



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

ESTRUCTURA Y ESTEREOQUIMICA DE NUEVAS
GERMACRANOLIDAS DE TITHONIA rotundifolia
(MILL) BLAKE.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA LA QUIMICA:
ANA LYDIA PEREZ CASTORENA

1980

PEREZ_CASTORENA_ANA_LIDIA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO BAJO LA DIRECCION
DEL DR. ALFONSO ROMO DE VIVAR, EN EL INSTITUTO
TO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AU-
TONOMA DE MEXICO, CON UNA BECA DEL PROGRA-
MA DE FORMACION DE PERSONAL ACADEMICO, DEL
CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA.

CONTENIDO

- I.- INTRODUCCION
- II.- GENERALIDADES
- III.- PARTE TEORICA
- IV.- CONCLUSIONES
- V.- PARTE EXPERIMENTAL
- VI.- ESPECTROS
- VII.- BIBLIOGRAFIA

I. - INTRODUCCION

Los compuestos terpenoides, como las lactonas sesquiterpénicas, que son constituyentes casi exclusivos de las plantas de la familia Compositae, se han identificado como metabolitos secundarios de estas mismas plantas, por lo que su estudio es de gran importancia tanto desde el punto de vista químico como taxonómico.

Tomando en cuenta el aspecto farmacológico, estos compuestos también revisten gran interés, ya que frecuentemente presentan actividad biológica, como por Ejemplo: actividad citotóxica, anticancerígena o antileucémica entre otras.

De las investigaciones realizadas con objeto de determinar desde el punto de vista estructural, cuáles son los centros activos de estos compuestos, se ha encontrado que la doble ligadura exocíclica del grupo lactónico, juega un papel muy importante.^{1,2}

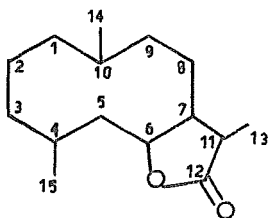
Por otra parte, la quimiotaxonomía de esta familia, se basa en gran medida en la composición química de las plantas, como por Ejemplo, el tipo de flavonas o de lactonas sesquiterpénicas que se sintetizan en ellas. Se ha dado el caso de que plantas de un mismo género y aun especie, presenten dependiendo del lugar y época de colección, lactonas sesquiterpénicas con características estructurales diferentes.

El presente trabajo describe la determinación de estructura junto con la estereoquímica de dos nuevas lactonas sesquiterpénicas nombradas: rotundina A y rotundina B, las cuales se aislaron de - - Tithonia rotundifolia (Mill) Blake, colectada en Oaxaca y que difieren estructuralmente de las lactonas aisladas anteriormente de un lote de esta misma planta colectada en Panamá.³

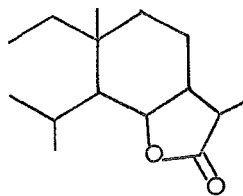
II. - GENERALIDADES

Las lactonas sesquiterpénicas son el resultado de ciclizaciones enzimáticas de tres unidades isoprenoides⁴ y de acuerdo con su esqueleto carbonado están clasificadas⁵ en: Germacranólidas (1), Elemanólidas (2), Eudesmanólidas (3) y Guayanólidas (4), principalmente. En todas, la terminación "ólida" se refiere al grupo lactónico, que puede tener fusión cis o trans y estar localizado en los carbonos C₈, C₇ o en C₇, C₈.

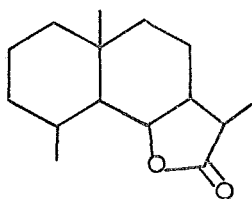
En la mayoría de los casos tienen una doble ligadura exocíclica o endocíclica en el grupo lactónico; además, pueden presentar anillos de apóxido, grupos oxhidrilo, que generalmente se encuentran esterificados o pueden contener uniones covalentes con átomos de halógeno.⁶



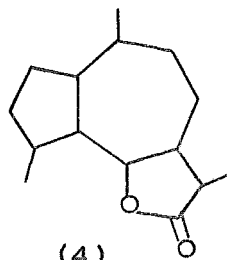
(1)



(2)



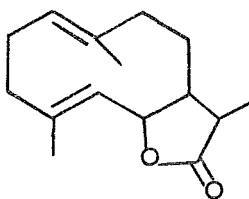
(3)



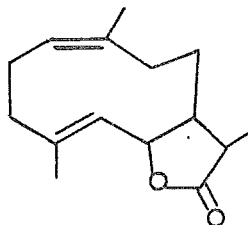
(4)

Las germacranólidas presentan, generalmente, dos dobles ligaduras, una en C_1, C_{10} y la otra en C_4, C_6 , dando lugar a isomería geométrica en el esqueleto carbonado principal, por lo que se subdividen en:

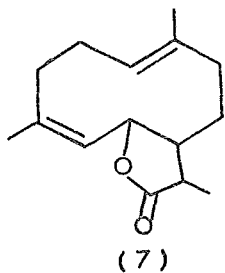
- a)- Germacrólidas (5), que presentan los dos dobles enlaces trans.
- b)- Melampólidas (6), que presentan el doble enlace de C_1, C_{10} cis y el de C_4, C_6 trans.
- c)- Heliangólidas⁷ (7), que tienen el doble enlace de C_1, C_{10} trans y el de C_4, C_6 cis; también presentan en algunas ocasiones un puente de oxígeno entre C_3, C_{10} (8).
- d)- Y, aquellas en las que ambos dobles enlaces son cis (9).



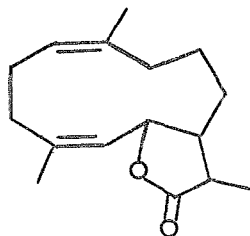
(5)



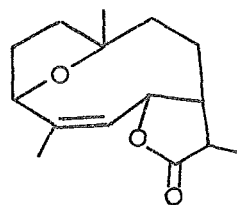
(6)



(9)



(8)



Las lactonas sesquiterpénicas del subgrupo de las heliangólidas (7), se han encontrado en diversas plantas que pertenecen a cinco - diferentes tribus del total de trece en que se divide la familia Compositae éstas son, la Heliantheae, Eupatorieae, Helenieae, Anthemideae y - Senecioneae. Con excepción de las dos últimas tribus, en las restantes se han encontrado heliangólidas junto con germacrólidas. Ver Tabla I.

TABLA I

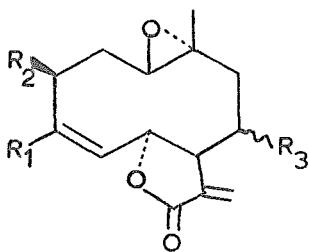
<u>Tribu</u>	<u>Género</u>	<u>Especie</u>	<u>Germacrólida</u>	<u>Heliangólida</u>	<u>Ref.</u>
	a) <u>Helianthus</u>	<u>tuberosus</u> L.		heliangina (10)	8, 9, 10
	b) <u>Podanthus</u>	<u>ovatifolius</u> Lag.	ovatifolina (14)	metacrilato de erioflorina (11) acetato de erioflorina (12) erioflorina (13)	11
	c) <u>Viguiera</u>	a) <u>stenoloba</u> var. <u>Chihuahuensis</u>		viguiestenina (15) desacetilviguiestenina (16)	12
		b) <u>pinnatilobata</u> Sch. Bip.		desacetilviguiestenina (16) viguiopinina (17)	13
		a) <u>tubaeformis</u> Jacq Cass		orizabina (18)	14b
<u>Heliantheae</u>		b) <u>fruticosa</u> Camby and Rose		tifrutisina (19) deoxitifruticina (20)	3, 15d, 16
		c) <u>rotundifolia</u> (Mill) Blake		tirobundina (21) éter etílico de tirobundina (22)	3, 15d, 16
	d) <u>Tithonia</u>	d) <u>diversifolia</u> (Hemsl) Gray		tagetinina A (23) desacetilwoodhousina (24) tagetinina C (25) tirobundina (21) desacetilviguiestenina (16) tagetinina F (26)	15
	e) <u>Leptocarpa</u>	<u>rivularis</u> D.C.		leptocarpina (27) 17, 18-dihidroleptocarpina (28)	17

TABLA I

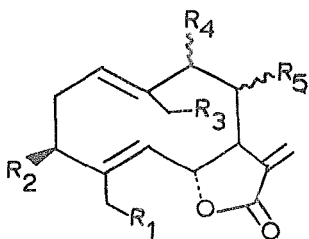
Tribu	Género	Especie	Germacrólida	Heliangólida	Ref.	
<u>Eupatorieae</u>	a) <u>Eupatorium</u>	a) <u>cannabinum</u> L.	eupatoriopicrina (29) eupatólida (30)	eucannabinólida (31)	18	
		b) <u>cuneifolium</u> Willd		eupacunina (32) eupacunoxina (33) eupatocunina (34) eupatocunoxina (35) eupatocunólida (36)	19, 20	
		c) <u>formosanum</u> Hay	eupatólida (30)	eupaformonina (37) eupaformosanina (38)	21, 22, 23	
		d) <u>hyssopifolium</u> L.	(39), (40), (41)	14-acetoxicostunólida (42) 14-hidroxicostunólida (43)	24	
		e) <u>mohreii</u>	(40), (41), (44) (46)	14-hidroxicostunólida (43) eurecurvina (45)	24, 25	
		f) <u>rhomboideum</u> H. B. K.		euparhombina (46)	26	
		g) <u>recurvans</u> Small		eurecurvina (45)	27	
		h) <u>anomalum</u>	(46)	eurecurvina (45), (48), (49)	25	
		b) <u>Liatris</u>	a) <u>punctata</u> Hook		punctaliatrina (50) liatripunctina (52)	28, 29
			b) <u>elegans</u> Walt		eleganina (52)	29
	c) <u>secunda</u> (Ell) Small			liscundina (53) liscunditrina (54)	29	
	d) <u>provincialis</u> Godfrey			provincialina (55)	30	
	c) <u>Isocarpha</u>	<u>oppositifolia</u>	(59)	chromolaenida (56) eucannabinólida (31), (57), (58)	32	
	d) <u>Chromolaena</u>	<u>glaberrima</u> (DC) K. et R.		chromolaenida (56)	33	

TABLA I

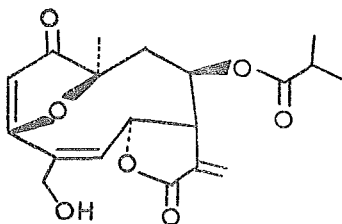
<u>Tribu</u>	<u>Género</u>	<u>Especie</u>	<u>Germacrólida</u>	<u>Heliangólida</u>	<u>Ref.</u>
<u>Helenieae</u>	a) <u>Eriophyllum</u>	<u>confertiflorum</u> Gray	eriolina (63) hidroxieriolina (64)	erioflorina (13) eriofilina (60) eriofilina B (61) eriofilina C (62)	34
	b) <u>Schkuhria</u>	<u>pinnata</u>		eucannabinólida (31) schkuhrina II (65)	35
<u>Anthemideae</u>	a) <u>Anthemis</u>	<u>nobilis</u> L.		nobilina (66) 3-epinobilina (67) 1,10-epoxinobilina (68) 3-dehidronobilina (69)	36
	b) <u>Tanacetum</u>	<u>tanacetoides</u>		(70)	37
<u>Senecioneae</u>	<u>Peucephyllum</u>	<u>schottii</u>		peucefilina (71)	38



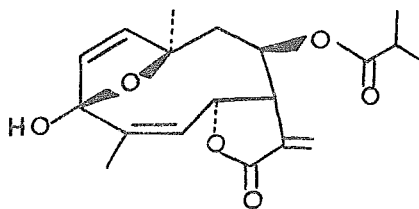
- (10) R₁ = CH₃, R₂ = OH, R₃ = β-tigl.
 (11) R₁ = CH₃, R₂ = met., R₃ = β-met.
 (12) R₁ = CH₃, R₂ = OAc, R₃ = β-met.
 (13) R₁ = CH₃, R₂ = OH, R₃ = β-met.
 (15) R₁ = CH₃, R₂ = OAc, R₃ = β-(i-but.)
 (16) R₁ = CH₃, R₂ = OH, R₃ = β-(i-but.)
 (27) R₁ = CH₃, R₂ = OH, R₃ = β-ang.
 (28) R₁ = CH₃, R₂ = OH, R₃ = β-(α-metilbut.)
 (60) R₁ = CH₂OH, R₂ = OAc, R₃ = β-met.
 (61) R₁ = CH₂OH, R₂ = OH, R₃ = β-met.
 (62) R₁ = CHO, R₂ = OH, R₃ = β-met.
 (68) R₁ = CH₃, R₂ = OH, R₃ = α-ang.



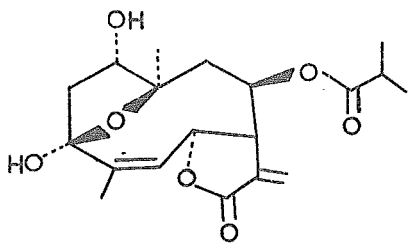
- (14) R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = OAc, R₅ = β-OH
 (29) R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, R₅ = α-A
 (30) R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, R₅ = α-OH
 (44) R₁ = OH, R₂ = R₃ = R₄ = H, R₅ = β-B
 (46) R₁ = R₃ = H, R₂ = OAc, R₄ = OH, R₅ = β-(α-metilbut.)
 (59) R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, R₅ = C



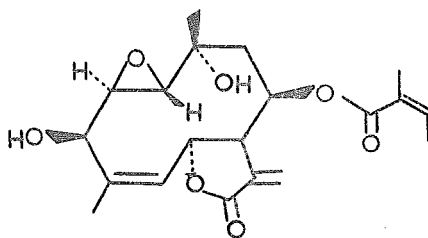
(17)



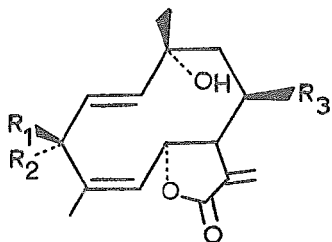
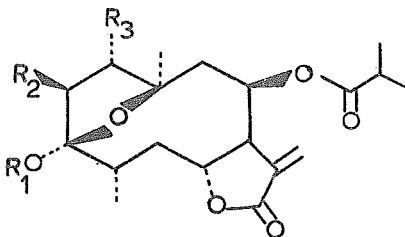
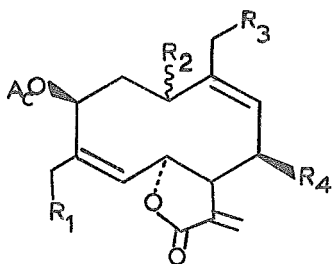
(26)

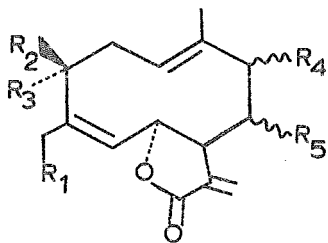


(18)

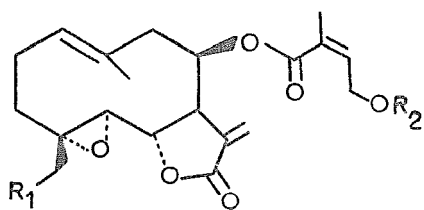


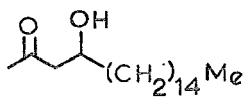
(19)

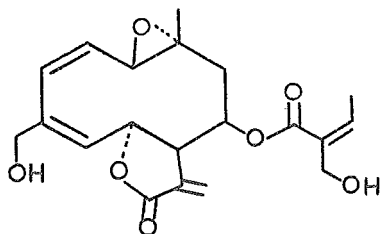
(20) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{ang.}$ (25) R_1 y $R_2 = \text{O}$, $R_3 = \text{i-but.}$ (21) $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ (22) $R_1 = \text{Et}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$ (23) $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$ (24) $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$ (32) $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \beta\text{-OH}$, $R_4 = \text{ang.}$ (33) $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \beta\text{-OH}$, $R_4 = \text{epoxiang.}$ (36) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \beta\text{-OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{ang.}$ 6 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \beta\text{-OH}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{ang.}$ (45) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \alpha\text{-OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \alpha\text{-metil}$
-but.(48) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \alpha\text{-OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \alpha\text{-metilbut.}$



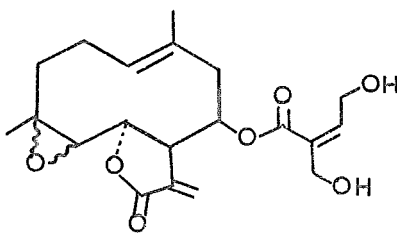
- (31) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OAc$, $R_5 = \beta - \underline{A}$
- (34) $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OAc$, $R_4 = OH$, $R_5 = \beta - \text{ang.}$
- (35) $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OAc$, $R_4 = \text{epoxiang.}$,
 $R_5 = \beta - OH$
- (37) $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OAc$, $R_5 = \beta - OH$
- (38) $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OAc$, $R_5 = \beta - \underline{A}$
- (42) $R_1 = OAc$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$, $R_5 = \beta - \underline{B}$
- (43) $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$, $R_5 = \beta - \underline{B}$
- (47) $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$, $R_5 = \alpha - \text{met.}$
- (49) $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OAc$, $R_4 = \beta - (\alpha - \text{metilbut.})$,
 $R_5 = \beta - OH$
- (55) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OAc$, $R_5 = \beta - \underline{D}$
- (56) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OAc$, $R_5 = \underline{B}$
- (57) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OAc$, $R_5 = \underline{C}$
- (58) $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OAc$, $R_5 = \underline{E}$
- (65) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = \alpha - \text{hidroxi-i-val.}$,
 $R_5 = \beta - \underline{A}$
- (66) $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OH$, $R_5 = \alpha - \text{ang.}$
- (67) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OH$, $R_5 = \alpha - \text{ang.}$
- (69) $R_1 = R_4 = H$, R_2 y $R_3 = O$, $R_5 = \alpha - \text{ang.}$
- (70) $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H$, $R_2 = OH$
- (71) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OAc$, $R_5 = \beta - \text{i-but.}$



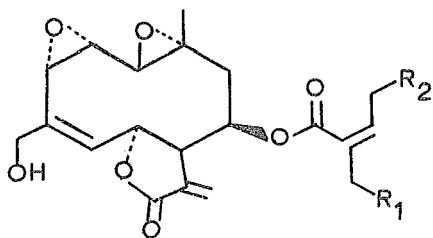
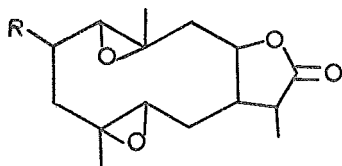
- (39) $R_1=H, R_2=$ 
 (40) $R_1=R_2=H$
 (41) $R_1=OH, R_2=H$

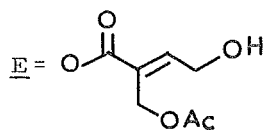
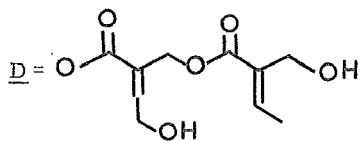
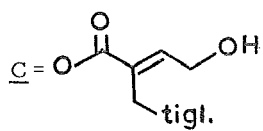
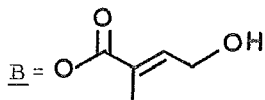
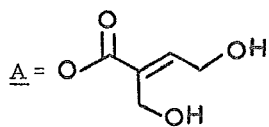
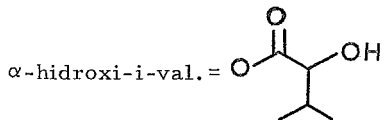
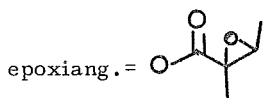
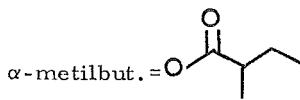
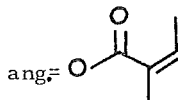
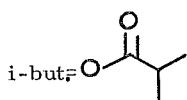
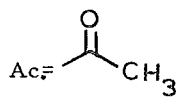
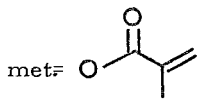
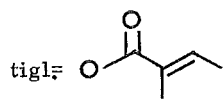


(50)



(51)

(52) $R_1=H, R_2=OAc$ (53) $R_1=R_2=H$ (54) $R_1=OAc, R_2=H$ (63) $R=H$ (64) $R=OH$



Como se muestra en la Tabla I, el género Tithonia (tribu - Heliantheae) se ha investigado parcialmente, ya que sólo se han estudiado las especies tubaeformis, fruticosa, diversifolia y rotundifolia, sin embargo, los resultados indican que estas plantas elaboran lactonas sesquiterpénicas que pertenecen exclusivamente al subgrupo de las heliangólidas.⁷

Cuando Herz y Sharma estudiaron una población de Tithonia rotundifolia (Mill) Blake, colectada en Panamá,⁸ aislaron dos heliangólidas, la tirotundina (21) y el éter etílico de tirotundina (22), las cuales se caracterizan por tener un puente de oxígeno en C_3 , C_{10} .

