

00573 2e)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DETERMINACION DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR
DE NUEVOS CONSTITUYENTES DE *Viguiera*,
QUIMIOTAXONOMIA DEL GENERO Y TRANS-
FORMACIONES CARBOCATIONICAS DE 1(10)-
EPOXI - HELIANGOLIDAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
(QUÍMICA ORGÁNICA)

P R E S E N T A :

Q. LAURA PATRICIA ALVAREZ BERBER

1987

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

RESUMEN

La primera parte de este trabajo describe el aislamiento y elucidación estructural de los metabolitos secundarios de: *Viguiera hypargyrea*, *V. linearis*, *V. latibracteata*, *V. dentata*, *V. graggi* y *V. montana* (Compositae), las estructuras de estos compuestos se establecieron en base a sus propiedades espectroscópicas, químicas y cristalográficas. Esta investigación, permitió caracterizar 38 compuestos diferentes, de los cuales 4 fueron nuevos productos naturales.

En la segunda parte, se discuten las implicaciones quimiota-xonómicas de los constituyentes aislados en las especies analizadas del género. Los resultados obtenidos en el presente estudio, junto con los reportados anteriormente, están de acuerdo con la división infra-genérica y con las relaciones filogenéticas propuestas entre *Viguiera*, *Tithonia* y *Helianthus*.

La tercera parte, trata del comportamiento carbocationico de las 1(10)-epoxi-heliangólidas. Se comparó la reactividad de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina ante los electrófilos $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, HClO_4 y SOCl_2 ; y los productos generados de estas reacciones indicaron que el epóxido 1(10) inicia la reacción. Asimismo, estos resultados evidencian la diferencia en la naturaleza del electrófilo usado, en que no son intercambiables, ya que diferentes ácidos dieron lugar a diferentes productos. Se proponen mecanismos que explican la formación de los productos de reacción caracterizados.

SUMMARY

The first part of this work describes the isolation and structural elucidation of the secondary metabolites of *Viguiera hypargyrea*, *V. linearis*, *V. latibracteata*, *V. dentata*, *V. greggii* and *V. montana* (Compositae). The structures were established on the basis of spectroscopic, chemical and crystallographic data. This investigation allowed the characterization of 38 different compounds, including 4 new natural products.

In the second part, the chemotaxonomic implications of the chemical constituents isolated from the species analyzed were discussed. The results obtained in the present study, along with the previously reported, seem to be in agreement with the infrageneric division and with the proposed phylogenetic relationship between *Viguiera*, *Tithonia* and *Helianthus*.

The third part of the theses deals with the carbocationic behaviour of 1(10)-epoxy-heliangolides. A comparison was made of the reactivity of 15-hydroxy-acetyl-leptocarpin upon treatment with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, HClO_4 and SOCl_2 , and the products generated from these experiments indicated that the epoxide 1(10) initiated the reaction. However, this results underscore the difference in the nature of the electrophile in that they are not interchangeable, since different acids gave different products. Mechanisms explaining the characterized reaction products are proposed.

CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE TABLAS	i
LISTA DE FIGURAS.	ii
LISTA DE ESQUEMAS.	iv
LISTA DE ESPECTROS.	vi
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS GENERALES	3
3. PARTE 1. ANALISIS FITOQUIMICO DE SEIS ESPECIES DEL GENERO <i>Viguiera</i> .	5
3.1. ANTECEDENTES	5
3.2. OBJETIVO	21
3.3. DISCUSION DE RESULTADOS	22
3.3.1. <u>Reseña de los Metabolitos Secundarios Aislados de seis Especies de <i>Viguiera</i>.</u>	22
3.3.1.a <i>Viguiera hypargyrea</i>	22
3.3.1.b <i>Viguiera linearis</i>	25
3.3.1.c <i>Viguiera latibracteata</i>	27
3.3.1.d <i>Viguiera dentata</i>	30
3.3.1.e <i>Viguiera greggii</i>	31
3.3.1.f <i>Viguiera montana</i>	33
3.3.2. <u>Descripción de la Elucidación Estructural de los Productos Naturales Nuevos.</u>	34
3.3.2.a 8 β -[(2'R,3'R)-epoxiangeloiloxi]-14-hidroxi-tithi- folina (117).	34

3.3.2.b	8- (2'R,3'R)-epoxiangeloil -14-acetoxi-eupató- lida (116).	42
3.3.2.c	15-hidroxi-acetil-leptocarpina (121).	44
3.3.2.d	Acido 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16- en-19-oico (52).	47
3.3.2.e	Isoargentatina B (123)	52
3.3.2.f	24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-cicloartano (124).	56
3.4.	PARTE EXPERIMENTAL	63
3.4.a	<i>V. hypargyrea</i>	63
3.4.b	<i>V. linearis</i>	72
3.4.c	<i>V. latibracteata</i>	76
3.4.d	<i>V. dentata</i>	82
3.4.e	<i>V. greggii</i>	85
3.4.f	<i>V. montana</i>	88
3.5.	ESPECTROS	90
3.6.	BIBLIOGRAFIA	100
4.	PARTE 2. QUIMIOTAXONOMIA DEL GENERO <i>Viguiera</i> .	108
4.1.	INTRODUCCION	108
4.2.	OBJETIVO	113
4.3.	DISCUSION	115
4.4.	BIBLIOGRAFIA	140
5.	PARTE 3. TRANSFORMACIONES CARBOCATIONICAS DE 1(10)- EPOXI-HELIANGOLIDAS.	147
5.1.	INTRODUCCION	147
5.2.	OBJETIVO	151

5.3. DISCUSION DE RESULTADOS	152
5.3.1 Reacción de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina (1) con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.	152
5.3.2 Reacción de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina (1) con HClO_4 .	162
5.3.3 Reacción de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina (1) con SOCl_2 .	178
5.4 PARTE EXPERIMENTAL	182
5.5 ESPECTROS	187
5.6 BIBLIOGRAFIA	197
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES	203

LISTA DE TABLAS

	Pág.
1. Distribución Esquemática de los Metabolitos Secundarios de <i>Viguiera</i> .	6
2. Especies Analizadas en el presente trabajo.	21
3. RMN ¹ H de los compuestos <u>116</u> , <u>117</u> , <u>118</u> , <u>129</u> , <u>121</u> y <u>128</u> .	60
4. RMN ¹³ C del triterpeno <u>123</u> , diterpeno <u>52</u> y las lactonas sesquiterpénicas <u>117</u> , <u>118</u> y <u>129</u> .	61
5. EMIE de los triterpenos <u>123</u> , <u>124</u> y <u>131</u> .	62
6. División infragenérica del género <i>Viguiera sensu</i> Blake.	114
7. Especies analizadas del subgénero <i>Amphilepis</i> .	116
8. Especies analizadas del subgénero <i>Calanticaria</i> .	117
9. Especies analizadas de algunas secciones poco estudiadas del subgénero <i>Calanticaria</i> .	122
10. Metabolitos comunes en <i>Viguiera</i> , <i>Helianthus</i> y <i>Tithonia</i> .	130
11. RMN ¹ H de los compuestos <u>1-7</u> .	180
12. RMN ¹³ C de los compuestos <u>2</u> y <u>4</u> .	181

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
1. Dibujo computarizado del análisis cristalográfico de <u>129</u>	40
2. Apertura regio y estereo diferenciada del epóxido del angelato con HCl.	41
3. Correlación química de la 8s- (2'R,3'R)-epoxiangeloiloxi -14-hidroxi-tithifolina (<u>117</u>).	41
4. Correlación química de la 8- (2'R,3'R)-epoxiangeloil -14-acetoxi-eupatólida (<u>116</u>).	43
5. Correlación química de la 15-hidroxi-acetil-erioflorina	46
6. Efecto γ -gauche del hidroxilo en C-9 sobre los carbonos C-1, C-5 C-7 y C-15 de <u>52</u> .	49
7. Correlación química del ácido 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico (<u>52</u>).	51
8. Conformaciones de las lactonas sesquiterpénicas	148
9. Ciclizaciones de (<u>E,E</u>)-germacradienólidas	149
10. Ciclización transanular de la 1(10) <u>E</u> , 4 <u>Z</u> -3 β ,8 β -dihidroxi-13-metoxi-1(10),4-germacradieno-12,6 α -lactona con BF ₃ -Et ₂ O.	150
11. Transformaciones carbocatiónicas de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina (<u>1</u>).	151
12. Espectros de RMN ¹ H de <u>1</u> y su producto de reacción <u>2</u> con BF ₃ .Et ₂ O.	153
13. Transposición pinacólica del epóxido en C-1/C-10.	155
14. Cara <i>re</i> del intermediario B.	160
15. Cara <i>re</i> del intermediario B en detalle.	160
16. Cara <i>si</i> del intermediario B.	160
17. Cara <i>si</i> del intermediario B en detalle.	161

18. Espectros de RMN ¹ H de <u>1</u> y su producto de reacción <u>4</u> con HClO ₄ .	163
19. Dibujo computarizado del análisis cristalográfico de <u>4</u>	168
20. Modelo Dreiding de <u>5</u> .	173

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
1. Heliangólidas aisladas de <i>Viguiera</i> .	8
2. Germacrólidas aisladas de <i>Viguiera</i> .	11
3. Relactonización hacia C-8 de la germacrólida.	10
4. Diterpenos encontrados en <i>Viguiera</i> .	13
5. Acetilenos, Triterpenos y Compuestos Aromáticos de <i>Viguiera</i> .	17
6. Constituyentes de <i>V. hypargyrea</i> .	23
7. Constituyentes de <i>V. linearis</i> .	26
8. Constituyentes de <i>V. latibracteata</i> .	28
9. Constituyentes de <i>V. dentata</i> .	30
10. Constituyentes de <i>V. greggii</i> .	32
11. Constituyentes de <i>V. montana</i> .	33
12. Fragmentación propuesta para la isoargentatina B (123).	55
13. Relaciones Filogenéticas de <i>Viguiera</i> .	126
14. Constituyentes químicos de <i>Helianthus</i> .	131
15. Constituyentes químicos de <i>Tithonia</i> .	137
16. Mecanismo propuesto para la formación de la C(3)-C(10)-epoxi-heliangólida transpuesta (2).	159
17. Mecanismo propuesto para la formación de <u>4</u> y <u>5</u> .	169
18. Mecanismo propuesto para la formación de <u>6</u> .	174
19. Sustitución nucleofílica intramolecular de <u>1</u> con SOCl_2 .	178
20. Fragmentación propuesta para el 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-cicloartano (124).	59

21. Mecanismo propuesto para la formación de <u>4</u> , <u>5</u> y <u>6</u> .	175
22. Tratamiento ácido de la 1(10)-epoxi-heliangólida (<u>8</u>).	176
23. Ciclización probable de los intermediarios A y B.	177
24. Reacción de <u>1</u> con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.	208
25. Reacción de <u>1</u> con HClO_4 .	209
26. Reacción de <u>1</u> con SOCl_2 .	209

LISTA DE ESPECTROS

	Pág.
1. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la 8β-[(2'R,3'R)-epoxiangeloiloxi]-14-hidroxi-tithifolina (<u>117</u>).	90
2. RMN ¹³ C (Py-d ₅) de la 8β-[(2'R,3'R)-epoxiangeloiloxi]-14-hidroxi-tithifolina (<u>117</u>).	91
3. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la 8β[(2'R,3'R)-epoxiangeloil]-14-acetoxi-eupatólida (<u>116</u>).	92
4. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la 15-hidroxi-acetil-erioflorina (<u>121</u>).	93
5. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la 15-hidroxi-acetil-erioflorina + TAI.	94
6. RMN ¹ H (CDCl ₃) del ácido 15α-tigloiloxi-9β-hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico (<u>52</u>).	95
7. RMN ¹³ C (CDCl ₃) del ácido 15α-tigloiloxi-9β-hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico (<u>52</u>).	96
8. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la isoargentatina B (<u>123</u>).	97
9. RMN ¹³ C (CDCl ₃) de la isoargentatina B (<u>123</u>).	98
9A. RMN ¹ H (CDCl ₃) del 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-cicloartanno (<u>124</u>).	99
10. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina (<u>1</u>)	187
11. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la C(3)-C(10)-epoxi-heliangólida transpuesta (<u>2</u>).	188
12. RMN ¹ H (CDCl ₃) del acetil derivado de <u>2</u> .	189
13. RMN ¹³ C (CDCl ₃) de la C(3)-C(10)-epoxi-heliangólida transpuesta (<u>2</u>).	190
14. RMN ¹ H (CDCl ₃) de la C(3)-C(14)-epoxi-heliangólida <u>4</u> ,	191
15. RMN ¹³ C (APT, DMSO) de la C(3)-C(14)-epoxi-heliangólida (<u>4</u>).	192

16. RMN¹H (CDCl₃) de la 15-acetil-C(3)-C(14)-epoxi-helian-
gólida (5). 193
17. RMN¹H (CDCl₃) de la 15-acetil-3-hidroxi-germacatrienó-
lida (6). 194
18. RMN¹H (C₆D₆) de la 15-acetil-3-hidroxi-germacatrienó-
lida (6). 195
19. RMN¹H (CDCl₃) de la 15-cloro-acetil-leptocarpina (7). 196

1. INTRODUCCION

El género *Viguiera* pertenece a la familia de las compuestas, y es uno de los más grandes y variados de la tribu Heliantheae.⁽¹⁾ Este fué establecido en 1820 por Kunth, con una sola especie (*V. helianthoides*) de Cuba, y en 1918 Blake,⁽²⁾ en su revisión botánica de este grupo de plantas describe 141 especies distribuidas en tres subgéneros, siete secciones, diez series y dos subseries. Aunque no se ha vuelto a revisar el género, el establecimiento de nuevas especies aún continúa.⁽³⁾

Las especies de *Viguiera* se localizan exclusivamente en el continente americano e islas adyacentes, encontrándose distribuidas principalmente en el área comprendida entre Durango y Oaxaca del territorio mexicano, continúa con menor variedad en la región montañosa de Ecuador a Bolivia y parte norte de Argentina (con especies pertenecientes exclusivamente a la sección Paradosa) y las tierras altas de Brasil, Paraguay y Uruguay (con 47 especies representativas del subgénero *Yerbalesia* y las secciones Paradosa y *Trichophylla* de *Calanticaria*).⁽⁴⁾

El estudio químico de los metabolitos secundarios del género tiene interés desde el punto de vista evolutivo y quimiotaxonómico ya que *Viguiera* es el género más primitivo de la familia Compositae, puesto que uno de los fósiles más antiguos encontrados (*V. cronquistii*) pertenece a este género.⁽⁵⁾

Además a *Viguiera* se le ha propuesto como el punto de origen de varios géneros,⁽⁴⁾ los cuales han presentado considerable dificultad

para su clasificación botánica puesto que algunos de ellos podrían ser especies convergentes o divergentes de *Viguiera*. Resulta así evidente que la quimiotaxonomía del género proporcionará argumentos para la clasificación racional de grupos de plantas afines.

2. OBJETIVOS GENERALES

1. Continuar con el estudio fitoquímico sistemático de especies del género *Viguiera*, con el análisis de seis especies del mismo:
V. hypargyrea, *V. linearis*, *V. latibracteata*, *V. dentata*,
V. greggii y *V. montana*.
2. Discutir las implicaciones quimiotaxonómicas derivadas del análisis químico de las especies, analizadas hasta el momento, del género.
3. Explorar el comportamiento químico ante diferentes electrófilos (ácidos de Bronsted y Lewis) de una 1(10)-epoxi-heliangólida, la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Parte 1.
- a) Extraer, purificar y analizar los constituyentes presentes en cada una de las especies por analizar.
 - b) Reportar los constituyentes químicos de cada una de las especies.
 - c) Discutir la caracterización estructural y estereoquímica de los compuestos novedosos aislados de las seis especies.
- Parte 2.
- a) Comparar la composición química (tipo de esqueleto y sustituyente) de las especies analizadas hasta el momento, con la clasificación existente del género.

