

Productos naturales y derivados semisintéticos de *Ageratina jahnii* y *Ageratina pichinchensis*

Natural products and semisynthetic derivatives obtained from *Ageratina jahnii* and *Ageratina pichinchensis* (Asteraceae) species

Torres-Barajas, Lizzeth¹; Rojas Vera, Janne^{2*}; Buitrago Díaz, Alexis^{2,3}; Morales Méndez, Antonio²

¹Instituto de Proyección Regional y Educación a Distancia, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

²Grupo de Investigación en Biomoléculas Orgánicas, Instituto de Investigaciones. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

³Departamento de Análisis y Control. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

*jjanner@ula.ve

Resumen

El estudio de la composición química de los extractos alcohólicos secos de las partes aéreas de las especies *Ageratina jahnii* (B. L. Rob) R. M. King & H. Rob. y *Ageratina pichinchensis* (Kunth) R. M. King & H. Rob., mediante el uso de la cromatografía en columna, en capa fina y en capa preparativa, así como, de las técnicas espectroscópicas de infrarrojo, ultravioleta, resonancia magnética nuclear (uni y bidimensional) y espectrometría de masas, permitió el aislamiento e identificación de seis productos naturales. De *A. jahnii* se aislaron cinco compuestos: dos diterpenos denominados ácido ent-kaur-16-en-19-oico y ent-kaur-16-en-3 α -ol; tres flavonoides identificados como 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona, 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona y 5,4'-dihidroxi-7-metoxiflavona. Además, de *A. pichinchensis* se aisló el 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno. Adicionalmente, a partir del ent-kaur-16-en-19-oico; 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona y 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno, se prepararon cuatro derivados químicos: ent-kaur-16-en-19-oato de metilo; 5-acetoxi-7,4'-dimetoxiflavona; 6-acetil-7-acetoxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno y 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-3-yodo-2H-1-cromeno; éste último reportado por primera vez según la base de datos Science Finder.

Palabras claves: *Ageratina jahnii*, *Ageratina pichinchensis*, Asteraceae, fitoquímica.

Abstract

The phytochemical study of dried alcoholic extracts from aerial parts of *Ageratina jahnii* (B. L. Rob) R. M. King & H. Rob. and *Ageratina pichinchensis* (Kunth) R. M. King & H. Rob., based on column chromatography, thin layer chromatography and preparative separations, as well as by characterization using infrared, ultraviolet, nuclear magnetic resonance (one and two dimensional) and mass spectrometry leded the isolation and identification of six natural products. From *A. jahnii*, five compounds were isolated: two diterpenes known as ent-kaur-16-en-19-oic acid and ent-kaur-16-en-3 α -ol; three flavonoids identified as 5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone, 5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavone and 5,4'-dihydroxy-7-methoxyflavone. Furthermore, from *A. pichinchensis*, 6-acetyl-7-hydroxy-2,2-dimethyl-8-methoxy-2H-1-chromene was characterized. In addition, from the following natural compounds ent-kaur-16-en-19-oic acid, 5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone and 6-acetyl-7-hydroxy-2,2-dimethyl-8-methoxy-2H-1-chromene; four chemical derivatives were obtained: methyl ent-kaur-16-en-19-oate, 5-acetoxy-7,4'-dimethoxyflavone, 7-acetoxy-6-acetyl-2,2-dimethyl-8-methoxy-2H-1-chromene and 6-acetyl-7-hydroxy-3-iodine-2,2-dimethyl-8-methoxy-2H-1-chromene. According to Science Finder data base, the last compound was prepared for first time in this investigation.

Keywords: *Ageratina jahnii*, *Ageratina pichinchensis*, Asteraceae, phytochemistry.

1 Introducción

El género *Ageratina* Spach (1841), perteneciente a la subtribu Oxylobinae, tribu Eupatorieae y a la subfamilia Asteroideae, reúne más de 248 especies, muchas de las cuales hicieron parte del género *Eupatorium* L. y han sido re-clasificadas principalmente por Robert King y Harold Robinson desde 1967 (King y col., 1987). En Venezuela se han reportado 15 especies (Hokche y col., 2008) siendo nueve de estas propias de los páramos (Briceno y col., 2002).

Ageratina jahnii (B. Robinson) R. King, H. Robinson es endémica de los páramos andinos de Venezuela, específicamente de los estados Mérida y Táchira; se conoce también bajo las sinonimias de *Eupatorium jahnii* y *Ageratina stevioides*. Por su parte, *Ageratina pichinchensis* (Kunth) R. King & H. Robinson se considera una maleza y es propia de Colombia, Venezuela, Ecuador, México, Guatemala, Panamá y Perú (3) y los sinónimos por los cuales es igualmente conocido son: *Eupatorium pichinchense*, *Ageratina aschenborniana*, *A. bustamenta*, *A. cartagoensis*, *A. ciliata*, *A. ibaguensis*, *A. nelsonii*, *A. pacifica*, *A. rufa*, *A. sinoalensis* y *A. vulcanica* (Badillo, 1994).

Los aceites esenciales de *A. jahnii* y *A. pichinchensis* fue investigado previamente mostrando que el aceite de *A. jahnii* está constituido principalmente por β -mirceno (37,6 %), α -pineno (17,1 %), pentacosano (9,2 %), limoneno (8,8 %) y germacreno *D* (4,6 %), mientras que el de *A. pichinchensis* presentó como compuestos mayoritarios: isobutirato de 8,9-epoxitimilo (20,2 %), germacreno *D* (19,8 %), isobutirato de timilo (10,8 %), eupatoriocromeno (6,5 %), enecalol (5,9 %) e isobutanoato de nerilo (4,4 %). Los análisis de actividad antibacteriana revelaron que dichos aceites inhiben el crecimiento de los patógenos humanos, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Candida krusei* (Torres y col., 2013). En lo que se refiere a productos naturales aislados de estas especies, para *A. pichinchensis* se han reportado carvacrol, ageraborniol, β -sitosterol y estigmasterol (Bohlmann y Fiedler, 1978), 5-acetil-3- β -angeloxi-2,3-dihidro-2 β -(1-hidroxiisopropil)-1-benzofurano (Ríos y col., 2003), 2,2-dimetil-7-metoxi-2H-1-cromeno y 3-O- β -D-galactopiranosil-5,4'-dihidroxi-6,7-dimetoxiflavona (Triana y col., 1995) y para *A. jahnii* ácido 8 β -hidroxi-13-epi-ent-labdan-15-oico, ácido 16 α -hidroxi-ent-kauran-19-oico, 5-hidroxi-6-7-4'-trimetoxiflavona, 5-hidroxi-3,7,4'-trimetoxiflavona (Triana y col., 1995), ácido hardwickiico, jhanol y jhanidiol (González y col., 1978).