De la Tithonia rotundifolia (Mill) Blake, que crece en las cercanías de Huajuapán de León, Oaxaca, se aisló también una heliangólida, rotundina A, cuya estructura difiere de las aisladas anteriormente en que no presenta el puente de oxígeno C_3 , C_{10} . También se aisló una germacrólida, rotundina B, que es la primera lactona de este subgrupo que se aisla del género Tithonia,

La Tithonia rotundifolia del presente trabajo, fue clasificada por el Dr. J. Rzedowsky y ratificada por el Dr. J. Laduke de la Universidad de Ohio, quien actualmente se dedica al estudio taxonómico de este género. Este investigador afirma que la T. rotundifolia colectada en Panamá y estudiada por Herz, es en realidad, T. diversifolia.

La afirmación del Dr. Laduke se ve apoyada por la composición química de la planta (lactonas sesquiterpénicas), ya que las sustan

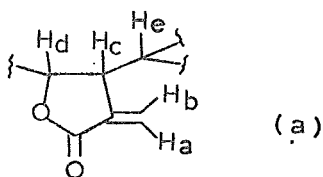
cias aisladas de *T. rotundifolia* de Panamá (ahora *T. diversifolia*) por Herz, son estructuralmente semejantes a las aisladas de *T. diversifolia* por Kulshrestha y colaboradores.¹⁵ Por lo tanto, el estudio que se describe en esta tesis, es el primero que se realiza sobre la especie rotundifolia.

III. - PARTE TEORICA

En octubre de 1977, se colectó un lote de Tithonia rotundifolia (Mill) Blake, cerca de Huajuapán de León, Oaxaca. La parte aérea se extrajo con cloroformo dando como resultado un residuo que se analizó por cromatografía en columna, aislándose un producto cristalino que por recristalizaciones sucesivas en acetona-éter isopropílico, presentó un p.f. de 255-257°C. El peso molecular obtenido por espectrometría de masas (420), coincidió al igual que el análisis elemental, con una fórmula molecular de $C_{22}H_{28}O_8$, ($[\alpha]_D^{25} = -259.57$, MeOH). El compuesto fue nombrado rotundina A.

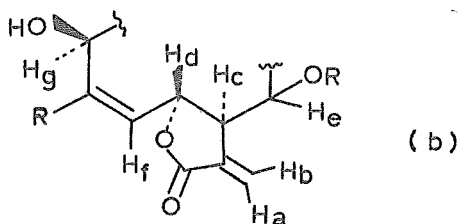
— — — La rotundina A posee una γ -lactona- α, β -no saturada, ya que en IR (Espectro 1) se observaron dos bandas, una en 1760 cm^{-1} y la otra en 1640 cm^{-1} que caracterizan a este agrupamiento. En el UV (Espectro 2), presentó un máximo en 212.5 nm ($\epsilon = 24729$) que afirmó la presencia de este cromóforo.

La RMP (Espectro 3) corroboró la presencia de la γ -lactona conjugada, ya que se observaron dos dobletes, uno en 6.34 ppm (Ha, $J=2\text{ Hz}$) y el otro en 5.77 ppm (Hb, $J=2\text{ Hz}$), que corresponden a los hidrógenos del metileno exocíclico y que están de acuerdo para la estructura parcial (a).



Hc se localizó en 2.92 ppm (Espectro 3) como un multiple te, que al ser irradiado (Espectro 4) provocó que los dobletes del metileno exocíclico de la γ -lactona (Ha y Hb) se convirtieran en singuletes, - además de que el multiplete de 5.23 ppm se simplificara, por lo que se asignó al protón base de una función oxigenada (He).

La irradiación en la frecuencia de Hc afectó también a una señal doble de doble en 6.67 ppm ($J = 2.5, 10$ Hz; Espectro 3), ya que se convirtió en un doblete ($J = 10$ Hz), por lo que se asignó a Hd. El desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento de Hd sugieren que la lactona sesquiterpénica puede pertenecer al subgrupo de las heliangólidas⁷ en las cuales, el hidrógeno base de la lactona aparece muy desplazado a campo bajo como resultado de una desprotección anómala de un - - grupo oxhidrilo distante. Se ha visto a través del estudio de varias heliangólidas, que para que esto suceda, es necesaria la presencia de una - - doble ligadura cis adyacente al carbono que soporta el oxígeno lactónico y en posición alílica al mismo doble enlace, un grupo oxhidrilo con orientación β^{11} , por lo tanto, se puede proponer la extensión de la estructura - parcial (a) a la estructura parcial (b), para la rotundina A.



El hidrógeno base de la lactona (Hd) debe tener orientación β para poder interactuar con el grupo oxhidrilo de C₉ también β . Por otra parte, se ha encontrado que todas las lactonas sesquiterpénicas descritas en la literatura, siempre presentan al hidrógeno correspondiente a Hc con orientación α , por lo que la única posibilidad que se tiene para cumplir con lo anteriormente mencionado, es la presencia de una fusión lactónica trans, lo cual da como resultado que las constantes de acoplamiento de Hd, Hf y Hd, Hc sean aproximadamente de 10 y 2 Hz respectivamente, características de heliangólidas.

Considerando la regla empírica de Samek²⁹ que dice que, cuando la fusión lactónica es cis, las constantes de acoplamiento H₇, H₁₃ y H₇, H₁₃, son menores a 3 Hz y que cuando la fusión lactónica es trans las constantes de acoplamiento entre H₇, H₁₃ y H₇, H₁₃, son mayores de 3 Hz, es de suponer que en el caso de la rotundina A se tendría una lactona cis, lo cual queda descartado ya que Herz y Wahlberg determinaron en el estudio de la provincialina³⁰ que esta regla no es aplicable a las lactonas sesquiterpénicas del subgrupo de las heliangólidas.

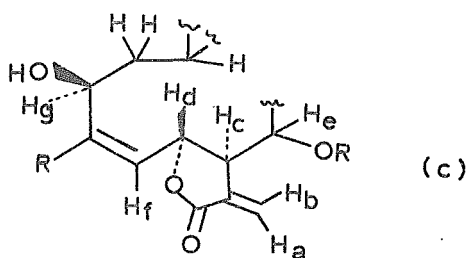
El hidrógeno vinílico Hf en el Espectro 3 se encontró en 5.31 ppm (J = 10 Hz) como un doblete ancho que al ser irradiado provocó

un cambio en la multiplicidad de la señal de Hd transformándola en un -- singulete ancho.

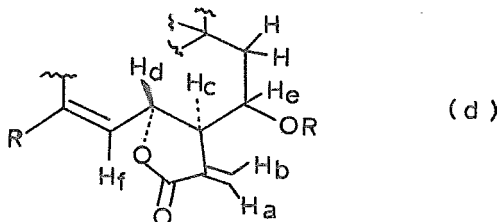
La estructura parcial (b) está de acuerdo con los datos - descritos para otras heliangólidas, cuyas estructuras se han determinado por análisis de Rayos X, o por correlaciones químicas, algunos ejem - - plos son: la heliangina (10), erioflorina (13) y la vigüesténina (15).

En el espectro de IR de la rotundina A (Espectro 1), una banda ancha en 3450 cm^{-1} indicó la presencia de un grupo oxhidrilo, su existencia resultó apoyada por la pérdida de agua ($m/z\ 402$) que se observó en Espectrometría de Masas. En la RMP (Espectro 3), se observaron dos multipletes, uno en 3.44 ppm y el otro en 4.48 ppm que integraron - cada uno para un hidrógeno, después de agregar D_2O el primer multiplete desapareció y el segundo se transformó en una señal doble de doble - - ($J = 3.5, 4\text{ Hz}$) por lo que se asignó el primero al protón de un oxhidrilo y el segundo al protón base del mismo alcohol (Hg).

En el Espectro 3 de la rotundina A se observó un doblete de tripletes que integró para un hidrógeno, que al irradiar en la frecuencia de Hg (4.48 ppm, Espectro 4), se transformó en un doblete de dobletes, por lo que se asignó a un protón de un metileno que además de interactuar con Hg interacciona con otro protón. Tomando en cuenta lo antes mencionado, se propone para la rotundina A la extensión de la estructura parcial anterior a la (c).



En la RMP (Espectro 3) de la rotundina A, se observó -- una señal doble de doble centrada en 3.23 ppm ($J = 5, 16$ Hz) y un doblete ancho en 1.16 ppm ($J = 16$ Hz) cada una de las señales integró para un protón. Al irradiar en la frecuencia de He (5.23 ppm, Espectro 4), la señal doble de doble se transformó en un doblete y el doblete ancho se afinó notablemente, por lo que estas dos señales se asignaron a los protones de un metileno que se encuentra α a un carbono tetrasustituido como se muestra en la estructura parcial (d).



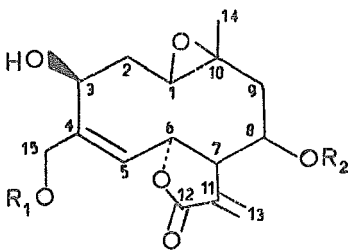
En la RMP (Espectro 3) se observó un sistema AB en - - 4.716 y 4.063 ppm ($J = 12$ Hz) que indicó la presencia de un metileno -- aislado base de otra función oxigenada.

La presencia de un acetato y de un angelato se determinó - por las bandas en IR (Espectro 1) a 1740 y 1710 cm^{-1} en la región de los carbonilos, así mismo, en Espectrometría de Masas se observó la pérdi-

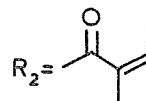
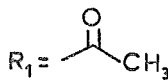
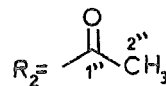
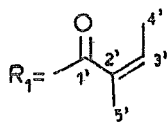
da de una molécula de ácido acético (m/z 360) y otra de angelato (m/z - 321). En la RMP (Espectro 3) el metilo del acetato se encontró como -- singlete en 1.9 ppm y el angelato se puso de manifiesto por el cuarteto de cuartetos en 6.2 ppm junto con dos multipletes en 1.8 y 1.9 ppm que se asignaron al hidrógeno y a los metilos vinílicos respectivamente.

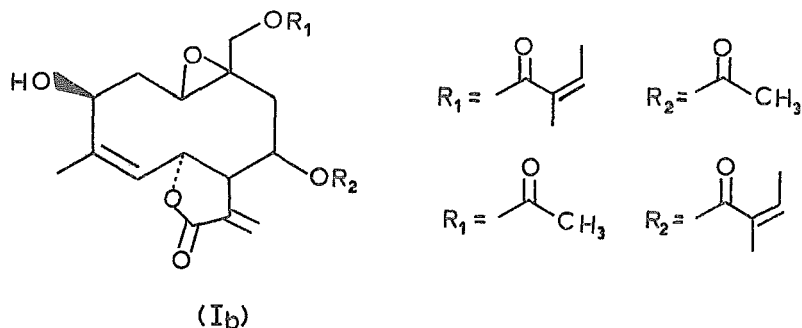
Por último, en la RMP original (Espectro 3) también se observó un singlete en 1.8 ppm que integró para tres hidrógenos, por lo que puede ser asignado a un metilo vinílico o a un metilo base de una - función oxigenada.

De los ocho oxígenos presentes en el compuesto, siete de ellos se localizaron formando parte de dos ésteres, una lactona y de un alcohol, por lo que el octavo puede ser asignado a un epóxido, ya que la mayoría de las heliangólidas hasta ahora descritas en la literatura lo presentan. Tomando en cuenta lo antes mencionado, las estructuras tentativas (Ia) y (Ib) pueden ser propuestas para la rotundina A.



(Ia)





Como en el Espectro original (3) de RMP no se observaron las señales correspondientes a H_1 (base del epóxido) ni las que corresponden a H_{21} , para localizarlas se utilizó reactivo de desplazamiento, en este caso de $Eu(fod)_3$. Cuando se agregaron 5 mg del reactivo (Espectro 5), casi todas las señales se corrieron a campo bajo, ocasionando la aparición de un nuevo doblete en 3.29 ppm con $J = 5$ Hz, para identificar el hidrógeno correspondiente a dicha señal se irradió en la frecuencia de H_8 (4.59 ppm), observándose que la señal no sufría ningún cambio. Posteriormente se irradió en la frecuencia de H_2 (2.58 ppm) lográndose en este caso la transformación del doblete en singulete, de aquí que la señal se identificó como parte de un doblete de dobletes, correspondiente a H_1 base del epóxido. Así mismo, esto indicó que en el Espectro original, la señal de H_1 se encontraba debajo del multiplete de H_7 (2.92 ppm).

Al agregar 16 mg de $Eu(fod)_3$ (Espectro 6), se observó un doblete ancho en 2.46 ppm ($J = 10.5$ Hz), que al irradiar en la frecuencia de H_8 (4.8 ppm) se afinó notablemente, por lo que se asignó a H_{21} .

Para determinar cual de las dos estructuras (Ia) y (Ib) co--

respondía a la rotundina A, se irradió en la frecuencia del metilo que se encontraba en 1.8 ppm (Espectro 4), esto dió como resultado que el doble ancho de H_6 (5.31 ppm) se afinara, lo cual indicó que el metilo se encontraba sobre C_4 .

Por otra parte, cuando se irradió H_9 , (1.16 ppm) la rama derecha del sistema AB (4.716 y 4.063 ppm) se agudizó apreciablemente, demostrando que uno de los ésteres se encontraba sobre C_{14} ya que un hidrógeno de este metileno interacciona a través de cuatro ligaduras con H_9 .

En conclusión, la estructura (Ib) es la que cumple satisfactoriamente con los datos hasta aquí analizados.

La RMN de ^{13}C se realizó con objeto de comprobar la estructura propuesta para la rotundina A (Ib).

En el Espectro de carbono con desacoplamiento total de hidrógeno (Espectro 7), en la zona de campo bajo, se localizaron tres singuletes, 170.66, 169.60 y 166.16 ppm, el último de los cuales se asignó al carbonilo del acetato ya que es más intenso, lo cual se debe en parte a que tiene mayor movilidad conformacional que el carbonilo de la lactona, además porque en la posición vecina tiene tres hidrógenos del grupo metilo de los cuales recibe cierto beneficio por el efecto heteronuclear Overhauser. De las dos señales restantes, la de 170.66 ppm puede ser asignada por razones similares, al carbonilo del angelato, pero como el desplazamiento es muy similar al carbonilo de la lactona, no se pueden dife-

renciar totalmente, quedando las dos primeras señales intercambiables.

A continuación, se observaron las seis señales que correspondieron a los carbonos sp^3 presentes en el compuesto, utilizando el Espectro de carbono parcialmente acoplado con hidrógeno (Espectro 8), además de los datos descritos en la literatura para la tifruticina y la deoxitifruticina³ quedaron asignados como se muestra en la Tabla II.

A campo alto (Espectro 7) aparecieron en primer lugar las seis señales correspondientes a los seis carbonos base de función oxigenada. Las tres primeras señales se localizaron en forma de doblete (Espectro 8) en 75.66, 74.03 y 71.93 ppm. Con el Espectro de carbono totalmente acoplado con hidrógeno (Espectro 9) no se logró asignar inequívocamente cual de los dos primeros dobletes pertenece a C_6 y cual a C_9 pero el tercero por presentar mayor multiplicidad se asignó a C_8 .

Un triplete que se localizó en 66.89 ppm se asignó sin lugar a dudas a C_{14} ya que es el único metileno base de función oxigenada que presenta el compuesto.

En 59.88 ppm y 58.71 ppm se localizaron un doblete y un singulete (Espectros 7 y 8) que fueron asignados por su desplazamiento químico y multiplicidad a los carbonos del epóxido C_1 y C_{10} respectivamente.

A campo más alto (Espectros 7 y 8) un doblete en 48.41 ppm se asignó a C_7 ya que es el único carbono de metino que no soporta oxígeno.

Dos triplete uno en 37.70 ppm y el otro en 32.70 ppm se asignaron a C_9 y C_2 respectivamente, ya que en el Espectro 9 el doblete correspondiente a C_9 presentó una menor multiplicidad.

Por último aparecieron cuatro cuartetos, uno de los cuales se localizó a 22.92 ppm, éste fue asignado a C_{15} por comparación -- con los desplazamientos químicos de metilos vinílicos presentes en otras heliangólidas.³ Un segundo cuarteto en 20.51 ppm, se asignó sin lugar a dudas al carbono del metilo perteneciente al acetato, ya que es el único carbono que no presenta interacciones a larga distancia y por lo tanto en el Espectro de carbono totalmente acoplado con hidrógeno (Espectro 9) se presentó como un cuarteto simple. Los cuartetos restantes en 20.27 ppm y 15.85 ppm fueron asignados a los carbonos C_4 y C_5 , respectivamente y que corresponden a los metilos vinílicos del angelato, esta asignación se hizo por comparación con los datos descritos en la literatura para la tifruticina y la deoxitifruticina³ principalmente.

La asignación de todas las señales antes mencionadas y que se encuentran enlistadas en la Tabla II, fue hecha basándose también en los datos de RMN de ^{13}C descritos en la literatura para otras germacránólidas.^{31, 40}

TABLA II

rotundina A (CDCl ₃)			rotundina B (CDCl ₃)		rotundina B (C ₆ D ₆)	
Señal	ppm	Asignación	ppm	Asignación	ppm	Asignación
1	170.66 s	C _{1'}	170.46 s	C _{1'}	170.03 s	C _{1'}
2	169.60 s	C _{12'}	169.03 s	C _{12'}	169.03 s	C _{12'}
3	166.16 s	C _{1''}	165.64 s	C _{1''}	165.71 s	C _{1''}
4	141.35 s	C ₄	145.06 s	C ₁₁	144.07 s	C ₁₁
5	141.19 d	C _{3'}	142.01 d	C _{3'}	141.60 d	C _{3'}
6	137.53 s	C ₁₁	136.27 s	C ₄	137.42 s	C ₄
7	126.75 s	C _{2'}	126.38 s	C _{2'}	126.85 s	C _{2'}
8	126.42 d	C ₅	124.65 d	C ₅	125.25 d	C ₅
9	124.84 t	C ₁₃	120.90 t	C ₁₃	119.68 t	C ₁₃
10	75.66 d	C ₆	74.36 d	C ₆	74.08 d	C ₆
11	74.03 d	C ₈	67.02 d	C ₈	66.64 d	C ₈
12	71.93 d	C ₈	66.27 d	C ₁	66.57 d	C ₁
13	66.89 t	C ₁₄	65.88 t	C ₁₄	66.34 t	C ₁₄
14	59.88 d	C ₁	59.91 s	C ₁₀	59.75 s	C ₁₀
15	58.71 s	C ₁₀	53.55 d	C ₇	53.37 d	C ₇
16	48.41 d	C ₇	37.16 t	C ₉	37.27 t	C ₉
17	37.70 t	C ₉	35.79 t	C ₃	35.66 t	C ₃
18	32.70 t	C ₂	24.62 t	C ₂	24.80 t	C ₂
19	22.92 c	C ₁₅	20.37 c	C ₁₅ , C _{2''}	20.42 c	C _{2''}
20	20.51 c	C _{2''}	17.36 c	C _{4'}	20.06 c	C ₁₅
21	20.27 c	C _{4'}	16.12 c	C _{5'}	16.81 c	C _{4'}
22	15.85 c	C _{5'}			16.10 c	C _{5'}

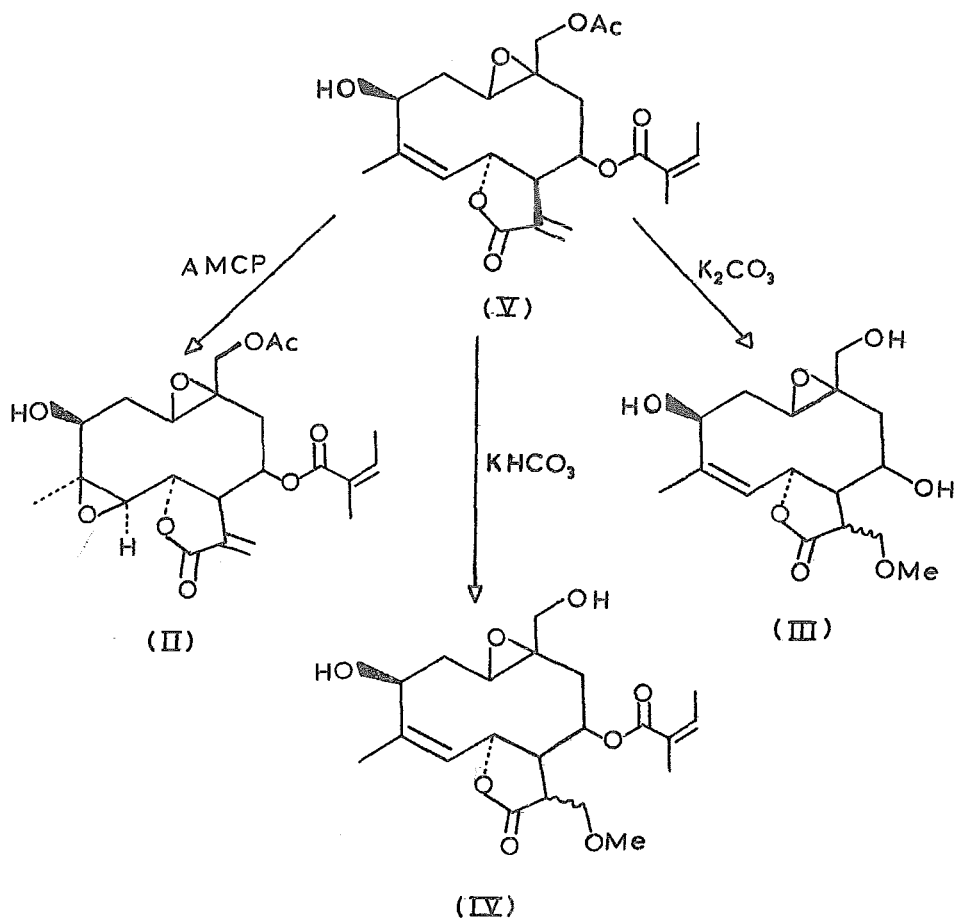
* = señales intercambiables

Una reacción que ayudó a localizar a uno de los ésteres sobre C_{14} y no sobre C_{15} , fue la epoxidación de la rotundina A con ácido *m*-cloroperbenzoico. De esta reacción se obtuvo un producto cristalino (II), en cuyo espectro de RMP (Espectro 10) se observó la desaparición de la señal correspondiente al protón vinílico H_5 , y la aparición de una nueva señal en 2.81 ppm (d; J = 10 Hz), desplazamiento que es característico para hidrógenos base de epóxido, por lo que el singulete del metilo sobre C_4 que inicialmente se encontraba en 1.8 ppm sufrió un corrimiento a campo alto localizándose ahora en 1.39 ppm. El hidrógeno base de la lactona H_8 al dejar de ser alílico, pero aún bajo la influencia del oxhidrilo de C_3 , se desplazó hasta 5.85 ppm (dd; J = 2, 10 Hz). Por otro lado, el desplazamiento químico del sistema AB (4.71 y 4.063 ppm) no varía, por lo que se concluyó que uno de los ésteres se encontraba sobre C_{14} .