- b) Comparar los metabolitos secundarios presentes en el género *Viguiera*, con los reportados para los géneros relacionados filogenéticamente.

- Parte 3.
- a) Efectuar la reacción de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina con tres ácidos diferentes: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, HClO_4 y SOCl_2 .
 - b) Separar y caracterizar cada uno de los productos de las reacciones efectuadas.
 - c) Discutir el comportamiento químico de este tipo de moléculas ante los electrófilos y compararlo con el observado para otras lactonas sesquiterénicas.

3. PARTE 1. ANALISIS FITOQUIMICO DE SEIS ESPECIES
DEL GENERO *Viguiera* (COMPOSITAE).

3.1. ANTECEDENTES

Los trabajos fitoquímicos de *Viguiera* son relativamente recientes, ya que es en 1960 cuando se tiene el primer reporte de los constituyentes químicos de una especie de este grupo de plantas (*V. multiflora*).⁽⁶⁾ Por otro lado, tomando en consideración el tamaño del género, éste ha sido poco estudiado desde el punto de vista fitoquímico, ya que hasta el momento se ha informado la composición química de 34 especies de las 150 que consta el género.⁽⁷⁾ Las especies analizadas con los resultados correspondientes se encuentran enlistadas en la Tabla 1. Cabe destacar que la mayoría de ellas ha sido colectada en territorio mexicano.

Como se observa, de algunas especies se han aislado sólo diterpenos y esteroides, de otras se han obtenido diterpenos y lactonas sesquiterpénicas, mientras que muchas contienen únicamente lactonas sesquiterpénicas y/o flavonoides y compuestos acetilénicos.

Recientemente se informó una revisión cronológica de los trabajos fitoquímicos del género.⁽⁷⁾ Con el fin de esquematizar los constituyentes químicos por tipo de sustancias, a continuación se reseñan tales constituyentes dividiéndolas en tres grupos: a) lactonas sesquiterpénicas, b) diterpenos y c) acetilenos, triterpenos y compuestos aromáticos

a. Lactonas sesquiterpénicas

Las lactonas sesquiterpénicas se encuentran ampliamente distribuidas en *Viguiera*, ya que se han aislado 43 compuestos diferentes en

Tabla 1. Distribución esquemática de los Metabolitos Secundarios de *Viguiera**

Especie	LACTONAS SESOQUITERPICAS			DITERPENOS				S	AR	AC	Ref.
	H	FH	G	K	B	T	O				
1. <i>V. angustifolia</i> (H. & A.) Blake		2									10
2. <i>V. liliifolia</i> H. Robinson				44, 54, 58	64, 71	72, 78	80	90	101, 102		17
3. <i>V. bulbilobiformis</i> (D.C.) B. & H.		2	40						100		11, 14
4. <i>V. cordata</i> (Hook. & Arn.) B'Arcy		2, 7, 13, 19									27
5. <i>V. cordifolia</i> Gray				44	64, 68						12
6. <i>V. detoides</i> Gray		16, 17, 21	42				82				33, 34
7. <i>V. dentata</i> (Cav.) Spreng		20		44, 49, 50, 54		72					17, 29, 30
8. <i>V. elipsoide</i> Greene	31, 32	1									18
9. <i>V. excelsa</i> (Willd.) B. & H.		2		44, 54-57, 61				88			29
10. <i>V. gilliesii</i> (H. & A.) Harms.	35, 36	22-24					81				35
11. <i>V. grammoglossa</i> D.C.				44	64, 68						12
12. <i>V. Greggii</i> (Gray) Blake		8, 15, 26									24
13. <i>V. hemsleyana</i> Blake		4									19
14. <i>V. hypochrysa</i> Blake		2									16
15. <i>V. lacuna</i> (Poir.) Blake									103, 107	94, 97	17
16. <i>V. laevis</i> Miranda				44, 54	54, 68		78				19, 25
17. <i>V. lanceolata</i> Britton		4				72					17, 22
18. <i>V. linearis</i> (Cav.) Sch. Bip.	34	2, 9, 10, 13, 18	36, 40, 41	44, 54, 56, 58				90			16, 32
19. <i>V. maculata</i> Blake				44, 49, 62							26
20. <i>V. microphylla</i> Vasey & Rose		14, 25	39								23
21. <i>V. molliflora</i> (Nutt.) Blake									93-100		6
22. <i>V. oxycarpa</i> (Greene) Blake				44, 54							28
23. <i>V. oblongifolia</i> Herd.		5, 6						92			22
24. <i>V. patens</i> Pursh	28	1, 11		45-48		72-75	77		103-107	85, 86	17, 27
25. <i>V. pinnatifida</i> Sch. Bip.	28	1									13
26. <i>V. porteri</i> (Gray) Blake				44, 46, 49, 53, 63							21
27. <i>V. petraea</i> Blake			43	44, 49, 58-61							30
28. <i>V. procumbens</i> (Poir.) Blake	29, 30			44, 54		72					17, 32
29. <i>V. quinquefolia</i> (Cav.) Gray	33, 34	2							109	85, 86	21
30. <i>V. schottii</i> Blake		2									16
31. <i>V. stenocarpa</i> Blake	27, 28										8, 9, 20
32. <i>V. stenocarpa</i> var. <i>chihuahuensis</i> Blake	27, 28			44-48			79			83, 84	12, 13
33. <i>V. sphaerocarpa</i> (D.C.) Ham			37,								15

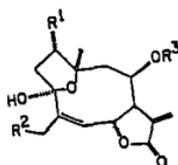
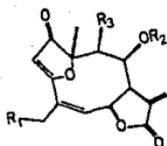
* H=Helianólidas, FH=Furanoheliantólidas, G=Germacrólidas, K=Kauranos, B=Beyeranos, T=Trachilobanos, O=Otros diterpenos S= Sesquiterpenos poco funcionalizados, AR=Aromáticos y AC=Acetilénicos.

21 de las especies analizadas.

Las lactonas sesquiterpénicas aisladas en el género, comprenden 37 heliangólidas y 6 germacrólidas, todas de la serie de las germacranólidas. Con excepción de la 3-acetil-chamissonina (42)⁽³⁴⁾, todas tienen el anillo de γ -lactona cerrado hacia C-6 con estereoquímica *trans* y función oxigenada en C-8 β .

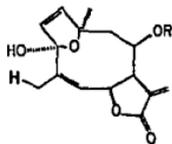
Las heliangólidas o (E,Z)-1(10), 4(5)-germacradienólidas aisladas de *Viguiera* se muestran en el Esquema 1. La mayoría de ellas tienen un puente de oxígeno en C-3/C-10 formando, en algunos casos, un grupo 3(2H)-furanona (1-13), en otros, el grupo 3-hidroxi-tetrahidrofurano (14-19) y en menor cantidad, grupos de tetrahidrofurano (20-24) y dihidrofurano (25-26). Las ocho heliangólidas restantes son compuestos con un epóxido C-1/C-10, todas oxigenadas en C-3 β y esterificadas en C-8 con ácidos de cuatro o cinco átomos de carbono (27-34).

Esquema 1. Heliangólidas aisladas de *Viguiera*.



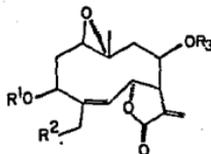
	R ₁	R ₂	R ₃		R ₁	R ₂	R ₃
1	H	iBut	H	14	OH	H	EpAng
2	OH	Ang	H	15	OH	H	Meacr
3	OH	Meacr	H	16	OH	OH	Mebut
4	OH	αMebu	H	17	OH	H	Ang
5	H	Ang	H	18	4β,5H OH	H	Mebut
6	H	2-Mebu	H	19	βOH	H	Ang
7	H	Ang	OH	20	H	H	iBut
8	H	Meacr	H	21	H	OH	Mebut
9	OH	Meacr	H	22	H	H	Mebut
10	OH	Tig	H	23	H	H	Tig
11	OH	iBut	H	24	H	OH	Ang
12	4β,5H OH	Ang	H				
13	Δ	OHα	Ang				

Esquema 1. Continuación



R

- 25 EpAng
 26 Meacr

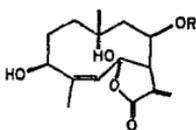


R₁

R₂

R₃

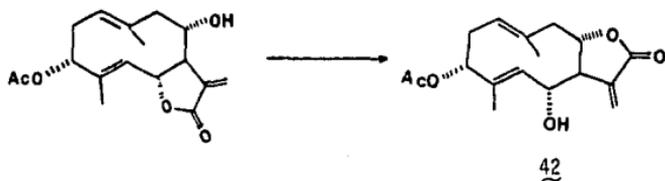
- | | | | |
|----|----|---|-------|
| 27 | Ac | H | i-But |
| 28 | H | H | i-But |
| 29 | Ac | H | Mebut |
| 30 | Ac | H | i-Val |
| 31 | H | H | Meacr |
| 32 | Ac | H | Meacr |
| 33 | H | H | Ang |
| 34 | Ac | H | Ang |



R

- 35 Mebut
 36 Tig

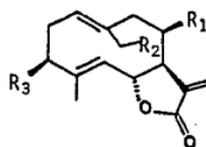
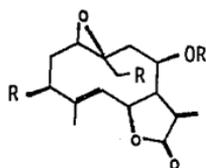
Las germacrólidas o (E,E)-1(10),4(5)-germacradienólidas encontradas en *Viguiera* que se muestran en el Esquema 2, son las menos representativas del género y presentan, tres de ellas, un epóxido en C-1/C-10 con un éster en la posición 8β (37-39). mientras que las tres restantes (40-42) no incluyen en su estructura esta funcionalidad, encontrándose hidroxiladas en C-8 (41) y en C-8 y C-3 (40); como ya se mencionó anteriormente, el compuesto 42 es el único en el género que tiene el cierre de la lactona hacia C-8 con un hidroxilo en C-6 en posición α, este compuesto probablemente sea un artefacto producto de la apertura de la lactona, cerrada originalmente hacia C-6, en las condiciones de aislamiento, obteniéndose 42 (Esquema 3) que no es característica de las lactonas encontradas en *Viguiera*.



ESQUEMA 3

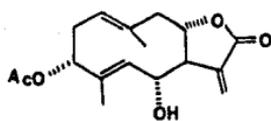
Además, recientemente se informó el compuesto 43 con esqueleto de eudesmanólida de la *V. potosina*⁽³⁰⁾ y que de acuerdo al perfil químico del género, resulta sin precedente, puesto que pertenece a un paso biosintético superior, por lo que también es factible que se trate de un artefacto en las condiciones de aislamiento.

Esquema 2. Germacrólidas aisladas de *Viguiera*.

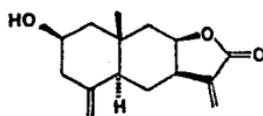


	R ₁	R ₂	R ₃
37	H	Meacr	OAc
38	H	Meacr	H
39	OH	EpAng	H

	R ₁	R ₂	R ₃
40	OH	OH	H
41	OH	H	H



42



43

b. Diterpenos

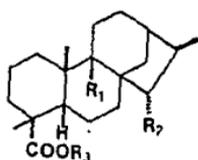
Los diterpenos también son metabolitos secundarios que se encuentran extensamente distribuidos en *Viguiera*, aunque también se les encuentra en plantas de otros géneros de Compositae, y de otras familias.

En *Viguiera*, los diterpenos se han aislado en 19 de las especies analizadas (Tabla 1) y pertenecen a tres tipos estructurales principalmente: ent-kaurano (44-63), ent-beyerano (64-71) y ent-traquilobano (72-76). Se han reportado también de la serie del ent-atisano (78) en *V. usignis*,⁽²⁵⁾ villanobano (77) en *V. pazensis*⁽²⁷⁾ y ent-labdano (79-80) en *V. stenoloba*⁽¹³⁾ y *V. bishipii*⁽¹⁷⁾ respectivamente.

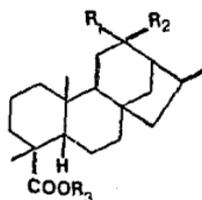
En el esquema 4 se muestran los diterpenos encontrados en este grupo de plantas. La mayoría de ellos son ácidos carboxílicos, aunque también se han reportado alcoholes (65,68,70,81), hidrocarburos como 58, 69, 77, 78 y 80, así como una lactona (62).

Recientemente se reportaron de *V. deltoidea*⁽³⁴⁾ y *V. gilliesii*⁽³⁵⁾ dos diterpenos acíclicos, el ácido viguierico (82) y E,Z-3,7,11-trihidroximetil-15-metil-2,6,10,14-hexadecatetaceno-1-ol (81), respectivamente y se propone que tales moléculas son precursores de algunos diterpenos cíclicos.

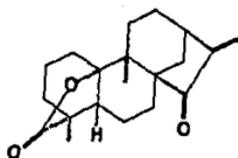
Esquema 4. Diterpenos encontrados en *Viguiera*.



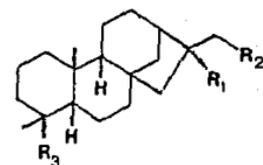
	R_1	R_2	R_3
44	H	H	H
45	H	OAng	H
46	H	OTig	H
47	H	OSen	H
48	H	Oi-But	H
49	H	OH	H
50	H	=O	H
51	OH	H	H
52	OH	OTig	H
53	OH	OAng	H



	R_1	R_2	R_3
54	H	H	H
55	=O		H
56	OH	H	H
57	DEt	H	H

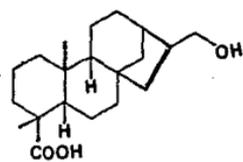


62

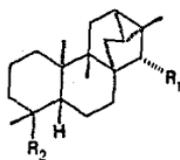
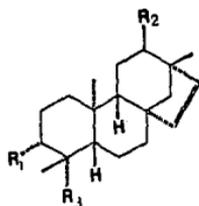


	R_1	R_2	R_3
58	OH	H	CH_3
59	COOH	H	COOH
60	COOH	H	CHO
61	OH	OH	COOH

Diterpenos de *Viguiera*. (Continuación)



63

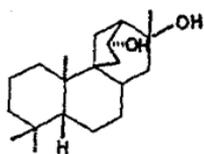


R₁ R₂

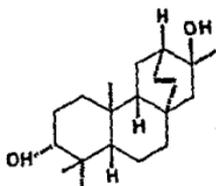
	R ₁	R ₂	R ₃
<u>64</u>	H	H	COOH
<u>65</u>	H	H	CH ₂ OH
<u>66</u>	OH	H	COOH
<u>67</u>	OH	H	COOCH ₃
<u>68</u>	OH	H	CH ₂ OH
<u>69</u>	OH	OH	CH ₃
<u>70</u>	H	OH	CH ₂ OH
<u>71</u>	H	H	COOH ^{9 11} Δ

<u>72</u>	H	COOH
<u>73</u>	OAng	COOH
<u>74</u>	Oi-Val	COOH
<u>75</u>	Oi-But	COOH
<u>76</u>	H	COOH ^{9 11} Δ

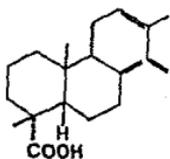
Diterpenos de *Viguiera*. (Continuación).



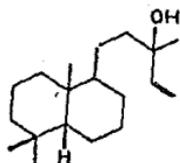
77



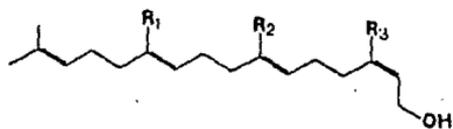
78



79



80



	R ₁	R ₂	R ₃
81	CH ₂ OH	CH ₂ OH	CH ₂ OH
82	CHO	COOH	CH ₃

c. Acetilenos, Triterpenos y Compuestos Aromáticos

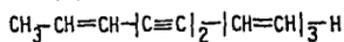
Los acetilenos son compuestos comunes de la familia Compositae, y algunos autores⁽³⁸⁾ les han asignado un carácter distintivo de la familia. Sin embargo, en *Viguiera* solamente se han aislado en cuatro especies (Tabla 1). Esto se debe probablemente a que la mayoría de los autores omiten la búsqueda de estos metabolitos. Es importante destacar el hecho de que algunos de ellos sean comunes para varias especies.