Adicionalmente, estudios previos han reportado una variedad de actividades biológicas en diversas especies de este género. Tal es el caso de *A. ibaguensis* que mostró actividad antimicrobiana frente a *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*,

Streptococcus pneumoniae, *Bacillus anthracis* (Sanabria y col., 1995), *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Mucor* sp., *Candida albicans* (Sanabria y col., 1999), *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum* (Romero y col., 2009). *A. adenophora* frente a *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* (Sasikumar y col., 2005), así como, *A. neriifolia* contra *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* (Velasco y col., 2006).

Además, *A. adenophora* presenta actividad antiinflamatoria, molusquicida (Zou y col., 2009) y larvicida frente a *Aedes aegypti* y *Culex quinquefasciatus* (Mohan y Ramaswamy, 2007). *A. glabrata* ha demostrado efecto analgésico (García y col., 2011) y *A. havanensis* actividad antiviral contra el virus rabbitvesi y el virus herpes simplex tipo 1 y tipo 2 (Del Barrio y col., 2011).

En la presente investigación se determinó la composición química de los extractos alcohólicos de dos especies del género *Ageratina* (Asteraceae) oriundas de los páramos andinos venezolanos. Igualmente, se prepararon cuatro derivados semi-sintéticos, de los cuales el 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-3-yodo 2H-1-cromeno es reportado por primera vez según la base de datos Science Finder.

2 Materiales y Métodos

2.1.-Equipos e instrumentos

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro modelo Fisatom 430 D (Fisatom Equipamentos Científicos Ltda., Brasil) provisto de tubos capilares abiertos. Así mismo, los espectros de infrarrojo en pastilla de KBr, se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo FT-1605 y los espectros de Ultravioleta Visible en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo Lambda 11 (Perkin Elmer Inc., USA). Por su parte, los espectros unidimensionales (^1H RMN y ^{13}C RMN) y bidimensionales (COSY 90°, HMBC, FLOCK, HMQC y HETCOR) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 (Bruker Bio Spin GmbH, Alemania). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz.

Los patrones de fragmentación (m/z) obtenidos en los espectros de masas se midieron en un espectrómetro modelo LCT Premier XE (Micromass Waters, E.E.U.U) con interfase electrospray positiva y negativa y en un cromatógrafo de gases Auto System XL acoplado a un detector de masas modelo 5973 (Perkin Elmer Inc., E.E.U.U).

La separación de los compuestos elucidados se realizó por cromatografía de columna, en diferentes columnas de vidrio empacadas sobre gel de sílice (Merck, Alemania) 70-230 mesh, (60-200 μm , 60Å) y 230-400 mesh (40-60 μm , 60Å). Por otra parte, la cromatografía en capa fina se hizo sobre cromatoplasmas 60 F254 de aluminio con indicador de fluorescencia (Merck, Alemania) y para la

cromatografía en capa preparativa se utilizaron placas de vidrio (20 x 20 cm) recubiertas con gel de sílice GF254 (Merck, Alemania).

2.2.-Material vegetal

A. jahnii se recolectó en enero de 2010 a 5 km de San José de Acequias, Páramo “Piedra Pirela” ubicado a 3122 m.s.n.m., Municipio Campo Elías, estado Mérida, Venezuela, y *A. pichinchensis* se recolectó en enero de 2011 en el Páramo “Las Coloradas”, sector Los Jokes ubicado a 2500 m.s.n.m., Municipio Sucre, Estado Mérida, Venezuela. Las dos especies fueron identificadas por el Dr. Pablo Meléndez y las muestras testigo se depositaron en el herbario MERF de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, bajo los códigos LT 02 y PM 614, respectivamente.

2.3.-Obtención de los extractos

El material molido y seco de *A. jahnii* (2310 g) y *A. pichinchensis* (1070 g) se maceró, separadamente, con metanol (**MeOH**) en frío durante dos lapsos de tiempo de 10 días cada uno. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida obteniéndose un peso seco de 239 g para *A. jahnii* y 62,5 g para *A. pichinchensis*.

2.4.-Fraccionamiento de los extractos metanólicos

Los extractos se fraccionaron, sucesivamente, en un equipo Soxhlet, usando disolventes de diferentes polaridades; hexano (**Hex**), diclorometano (**DCI**), acetato de etilo (**AcOEt**), butanol (**BuOH**), **MeOH** y agua (**AG**) durante períodos de 10 h. Los extractos se concentraron mediante destilación a presión reducida obteniéndose las siguientes fracciones: *A. jahnii* [**Hex** (21,7 g); **AcOEt** (47,1 g); **MeOH** (21,2 g); **AG** (32,6 g) y **ExR** (100,6 g)] y *A. pichinchensis* [**Hex** (28 g); **DCI** (9,5 g); **AcOEt** (7,1 g); **BuOH** (4,3 g) y **AG** (13,2 g)].

2.5.-Estudio químico de los extractos de *A. jahnii*

El extracto en hexano se fraccionó mediante cromatografía de columna (**CC**) por gravedad. La separación se realizó con un gradiente de elución entre disolventes de menor a mayor polaridad (**Hex**, **Hex-DCI**, **DCI**, **DCI-MeOH** y **MeOH**); recogiendo en total 157 fracciones. De las fracciones 30-61 eluidas con **Hex-DCI** [(90:10) a (50:50)], se aislaron 34,6 mg del compuesto identificado como ácido *ent*-kaur-16-en-19-oico (**CompI**). Este mismo compuesto se obtuvo del extracto en **AcOEt**, el cual se purificó en condiciones similares a las anteriormente expuestas, pero empleando dos **CC** sucesivas, lográndose aislar 85,6 mg de las fracciones 16-25 eluidas de la segunda **CC** con **Hex-AcOEt** [(98:2) a (97:3)].

Por otra parte, las fracciones 86-102 (10,2 g) prove-

nientes de la cromatografía del extracto en **Hex** y eluidas con **DCI** y **DCI-MeOH** (90:10), se recromatografiaron por medio de **CC** flash obteniéndose 29 fracciones. De las fracciones 10-15 eluidas con **Hex-DCI** [(30:70) a (20:80)], se aislaron 48,6 mg del compuesto identificado como 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona (**CompII**). Este mismo compuesto (152,5 mg), se obtuvo de la purificación por **CC** de las fracciones 15 a 22 del extracto en **AcOEt** eluidas con mezclas de **Hex-AcOEt** [(80:20 a 70:30)] y del **ExR** (86,7 mg) de las fracciones 26 a 30 eluidas con mezclas de **Hex-AcOEt** [(40:60) a (20:80)].

Asimismo, del fraccionamiento por **CC** al vacío del extracto en **AcOEt** de las fracciones eluidas con **Hex-AcOEt** [(60:40) a (50:50)], se lograron separar 5,1 g de un sólido, que posteriormente fue purificado por **CC** flash con una mezcla de **Hex-AcOEt** (75:25), obteniéndose 28 mg de una mezcla de compuestos identificados como: 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona (**CompIIIa**) y 5,4'-dihidroxi-7-metoxiflavona (**CompIIIb**).