En el estudio de la provincialina (55), Herz y Wahlberg describen la saponificación selectiva del éster no saturado que se encuentra en C_8 en presencia de un acetato sobre C_9 . El tratamiento de la rotundina A en las mismas condiciones ($K_2CO_3/MeOH$, atmósfera de N_2), dió un producto cristalino que en la RMP (Espectro 11) no presentó las señales del hidrógeno y metilos vinílicos del angelato, tampoco se observó el singulete del acetato ni los dobletes del metileno exocíclico de la lactona, además, tanto H_8 como el sistema AB sufrieron un desplazamiento diamagnético, apareciendo H_8 como multiplete en 3.84 ppm y el sistema AB centrado en 3.72 ppm. Un nuevo singulete apareció en 3.38 ppm (3H) el

cual se asignó al metilo de un metoxilo, de aquí que el producto de reacción presente la estructura (III), la cual, junto con la pérdida de los dos ésteres, exhibe la adición de Michael de una molécula de metanol en el metileno exocíclico de la γ -lactona.

Como el compuesto (III) no resultó de una saponificación selectiva y por lo tanto no ayudó en la determinación de la posición de ninguno de los ésteres, se intentó nuevamente saponificar con una base más débil (KHCO_3). En este caso, el producto de reacción no presentó en RMP (Espectro 12), el singulete del acetato, ni los dobletes del metileno exocíclico de la lactona, el sistema AB que en el compuesto original se localizaba en 4.71 ppm y en 4.063 ppm apareció en 3.95 ppm y un singulete del metilo de un metoxilo se localizó en 3.25 ppm, indicando con esto, que únicamente el acetato se hidrolizó y que el metanol se adicionó nuevamente 1,4 sobre la γ -lactona formándose el compuesto (IV); de esta forma quedó establecida la estructura (V) para la rotundina A. La estereoquímica de C_8 y C_{10} , será discutida más adelante.



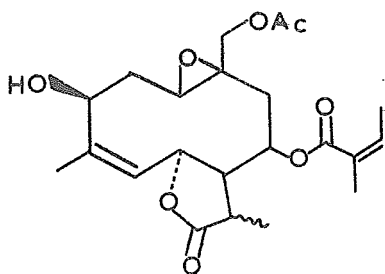
La hidrogenación catalítica de la rotundina A con Pd/C, - dió como resultado un producto cristalino que en la RMP (Espectro 11) no mostró los dos dobletes del metileno exocíclico, pero presentó un doblete en 1.11 ppm ($J = 7.2$ Hz) que integró para tres hidrógenos, estos se identificaron como los hidrógenos del metilo resultante de la saturación de dicho metileno, por lo que a este producto se le asignó la estructura (VI) co

respondiente a la dihidrorotundina A.

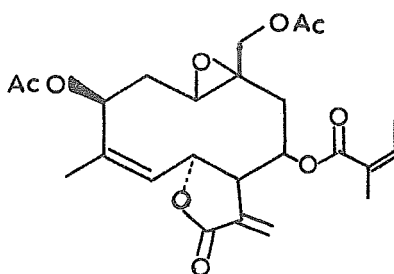
La acetilación de la rotundina A con piridina y anhídrido acético, se llevó a cabo en 98 horas. También un largo tiempo de reacción fue descrito en la acetilación de la erioflorina (13) y en ambos casos se explica por el hecho de que el grupo oxhidrilo se encuentra impedido estéricamente para poder reaccionar con facilidad, como pudo verse en el modelo Dreiding de la rotundina A. El compuesto resultante (VII) presentó en RMP (Espectro 14) un desplazamiento paramagnético de H_a , localizándose en 5.2 ppm como un multiplete, además H_b apareció en 6.03 ppm (dd; $J = 2, 11$ Hz) como resultado de una menor desprotección de la función oxigenada de C_3 sobre este hidrógeno, y el singulete del metileno del nuevo acetato se localizó en 2.09 ppm. Esta reacción viene a apoyar la orientación β asignada al oxhidrilo.

Al tratar la rotundina A (V) con CrO_3 en ácido acético, el grupo oxhidrilo de C_3 se oxidó a la correspondiente cetona, lo cual provocó a su vez que el epóxido se abriera dando lugar a una doble ligadura trans en C_1, C_2 y por lo tanto, la formación del alcohol terciario en C_{10} . Este compuesto (VIII) presentó en RNP (Espectro 15) a H_1 y H_2 como un sistema AB en 6.702 y 6.297 ppm ($J = 17$ Hz) además de que H_a desapareció, H_b se desplazó a campo bajo, localizándose en 5.92 ppm (d ancho, $J = 9$ Hz); por su parte H_c se corrió diamagnéticamente hasta 5.42 ppm (da, $J = 9$ Hz), esto confirmó lo anteriormente mencionado con respecto a la cercanía existente entre el grupo -OH de C_3 y el

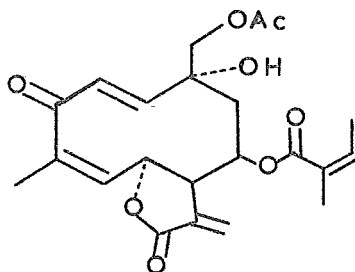
protón base de la lactona (H_g). Otras evidencias fueron dadas por los Espectros de IR y UV (Espectros 16 y 17); en el primero se observó la banda del carbonilo de la cetona en 1650 cm^{-1} , y la del alcohol en 3425 cm^{-1} ; en el UV se observaron dos máximos, uno en 214 nm con un $\epsilon = 14193$ que correspondió al cromóforo de la γ -lactona- α,β -saturada junto con el del angelato y el segundo máximo, en 240 nm con un $\epsilon = 8652$ de la cetona α,β no saturada que forma un sistema cruzado, en este último máximo el bajo valor en el coeficiente de extinción indicó la poca coplanaridad existente en el sistema, lo cual también fue observado en la deoxitifruticina (20) y en la tagetinina C (25).



(VI)



(VII)



(VIII)

La estereoquímica de C_3 a C_7 en la rotundina A, que dó determinada como se muestra en la estructura (V), en base a sus da tos espectroscópicos, productos de reacción y datos descritos en la literatura para otras heliangólidas, faltando por determinar la estereoquímica del epóxido y del angelato. Al hacer la revisión bibliográfica se encontró que las heliangólidas con epóxido en C_1 , C_{10} , siempre lo presentan trans con orientación α en C_{10} , y el grupo éster de C_8 con orientación β^1 .

Para establecer la estereoquímica de los centros quira-
les C_{10} y C_8 , se utilizó el producto de oxidación (VIII), esto se hizo basándose en lo siguiente: cuando se utiliza piridina pentadeuterada como disolvente en un experimento de RMP, la piridina se asocia principalmente con grupos -OH provocando que los hidrógenos que se encuentran cercanos al campo paramagnético de ella, se desplacen a campo bajo, por lo que la comparación de estos datos, con los obtenidos en otro disolvente, como por ejemplo $CDCl_3$, puede indicar la orientación del oxhidrilo.

Al construir el modelo Dreiding del compuesto (VIII) con el grupo oxhidrilo con orientación α y el hidrógeno de C_8 también con orientación α , se observó que los hidrógenos susceptibles al campo paramagnético de la piridina, eran H_6 , H_7 y H_8 . Cuando se hizo la RMP (Espectro 18) de (VIII) en este disolvente, efectivamente, H_6 y H_8 sufrieron un desplazamiento paramagnético, localizándose H_6 en 5.94 ppm

como multiplete ($\Delta_{\text{py}-\text{CDCl}_3} = 0.52$), y H_8 centrado en 5.97 ppm también como multiplete ($\Delta_{\text{py}-\text{CDCl}_3} = 0.48$); a su vez H_7 se encontró en 4.00 ppm como multiplete ($\Delta_{\text{py}-\text{CDCl}_3} = 0.41$). Por lo tanto, la estereoquímica que se asignó a la rotundina A es la representada en la estructura siguiente:

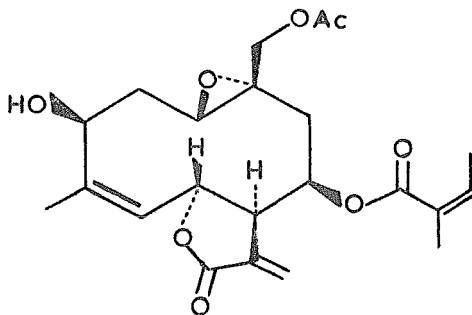


TABLA III

	V	II	III	IV	VI	VII
H ₁	2.95 m	3.06 dd (4.5, 10)	2.6 dd (7, 4.5)	3.225 m (3, 4)	2.96 dd (4, 9)	2.9 dd (5, 10.5)
H ₂	2.50 dt (3.5, 14)	2.58 m	2.68 ddd (4, 6, 18)	2.95 dd (4, 10) 2.07 dd (3, 10)	2.5 m	2.55 dt (5, 15.5)
H ₃	4.48 dd (3.5, 4)	4.38 dd (2, 3)	4.44 dd (2.5, 4)	4.75 m	4.4 dd (3, 4)	5.2 m
H ₅	5.31 da (10)	2.81 d (10)	2.54 da (11)	5.475 dc (2, 11)	5.49 da (11)	5.2 m
H ₆	6.67 dd (2.5, 10)	5.87 dd (2, 10)	6.36 dd (4, 11)	6.57 dd (1.5, 11)	6.67 da (11)	6.03 dd (2, 11)
H ₇	2.92 m	3.17 m	2.82 m	2.525 m	2.96 m	2.8 m
H ₈	5.33 m	5.18 m	3.84 m	5.275 m	5.16 m	5.2 m
H ₉	3.23 dd (5, 16)	3.27 dd (4, 15)	2.82 dd (2, 14)	3.07 dd (5, 14)	3.3 dd (4.5, 15)	3.22 dd (5, 15)
	1.16 da (16)	1.24 m	1.34 dd (2.5, 14)	1.08 dd (3, 14)		1.1 da (15)
H ₁₃	6.34 d (2)	6.37 d (2)	3.7 m 3.58 dd	3.825 dd (4, 8)	1.11 d (7.2)	6.29 d (2.5)
	5.77 d (2)	5.89 d (2)	(3.5, 9)	3.7 dd (8, 9)		5.68 d (2)
H ₁₄	4.71 d (12)	4.534 d (12)	3.72	3.95	4.718 d (13)	4.701 d (13)
	4.063 d (12)	4.005 d (12)			4.081 d (13)	3.918 d (13)
H ₁₅	1.8 s	1.39 s	1.79 s	1.8 d (2)	1.81 s	1.82 s
otras	1.9 s	1.96 s	3.38 s	3.25 s	1.98 s	1.92 s
	1.9 m	1.77 m		1.87 m	1.81 m	2.09 s
	1.8 m	1.96 m		2.0 m	2.10 m	1.74 m
	6.2 cc	6.11 cc		6.08 cc	6.14 cc	1.93 m 6.08 cc

continuación...

TABLA III

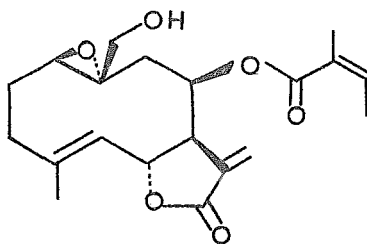
	CDCl ₃	VIII Py-D ₅	Δ Py- CDCl ₃	IX	X	XI	XII
H ₁	6.702 d (17)	7.107 d (17)	0.405	2.87 dd (3,11)	1.5 m	3.12 dd (4,9)	3.08 m
H ₂	6.297 d (17)	6.752 d (17)	0.455	2.4 m	1.5 m	2.49 dda (4,15)	2.34 m
H ₃	-	-	-	2.1 m	4.04 m	3.93 m	-
H ₅	5.92 da (9)	5.94 m	0.02	5.405 da (10)	-	-	-
H ₆	5.42 da (9)	5.94 m	0.52	5.095 dd (9,10)	5.4 m	5.54 da (9)	4.81 dta (6,6.5)
H ₇	3.59 m	4.0 m	0.41	3.02 m	2.82 ta (8)	2.82 m	2.82 m
H ₈	5.49 m	5.97 m	0.48	5.75 da (6)	5.16 m	5.1 m	5.17 dda (3.8)
H ₉	2.67 dd (6,14)	2.92 dd (6,14)	0.25	3.24 dd (6,16)	3.13 dd (4,15)	3.23 dd (5,15)	3.08 m
	1.27 m	2.36 dd (10,14)	1.09	1.2 da (16)			
H _{13a}	6.34 d (2)	6.33 d (2)	-0.01	6.26 d (3,5)	1.16 d (7)	1.16 d (7)	1.12 d (7)
	5.83 d (2)	5.85 d (2)	0.02	5.525 d (3)			
H ₁₄	4.24 s	4.49 s	0.25	4.142 d (11)	4.479 d (13)	4.482 d (11.5)	4.553 d (11.5)
				3.857 d (11)	4.160 d (13)	4.157 d (11.5)	4.086 d (11.5)
H ₁₅	1.98 s	1.92 s	-0.06	1.87 s	1.08 d (7)	1.01 d (7)	1.06 d (7)
otras	2.13 s	2.1 s	-0.03	1.94 s	0.98 t	0.88 t	0.89 t
	1.78 m	1.83 m	0.05	1.8 m	(7)	(7)	(7)
	1.94 m	1.95 m	0.01	2.03 m	1.14 d	1.06 d	1.07 d
	6.09 cc	5.94 cc	-0.15	6.17 cc	(7)	(7)	(7)
					2.06 s	2.04 s	2.06 s

Un segundo lote de la planta se colectó en octubre de 1978, se trabajó en la misma forma que el anterior, aislándose de la cromatografía en columna del extracto clorofórmico, la rotundina A (V), y un segundo compuesto que por recristalizaciones sucesivas presentó un p.f. de -192-208°C. El análisis elemental de este compuesto correspondió para una fórmula molecular de $C_{22}H_{28}O_7$, la cual está de acuerdo con el ion molecular ($M^+ = 404$) que se obtuvo por Espectrometría de Masas.

El compuesto mostró en IR (Espectro 19) dos bandas, una en 1760 cm^{-1} y la otra en 1640 cm^{-1} que indicaron la presencia de una γ -lactona- α, β no saturada, en la región de los carbonilos se observaron otras dos bandas, 1730 y 1710 cm^{-1} , la primera de las cuales correspondió al carbonilo de un acetato y la segunda al carbonilo de un angelato, -- por último, dos bandas, una en 1690 cm^{-1} y la otra en 1660 cm^{-1} correspondientes a dobles ligaduras. La presencia de un acetato y un angelato se corroboró por la pérdida en Espectrometría de Masas de ácido acético (m/z 344) y de angelato (m/z 305). El compuesto se llamó rotundina B.

El Espectro de RMP (Espectro 20) de la rotundina B, fue muy semejante al de la rotundina A, una diferencia consistió en la ausencia de la señal correspondiente al protón base de un alcohol, así mismo H_g se localizó como una señal doble de doble en 5.095 ppm ($J = 9, 10\text{ Hz}$) desplazamiento que es característico para protones base de lactona alílicos. Las constantes de acoplamiento de H_g indicaron que este protón se encontraba adyacente a una doble ligadura trans, esto se dedujo en base a

los resultados obtenidos por análisis de Rayos X de varias lactonas sesquiterpénicas del grupo de las germacranólidas^{30, 40b}, estos resultados son los siguientes: cuando el doble enlace de C₄, C₅ es cis, el ángulo diedro entre H₆ y H₇ es de 105° dando como consecuencia una constante de acoplamiento de 2 Hz; y cuando la doble ligadura de C₄, C₅ es trans, el ángulo diedro entre H₆ y H₇ es de 160° por lo que la constante de acoplamiento es de 10 Hz. Por lo anterior, la estructura para la rotundina B, quedó determinada como se muestra en (IX).



(IX)

En la RMN de ¹³C (Espectro 21) de la rotundina B, la asignación de las señales a cada carbono se dificultó, ya que la mayoría de ellas aparecieron con desplazamientos químicos muy semejantes. Otro problema fue el hecho de que únicamente se observaron las señales correspondientes a 21 carbonos, lo cual no estaba de acuerdo con el análisis elemental ni con los demás datos espectroscópicos.

Tratando de aminorar estos problemas, se hizo el Espectro de ¹³C usando como disolvente benceno deuterado en lugar de CDCl₃.

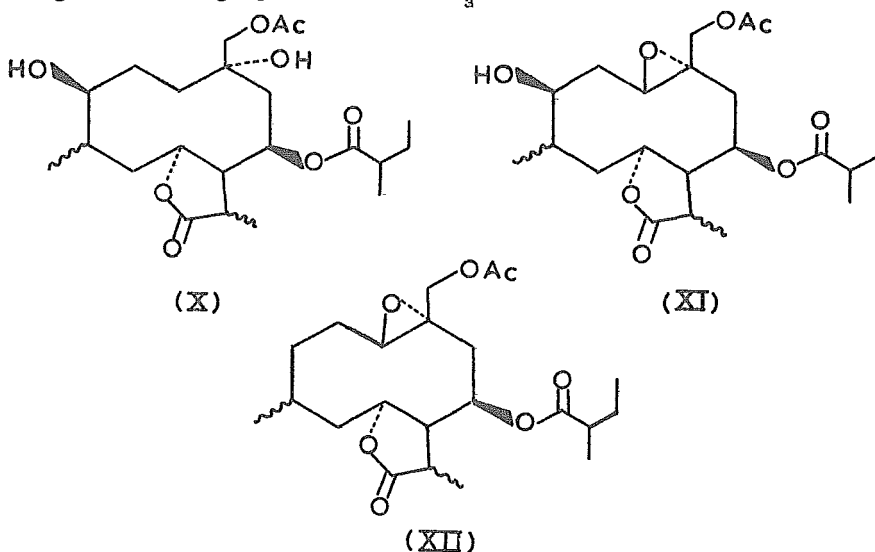
(Espectro 22), el resultado fue una mayor separación de señales en la región de los metilos, lográndose observar la señal faltante.

La asignación de cada señal a su correspondiente carbono se hizo en forma similar que con la rotundina A, se utilizaron los Espectros con acoplamiento parcial y total de hidrógeno (Espectros 23 y 24) junto con los datos descritos en la literatura para otras germacrólidas^{3,21, 40}. Los desplazamientos químicos se encuentran en la Tabla II.

La hidrogenación de la rotundina A (V) con PtO_2 en ácido acético dió tres productos los cuales fueron identificados como (X), (XI) y (XII). Como en la RMP de cada uno de estos productos (Espectros 25, 26 y 27) no se observaron las señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos, además de que a campo alto se localizaron tres dobletes (1.16, 1.08 y 1.14 ppm, todos con $J = 7$ Hz) que integraron cada uno para tres hidrógenos y junto con estas señales un triplete en 0.98 ppm ($J = 7$ Hz) que integró también para tres hidrógenos, se concluyó que los tres compuestos presentaban saturados el doble enlace del angelato, el metileno exocíclico de la γ -lactona y el doble enlace de C_4 , C_5 .

El producto más polar (X), en la RMP (Espectro 25) no presentó la señal correspondiente al hidrógeno base de epóxido (H_1), lo cual indicó que éste se encontraba abierto. El compuesto (XI) de polaridad media, sí presentó en la RMP (Espectro 26) las señales correspondientes a H_1 y H_2 en 3.12 ppm (dd; $J = 4, 9$ Hz) y 2.49 ppm (dt; $J = 4, 15$ Hz) respectivamente, por lo que se dedujo que seguía presentando el

epóxido. Por último, el producto menos polar (XII) en su RMP (Espectro 27) también presentó las señales correspondientes a H_1 y H_2 como multipletes en 3.08 y 2.34 ppm respectivamente, pero la señal de H_3 no se observó por lo que este último compuesto es el resultado de una hidrogenólisis del grupo oxhidrilo de C_3 .



