

CONTENIDO

PORTADA.....	I
ARTÍCULO 125.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
DEDICATORIA.....	IV
RECONOCIMIENTO.....	V
RESUMEN.....	VI
CONTENIDO.....	VII
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABLAS.....	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XVI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	3
2.1 Tuberculosis.....	3
2.1.1 Generalidades y panorama epidemiológico.....	3
2.1.2 Tratamiento de la TB.....	5
2.1.3 TB multidrogorresistente (MDR) y de resistencia extendida (XDR).....	7
2.2 Los productos naturales y su influencia en el descubrimiento de fármacos.....	8
2.3 Importancia de las plantas como fuente de fármacos.....	12
2.4 Terpenos.....	13
2.4.1 Biosíntesis de los terpenos.....	14
2.4.2 Vía del ácido mevalónico (MVA).....	15
2.4.3 Vía de la 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato (DXP).....	16
2.5 Familia Apiaceae.....	18
2.5.1 Generalidades y distribución.....	18
2.5.2 Apiáceas suramericanas.....	19

2.5.3 Descripción botánica del género <i>Azorella</i>	19
2.5.4 <i>Azorella compacta</i> : distribución, taxonomía, importancia y usos.....	20
2.5.5 Descripción botánica del género <i>Mulinum</i>	22
2.5.6 <i>Mulinum crassifolium</i> : distribución, taxonomía, importancia y usos.....	23
2.6 Diterpenos del tipo azorellano y mulinano.....	24
3. JUSTIFICACIÓN	35
4. OBJETIVOS	37
4.1 Objetivo General.....	37
4.2 Objetivos Particulares.....	37
5. MATERIAL Y MÉTODOS	38
5.1 Procedimientos generales.....	38
5.2 Colecta del material vegetal.....	39
5.3 Obtención de los extractos de <i>A. compacta</i> y <i>M. crassifolium</i>	40
5.3.1 Extracción orgánica sucesiva de <i>A. compacta</i> y <i>M. crassifolium</i> por PEF	40
5.4 Fraccionamiento y purificación de los extractos de <i>A. compacta</i>	42
5.4.1 Fraccionamiento del extracto hexánico de <i>A. compacta</i> (ACH).....	43
5.4.1.1 Purificación de la fracción ACH2.....	44
5.4.1.2 Purificación de la fracción ACH2E.....	44
5.4.1.3 Purificación de la fracción ACH3.....	44
5.4.2 Fraccionamiento del extracto de acetato de etilo de <i>A. compacta</i> (ACA).....	45
5.4.2.1 Purificación de la fracción ACAIII.....	45
5.5 Fraccionamiento y purificación de los extractos de <i>M. crassifolium</i>	46
5.5.1 Fraccionamiento del extracto hexánico de <i>M. crassifolium</i> (MCH).....	48
5.5.1.1 Purificación de las fracciones MCHI1 + MCHI2.....	48
5.5.1.2 Purificación de la fracción MCHI1+2H.....	48
5.5.1.3 Purificación de la fracción MCHII3.....	48
5.5.1.4 Purificación de la fracción MCHII4.....	49

5.5.1.5 Purificación de la fracción MCHII5.....	49
5.5.2 Fraccionamiento del extracto metanólico de <i>M. crassifolium</i> (MCM).....	49
5.5.2.1 Fraccionamiento de MCM.....	49
5.5.2.2 Fraccionamiento de MCMH.....	51
5.5.2.3 Purificación de las sub-fracciones MCMH2+3.....	51
5.5.2.4 Purificación de las sub-fracciones MCMH5+6.....	52
5.6 Elucidación estructural de azorellanos y mulinanos.....	52
6. RESULTADOS	53
6.1 Extractos de <i>A. compacta</i> y <i>M. crassifolium</i>	53
6.2 Aislamiento y purificación de diterpenos de <i>A. compacta</i>	54
6.2.1 Extracto hexánico ACH.....	54
6.2.1.1 Desde la fracción ACH2.....	55
6.2.1.2 Desde la fracción ACH2E.....	55
6.2.1.3 Desde la fracción ACH3.....	56
6.2.2 Extracto de acetato de etilo ACA.....	57
6.2.2.1. Extracto ACA I.....	57
6.2.2.2. Extracto ACA II.....	58
6.2.2.3 Desde la fracción ACAIII.....	59
6.2.3 Extracto hexánico MCH.....	60
6.2.3.1 Desde las fracciones MCHI1 + MCHI2 (MCH1+2).....	62
6.2.3.2 Desde la fracción MCHI1+2H.....	63
6.2.3.3 Purificación de la fracción MCHII3.....	64
6.2.3.4 Purificación de la fracción MCHII4.....	65
6.2.3.5 Purificación de la fracción MCHII5.....	65
6.2.4 Extracto metanólico MCM.....	66
6.2.4.1 Fraccionamiento de MCMH.....	67
6.2.4.2 Purificación de las sub-fracciones MCMH2+3.....	67

6.2.4.3 Purificación de las sub-fracciones MCMH5+6.....	68
6.3 Elucidación estructural.....	70
6.3.1 Compuesto 1: ácido mulin-11,13-dien-20-oico.....	70
6.3.2 Compuesto 2: espatulenol.....	74
6.3.3 Compuesto 3: 13- β -hidroxiazorellanol.....	79
6.3.4 Compuesto 4: ácido 13-hidroxi-mulin-11-en-20-oico.....	84
7. DISCUSIÓN.....	88
8. EVALUACIÓN O IMPACTO.....	90
9. CONCLUSIONES.....	91
10. RECOMENDACIONES.....	92
11. REFERENCIAS.....	93
12. ANEXOS.....	99

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*. Para el 2014 la OMS reportó 9.6 millones de casos nuevos de TB, situándose en el primer lugar como causa de muerte por agentes infecciosos. El panorama epidemiológico empeoró con la emergencia de resistencia a fármacos anti-TB de primera (MDR) y segunda línea (XDR). Por lo cual existe una urgente necesidad de nuevos fármacos anti-TB MDR y XDR. Nuestros grupos han reportado que diterpenos del tipo azorellano y mulinano aislados de *Azorella compacta* y *Mulinum crassifolium* exhiben actividad anti-TB *in vitro* frente a cepas sensibles y MDR, y esta bioactividad se potencia hasta 16 veces para sus derivados semisintéticos. Con la finalidad de continuar con la preparación de nuevos derivados de diterpenos tipo azorellanos y mulinanos, y posteriormente evaluar su actividad sobre cepas MDR y XDR, se obtuvieron extractos orgánicos vía percolación con solventes de polaridad ascendente de ambas plantas. El fraccionamiento se realizó por extracción líquido-líquido y distintas técnicas cromatográficas hasta la purificación de los compuestos. La identificación estructural se realizó mediante métodos espectroscópicos y espectrométricos, y la comparación de los datos experimentales con los reportados en la literatura. Desde *M. crassifolium* se obtuvieron 830.4 mg del ácido mulin-11,13-dien-20-oico (**1**), y de *A. compacta* 297 mg del ácido 13-hidroxi-mulin-11-en-20-oico (**4**), los diterpenos mayoritarios y bioactivos. Adicionalmente de *A. compacta* se aislaron 128.5 mg de β -hidroxiazorellanol (**3**) reportado previamente en *A. yareta* y 192.7 mg de espatulenol (**2**), un sesquiterpeno aislado por primera en *A. compacta* y recientemente reportado en *A. trifurcata*.