Por otro lado, los compuestos aromáticos son relativamente poco comunes en *Viguiera* y se han informado auronas (93-96), chalconas (99-100), flavonas (108), flavonoles (109) y dihidro-benzo-b-piranos (103-106), en donde es interesante la incorporación del anillo piranílico, el cual resulta de una C-alkilación en el anillo con γ,γ -dimetilpirofosfato y subsiguiente ciclización.

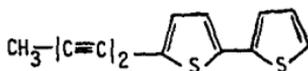
Finalmente, el estigmasterol (110) y β -sitosterol (111) son esteroides ubicuos en el género, como lo son en muchas plantas del reino vegetal. Es interesante el hecho de haberse encontrado triterpenos del tipo de los cicloartanos (112-114) en una colección de *V. dentata*,⁽³⁶⁾ ya que es la primera vez que se encuentra este tipo de metabolitos en el género. En el esquema 5 se muestran las estructuras de este grupo de compuestos.

Esquema 5

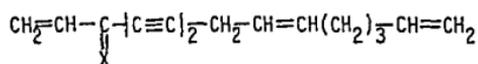
Compuestos acetilénicos:



83



84



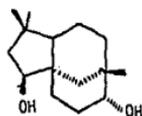
X

85 =O

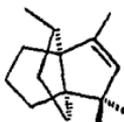
86 -OH

87 -OAc

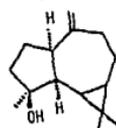
Sesquiterpenos poco funcionalizados:



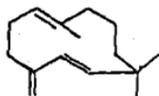
88



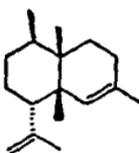
89



90



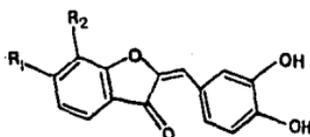
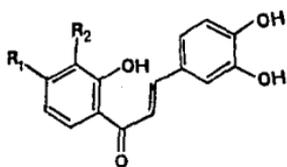
91



92

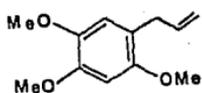
Esquema 5. (Continuación).

Compuestos aromáticos.

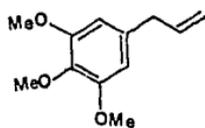


	R ₁	R ₂
<u>93</u>	OH	H
<u>94</u>	OGlu	H
<u>95</u>	OH	OH
<u>96</u>	OGlu	OH

<u>97</u>	OH	H
<u>98</u>	OGlu	H
<u>99</u>	OH	OH
<u>100</u>	OGlu	OH

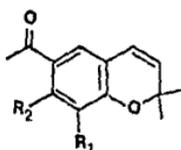


101



102

Esquema 5. (Continuación).



R₁ R₂

103

OH H

104

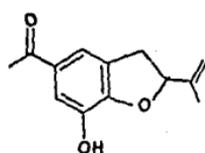
H H

105

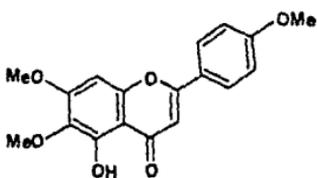
H OH

106

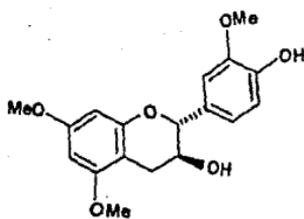
OCH₃ H



107



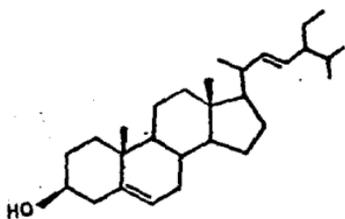
108



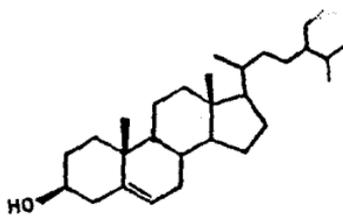
109

Esquemas . (Continuación).

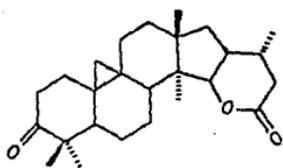
Triterpenos.



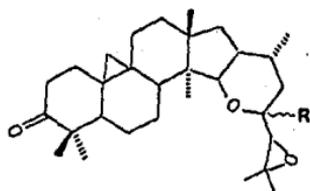
110



111



112



113

3.2. OBJETIVO :

Los objetivos de la primera parte del presente trabajo son:

- a) El análisis fitoquímico de seis especies del género *Viguiera*. Las especies analizadas, así como su localización, se muestran en la Tabla 2.
- b) Informar, en forma global, los resultados de dichos análisis para cada una de las especies analizadas (Parte 3.3.1)
- c) Discutir detalladamente la determinación de la estructura y estereoquímica de los compuestos novedosos, así como de aquellos que podrían servir como modelo para la determinación estructural de otras sustancias (Parte 3.3.2)

TABLA 2. Especies analizadas en el presente trabajo.

ESPECIE	LOCALIZACION
<i>V. hypargyrea</i> Greenm.	Durango, Dgo.
<i>V. linearis</i> (Cav.) Sch. Bip. ex Hems.	Nopala, Hgo.
<i>V. latibracteata</i> (Hemsl.) Blake	Durango, Dgo.
<i>V. dentata</i> (Cav.) Spreng.	Cuijingo, Edo. México
<i>V. greggii</i> (Grey) Blake	Saltillo, Coah.
<i>V. montana</i> Rose	Durango, Dgo.

3.3. DISCUSION DE RESULTADOS

3.3.1. Reseña de los Metabolitos Secundarios Aislados de Seis Especies de *Viguiera*.

A continuación se describen los constituyentes aislados y caracterizados de seis especies de *Viguiera*, que son: 3.3.1.a *V. hypargyrea*, 3.3.1.b *V. linearis*, 3.3.1.c *V. latibracteata*, 3.3.1.d *V. dentata*, 3.3.1.e *V. greggii* y 3.3.1.f *V. montana*. El análisis fitoquímico de estas plantas permitió el aislamiento y determinación estructural de algunas sustancias novedosas, las cuales serán descritas con mayor detalle en la sección 3.3.2. También se analizan y se asignan en esta sección (3.3.2), parámetros espectroscópicos inéditos de algunas sustancias conocidas. Estas asignaciones sirven como modelo para la determinación estructural de otras sustancias. Los detalles sobre el aislamiento y las constantes físicas y espectroscópicas de todas las sustancias se encuentran en la parte experimental.

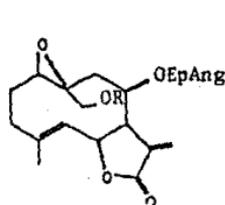
3.3.1.a *Viguiera hypargyrea*.

Los constituyentes químicos aislados de *V. hypargyrea* (Esquema 6) fueron tres ácidos diterpénicos (*ent*-kaur-16-en-19-oico 44, *ent*-12-oxo-kaur-9(11),16-dien-19-oico 55 y 9 β -hidroxi-15 α -tigloiloxi-*ent*-kaur-16-en-19-oico 32, aislado anteriormente de *Ichthyothere terminalis*⁽⁶²⁾ (las asignaciones de RMN ¹³C de esta sustancia, inéditas hasta ahora, se describen en la parte 3.3.2), el estigmasterol 110, β -sitosterol 111, clovandiol 88 y seis lactonas sesquiterpénicas de la serie de las germacrólidas: eupatólida 41⁽³⁹⁾, budleína B 40, hanphyllina 115

(aislada por primera vez de *Viguiera*, ya que anteriormente se reportó como constituyente de *Artemisia klotzchiana*⁽⁴⁰⁾), la 8-epoxiangeloil-14-acetoxi-eupatólida 116, la 8 β -epoxiangeloiloxi-14-hidroxi-tithifolina 117 y su acetyl derivado 118 el cual fué aislado previamente de *Tithonia rotundifolia*⁽⁴¹⁾ e identificado por comparación de sus propiedades físicas y espectroscópicas con las reportadas.

116 y 117 representaron nuevos productos naturales, por lo que serán descritos en la parte 3.3.2.

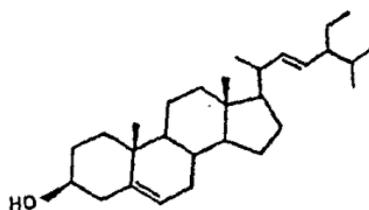
En el Esquema 6 se muestran las estructuras de los constituyentes químicos de *V. hypargyrea*.



R

8 β -epoxiangeloiloxi-14- H
hidroxi-tithifolina (117)

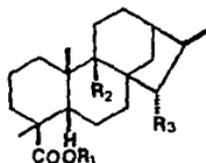
8 β -epoxiangeloiloxi-14- Ac
acetoxi-tithifolina (118)



Estigmasterol (110)

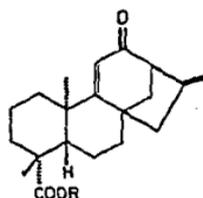
Esquema 6. CONSTITUYENTES DE *Viguiera hypargyrea*.

Esquema 6. CONSTITUYENTES DE *Viguiera hypargyrea*.

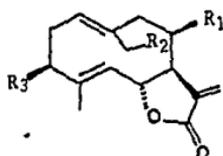


$R_1=R_2=R_3=H$ Acido ent-kaur-16-en-19-oico (44).

$R_1=H, R_2=OH, R_3=OTig$ Acido 9 β -hidroxi-15 α -tigloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico (32).



Acido ent-12-oxo-kaur-9(11),16-dien-19-oico (55).

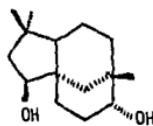


	R_1	R_2	R_3
8-epoxiangeloil-14-acetoxi-eupatolida (116)	OEpAng	OAc	H

Eupatolida (41)	OH	H	H
-----------------	----	---	---

Hanphyllina (115)	H	H	OH
-------------------	---	---	----

Budleína B (40)	OH	OH	H
-----------------	----	----	---



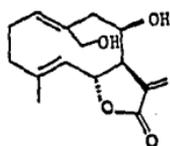
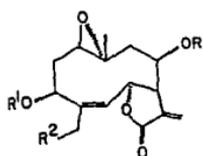
Clovandiol (88)

3.3.1b *Viguiera linearis*.

De *V. linearis* se aislaron el ácido 16 α -hidroxi-ent-kauran-19-oico (119), aislado por primera vez en el género, pero ya reportado anteriormente, (42) el clovandiol (88) y cuatro lactonas sesquiterpénicas de la serie de las heliangólidas: leptocarpina (33), acetyl leptocarpina (34) (informadas anteriormente de *V. quinqueradiata* (21)), viguiestenina (27) (aislada también de *V. stenoloba*), (8,9,12,20) y la nueva lactona sesquiterpénica 15-hidroxi-acetil-erioflorina (121), la cual se describe en la parte 3.3.2.

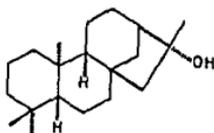
Las estructuras de los constituyentes de *V. linearis* se representan en el Esquema 7.

Esquema 7. CONSTITUYENTES DE *Viguiera linearis*.

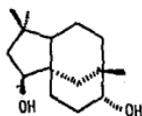


	R ₁	R ₂	R ₃
Acetilleptocarpina (33)	Ac	H	Ang
Leptocarpina (34)	H	H	Ang
Viguiestenina (27)	Ac	H	iBu
15-hidroxi-acetil-erioflorina (121)	Ac	OH	Meacr

Budleína B (40)



Acido 16α-hidroxi-ent-kauranoico (119)

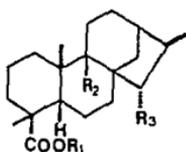


Clovandiol (88)

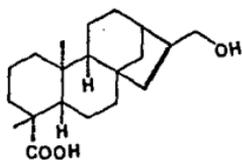
3.3.1.c *Viguiera latibracteata*

Los metabolitos secundarios encontrados en *V. latibracteata* se muestran en el esquema 8 y son: ácidos diterpénicos del tipo ent-kaurano: ent-kaur-16-en-19-oico 44, 15 α -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico 49 (reportados previamente de *V. maculata*),⁽²⁶⁾ 15 α -angeloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 45, 15 α -tigloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 46 (metabolitos secundarios presentes también en *V. quinqueradiata*),⁽²¹⁾ 16 α -17-dihidroxi-ent-kauran-19-oico 61, aislado anteriormente,⁽⁴³⁾ 17-hidroxi-ent-kaur-15-en-19-oico 63 y 15 α -16 α -epoxi-17-hidroxi-ent-kauran-19-oico 122 (informados previamente como constituyentes de *Helianthus*),⁽⁴⁴⁾ así como zoapatlina 120, (producto natural de *Montanoa tomentosa*),⁽⁶⁷⁾ clovandiol 88, estigmasterol 110, β -sitosterol 111 y niveusina C 17, aislada también de *Helianthus niveus*.⁽⁴⁵⁾ Los ácidos 122, 63, 49 y 61 fueron aislados como ésteres metílicos (ver la parte experimental).

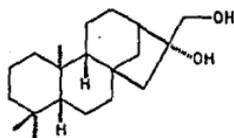
Esquema 8. CONSTITUYENTES DE *Viguiera latibracteata*.



	R ₁	R ₂	R ₃
Acido <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico (44)	H	H	H
Acido 15 α -hidroxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico (49)	H	H	OH
Acido 15 α -angeloiloxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico (45)	H	H	OAng
Acido 15 α -tigloiloxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico (46)	H	H	OTig

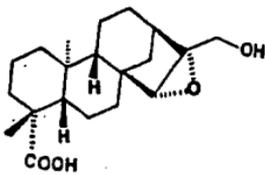


Acido 17-hidroxi-*ent*-kaur-15-en-19-oico (63)

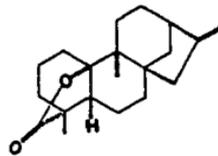


Acido 16 α ,17-dihidroxi-*ent*-kaur an-19-oico (61)

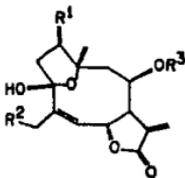
Esquema 8. CONSTITUYENTES DE *Viguiera latibracteata*.



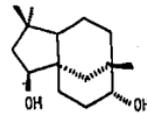
Acido 15 α ,16 α -epoxi-17-hidroxi-ent-kauran-19-oico (122)



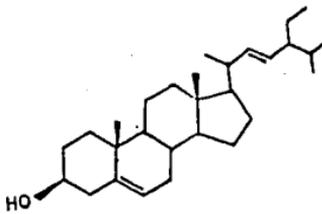
Zoapatlina (120)



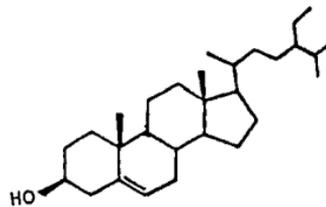
Niveusina C (17)



Clovandiol (88)



Estigmasterol

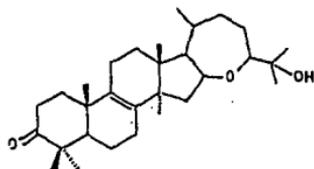


β -sitosterol

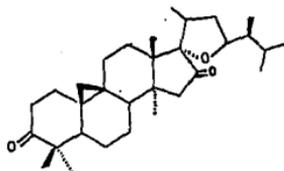
3.3.1.d *Viguiera dentata*.

Los constituyentes presentes en *V. dentata*, que se muestran en el Esquema 9, fueron: el ácido *ent*-kaur-9(11),16-dien-19-oico (54) y dos triterpenos del tipo de los lanostanos, isoargentatina B (123), un producto natural aislado de *Parthenium incanum*,⁽⁴⁶⁾ y cuya elucidación estructural se discute en la parte 3.2 con el propósito de facilitar la discusión al establecer la estructura de 124, un nuevo triterpeno aislado de esta especie y al que se asignó el nombre de 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-cicloartano (124).