De igual manera, las fracciones 14-25 del **ExR** fueron eluidas con mezclas de **Hex-AcOEt** [(60:40) a (40:60)] para obtener 11,8 mg de muestra sólida, que luego fue purificada por **CC** lográndose aislar de las fracciones 36 a 40 eluidas con una mezcla de **Hex-AcOEt** [(94:6) a (92:8)] la cantidad de 24 mg del compuesto identificado como *ent*-kaur-16-en-3 α -ol (**CompIV**).

2.6.-Estudio químico de los extractos de *A. pichinchensis*

El extracto en **Hex** fue fraccionado aplicando el mismo procedimiento explicado anteriormente para *A. jahnii*, obteniéndose en total 222 fracciones. De las fracciones 27-37 eluidas con **Hex-AcOEt** [(95:5 a 90:10)] se aislaron 1,4 g del compuesto identificado como 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno (**CompV**). Este mismo compuesto (9,5 mg) fue aislado del extracto clorofórmico en las fracciones 10-15 eluidas con **Hex-AcOEt** (95:5).

2.7.-Preparación de los derivados semisintéticos

a) *ent*-kaur-16-en-19-oato de metilo (**CompVI**): el **CompI** (50 mg; 0,165 mmol) se disolvió en éter dietílico (9,5 mmol), y luego se saturó a 0 °C con un exceso de diazometano generado in situ, a partir de una mezcla entre éter dietílico (37,8 mmol), una solución acuosa fría de hidróxido de potasio (9 mol/L), y nitrosometilúrea (0,97 mmol). La mezcla reaccionante se agitó durante 15 min y posteriormente se dejó en reposo por una noche en el refrigerador. A continuación, el disolvente fue eliminado y el residuo se purificó por **CC flash** con **Hex: AcOEt** (98:2), obteniéndose 48,6 mg (0,154 mmol) del **CompVI**, el cual se presentó como un aceite incoloro, con un rendimiento del 93 %.

b) 5-acetoxi-7,4'-dimetoxiflavona (**CompVII**): el **CompII** (100 mg, 0,335 mmol) se disolvió en piridina (6,2 mmol) y se le añadió anhídrido acético (10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, de

inmediato la reacción se detuvo con la adición de un trozo de hielo, y la formación de una opalescencia en el líquido fue indicio de la transformación del exceso de reactivo en ácido acético. Posteriormente, dicho ácido se neutralizó por lavados sucesivos con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % m/v, se realizó la extracción con éter dietílico y la fase etérea se desecó con sulfato de sodio anhidro durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se eliminó el solvente y el residuo se lavó en repetidas ocasiones con etanol al 70 % v/v, hasta la eliminación total de la piridina. Finalmente, el residuo libre de piridina se purificó por **CC flash** con **Hex:AcOEt** (60:40), obteniéndose 64,2 mg (0,189 mmol) del **CompVII**, el cual se observó en forma de cristales amarillos con un rendimiento del 56 %.

c) 6-acetil-7-acetoxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno (**CompVII**): a partir de **CompV** (50 mg, 0,202 mmol) disuelto en piridina (6,2 mmol), se le añadió anhídrido acético (5,3 mmol) y se procedió de manera similar a la usada para la preparación del **CompVII**. El residuo libre de piridina se purificó por **CC flash** con **Hex:AcOEt** (95:5), obteniéndose 53,2 mg (0,183 mmol) del **CompVIII**, el cual se presentó como un aceite amarillo cuyo rendimiento fue 91 %.

d) 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-3-yodo-2H-1-cromeno (**CompIX**): el compuesto **CompV** (140 mg, 0,565 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (11,7 mmol) se mezcló lentamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). Posteriormente, la mezcla se calentó en baño a 60 °C y se hizo reaccionar con una solución de yodo/yoduro de potasio (2,4 mmol I₂/ 7,2 mmol KI). Dicha solución se adicionó gota a gota con agitación constante y la mezcla reaccionante se dejó en agitación continua durante 24 h, a temperatura ambiente. Luego se realizó la extracción con éter dietílico y la fase etérea se desecó con sulfato de sodio anhidro durante 1 h, eliminándose el solvente para recuperar el producto. El residuo se purificó por **CC flash** con **Hex:AcOEt** (95:5), e inmediatamente por **CCP** con mezcla de **Hex:AcOEt** (90:10), obteniéndose 89 mg (0,238 mmol) del producto denominado **CompIX**, el cual se observó en forma de cristales amarillos con rendimiento de 42 %.

2.8.-Características espectrales de los compuestos aislados de *A. jahni* y *A. pichinchensis*

A continuación se realiza una descripción de las características físicas, químicas y espectroscópicas de los compuestos aislados y sintetizados. En las Tablas 1, 2 y 3, se detallan los desplazamientos químicos de los experimentos ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) y ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), para todos los compuestos.

1) **CompI**: cristales incoloros, **Pf**: 177-179 °C. **EM** (EI, 70eV): m/z (%) = 302 [M⁺ H⁺] (62), 243 (75), 214 (48) para C₂₀H₃₀O₂. **IR** (KBr): 3582, 1690, 3066, 2934, 1656, 1260, 874 cm⁻¹.

2) **CompII**: agujas de color amarillo, **Pf**: 171-173 °C.

EM: (EI, 70eV): m/z (%) = 298 [M⁺ H⁺] (100), 340 (38), 207 (60) para C₁₇H₁₄O₅. **IR**: (KBr): 3644, 2988, 1606, 1666, 1270, 834 cm⁻¹. **UV/Vis** λ_{máx} (DMSO) nm (log ε): 272 (2,4); 290 (2,15); 330 (3,8).

3) Mezcla **CompIIIa** y **CompIIIb**: polvo de color amarillo, **Pf**: 248-253 °C con descomposición. **EM** (EIS, 70 eV): m/z (%) = 285 [M⁺ H⁺] (100), 286 (30) para C₁₆H₁₂O₅. **IR** (KBr): 3170, 2944, 1606, 1658, 1240, 832 cm⁻¹. **UV/Vis** λ_{máx} (DMSO) nm (log ε): 273 (4,1); 302 (3,8); 338 (4,3).

4) **CompIV**: cristales incoloros, **Pf**: 170-172 °C. **EM** (EI, 70eV): m/z (%) = 288 [M⁺ H⁺] (44,4), 255 (39), 94 (100) para C₂₀H₃₂O. **IR** (KBr): 3332, 2982, 2923, 1656, 1034, 872 cm⁻¹.

