

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



## CORRELACION QUIMICA DE MORTONINA A Y MORTONINA C. OBTENCION DE FARMACOS POTENCIALES

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
CLEMENTINA RODRIGUEZ MARIN  
MEXICO, D. F. 1983



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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## CONTENIDO

	Pags.
I. INTRODUCCION	1
II. PARTE TEORICA	9
A) Aislamiento de mortonina A y mortonina C.	
B) Comportamiento en la reducci3n de dihidromortonina A y dihidro mortonina C con HLA.	
C) Aspectos farmac3logicos de mortonina C.	
III. CONCLUSIONES.	26
IV. PARTE EXPERIMENTAL	27
V. ESPECTROS	41
VI. BIBLIOGRAFIA	61

## INTRODUCCION

## I. INTRODUCCION

El hombre, al observar la naturaleza fué descubriendo elementos que podían serle útiles para satisfacer sus necesidades. Entre estos elementos se encuentran las plantas, a las cuales además de darles diversos usos, como en la alimentación, también las utilizó empíricamente en el tratamiento de enfermedades.

El uso en medicina de medicamentos derivados de las plantas, es muy antiguo. Se sabe que hace 4000 años los asirios ya tenían conocimiento acerca de las plantas medicinales, asimismo las crónicas referentes a egipcios, griegos y romanos establecieron el uso de muchas especies vegetales como agentes terapéuticos<sup>1</sup>.

Hacia la Edad Media aparecen los herbolarios que describieron e ilustraron muchas especies vegetales. Algunos monjes se dedicaron al cultivo y recolección de plantas a las que atribuyeron propiedades medicinales. En los monasterios existía un lugar en el que se preparaban los medicamentos por técnicas sencillas<sup>2</sup>.

Paracelso consideraba las enfermedades como desequilibrios en la composición química del organismo y para su curación señalaba principalmente el uso de sustancias químicas inorgánicas, y decía que en los vegetales que presentaba una

actividad terepéutica, existía un principio que debía extraerse y utilizarse en lugar de toda la planta<sup>2</sup>.

Con el desarrollo de la ciencia, los remedios que habían sido utilizados hasta entonces, fueron decayendo en desuso, solo algunos como la quinina, el opio y la belladona siguieron usandose por mucho tiempo. La quinina y la morfina son ejemplos de los primeros principios activos aislados de plantas medicinales.

A fines del siglo XIX Paul Ehrlich, que trabajaba en Alemania, estudió la posibilidad de utilizar la afinidad específica de los componentes orgánicos para resolver problemas médicos. Aunque descubrió colorantes que actuaban frente a tripanosomas y arsenicales que resultaban útiles frente a espiroquetas, no consiguió encontrar nada útil contra otros microorganismos.

En 1935 en Alemania, fué preparado un colorante, el Protosil, que actuaba contra estreptococos. Un año más tarde - en francia Trefovel mostró que a los pacientes a los que se les administraba el colorante, eliminaban por la orina un producto incoloro, de fórmula sencilla, la sulfamida. Esta se utilizó como medicamento y pronto fué sustituida por derivados -- más activos. El conjunto de las sustancias de este tipo se conoce en medicina como sulfamidas.

Este éxito estimuló la búsqueda de nuevos tipos de -

agentes quimioterapéuticos. El resultado de ello condujo a los antibióticos que fueron definidos como: "sustancias químicas - específicas derivadas o producidas por los organismos vivos, - que incluso en pequeñas concentraciones, son capaces de inhibir los procesos vitales de otros organismos<sup>5</sup>".

Fleming en 1929 observó por casualidad la acción inhibidora del *Penicillium notatum* sobre el crecimiento de estafilococos. Su descubrimiento no tuvo una aplicación práctica inmediata, ya que no pudo aislar la penicilina, sustancia responsable de esta acción, ni producirla con buenos rendimientos. Esta tarea se llevó a cabo 10 años más tarde por Florey y Chain. En 1944 se estableció otro hito en la historia de las penicilinas naturales. Moyer y Coghill obtuvieron el ácido 6-aminopenicilánico a partir de mohos *P. chrysogenum*. La disponibilidad del ácido 6-aminopenicilámico hizo posible la introducción de las penicilinas semisintéticas, con nuevas y mejores propiedades que las naturales.

Las fuentes actuales de los antibióticos, con los porcentajes aproximados son: Pseudomonales 1.2%; Eubacteriales, principalmente Bacilli, 7.7%; Actinomycetales 58.2%; hongos -- 18.1%; algas y líquenes 0.9%; plantas superiores 12.1% y animales 1.8 %.

Hasta el momento se han descrito en la literatura más de 3100 antibióticos, de los que aproximadamente 2400 proceden

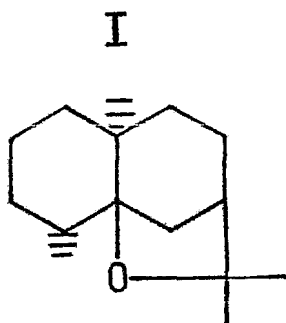


de microorganismos. Sin embargo solo unas docenas se han utilizado en medicina debido entre otros motivos, a que la mayoría de los antibióticos carecen de toxicidad selectiva y son tóxicos casi en igual medida para el parásito y para el huésped.

Los antibióticos constituyen el grupo de fármacos que se prescriben con más frecuencia. Más del 12% de todas las prescripciones médicas recientes contienen un antibiótico. Se emplean para los siguientes fines: Tratamiento de infecciones sistémicas, circulatorias, respiratorias, urogenitales, gastrointestinales, oftálmicas, tejidos blandos, esqueléticas y tópicas.

Algunos antibióticos de uso clínico son potencialmente nefrotóxicos o hepatotóxicos; además como consecuencia del amplio e indiscriminado uso de éstos, han aparecido cepas resistentes de microorganismos patógenos. Es por esto que la búsqueda de nuevos antibióticos continúa y se ha hecho intensiva en los últimos 25 años. Los primeros antibióticos se aislaron de microorganismos aunque en la actualidad algunos se obtienen incluso de plantas superiores y de animales. Acerca de estas últimas se han publicado artículos, pero son pocos los trabajos en los cuales se han intentado aislar e identificar el principio activo. Existe un continuo interés en los agentes antimicrobianos de plantas superiores y un ejemplo de esto es

la continua aparición de artículos describiendo estudios al -- respecto<sup>6</sup>. Como es el caso de la familia de las Celastraceas, que recientemente han despertado el interés de los químicos -- por su contenido en alcaloides y triterpenquinonas con acción citotóxica<sup>7,8,9</sup>. Algunas especies de la familia de las Celas-- traceas se han usado como plantas medicinales populares y como estimulantes<sup>10,11</sup>. En los últimos años se han aislado un gran número de alcaloides débiles de especies de esta familia y se han determinado sus estructuras<sup>10,11,12</sup>. Se han encontrado que muchos de ellos son ésteres de ácido nicotínico sustituido, en el que la fracción alcohólica está formada por un esqueleto de dihidroagarofurano polihidroxilado (I).

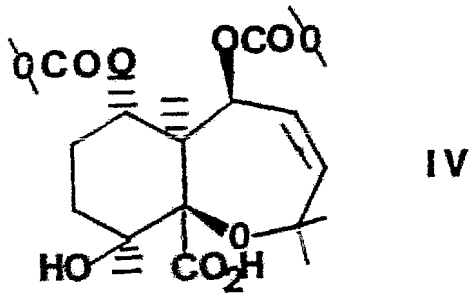
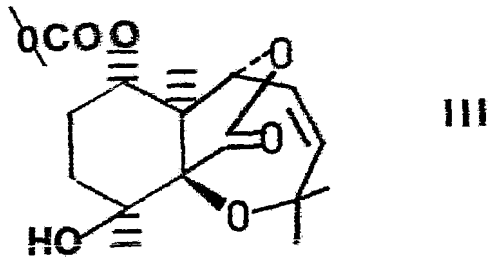
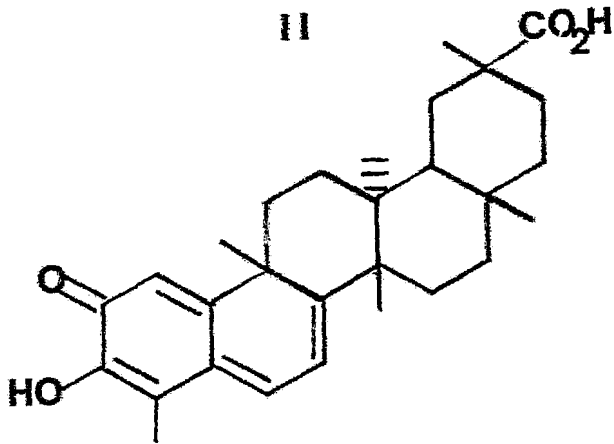


El género *Maytenus* pertenece a esta familia, ha sido intensamente estudiada por el profesor Kupchan y su grupo -<sup>13,14</sup>, de donde se han podido aislar varios alcaloides con estructura de ansamacrólido, que presenta actividad antileucémica.

También se han aislado de varias especies de la familia de las Celastraceas, compuestos no alcaloideos derivados de un esqueleto de dihidroagarofurano polihidroxilado (I), en que los grupos oxhidrilos están esterificados por ácido acético, benzoico cinámico, furoico y otros<sup>10</sup>.

El género *Mortonia* pertenece a la familia de las Celastraceas. En México se han encontrado varias especies de este género como: *Mortonia gregii* (Gray) en Coahuila y Nuevo León; *M. difusa* en Puebla y Tehuacán; *M. palmierii* en Zacatecas, Coahuila y San Luis Potosí; *M. scabrella* en Chihuahua, Sonora y Texas y *M. hidalgensis* en Hidalgo. Las raíces de estas plantas se han usado localmente para tratar enfermedades venéreas<sup>15</sup>.

Al trabajar separadamente las partes aéreas y la raíz de *M. gregii* (Gray) y la raíz de *M. palmierii* con un bioensayo paralelo de los extractos y de las sustancias aisladas, particularmente el Celastrol (II), la Mortonina A (III) y la Mortonina C (IV), Domínguez et.al.<sup>16</sup>, encontraron que estas -- sustancias inhiben el crecimiento de las bacterias gram-negativas y también inhiben el crecimiento de las semillas de dicotiledoneas<sup>17</sup>.



Basándose en estos estudios los objetivos del presente trabajo son:

a) Conocer la función o funciones químicas responsables de la actividad antimicrobiana de mortonina C (IV), para lo cuál se preparo una serie de derivados en donde se modificó cada uno de sus grupos funcionales y

b) Correlacionar químicamente la mortonina A y la mortonina C y de este modo establecer las diferencias de estereoquímica que ambas presentan.

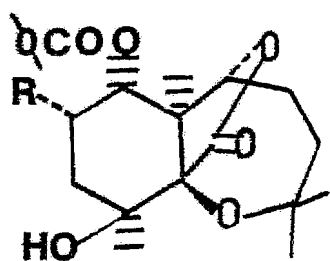
**PARTE TEORICA**

## II. PARTE TEORICA

## A) Aislamiento de mertonina A y mertonina C

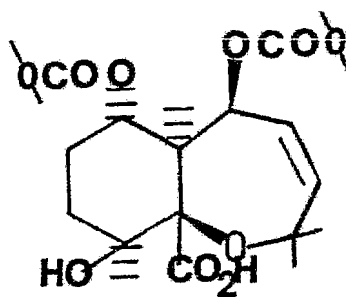
La *Mertonia gregii* (Gray) es un arbusto que crece en la zona arida de México y pertenece a la familia de las Celastraceas. De las hojas y el tallo de este arbusto, recolectado en Matehuala (San Luis Potosí), se aislaron cuatro compuestos de estructuras relacionadas entre sí, a los que se les dió el nombre de mertonina A, B, C y D<sup>18, 19</sup>.

Análisis espectroscópicos y estudios de degradación química permitieron establecer las estructuras de estos compuestos como (III a V).

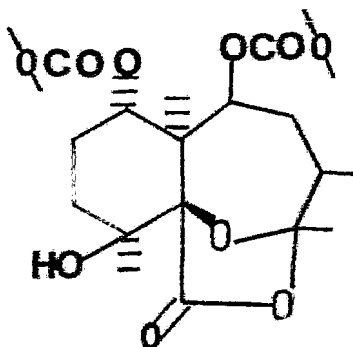


III) R=H

IIIa) R=OAc

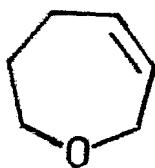


IV



V

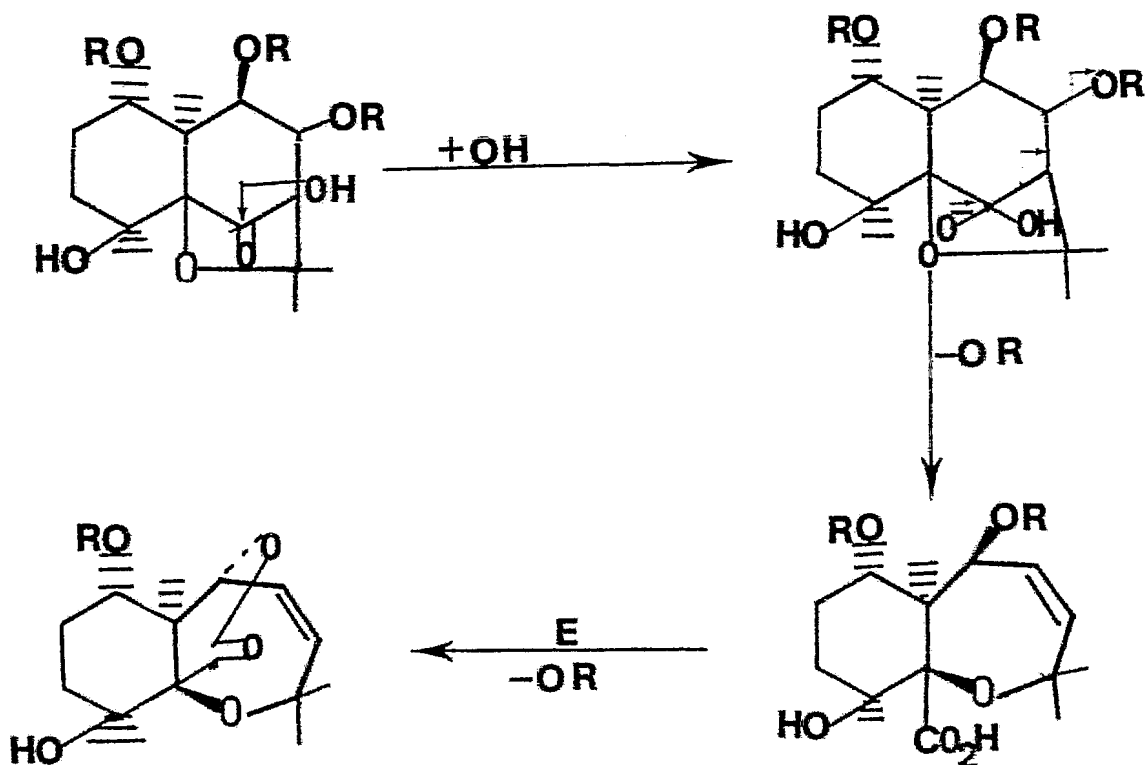
Los cuatro productos presentan como característica común, un anillo de tetrahidro oxepina (VI).



Estos compuestos biogenéticamente pueden derivarse de un anillo de dihidroagarofurano polihidroxiado (VII), en el que el anillo B ha sufrido un rompimiento oxidativo<sup>20</sup>.

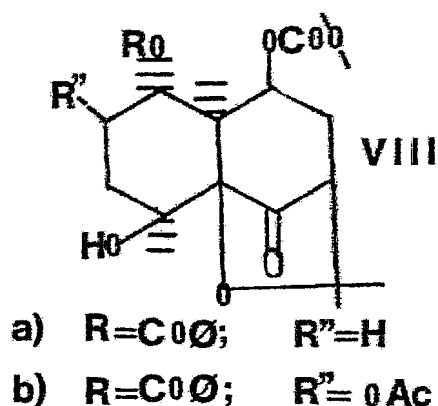
(Esquema I).

### Esquema I





Recientemente de la *Mortonia hidalgensis* y de *M. gregii* (Gray) se han aislado productos en que el anillo B del esqueleto de dihidroagarofurano polihidroxiado, no ha sufrido esta oxidación, ha estos compuestos se les ha llamado mortonoles A y B<sup>21</sup>, cuya estructura se estableció por análisis espectroscópicos y estudios de degradación química (VIIIa, b).



En las especies del género *Mortonia* estudiados hasta ahora, *M. gregii* (Gray), *M. hidalgensis*, *M. difussa*, y *M. palmietii*, se han encontrado mortonina A y mortonina C en cantidades variables.

Las configuraciones que presentan los diferentes centros quirales de las mortoninas y de los mortonoles se han determinados tomando como base la hipótesis biogenética y los datos espectroscópicos, especialmente de resonancia magnética-

tica nuclear.

Todos los polioles de dihidroagarofurano aislados de especies de la familia de las Celastraceas, muestran el esqueleto de transdecalina 5- $\beta$ , 10- $\alpha$ .