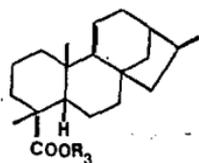
Esquema 9. CONSTITUYENTES DE *Viguiera dentata*.



Isoargentatina B (123)



24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-
cicloartano (124)



Acido *ent*-kaur-9(11),
16, dien-19-oico (54)

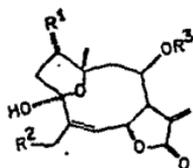
3.3.1.e *Viguiera greggii*

Los metabolitos secundarios presentes en *V. greggii* se muestran en el Esquema 10 y fueron los ácidos diterpénicos ent-kaur-16-en-19-oico 44 y 15 α -angeloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 45, y las lactonas sesquiterpénicas zexbrevina 8 y zexbrevina B 15, aisladas con anterioridad de una planta identificada como *Zexmenia brevifolia*.⁽⁴⁷⁾

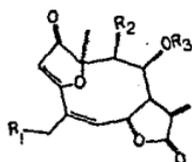
La identidad de los compuestos aislados de *V. greggii* y la supuesta *Z. brevifolia* no es consistente con el perfil taxonómico de este último, ya que los análisis fitoquímicos de especies de *Zexmenia* han indicado la presencia de eudesmanólidas,⁽⁴⁷⁾ y no de germacranólidas. Esta observación motivó que los ejemplares originales depositados en el herbario de la muestra colectada en 1969, identificada como *Z. brevifolia* que se utilizó para el aislamiento de las zexbrevinas, fuera revisada nuevamente desde el punto de vista botánico.

Efectivamente, el análisis morfológico detallado de este ejemplar, realizado por el Prof. J. L. Villaseñor, demostró que se trata de *Viguiera greggii*, y no *Zexmenia brevifolia*. Por lo tanto, la fuente natural original de las zexbrevinas, es *V. greggii*.

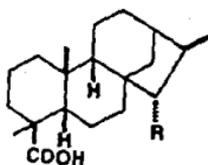
Esquema 10. CONSTITUYENTES DE *Viguiera greggii*.



$R_1=OH$, $R_2=H$, $R_3=Meacr$
Zexbrevina B (15)



$R_1=R_2=H$, $R_3=Meacr$
Zexbrevina (8)



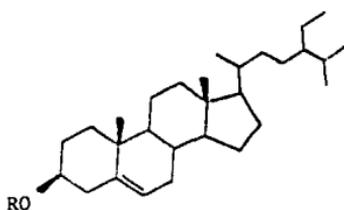
$R=H$ Acido *ent*-kaur-16-en-19-oico (44)

$R=OAng$ Acido 15 α -angeloiloxi-*ent*-kaur-
16-en-19-oico (45)

3.3.1.f *Viguiera montana*.

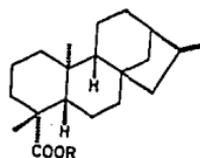
De *V. montana* se aislaron el ácido *ent*-kaur-16-en-19-oico (44), el estigmasterol (110), β -sitosterol (111), así como el glucósido de β -sitosterol (111a), identificados por el análisis de su espectro de masas⁽⁴⁸⁾ y por comparación directa con muestras auténticas, en el caso de 110 y 111. El Esquema 11 muestra las estructuras de estos compuestos.

Esquema 11. CONSTITUYENTES DE *Viguiera montana*.

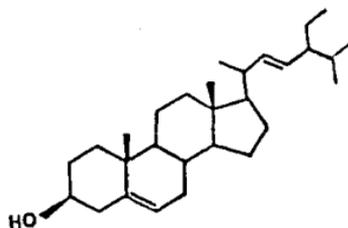


R=H β -sitosterol (111)

R=OGlu Glucósido de β -sitosterol (111a)



R=H Acido *ent*-kaur-16-en-19-oico (44)



Estigmasterol

3.3.2. DESCRIPCION DE LA ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE
LOS PRODUCTOS NATURALES NUEVOS.

3.3.2.a 8 β -(epoxiangeloiloxi)-14-hidroxi-tithifolina 117.

El compuesto 117 fué obtenido de las fracciones más polares de *V. hypargyrea*, como un sólido cristalino de pf. 165-168°C (C₂₀H₂₆O₇, |M|⁺, m/z 378), su espectro de IR presenta señales para hidroxilo (3500 cm⁻¹), γ -lactona- α,β -insaturada (1764,1669,957 cm⁻¹) y éster (1725 cm⁻¹). En el espectro de UV se observa una λ_{\max} =205 nm (ϵ 13858) que es característica de metileno exocíclico conjugado con carbonilo. También se observa el par de dobletes característico de H-13 y H-13' en δ 6.32 y δ 5.66 en el espectro de RMN¹H (Tabla 3, espectro 1) de este compuesto, con una constante de acoplamiento alílica con H-7 de 4 y 3,5 Hz respectivamente, que indica que el anillo de la lactona se encuentra fusionado en forma trans⁽⁴⁹⁾.

El anillo de la γ -lactona se encuentra cerrado hacia C-6, puesto que el protón base de ésta aparece como un doblete de dobletes centrado en δ 5.08 (J=10, 9.5Hz). La asignación de este protón se confirmó al irradiar el protón alílico H-7 (δ 2.92) simplificando se, por un lado, el doblete ancho centrado en δ 5.79 asignado a H-8 (que por su desplazamiento químico, debe ser la base de un éster) también se simplificó a doblete fino con J_{8,9}=6Hz y J_{8,9}'=1Hz. In-

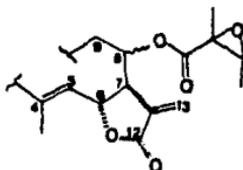
versamente, al irradiar la señal de H-8, dos dobletes centrados en $\delta 3.24$ y $\delta 1.16$ se simplificaron a un sistema AB simple ($J_{gem} = 16\text{Hz}$) e indicaron que estas señales corresponden a H-9 y H-9', por lo que C-10 se encuentra totalmente sustituido. También se simplifica el multiplete centrado en $\delta 2.92$ correspondiente a H-7.

Por otro lado, al irradiar la señal del protón base de la lactona H-6 ($\delta 5.08$) se simplificó la señal del protón H-7, y el doblete ancho centrado en $\delta 5.33$ ($J=10, 1.5\text{Hz}$) también se simplificó a un singulete ancho con $J_{5,15}=1.5\text{Hz}$ por lo que esta señal se asigna al protón vinílico H-5.

La naturaleza del éster en C-8 se determinó de la siguiente manera: En RMP se observa un doblete que integra para tres protones en $\delta 1.5$, un cuarteto que integra para un protón en $\delta 3.05$ y un singulete que integra para tres protones en $\delta 1.44$, estas señales fueron típicas para un éster epoxiangélico ó epoxitíglico⁽⁵⁰⁾. Además, el espectro de EM de 117 mostró fragmentos a m/z 116 ($C_5H_8O_3$) y 99 ($C_5H_7O_2$) que están de acuerdo con la presencia de cualquiera de los dos ésteres mencionados⁽⁵¹⁾. Por otro lado, el espectro de RMN¹³C (Tabla 4, espectro 2) muestra 20 señales, y cinco de ellas ($\delta 169.5$ s, 60.12 s, 63.43 d, 17.21 c y 23.2 c) con los desplazamiento característicos de un éster epoxiangélico⁽⁵¹⁾. Adicionalmente, las constantes de acoplamiento de $J_{5,6}=10\text{Hz}$, $J_{6,7}=9.5\text{Hz}$, $J_{7,13}=4\text{Hz}$ y $J_{7,13}^c=$

3.5Hz indicaron que la geometría del doble enlace en Δ^{4-5} es trans, por lo que esta nueva lactona sesquiterpénica tiene el esqueleto de una germacrólida⁽⁵²⁾.

La información hasta ahora obtenida permite establecer las posiciones de los protones H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-13 y H-15 que se muestran en la fórmula parcial A.



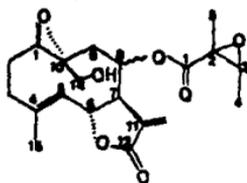
FORMULA PARCIAL A

En el espectro de RMP se observan las cuatro señales de un sistema AB ($J=16\text{Hz}$) centradas en $\delta 4.30$ y corresponden a los protones de un hidroximetileno asignado a H-14, que se desplaza a campo bajo ($\Delta\delta=0.27$) después de acetilar con anhídrido acético en piridina (ver la parte experimental).

Hata el momento se han asignado siete de los ocho grados de in

saturación permitidos por la fórmula molecular (tres de la γ -lactona- α,β -insaturada, dos del esqueleto de germacrólida y dos del epoxiangelato), así como seis de los siete oxígenos (dos de la γ -lactona, tres del epoxiangeloil-oxi y uno del hidroximetileno).

El espectro de RMN¹³C (Tabla 4, espectro 2) de esta molécula, cuyas asignaciones se hicieron en base a comparación con las reportadas en la literatura para compuestos similares^(22,41), mostró, en la región de los carbonos unidos a oxígeno, siete señales asignadas, dos de ellas ($\delta 60.12$ s y 63.43 d) a los carbonos base del epóxido del éster epoxiangélico, una al carbono base de la lactona ($\delta 74.55$ d), un triplete base de hidroxilo en C-14 ($\delta 63.15$ t) y dos señales adicionales, un singulete y un doblete en $\delta 59.2$ y 67.17 respectivamente aún no asignadas y que por su desplazamiento químico, y para satisfacer los requerimientos de la fórmula molecular, deben ser las bases de un epóxido localizado, en este caso, en C-1/C-10 (puesto que, como ya se mencionó anteriormente, C-10 se encuentra totalmente sustituido). Con los datos hasta ahora analizados, es posible proponer la fórmula B, en donde únicamente resta por establecer la configuración de los carbonos C-8, C-2' y C-3'.



FORMULA PARCIAL B

La estereoquímica en C-8 se estableció tomando como argumento el desplazamiento químico de H-8 en RMP y la constante de acoplamiento entre H-7 y H-8, ya que un desplazamiento a campo bajo (en comparación con germacrólidas α -esterificadas en C-8) y una constante de acoplamiento $J_{7,8}$ pequeña (2 Hz) indican que el éster se encuentra orientado hacia la cara β ^(53,54). El desplazamiento químico de H-8 (δ 5.97) con $J_{7,8} = 1.6$ Hz está de acuerdo con estas observaciones por lo que el éster en C-8 debe ser β .

Para establecer la estereoquímica en los carbonos C-2' y C-3' y ya que los dos posibles diastereoisómeros del epoxiangelato (2'R, 3'R y 2'S, 3'S) sólo difieren ligeramente, no es posible distinguirlos utilizando argumentos espectroscópicos⁽⁵⁴⁾, se procedió a efectuar un estudio cristalográfico por rayos X del producto natural y/o del derivado acetilado (118); sin embargo, tomando en cuenta que las estructuras cristalinas de 117 y 118 no eran adecuadas para dicho análisis, se pro-

cedió a la preparación de un derivado que incorporara un átomo pesado que probablemente proporcionara cristales adecuados y que eventualmente sirviera de referencia en el análisis cristalográfico y, por medio de la dispersión anómala se estableciera también la configuración absoluta de la molécula. El tratamiento con HCl de una solución clorofórmica de 118, produce la clorhidrina en el éster (129), cuya estructura cristalina resultó apropiada para el análisis por difracción de rayos X.

En la Figura 1 se muestra el dibujo computarizado del modelo final del análisis cristalográfico. La configuración 2'R, 3'S de la clorhidrina del epoxiangelato de 129 indica una estereoquímica 2'R, 3'R del residuo epoxiangélico de 118 (y por lo tanto de 117 y 116 *vide infra*) debido a la apertura SN² regio-y estereo-diferenciada del oxirano, con inversión en C-3' (Figura 2).

La conformación ${}^1D^{14}$, ${}^{15}D_5$ del ciclodecadieno 1(10),4(5) mostrada en la Figura 1, no es significativamente diferente a la determinada por análisis similares para otras germacrólidas con lactona *trans* cerrada hacia C-6^(56,57), aunque se encuentren los cuatro extremos conformacionales (debido al arreglo diasterofacial de los dobles enlaces o sus equivalentes) en la serie de las germacrólidas⁽⁵⁸⁾.

Por lo tanto, la estructura de este compuesto queda representada por la fórmula 117 y le corresponde el nombre de (2'R,3'R)-8β-(epoxiangeloloxi)-14-hidroxi-tithifolina.

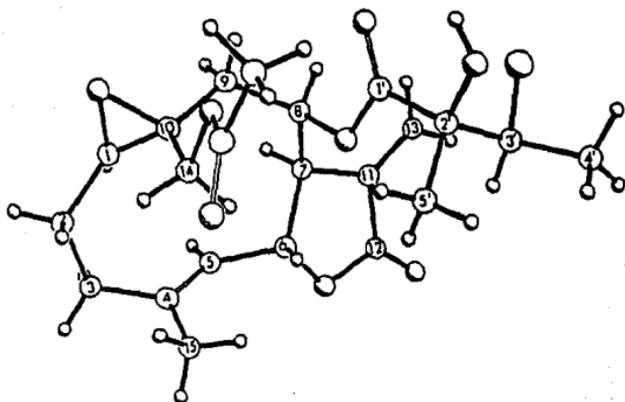
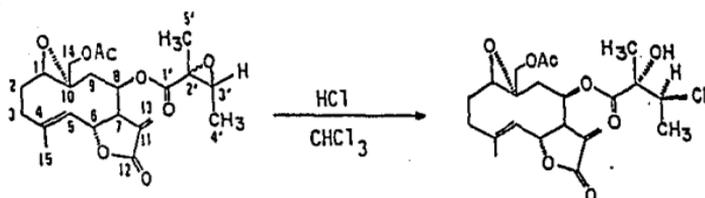


FIGURA 1. DIBUJO COMPUTARIZADO DEL MODELO FINAL OBTENIDO
POR EL ANALISIS CRISTALOGRAFICO DE 129.

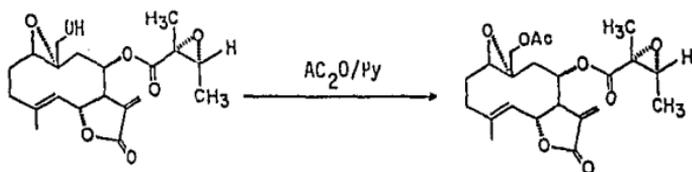


8β-(EpAng)-14-acetoxi-tithifolina (118)

8β-[(2'R,3'S)-3'-cloro-2'-hidroxi-2'-metil-butirolloxi]-14-acetoxi-tithifolina (129).

FIGURA 2. APERTURA REGIO Y ESTEREODIFERENCIADA DEL OXIRANO.

Finalmente, el producto de acetilación de 117 (Figura 3) resultó ser idéntico en todos los aspectos (pf., IR, CCF, RMP) con la 8β-(epoxiangeloiloxi)-14-acetoxi-tithifolina 118 (en la Tabla 3 se muestran las asignaciones de RMN¹H de este compuesto), obtenida como producto natural de la misma especie (*V. hypargyrea*), además este compuesto fué aislado anteriormente de *Tithonia rotundifolia* (41).



8β-(EpAng)-14-hidroxi-tithifolina (117)

8β-(EpAng)-14-acetoxi-tithifolina (118)

FIGURA 3. CORRELACION QUIMICA DE LA 8β-(EpAng)-14-HIDROXI-TITHIFOLINA 117.

3.3.2.b 8-(epoxiangeloil)-14-acetoxi-eupatólida 116.

El compuesto 116 aislado de las fracciones menos polares de la cromatografía del extracto de *V. hypargyrea*, tiene un espectro de RMN¹H (espectro 3) característico de germacrólidas, con un grupo oximetileno en C-10 y un éster epoxiangélico.