5) **CompV**: cristales de color amarillo, **Pf**: 91-93 °C. **EM** (EI, 70eV): m/z (%) = 248 [M⁺ H⁺] (47), 233 (100), 190 (20) para C₁₄H₁₆O₄. **IR** (KBr): 3558, 3058, 2974, 1630, 1554, 1298, 800 cm⁻¹. **UV/Vis** λ_{máx} (DMSO) nm (log ε): 264 (2,3); 295 (2,05); 350 (3,4).

6) **CompVI**: aceite incoloro, **EM** (EI, 70eV): m/z (%) = 316 [M⁺ H⁺] (40), 260 (100), 91 (73) para C₂₁H₃₂O₂.

7) **CompVII**: cristales amarillos, **Pf**: 200-202 °C. **EM** (EI, 70eV): m/z (%) = 340 [M⁺ H⁺] (40), 298 (100), 207 (60) para C₁₉H₁₆O₆. **UV/Vis** λ_{máx} (DMSO) nm (log ε): 272 (2,6); 290 (2,4); 330 (3,9).

8) **CompVIII**: aceite de color amarillo, **Pf** (EI, 70eV): m/z (%) = 290 [M⁺ H⁺] (27), 233 (100) para C₁₆H₁₈O₅. **UV/Vis** λ_{máx} (DMSO) nm (log ε): 264 (3,0); 360 (1,2).

9) **CompIX**: cristales amarillos, **Pf**: 116-118 °C. **EM** (EI, 70eV): m/z (%) = 374 [M⁺ H⁺] (64), 359 (47), 247 (57) para C₁₄H₁₅O₄I. **UV/Vis** λ_{máx} (DMSO) nm (log ε): 273 (4,0); 300 (1,5); 358 (1,2).

3 Resultados y Discusión

La separación cromatográfica de los extractos en **Hex** y **AcOEt** de las partes aéreas de *A. jahni* permitió el aislamiento y purificaron de los siguientes metabolitos secundarios: ácido *ent*-kaur-16-en-19-oico (**CompI**: ácido kaurenico); 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona (**CompII**); 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona (**CompIIIa**: acacetina); 5,4'-dihidroxi-7-metoxiflavona (**CompIIIb**: genkwanina) y *ent*-kaur-16-en-3 α -ol (**CompIV**), mientras que de las partes aéreas de *A. pichinchensis* por separación cromatográfica de los extractos en **Hex** y **DCI** se aisló y purificó el 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno (**CompV**: ripariocromeno A). Todos los compuestos fueron caracterizados e identificados mediante las técnicas espectroscopias ¹H RMN, ¹³C RMN, ²D-RMN y por comparación con los datos publicados previamente en las Tablas 2 y 3 (Henrick y col., 1964, Dhar y col., 1970, Taylor y col., 197, Guerrero y col., 1978; González y col., 1981, Espitia y col., 1984).

La revisión bibliográfica consultada permitió conocer que el **CompI** ha sido aislado de *A. deltoidea* (Quijano y col., 1980) y *A. arbutifolia* (Espitia y col., 1989), además se le ha determinado actividad antibacteriana contra *Bacillus cereus* y *Mycobacterium smegmatis*, y parasiticida *In vivo*

contra *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* (Brito y col., 2006), también ha mostrado actividad insecticida contra el mosquito *Aedes aegypti* (Slimestad y col., 1995), posee moderada actividad antialimentaria sobre coleópteros adultos de *Tribolium castaneum* y *Sitophilus oryzae* (Baptista y col., 2007), es activo contra hongos dermatofitos del género *Trichophyton* (Sartori y col., 2003) que inhibe el crecimiento de células cancerígenas de leucemia (CEM), de mama (MCF-7) y de colon (HCT-8) (Lotufo y col., 2002).

Por su parte, el **CompII** se ha extraído de *A. ampla*, *A. asclepiadea*, *A. fastigiata* y *A. tinifolia* (Espitia y col., 1980; D'Agostino y col., 1990, Espitia, 2000, Bohm y Stuessy, 2001), así como de *A. stevioides* (Morales y Rosquete, 1988); el **CompIIIa** de *A. glabrata*, *A. tinifolia* y *A. stevioides* (Guerrero y col., 1978; D'Agostino y col., 1990; Morales y Rosquete, 1988), para el cual se han reportado propiedades antiinflamatorias (Bonhevi y col., 1994), mientras que el **CompIIIb** ha sido aislado de *A. havanensis* (Domínguez y Roehll, 1973) y ha mostrado actividad antibacteriana contra *B. subtilis* y *M. luteus* (Palacios y col., 1983). Por otro lado el **CompIV** ha sido aislado de *Guarea kunthiana* junto a su isómero *ent-kaur-16-en-3 β -ol* (Garcez y col., 2004), sin embargo, no ha sido reportado previamente para el género *Ageratina*. El **CompV** se ha reportado únicamente para las especies *A. aschenborniana*, *A. ibaguensis* y *A. scorodonioides* (Bohlmann y Fiedler, 1978; Gómez y col., 1982; Proksch y col., 1988). Estudios previos han relacionado este metabolito con la posible actividad antimicótica contra *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum* (Ríos y col., 2003; Romero y col., 2006).

Adicionalmente, en el presente estudio se prepararon cuatro derivados semisintéticos a partir de los metabolitos secundarios aislados. El **CompVI** fue obtenido a partir del **CompI** mediante una reacción de esterificación con diazometano. Dicho procedimiento conllevó exclusivamente a la formación del éster con un rendimiento del 93 %, siendo caracterizado como *ent-kaur-16-en-19-oato de metilo* usando los datos espectroscópicos de ^1H RMN y por comparación con los reportados en la literatura (Aparicio, 2008). Este derivado (**CompVI**), ha sido estudiado previamente y se le ha determinado actividad inhibitoria de la bomba sodio-potasio ATPasa en el cerebro de ratas (Ngamrojnavanich y col., 2003). Es interesante hacer mención que estudios recientes realizados con derivados semisintéticos de diterpenos de núcleo *ent-kaurano* también han demostrado actividad antimalárica por medio de una interacción entre los derivados 1,2,3 triazol kaurenicos y el Ca^{2+} ATPasa (Santos y col., 2015).

Por otro lado, el **CompVII** se preparó a partir del **CompII** a través de una reacción de acetilación con anhídrido acético en piridina. El derivado caracterizado como 5-acetoxi-7,4'-dimetoxiflavona fue obtenido con un rendimiento del 56 %. Del mismo modo, fue preparado el **CompVIII** partiendo del **CompV**, obteniéndose el derivado 6-acetil-7-acetoxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno con un rendimiento de 91 %. Ambos productos, **CompVII** y **CompVIII**, fueron caracterizados usando los datos espectroscópicos de ^1H RMN y por comparación con los reportados previamente para los derivados: **CompVII** y **CompVIII** (Dhar y col., 1970; Gómez y col., 1982).