Al hidrogenar con PtO_2 en ácido acético la rotundina B, se obtuvo un solo producto. El p.f. y datos espectroscópicos (RMP, IR y Masas) de este producto, fueron idénticos con los del compuesto (XII), por lo que esta reacción dió como resultado la correlación química de la rotundina A con la rotundina B por medio de sus derivados de hidrogenación, indicando a la vez, que la estereoquímica en los centros quirales de C_1 , C_6 , C_7 , C_8 y C_{10} es idéntica en las dos germacranólidas.

IV. - CONCLUSIONES

El estudio químico de un primer lote de Tithonia rotundifolia (Mill) Blake, que crece en Huajuapán de León, Oaxaca, dió como resultado el aislamiento de una lactona sesquiterpénica no descrita anteriormente.

El compuesto fue nombrado rotundina A, que por Espectroscopía de IR, RMN, UV y Masas, además de sus derivados, se le asignó la estructura (V), correspondiente a una heliangólida.

El estudio de un segundo lote de Tithonia rotundifolia (Mill) Blake, colectado también en Huajuapán de León, Oaxaca, dió como resultado el aislamiento de la heliangólida (V) y de otra lactona sesquiterpénica.

Este compuesto menos polar, se llamó rotundina B, y por los datos Espectroscópicos y correlación química con un derivado de la rotundina A, se identificó como la germacrólida (IX).

V. - PARTE EXPERIMENTAL

La Tithonia rotundifolia (Mill) Blake fue colectada en -- Huajuapán de León, Oaxaca, en octubre de 1977, la planta seca (1.750 Kg) se extrajo a reflujo con hexano dando un residuo de 15.3 g, una posterior extracción con cloroformo dió como resultado 34.5 g de residuo.

La parte clorofórmica se analizó por cromatografía en -- columna, usando como soporte sílica-gel en una relación de 1:30 con -- respecto al extracto. El eluyente empleado inicialmente fue una mezcla de benceno-hexano (2:3), la polaridad del eluyente se aumentó agregando primero cantidades específicas de benceno, hasta llegar al 100% de éste; posteriormente, se fueron agregando pequeñas cantidades de acetato de -- etilo también hasta llegar al 100% de este último.

En las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo -- 4:1 se encontró la rotundina A (V), que por recristalizaciones sucesivas de acetona-éter isopropílico, dió 2.032 g de cristales con un p.f. de 255-257°C; $[\alpha]_D^{25} = -259.57$ (MeOH). ν_{MAX} en 3480 cm^{-1} (-OH), 1760 y 1650 cm^{-1} (γ -lactona- α, β no saturada), 1740 cm^{-1} (carbonilo de acetato), 1720 cm^{-1} (carbonilo de angelato). Espectrometría de Masas: m/z 420 (M^+ , $C_{22}H_{28}O_8$), m/z 402 ($M^+ - H_2O$), m/z 361 ($M^+ - AcO$), m/z 321 ($M^+ - C_5H_7O_2$, angelato), m/z 303 ($M^+ - C_5H_7O_2 - H_2O$), m/z 261 ($M^+ - AcOH - C_5H_7O_2$).

Análisis calculado para $C_{22}H_{28}O_8$: C, 62.84%; H, 6.71%;

O, 30.44%; encontrado: C, 62.34%; H, 6.64%; O, 30.82%.

EPOXIROTUNDINA A (II)

La rotundina A (V, 98 mg) se disolvió en cloroformo - - (10 ml) y se agregó 52 mg de ácido m-cloroperbenzoico. Después de - - 16.30 horas de reacción a reflujo a baño de vapor, la solución se lavó con NaHCO_3 al 10% y posteriormente con agua. El producto de reacción se purificó por placa preparativa de sílica-gel (benceno-acetato de etilo 7:3), se recrystalizó de cloroformo-éter isopropílico, dando 24 mg del compuesto (II) con un p.f. de 21°C (desc.). ν_{MAX} en 3550 cm^{-1} (-OH), 1760 y 1640 cm^{-1} (γ -lactona- α , β -no saturada), 1730 cm^{-1} (carbonilo de acetato) 1720 cm^{-1} (carbonilo de angelato), 1660 cm^{-1} (doble ligadura), 1235 y 840 cm^{-1} (epóxido). Espectrometría de Masas: m/z 436 (M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_9$), - - m/z 418 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), m/z 376 ($\text{M}^+ \text{AcOH}$), m/z 337 ($\text{M}^+ \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$, angelato), m/z 319 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_9$: C, 60.54%; H, 6.47%; O, 32.99%

Encontrado: C, 60.24%; H, 6.43%; O, 33.27%.

HIDROLISIS DE ROTUNDINA A CON K_2CO_3

A 102.7 mg de (V) en metanol (10 ml, 0.10% H_2O), se le agregaron 400 mg de K_2CO_3 . Después de 3.30 horas de reacción en atmósfera de nitrógeno con agitación y a temperatura ambiente, la solución

se lavó con HCl al 10% y después con agua, se extrajo con cloroformo y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y cristalizó de acetona-éter isopropílico, dando 42.7 mg del compuesto (III) con un p.f. de 182-185° C. ν_{MAX} en 3400 cm^{-1} (-OH), 1755 cm^{-1} (γ -lactona). Espectrometría de Masas: m/z 310 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), m/z 292 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), m/z 278 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O} - \text{H}_2\text{O}$), m/z 229 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_7$: C, 58.52%; H, 7.37%; O, 34.11%;

Encontrado: C, 58.50%; H, 7.27%; O, 33.84%.

DESACETILROTUNDINA A (IV)

102.8 mg de (V), se sometieron a un tratamiento similar al anterior, utilizando 300 mg de KHCO_3 , después de 3 horas de reacción, el metanol se evaporó con vacío agregando agua y extrayendo con -- cloroformo, el residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílica-gel (benceno-acetato de etilo, 3:2), se obtuvo 50 mg de producto recuperado (V), y 15 mg del compuesto (IV) que por recristalización de acetona-éter isopropílico presentó un p.f. de 214-216°C. ν_{MAX} en 3450 cm^{-1} (-OH), 1760 cm^{-1} (γ -lactona), 1720 cm^{-1} (carbonilo de angelato), -- 1650 cm^{-1} (dobles ligaduras). Espectrometría de Masas: m/z 410 ($\text{M}^+ - \text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_8$), m/z 392 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), m/z 374 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$), m/z 347 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), m/z 327 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}$), m/z 311 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$).

DIHIDROROTUNDINA A (VI)

89 mg de (V) en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenaron con Pd/C (20 mg al 10%) a temperatura ambiente y presión atmosférica, siguiendo el curso de la reacción por cromatoplasmas de sílica-gel. Terminada la reacción, la solución se filtró sobre celita, se concentró y cristalizó de cloroformo-éter isopropílico, dando 72.5 mg del compuesto (VI) con un p.f. de 272-278°C. ν_{MAX} en 3503 cm^{-1} (-OH), 1760 cm^{-1} (γ -lactona), 1725 cm^{-1} (carbonilo de acetato), 1710 cm^{-1} (carbonilo de anigelato). Espectrometría de Masas: m/z 422 ($\text{M}^+ \text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8$), m/z 404 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), m/z 362 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$), m/z 344 ($\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$), m/z 323 ($\text{M}^+ \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$), m/z 305 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$), m/z 263 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2 - \text{AcOH}$).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8$: C, 62.54%; H, 7.16%; O, 30.30%;

Encontrado: C, 61.89%; H, 7.10%; O, 30.26%.

ACETILROTUNDINA A (VII)

168.4 mg de (V) en 2 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acético, se dejaron a temperatura ambiente por 98 horas. Al agregar agua se formó un precipitado que fue filtrado y disuelto en cloroformo, se secó con Na_2SO_4 anhidro y cristalizó de cloroformo-éter isopropílico, dando 147 mg de (VII) con p.f. de 235-236°C. ν_{MAX} en 1766 y 1648 cm^{-1} (γ -lactona- α, β -no saturada), 1758 y 1735 cm^{-1} (carbonilos de acetato), 1718 cm^{-1} (carbonilo de anigelato), 1670 cm^{-1} (dobles ligaduras). Espectrometría de Masas: m/z 462 ($\text{M}^+ \text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_9$) m/z 403 ($\text{M}^+ - \text{AcO}$), m/z

363 ($M^+ - C_5H_7O_2$), m/z 303 ($M^+ - AcOH - C_5H_7O_2$).

Análisis calculado para $C_{24}H_{30}O_9$: C, 62.32 %; H, 6.54%; O, 31.14%;

Encontrado: C, 62.16 %; H, 6.56%; O, 31.00%.

OXIDACION DE ROTUNDINA A

A 88 mg de CrO_3 se le agregaron unas gotas de agua y 5 ml de ácido acético, a la solución se le adicionó 100 mg de (V) en 5 ml de ácido acético. La reacción se realizó a temperatura ambiente, -siguiendo su curso por cromatografía en capa delgada, una vez terminada se agregó agua y se extrajo con cloroformo, se lavó con $NaHCO_3$ al 10%, se secó (Na_2SO_4 anhidro) y evaporó el disolvente dando 88.9 mg de un aceite, compuesto (VIII). ν_{MAX} en 3425 cm^{-1} (-OH), 1750 y 1650 cm^{-1} (γ -lactona- α, β -no saturada), 1740 cm^{-1} (carbonilo de acetato), 1700 cm^{-1} (carbonilo de angelato), 1650 cm^{-1} (cetona en anillo de 10 miembros α, β no saturada). λ_{MAX} en 214 nm ($\epsilon = 14193$), 240 nm ($\epsilon = 8652$). Es -pectrometría de Masas: m/z 418 ($M^+ C_{22}H_{26}O_8$), m/z 358 ($M^+ - AcOH$), m/z 319 ($M^+ - C_5H_7O_2$), m/z 318 ($M^+ - C_5H_8O_2$), m/z 259 ($M^+ - C_5H_7O_2 - AcOH$), m/z 258 ($M^+ - C_5H_8O_2 - AcOH$).

HIDROGENACION DE LA ROTUNDINA A CON PtO_2

497.7 mg de (V) se hidrogenaron con PtO_2 (85.7 mg) en ácido acético (15 ml) a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se siguió la reacción por cromatografía en capa delgada de sílica-gel y se -

filtró sobre celita evaporando el ácido acético con vacío. El residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa (benceno-acetato de etilo, 8:2) dando tres productos: (X), (XI) y (XII).

El producto más polar (X), cristalizó de cloroformo éter isopropílico (36.8 mg), p.f. 117-140°C (descomposición con luz y calor). ν_{MAX} en 3500 cm^{-1} (-OH), 1760 cm^{-1} (γ -lactona), 1740 cm^{-1} (carbonilo de acetato y de α -metilbutirato). Espectrometría de Masas: m/z 428 (M^+ $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_8$), m/z 385 (M^+ - $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$), m/z 343 (M^+ - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$).

Producto de polaridad media (XI), cristalizó de cloroformo-éter isopropílico (102.7 mg), p.f. 164-182°C. ν_{MAX} en 3500 cm^{-1} (-OH), 1760 cm^{-1} (γ -lactona), 1740 cm^{-1} (carbonilo de acetato y de α -metilbutirato). Espectrometría de Masas: m/z 426 (M^+ $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_8$), m/z 398 (M^+ - C_2H_4), m/z 366 (M^+ -AcOH), m/z 341 (M^+ - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), m/z 325 (M^+ - $\text{C}_2\text{H}_9\text{O}_2$), m/z 307 (M^+ - H_2O - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), m/z 281 (M^+ -AcOH - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_8$: C, 61.95%; H, 8.04%; O, 30.01%;

Encontrado: C, 61.97%; H, 8.11%; O, 30.06%.

El producto menos polar (XII), cristalizó de cloroformo éter isopropílico (9.5 mg), p.f. 109-112°C (descomposición con luz y calor). ν_{MAX} en 1760 cm^{-1} (γ -lactona), 1740 y 1730 cm^{-1} (carbonilos de acetato y de α -metilbutirato). Espectrometría de Masas: m/z 410 (M^+ $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7$), m/z 395 (M^+ - CH_3), m/z 382 (M^+ - C_2H_4), m/z 350 (M^+ -AcOH), m/z 308 (M^+ - $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$).

Un segundo lote de Tithonia rotundifolia (Mill) Blake fue colectado en octubre de 1978, cerca de Huajuapán de León, Oaxaca; la planta seca (12 Kg) se extrajo con hexamo dando 93.1 g de residuo, una posterior extracción con cloroformo dió 119.9 g de residuo. El extracto clorofórmico se trabajó en forma idéntica que el del lote anterior.

En las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo 9.5:0.5 se aisló la rotundina B (457.9 mg), que por recristalización de acetona-éter isopropílico presentó un p.f. de 192-208°C, $n_D^{25} = 11.3$ (MeOH). ν_{MAX} en 1760 y 1640 cm^{-1} (γ -lactona- α, β -no saturada), 1730 cm^{-1} (carbonilo de acetato), 1710 cm^{-1} (carbonilo de angelato), 1690 y 1670 cm^{-1} (dobles ligaduras). Espectrometría de Masas: m/z 404 ($M^+C_{22}H_{28}O_7$), m/z 344 ($M^+ - AcOH$), m/z 305 ($M^+ - C_5H_7O_2$), m/z 245 ($M^+ - AcOH - C_5H_7O_2$).

Análisis calculado para $C_{22}H_{28}O_7$: C, 65.33%; H, 6.98%; O, 27.69%;

Encontrado: C, 64.79%; H, 6.95%; O, 27.87%.

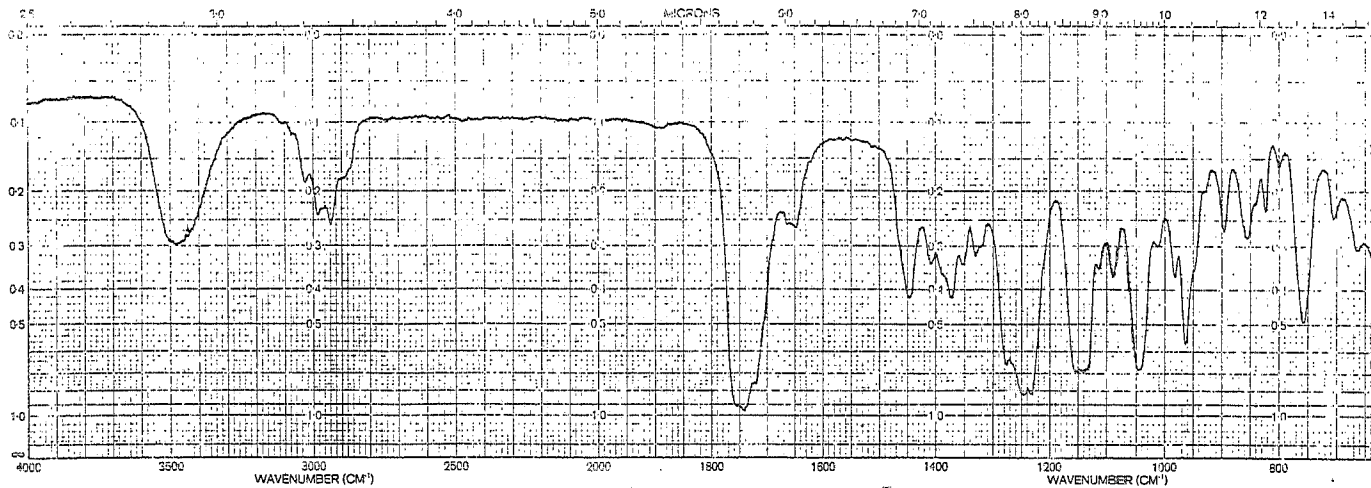
En las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo, 9:1 cristalizaron 7.3479 g de rotundina A (V).

HIDROGENACION DE LA ROTUNDINA B CON PtO_2

22.1 mg de rotundina B (IX) se hidrogenaron con PtO_2 (4.4 mg) en ácido acético (1 ml) a presión atmosférica y a temperatura ambiente. La reacción se siguió por Cromatografía en capa delgada de sí

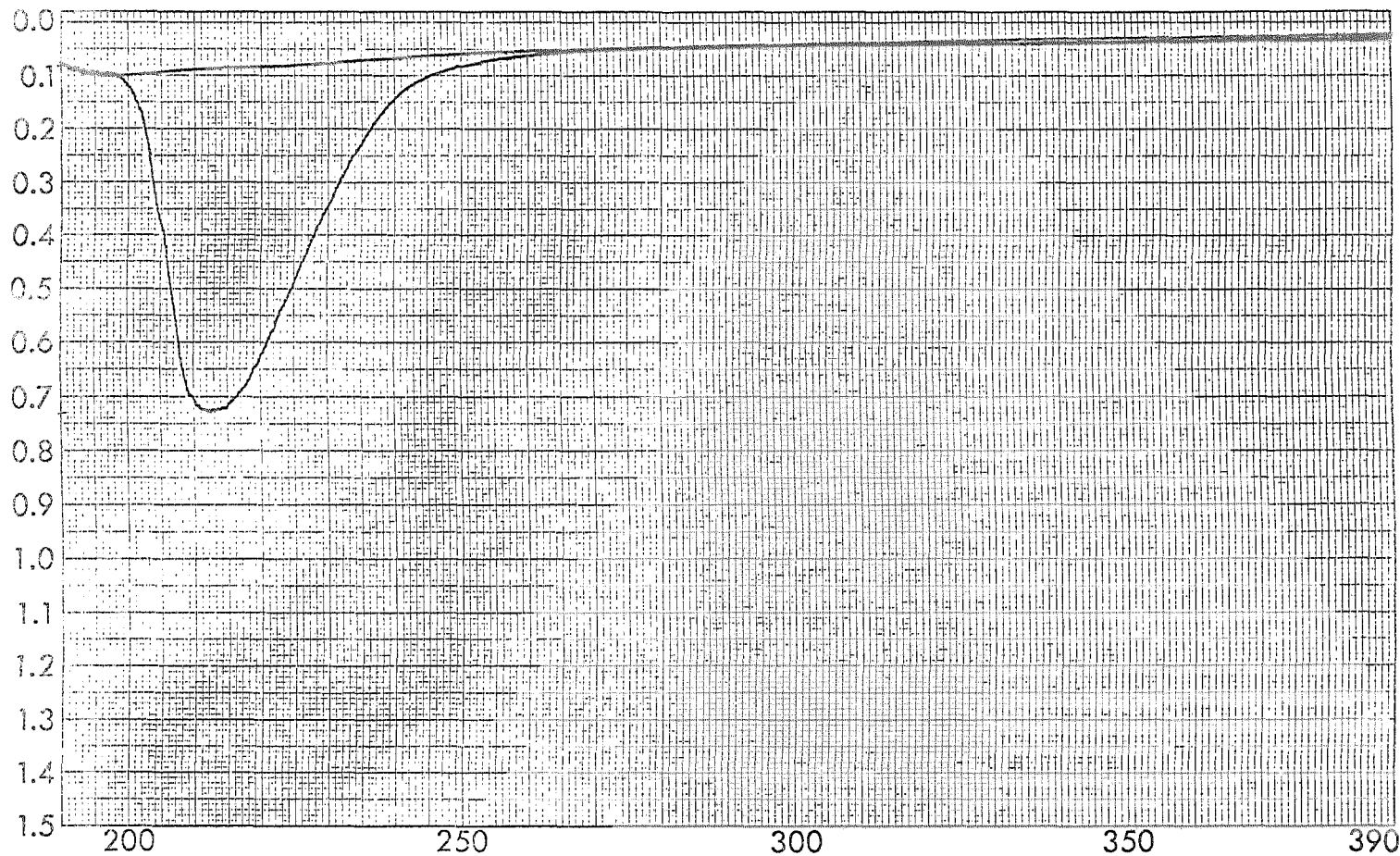
lica-gel, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente, por cristalización de cloroformo-éter isopropílico se obtuvo 5.5 mg de un compuesto que por su p.f., IR, RMP y Masas, se identificó como (XII).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johnes y no está corregidos. Las cromatografías se efectuaron en sílica-gel 60 Merck (70-230 mesh ASTM). La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por cromatoplasmas de sílica-gel Merck F-254 utilizando como revelador sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N o luz Ultravioleta. Los análisis elementales fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher, en Bonn, R.F.A. Los espectros de UV se determinaron en un Espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo 202. Las rotaciones ópticas se efectuaron en un Polarímetro Digital Perkin-Elmer, Modelo 241. Para los espectros de IR, se usaron las técnicas de película o pastilla de KBr, en Espectrofotómetros Perkin-Elmer, Modelos 337 ó 21. Los Espectros de Masas se determinaron en un Espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer RMU 6D de doble foco. Los espectros de RMN de ^1H se determinaron en los aparatos HA-100 y FTA-80 Varian, los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametilsilano como referencia interna. Los experimentos de doble resonancia se efectuaron en un Espectrómetro Varian HA-100 con audio oscilador Hewlett Packard, Modelos 200AB y 200CD. Los Espectros de RMN de ^{13}C se efectuaron en un Espectrómetro Varian FTA-80, los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametilsilano como referencia interna.