En el espectro de IR de este compuesto se observa superposición de bandas en la región comprendida entre 1730 y 1760 cm⁻¹ (carbonilos). En su espectro de UV se observa un máximo de absorción de 207 nm (ϵ 20800) que es característico para el cromóforo de la lactona conjugada con un doble enlace. El espectro de RMN¹H (Tabla 3, espectro 3) es muy semejante al de la 8B-(epoxiangeloiloxi)-14-acetoxi-tithifolina 118. Presenta únicamente una señal adicional múltiple en δ 5.28 que corresponde a un protón vinílico y que por comparación con las *trans*-1(10)-*trans*-4(5)-germacranólidas similares⁽⁵⁹⁾, se asigna a H-1. En δ 6.20 y δ 5.55 se observan los dos dobletes característicos de los protones del metileno exocíclico H-13 y H-13'. El protón alílico H-7 aparece como un multiplete centrado en δ 2.95, el protón base del epoxiangelato (H-8) se observa como un doblete ancho en δ 5.77. Centrado en δ 4.14 se localiza un sistema AB que se asigna al metileno base del acetato en C-10. El metilo en C-4 aparece como un doblete centrado en δ 1.72 ($J=1.5$ Hz). El multiplete centrado en δ 3.06, el doblete en δ 1.22 y el singulete en δ 1.5 que integran para 1,3 y 3 protones respectivamente, se asignan a los protones H-3', H-4' y H-5' del epoxiangelato.

La identidad de este nuevo producto natural se estableció por correlación química con 118 aislada de la misma fuente (*vide supra*). Al tratar 116 con ácido *m*-cloro-perbenzóico en CHCl_3 (Figura 4) se obtuvo 118 idéntico en todos los aspectos (IR paralelo, ppf, ccf, RMP) con el producto natural.

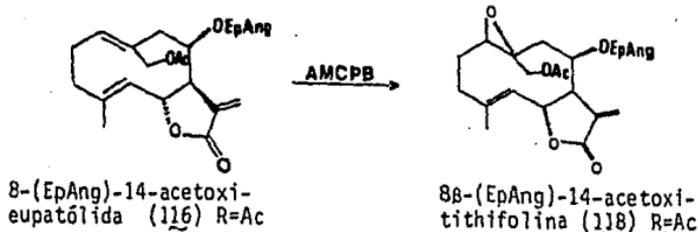


FIGURA 4. CORRELACION QUIMICA DE LA 8-(EpAng)-14-acetoxi-eupatólida.

La estructura deducida de esta molécula no se ha descrito en la literatura, y su nombre se hace derivar de alguna molécula conocida, en este caso, la eupatólida 41. El nombre que le corresponde es entonces, 8-[(2'R,3'R)-epoxiangeloil]-14-acetoxi-eupatólida 116.

3.3.2.c 15-hidroxi-acetil-erioflorina 121.

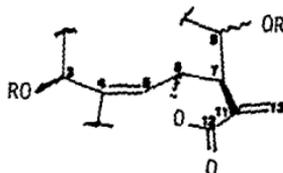
El nuevo producto natural 121 aislado de las fracciones más polares de *V. linearis*, tiene fórmula molecular de $C_{21}H_{26}O_8$ (determinada por EM y análisis elemental) y le corresponden nueve grados de insaturación. Su espectro de IR muestra bandas de absorción para hidroxilo (3550 cm^{-1}), α -metilen- γ -lactona ($1755, 1660\text{ cm}^{-1}$) y éster (1725 cm^{-1})

El espectro de RMN^1H (espectro 4, Tabla 3) de este compuesto, presenta las señales típicas para una lactona sesquiterpénica del grupo de las heliangólidas con función oxigenada en C-3 β ⁽⁶⁰⁾, ya que el protón base de la lactona H-6 aparece desplazado a campo bajo ($\delta 6.11$) debido a la anisotropía que ejerce sobre él el oxígeno β en C-3. H-6 se encuentra vecino a un protón vinílico (H-5) cuya señal se observa en $\delta 5.40$ m y el protón alílico H-7 ($\delta 2.87$), que se encuentra acoplado a su vez con los protones vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona H-13 ($\delta 6.37$ d, $J=2.5\text{Hz}$) y H-13' ($\delta 5.78$ d, $J=2.5\text{Hz}$) y con el protón base del éster H-8 que se localiza en $\delta 5.40$ como un multiplete

La disposición de estos protones se comprobó por medio de experimentos de doble resonancia. Al irradiar la señal en $\delta 2.85$ se observó que colapsaron a singuletes las señales de los protones del metileno exocíclico, al mismo tiempo, se simplificó a doble la señal del protón base de la lactona H-6 con $J_{5,6}=11\text{Hz}$ y $J_{6,7}=2\text{Hz}$; ade-

más se simplifica el multiplete en $\delta 5.40$ (H-8).

Las evidencias espectroscópicas hasta ahora analizadas, permiten proponer la fórmula parcial C para este compuesto.



FORMULA PARCIAL C

Las señales en $\delta 6.13$, $\delta 5.60$ y $\delta 1.89$ que integran para 1,1 y 3 protones respectivamente, corresponden con un residuo de ácido metacrílico, lo cual se confirmó por EM (espectro 16) con los fragmentos m/z 69 (C_4H_5O) y m/z 85 ($C_4H_5O_2$). El singulete en $\delta 1.45$ se asignó al metilo en C-10.

Hasta ahora se han asignado seis oxígenos de los cuales, dos corresponden al anillo de la lactona, dos al éster angélico y dos al acetato en C-3, por lo que queda por asignar dos de ellos, uno se encuentra como un epóxido entre los carbonos C-1/C-10, puesto que el metilo en C-10 aparece desplazado en $\delta 1.45$ como singulete. Por otro lado, el espectro de RMP de este compuesto es muy parecido al de la

acetil erioflorina 32, obtenida como producto natural de *Podanthus ovatifolius*⁽⁶¹⁾ y *Viguiera eriophora*⁽¹⁸⁾, excepto por las señales del metilo en C-4, que en este caso no se observa en la región de los metilos vinílicos, apareciendo en su lugar un singulete ancho, que integra para dos protones y que se desplaza a campo bajo ($\Delta\delta = 0.63$) al formar *in situ* el carbamato de tricloro acetilo 128 después de adicionar ITA (espectro 5), indicando la presencia de un grupo hidroximetileno en C-4. Por lo que queda asignado el último oxígeno. El análisis de los datos estructurales hasta ahora descritos permiten proponer la estructura 121 para este nuevo producto natural.

La confirmación de la posición relativa de los grupos aciloxi en C-3 y C-8, se llevó a cabo por correlación química con la acetil erioflorina 32 (Figura 5). El tratamiento de 32 con dióxido de selenio, da una mezcla de productos de los cuales se identificó 121 por medio de IR paralelo con el producto natural. Por lo tanto, a esta nueva lactona sesquiterpénica le corresponde el nombre de 15-hidroxi-acetil-erioflorina.

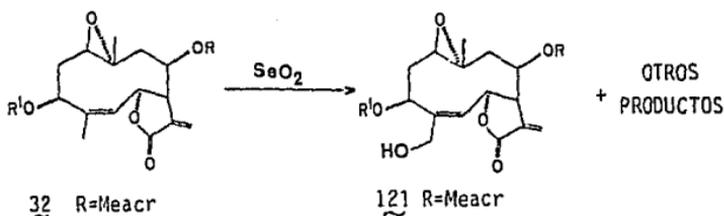


FIGURA 5. CORRELACION QUIMICA DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-ERIOFLORINA.

3.3.2.d Acido-9 β -hidroxi-15 α -tigloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 52.

El ácido 52 de fórmula molecular $C_{25}H_{36}O_5$ (EM y análisis elemental) fué aislado de las fracciones menos polares de *V. hypargyrea*. Tiene un Pf. de 182-183°C y muestra en su espectro de IR absorciones a 3620 y 3513 cm^{-1} para grupos hidroxilo y bandas a 1693 y 1719 cm^{-1} correspondientes a funciones carbonilo de ácido y éster respectivamente. El espectro de RMN¹H (espectro 6) de este compuesto mostró una señal simple ancha que integra para dos protones en δ 5.07 que corresponde a los protones del metileno exocíclico H-17 y H-17' de un ácido diterpénico que por analogía con los diterpenos aislados de esta especie (y en el género) *Vide supra*, debe corresponder a un *ent*-kaureno.

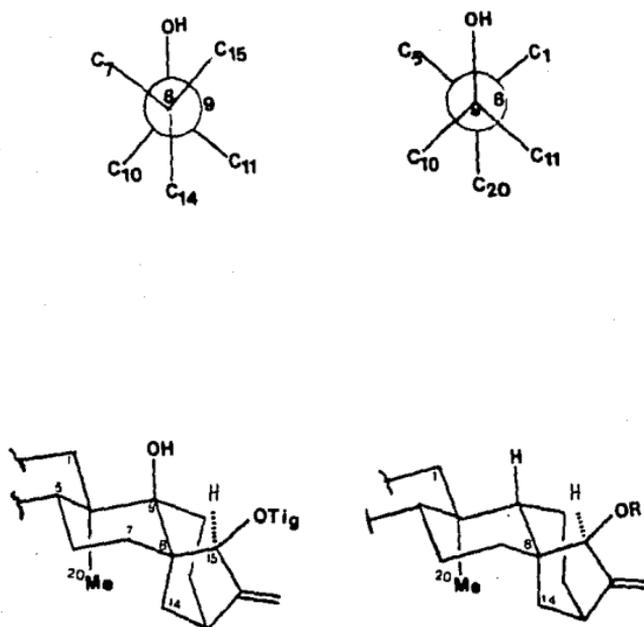
En δ 5.90 se observa un doblete ancho que integra para un protón y corresponde al protón base del éster y que por su desplazamiento químico es alílico al doble enlace exocíclico, por lo que se asigna a H-15; el multiplete centrado en δ 2.75 se asigna al protón alílico H-13. El metilo en C-10 aparece en δ 1.10 y el metilo en C-4 (geminal con el ácido carboxílico) en δ 1.25. A campo bajo se observa un cuarteto dobleteado centrado en δ 6.8 que es característico del protón vínico de un éster tíglico⁽⁶³⁾, los metilos correspondientes (H-4' y H-5') se localizan en δ 1.83 y δ 1.73 respectivamente.

Por otro lado, en el espectro de RMN¹³C (Tabla 4, espectro 7) se observan, a campo bajo, dos singuletes en δ 184.06 y δ 168.21 que corresponden a los carbonilos del ácido (C-19) y éster (C-1') respectivamente; en la región de los carbonos sp², aparecen cuatro señales para carbonos vinílicos, de las cuales, dos (δ 155.2 s y 110.0 t) fueron asignadas, la primera, al carbono C-16 y la segunda a C-17; las otras señales corresponden a los carbonos vinílicos del éster tíglico C-2' (δ 129.09 s) y C-3' (δ 137.0 d).

En la región de los carbonos unidos a oxígeno, se observa un singulete en δ 76.93 asignado a un carbono base de hidroxilo terciario (IR 3513 cm⁻¹), y un doblete en δ 78.79 que corresponde al carbono base del éster C-15. En la región del espectro comprendida entre δ 53.5-21.0 aparecen las señales para los metilenos y metilos presentes en la molécula (Tabla 4). Los metilos C-18 y C-20, C-4' y C-5' se observan en δ 17.54c, 19.06c y 20.91 c respectivamente. Las asignaciones se hicieron en base a la teoría general del desplazamiento químico⁽⁶⁴⁾ y comparación con moléculas semejantes⁽⁶⁵⁾.

Este compuesto se encuentra hidroxilado en C-9 con orientación β , ya que se observa un efecto de protección γ -gauche⁽⁶⁴⁾ en los carbonos C-5 (δ 49.8 d), C-7 (δ 37.50 t) y C-15 (δ 78.79 d) en comparación con diterpenos no hidroxilados en esa posición⁽⁶⁶⁾ (Figura 6).

FIGURA 6. EFECTO γ -GAUCHE DEL HIDROXILO EN C-9 SOBRE
LOS CARBONOS C-1, C-5, C-7 y C-15 DE 52.



Las propiedades físicas y espectroscópicas de este producto, y las de su éster metílico 125, resultaron idénticas con las correspondientes al ácido 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico 52. Reportado anteriormente como producto natural de *Ichtiotere terminalis*⁽⁶²⁾.

Finalmente, la identidad de este compuesto se comprobó por correlación química con el 15 α ,9 β -dihidroxi-ent-kaur-16-en-19-oato de metilo 126, ya que la metilación de 52, seguida por hidrólisis alcalina (ver la parte experimental) produce el 15 α -hidroxi derivado 126, idéntico al obtenido de la hidrólisis del 15 α -angeloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oato de metilo 127, obtenido de *V. stenoloba*⁽²⁰⁾ (Figura 7).

Por lo tanto, la estructura propuesta para este compuesto corresponde con el ácido 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico 52.

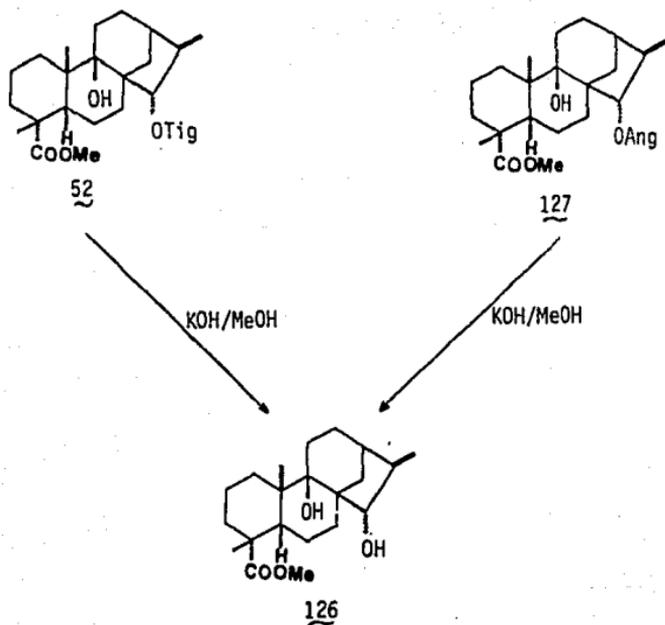


FIGURA 7. CORRELACION QUIMICA DEL ACIDO 15 α -TIGLOILOXI-9 β -
 HIDROXI-ENT-KAUR-16-EN-19-OICO 52.

3.3.2.e Isoargentatina B. 123.

De las fracciones menos polares de *V. dentata* cristalizó en forma de agujas incoloras, un compuesto con pf. 174-178°C, la fórmula molecular $C_{30}H_{48}O_3$ se determinó por espectrometría de masas y análisis elemental.

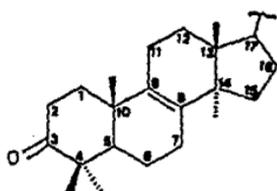
Su espectro de IR presentó bandas de absorción para carbonilo de cetona (1698 cm^{-1}) e hidroxilo terciario (3532 cm^{-1}).

El espectro de RMN¹³C (Tabla 4, espectro 9) mostró la presencia de treinta átomos de carbono que fueron asignados a: ocho metilos nueve metilenos y tres metinos, incluyendo dos grupos metino unidos a oxígeno, así como cinco átomos de carbono totalmente sustituidos, uno de ellos unido a oxígeno, un grupo carbonilo y un doble enlace tetrasustituido, por lo que se deduce que se trata de un triterpeno de la serie de los 3-ceto-lanostanos, con doble ligadura en $\Delta^{8,9}$. (69)

Este compuesto incluye en su estructura un grupo dimetil carbinol, ya que en el espectro de masas (Tabla 5. Esquema 12) se observa un fragmento m/z 397 con 100% de intensidad relativa, que corresponde a la pérdida del ión C_3H_7O . así como el fragmento m/z 59, característico para este grupo (70).

