



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**“Diterpenos con actividad antiinflamatoria aislados de
Brickellia pendula”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I ROSA MARÍA CHÁVEZ SANTOS



TUTOR: Dr. José S. Calderón Pardo

AÑO: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 7-C del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. José S. Calderón Pardo y con el apoyo financiero por la beca de Maestría N° **223441** otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Los resultados de este trabajo fueron presentados en la reunión internacional de Productos Naturales del 21 al 23 de octubre del 2009, en Irapuato, Guanajuato.

AGRADECIMIENTOS:

- **A DIOS**, por respaldar cada uno de mis anhelos y caminar a mi lado enseñándome ciencia y alimentando mi corazón de alegrías.
- **A MIS PADRES**, que son ejemplo de vida y de fortaleza, que siempre me han enseñado a sonreír por difícil que sea el camino.

ABREVIACIONES	
AcOEt	Acetato de etilo.
Å	Amstrong.
°C	Grados centígrados.
CCD	Cromatografía en capa delgada.
DCM	Diclorometano.
CD₃COCD₃	Acetona deuterada.
CDCl₃	Cloroformo deuterados..
c.m	Centímetros.
CH₂Cl₂	Diclorometano.
cm⁻¹	Unidad de longitud de onda.
COSY	Correlación homonuclear ¹ H- ¹ H.
δ	Desplazamiento químico.
DEPT	Distorsión por aumento de polarización.
eV	Electrón voltios.
g	Gramos.
GGPP	Pirofosfato de Geranil Geranilo
HMBC	Correlación ¹³ C- ¹ H a uno o más enlaces.
Hz	Hertz.
IE	Impacto electrónico.
IR	Infrarrojo.
J	Constante de acoplamiento.
L	Litro.
MHz	Megahertz.
mL	Mililitros.
MeOH	Metanol.
mm	Milímetros.
m/z	Relación masa carga.
nm	Nanómetro.
NaOH	Hidróxido de sodio.
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear de Overhauser
p.f	Punto de fusión.
ppm	Partes por millón
%	Por ciento.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
[α]_D	Rotación Óptica.
TMS	Tetrametilsilano.
TPA	13-acetato- <i>O</i> -decanoil-forbol
U.V	Ultra violeta

CONTENIDO

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	6
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	8
FAMILIA ASTERACEAE.....	8
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA FAMILIA ASTERACEAE.....	10
CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LA FAMILIA ASTERACEAE.....	12
GÉNERO <i>Brickellia</i>	13
QUÍMICA DEL GÉNERO <i>Brickellia</i>	13
CLASIFICACIÓN BOTÁNICA DE LAS ESPECIES DEL GÉNERO <i>Brickellia</i>	15
PRODUCTOS NATURALES AISLADOS DEL GÉNERO <i>Brickellia</i>	17
BIOGÉNESIS DE TERPENOS.....	26
PARTE EXPERIMENTAL	31
MATERIAL Y EQUIPO UTILIZADOS.....	32
RECOLECCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL.....	33
PREPARACIÓN DE LOS EXTRACTOS.....	33
ESQUEMA DE TRABAJO.....	34
FRACCIONAMIENTO DE LOS EXTRACTOS DE LAS PARTES AÉREAS	36
BIOENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA	55
RESULTADOS	56
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	60
CONCLUSIONES	78
ANEXOS	79

RESUMEN

En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio fitoquímico de la especie *Brickellia pendula* la cual pertenece a la familia de las *Asteraceas*.

Como resultado del estudio fitoquímico de esta especie se aisló e identificaron 3 productos naturales: 1 flavona característica de la especie que es la **Pendulina (X)**, y 2 diterpenos nombrados como el **ácido (13Z)-19 β -angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (I)** y el **ácido (13Z)-2 α ,3 α -dihidroxi-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (V)** donde al compuesto I se le realizó la asignación total de sus protones y carbonos en este trabajo de investigación. El compuesto V es un aporte a la contribución del conocimiento químico de la planta debido a que no se tienen estudios precedentes reportados.

Siguiendo con la descripción del trabajo hablaremos de la realización de 7 derivados semisintéticos que aún no han sido descritos en la literatura, los cuales fueron identificados con estructuras de labdano y nombrados como el **éster metílico del ácido (13Z)-19 β -angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (II)**, el **ácido (13Z)-19-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico (III)**, el **éster metílico del ácido (13R)-2 α ,3 α -dihidroxi-12-oxo-7-labden-15-oico (IV)**, **éster metílico del ácido (13Z)-2 α -angeloiloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico (VI)**, el **éster metílico del ácido (12R)-(13Z)-2 α ,12-diangeloiloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico (VII)**, el **éster metílico del ácido (12R)-(13Z)-3 α ,12-diangeloiloxi-2 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico (VIII)** y el **éster metílico del ácido (12R)-(13Z)-12-angeloiloxi-2 α -hidroxi-3 α -tigloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (IX)**.

Estos compuestos fueron identificados mediante técnicas espectroscópicas de IR (Infrarrojo), RMN (Resonancia Magnética Nuclear) utilizando técnicas mono y bidimensionales. A éstos compuestos se les realizaron bioensayos de actividad antiinflamatoria, utilizando el modelo de edema inducido por TPA, (13-acetato-O-tetradecanoil-forbol) en ratón, para poder evaluar su actividad antiinflamatoria. Con base en los resultados obtenidos se determinó que el **éster metílico del ácido-(12R)-(13Z)-12-angeloiloxi-2 α -hidroxi-3 α -tigloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (IX)** presenta el mayor efecto antiinflamatorio con un valor del 60.61% de actividad.

θωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπ
ασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγη
φκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχ
πβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθ
ωερτψυιοπασδφγηφκτψυιοπασδφγηφκλ
ζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβ
νμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωε
ρτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιο
πασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδ
φγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλ
ζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβ
νμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωε
ρτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιο
πασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπ

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Desde épocas ancestrales, la herbolaria medicinal ha sido para los mexicanos un recurso valioso en el tratamiento de las enfermedades.¹ El país cuenta con una flora medicinal que es extensa y hasta nuestros días se mantiene la tradición del uso de plantas que curan, o bien, que alivian los síntomas que acompañan a los padecimientos más comunes que afectan a la población.²

México se define como una nación pluricultural y como tal, se reconoce además la existencia de un sistema médico no-oficial, la “medicina tradicional”, fenómeno que es singular para cada una de las diferentes etnias en el territorio.³

La atención que se presta a las plantas medicinales en las últimas décadas obedece a la necesidad que tiene la industria farmacéutica de encontrar nuevas moléculas prototipo, para una posterior aplicación en la clínica y también a las potencialidades que ofrece este recurso para la elaboración de los denominados “fitofármacos”.

Los fitofármacos son aquellos productos procesados industrialmente para su distribución en el mercado como tabletas o cápsulas con el vegetal molido, el extracto de la planta, o bien, el complejo de los principios activos.⁴

¹ Romo de Vivar, A. Productos Naturales de la Flora mexicana. Ed. Limusa, México, D.F pp. ix-xiii, **2006**.

² Partington, J.R.; A Short History of Chemistry, New York: Dover Publications, pp. 220, **1989**.

³ Mellado M, Sánchez A, Femia P, Erosa E, Bonilla DM, Domínguez M. *LA MEDICINA TRADICIONAL DE LOS PUEBLOS INDÍGENAS DE MÉXICO. En: La Biblioteca de la Medicina Tradicional Mexicana.* Instituto Nacional Indigenista, México, **1994**.

⁴ Tyler V.E. Herb of Choice. *THE THERAPEUTIC USE PHYTOMEDICINAL. PHARMACEUTICAL PRODUCTS PRESS.* Haworthe Press, Inc. N.Y pp. 17-21, **1994**.

La flora medicinal de México es una de las más variadas del mundo; aunado a esta característica, la herbolaria medicinal mexicana se sustenta en un valioso conocimiento empírico sobre las propiedades curativas que encierra este recurso natural.¹

El uso popular que tiene *Brickellia pendula* en la medicina tradicional mexicana⁵ como anti diabético, antiinflamatorio y coadyuvante en el tratamiento de diarreas puede apoyarse en los datos experimentales encontrados en este trabajo, donde se detallan los resultados de la actividad biológica de los metabolitos aislados y de algunos de sus derivados semi-sintéticos como antiinflamatorios. Sin embargo, para definir las potencialidades que tiene esta planta como un antiinflamatorio es necesario demostrar estas propiedades en el ser humano.⁶

⁵ Romero, C. O. Reyes, M. H. Aguilar, S. L. Huerta, R. M. Tortoriello, G. J. *USE OF MEDICINAL PLANTS AMONG PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN MORELOS, MÉXICO*. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. pp. 380-388, **2009**.

⁶ García, B.L. Rojo, D. D. García, G. V. Hernández, A. M. *PLANTAS CON PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIA*. Rev. Cubana Invest Biomed, pp. 214-216, **2002**.

θωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπ
ασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγη
φκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχ
πβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθ
ωερτψυιοπασδφγηφκτψυιοπασδφγηφκλ
ζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβ
νμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωε
ρτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιο
πασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμρτψυιοπασδ
φγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλ
ζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβ
νμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωε
ρτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιο
πασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπ

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Realizar un estudio fitoquímico de hojas y flores de *Brickellia pendula* para la contribución al conocimiento de su composición química.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aislamiento y purificación de los metabolitos secundarios de *Brickellia pendula*.
- Identificación estructural de los metabolitos secundarios, mediante técnicas espectroscópicas de RMN, mono y bidimensionales, y reacciones químicas.
- Realización de pruebas de evaluación de actividad antiinflamatoria de los metabolitos aislados.

Dentro del estudio fitoquímico de las hojas de *Brickellia paniculata*, se aisló el ácido 3 α -angeloiloxi-2 α -hidroxi-13,14Z-deshidrocatívico (AAHDD)^A el cual se encuentra como constituyente mayoritario en las hojas de esta especie, a este diterpeno se le ha descrito su mecanismo de acción respecto a su actividad antiinflamatoria. Los estudios realizados indican que esta sustancia tiene una actividad relajante sobre la musculatura lisa intestinal sugiriendo que el diterpeno (figura 1), es el principal responsable de la actividad antiinflamatoria atribuida a esta planta, lo cual aporta conocimientos científicos sobre las propiedades que se le atribuyen a la planta como remedio herbolario en el tratamiento de cólicos y diarreas acuosas.¹⁶

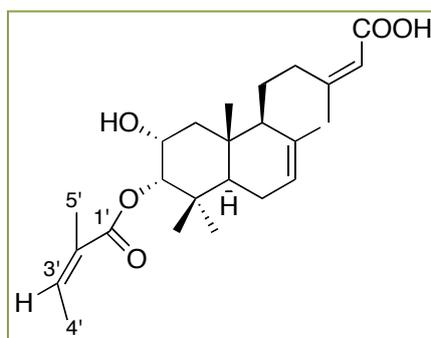


Figura 1: Ácido 3 α -angeloiloxi-2 α -hidroxi-13,14Z-deshidrocatívico (AAHDD) aislado de las hojas de *Brickellia paniculata*.

^A La nomenclatura asignada a este compuesto no sigue con las recomendaciones de la IUPAC para los Productos Naturales.

¹⁶ Mariana Meckes Fisher. *MECANISMO EN LA ACCIÓN RELAJANTE DEL ÁCIDO 3 α -ANGELOILOXI, 2 α -HIDROXI-13,14 Z DI-DESHIDROCATÍVICO EN ÍLEON DE COBAYO INVITRO*. Tesis para obtener el grado de doctor en ciencias Biológicas. UAM, 2002.

CLASIFICACIÓN BOTÁNICA DE LAS ESPECIES DEL GÉNERO *Brickellia*^{17, 18}

1.- Sección <u>LEPTANTHODIUM</u>	2.- Sección <u>STEVIASTRUM.</u>	3.-Sección <u>PSEUDOCARPHEPHORUS.</u>	4.-Sección <u>PITYOPHYLLUM.</u>
<i>B. diffusa.</i>	<i>B. pulcherrima.</i>	<i>B. coridifolia.</i>	<i>B. brasiliensis.</i>
<i>B. filipes.</i>	<i>B. solidaginifolia.</i>		
	<i>B. thyrsoflora.</i>		

5.- Sección <u>XEROBRICKELLIA.</u>	6.- Sección <u>GEMMIPEDIUM.</u>
<i>B. longifolia.</i>	<i>B. squamulosa.</i>
<i>B. multiflora.</i>	<i>B. spinulosa.</i>
<i>B. knappiana.</i>	<i>B. vernicosa.</i>

7.- Sección <u>BULBOSTYLIS.</u> Compuesta de 9 subsecciones.		
1.-Subsección <u>CLAVIGERA.</u>	2.-Subsección <u>FRUTESCENTES.</u>	3.-Subsección <u>MICROPHYLLAE.</u>
<i>B. scoparia.</i>	<i>B. frutescens.</i>	<i>B. nevinii.</i>
<i>B. corymbosa.</i>		<i>B. microphylla.</i>
		<i>B. watsonii.</i>
		<i>B. scabra.</i>

4.-Subsección <u>PARVULAE.</u>	5.-Subsección <u>RETICULATA.</u>
<i>B. dentata.</i>	<i>B. lemmonii.</i>
<i>B. parvula.</i>	<i>B. verbenacea.</i>
<i>B. brachyphylla.</i>	<i>B. pringlei.</i>
<i>B. cylindracea.</i>	<i>B. kellermanii.</i>

¹⁷ B.L Robinson, *Mem. Gray Herb.*, 1, **1917**.

¹⁸ Fernández, N. R. Rodríguez, J. C. Arreguín, S. M. Rodríguez. J. A. *LISTADO FLORÍSTICO DE LA CUENCA DEL RÍO BALSAS, MÉXICO*. Polibotánica Núm. 9:1-151, **1998**.

6.- Subsección <u>AMPLEXICAULES.</u>	7.- Subsección <u>BRACHIATAE.</u>	8.- Subsección <u>BACCHARIDEAE.</u>
<i>B. cuspidata.</i>	<i>B. hastata.</i>	<i>B. baccharidea.</i>
<i>B. subsessilis.</i>	<i>B. grandiflora.</i>	<i>B. glutinosa.</i>
<i>B. betonicaefolia.</i>	<i>B. coulteri.</i>	<i>B. laciniata.</i>
<i>B. amplexicaulis.</i>	<i>B. brachiata.</i>	<i>B. desertorum.</i>
	<i>B. glabrata.</i>	<i>B. californica.</i>
	<i>B. cymulifera.</i>	<i>B. brandegei.</i>
	<i>B. megalodonta.</i>	<i>B. veronicaefolia.</i>
		<i>B. palmeri.</i>

9.- Subsección <u>COLEOSANTHUS.</u>		
<i>B. rusbyi.</i>	<i>B. orizabensis.</i>	<i>B. adenocarpa.</i>
<i>B. hebecarpa.</i>	<i>B. pendula.</i>	<i>B. pacayensis.</i>
<i>B. conduplicata.</i>	<i>B. seemanni.</i>	<i>B. floribunda.</i>
<i>B. nelsonii.</i>	<i>B. saltillensis.</i>	<i>B. chenopodina.</i>
<i>B. parryi.</i>	<i>B. odontophylla.</i>	<i>B. glomerata.</i>
<i>B. tomentella.</i>	<i>B. grandiflora.</i>	<i>B. argyrolepsis.</i>
<i>B. lancifolia.</i>	<i>B. guatemalensis.</i>	<i>B. paniculata.</i>
<i>B. nutans.</i>	<i>B. botterri.</i>	

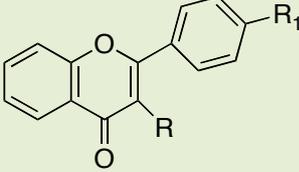
8.- Sección <u>EUBRICKELLIA.</u>		
<i>B. chenopodina.</i>	<i>B. macromera.</i>	<i>B. amblyolepis.</i>
<i>B. greeni.</i>	<i>B. penisularis.</i>	<i>B. parryi.</i>
<i>B. atractyloides.</i>	<i>B. fendleri.</i>	<i>B. tomentella.</i>
<i>B. arguta.</i>	<i>B. cardiophylla.</i>	<i>B. hymenochlaena.</i>
<i>B. oblongifolia.</i>	<i>B. rhomboidea.</i>	<i>B. simplex.</i>
<i>B. wislizeni.</i>	<i>B. cordifolia.</i>	<i>B. incana.</i>
<i>B. brandgei.</i>	<i>B. grandiflora.</i>	<i>B. lanata.</i>

**9.- Sección
MACROBRICKELLIA.**

B. monocephala.

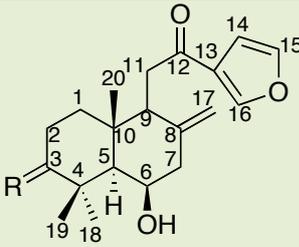
PRODUCTOS NATURALES AISLADOS DEL GÉNERO *Brickellia*.

1.- Sección LEPTANTHODIUM

ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. diffusa</i> . ¹⁹	 <p>1.-FLAVONAS R,R₁=H. 2.-FLAVONOLES R=OH, R₁=H. 3.-FLAVONOLES GLUCOSÍDICOS R=OH, R₁=O-GLUCOSA.</p>

7.- Sección BULBOSTYLIS.

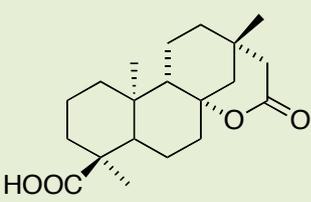
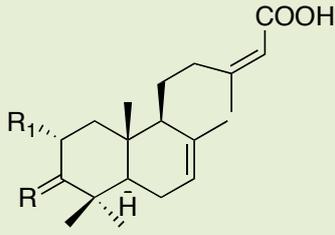
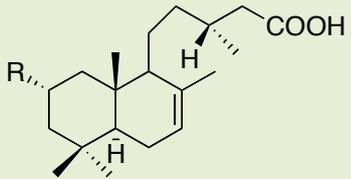
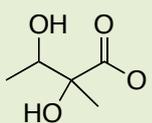
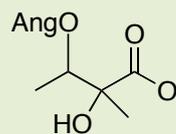
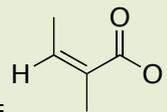
Subsección RETICULATA.

ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. kellermanii</i> . ²⁰	 <p>4.-R=O. 5.-R=β-OH, α-H. 6.-R=β-OAc, α-H. 7.-R=β-O-p-bromobenzoil, α-H.</p>

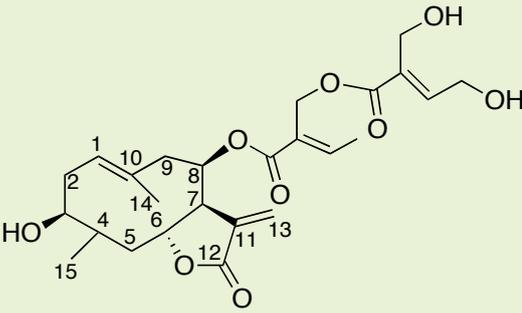
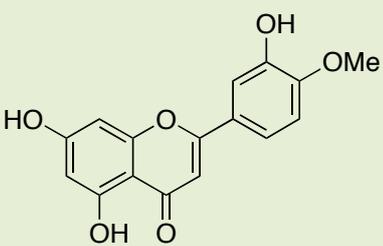
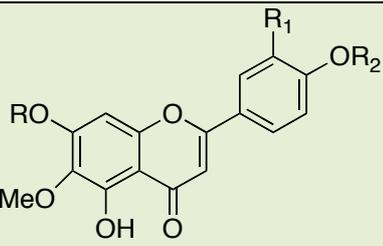
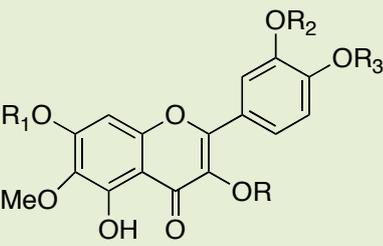
¹⁹ Ahmed, A. Ahmed, J. Norris, A. and Mabry, T. J. FLAVONIDS OF *Brickellia diffusa*. Biochemical Systematics and Ecology, Vol. 16, Núm. 1, pp. 15-16, **1988**.

²⁰ Ortega, A. Salazar, I. Gaviño, R. and Maldonado, E. LABDANE DITERPENES FROM *Brickellia kellermanii*. Phytochemistry, Vol. 44 Núm. 2, pp. 319-324, **1997**.

	<p>D-GLUCOSA.</p> <p>15.-4'-SO₄-JACEIDINA R₄, R₇=H, R₁, R₃, R₆=OH, R, R₂, R₅=OMe, R₆=SO₄.</p> <p>16.-QUERCETAGETINA-3,6 DIMETIL-ÉTER-7-O-β-D-GLUCOSIDO R₄, R₇=H, R₂ R₃, R₅, R₆=OH, R, R₁=OMe, R₃=GLUCOSA.</p> <p>17.-QUERCETINA-3-METIL-ÉTER (OMe) R₂, R₄, R₇=H, R₁, R₃, R₅, R₆=OH, R=OMe.</p> <p>18.-QUERCETINA R₂, R₄, R₇=H, R, R₁, R₃, R₄, R₅=OH.</p> <p>19.-QUERCETAGETINA-3,6,7-TRIMETIL-ÉTER (OMe) R₄, R₇=H R₁, R₅, R₆=OH, R, R₂, R₃=OMe.</p> <p>20.-QUERCETINA-3,7-DIMETIL-ÉTER R₂, R₄, R₇=H, R₁, R₅, R₆=OH, R, R₃=OMe.</p> <p>21.-EUPATOLITINA R₄, R₇=H, R, R₁, R₅, R₆=OH, R₂, R₃=OMe.</p> <p>22.-BRICKELLINA R₅=H, R₂, R₅=OH, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇=OMe.</p>
--	---

ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. laciniata</i> . ²²	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>23</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>24.-R₁=H, R=O. 25.-R₁=OAc, R=H₂.</p> </div> </div>
	<div style="text-align: center; margin-bottom: 20px;">  </div> <p>26.-R=H. 27.-R=OAc.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>28.-R=</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>29.-R=</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>30.-R=</p> </div> </div>

²² Jakupovic, J. Tschritzis, F. Tamayo-Castillo, G. Castro, V. Bohlmann, F and Boldt, P.E. *DITERPENES FROM FLEISCHMANNIA HYMENOPHYLLA AND Brickellia laciniata*. *Phytochemistry*, pp. 2741-2744, **1989**.

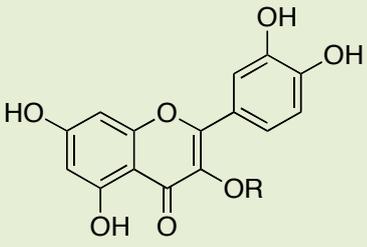
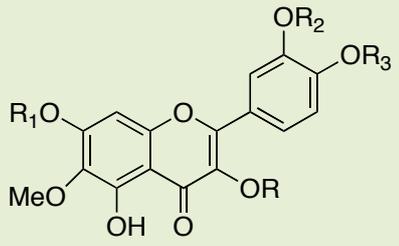
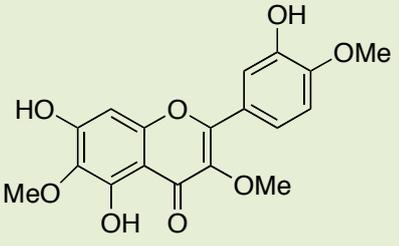
	 <p style="text-align: center;">31</p>
<i>B.laciniata</i> ²³	 <p style="text-align: center;">32.-DIOSMETINA.</p>
	 <p style="text-align: center;">33.-DESMETOXICENTAUREDINA R=H, R₁=OH, R₂=Me. 34.- EUPATORINA R, R₂=Me, R₁=OH.</p>
	 <p style="text-align: center;">21.-EUPATOLITINA R, R₂, R₃=H, R₁=Me. 36.-PATULETINA R, R₁, R₂, R₃=H. 37.-ESPINACETINA R, R₁, R₃=H, R₂=Me. 38.-LACINIATINA R, R₁, R₂=H, R₃=Me. 39.-EUPATINA R, R₂=H, R₁, R₃=Me. 40.-CENTAUREIDINA R₁, R₂=H, R, R₃=Me. 41.-CASTICINA R₂=H, R, R₁, R₃=Me.</p>

²³ Timmerman, B. N. Rudiger, M. Mabry, T. J and Powell, M. 6-METHOXYFLAVONOIDS FROM *Brickellia laciniata* (COMPOSITAE). Phytochemistry, pp. 1855-1858, 1979.

	<p>42.-PATULETINA 3-GLUCOSA R=GLUCOSA, R₁, R₂, R₃=H.</p> <p>43.-PATULETINA 3-GALACTOSA R=GALACTOSA, R₁, R₂, R₃=H.</p> <p>44.-EUPATOLITINA 3-GALACTOSA R=GALACTOSA, R₁=Me, R₂, R₃=H.</p> <p>45.-PATULETINA 3-SO₃K R=SO₃K, R₁, R₂, R₃=H.</p> <p>46.-EUPATINA 3-SO₃Ca_{1/2} R=SO₃Ca_{1/2}, R₁, R₃=Me, R₂=H.</p>
--	--

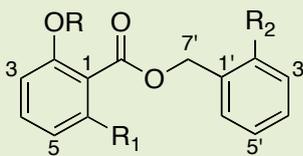
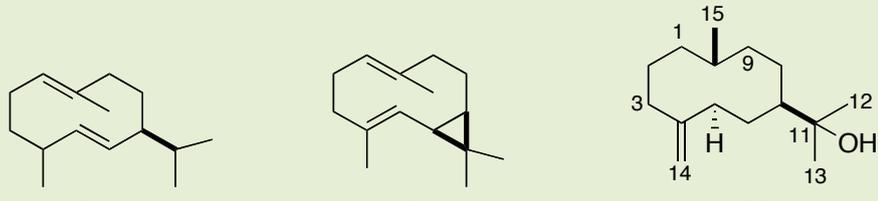
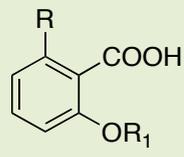
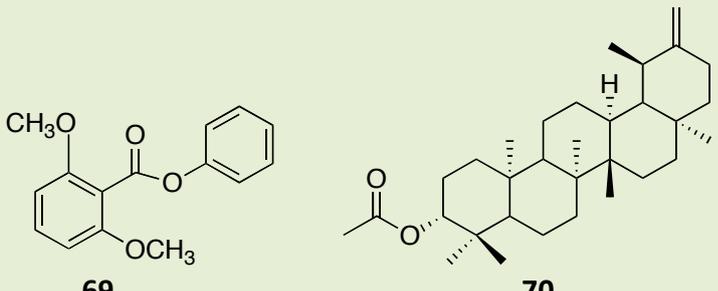
ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. californica</i> ²⁴ .	<div style="text-align: center;"> </div> <p>21.-EUPATOLITINA R, R₂, R₃=H, R₁=Me.</p> <p>36.-PATULETINA R, R₁, R₂, R₃=H.</p> <p>37.-ESPINACETINA R, R₁, R₃=H; R₂=Me.</p> <p>39.-EUPATINA R, R₂=H; R₁, R₃=Me.</p> <p>42.-PATULETINA 3-GLUCOSA R=GLUCOSA, R₁, R₂, R₃=H.</p> <p>43.-PATULETINA 3-GALACTOSA R=GALACTOSA; R₁, R₂, R₃=H.</p> <p>44.-EUPATOLITINA 3-GALACTOSA R=GALACTOSA, R₁=Me, R₂, R₃=H.</p> <p>45.-PATULETINA 3-SO₃K R=SO₃K, R₁, R₂, R₃=H.</p> <p>46.-EUPATINA 3-SO₃Ca_{1/2} R=SO₃Ca_{1/2}, R₁, R₃=Me, R₂=H.</p>
	<div style="text-align: center;"> </div> <p>47.-HISPIDULINA R, R₁, R₂=H.</p> <p>48.-CIRSIMARITANA R=Me; R₁, R₂=H.</p> <p>49.-PECTOLINARIGENINA R, R₁=H; R₂=Me.</p> <p>50.-EUPAFOLINA R, R₂=H; R₁=OH.</p> <p>51.-CIRSILIOLOL R=Me; R₁=OH; R₂=H.</p> <p>52.-DESMETOXICENTAUREIDINA R=H; R₁=OH; R₂=Me.</p>

²⁴ Mues, R. Timmermann, B.N. Ohno, N. And Mabry, T.J. 6-METHOXYFLAVONOIDS FROM *Brickellia californica*. Phytochemistry, Vol. 18 pp. 1379-1383. **1979**.

ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<p>B. <i>veronicaefolia</i>²⁵.</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>53.-QUERCETINA 3-GLUCOSA R= Glucosa.</p>
	<div style="text-align: center;">  </div> <p>19.-QUERCETAGETINA 3, 6, 7 TRIMETIL-ÉTER (OMe) R₂, R₃=H; R₁=Me. 21.-EUPATOLITINA R, R₂, R₃=H, R₁=Me. 39.-EUPATINA R, R₂=H, R₁, R₃=Me. 40.-CENTAUREIDINA R₁, R₂=H, R, R₃=Me. 44.-EUPATOLITINA 3-GALACTOSA R=GALACTOSA; R₁=Me, R₂, R₃=H. 54.-ARTEMETINA R, R₁, R₂, R₃=Me. 55.-VERONICAEFOLINA 3-GALACTOSA-GALACTOSA R= GALACTOSA-GALACTOSA; R₃=H; R₁, R₂=Me. 56.-PATULETINA 3-SO₃ R=SO₃, R₁, R₂ R₃=H. 57.-EUPATOLINA 3-SO₃ R=SO₃⁻, R₂, R₃=H, R₁=Me. 58.-VERONICAFOLINA 3-SO₃, R=SO₃⁻, R₃=H; R₁, R₂=Me. 59.-EUPATINA 3-SO₃ R=SO₃⁻, R₂=H, R₁, R₃= Me.</p>
<p>B. <i>veronicaefolia</i>²⁶</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>40.-CENTAUREIDINA.</p>

²⁵ Roberts, M.F. Timmermann, B.N. and Mabry, T. 6-METHOXYFLAVONOLS FROM *Brickellia veronicaefolia* (compositae) *Phytochemistry*, Vol. 19 pp. 127-129. **1980.**

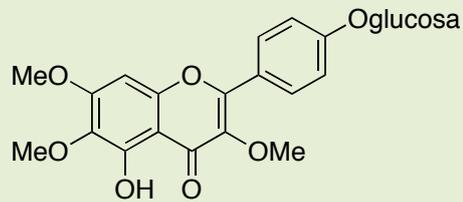
²⁶ Pérez G, R.M. Vargas S, R. Martínez M, F.J. and Cordova R, I. ANTIOXIDANT AND FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITIES OF 5,7,3'-TRIHYDROXY-3,6,4'-TRIMETHOXYFLAVONE from *Brickellia veronicaefolia*. *Short Communications*, pp. 428-430, **2004.**

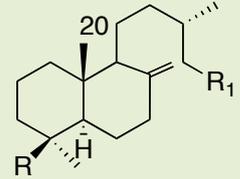
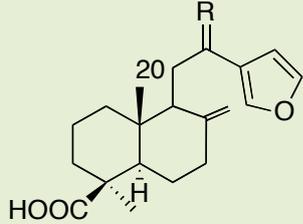
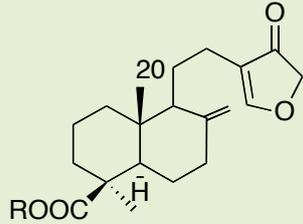
<p>B. <i>veronicaefolia</i>²⁷</p>	 <p>60.- R₂=H, R=Me, R₁=OMe. 61.- R, R₁=H, R₂=OMe.</p>
	 <p>62 63</p>
	 <p>64 65 66</p>
<p>B. <i>veronicaefolia</i>²⁸</p>	 <p>67.-R=OMe, R₁=H. 68.-R=H, R₁= Me.</p>
	 <p>69 70</p>

²⁷ Rivero Cruz, B. Rivero Cruz, I. Rodríguez, J.M. Cerda-García-Rojas, C.M. and Mata, R. *QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE ACTIVE COMPONENTS OF THE ESSENTIAL OIL FROM Brickellia veronicaefolia BY NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY*. Journal of Natural Products. Vol. 69, pp. 1172-1176, **2006**.