De los derivados preparados en la presente investigación merece especial atención el **CompIX** (6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-3-yodo-2H-1-cromeno (Figura 1), el cual fue obtenido a partir de la reacción del **CompV** con una solución yodo-yodurada en medio básico. Este derivado luego del proceso de purificación se presentó como un sólido cristalino color amarillo con **Pf**: 116-118 °C y un rendimiento del 42 %. El análisis por **EM** mostró un ion molecular con m/z 374 que corresponde a la fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{I}$. El espectro **UV/Vis** reveló la presencia de dos bandas de absorción a 273 nm ($\log \epsilon$: 4,0) y 358 nm ($\log \epsilon$: 1,2); junto con un hombro a 300 nm ($\log \epsilon$: 1,5), dichas bandas representan bien el sistema de enlaces π conjugados que posee la molécula.

Por otro lado en el espectro ^1H RMN se observa un singulete a δ 12,84 perteneciente al protón del hidroxilo. Al comparar las señales observadas en el **CompV** de partida con su derivado el **CompIX**, se puede notar que las señales para H4 y los protones de los metilos posicionados en C2 se encuentran desplazadas a campo más bajo que las observadas para **CompV**, esto es debido a la cercanía con el yodo unido a C3. La señal correspondiente al hidrógeno olefínico H3 que es observaba en el espectro ^1H RMN del **CompV** ya no se aprecia en el espectro del **CompIX** y el resultado del experimento COSY confirma la posición del yodo sobre C3, ya que el acoplamiento característico de los protones olefínicos H3/H4 observado en el espectro del **CompV** ya no existe para el **CompIX**.

El análisis de los experimentos ^{13}C RMN y DEPT del **CompIX** evidencian la señal de C3 a δ 98,5 como especie cuaternaria, siendo éste el carbono que más sufre variación en su desplazamiento químico con relación al **CompV**. Adicionalmente, los resultados del experimento HETCOR coordinan exactamente con las asignaciones realizadas mediante las demás técnicas para todos los carbonos hidrogenados de la molécula. Finalmente, en lo que se refiere al mecanismo que explica la formación del **CompIX**, se presume en primera instancia un ataque del enlace π

Tabla 1.-Datos de ¹H RMN de los compuestos I-V*

H	I ^a	II ^a	III ^a ^b	III ^b	IV ^a	V ^a
1	0,87 (1H, m) 1,89 (1H, m)	-	-	-	1,11 (1H, m) 1,965 (1H, dd, J=1 y 11)	-
2	1,45 (1H, m) 1,86 (1H, m)	-	-	-	1,63 (2H, m)	-
3	1,07 (1H, m) 2,17 (1H, m)	6,57 (1H, s)	6,966 (1H, s)	6,961 (1H, s)	3,195 (1H, dd, J=5,4 y 11)	6,255 (1H, d, J=9,9)
4	-	-	-	-	-	5,585 (1H, d, J=9,9)
5	1,06 (1H, m)	-	-	-	0,74 (1H, m)	7,11 (1H, s)
6	1,82 (2H, m)	6,36 (1H, s)	6,85 (1H, d, J=2,1)	6,73 (1H, d, J=2,2)	1,37(2H, m)	-
7	1,50 (2H, m)	-	-	-	0,92 (1H, m) 1,845 (1H, dd, J=3,5 y 10)	-
8	-	6,47 (1H, s)	6,78 (1H, d, J=2,1)	6,64 (1H, d, J=2,2)	-	-
9	1,04 (1H, m)	-	-	-	1,02 (1H, m)	-
11	1,42 (1H, m) 1,58 (1H, m)	-	-	-	1,55 (2H, m)	-
12	1,47 (1H, m) 1,60 (1H, m)	-	-	-	1,47 (1H, m) 1,68 (1H, m)	-
13	2,63 (1H, s)	-	-	-	2,64 (1H, s)	-
14	1,14 (1H, m) 2,12 (1H, m)	-	-	-	1,50 (2H, m)	-
15	2,04 (2H, s)	-	-	-	2,05 (2H, s)	-
17	4,73 (1H, s) 4,79 (1H, s)	-	-	-	4,73 (1H, s) 4,79 (1H, s)	-
18	1,23 (3H, s)	-	-	-	0,97 (3H, s)	-
19	-	-	-	-	0,77 (3H, s)	-
20	0,95 (3H, s)	-	-	-	1,04 (3H, s)	-
2' y 6'	-	7,83 (2H, d, J=8,1)	7,955 (2H, d, J=8,9)	7,965 (2H, d, J=8,8)	-	-
3' y 5'	-	7,01 (2H, d, J=8,1)	7,09 (2H, d, J=8,9)	7,29 (2H, d, J=8,8)	-	-
4'-OCH ₃	-	3,88 (3H, s)	3,74 (3H, s)	-	-	-
7-OCH ₃	-	3,89 (3H, s)	-	3,79 (3H, s)	-	-
-OH	-	12,81(1H, s)	-	-	-	12,82 (1H, s)
2-CH ₃	-	-	-	-	-	1,48 (6H, s)
6-COCH ₃	-	-	-	-	-	2,53 (3H, s)
8-OCH ₃	-	-	-	-	-	3,86 (3H, s)

*Las asignaciones se realizaron usando las técnicas COSY 90°, HMBC, HMQC y comparación con la literatura. Los valores de δ y J se presentan en Hz y se muestran entre paréntesis, ^aDatos tomados en CDCl₃, ^bDatos tomados en piridina-D₅

Tabla 2.-Datos de ¹³C RMN de los compuestos I-V* y IX**

C	I ^a	II ^a	III ^{a,b}	III ^b	IV ^a	V ^a	IX ^a
1	41,1	-	-	-	40,1	-	-
2	19,5	164,3	165,2	166,1	27,7	78,3	81,8
3	38,2	104,7	105,7	105,2	79,4	121,5	98,5
4	44,1	182,8	183,9	184,0	39,4	129,3	133,4
5	57,4	162,5	164,1	164,1	55,5	123,3	121,9
6	22,2	98,4	96,1	94,1	20,3	114,3	115,5
7	41,6	165,8	167,3	167,3	39,0	158,4	158,5
8	44,2	92,9	101,3	99,8	44,2	136,2	136,5
9	55,5	158,0	159,7	159,3	56,2	152,8	151,4
10	40,0	105,9	106,1	106,1	39,2	114,1	114,5
11	18,8	-	-	-	18,6	-	-
12	33,5	-	-	-	33,6	-	-
13	44,6	-	-	-	44,3	-	-
14	40,1	-	-	-	41,5	-	-
15	49,3	-	-	-	49,4	-	-
16	156,3	-	-	-	156,2	-	-
17	103,3	-	-	-	103,4	-	-
18	29,3	-	-	-	28,7	-	-
19	184,7	-	-	-	15,8	-	-
20	15,9	-	-	-	17,9	-	-
1'	-	123,9	125,3	124,2	-	-	-
2' y 6'	-	128,4	129,8	130,2	-	-	-
3' y 5'	-	114,8	116,1	118,1	-	-	-
4'	-	162,9	164,3	163,8	-	-	-
4'-OCH ₃	-	55,9	56,7	-	-	-	-
7-OCH ₃	-	56,1	-	57,2	-	-	-
2-CH ₃	-	-	-	-	-	28,7	28,4
6-COCH ₃	-	-	-	-	-	26,6	26,3
8-OCH ₃	-	-	-	-	-	61,0	60,8
6-C=O	-	-	-	-	-	203,2	202,8