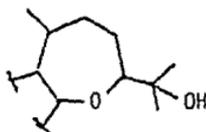
Hasta el momento se han asignado dos oxígenos de los tres que presenta la fórmula molecular (uno perteneciente al carbonilo de C-3 y el otro asignado al hidroxilo del grupo dimetil carbinol), así como seis grados de insaturación de los siete que permite la fórmula molecular (seis del esqueleto de lanostano y uno del carbonilo en C-3), lo

cual permite sugerir la fórmula parcial D.



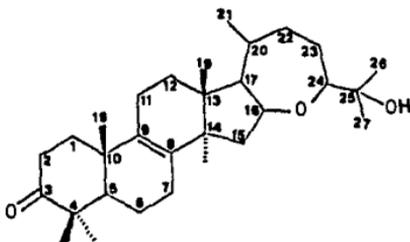
FORMULA PARCIAL D

El oxígeno restante debe encontrarse como un éter, ya que en la región de los protones unidos a carbono con heteroátomo del espectro de RMN¹H (espectro 8), se observan dos señales en $\delta 4.62$ ddd, J=14, 10 Hz y en $\delta 3.56$ dd, J=12,3 Hz que integran, cada una de ellas, para un protón. Además en el espectro de RMN¹³C (Tabla 4, espectro 9), aparecen dos metinos en la región de los carbonos unidos a oxígeno, en $\delta 73.24$ d y $\delta 82.82$ d no signados aún. El oxígeno etéreo se encuentra en la cadena lateral, ya que en el espectro de masas (Tabla 5, Esquema 12) se observa un ión m/z 365 que corresponde con una pérdida de los fragmentos $[M-(15+C_3H_7O+H_2O)]$ por lo que se propone la fórmula parcial para la cadena lateral de este compuesto.



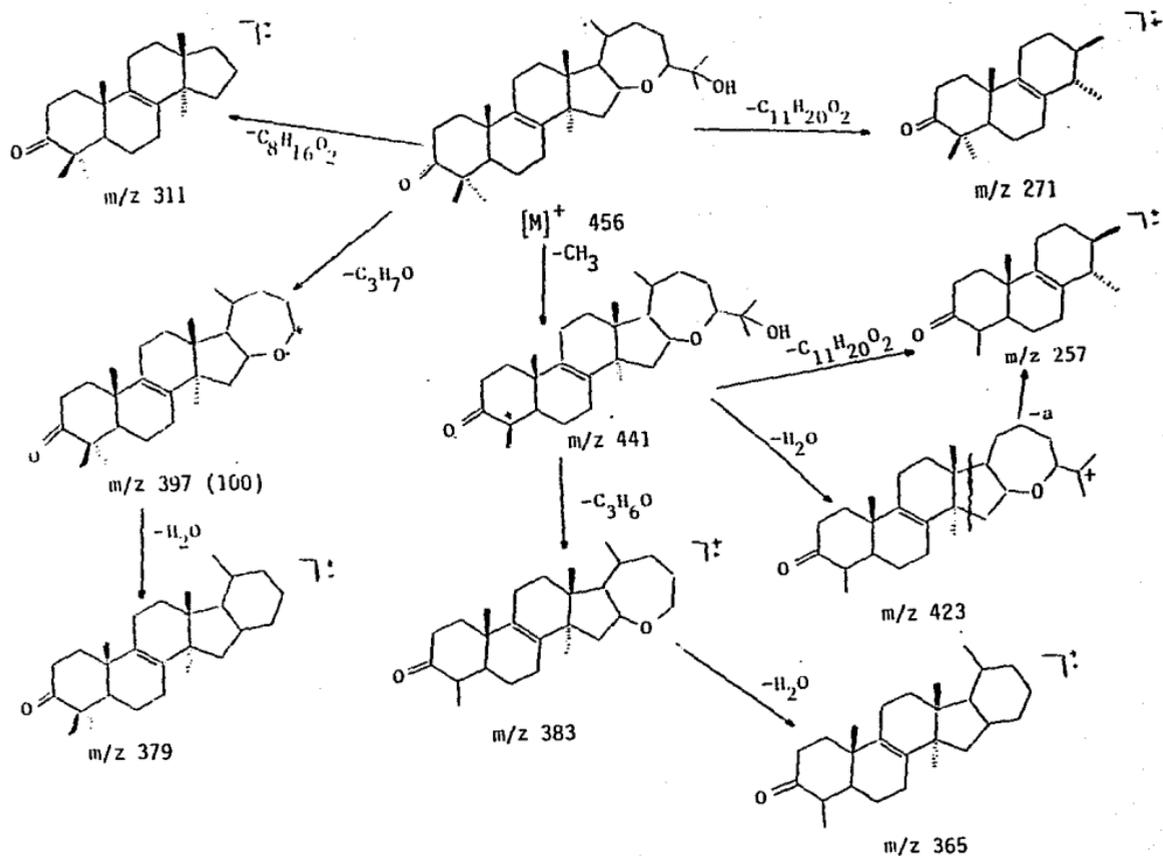
FORMULA PARCIAL E

Integrando las fórmulas parciales deducidas anteriormente, se propone la fórmula 123 para este compuesto.



123

La revisión de los compuestos similares a 123 encontrados en la literatura mostró que este compuesto era idéntico en todos los aspectos (pf., ir, rnm) con la isoargentatina B, un producto natural aislado por vez primera de *Partenium incanum*. (46)



Esquema 12. Fragmentación propuesta para la isoargentatina B (123).

3.3.2.f 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-cicloartano 124.

De las fracciones más polares de la cromatografía de *V. dentata*, cristalizaron 31.9 mg de un polvo blanco que funde a 224-226°C, su fórmula molecular fué determinada por espectrometría de masas y análisis elemental ($C_{30}H_{46}O_4$).

Su espectro de IR mostró bandas de absorción para hidroxilo (3613 cm^{-1}) y carbonilos de cetona (1726 y 1701 cm^{-1}).

El patrón de fragmentación de este compuesto (Tabla 5, Esquema 20), es muy parecido al de la isoargentatina B (123), por lo que este compuesto también es un triterpeno tetracíclico con la cadena lateral de $C_8H_{15}O_2$ (m/z 143 100%).

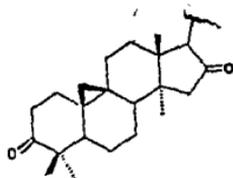
Por otro lado, en el espectro de RMN^1H (espectro 9A) se observan, a campo alto, dos dobletes en $\delta 0.62$ y 0.85 ($J=6$ Hz), característicos de los protones del anillo de ciclopropano en C-9/C-10 de los triterpenos del tipo de los cicloartanos. En la región de los protones unidos a carbono con heteroátomo, se observan dos señales que integran, cada una, para un protón, en $\delta 4.56$ un triplete dobleteado ($J=4,8,8$ Hz) que se encuentra acoplado con $J=4$ Hz con el doble de doble centrado en $\delta 3.93$. Esta última señal fué asignada a la base del hidroxilo, ya que ésta se desplaza a campo bajo ($\Delta\delta=1.01$) al formar el derivado acetilado (131) con Ac_2O/Pi (ver la parte experimental). Se deduce también, que tanto el hidroxilo como el otro oxígeno son secundarios.

Con los datos analizados hasta el momento, es posible asignar dos de los cuatro oxígenos (el carbonilo en C-3 y el hidroxilo secunda-

dos de los cuatro oxígenos (el carbonilo en C-3 y el hidroxilo secundario) y seis grados de insaturación de los ocho permitidos por la fórmula molecular (cinco pertenecientes al esqueleto de cicloartano y uno al carbonilo en C-3), quedando por asignar dos oxígenos y dos grados de insaturación.

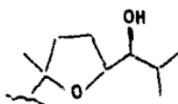
En el espectro de IR, se observan dos bandas de absorción características de carbonilo de cetona, asignada una de ellas (1701 cm^{-1}) al carbonilo en C-3, y la otra (1730 cm^{-1}) a un carbonilo de cetona en anillo de cinco miembros⁽⁷¹⁾, y puesto que en el espectro de masas (Tabla 5, Esquema 20) no se observan fragmentaciones de la cadena lateral que indiquen la presencia de un carbonilo en éstas, se deduce que éste se encuentra en el esqueleto de cicloartano, y puesto que los triterpenos de este tipo encontrados en el género *Viguiera*, se encuentran oxidados en C-16, se ubicó este en esa posición⁽⁷²⁾.

La información discutida hasta el momento permite proponer la fórmula parcial A, explicándose así la posición de uno de los grados de insaturación, así como uno de los oxígenos.



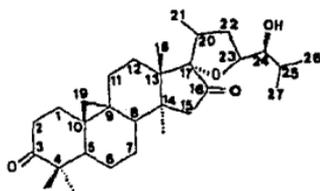
FORMULA PARCIAL A

Para satisfacer los requerimientos de la fórmula molecular, el oxígeno restante sólo puede encontrarse formando un éter cíclico, como se muestra en la fórmula parcial B, ya que no se observa en el espectro de RMN¹H más que una señal base de oxígeno (además de la del hidroxilo ya descrito).



FORMULA PARCIAL B

La estructura de la cadena lateral es congruente con el patrón de fragmentación mostrado en el Esquema 20, en donde se observan los iones más importantes. La integración de las fórmulas parciales A y B da lugar a la fórmula 124, la cual resulta ser un nuevo metabolito secundario y cuyo nombre se deriva del cicloartano: 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-5a-cicloartano.



124

ESQUEMA 20. FRAGMENTACION PROPUESTA PARA EL 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-cicloartano. (124).

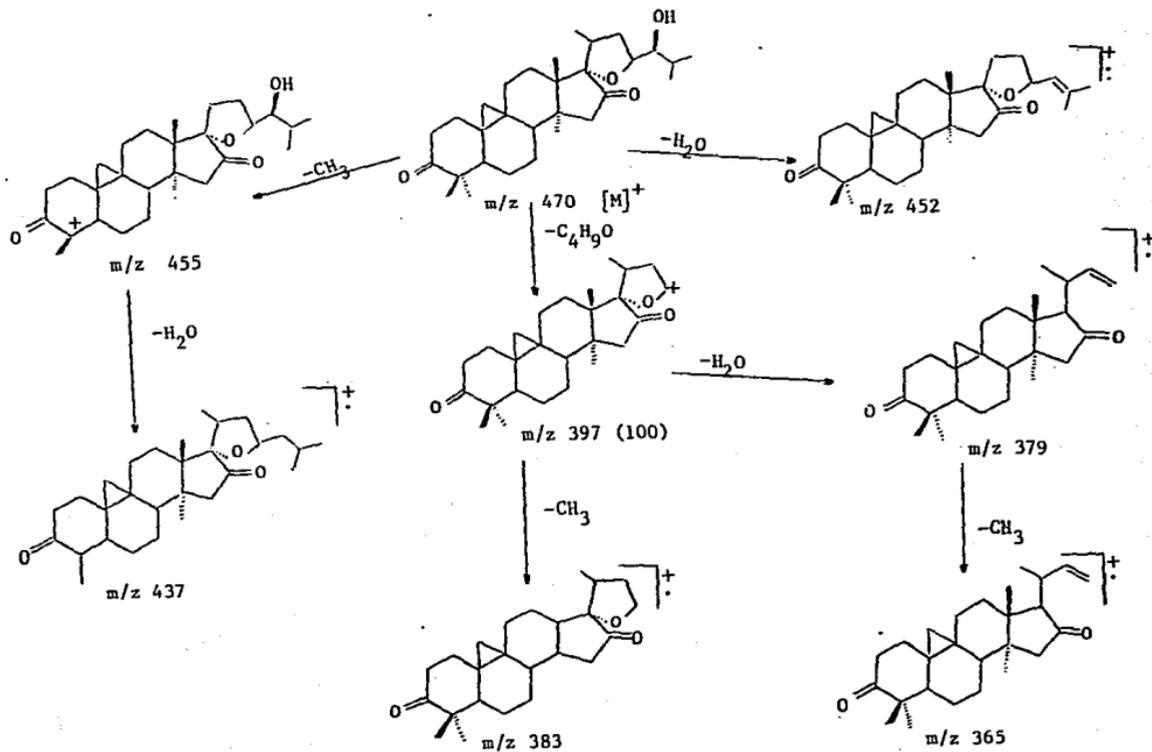


Tabla 3. RMN¹H de los compuestos 116, 117, 118, 129, 121 y 128
(80 MHz, CDCl₃ y TMS como referencia interna)*

	116	117	118	129	121	128
H-1	5.28 <u>m</u>					
H-3					5.22 <u>dd</u> (2.5)	5.22 <u>dd</u> (2.5)
H-5	4.85 <u>da</u> (11,1.5)	5.33 <u>da</u> (10,1.5)	5.41 <u>da</u> (11,1.5)	5.37 <u>da</u> (10,1)	5.54 <u>m</u>	5.54 <u>m</u>
H-6	5.07 <u>dd</u> (11,10)	5.08 <u>dd</u> (10,9.5)	5.12 <u>dd</u> (11,9)	5.12 <u>dd</u> (10,9)	6.11 <u>dd</u> (11,2)	6.11 <u>dd</u> (11,2)
H-7	2.95 <u>m</u>	2.92 <u>m</u>	2.96 <u>m</u>		2.87 <u>m</u>	2.87 <u>m</u>
H-8	5.77 <u>da</u> (5)	5.79 <u>da</u> (16,6)	5.71 <u>da</u> (6)	5.72 <u>m</u>	5.40 <u>m</u>	5.40 <u>m</u>
H-9b	3.25 <u>dd</u> (15,5)	3.24 <u>dd</u> (16,6)	3.21 <u>dd</u> (15,6)	3.25 <u>m</u>		
H-13a	6.28 <u>d</u> (4)	6.32 <u>d</u> (4)	6.32 <u>d</u> (3.5)	6.32 <u>d</u> (3.5)	6.37 <u>d</u> (2.5)	6.37 <u>d</u> (2.5)
H-13b	5.55 <u>d</u> (3.5)	5.66 <u>d</u> (3.5)	5.50 <u>d</u> (3.5)	5.62 <u>d</u> (3.5)	5.78 <u>d</u> (2.5)	5.78 <u>d</u> (2.5)
H-14a	4.22 <u>d</u> (12)	4.20 <u>d</u>	4.00 <u>d</u> (9)	4.16 <u>d</u> (9)		
H-14b	4.06 <u>d</u> (12)	4.40 <u>d</u> (9)	4.20 <u>d</u> (11.5)	4.01 <u>d</u> (9)	1.52 <u>Δ</u> [†]	1.52 <u>Δ</u> [†]
H-15	1.72 <u>d</u> [†] (1.5)	1.79 <u>d</u> [†] (1.5)	1.90 <u>d</u> [†] (1.5)	1.84 <u>d</u> [†] (1.0)	4.20 <u>Δa</u> ^f	4.83 <u>Δa</u> ^f
H-3'a					6.13 <u>Δa</u> (W _{1/2} =3)	6.13 <u>Δa</u> (W _{1/2} =3)
H-3'b	3.06 <u>m</u>	3.05 <u>m</u>	3.05 <u>m</u>	2.93 <u>m</u>	5.60 <u>Δa</u> (W _{1/2} =3)	5.60 <u>Δa</u> (W _{1/2} =3)
H-4'	1.22 <u>d</u> [†] (7)	1.50 <u>d</u> [†] (6)	1.28 <u>d</u> [†] (6)	1.48 <u>d</u> [†] (7)	1.89 <u>Δa</u> [†]	1.89 <u>Δa</u> [†]
H-5'	1.49 <u>Δ</u> [†]	1.44 <u>Δ</u> [†]	1.46 <u>Δ</u> [†]	1.31 <u>Δ</u> [†]		
Ac	2.05 <u>Δ</u> [†]		2.12 <u>Δ</u> [†]	2.05 <u>Δ</u> [†]	2.13 <u>Δ</u> [†]	2.13 <u>Δ</u> [†]

* Los números en paréntesis son las constantes de acoplamiento en Hz.
† Tres protones, f dos protones.

