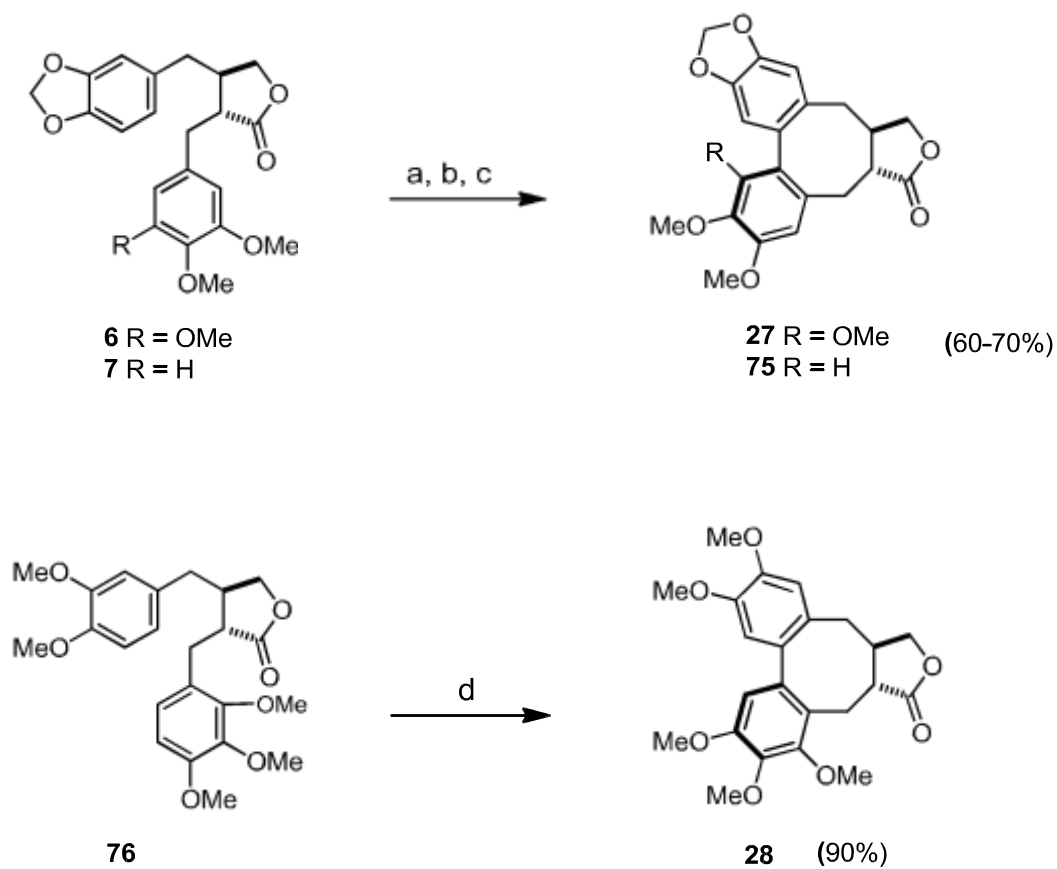
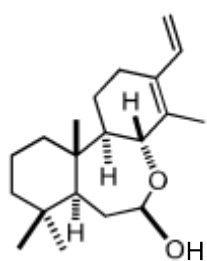


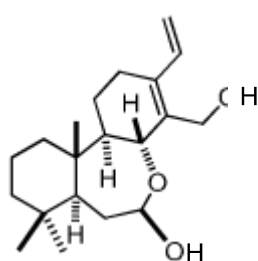
Figura 21. Reactivos reacción de ciclización: (a) $\text{VOF}_3\text{-TFA}$; (b) VOF_3 , TFA, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; (c) Ti_2O_3 , TFA, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; (d) $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, TFA-TFAA, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio químico de la resina de *Bursera fagaroides* y de la resina y los tallos de *Bursera medranoana*. De este estudio se lograron aislar de varios triterpenos y lignanos, algunos de los cuales se usaron como material de partida para la síntesis de lignanos 5'-desmetoxiestaganolactonas.

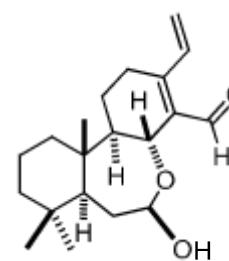
En adición, se participó en el aislamiento y caracterización de algunos metabolitos de *Acacia schafferi*, una especie abundante en el estado de Hidalgo que nuestro grupo de investigación ha venido estudiando. En una investigación previa de *A. schaffneri*, del extracto hexánico de la parte aérea se aislaron los diterpenos conocidos como seco-oxacassanos (Figura 22), el (-)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol (**77**), (-)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7,17-diol (**78**) y (-)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol-17-al (**79**).^{54,55} En dicho estudio también se aisló un bis-seco-oxacassano denominado schaffnerina (**80**), del cual hizo falta su caracterización completa por rayos-X.



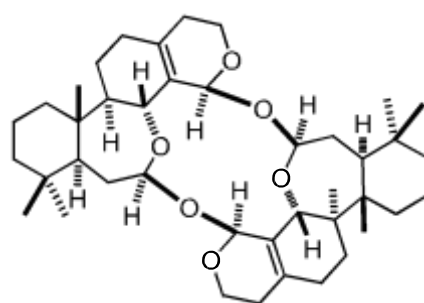
77



78



79



80

Figura 22. Estructuras de los metabolitos *seco*-oxacassanos aislados de *Acacia schaffneri*.

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo consistió en llevar a cabo el estudio químico de *Bursera fagaroides* y *Bursera medranoana*, así como la síntesis de esteganolactonas a partir de lignanos obtenidos de estas especies, con la finalidad de contribuir al conocimiento de compuestos de origen natural o semisintéticos con potencial actividad anticancerígena y antiinflamatoria.

3.1. Objetivos específicos

- Colecta e identificación taxonómica de las especies.
- Preparación de extractos con disolventes de diferente polaridad.
- Aislar los metabolitos secundarios mediante técnicas cromatográficas de los extractos de tallos y resinas de estas especies.
- Caracterización por medio de métodos físicos y espectroscópicos.
- Obtención de 5'-desmetoxiesteganolactonas a partir de lignanos relacionados con la podofilotoxina aislados de estas especies.
- Determinar la configuración absoluta de las esteganolactonas mediante Dicroísmo Circular Vibracional.
- Obtención de la schaffnerina de *Acacia schaffneri* para completar su caracterización mediante difracción de rayos-X.

4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En el año 2008 se registraron en México 539,530 defunciones, de las cuales 55.7% sucedieron en hombres y 44.3% en mujeres. Los tumores malignos ocuparon el tercer lugar en la lista de principales causas de defunción en el país; por dicha causa fallecieron 67,046 personas, cuyo volumen representa 12.4 % de defunciones registradas en el año (INEGI 2010).⁵⁶

Aunque en la actualidad se cuenta con diversos fármacos para el control de dichos padecimientos, es bien conocido que se siguen teniendo serias desventajas en cuanto a reacciones colaterales adversas (toxicidad), a la baja eficacia de las drogas (resistencia por parte de las células cancerosas) y al elevado costo de los tratamientos. El estudio químico y biológico de especies de *Bursera* puede conducir a la obtención de principios con actividad anticancerígena y antiinflamatoria relevante y que en un futuro pudiesen ser utilizados para el tratamiento de estas enfermedades con mayor eficacia. Así mismo, la síntesis de derivados de lignanos tipo 5'-desmetoxiesteganolactonas a partir de fuentes naturales, puede contribuir al conocimiento de nuevos principios activos anticancerígenos y antiinflamatorios.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Obtención de extractos de la resina de *Bursera fagaroides* y *Bursera medranoana*

La resina de *Bursera fagaroides*⁹ se colectó en Chilpancingo, Gro. en Julio de 2009, mientras que la de *Bursera medranoana* en el estado de Hidalgo, en Enero de 2011.

La resina se pulverizó en un mortero, se extrajo con etanol mediante reflujo por 4 h, se filtró y se concentró en el rotaevaporador para obtener una miel de color café, 46 g para *B. fagaroides* y 1.4 g para *B. medranoana*.

5.2 Separación cromatográfica del extracto etanólico de la resina de *Bursera fagaroides*

Una alícuota del extracto de EtOH (7.4 g) se sometió a separación mediante CC, empleando gel de sílice (230–400 mesh ASTM) y como eluyentes mezclas de hexano-AcOEt (4:1 440 mL, 7:3 940 mL, 1:1 300 mL), AcOEt (580 mL) y MeOH (300 mL). El análisis mediante CCF permitió su agrupación en fracciones gruesas etiquetadas como A–J.

El análisis por RMN de ¹H de las fracciones A y B permitió concluir que es material graso, así como de F-C se identificó al *ent*-kaurenol³⁵. La fracción D (1.61 g) se

purificó en gel de sílice utilizando hexano-AcOEt y AcOEt. Se colectaron 31 fracciones de 10 mL, las cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación y se etiquetaron como D1-D4. La fracción D-2 se analizó por RMN resultando ser una mezcla de dos triterpenos. Posteriormente se purificó mediante sucesivas cromatografías en columna (CC), donde se obtuvo un sólido blanco (17.6 mg, 0.24%) que mostró $[\alpha]_D^{20} = +31.1$ (c 1.58, CHCl₃), Lit.³⁸ $[\alpha]_D^{25} = +63.8$ (c 0.273, CHCl₃). Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos^{38,57} como el (+)-ácido anwuweizónico (**81**).

En su espectro de RMN ¹H (Figura 23) presentó entre sus señales más significativas, una señal triple de dobles ($J=7.5, 1.3$ Hz) en δ 6.09 ppm característica de un protón vinílico que fue asignada al hidrógeno H-24. A frecuencias bajas se observó una señal simple en δ 1.92 característica de un metilo vinílico asignada al grupo metilo 27, una señal doble ($J=6.4$ Hz) en δ 0.87 asignada al metilo secundario 21, adicionalmente cinco señales simples en δ 1.10, 1.05, 1.04, 0.89 y 0.76 ppm, que integraron para 3 protones cada una, y que se asignaron a los metilos 29, 19, 28, 30 y 18, respectivamente. En el espectro de ¹³C (Figura 24), se observaron 30 señales, entre ellas una señal en δ 218.4 ppm señal característica de un carbonilo de cetona, que se asignó a C-3, en δ 173.4 ppm se apreció una señal característica de un carbonilo de ácido carboxílico y que se asignó a C-26, entre δ 149.2 y 125.8 ppm 4 señales características para los

carbonos de doble enlace correspondientes a C-8, C-9, C-25 y C-24, respectivamente. A frecuencias bajas se observó el resto de las señales características de los carbonos sp^3 de la sustancia.

El espectro HMBC de **81** (Figura 25) presentó la correlación a dos y tres enlaces entre los protones del grupo metilo 27 con C-25 y C-24 respectivamente, así como con C-26 del grupo carboxilato, confirmando la presencia de este grupo en la cadena lateral de la estructura.

Adicionalmente, la purificación de esta fracción condujo a la obtención de la otra sustancia con aspecto de miel transparente (8 mg, 0.11%), que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁵⁸ como el ácido masticadienoico (**82**). Su espectro de RMN de 1H (Figura 26) fue muy similar al del compuesto **81** y mostró 2 señales características de protones vinílicos en δ 6.08 y 5.30 ppm que fueron asignadas a los hidrógenos H-24 y H-7, esta última adicional en este compuesto. El resto de los protones presentaron pequeñas modificaciones en cuanto a desplazamiento químico con respecto al compuesto **81**. De igual forma el espectro de RMN ^{13}C (Figura 27) del compuesto **82** fue muy semejante al de **81**, los carbonos presentaron pequeñas modificaciones en cuanto a desplazamiento químico.

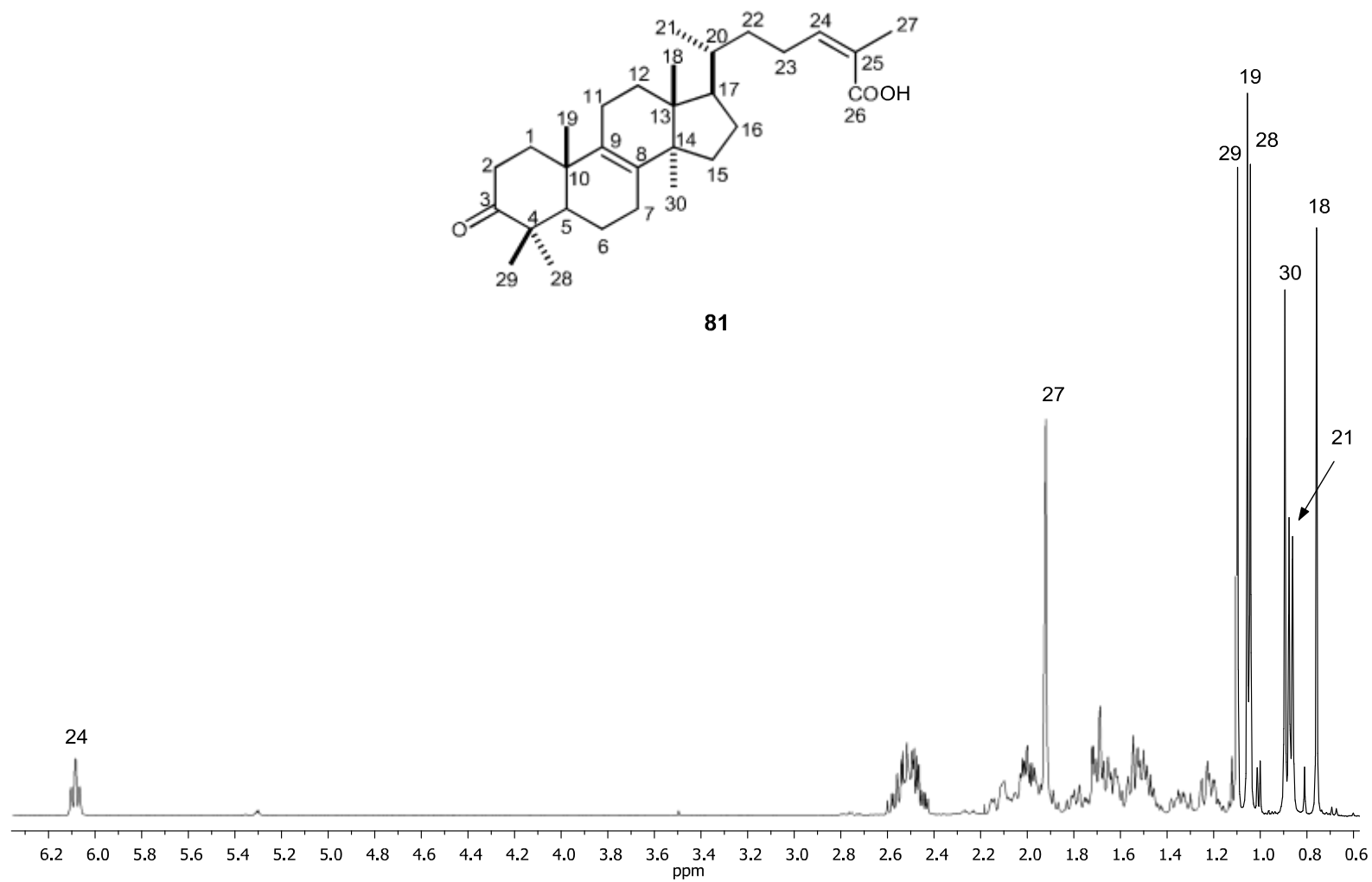


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del (+)-ácido anwuweizónico (81) en CDCl₃.

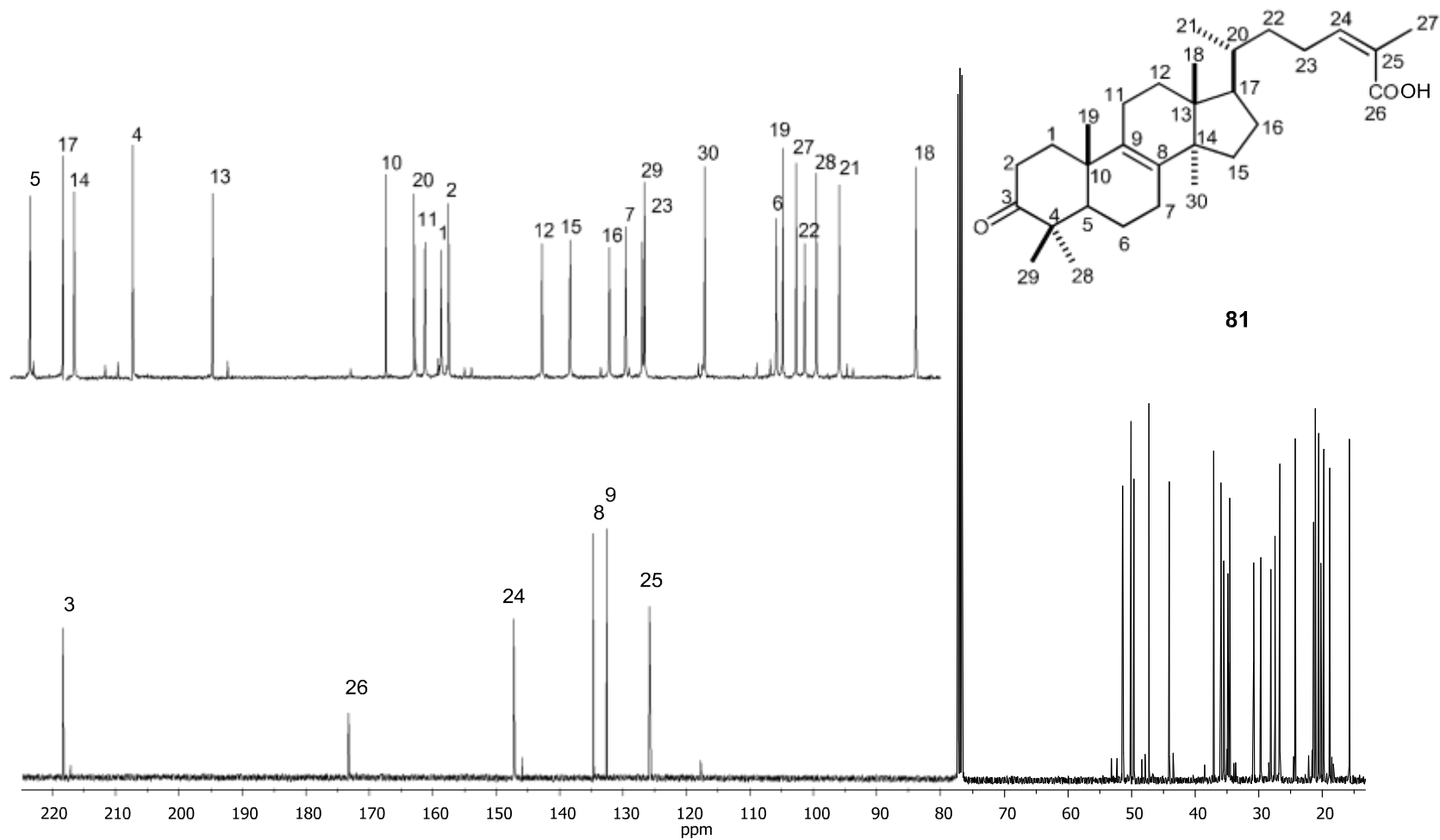


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del (+)-ácido anwuweizónico (**81**) en CDCl_3 .

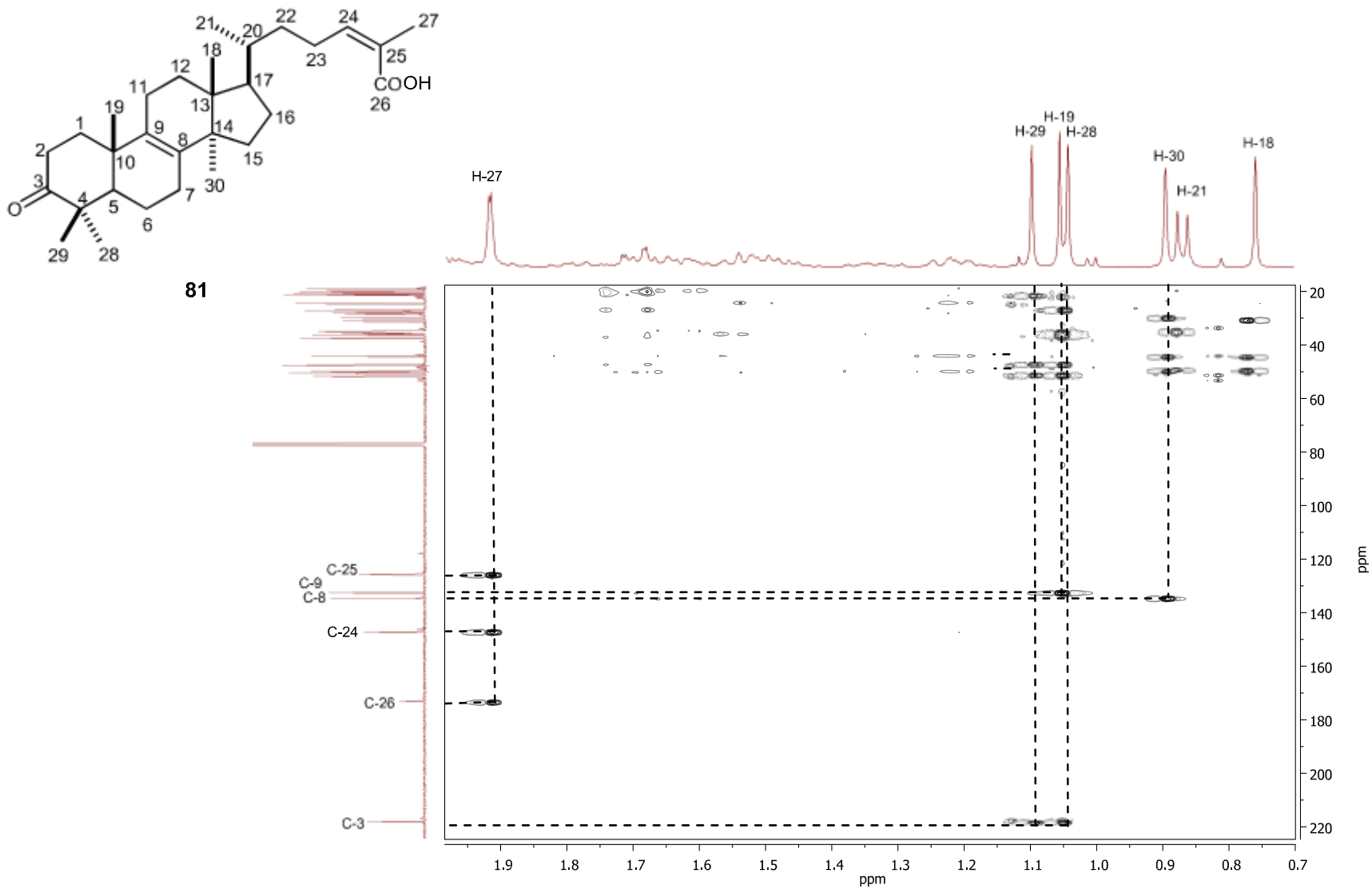


Figura 25. Espectro HMBC (ampliación) del (+)-ácido anwuweizónico (81) en CDCl₃.

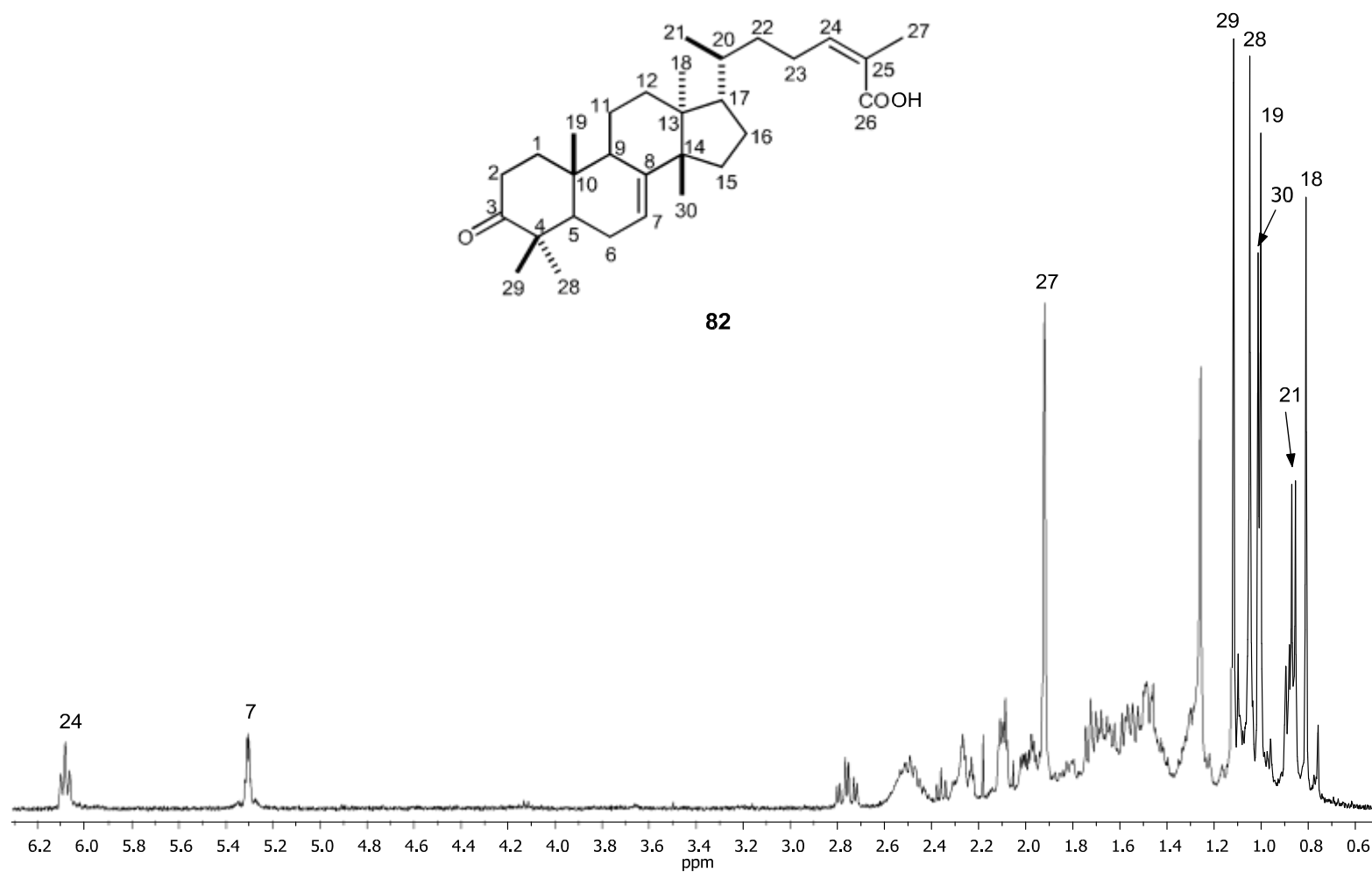


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del ácido masticadienoico (**82**) en CDCl₃.

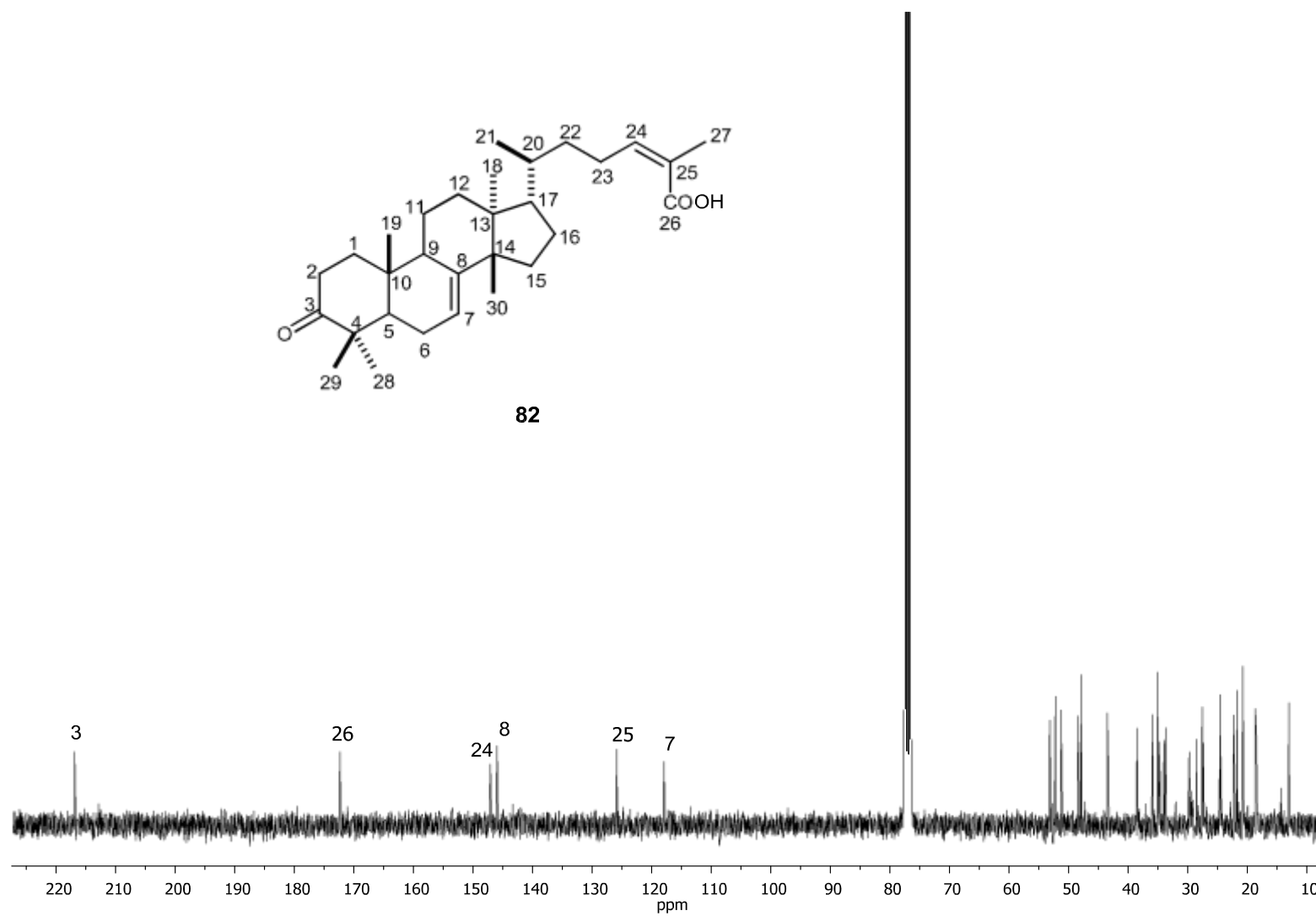


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del ácido masticadienoico (**82**) en CDCl_3 .

La separación cromatográfica de la fracción D-3 (330 mg) en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano-AcOEt y AcOEt, dio lugar a un sólido blanco (13 mg, 0.17%) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁵⁹ como el (+)-(16S,20S)-dihidrodammara-24-en-3-ona (**83**).

En su espectro de RMN ¹H (Figura 28) presentó entre sus señales más significativas, una señal triple de triples ($J=7.5, 1.3$ Hz) en δ 5.14 ppm característica de un protón vinílico que fue asignada al hidrógeno H-24, en δ 4.53 ppm una señal doble de dobles ($J=10.5, 5.4$ Hz) característica de un protón base de OH que se asignó a H-3, dos señales simples anchas en δ 2.92 y 2.71 ppm correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo en C-16 y C-20. A frecuencias bajas se observaron dos señales simples en δ 1.69 y 1.64 características de metilos vinílicos asignadas a los grupos metilo 26 y 27, adicionalmente seis señales simples en δ 1.31, 1.08, 1.07, 1.04, 0.95 y 0.88 ppm, que integraron para 3 protones cada una, y que se asignaron a los metilos 21, 28, 30, 29, 19 y 18, respectivamente. En el espectro de ¹³C (Figura 29), se observaron 30 señales, entre ellas una señal en δ 218.1 ppm señal característica de un carbonilo de cetona que se asignó a C-3, en δ 132.0 y 124.5 ppm 2 señales características para los carbonos de doble enlace correspondientes a C-25 y C-24, dos señales características de carbono base de oxígeno en δ 75.7 y 74.3 ppm

que se asignaron a C-20 y C-16, respectivamente. A frecuencias bajas se observó el resto de las señales características de los carbonos sp^3 de la sustancia.

El compuesto se recristalizó de MeOH obteniéndose cristales con punto de fusión (p.f.) 185-187°C, adecuados para su difracción de rayos-X (Figura 30). Este compuesto mostró $[\alpha]_D^{20} = +56.8$ (c 0.65, $CHCl_3$) Lit.⁵⁹ $[\alpha]_D^{25} = +55.0$ (c 0.85, $CHCl_3$).

La fracción G (1.4 g) se recromatografió en gel de sílice utilizando $CHCl_3$ -AcOEt (49:1, 600 mL), AcOEt (250 mL) y MeOH (125 mL). De la fracción 6-10 se obtuvieron 290 mg (5.3 %) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{20} = -33.1$ (c 1.1, $CHCl_3$). Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos,⁷⁻⁹ como la (-)-5'-desmetoxyateína (**7**).

La purificación de la fracción H (690 mg) se llevó a cabo en gel de sílice utilizando como eluyentes mezclas de $CHCl_3$ -AcOEt, AcOEt y MeOH. Se obtuvieron 239 mg (4.4%) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{20} = -33.2$ (c 0.91, $CHCl_3$). Esta sustancia se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos,⁷⁻⁹ como la (-)-yateína (**6**).