*Las asignaciones se realizaron usando las técnicas HMBC, DEPT 135°, HMQC y comparación con la literatura

**Las asignaciones se realizaron usando las técnicas FLOCK, DEPT 135° y HETCOR

^aDatos tomados en CDCl₃, ^bDatos tomados en piridina-D₅

Tabla 3.-Datos de ¹H RMN de los compuestos VI-VIII* y IX**

H	VI	VII ^a	VIII ^a	IX
1	0,79 (1H, m), 1,86 (1H, m)	-	-	-
2	1,46 (1H, m), 1,81 (1H, m)	-	-	-
3	1,05 (1H, m), 2,12 (1H, m)	6,83 (1H, s)	5,645 (1H, d, J=9,9)	-
4	-	-	6,295 (1H, d, J=9,9)	6,92 (1H, s)
5	0,99 (1H, m)	-	7,25 (1H, s)	7,06 (1H, s)
6	1,84 (2H, m)	6,90 (1H, d, J=2,1)	-	-
7	1,50 (2H, m)	-	-	-
8	-	6,645 (1H, d, J=2,1)	-	-
9	1,01 (1H, m)	-	-	-
11	1,43 (1H, m), 1,57 (1H, m)	-	-	-
12	1,48 (1H, m), 1,60 (1H, m)	-	-	-
13	2,62 (1H, s)	-	-	-
14	1,24 (1H, m), 2,14 (1H, m)	-	-	-
15	2,03 (2H, s)	-	-	-
17	4,73 (1H, s), 4,79 (1H, s)	-	-	-
18	1,16 (3H, s)	-	-	-
19	-	-	-	-
20	0,82 (3H, s)	-	-	-
19-OCH ₃	3,63 (3H, s)	-	-	-
2' y 6'	-	7,81 (2H, d, J=8,8)	-	-
3' y 5'	-	7,01 (2H, d, J=8,8)	-	-
4'-OCH ₃	-	3,91 (3H, s)	-	-
7-OCH ₃	-	3,93 (3H, s)	-	-
5-OCOCH ₃	-	2,43 (3H, s)	-	-
-OH	-	-	-	12,84 (1H, s)
2-CH ₃	-	-	1,48 (6H, s)	1,62 (6H, s)
6-COCH ₃	-	-	2,47 (3H, s)	2,53 (3H, s)
7-OCOCH ₃	-	-	2,36 (3H, s)	-
8-OCH ₃	-	-	3,83 (3H, s)	3,88 (3H, s)

*Las asignaciones se realizaron en comparación con la literatura

**Las asignaciones se realizaron usando las técnicas COSY 90°, FLOCK y HETCOR

^aDatos tomados en CDCl₃. Los valores de δ y J se presentan en Hz y se muestran entre paréntesis

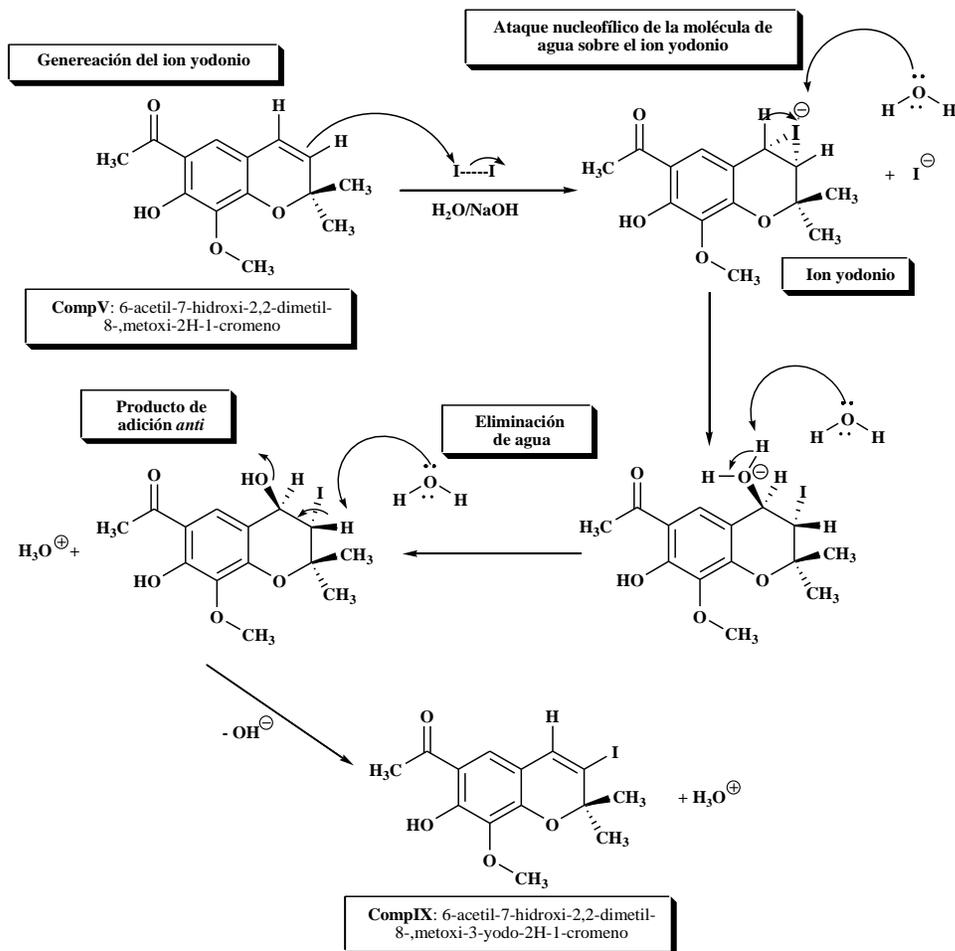


Figura 1.-Mecanismo propuesto para la formación del derivado 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-3-yodo-2H-1-cromeno

olefínico del **CompV** sobre el yodo electrofílico, lo que conduce a la generación del ion yodonio cíclico, el cual mediante un ataque nucleofílico de agua por el lado posterior, induce su apertura y da lugar al producto de adición anti, y finalmente a través de una reacción que implica la eliminación de agua se obtuvo el **CompIX**. En la figura 1 se detalla el mecanismo propuesto para esta reacción (Morrison y Boyd, 1996; Wade, 2004; McMurry, 2008).