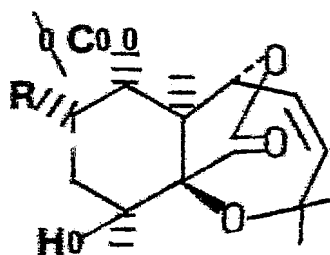
Los grupos ésteres unidos al átomo de carbono 1 siempre son  $\alpha$ -ecuatoriales, la constante de acoplamiento que muestra el protón en  $C_1$  de las mortoninas y de los mortonoles ( $J=10$  y  $5\text{Hz}$ ) es adecuada para esta configuración. La configuración en el átomo de carbono 9 es variable. En la mortonina C (IV) se pudo deducir una configuración  $\beta$ , para el grupo éster unido al átomo de carbono 9, la constante de acoplamiento que muestra el protón en  $C_9$  ( $J=11$  y  $3\text{Hz}$ ) en la dihidromortonina C, es adecuada para esta configuración.

En el caso de la mortonina A (III), se observa --

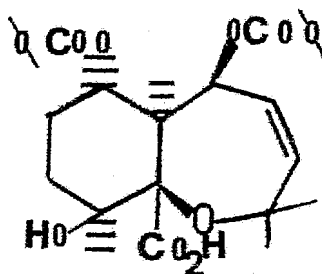
que el cierre de la  $\gamma$ -lactona presenta una configuración pseudo ecuatorial- $\alpha$ , la constante de acoplamiento que muestra el protón  $C_9$  ( $J=6$  y  $3\text{Hz}$ ), en la dihidromortonina A, es adecuada para esta configuración.

El metilo en  $C_4$ , se ha encontrado que tiene una configuración  $\alpha$ -axial y el oxhidrilo terciario unido a este átomo de carbono, es por lo tanto  $\beta$ -ecuatorial.

### Mortonina A



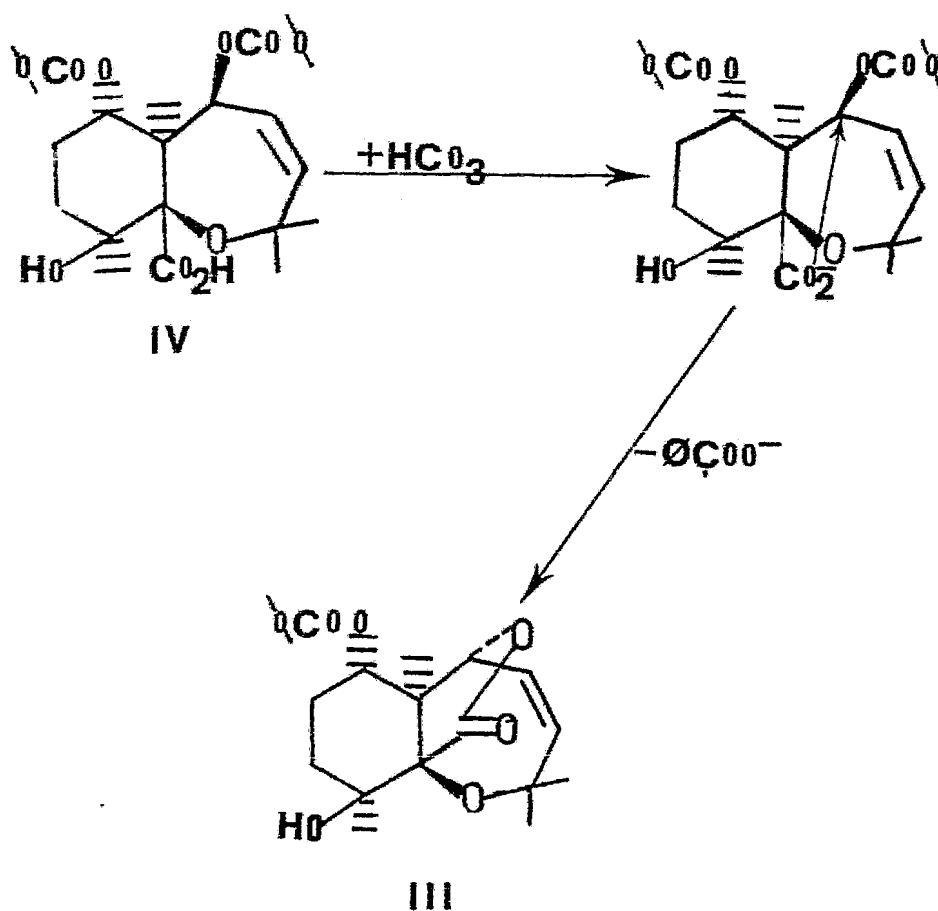
### Mortonina C



**R=H**

De acuerdo con la hipótesis biogénica (esquema I), la mortonina C (IV) es precursora de la mortonina A (III). Se propone que dicha transformación se llevé a cabo en la planta, por la acción de una enzima, la cuál ioniza la función ácida de mortonina C, seguida de un ataque nucleofílico al átomo de carbono 9, el cual debera realizarse por la parte menos impedida estericamente de la molécula, produciendose una inversión en la configuración de este centro quiral. Para demostrar

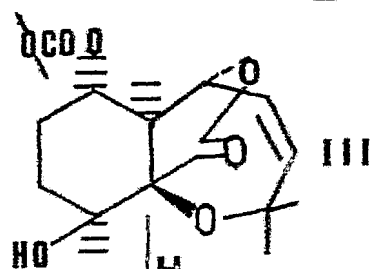
está hipótesis biogénética se llevó a cabo la transformación de mortonina C en mortonina A en condiciones básicas. Cuyo mecanismo de reacción, se propone, sea primeramente una reacción ácido-base, seguida de un ataque nucleofílico al átomo de carbono 9.



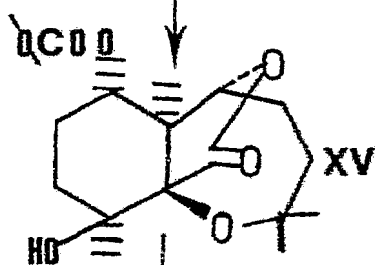
De acuerdo con lo anterior podemos deducir que el átomo de carbono 9 de la mortonina A presenta una configuración inversa a la del átomo de carbono 9 de la mortonina C. Es to fué demostrado mediante la obtención de un derivado común - de ambas sustancias, con la misma fórmula moléculas, pero diferente estereoquímica en el átomo de carbono 9. La secuencia de reacciones seguida fué la siguiente: (Esquema 2).

E S Q U E M A 2

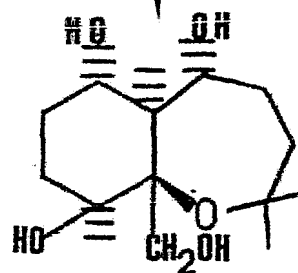
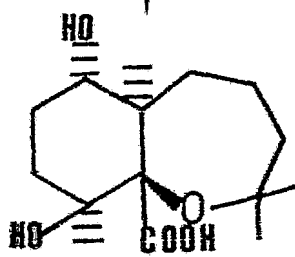
Mortonina A



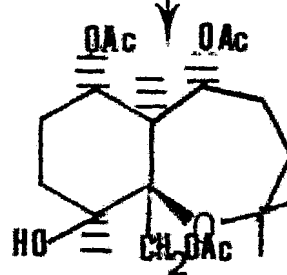
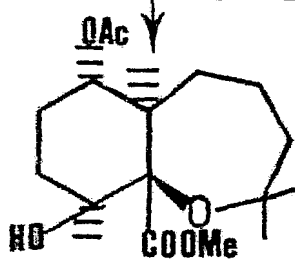
H<sub>2</sub>  
Pd/C 10%



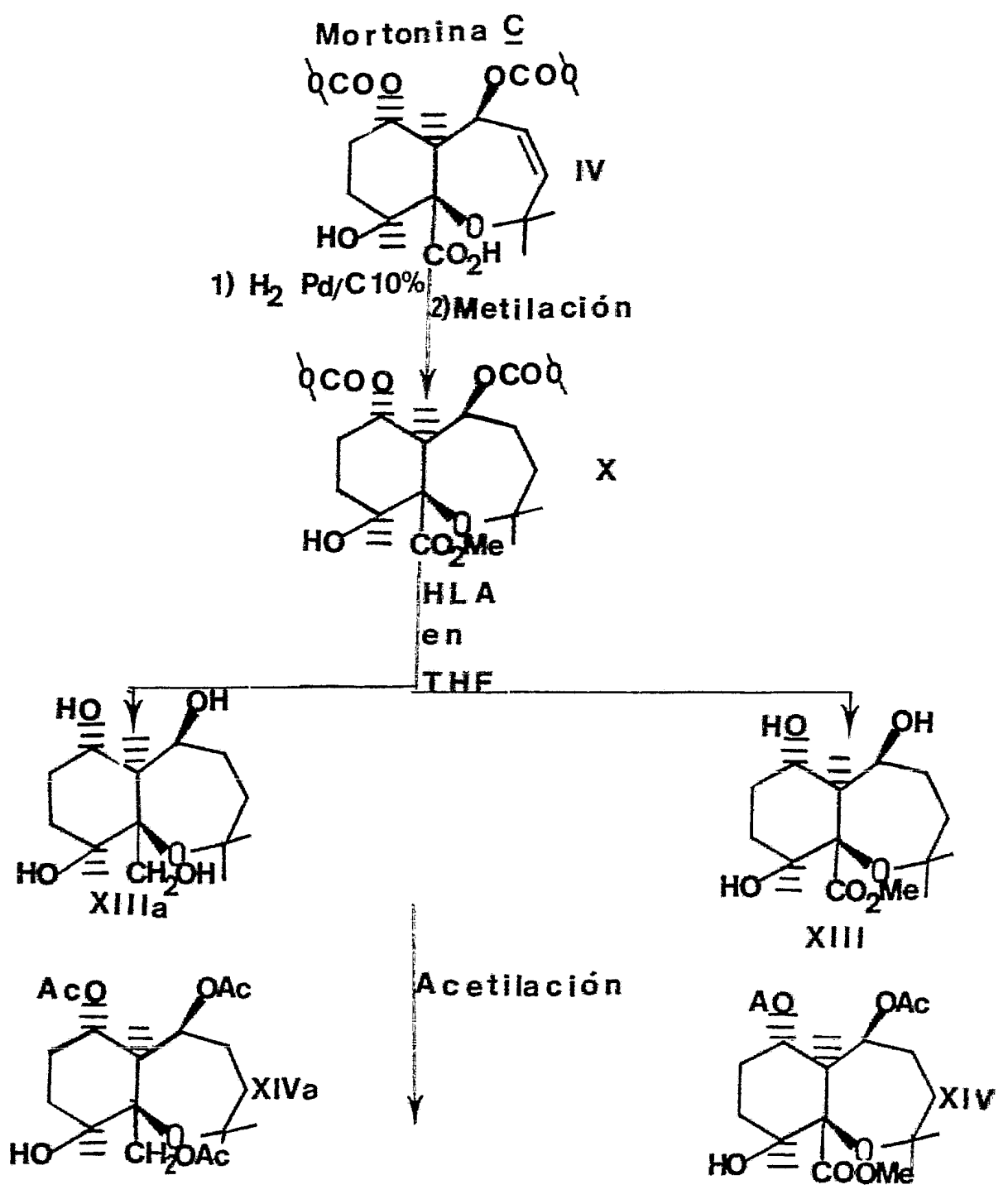
HLA  
en  
THF



1) Metilación  
2) Acetilación



E S Q U E M A 2



Del esquema anterior, podemos observar que la mortonina A primeramente ha sido hidrogenada en condiciones catalíticas, obteniéndose la dihidromortonina A (XV), ya que si se trataba directamente la mortonina A con HLA se obtiene una mezcla de productos reducidos difíciles de separar. Una vez obtenida la dihidro mortonina A (XV) se trató con HLA y se obtuvo el tetrol esperado (XVIIIa) en bajo rendimiento y el dihidroxi ácido (XVIII). Dicho comportamiento será explicado en párrafos posteriores. Para separar dichos compuestos fué necesario acetilarlos y de este modo se obtiene el triacetato del tetrol (XIX a).

En la mortonina C se realizó primeramente la metilación y la hidrogenación catalítica, lo cual fué necesario debido a que la mortonina C presenta el mismo comportamiento que la mortonina A con HLA. Obtenido el éster metílico de dihidromortonina C (X), se sometió a la reducción con HLA, en donde se obtiene el éster metílico del triol (XIII) y el tetrol esperado (XIIIa). Para separar estos compuestos fué necesario acetilarlos; obteniéndose así el triacetato del tetrol (XIVa).

Los productos XIXa y XIVa obtenidos a partir de mortonina A y mortonina C respectivamente, presenta la misma estructura pero son epímeros en C<sub>9</sub>.

Esto se demostró por datos espectroscópicos, ---



especialmente RMN<sup>1</sup>H. En los espectros de RMN<sup>1</sup>H de estos compuestos se asigno para H<sub>9</sub> un multiplete que aparece, en el triacetato del tetrol de dihidromortonina A a 5 ppm y en el triacetato del tetrol de dihidromortonina C a 4.9 ppm. También se observar que el sistema AB del metileno en C<sub>6</sub>, en el triacetato del tetrol de dihidromortonina A, se encuentra desplazado a campo-bajo 4.75 ppm. Lo cuál se explica por la interacción que tiene el acetato en C<sub>6</sub> con el acetato en C<sub>9</sub> ya que ambos se encuentran en la cara  $\alpha$  de la molécula. En el caso de la mortonina C no se observa este desplazamiento (4.25 ppm), ya que el acetato en C<sub>6</sub> se encuentra en la cara  $\alpha$  y el acetato en C<sub>9</sub> se encuentra en la cara  $\beta$  de la molécula, por lo cuál no es posible su -interacción. Tabla I.

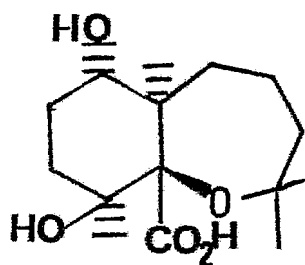
TABLA I.

ESPECTROS DE RMN <sup>1</sup> H DE TRIACETATOS DE DIHIDROMORTONINAS		
	TRIACETATO DE DIHIDROMORTONINA <u>A</u>	TRIACETATO DE DIHIDROMORTONINA <u>C</u>
C <sub>1</sub>	5.3, m.	5.3, m.
C <sub>4</sub> Me	1.5, s.	1.3, s.
C <sub>6</sub> Sist.AB.	4.75, J=11.3 Hz.	4.25, J= 12 Hz.
C <sub>9</sub>	5.0, m.	4.9, m.

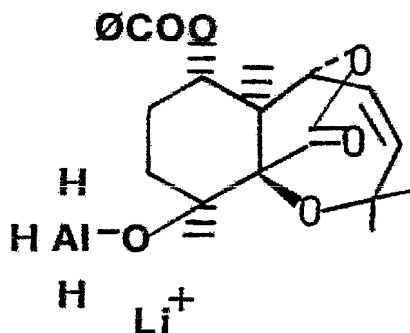
\* Los desplazamiento químicos están dados en ppm, utilizando como referencia interna al tetrametilsilano.

B) COMPORTAMIENTO EN LA REDUCCION DE DIHIDRO-  
MORTONINA A Y DIHIDROMORTONINA C CON HLA.

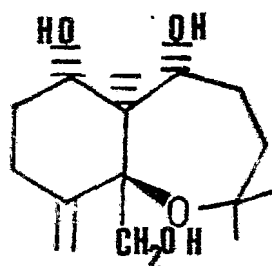
Al tratar la dihidromortonina A con HLA, se obtiene el tetrol esperado (XVIIIa), en bajo rendimiento, el producto principal de esta reacción es el dihidroxi ácido (XVIII).



Este producto puede considerarse como un producto de hidrogenolisis, que se forma por el ataque intramolecular del complejo formado entre HLA y el oxhidrilo en C<sub>4</sub>.

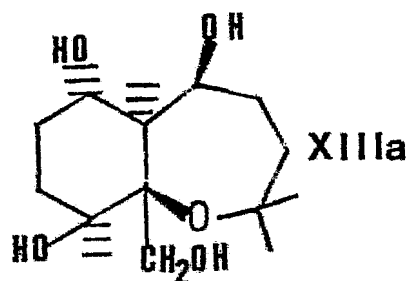
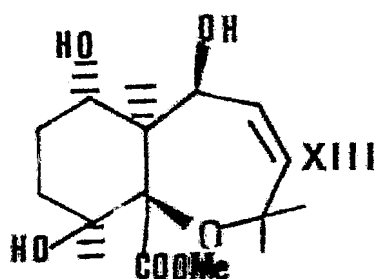


Para probar que este es el mecanismo de formación del producto de hidrogenolisis, se sometió la anhidrodihidromortonina A (XVI), a la reacción con HLA. En esta reacción se obtuvo exclusivamente el triol esperado (XVII) con muy buen rendimiento.



XVII

En el caso de la mortonina C, se sometió el éster metílico de dihidromortonina C a la reducción con HLA, en donde se obtuvo el éster metílico del triol (XIII) y el tetrol de una reacción normal del producto original (XIIIa).