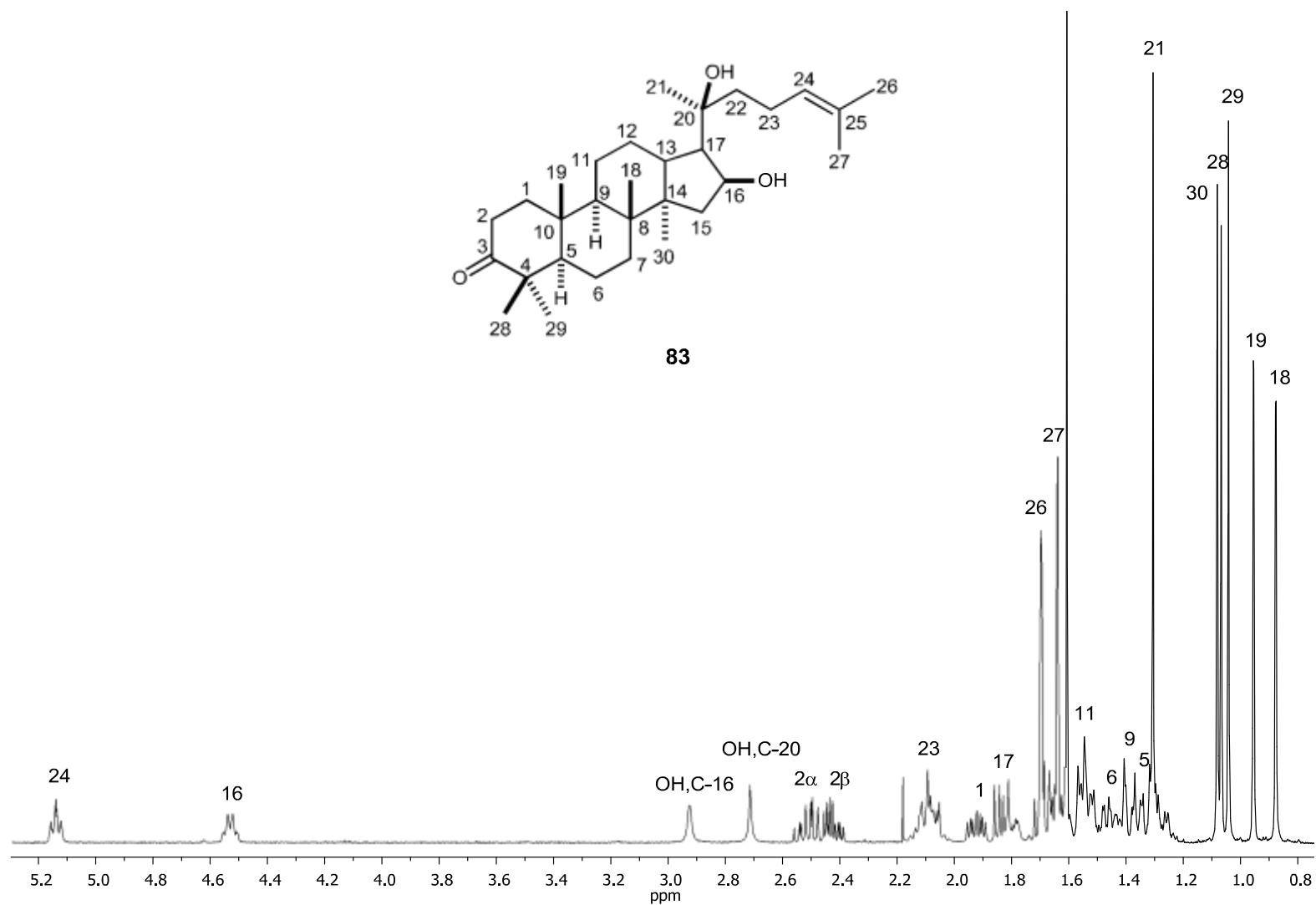


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del (+)-(16S,20S)-dihydroxidammara-24-en-3-ona (83) en CDCl₃.

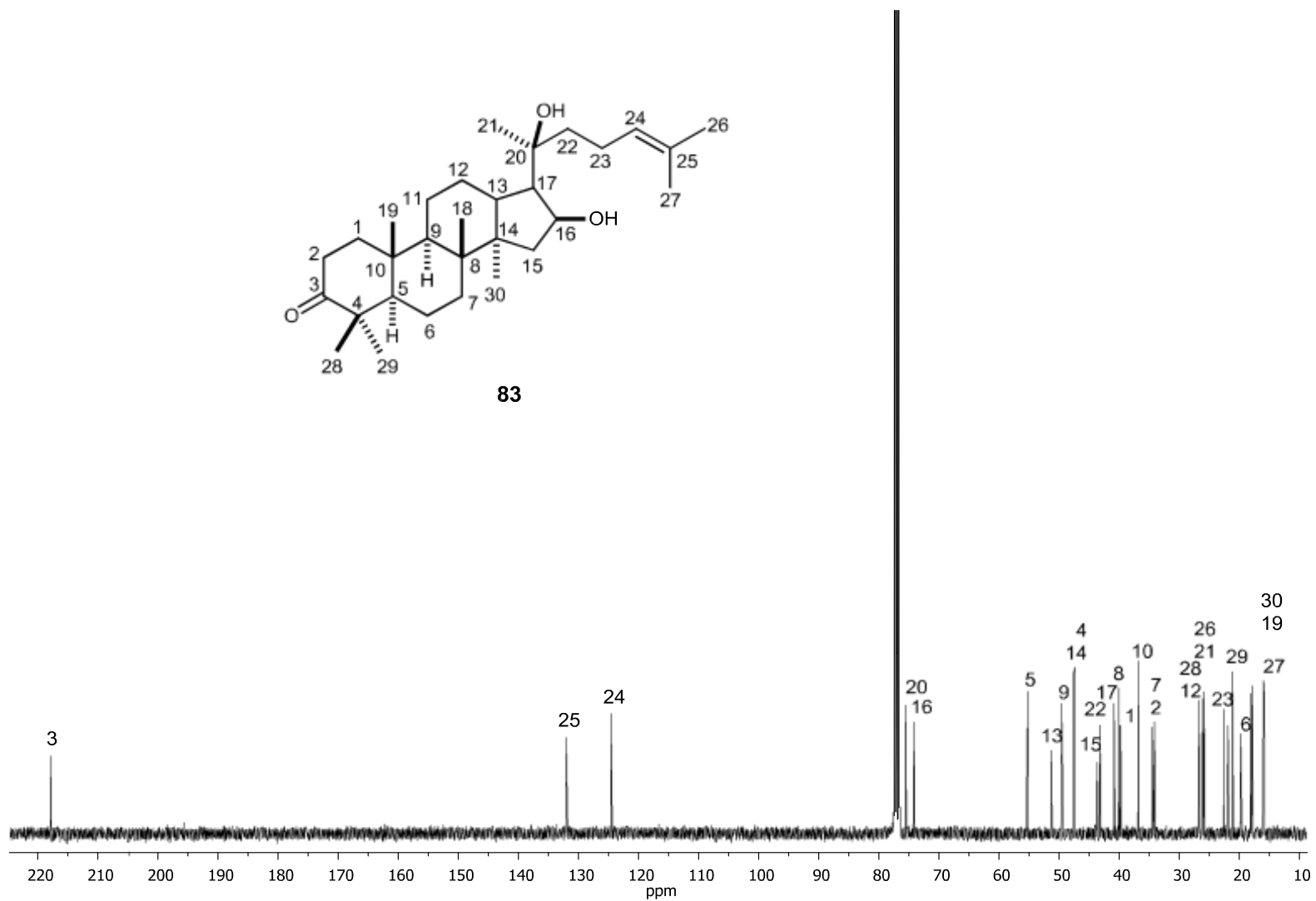
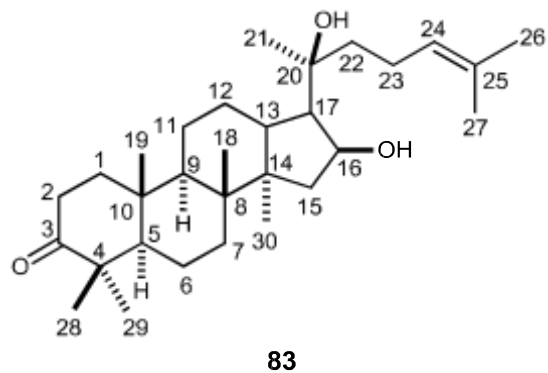


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del (+)-(16S,20S)-dihydroxidammara-24-en-3-ona (**83**) en CDCl_3 .

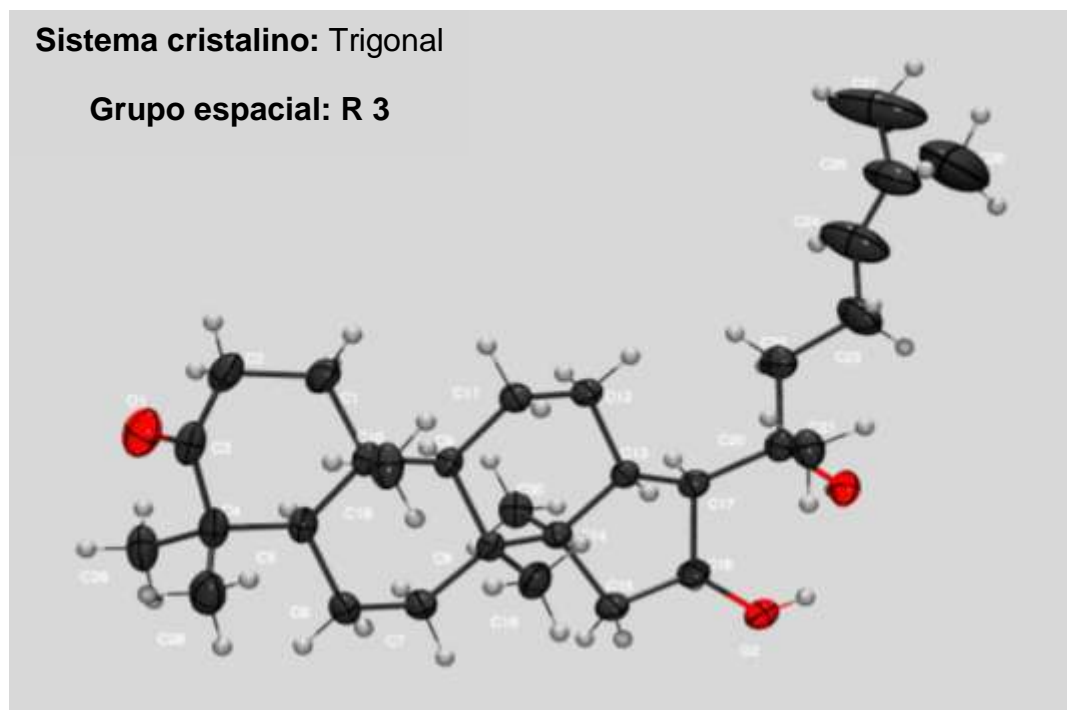


Figura 30. Estructura del (+)-(16*S*,20*S*)-dihidroxidammara-24-en-3-ona (**83**) obtenida por difracción de rayos-X.

Posteriormente, la fracción I (563 mg) se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes CH_2Cl_2 -AcOEt y AcOEt. Se colectaron 23 eluatos de 10 mL, los cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación. La fracción 12-15 se disolvió en MeOH y del precipitado se obtuvieron 16 mg (0.28%) en forma de un sólido blanco que mostró $[\alpha]_D^{20} = +115.0$ (*c* 0.90, CHCl_3). Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos,⁶⁰ como la (+)- γ -apopicropodofilina (**84**). Sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se muestran en la Figura 32 y 33, respectivamente.

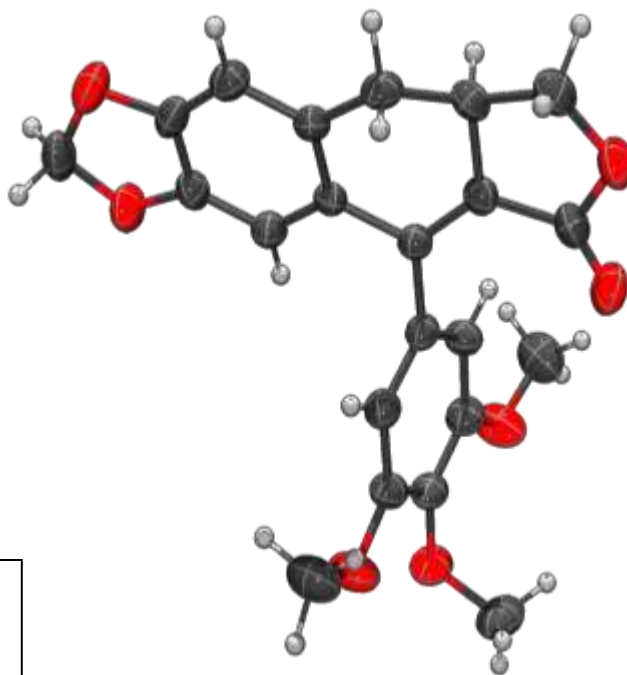
En su espectro de RMN ^1H a 19°C (Figura 32, Tabla 3) se apreció una señal en δ 6.79 ppm para el protón H-2, en δ 6.53 ppm una señal simple correspondiente a H-5. En δ 5.98 ppm se apreció una señal simple que integra para dos protones característica del grupo metilendioxi (H-10), dos señales triples en δ 4.71 ppm y 4.02 ($J= 8.8$ Hz) correspondientes a los protones H-9 α y H-9 β . En δ 3.93 una señal simple que integró para 3 protones correspondiente al grupo OMe en C-4' y en δ 3.84 ppm una señal simple ancha que integró para 6 protones y que correspondieron a los MeO en C-3' y C-5', respectivamente. En δ 3.41 ppm se observó una señal doble de triple ($J=15.4$ y 8.7 Hz) que se asignó a H-8, en δ 2.95 ppm una señal doble de dobles ($J=15.2$ y 6.8 Hz) asignada al protón H-7 α y una señal triple en δ 2.81 ($J= 16.0$ Hz) asignada a H-7 β .

Adicionalmente, en su espectro de RMN ^1H a 50°C (Figura 32) se apreció una señal simple ancha en δ 6.50 ppm para los protones H-2' y H-6' que en el espectro de RMN ^1H a 19°C no se pudieron observar. Así como también se observó en δ 3.82 una señal simple que integró para 6 protones y que correspondieron a los MeO en C-3' y C-5', respectivamente.

En su espectro de ^{13}C (Figura 33, Tabla 4) presentó entre sus señales más características, entre ellas la señal en δ 167.9 ppm característica de un carbonilo de lactona asignada a C-9', 4 señales típicas de carbonos aromáticos base de oxígeno en δ 152.9, 148.8, 147.0 y 138.9 ppm correspondientes a C-3', C-5', C-4,

C-3 y C4' respectivamente, 8 señales características de carbonos aromáticos entre δ 147.3 y 108.6 ppm para el resto de los carbonos de los dos anillos aromáticos, en δ 101.6 ppm la señal para C-10 del grupo metilendioxi y en δ 70.8 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. En δ 61.0 y 56.4 ppm se apreciaron los carbonos de OMe en C-4', C-3' y C-5', respectivamente. A frecuencias bajas 2 señales típicas de carbonos alifáticos sp^3 en δ 36.0 y 33.5 ppm correspondientes a C-8 y C-7 presentes en este compuesto.

La sustancia se cristalizó de $CHCl_3$ -MeOH (1:4), obteniéndose cristales adecuados para su difracción de rayos-X, con punto de fusión 294-295 °C (Figura 31).



Sistema cristalino: Monoclínico

Grupo espacial: $P2_1$

Figura 31. Estructura de la (+)- γ -apopropodofilina (**84**) obtenida por difracción de rayos-X.

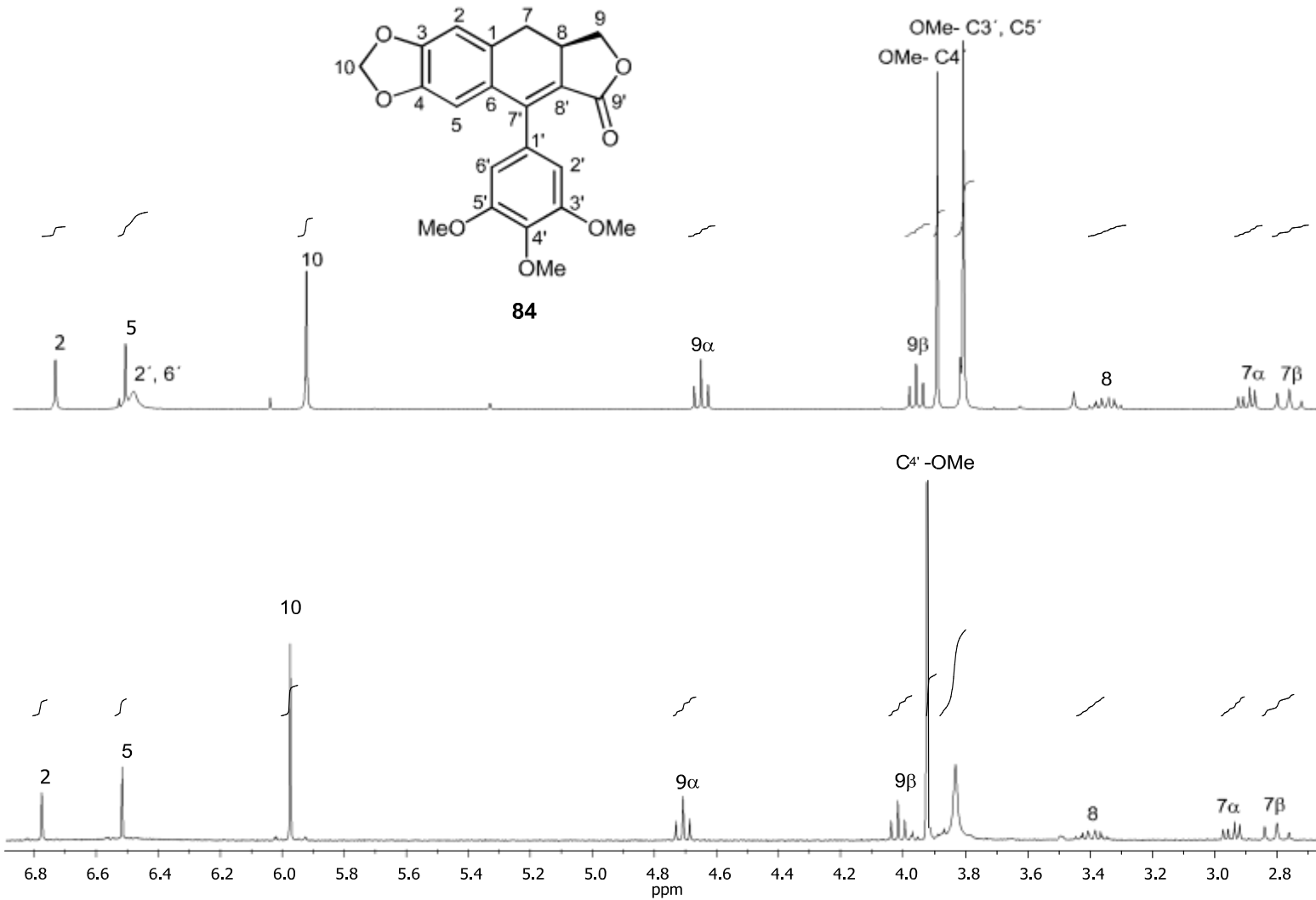


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la (+)- γ -apocropodofilina (**84**) a 19°C (abajo) y a 50°C (arriba) en CDCl_3 .

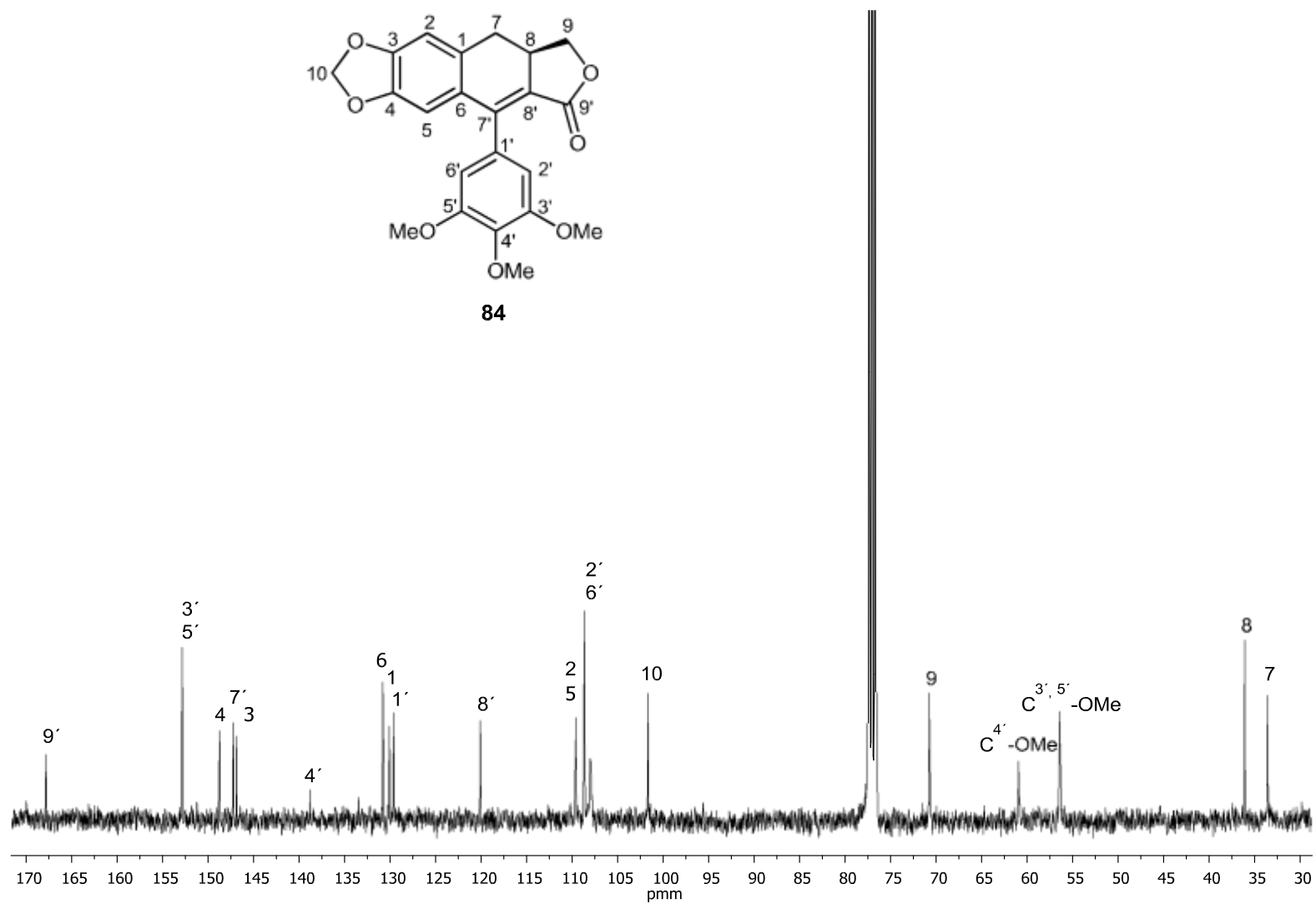


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la (+)- γ -apopicropodofilina (**84**) en CDCl_3 .

Por otro lado, la parte soluble de MeOH de la fracción 12–15 se purificó mediante sucesivas CC en gel de sílice con CH₂Cl₂-AcOEt y AcOEt como eluyentes, permitiendo la obtención de 5 mg (0.07%) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{20} = -27.8$ (c 0.45, CHCl₃) Lit.¹⁷ $[\alpha]_D^{25} = -27.6$ (c 0.87, CHCl₃). Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos,⁶¹ como la (–)-isoarctigenina (**85**). Sus espectros de RMN de ¹H y ¹³C se muestran en las Figuras 34 y 35, respectivamente.

En su espectro de RMN ¹H (Figura 34, Tabla 3) se apreció una señal en δ 6.80 ppm ($J=8.0$ Hz) para el protón H-5, en δ 6.77 ppm una señal doble ($J=8.8$ Hz) correspondiente a H-5', una señal doble de dobles ($J=5.2, 2.0$ Hz) en δ 6.65 ppm asignada para H-6', en δ 6.64 ppm una señal doble ($J=2.0$ Hz) correspondiente al protón H-2', una señal doble de dobles ($J=8.0$ y 1.9 Hz) en δ 6.51 ppm para H-6, en δ 6.42 ppm una señal doble ($J=1.9$ Hz) correspondiente al protón H-2. En δ 5.50 ppm se apreció una señal simple asignada al OH en C-4, una señal doble de dobles en δ 4.13 ppm ($J=9.1, 7.2$ Hz) correspondiente al protón H-9 α . En δ 3.92 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J=10.8$ y 7.2 Hz) que se asignó al protón H-9 β y tres señales simples en δ 3.85, 3.82 y δ 3.80 ppm que integraron para 3 protones cada una y que correspondieron a los OMe en C-4', C-5' y C-3', respectivamente. En δ 2.97 ppm se observó una señal doble de dobles ($J=14.0$ y 4.9 Hz) que se asignó a H-7 α y en δ 2.90 ppm una señal doble de dobles ($J=14.0$

y 6.6 Hz) asignada al protón H-7 β . A frecuencias bajas se observaron señales múltiples entre δ 2.60 y 2.48 ppm correspondientes a los protones H-8, H-7 y H-8'.

En el espectro de ^{13}C (Figura 35, Tabla 4) se observaron 21 señales, entre ellas la señal en δ 178.8 ppm característica de un carbonilo de lactona asignada a C-9', 4 señales típicas de carbonos aromáticos base de oxígeno en δ 149.0, 147.8, 146.5 y 144.4 ppm correspondientes a C-3', C-4', C-5 y C-4 respectivamente, 8 señales características de carbonos aromáticos entre δ 130.2 y 110.9 ppm para el resto de los carbonos de los dos anillos aromáticos, en δ 71.3 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. En δ 55.8 ppm se apreciaron los carbonos de OMe en C-3', C-4' y C-5, respectivamente. 4 señales típicas de carbonos alifáticos sp^3 en δ 46.5, 41.1, 38.3 y 34.5 ppm correspondientes a C-8', C-8, C-7 y C-7' presentes en la sustancia.

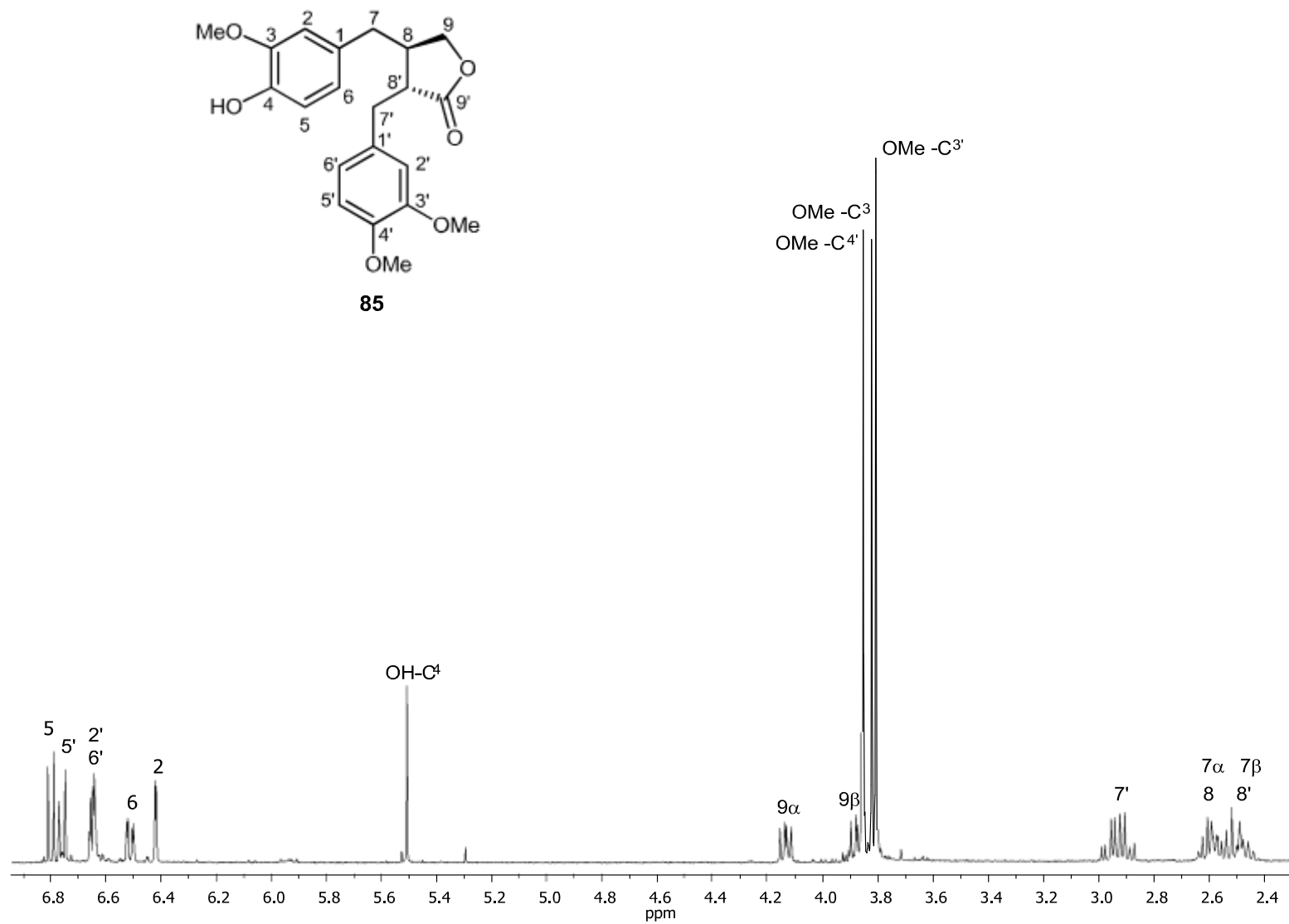


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la (-)-isoarctigenina (85) en CDCl₃.

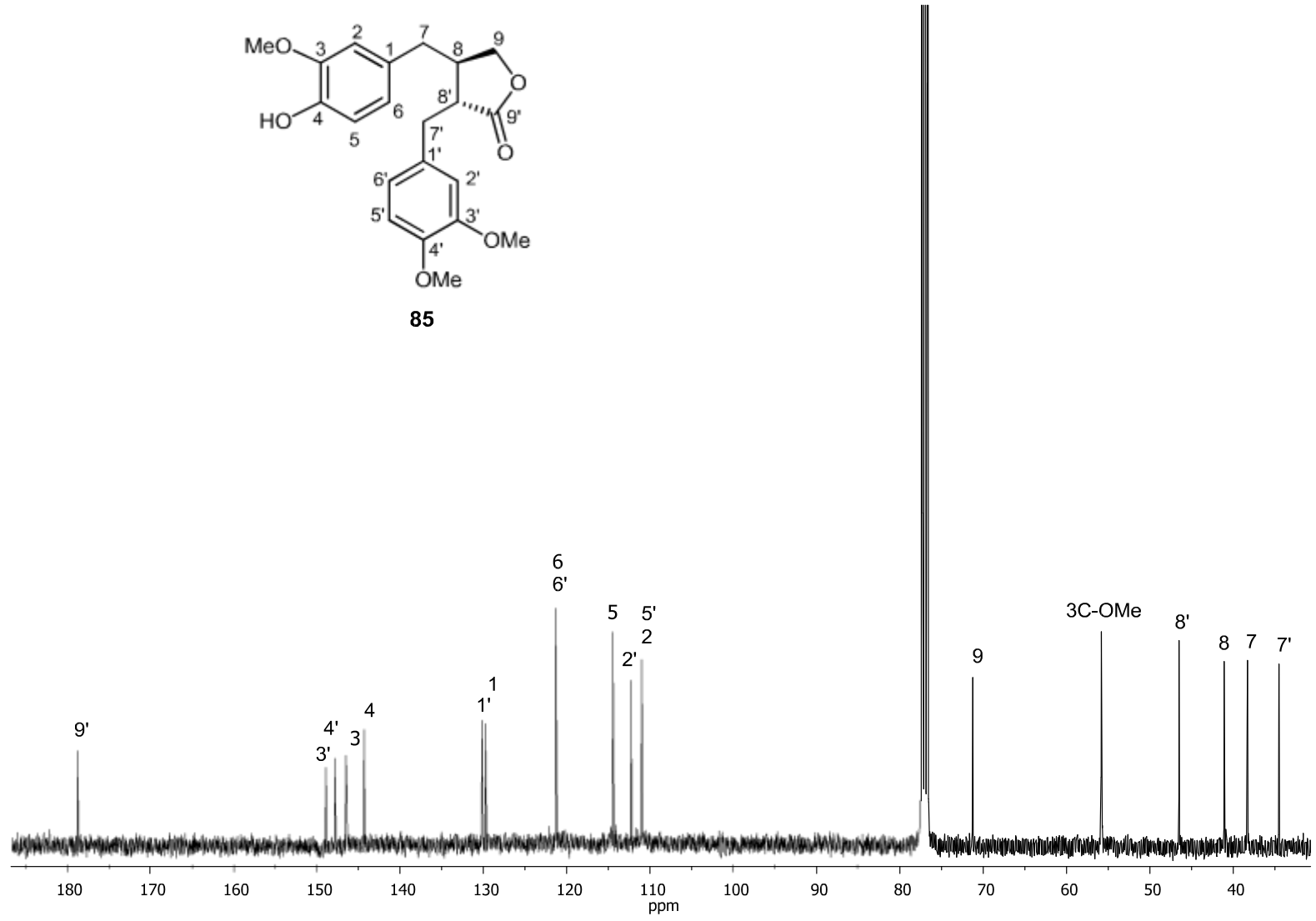
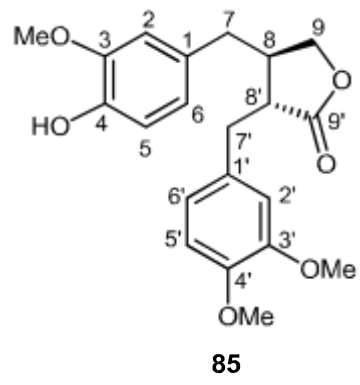


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la (-)-isoarctigenina (85) en CDCl_3 .

Tabla 3. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento (δ en ppm, J en Hz) de RMN ^1H de los lignanos **84** y **85** (CDCl_3 , 400 MHz).

Protón	δ_{H} , mult. (J in Hz)	
	84	85
2	6.75 (s)*	6.42 (d,1.9)
5	6.53 (s)*	6.80 (d, 8.0)
6		6.51 (dd, 8.0, 1.9)
7 α	2.95 (dd, 15.2,6.8)	2.60 (m)
7 β	2.81 (t,16.0)	2.48 (m)
8	3.40 (dt, 15.4, 8.7)	2.58 (m)
9 α	4.71 (t, 8.8)	4.13 (dd, 9.1, 7.2)
9 β	4.02 (t, 8.8)	3.92 (dd, 10.8, 7.2)
10	5.95 (s)	3.82 (s)
2'	6.50 (s)	6.64 (d,2.0)
5'		6.77 (d,8.8)
6'	6.50 (s)	6.65 (dd,5.2,2.0)
7' α		2.97 (dd, 14.0,4.9)
7' β		2.97 (dd, 14.0,6.6)
8'		2.51 (m)
OMe-3'	3.84 (s, a)	3.80 (s)
OMe-4'	3.92 (s)	3.85 (s)
OMe-5'	3.84 (s, a)	
OH-4		5.50 (s)

* Observados en su espectro de RMN ^1H a 50°C.

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de RMN ^{13}C de los lignanos **84** y **85** (CDCl_3 , 100 MHz).