4 Conclusiones

La composición química de los extractos alcohólicos secos de las partes aéreas de *A. jahnii* y *A. pichinchensis*, propias de los Andes Venezolanos, conllevó al aislamiento e identificación de seis productos naturales. Analizando los resultados se determinó que los mismos concuerdan con estudios previos en relación al tipo de metabolitos secundarios reportados para otras especies del mismo género. Adicionalmente, se realizaron derivados semisintéticos preparados a partir de los metabolitos secundarios aislados de las dos especies en estudio. De estos, se resalta el 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-3-yodo-2H-1-cromeno (**Com-**

pIX), preparado a partir de 6-acetil-7-hidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-2H-1-cromeno (**CompV**), el cual es reportado por primera vez en el presente estudio. Se requieren investigaciones posteriores que puedan determinar posibles actividades biológicas relacionadas a este derivado semisintético.

Los autores de este trabajo agradecen al CDCHT-ULA (FA-514-12-08-ED) por su apoyo económico durante el desarrollo de este proyecto. Igualmente agradecemos al Dr. Ali Bahsas y a la Dra. Sonia Koteich, Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes (ULA), por la realización de los espectros RMN uni y bidimensionales de los compuestos I al VIII. De la misma manera agradecemos a la Dra. Alirica Suarez, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela por la obtención de los espectros RMN del derivado semisintético CompIX. Expresamos igualmente nuestra gratitud a los Drs. Luis Rojas, Rosa Aparicio y Alfredo Usubillaga, Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ULA, por el desarrollo de los cromatogramas de CG-EM.

Referencias

- Aparicio R, 2008, Hemisíntesis del kaurenato de chacotrisa y otros derivados del ácido kaurénico, [tesis doctoral]. Mérida-Venezuela: Universidad de Los Andes.
- Badillo V, 1994, Enumeración de las compuestas (Asteraceae) de Venezuela. Caracas: Ediciones Universidad Central de Venezuela.
- Baptista J, Monsalve M, Alonso M, Ávila J, Usubillaga A, 2007, Ensayos de actividad antialimentaria sobre *Tribolium castaneum* y *Sitophilus oryzae* de algunos derivados del ent-kaureno. *Ciencia*; Vol. 15, pp. 248-258.
- Bohlmann F, Fiedler L, 1978, Neue nerolidol-derivate aus *Ageratina aschenborniana*. *Phytochemistry*; Vol. 17, pp. 566-567.
- Bohm B, Stuessy T, 2001, Flavonoids of the sunflower family (Asteraceae). Austria: Springer Wien New York.
- Bonhevi J, Coll F, Jorda R, 1994, The composition, active components and bacteriostatic activity of propolis in dietetics. *J. Am. Oil Chem. Soc.*; Vol. 71, pp. 529-532.
- Briceño B, Morillo G. 2002. Catálogo abreviado de las plantas con flores de los páramos de Venezuela. Parte I: Dicotiledóneas (Magnoliopsida). *Acta Bot. Venez.*; Vol. 25, pp. 1-75.
- Brító S, Crescente O, Fernández A, Coronado A, Rodríguez N, 2006, Eficacia de un ácido kaurénico extraído de la planta venezolana *Wedelia trilobata* (Asteraceae) contra *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Biomédica*; Vol. 26, pp. 180-187.
- D'agostino M, De Simone F, Dini A, Ramundo E, Zollo F, 1990, Flavonol glycosides from *Eupatorium tinifolium*. *Phytochemistry*; Vol. 29, pp. 353-354.
- Del Barrio G, Spengler I, García T, Roque A, Alvarez A, Calderón J, et al, 2011, Antiviral activity of *Ageratina havanensis* and major chemical compounds from the most active fraction. *Braz. J. Pharmacog.*; Vol. 21, pp. 915-920.
- Dhar K, Atal C, Pelter A, 1970, Flavonoid compounds from *Piper peepuloides*. *Planta Med.*; Vol. 18, pp. 332-335.
- Domínguez X, Roehll E, 1973, Sakuranetin ang pulcherryl acetate from *Eupatorium havanense*. *Phytochemistry*; Vol. 12, pp. 2060.
- Espitia C, Céspedes A, 1984, Aislamiento de 5,4'-dihidroxi-7-metoxiflavona y 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona de *Eupatorium angustifolium* (H. B. K.) Spreng (Compositae). *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*; Vol. 13, pp. 49-56.
- Espitia C, Cocunubo J, 1989, Constituyentes de *Ageratina arbutifolia* (Benth) King & Robinson (Compositae). *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*; Vol. 18, pp. 47-51.
- Espitia C, Roa A, Castellanos Y, 1980, Aislamiento de 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona de *Eupatorium amplum* Benth (Compositae). *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*; Vol. 10, pp. 17-20.
- Espitia C, 2000, Flavonoides de algunas especies de *Ageratina* (Compositae). *An. Quím* Vol. 28, pp. 213-214.
- Garcez F, Garceza W, da Silva A, de Cássia R, Resende U, 2004, Terpenoid constituents from leaves of *Guarea kunthiana*. *J. Braz. Chem. Soc.*; Vol. 15, pp. 767-772.
- García G, Del Río R, Guzmán R, Martínez M, Scior T, 2011, Estudios preliminares sobre el efecto analgésico del extracto de hojas de *Ageratina glabrata* en dos modelos térmicos de dolor agudo. *Rev. Mex. Cienc. Farm.*; Vol. 42, pp. 45-51.
- Gómez F, Quijano L, Calderón J, Perales A, Ríos T, 1982, 2,2-dimethylchromenes from *Eupatorium aschenbornianum*. *Phytochemistry*; Vol. 21, pp. 2095-2097.
- González A, Arteaga J, Fraga B, Hernandez M, 1978, Diterpenos, triterpenos y flavonas de *Eupatorium jahni*. *An. Quím.*; Vol. 75, pp. 128-130.
- González A, Fraga B, Hernández M, Hanson J, 1981, The ¹³C NMR spectra of some ent-18-hydroxykaur-16-enes. *Phytochemistry*; Vol. 20, pp. 846-847.
- Guerrero C, Silva M, Maldonado E, Martínez M, 1978, Ácido eupaglábico un nuevo compuesto aislado de *Eupatorium glabratum* H. B. K. *An. Quím.*; Vol. 9, pp. 71-75.
- Henrick C, Jefferies P, 1964, The chemistry of the Euphorbiaceae VII. The diterpenes of *Ricinocarpus stylosus* Diels. *Aust. J. Chem.*; Vol 17, pp. 915-933.
- Hokche O, Berry P, Huber O, 2008, Nuevo catálogo de la flora vascular de Venezuela. Caracas: Fundación Instituto Botánico de Venezuela Dr. Tobías Lasser.
- King R., Robinson, H, 1987, The genera of the Eupatorieae (Asteraceae). E.E.U.U: Monographs in systematic botany from the Missouri Botanical Garden.
- Lotufo C, Cunha G, Farias P, Viana G, Cunha K, Pessoa C, et al, 2002, The cytotoxic and embryotoxic effects of kauronic acid, a diterpene isolated from *Copaifera langsdorffii* oleo-resin. *Toxicon*; Vol. 40, pp. 1231-1234.
- McMurry J, 2008, Química Orgánica. México: Cengage Learning.
- Mohan D, Ramaswamy M, 2007, Evaluation of larvicidal activity of the extract of a weed plant, *Ageratina adenophora*, against two important species of mosquitoes, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *Afr. J. Biotechnol.*; Vol. 6, pp. 631-638.
- Morales A, Rosquete C, 1988, Flavonoides de la *Ageratina stevioides* (Steyermark) R. M. King & Robinson. *Rev. Latinoam. Quím.*; Vol. 19, pp. 47-49.
- EMorales A, Rosquete C, 1990, Terpenoides de la *Ageratina stevioides* (Steyermark) R. M. King & H. Robinson. *Rev. Latinoam. Quím.*; Vol. 21, pp. 29-32.
- Morrison R, Boyd R, 1996, Química Orgánica. E.E.U.U: Addison Wesley Iberoamericana.
- Ngamrojnavanich N, Sirimongkon S, Roengsumran S, Petsom A, Kamimura H, 2003, Inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase activity by (-)-ent-kaur-16-en-19-oico acid and its derivatives. *Planta Med.*; Vol. 69, pp. 555-556.
- Palacios P, Gutkind G, Rondina R, De Torres R, Coussio J, 1983, Actividad antimicrobiana de *Baccharis crispa* Sprengel ("Carqueja", F. A.) y *Baccharis notoserigila* Gris. *Acta Farm. Bonaer*; Vol. 2, pp. 5-10.
- Proksch P, Witte L, Wray V, 1988, Chromene glycosides from *Ageratina altissima*. *Phytochemistry*; Vol. 27, pp.