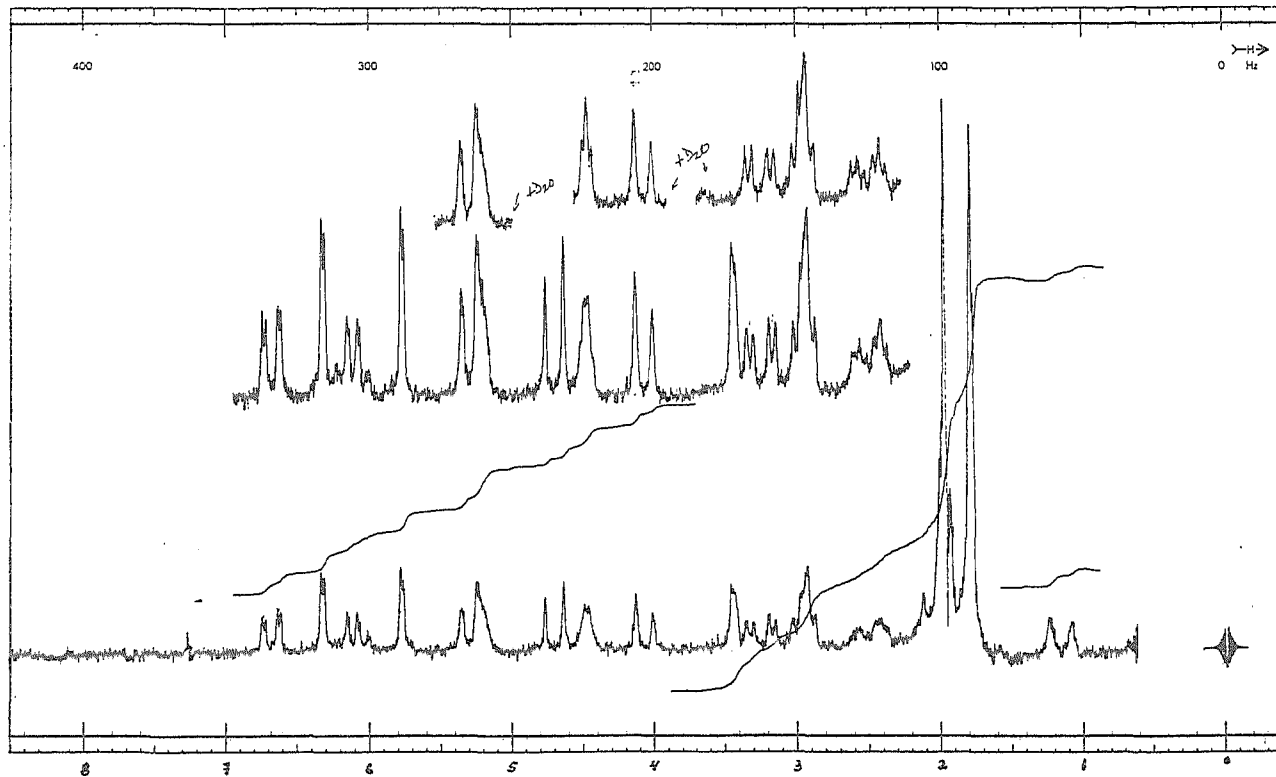


VI.- ESPECTROS

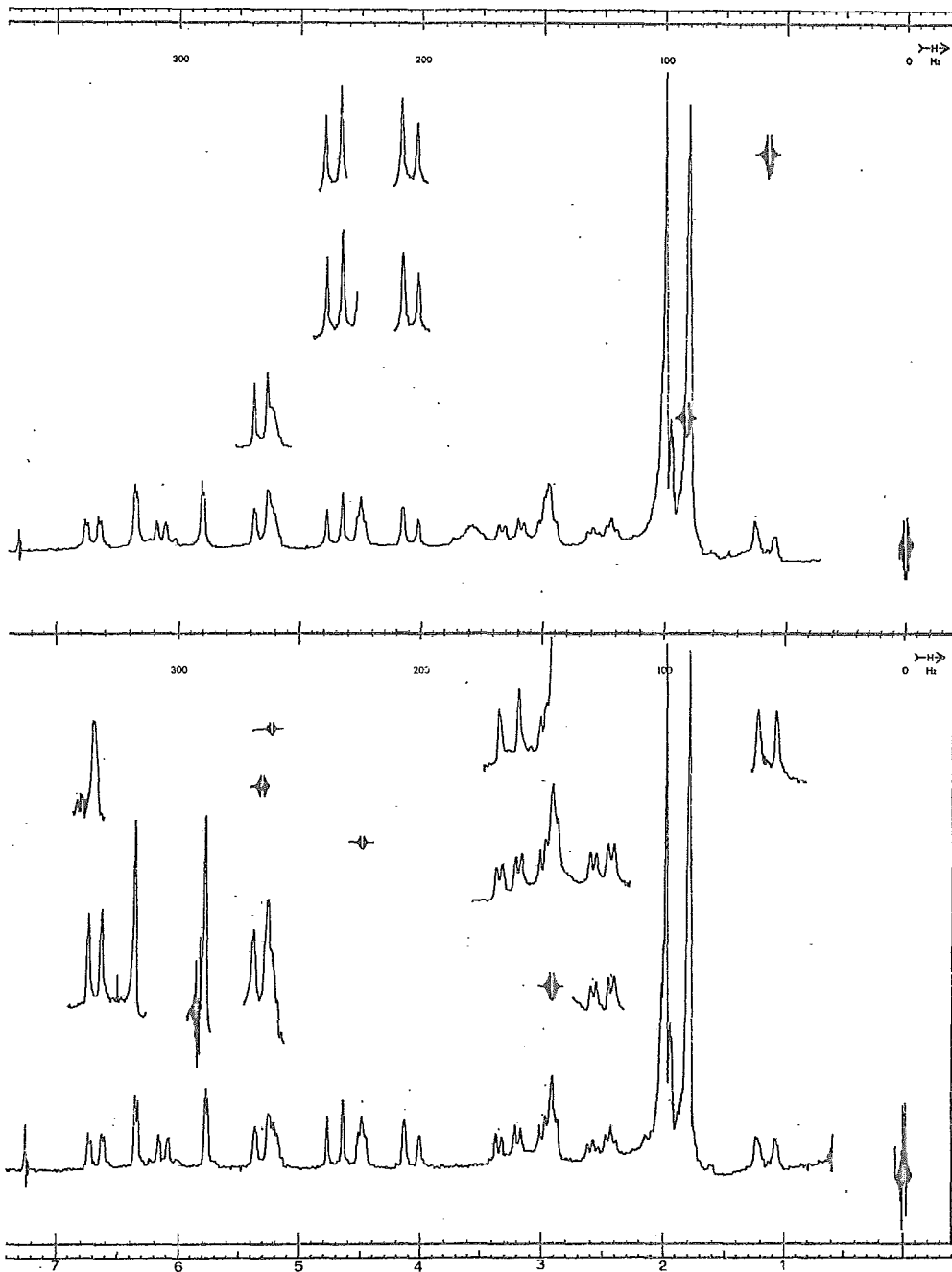
Espectro 1

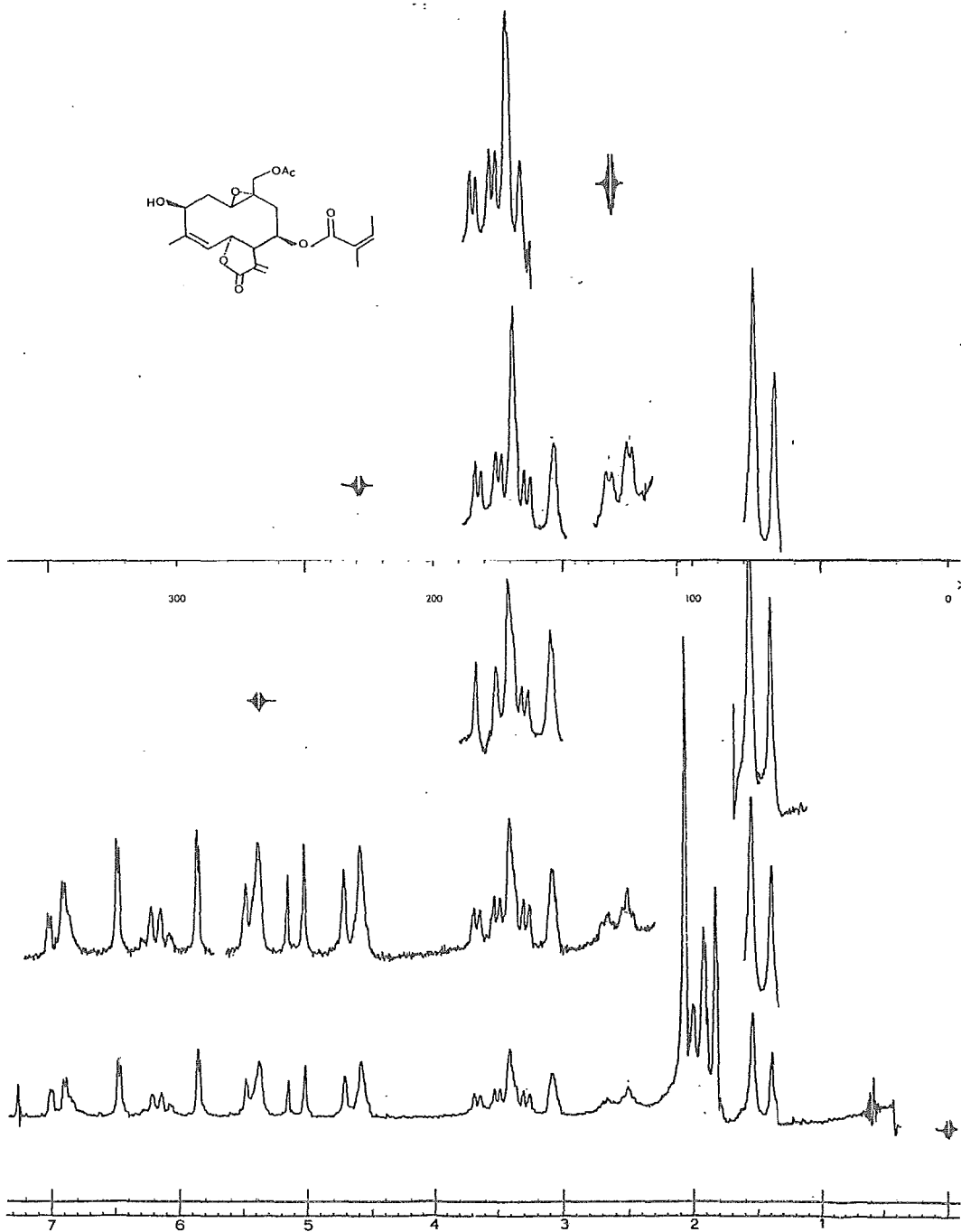
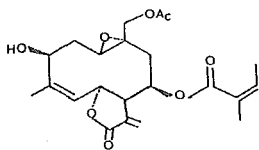


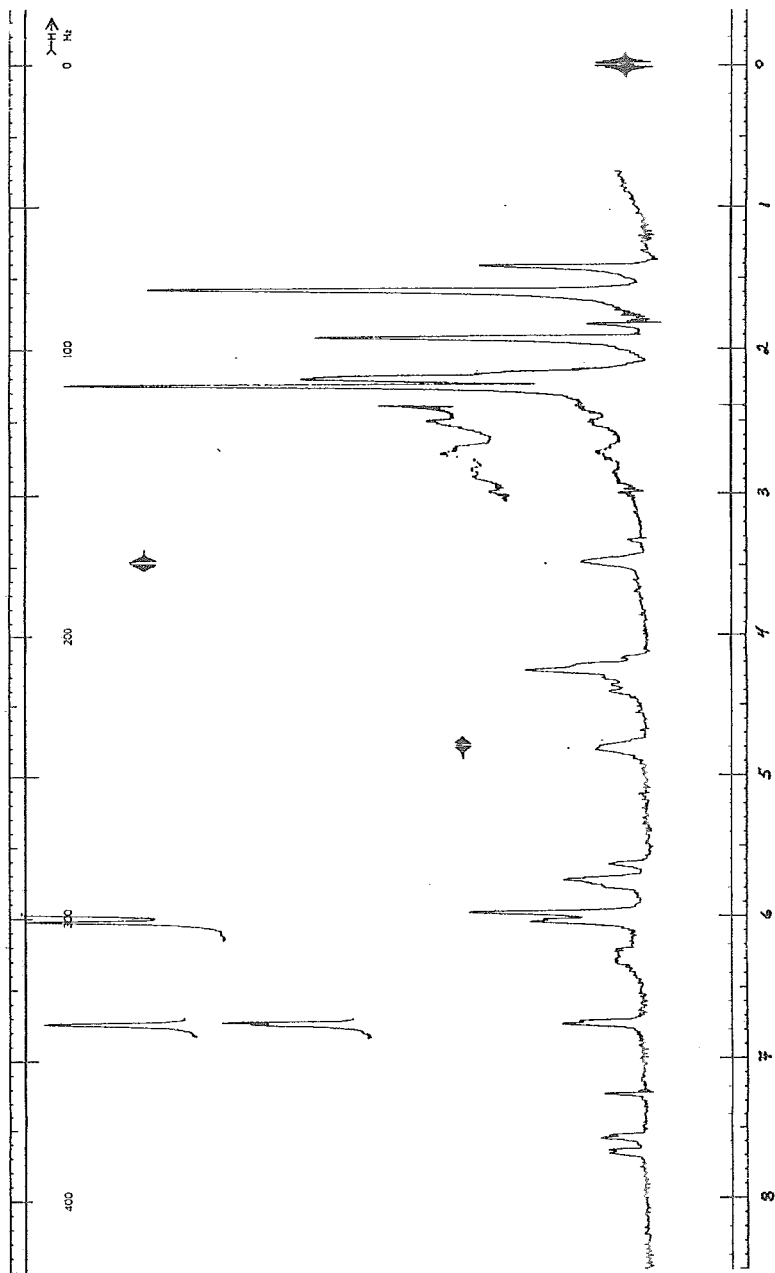
Espectro 2



Espectro 3

Espectro 4

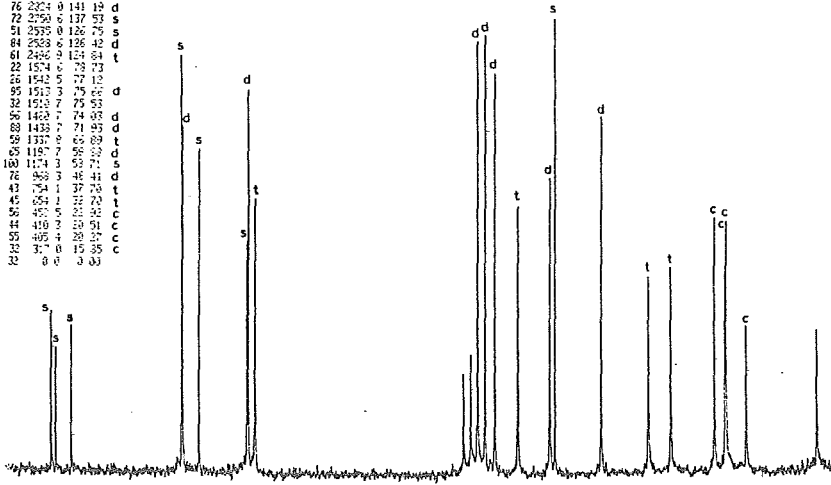
Espectro 5



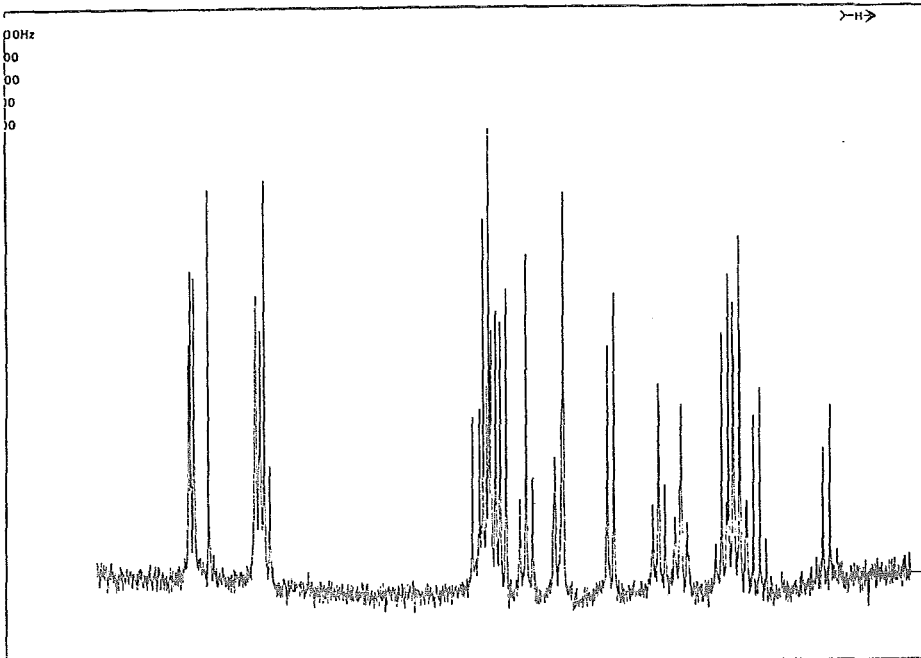
Espectro 6

Continued on p. 55

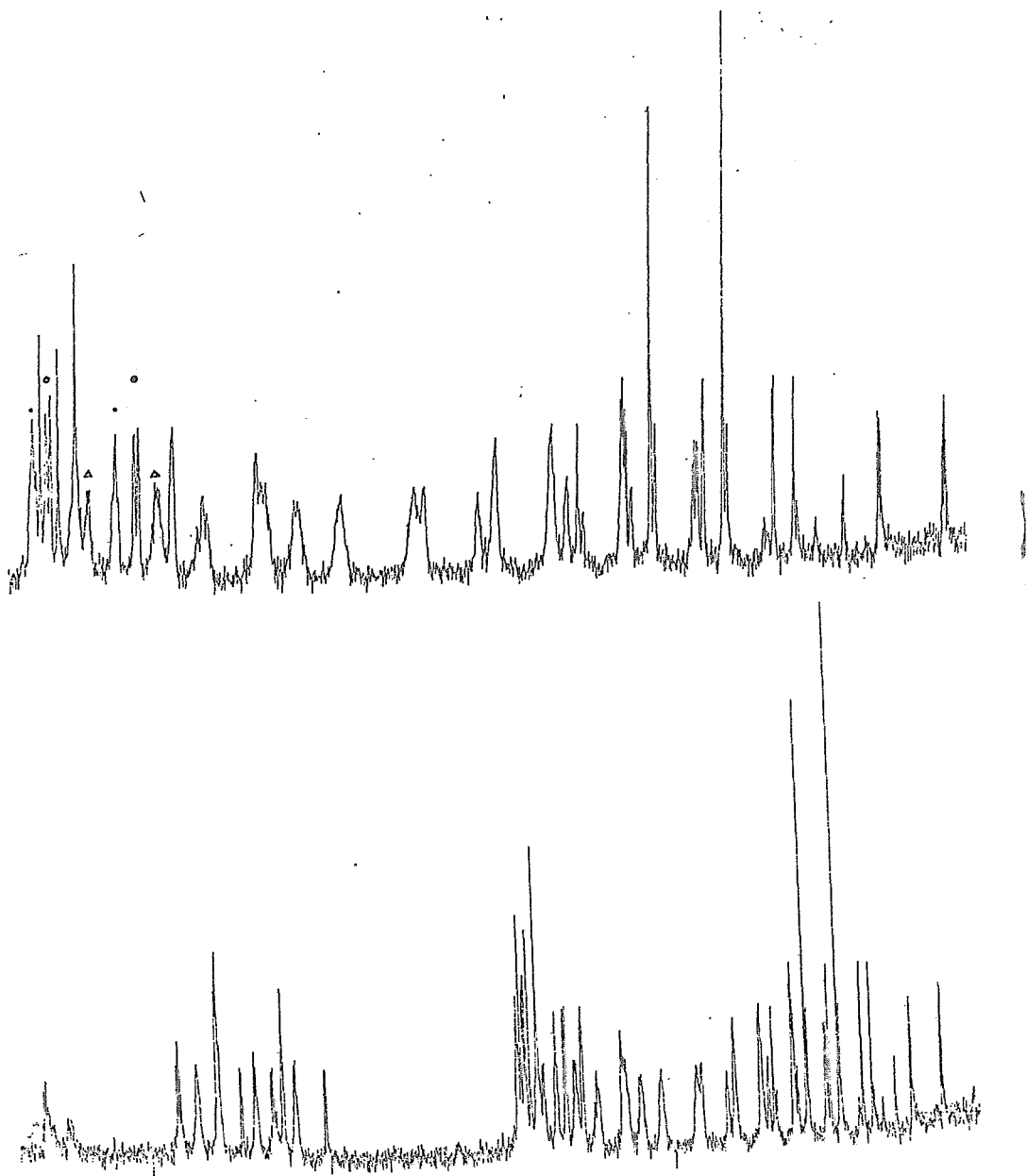
1	36	3413	4	170	ss
2	20	3382	2	165	ss
3	33	3323	3	162	ss
4	92	3207	3	141	ss
5	76	2924	9	141	sd
6	72	2790	6	137	ss
7	91	2595	0	126	sd
8	84	2509	0	126	sd
9	61	2496	9	124	st
10	22	1874	6	78	st
11	26	1842	5	77	st
12	95	1513	3	75	sd
13	32	1513	7	75	sd
14	96	1469	7	74	sd
15	89	1438	7	71	sd
16	59	1337	0	65	sd
17	65	1187	7	56	sd
18	100	1174	3	53	sd
19	76	968	3	48	st
20	43	754	1	37	st
21	45	654	1	32	st
22	56	487	5	23	ccc
23	44	410	2	20	ccc
24	55	405	4	20	ccc
25	32	311	0	15	ccc
26	32	0	0	0	ccc