La ausencia del producto de hidrogenolisis en el caso de la mortonina C, apoya la hipótesis de que C<sub>9</sub> en mortonina C tiene una configuración inversa a la de C<sub>9</sub> en la mortonina A, por lo cual el complejo que se forma entre el HLA y el oxhidrilo en C<sub>4</sub> de dihidromortonina A puede atacar al átomo de carbono 9 por la cara β de la molécula y formar el hidroxí ácido; mientras que la mortonina C, el complejo que se forma entre el HLA y el oxhidrilo en C<sub>4</sub> de dihidromortonina C no puede atacar al C<sub>9</sub>, ya que se encuentra el grupo éster del mismo lado que el complejo, es decir en la cara β de la molécula, -- evitandose así la formación del producto de hidrogenolisis.

## C) ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE MORTONINA C.

La estructura de los antibióticos es muy variada. Su actividad biológica, en muchos casos, no depende de una sola característica de su estructura química, sino de varias, como es el caso de las penicilinas y cefalosporinas cuya estructura se caracteriza por tener: a) una estructura  $\beta$ -lactámica, b) un grupo carboxilo libre y c) uno o más grupos amino en la cadena lateral, mientras que las tetraciclinas tienen como esqueleto común un octahidronaftaceno de cuatro anillos condensados.

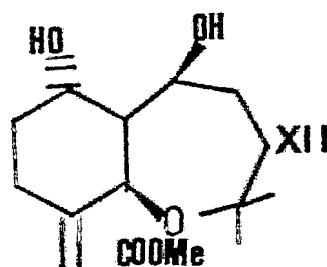
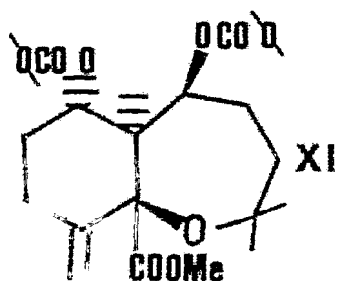
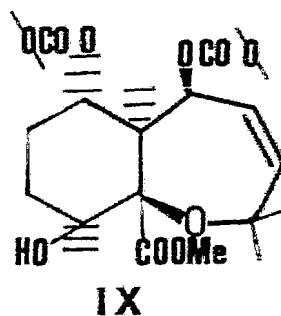
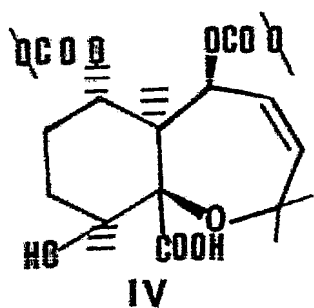
Es por esto que resulta difícil determinar teóricamente cual es grupo responsable de la actividad antimicrobiana de una sustancia, ya que puede depender de un solo grupo funcional de la molécula o de la molécula total.

En el caso de la mortonina C (IV), su estructura se caracteriza por tener: a) un grupo carboxilo libre, b) un alcohol terciario, c) dos grupos ésteres y d) una tetrahidro oxepina. Su actividad biológica puede depender de uno de estos grupos funcionales o de todos estos grupos. Con el fin de determinar lo anterior se obtuvieron una serie de derivados en donde se ha modificado cada uno de estos grupos funcionales (Esquema 3).

De los resultados biológicos realizados se infiere que la sustancia madre, mortonina C, de estos compuestos no es activa frente a los microorganismos probados, después de haberlo realizado bajo diferentes condiciones como son: a) variación del disolvente, b) variación de la concentración, c) prueba con sensidiscos y d) suspensión de mortonina C en el medio de cultivo. Por lo cuál los derivados de esta sustancia ya no fueron probados biologicamente.

También de la realización de pruebas de toxicidad, se deduce que la mortonina C es una sustancia atóxica.

### Esquema 3



CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

- 1.- Se comprueba, en base a las evidencias previamente descritas, que la configuración del centro quiral  $C_9$  en la mortonina A es inversa a la configuración del centro quiral  $C_9$  de la mortonina C.
- 2.- La configuración del centro quiral  $C_9$  del triacetato del tetrol de dihidromortonina A (XIXa) es R, encontrándose el acetato con una orientación  $\alpha$ .
- 3.- La configuración del centro quiral  $C_9$  del triacetato del tetrol de dihidromortonina C (XIVa) es S, encontrándose el acetato con una orientación  $\beta$ .
- 4.- Se comprueba que el producto de hidrogenolisis de dihidromortonina A, es formado por el ataque intramolecular del complejo formado por la dihidromortonina A y HLA.
- 5.- Se comprueba que la mortonina C carece de actividad antimicrobiana y es atóxica bajo las condiciones probadas y frente a los microorganismos de prueba.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y no estan corregidos.

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por cromatoplaaca de gel sílice MercK F-254, usando como revelador sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico - 2N.

Los espectros de I.R. fueron corridos en cloroformo, en un espectrofotómetro Perkin Mod. 337.

Los espectros de RMN<sup>1</sup>H se realizaron en aparato HA-100 y FT-80 Varian. Los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los espectros de masa fueron efectuados en una espectrofotómetro de masas Hitachi Perkin-Elmer 6D de doble foco.

Los analisis elementales fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher, en Bonn, Republica Federal Alemana.

## IV. PARTE EXPERIMENTAL.

## OBTENCION DEL ESTER METILICO DE MORTONINA C

La mortonina C (IV) (0.98 mmoles; 500mg.) en éter etílico se trató con solución etérea de diazometano. Para eliminar el exceso de éste, se adicionó ácido acético, se diluyó -- con acetato de etilo, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  al 10% y solución saturada de NaCl hasta neutralidad, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose 513 mg. de éster metílico de mortonina C (IX). Se recristalizó de acetato de etilo-hexano (rend. 100%), p.f. 120-121°C. I.R. (espectro #1)  $\nu$  -- máx.: 3530 (oxhidrilo), 1725 (carbonilos de ésteres), 1590 y -- 1605 (insaturaciones aromáticas). RMN<sup>1</sup>H (espectro #2)  $\delta$ : 8.1-7.1 (m, 10H, aromáticos); 6.42 (d,d, J=4, 2Hz, 1H, H<sub>9</sub>); 5.84 (d,d, - J=12, 5Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 5.75 (d,d, J=12, 2Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 5.43 (d,d, - J=12, 4Hz, 1H, H<sub>8</sub>); 3.78 (s, 3H, Me de éster metílico); 1.72 (s, 3H, Me en C<sub>4</sub>); 1.54 (s, 3H, Me en C<sub>11</sub>); 1.45 (s, 3H, Me en C<sub>11</sub>); 1.36 (s, 3H, Me en C<sub>10</sub>). Analisis calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> de C-68.95%, H-6.56%, O-24.49%. Encontrado: C-68.5%, H-6.54%, O-24.75%. P.M. 522. E.M. fragmentos a m/z 400 (M<sup>+</sup> -122) (1%); m/z 341 (-400-59) (1%); m/z 219 (341-122) (1%); m/z 202 (219-17) (7%); m/z -105 (100%).

HIDROGENACION CATALITICA DEL ESTER METILICO DE  
MORTONINA C

El éster metílico de mortonina C (IX) (0.958 mmoles; 500mg.) en acetato de etilo (10 ml.), se redujó catalíticamente usando como catalizador Pd/C 10% (50mg.), siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. El éster metílico de dihidromortonina C (X) (451mg.) obtenido se recristalizó de acetato de etilo-hexano (rend. 90%), p.f. 166-167°C. I.R. (espectro #3) v máx.: 3530 (oxhidrilo), 1715 y 1745 (carbonilos de ésteres), 1585 y 1605 (insaturaciones aromáticas). RMN<sup>1</sup>H (espectro #4) --  $\delta$ : 6.7-8.1 (m, 10H, aromáticos); 6.08 (d,d, J=10, 4Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 5.25 (d,d, J=11, 3Hz, 1H, H<sub>9</sub>); 3.95 (s, 3H, Me de éster metílico); 3.5 (señal intercambiable con D<sub>2</sub>O, -OH en C<sub>4</sub>); 1.7 (s, 9H, Me en C<sub>4</sub>, 2Me en C<sub>11</sub>); 1.5 (s, 3H, Me en C<sub>10</sub>). P.M. calculado para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> de 524. E.M. fragmentos a m/z 446 (M<sup>+</sup>-78); m/z -- 404 (M<sup>+</sup>-122) (5%); m/z 221 (343-122) (5%); m/z 204 (221-17) (1%); m/z 149 (37.7%); m/z 105 (100%).

OBTENCION DEL ESTER METILICO DE ANHIDRODIHIDRO-  
MORTONINA C

El éster metílico de dihidromortonina C (X) (0.859 - mmoles; 450 mg.) disueltó en piridina, se trató en frío (0-5°C)

con cloruro de tionilo (2 ml.), durante 2 hrs. Se vertió sobre hielo, formándose un precipitado, se filtró a vacío y lavó con  $H_2O$ . El producto sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y concentró a vacío. - Obteniéndose 398 mg. de éster metílico de anhidrodihidromortonina C (XI), recristalizado de acetato de etilo-hexano (rend. - 91%), p.f. 184-185°C. I.R. (espectro #5) v máx.: 1715 y 1735 (carbonilos de ésteres), 1585 y 1605 (insaturaciones aromáticas), 1645 y 910 (metileno exocíclico).  $RMN^1H$  (espectro #6)  $\delta$ : 5.8-8.1 (m, 10H, aromáticos); 6.22 (d,d, J=10, 6Hz, 1H,  $H_1$ ); - 5.7 (d,d, J=12, 3Hz, 1H,  $H_9$ ); 5 (d, J=2Hz, 1H, protón vinílico) 4.5 (d, J=2Hz, 1H, protón vinílico); 3.85 (s, 3H, Me de éster metílico); 1.61 (s, 3H, Me en  $C_{10}$ ); 1.46 (s, 6H, 2Me en  $C_{11}$ ). - P.M. calculado para  $C_{30}H_{34}O_7$  de 506. E.M. fragmentos a  $M^+506.7$  (0.1%); m/z 384 ( $M^+-122$ ) (0.5%); m/z 325 (384-59) (0.1%); m/z - 203 (325-122) (2%); m/z 135.2 (8.5%); m/z 105 (100%).

#### REDUCCION DEL ESTER METILICO DE ANHIDRODIHIDRO- MORTONINA C

Se suspendió el hidruro doble de litio y aluminio - (270mg.) en tetrahydrofurano (22 ml.), se añadió el éster metílico de anhidrodihidromortonina C (XI) (0.693 mmoles; 350 mg.), disuelto en tetrahydrofurano, se colocó bajo atmósfera de argón.

con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se le adicionó en frío (0-5°C), acetato de etilo (5 ml.), y solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1 ml.), se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose 180 mg. de éster metílico de didesbenzoil anhidrodihidromortonina C (XII), recristalizado de acetato de etilo-hexano (rend. 87%). p.f. 188-189°C. I.R. (espectro #7)  $\nu_{\text{máx.}}$ : 3200 (oxhidrilos), 1730 (carbonilo de éster metílico), 1605 y 910 (metileno exocíclico). RMN<sup>1</sup>H (espectro #8)  $\delta$ : 4.8 (d, J=2Hz, 1H, protón vinílico); 4.4 (d,d, J=10, 5Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.35 (d, J=2Hz, 1H, protón vinílico); 4.15 (d,d, J=10, 4Hz, 1H, H<sub>9</sub>); 3.7 (s, 3H, Me de éster metílico); 3.2 (señal intercambiable con D<sub>2</sub>O, OH); 1.35 (s, 9H, 2Me en C<sub>11</sub>, Me en C<sub>10</sub>). Analisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> de C-64.4%, H-8.7%, O-26.81%. Encontrado: C-64.1%, H-8.62%, O-26.7%. P.M. 298. E.M. fragmentos a m/z 283 (M<sup>+</sup>-15) (0.2%); m/z 265 (283-18) (0.2%); m/z 181 (265-83) (--50%); m/z 150 (100%); m/z 123 (181-58) (83%).

#### TRATAMIENTO DEL ESTER METILICO DE DIHIDROMORTONINA C CON HLA Y ACETILACION DE PRODUCTOS.

A una suspensión de hidruro doble de litio y aluminio (563 mg.) en tetrahidrofurano (45 ml.), se le añadió el éster metílico de dihidromortonina C(X) (0.95 mMoles; 500mg.) disueltó en tetrahidrofurano, se colocó bajo atmósfera de argón, con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 4 hrs.

Se adicionó en frío (0-5°C), acetato de etilo (5 ml.) y solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1 ml.), se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose 214 mg. de productos reducidos, el éster metílico de didesbenzoil de dihidromortonina C (XIII) y el tetrol de dihidromortonina C (XIIIa). Los cuales fueron acetilados.

La acetilación de estos productos se llevo a cabo, disolviéndolos en piridina (4ml.), se le adicionó anhídrido acético (4 ml.), se dejó reaccionar durante 4hrs. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fué diluída con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml.), extraída con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con -- HCl 10%, con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$  hasta neutralidad. Se se<sub>u</sub>có con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose dos productos, el diacetato del éster metílico de dihidromortonina C (XIV) y el triacetato del tetrol de dihidromortonina C (XIVa), los cuales fueron separados por cromatografía en placa preparativa con una mezcla de acetato de etilo-hexano -- (6:4).

XIV. I.R. (espectro # 9) v máx.: 3420 (oxhidrilo), - 1730 (carbonilos de ésteres), 1705 (carbonilos de acetatos). -  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro #10)  $\delta$ : 5.65 (d, d,  $J=10$ , 4Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ); 4.65 (d, d,  $J=4$ , 6Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ); 3.85 (s, 3H, Me de éster metílico); 3.7- (señal intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ , -OH en  $\text{C}_4$ ); 2.2 y 2.1 (2s, de - 3H cada uno, 2Me de acetatos en  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_9$ ); 1.4 (s, 9H, Me en  $\text{C}_2$ ,



2Me en C<sub>11</sub>); 1.2 (s, 3H, Me en C<sub>10</sub>). P.M. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub> de 400. E.M. fragmentos a m/z 340 (M<sup>+</sup>-60) (12.2%); m/z 280 - (340-60) (2%); m/z 262 (280-18) (0.1%); m/z 199 (25%); m/z 139 - (199-59) (20%); m/z 179 (37%); m/z 135.5 (25.5%). p.f. 148-150-°C. 218 mg. (rend. 54.4%).

XIVa I.R. (espectro #11) v máx.: 3420 (oxhidrilo), 1730 (carbonilos de acetatos). RMN<sup>1</sup>H (espectro #12) δ: 5.3 (m, 1H, H<sub>1</sub>); 4.9 (m, 1H, H<sub>9</sub>); 4.25 (sistema AB, J=12Hz, metileno-- en C<sub>6</sub>); 2.06, 2.03 y 2.0 (3s, 3H cada uno, 3Me de acetatos);-- 1.3 (s, 3H, Me en C<sub>11</sub>); 1.25 (s, 3H, Me en C<sub>4</sub>); 1.15 (s, 3H, - Me en C<sub>10</sub>); 1.07 (s, 3H, Me en C<sub>11</sub>). P.M. calculado para C<sub>21</sub>-- H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> de 414. E.M. fragmentos a m/z 338 (M<sup>+</sup>-76) (2.4%); m/z 278 (338-60) (2%); m/z 218 (278-60) (2%); m/z 177 (35%); m/z 149 (41%) m/z 137 (10%); m/z 79 (15%). Se obtuvieron 72mg. (rend. 17%).

#### TRANSFORMACION DE MORTONINA C EN MORTONINA A

La mortonina C (IV) (0.192 mmoles; 100mg.) se disol-- vió en metanol (10 ml.) se le adicionó KHCO<sub>3</sub> (20mg.) se dejó - reaccionar a temperatura ambiente y con agitación magnética du-- rante 26 hrs. La mezcla de reacción fué diluída con solución - de HCl 10% hasta neutralidad; se extrajo con acetato de etilo, lavandose la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose una mezcla de des--

productos, mortonina A (III) y producto recuperado; que fueron separados por cromatografía en placa preparativa, con una mezcla de acetona-benceno (1.5:8.5). Se obtuvieron 8 mg. de mortonina A (III), (rend. 10%), p.F. 199-200°C, que se identificó -- por comparación con muestra auténtica.

## REACCIONES DE MORTONINA A

### HIDROGENACION CATALITICA DE MORTONINA A

La mortonina A(III) (1.3 mmoles; 500mg.) en acetato de etilo (10 ml.), se redujo catalíticamente, usando como catalizador Pd/C 10% (50mg.), siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Obteniéndose 500 mg. de dihidromortonina A (XV), recristalizada de acetato de etilo-hexano (rend. 98%), p.f. 159-161°C. I.R. (espectro #13) v máx.: 3550 (oxhidrilo), 1780 ( $\gamma$ -lactona), 1710 (carbonilo de éster), 1590 y 1605 (insaturaciones aromáticas). RMN<sup>1</sup>H (espectro #14)  $\delta$ : 8-7.5 (m, 5H, aromáticos); 5.8 (d,d, J=12, 4.6Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 4.45 (d,d, J=6, -- 3Hz, 1H, H<sub>9</sub>); 3.75 (señal intercambiable con D<sub>2</sub>O, -OH en C<sub>4</sub>); 1.5 (s, 12H, Me en C<sub>4</sub>, 2Me en C<sub>11</sub> y Me en C<sub>10</sub>). P.M. calculado para C<sub>22</sub> H<sub>28</sub> O<sub>6</sub> de 388. E.M. fragmentos a m/z 344 (M<sup>+</sup>-44) (78); m/z 222 (344-122) (108); m/z 204 (222-18) (108); m/z 105 (1008).