²⁸ Palacios-Espinosa, F. Déciga-Campos, M. Mata, R. *ANTINOCICEPTIVE, HYPOGLYCEMIC AND SPASMOLITIC EFFECTS Of Brickellia veronicifolia*. Journal of Ethnopharmacology, Vol. 118 pp. 448-454. **2008**.

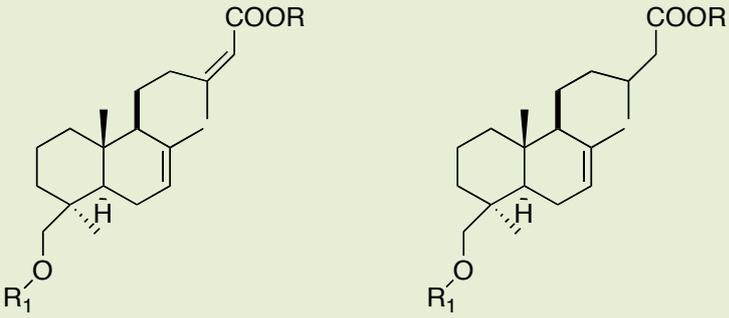
9.- Subsección COLEOSANTHUS.

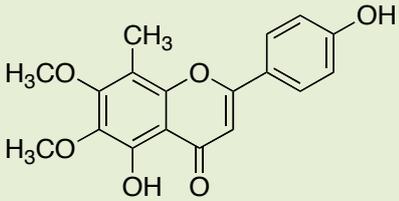
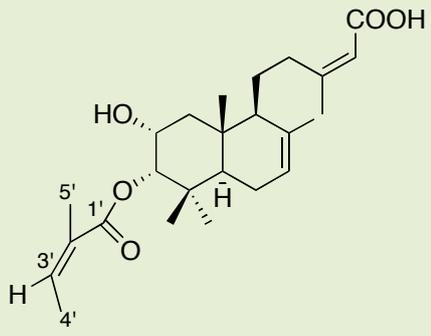
ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. pendula</i> . ²⁹	 <p>71.-PENDULINA.</p>

ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. glomerata</i> . ³⁰	 <p>71.-R=R₁=COOH. 72.-R=R₁=COOMe. 73.-R=COOH, R₁=COOMe. 74.-R=COOMe. R₁=COOH. 75.-R=R₁=CH₂OH.</p>
	 <p>76.-R=H₂. 77.-R=O.</p>  <p>78.-R=H. 79.-R=Me.</p>

²⁹ Flores, S.E. and Herrán, J. *THE STRUCTURE OF PENDULIN AND PENDULETIN: A NEW FLAVONOL GLUCOSIDE ISOLATED FROM Brickellia pendula*. Tetrahedron Vol. **2** pp. 308-315, **1958**.

³⁰ Calderón, J.S. Leovigildo, Q. Gómez-Garibay, F. Moran, M. And Ríos, T. *LABDANE DITERPENES FROM Brickellia glomerata* Phytochemistry Vol. **26**, pp. 2639-2641, **1987**.

ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. argyrolepsis</i> . ³¹	 <p> 80.-R=H, R₁=Angelato. 81.-R=OMe, R₁=Angelato. 82.-R=H, R₁=Tiglato. 83.-R=H, R₁=Tiglato. </p> <p> 84.-R=H, R₁=Angelato. 85.-R=OMe, R₁=Angelato. 86.-R=H, R₁=Tiglato. 87.-R=H, R₁=Tiglato. </p>

ESPECIE	METABOLITOS AISLADOS
<i>B. paniculata</i> . ³²	 <p>88.-XANTOMICROL.</p>
	 <p>89</p>

³¹ Bohlmann, F. Suwita and A. Mabry, T. *NEW LABDANE DERIVATIVES AND FURTHER CONSTITUENTS OF BRICKELLIA SPECIES* Phytochemistry, pp. 763-765, **1978**.

³² Ponce-Monter, H. Pérez, S. Zavala, M.A. Pérez, C. Meckes, M. Macias, A. And Campos, M. *Relaxant Effect of Xanthomicrol and 3 α -Angeloyloxy-2 α -hydroxy-13,14Zdehydrocativic Acid from Brickellia paniculata on Rat.* Biol. Pharma. Bull Vol. 29 pp. 1501-1503. **2006**.

BIOGÉNESIS DE TERPENOS.

Los terpenos constituyen la clase más grande de productos naturales debido a la gran diversidad estructural que éstos representan, como es el caso de los diterpenos. Algunos diterpenos tienen una amplia gama de actividades biológicas, por lo que ha sido un desafío para los químicos sintéticos. Una revisión cubre la síntesis total de diterpenos tricíclicos y tetracíclicos y otra parte abarca las biotransformaciones de diterpenos.¹⁶

La tasa de descubrimiento de nuevos terpenos ha dado como consecuencia un incremento en la complejidad de la separación y las técnicas analíticas. El uso de las técnicas de RMN bidimensional en particular, ha ayudado a la aclaración estructural de nuevos metabolitos secundarios.

La actividad biológica de los glucósidos terpénicos está bien establecida, muchos han sido encontrados en las plantas utilizadas en la medicina tradicional.³³ Con el aumento del aislamiento de terpenos en las plantas, el contenido de éstos es usado como una herramienta taxonómica. Los terpenos se derivan de unidades de isopreno (Figura 2), el cual representa su unidad mínima y también es conocido como hemiterpeno (C₅) (Figura 3).

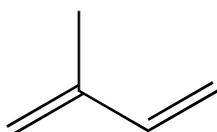


Figura 2: Isopreno

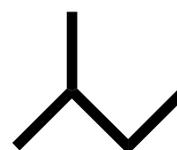


Figura 3 unidad de isopreno C₅

Las dos rutas descritas para la formación de terpenos son la del ácido mevalónico (Figura 4) y la de metil eritriol fosfato (MEP) (Figura 5).³⁴

³³ *THE CHEMISTRY OF NATURAL PRODUCTS*. Second Edition. Edited by R.H. Thomson Edt. BLACKIE ACADEMIC AND PROFESSIONAL **1993**.

³⁴ Dewick, P. M. *MEDICINAL NATURAL PRODUCTS A BIOSYNTHETIC APPROACH* 3ª Edición, pp. 187-223, **2009**.

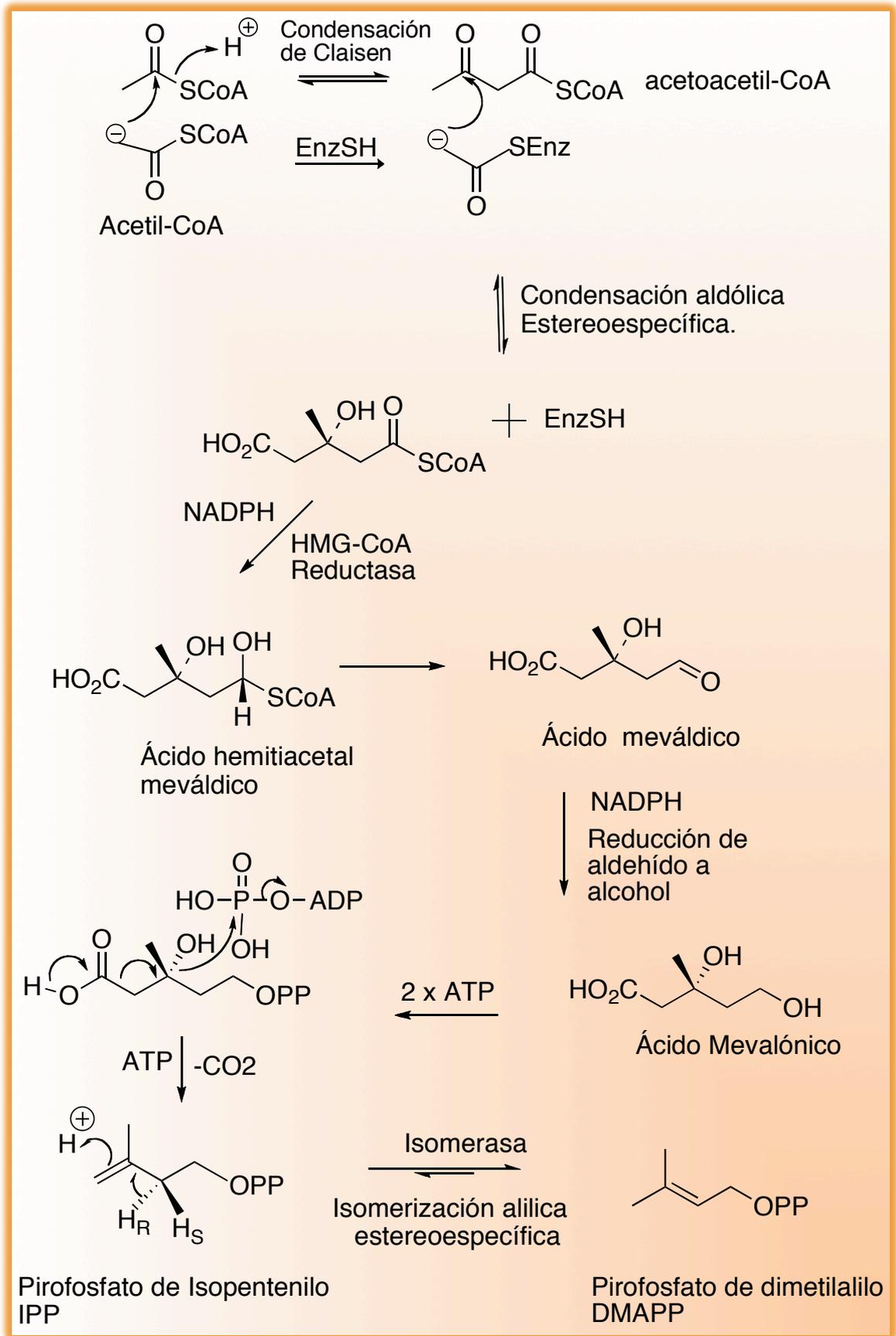


Figura 4: Ruta del ácido mevalónico

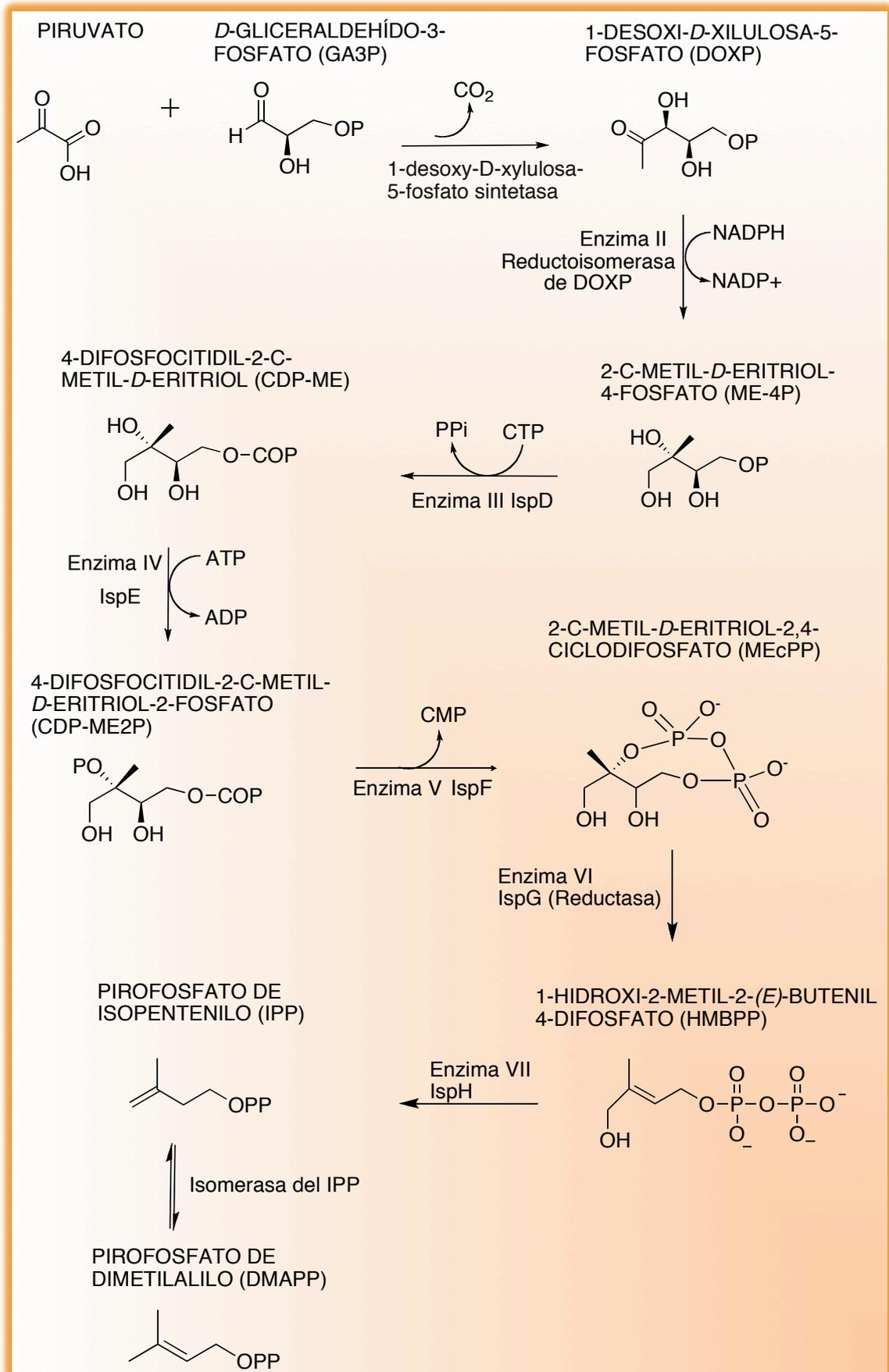


Figura 5: Ruta MEP

Los terpenos pueden ser clasificados de acuerdo al número de unidades de isopreno que se encuentren incorporadas en su estructura, como se describe en la siguiente figura.

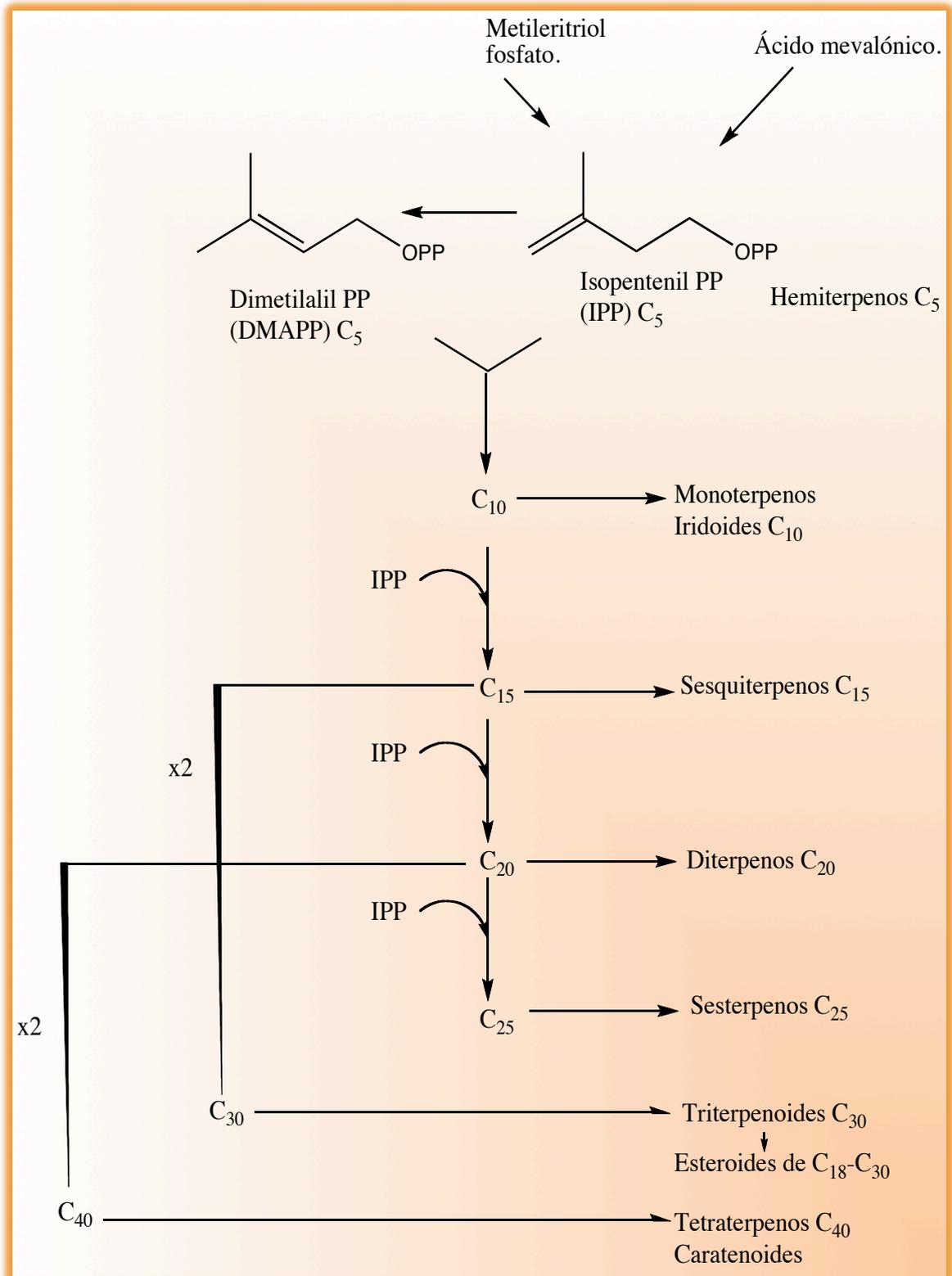


Figura 7: Clasificación de terpenos.

Los diterpenos provienen del pirofosfato de geranil geranilo C_{20} (GGPP), el cual es formado por la adición de una molécula de IPP al difosfato de farnesilo (C_{20}). La formación de los diterpenos (**C-20**), se da mediante el mecanismo de intermediario catiónico.³⁵

Los diterpenos de tipo labdano son de los productos naturales que más han generado un interés sintético, desde el descubrimiento de la forskolina que fue aislado de *Coleus forskolii* la cual posee una interesante actividad antiespasmódica, por lo cual ha generado un amplio interés a la química dirigida hacia sus derivados sintéticos.³⁰

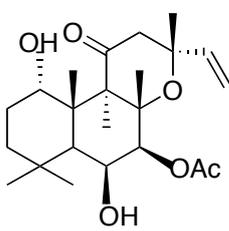


Figura 7: Forskolin.

³⁵ <http://www.ugr.es/~quiored/pnatu/terpenoides.htm>.

θωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπ
ασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθωερτψυιοπασδφγηφκτψυιοπασδφγη
φκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξ
χπβνμθωεοτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμ
θωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπ
ασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμρτψυ
ιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασ
δφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφ
κλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχ
πβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθ
ωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψ
υιοπασδφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασ
δφγηφκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγη
φκλζξχπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξ
χπβνμθωερτψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμ

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

La familia Asteraceae, también llamada compuesta (Compositae) es reconocida como de las familias vegetales con mayor riqueza y diversidad biológica.⁷

Esta familia Asteraceae se divide en 13 tribus y es una de las más diversas y ampliamente distribuida de las angiospermas debido a su plasticidad genética, a su capacidad de distribución y a su capacidad para adaptarse a diferentes condiciones ecológicas. También, se considera que su plasticidad química ha desempeñado un papel preponderante en su diversificación debido a la presencia de metabolitos secundarios que han sido usados como mecanismo de defensa contra depredadores y/o competidores.⁸

Varios autores estiman que la familia Asteraceae está constituida por 23000 especies. La familia se distribuye en todo el mundo a excepción de la Antártida, pero es especialmente diversa en las regiones tropicales y subtropicales de América del Norte, los Andes, Este de Brasil, el Sur de África, la región mediterránea, Asia Central y el Suroeste de China.⁹ En México se reconocen aproximadamente 3200 especies Nativas y 65.9% son especies endémicas, estas cifras sitúan a México entre los cinco países con mayor riqueza florística, eso hace de nuestro país un lugar privilegiado por su riqueza en miembros de esta familia; a pesar de que un 20% de la flora mexicana aún no se conoce.¹⁰

⁷ Michael Heinrich *FUNDAMENTALS OF PHARMACOGNOSY AND PHYTOTHERAPY*. Edt. Churchill Livingstone, Cap.II, pp. 34-35, **2004**.

⁸ M.C Jhon Ironzi Maldonado Rodríguez *ESTUDIO QUÍMICO DE TRES ESPECIES ENDEMICAS EN MÉXICO DE LA Subtribu Tussilaginane (Asteracea, Senecionar). CONTRIBUCIÓN A LA BIOGÉNESIS DE EREMORFILANÓLIDAS*. Tesis para obtener el grado de Dr. en Ciencias Químicas UNAM **2009**.

⁹ Jeffrey, C. *Compositae: INTRODUCTION WITH KEY TO TRIBES IN FAMILIES AND GENERA OF VASCULAR PLANTS, VOL. VIII, FLOWERING PLANTS, EUDICOTS, ASTERALES* Springer-Verlag, Berlin, pp. 61-8, **2007**.

¹⁰ Villaseñor, J. L. *DIVERSIDAD Y DISTRIBUCIÓN DE LAS MAGNOLIOPHYTA DE MÉXICO*. *INCI*, mar. Vol. 28, no.3, pp. 160-167. ISSN 0378-1844, **2003**.

Cuadro 1: Especies y variedades o subespecies de *Asteráceas* presentes en México y su distribución.¹¹

TRIBUS	GÉNEROS	ESPECIES	VARIEDAD O SUBESPECIES	TOTAL
Anthemideae	13	26	1	27
Asterae	38	338	42	380
Calenduleae	1	1	0	1
Cardueae	4	47	2	49
Eupatorieae	61	589	51	640
Heliantheae	171	1175	180	1355
Inuleae	15	70	3	73
Lactuceae	25	75	6	81
Liabeae	3	23	0	23
Mutisieae	8	90	11	101
Senecioneae	19	228	15	243
Tageteae	19	128	20	148
Vernonieae	10	71	11	82

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA FAMILIA *ASTERACEAE*

Las Asteráceas son una familia diversa que incluye plantas de todas las formas y tamaños. La mayor parte son hierbas de distintos tipos, pero también hay muchos arbustos, trepadoras y árboles. Las hojas de algunas pueden ser pequeñas, finamente divididas o incluso como agujas de pino, mientras que otras tienen hojas anchas, grandes.¹⁰

Su inflorescencia tan particular es lo que hace a esta familia inconfundible, y puede ser bien representada por un girasol o una margarita, parece una única flor si se la mira superficialmente, pero vista en detalle esta única “flor” resulta estar compuesta de decenas o incluso centenares de diminutas flores. Así es, un girasol no es una flor, son cientos de ellas.^{8,9.}

¹¹ Villaseñor, J.L., *LA FAMILIA ASTERACEAE EN MÉXICO*. Rev. Soc. Mex. Hist. Nat. pp. 117-125, **1983**.

Los “pétalos” que rodean una cabezuela de margarita o de girasol, son tan sólo flores modificadas y aplanadas. Cada “pétalo” es una flor. El nombre técnico de esta inflorescencia de las Asteráceas es “capítulo” y, por tener estos capítulos compuestos de múltiples flores, las Asteráceas también han sido conocidas como Compuestas.

Ilustración 1: Esquema de una inflorescencia en capítulo.

La familia se compone principalmente de especies herbáceas y arbustivas, pero existen algunos casos reportados de árboles. Entre otras características la familia es bastante diversa, especialmente con respecto a su composición química.

El *capítulo* es un tipo de inflorescencia racimosa o abierta en la que el pedúnculo se ensancha en la extremidad formando un disco algo grueso, llamado receptáculo común o *clinanto*, que puede ser plano o cónico. Este receptáculo común se halla rodeado por una o más series de brácteas.¹²

¹² Barkley, Theodore M.; Luc Brouillet, John L. Strother. «ASTERACEAE MARTINOV» *FLORA OF NORTH AMERICA*. 2008.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LA FAMILIA *ASTERACEAE*:

Esta familia es muy distintiva en sus atributos químicos. Sin embargo, no hay un grupo particular de constituyentes restringido sólo a las compuestas y debido al gran número de especies que la conforman, aún no se encuentra disponible un cuadro completo de su química.¹⁰

Numerosas especies han sido utilizadas como fuentes de caucho, medicamentos, aceites comestibles, hortalizas, pesticidas, etc. Algunas plantas ornamentales son muy populares.

Muchas Asteráceas son empleadas como plantas medicinales, siendo éste uno de los mayores usos que se da a las especies de la familia. Entre algunas Asteráceas medicinales muy conocidas, podemos mencionar la caléndula, la manzanilla, las artemisias, el árnica y la echinácea. De todas formas, no sobra ser prudente en el uso medicinal de las Asteráceas, ya que estas plantas tienen compuestos químicos particulares, algunos de los cuales resultan tóxicos si son ingeridos.

Los géneros *Aster*, *Inula*, *Xanthium*, *Eupatorium*, *Carpesium*, *Saussurea* y *Taraxacum* son fuentes de diversos medicamentos, las plantas enteras de *Taraxacum kok-saghyz* y *Parthenium hysterophorus* son una fuente de caucho, y las semillas de *Helianthus annuus*, *Guizotia abyssinica* y *Sibiricum xanthium* son fuentes de aceites comestibles.¹³

El extracto de las hojas de *Balsamifera blumea* se utiliza para la fabricación de borneol, en el caso de *Oxalis corymbosa* se utiliza como una fuente de insecticidas. Esta familia sintetiza terpenos que muestran una amplia gama de actividades biológicas, e incluyen compuestos que son reguladores del crecimiento vegetal, anti-alimentario contra insectos, antifúngicos, compuestos anti-tumorales y antibacterianos, esta actividad es dada por su estructura y los patrones en función de la oxigenación y se consideran una fuente rica de productos naturales.

¹³ Quan-Xiang Wu, Yan-Ping Shi, and Zhong-Jian Jia. *EUDESMANE SESQUITERPENOIDS FROM THE ASTERACEAE*. Nat. Prod. Rep., **23**, pp. 699–734, **2006**.

GENERO *Brickellia*:

Brickellia es un género que tiene aproximadamente 100 especies perteneciente a la familia Asteraceae. Se encuentran a través de Norteamérica, con muchas especies en Sudamérica. La mayoría tiene como característica particular que son arbustos perennes, otras especies son muy parecidas a los cardos, que son de la misma familia. Algunas especies tienen agradable aroma y otras son pestilentes. El nombre del género es en honor de J. Brickell (1749-1809) un físico irlandés que se asentó en Savannah (Georgia).¹⁴

El género ***Brickellia***, tribu Eupatoriae, familia compositae, es abundante en nuestro país, según Robinson (1917). Este género comprende 100 especies, divididas en 9 secciones, de las cuales, la sección *Bulbostylis* es la más compleja de este género con 9 subsecciones y 62 especies, siendo la sección *Macrobrickellia* la más sencilla con solamente una especie.¹⁵

Los taxonomos King y Robinson (1982) publicaron un estudio de la tribu Eupatoriae, donde mencionan la existencia de 157 especies de *Brickellia*. Hasta la fecha se han estudiado aproximadamente 21 especies, correspondiente casi al 15% del total de especies publicadas por King y Robinson.¹³

QUÍMICA DEL GÉNERO *Brickellia*

Los estudios fitoquímicos del género *Brickellia* ha demostrado que estas especies producen en común diterpenos de tipo labdano y principalmente con un patrón de oxidación 2α , 3α , lo cual puede tener implicaciones taxonómicas.

¹⁴ <http://www.padre.kutno.pl/index.php?vin=Brickellia>.

¹⁵ Calderón JS, QUIMIOTAXONOMIA DEL GÉNERO *Brickellia*, XXXV CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA XIX, CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA, San Luis Potosí. Rev. Soc. Quim. Méx., pp.31, Núm. Especial (2000).

θερτυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπ
ασδφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθερτυιοπασδφγηφκτυιοπασδφγη
φκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξ
χπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξχπβνμ
θερτυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθερτ
ψυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπ
ασδφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζ
ξχπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξχπβν
μθερτυιοπασδφγηφκλζξχπβνμρτυ
ιοπασδφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπασ
δφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγηφ
κλζξχπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξχ
πβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξχπβνμ
θερτυιοπασδφγηφκλζξχπβνμθερτ
υιοπασδφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπ
ασδφγηφκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγ
ηφκλζξχπβνμθερτυιοπασδφγηφ
κλζξχπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξ
χπβνμθερτυιοπασδφγηφκλζξχπβνμ

PARTE EXPERIMENTAL

Material y Equipo utilizados.

Métodos de separación: Los metabolitos secundarios y productos de reacción descritos en este trabajo fueron purificados mediante el uso de cromatografía en columna abierta sobre gel de sílice (70/230 mesh); cromatografía en columna rápida empacada con gel de sílice (230/400 mesh) y cromatografía en capa fina realizada en cromatoplasmas ALUGRAM SIL 100 G/UV₂₅₄ 20 X 20 cm y 1mm de espesor.