Carbono	δ_{C}	
	84	85
1	130.1	129.7
2	109.6	110.9
3	147.0	146.5
4	148.8	144.4
5	109.6	114.4
6	130.8	121.3
7	33.5	38.3
8	36.0	41.1
9	70.8	71.3
10	101.6	55.8
1'	129.6	130.2
2'	108.6	112.2
3'	152.9	149.0
4'	138.9	147.8
5'	152.9	110.9
6'	108.6	121.3
7'	147.3	34.5
8'	120.1	46.5
9'	167.9	178.8
OMe-3	—	55.8
OMe-3'	56.4	55.8
OMe-4'	61.0	55.8
OMe-5'	56.4	—

5.3 Separación cromatográfica del extracto etanólico de la resina de *Bursera medranoana*

Una alícuota del extracto de EtOH (1.4 g) se sometió a separación mediante cromatografía en columna (CC), empleando gel de sílice y como eluyentes mezcla de hexano-AcOEt (4:1 220 mL, 7:3 800 mL, 1:1 200 mL), AcOEt (450 mL) y MeOH (150 mL). Se colectaron 79 eluatos de 20 mL los cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación en fracciones gruesas etiquetadas como A–J.

De la fracción C 17-21 se obtuvieron 102.2 mg (7.811%) en forma de un sólido blanco con p.f. 115-117 °C. El cual se caracterizó como eufol (**86**) con base en sus datos físicos y espectroscópicos, así como por la comparación con datos de la literatura.^{35, 62}

Su espectro de RMN ¹H (Figura 36) mostró en δ 5.12 ppm una señal triple característica de un protón vinílico (H-24), en δ 3.22 ppm una señal doble de dobles ($J=12.0$ y 4.0 Hz) característica de un protón base de OH que fue asignada a H-3. En δ 1.68 y 1.61 ppm dos señales simples característica de metilos vinílicos y a frecuencias bajas se observaron 5 señales simples en δ 1.05, 0.99, 0.97, 0.93 y 0.90 ppm para los Me-28, Me-19, Me-30, Me-29 y Me-18 respectivamente, mientras que el metilo secundario (21) se observó en δ 0.86 ppm como una señal doble ($J=7.0$ Hz).

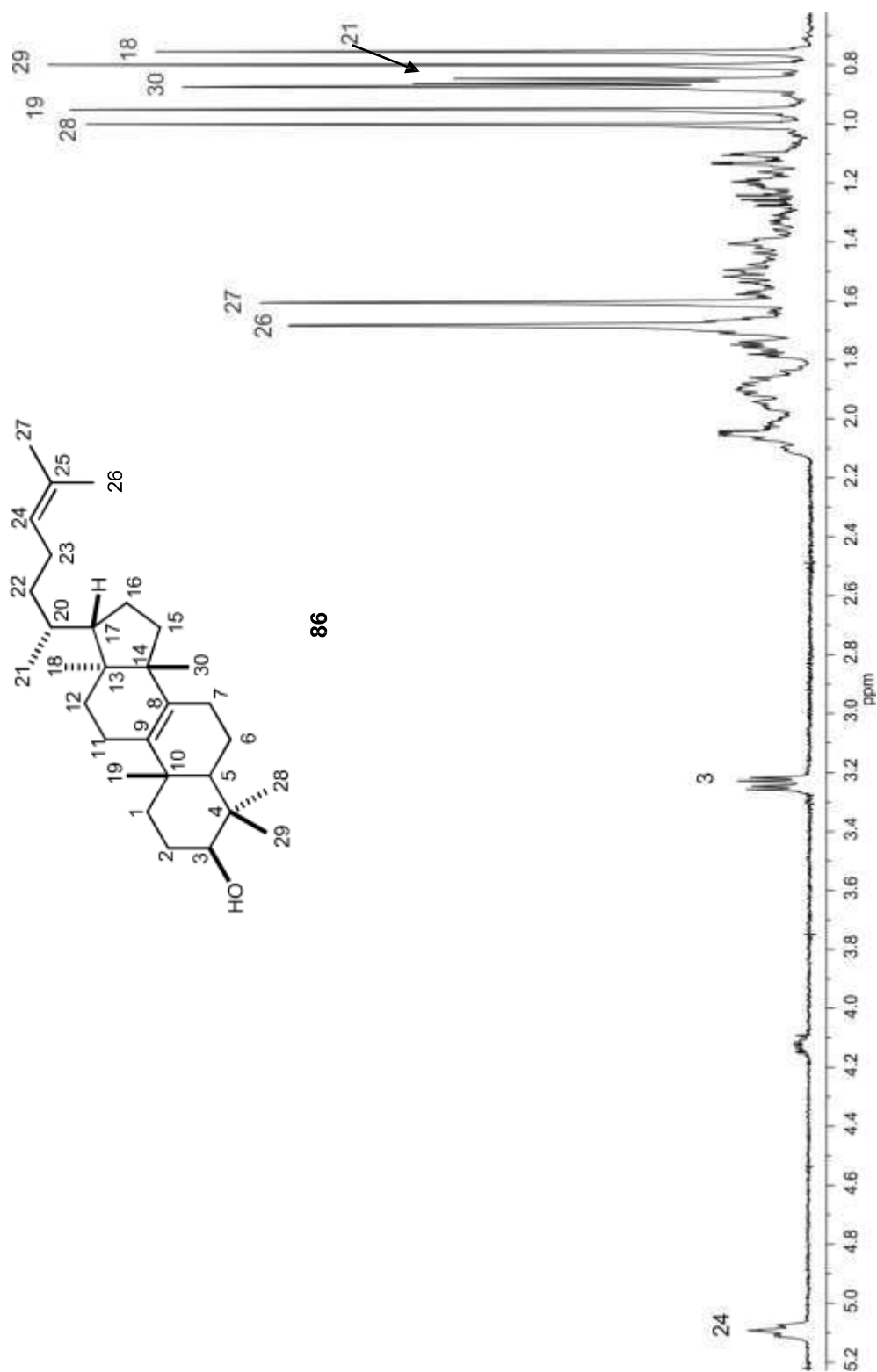


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del eufol (**86**) en CDCl_3 .

La purificación de la fracción E (101.5 mg) mediante CC, empleando gel de sílice y como eluyente CHCl_3 -AcOEt y AcOEt. De la fracción 9–10 se obtuvieron 13 mg (0.90%) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{20} = -31.7$ (c 0.83, MeOH). El análisis de sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁶³⁻⁶⁴ hizo evidente de que se trataba del lignano conocido como (–)-hinokinina (**87**) (Figura 37).

En su espectro de RMN ^1H (Figura 37, Tabla 5) se apreció una señal doble ($J=8.0$ Hz) en δ 6.73 ppm para el protón H-5', en δ 6.70 ppm una señal doble ($J=8.4$ Hz) correspondiente a H-5, una señal doble ($J=1.6$ Hz) en δ 6.62 ppm asignada para H-2', en δ 6.60 ppm una señal doble de dobles ($J=8.0, 1.6$ Hz) correspondiente al protón H-6', una señal doble de dobles ($J=8.4$ y 2.0 Hz) en δ 6.47 ppm para H-2, en δ 6.46 ppm una señal doble ($J=1.6$ Hz) correspondiente al protón H-6. En δ 5.94 ppm se apreció una señal múltiple que integra para 4 protones característica de grupos metilendioxi (H-10 y H-10'), una señal doble de dobles en δ 4.13 ppm ($J=9.2, 7.2$ Hz) correspondiente al protón H-9 α . En δ 3.86 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J=9.2$ y 7.2 Hz) que se asignó al protón H-9 β . En δ 2.99 ppm se observó una señal doble de dobles ($J=14.0$ y 5.2 Hz) que se asignó a H-7' α y en δ 2.84 ppm una señal doble de dobles ($J=14.0$ y 7.2 Hz) asignada al protón H-7' β . A frecuencias bajas se observaron señales múltiples entre δ 2.60 y 2.40 ppm correspondientes a los protones H-7, H-8' y H-8.

En el espectro de ^{13}C (Figura 38, Tabla 6) se observaron señales características para este tipo de compuestos, entre ellas la señal en δ 178.74 ppm característica de un carbonilo de lactona asignada a C-9', 4 señales típicas de carbonos aromáticos base de oxígeno en δ 147.8, 147.7, 146.4 y 146.2 ppm correspondientes a C-3', C-5, C-4' y C-4 respectivamente, 8 señales características de carbonos aromáticos entre δ 131.5 y 108.2 ppm para el resto de los carbonos de los dos anillos aromáticos, en δ 71.1 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. 4 señales típicas de carbonos alifáticos sp^3 en δ 46.4, 41.2, 38.3 y 34.7 ppm correspondientes a C-8', C-8, C-7 y C-7' presentes en la sustancia.

El análisis de las fracciones F-H se analizaron mediante CCF y RMN de ^1H hizo evidente de que contiene los compuestos **4-7** presentes en la resina de *Bursera fagaroides*.^{9,35} Por lo que no se continuó con su purificación.

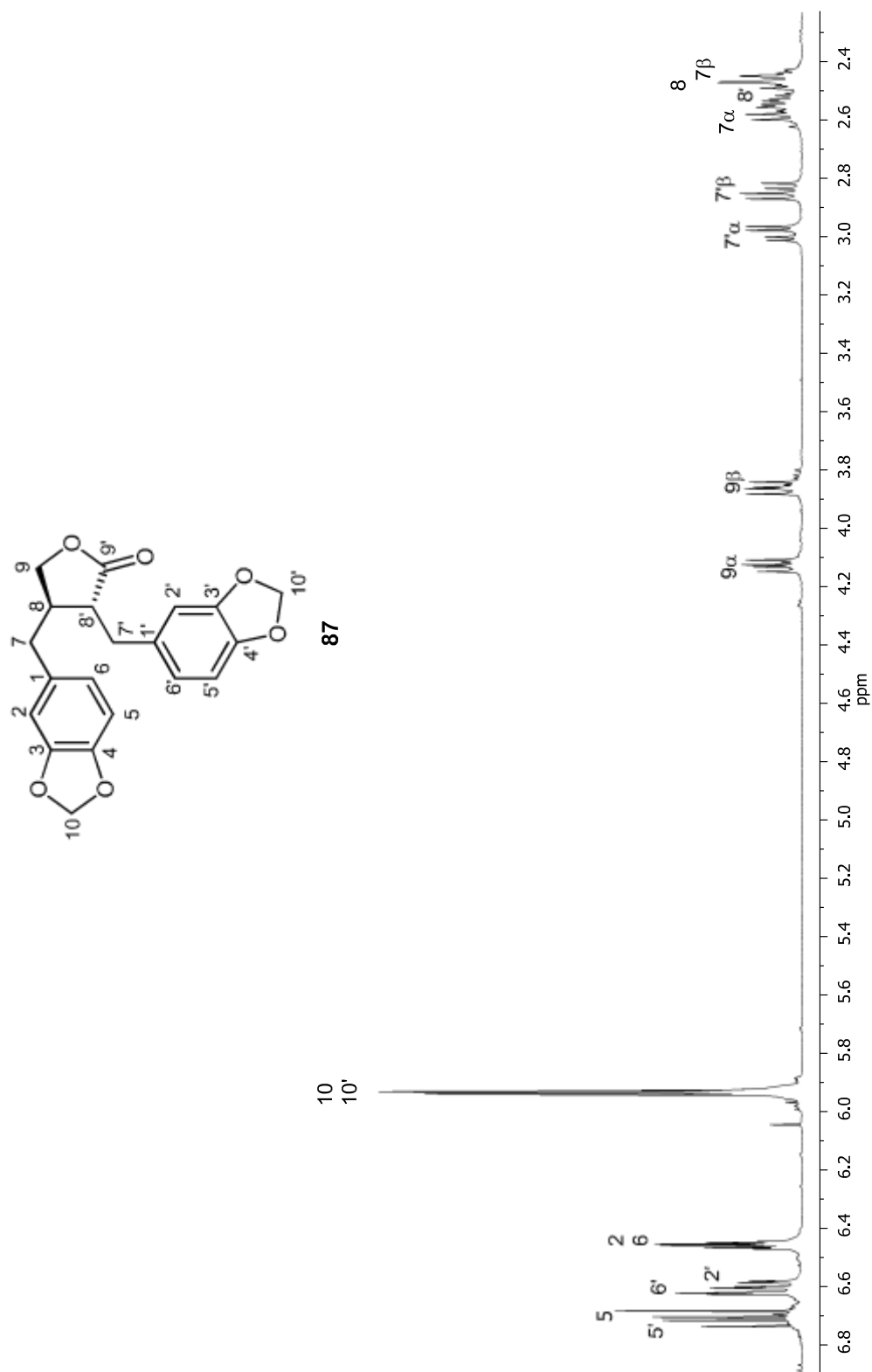


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la (-)-hinokinina (87) en CDCl_3 .

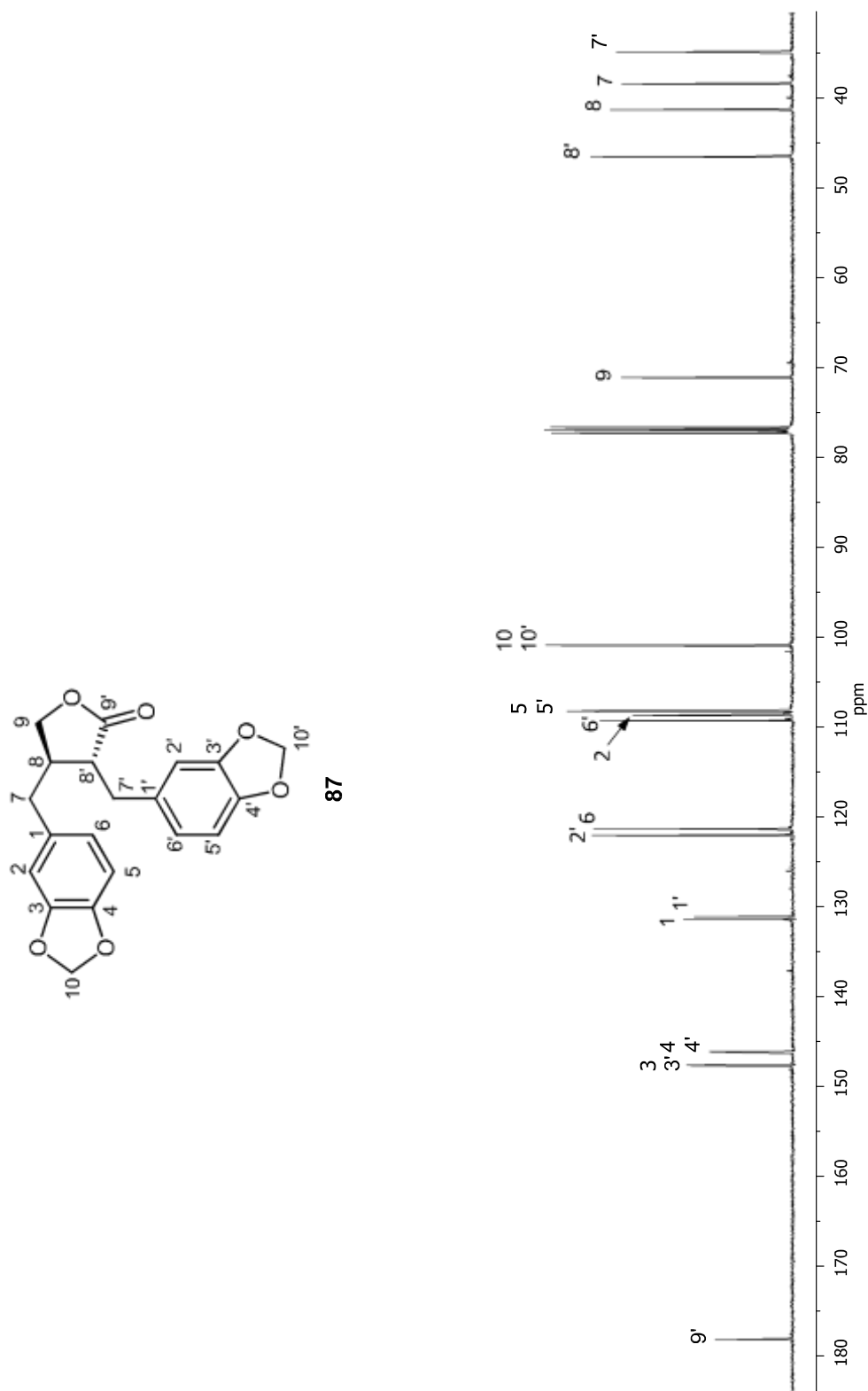


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la (-)-hinokinina (87) en CDCl_3 .

La purificación de la fracción I (74.0 mg) mediante CC, condujo a la obtención de un compuesto en forma de sólido blanco (7 mg), cuyo análisis por RMN de ^1H y ^{13}C , y la comparación con datos descritos,⁶⁵ permitió su caracterización como el éter metílico de la dehidropodofilotoxina (**88**), el cual es un lignano conocido.

En su espectro de RMN ^1H (Figura 39, Tabla 5) se apreció una señal simple en δ 7.57 ppm para el protón H-2, en δ 7.07 ppm una señal simple correspondiente a H-5, una señal simple que integró para dos protones en δ 6.52 asignada a H-2' y H-6'. En δ 6.10 ppm se apreció una señal simple que integró para dos protones característica del grupo metilendioxi (H-10), en δ 5.53 ppm una señal simple correspondiente a los protones H-9 α y H-9 β . Entre δ 4.10, 3.96 y 3.84 tres señales simples correspondientes a los grupos OMe presentes en la estructura en C-7, C-4' y C-3' y C-5', respectivamente.

En su espectro de ^{13}C (Figura 40, Tabla 6) presentó entre sus señales más características, entre ellas la señal en δ 169.3 ppm característica de un carbonilo de lactona asignada a C-9', 5 señales típicas de carbonos aromáticos base de oxígeno en δ 152.9, 149.9, 148.9, 148.4 y 137.6 ppm correspondientes a C-3', C-5', C-3, C-4, C-7 y C-4' respectivamente, 12 señales características de carbonos aromáticos entre δ 135.3 y 98.5 ppm para el resto de los carbonos de los anillos aromáticos, en δ 101.9 ppm la señal para C-10 del grupo metilendioxi y en δ 66.5 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. Entre δ 61.0 y 56.1 ppm se

apreciaron las 4 señales para los carbonos de los grupos OMe en C-4', C-7, C-3' y C-5' respectivamente.

Adicionalmente, de la fracción 6-13 precipitó un sólido blanco, el análisis de sus datos físicos y espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C y por la comparación con datos descritos,^{41, 66} permitió su caracterización como el ácido 3-oxo-tirucala-7,24-dien-21-oico (**89**). Su espectro de RMN de ^1H (Figura 41) mostró 2 señales características de protones vinílicos en δ 5.32 y 5.10 ppm que fueron asignadas a los hidrógenos H-7 y H-24, esta última adicional en este compuesto. En δ 1.69 y 1.59 ppm dos señales simples característica de metilos vinílicos Me-27 Me-26 y a frecuencias bajas se observaron 5 señales simples en δ 1.12, 1.05, 1.01, 0.99 y 0.89 ppm para los Me-29, Me-28, Me-30, Me-19 y Me-18 respectivamente.

En el espectro de ^{13}C (Figura 42), se observaron 30 señales, entre ellas una señal en δ 216.9 ppm señal característica de un carbonilo de cetona que se asignó a C-3, en δ 180.9 ppm se apreció una señal característica de un carbonilo de ácido carboxílico y que se asignó a C-21, entre δ 145.4 y 118.2 ppm 4 señales características para los carbonos de doble enlace correspondientes a C-8, C-7, C-25 y C-24. A frecuencias bajas se observó el resto de las señales características de los carbonos sp^3 de la sustancia.

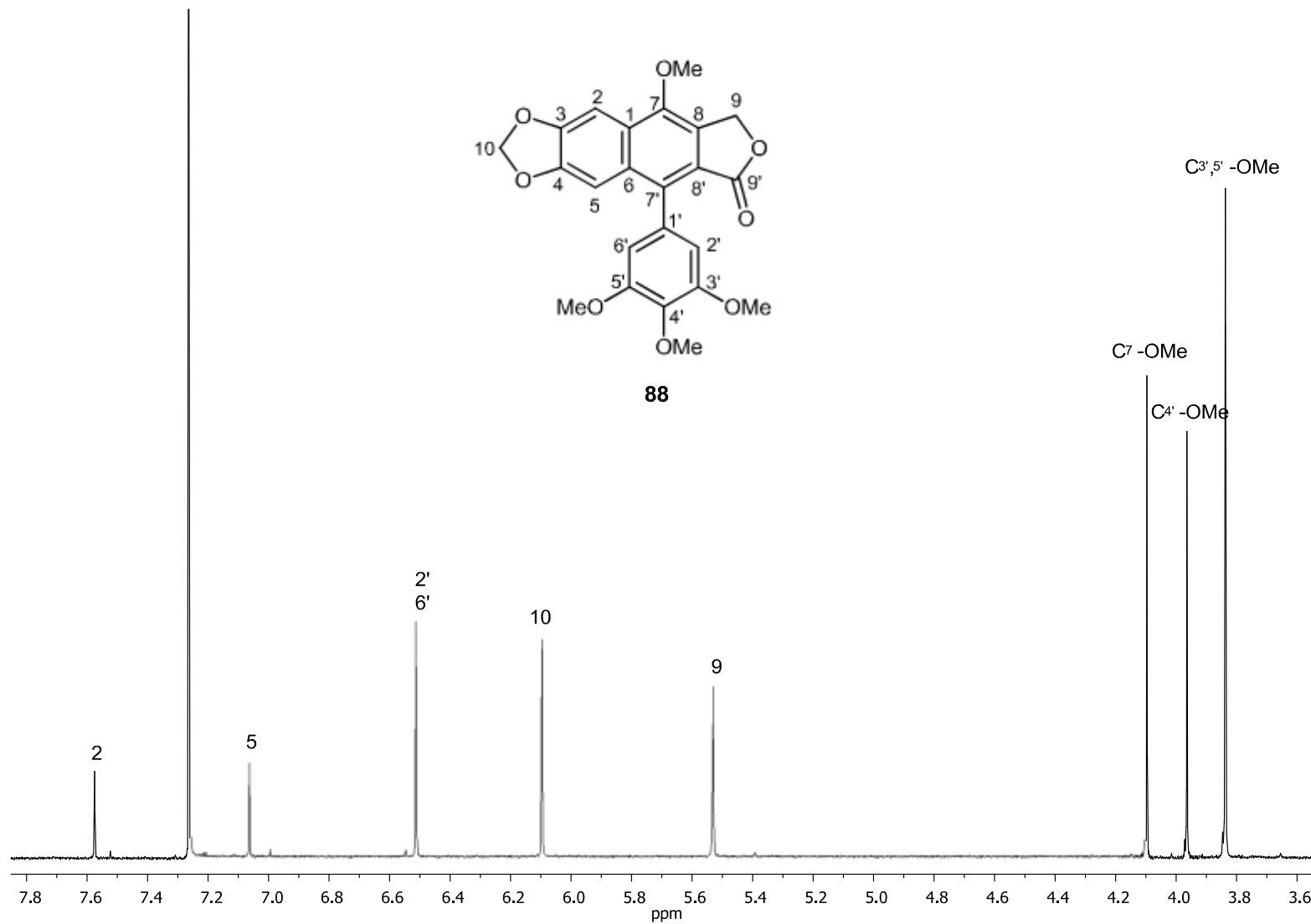


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del (-)-éter metílico de la dehidropodofilotoxina (88) en CDCl₃.

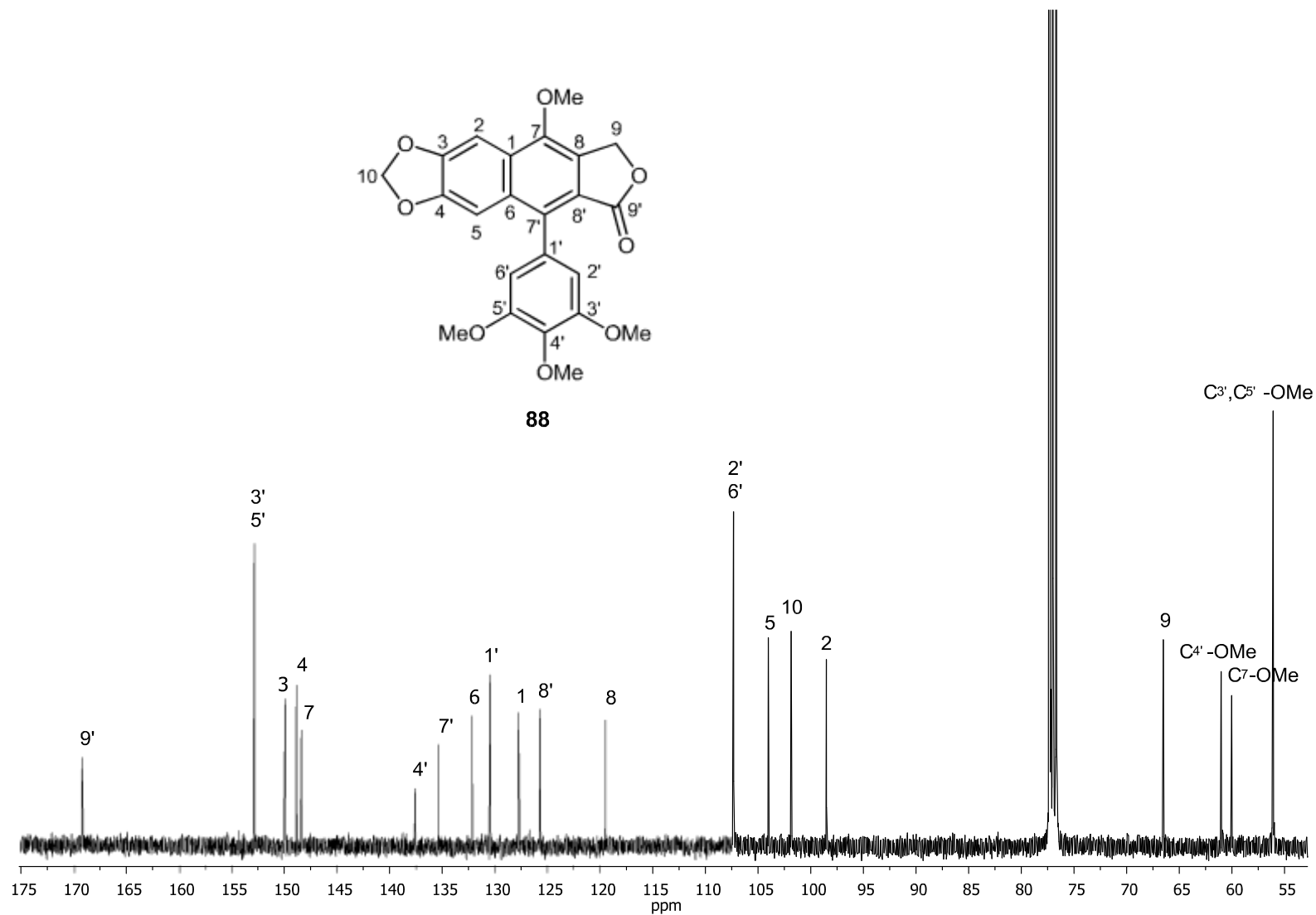


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del (-)-éter metílico de la dehidropodofilotoxina (**88**) en CDCl_3 .

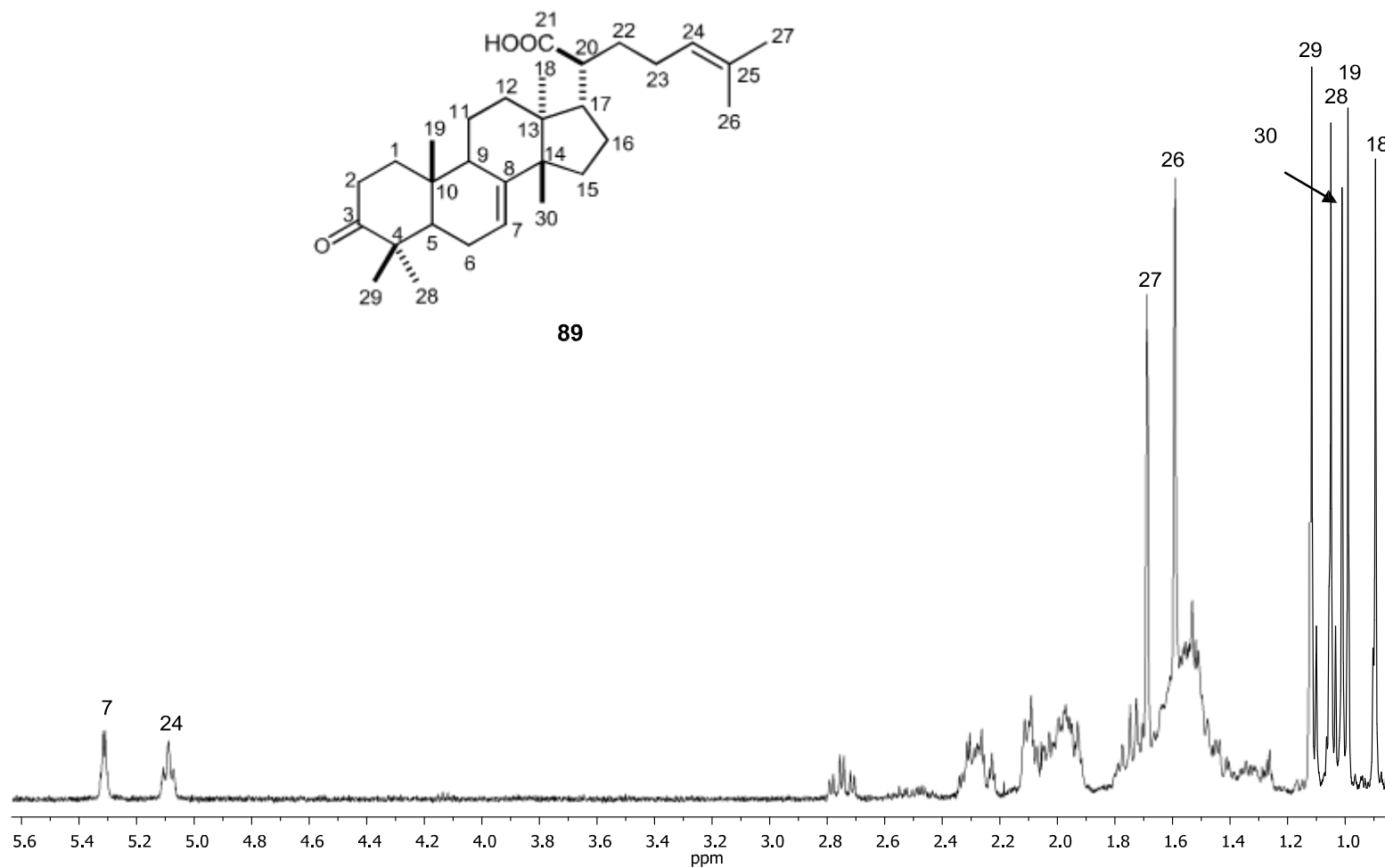


Figura 41. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del ácido 3-oxo-tirucala-7,24-dien-21-oico (**89**) en CDCl₃.

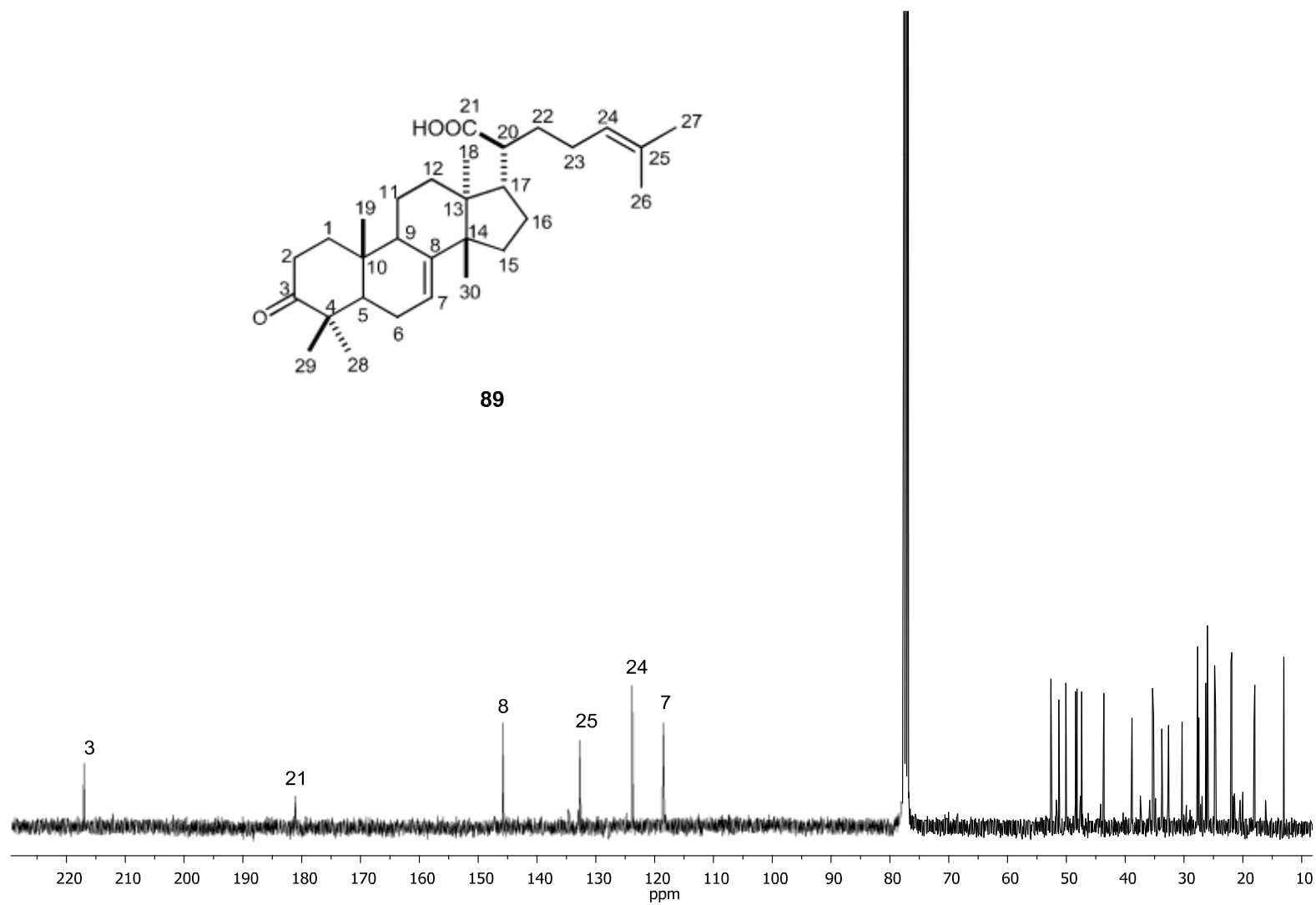


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del ácido 3-oxo-tirucala-7,24-dien-21-oico (89) en CDCl_3 .

Tabla 5. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento (δ en ppm, J en Hz) de RMN ^1H de los lignanos **87** y **88** (CDCl_3 , 400 MHz).