### OBTENCION DE LA ANHIDRODIHIDROMORTONINA A

La dihidromortonina A (XV) (1.29 mmoles; 500mg.) disuelta en piridina (5ml.), fué tratada en frío (0-5°C) con cloruro de tionilo (2ml.) durante 2 hrs; se vertió sobre hielo, - formándose un precipitado que se filtró a vacío y lavó con H<sub>2</sub>O. El producto obtenido se disolvió en acetato de etilo, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose 443 mg. de anhidrodihidromortonina A (XVI) (rend. 93%), se - recristalizó de acetato de etilo-hexano, p.f. 194-196°C. I.R. - (espectro # 15) y máx.: 1780 (γ-lactona), 1710 (carbonilo de - éster), 1590 y 1605 (insaturaciones aromáticas), 1655 y 920 - (metileno exocíclico). RMN<sup>1</sup>H (espectro #16) δ: 8.15 -7.25 (m, - 5H, aromáticos); 6.05 (d,d, J=10, 5Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 5.4 (d, J=1Hz, 1H, protón vinílico); 5 (d, J=1Hz, 1H, protón vinílico); 4.45 (t, J=3Hz, 1H, H<sub>9</sub>); 1.35 y 1.2 (2s, 9H, 2Me en C<sub>11</sub>, Me en C<sub>10</sub>). P.M. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> de 370. E.M. fragmentos a m/z --- 370.3 (M<sup>+</sup>) (0.7%); m/z 248 (M<sup>+</sup>-122) (4.5%); m/z 204 (248-44) (10%) m/z 176 (7.5%); m/z 149 (5%); m/z 105 (100%).

### REDUCCION DE LA ANHIDRODIHIDROMORTONINA A

#### CON HLA.

El hidruro doble de litio y aluminio se suspendió

en tetrahydrofurano (30 ml.), se añadió la anhidrodihidromortona A (XVI) (1.1 mmoles; 400mg.), disuelta en tetrahydrofurano, se colocó bajo atmósfera de argón, con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se le adicionó en frío (0-5°C) acetato de etilo (5 ml.) y solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1 ml.), se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose 206 mg. - de desbenzoil triol anhidrodihidromortonina A (XVII) recristalizado de acetato de etilo-hexano (rend. 71%). p.f. 185-187°C. - I.R. (espectro #17) v máx.: 3350 (oxhidrilos), 1635 y 930 (metileno exocíclico).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro #18)  $\delta$ : 4.8 (s, 2H, protones vinílicos); 4.15 (sistema AB,  $J=13\text{Hz}$ , 2H, metileno en  $\text{C}_6$ ); 4.1 (m, 2H,  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_9$ ); 1.35 (s, 3H, Me en  $\text{C}_{10}$ ); 1.22 (s, 3H, Me en  $\text{C}_{11}$ ); 1.0 (s, 3H, Me en  $\text{C}_{11}$ ). P.M. calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$  de 270. E.M. fragmentos para  $m/z$  239 ( $\text{M}^+-31$ ) (13.3%);  $m/z$  123 - (239-116) (48.4%);  $m/z$  99 (100%);  $m/z$  81 (123-32) (51.1%).

#### TRATAMIENTO DE DIHIDROMORTONINA A CON HLA

##### ACETILACION DE PRODUCTOS

A una suspensión de hidruro doble de litio y aluminio (2 g.) en tetrahydrofurano (50 ml.), se le añadió dihidromortonina A (XV) (1.3 mmoles; 500mg.) disuelta en tetrahydrofurano, se colocó bajo atmósfera de argón, con agitación magnética y a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se le adicionó en -

frío (0-5°C), acetato de etilo (5 ml.) y solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1 ml.), se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose una mezcla de dos productos reducidos, el tetrol esperado --- (XVIIIa) en bajo rendimiento y el dihidroxi ácido (XVIII) el cual fué metilano con diazometano en solución etérea y posteriormente acetilados.

La acetilación de estos productos se llevó a cabo -- disolviéndose en piridina (4ml.), se le adicionó anhídrido acético (4ml.), se dejó reaccionar a una temperatura de 50-60°C durante 5hrs. La mezcla de reacción fué diluída con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) extrída con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con HCl 10%, con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$  hasta neutralidad, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a vacío. Obteniéndose 20 mg. de triacetato de tetrol de dihidromortonina A (XIXa) y 100 mg. de monoacetato de éster metílico de dihidromortonina A (XIX).

XIX.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro #19)  $\delta$ : 5.2 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ); 3.8 (s, 3H, Me de éster); 2.1 (s, 3H, Me de acetato); 3.5 (señal intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ , -OH en  $\text{C}_4$ ); 1.4, 1.3, 1.25 y 1.2 (4s, 12H, Me en  $\text{C}_4$ , Me en  $\text{C}_{10}$ , 2Me en  $\text{C}_{11}$ ).

XIXa  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro #20)  $\delta$ : 5.3 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ); 5 (m, 1H,  $\text{H}_9$ ) 4.75 (sistema AB,  $J=11.3$  Hz, 2H, metileno en  $\text{C}_6$ ); 2.15 (s, 9H, 3Me de acetatos,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_9$ ); 1.5 (s, 12H, Me en  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_{10}$  y  $\text{C}_{11}$ ).

PRUEBAS BIOLÓGICAS REALIZADAS A MORTONINA C.

Se realizaron estudios de perfil neurofarmacológico (Irwin, 1959) en ratones machos de la cepa taconic de 20-30 g., se inyectaron por vía intraperitoneal, las siguientes dosis: 10, 30, 100, 300, 1000 mg/Kg.

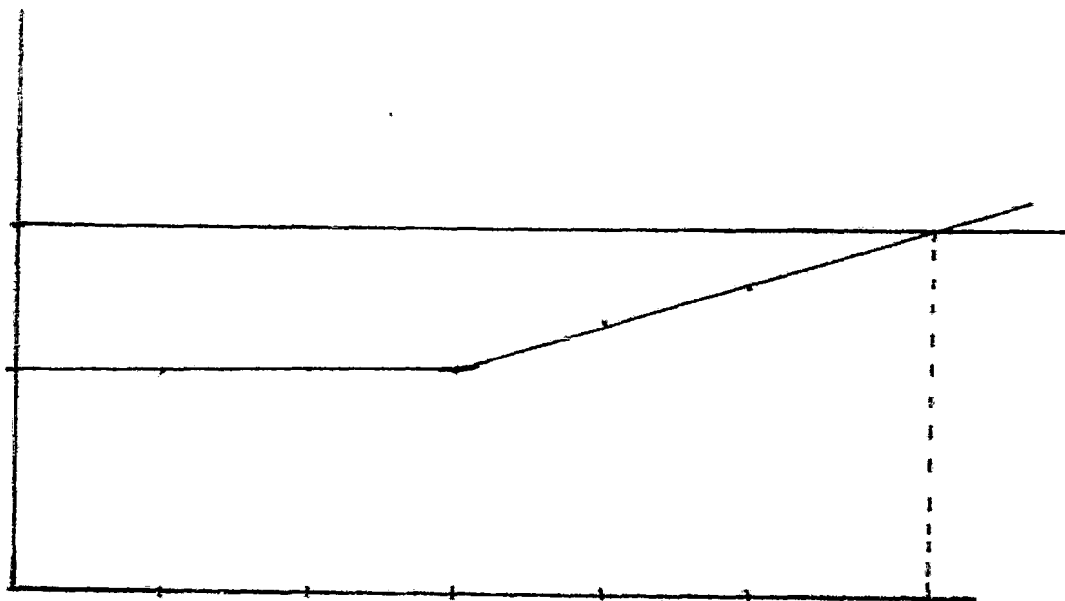
RESULTADOS: A las dosis probadas se observó que la -mortonina C no modificó los efectos, sobre sistema locomotor, -conducta, secreciones y temperatura corporal.

TOXICIDAD AGUDA: Esta prueba fué realizada en ratón macho, cepa taconic, de peso entre 20-30 g. Se probaron cinco dosis diferentes de mortonina C disuelta en metilcelulosa, por vía intraperitoneal, en lotes de 10 ratones cada uno. Las dosis probadas fueron 300, 547.8, 1000, 1732 y 3000 mg/Kg. Los resultados de esta prueba fueron los siguientes:

#Animales muertos/#Animales probados	Dosis probadas. mg/Kg.
0/10	300.0
0/10	547.8
0/10	1000.0
1/10	1732.0
2/10	3000.0

## CALCULO DE LA DOSIS LETAL 50.

Dosis mg/Kg.	Log. Dosis	% EFECTO	Unidades Probitas
300.0	2.4771	0	3.0325
547.8	2.7383	0	3.0325
1000.0	3.0000	0	3.0325
1732	3.2385	10	3.718
3000.0	3.4771	20	4.158



DL<sub>50</sub> = 7499 mg/Kg.

INVESTIGACION DE LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA  
DE LA MORTONINA C.

1.- Se realizó en primer lugar la determinación de la concentración mínima inhibitoria de mortonina C, utilizando tween 80 y metil celulosa como disolvente. Se probó contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. - La concentración inicial fué de 50 µg/ml., realizándose un total de 10 diluciones. La incubación fué de 24 hrs., a 37°C, en agar Muller Hinton. Los resultados obtenidos fueron:

Mortonina C: NEGATIVO.

2.- Variación del disolvente:

A) El disolvente empleado fué tween 80 y alcohol -- etílico 70% (9:1) calentado a 80°C. La concentración de mortonina C fué de 2 mg/ml. Se emplearon como controles positivos - tetraciclina y estreptomycinina, y como controles negativos la mezcla de disolventes. Se probó nuevamente frente a: *Ps. aeruginosa*, *E coli* y *S. aureus*. La incubación fué 24 hrs., a 37°C en agar Muller Hinton. Los resultados obtenidos fueron:

Mortonina C: NEGATIVO.

Tetraciclina y estreptomycinina: POSITIVO.

Mezcla de disolventes: NEGATIVO.



B) El disolvente empleado fué alcohol etílico 70%, la concentración de mortonina C fué de 2 mg/ml. Se emplearon - controles positivos a tetraciclina y estreptomycinina, y como -- controles negativos el disolvente empleado. Se probó nuevamente contra *Ps. aeruginosa*, *E. coli* y *S. aureus*. La incubación - fué de 24hrs., a 37°C en agar Muller Hinton. Los resultados ob-  
tenidos bajo estas condiciones, fueron:

Mortonina C: NEGATIVO.

Tetraciclina y estreptomycinina: POSITIVO.

Disolvente empleado: POSITIVO.

### 3.- Sensidiscos con mortonina C.

La concentración de mortonina C, usada por disco fué de 1.5 mg/ml. Probada contra *E. coli*, *S aureus* y *Salmonella typhi*. La incubación fué de 24hrs. a 37°C en agar Muller Hinton, los resultados obtenidos bajo estas condiciones fueron:

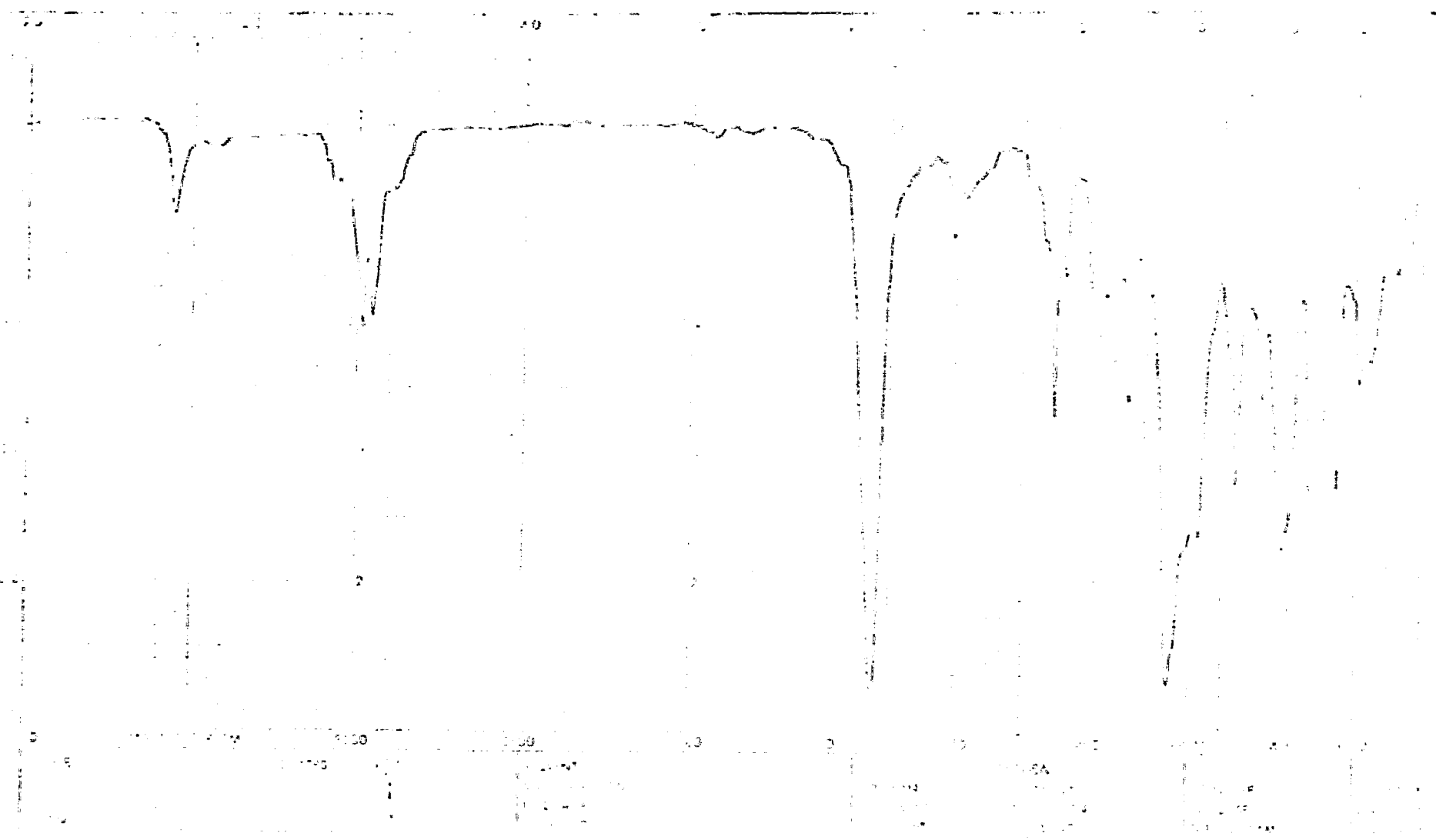
Mortonina C: NEGATIVO.

### 4.- Adición de mortonina C al medio de cultivo.

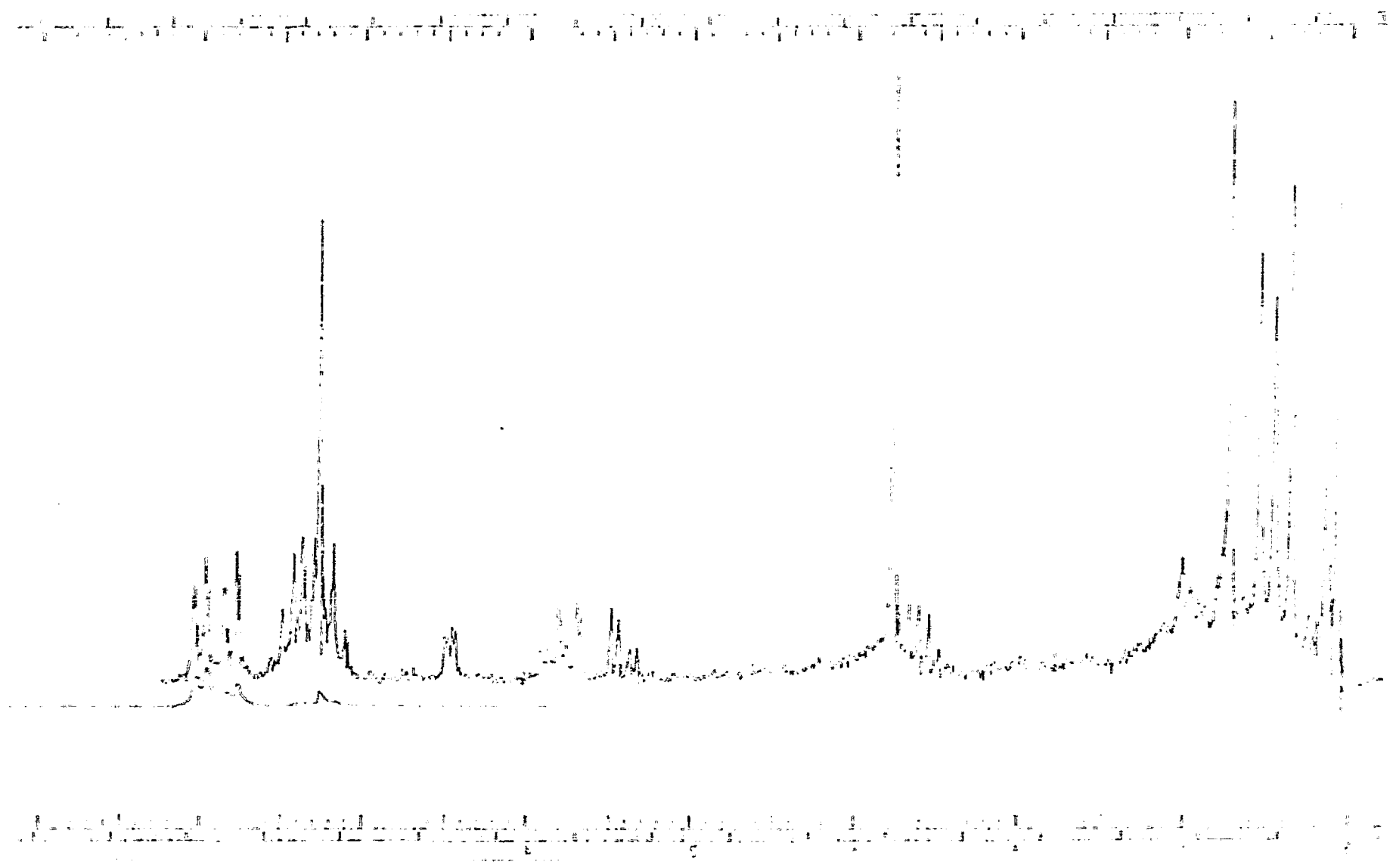
Se adicionó mortonina C al medio de cultivo, Muller Hinton, en una concentración de 5mg/ml de medio. Se probó contra *E. coli*, *S. aureus* y *Salmonella typhi*. La incubación fué - de 24 hrs., a 37°C, Los resultados obtenidos fueron:

Mortonina C: NEGATIVO.