Durante el proceso de fraccionamiento se realizó un monitoreo continuo por cromatografía en capa delgada de sílica gel 60G UV₂₅₄ 20 X 20 cm y 0.25 mm de espesor, con observación directa por exposición a la luz UV con longitud de onda de 254 nm y posteriormente se reveló por aspersion con una solución de sulfato cérico en ácido sulfúrico.

Determinación de las constantes físicas y espectroscópicas:

Los espectros de IR fueron realizados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker tensor 37.

El punto de fusión se determinó en un aparato de Fisher-Johns serie No. 591 y los valores no se encuentran corregidos.

Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro Jasco DIP-360.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C fueron adquiridos en espectrómetros de las siguientes características: Varian-Inova, Unity-Inova, Gemini-Varian y Bruker-Avance, a frecuencias de 300 MHz y 500 MHz para ¹H, 75 MHz, 125 MHz y 200 MHz para ¹³C utilizando disolventes deuterados, los desplazamientos químicos están en escala δ (ppm) utilizando como referencia tetrametisilano (TMS).

Los espectros de masas por la técnica de impacto electrónico (IE), fueron realizados en un espectrómetro de masas JEOL-JMS-AX5505HA 70 eV y JEOL-MS-SX 1102A utilizando impacto electrónico (IE) a 70 eV.

Material vegetal

Recolección.

El presente estudio se realizó con las partes aéreas: hojas (377 g) y flores secas (315 g) de *Brickellia pendula*.

Las flores de *Brickellia pendula* fueron recolectadas en el Km. 45 de la carretera México Puebla el 12 de noviembre del 2005 y las hojas fueron recolectadas en el mismo sitio el día 22 de septiembre del 2008, en ambos casos la planta fue identificada por comparación de una muestra en el herbario.

Preparación de los extractos:

A) Extracción de flores de *Brickellia pendula*

Las flores de *Brickellia pendula* se dejaron secar a temperatura ambiente obteniéndose un peso seco de 315 g, se maceraron en 7 L de hexano durante 1 día, y posteriormente se separó el disolvente del material vegetal por medio de filtración.

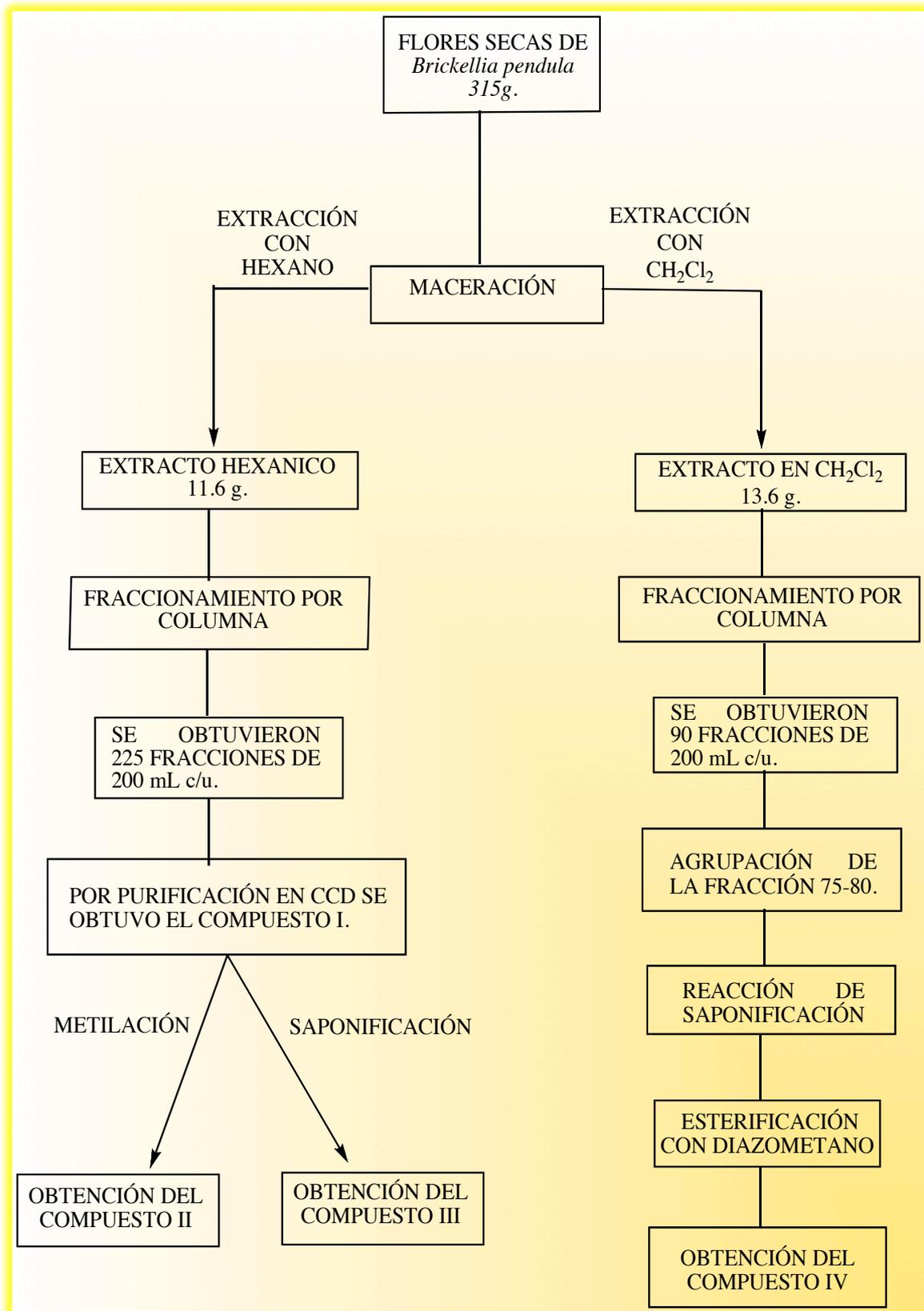
El disolvente se concentró a sequedad por medio de destilación a presión reducida, obteniendo así 11.6 g de extracto seco. Se repitió éste proceso, pero ahora utilizando como disolvente diclorometano, obteniéndose 13.6 g de extracto seco (**Esquema 1**).

B) Extracción de hojas de *Brickellia pendula*.

Las hojas recolectadas de *Brickellia pendula* se dejaron secar a temperatura ambiente obteniéndose 377 g de material seco, éstas se maceraron en 7 L de hexano durante 1 día, y posteriormente se separó el disolvente del material vegetal por medio de filtración. El disolvente se concentró a sequedad mediante destilación a presión reducida, obteniéndose así 8.8 g de extracto seco.

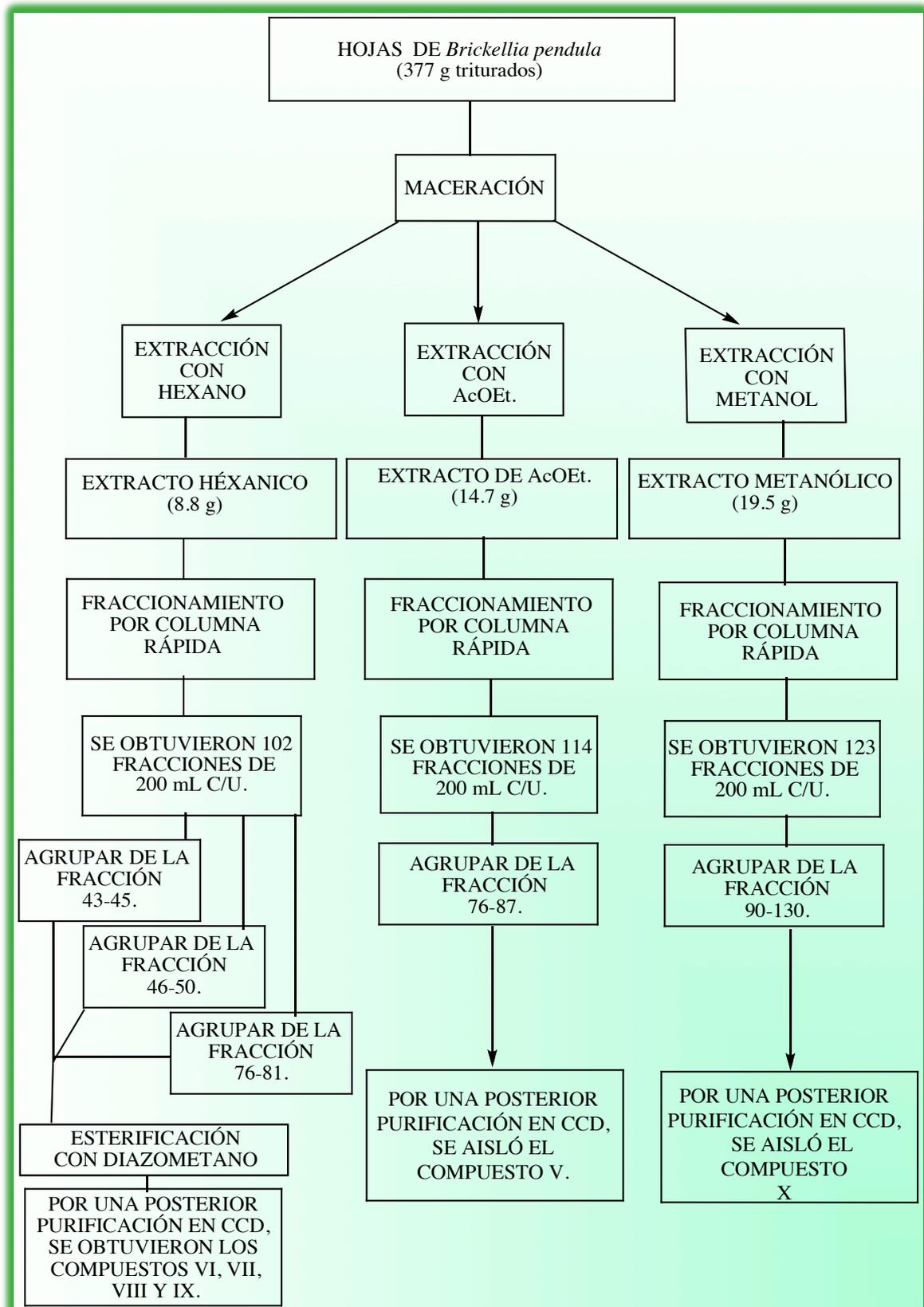
El proceso anterior se repitió utilizando como disolventes acetato de etilo y metanol, obteniéndose así de la maceración con acetato de etilo 14.7 g y 19.5 g del extracto metanólico (**Esquema 2**).

ESQUEMA DE TRABAJO



Esquema 1: Metodología para la obtención y aislamiento de los metabolitos secundarios de las flores de *Brickellia pendula*.

ESQUEMA DE TRABAJO



Esquema 2: Metodología para la obtención y aislamiento de los metabolitos secundarios de las hojas de *Brickellia pendula*.

FRACCIONAMIENTO DE LOS EXTRACTOS DE LAS FLORES DE *Brickellia pendula*.

Fraccionamiento del extracto hexánico de las flores de *Brickellia pendula*:

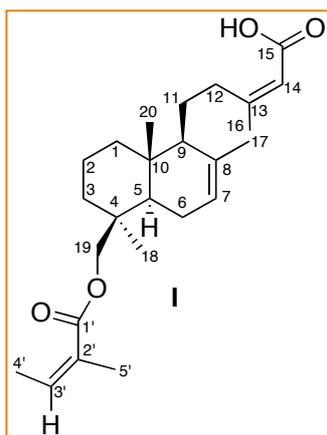
Obtención del compuesto I:

El extracto hexánico de las flores (11.6 g) se disolvió en una pequeña cantidad de hexano y se adsorbió en sílica gel 35/70. Posteriormente se evaporó el solvente y el extracto ya adsorbido se colocó en una columna de vidrio empacada con 500 g de gel de sílice 70/230. Enseguida se inició la elución con un gradiente de polaridad creciente de acetato de etilo en hexano. De dicha cromatografía se obtuvieron 225 fracciones.

EXTRACTO HEXÁNICO DE LAS FLORES	
FRACCIÓN	COMPUESTO AISLADO
F-1 a F-49	Se encontraron ácidos grasos de cadena lineal
F-50 a F-70	Se encontró el diterpeno I junto con una mezcla muy compleja a separar, por lo cual se aisló como éster metílico (II)
F-71 a F-80	Diterpeno I
F-81 a F-90	Se encontró el diterpeno I junto con una mezcla muy compleja a separar, por lo cual se aisló como alcohol ácido (III)
F-91 a F-225	Se encontraron mezclas muy complejas a separar, las cuales se descomponían muy rápido, razón por la cual ya no se aislaron más diterpenos de este extracto.

Se agruparon de la fracción 71 a la 80, con base a su perfil cromatográfico en CCD.

De estas fracciones se obtuvieron 859 mg, de los cuales se tomaron 100 mg de muestra y se purificaron por cromatografía en capa delgada. Se utilizó como fase móvil una mezcla de hexano y AcOEt en una proporción 7:3, dicha cromatografía nos permitió obtener 41.2 mg de un líquido incoloro que fue identificado como el **ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico**.



Aislado como un líquido viscoso.

$[\alpha]_{D=20}^{25} +24.24$ (c=0.115 g/100mL, acetona)

IR $\nu^{cm^{-1}}$ 3687.9, 3608, 3000, 1699, 1644.6, 1603.9, 1378, 1050.

RMN 1H , 300 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 1.10 (1H, m, **H-1 α**), 2.00 (1H, m, **H-1 β**), 1.55 (1H, m, **H-2 α**), 1.44 (1H, m, **H-2 β**), 1.05 (1H, m, **H-3 α**), 1.81 (1H, m, **H-3 β**), 1.40 (1H dd, $J=13.0$, $J=5.0$ Hz, **H-5 α**), 2.09 (2H m, **H-6 α** , **H-6 β**), 5.38 (1H, sa, **H-7**), 1.37 (1H, m, **H-11a**), 1.64 (1H, m, **H-11b**), 2.70 (2H, m, **H-12**), 5.67 (1H, d, $J=1.3$ Hz, **H-14**), 1.95 (3H, d, $J=1.3$ Hz, **H-16**), 1.75 (3H, sa, **H-17**), 0.99 (3H, s, **H-18**), 4.39 (1H d, $J=11.0$ Hz, **H-19a**), 3.99 (1H da, $J=11.0$ Hz, **H-19b**), 0.78 (3H, s, **H-20**).

Angelato: 6.05 (1H cc, $J=7.2$ Hz, $J=1.5$ Hz, **H-3'**), 2.00 (3H dc, $J=7.2$, $J=1.5$ Hz, **H-4'**), 1.89 (3H c, $J=1.5$ Hz, **H-5'**).

RMN ^{13}C , 75 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 38.8 (t, **C-1**), 18.3 (t, **C-2**), 36.2 (t, **C-3**), 36.5 (s, **C-4**), 51.1 (d, **C-5**), 23.4 (t, **C-6**), 122.0 (d, **C-7**), 135.3 (s, **C-8**), 55.2 (d, **C-9**), 36.9 (s, **C-10**), 25.9 (t, **C-11**), 36.1 (t, **C-12**), 163.6 (s, **C-13**), 115.3 (d, **C-14**), 171.0 (s, **C-15**), 25.7 (c, **C-16**), 22.0 (c, **C-17**), 27.3 (c, **C-18**), 66.2 (t, **C-19**), 14.5 (c, **C-20**).

Angelato: 168.2 (s, **C-1'**), 128.0 (s, **C-2'**), 137.8 (d, **C-3'**), 15.7 (c, **C-4'**), 20.7 (c, **C-5'**).

Espectro 1:

RMN ^1H , 500 MHz, CD_3COCD_3 , δ (ppm): 1.10 (1H, m, **H-1 α**), 2.00 (1H, m, **H-1 β**), 1.55 (1H, m, **H-2 α**), 1.44 (1H, m, **H-2 β**), 1.05 (1H, m, **H-3 α**), 1.81 (1H, m, **H-3 β**), 1.40 (1H dd, $J=13.0$, $J=5.0\text{Hz}$, **H-5 α**), 2.09 (2H m, **H-6 α** , **H-6 β**), 5.38 (1H, sa, **H-7**), 1.73 (1H m, **H-9 α**), 1.37 (1H, m, **H-11a**), 1.64 (1H, m, **H-11b**), 2.74 (2H, m, **H-12a**, **H-12b**), 5.67 (1H, s, **H-14**), 1.94 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$, **H-16**), 1.77 (3H, sa, **H-17**), 1.00 (3H, s, **H-18**), 4.45 (1H d, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19a**), 3.98 (1H d, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19b**), 0.81 (3H, s, **H-20**).

Angelato: 6.08 (1H cc, $J=7.2\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$ **H-3'**), 2.00 (3H dc, $J=7.2$, $J=1.5$ Hz **H-4'**), 1.89 (3H q, $J=1.5\text{Hz}$ **H-5'**).

Espectro 2:

RMN ^{13}C , 125 MHz, CD_3COCD_3 , δ (ppm): 39.6 (t, **C-1**), 19.1 (t, **C-2**), 36.9 (t, **C-3**), 37.6 (s, **C-4**), 52.0 (d, **C-5**), 24.1 (t, **C-6**), 122.5 (d, **C-7**), 136.3 (s, **C-8**), 56.0 (d, **C-9**), 37.5 (s, **C-10**), 26.6 (t, **C-11**), 36.1 (t, **C-12**), 161.2 (s, **C-13**), 116.7 (d, **C-14**), 167.3 (s, **C-15**), 25.3 (c, **C-16**), 22.4 (c, **C-17**), 27.7 (c, **C-18**), 66.5 (t, **C-19**), 14.9 (c, **C-20**).

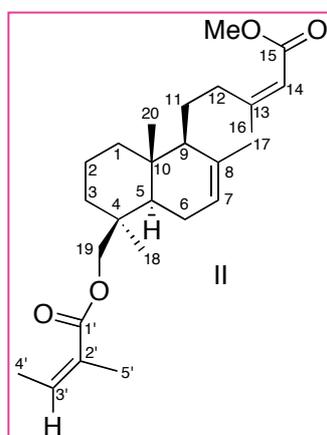
Angelato: 168.1 (s, **C-1'**), 128.9 (s, **C-2'**), 138.0 (d, **C-3'**), 15.8 (c, **C-4'**), 20.8 (q, **C-5'**).

Tabla 2: HMBC 500 MHz, CD_3COCD_3

Protón	Acoplamiento con carbono
H-1	C-2, C-20.
H-5	C-6, C-9, C-18, C-19, C-20.
H-7	C-17.
H-12	C-9, C-13, C-14, C-11, C-16.
H-14	C-12, C-13, C-15, C-16.
H-16	C-12, C-13, C-14.
H-17	C-7, C-8, C-9.
H-19	C-3, C-18, C-1'.
H-20	C-1, C-5, C-9, C-10.
H-4'	C-2', C-3'.
H-5'	C-1', C-2', C-3'.

Esterificación del compuesto I:

De las fracciones 50 a 70 obtenidas del fraccionamiento del extracto hexánico, se tomaron 200 mg y se colocaron en un matraz de 50 mL, al cual se le adicionaron 15 mL de éter etílico a una temperatura de 5 °C para disolver la muestra, posteriormente se adicionaron 20 mL de una solución etérea de diazometano previamente preparado de acuerdo a la técnica descrita por Arndt.³⁶ La reacción se monitoreó por cromatografía en capa delgada, y al término de ésta se evaporó el disolvente y el producto obtenido fue purificado por CCD obteniendo 70 mg de un líquido viscoso e incoloro el cual ha sido identificado como el **éster metílico del ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico**.



Obtenido como un líquido viscoso.

IR $\nu^{\text{cm}^{-1}}$ 1705, 1644, 1378, 1240, 1167.

Espectro 3:

RMN ^1H , 500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 1.08 (1H, dt, $J=12.5\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$ **H-1 α**), 1.96 (1H, m, **H-1 β**), 1.54 (1H, m, **H-2 α**), 1.49 (1H, m, **H-2 β**), 1.03 (1H, m, **H-3 α**), 1.82 (1H, m, **H-3 β**), 1.39 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$ **H-5 α**), 2.08 (2H, m, **H-6 α** , **H-6 β**), 5.39 (1H, sa, **H-7**), 1.72 (1H, m, **H-9 α**), 1.34 (1H, m, **H-11a**), 1.58 (1H, m, **H-11b**), 2.70 (2H, m, **H-12**), 5.64 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, **H-14**), 3.68 (3H, s, **-OMe**), 1.91 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$, **H-16**), 1.78 (3H, sa, **H-17**), 0.99 (3H, s, **H-18**), 4.40 (1H d, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19a**), 4.00 (1H da, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19b**), 0.79 (3H, s, **H-20**).

³⁶ Arndt, F. Noller, C. R. Bergsteinsson, I. *ORGANIC SYNTHESIS*. Coll. Vol. 2, Jhon Wiley & Sons, New York, pp. 365, 1946.

Angelato: 6.05 (1H cc, $J=7.2\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-3'**), 1.99 (3H dc, $J=7.2\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$ **H-4'**), 1.89 (3H c, $J=1.5\text{Hz}$, **H-5'**).

Espectro 4:

RMN ^{13}C , 125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 38.9 (t, **C-1**), 18.4 (t, **C-2**), 36.2 (t, **C-3**), 36.7 (s, **C-4**), 51.2 (d, **C-5**), 23.5 (t, **C-6**), 122.0 (d, **C-7**), 135.4 (s, **C-8**), 55.2 (d, **C-9**), 36.9 (s, **C-10**), 25.8 (t, **C-11**), 35.7 (t, **C-12**), 160.3 (s, **C-13**), 115.7 (d, **C-14**), 166.6 (s, **C-15**), 50.8 (1H, c, -**OMe**), 25.2 (c, **C-16**), 22.1 (c, **C-17**), 27.3 (c, **C-18**), 66.3 (t, **C-19**), 14.6 (c, **C-20**).

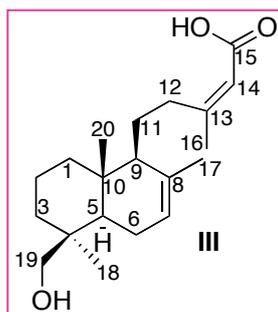
Angelato: 168.2 (s, **C-1'**), 128.1 (s, **C-2'**), 137.7 (d, **C-3'**), 15.7 (c, **C-4'**), 20.7 (q, **C-5'**).

Hidrólisis alcalina del compuesto I:

De la cromatografía realizada al extracto hexánico se aislaron 859 mg de las fracciones 81 a la 90 las cuales fueron comparadas por CCD con el compuesto I dando como resultado el mismo RF.

Se tomaron 300 mg de dichas fracciones y se disolvieron en 15 mL de MeOH, posteriormente se adicionó NaOH al 10% hasta obtener un pH=13, la muestra se llevó a reflujo por 8 horas, la reacción se muestreó por cromatografía en capa delgada y al término de ésta, se aciduló con una solución de HCl al 10% hasta obtener un pH=4, posteriormente se filtró sobre papel y la fase acuosa fue extraída con 3 porciones de 25 mL de acetato de etilo, posteriormente esta fase se lavó con tres porciones de 25 mL de agua para eliminar la acidez de la fase orgánica y así obtener un pH=6. Esta fase se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida obteniendo 290 mg de un líquido transparente de consistencia viscosa, este líquido se purificó por columna obteniendo 51 fracciones de 50 mL.

De dicha cromatografía se agruparon de la fracción 33 a la fracción 51, se concentraron a presión reducida y se obtuvieron 105 mg de un líquido que fue identificado como el **ácido (13Z)-19-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico**.



Obtenido como un líquido incoloro.

IR $\nu^{\text{cm}^{-1}}$ 2400-3500, 1705, 1648, 1378, 1240, 1167.

Espectro 5:

RMN ^1H , 500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 1.06 (1H, m, **H-1 α**), 1.95 (1H, m, **H-1 β**), 1.48 (2H, m, **H-2**), 0.99 (1H, m, **H-3 α**), 1.86 (1H, m, **H-3 β**), 1.36 (1H, dd, $J=12.75\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, **H-5 α**), 2.03 (1H, m, **H-6 α**), 1.86 (1H, m, **H-6 β**), 5.37 (1H, sa, **H-7**), 1.70 (1H, sa, **H-9 α**), 1.33 (1H, m, **H-11a**), 1.58 (1H, m, **H-11b**), 2.72 (1H, sobrepuesta, **H-12a**), 2.66 (1H, sobrepuesta, **H-12b**), 5.67 (1H, s, **H-14**), 1.94 (3H, s, **H-16**), 1.75 (3H, sa, **H-17**), 0.96 (3H, s, **H-18**), 3.49 (1H, da, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19a**), 3.85 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19b**), 0.73 (3H, da, $J=11.0\text{Hz}$, **H-20**).

Espectro 6:

RMN ^{13}C , 125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 38.9 (t, **C-1**), 18.4 (t, **C-2**), 35.3 (t, **C-3**), 38.0 (s, **C-4**), 51.1 (d, **C-5**), 23.3 (t, **C-6**), 122.1 (d, **C-7**), 135.3 (s, **C-8**), 55.3 (d, **C-9**), 36.9 (s, **C-10**), 26.0 (t, **C-11**), 36.1 (t, **C-12**), 163.5 (s, **C-13**), 115.4 (d, **C-14**), 171.1 (s, **C-15**), 25.7 (c, **C-16**), 22.0 (c, **C-17**), 26.6 (c, **C-18**), 64.8 (t, **C-19**), 14.5 (c, **C-20**).

Fraccionamiento del extracto de DCM de la flor de *Brickellia pendula*:

Hidrólisis básica y esterificación para la obtención del compuesto IV:

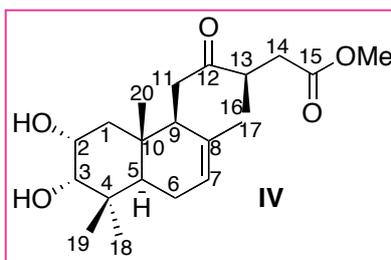
El extracto de diclorometano de las flores (13.6 g) se disolvió en una pequeña cantidad de acetona y se adsorbió en sílica gel 35/70. Posteriormente se evaporó el solvente y el extracto ya adsorbido en ésta se colocó en una columna de vidrio empacada con 400 g de gel de sílice 70/230 y se inició la elución con un gradiente de polaridad creciente de acetato de etilo en hexano, de dicha cromatografía se obtuvieron 90 fracciones.

EXTRACTO DE DICLOROMETANO DE LAS FLORES	
FRACCIÓN	COMPUESTO AISLADO
F-1 a F-30	Se encontraron ácidos grasos de cadena lineal.
F-31 a F-74	Se encontraron mezclas muy complejas a separar, las cuales se descomponían muy rápido, razón por la cual ya no se aislaron más diterpenos de este extracto.
F-75 a F-80	Obtención del compuesto IV .
F-81 a F-90	Se encontraron mezclas muy complejas a separar, las cuales se descomponían muy rápido, razón por la cual ya no se aislaron e identificaron más diterpenos de este extracto.

Se agruparon de la fracción 75 a la 80 de acuerdo a su perfil cromatográfico.

De estas fracciones se obtuvieron 4.4 g, de los cuales se tomaron 860 mg y se colocaron en un matraz de 50 mL, al cual se le adicionaron 15 mL de MeOH, ya disuelta la muestra se le adicionaron 10 mL de una solución básica de NaOH al 10% hasta obtener un pH=13, posteriormente la solución se sometió a reflujo por 18 hrs, la reacción se muestreó por cromatografía en capa delgada y al termino de ésta, se aciduló con una solución de HCl al 10% hasta obtener un pH=3, posteriormente se filtró sobre papel y la fase acuosa fue extraída con 3 porciones de 25 mL de acetato de etilo, posteriormente esta fase se lavó con tres porciones de 25 mL de agua para eliminar la acidez de la fase orgánica y así obtener un pH=6. Esta fase se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida obteniendo 790 mg de un sólido blanco, el cual fue disuelto en éter etílico a una temperatura de 5 °C, posteriormente se adicionaron 20 mL de una solución etérea de diazometano previamente preparado de acuerdo a la técnica descrita por Arndt.³⁵

La reacción se muestreó por cromatografía en capa delgada, y al termino de ésta se evaporó el disolvente y el producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna obteniendo de esta 25 fracciones de 50 mL, se agruparon de la fracción 7 a la fracción 11, de las cuales se obtuvieron 600 mg de un líquido viscoso el cual fue identificado como el **éster metílico del ácido (13R)-2 α ,3 α -dihidroxi-12-oxo-7-labden-15-oico**.



obtenido como un líquido viscoso.

IR $\nu^{\text{cm}^{-1}}$ 2400-3500, 1735, 1720, 1050.

Espectro 8:

RMN ^1H , 500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 1.46 (1H, t, $J=12.0\text{Hz}$, **H-1 α**), 1.61 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$, **H-1 β**), 3.99 (1H, ddd, $J=12.0\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, **H-2 β**), 3.45 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$, **H-3 β**), 1.68 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$, **H-5 α**), 1.46 (1H, m, **H-6 α**), 1.89 (1H, m, **H-6 β**), 5.43 (1H, sa, **H-7**), 2.79 (1H, m, **H-9 α**), 2.58 (2H, m, **H-11a**, **H-11b**), 3.08 (1H, m, **H-13**), 2.82 (1H, dd, $J=17.0\text{Hz}$, $J=9.0\text{Hz}$, **H-14a**), 2.30 (1H, dd, $J=17.0\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, **H-14b**), 3.67 (3H, s, **-OMe**), 1.16 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$, **H-16**), 1.46 (3H, sa, **H-17**), 1.05 (3H, s, **H-18**), 0.93 (3H, s, **H-19**), 0.89 (3H, s, **H-20**).

Espectro 9:

RMN ^{13}C , 125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 40.1 (t, **C-1**), 66.4 (t, **C-2**), 78.9 (t, **C-3**), 38.1 (s, **C-4**), 42.6 (d, **C-5**), 23.1 (t, **C-6**), 122.4 (d, **C-7**), 133.6 (s, **C-8**), 47.4 (d, **C-9**), 39.0 (s, **C-10**), 39.6 (t, **C-11**), 212.1 (s, **C-12**), 42.2 (d, **C-13**), 37.1 (t, **C-14**), 172.8 (s, **C-15**), 51.7 (c, **-OMe**), 17.2 (c, **C-16**), 21.6 (c, **C-17**), 28.0 (c, **C-18**), 21.7 (c, **C-19**), 15.0 (c, **C-20**).