Protón	δ_{H} , mult. (J in Hz)	
	87	88
2	6.47 (dd, 8.4, 2.0)	7.57 (s)
5	6.70 (d, 8.4)	7.07 (s)
6	6.46 (d, 1.6)	
7 α	2.60 (m)	
7 β	2.60 (m)	
8	3.40 (dt, 15.4, 8.7)	
9 α	4.13 (dd, 9.2, 7.2)	5.53 (s)
9 β	3.86 (dd, 9.2, 7.2)	5.53 (s)
10	5.94 (m)	6.10 (s)
2'	6.62 (d, 1.6)	6.52 (s)
5'	6.53 (d, 8.0)	
6'	6.60 (dd, 8.0, 1.6)	6.52 (s)
7' α	2.99 (dd, 14.0, 5.2)	
7' β	2.84 (dd, 14.0, 7.2)	
8'	2.48 (m)	
10'	5.94 (m)	
OMe-3'		3.84 (s)
OMe-4'		3.96 (s)
OMe-5'		3.84 (s)
OMe-7		4.10 (s)

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de RMN ^{13}C de los lignanos **87** y **88** (CDCl_3 , 100 MHz).

Carbono	δ_{C}	
	87	88
1	131.5	127.7
2	108.7	98.5
3	147.8	149.9
4	146.3	148.9
5	108.2	104.0
6	121.5	132.1
7	38.3	148.4
8	41.2	191.4
9	71.1	66.5
10	100.9	101.9
1'	131.2	130.4
2'	122.1	107.3
3'	147.8	152.9
4'	146.3	137.6
5'	108.2	152.9
6'	109.3	107.3
7'	34.7	135.3
8'	46.4	125.7
9'	178.4	169.3
10'	100.9	
OMe-3'		56.1
OMe-4'		61.0
OMe-5'		56.1
OMe-7		60.0

5.4 Separación cromatográfica del extracto hexánico de los tallos de *Bursera medranoana*

Una alícuota del extracto hexánico (5.0 g) se sometió a separación mediante CC, empleando gel de sílice y como eluyentes mezclas de hexano-AcOEt, AcOEt y MeOH. Se colectaron eluatos de 20 mL para obtener un total de 77 fracciones, las cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación en fracciones gruesas etiquetadas de A-H. El análisis por RMN de ^1H de la fracción A evidenció la presencia de material graso. De la fracción B 15-17 se obtuvieron 190 mg (3.80 %) en forma de una miel y transparente. Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁶⁷ como el óxido de β -cariofileno (**90**).

En su espectro de RMN de ^1H (Figura 43) se apreciaron dos señales simples anchas en δ 4.97 ppm y en δ 4.85 ppm correspondientes a los protones vinílicos asignados como H-13 y H-13', en δ 2.88 ppm una señal doble de dobles ($J=10.8$ y 4.4 Hz) típica de protón base de epóxido correspondiente a H-5, una señal doble de dobles ($J=19.2$ y 9.6 Hz) en δ 2.61 ppm asignada a H-9, tres señales simples en δ 1.20 ppm, 1.00 ppm y 0.98 ppm asignadas a los grupos metilo 12, 15 y 14, respectivamente.

En su espectro de ^{13}C (Figura 43) se observaron 15 señales, entre ellas dos señales típicas de un doble enlace exocíclico en δ 151.8 ppm y en 112.8 ppm de C-8 a C-13, en δ 63.7 ppm y 59.8 ppm dos señales de carbono características base de epóxido para C-4 y C-5 y 11 señales correspondientes a los carbonos alifáticos entre δ 50.7 ppm y 17.0 ppm.

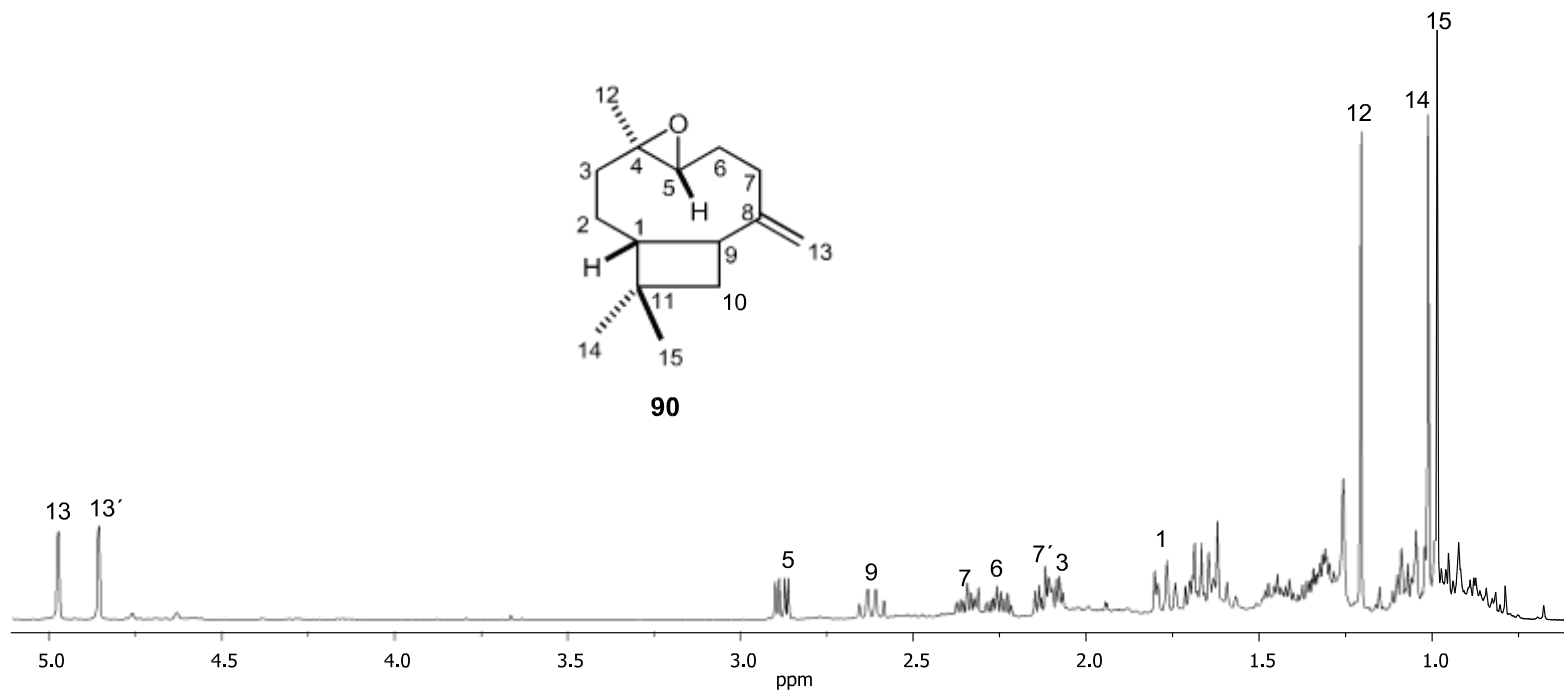
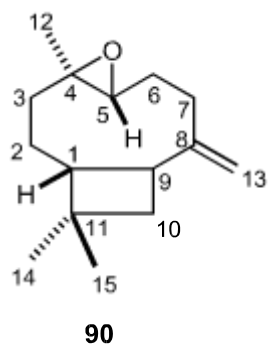
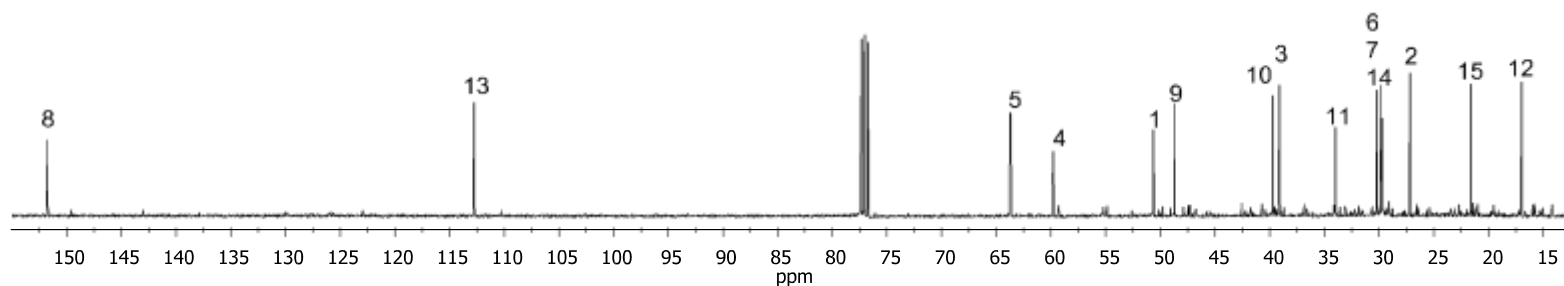


Figura 43. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, abajo) y ^{13}C (100 MHz, arriba) del β -cariofileno (**90**) en CDCl_3 .

La fracción C se purificó por CC empleando gel de sílice y como eluyentes hexano-AcOEt (4:1, 250 mL) y AcOEt (150 mL). Se colectaron 32 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. En la fracción 9 se obtuvo un sólido blanco (25 mg, 0.50 %) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos³⁵ como el betulonal (**91**).

En su espectro de RMN ¹H (figura 45) se apreció en δ 9.65 ppm una señal simple característica de un protón de aldehído asignada a H-28, dos señales simples anchas en δ 4.74 y 4.61 ppm características de un metileno exocíclico que se asignaron a los protones H-29 y H-29', en δ 2.87 ppm una señal triple de dobles ($J=11.0$ y 5.8) correspondiente al protón H-19 y una señal simple en δ 1.68 ppm característica de metilo vinílico. A frecuencias bajas, en δ 1.05, 0.99, 0.97, 0.93 y 0.90 ppm se observaron 5 señales simples para los Me-23, Me-24, Me-27, Me-25 y Me-26, respectivamente.

En el espectro de ¹³C (Figura 46) se observaron 30 señales, entre ellas una señal en δ 218.1 ppm señal característica de un carbonilo de cetona que se asignó a C-3, en δ 206.6 ppm se apreció una señal característica de un carbonilo de aldehído y que se asignó a C-28, en δ 149.7 y 110.3 ppm se observaron las señales debidas a los carbonos del doble enlace C-20 y C-29, respectivamente. A frecuencias bajas se observó el resto de las señales características de los carbonos sp³ de la sustancia.

Las fracciones 10-14 se analizaron por RMN de ^1H lo cual condujo a caracterizar nuevamente el óxido de β -cariofileno (**90**). La fracción 15–32 se purificó mediante CC, empleando gel de sílice y como eluyentes hexano-AcOEt (4:1, 250 mL) y AcOEt (150 mL). Se colectaron 37 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. En la fracción 9-13 se obtuvo un sólido blanco (13 mg, 0.26 %) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos como el 3-oxo-4-en-estigmastano (**92**).⁶⁸

En su espectro de RMN ^1H (figura 47) se apreció en δ 5.74 ppm una señal simple característica de un protón vinílico asignada a H-4, en δ 2.87 ppm una señal triple de dobles ($J=11.0$ y 5.8) correspondiente al protón H-19. A frecuencias bajas, una señal doble ($J=5.8$) en δ 0.99 característica de un grupo metilo secundario correspondiente para Me-21, en δ 1.18, 0.92, 0.84, 0.82 y 0.71 ppm se observaron 5 señales simples para los Me-19, Me-26 Me-27, Me-29 y Me18, respectivamente.

En el espectro de ^{13}C (Figura 48) se observaron 29 señales, entre ellas una señal en δ 218.1 ppm señal característica de un carbonilo de cetona que se asignó a C-3, en δ 206.6 ppm se apreció una señal característica de un carbonilo de aldehído y que se asignó a C-28, en δ 149.7 y 110.3 ppm se observaron las señales debidas a los carbonos del doble enlace C-20 y C-29, respectivamente. A frecuencias bajas se observó el resto de las señales características de los carbonos sp^3 de la sustancia.

Así como de la fracción 22-37 se obtuvo un sólido blanco (64.4 mg, 1.29 %) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos como la mezcla de los acetatos de α y β amirina (**93**) y (**94**) (Figura 44).³⁵

La fracción D (1.61 g) la cual se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano-AcOEt (5:1 310 mL) y AcOEt (150 mL). Las fracciones 7-8 se analizaron por RMN de ^1H lo cual condujo a caracterizar nuevamente la mezcla de los acetatos de α y β amirina (**93**) y (**94**). Posteriormente en las fracciones 15-21 se obtuvo un sólido blanco (196.5 mg, 3.93 %) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos como el β -sitosterol (**95**) (Figura 44). Sus datos de RMN ^1H resultaron iguales a los descritos³⁵ para estos compuestos.

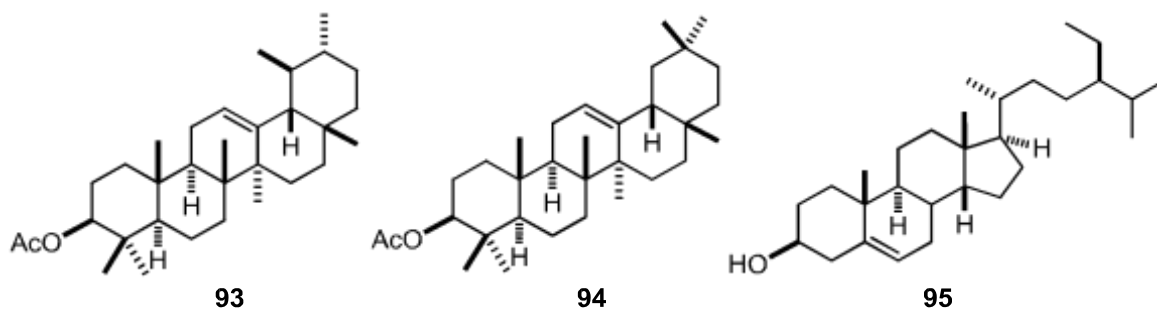


Figura 44. Acetato de α -amirina (**93**), acetato de β -amirina (**94**) y β -sitosterol (**95**).

La fracción E (690.0 mg) la cual se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano-AcOEt (5:1 310 mL) y AcOEt (150 mL). En la fracción 7-9 se obtuvo una miel transparente que se caracterizó mediante sus datos

espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁶⁹⁻⁷⁰ como el ácido 3-oxo-12-oleanen-28-oico (**96**).

En su espectro de RMN ¹H (figura 49) se apreció en δ 5.31 ppm una señal simple característica de un protón vinílico asignada a H-12, en δ 2.87 ppm una señal doble de dobles ($J=13.8$ y 4.1) correspondiente al protón H-18. A frecuencias bajas, se observaron 7 señales simples en δ 1.15, 1.09, 1.05, 1.04, 0.94, 0.91, y 0.82 ppm para los Me-27, Me-23, Me-24, Me-26, Me-29, Me-30 y Me25, respectivamente. En el espectro de ¹³C (Figura 50), se observaron 30 señales, entre ellas una señal en δ 217.9 ppm señal característica de un carbonilo de cetona que se asignó a C-3, en δ 182.7 ppm se apreció una señal característica de un carbonilo de ácido carboxílico y que se asignó a C-21, entre δ 143.6 y 122.4 ppm 2 señales características para los carbonos de doble enlace correspondientes a C-13 y C-12. A frecuencias bajas se observó el resto de las señales características de los carbonos sp³ de la sustancia.

Finalmente, la fracción F (221.0 mg) se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes CHCl₃-AcOEt y AcOEt. Las fracciones 5-7 se analizaron por RMN de ¹H (Figura 51) y CCF lo cual condujo a caracterizar la 5'-desmetoxyateína (**7**) (Figura 48) (8.0 mg, 0.16 %) y en las fracciones 8-9 (18.0 mg, 0.36 %) se identificó la mezcla de los lignanos desoxipodofilotoxina (**4**) y yateína (**6**)^{9,35}. Cabe mencionar que estos lignanos también se han identificado en la resina de esta especie y de *B. fagaroides*.

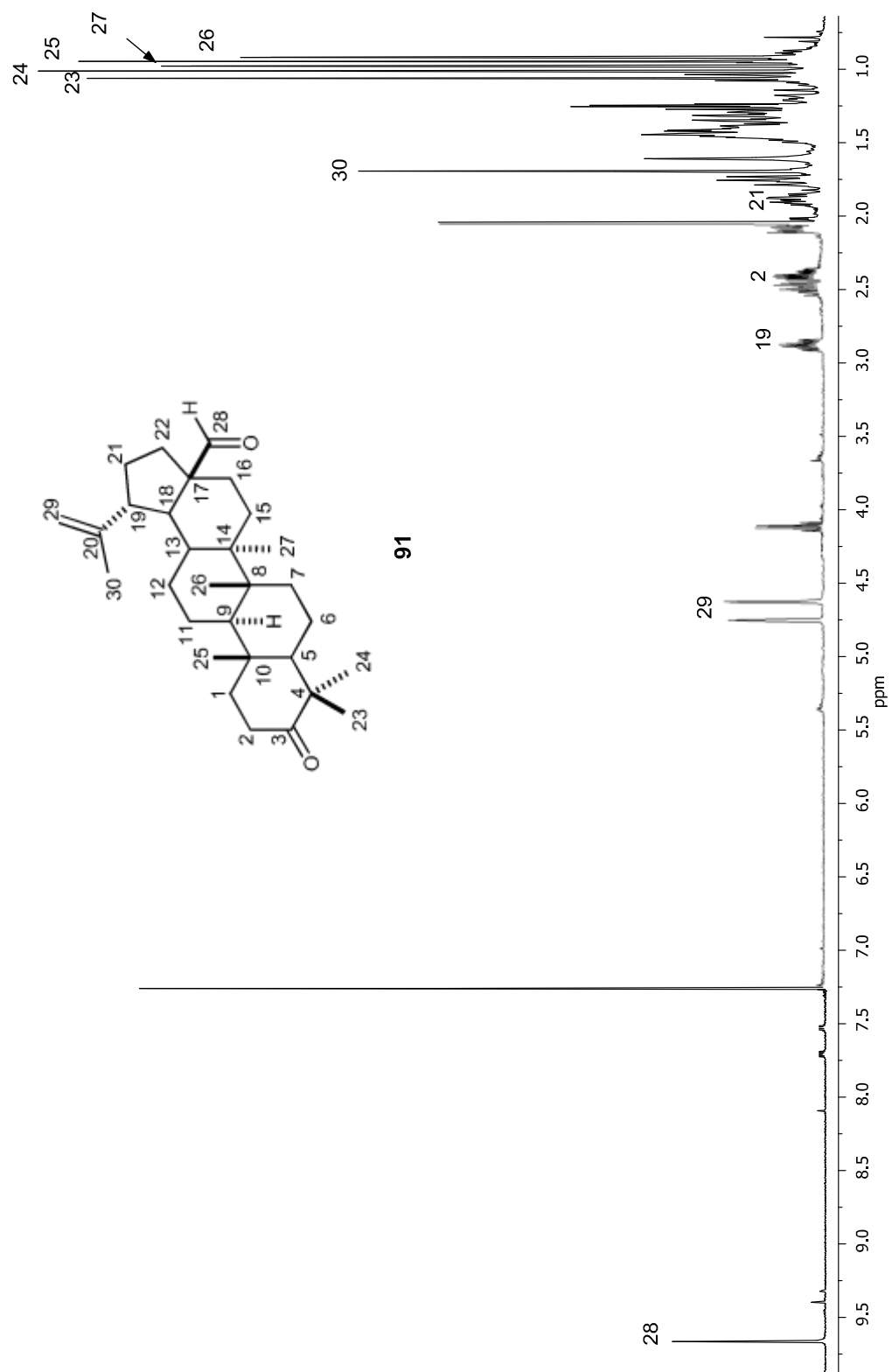


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del (-)-betulonal (91) en CDCl_3 .

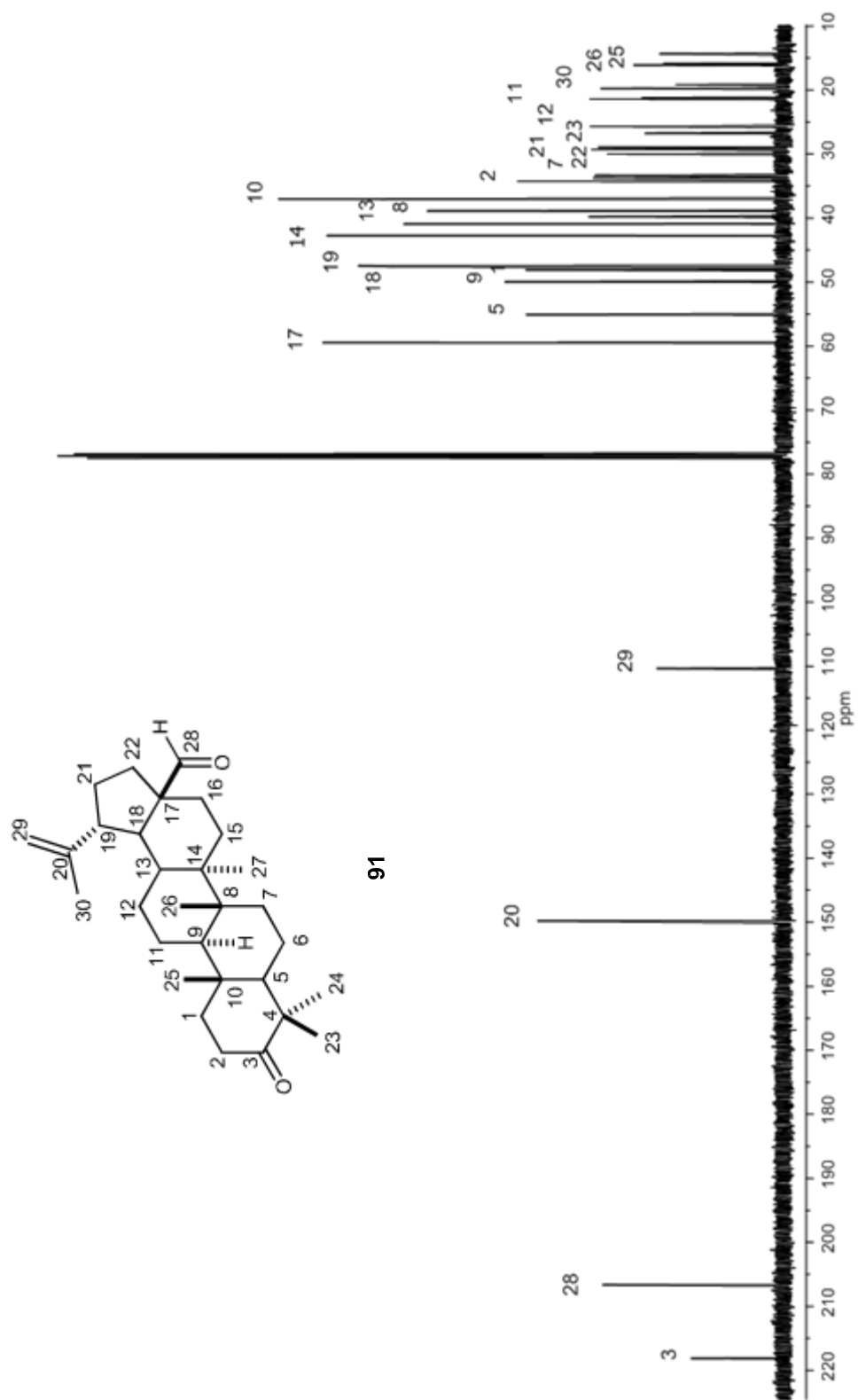


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del (-)-betulonal (91) en CDCl_3 .

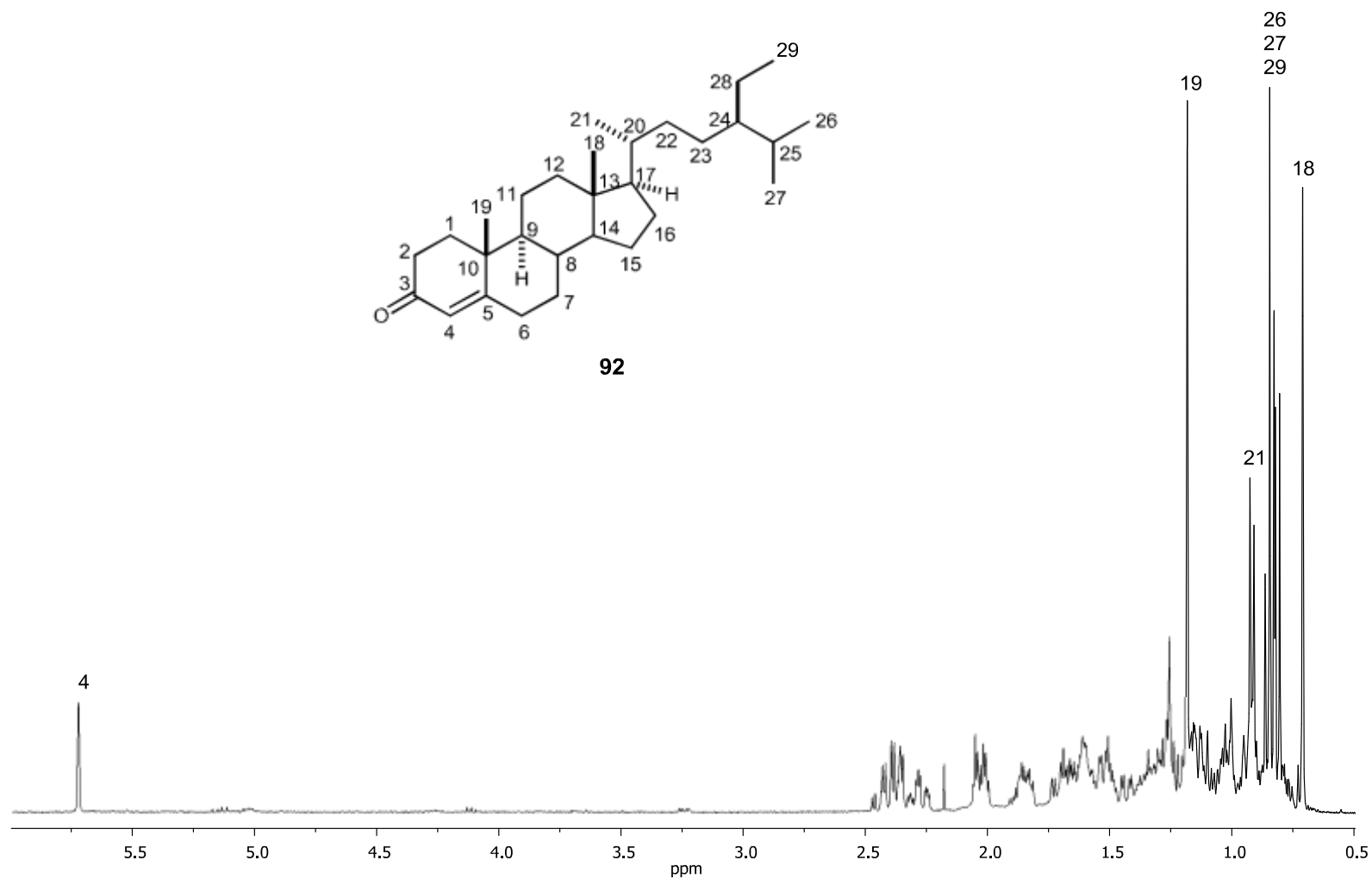


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del 3-oxo-4-en-estigmastano (**92**) en CDCl₃.

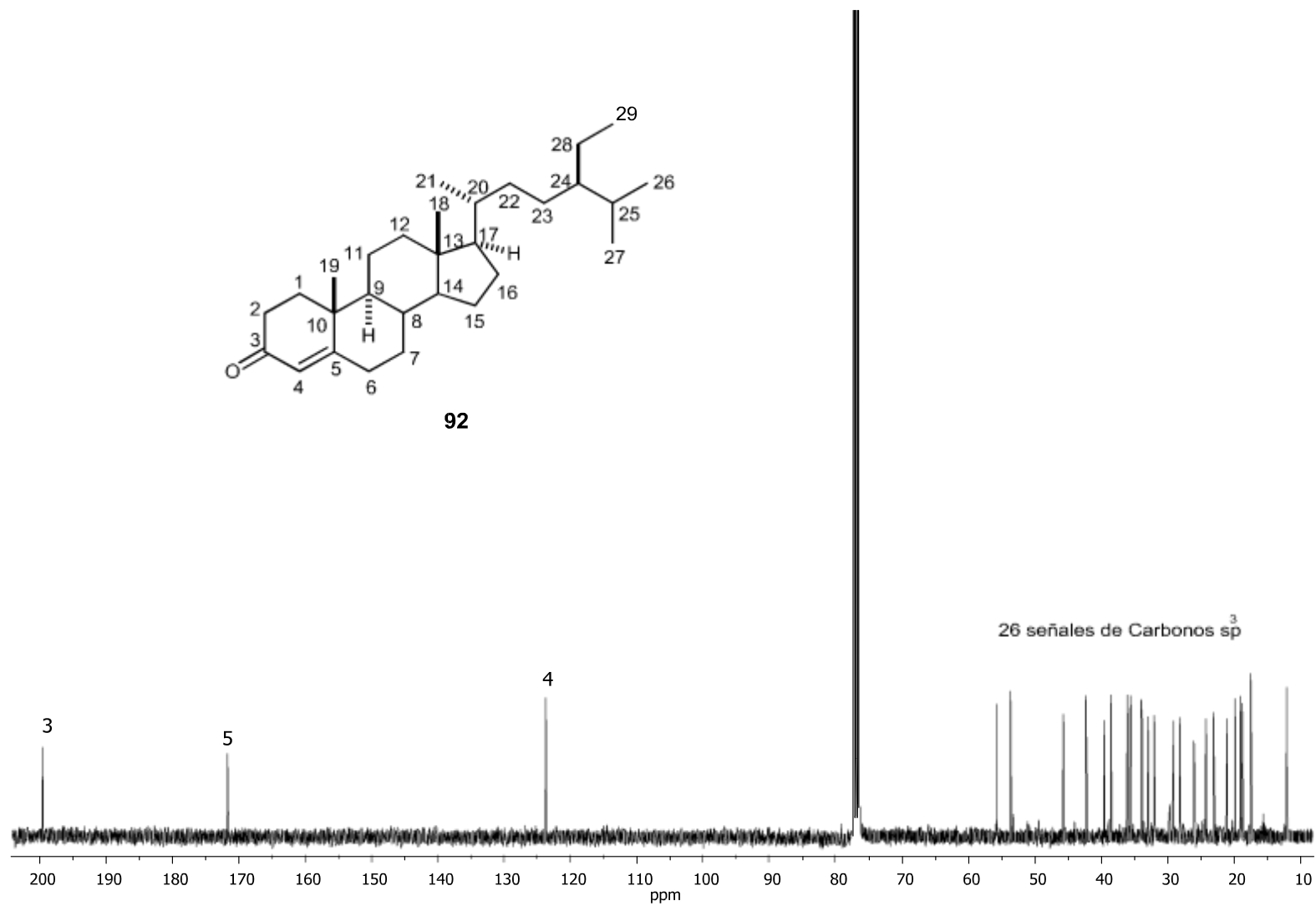


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del 3-oxo-4-en-estigmastano (92) en CDCl_3 .

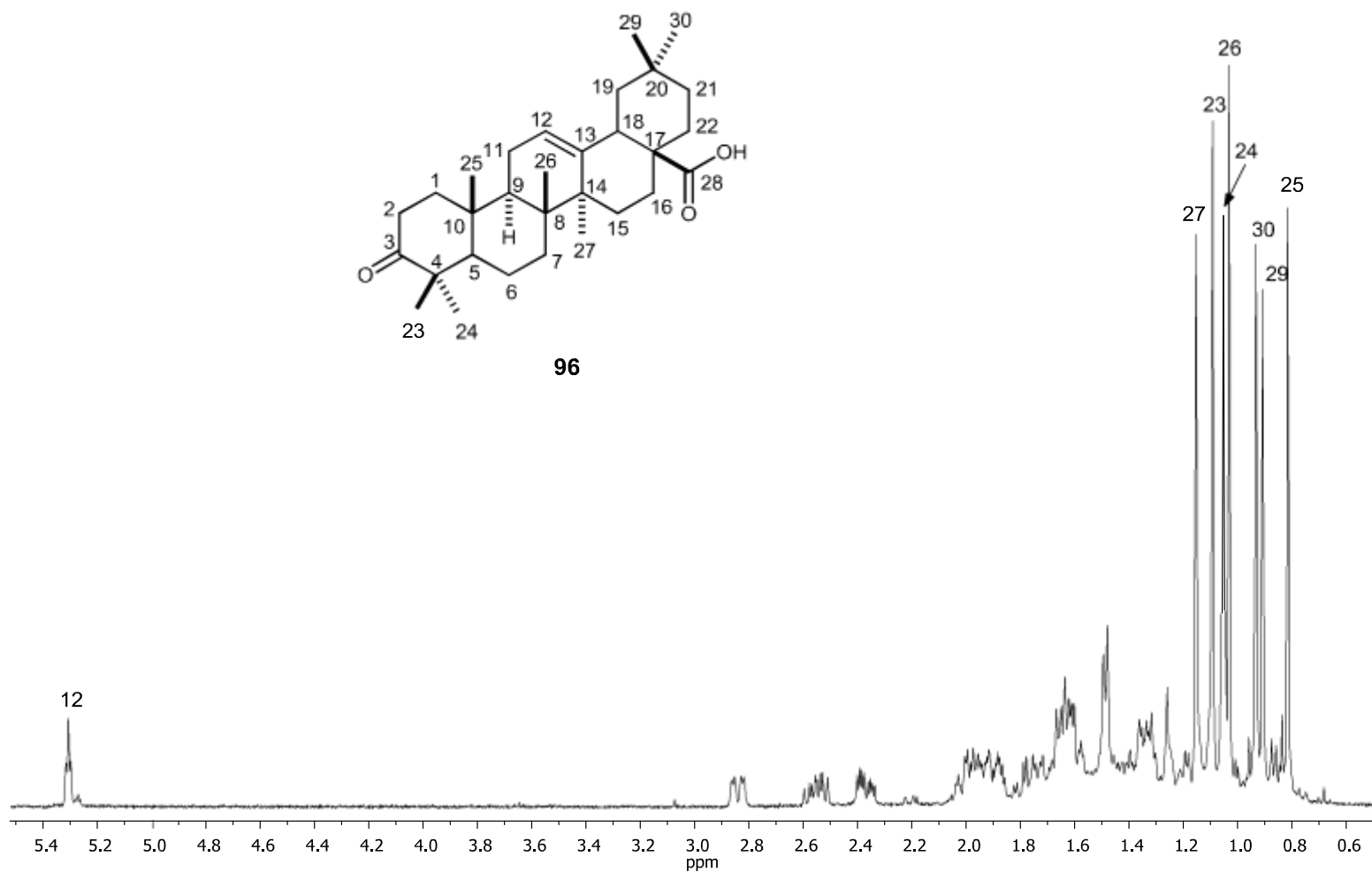


Figura 49. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del ácido 3-oxo-12-oleanen-28-oico (96) en CDCl₃.