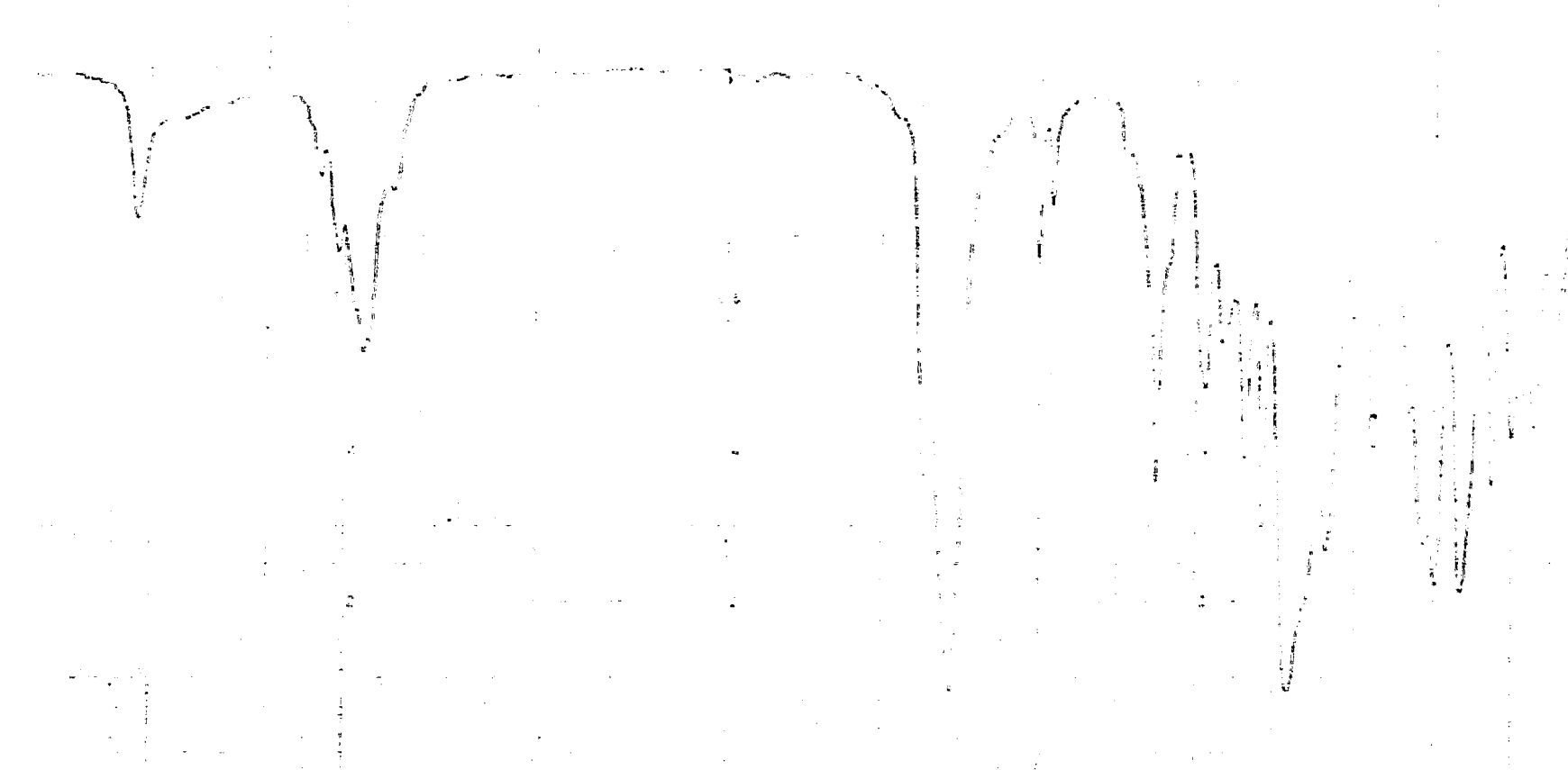
**ESPECTROS**



ESPECTRO No 1

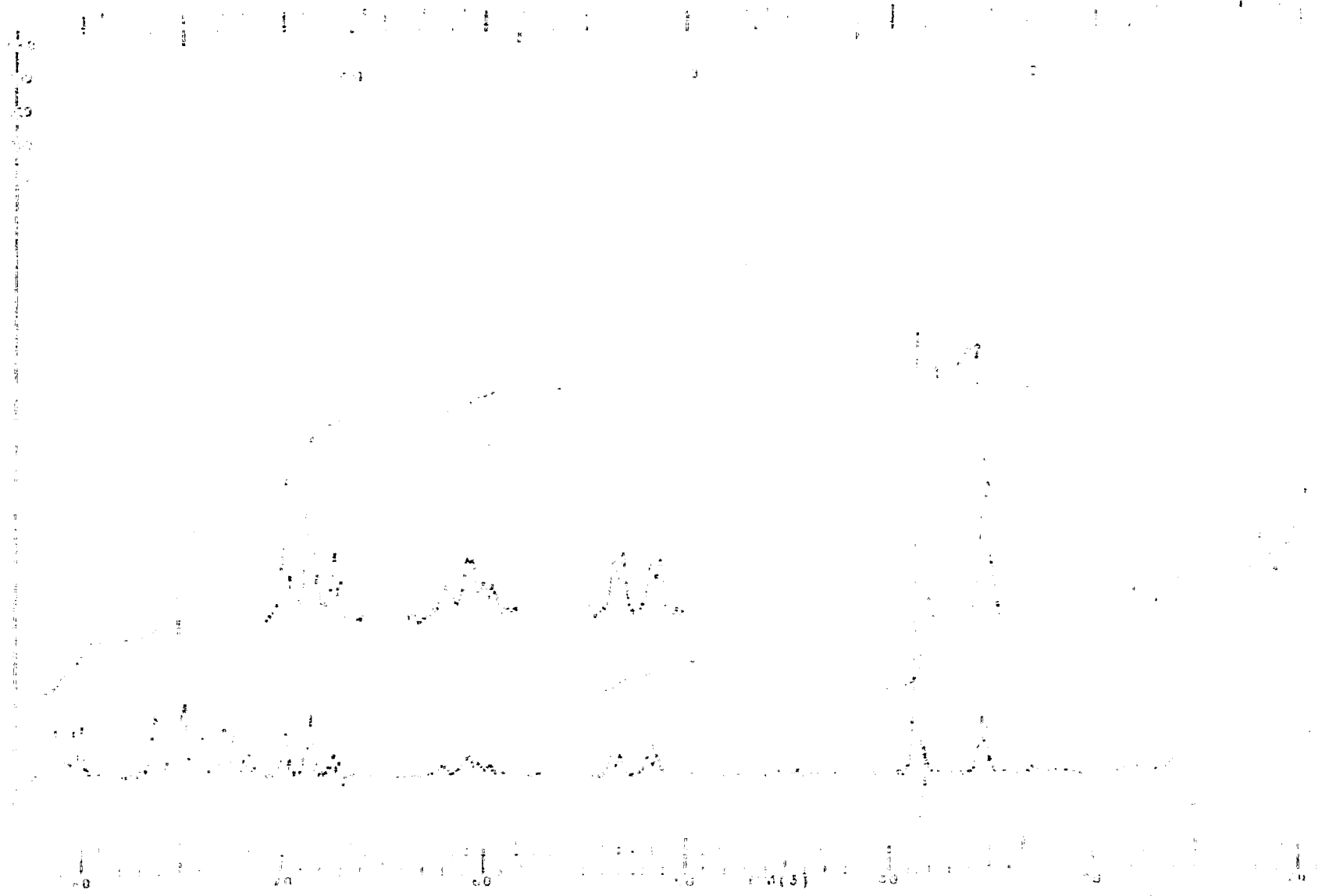


ESPECTRO No 2

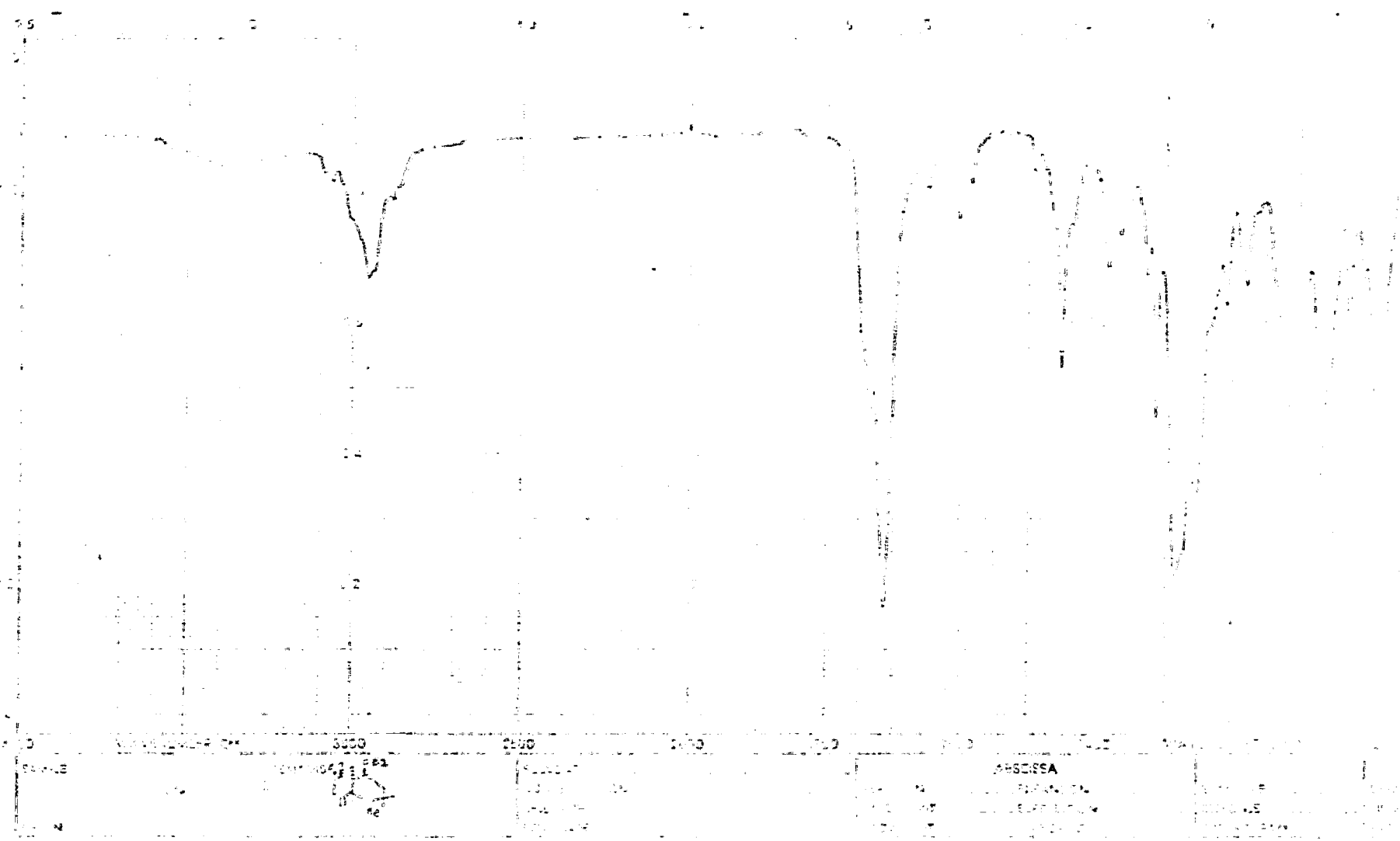


4000	3000	2000	1500	1000	500
cm⁻¹	cm⁻¹	cm⁻¹	cm⁻¹	cm⁻¹	cm⁻¹
MARKS	166-167	EDU 247	AN-SCPSA		
		STANFORD	STANFORD		
		STANFORD	STANFORD		
		STANFORD	STANFORD		