3690-3691.

Quijano L, Calderón S, Gómez F, Garduño J, Ríos T, 1980, Deltoidin A and B, two new germacrolides from *Eupatorium deltoideum*. *Phytochemistry*; Vol. 19, pp. 1975-1977.

Ríos M, Aguilar A, Navarro V, 2003, Two new benzofurans from *Eupatorium aschenbornianum* and their antimicrobial activity. *Planta Med.*; Vol. 69, pp. 967-970.

Romero O, Rojas G, Navarro V, Herrera A, Zamilpa A, Tortoriello J, 2006, Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* on patients with tinea pedis: An explorative pilot study controlled with ketoconazole. *Planta Med.*; Vol. 72, pp. 1257-1261.

Romero O, Román R, Zamilpa A, Jiménez J, Rojas G, Tortoriello J, 2009, Clinical trial to compare the effectiveness of two concentrations of the *Ageratina pichinchensis* extract in the topical treatment of onychomycosis. *J. Ethnopharmacol.*; Vol. 126, pp. 74-78.

Sanabria A, Arciniegas N, Suárez I, 1999, Timol y carvacrol: sustancias responsables de la actividad antimicrobiana de *Ageratina ibaguensis*. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*; Vol. 28, pp. 83-88.

Sanabria A, Sarmiento G, Rodríguez M, 1995, Actividad antifúngica y antibacteriana de *Ageratina ibaguensis*. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*; Vol. 23, pp. 58-63.

Santos J, Pereira G, Brandão G, Borgati T, Arantes L, de Paula R, y col., 2015, Synthesis, In vitro antimalarial activity and in silico studies of hybrid kauranoid 1,2,3-triazoles derived from naturally occurring diterpenes. *J. Braz. Chem. Soc*; Vol. 27, pp.551-565.

Sartori M, Pretto J, Cruz A, Bresciani L, Yunes R, Sortino M, y col., 2003, Antifungal activity of fractions and two compounds of flowers from *Wedelia paludosa* (*Acmele brasiliensis*) (*Asteraceae*). *Pharmazie*; Vol. 58, pp. 567-569.

Sasikumar J, Pichai A, Doss A, 2005, Antibacterial activity of *Eupatorium glandulosum* leaves. *Fitoterapia*; Vol. 76, pp.240-243.

Slimestad R, Marston A, Mavi S, Hostettmann K, 1995, Larvicidal constituents of *Melantheria albinervia*. *Planta Med.*; Vol. 61, pp. 562-563.

Taylor D, Wright JA, 1971, Chromenes from *Eupatorium riparium*. *Phytochemistry*; Vol. 10, pp. 1665-1667.

Torres L, Rojas J, Morales A, Rojas L, Lucena M, Buitrago A, 2013, Chemical composition and evaluation of antibacterial activity of essential oils of *Ageratina jahnii* and *Ageratina pichinchensis* collected in Mérida, Venezuela. *Blacpma*; Vol. 12, pp. 92-98.

Triana J, Bahsas A, Delgado P, Jaimes R, Trejo C, 1995, Ent-norlabdanes and other constituents of four Venezuelan species previously classified in the genus *Eupatorium*. *J. Nat. Prod.*; Vol. 58, pp. 744-747.

Velasco J, Barreto S, Buitrago D, Vivas R, 2006, Antimicrobial activity of extracts from *Ageratina neriifolia* (*Asteraceae*). Vol. 14, pp. 411-414.

Wade L, 2004, *Química Orgánica*. España: Prentice Hall.

Zou F, Duan G, Xie Y, Zhou Y, Dong G, Lin R, y col.,

2009, Molluscicidal activity of the plant *Eupatorium adenophorum* against *Oncomelania hupensis*, the intermediate host snail of *Schistosoma japonicum*. *Ann. Trop. Med. Parasit.*; Vol. 103, pp. 549-553.

Recibido: 13 de enero de 2018

Aceptado: 12 de octubre de 2018

Torres Barajas, Lizzeth: Dra. en Química de Medicamentos, Docente Titular del Instituto de Proyección Regional y Educación a Distancia, Universidad de Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; Correo electrónico: limatoba80@yahoo.com

Rojas Vera, Janne: Ph.D. en Fitoquímica, profesora Titular adscrita al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Coordinadora del grupo de investigación "Biomoléculas Orgánicas".

Buitrago Díaz, Alexis: Farmacéutico, MSc en Química Analítica, Dr. en Química de Medicamentos, Profesor Agregado de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis e Investigador del grupo de Biomoléculas Orgánicas; Correo electrónico: alexisb@ula.ve.

Morales Méndez, Antonio: Ph.D. en Fitoquímica, profesor Titular adscrito al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Investigador del grupo de Biomoléculas Orgánicas; Correo electrónico: lostopes@yahoo.es