FRACCIONAMIENTO DE LOS EXTRACTOS DE LAS HOJAS DE *Brickellia pendula*.**Fraccionamiento del extracto de AcOEt de las hojas de *Brickellia pendula*:****Obtención del compuesto V:**

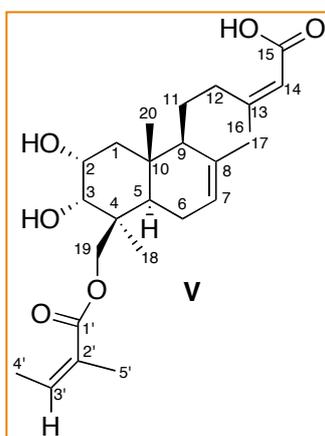
El extracto de acetato de etilo de las hojas (14.7 g) se disolvió en una pequeña cantidad de hexano y se adsorbió en gel de sílice 35/70.

Posteriormente se evaporó el disolvente y el extracto ya adsorbido en la sílice se dispuso en una columna de vidrio empacada con 420 g de gel de sílice 230/400. Enseguida se inició la elución con un gradiente de polaridad creciente de acetato de etilo en hexano, de dicha cromatografía se obtuvieron 114 fracciones.

EXTRACTO DE ACETATO DE ETILO DE LAS HOJAS	
FRACCIÓN	COMPUESTO AISLADO
F-1 a F-20	Se encontraron ácidos grasos de cadena lineal.
F-21 a F-75	Se encontraron mezclas muy complejas a separar, las cuales se descomponían muy rápido, razón por la cual ya no se aislaron más diterpenos de este extracto.
F-76 a F-87	Obtención del diterpeno V.
F-88 a F-114	Se encontraron mezclas muy complejas a separar, las cuales se descomponían muy rápido, razón por la cual ya no se aislaron más diterpenos de este extracto.

Se agruparon de la fracción 76 a la fracción 87 de acuerdo a su perfil cromatográfico. De estas fracciones se obtuvieron 150 mg de un sólido en forma de agujas blancas el cual, fue separado mediante filtración lavando éstos cristales con acetona.

Mediante técnicas espectroscopias de IR y RMN fue identificado como el **ácido (13Z)-2 α ,3 α -dihidroxi-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico**.



IR $\nu^{\text{cm}^{-1}}$ 3518, 3044-2955, 1734, 1711, 1649, 1039, 856.

p.f = 209 °C.

Espectro 11:

RMN ^1H , 500 MHz, CD_3OD_3 , δ (ppm): 1.59 (1H, t, $J=12.5\text{Hz}$, **H-1 α**), 1.85 (1H, sobrepuesta, **H-1 β**), 3.94 (1H, ddd, $J=12.5\text{Hz}$, $J=3.0\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, **H-2 β**), 3.72 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, **H-3 β**), 1.74 (1H dd, $J=12.0$, $J=5.2\text{Hz}$, **H-5 α**), 1.90 (1H m, **H-6 α**), 1.85 (1H, sobrepuesta, **H-6 β**), 5.40 (1H, t, $J=1.25\text{Hz}$, $J=1.25\text{Hz}$, **H-7**), 1.85 (1H dd, $J=12.2\text{Hz}$, $J=4.2\text{Hz}$, **H-9 α**), 1.42 (1H, m, **H-11a**), 1.66 (1H, m, **H-11b**), 2.73 (1H, m, **H-12a**), 1.85 (1H, sobrepuesta **H-12b**), 5.64 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, **H-14**), 1.94 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$, **H-16**), 1.80 (3H, s, **H-17**), 1.11 (3H, s, **H-18**), 4.35 (1H d, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19a**), 4.08 (1H d, $J=11.0\text{Hz}$, **H-19b**) 0.84 (3H, s, **H-20**).

Angelato: 6.10 (1H cc, $J=7.2\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-3'**), 2.00 (3H dc, $J=7.0\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$ **H-4'**), 1.80 (3H c, $J=1.5\text{Hz}$, **H-5'**).

Espectro 12:

RMN ^{13}C , 125 MHz, CD_3OD_3 , δ (ppm): 40.60 (t, **C-1**), 67.00 (d, **C-2**), 74.70 (d, **C-3**), 38.90 (s, **C-4**), 45.30 (d, **C-5**), 24.10 (t, **C-6**), 123.00 (d, **C-7**), 137.0 (s, **C-8**), 56.10 (d, **C-9**), 43.60 (s, **C-10**), 27.20 (t, **C-11**), 36.70 (t, **C-12**), 161.60 (s, **C-13**), 117.40 (d, **C-14**), 169.70 (s, **C-15**), 25.50 (c, **C-16**), 22.30 (c, **C-17**), 23.20 (c, **C-18**), 67.80 (t, **C-19**), 15.80 (c, **C-20**).

Angelato: 169.40 (s, **C-1'**), 129.00 (s, **C-2'**), 139.30 (d, **C-3'**), 16.10 (c, **C-4'**), 20.80 (q, **C-5'**).

Fraccionamiento del extracto hexánico de las hojas de *Brickellia pendula*:

Los compuestos que a continuación se describen se aislaron como productos semisintéticos debido a que las fracciones del extracto hexánico fueron tratadas con diazometano, criterio que se tomo de acuerdo a su espectro de IR el cual presenta bandas características de ácido.

Obtención del compuesto VI:

El extracto hexánico de las hojas (8.8 g) se disolvió en una pequeña cantidad de hexano y se adsorbió en gel de sílice 35/70. Posteriormente se evaporó el solvente y el extracto ya adsorbido en la sílice se dispuso en una columna de vidrio empacada con 300 g de gel de sílice 230/400.

Enseguida se inició la elución con un gradiente de polaridad creciente de acetato de etilo en hexano, de dicha cromatografía se obtuvieron 102 fracciones.

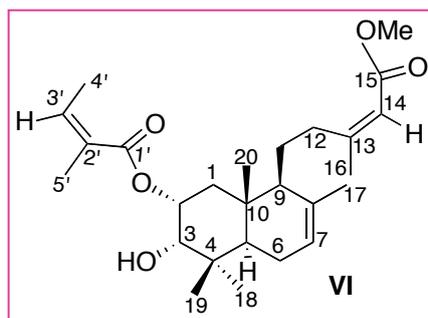
EXTRACTO HEXÁNICO DE LAS HOJAS	
FRACCIÓN	COMPUESTO AISLADO
F-1 a F-42	Se encontraron ácidos grasos de cadena lineal
F-43 a F-45	Se obtuvo el compuesto VI por esterificación de éstas fracciones.
F-46 a F-50	Se obtuvo el compuesto VII por esterificación de éstas fracciones.
F-50 a F-75	Se encontraron mezclas muy complejas a separar, las cuales se descomponían muy rápido, razón por la cual ya no se aislaron más diterpenos de este extracto.
F-76 a F-81	Se obtuvieron los compuestos VIII y IX por esterificación de éstas fracciones.

Se agruparon de la fracción 43 a 45, de estas fracciones se obtuvieron 75 mg y se colocaron en un matraz de 50 mL, al cual se le adicionó 15 mL de éter etílico a una temperatura de 5 °C para disolver la muestra, posteriormente se adicionaron 20 mL de solución etérea de diazometano previamente preparado de acuerdo a la técnica de descrita por Arndt.³⁵

La reacción se monitoreo por cromatografía en capa delgada, y al termino de ésta se evaporó el disolvente y el producto obtenido fue purificado por CCD obteniendo 29 mg de un líquido incoloro el cual fue identificado como el **éster metílico del ácido (13Z)-2 α -angeloiloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.**

Este compuesto fue aislado anteriormente por Bohlmann³⁷ y colaboradores en forma de mezcla junto con el isómero identificado como éster metílico del ácido (13Z)-(8(17)Z)-2 α -angeloiloxi-3 α -hidroxi-8(17),13-labdadien-15-oico, aislado de *Brickellia squarrosa*.

³⁷ Bohlmann, F. Zdero, C. ÜBER INHALTSSTOFFE DER GATTUNG *Brickellia*. Chem. Ber. 109, pp 1436-1445, 1976.



Obtenido como un líquido incoloro.

IR $\nu^{\text{cm}^{-1}}$ 3610, 1705, 1668, 1648, 1065.

Espectro 13:

RMN ^1H , 500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 1.62 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, $J=12.0\text{Hz}$, **H-1 α**), 1.90 (1H, sobrepuesto, **H-1 β**), 5.32 (1H, ddd, $J=12.5\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, **H-2**), 3.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, **H-3 β**), 1.69 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, $J=7.0\text{Hz}$, **H-5 α**), 1.92 (1H, sobrepuesto, **H-6 α** , **H-6 β**), 5.46 (1H, sa, **H-7**), 2.00 (1H, sobrepuesto, **H-9 α**), 1.78 (1H, m, **H-11a**, **H-11b**), 2.70 (2H, m, **H-12**), 5.63 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, **H-14**), 3.67 (3H, s, **-OMe**), 1.83 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$, **H-16**), 1.90 (3H, dd, $J=1.5\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-17**), 1.02 (3H, d, **H-18**), 1.01 (3H, d, **H-19**), 0.88 (3H, s, **H-20**).

Angelato: 6.08 (1H, cc, $J=7.0\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-3'**) 2.00 (3H, dc, $J=7.0\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-4'**) 1.91 (3H, q, $J=1.5\text{Hz}$, **H-5'**).

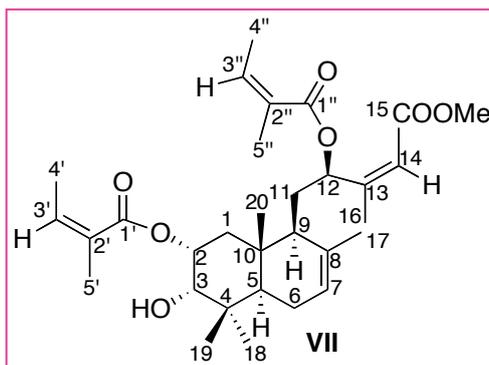
Espectro 14:

RMN ^{13}C , 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 43.10 (t, **C-1**), 70.80 (t, **C-2**), 77.00 (t, **C-3**), 38.20 (s, **C-4**), 43.00 (d, **C-5**), 23.10 (t, **C-6**), 122.20 (d, **C-7**), 135.00 (s, **C-8**), 54.60 (d, **C-9**), 36.10 (s, **C-10**), 25.30 (t, **C-11**), 36.10 (t, **C-12**), 160.40 (s, **C-13**), 115.80 (d, **C-14**), 167.30 (s, **C-15**), 50.70 (c, **-OMe**), 25.30 (c, **C-16**), 22.00 (c, **C-17**), 26.60 (c, **C-18**), 21.80 (t, **C-19**), 14.50 (c, **C-20**).

Angelato: 166.50 (s, **C-1'**), 128.00 (s, **C-2'**), 137.90 (d, **C-3'**), 15.80 (c, **C-4'**), 20.60 (c, **C-5'**).

Obtención del compuesto VII:

De la cromatografía realizada al extracto hexánico de las hojas, se agruparon de la fracción 46 a la fracción 50, de las cuales se obtuvieron 88 mg y se colocaron en un matraz de 50 mL, al cual se le adicionaron 15 mL de éter etílico a una temperatura de 5 °C para disolver la muestra, posteriormente se adicionaron 20 mL de solución etérea de diazometano previamente preparado de acuerdo a la técnica descrita por Arndt.³⁵ La reacción se monitoreó por cromatografía en capa delgada y al término de ésta se evaporó el disolvente, el producto obtenido fue purificado por CCD obteniendo 35 mg de un líquido viscoso al cual se le asignó la estructura del diterpeno **VII** y fue identificado como el **éster metílico del ácido (13Z)-(12R)-2 α ,12-diangeloiloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico**.



Obtenido como un líquido viscoso.

$[\alpha]_{D=20} + 9.51$. (c=0.75 g/100mL, Acetona)

IR $\nu^{cm^{-1}}$ 3580-3610, 1713.1, 1650, 1050.

Espectro 15:

RMN 1H , 500 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 1.63 (1H, dd, $J=12.5Hz$, $J=12.0Hz$, **H-1 α**), 1.90 (1H, sobrepuesta, **H-1 β**), 5.31 (1H, ddd, $J=12.5Hz$, $J=2.5Hz$, $J=2.0Hz$, **H-2 β**), 3.57 (1H, d, $J=2.0Hz$, **H-3 β**), 1.69 (1H, dd, $J=10.0Hz$, $J=7.0Hz$, **H-5 α**), 1.92 (1H, sobrepuesto, **H-6 α** , **H-6 β**), 5.46 (1H, sa, **H-7**), 2.00 (1H, sobrepuesto, **H-9 α**), 1.78 (1H, m, **H-11a**, **H-11b**), 6.68 (1H, dd, $J=8.0Hz$, $J=7.5Hz$, **H-12**), 5.80 (1H, sa, **H-14**), 3.67 (3H, s, **-OMe**), 1.83 (3H, d, $J=1.0Hz$, **H-16**), 1.90 (3H, dd, $J=1.5Hz$, $J=1.5Hz$, **H-17**), 1.00 (3H, d, **H-18**) 1.01 (3H, d, **H-19**) 0.90 (3H, s, **H-20**).

Angelato 1: 6.06 (1H, cc, $J=7.0\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-3'**), 1.99 (3H, m, **H-4'**), 1.90 (3H, c, $J=1.5\text{Hz}$, **H-5'**).

Angelato 2: 6.06 (1H, cc, $J=7.0\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-3''**), 1.99 (3H, m, **H-4''**), 1.89 (3H, da, $J=1.5\text{Hz}$, **H-5''**).

Espectro 16:

RMN ^{13}C , 125.71 MHz, CDCl_3 , δ (ppm): 36.20 (t, **C-1**), 70.70 (d, **C-2**), 76.80 (d, **C-3**), 38.10 (s, **C-4**), 42.90 (d, **C-5**), 24.00 (t, **C-6**), 122.50 (d, **C-7**), 134.60 (s, **C-8**), 49.10 (d, **C-9**), 37.90 (s, **C-10**), 29.50 (t, **C-11**), 72.50 (t, **C-12**), 154.40 (s, **C-13**), 119.20 (d, **C-14**), 165.30 (s, **C-15**), 51.20 (c, **-OMe**), 19.00 (c, **C-16**), 22.00 (c, **C-17**), 28.00 (c, **C-18**), 21.80 (t, **C-19**), 14.30 (c, **C-20**).

Angelato 1: 167.30 (s, **C-1'**), 127.60 (s, **C-2'**), 137.50 (d, **C-3'**), 15.80 (c, **C-4'**), 20.60 (c, **C-5'**).

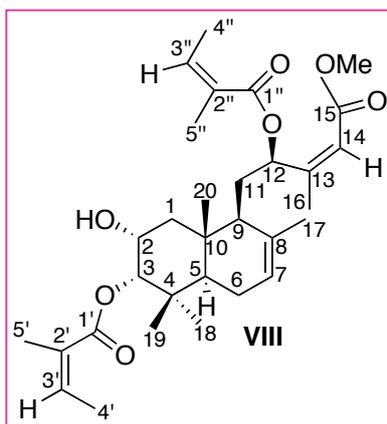
Angelato 2: 166.80 (s, **C-1''**), 128.10 (s, **C-2''**), 138.50 (d, **C-3''**), 15.90 (c, **C-4''**), 20.80 (c, **C-5''**).

Obtención de los compuestos VIII y IX :

De las fracciones 76-81 de la cromatografía realizada al extracto hexánico, la cual fue eluída con un gradiente de polaridad creciente de acetato de etilo en hexano se agruparon por su similitud cromatográfica en CCD.

De estas fracciones se obtuvieron 345 mg y se colocaron en un matraz de 50 mL, al cual se le adicionaron 15 mL de éter etílico a una temperatura de 5 °C para disolver la muestra, posteriormente se adicionaron 20 mL de una solución etérea de diazometano previamente preparado de acuerdo a la técnica descrita por F. Arndt. La reacción fue muestreada por cromatografía en capa delgada, y al término de ésta se evaporó el disolvente y el producto obtenido fue purificado por CCD, en una fase móvil 7:3 de hexano:Acetato de etilo obteniéndose 2 productos los cuales presentaban un espectro de RMN- ^1H muy similar que indicaba la presencia de un grupo éster así como de un grupo angelato y protón geminal a una función oxigenada que corresponden con los compuestos **VIII y IX**.

El compuesto **VIII** fue identificado como el **éster metílico del ácido (13Z)-(12R)-3 α ,12-diangeloiloxi-2 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico**.



Obtenido como un líquido ámbar.

$[\alpha]_{\text{D}} + 10.41 (c=0.145 \text{ g}/100\text{mL, MeOH})$.

IR $\nu^{\text{cm}^{-1}}$ 2958, 1713, 1650, 1603, 852.0.

Espectro 18:

RMN ^1H , 500 MHz, CD_3COCD_3 , δ (ppm): 1.43 (1H, t, $J=12.5\text{Hz}$, **H-1 α**) 1.89 (1H, sobrepuesta, **H-1 β**) 4.08 (1H, m, **H-2 β**) 5.00 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, **H-3 β**) 1.50 (1H, t, $J=8.5$, **5 α**) 1.89 (2H, sobrepuestos, **H-6 α** , **H-6 β**) 5.43 (1H, t, $J=1.0\text{Hz}$, **H-7**) 1.98 (1H, sobrepuesta, **H-9 α**) 1.75 (1H, ddd, $J=10.0\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, **11a**) 1.91 (1H, m, **11b**) 6.79 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, **H-12**) 5.88 (1H, sa, **H-14**) 3.67 (3H, s, **-OMe**) 1.94 (3H, sa, **H-16**) 1.94 (3H, sa, **H-17**) 0.82 (3H, s, **H-18**) 1.02 (3H, s, **H-19**) 0.88 (3H, s, **H-20**).

Angelato 1: 6.10 (1H, cc, $J=7.5\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-3'**) 1.96 (3H, da, $J=7.5\text{Hz}$, **H-4'**) 1.89 (3H, da, $J=1.5\text{Hz}$, **H-5'**).

Angelato 2: 6.10 (1H, cc, $J=7.5\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, **H-3''**) 1.94 (3H, da, $J=7.5\text{Hz}$, **H-4''**) 1.89 (1H, c, $J=1.5\text{Hz}$, **H-5''**).

Espectro 19:

RMN ^{13}C , 125 MHz, CD_3COCD_3 , δ (ppm): 41.90 (t, **C-1**), 65.10 (d, **C-2**), 80.70 (d, **C-3**), 38.80 (s, **C-4**), 45.50 (d, **C-5**), 23.80 (t, **C-6**), 122.80 (d, **C-7**), 136.10 (s, **C-8**), 49.90 (d, **C-9**), 38.30 (s, **C-10**), 30.50 (t, **C-11**), 72.60 (d, **C-12**), 155.80 (s, **C-13**), 120.10 (d, **C-14**), 166.20 (s, **C-15**), 51.40 (c, **-OMe**), 18.90 (c, **C-16**), 21.80 (c, **C-17**), 28.10 (c, **C-18**), 21.10 (t, **C-19**), 15.00 (c, **C-20**).

Angelato 1: 167.60 (s, C-1'), 129.30 (s, C-2'), 138.20 (d, C-3'), 16.00 (c, C-4'), 21.10 (c, C-5').

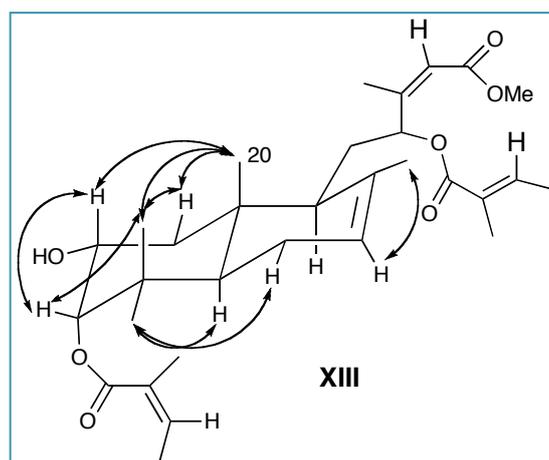
Angelato 2: 166.90 (s, C-1''), 128.70 (s, C-2''), 138.40 (d, C-3''), 15.90 (c, C-4''), 20.80 (c, C-5'').

Tabla 3:HMBC 500 MHz, CD₃COCD₃

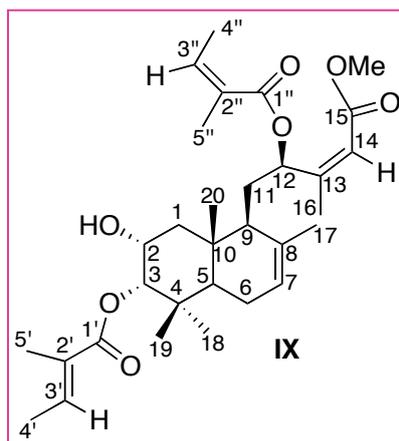
NOESY 500 MHz, CH₃COCH₃, δ (ppm)

Protón	Acoplamiento con carbono	Protón	Interacción Hidrógeno-Hidrógeno
H-1	C-2, C-3, C-9, C-10.	H-2β	5.0 H-3β, 1.03 H-19, 0.88 H-20.
H-3β	C-2, C-4, C-5, C-1'.	H-3β	1.03 H-19.
H-5α	C-9, C-10.	H-5	0.82 H-18.
H-12	C-16, C-1''.	H-19	0.88 H-20, 1.87 1β, 5.43 H-7, 1.94 H-17.
H-14	C-12, C-16.	H-20	1.87 1β.
OMe	C-1''.		
H-18	C-3, C-4, C-5, C-19.		
H-19	C-3, C-4, C-5, C-18.		
H-20	C-1, C-5, C-9, C-10.		
H-5'	C-1'.		
H-5''	C-1''.		

Figura 8: NOESY correspondiente al diterpeno VIII.



El compuesto IX fue identificado como el éster metílico del ácido (13Z)-(12R)-12-angeloiloxi-2α-hidroxi-3α-tigloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.



Obtenido como un líquido viscoso.

$[\alpha]_D = +14.0$ (c=0.115 g/100mL, Acetona)

IR $\nu^{cm^{-1}}$ 3590, 3520, 1715, 1650, 852.0.

Espectro 20:

RMN 1H , 500 MHz, CD_3COCD_3 , δ (ppm): 1.44 (1H, t, $J=12.0$ Hz **H-1 α**), 1.86 (1H, dda, $J=12.0$ Hz, $J=3.5$ Hz, **H-1 β**), 4.06 (1H, ddd, $J=12.0$ Hz, $J=2.5$ Hz, $J=1.5$ Hz, **H-2 β**), 4.93 (1H, d, $J=2.0$ Hz, **H-3 β**), 1.51 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, $J=8.0$ Hz, **H-5 α**), 1.92 (2H, m, **H-6 α** , **H-6 β**), 5.43 (1H, sa, **H-7**), 2.00 (1H, m, **H-9 α**), 1.77 (1H, m, **11a**), 1.91 (1H, m, **11b**), 6.80 (1H, dd, $J=10.0$ Hz, $J=5.5$ Hz, **H-12**), 5.91 (1H, sa, **H-14**), 3.69 (3H, s, **-OMe**), 1.94 (3H, sa, **H-16**), 1.94 (3H, sa, **H-17**), 0.80 (3H, s, **H-18**), 1.01 (3H, s, **H-19**), 0.88 (3H, s, **H-20**).

Tiglato: 6.78 (1H, m, **H-3'**), 1.78 (3H, m, **H-4'**), 1.79 (3H, sa, **H-5'**).

Angelato: 6.11 (1H, cc, $J=7.5$ Hz, $J=1.5$ Hz, **H-3''**) 1.95 (3H, m, **H-4''**) 1.89 (3H, c, $J=1.5$ Hz, **H-5''**).

Espectro 21:

RMN ^{13}C , 125 MHz, CD_3COCD_3 , δ (ppm): 41.60 (t, **C-1**), 65.20 (d, **C-2**), 81.10 (d, **C-3**), 39.00 (s, **C-4**), 45.50 (d, **C-5**), 23.80 (t, **C-6**), 122.80 (d, **C-7**), 136.10 (s, **C-8**), 49.90 (d, **C-9**), 38.30 (s, **C-10**), 30.50 (t, **C-11**), 72.70 (d, **C-12**), 156.00 (s, **C-13**), 120.00 (d, **C-14**), 166.20 (s, **C-15**), 51.40 (c, **-OMe**), 19.00 (c, **C-16**), 21.80 (c, **C-17**), 28.10 (c, **C-18**), 21.80 (t, **C-19**), 15.00 (c, **C-20**).

Tiglato: 167.80 (s, **C-1'**), 129.90 (s, **C-2'**), 137.00 (d, **C-3'**), 14.30 (c, **C-4'**), 12.30 (q, **C-5'**).

Angelato: 166.90 (s, C-1''), 128.70 (s, C-2''), 138.40 (d, C-3''), 15.90 (c, C-4''), 20.80 (c, C-5'').

Tabla 4:HMBC 500 MHz, CD₃COCD₃

Protón	Acoplamiento con Carbono	Protón	Acoplamiento con Carbono
H-1	C-2, C-3, C-9, C-10, C-20.	H-18	C-3, C-4, C-5, C-19.
H-2	C-1.	H-19	C-3, C-4, C-5, C-18.
H-3	C-1, C-19, C-1'.	H-20	C-1, C-5, C-9, C-10.
H-5	C-4, C-6, C-9, C-10, C-18, C-19, C-20.	H-3'	C-1'.
H-7	C-17.	H-5'	C-1'
H-12	C-11, C-13, C-14, C-16, C-1''.	H-5''	C-1''
H-14	C-16.	OMe	C-15.

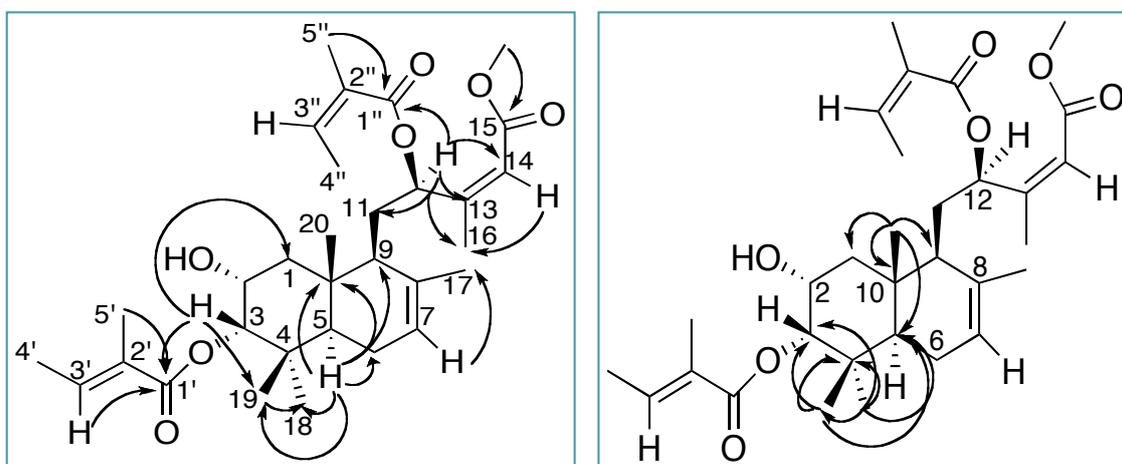
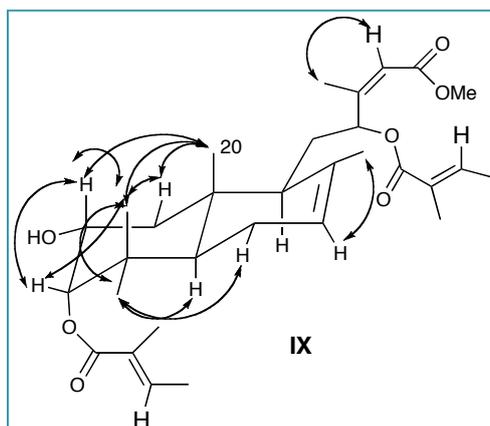


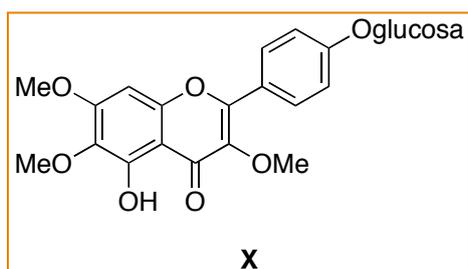
Tabla 5:NOESY 500 MHz, CD₃COCD₃

PROTÓN	Interacción Hidrógeno-Hidrógeno	PROTÓN	Interacción Hidrógeno-Hidrógeno
H-2	H-3, 1β, H-19, H-20.	H-14	H-16.
H-3	H-2, H-18, H-19.	H-18	H-3, H-5, H-19.
H-5	H-9.	H-19	H-2, H-3, H-6β, H-18, H-20.
H-7	H-17.	H-20	H-9, H-11b.



Fraccionamiento del extracto metanólico de las hojas de *Brickellia pendula*:**Obtención del compuesto X:**

El extracto metanólico de las hojas (19.5 g) se disolvió en una pequeña cantidad de acetona y se adsorbió en gel de sílice 35/70. Posteriormente se evaporó el disolvente y el extracto ya adsorbido en la sílice se dispuso en una columna de vidrio empacada con 500 g de gel de sílice 230/400. Enseguida se inició la elución con un gradiente de polaridad creciente de acetona en hexano, de dicha cromatografía se obtuvieron 130 fracciones, de donde se agruparon de la fracción 90-130 las cuales se concentraron a sequedad y se obtuvieron 7 g de un sólido de apariencia verdosa, el cual se repurificó por columna en 200 g de gel de sílice 230/400. Obteniendo un sólido puro de color amarillo con un espectro de RMN ^1H representativo para compuestos aromáticos y el cual corresponde con lo reportado en la literatura para la pendulina³⁸.



³⁸ Flores, S.E. and Herrán, J. *THE STRUCTURE OF PENDULIN AND PENDULETIN: A NEW FLAVONOL GLUCOSIDE ISOLATED FROM *Brickellia pendula**. Tetrahedron Vol. **2** pp. 308-315, **1958**.