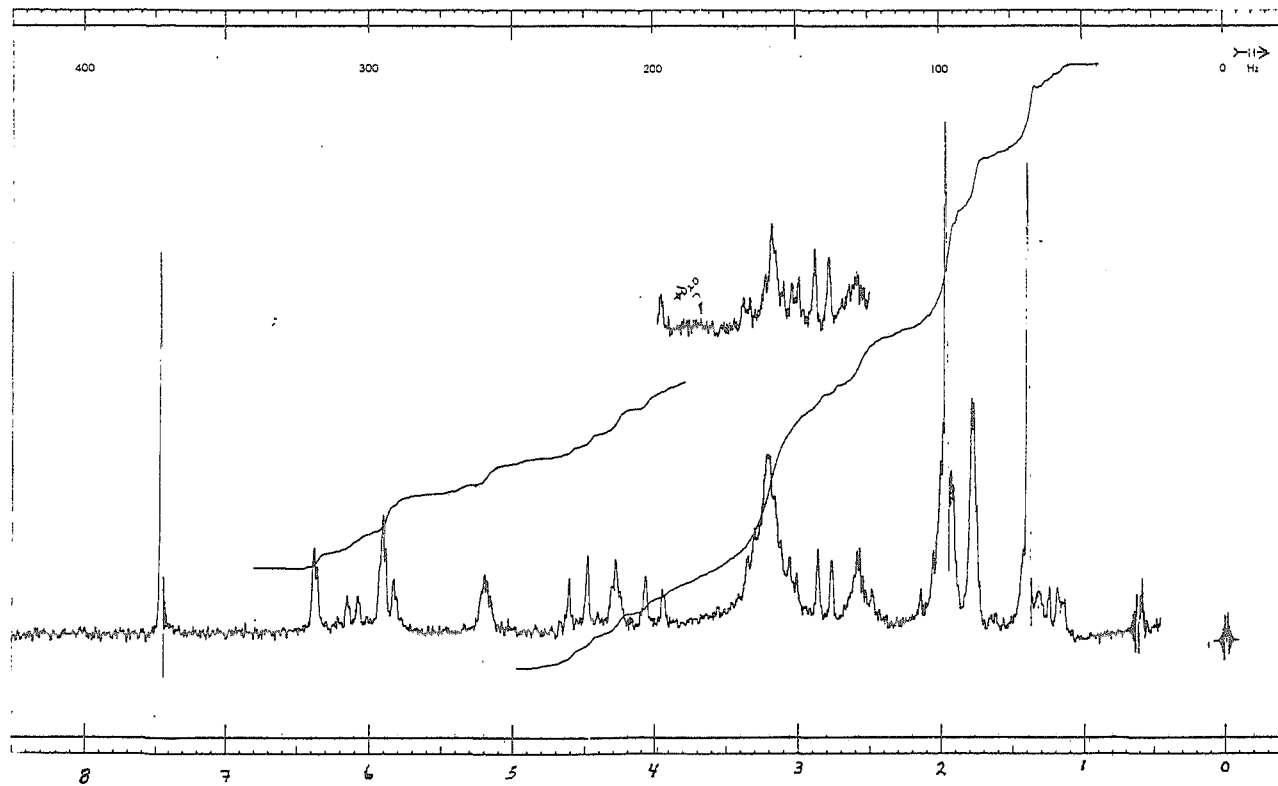
Espectro 7



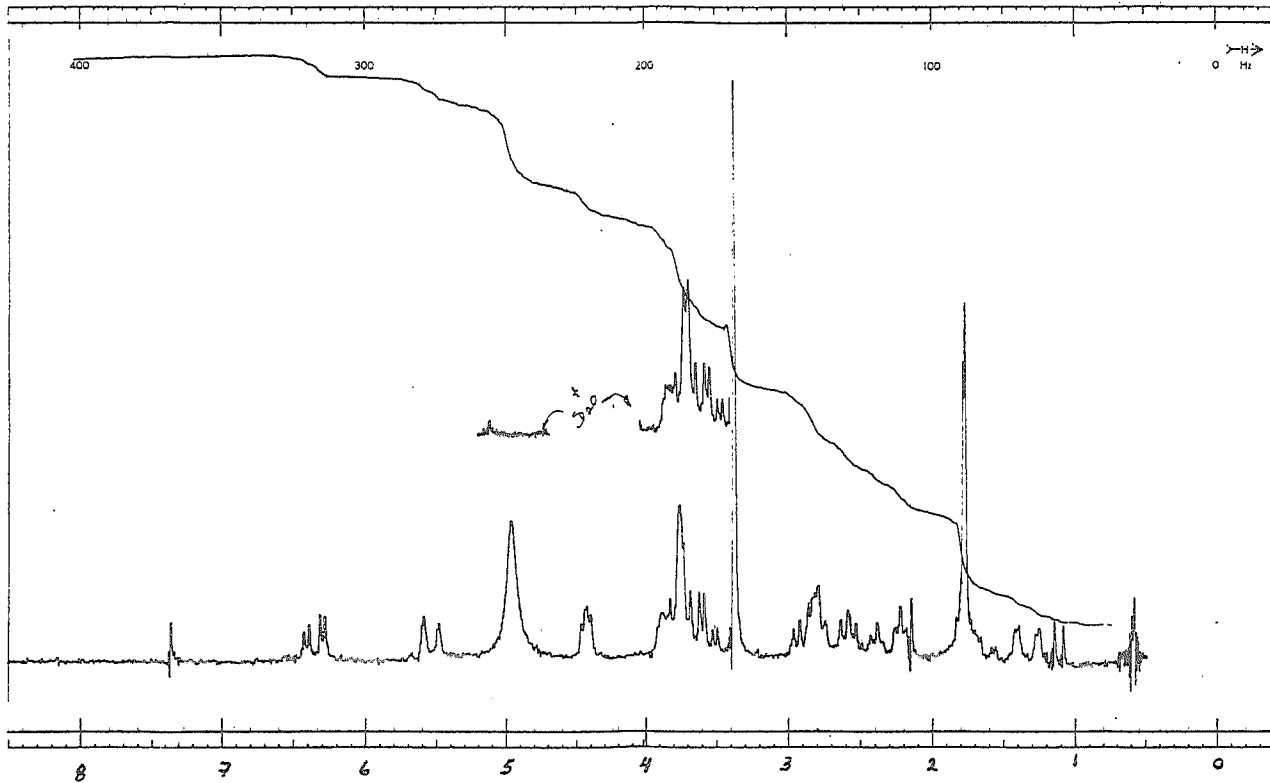
Espectro 8



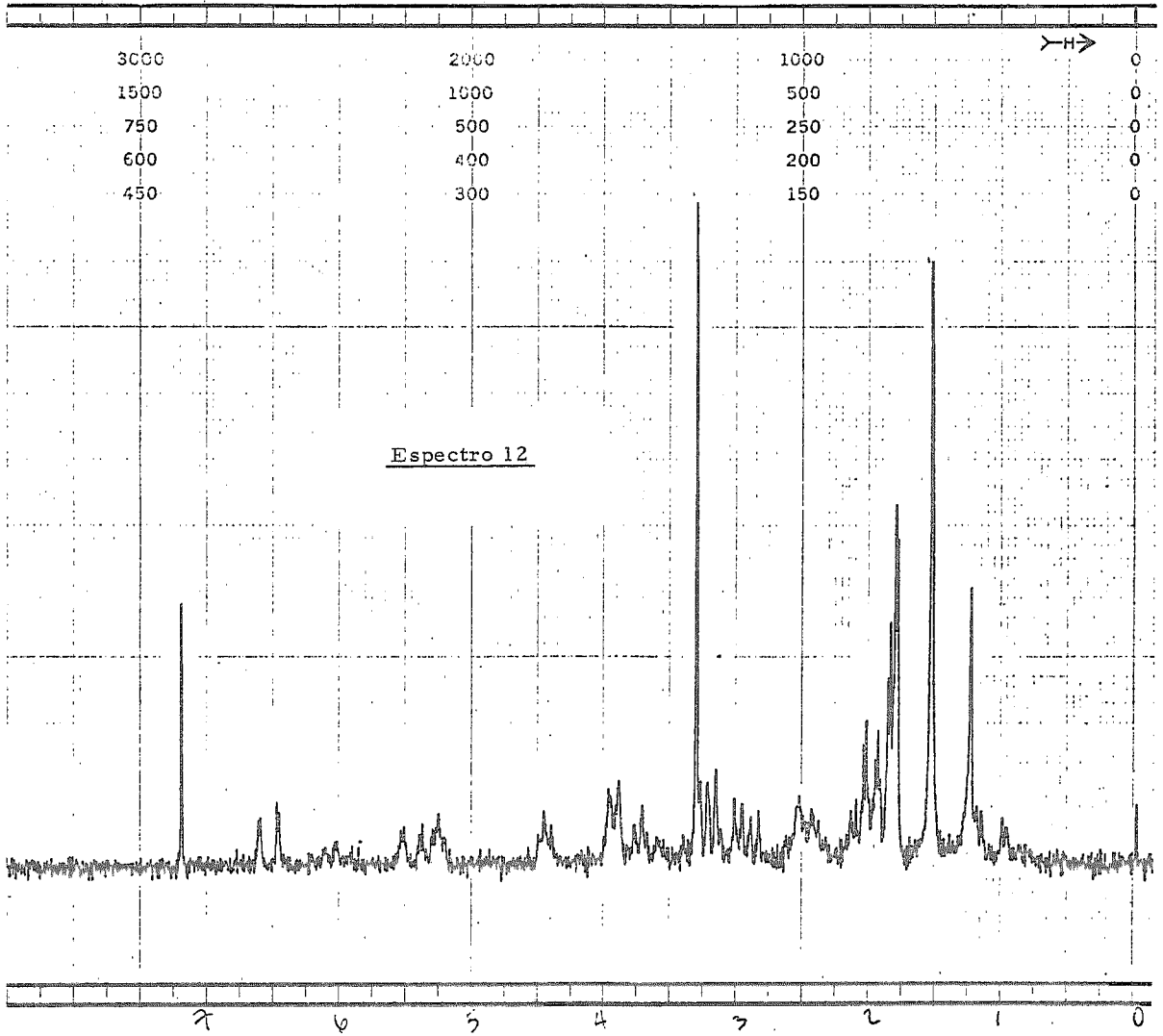
Espectro 9



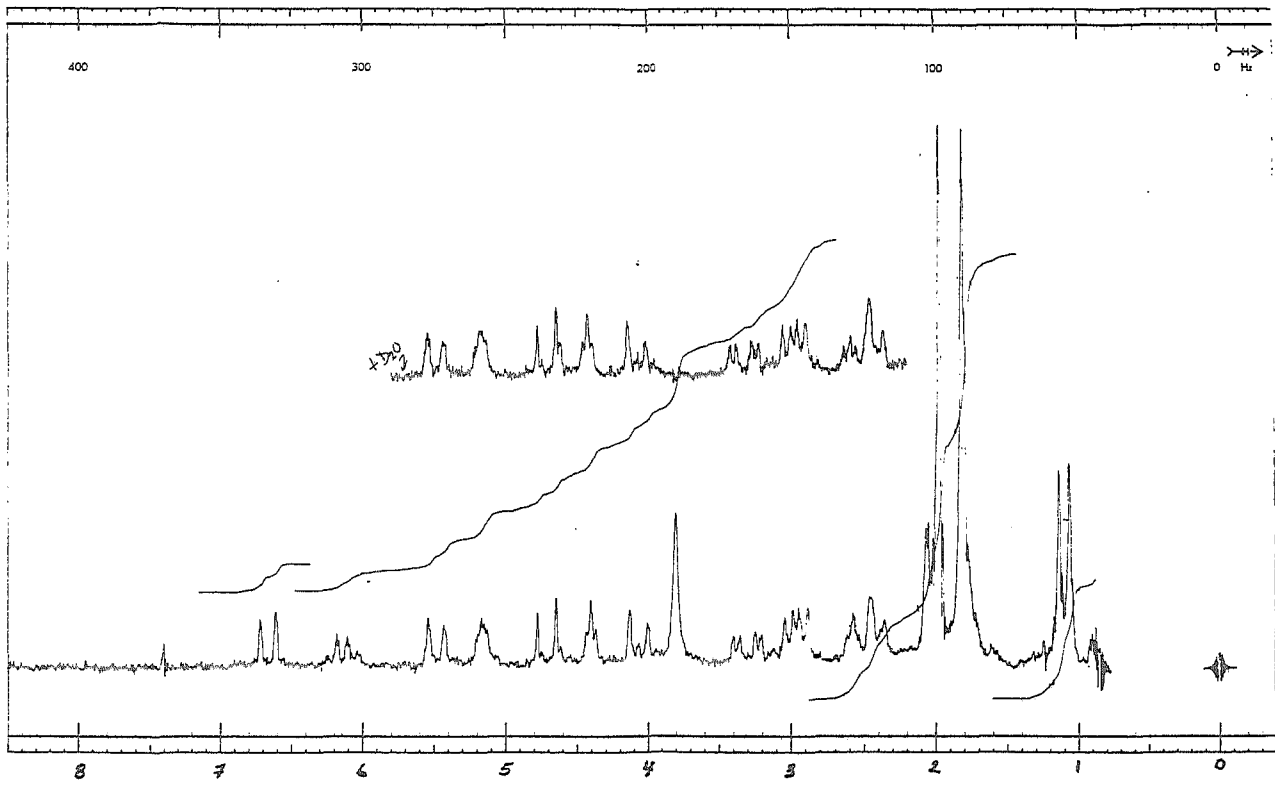
Espectro 10



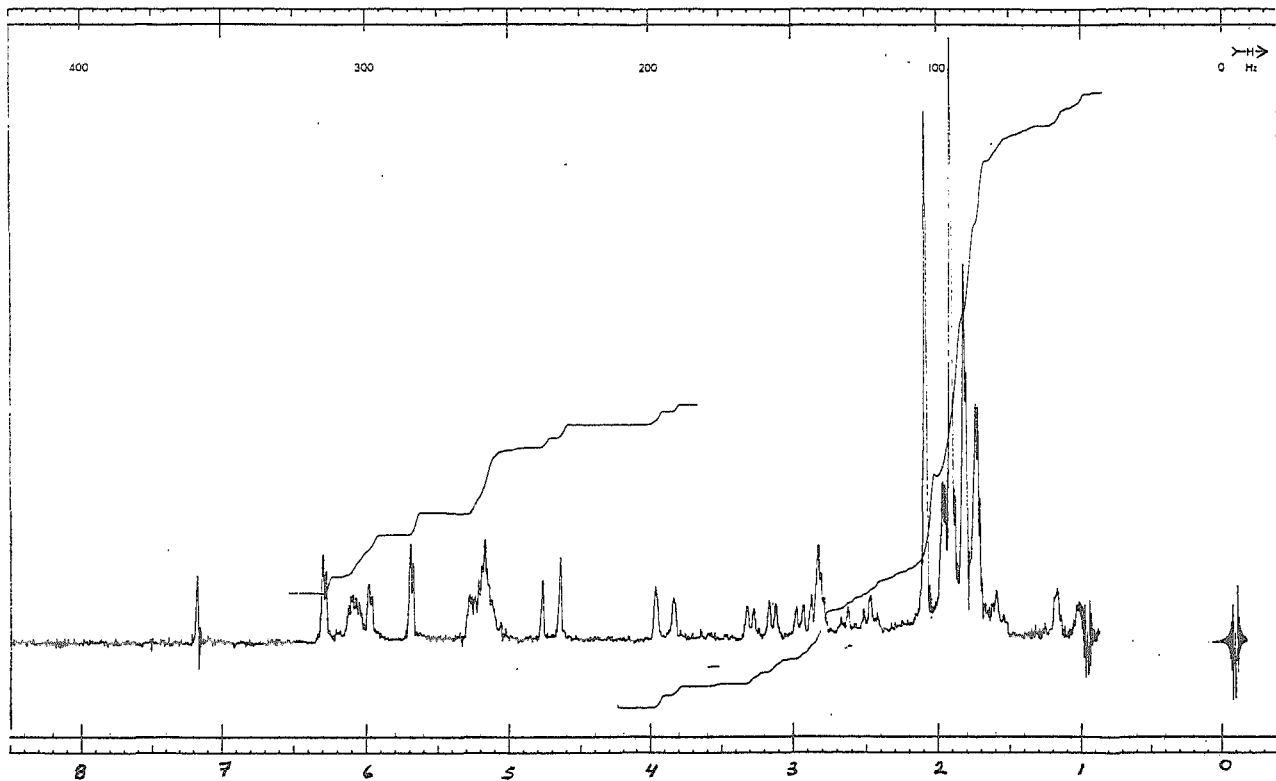
Espectro 11



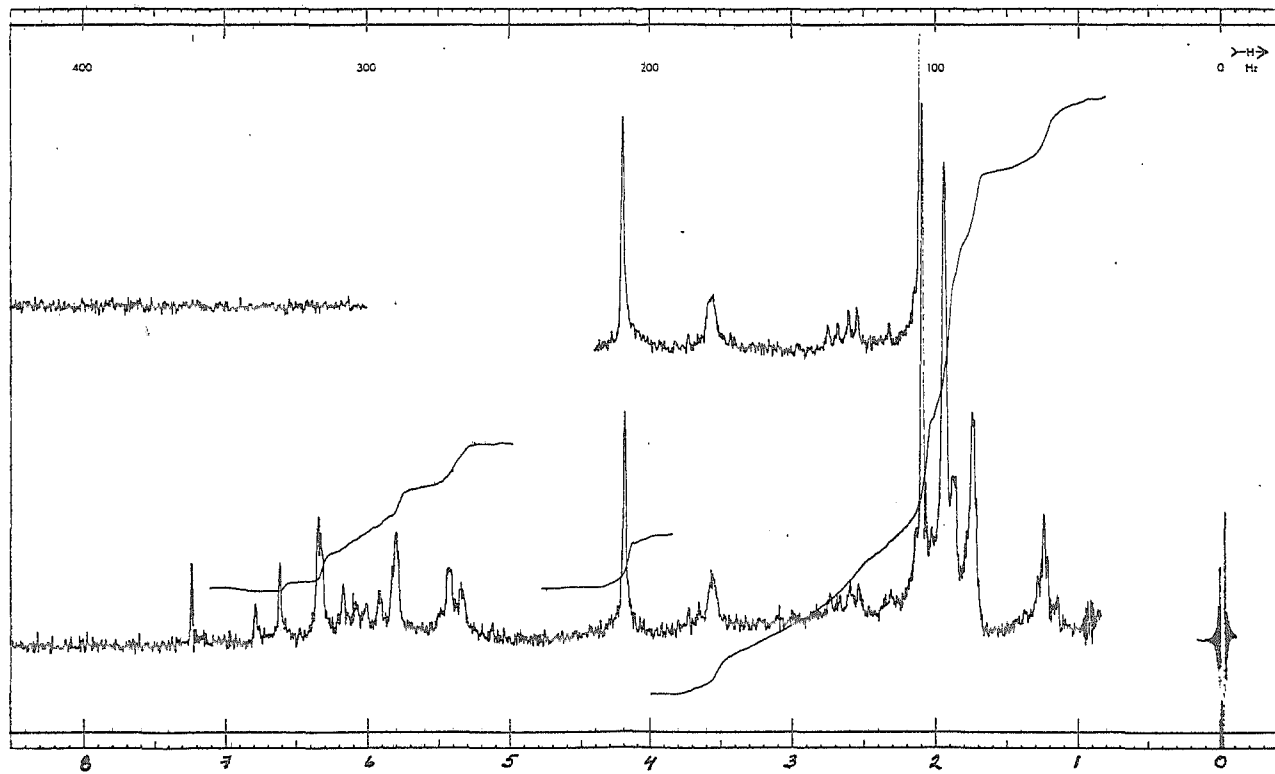
Espectro 12



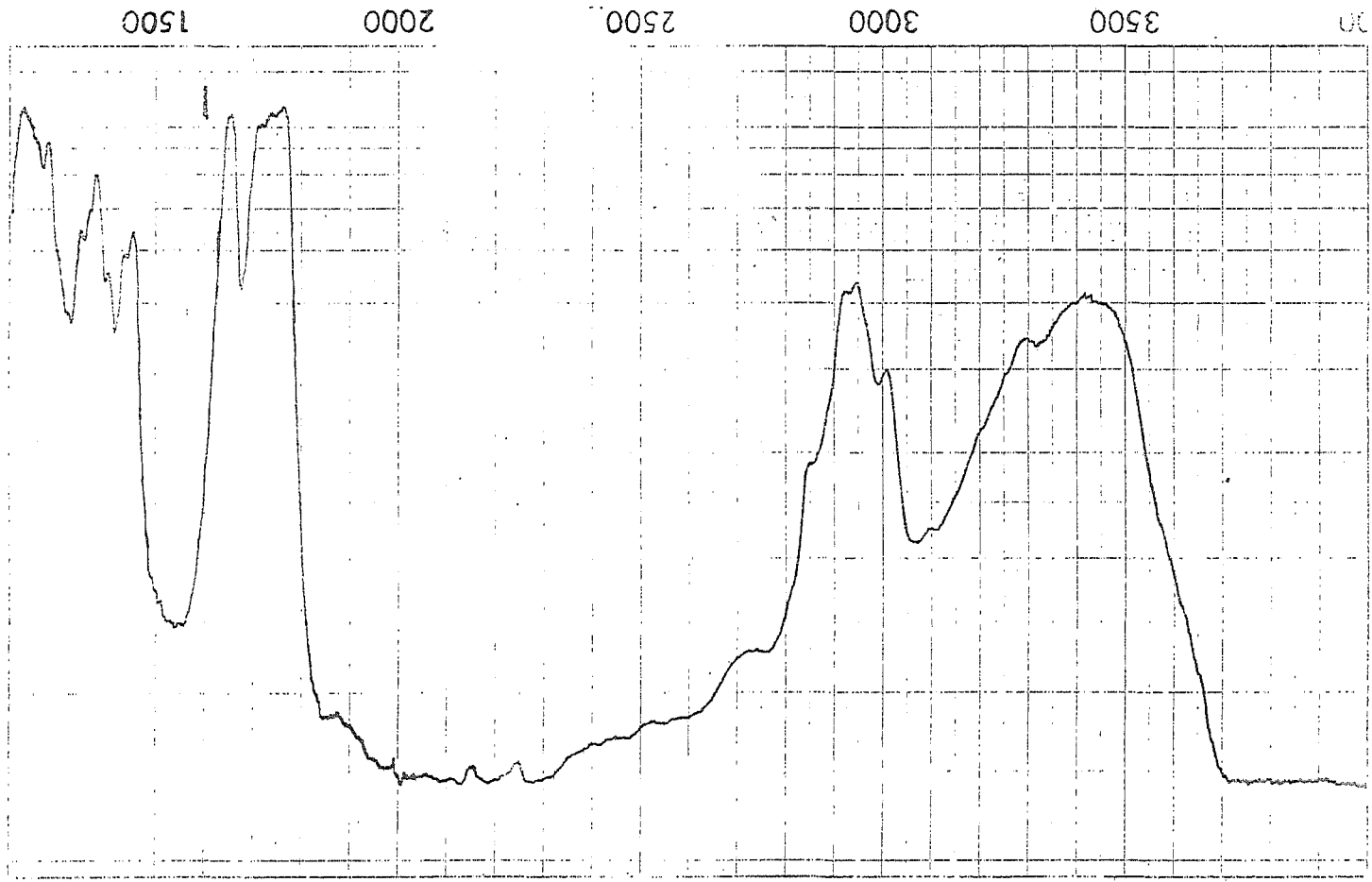
Espectro 13

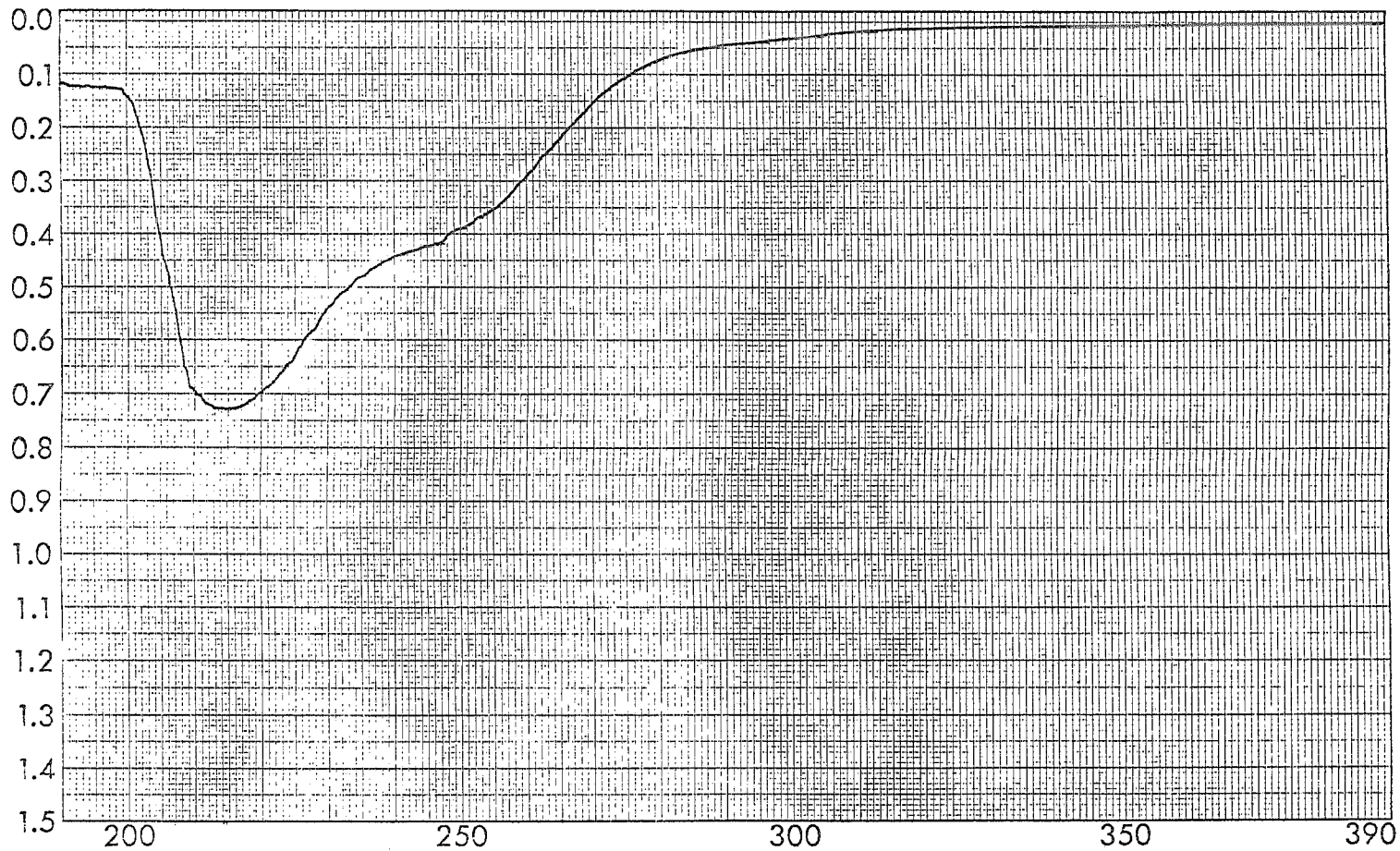


Espectro 14

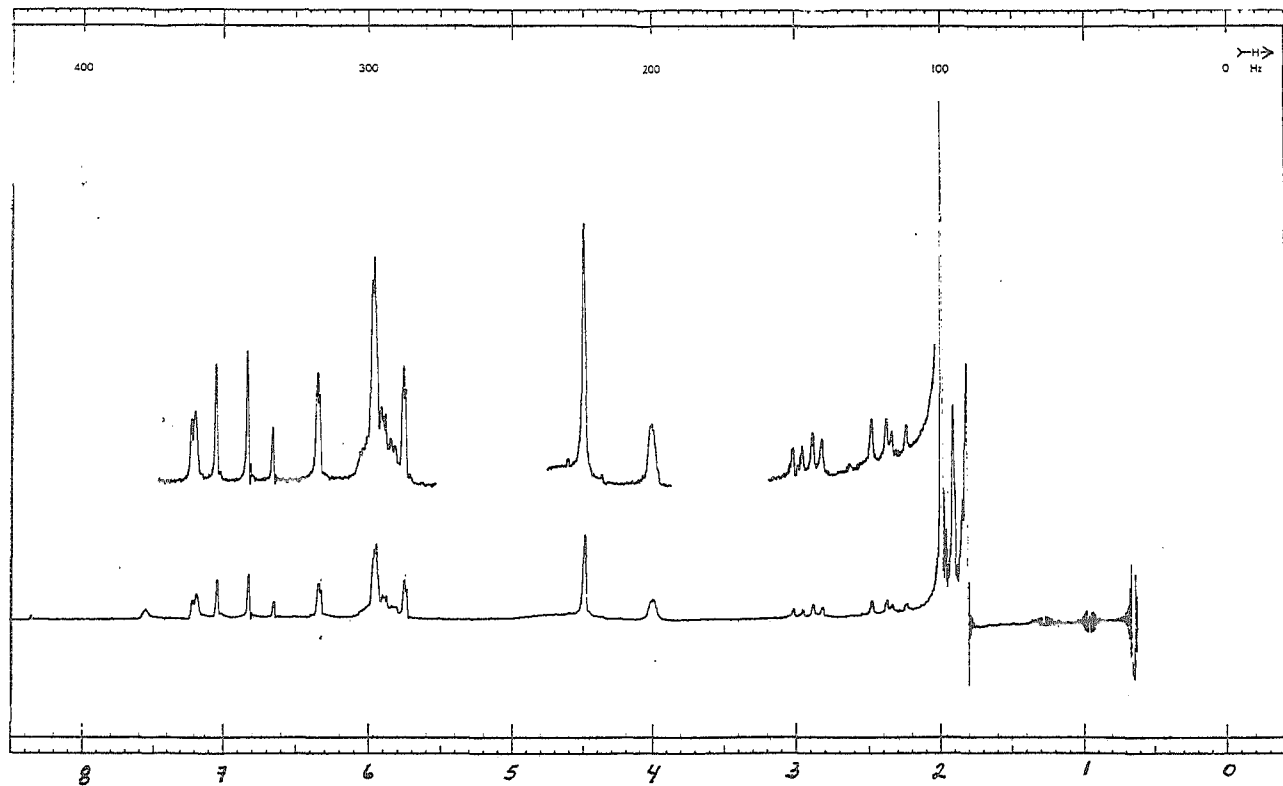


Espectro 15





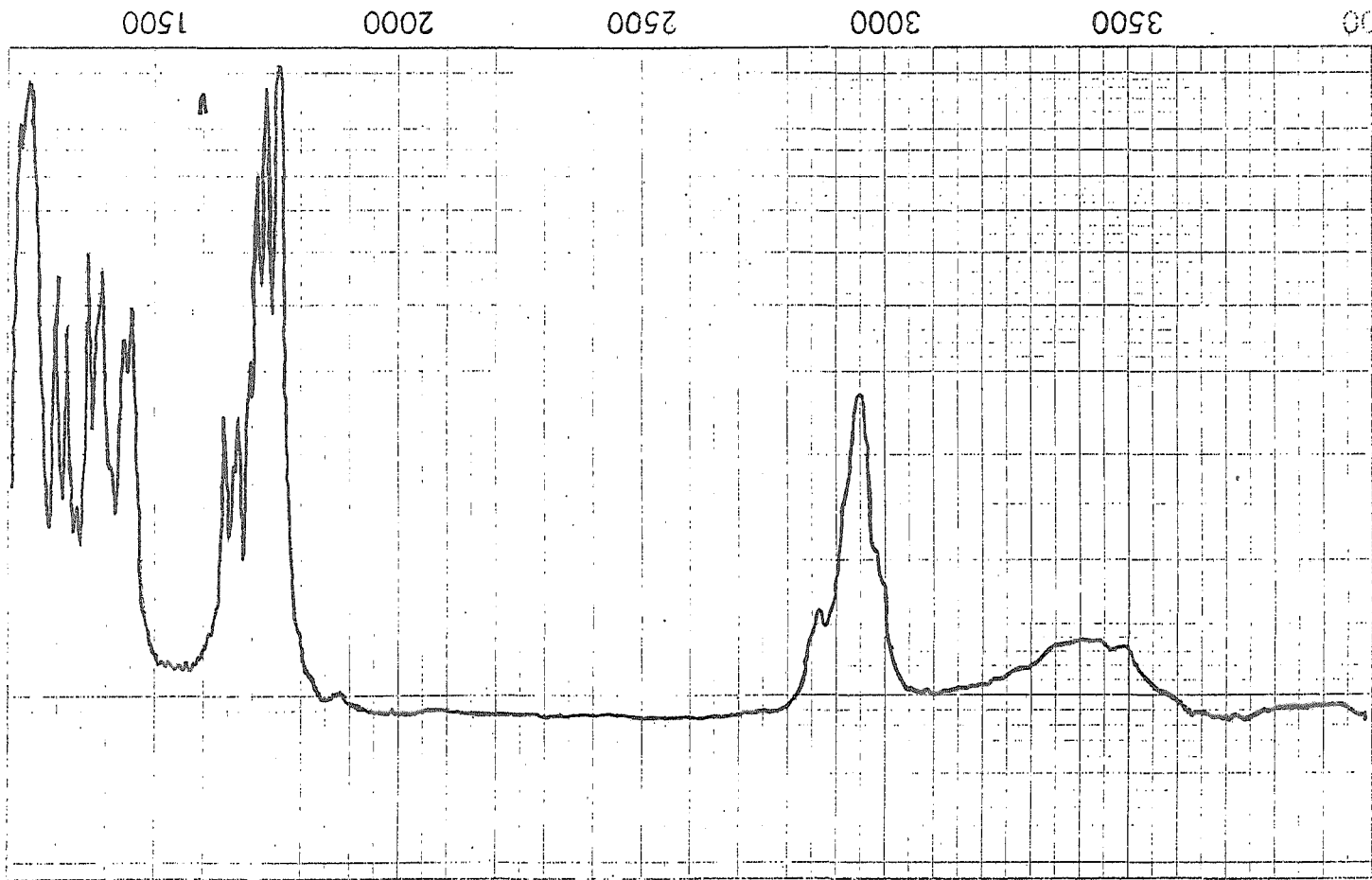
Espectro 17

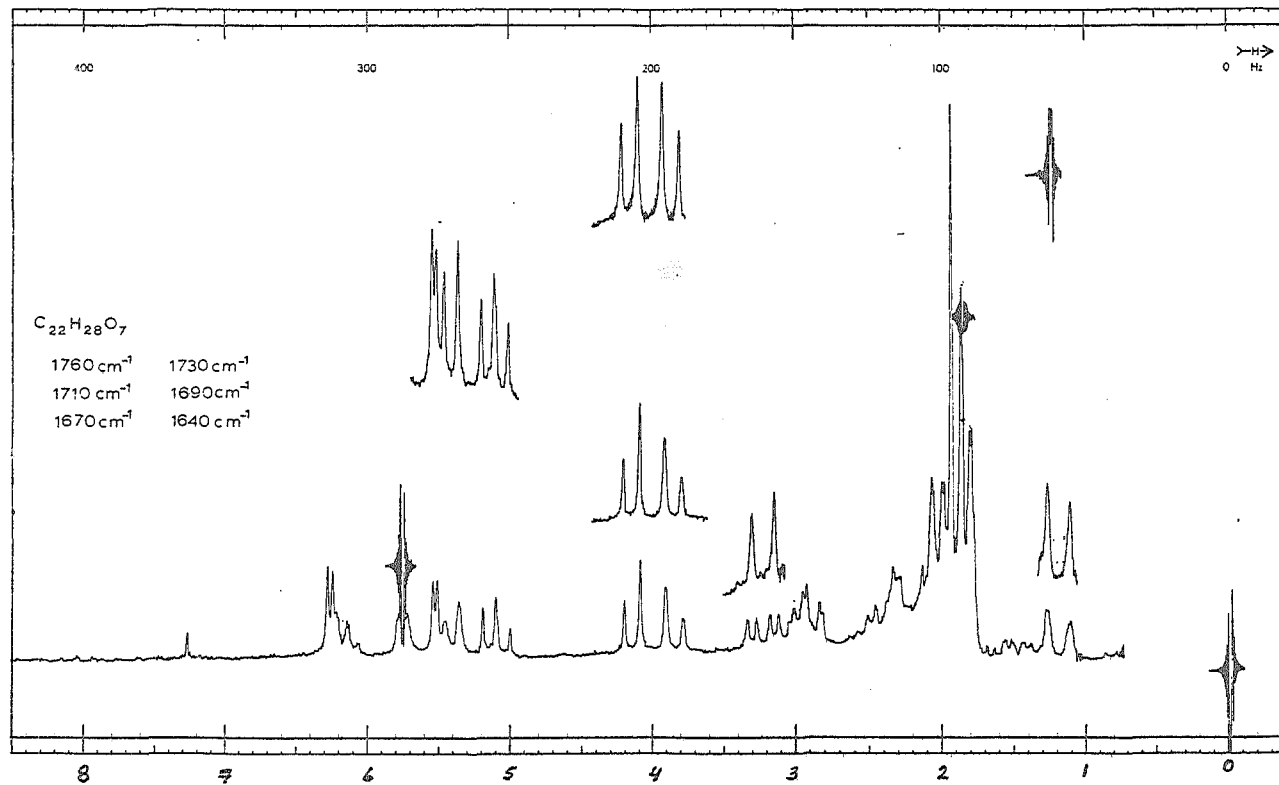


Espectro 18

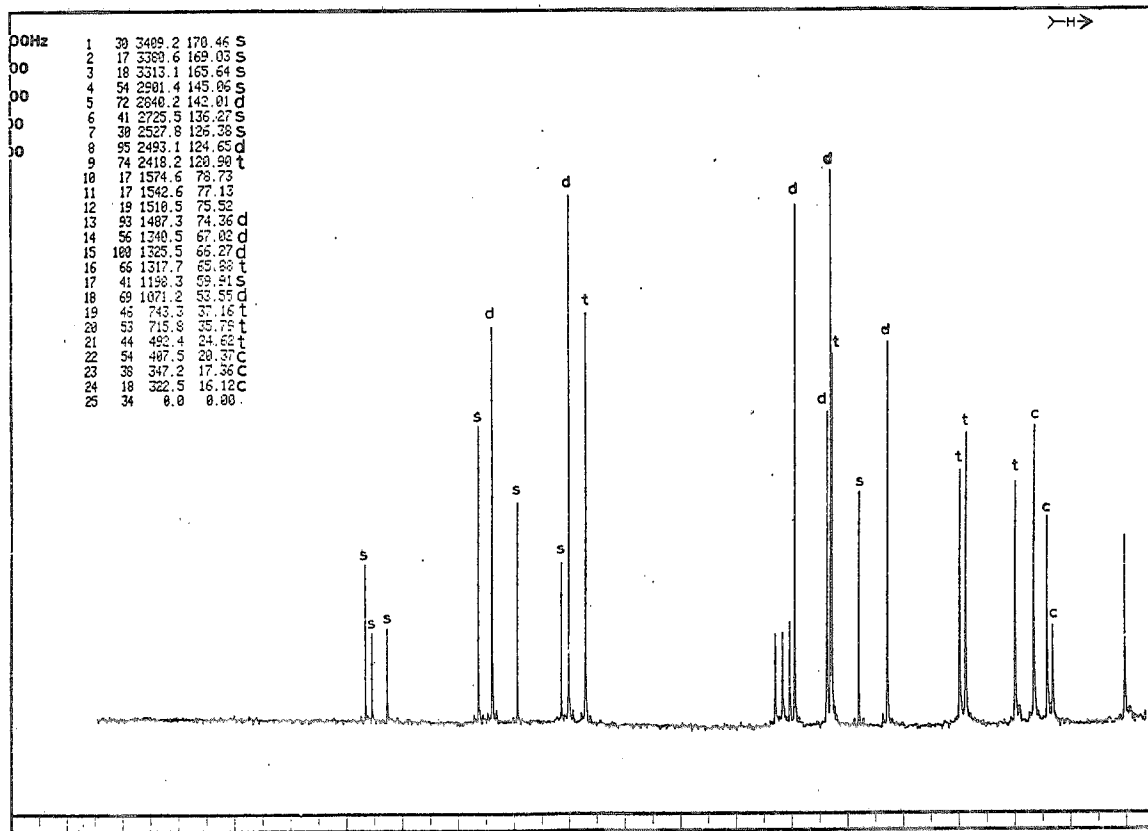
Espetro 19

99

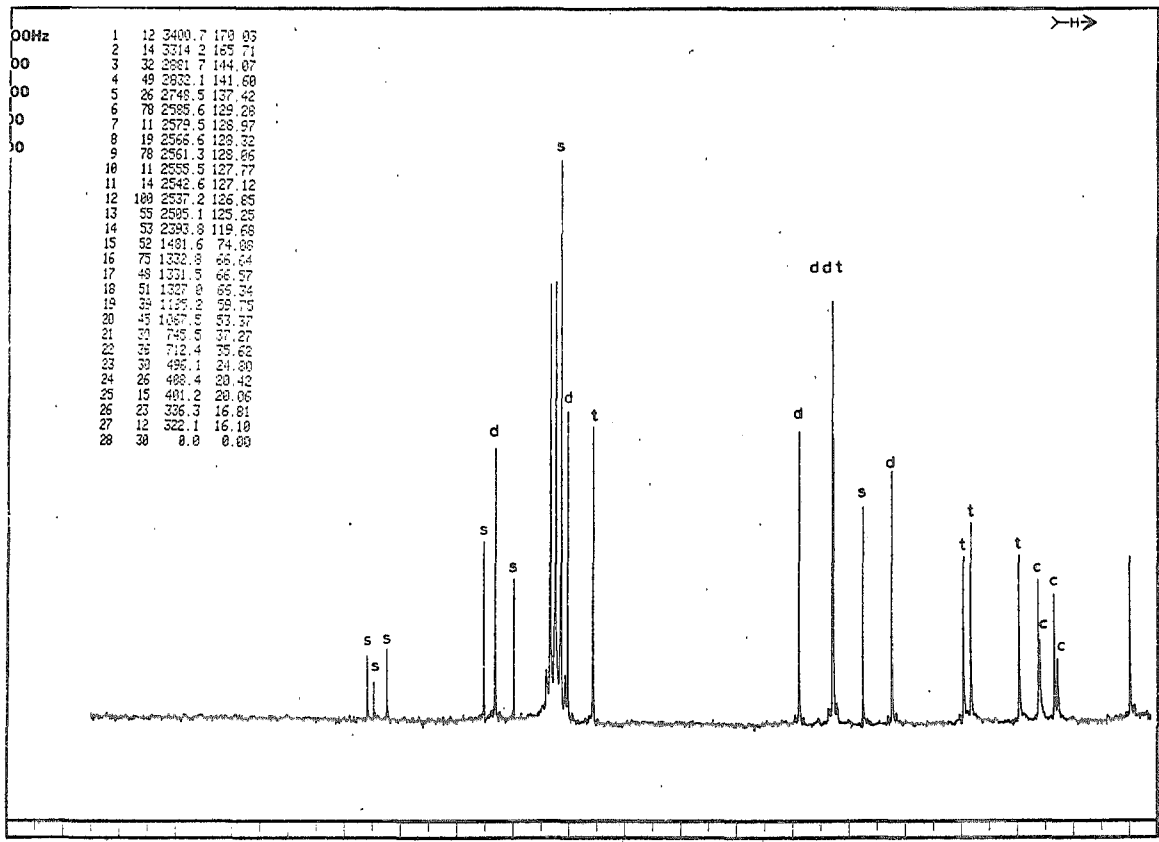




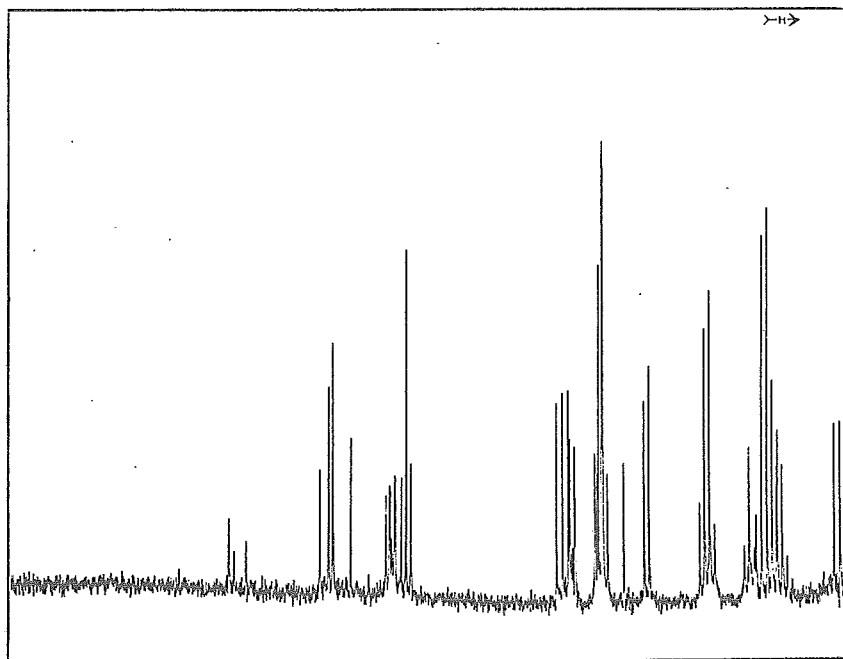
Espectro 20



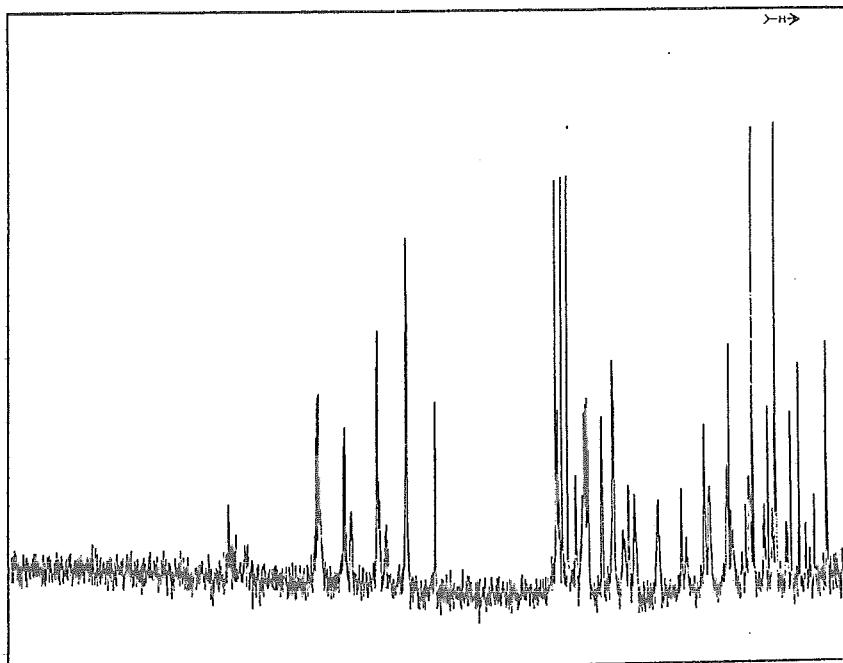
Espectro 21



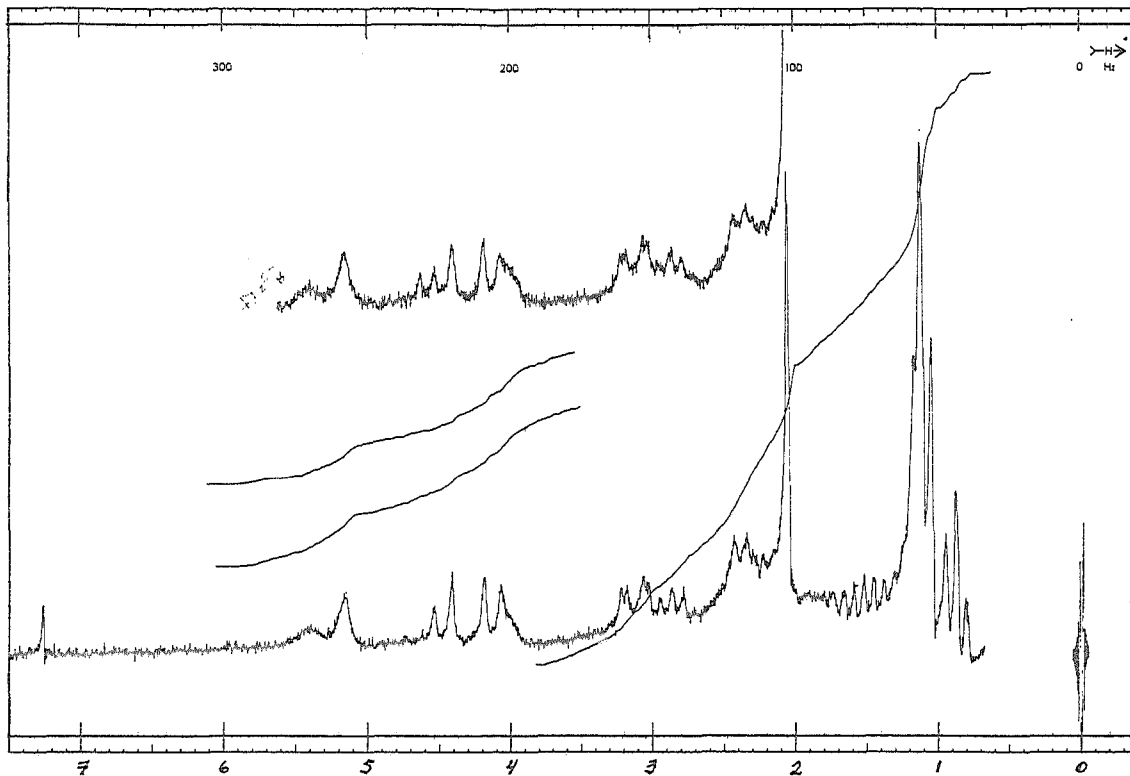
Espectro 22



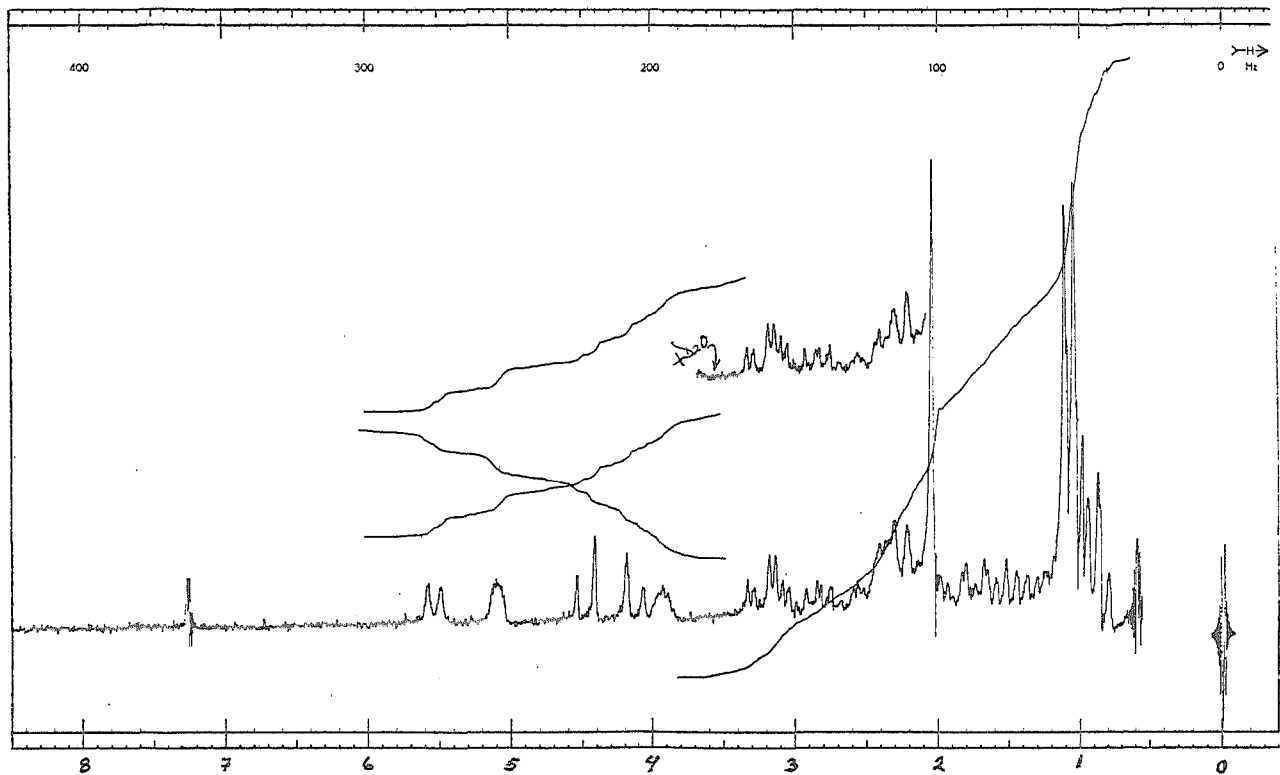
Espectro 23



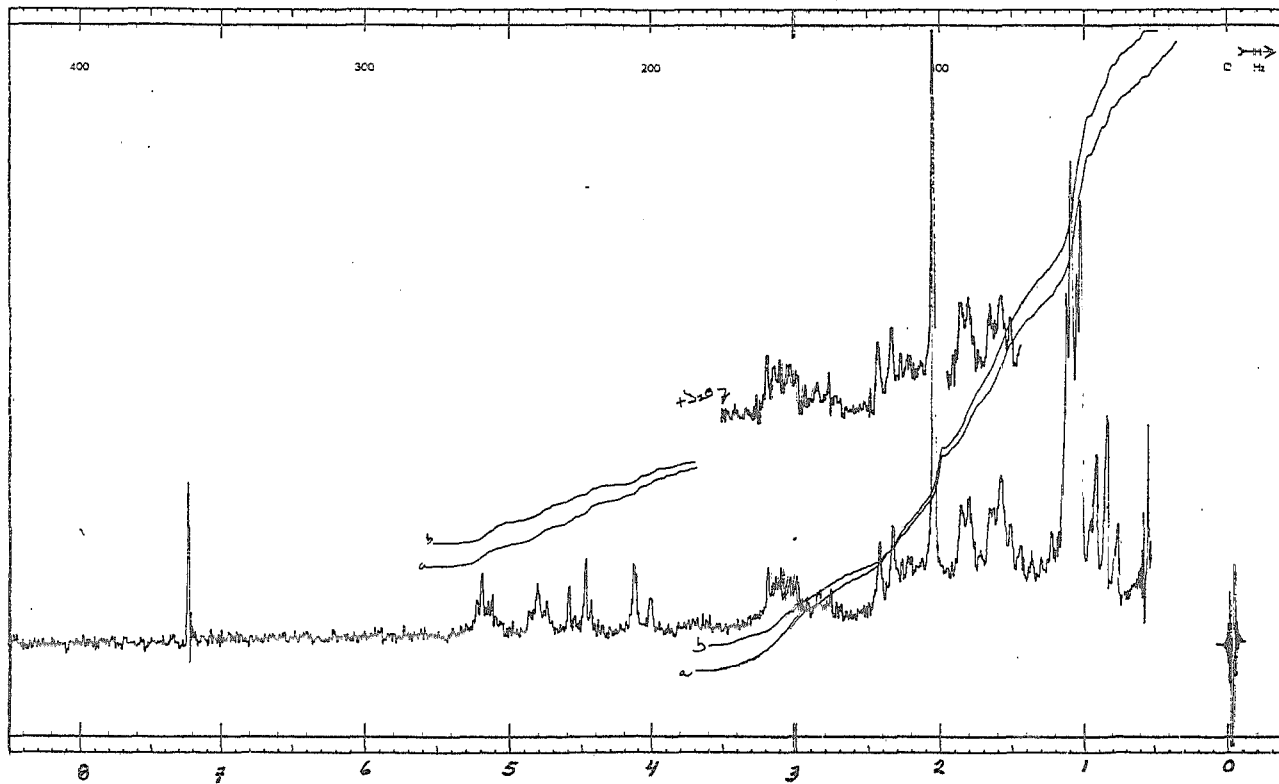
Espectro 24



Espectro 25



Espectro 26



Espectro 27

VII. - BIBLIOGRAFIA

1. - Kupchan S.M., Eakin M.A. and Thomas A.M.,
J. Med. Chem., 14, 1147 (1971).
2. - Rodríguez E., Towers G.H.N. and Mitchell J.C.,
Phytochemistry, 15, 1573 (1976).
3. - Herz W. and Sharma R.P.,
J. Org. Chem., 40, 3118 (1975).
4. - Hendrickson J.B.,
Tetrahedron, 7, 82 (1959).

Parker W., Roberts J.S. and Ramage R.,
Quart. Rev., 21, 331 (1967).
5. - Sörn F., Sanno Y. and Oshio H.,
J. Agri. Food., 19, 1081 (1971).
6. - González A.G., Bermejo J., Breton J.L.,
Massanet G.M. and Triana J.,
Phytochemistry, 13, 1193 (1974).
7. - Neidle S.,
J.C.S., Chem. Commun., 140-142 (1972).
8. - Marimoto H., Sanno Y. and Oshio H.,