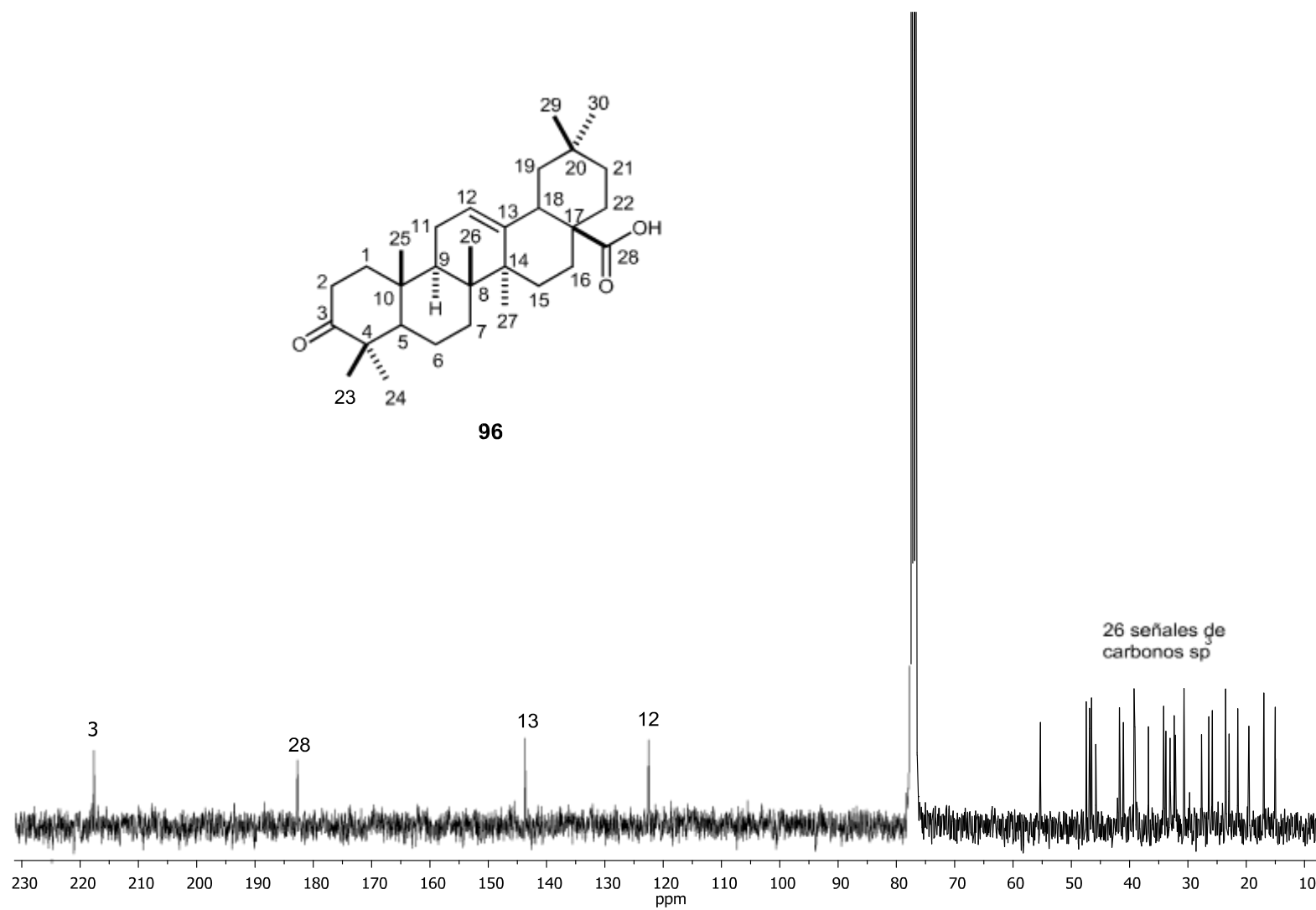


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del ácido 3-oxo-12-oleanen-28-oico (96) en CDCl_3 .

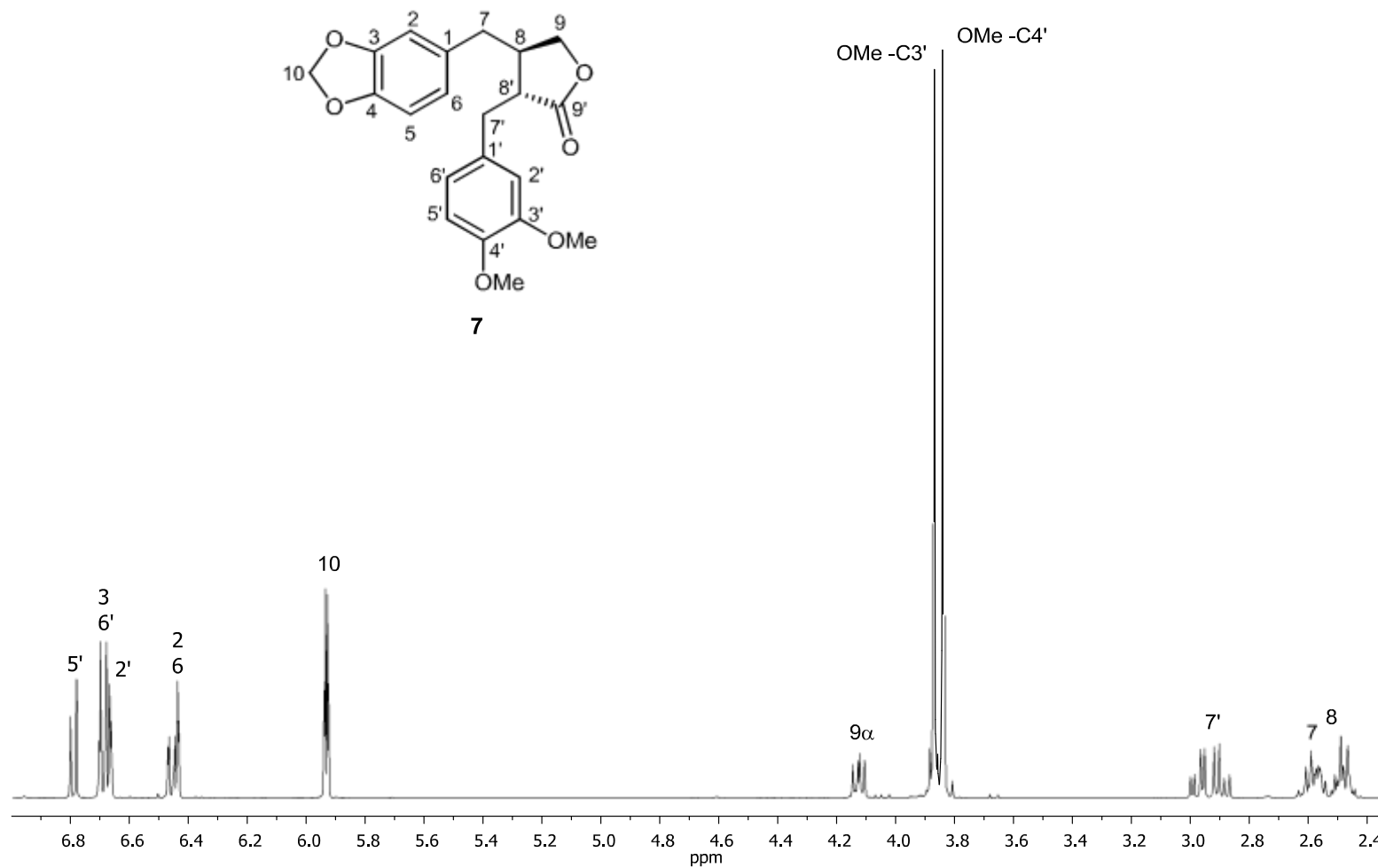


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la 5'-desmetoxyateína (7) en CDCl₃.

5.5 Obtención de 5'-desmetoxiesteganolactonas a partir de productos naturales de la resina de *Bursera fagaroides*

Los productos naturales **6** y **7**, que han sido aislados de la resina de *Bursera fagaroides* H.B.K., pueden someterse a una reacción de ciclación oxidativa, para obtener lignanos tipo dibenzociclooctano y compuestos análogos a la esteganacina (**21**), mediante reacciones sucesivas⁷¹ como se describe en la figura 52. Por ello el interés de llevar a cabo su semisíntesis y evaluar su actividad biológica y así contribuir al conocimiento de sustancias con potencial actividad citotóxica.

El lignano **7** se sometió a ciclización oxidativa⁵³ con $\text{RuO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ácido trifluoroacético (TFA), anhídrido trifluoroacético (TFAA), trifloruro de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) y CH_2Cl_2 . De esta reacción se obtuvo una mezcla de los compuestos **75** y **101**. El compuesto **75** como producto mayoritario (69%, 138.4 mg), cuya estructura se elucidó mediante sus datos espectroscópicos de RMN de ^1H y de ^{13}C , así como experimentos en 2D, como el 5'-desmetoxiisoestegano⁵¹. Este compuesto mostró $[\alpha]_D^{20} = +145.0$ (c 1.63, CHCl_3). En su espectro de RMN ^1H (Figura 53, Tabla 7) se apreció una señal simple en δ 6.76 ppm para el protón H-2', en δ 6.66 ppm una señal simple asignada al protón H-2, una señal simple en δ 6.65 ppm para H-5, en δ 6.64 ppm una señal simple correspondiente para el protón H-5'. En δ 5.97 ppm se apreció una señal doble ($J = 1.6$ Hz) característica

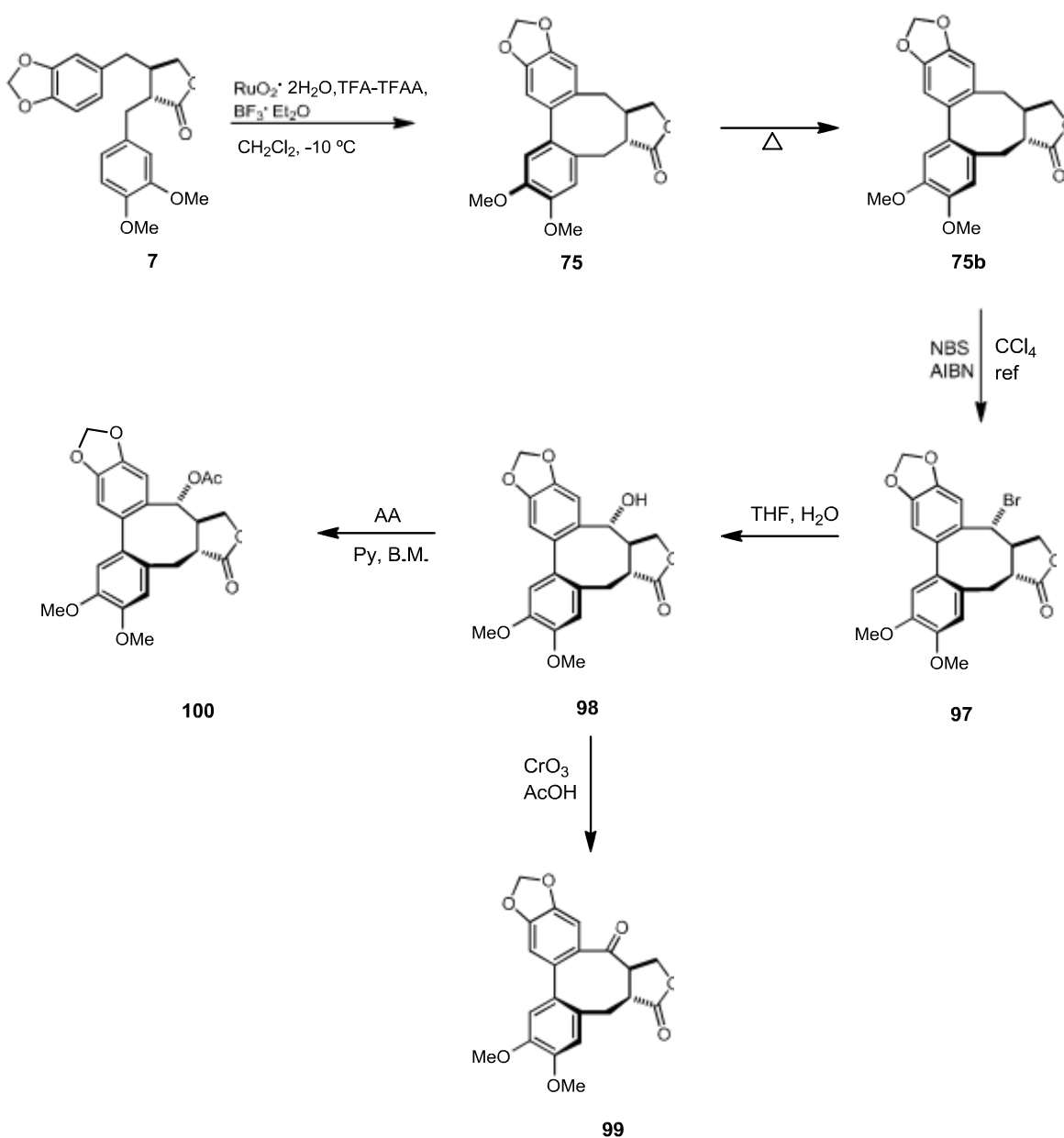


Figura 52. Metodología para obtención de lignanos tipo dibenzociclooctano.

del grupo metilendioxi (H-10), una señal doble de dobles en δ 4.36 ppm ($J= 8.5, 6.6$ Hz) correspondiente al protón H-9 α . En δ 3.76 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J= 11.0$ y 8.5 Hz) que se asignó al protón H-9 β , dos señales simples

en δ 3.90 y δ 3.83 ppm que integraron para 3 protones cada una y que correspondieron a los OMe en C-3' y C-4', respectivamente. En δ 3.14 ppm se observó una señal doble ($J= 13.5$ Hz) que se asignó a H-7' β , en δ 2.61 ppm se observó una señal doble ($J= 13.2$ Hz) que se asignó a H-7' α , en δ 2.36 ppm una señal doble de dobles ($J= 13.2$ y 9.4 Hz) asignada al protón H-7' β , una señal doble de dobles ($J= 13.5$ y 9.2 Hz) en δ 2.30 asignada para H-7' α , en δ 2.20 una señal doble de doble de doble de dobles (dddd) ($J= 13.2, 11.0, 9.4, 6.6$) correspondiente a H-8 y en δ 2.12 una señal doble de dobles ($J= 13.2$ y 9.2 Hz) asignada a H-8'.

En su espectro de ^{13}C (Figura 54, Tabla 8) presentó entre sus señales más características, la señal en δ 176.6 ppm característica de un carbonilo de lactona asignada a C-9', 4 señales típicas de carbonos aromáticos base de oxígeno en δ 148.8, 147.4, 147.1 y 146.1 ppm correspondientes a C-3', C-4, C-4' y C-3 respectivamente, 4 señales características de carbonos aromáticos cuaternarios entre δ 133.4 y 131.8 ppm, entre δ 113.8 y 108.8 ppm 4 señales características de carbonos metínicos aromáticos presentes en el compuesto C-5', C-2', C-5 y C-2 respectivamente, en δ 101.2 ppm la señal para C-10 del grupo metilendioxi, en δ 70.0 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. En δ 56.0 y 55.9 ppm se apreciaron los carbonos de OMe en C-3' y C-4', respectivamente. A frecuencias bajas entre δ 49.9 y 32.0 el resto de las señales de los carbonos alifáticos sp^3 correspondientes a C-8', C-8, C-7 y C-7'.

El espectro HMBC de **75** (Figura 55) presentó la correlación a tres enlaces entre y H-2' con C-7', así como H-2 con C-7, también se observó la correlación de H-9 α con C-8', la correlación a dos y tres enlaces de H-2' con C-1' y C-6' respectivamente, así como la de H-10 con C-3 y C-4.

El compuesto **101** se obtuvo como producto minoritario (7%, 14 mg) el cual se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos de RMN en 1D y 2D, como desmetoxi-desmetilendioxiisoestegano (**101**). Este compuesto mostró $[\alpha]_D^{20} = +150.8$ (c 1.00, CHCl₃). En su espectro de RMN ¹H (Figura 56, Tabla 7) se apreció en δ 6.71 ppm una señal simple que integró para 2 protones asignadas a los protones H-2 y H-2', una señal simple en δ 6.67 ppm para el protón H-5, en δ 6.63 ppm una señal simple asignada al protón H-5'. En δ 5.87 y 5.76 ppm se apreciaron 2 señales simples anchas característica de protones de grupos hidroxilo asignadas a OH en C-4 y C-3, respectivamente, una señal doble de dobles en δ 4.34 ppm ($J=8.8, 6.4$ Hz) correspondiente al protón H-9 α . En δ 3.76 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J=10.9$ y 8.6 Hz) que se asignó al protón H-9 β , dos señales simples en δ 3.87 y δ 3.81 ppm que integraron para 3 protones cada una y que correspondieron a los OMe en C-3' y C-4', respectivamente. En δ 3.09 ppm se observó una señal doble ($J=13.5$ Hz) que se asignó a H-7' β , en δ 2.57 ppm se observó una señal doble ($J=13.2$ Hz) que se asignó a H-7 α , en δ 2.31 ppm una señal doble de dobles ($J=13.2$ y 9.3 Hz) asignada al protón H-7 β , una señal doble de dobles ($J=13.5$ y 9.1 Hz) en δ 2.25

asignada para H-7' α , en δ 2.16 una señal múltiple correspondiente a H-8 y una señal doble de dobles ($J=13.2$ y 9.1 Hz) en δ 2.11 para H-8'.

En su espectro de ^{13}C (Figura 57, Tabla 8) presentó, entre sus señales más características, la señal en δ 177.4 ppm de un carbonilo de lactona asignada a C-9', 4 señales típicas de carbonos aromáticos base de oxígeno de los grupos OMe y OH en δ 148.6, 146.9, 143.7 y 141.8 ppm correspondientes a C-4', C-3', C-4 y C-3, respectivamente, 4 señales características de carbonos aromáticos cuaternarios entre δ 132.6 y 131.4 ppm C-1, C-1', C-6' y C-6, entre δ 118.0 y 111.6 ppm 4 señales de carbonos metínicos aromáticos presentes en el compuesto, en δ 70.3 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. En δ 56.0 ppm se apreciaron los carbonos de OMe en C-3' y C-4'. A frecuencias bajas en δ 50.1, 47.1, 33.8 y 32.0 el resto de las señales de los carbonos alifáticos sp^3 correspondientes a C-8, C-8', C-7 y C-7', respectivamente.

El espectro HMBC de **101** (Figura 58) presentó la correlación a tres enlaces entre y H-2' con C-7', así como H-2 con C-7, la correlación a dos y tres enlaces de H-2' con C-1' y C-6' respectivamente, así como la de H-10 con C-3 y C-4. El resto de las correlaciones se aprecian en la figura 58.

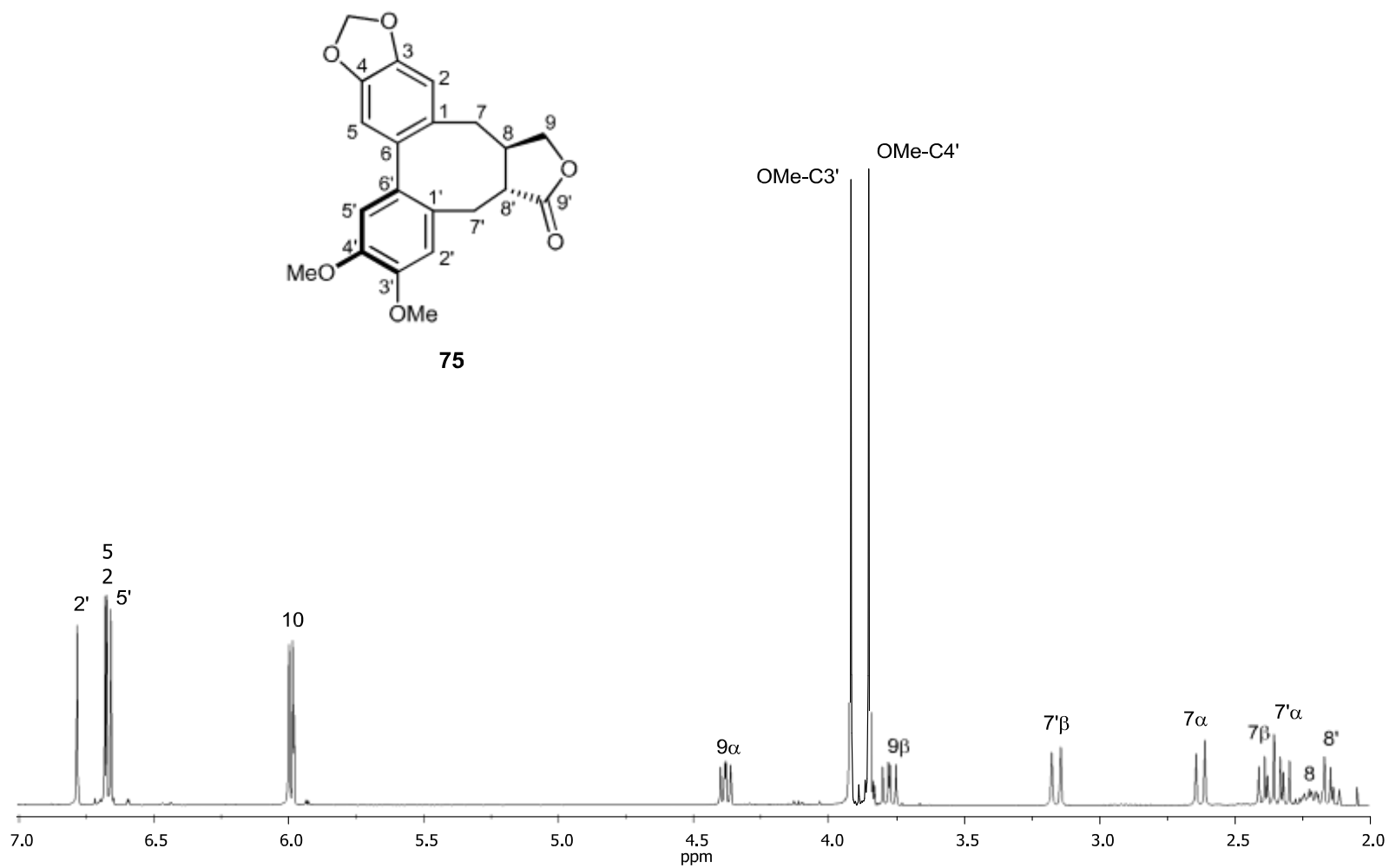


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la (-)-5'-desmetoxiisoestegano (75) en CDCl₃.

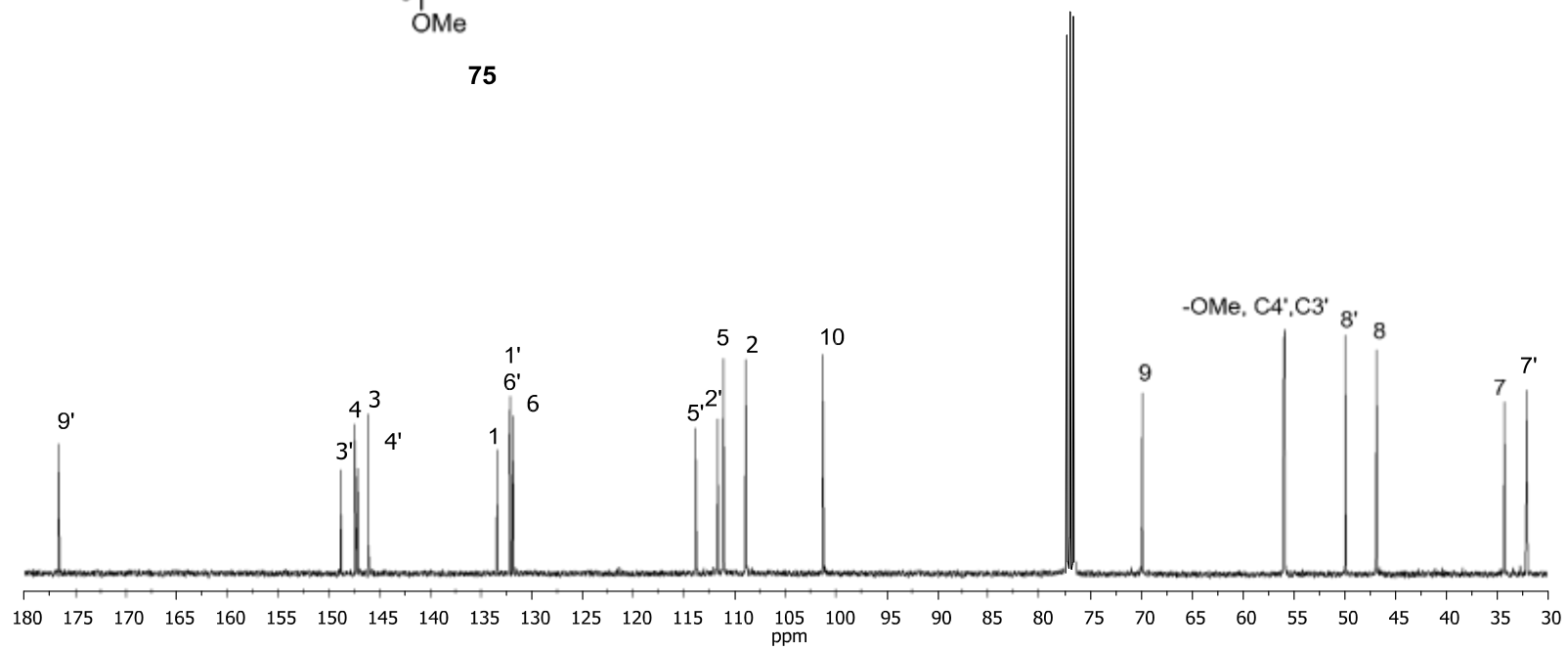
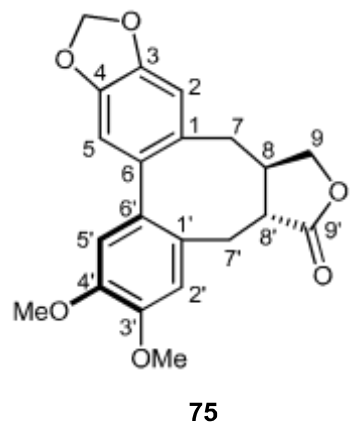


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la (-)-5'-desmetoxiisoestegano (**75**) en CDCl_3 .

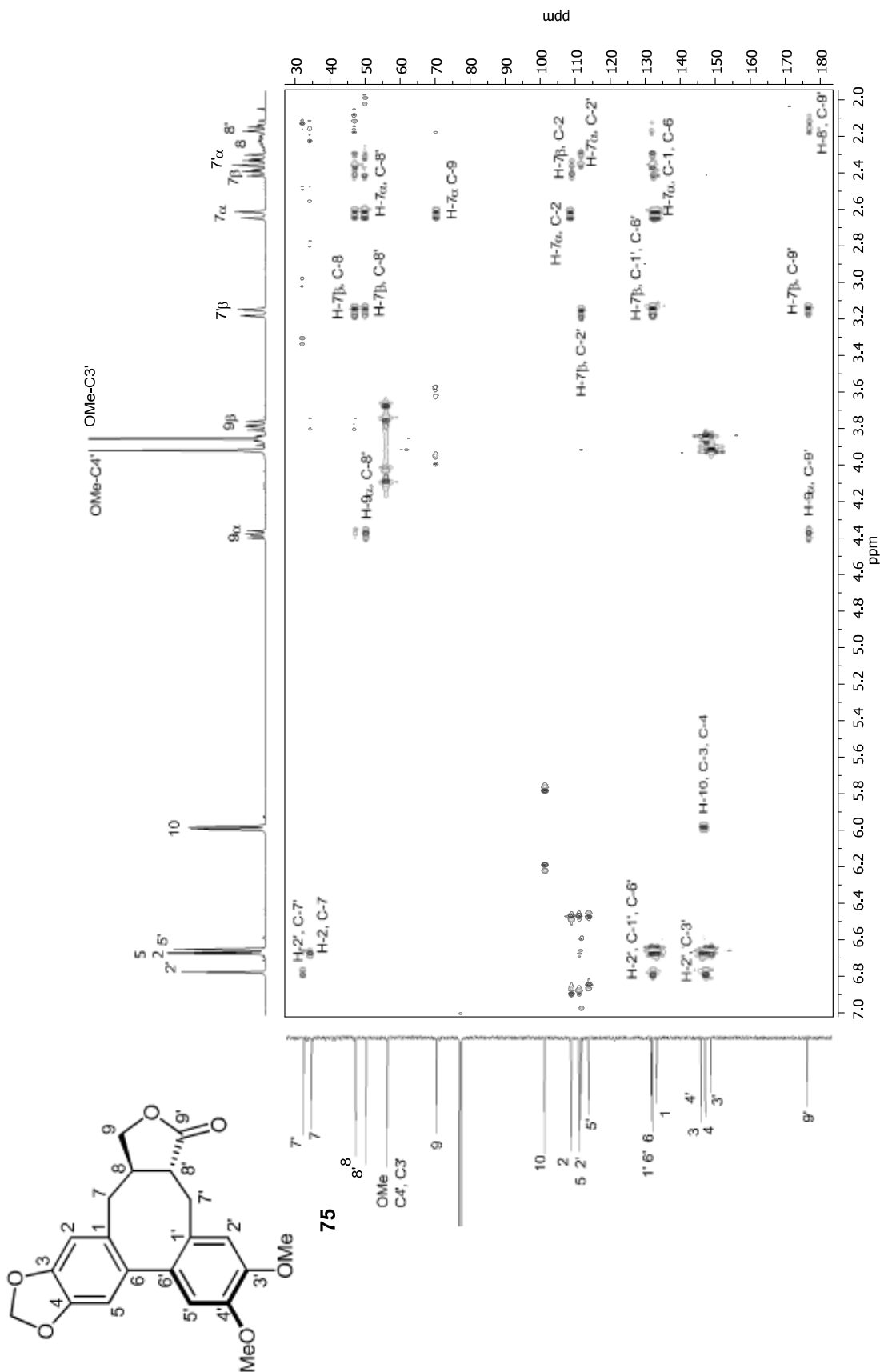


Figura 55. Espectro HMBC del (+)-5'-desmetoxisoestegano (**75**) en CDCl₃.

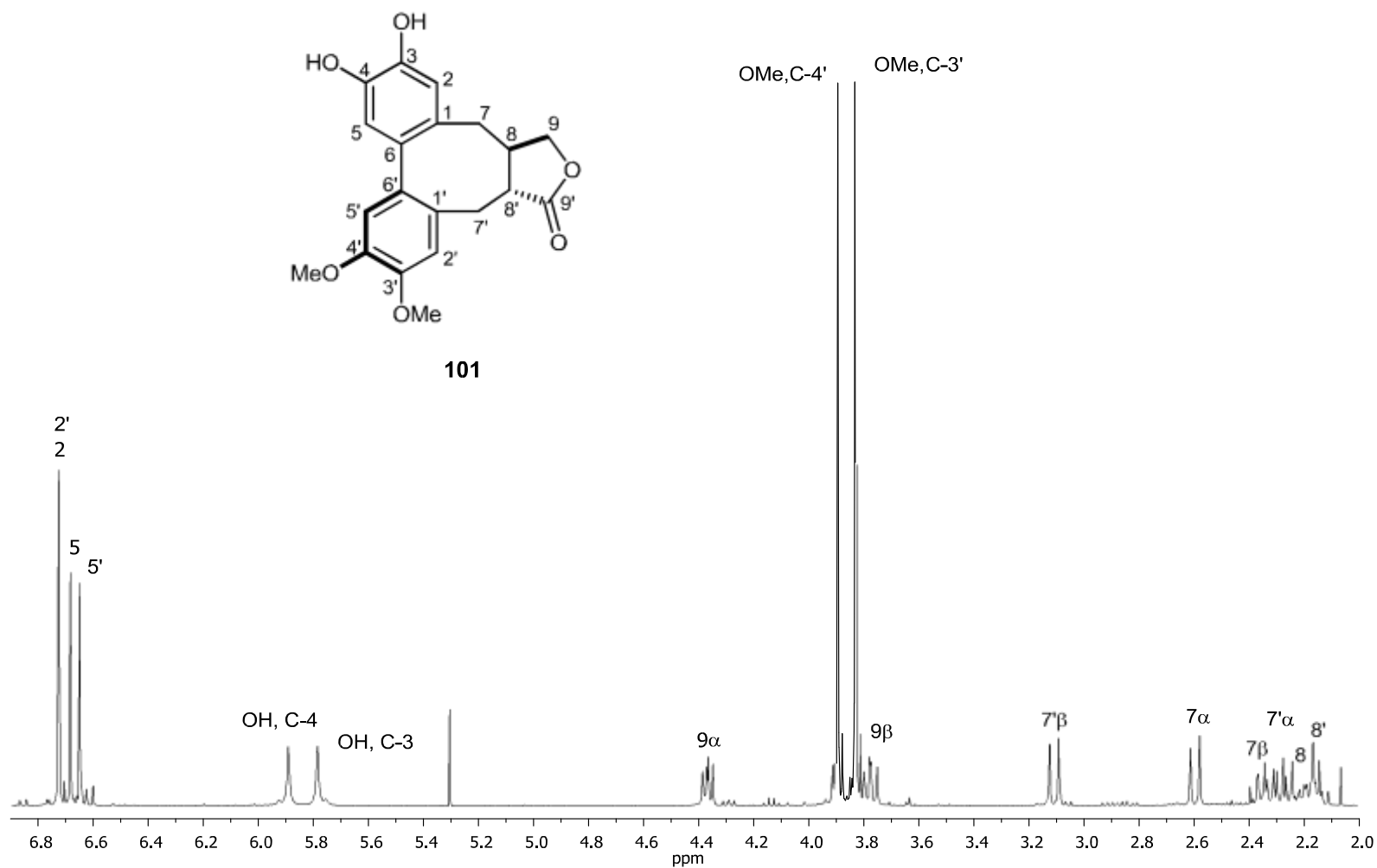
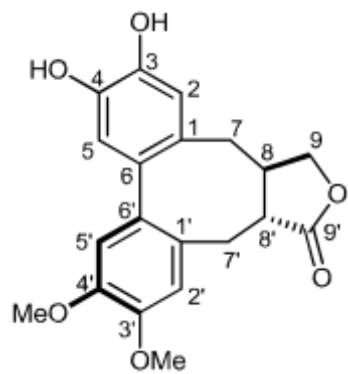


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la (+)-5'-desmetoxi-desmetilendioxiestegano (101) en CDCl₃.