Tabla 4. RMN¹³C del triterpeno 123, diterpeno 52 y las lactonas sesquiterpénicas 117, 118 y 129 (20 MHz y TMS como referencia int.)

C	123	52	117	118	129
	CDCl ₃	CDCl ₃	Py-d ₅	CDCl ₃	CDCl ₃
1	36.11 ^o	37.97 ^t	67.17 ^d	66.83 ^d	66.88 ^d
2	31.09 ^t	19.06 ^t	25.03 ^t	24.45 ^t	22.11 ^t
3	216.96 ^Δ	32.22 ^t	37.79 ^t	35.78 ^t	35.80 ^t
4	51.40 ^Δ	44.61 ^Δ	145.20 ^Δ	145.07 ^Δ	144.57 ^Δ
5	47.39 ^d	49.89 ^d	125.27 ^d	124.50 ^d	124.93 ^d
6	20.83 ^{t1}	21.00 ^t	74.52 ^d	74.03 ^d	73.75 ^d
7	26.33 ^t	37.55 ^t	53.26 ^d	53.16 ^d	53.21 ^d
8	135.09 ^Δ	53.30 ^Δ	68.94 ^d	68.72 ^d	62.29 ^d
9	133.81 ^Δ	76.93 ^Δ	35.93 ^t	37.41 ^t	38.23 ^t
10	37.09 ^Δ	43.99 ^Δ	59.25 ^Δ	58.66 ^Δ	59.85 ^Δ
11	18.59 ^{t1}	29.25 ^t	137.20 ^Δ	136.42 ^Δ	135.41 ^Δ
12	25.74 ^t	29.91 ^t	173.54 ^Δ	170.46 ^Δ	168.77 ^Δ
13	47.39 ^Δ	41.37 ^d	121.10 ^t	120.61 ^t	122.21 ^t
14	45.20 ^Δ	33.90 ^t	63.15 ^t	65.12 ^t	64.85 ^t
15	40.65 ^t	78.79 ^d	18.89 ^c	17.28 ^c	17.18 ^c
16	73.24 ^d ζ	155.23 ^Δ			
17	55.58 ^d	110.06 ^t			
18	16.81 ^c	17.54 ^c			
19	19.48 ^c	184.06 ^Δ			
20	34.53 ^d	29.02 ^c			
21	23.44 ^Δ				
22	35.92 ^t o				
23	26.69 ^t				
24	82.82 ^d ζ				
25	75.31 ^Δ				
26	29.39 ^c				
27	24.94 ^c				
28	20.98 ^c π				
29	24.37 ^c				
30	21.30 ^c π				
1'		168.21 ^Δ	169.55 ^Δ	168.76 ^Δ	173.32 ^Δ
2'		129.09 ^Δ	60.12 ^Δ	59.83 ^Δ	69.93 ^d
3'		137.00 ^d	63.43 ^d	60.77 ^d	77.34 ^d
4'		19.06 ^c	17.21 ^c	13.18 ^c	18.19 ^c
5'		20.91 ^c	23.23 ^c	18.54 ^c	24.53 ^c
CH ₃ CO				20.71 ^c	20.81 ^c
CH ₃ CO				168.32 ^Δ	170.69 ^Δ

* o, 1, Δ, ζ, π son señales intercambiables.

Tabla 5. EMIE de los triterpenos 123, 124 y 131
 m/z, (intensidad relativa)

<u>123</u>	<u>124</u>	<u>131</u>
456 (15.7)	470 (1.3)	512 (2)
441 (3)	455 (0.7)	454 (4)
423 (2.5)	452 (1)	397 (2)
398 (52)	437 (18)	383 (38)
397 (100)	397 (57)	355 (13)
383 (29)	383 (56)	313 (33)
379 (21)	379 (10)	185 (64)
365 (7)	365 (15)	97 (57)
245 (22)	355 (15)	125 (100)
85 (43)	313 (17)	124 (85)
59 (73)	143 (100)	43 (97)
55 (28)	71 (51)	
43 (60)	43 (51)	

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

3.4.a *Viguiera hypargyrea*.

La *V. hypargyrea* se colectó el 18 de septiembre de 1984, en la carretera # 40, a 6 Km al Oeste de la Ciudad de Durango. La muestra botánica se depositó en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. (G. Delgado, colección No. 1152).

Las partes aéreas y previamente secas de la planta (4 Kg) se extrajeron tres veces con CH_2Cl_2 -MeOH (1:1) a temperatura ambiente, los extractos se reunieron y concentraron a presión reducida. El extracto resultante (216 g) se analizó en sus componentes por cromatografía en columna empacada con 3 Kg de sílica-gel, utilizando mezclas de hex-AcOEt con incrementos constantes de AcOEt para aumentar la polaridad, se colectaron 300 fracciones de 1 lt. cada una, de las que se aislaron los compuestos que a continuación se describen.

Aislamiento del ácido-ent-kaur-16-en-19-oico 44.

Las fracciones 19-34 eluidas con hex-AcOEt (9:1) se combinaron y concentraron a presión reducida, el residuo (13 g) se purificó en una columna de sílica-gel (700 g) usando un sistema gradiente de elución de CH_2Cl_2 - Me_2CO . De las fracciones eluidas con 98:2, cristalizaron 100 mg de 44, el cual fue identificado por comparación directa con una muestra auténtica.

Obtención de estigmasterol 110 y ácido 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico 52.

De las fracciones 87-123 eluidas con hex-AcOEt (9:1) cristalizaron espontáneamente 346.6 mg de estigmasterol que se identificó usando métodos convencionales. Las aguas madres de estas fracciones se analizaron por cromatografía en columna empacada con 350 g de sílica gel usando hexano, con cantidades crecientes de AcOEt como eluyentes. Las fracciones eluidas con AcOEt-hex (7:3) dieron 187 mg (0.0046% de peso seco) de 52, que se identificó por comparación de sus propiedades físicas y espectroscópicas con las informadas. (62)

P.f. 182-183°C

* $[\alpha]_D^{25}$ -42.97° (c 0.121, EtOH)

* UV (MeOH) λ_{\max} nm (ϵ): 202 (8576)

* EM m/z (int. relativ.): 416 (0.3) $[M]^+$, 332 (25) $[M-H_2O-C_5H_7O]^+$; 148 (100); 161 (62.1); 55.2 (75); 43 (53).

* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) (espectro 6) δ : 6.80 (1H, m, H-3'); 5.90 (1H, da, H-15); 5.07 (2H, sa, H-17a y H-17b); 2.75 (1H, m, H-13); 1.83 (3H, s, H-5'); 1.73 (3H, s, H-4'); 1.25 (3H, s, Me-C₄); 1.10 (3H, s, Me-C₁₀).

* RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃): Tabla 4, espectro 7

Aislamiento y caracterización de eupatólida 41.

Las fracciones 161-168 dejaron un residuo, el cual cristalizó al triturarlo con acetona, repetidas cristalizaciones con Et₂O. CH₂Cl₂ dieron 20 mg de 41 (0.0005% de peso seco), pf. 192-193°C.

- * IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3614, 3067, 2985, 1756, 1662, 1290, 1143, 965.
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 6.35 (1H, d, J=3.5 Hz, H-13), 5.54 (1H, d, J=4 Hz, H-13'), 5.25 (1H, dd, J=9,12 Hz, H-6), 4.78 (1H, m, H-1) 4.55-4.67 (2H, m, H-8 y H-5), 2.75 (1H, m, H-7), 1.64 (3H, d, J=1 Hz, H-14), 1.73 (3H, d, J=12 Hz, H-15).
- * EM m/z (int. relativ.): 248 (4) [M]⁺, C₁₅H₂₀O₃; 230 (8) [M-H₂O]; 91 (60); 69 (62.8); 53 (65); 41 (100); 39 (96).

Las propiedades físicas y químicas se compararon con las informadas en la literatura⁽³⁹⁾ para eupatólida resultando ser idénticas.

Aislamiento y caracterización de hanphyllina 115.

Las fracciones 124-160, eluidas con hex-AcOEt (4:1) dieron, después de tratar con carbón activado y purificar por cromatografía en columna, 30 mg de 115 (0.00013% de peso seco) con pf. de 179°C, la cual se identificó por comparación directa con una muestra auténtica aislada de *Artemisia klotzchiana*⁽⁴⁰⁾.

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3477, 3399, 2911, 1744, 1661, 1412, 1291, 1249, 1146, 1059, 949, 664.

* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 6.24 (3H, d, J=4Hz, H-13'), 5.5 (1H, d, J=3.5 Hz, H-13), 4.71-4.96 (2H, m, H-1 y H-5), 4.55 (1H, dd, J=10Hz, H-6), 4.23 (1H, dd, J=1, 11Hz, H-3), 2.86 (1H, m, H-7), 1.71 (3H, d, J=1Hz, H-15), 1.44 (3H, d, J=1Hz, H-14).

Obtención del ácido 12-oxo-ent-kaur-9(11),16-dien-19-oico 55 y 8-epoxi-angeloil-14-acetoxi-eupatólida 116.

Las fracciones 169-193 (6.5 g) de la columna original, se re-cromatografiaron en 180 g de sílica gel, la elución se llevó a cabo con CH₂Cl₂ y cantidades crecientes de (CH₃)₂CO. De las fracciones eluidas con CH₂Cl₂-(CH₃)₂CO (95:5) cristalizaron 52.5 mg de 55 (0.0013% de rendimiento del peso seco) Pf. 270°C.

- * IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3427, 2955, 1720, 1644, 1594, 1146.
- * EM m/z (int. relativ.): 330 (0.3) $|M|^+$, 314.2 (79.6), 91.1 (93.7), 43.2 (60.1), 41.2 (100).
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 5.70 (1H, da, J=1Hz, H-11), 5.18 (1H, sa, H-17), 4.93 (1H, sa, H-17'), 3.33 (1H, m, H-13), 1.25 (3H, s, CH₃-C₄), 1.12 (3H, s, CH₃-C₁₀).

Este compuesto se caracterizó empleando los métodos convencionales, y por comparación directa con una muestra auténtica⁽²⁸⁾.

Las fracciones eluidas con CH₂Cl₂-Me₂CO (4:1) de esta cromatografía, se trataron con carbón activado obteniendo 92 mg de 116 (0.0023% de peso seco).

Pf. 122°C

- * UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (e): 207 (20 800).
- * IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3016, 2942, 1757, 1665, 1237, 1143, 961.
- * EMIQ m/z (int. relativ.): 405(43) $|M+1|^+$, 289.2 (21.5), 230 (15.4), 229 (100).
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) : Tabla 3 espectro 3.

Aislamiento y caracterización de 8 β -(epoxiangeloiloxi)-14-acetoxi-tithifolina 118.

De las fracciones 213-39 de la columna inicial, cristalizaron espontáneamente 900 mg de 118 como cristales incoloros con pf de 213-214 sucesivas cristalizaciones de las aguas madres con (CH₃)₂CO-Et₂O dieron 800 mg adicionales del compuesto, el rendimiento total fue de

1.7 g (0.042% de peso seco).

* IR $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3029, 2974, 1757, 1669, 1450, 1261, 1139, 960.

* $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = 5.57$ (c 0.1256).

* EM m/z (int. relativ.): 420 (0.3) $|M|^+$; 105 (45); 95 (49); 91 (11)
81.1 (13.2); 55.1 (10.3); 43.1 (100).

* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) : Tabla 3

* RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃) : Tabla 4

Este compuesto fue caracterizado por comparación de sus propiedades físicas y espectroscópicas con las reportadas.⁽⁴¹⁾

Obtención de clovandiol 88, 88-(epoxiangeloiloxi)-14-hidroxi-tithifolina 117 y Budleína B 40.

Las fracciones 202-212 de la columna original, se reunieron y concentraron a presión reducida para dar 4.18 g de residuo, el cual se aplicó a una columna de Si-gel (200 g) que se eluyó con CH₂Cl₂-Me₂CO (98:2), se combinaron, y el residuo resultante (105 mg) se purificó por CCF preparativa de sílica gel, las placas se eluyeron con hex-AcOEt (3:2) y se extrajeron de la manera usual para dar 50 mg de 88 que fué identificado por comparación directa con una muestra auténtica. Al concentrar las fracciones 260-271, eluidas con hex-AcOEt (3:2), de la columna original, cristalizaron 1.45 g de 117 pf. 165-168°C.

* $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} = -1.348$ (c 0.445).

* UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) : 205 (13858).

- * IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3500, 2960, 1764, 1725, 1669, 1298, 1133, 957.
- * EM m/z (int. relativ.): 378 (0.2) $|\text{M}|^+$, 107 (25), 71 (13), 55.1 (21.7), 41.2 (28.5), 43.2 (100).
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl_3): Tabla 3, espectro 1.
- * RMN¹³C (20 MHz, Py-d_5): Tabla 4, espectro 2.

Finalmente, las fracciones 280-298 de la columna inicial que fueron eluidas con hex-AcOEt (3:7) dieron, por cristalización espontánea 6.66 g (0.166% del peso seco) de 40. Pf 163-165°C también identificada por comparación directa con una muestra auténtica (IR paralelo)

Metilación del ácido 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico.

Una solución de 52 (80 mg) en Et_2O se trató con CH_2N_2 a 5°C. La mezcla de reacción se dejó toda la noche, se evaporó y el residuo se cristalizó para dar 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oato de metilo 125, pf 170°C.

- * EM m/z (int. relativ.): 430 (0.6) $|\text{M}|^+$, 329 (28) $|\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}|^+$, 161 (62.1), 148.2 (100), 91 (38), 83 (49), 55.2 (75), 43 (55.1).

Hidrólisis del 15 α -tigloiloxi-9 β -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oato de metilo 125.

El compuesto 125 (60 mg) se trató con KOH-MeOH al 5% bajo reflujo por 2 hs. Después del trabajo de purificación usual se obtuvieron

10 mg de 15 α ,9 β -dihidroxi-enz-kaur-16-en-19-oato de metilo 126, pf. 177-179°(lit⁽²⁰⁾ 177-180°C) e identificado por comparación con una muestra auténtica.

Acetilación de 8 β -epoxiangeloiloxi-14-hidroxitithifolina 117.

A una solución de 117 (20 mg) en 1 ml de piridina se le adicionó 1 ml de Ac₂O. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por una hr., procediendo de la manera usual, se obtuvieron 18 mg del derivado acetilado idéntico en todos los aspectos al producto natural 118.

Epoxidación de 8-epoxiangeloil-14-acetoxieupatólida 116.

A una solución de 100 mg de 116 en CHCl₃ se adicionaron 100 mg de ácido m-cloroperbenzoico. Después de 12 hs. de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó de la manera usual obteniéndose 60 mg de 118 idéntico con el producto natural.

Tratamiento de 8 β -epoxiangeloiloxi-14-acetoxi-tithifolina 118 con HCl

80 mg de 118 se trataron con HCl gaseoso a -5°C por 2 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se lavó 3 veces con NaHCO₃ acuoso, las fases orgánicas se reunieron, se secaron y evaporaron. El residuo se cromatografió en una columna de sílica gel, usando hex-AcOEt (3:1) como eluyente. De las fracciones más polares cristalizaron 43 mg de 129 el cual se recrystalizó de iPr₂O-ME₂CO para dar cristales de Pf. de 220-222°C.

* IR (CHCl₃) ν_{\max} cm⁻¹: 3560, 1765, 1740, 1735, 1640.