Agri. Biol. Chem., 30, 1152 (1966).
9. - Marimoto H., Sanno Y. and Oshio H.,
Tetrahedron, 22, 3173 (1966).

- 10.- Nishikawa M., Kamiya K., Takabatake A. and Oshio H.,
Tetrahedron, 22, 3601 (1966).
- 11.- Gnecco S., Poyser J.P., Silva M., Sammes P.G. and Tyler T.W.,
Phytochemistry, 12, 2469 (1973).
- 12.- Guerrero C., Ortega A., Díaz E. and Romo de Vivar A.,
Rev. Latinoamer. Quím., 4, 118 (1973).
- 13.- Romo de Vivar A., Delgado G., Guerrero C.,
Reséndiz J. and Ortega A.,
Rev. Latinoamer. Quím., 9, 171 (1978).
- 14.- a)- Correa J. and Cervera M.L.,
Bull. Soc. Chem. Fr., 2, 475 (1971);
- b)- Ortega A., Guerrero C., Romo de Vivar A.,
Romo J. and Palafox A.,
Rev. Latinoamer. Quím., 2, 38 (1971).
- 15.- a)- Pal R., Kulshrestha D.K. and Rastogi R.P.,
J. Pharm. Sci., 65, 918 (1976).
- b)- Pal R., Kulshrestha D.K. and Rastogi R.P.,
Indian J. Chem., 14B, 77, 259 (1976).
Ibid., 15B, 208, 533 (1977).
- c)- Calzada J.G. and Cicció J.F.,
Rev. Latinoamer. Quím., 9, 202 (1978).
- d)- Baruah N.C., Sharma R.P., Madhusudanan K.P.
and Thygarajan G.,
J. Org. Chem., 44, 1831 (1979).
- e)- Cicció J.F., Castro V.H. and Calzada J.G.,
Rev. Latinoamer. Quím., 10, 134 (1979).

- 16.- Herz W.,
J. Org. Chem., 43, 1268 (1978).
- 17.- Martínez J.R., Ayamante B.I.S., Núñez-Alarcón J.A.
and Romo de Vivar A.,
Phytochemistry, 18, 1527 (1979).
- 18.- Drozd B., Grabarczyk H., Samek Z.,
Holub M., Herut V. and Štrn F.,
Collect. Czech. Chem. Commun., 37, 1546 (1972).
- 19.- Kupchan S.M., Murayama M., Hemingway R.J., Hemingway J.C.,
Shibuya S. and Fujita T.,
J. Org. Chem., 38, 2189 (1973).
- 20.- Kupchan S.M., Murayama M., Hemingway R.J.,
Hemingway J.C., Shibuya S. and Fujita T.,