101

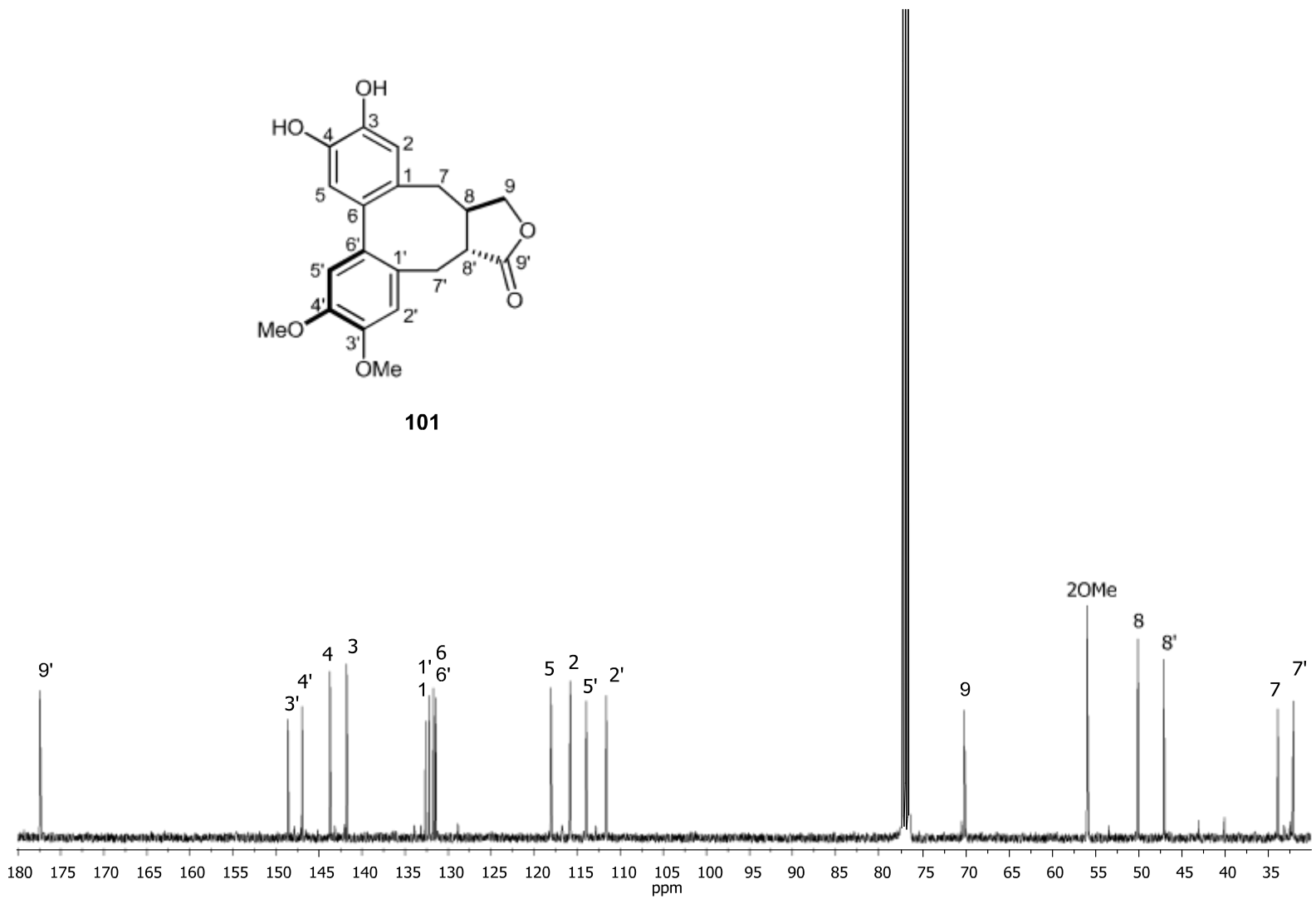
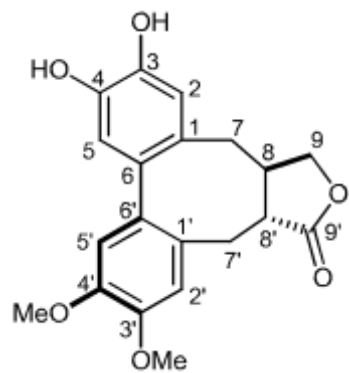


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la (+)-5'-desmetoxi-desmetilendioxiestegano (**101**) en CDCl_3 .



101

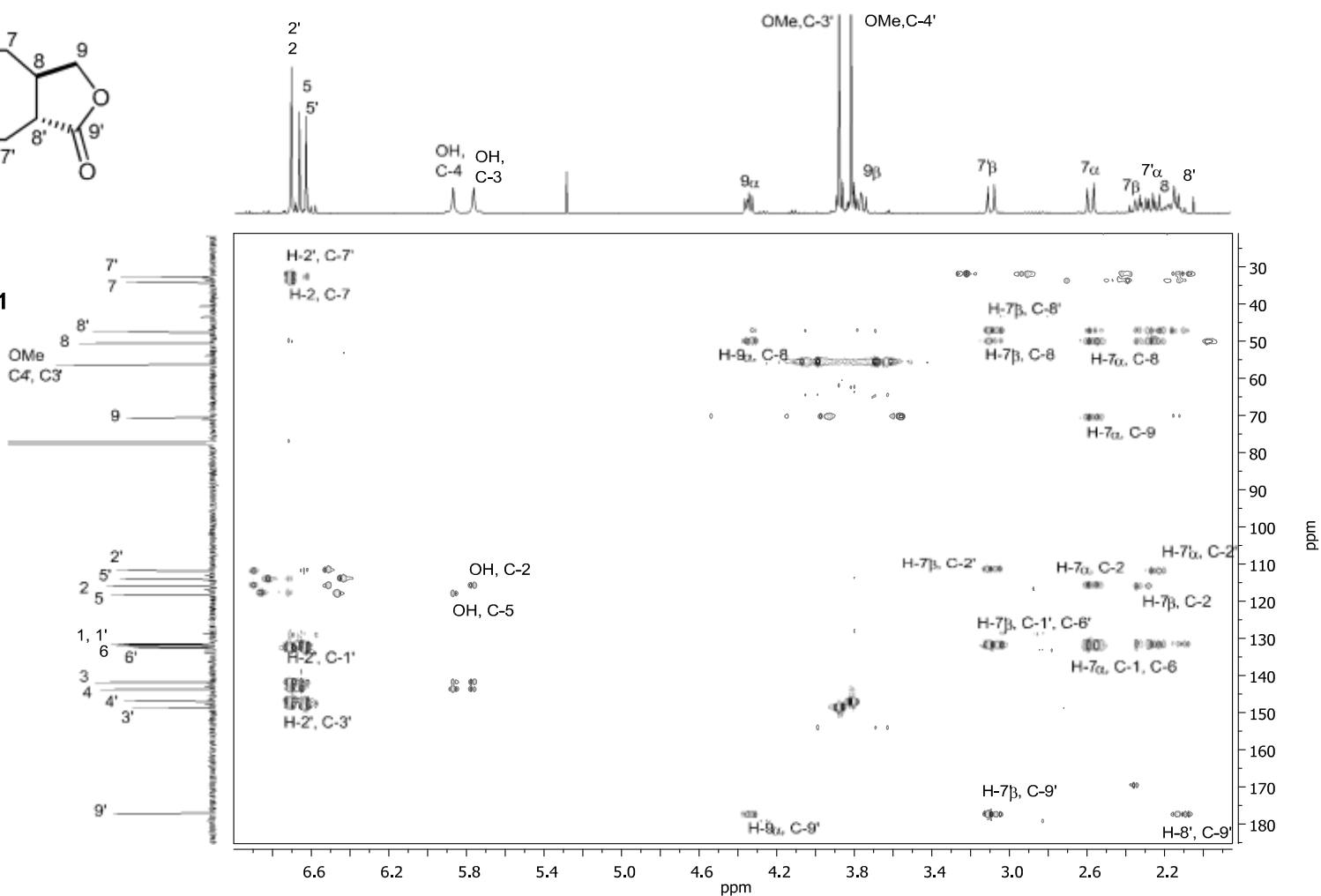


Figura 58. Espectro HMBC del (+)-5'-desmetoxi-desmetilendioxiestegano (**101**) en CDCl₃.

Tabla 7. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (δ en ppm, mult., J en Hz) a dibenzociclooctanos **75** y **101** (400 MHz, CDCl_3).

Protón	δ_{H} , mult. (J in Hz)	
	(+)-5'-desmetoxiisoestegano (75)	(+)-5'-desmetoxi-desmetilendioxiisoestegano ^b (101)
2	6.66, s	6.71, s
5	6.65, s	6.67, s
7 α	2.61, d (13.2)	2.57, d (13.2)
7 β	2.36, dd (13.2, 9.4)	2.31, dd (13.2, 9.3)
8	2.20, dddd (13.2, 11.0, 9.4, 6.6)	2.16, m
9 α	4.36, dd (8.5, 6.6)	4.34, dd (8.6, 6.4)
9 β	3.76, dd (11.0, 8.5)	3.76, dd (10.9, 8.6)
10	5.97, d (1.6)	—
2'	6.76, s	6.71, s
5'	6.64, s	6.63, s
7' α	2.30, dd (13.5, 9.2)	2.25, dd (13.5, 9.1)
7' β	3.14, d (13.5)	3.09, d (13.5)
8'	2.12, dd (13.2, 9.2)	2.11, dd (13.2, 9.1)
OMe-3'	3.90, s	3.81, s
OMe-4'	3.83, s	3.87, s

^aAsignados por gCOSY, gHMQC y gHMBC.

^bOH δ_{H} : 5.87, s a, y 5.76 s a.

Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C (δ en ppm) de los dibenzociclooctanos **75** y **101** (100 MHz, CDCl_3).

Carbono, mult.	δ_{C}	
	(+)-5'-desmetoxiisostegano (75)	(+)-5'-desmetoxi- desmetilendioxiisostegano (101)
1, C	133.4	132.6
2, CH	108.8	115.8
3, C	147.1	141.8
4, C	147.4	143.7
5, CH	111.0	118.0
6, C	132.2	131.4
7, CH ₂	34.2	33.8
8, CH	46.9	50.1
9, CH ₂	70.0	70.3
10, CH ₂	101.2	—
1', C	132.1	132.2
2', CH	111.0	111.6
3', C	148.8	146.9
4', C	146.1	148.6
5', CH	113.8	113.9
6', C	131.8	131.7
7', CH ₂	32.0	32.0
8', CH	49.9	47.1
9', C	176.6	177.4
OMe-3'	55.9	56.0
OMe-4'	56.0	56.0

Asignados por gHMBC y gHMBC.

El compuesto **75** se sometió a calentamiento a 200 °C con la finalidad de cambiar su conformación a **75a**, obteniéndose en una relación 3:2 respectivamente.

Posteriormente, la mezcla se sometió a bromación bencílica con NBS, AIBN en

CCl₄ para obtener **97**. El crudo de la reacción se cromatografió por CC en gel de sílice utilizando CHCl₃-AcOEt (9:1; 120 mL, 1:1; 100 mL) y AcOEt (60 mL). De la fracción 17-22 se obtuvo un compuesto en forma de miel amarilla (18 mg, 57%) que mostró $[\alpha]_D^{20} = -141.7$ (c 0.93, CHCl₃) y que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁷¹, como 5'-desmetoxiesteganol (**98**).

En su espectro de RMN ¹H (Figura 59, Tabla 9) se apreció una señal simple en δ 6.82 ppm para el protón H-5', en δ 6.80 ppm una señal simple correspondiente a H-2, una señal simple en δ 6.61 ppm que integró para 2 protones asignadas a los protones H-2' y H-5. En δ 6.02 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J= 2.8, 1.2$ Hz) característica del grupo metilendioxi (H-10), una señal doble ($J=9.6$ Hz) en δ 4.55 ppm correspondiente al protón base de oxígeno H-7 β , una señal doble de dobles en δ 4.48 ppm ($J=8.7, 7.2$ Hz) correspondiente al protón H-9 α . En δ 3.95 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J=10.3$ y 8.7 Hz) que se asignó al protón H-9 β . En δ 3.88 una señal simple que integró para 6 protones correspondiente a los grupos OMe en C-3' y C-4'. En δ 3.07 ppm se observó una señal doble ancha ($J=13.9$ Hz) que se asignó a H-7' α , en δ 2.68 ppm una señal doble de dobles ($J=13.9$ y 9.5 Hz) asignada al protón H-7' β , una señal doble de dobles ($J=13.3$ y 9.5 Hz) en δ 2.53 asignada a H-8' y en δ 2.45 una señal dddd ($J=13.3, 10.3, 9.6, 7.2$) correspondiente a H-8.

En su espectro de ^{13}C (Figura 60, Tabla 10) presentó, entre sus señales más características, la señal en δ 177.8 ppm característica de un carbonilo de lactona asignada a C-9', 4 señales de carbonos aromáticos base de oxígeno en δ 148.8, 147.7, 147.7 y 147.2 ppm correspondientes a C-4', C-3', C-4, C-3, 4 señales de carbonos aromáticos cuaternarios entre δ 133.4 y 129.0 ppm para C-1, C-6, C-6', y C-1', entre δ 113.1 y 111.2 ppm 4 señales características de carbonos metínicos aromáticos asignadas a C-5, C-5', C-2' y C-2 respectivamente, en δ 101.7 ppm la señal para C-10 del grupo metilendioxi, en δ 78.3 ppm una señal para C-7 base de alcohol bencílico y en δ 71.8 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. En δ 56.0 ppm se apreciaron los carbonos de OMe en C-3' y C-4'. A frecuencias bajas en δ 44.9, 42.7 y 29.8 el resto de las señales de los carbonos alifáticos sp^3 correspondientes a C-8, C-8' y C-7'.

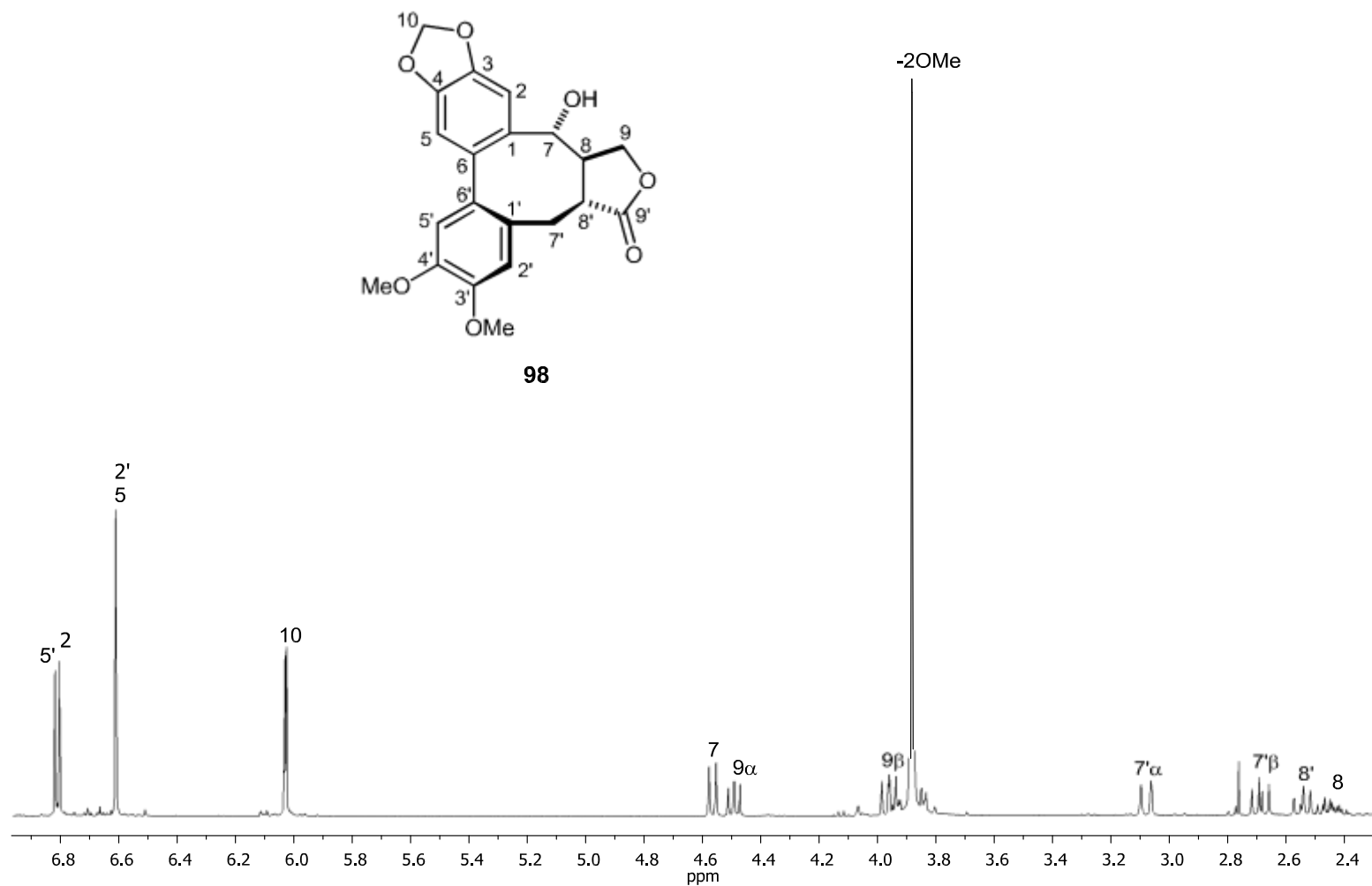


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del (-)-5'-desmetoxiesteganol (98) en CDCl₃.

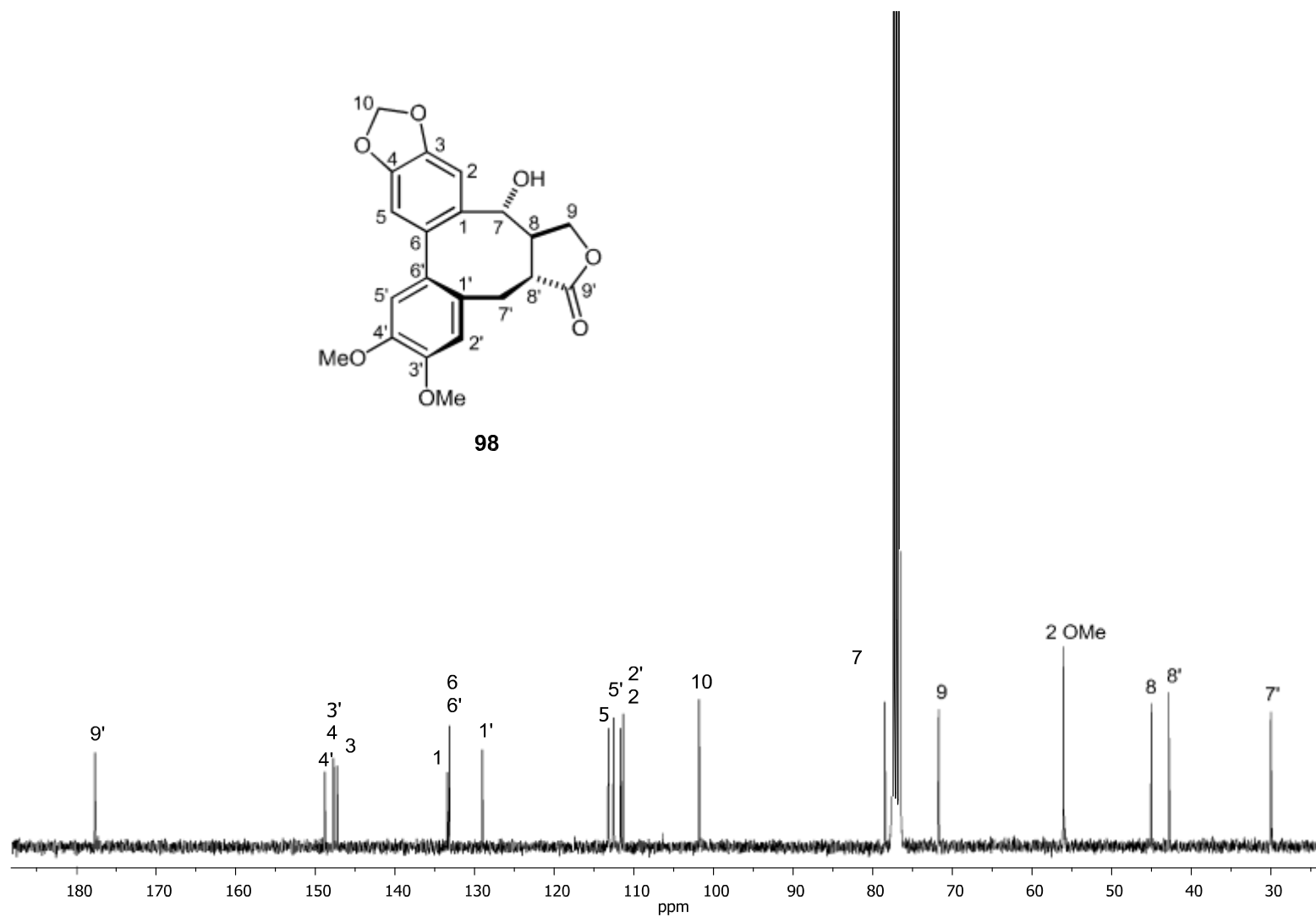


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la (-)-5'-desmetoxiesteganol (98) en CDCl_3 .

En adición, **98** (22 mg) se sometió a una reacción de oxidación de Jones en ácido acético glacial (1.5 mL), posteriormente a esta solución se adicionó CrO₃ (22 mg) en H₂O (1 mL) a 0°C.⁷² El crudo de reacción se purificó por CC en gel de sílice utilizando CHCl₃-AcOEt (49:1; 160 mL, 9:1; 50 mL) y AcOEt (50 mL), se colectaron eluatos de 10 mL para obtener un total de 26 fracciones, las cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación. De la fracción 11-16 se obtuvo un compuesto en forma de un líquido viscoso amarillo (8 mg, 36.4%) que mostró $[\alpha]_D^{20} = -136.0$ (*c* 0.0035, CHCl₃) y que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos como la (-)-5'-desmetoxiesteganona (**99**). El espectro de RMN ¹H (Figura 61, Tabla 9) fue muy similar al del compuesto **98** y mostró 4 señales simples de protones aromáticos, en δ 7.61, δ 6.77, δ 6.71 y δ 6.69 ppm asignada a los protones H-2, H-2', H-5' y H-5, respectivamente. En δ 6.11 y 6.10 ppm se apreciaron dos señales dobles (*J*= 1.2 Hz) de un sistema AB para el grupo metilendioxi (H-10). La diferencia con **98** es la sustitución en C-7, un grupo cetona fue sustituido por un grupo hidroxilo producto de la oxidación en **98**, se hizo evidente por la desaparición de la señal doble (*J*=9.6 Hz) en δ 4.56 ppm correspondiente al protón base de oxígeno H-7 α , también se apreció una señal doble de dobles en δ 4.54 ppm (*J*=10.5, 9.3 Hz) correspondiente al protón H-9 β . En δ 4.32 ppm se apreció una señal doble de dobles (*J*=9.3 y 6.9 Hz) que se asignó al protón H-9 α . En δ 3.91 y 3.88 dos señales simples que integraron para 3 protones correspondientes a los grupos OMe en C-3' y C-4', respectivamente. El

resto de los protones presentaron pequeñas modificaciones en cuanto a desplazamiento químico con respecto a **98**. De igual manera, el espectro RMN de ^{13}C de la sustancia **99** (Tabla 10) fue muy semejante al del compuesto **98**. A diferencia de este último, que presentó una señal adicional de un grupo carbonilo de cetona a δ 194.6 para C-7. En su experimento HMBC se confirmó la correlación entre la señal de H-2 y C-7 del grupo carbonilo.

Finalmente, el compuesto **98** (25 mg) se hizo reaccionar con anhídrido acético y piridina en baño maría⁹, conduciendo al producto acetilado **100**, el cual se purificó por CC en gel de sílice, utilizando CHCl_3 -AcOEt y AcOEt como eluyentes. De la fracción 11-22 se aisló un compuesto en forma miel transparente (21 mg, 84%) que mostró $[\alpha]_D^{20} = -113.5$ (c 1.1, CHCl_3) y que se caracterizó como 5'-desmetoxiesteganacina (**100**) mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁷¹. Su espectro de RMN de ^1H (Figura 62) fue muy similar al del compuesto **98**, mostrando 4 señales simples de protones aromáticos, en δ 6.87, δ 6.84, δ 6.60 y δ 6.59 ppm asignadas a los protones H-2, H-5', H-2' y H-5, respectivamente. En δ 6.02 ppm se apreció una señal doble ($J=1.2$ Hz) características del grupo metilendioxi (H-10). La diferencia con **98** fue la esterificación en C-7, evidenciado por la señal doble ($J=9.5$ Hz) en δ 5.88 ppm correspondiente al protón base de éster H-7 β . En adición se observó una señal doble de dobles en δ 4.23 ppm ($J=8.7, 7.0$ Hz) correspondiente al protón H-9 α , en δ 3.95 ppm se apreció una señal doble de dobles ($J=10.4$ y 8.7 Hz) que se asignó

al protón H-9 β . El resto de los protones presentaron pequeñas modificaciones en cuanto a desplazamiento químico con respecto al (-)-desmetoxiesteganol (**98**) (Tabla 9).

De igual manera, el espectro RMN de ^{13}C de la sustancia **100** fue muy semejante al del compuesto **98**. En su espectro de ^{13}C (Figura 63 y Tabla 10) presentó, entre sus señales más características, la señal en δ 177.3 ppm de un carbonilo de lactona que se asignó a C-9', en δ 170.3 ppm se apreció la señal del carbonilo del grupo acetato, 4 señales típicas de carbonos aromáticos base de oxígeno en δ 148.7, 148.1, 147.6 y 147.0 ppm para a C-4', C-3', C-4, y C-3 y respectivamente, 4 señales de carbonos aromáticos cuaternarios entre δ 135.1 y 128.9 ppm para C-6, C-6', C-1 y C-1', entre δ 113.1 y 111.3 ppm 4 señales características de carbonos metínicos aromáticos presentes en el compuesto asignadas a C-5', C-5, C-2 y C-2', en ese orden, en δ 101.7 ppm la señal para C-10 del grupo metilendioxi, en δ 77.0 ppm una señal para C-7 base de éster y en δ 70.9 ppm una señal base de lactona correspondiente a C-9. En δ 56.0 ppm se apreciaron los carbonos de OMe en C-3' y C-4'. A frecuencias bajas, en δ 43.4, 42.7, 30.0 y 21.1, se observaron el resto de las señales de los carbonos alifáticos correspondientes a C-8, C-8', C-7 y para el carbono sp^3 del grupo acilo (AcO). En su experimento HMBC (Figura 64) se confirmó la correlación entre la señal de H-2 y C-7 del grupo carbonilo base de éster y H-7 β con C-2, así como también la correlación entre la señal de H-2' con C-7' del carbono bencílico como se muestra en la Figura 64.

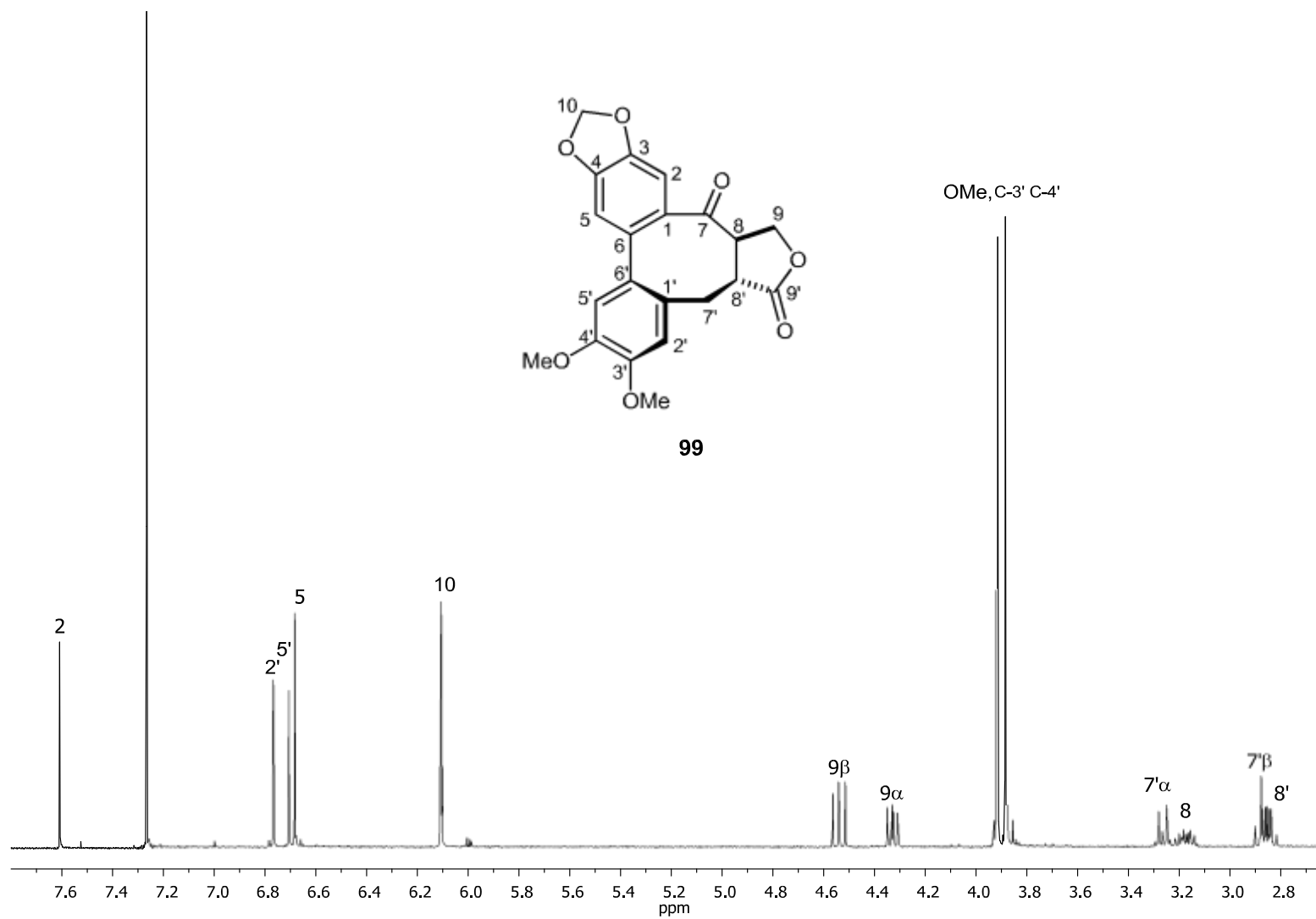


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la (-)-5'-desmetoxiestegano (**99**) en CDCl_3 .

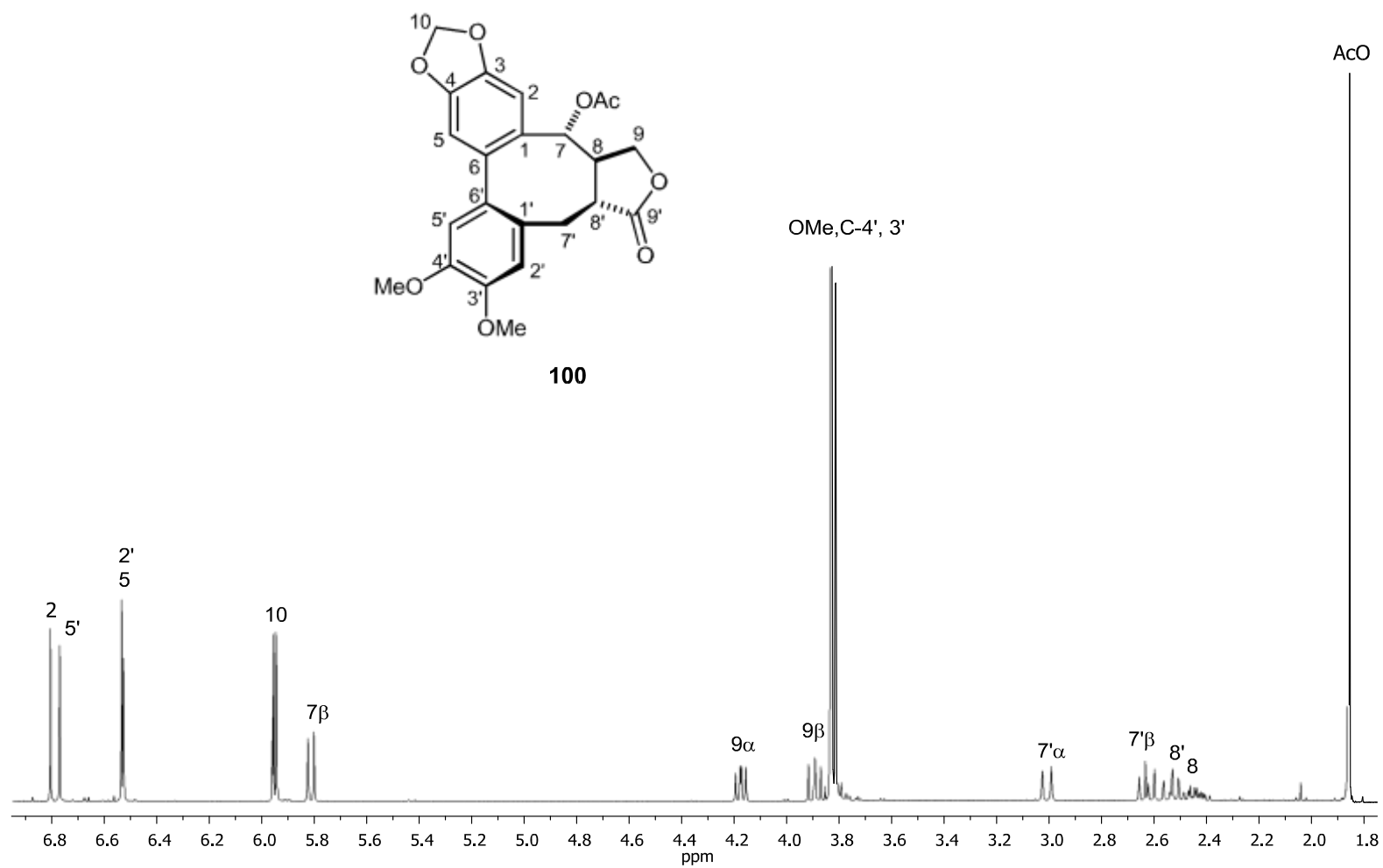


Figura 62. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la (-)-5'-desmetoxiesteganina (**100**) en CDCl₃.