ESPECTRO No 3

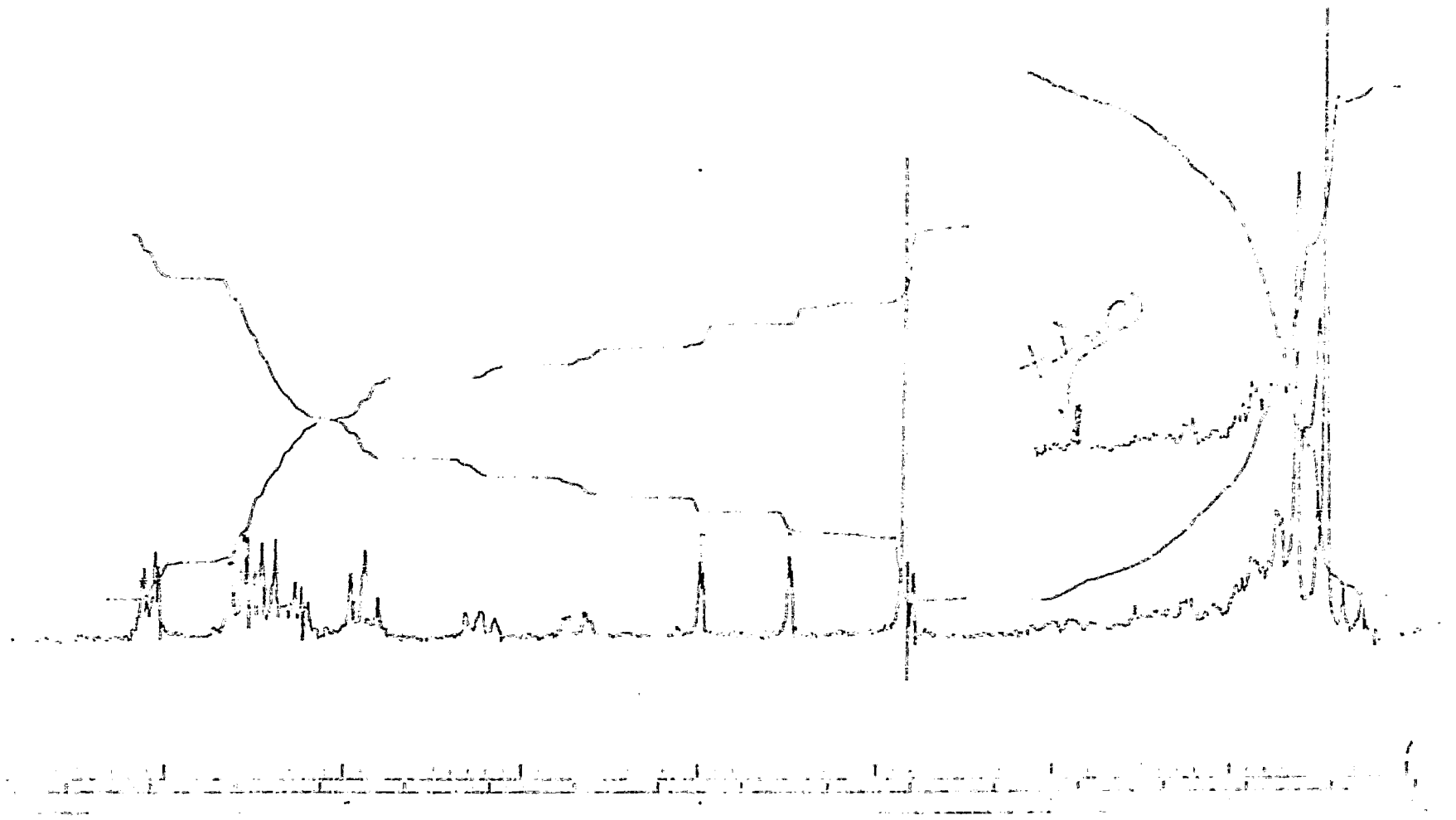


ESPECTRO No 4



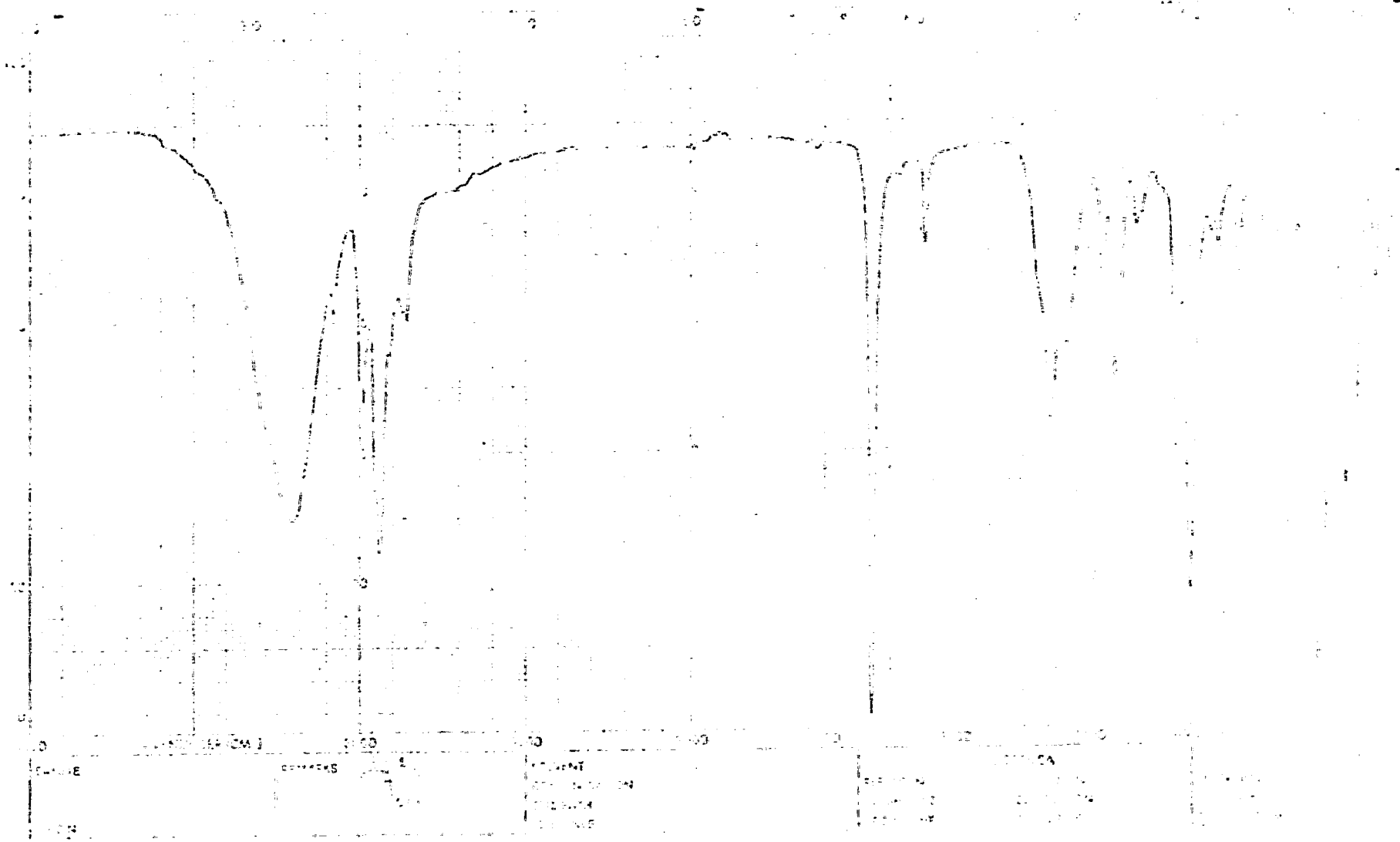
ESPECTRO No 5

ESPECTRO No 6



ESPECTRO No 6





NAME

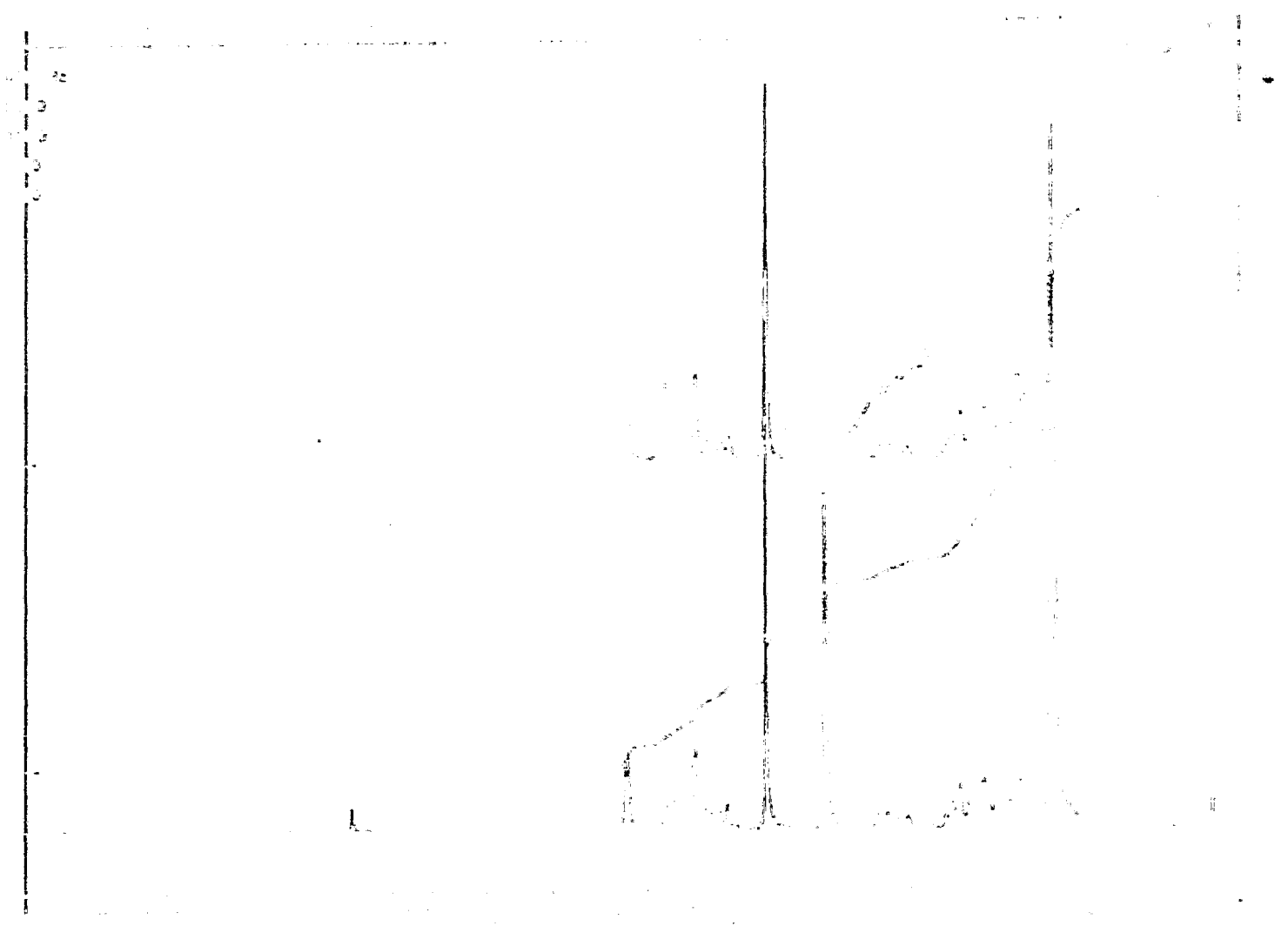
REMARKS

SOLVENT  
 PREPARATION  
 THICKNESS  
 TEMPERATURE

EXPERIMENTAL  
 DATE  
 OPERATOR

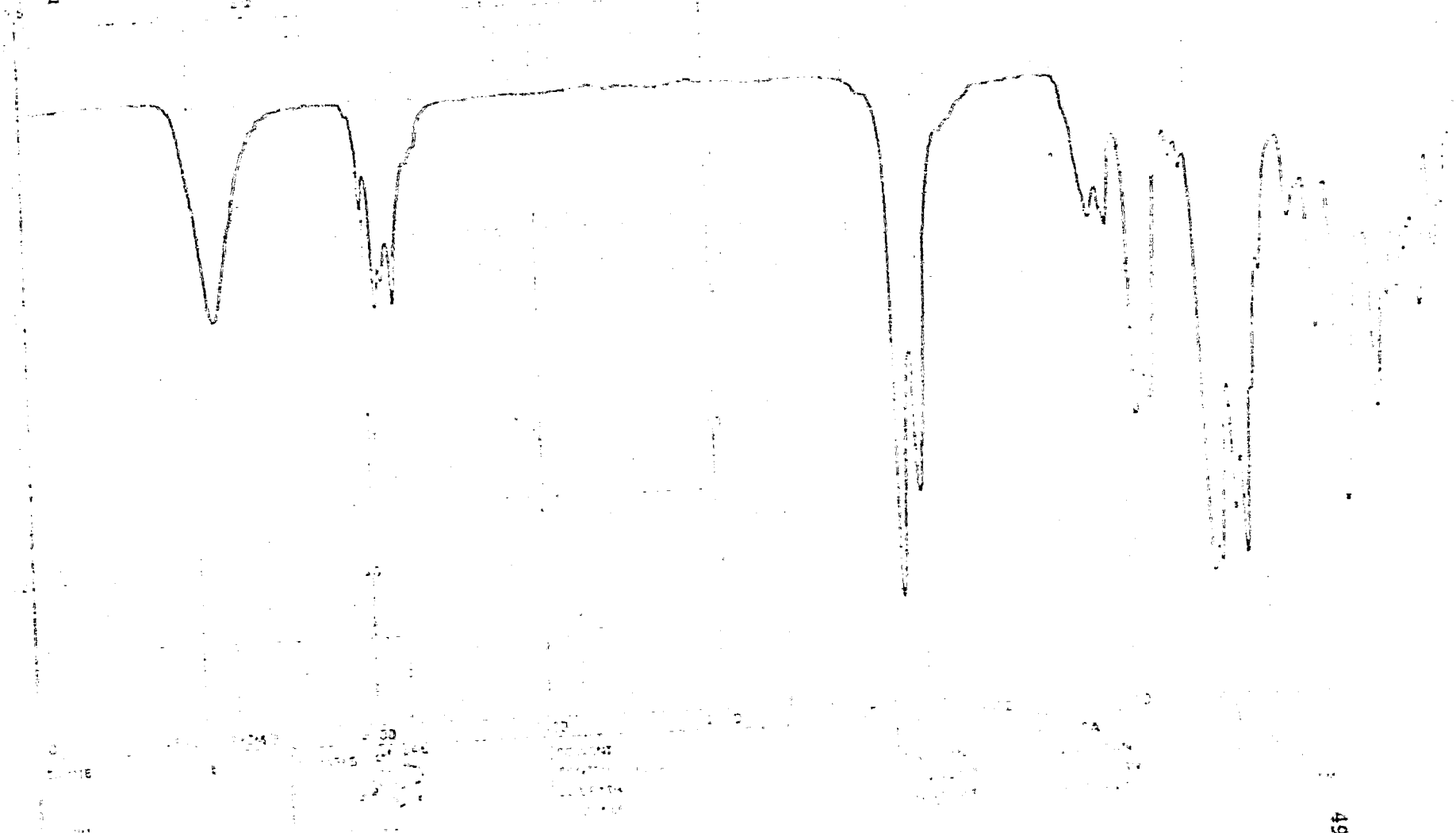
ANALYST

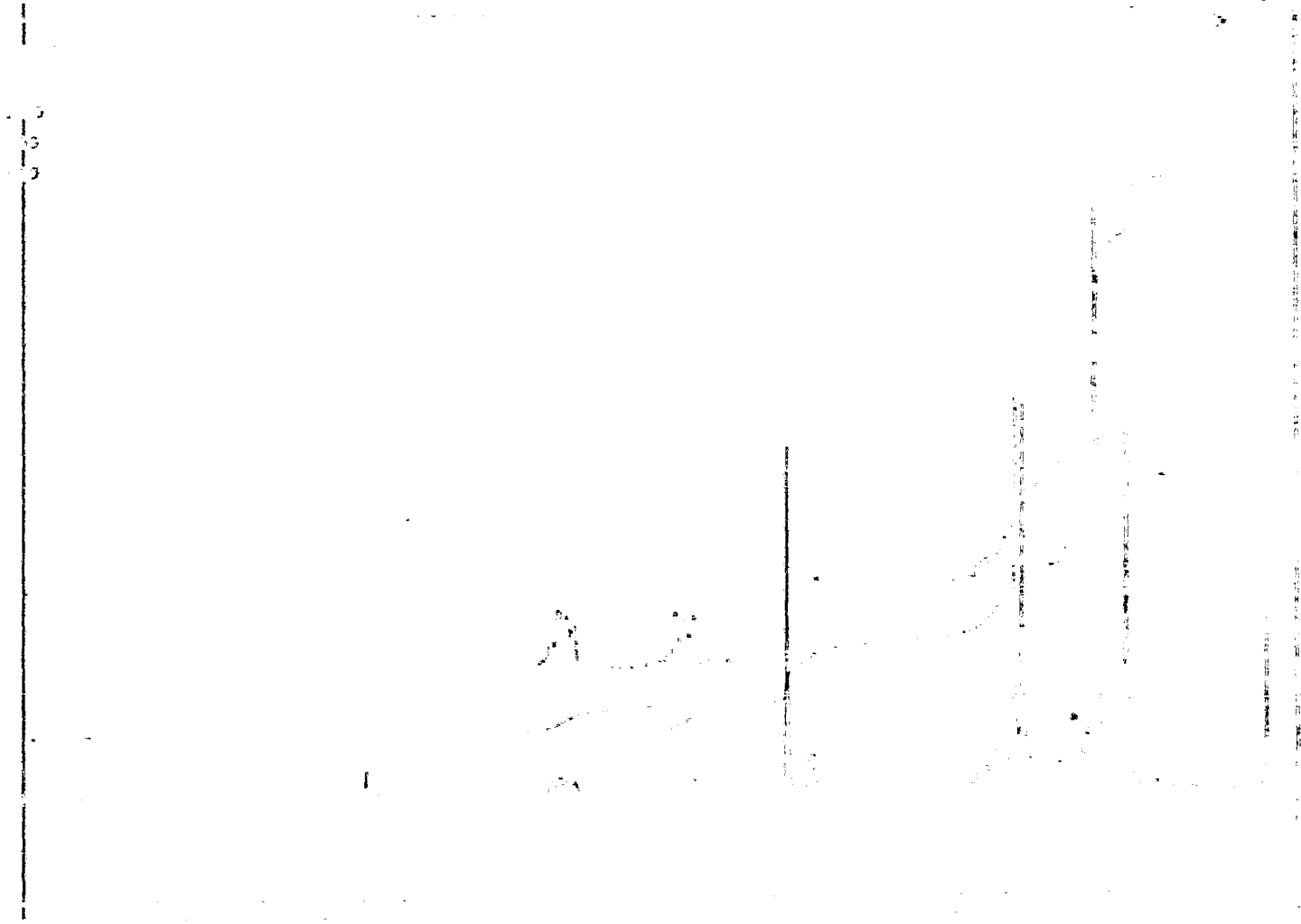
ESPECTRO No 7



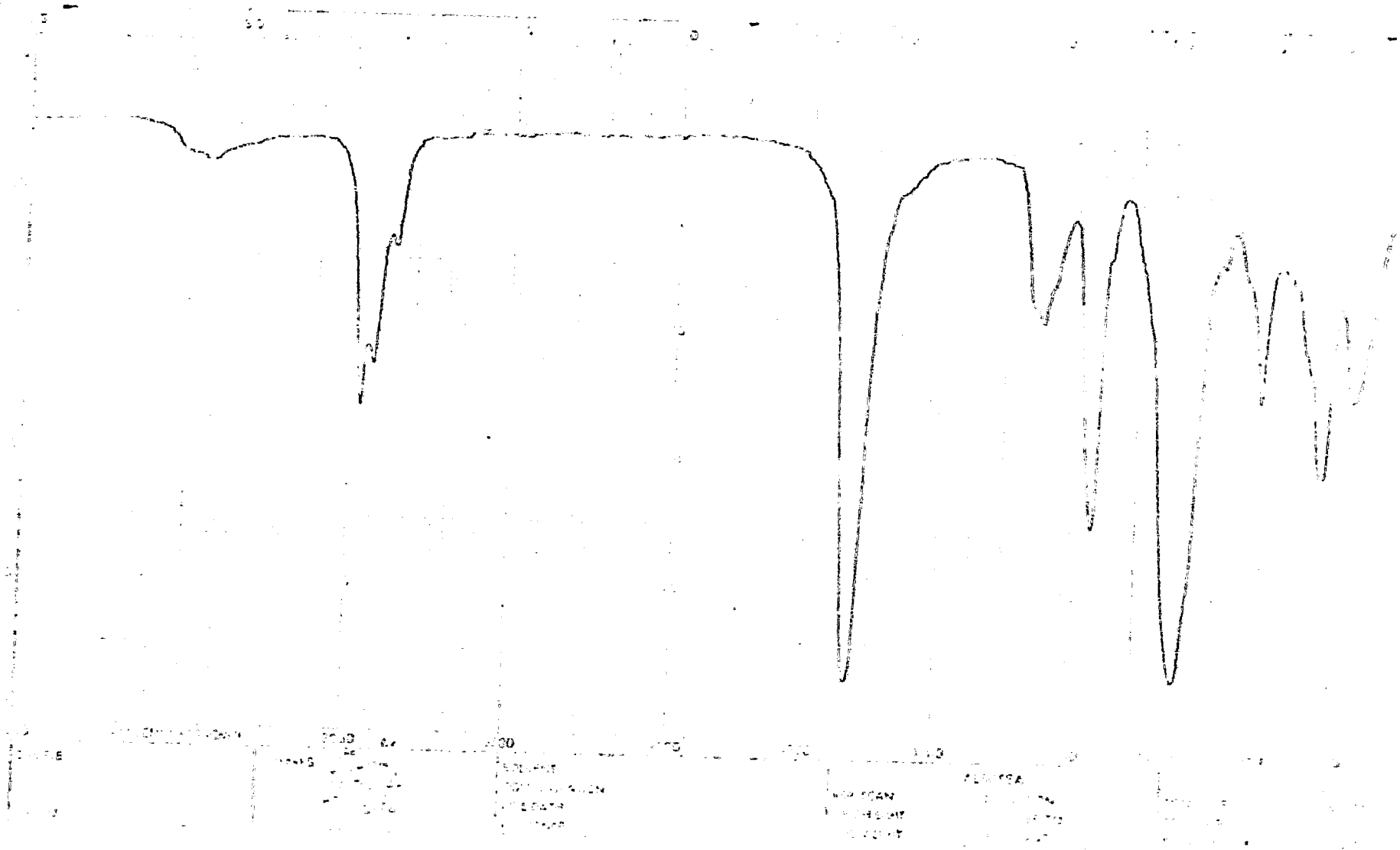
ESPECTRO No 8

ESPECTRO No 9

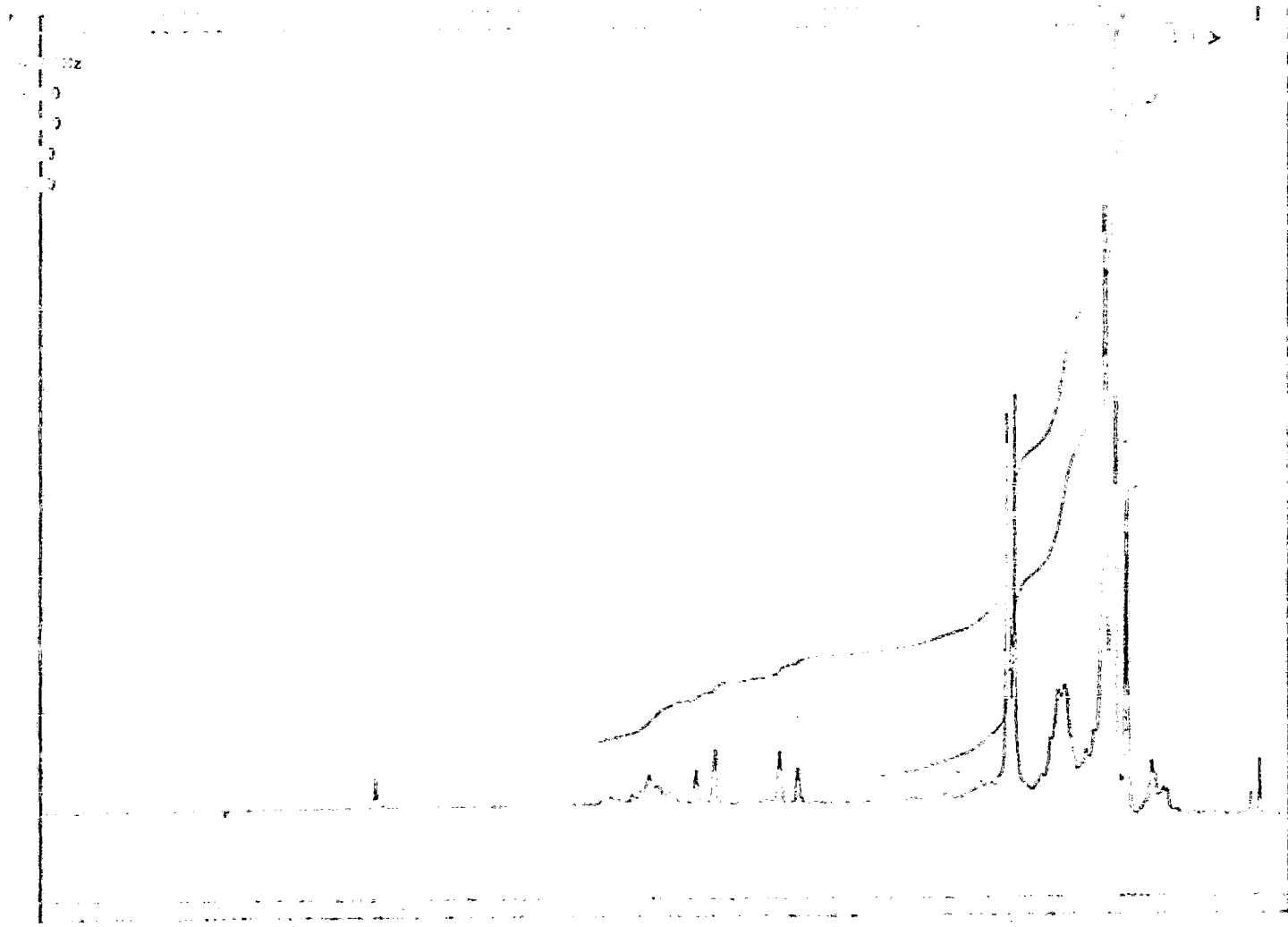




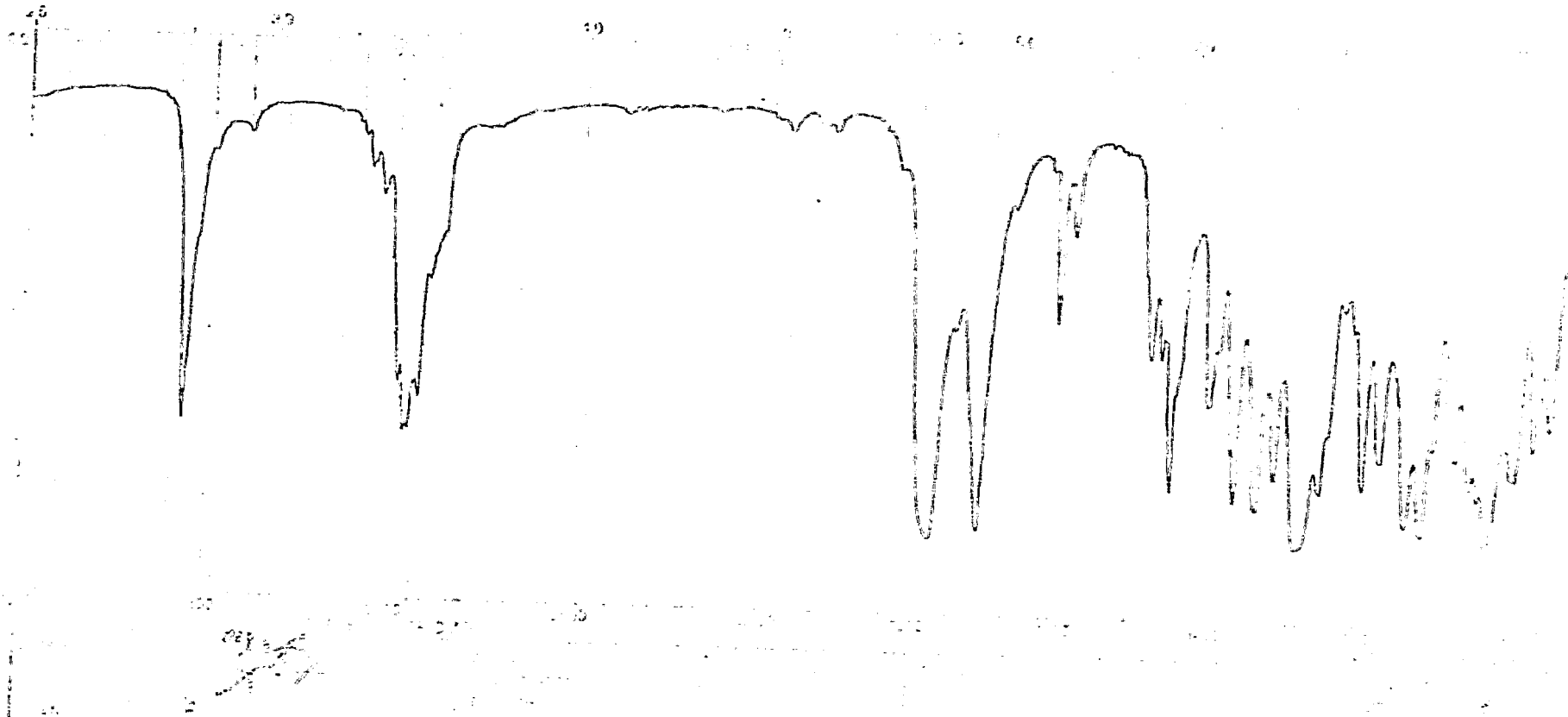
ESPECTRO No 10



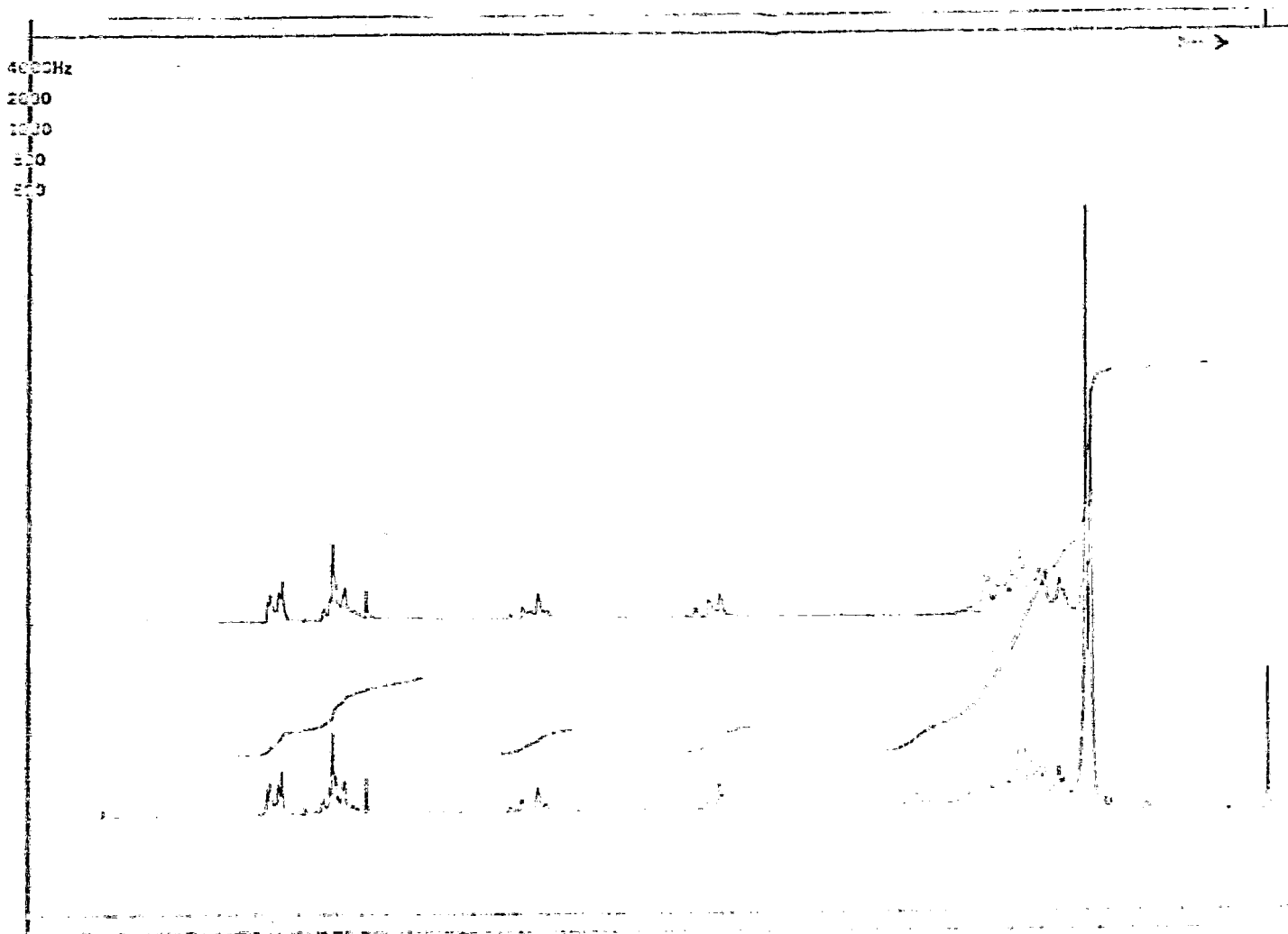
ESPECTRO No 11



ESPECTRO No 12



ESPECTRO No 13



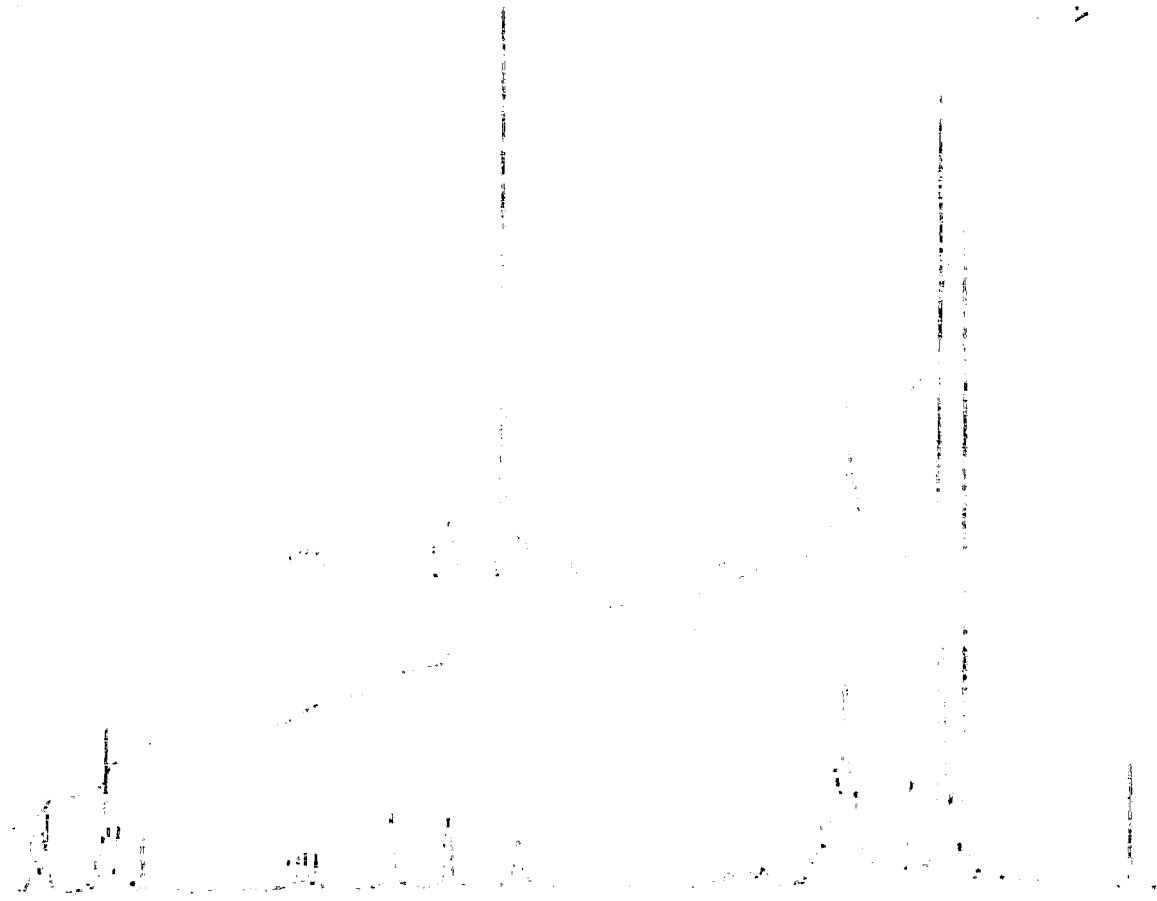
ESPECTRO No 14



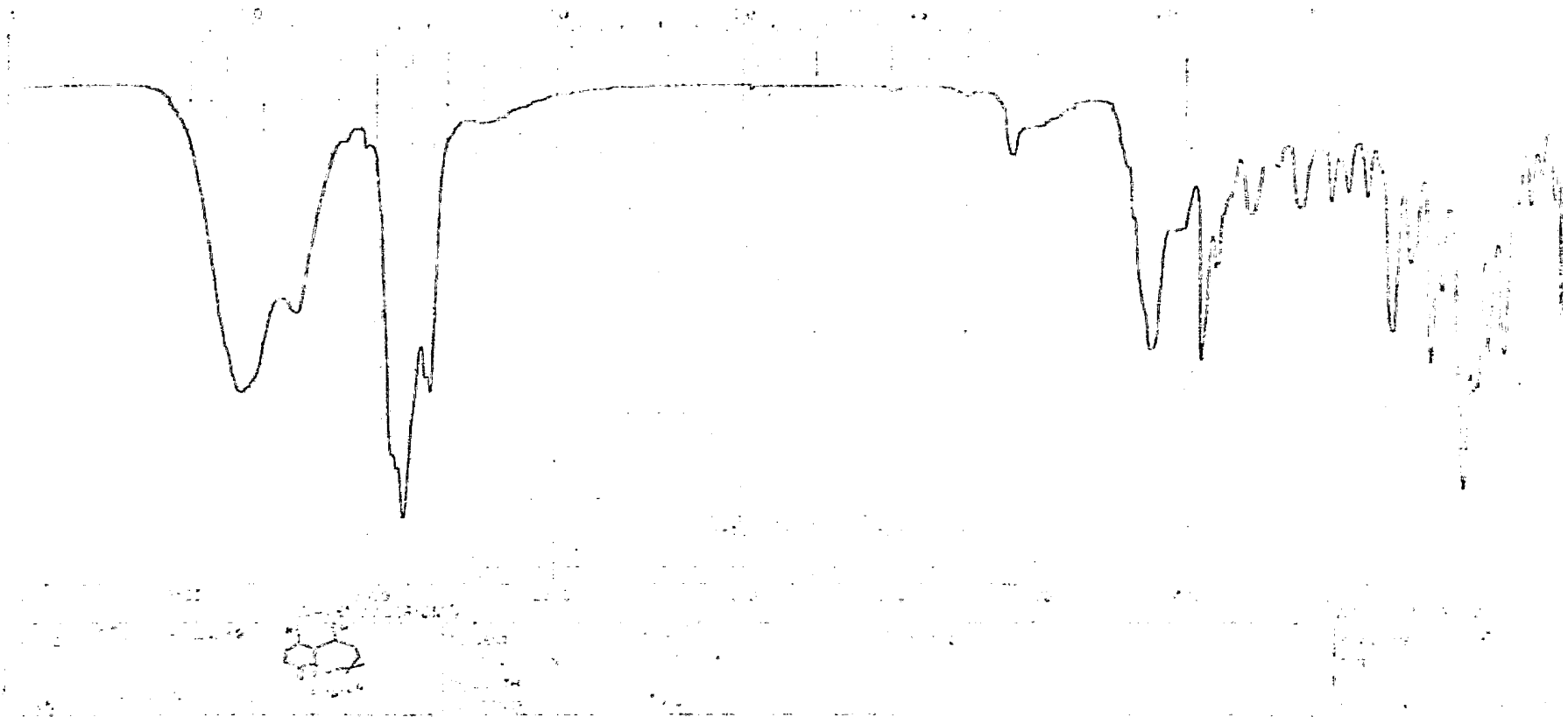


ESPECTRO No 15

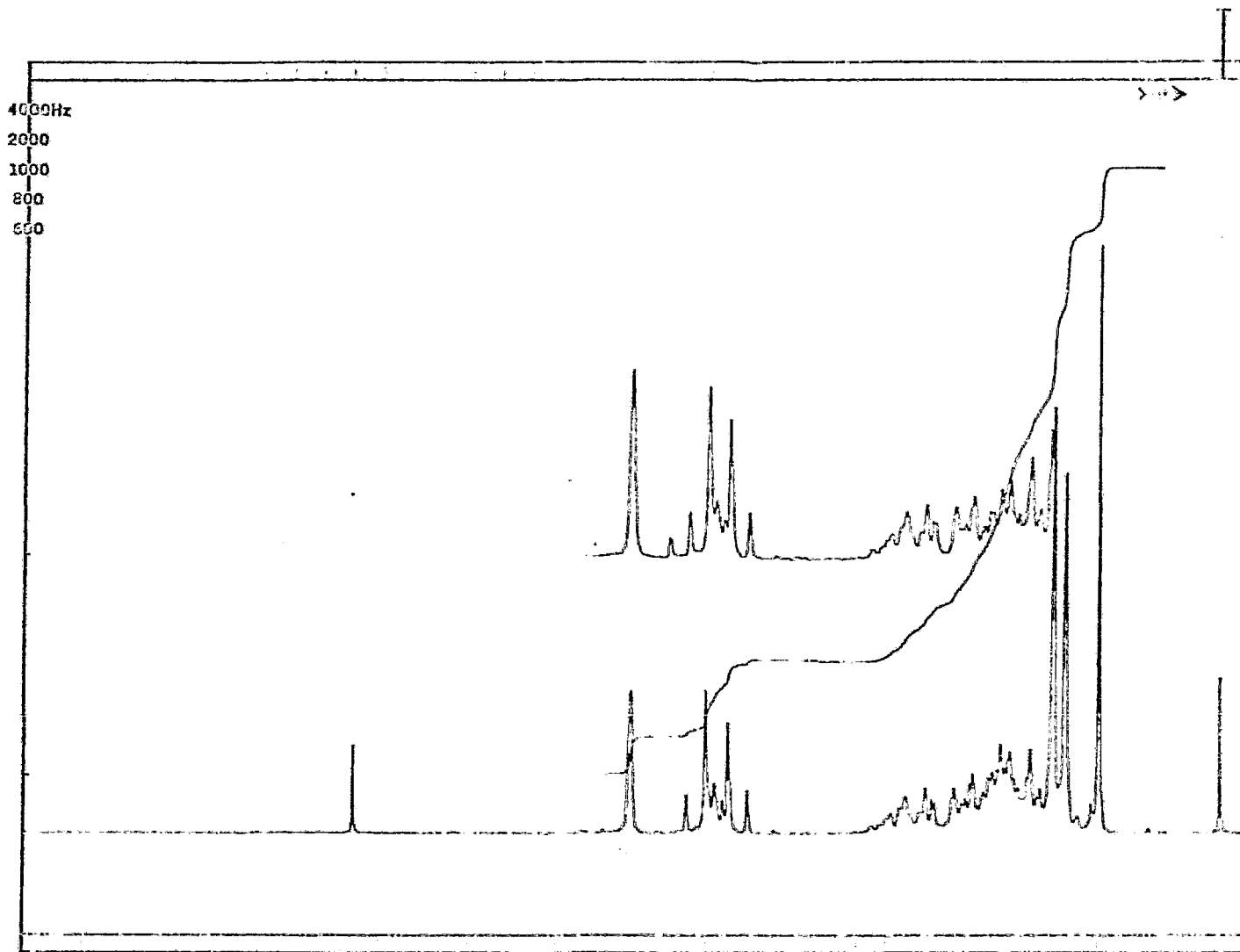
0  
0  
0  
0



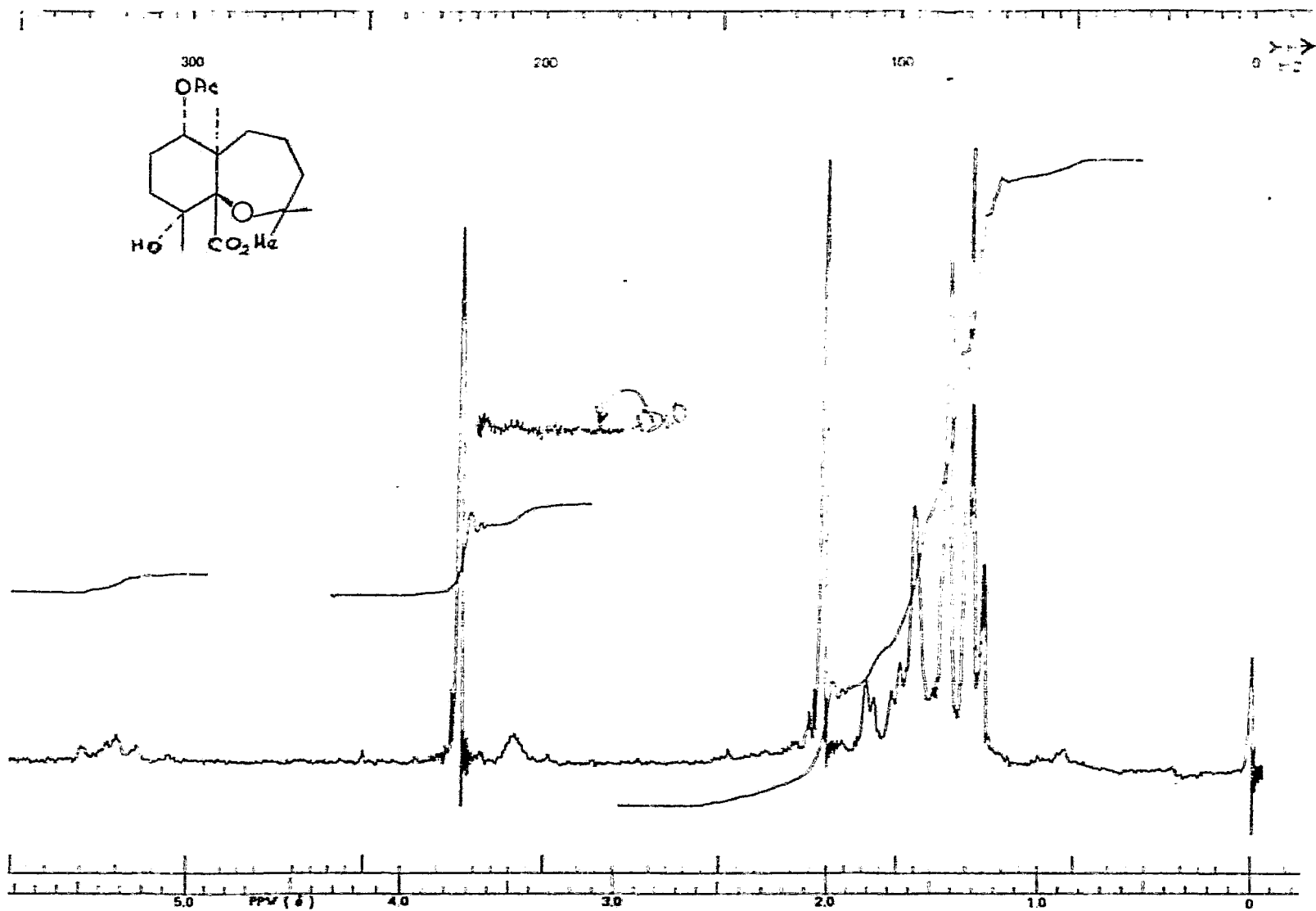
ESPECTRO No 16



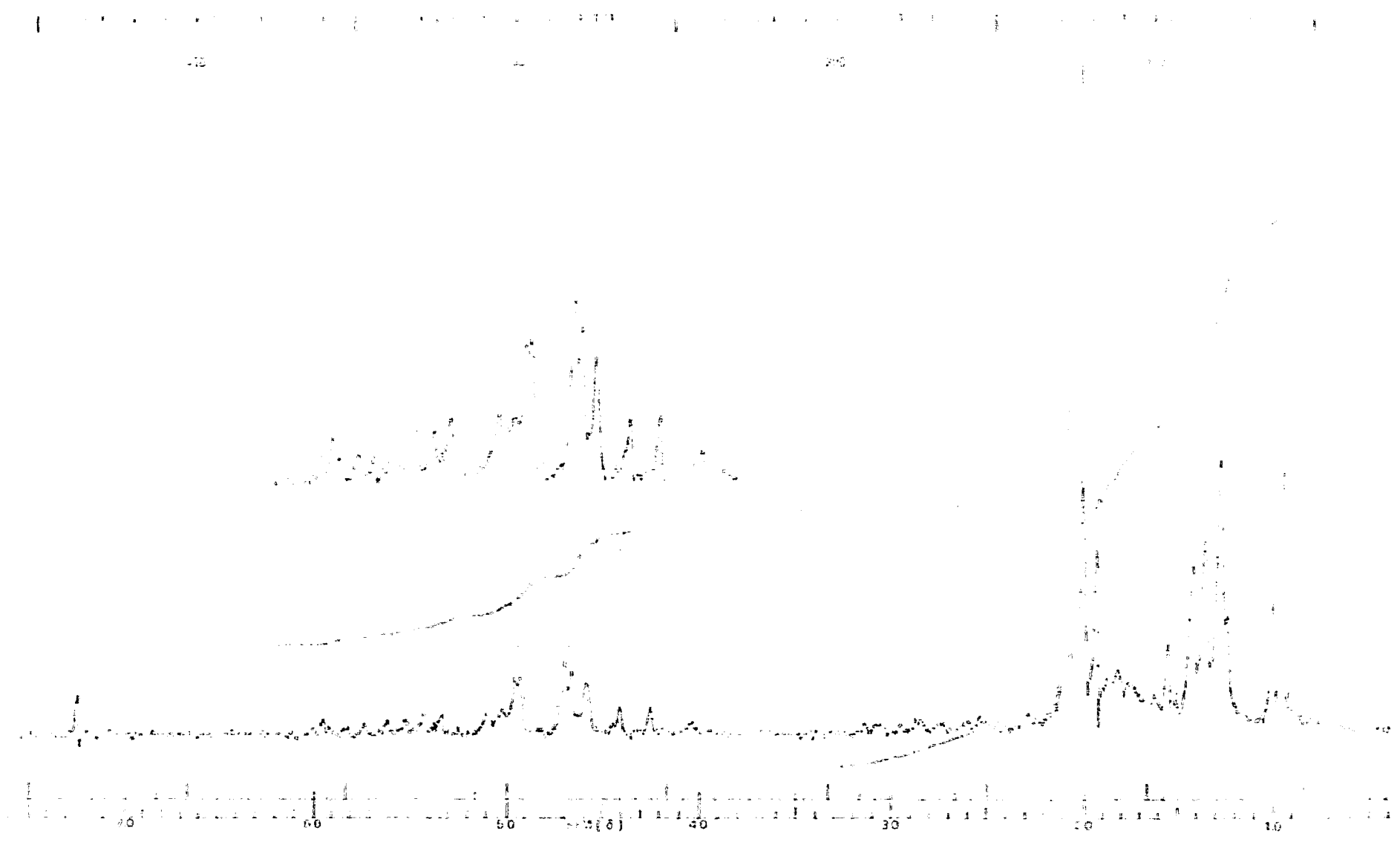
ESPECTRO No 17



ESPECTRO No 18



ESPECTRO No 19