Bioensayos de la actividad biológica:**Evaluación de la actividad antiinflamatoria:**

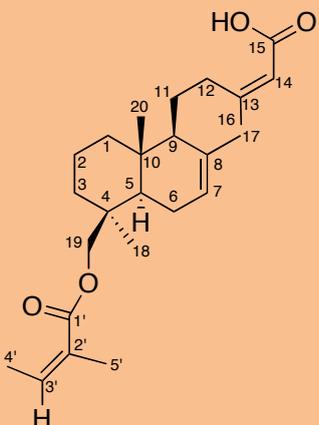
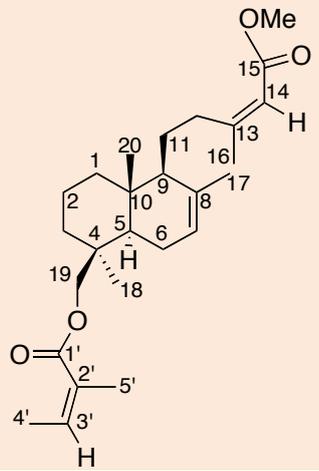
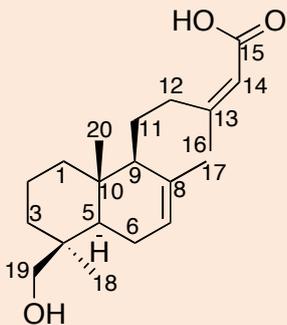
Se llevó a cabo usando el modelo de edema inducido en oreja de ratón con acetato de 12-*O*-tetradecanoilforbol (TPA) de acuerdo a la siguiente metodología: Se emplearon ratones macho de la cepa CD1 (25-30g). Los animales (n=4) se colocaron en cajas de acrílico transparente a temperatura constante de 22 ± 2 °C, con un fotoperíodo de 12/12 horas luz/oscuridad y con agua y alimento *ad libitum*. Bajo anestesia general con pentobarbital sódico (31.5 mg/kg intraperitoneal), en la oreja derecha se aplicaron tópicamente 10 µL de una solución etanólica de TPA (0.25mg/ml). Diez minutos después, en la misma oreja, se aplicó 1 mg de muestra del compuesto disueltos en 20 µL en acetona ó metanol según el caso. La oreja izquierda (control) recibió solamente 10 µL de etanol y 20 µL de la mezcla de disolventes. Cuatro horas después de la aplicación del TPA, los animales se sacrificaron con CO₂ y se tomó una muestra de 7mm de diámetro de ambas orejas. Las muestras se pesaron y el incremento del peso de la muestra derecha con respecto a la izquierda representó el edema. La inhibición del edema se calculó con la siguiente fórmula: % de inhibición = $[(C-E)/C] \times 100$ donde C representa el edema del grupo control (tratado con TPA) y E corresponde al edema del grupo experimental (TPA más el compuesto).

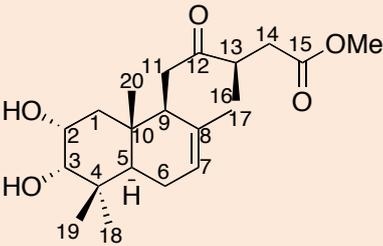
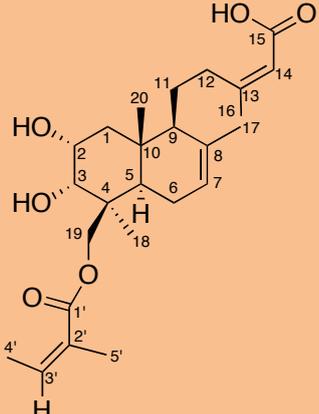
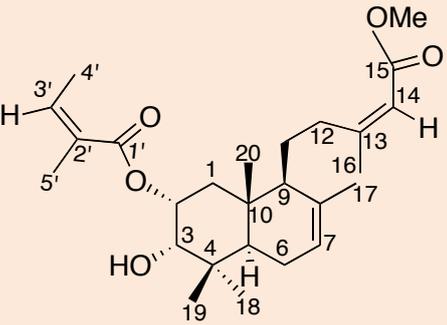
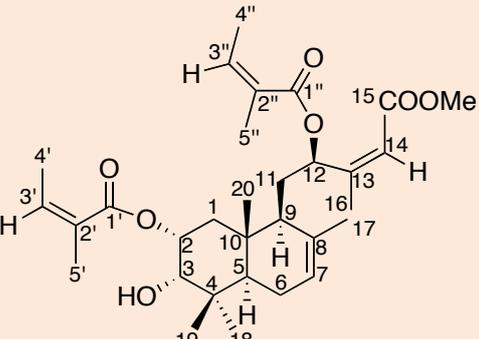
RESULTADOS

RESULTADOS: Como resultado del estudio fitoquímico de *Brickellia pendula* se aisló 1 flavona, 2 diterpenos de tipo labdano y 7 productos semisintéticos.

TABLA 1:Relación de compuestos obtenidos de *Brickellia pendula*.

	Producto Natural
	Producto semisintético.

Nº	COMPUESTO	NOMBRE
I		Ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.
II		Éster metílico del ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.
III		Ácido (13Z)-19-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

Nº	COMPUESTO	NOMBRE
IV		<p>Éster metílico del ácido (13R)-2α,3α-dihidroxi-12-oxo-7-labden-15-oico. .</p>
V		<p>Ácido (13Z)-2α,3α-dihidroxi-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.</p>
VI		<p>Éster metílico del ácido (13Z)-2α,3α-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.</p>
VII		<p>Éster metílico del ácido (13Z)-(12R)-2α,12-diangeloiloxi-3α-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.</p>

Nº	COMPUESTO	NOMBRE
VIII		Éster metílico del ácido (13Z)-(12R)-3α,12-diangeloiloxi-2α-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.
IX		Éster metílico del ácido (13Z)-(12R)-12-angeloiloxi-2α-hidroxi-3α-tigloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.
X		Pendulina

Tabla 2: Tabla de resultados de la actividad antiinflamatoria en el modelo de edema inducido con TPA.

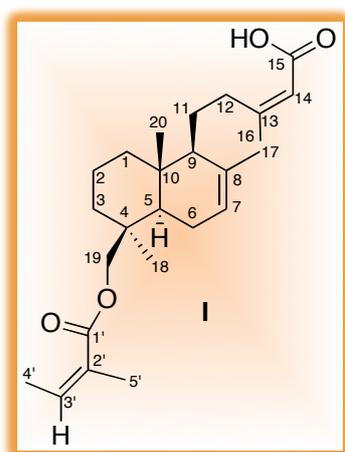
Muestra	Dosis	Edema (mg)	Inhibición
I	2.48μmol/oreja	10.47±1.63	22.08%
IV	2.73μmol/oreja	7.00±1.90	47.89%
V	1μmol/oreja	11.02±0.70	0.00%
VII	1μmol/oreja	8.30±0.32	50.00%
VIII	1μmol/oreja	5.97±2.21	30.45%
IX	1μmol/oreja	4.70±1.80	60.61%
INDOMETACINA	1μmol/oreja	2.88±0.73	78.76%

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De las flores de *Brickellia pendula* se obtuvo un ácido diterpénico con esqueleto de labdano al cual se le asignó la estructura I. A esta sustancia se le realizaron reacciones de esterificación y saponificación obteniéndose dos derivados semisintéticos, a los cuales se les asignaron las estructuras II y III.

De esta misma colecta se obtuvo un derivado semisintético de estructura novedosa, cuya característica distintiva es presentar una triple oxidación en el esqueleto de tipo labdano. Este fue aislado después de una reacción de esterificación con diazometano y le fue asignada la estructura IV.

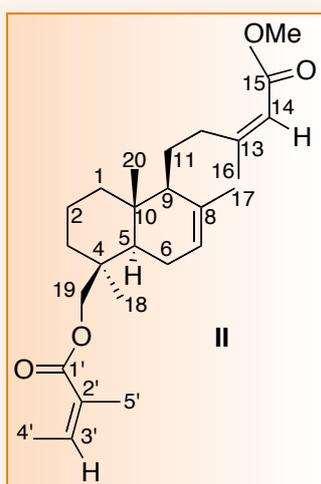


La sustancia I se aisló como un líquido viscoso. En el espectro de IR se pueden observar bandas en 3687.9, 3608 y una banda ancha centrada aproximadamente en 3000 cm^{-1} las cuales sumadas a una banda ancha en 1699 cm^{-1} sugieren la presencia de un ácido carboxílico conjugado. La forma de la banda en 1699 cm^{-1} indica la presencia de otro tipo de grupo carbonilo, probablemente de un éster α,β insaturado. En 1644.6 y en 1603.9 se observan bandas indicativas de dobles ligaduras no conjugadas y conjugadas respectivamente. En particular la segunda banda es consistente con la propuesta de la existencia de un ácido carboxílico y un éster insaturados en la estructura de I. Estos datos sumados a la información proporcionada por la resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C así como experimentos bidimensionales (COSY y HSQC) y de efecto nuclear de Overhauser en su modalidad bidimensional (NOESY) permitieron identificar a esta sustancia como el ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (I).

En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 1) del compuesto I se observa un cuadruplete de cuartetos en 6.08 ppm el cual se asigna por su multiplicidad y desplazamiento químico al protón vinílico de un éster del ácido angélico (H-3').

Las señales de los metilos de este grupo se observan en 2.00 ppm (dc, $J=7.2\text{Hz}$ y $J=1.5\text{Hz}$, 3H, **H-4'**) y 1.89 ppm (c, $J=1.5\text{ Hz}$, 3H, **H-5'**). La presencia de éste se confirma además por el espectro de masas para el diterpeno **I**, en donde se observa un pico de 85% de abundancia relativa a una relación $m/z = 83$, correspondiente al acilo del angelato.

Asimismo en el espectro de RMN de ^1H se observan dos señales simples en 1.95 ppm y 1.75 ppm que se asignan a los metilos de las posiciones C-16 y C-17, respectivamente. Dos singuletes que integran para un protón cada uno observados en 5.38 ppm y 5.67 ppm se asignan a los protones H-7 y H-14 respectivamente. Un sistema AB en 4.45 ppm y 3.98 ppm ($J=11.0\text{Hz}$) se asigna a los protones del C-19, el desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento de este sistema son consistentes con la orientación β -axial propuesta para este grupo. En el espectro de masas no se observa el pico correspondiente al ión molecular consistente con la fórmula $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$, el pico base (100%) se observa a $m/z = 203$, que se origina por la pérdida del angelato (como ácido angélico) y del grupo ácido carboxílico α,β -insaturado por ruptura alílica entre las posiciones C-11:C-12. El ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (**I**), fue aislado previamente de *Brickellia argyrolepis*.²⁶



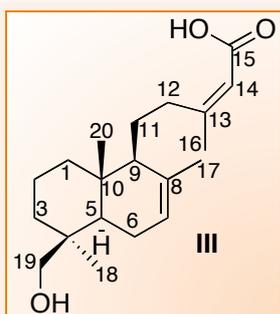
Durante el desarrollo de la cromatografía realizada al extracto hexánico de las flores de *Brickellia pendula*, se analizaron las fracciones por CCD utilizando como referencia el compuesto **I**. Las fracciones 50-70 mostraron la presencia de **I** como parte de una mezcla muy compleja de productos naturales. Por lo anterior se decidió realizar una reacción de esterificación, para lo cual 200 mg de esta mezcla fueron tratados con solución etérea de diazometano tal y como se describe en la parte

experimental. El producto de reacción se purificó por cromatografía en capa delgada preparativa, obteniendo un aceite de color ámbar al cual se le realizaron análisis espectroscópicos correspondientes para establecer su estructura.

En el espectro de IR se observaron bandas de absorción en 1705 cm^{-1} característica para el grupo carbonilo de un éster conjugado y en 1644 cm^{-1} para dobles ligaduras.

En los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H en éste compuesto se observó un patrón de señales muy similares a las observadas para el compuesto I, a excepción de la presencia de un singlete, que integra para tres protones, en 3.68 ppm en el espectro de RMN de ^1H . El desplazamiento químico de esta señal permite asignarla sin ambigüedad al metilo del éster generado por el tratamiento con diazometano. En el espectro ^{13}C se confirma la presencia de este grupo ya que se observa una señal situada en 50.8 ppm correspondiente al grupo metoxilo. Esta asignación se corroboró mediante experimentos de correlación heteronuclear.

De acuerdo a los resultados mencionados la estructura se nombró como el **éster metílico del ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico (II)**.

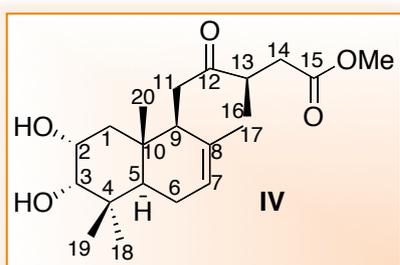


El compuesto **III** se obtuvo como un líquido de color viscoso, éste producto es resultado de la saponificación de las fracciones 71-90 obtenidas de la cromatografía realizada a el extracto hexánico.

En su espectro de IR se observan bandas de absorción en 1705 cm^{-1} característica para el grupo carbonilo de un ácido conjugado, ya que en la región de 2400 a 3500 cm^{-1} se observan las bandas características para el grupo $-\text{OH}$ y la forma de la misma indica que uno de estos grupos pertenecen a un ácido carboxílico. En este mismo espectro se observan bandas en 1648 cm^{-1} indicativas de dobles ligaduras.

En el espectro de RMN de ^1H se observan las señales de un sistema AB en 3.49 ppm y 3.85 ppm ($J=11.0\text{Hz}$) las cuales por su desplazamiento químico y el valor de la constante de acoplamiento se asignan a los protones diastereotópicos de la posición C-19.

En el espectro de RMN de ^{13}C de este producto se observa un triplete en 64.8 ppm que confirma la presencia de este alcohol primario. El resto de las señales observadas en el espectro de RMN de ^1H de **III** son similares a las observadas para el producto **I**, excepto por la ausencia en el espectro de **III** de las señales características del grupo angelato. Con base en esto y tomando en cuenta que este producto se obtuvo después de un reacción de saponificación se concluye que **III** es el alcohol libre de **I** y se nombro como el ácido (13Z)-19-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.



En el fraccionamiento del extracto de diclorometano de las flores de *B. pendula* se decidió agrupar de la fracción 75 a fracción 80 las cuales se sometieron a una reacción de saponificación y el sólido aislado se trató con solución etérea de diazometano. De la

cromatografía del producto de esta reacción se aisló un líquido viscoso. El análisis de los espectros de IR, de RMN de ^1H y de ^{13}C , así como técnicas bidimensionales homo (COSY) y heteronucleares (HMBC y HSQC) permitieron asignar la estructura **IV** para este diterpeno.

En el espectro de IR se observan bandas en 1735 y 1720 cm^{-1} correspondientes a los carbonilos de un éster y de una cetona no conjugada respectivamente, así como bandas correspondientes a grupos oxhidrilo entre 2400 y 3500 cm^{-1} .

En el espectro de RMN de ^{13}C correspondiente al compuesto **IV** se observan dos singuletes en 212.1 ppm y 172.8 ppm, señales que fueron asignadas a los carbonilos de las posiciones C-12 y C-15 respectivamente, en éste mismo espectro se observan señales que por su desplazamiento corresponden a dobles ligaduras que fueron asignadas para los carbonos de las posiciones C-7 y C-8 en 122.4 ppm (d) y 133.6 ppm (s).

La ausencia de más señales en la región de los carbonos sp^2 indica que la doble ligadura C-13:C-14 presente en los diterpenos previamente discutidos no se encuentra en el producto **IV**. Adicionalmente se observan en este espectro las señales para dos carbonos sp^3 unidos a una función oxigenada en 66.4 ppm (d) y 78.9 ppm (d) que se asignan a los carbonos de las posiciones C-2 y C-3 respectivamente.

En el espectro de RMN-de ^1H (Espectro 8) para el compuesto **IV** se observan tres señales simples, que integran para tres hidrógenos cada una, en 1.05 ppm, 0.93 ppm y en 0.89 ppm correspondientes a los tres metilos terciarios presentes en el producto y que se asignan a las posiciones C-18, C-19 y C-20 respectivamente.

Asimismo en este espectro observamos una señal doblete en 1.16 ppm ($J=5.0\text{Hz}$) asignada a los protones del metilo secundario de la posición C-16, en congruencia con la conclusión obtenida del análisis del espectro de ^{13}C sobre la ausencia de la doble ligadura C-13:C-14.

La posición de la cetona en C-12 se asignó con base en el espectro bidimensional de correlación heteronuclear a larga distancia (HMBC), en donde se observa que el carbonilo de la cetona (212.1 ppm) correlaciona con los protones asignados al carbono C-11. La configuración en C-13 como *R* es tentativa y se basa en consideraciones biogénicas ya que ésta es la observada en los labdanos aislados de *Brickellia*. Por otro lado en el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **IV** se observa un doblete de dobles ($J=12\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$ y $J=2.5\text{Hz}$) el cual se asigna al protón geminal de un oxhidrilo en la posición C-2. El valor de las constantes de acoplamiento indica una orientación α -ecuatorial para esta función oxigenada.

En el espectro COSY de **IV** se observa que este protón correlaciona con un doblete centrado en 3.45 ppm ($J=2.5\text{Hz}$) que se asigna al protón geminal de un hidroxilo adicional en la posición 3α -axial.

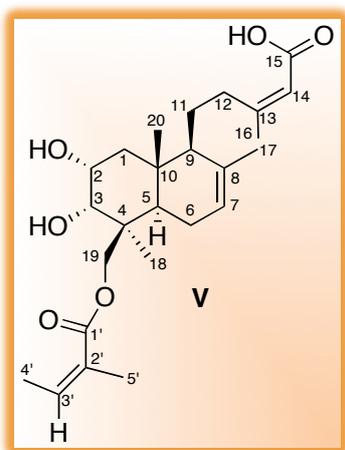
La formación de la cetona en la posición C-12 se explica mediante una reacción de saponificación sobre un grupo éster en esta posición (como los que se encuentran en el producto **IX**) y la posterior oxidación de este grupo.

La adición 1,4 de un equivalente bioquímico de un hidruro (NADPH) al doble enlace entre los carbonos 13 y 14 generaría la saturación del doble enlace presente en otros diterpenos aislados de *B. pendula*, explicando así el patrón de oxidación observado en **IV**.

Con base en la discusión anterior **IV** se nombro como el el éster metílico del ácido (13*R*)-2 α ,3 α -dihidroxi-12-oxo-7-labden-15-oico.

Tomando en cuenta que este producto se obtuvo de la reacción de saponificación y una posterior esterificación con diazometano de las fracciones cromatográficas (7-11) del extracto de diclorometano, se concluye que es el ácido carboxílico el que se encuentra como producto natural. La revisión bibliográfica realizada indica que este compuesto no ha sido descrito previamente, por lo que constituye una aportación al conocimiento químico del género *Brickellia*.

De las hojas de *Brickellia pendula* se obtuvo un diterpeno que corresponde con la estructura **V** y una flavona a la cual se le asigno la estructura **X**, se realizaron reacciones de esterificación a las fracciones del extracto hexánico de las hojas, obteniendo como resultado los productos semisintéticos que fueron asignados a las estructuras **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y los cuales no se encuentran reportados en la literatura.



De las fracciones 76 a 87 de la cromatografía realizada al extracto de acetato de etilo de las hojas de *B. pendula*, se aisló por cristalización un producto sólido (p.f. = 209 °C, $[\alpha]_D = -2.1$ (c=0.3972 g/100mL, MeOH) al cual se le asignó la estructura **V** con base en las siguientes evidencias.

En el espectro de IR de esta sustancia se observa una banda intensa y ligeramente ancha en 1711 cm^{-1} , la cual en combinación con la banda que abarca de 3044 cm^{-1} a

2955 cm^{-1} , indican que existe una función ácido carboxílico en **V**. La representación de la banda en 1711 cm^{-1} sugiere que hay mas de un tipo de carbonilo en el producto, probablemente el de un éster α , β insaturado como los que se han encontrado con anterioridad en otros de los diterpenos descritos en este trabajo.

Adicionalmente en este espectro se observan bandas en 3518 cm^{-1} que se asignan a grupos -OH y en 1649 cm^{-1} correspondientes de dobles ligaduras.

En el espectro de RMN de ^1H de este producto (Espectro 11), obtenido a 500 MHz en acetona deuterada, se pueden observar las señales características de un grupo angeloiloxi. El protón de la posición C-3' se observa como un cuarteto de cuartetos ($J = 7.2$ y 1.5 Hz) y los metilos de las posiciones C-4' y C-5' en 2.0 ppm (dc,) y 1.8 ppm (c) respectivamente. La presencia de este grupo se confirma por el espectro de RMN de ^{13}C del diterpeno **V**, en el cual se observa un singulete en 169.4 ppm que se asigna al carbonilo de la posición C-1'. Los carbonos del doble enlace se observan en 129.0 ppm (C-2') y 139.3 ppm (C-3) y los metilos en 16.1 ppm (C-4') y 20.8 ppm (C-5').

En el espectro de masas de **V**, no se observó el ión molecular correspondiente a la fórmula esperada $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$, sin embargo se observa el pico a m/z 53 (55%) del acilo de éster angélico que confirma la presencia de éste grupo. Del espectro de RMN de ^1H del compuesto **V** se obtuvieron las evidencias que permiten localizar este grupo en la posición C-19 con una orientación β -axial. En este espectro se observan las señales para un sistema AB en 4.35 ppm y 4.08 ppm ($J=11.0\text{Hz}$) el cual por su desplazamiento químico y valor de la constante de acoplamiento se asigna al metileno C-19, unido al grupo angeloiloxi.

En consistencia con esta conclusión en el espectro de correlación heteronuclear a larga distancia (HMBC) de **V**, se observa la interacción a tres enlaces del carbonilo del éster del ácido angélico con los dos protones de C-19. La orientación del metileno (C-19) unida al grupo angeloiloxi se confirma como β -axial ya que en el espectro NOESY se observa la interacción a través del espacio de uno de los protones de C-19 con el metilo de la posición C-20 el cual tiene esta orientación.

En la región de campo bajo del espectro de RMN de ^1H de **V** se observan las señales para dos protones vinílicos en 5.40 ppm y 5.64 ppm que se asignan a las posiciones C-7 y C-14 respectivamente, indicando con esto la presencia de dos dobles ligaduras trisustituídas entre los carbonos C-7:C-8 y C-13:C-14 como en la mayoría de los diterpenos de tipo labdano descritos en este trabajo. En 3.94 ppm se observa una señal ddd ($J=12.5\text{Hz}$, 3.0Hz y 2.5Hz) que se asigna al protón geminal de un oxhidrilo.

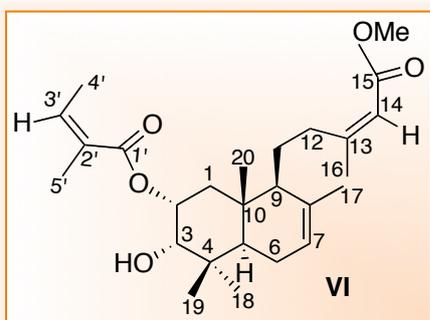
Las constantes de acoplamiento de esta señal indican una orientación α -ecuatorial para este grupo alcohol y en consecuencia β -axial para el protón geminal. La multiplicidad de esta señal permite localizar esta función en la posición C-2.

En congruencia con esta conclusión, en el espectro NOESY se observa una interacción a través del espacio entre uno de los protones del metileno de C-19 con H-2, indicando que se encuentran cercanos en el espacio y con la misma orientación. Finalmente en 3.72 ppm se observa una señal doble ($J=2.0\text{Hz}$) que se asigna al protón geminal de otra función oxigenada la cual debe de corresponder a un hidroxilo adicional. La constante de acoplamiento de este doblete indica una orientación α -axial para éste protón y por lo tanto el grupo oxidrilo se encuentra en la posición β -ecuatorial. En el espectro de ^{13}C de **V** se observa los carbonos de estos alcoholes secundarios en 67.0 ppm (d) y 74.70 ppm (d) para C-2 y C-3 respectivamente.

En la región de campo alto del espectro de RMN de ^1H de este diterpeno se pueden observar, además de las señales correspondientes a los metilos del grupo angeloiloxi previamente discutidas, dos singuletes que integran para tres hidrógenos cada uno en 1.11 y 0.84 ppm, que se asignan a los metilos de las posiciones C-18 y C-20 respectivamente.

La presencia de un ácido carboxílico en el producto **V** indicada por el espectro de infrarrojo se confirma al observarse en el espectro de ^{13}C de este diterpeno un señal singulete en 169.70 ppm característica de un carbonilo de este tipo.

De acuerdo con la discusión previa el compuesto **V** debe denominarse como el ácido (13Z)-2 α , 3 α -dihidroxi-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico, el cual no se encuentra descrito en la literatura y constituye otra aportación de esta tesis al conocimiento de la química de *B. pendula*.



El diterpeno **VI** se aisló, como un líquido incoloro, del extracto hexánico de las hojas de *B. pendula*, después de someter algunas fracciones de la cromatografía del mismo a una esterificación con diazometano.

En el espectro en el IR se observan bandas de absorción en 1705 cm^{-1} característica para grupos carbonilo de ésteres α , β no saturado.

Así mismo se observa una banda ancha en la región de 3610 cm^{-1} que se asigna a grupos -OH. En 1648 cm^{-1} se observan bandas asignadas a dobles ligaduras.

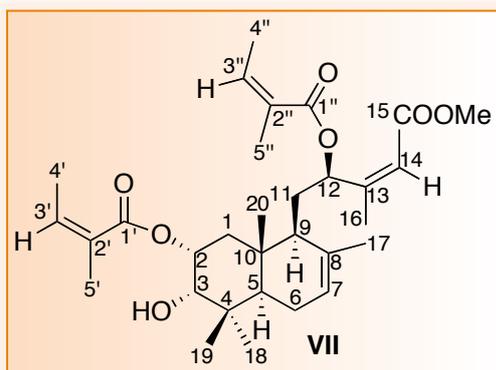
En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 13) del compuesto **VI** se observa un cuadruplete de cuartetos en 6.08 ppm el cual se asigna por su multiplicidad y desplazamiento químico al protón vinílico de un éster del ácido angélico. Las señales para los metilos de este esqueleto de éster del ácido angelico se observan en 2.00 ppm (3H, dc, $J=7.0\text{Hz}$ y $J=1.5\text{Hz}$) y 1.91 (3H, c, $J=1.5\text{Hz}$). El protón geminal a grupo éster se observa en el espectro de RMN de ^1H a 5.32 ppm como una señal doble de doble de dobles ($J=12.5\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$ y $J=2.0\text{Hz}$). Las constantes de acoplamiento de esta señal indican la orientación α -ecuatorial para este grupo y permite localizarlo en la posición C-2. La constante de acoplamiento de 2.0Hz observada para H-2 aunada con un doblete centrado en 3.58 ppm, el cual se asigna por desplazamiento químico al protón geminal de un alcohol asignado a la posición C-3, el cual fue puesto en evidencia por el espectro de infrarrojo da como conclusión proponer la orientación de este grupo éster como α -axial así como se muestra en la estructura **VI**.

Del análisis del espectro de RMN de ^{13}C de este diterpeno se puede concluir la presencia de dos dobles ligaduras trisustituídas. Las señales en 122.20 (d) y 135.00 (s) se asignan al doble enlace de las posiciones C-7:C-8 y en 160.40 (s) y 115.80 (d) se observan las señales para la doble ligadura C-13:C-14, conjugada al carbonilo del éster metílico de la posición C-15.

Las señales observadas en 5.46 ppm (sa) y 5.63 ppm (d, $J=1.5$) en el espectro de RMN de ^1H de **VI**, se asignan a los protones H-7 y H-14 respectivamente. Dos señales que integran para tres hidrógenos en 1.83 ppm y 1.90 ppm se asignan a los metilos vinílicos de las posiciones C-16 y C-17 respectivamente y que forman parte de estas dobles ligaduras trisustituídas. Finalmente en el espectro de RMN de ^1H se observan tres señales simples en 1.02 ppm, 1.01 ppm y 0.88 ppm que integran cada una para 3 hidrógenos, las cuales corresponden a los tres metilos terciarios presentes en el producto **VI** y que se asignan a las posiciones C-18, C-19 y C-20 respectivamente.

Con base en la discusión previa **VI** debe nombrarse como el éster metílico del ácido (13Z)-2 α -angeloiloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico. Tomando en cuenta la reacción realizada para su purificación se concluye que el producto natural presente en el extracto de las hojas de *B. pendula* es el ácido carboxílico correspondiente.

Este producto semisintético no se encuentra descrito previamente en la literatura.



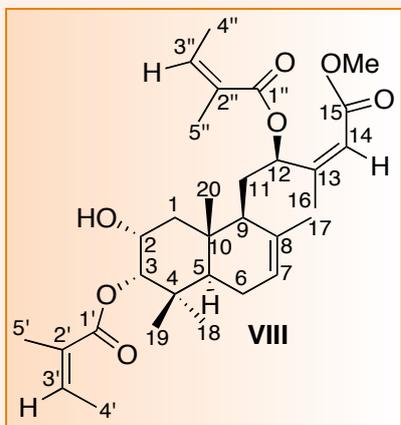
En el caso del compuesto **VII** se observó en su espectro de RMN- ^1H (Espectro 15) una señal doble en 5.00 ppm ($J=2.0\text{Hz}$) que se asigna al protón geminal de un grupo hidroxilo localizado en la posición C-3. Esta señal es similar a la observada para el diterpeno **VI**.

Adicionalmente en el espectro de RMN- ^1H se observan las señales para los protones geminales a dos grupos éster en 5.31 ppm (ddd, $J=12.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$ y $J=2.00\text{Hz}$) y 6.68 ppm (dd, $J=8.0\text{Hz}$ y $J=7.5\text{Hz}$) que por sus constantes de acoplamiento y desplazamiento químico se asignan a los protones de las posiciones C-2 y C-12 respectivamente.

La señal para H-12 se encuentra desplazada a campo bajo por estar en una posición alílica y cuando se construye un modelo molecular (Modelo Dreiding) de **VII** se puede observar que en una de las conformaciones más estables de la cadena lateral, el protón H-12 queda en la zona de desprotección del carbonilo del éster metílico de la posición C-15, esto explica el desplazamiento químico de H-12 a campo bajo, y es factible si la configuración en torno a C-12 es *R*. Esto se confirma al llevar a cabo un análisis de Mecánica Molecular al isómero 12*R*, en el cual se establece que la distancia de H-12 al oxígeno del carbonilo es de 2.2963 Å y que están cercanos en una orientación tal que la zona de desprotección del carbonilo afectaría de manera muy marcada a H-12. Este fenómeno no ocurre con el isómero 12*S*.

El resto de las señales de espectro de RMN de ^1H de **VII** son similares a las observadas en los productos anteriores indicando con ello la presencia de dobles ligaduras trisustituídas en las posiciones C-7:C-8 y C-13:C-14. Este diterpeno de tipo labdano presenta, por lo tanto tres posiciones oxigenadas, característica que no se encuentra descrito en la literatura. Con base en las evidencias presentadas para el diterpeno **VII**, se nombró como el éster metílico del ácido (13*Z*)-(12*R*)-2 α ,12-diangeloiloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

Con base en el procedimiento seguido para su aislamiento, se concluye que al igual que en los casos anteriores, es el ácido carboxílico libre es el producto natural presente en la planta.