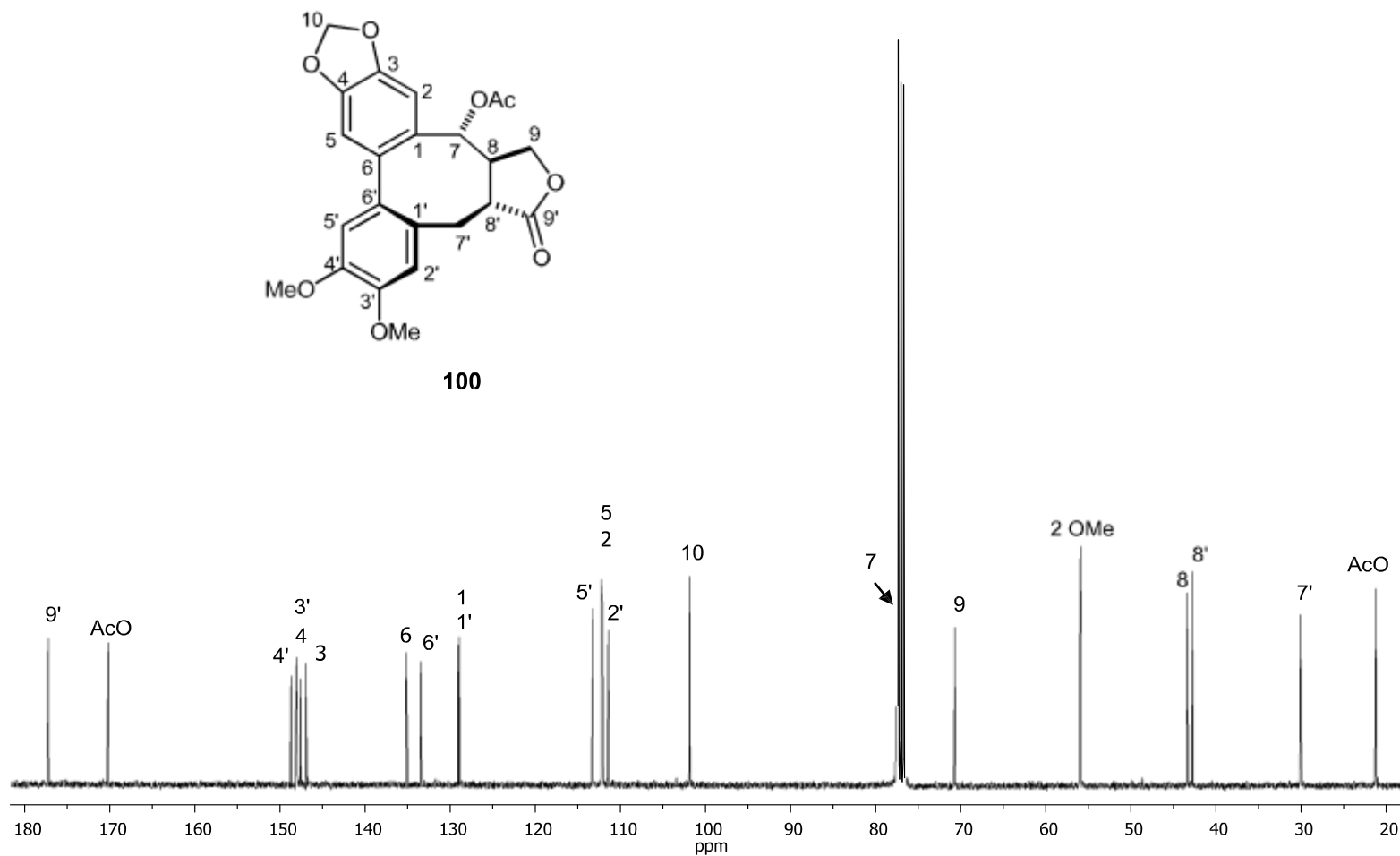


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la (-)-5'-desmetoxiesteganacina (100) en CDCl_3 .

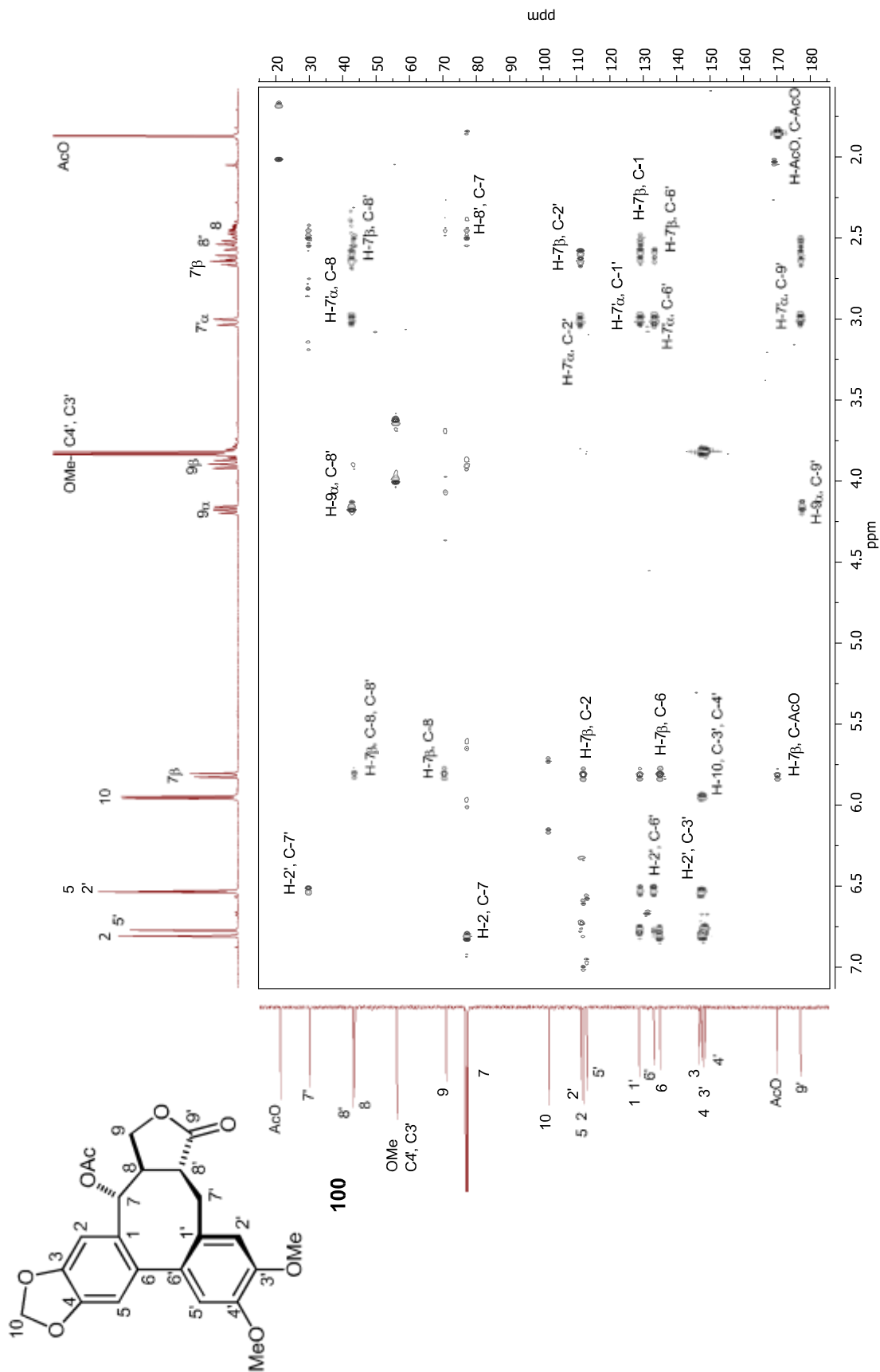


Figura 64. Espectro HMBC del (-)-5'-desmetoxiesteganina (100) en CDCl₃.

9. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (δ en ppm, mult., J en Hz) de los dibenzociclooctanos **98–100** (400 MHz, CDCl_3).

Protón	δ_{H} , mult. (J in Hz)		
	(-)-5'-desmetoxiesteganol (98)	(-)-5'-desmetoxisteganona (99)	(-)-5'-desmetoxesteganacina ^b (100)
2	6.80, s	7.61, s	6.87, s
5	6.61, s	6.68, s	6.60, s
7 α	—	—	—
7 β	4.55, d (9.6)	—	5.88, d (9.5)
8	2.45, dddd (13.3, 10.3, 9.6, 7.2)	3.18, ddd (13.7, 10.5, 6.9)	2.50, dddd (13.1, 10.4, 9.5, 7.0)
9 α	4.48, dd (8.7, 7.2)	4.32, dd (9.3, 6.9)	4.23, dd (8.7, 7.0)
9 β	3.95, dd (10.3, 8.7)	4.54, dd (10.5, 9.3)	3.95, dd (10.4, 8.7)
10	6.02, d (1.2)	6.10, d (1.6)	6.02, d (1.6)
2'	6.61, s	6.77, s	6.59, s
5'	6.82, s	6.71, s	6.84, s
7' α	3.07, br d (13.9)	3.27, d (12.8)	3.07, br d (13.7)
7' β	2.68, dd (13.9, 9.5)	2.88, dd (13.1, 9.1))	2.69, dd (13.7, 9.6)
8'	2.53, dd (13.3, 9.5)	2.86, ddd (13.7, 9.0, 0.7)	2.60, ddd (13.1, 9.6, 0.9)
OMe-3'	3.88, s	3.91, s	3.89, s
OMe-4'	3.88, s	3.88, s	3.88, s

^aAsignados por gCOSY, gHMQC y gHMBC.

^bAc δ_{H} : 1.92 s.

Tabla 10. Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C (δ en ppm) de los dibenzociclooctanos **98–100** (100 MHz, CDCl_3).

Carbono, mult.	δ_{C}		
	(-)-5'-desmetoxiesteganol (98)	(-)-5'-desmetoxiesteganoa (99)	(-)-5'-desmetoxiesteganacina ^b (100)
1, C	133.4	130.6	129.0
2, CH	111.2	112.1	112.0
3, C	147.2	147.8	147.0
4, C	147.7	151.8	147.6
5, CH	113.1	111.3	112.1
6, C	133.1	138.2	135.1
7, CH	78.3	194.6, C	77.2
8, CH	44.9	49.4	43.4
9, CH ₂	71.8	67.0	70.9
10, CH ₂	101.7	102.3	101.7
1', C	129.0	128.4	128.9
2', CH	111.6	113.7	111.3
3', C	147.7	149.4	148.1
4', C	148.8	147.8	148.7
5', CH	112.5	108.5	113.1
6', C	133.1	133.1	133.4
7', CH ₂	29.8	29.6	30.0
8', CH	42.7	45.7	42.7
9', C	177.8	175.9	177.3
OMe-3'	56.0	56.1	56.1
OMe-4'	56.0	56.1	56.0

^aAsignados por gHMBC y gHMBC.

^bAc: δ_{C} 170.3 y 21.1

5.6 Determinación de la configuración absoluta de 5'-desmetoxiesteganolactonas mediante dicroísmo circular vibracional (DCV)

La (-)-5'-desmetoxiesteganica (**100**) fue seleccionada como compuesto modelo para determinar la configuración absoluta de los 5'-desmetoxiesteganolactonas **98–100** mediante DCV. Como se menciona en la introducción el método se basa en la comparación del espectro experimental de DCV y el espectro teórico obtenido por DFT. Para tal fin el modelo molecular de **100** se construyó con el programa Spartan8 de acuerdo con la configuración absoluta dibujada en la figura 65, y se sometió a una búsqueda conformacional usando el método Monte Carlo y mecánica molecular, lo cual condujo a 8 conformeros con un rango de energía de 0–10 kcal/mol. Estos conformeros se llevaron a cálculo de energía de punto simple (Single Point) usando DFT a nivel B3LYP/6-31G(d). De este cálculo se obtuvo un solo conformero que representó el 97% de la contribución poblacional y que se llevó a optimización de geometría y cálculo de frecuencias (IR y DCV) empleando DFT al nivel B3LYP/DGDZVP. La estructura tridimensional y la comparación de los espectros experimental y calculado se muestran en la Figura 65, donde se observó muy buena similitud concluyendo que el compuesto sintetizado y la molécula calculada tienen la misma configuración absoluta (*P,7R,8R,8'R*).

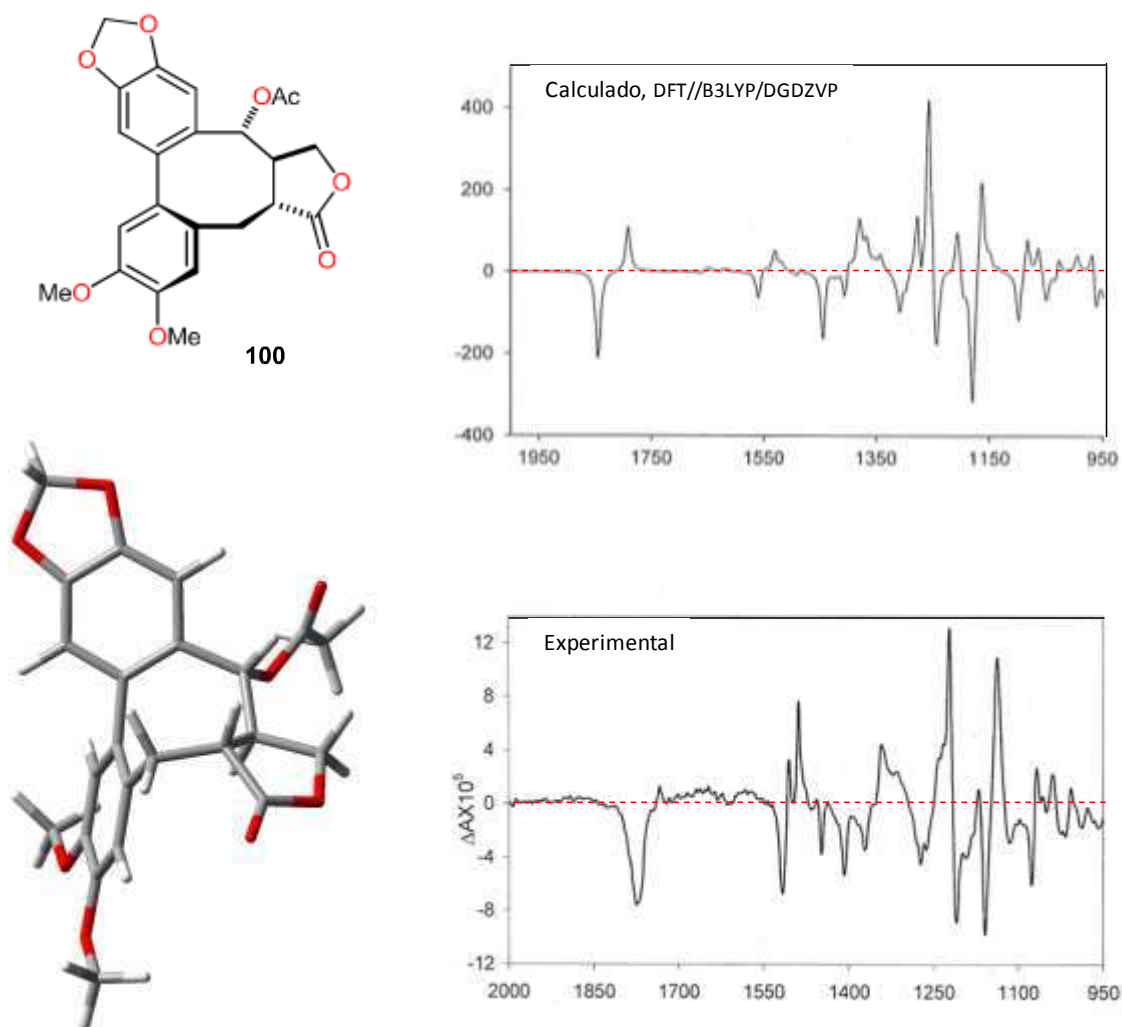


Figura 65. Estructuras del conformero principal de la (-)-5'-desmetoxiesteganic (100) y comparación de sus espectros de DCV experimental (abajo) y calculado (arriba).

5.7 Aislamiento de la schaffnerina de *A. schaffneri*

Como se mencionó en los antecedentes, en un estudio previo de la parte aérea de *Acacia schaffneri* se aisló el bis-seco-oxacassano denominado schaffnerina^{55,73} (Figura 66), sin embargo este compuesto no se pudo caracterizar adecuadamente por difracción de rayos-X en donde se requería aplicar los parámetros de Flack y Hooft para dar certeza en su configuración absoluta. Con la finalidad de obtener más cantidad del metabolito, se decidió llevar a cabo un procedimiento para su obtención, para cual se colectó la especie en el municipio de Zempoala, Hidalgo en abril del 2012. La parte aérea seca y molida se extrajo con CHCl₃ mediante maceración por 48 horas, filtrado y concentrado en el rotavapor para obtener el extracto correspondiente. Una parte del mismo se sometió a separación mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano, CHCl₃, AcOEt y MeOH, colectando fracciones de cada polaridad que se monitorearon por CCF y RMN de ¹H. La fracción eluída con CHCl₃ se fraccionó empleando mezclas de hexano-acetona en orden de polaridad creciente para obtener la schaffnerina, la cual se caracterizó mediante sus datos espectroscópicos y por comparación con una muestra auténtica. Su espectro de RMN de ¹H se muestra en la Figura 67. El compuesto obtenido se cristalizó de éter para obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X (Figura 66). Entonces pudo aplicarse los parámetros de Flack y Hooft de manera confiable, con lo cual quedó establecida la

configuración absoluta de la sustancia por este método. Parte de este trabajo se publicó en el volumen 15 de *Organic Letters* del 2013.⁷³

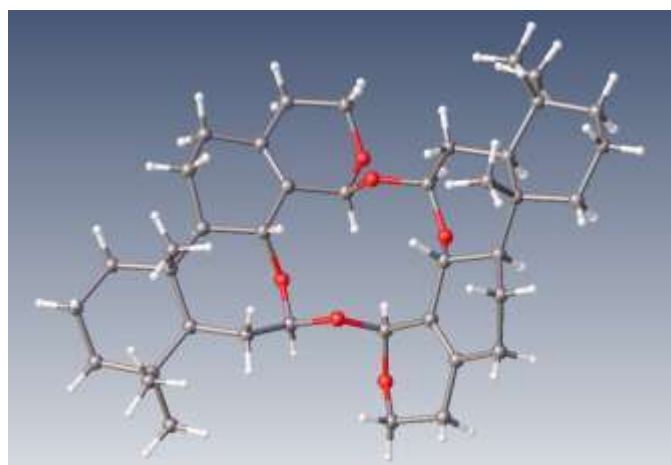
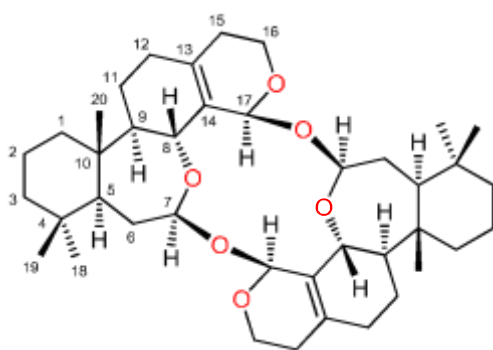


Figura 66. Estructura química y de rayos-X de la schaffnerina (**80**) aislada de *Acacia schaffneri*.

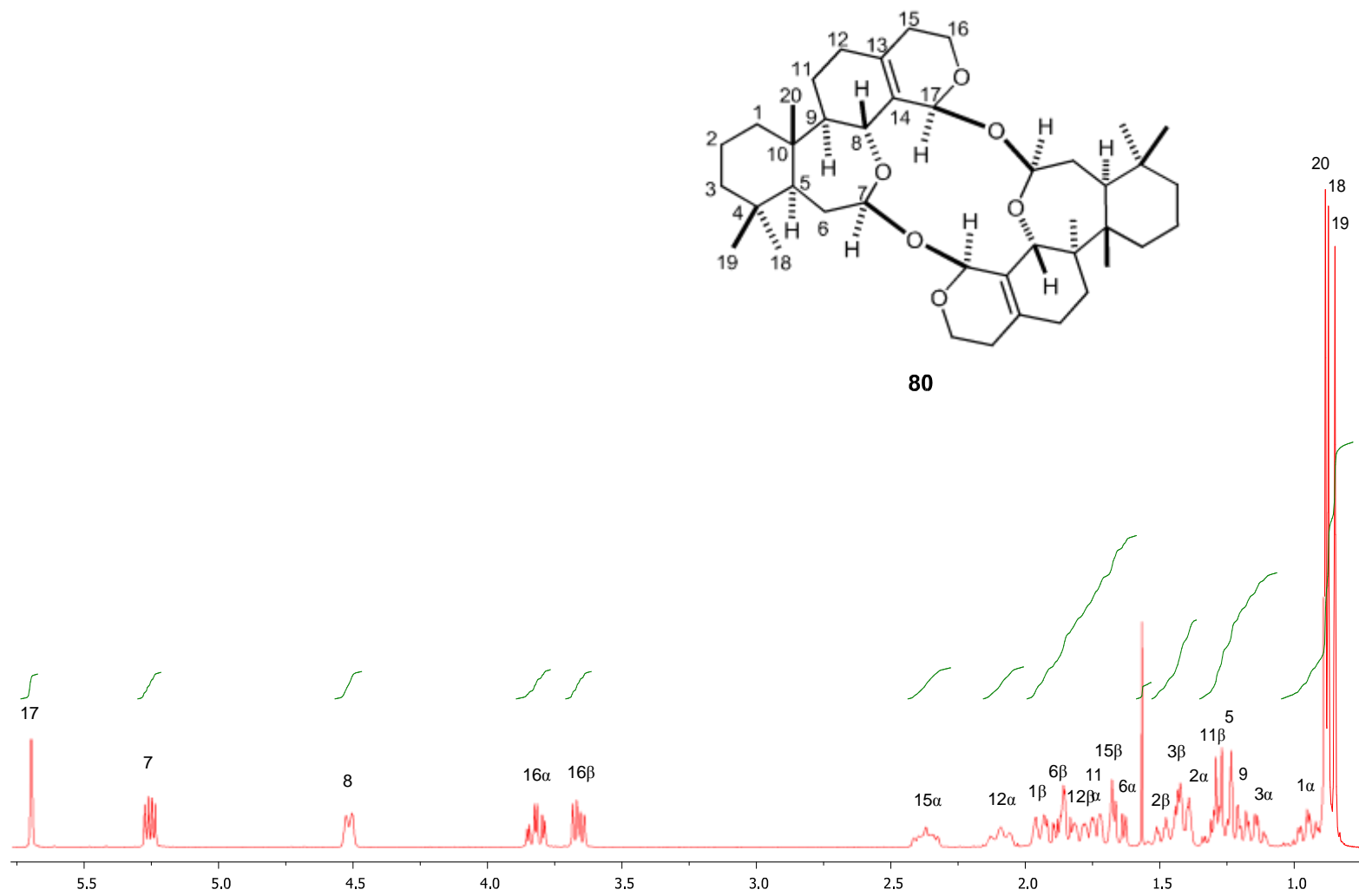


Figura 67. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la schaffnerina (80) en CDCl₃.

6. CONCLUSIONES

- La separación cromatográfica del extracto etanólico de la resina de *Bursera fagaroides* condujo al aislamiento de los triterpenos **81–83** y de los lignanos **4–7, 84 y 85**, los cuales se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos y por comparación con datos descritos.
- La purificación del extracto etanólico mediante CC de la resina de *Bursera medranoana* condujo al aislamiento de los lignanos **4–7, 87–88** y los triterpeno **86 y 89**.
- La separación cromatográfica del extracto hexánico de tallos de *Bursera medranoana* condujo al aislamiento del sesquiterpeno **90** y los triterpenos **91–96**. El triterpeno **92** es un producto natural que no había sido aislado del género *Bursera*.
- Los lignanos dibenzociclooctanos (+)-5'-desmetoxiisoestegano (**75**), (+)-5'-desmetoxi-desmetilendioxiisoestegano (**101**), (–)-5'-desmetoxiesteganol (**98**), (–)-5'-desmetoxisteganona (**99**) y (–)-5'-desmetoxesteganacina (**100**) fueron sintetizados a partir del producto natural (8*R*,8'*R*)-(–)-5'-

desmetoxyateína (**7**). Todos los compuestos se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos, principalmente por RMN de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D y por comparación con datos descritos.

- Se determinó de la configuración absoluta de la 5'-desmetoxiesteganacina (**100**) mediante dicroísmo circular vibracional en combinación con cálculos teóricos DFT, en la cual **100** presentó la misma configuración que el compuesto citotóxico **21**.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 General.

Los espectros de IR se determinaron en CHCl_3 en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 2000 FT-IR, los espectros de DCV se obtuvieron en un espectrofotómetro Chiral/IR FT-VCD marca BioTools, los espectros de RMN de ^1H (400 MHz) y de ^{13}C (100 MHz), incluyendo los experimentos, HSQC, HMBC se determinaron en un equipo Varian 400, usando como disolvente CDCl_3 . Los espectros de masa se obtuvieron en un espectrómetro de masa Varian 220 acoplado a un cromatógrafo de gases Varian 450-GC, por medio de impacto electrónico a 70 eV. Las rotaciones específicas se determinaron en CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer 341 y los puntos de fusión se determinaron en un equipo Büchi B-540.

7.2 Colecta de *Bursera fagaroides* y *Bursera medranoana*.

a) Colecta de fuentes vegetales.

La colecta de resinas de la especie *Bursera fagaroides* (H.B.K.) se llevó a cabo en el km 95 Iguala-Chilpancingo, Guerrero, México, en julio de 2009. Un espécimen se preparó y se envió al Herbario del Instituto de Ecología, A. C., Centro Regional del Bajío en Pátzcuaro, Mich. para su identificación botánica por parte del Prof. Jerzy Rzedowski⁹. La colecta de la resina y tallos de *Bursera medranoana* Rzedowski se llevó a cabo en las Grutas de Tolantongo, Tlahuiltepa, Hidalgo en enero de 2011. Un espécimen se preparó y se envió al Herbario de

Centro de Investigaciones Biológicas del UAEH donde el M.C. Manuel González Ledesma clasificó la especie.

7.3 Obtención de extractos.

a) Obtención del extracto de las resinas.

La resina (4.1 g) de *B. medranoana* se pulverizó en un mortero, se extrajo con etanol mediante reflujo por 4 h, se filtró y se concentró en el rotaevaporador para obtener 1.4 g de un líquido viscoso de color café, el procedimiento fue similar para *B. fagaroides*.⁹

b) Obtención de los diferentes extractos de tallos de *B. medranoana*.

Los tallos frescos y cortados en pequeños canutos (10 kg) se sometieron a maceración con hexano (12 L) por 4 semanas, al término de las cuales, el extracto se filtró y se concentró en el rotavapor. Este procedimiento se repitió una vez más para obtener 20 g de producto. Luego se repitió con AcOEt y MeOH mediante extracciones secuenciales para obtener 32 g del extracto de AcOEt y 40 g del extracto metanólico.

7.4 Obtención de compuestos.

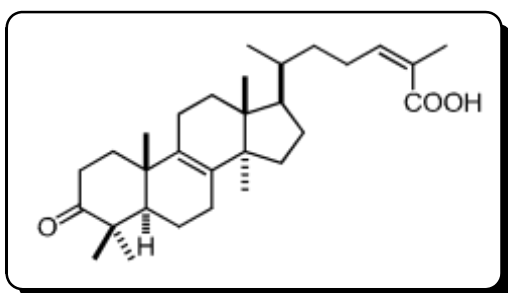
7.4.1 Identificación de compuestos.

Para los análisis cromatográficos se siguieron las técnicas convencionales, utilizando cromatofolios de gel de sílice soportada en aluminio Merck 60 F₂₅₄, y como revelador luz UV de onda corta (254) y de onda larga (365), además de

sulfato cérico amoniacal preparado con 12 g de sulfato cérico amoniacal, 22.5 mL de ácido sulfúrico y 350 g de hielo.

7.4.2 Separación cromatográfica del extracto etanólico de la resina de *Bursera fagaroides*.

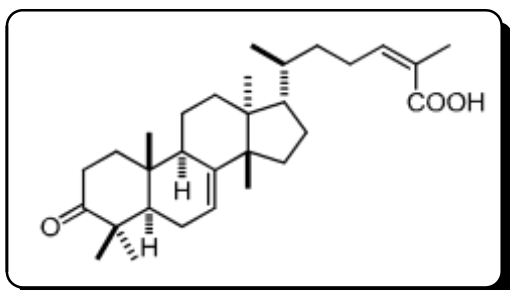
Una alícuota del extracto de EtOH (7.4 g) se sometió a cromatografía empleando una columna de vidrio de 5 cm de diámetro interno, gel de sílice (6 pulgadas, 230–400 mesh ASTM) y como eluyentes mezclas de hexano-AcOEt (4:1 440 mL, 7:3 940 mL, 1:1 300 mL), AcOEt (580 mL) y MeOH (300 mL). Se colectaron 94 fracciones de 20 mL, las cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación en fracciones gruesas etiquetadas como A–J.



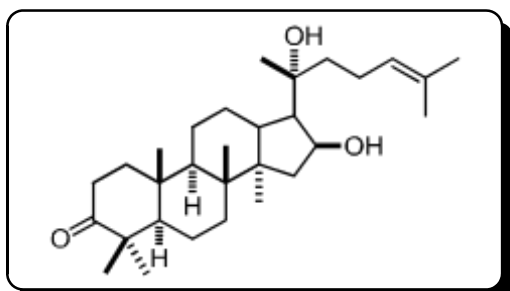
(+)-Ácido anwuweizónico (81). La fracción D (1.61 g) se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano-AcOEt (5:1, 310 mL) y AcOEt (150 mL). Se colectaron 31 fracciones de 10 mL, las cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación etiquetadas como D1-D4. La fracción D-2 se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano-acetona (5:1 350 mL) y AcOEt (150 mL). Se colectaron 35 fracciones de 10 mL. La fracción 12–20 se purificó mediante CC empleando gel de sílice y como eluyentes hexano-acetona (6:1, 300 mL) y acetona (100 mL). Se colectaron 30 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. De la fracción 8–10 se obtuvo un sólido blanco (17.6 mg, 0.24%) que mostró

= +31.1 (*c* 1.58, CHCl₃), Lit.³⁸ = +63.8 (*c* 0.273, CHCl₃). Este compuesto

se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.^{38,57}

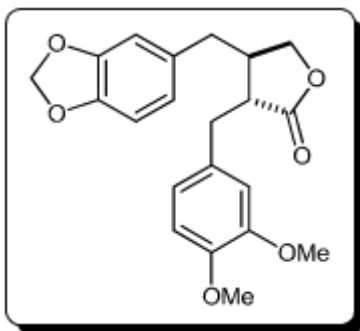


Ácido masticadienoico (82). La fracción 13–20 se purificó mediante CC, empleando gel de sílice y como eluyentes hexano-acetona (5:1, 260 mL) y AcOEt (100 mL). Se colectaron 26 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. De la fracción 19-23 se obtuvo una sustancia con aspecto de miel transparente (8 mg, 0.11%), que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.⁵⁸

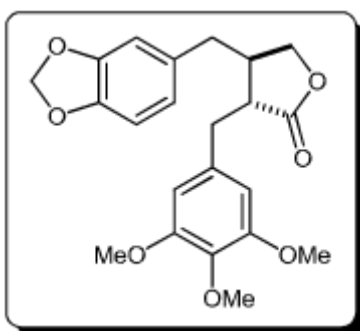


(+)-(16S, 20S)-Dihydroxidammara-24-en-3-ona (83). La fracción D-3 (330 mg) se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano-AcOEt (4:1, 270 mL) y AcOEt (200 mL). Se colectaron 27 fracciones de 10 mL, las cuales se analizaron mediante CCF. La fracción 16–20 se sometió a CC, empleando gel de sílice y como eluyentes hexano-AcOEt (4:1, 250 mL) y AcOEt (150 mL). Se colectaron 25 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. La fracción 4–14 (177 mg) se recromatografió en gel de sílice con hexano-AcOEt (4:1, 150 mL) y AcOEt (150 mL). De la fracción AcOEt se obtuvo un sólido blanco (13 mg, 0.17%) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.⁵⁹

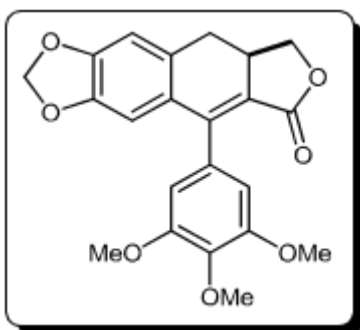
Parte experimental



(-)-**5'-Desmetoxyyateína (7)**. La fracción G (1.4 g) se recromatografió en gel de sílice utilizando como eluyentes mezclas de CHCl_3 -AcOEt (49:1, 600 mL), AcOEt (250 mL) y MeOH (125 mL). De la fracción 6-10 se obtuvieron 290 mg (5.3 %) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{25} = -33.1$ (c 1.1, CHCl_3). Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.⁷⁻⁹

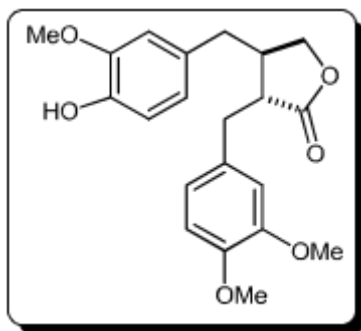


(-)-**yateína (6)**. La purificación de la fracción H (690 mg) en gel de sílice utilizando como eluyentes mezclas de CHCl_3 -AcOEt (49:1, 350 mL), AcOEt (250 mL) y MeOH (125 mL). Se obtuvieron 239 mg (4.4%) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{25} = -33.2$ (c 0.91, CHCl_3). Esta sustancia se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.⁷⁻⁹



(+)-**γ-Apopicropodofilina (84)**. La fracción I (563 mg) se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes CH_2Cl_2 -AcOEt (9:1 200 mL), AcOEt (200 mL). Se colectaron 23 eluatos de 10 mL, los cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación. La fracción 12-15 se disolvió en MeOH y se obtuvieron 16 mg (0.28%) en forma de un sólido blanco que mostró $[\alpha]_D^{25} = +115.0$ (c 0.90, CHCl_3). Este compuesto se

caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.⁶⁰ Sus espectros de RMN de ¹H y ¹³C se muestran en la Figura 30 y 31.

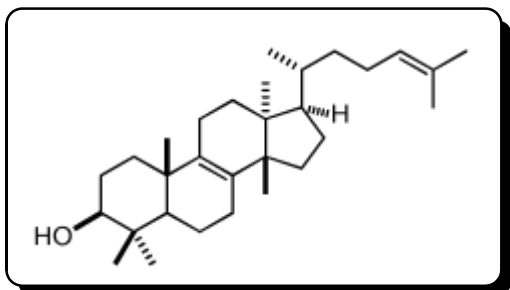


(-)-**Isoarctigenina (85)**. La parte soluble de MeOH de la fracción 12–15 se purificó mediante sucesivas CC en gel de sílice con CH₂Cl₂-AcOEt (9:1 200 mL), AcOEt (60 mL) como eluyentes, condujo a la obtención de 5 mg (0.07%) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{25} = -27.8$ (c 0.45, CHCl₃) Lit.¹⁷ $[\alpha]_D^{25} = -27.6$ (c 0.87, CHCl₃). Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.⁶¹ Los datos de RMN ¹H y ¹³C se muestran en la Tablas 3 y 4.