J. Am. Chem. Soc., 93, 4914 (1971).
- 21.- Mc Phail A.T. and Onan K.D.,
Tetrahedron Lett., 3203 (1974).
- 22.- Mc Phail A.T. and Onan K.D.,
J.C.S., Perkin Trans. II, 578 (1976).
- 23.- Lee K.K., Kimura T., Haruma M., Mc Phail A.T.,
Onan K.D. and Huang H.C.,
Phytochemistry, 16, 1068 (1977).
- 24.- Bohlmann F. et al.,
Phytochemistry, 16, 1973 (1977).
- 25.- Herz W., Murari R. and Govindan S.V.,
Phytochemistry, 18, 1337 (1979).
- 26.- Guerrero C., Díaz E., Martínez M. and Tabaoda J.,
Rev. Latinoamer. Quím., 8, 123 (1977).

- 27.- Herz W., Ronald de Groot, Murari R. and Blount J.F.,
J. Org. Chem., 43, 3559 (1978).
- 28.- Herz W. and Wahlberg I.,
Phytochemistry, 12, 1421 (1973).
- 29.- Herz W. and Sharma R.P.
Phytochemistry, 14, 1561 (1975).
- 30.- Herz W. and Wahlberg I.,
J. Org. Chem., 38, 2485 (1973).
- 31.- Herz W. and Sharma R.P.,
J. Org. Chem., 41, 1248 (1976).
- 32.- Bohlmann F., Mahanta P.K., Natsu A.A., King R.M. and Robinson H.,
Phytochemistry, 17, 471 (1978).
- 33.- Bohlmann F. and Fiedler L.,
Chem. Ber., 111, 408 (1978).
- 34.- Torrance S.J., Geissman T.A. and Chedekel M.R.,
Phytochemistry, 8, 2381 (1969).
- 35.- Pettei M.J., Miura I., Kubo I. and Nakanishi K.,
Heterocycles II, (1978).
- 36.- Holuby M. and Samek Z.,
Collect. Czech. Chem. Commun., 42, 1053 (1977).
- 37.- Bohlman F., Suwrita A., Natsu A.A. and Zcerson H.,
Chem. Ber., 110, 3572 (1977).
- 38.- Begley M.J. and Patlenden G.,
Tetrahedron Lett., 1105 (1975).
- 39.- Samek Z.,
Tetrahedron Lett., 671 (1970).

- 40.- a)- Bhacca N.S., Wehrli F.W. and Fischer N.H.,
J. Org. Chem., 38, 3618 (1973).
- b)- Ohno N. and Mabry T.J.,
Phytochemistry, 18, 1003 (1979).



QUÍMICA
D. Q. F. G.