ESPECTRO No 20

**BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wilson Ch. Giswold O. y Doerge R. Textbook of Organic - Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 6<sup>th</sup> edition, - J.B.
- 2.- Greulach A.V. Las plantas, Introducción a la botánica moderna. México-Buenos Aires. 1970, 26.
- 3.- Ayala V. F. Compadre R.C. Nivon B.C. La farmacognosia Químico Farmacéutico, Tesis de licenciatura, UNAM 1976.
- 4.- Viesca T.C. La herbolaria en el México Prehispánico, - estado actual del conocimiento en plantas medicinales mexicanas. Dr. Xavier Lozoya, IMEPLAM, A.C. 1976, 11,- 23.
- 5.- A. Korolkovas, J.H. Burckhantes, Química Farmacéutica, Reverte S.A. 1979, 625-673.
- 6.- Hitscher et.al. Antimicrobial Agents from Higher Plants, Lloydia, 41, 145, 1978.
- 7.- G. B. Marini-Bettolo, II. Farmaco, Ed. Sci, 29, 550 -- (1974).
- 8.- S. Morri Kuchan y R. M. Smith, J. Org. Chem. 42, 115 - (1977).
- 9.- E. Schwenk, Arzneimittelforsch. 12, 1143, (1962).
- 10.- Bruning, P. and Wagner, H. (1978) Phytochemistry, 17, 1821.