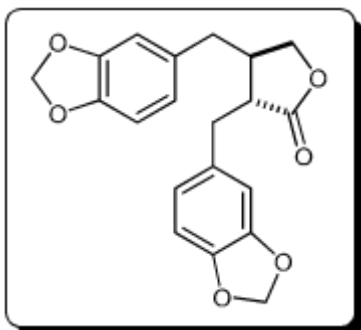
7.4.3 Separación cromatográfica del extracto etanólico de la resina de *Bursera medranoana*

Una alícuota del extracto de EtOH (1.4 g) se sometió a cromatografía empleando una columna de vidrio de 5 cm de diámetro interno, gel de sílice (6 pulgadas, 230–400 mesh ASTM) y como eluyentes mezcla de hexano–AcOEt (4:1 220 mL, 7:3 800 mL, 1:1 200 mL), AcOEt (450 mL) y MeOH (150 mL). Se colectaron 79 eluatos de 20 mL los cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación en fracciones gruesas etiquetadas como A–L.

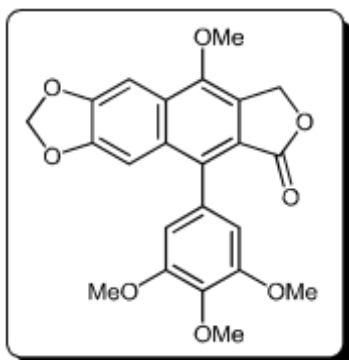
Parte experimental



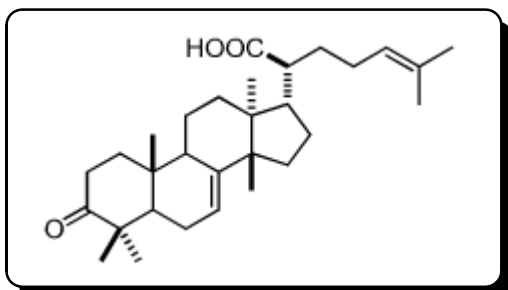
Eufol (86). De la fracción C 17-21 se obtuvieron 102.2 mg (7.811 %) en forma de un sólido blanco con p.f. 115-117 °C. El cual se caracterizó como eufol (86) con base en sus datos físicos y espectroscópicos, así como por la comparación con datos de la literatura.^{35, 62}



(-)-Hinokinina (87). La fracción E (101.5 mg) se sometió a purificación mediante CC, empleando una columna de vidrio de 2 cm de diámetro interno, gel de sílice (6 pulgadas, 230–400 mesh ASTM) y como eluyente CHCl_3 -AcOEt (9:1 180 mL) y AcOEt (30 mL). Se colectaron 21 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. La fracción 3–7 (28 mg) se recromatografió en gel de sílice con hexano–AcOEt (7:3 100 mL) y AcOEt (60 mL). De la fracción 9-10 se obtuvieron 13 mg (0.90%) en forma de una miel transparente que mostró $[\alpha]_D^{25} = -31.7$ (c 0.83, MeOH). El análisis de sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos,⁶³⁻⁶⁴ hizo evidente de que se trataba del lignano conocido como (-)-hinokinina (87). RMN ^1H y ^{13}C , ver Tablas 5 y 6.



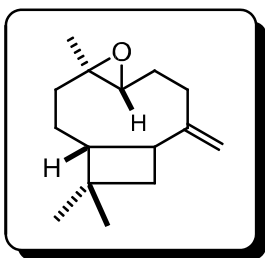
Éter metílico de la dehidropodofilotoxina (88). La purificación de la fracción I (74.0 mg) mediante CC, empleando una columna de vidrio de 2 cm de diámetro interno, gel de sílice (5 pulgadas, 230–400 mesh ASTM) y como eluyentes mezclas de CH_2Cl_2 –AcOEt (4:1, 140 mL), AcOEt (110 mL) y MeOH (60 mL). Se colectaron eluatos de 10 mL para obtener un total de 23 fracciones, las cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación. La fracción 4–5 se purificó en CC empleando gel de sílice (5 pulgadas, 230-400 mesh ASTM) y CHCl_3 –AcOEt (9:1 80 mL) y AcOEt (60 mL). Con este procedimiento se obtuvo un compuesto en forma de sólido blanco (7 mg), cuyo análisis por RMN de ^1H y ^{13}C , y la comparación con datos descritos,⁶⁵ permitió su caracterización como el éter metílico de la dehidropodofilotoxina (**84**), el cual es un lignano conocido. Los datos de RMN ^1H y ^{13}C se muestran en la Tablas 5 y 6.



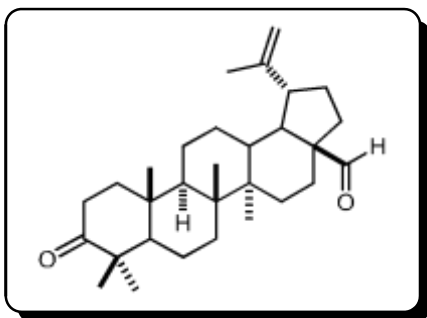
ácido 3-oxo-tirucala-7,24-dien-21-oíco (89). La fracción 6-13 precipitó un sólido blanco, el análisis de sus datos físicos y espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C y por la comparación con datos descritos,^{41, 66} permitió su caracterización.

7.4.4 Separación cromatográfica del extracto hexánico de los tallos de *Bursera medranoana*

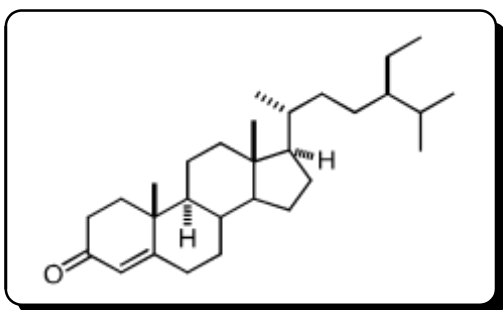
Una alícuota del extracto hexánico (5.0 g) se sometió a separación mediante CC, empleando gel de sílice y como eluyentes mezclas de hexano–AcOEt (85:15, 420 mL, 7:3, 800 mL 1:1, 300 mL y), AcOEt (550 mL) y MeOH (300 mL). Se colectaron eluatos de 20 mL para obtener un total de 77 fracciones, las cuales se analizaron mediante CCF para su agrupación en fracciones gruesas etiquetadas de A-H.



Óxido de β -cariofileno (90) La fracción B 15-17 se obtuvieron 190 mg (3.80 %) en forma de una miel transparente. Este compuesto se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁶⁷ (Figura 5).

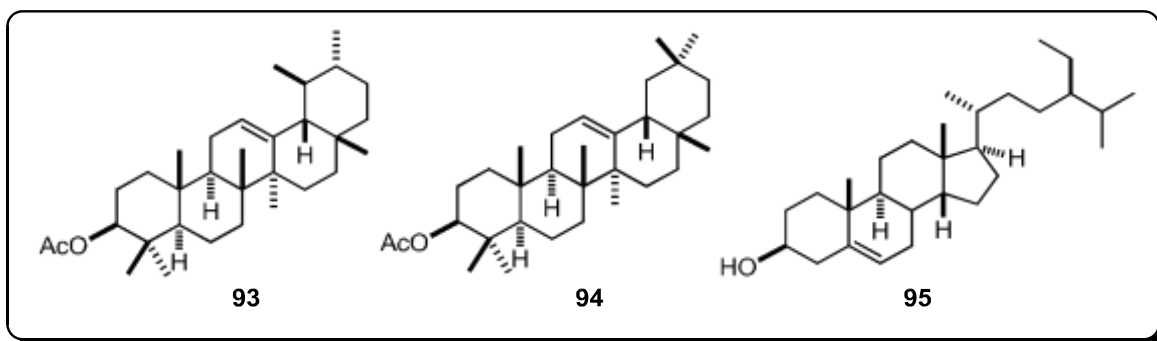


Betulonal (91). La fracción C se purificó por CC empleando gel de sílice y como eluyentes hexano-AcOEt (4:1, 250 mL) y AcOEt (150 mL). Se colectaron 32 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. En la fracción 9 se obtuvo un sólido blanco (25 mg, 0.50 %) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos.³⁵

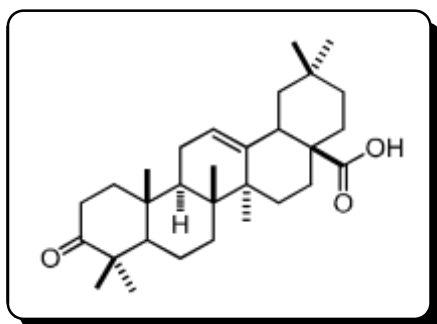


3-Oxo-4-en-stigmastano (92). Las fracciones 10-14 se analizaron por RMN de ¹H lo cual condujo a caracterizar nuevamente

92. La fracción 15–32 se purificó mediante CC, empleando gel de sílice y como eluyentes hexano–AcOEt (4:1, 250 mL) y AcOEt (150 mL). Se colectaron 37 fracciones 10 mL que se analizaron mediante CCF. En la fracción 9-13 se obtuvo un sólido blanco (13 mg, 0.26 %) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos.



Acetato de α - y β -amirina (93) y (94) y β -sitosterol (95). La fracción D (1.61 g) la cual se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano–AcOEt (5:1 310 mL) y AcOEt (150 mL). Las fracciones 7-8 se analizaron por RMN de ^1H lo cual condujo a caracterizar la mezcla de los acetatos de α - y β -amirina (**93**) y (**94**). Posteriormente en las fracciones 15-21 se obtuvo un sólido blanco (196.5 mg, 3.93 %) que se caracterizó mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos³⁵ como el β -sitosterol (**95**) (Figura 46).



Ácido 3-oxo-12-oleanen-28-oico (96). La fracción E (690.0 mg) la cual se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes hexano–AcOEt (5:1 310 mL) y AcOEt (150 mL). En la fracción 7-9 se obtuvo una miel transparente que se

caracterizó mediante sus datos espectroscópicos, así como por comparación con datos descritos⁶⁹⁻⁷⁰ (Fig. 47).

Finalmente, en la fracción F (221.0 mg) la cual se purificó en gel de sílice utilizando como eluyentes CHCl_3 -AcOEt (9:1 200 mL) y AcOEt (80 mL). Las fracciones 5-7 (8.0 mg, 0.16 %) se analizaron por RMN de ^1H lo cual condujo a caracterizar como la desmetoxyateína (**7**) (Figura 9) y en las fracciones 8-9 (18.0 mg, 0.36 %) se identificó la mezcla de los lignanos yateína (**6**) y desoxipodofilotoxina (**4**) por su análisis de RMN de ^1H y datos descritos.^{6-9,35}

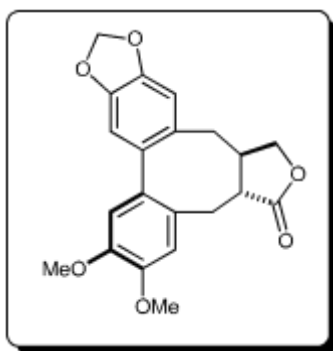
7.4.5 Obtención de 5'-desmetoxiesteganolactonas a partir de productos naturales de la resina de *Bursera fagaroides*

7.4.5.1 Procedimiento para la obtención de 5'-desmetoxiisoestegano (75**) y 5'-desmetoxi-desmetilendioxiestegano (**101**).**

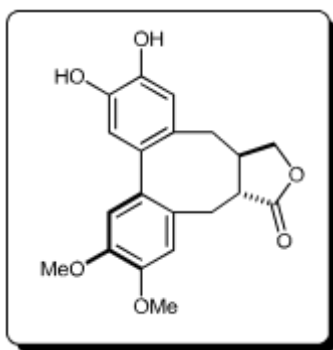
Una solución de $\text{RuO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.134 g, 1.080 mmol), ácido trifluoroacético (TFA) (2.2 mL), anhídrido trifluoroacético (TFAA) (1.1 mL), y CH_2Cl_2 (15 mL) a 10°C , se adiciono a una solución del lignano **7** (0.200 g, 0.540 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 10°C , y finalmente se adicionó trifloruro de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), se dejó la reacción 24 hrs a temperatura ambiente. Previamente a las 20 hrs se adiciono una solución saturada de NaHCO_3 fría. Posteriormente la mezcla de reacción se pasó por CC con Celite, la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 30 mL) y se junto con la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 30 mL) y H_2O (3 x 30 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se

Parte experimental

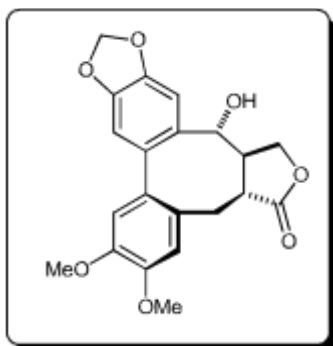
evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante (compuestos **75** y **101** se purificó por cromatografía flash en sílica gel usando como eluyente CHCl_3 -AcOEt (v/v) (49:1; 140 mL, 9:1; 100 mL) y AcOEt (80 mL) para **75** y **101**. Las fracciones 4-10 se obtuvo **75** (138.4 mg, 69%) y de las fracciones 22-25 **101** (14.0 mg, 7%). El compuesto **101** mostró $[\alpha]_D^{25} = +150.8$ (c 1.00, CHCl_3).



5'-Desmetoxiisostegano (75). Obtenido a partir de **7** (200 mg) como aceite amarillo (138.4 mg, 69%), que mostró $[\alpha]_D^{25} = +145.0$ (c 1.63, CHCl_3). Los datos de RMN de **75** se muestran en las Tablas 7 y 8.



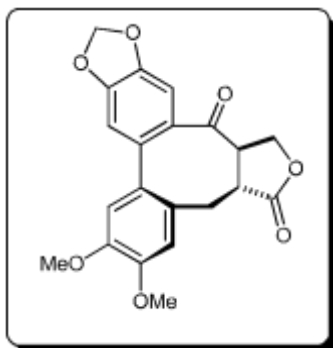
5'-Desmetoxi-desmetilendioxiisostegano (101). Obtenido a partir de **7** (200 mg) como aceite amarillo (14.0 mg, 7%). El compuesto mostró $[\alpha]_D^{25} = +150.8$ (c 1.00, CHCl_3). Los datos de RMN de **101** se muestran en las Tablas 7 y 8. HR-EIMS m/z 356.1000 $[\text{M} + 1]^+$, (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$ 356.1260).



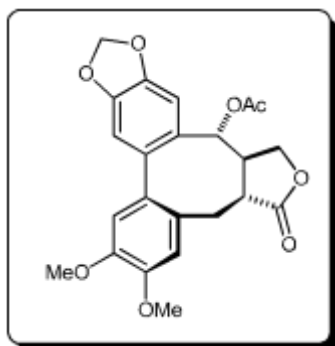
5'-desmetoxiesteganol (98). El producto crudo resultante de la bromación se purificó por cromatografía en columna eluyendo con CHCl_3 AcOEt (9:1 v/v) para dar **98**. Obtenido a partir de **97** (75 mg) como aceite

Parte experimental

amarillo (18.0 mg, 57%). El compuesto mostró $\alpha_D^{20} = -141.7$ (c 0.93, CHCl_3). Los datos de RMN de **98** se muestran en las Tablas 9 y 10. EIMS m/z (int. rel.): 385 $[\text{M} + 1]^+$ (100), 367 (8.1), 301 (21.6), 284 (16.4), 210 (6.1); HR-EIMS m/z 384.1207 $[\text{M} + 1]^+$, (calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7$ 384.1209).



5'-Desmetoxiesteganona (99). Una solución de **98** (0.22mg, 0.540 mmol) en ácido acético glacial (1.5 mL) se adicionó trióxido de cromo (CrO_3) (12mg) en solución acuosa (1mL). La mezcla de reacción se dejó 2.5 hrs a temperatura ambiente, transcurrido el tiempo de reacción, se vertió sobre un embudo con hielo y se extrajo con éter etílico (50mL). La fase orgánica se lavo con H_2O (4X30), se seco con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con CHCl_3 AcOEt (49:1, 150 mL, 9:1; 80 mL) y AcOEt (50 mL) para dar **99** (8.0 mg, 37.0%), que mostró $\alpha_D^{20} = -136.0$ (c 0.0035, CHCl_3). Los datos de RMN de **99** se muestran en las Tablas 9 y 10. EIMS m/z (int. rel.): 383 $[\text{M} + 1]^+$ (100), 368 (5.6), 340 (3), 299 (7.8), 284 (8.4), 198 (8.9); HR-EIMS m/z 382.1053 $[\text{M} + 1]^+$, (calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7$ 382.1053).



5'-desmetoxiesteganacina (100). A una solución de **98** (0.322 g, 1.8 mmol) en piridina (1 mL) se adicionó anhídrido acético (1 mL) (AA) y la mezcla se dejó por 3 hrs en Baño María, La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (2 x 30 mL), se lavó con una solución de HCl acuoso al 10%, solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL) y H₂O (2 x 30 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con CHCl₃ AcOEt (49:1, 140 mL, 9:1; 80 mL) y AcOEt (70 mL) para dar **100** (21.3 mg, 85%), que mostró $n_D^{20} = -113.5$ (c 1.1, CHCl₃). Los datos de RMN de **100** se muestran en las Tablas 9 y 10. EIMS m/z (int. rel.): 427 [M + 1]⁺ (100), 367 (7.9), 322 (11.1), 283 (8.2), 256 (2.1); HR-EIMS m/z 426.1312 [M + 1]⁺, (calculado para C₂₃H₂₂O₈ 426.1315).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Williams, D.A.; Lemke, T.L. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5a edición, Editorial Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, E.U.A. **2002**, p. 24–25.
2. Newam J. D.; Gorgon, C.M. **2007**. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* *70*, 461-4771.
3. Brewer C.F.; Loike, J.D.; Horwitz, S.B. **1979**. Conformational analysis of podophyllotoxin its congeners. Structure-activity relationship in microtubule assembly. *J. Med. Chem.* *22*, 215–221.
4. Dewick, P.M. Medicinal Natural Products 3^a Edición. Editorial John Wiley & Sons, Nueva York, E.U.A. **2002**, p.155.
5. Stacey, R. J.; Cartwright, C. R.; McEwan, C. **2006**. Chemical characterization of ancient Mesoamerican copal resins: preliminary results. *Archaeometry.* *48*, 323–340.
6. Bianchi, E.; Caldwell, M.E.; Cole, J.R. **1968**. Antitumor agents from *Bursera microphylla* (Burseraceae) I. Isolation and characterization deoxypodophillotoxin. *J. Pharm. Sci.* *57*, 696–697.
7. Cole, J.R., Bianchi, E., Trumbull, E.R., **1969**. Antitumor agents from *Bursera microphylla*. II. Isolation of a new lignan: burseran. *J. Pharm. Sci.* *58*, 175–176.
8. McDoniel, P.B.; Cole, J. R. **1972**. Antitumor activity of *Bursera schlechtendalii* (Burseraceae): isolation and structures determination of two new lignans. *J. Pharm. Sci.* *61*, 1992–1994.
9. Velázquez-Jiménez R., Torres-Valencia J.M., Cerda-García-Rojas C.M., Hernández-Hernández J.D., Román-Marín L.U., Manríquez-Torres J.J., Gómez-Hurtado M.A., Valdez-Calderón A., Motilva V., Talero E., Ávila J., Joseph-Nathan P. **2011**. Absolute configuration of podophyllotoxin related lignans from *Bursera fagaroides* using vibrational circular dichroism *Phytochemistry.* *72*, 2237–2243.

10. Jolad, S.D.; Wiedhopf, R.M.; Cole, J.R. **1977b**. Cytotoxic Agents from *Bursera morelensis* (Burseraceae): Deoxypodophillotoxin and a 5'-Demethoxideoxypodophillotoxin. *J. Pharm. Sci.* **66**, 892–893.
11. Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T.A.M.; Breuning, M. **2011**, Atroposelective total synthesis of axially chiral biaryl natural products. *Chem. Rev.* **111**, 563-639.
12. Kochetkov, N. K.; Khorlin, A.; Chizhov, O. S.; Sheichenko, V. I. **1961**. Schizandrin lignan of unusual structure. *Tetrahedron Lett.* **2**, 730-734.
13. Junbiao Chang, J.; John Reiner, J.; Xie, J. **2005**. Progress on the Chemistry of Dibenzocyclooctadiene Lignans. *Chem. Rev.* **105**, 4581-4609.
14. Richardson, M.D.; Peteson, J.R.; Clark, A.M. **1992**. *Phyter. Res.* **6**, 274-
15. Wickramaratne, D.B.M.; Pengsuparp, T.; Mar, W.; Chai, H.B.; Chagwedera, T.E.; Pezzuto, J.M.; Cordell, G.A. **1993**. Novel antimitotic dibenzocyclo-octadiene lignan constituents of the stem bark of *Steganotaenia araliacea*. *J. Nat. Prod.* **56**, 2083–2090.
16. Traafout, M.; Rouessac, F.; Robin, J.P. **1984**. Neoisostegane, a new bisbenzocyclooctadiene lignan lactone from *Steganotaenia araliace*. *J. Nat. Prod.* **47**, 600–606.
17. Richardson, M.D.; Peteson, J.R.; Clark, A.M. **1992**. Bioactivity screenings of plants selected on the basis of folkloric use or presence of lignans in a family. *Phytother. Res.* **6**, 274-278.
18. Flack, H.D.; Bernardinelli, G. **2008**. The use of X-ray crystallography to determine absolute configuration. *Chirality.* **20**, 681-690.
19. Seco, J.M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. **2004**. The assignment of absolute configuration by NMR. *Chem. Rev.* **104**, 17-117.
20. Nafie L.A. **2008**. Vibrational circular dichroism; a new tool for the solution-state determination of the structure and absolute configuration of chiral natural product molecules. *Nat. Prod. Comm.* **3**, 451-466.

21. Cerda-García-Rojas, C. M.; García-Gutiérrez, H.A; Hernández-Hernández, J.D.; Román-Marín, L. U.; Joseph-Nathan, P. **2007**, Absolute configuration of verticillane diterpenoids by vibrational circular dichroism. *J. Nat. Prod.* **70**, 1167–1172.
22. Busqueda de metabolitos con actividad citotóxica y antitumoral en *Bursera fagaroides* var. *fagaroides* y *Bursera morelensis* y evaluación de su efecto como inhibidores del ciclo celular. Tesis de Doctorado. Centro de Investigaciones Químicas. UAEM. Cuernavaca, Morelos, **2012**.
23. Rzedowki, **2004**. *J. Acta Botánica Mexicana* **66**, 23–151.
24. Rzedowki, **1988**. Una especie nueva de origen híbrido de la barranca de Tolantongo, estado de Hidalgo. *J. Acta Botánica Mexicana* **50**, 11–19.
25. Bianchi, E.; Stheth, K.; Cole, J.R. **1969**. Antitumor agents from *Bursera fagaroides* (Burseraceae) (β -Peltatin-A-methyleter and 5-desmethoxy- β -peltatin A- methyleter). *Tetrahedron Letters* **32**, 2759–2762.
26. Wickramaratne, D.B.M.; Mar, W.; Chai, H.B.; Castillo, J.J.; Farnsworth, N.R.; Soejarto, D.D.; Cordell, G.A.; Pezzuto, J.M.; Kinghorn, A.D. **1995**. Cytotoxic constituents of *Bursera permollis*. *Planta Med.* **61**, 80–81.
27. Nakanishi, T.; Inatomi, Y.; Murata, H.; Shigeta, K.; Pérez, M.A.; Linuma, M.; Tanaka, T. **2005**. A new and known cytotoxic aryltetralin- tipe lignans from stems of *Bursera graveolens*. *Chem. Pharm. Bull.* **53**, 229–231.
28. Peraza-Sánchez, S.R.; Peña-Rodríguez, L.M. **1992**. Isolation of picropolygamain from the resin of *Bursera simaruba*. *J. Nat. Prod.* **55**, 1768–1771.
29. Hernández-Hernández, J.D.; Román-Marín, L.U.; Espiñeira, J.; Joseph-Nathan, P. **1983**. Ariensin, a new lignan from *Bursera ariensis*. *Planta Med.* **47**, 215-217.
30. Agrawal, R. B.; Rangari, V. D. **2003**. Antiinflammatory and antiarthritic activities of lupeol and 19a-H lupeol isolated from *Strobilanthes callosus* and *Strobilanthes ixiocephala* roots. *Ind. J. Pharmacol.* **6**, 384–387.

31. Syamasundar, K.V.; Mallavaparu, R.; Krishina, E.M. **1991**. Triterpenoids of the resin of *Bursera delpechiana*. *Phytochemistry*. *30*, 362–363.
32. Peraza, S.R.; Salazar-Aguilar, N.E.; Peña-Rodríguez, L.M. **1995**. A new triterpene from the resin of *Bursera simaruba*. *J. Nat. Prod.* *58*, 271–274.
33. Robles, J.; Torrenegra, R.; Gray, A.I.; Piñeros, C.; Ortiz, L.; Sierra, M. **2005**. Triterpenos aislados de corteza de *Bursera graveolens* (Burseraceae) y su actividad biológica. *Braz. J. Pharmacogn.* *15*, 283-286.
34. Ionescu, F.; Shivanand D.; Jolad, S.D.; Cole, J.R. **1977**. The structure of benulin, a new pentacyclic triterpene hemiketal isolated from *Bursera arida* (Burseraceae). *J.Org. Chem.* *42*, 1627-1629.
35. Estudio químico de la resina de *Bursera fagaroides* y de los tallos de *Bursera morelensis* Tesis de Maestría. Área Académica de Química. UAEH. Pachuca de Soto, Hidalgo, **2011**.
36. Syamasundar, K.V.; Mallavaparu, G.R. **1994**. Two triterpenoids lactones from the resin of *Bursera delpechiana*. *Phytochemistry* *40*, 337–339.
37. Jolad, S.D.; Wiedhopf, R.M.; Cole, J.R. **1977**. Cytotoxic Agents from *Bursera kuglii* (Burseraceae) I: Isolation of sapelins and B *J. Pharm. Sci.* *66*, 889–890.
38. Liu, J. S.; Huang, M. F.; Tao, Y.; **1988**. Anwuweizonic acid and manwuweizic acid, the putative anticancer active principle of *Schisandra propinqua*. *Can. J. Chem.* *66*, 414-415.
39. Ye-Geo, C.; Li-Na, H.; Xin-Rong, L.; Gou-Wei, Q.; Fathi, H. **2004**. Ananosic Acids B and C, Two New 18(13-12)-abeo-Lanostane triterpenoids from *Kadsura ananosma*. *J. Nat. Prod.* *67*, 875–877.
40. Hong-Jie, Z.; Ghee Teng, T.; Vu Dinh, H.; Nguyen Van, H.; Nguyen Manh, C.; Doel, S.; Pezzuto, J. M.; Fong, H.H. **2003**. Natural Anti-HIV Agents. Part IV. Anti-HIV Constituents from *Vatica cinerea*. *J. Nat. Prod.* *66*, 263-268.

41. Chao-mei, M.; Norio, N.; Masao, H.; Hiroko, K.; Jun-chan, Q.; Hai-lan, Y. **2000**. Inhibitory effects on HIV-1 protease of constituents from the wood of *Xanthoceras sorbifolia*. *J. Nat. Prod.* 63, 238–242.
42. Cerda-García-Rojas, C. M.; Hernández-Hernández, J.D.; Román-Marín, L. U.; Joseph-Nathan, P. **2005**. Verticillane derivatives from *Bursera suntui* and *Bursera kerberi*. *J. Nat. Prod.* 69, 1598–1602.
43. García-Gutiérrez, H.A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Hernández-Hernández, J.D.; Román-Marín, L. U.; Joseph-Nathan, P. **2008**. Oxygenated verticillene derivatives from *Bursera suntui*. *Phytochemistry.* 69, 2844–2848.
44. Jin, Y.; Williams, D.C.; Croteau, R.; Coates, R.M. **2005**. Taxadiene synthase-catalyzed cyclization of 6-geranylgeranyl diphosphate to 7-fluorovercillenes. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 7834-7842.
45. Shigemori, H.; Kobayashi, J.; **2004**. Biological activity and chemistry taxoids from the Japanese Yew, *Taxus cuspidata*. *J. Nat. Prod.* 67, 245–256.
46. Yukawa, C.; Iwabuchi, H.; Komemushi, S.; Sawabe, A. **2005**. Mono and sesquiterpenoids of the volatile oil of *Bursera graveolens*. *Flavour Fragr. J.* 20, 653–658.
47. Souza, M.; Machado, I.; Filho-Braz, R. **1989**. Six flavonoids from *Bursera leptophloeos*. *Phytochemistry* 28, 2467–2470.
48. Hasegawa, M.; Shirato, T. **1953**. Two new flavonoid glycosides from the leaves of *Phellodendron amurense* Ruprecht. *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5507–5511.
49. Hernández-Hernández, J.D.; García, L.; Álvarez, R.; Román-Marín, L. U. **2002**. Glicósidos de luteolina y miricetina de Burseraceae. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 46, 295–300.

50. Nakanishi, T.; Inatomi, Y.; Arai, S.; Yamada, T.; Hideyuki, F.; Murata, H.; Inada, A.; Matsuura, N.; Makoto, U.; Murata, J.; Inuma, M.; Pérez, M.A.; Tanaka, T. **2003**. New leutolin 3'-O-acylated rhamnosides from leaves of *Bursera graveolens*. *Heterocycles*. *60*, 2077–2083.
51. Pettit, G.R., Meng, Y.; Gearing, R.P., Herald, D.L., Pettit, R.K., Doubek, D.L., Chapuis, J.C., Tackett, L.P. **2004**. Antineoplastic Agents. 522. *Hernandia peltata* (Malaysia) and *Hernandia nymphaeifolia* (Republic of Maldives) *J. Nat. Prod.* *67*, 214–220.
52. Schlessinger, R.H.; Damon R.E.; Blount, F.J. **1976**. A short synthesis of (\pm) isostegane. *J. Org. Chem.* *41*, 3772-3773.
53. Ward, S. R.; Hughes, D.D. **2001**. Oxidative cyclisation of *cis*- and *trans*-2,3-dibenzylbutyrolactones using ruthenium tetra(trifluoroacetate). *Tetrahedron*. *57*, 4015-4022.
54. Manríquez-Torres, J.J.; Torres-Valencia, J.M.; Hurtado-Gómez, M.A.; Motilva, V.; García-Mouriño, S.; Talero, E.; Cerda-García-Rojas C.M., Joseph-Nathan P. **2011**. Absolute configuration of 7,8-seco-7,8-oxacassane diterpenoids from *Acacia schaffneri*. *J. Nat. Prod.* *74*, 1946–1951.
55. Manríquez-Torres, J.J. **2012**. Principios activos anticancerígenos y antiinflamatorios de *Acacia schaffneri*. Tesis doctoral, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Área Académica de Química.
56. Información disponible en:
<http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=2358> (Ingreso en Diciembre, 2010).
57. Junko, I.; Frang-Rong, C.; Hui-Kang, W.; Yong Kung, P.; Masaharu, I.; Kuo-Hsiung, L. **2001**. Anti-AIDS agents, 48. Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new melliferone-related triterpenoid isolated from *Brazilian propolis*. *J. Nat. Prod.* *64*, 1278–1281.

58. Xian-Wen, Y.; Su-Mei, L.; Liang, W.; Yong-Li, L.; Lin, F.; Yun-Heng, S.; Jun-Mian, T.; Jian, T.; Ning, W.; Yonghong, L.; Wei-Dong, Z. **2010**. Abiesatrinines A–J: anti-inflammatory and antitumor triterpenoids from *Abies georgi*. *Org. Biomol. Chem.* **8**, 2609–2616.
59. Provan, G. J.; Waterman, P.G. **1986**. The mansumbinanes: octanordammaranes from the resin of *Commiphora incisa*. *Phytochemistry*. **49**, 917-922.
60. Morimoto, T.; Chiba, M.; Achiwa, K. **1993**. Efficient asymmetric syntheses of naturally occurring lignan lactones using catalytic asymmetric hydrogenation as a key reaction. *Tetrahedron*. **49**, 1793-1806.
61. Mukund, P. S.; Pingrong, L.; Jianguo, J.; Saumen, H.; Jian-xie, C. **2002**. Free-radical-mediated conjugate additions. Enantioselective synthesis of butyrolactone natural products: (-)-Enterolactone, (-)-Arctigenin, (-)-Isoarctigenin, (-)-Nephrosteranic Acid, and (-)-Roccellaric Acid. *J. Org. Chem.* **67**, 1738–1745.
62. Yuan-Wah, L.; Harrison, L. J. **1999**. (20*R*,23*E*)-Eupha-8,23-diene-3 β ,25-diol from *Tripetalum cymosum*. *Phytochemistry*. **50**, 849–857.
63. Ikeda, R.; Nagao, T.; Okabe, H.; Nakano, Y.; Matsunaga, H.; Katano, M.; Mori, M. **1998**. Antiproliferative constituents in Umbelliferae plants.IV. Constituents in the fruits of *Anthriscus sylvestris*. *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 875–878.
64. Lopes, M.L.X.; Yoshida, M.; Gottlieb, O.R. **1983**. Dibenzylbutyrolactone lignans from *Virola sebifera*. *Phytochemistry*. **22**, 1516-1518.
65. Tanoguchi, M.; Arimoto, M.; Saika, H.; Yamaguchi, H. **1987**. Studies on the constituents of the seeds of *Hernandia ovigera* L. VI. Isolation and structural determination of three lignans. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 4162–4168.

66. Tessier, A.M.; Delaveau, P.; Piffault, N. **1982**. Oléo-résine d'Aucoumea klaineana. *Planta Med.* **44**, 215-217.
67. Gómez-Hurtado, M.A. Estudio químico y biológico de *Chromolaena pulchella*. Tesis de Doctorado. Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Mineral de la Reforma, Hidalgo, **2011**.
68. Wright, J.L.C.; McInnes, A.G.; Shimizu, S.; Smith, D.G.; Walter, J.A. **1978**. Identification of C-24 alkyl epimers of marine sterols by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cad. J. Chem.* **50**, 1898–1902.
69. Miyase, T.; Shiokawa, K.I.; Ueno, A. **1996**. Araliasaponins I-XI Triterpene saponins from roots of *Aralia decaisneana*. *Phytochemistry.* **41**, 1411–1418.
70. Konoike, T.; Takahashi, K.; Araki, Y.; Horibe, I. **1997**. Practical partial synthesis of myriceric acid A, an endothelin receptor antagonist, from oleanolic acid. *J. Org. Chem.* **62**, 960-966.
71. Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K. **1984**. Asymmetric total synthesis of natural (-)-and unnatural (+)-steganacin: Determination of the absolute configuration of natural antitumor steganacin. *Tetrahedron.* **10**, 1303-1312.
72. Meléndez-Rodríguez, M., Cerda-García-Rojas, C.M., Joseph-Nathan, P., **2002**. Quirogane, Prenopsane, and Patzcuarane Skeletons Obtained by Photochemically Induced Molecular Rearrangements of Longipinene Derivatives. *J. Nat. Prod.* **65**, 1398-1411.
73. Manríquez-Torres, J.J.; Torres-Valencia, J.M.; Velázquez-Jiménez, R.; Valdez-Calderón, A.; Alvarado-Rodríguez, J.G.; Cerda-García-Rojas C.M., Joseph-Nathan P. **2013**. A macrocyclic dimeric diterpene with a C₂ symmetry axis. *Org. Letters.* **15**, 4658-4661.