El diterpeno **VIII** se aisló de algunas fracciones esterificadas con diazometano como un líquido viscoso. Su espectro en el IR presentó bandas de absorción características para grupos carbonilo de ésteres α , β no saturados (1713 cm^{-1}), dobles ligaduras aisladas (1650 cm^{-1}) y conjugadas (1603 cm^{-1}). En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 18) para el compuesto **VIII** se observa una señal compleja en

6.10 ppm que integra para dos protones.

El análisis de esta señal cuando es ampliada, indica que se trata de dos dobletes de cuartetos sobrepuestos, los cuales se asignan por su multiplicidad y desplazamiento químico a los protones vinílicos de dos ésteres del ácido angélico.

El espectro de masas confirma la presencia de estos grupos ya que aunque el pico correspondiente al ión molecular correspondiente con la estructura establecida para este producto ($\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_7$, M^+ a $m/z = 530$) no se observa, se pueden ver los picos a una relación m/z consistente con la pérdida de dos moléculas de ácido angélico a partir del ión molecular en 430 (10%) y 330 (10%), así como un pico a $m/z = 83$ (100%) del acilo correspondiente.

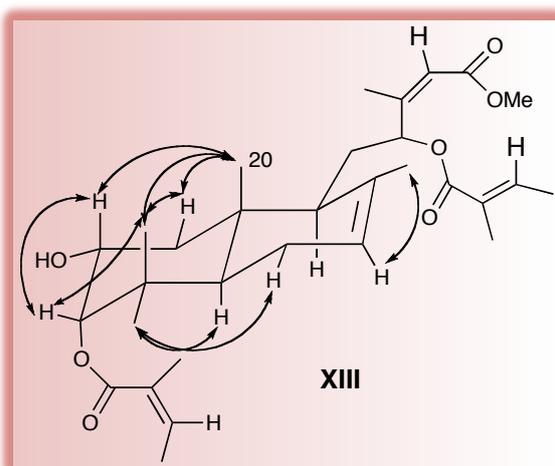
El espectro de RMN de ^{13}C del producto **VIII** es consistente con la conclusión anterior, ya que en la región de los carbonos sp^2 se observan tres señales singulete, asignadas a carbonilos de éster, en 166.20, 167.60 y 166.90, que corresponden a C-15 y a los dos carbonilos de los angelatos respectivamente. Para localizar la posición de los grupos angeloiloxi se recurrió al espectro de correlación heteronuclear a larga distancia (HMBC). En este experimento se observa que la señal asignada al carbonilo de uno de los angelatos correlaciona con una señal doble centrada en 5.00 ppm y que se asigna, con base en su multiplicidad y por comparación con los diterpenos previamente discutidos, al protón de la posición C-3.

Por otro lado se observa la correlación del carbonilo del segundo grupo angeloiloxi con una señal doble de dobles centrada en 6.79 ppm, la cual a su vez correlaciona con el carbono de un metilo de naturaleza vinílica que se asigna a la posición C-16. Con base en estos hechos el segundo grupo angeloiloxi se localiza en C-12 y la señal en 6.79 ppm se asigna, por lo tanto, a su protón geminal H-12. El desplazamiento químico de este protón se explica en parte por estar en posición alílica, sin embargo la diferencia de desplazamiento químico en relación a H-3 (5.00 ppm, geminal del otro grupo angeloiloxi) es de 1.79 ppm, de tal forma que debe de existir otro factor que este afectando al protón H-12.

La señal para H-12 se encuentra desplazada a campo bajo por estar en una posición alílica y por comparación con **VII**, la magnitud del desplazamiento químico sugiere una configuración 12*R* y en consecuencia una cercanía de este protón a la zona de desprotección del carbonilo del éster metílico de la posición C-15.

La señal asignada a H-3 correlaciona en el espectro COSY de **VIII**, con una señal múltiple centrada en 4.08 ppm, la cual se asigna al protón geminal de un alcohol secundario presente en la posición C-2.

La constante de acoplamiento que comparte este multiplete con H-3 ($J=2.0\text{Hz}$) y el ancho de la misma, indica que H-2 es β -axial y el alcohol en C-2 es en consecuencia α -ecuatorial como se muestra en el diterpeno **VIII**.



El espectro NOESY es consistente con las conclusiones obtenidas del análisis del espectro de RMN de ^1H de **VIII**.

En los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se observan adicionalmente las señales para dos dobles ligaduras trisustituídas en la estructura del diterpeno **VIII**, así como las señales correspondientes a los

metilos de las posiciones C-18, C-19 y C-20.

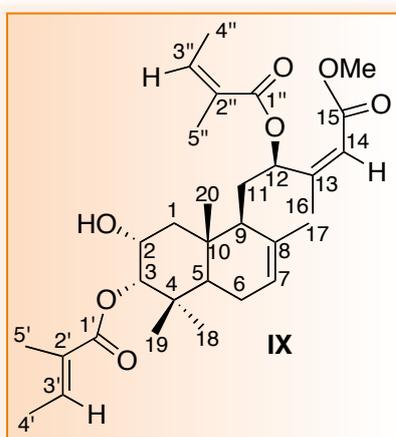
De acuerdo con la discusión anterior el compuesto **VIII** debe nombrarse como el éster metílico del ácido (13*Z*)-(12*R*)-3 α ,12-diangeloiloxi-2 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

Como en algunos casos anteriores, debido a la reacción de esterificación que se realizó para facilitar la purificación de este producto, se concluye que el producto natural presente en la planta es el ácido carboxílico correspondiente. Esta sustancia no ha sido descrita en la literatura.

Aplicando el mismo método de aislamiento, es decir esterificación con diazometano y posterior purificación cromatográfica, a las fracciones 76-81 de la columna realizada al extracto hexánico de las hojas de *B. pendula*, se lograron aislar dos nuevos productos **VIII** y **IX** como líquidos incoloros. Los espectros de IR para estos nuevos diterpenos presentan una banda característica de carbonilo de éster α, β no saturados en 1715 cm^{-1} así como unas bandas en 3520 cm^{-1} y 3590 cm^{-1} que se asignan a grupos -OH.

El espectro de masas correspondiente al diterpeno **IX** es similar al obtenido para el diterpeno **VIII**, existiendo algunas diferencias en la abundancia relativa de algunos picos, lo cual sugiere que son productos isoméricos.

Del análisis del espectro de RMN de ^1H (Espectro 20) se confirma la estrecha relación entre ambas sustancias.



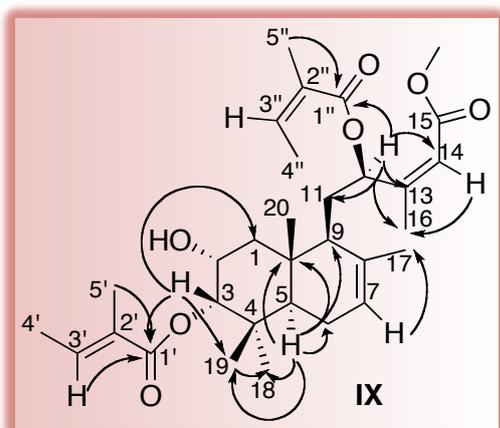
El último diterpeno aislado de esta planta (**IX**) es un producto líquido incoloro. Como en el caso de los compuestos **VII** y **VIII** fue purificado y caracterizado como su éster metílico. En el espectro de infrarrojo de esta sustancia se observan grupos funcionales similares a los presentes en el diterpeno **VIII**, tales como ésteres α, β insaturados, dobles ligaduras y grupos -OH.

Entre las diferencias observadas se encuentra que la señal asignada al protón H-12 en 6.80 ppm (dd, $J=10.0\text{ Hz}$ y $J=5.5\text{ Hz}$) se encuentra parcialmente sobrepuesta a un multiplete centrado en 6.78 ppm . Otra diferencia notable es que en el compuesto **VIII** las señales de los dos protones vinílicos correspondientes a los ésteres del ácido angélico se observan sobrepuestos en 6.10 ppm , mientras que en el caso de **IX**, solo se observa una señal cuarteto de cuartetos en 6.11 ppm , indicando con esto que solo se tiene un éster derivado del ácido angélico.

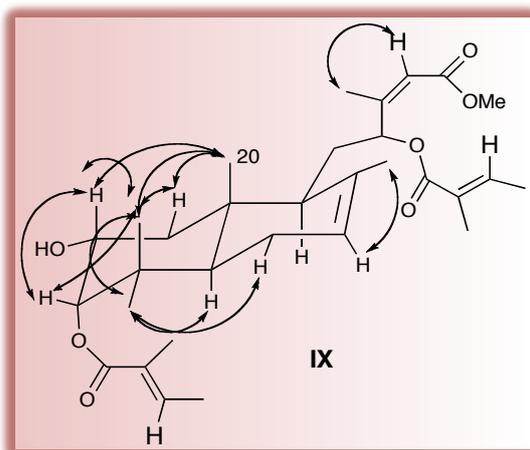
En el espectro de RMN de ^{13}C del diterpeno **IX** se observa, sin embargo, la presencia de tres carbonilos de éster en 166.20 ppm, 167.80 ppm y 166.90 ppm, lo cual indica que la diferencia entre los diterpenos **VIII** y **IX** radica en la presencia de un tipo de éster diferente al angelato. Aunque en el espectro de masas del diterpeno **IX** no se observa el ión molecular, se observan dos pérdidas consecutivas de 100 unidades (al igual que en el caso de **VII**) lo que lleva a la conclusión de que el otro éster es un isómero del grupo angeloiloxi, es decir un tigloiloxi. De esta manera la señal múltiple sobrepuesta a la señal de H-12 corresponde al protón vinílico de este grupo, el cual se observa a

campo más bajo por su relación *cis* con el grupo carbonilo.

El espectro de correlación heteronuclear a larga distancia (HMBC) permite establecer que el grupo tigloiloxi se encuentra en la posición C-3, tal como se muestra en la figura. Se propone que la orientación de las funciones oxigenadas en C-2, C-3 y la configuración en C-12 son las mismas que en el producto **VIII**.



La configuración relativa de este nuevo diterpeno, obtenido de *B. pendula* se confirma por las correlaciones observadas en el espectro NOESY.



Las interacciones mas relevantes para establecer la orientación de los diferentes grupos en esta molécula se muestran en la siguiente figura. Con base en la discusión anterior el compuesto **IX** debe de nombrarse como el éster metílico del ácido (13*Z*)-(12*R*)-12-angeloiloxi-3 α -tigloiloxi-2 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-

oico. Al igual que en el caso de los productos **VII** y **VIII**, debido al procedimiento experimental para la purificación de este producto, se concluye que el producto natural en la planta es el ácido carboxílico correspondiente. Este producto no ha sido previamente descrito en la literatura y es por lo tanto es otra aportación novedosa de este trabajo al conocimiento de la composición química de *B. pendula*.

Discusión de resultados de actividad antiinflamatoria

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los bioensayos de la actividad antiinflamatoria de algunos de los diterpenos aislados de *B. pendula*, utilizando un blanco del disolvente utilizado (metanol) y como control positivo indometacina (fármaco antiinflamatorio no-esteroidal, que inhibe la producción de prostaglandinas). De esta tabla se concluye que los compuestos **IV**, **V**, **VII**, **VIII** y **IX** presentaron una actividad antiinflamatoria significativa con respecto al blanco a las concentraciones indicadas. Aunque no se pueden establecer relaciones estructura-actividad adecuadas desconociendo los blancos moleculares específicos de estas sustancias en el complejo proceso de la inflamación, es importante destacar las siguientes tendencias:

1.- La presencia de sustituyentes oxigenados, ya sea grupos hidroxilos o ésteres en las posiciones C-2 y C-3 en ambos casos con una orientación α , es necesaria para observar la actividad. Como se puede observar, el producto **I** que carece de estas funciones es el único sin actividad significativa.

2.- El compuesto **IX** exhibe una actividad cercana a la indometacina, la inspección de ambas estructuras indica que la presencia de funciones oxigenadas en C-19 o C-12 no parecen influir en la actividad biológica.

3.- La diferencia tan marcada en la actividad de **VIII** con respecto a **IX** indica que cambios sutiles en la estructura determinan cambios importantes en la respuesta biológica. La diferencia entre ambos diterpenos consiste en la configuración del doble enlace del grupo éster de la posición C-3 (angelato y tiglató respectivamente).

4.- Se observa actividad biológica con respecto al blanco, en compuestos con la función éster metílico y con el ácido libre en la posición C-15.

5.- La doble ligadura de la posición C-13:C-14 no parece influir en la actividad biológica ya que el producto **IV** mostró una actividad significativa con respecto al control.

La misma observación se puede hacer con respecto a la presencia o ausencia de sustituyentes en las posiciones C-19 y C-12.

En un estudio previo sobre la actividad biológica del ácido 3 α -angeloiloxi-2 α -hidroxi-13,14-Z-dideshidrocatívico, se determinó que este compuesto posee propiedades antiespasmódicas lo que justifica el uso tradicional de la *Brickellia paniculata*. Los resultados obtenidos en este estudio sobre la actividad antiinflamatoria de los diterpenos **I, IV, V, VII, VIII** y **IX** aislados de *Brickellia pendula* son asimismo consistentes con el uso tradicional como antiinflamatorio dado para esta especie.⁶

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

-Se estableció que de los isómeros **VII**, **VIII** y **IX**, el diterpeno con el éster tíglico (**IX**) presenta una mejor actividad antiinflamatoria en comparación a sus isómeros, presentando un 60.61% de actividad antiinflamatoria de acuerdo a las pruebas de edema inducido en ratón.

-Del extracto hexánico de la planta *Brickellia pendula* se aisló el diterpeno **I**, como en un estudio previo, se publicaron solamente algunos desplazamientos químicos de ^1H para el diterpeno **I** a baja frecuencia, se decidió llevar a cabo la asignación total de todos los protones y carbonos de esta molécula así; como la asignación de sus derivados semisintético los compuestos **II** y **III**, utilizando la RMN mono y bidimensional (COSY, DEPT, HSQC, HMBC y NOESY)

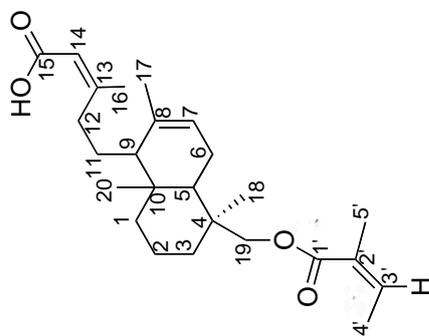
-Se aisló y se determinó la estructura de nuevos derivados semisintéticos de diterpenos de tipo labdano, que son del compuesto **III** al compuesto **IX**, a los cuales se les dio la asignación total de todos los protones y carbonos utilizando RMN mono y bidimensional (COSY, DEPT, HSQC, HMBC y NOESY).

ANEXOS

ESPECTRO N° 1

UNAM - Instituto de Química. (H. Ríos)
 Dr. Carlos Ríos-Ma-Chávez
 C. de Registros
 No. y Registro: 73
 Experimento: Hidrogeno
 Disolvente: Acetona-d6
 Fecha: 17/06/2010
 Frec: 500MHZ (G)

File: std1h
 Pulse Sequence: s2pu1



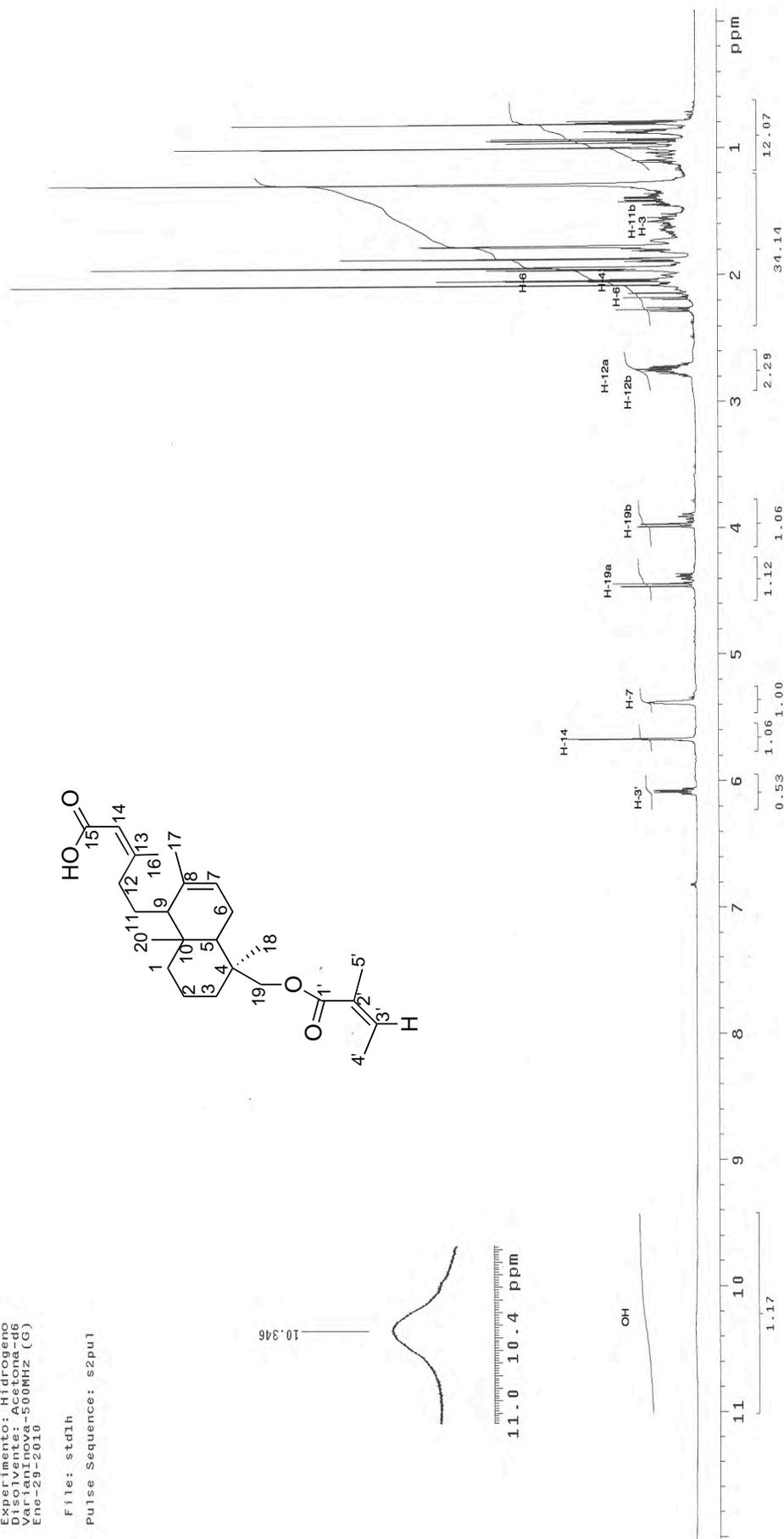
10.346



11.0 10.4 ppm

OH

1.17



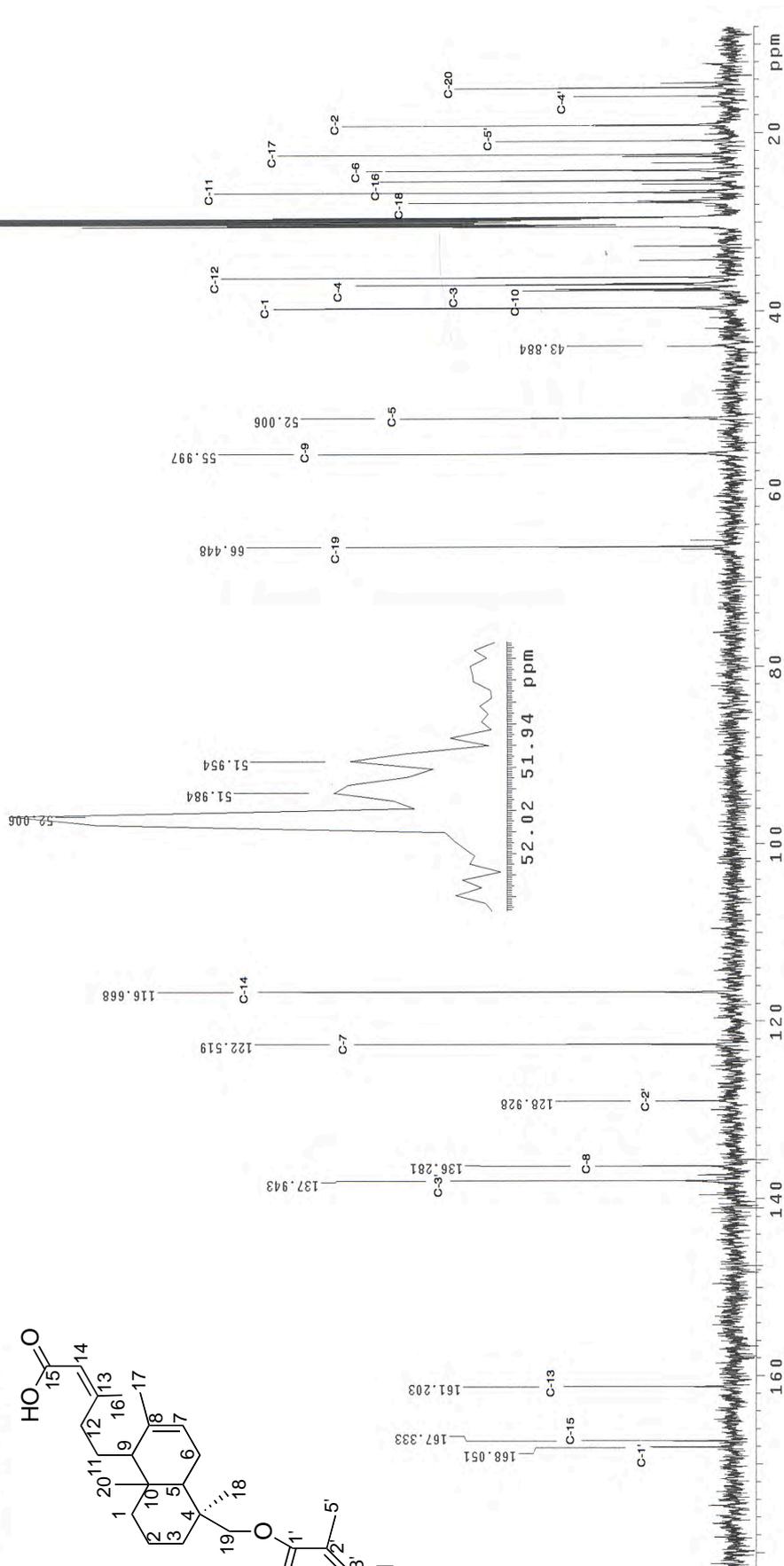
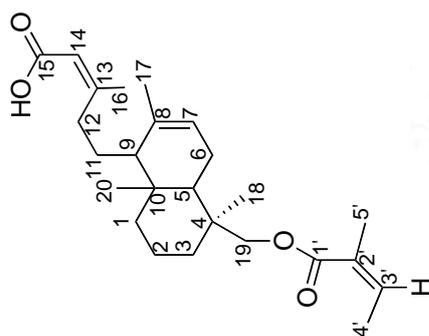
Espectro de RMN ¹H para el ácido (13Z)-19-angeloloxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 2

UNAM - Instituto de Química (H. Ríos)
 Dirección: Ma-Chavez
 Clave: RGSBSPEN-22A
 No. registro: 73
 Experimento: C13
 Disolvente: Acetona-d6
 Unity: nova-125.71MHz (G)
 Ene-28-2010

File: Carbon

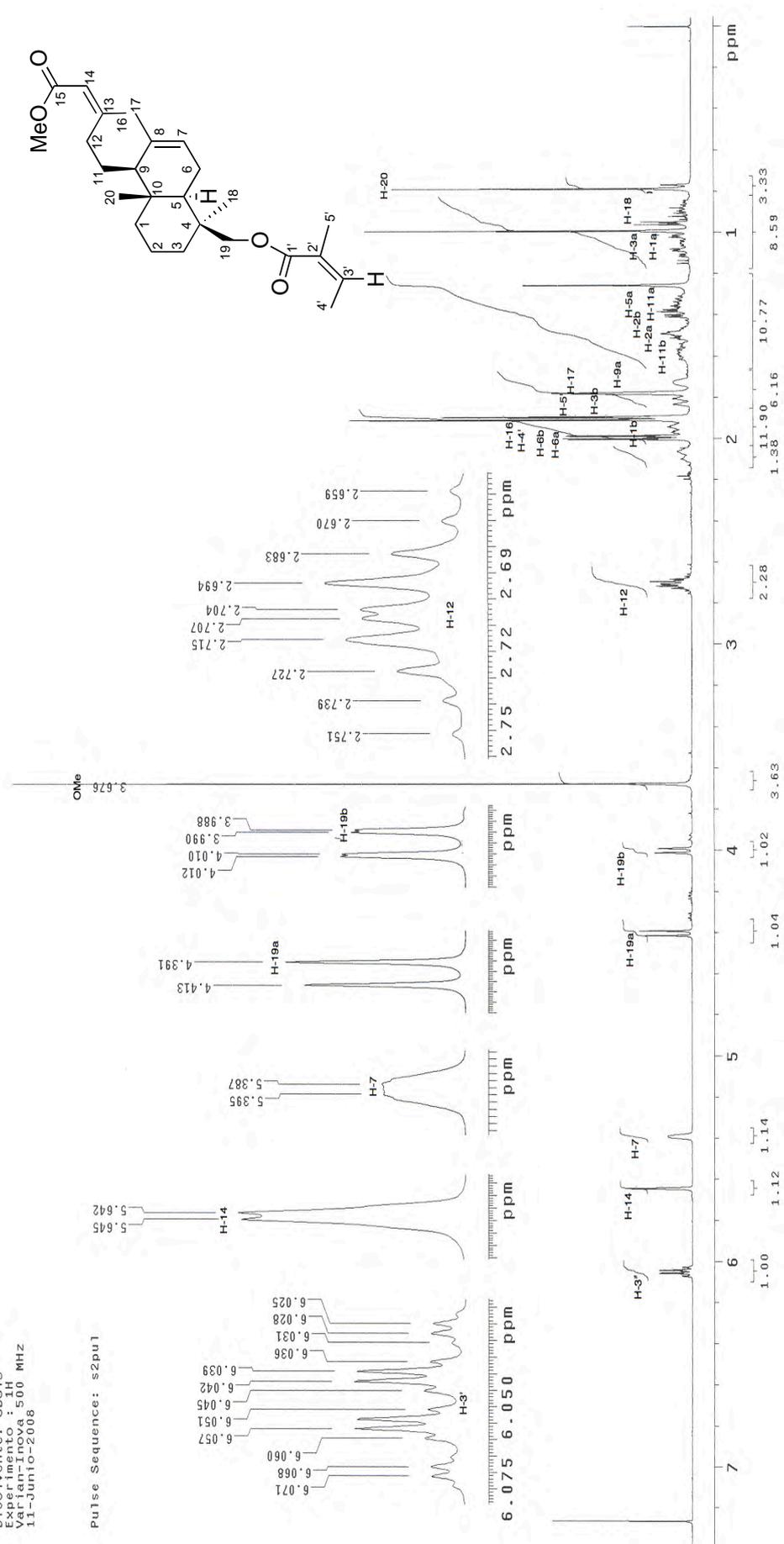
Pulse Sequence: s2pu1



Espectro de RMN ^{13}C para el ácido (13Z)-19-angeloloxi-7,13-labdadien-15-oico.

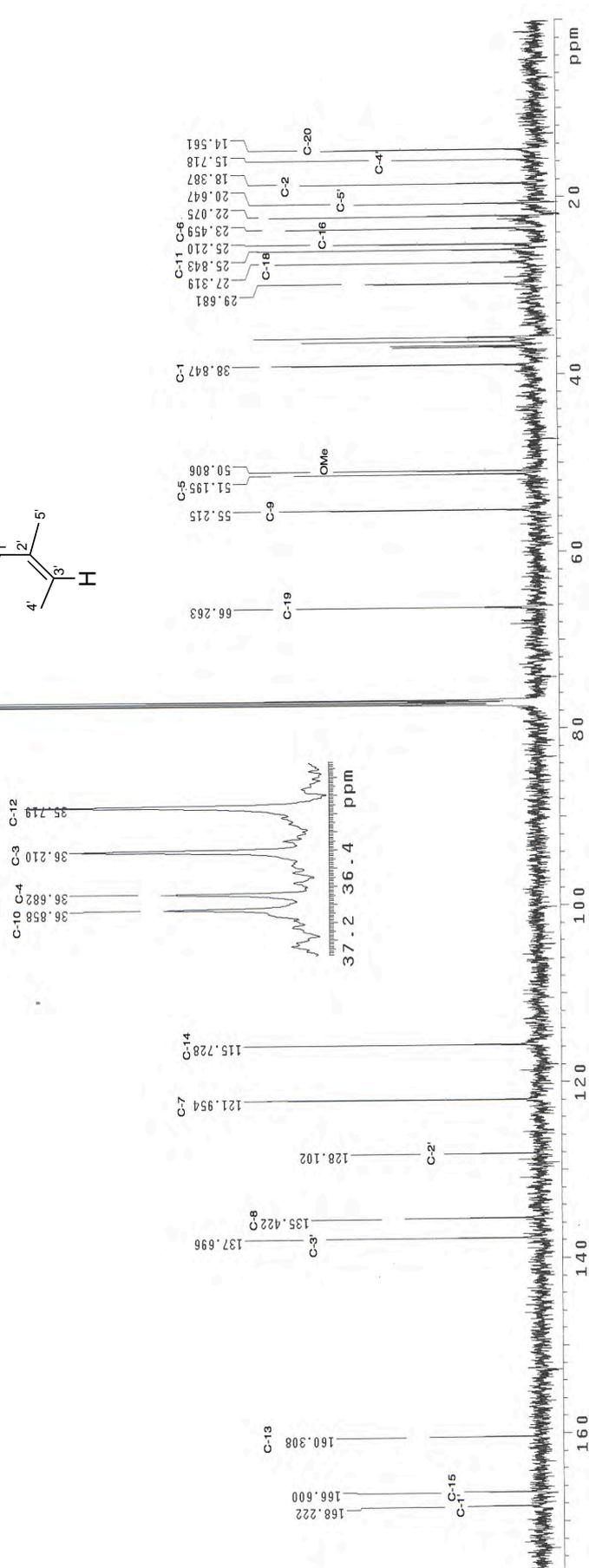
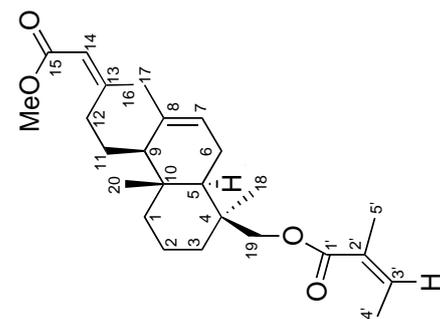
ESPECTRO N° 3

Instituto de Química UNAM (B0G)
 Clave : LB010RCSBRNOV44
 No. de Registro : 2105
 Disolvente: CDCl3
 Experimento : 1H
 Versión : 500 MHz
 11-Junio-2008



Espectro de RMN ¹H para el éster metílico del ácido (13Z)-19-angeloloxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N°.4

Espectro de RMN ^{13}C para el éster metílico del ácido (13Z)-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.