- 11.- Gentahun, A. and Krikorian, A.D. (1973) *Econ. Botany*, 27, 353.
- 12.- Smith, R.M. (1977) The Celastraceas Alkaloids in: The Alkaloids (Manske, R.H.F., ed.) vol. XVI, 215, *Academic Press*, New York.
- 13.- Kupchan, S.M. Smith, R.M., Bryan, R.F. (1970) *J. Am.-Chem. Soc.*, 92, 6667.
- 14.- Kupchan, S.M., Smith, R.M. (1977) *J. Org. Chem.* 42, 115.
- 15.- R. A. Vines. "Trees, shrubs and woody vines of south-west" University of Texas Press, Austin, (1960).
- 16.- X. A. Domínguez, et.al. *Rev. Latinoamer. Quím.* 9, 33, (1978).
- 17.- M. Rojas, G. M. Rovalo, G. Espinosa, X. A. Domínguez Trabajo.
- 18.- A. Romo de Vivar, J. Guevara, C. Guerrero y A. Ortega, *Rev. Latinoamer. Quím.* 8, 135 (1971).
- 19.- L. Rodríguez-Hahn, M. Jiménez, M. Oliveros y E. Díaz, *Rev. Latinoamer. Quím.* 8, 161 (1977).
- 20.- S. A. Newman. *Chemistry of Terpenoids. Academic Press*, 377, (1972).
- 21.- M. Martínez, A. Romo de Vivar y L. Rodríguez-Hahn, -- *Phytochemistry*, 21, 1335-1338 (1982).