

**ESTUDIO QUÍMICO Y BIOLÓGICO DE ESPECIES DEL GÉNERO  
Azorella.**

**LUISA FERNANDA QUESADA ROMERO  
DOCTOR EN CIENCIAS, MENCIÓN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS  
BIOACTIVOS**

**RESUMEN**

El presente estudio tuvo por finalidad aislar e identificar los metabolitos mayoritarios a partir de algunas plantas del género *Azorella*, (*A. spinosa*, *A. madreporica*) cuyas especies forman parte de la familia *Apiaceae*, además de obtener derivados semisintéticos en la medida que fue posible y probar la actividad biológica de estos compuestos. Investigaciones realizadas en otros géneros de *Azorella* han permitido la identificación de varios compuestos diterpenicos del tipo azorellano y mulinano, algunos de estos diterpenos han sido responsables de distintas actividades biológicas, tales como antibacteriana, antiinflamatoria, inhibición de la acetilcolinesterasa, entre otras.

El estudio químico de las partes aéreas de la especie *A. spinosa* permitió aislar diterpenos, un triterpeno, cumarina e isoflavonas. A partir del extracto etéreo fueron aislados cuatro diterpenos dos de ellos reportados previamente en literatura, en otras especies  $13\alpha$ -hidroxiazorellano, ácido mulinólico y dos compuestos nuevos 2-acetoxi-13-hidroxi-mulin-11-eno, 2-acetoxi-mulin-11,13-dieno, a partir de 2-acetoxi-13-hidroxi-mulin-11-eno se obtuvo el compuesto hidrolizado 2,13-dihidroxi-mulin-11-eno. Por otra parte del extracto metanólico se aisló un triterpeno, que resulto ser la lactona del ácido ursólico siendo este compuesto nuevo en esta especie pero ya reportado en otras plantas, de este mismo extracto se aisló quercetina y 7-hidroxycumarina.

A partir del estudio químico de la *A. madreporica* fueron aisladas tres isoflavonas las cuales corresponden a alpinumisoflavona, licoisoflavona A y angustona C, compuestos reportados por primera vez en esta especie. A partir de la alpinumisoflavona se obtuvo el derivado diacetilado 4',4''-diacetoxi-alpinumisoflavona y de la acetilación de licoisoflavona se obtuvo el derivado monoacetilado 7-acetoxi-licoisoflavona A.

Todos los compuestos aislados que resultaron ser nuevos o informados por primera vez en estas especies, como también los derivados semisintéticos preparados, fueron evaluados mediante el ensayo de microdilución en microplacas como agentes antibacterianos frente a *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus*

aureus. Solo las isoflavonas alpinumisoflavona y licoisoflavona A fueron activas y selectivos sobre E. coli.

Los diterpenos 2-acetoxi-13-hidroxi-mulin-11-eno, 2-acetoxi-mulin-11,13-dieno y el derivado 2,13-dihidroxi-mulin-11-eno, fueron evaluados en el ensayo de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE) y sobre la actividad antioxidante empleando el ensayo DPPH.

Por otro lado, el extracto metanólico de *A. spinosa* recolectada en la zona de Constitución (Región del Maule) y tres extractos metanólicos de *A. monantha* recolectadas en tres localidades distintas Paso Vergara y Enladrillado (Región del Maule), y Torres del Paine (Región de Magallanes) se evaluaron sobre todas las actividades biológicas anteriormente descritas, incluyendo la actividad antiplaquetaria, siendo los extractos de *A. spinosa* y *A. monantha* (Paso Vergara) las que mostraron mejores resultados.

## ABSTRACT

The aim of this study was to isolate and to identify the main metabolites from some plants of the *Azorella* (*A. spinosa*, *A. madreporica*) genre whose species are part of the Apiaceae family. Also, this study helped to obtain semisynthetic derivatives as possible as far and to test the biological activity of these compounds. Research in other *Azorella* genres have allowed the identification of several diterpene compounds of the mulinane and azorellane type. Some of these diterpenes have been responsible of the various biological activities such as antibacterial, anti-inflammatory, inhibition of acetylcholinesterase, and others.

The chemical study of the aerial parts of the species *A. spinosa* allowed to isolate diterpenes, triterpenes, isoflavones and coumarin. From the ethereal extract, four diterpenes were isolated, two of them were previously reported in literature, in other species like the 13 $\alpha$ -hydroxyazorellane and mulinolic acid, and the other two new compounds, 2-acetoxy-13-hydroxy-mulin-11-en, 2-acetoxy-mulin 11,13-diene, starting from the 2-acetoxy-13-hydroxy-mulin-11-en compound was obtained the 2,13-dihydroxy-mulin-11-en. By the other side, a triterpene was isolated from the methanol extract, which has proved to be the lactone of the ursolic acid being this a new compound in this specie but already reported in other plants. From the same extract was isolated quercetin and 7-hydroxycoumarin.

From the chemical study of the *A. madreporica*, three isoflavones were isolated which correspond to alpinumisoflavone, angustone C and licoisoflavone A, compounds reported by the first time in this species. Starting from the alpinumisoflavone, the diacetyl derivative was obtained 4',4''-diacetoxy-alpinumisoflavone and from the licoisoflavone acetylation, 7-acetoxy-licoisoflavone A monoacetylated derivative was obtained. All these compounds were elucidated using conventional spectroscopic techniques and by mean of the comparison with literature data.

All those isolated compounds were found to be new or reported by first time in these species. Also, semisynthetic derivatives were evaluated by the microdilution in assay microplates as antibacterial against *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Only the alpinumisoflavone and licoisoflavone A isoflavones were active and selective over the *E. coli*.

The diterpenes 2-acetoxy-13-hydroxy-mulin-11-en, 2-acetoxy-mulin-11,13-diene and 2,13-dihydroxy mulin-11-en derivative were evaluated in the inhibition assay of the acetylcholinesterase (AChE) enzyme and the butyrylcholinesterase (BuChE). Also, the

antioxidant activity were evaluated using the DPPH assay.

By the other hand, the methanolic extract of *A. spinosa* collected from Constitución zone (Region of Maule) and the three methanol extracts of *A. monantha* collected from three different locations like Paso Vergara and Enladrillado (Region of Maule), and Torres del Paine (Region of Magallanes) were evaluated on over all the biological activities described above, including antiplatelet activity, being the extracts of *A. spinosa* and *A. monantha* (Paso Vergara) that showed the best results.