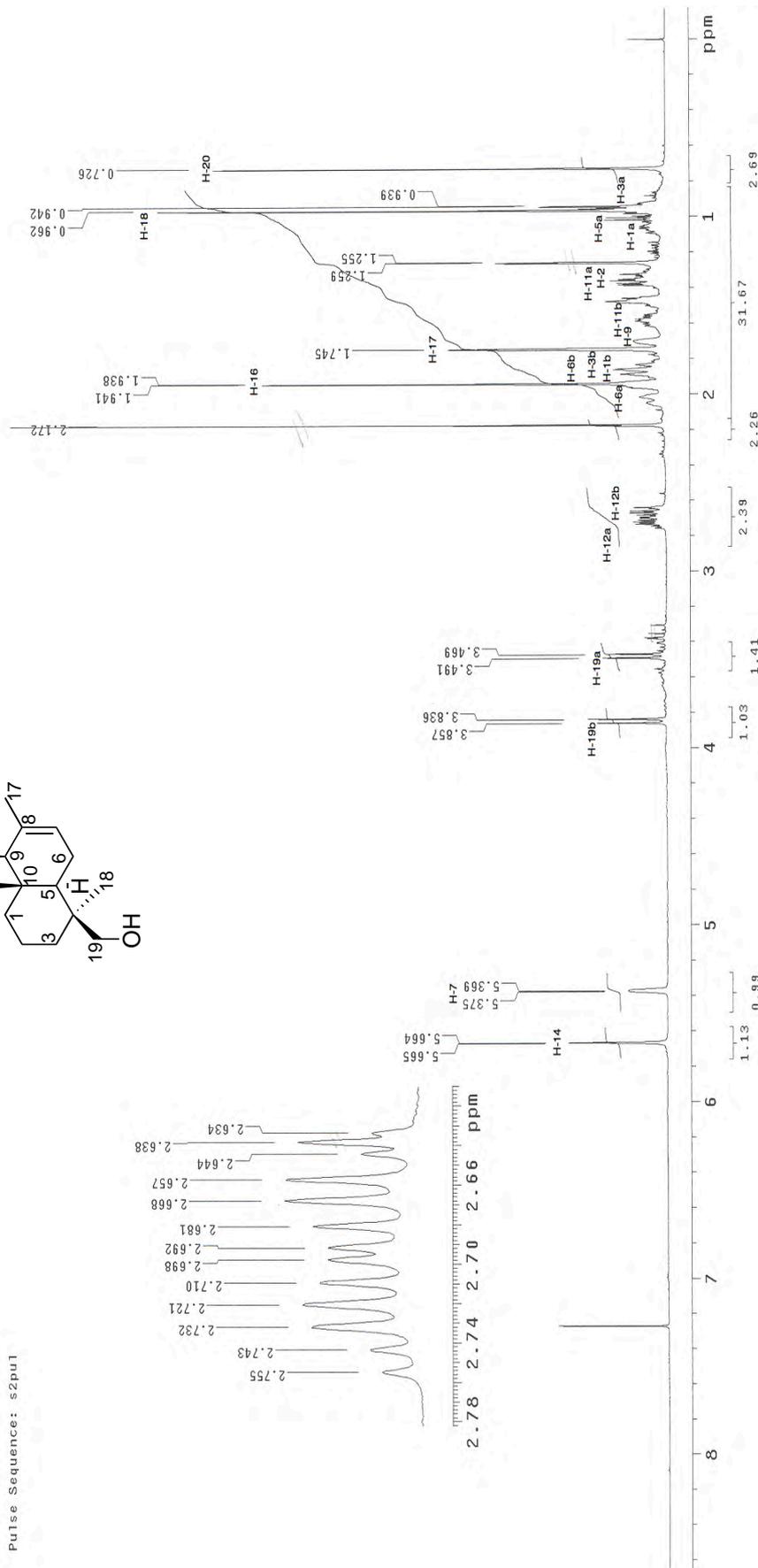
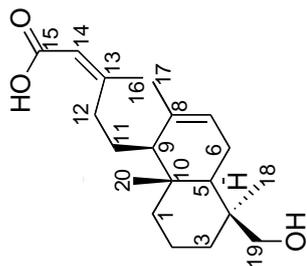
Instituto de Química UNAM (BQG)
 Dr. J. Calderon (RNO, M. Chavez)
 No. 46, Edificio 2105
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: 13C
 Varian-Inova, 125 MHz
 11-Junio-2006

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pul

ESPECTRO N° 5

UNAM, Instituto de Química, (H. Ríos)
 Cta. Calles 1861, 04520, CSIC-867, Ag-Chávez
 No. Registro: 1992
 Experimento: Hidrogeno
 Disolvente: CDCl3
 VarianInnova 500MHz (G)
 Junio 3-2006
 File: std1h
 Pulse Sequence: s2pu1



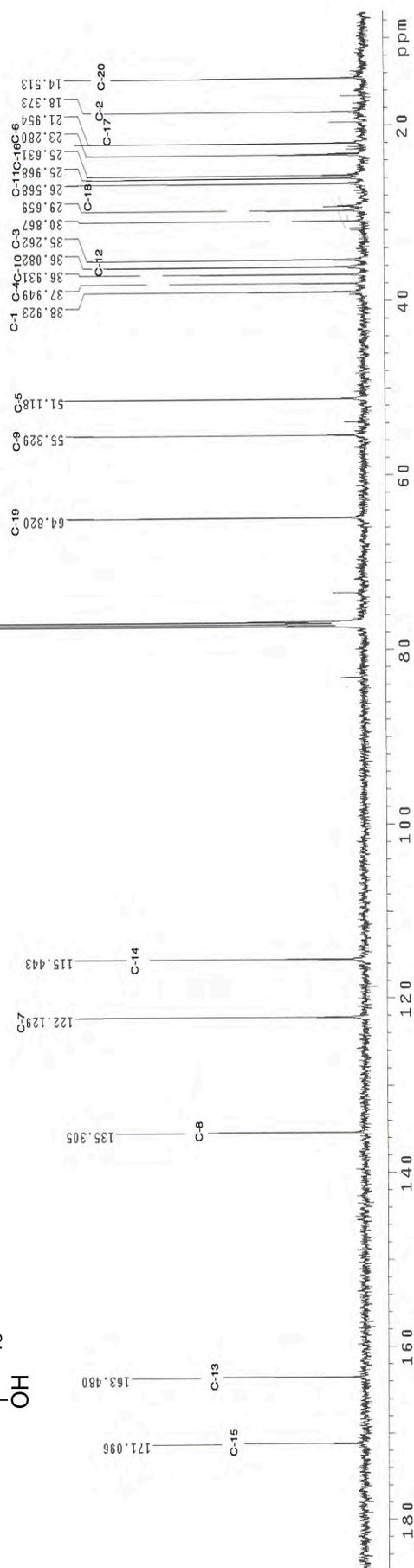
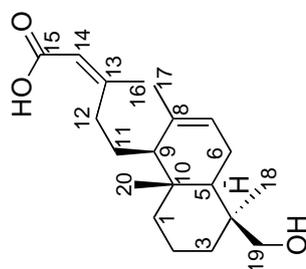
Espectro de RMN ¹H para el ácido (13Z)-19-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 6

UNAM, Instituto de Química (H. Ríos)
 Dr.-J-Calderon/Rosa-Ma-Chavez
 Clave: LB0108RCSNOV37
 No. registro: 1992
 Experimento: 011
 Disolvente: CDCl₃
 Unidad: 125.71MHz (G)
 Junio-3-2008

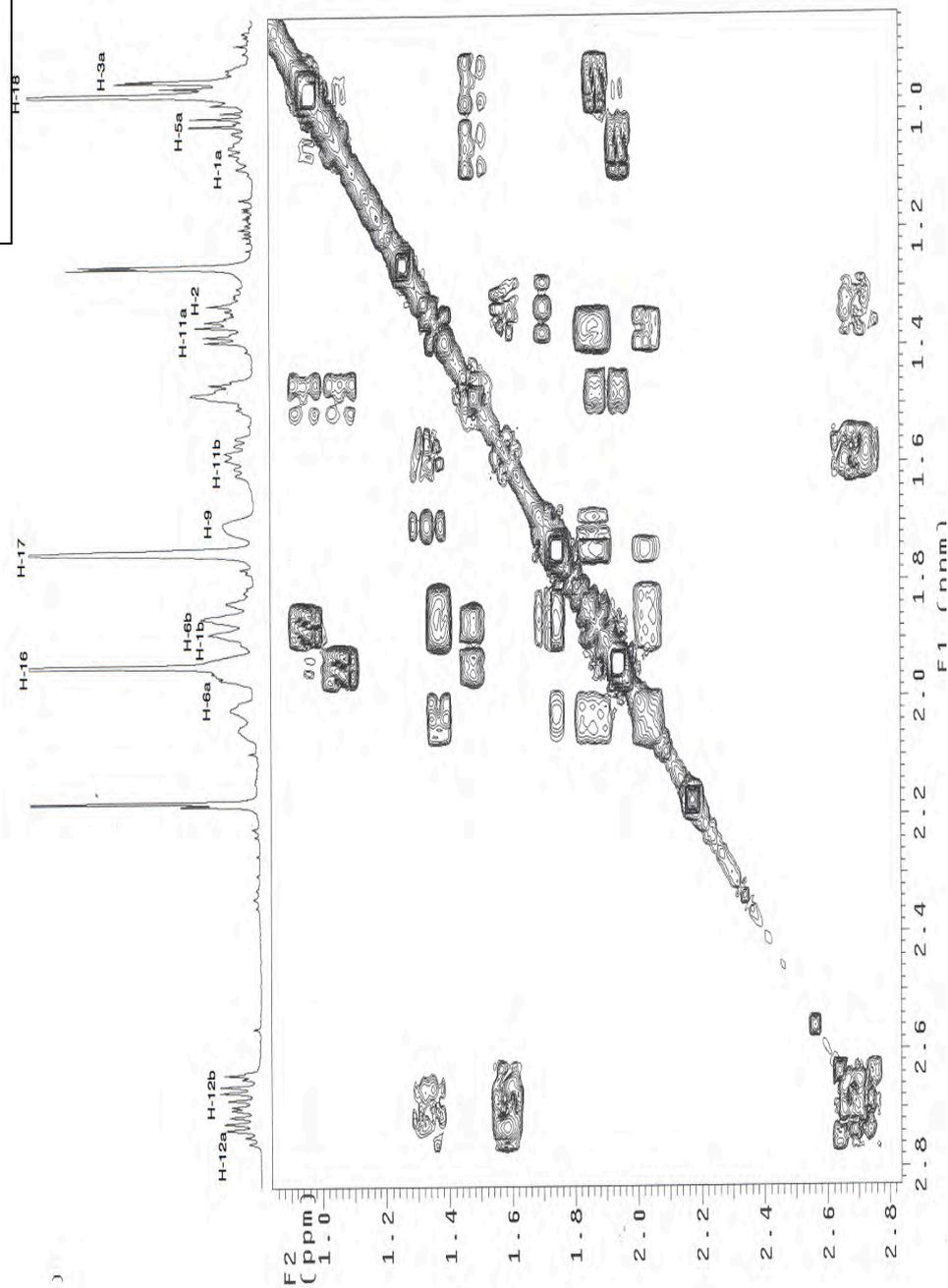
File: Carbon

Pulse Sequence: s2pu1



Espectro de RMN ¹³C para el ácido (13Z)-19-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

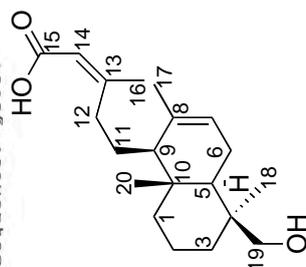
ESPECTRO N° 7



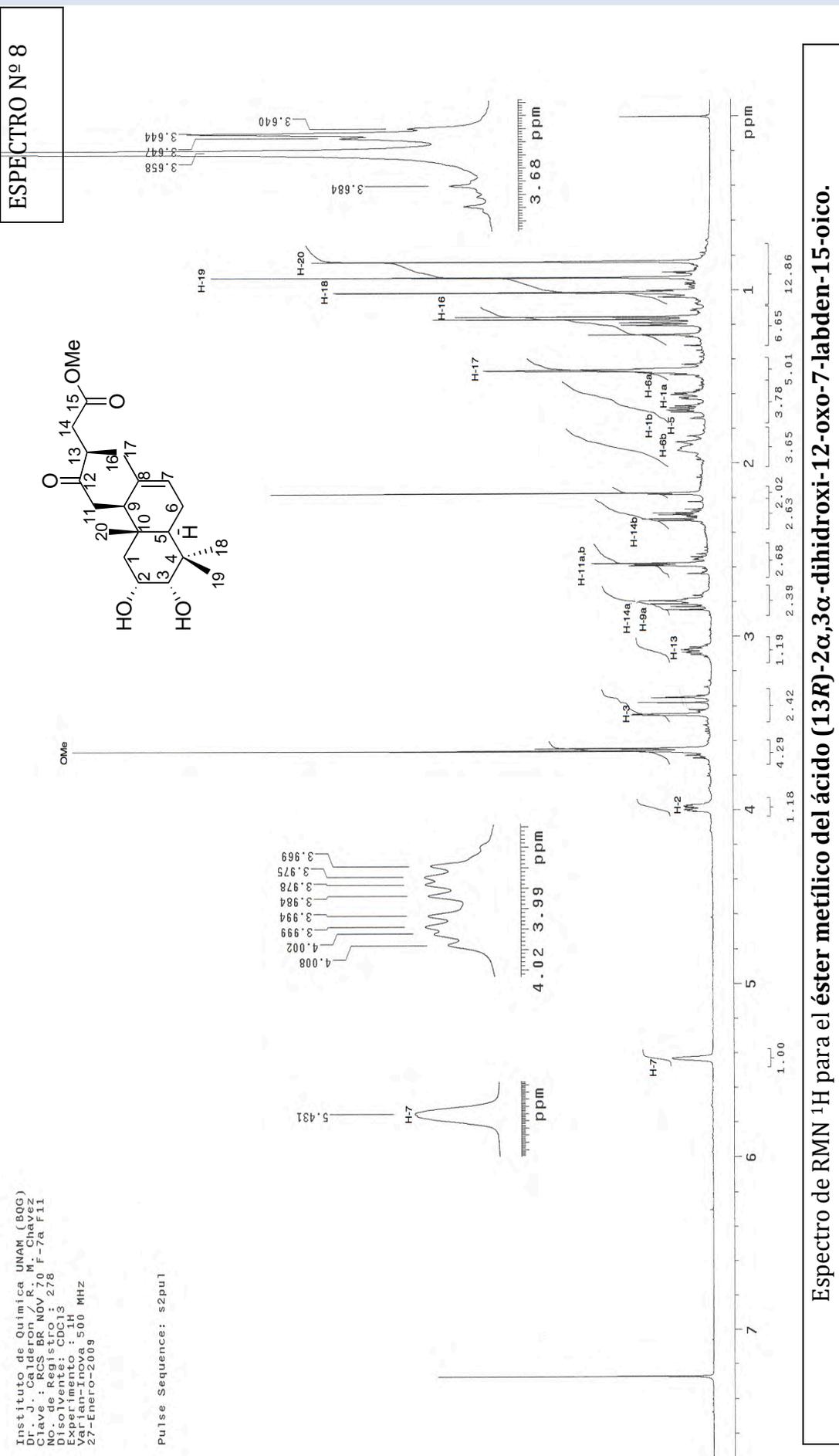
UNAM, Instituto de Química, (H. Ríos)
 Dr.-J.-Calderon/Rosa-Ma-Chavez
 Clave: LB0108RCSNOV37
 Experimento: COSY
 Disolvente: CDCl₃
 VarianInnova500MHz (G)
 Junio-3-2006

File: gCOSY

Pulse Sequence: gCOSY



Espectro de RMN ¹H bidimensional COSY, para el ácido (13Z)-19-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

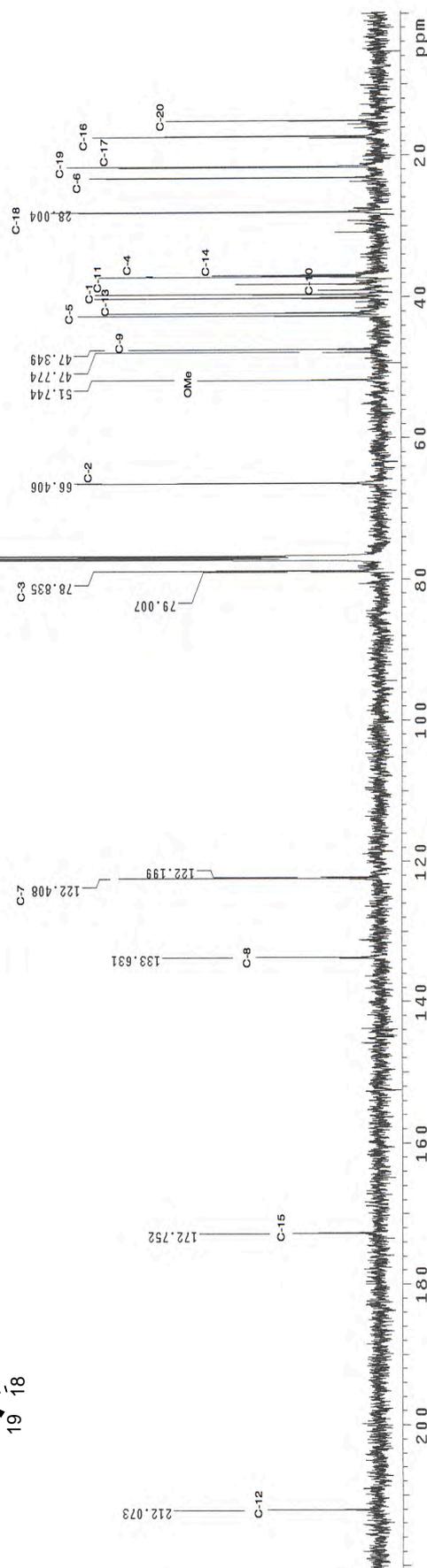
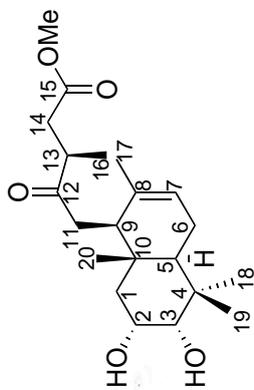


ESPECTRO N° 9

Instituto de Química UNAM (BOG)
 Dr. J. Calderón / R. M. Chavéz
 Clave : RCS BR NOV 70 F-7a F11
 No. de Registro : 278
 No. de Expediente : 133
 Experimento : 13C
 Varian-Inova. 125 MHz
 27-Enero-2009

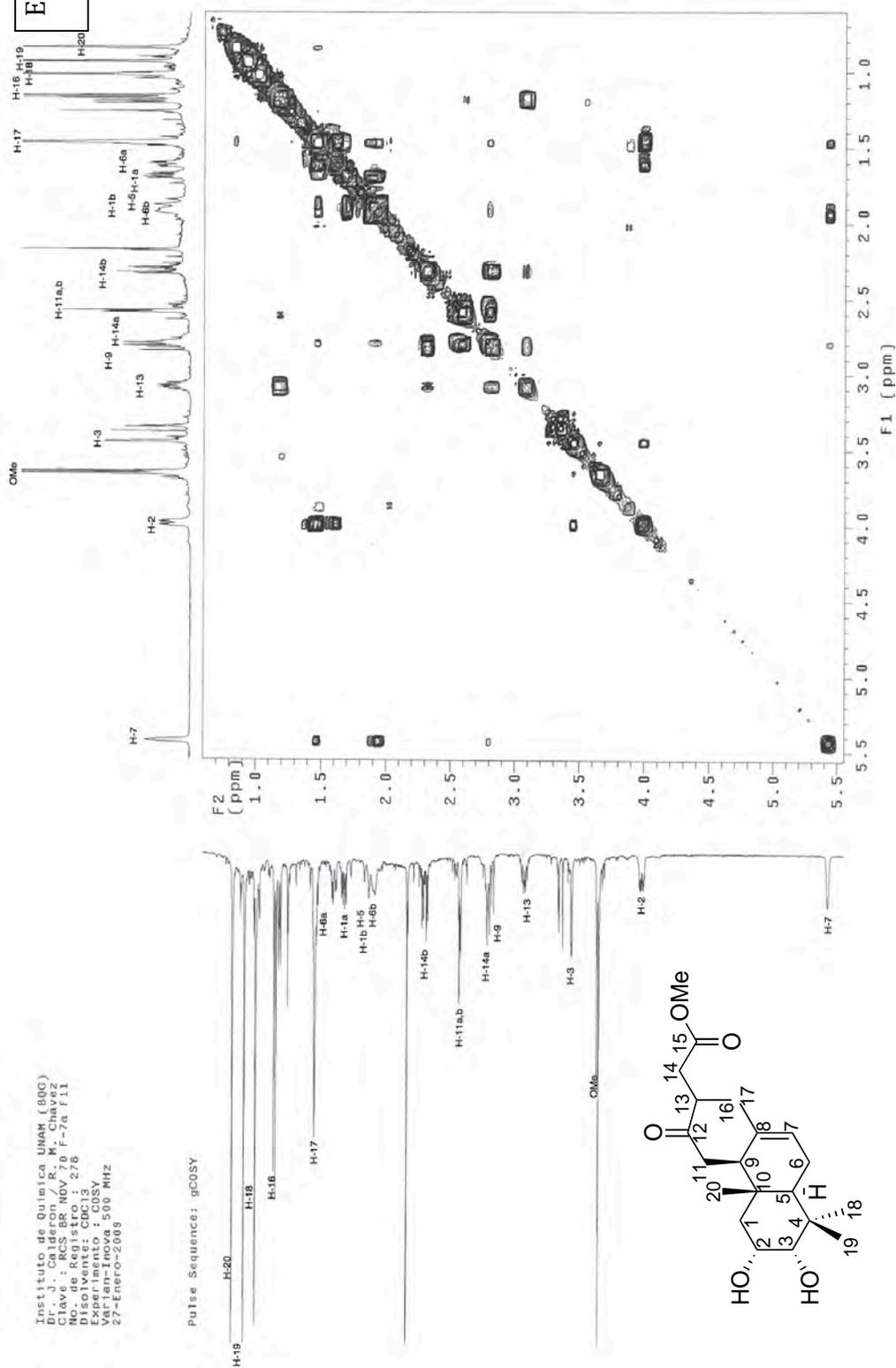
File: Carbon

Pulse Sequence: s2pu1



Espectro de RMN ^{13}C para el éster metílico del ácido (13R)-2 α ,3 α -dihidroxi-12-oxo-7-labden-15-oico.

ESPECTRO N° 10



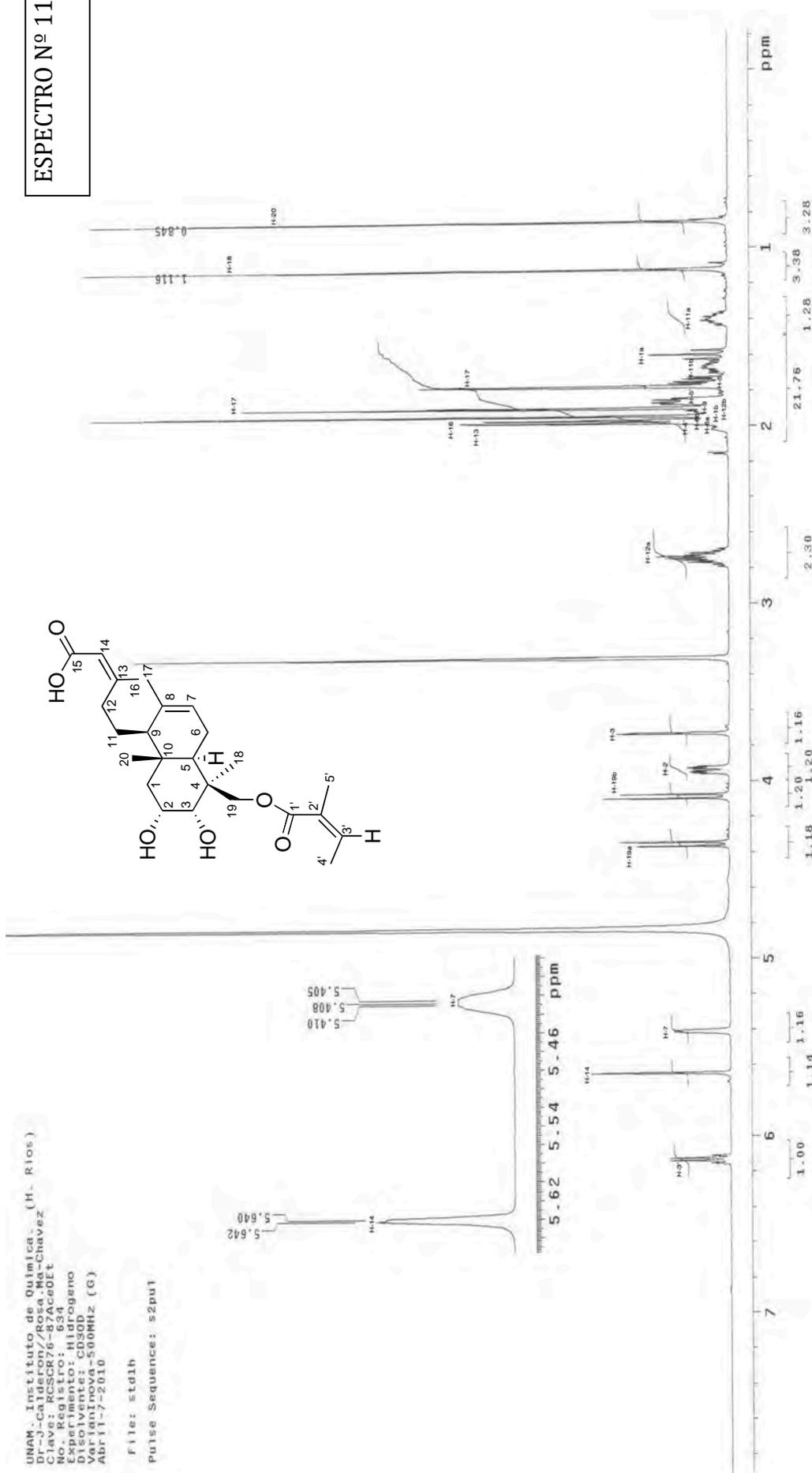
Espectro de RMN ¹H bidimensional COSY, para el éster metílico del ácido (13R)-2 α ,3 α -dihidroxi-12-oxo-7-labden-15-oico.

UNAM, Instituto de Química (M. Ríos)
 Calle: RSCSR76-87Acedet
 No. Registro: 634
 Experimento: Hidrogeno
 Disolvente: CD3OD
 Fecha: 11-7-2010
 Abr 11-7-2010

File: std1b

Pulse Sequence: s2pu1

ESPECTRO N° 11



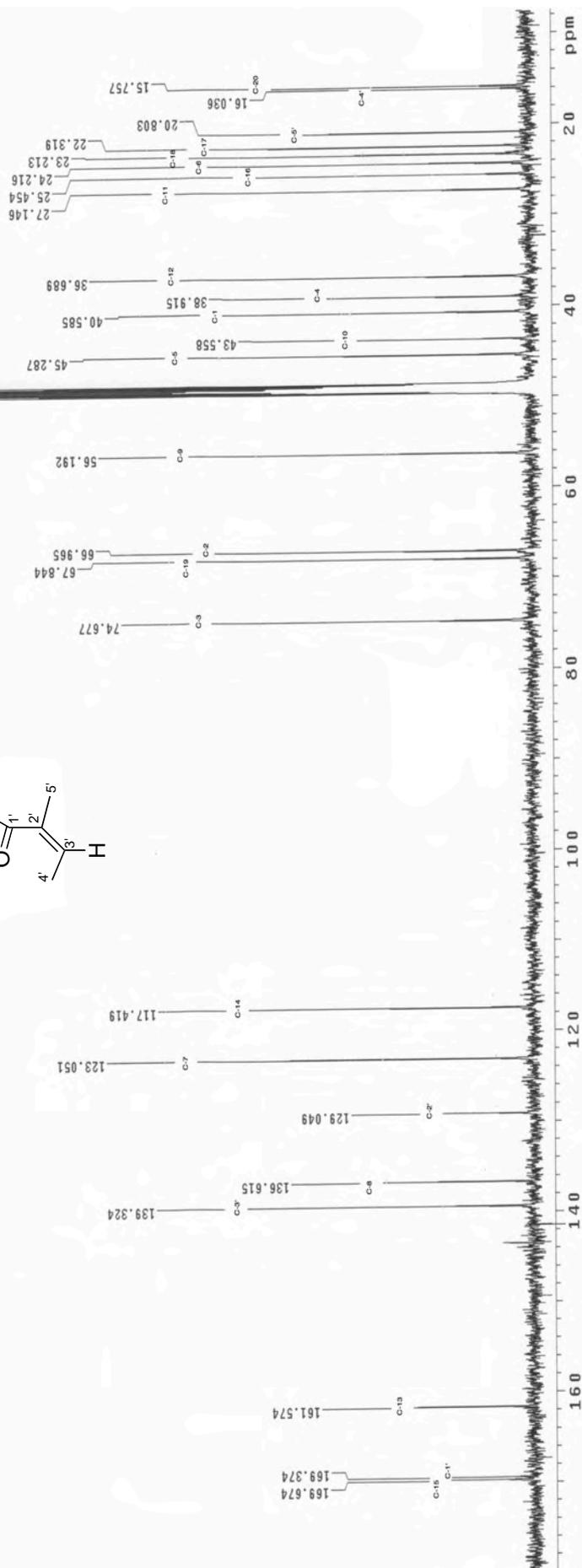
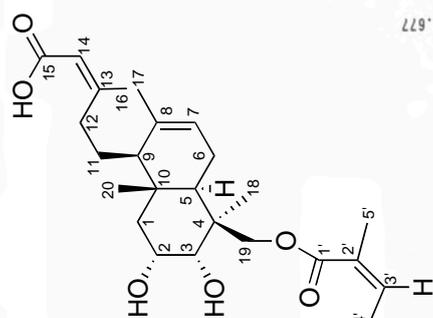
Espectro de RMN ^1H para el ácido (13Z)-2α,3α-dihidroxi-19-angeloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 12

UNAM. Instituto de Química (H. Ríos)
 Dr.-J.-Calderón/Rosa.Ma-Chavez
 Clave: RCSR76-87Ace0ET
 No. Registro: 634
 Expediente: C-634
 Documento: CD300
 UnidadInova-125-71MHZ (G)
 Abril-7-2010

File: Carbon

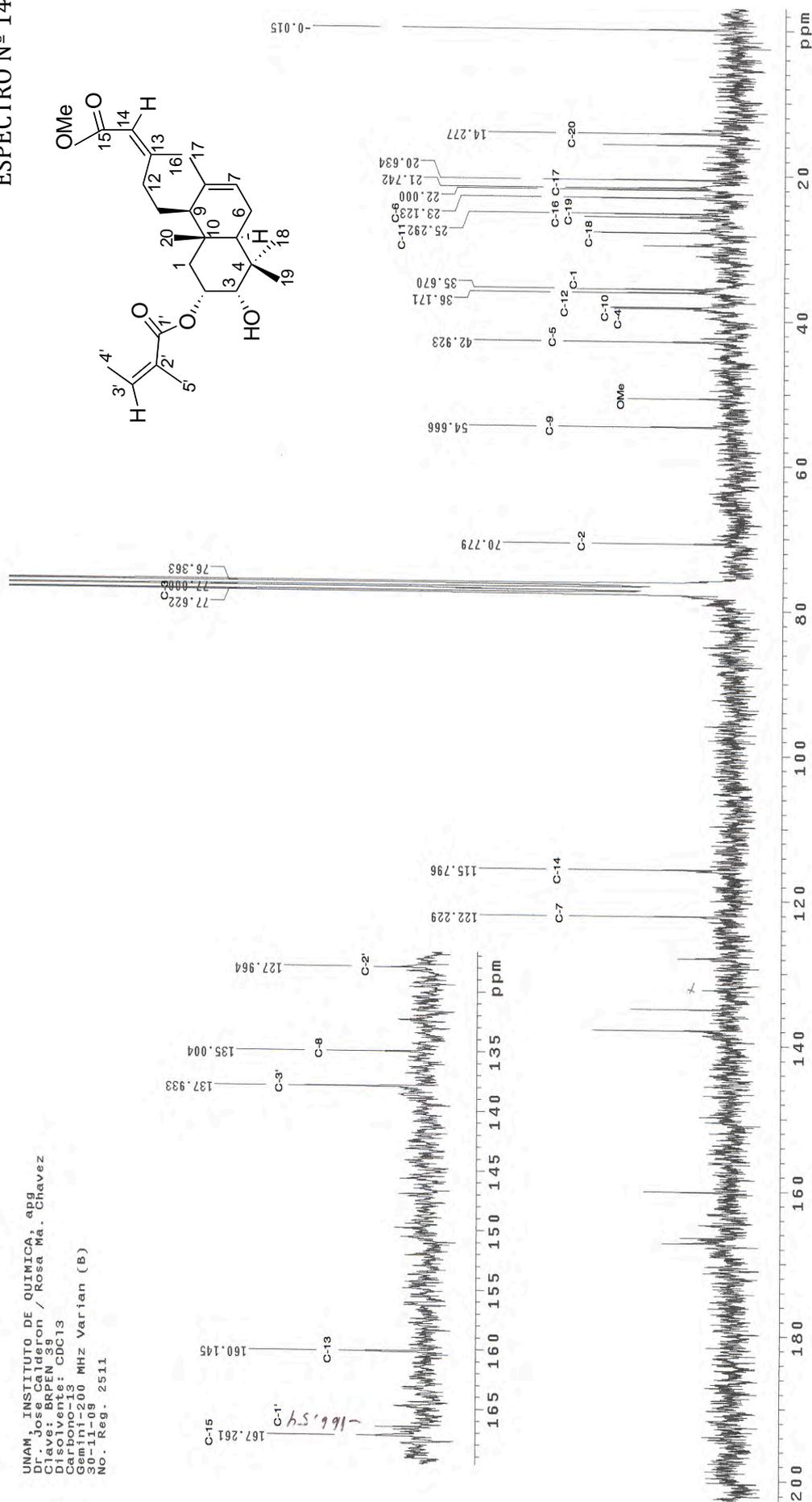
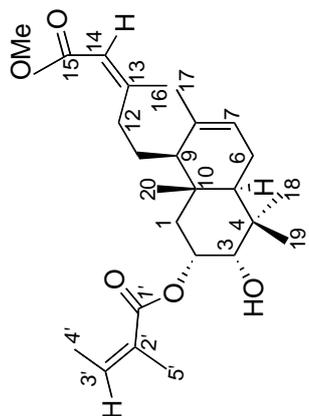
Pulse Sequence: s2pul



Espectro de RMN ^{13}C para el ácido (13Z)-2 α ,3 α -dihidroxi-19-angeloyloxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 14

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apq
 Dr. Jose Calderon / Rosa Ma. Chevez
 Clave: BRPEN 39
 Disolvente: CDCl3
 Equipo: Gemini-200 MHz Varian (B)
 30-11-09
 No. Reg. 2511



Espectro de RMN ¹³C para el éster metílico del ácido (13Z)-2α-angeliloixi-3α-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 15

UNAM - Instituto de Química. (H. Ríos)

Dr.-J-Calderon/R.-Ma-Chavez

Clave: RCSBRPEN16-A

No. Registro: 2004

Xpo. Centro: Hologeno

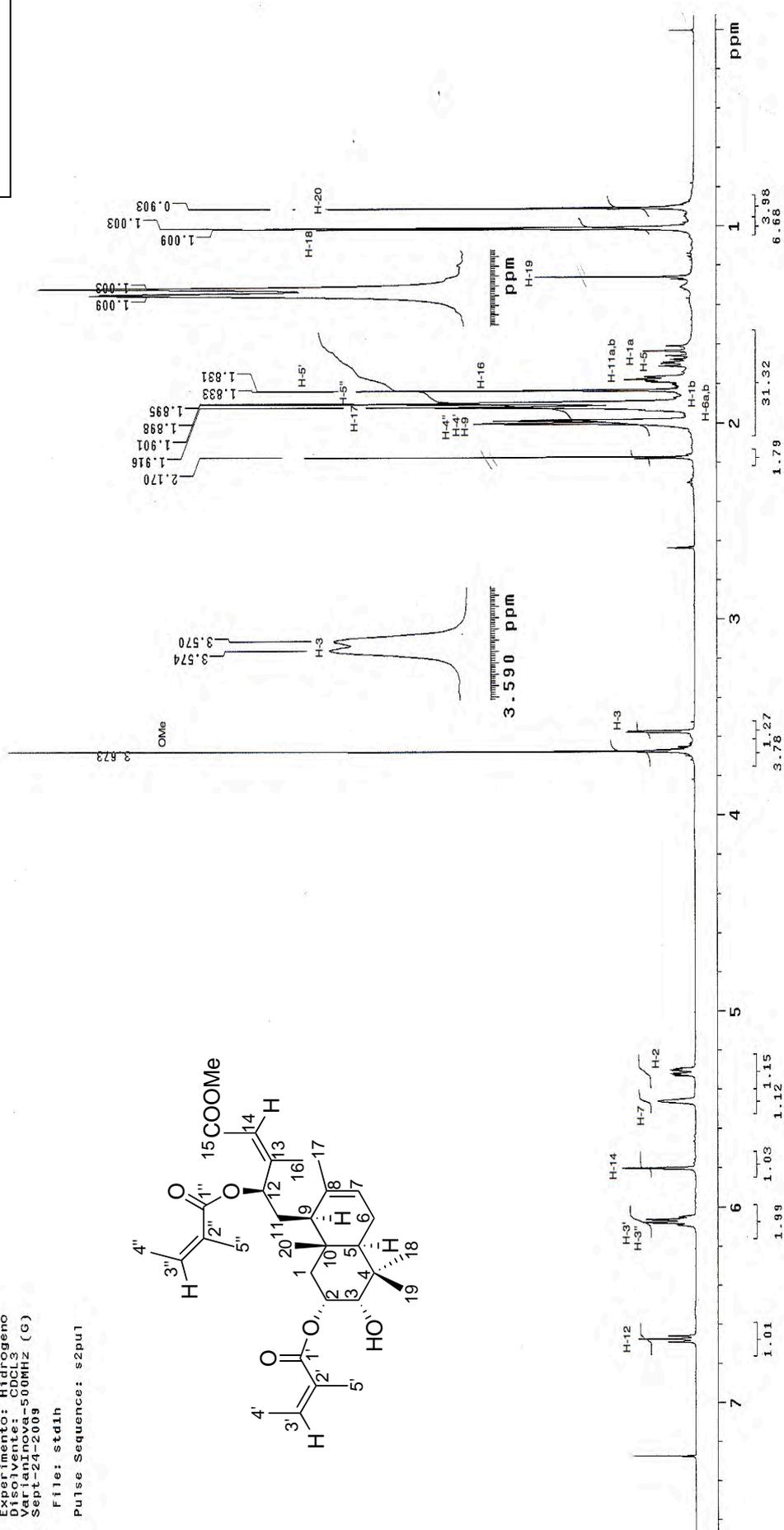
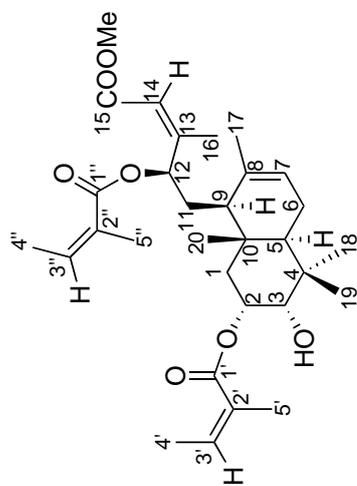
Disolvente: CDCl₃

Variante: VarianInova-500MHz (G)

Sept-24-2009

File: std1h

Pulse Sequence: s2pu1

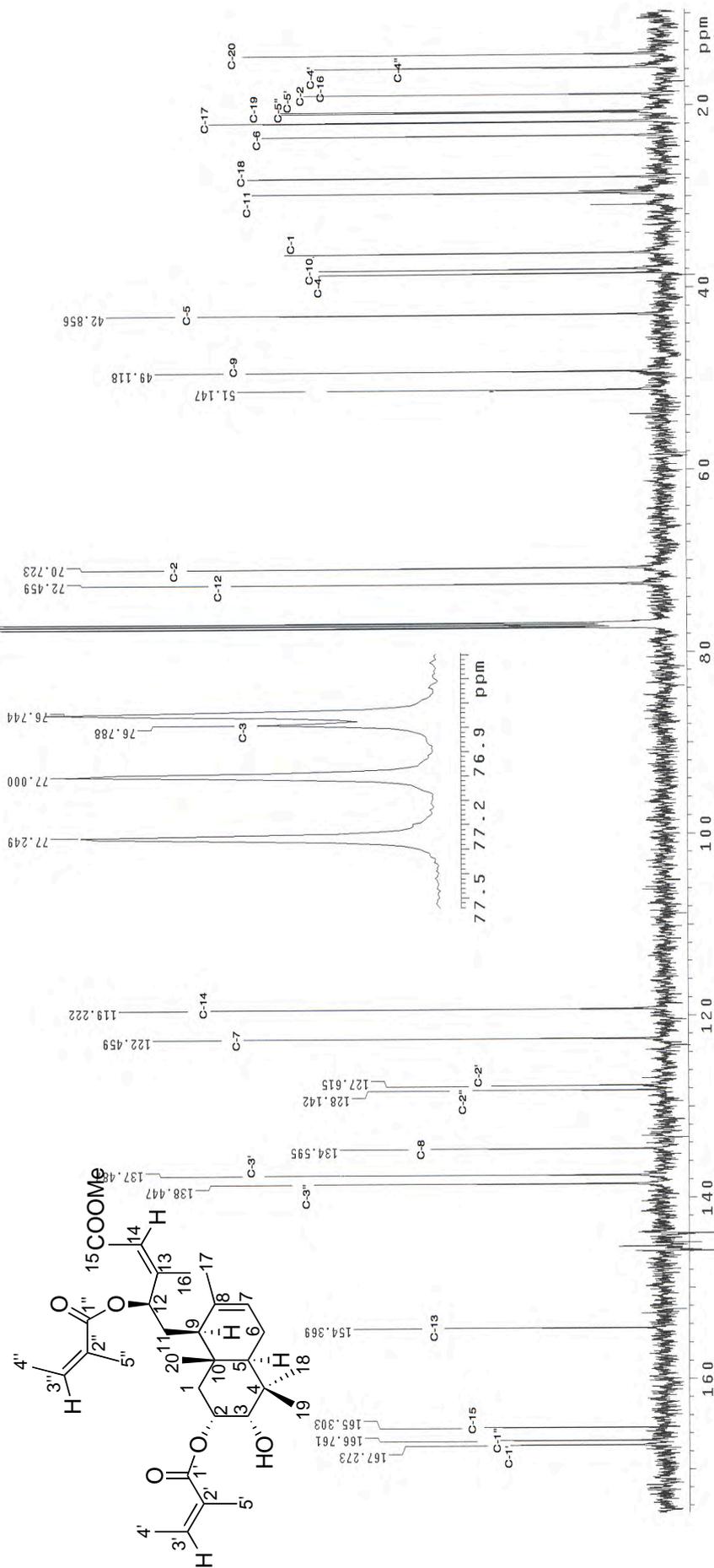
Espectro de RMN ¹H para el (13Z)-12-diangeloiloxi-3α-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 16

UNAM - Instituto de Química (H. Ríos)
 Cl-3-Ce-CDSRPP-16-Chavez
 Cl-3-Ce-CDSRPP-16-CHA
 No. registro: 2004
 Experimento: C13
 Disolvente: CDCl₃
 UnityInova.125.71MHz (G)
 Sept-24-2009

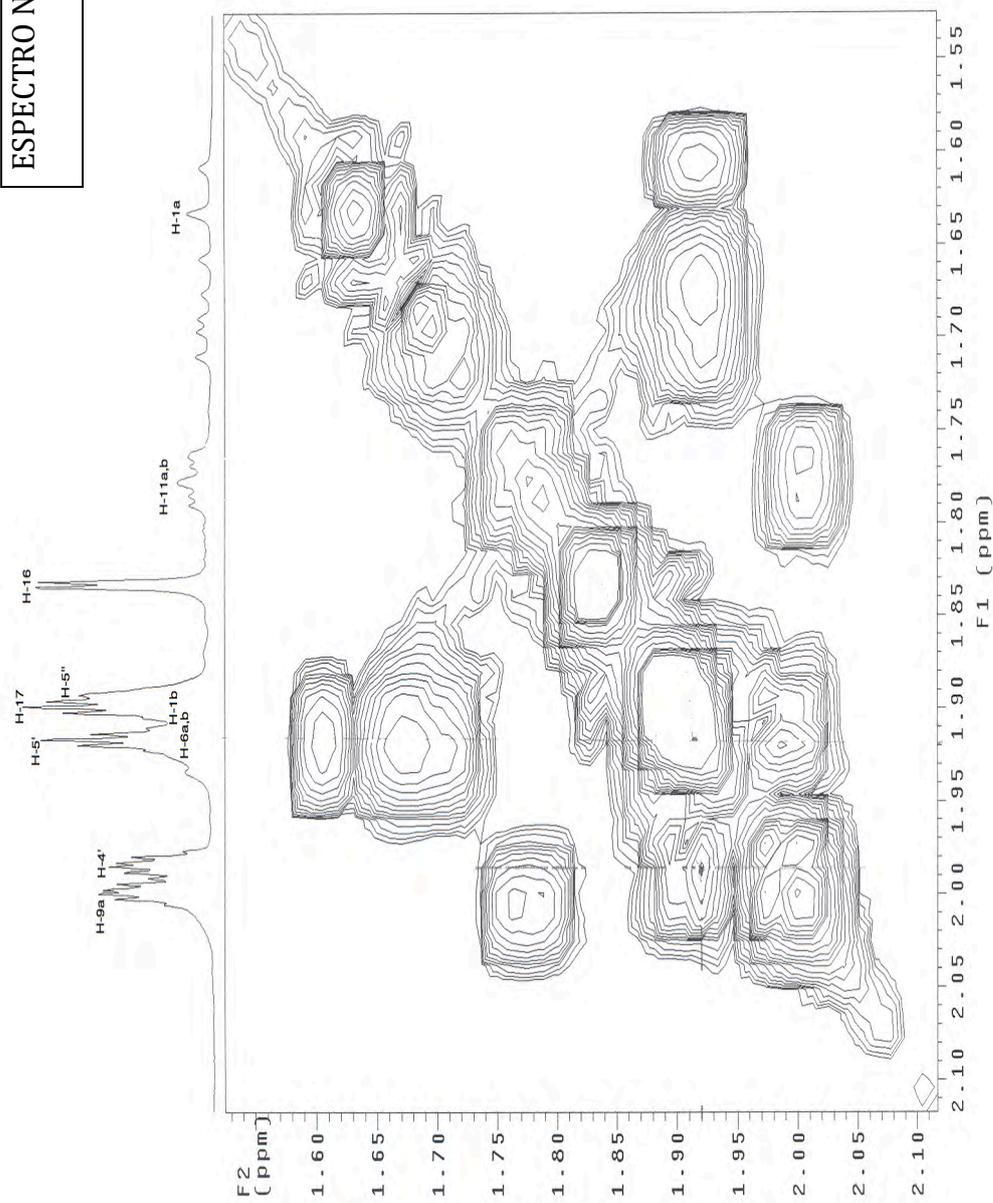
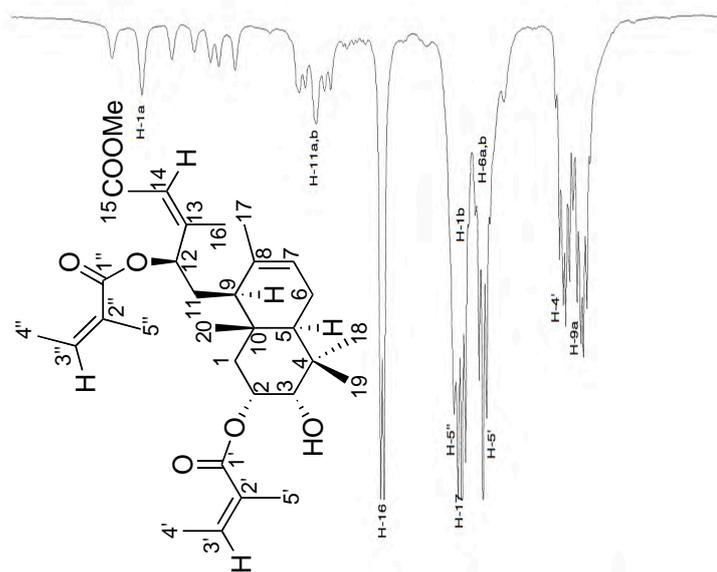
File: Carbon

Pulse Sequence: s2pu1

Espectro de RMN ¹³C para el (13Z)-(12R)-2 α ,12-diangeloyloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 17

UNAM. Instituto de Química. (H. RIOS)
 Dr.-J-Calderon-R-Ma-Chavez
 No. Registro: 2004-A
 Experimento: COSY
 Disolvente: CDCL3
 Temperatura: 500MHz (G)
 Sept-24-2008
 File: gc05Y
 Pulse Sequence: gc05Y



Espectro de RMN ^1H bidimensional COSY, para el (13Z)-2 α ,12-diangeloloxi-3 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

ESPECTRO N° 18

UNAM, Instituto de Química, (H. Ríos)

Dr.-J-Calderon/Rosa-Ma-Chavez

Clave: RCSBRPEN-43B

No. Registro: 4172

Experimento: Nitrogeno

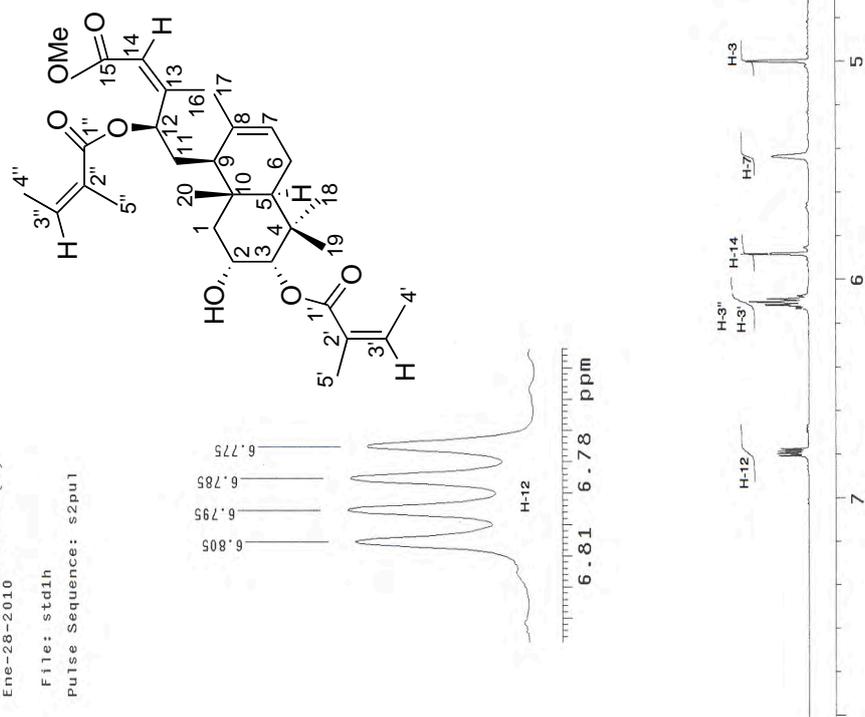
Disolvente: acetona-d6

Varian/Innova-500MHZ (G)

Ene-28-2010

File: std1h

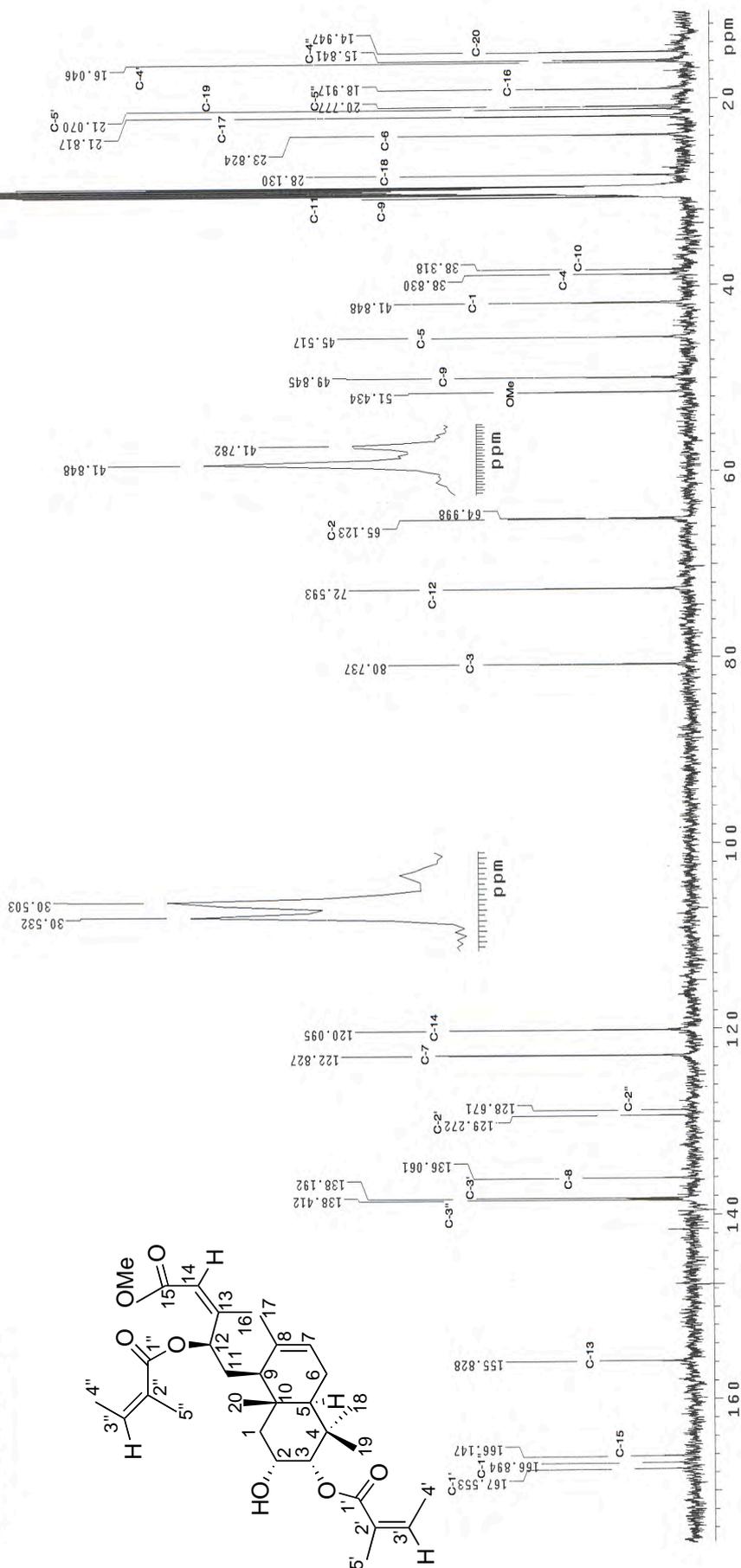
Pulse Sequence: s2pul1

Espectro de RMN ^1H para el (13Z)-(12R)-3 α ,12-diangeloyloxi-2 α -hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

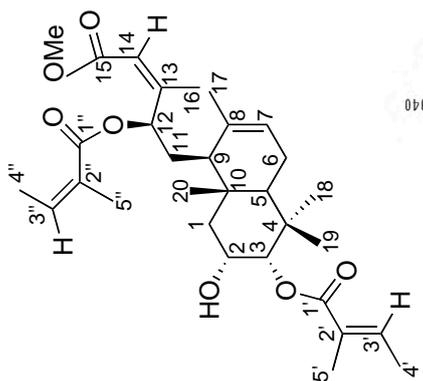
ESPECTRO N° 19

UNAM, Instituto de Química (H. Ríos)
 Calle: Carretera de Guadalupe-Chavez
 Clave: RCSRBPEN-43B
 No. Registro: 72
 Experimento: C13
 Disolvente: Acetona-d6
 Frecuencia: 125.71MHz (G)
 Ene-28-2010

File: Carbon
 Pulse Sequence: s2pu1

Espectro de RMN ¹³C para el (13Z)-(12R)-3α,12-diangeloiloxi-2α-hidroxi-7,13-labdadien-15-oico.

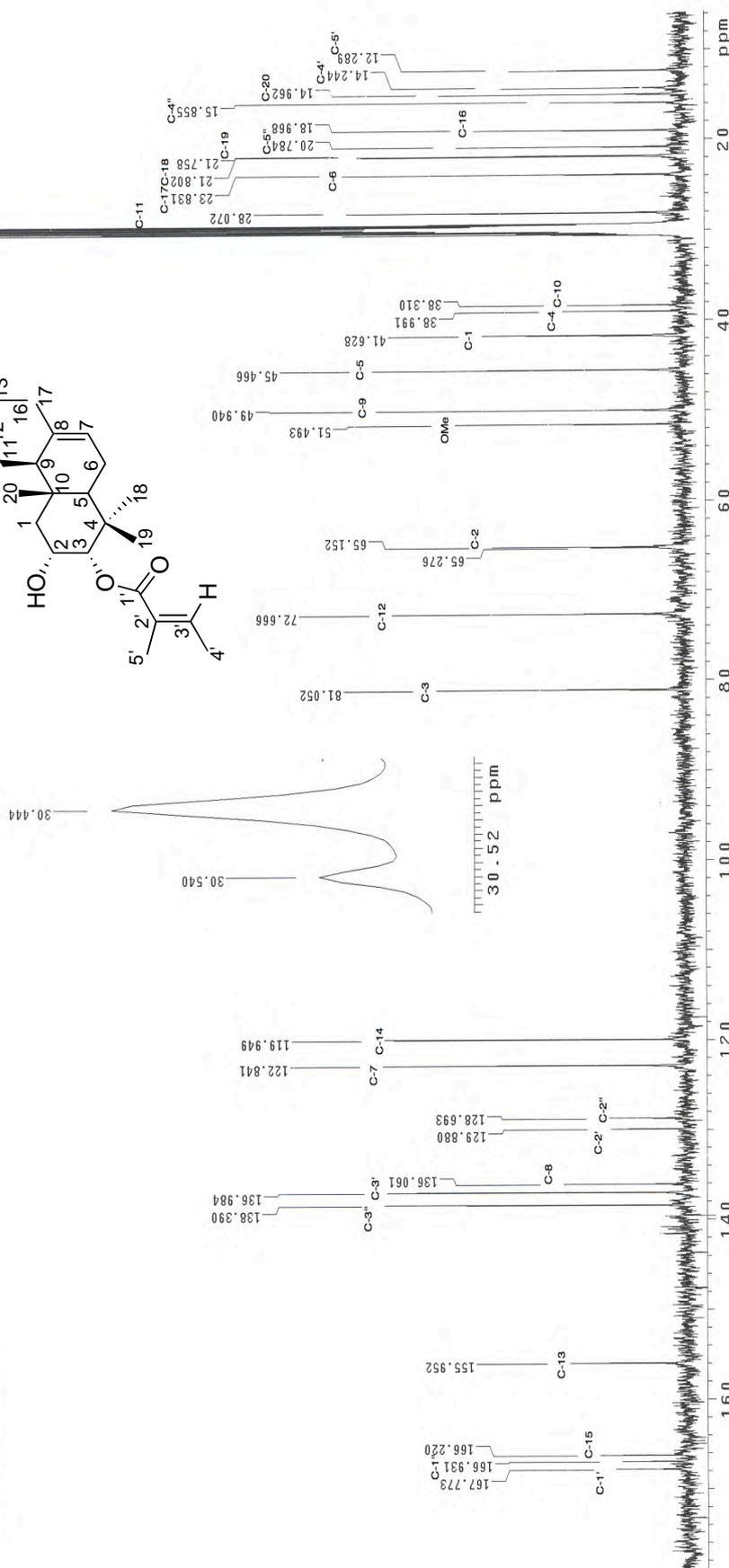
ESPECTRO N° 21



UNAM. Instituto de Quimica (H. Rios)
 Dr-J-Calderon/Rosa-Ma-Chavez
 Clave: RCSBAPEN-4SA
 Experimento: C13
 Disolvente: Acetona-d6
 UnityInova-125.71MHz (G)
 Ene-27-2010

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pu1



Espectro de RMN ¹³C para el éster metílico del ácido (13Z)-(12R)-12-angeloiloxi-2α-hidroxi-3α-tigloiloxi-7,13-labdadien-15-oico.