- * EMIQ m/z (int. relativ.): 459 (9) $|M+1|^+$, 457 (29), 439 (15), 417 (34). 415 (92), 391 (10), 379 (32), 305 (33), 263 (42), 246 (18), 227 (100), 107 (5).
- * Análisis Elemental: Encontrado: C, 58.18%; H, 6.44%; $C_{22}H_{29}O_8Cl$
Calculado: C, 57.90%; H, 6.30%
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 6.32 (1H, d, J=3.5 Hz, H-13), 5.72 (1H, m, H-8), 5.62 (1H, d, J=3.5 Hz, H-13'), 5.37 (1H, dq, J=10,1 Hz, H-5), 5.12 (1H, dd, J=9, 10 Hz, H-6), 4.16 (1H, d, J=9 Hz, H-14a), 4.01 (1H, d, J=9 Hz, H-14b), 3.25 (1H, m, H-9a), 2.93 (1H, c, J=7Hz, H-3'), 2.05 (3H, s, CH₃CO), 1.84 (3H, d, J=1 Hz, 15 CH₃), 1.48 (3H, J=7Hz, 4'CH₃), 1.31 (3H, s, 5'CH₃).
- * RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃) δ : 173.32 (s, C-1'), 170.69 (s, CH₃CO), 168.77 (s, C-12), 144.57 (s, C-4), 135.41 (s, C-11), 124.93 (d, C-5), 122.21 (t, C-13), 77.34 (d, C-3'), 73.75 (d, C-6), 69.93 (d, C-2'), 66.88 (d, C-1), 64.85 (t, C-14), 62.29 (d, C-8), 59.85 (s, C-10), 53.21 (d, C-7), 38.23 (t, C-9), 35.80 (t, C-3), 24.53 (c, C-5'), 22.11 (t, C-2), 20.81 (c, CH₃CO), 18.19 (c, C-4'), 17.18 (c, C-15).

3.4b *Viguiera linearis*

La *Viguiera linearis* (Cav.) Sch. Bip. se colectó a 4 Km al este de Nopala, Hidalgo, el 19 de agosto de 1982, la muestra botánica fue depositada en el Herbario Nacional, Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México (Guillermo Delgado, colección No. 1150).

Las partes aéreas y secas (1.5 Kg) se extrajeron 3 veces con una mezcla de CH_2Cl_2 -MeOH (1:1) a temperatura ambiente, los extractos se reunieron y concentraron a presión reducida obteniendo 70 g de extracto total.

El extracto total se percoló a través de una columna de vidrio empacada con una mezcla de Si-gel y tonsil (2:1) y eluida, primero, con hex-AcOEt (9:1), hex-AcOEt (1:1), y después con hex-AcOEt (1:2).

Las fracciones eluidas con hex-AcOEt (9:1) se reunieron y concentraron obteniendo 7.95 g de residuo, el cual se recromatografió en una columna empacada con 300 g de Si-gel, usando como eluyente inicial una mezcla de hex-AcOEt (9:1) e incrementando la polaridad con AcOEt. Algunas de las fracciones eluidas con hex-AcOEt (6:4) mostraron una mancha homogénea en CCF por lo que se reunieron y concentraron a presión reducida, del extracto resultante (944.5 mg) precipitaron espontáneamente, después de decolorar con carbón activado, 78.9 mg de ácido 16 α -hidroxi-ent- kauranoico 119, p f. 275-279°C que fué caracterizado por comparación de las propiedades físicas y químicas del producto natural y de su metil éster obtenido por tratamiento de 119 con CH_2N_2 , con las informadas en la literatura (Lit.⁽⁴²⁾ 281-283°C).

- * IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3458, 1701, 1445, 1117.
- * EM m/z (int. relativ.): 320 (4) $|M|^{+}$; 302 (73) $|M-18|$; 287 (18) $|M-18-15|$; 262 (72); 121.2 (85); 109 (80); 94 (83); 43 (100).
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃+DMSO) δ : 0.96 (3H, s, Me-C-10), 1.19 (3H, s, Me-C-4), 1.34 (3H, s, Me-C-16).
- * RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃+DMSO) δ : 39.40 (t, C-1), 19.0 (t, C-2), 37.98 (t, C-3), 43.09 (s, C-4), 56.53 (d, C-5), 22.02 (t, C-6), 40.58 (t, C-7), 44.92 (s, C-8), 55.86 (d, C-9), 41.99 (s, C-10), 18.09 (t, C-11), 26.66 (t, C-12), 48.08 (d, C-13), 37.25 (t, C-14), 57.75 (t, C-15), 77.44 (s, C-16), 24.36 (c, C-17), 28.78 (c, C-18), 178.82 (s, C-19), 15.19 (c, C-20).

Ester metílico de 119: Pf. 154-158°C.

- * IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1729, 3500, 1443, 1115.
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 0.83 (3H, s, Me-C-10), 1.15 (3H, s, Me-C-4), 1.35 (3H, s, Me-C-16), 3.62 (3H, s, CH₃CO).

Las fracciones eluidas con hex-AcOEt (1:1) de la cromatografía original, se combinaron y concentraron obteniendo 11.3 g de residuo, el cual se aplicó a una columna de cromatografía empacada con 340 g de sílica gel y eluida con un gradiente de CH₂Cl₂-Me₂CO.

De algunas de las fracciones eluidas con CH_2Cl_2 - $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (95:5) cristalizaron 45 mg de acetil leptocarpina 34, pf. 216-218°C y 28 mg de viguistenina 27, Pf. 207-209°C identificadas por comparación directa (IR paralelo, pfm) con muestras auténticas.

De las fracciones eluidas con CH_2Cl_2 - $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (9:1) de esta recromatografía cristalizaron 33 mg de leptocarpina 33, pf 211-13°C identificada también por comparación directa con una muestra auténtica⁽²¹⁾.

Algunas fracciones eluidas con CH_2Cl_2 - $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (8:2) y que presentaron una mancha homogénea en CCF se reunieron y purificaron por cromatografía en capa fina preparativa (CH_2Cl_2 - $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ 9:1, 2 veces) obteniendo 12 mg de clovandiol 88, pf. 152-3°C identificada por comparación directa con una muestra auténtica.

Las fracciones eluidas con hex-AcOEt (1:2) de la cromatografía original, se reunieron y concentraron a presión reducida para obtener 15 g de residuo; el cual se recromatografía en una columna empacada con 450 g de Si-gel y eluida con hex-AcOEt (1:1). De las fracciones más polares de esta recromatografía cristalizaron 180 mg de budleína B 40, pf. 162-63° identificada por comparación directa con una muestra auténtica. También las fracciones más polares de esta cromatografía que mostraban una mancha homogénea en CCF, se combinaron y concentraron y el residuo (388 mg) se recromatografió en una columna de Si-gel eluida con hex-AcOEt (4:5) obteniendo un residuo que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hex-AcOEt 4:5, 2 veces) obteniendo 17 mg de 15-hidroxiacetilerioflorina 121, pf 244-8°C (iso- Pr_2O - $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$) $\text{CH}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_8$.

$[\alpha]_D^{25} -69.4$ (MeOH, C 0.167).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3550, 1755, 1725, 1660, 940, 890

EM (rel. int., 75 eV) m/z: 406 $[M]^+$ (<1), 337(25), 83(70), 69(100),
44(85), 43(79).

Análisis Elemental: Encontrado: C, 62.10; O, 31.30; H, 6.66

Calculado: C, 62.06; H, 6.45; O, 31.49

RMN¹H (CDCl₃, 80MHz) δ : Tabla 3 (espectro 4)

RMN¹H (CDCl₃, TAI, 80MHz) δ : Tabla 3 (espectro 5)

oxidación alílica de la acetilerioflorina 32

14 mg de 32, se pusieron a reaccionar con 10 mg de SeO₂ en 3 ml de dioxano y 1 ml de H₂O a temperatura ambiente por 15 horas. El residuo se aplicó a una placa de sílica gel preparativa eluída con CHCl₃-
(CH₃)₂CO 8:2 obteniéndose 5 mg de 120 idéntica en todos los aspectos con el producto natural.

3.4c *Viguiera latibracteata*.

La *V. latibracteata* (Mems1.) Blake, fué colectada en la carretera # 40(Durango-Mazatlán) en el Espinazo del Diablo, a aproximadamente 12 Km de la Ciudad de Durango, Dgo. México, el 18 de septiembre de 1983. La muestra botánica se depositó en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM (G. Delgado, colección No. 1157).

Las partes aéreas previamente secas del material vegetal (3.2 Kg) se extrajeron 2 veces con CHCl_3 - Me_2CO (7:3) a temperatura ambiente. Los extractos se reunieron y concentraron a presión reducida para dar 108 g de residuo. Este se adsorbió en 150 g de Si-gel y se aplicó a una columna de cromatografía empacada con 1.2 Kg de sílica-gel, utilizando un gradiente de elución de hexano-AcOEt, con cantidades crecientes de AcOEt. Se colectaron 174 fracciones de 1 lt.

Aislamiento de ac. *ent-kaur-16-en-19-oico* 44 y *zoapatlina* 120.

Las fracciones 13-29 (eluidas con hex-AcOEt, 9:1) presentaron en CCF una sola mancha por lo que se combinaron y concentraron, la cristalizaron con EtOH dió 2.4 g del ác. *ent-kaur-16-en-19-oico* 44 con p.f. 178-80° e identificado por comparación directa con una muestra auténtica. Las fracciones 30-40 (eluidas con hex-AcOEt 9:1) fueron una mezcla de dos compuestos, el extracto se concentró y se trató con diazometano en éter etílico, la mezcla metilada (3.99 g) se separó en sus componentes en una columna de sílica-gel (150 g), impregnada con AgNO_3 al 10% y usando hexano como eluyente. De las fracciones menos polares se obtuvieron 778 mg del metil éster del ácido *ent-kaur-16-en-19-oico*

44, pf. 83-85°C. De las fracciones más polares cristalizaron 209 mg de un compuesto que de acuerdo a sus propiedades físicas y espectroscópicas corresponde con la zoapatlina 120, con pf. 162-164°C (Lit⁽⁶⁷⁾ 168-169°C).

* $[\alpha]_D^{MeOH} -26.4$

* IR $\nu_{\max}^{CHCl_3} \text{ cm}^{-1}$: 1765, 1650, 1460, 1380, 1282, 1139.

* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 4.25 (2H, sa, H-17a y H-17b), 2.5 (1H, m, H-13), 1.16 (3H, s, ¹⁸CH₃), 1.10 (3H, s, ²⁰CH₃).

Aislamiento de los ácidos 15 α -angeloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 45 y 15 α -tigloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 46.

De las fracciones 41-49 (eluidas con hex-AcOEt 9:1) cristalizaron de EtOH 560 mg de un sólido de pf. 200-203°C que por CCF presentó una sola mancha, pero el análisis del espectro de RMN¹H reveló una mezcla 1:1 de los ácidos 15 α -angeloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 45 y 15 α -tigloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 46. La mezcla se separó por cristalización fraccionada de hex-EtOH cristalizando primero 45, pf. 187-188°C, idéntica a la aislada de *V. quinquerradiata*⁽²¹⁾.

* IR $\nu_{\max}^{CHCl_3} \text{ cm}^{-1}$: 3490, 1700, 1690, 1250, 900.

* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 6.08 (1H, m, H-3'), 5.34 (1H, sa, H-17a), 5.10 (1H, sa, H-17b), 5.05 (1H, sa, H-15), 2.77 (1H, m, H-13), 2.05 (3H, m, ^{4'}CH₃), 1.83 (3H, sa, ^{5'}CH₃), 1.22 (3H, s, ¹⁸CH₃), 0.88 (3H, s, ²⁰CH₃).

46 también cristalizó de la mezcla con pf. 171-174°C (lit.⁽⁶⁸⁾, 173-175°C).

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3310-2600, 1700, 1658, 1258, 1139, 910,

* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 6.84 (1H, m, H-3'), 5.33 (1H, sa, H-15), 5.12 (1H, sa, H-17a), 5.08 (1H, sa, H-17b), 2.80 (1H, m, H-13), 1.83 (6H, sa, ⁴CH₃), 1.23(3H, s, ¹⁸CH₃), 0.97 (3H, sa, ²⁰CH₃).

* EMIE m/z (int. relativ.): 400(7), 300(32), 285(25), 83(100), 44(59).

Aislamiento de estigmasterol 110 y β -sitosterol 111.

Las fracciones 59-65 (eluidas con hex-AcOEt 4:1), de la misma columna cromatográfica se combinaron para dar 31 g de residuo, el cual se recromatografió en 300 g de silica-gel, usando hexano como eluyente, obteniéndose 800 mg de estigmasterol 110, pf. 164-166°C (derivado acetilado: pf. 144°C) y 410 mg de β -sitosterol 111, pf. 139-40° (derivado acetilado: pf. 127-128°C). Estos compuestos se identificaron por comparación directa con muestras auténticas.

Aislamiento de 15 α , 16 α -epoxi-17-hidroxi-ent-kauran-19-oato de metilo 122a.

Las fracciones 106-109 eluidas con hex-AcOEt (7:3) de la columna original se trataron con CH₂N₂ etéreo, y se combinaron para dar 4.1 g de residuo, el cual se adsorbió en 5g de silica gel; éste se aplicó a una columna empacada con 200 g de silica gel con hex-AcOEt (95:5) como mezcla constante de elución. De las fracciones menos polares, se

obtuvieron 41.1 mg de 15 α ,16 α -epoxi-17-hidroxi-ent-kauran-19-oato de metilo 122a.

pf. 178-180°C lit.⁽⁴⁴⁾, 177-179°C.

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 2942, 1734.

* RMN¹H (80MHz, CDCl₃) δ : 4.04 (1H, d, J=13Hz, H-17a), 3.80(1H, d, J=13Hz, H-17b), 3.64 (3H, s, OCH₃), 2.94 (1H, s, H-15), 2.29 (1H, m, H-13), 1.19 (3H, s, ¹⁸CH₃), 0.83 (3H, s, ²⁰CH₃).

Las fracciones subsecuentes de esta recromatografía dieron 78 mg de 17-hidroxi-ent-kaur-15-en-19-oato de metilo 63a, pf. 129-31° (lit.⁽⁴⁴⁾, 129-131°C).

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3610, 1720, 1538.

* RMN¹H (80MHz, CDCl₃) δ : 5.33 (1H, sa, H-15), 4.19 (2H, sa, H-17a y H-17b), 3.62 (3H, s, OCH₃), 1.18 (3H, s, ¹⁸CH₃), 0.83 (3H, s, ²⁰CH₃).

* $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{MeOH}}$ -50.0 (c 0.31).

De las fracciones más polares de la misma recromatografía cristalizaron 86 mg de 15 α -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oato de metilo 49 pf. 108-111°C. [lit.⁽²⁶⁾, 111-112°C].

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3500, 1721, 1650, 1150, 914.

- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ: 5.22 (1H, sa, H-17a), 5.08 (1H, sa, H-17b), 3.80 (1H, sa, W^{1/2}=5Hz, H-15), 3.66 (3H, s, OCH₃), 1.20 (3H, s, ¹⁸CH₃), 0.86 (3H, s, ²⁰CH₃).

Aislamiento de niveusina C 17.

Las fracciones 127-136, eluidas con hex-AcOEt (3:2) se combinaron y concentraron, y el residuo (3.5 g) se recromatografió con el mismo sistema de disolventes como eluente, para dar 950 mg de niveusina C (17), la cual funde a una temperatura un poco mayor que la reportada anteriormente, pf 115-116°C [Lit.⁽⁴⁵⁾: 88-89°C].

- * IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm⁻¹: 3405, 3105, 1760, 1715, 1670, 1660, 1110, 980.
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ: 6.15 (1H, d, J=13Hz, H-13a), 6.08 (1H, ga, H-3'), 5.77 (1H, d, J=3 Hz, H-13b), 5.18 (1H, m, H-8), 5.56-5.52 (2H, m, H-5 y H-6), 4.28 (1H, m, H-7), 4.16 (1H; ta, H-1), 1.85 (3H, sa, H-15), 1.74-1.72 (6H, m, ⁴CH₃, ⁵CH₃), 1.51 (3H, s, ¹⁴CH₃).
- * RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃) δ: 170.3 (C-12), 166.8 (C-16), 140.3 (C-11), 139.8 (C-18), 136.4 (C-4), 128.7 (C-5), 127.3 (C-17), 123.2 (C-13), 106.6 (C-3), 86.6 (C-10), 77.7 (C-1), 75.6 (C-6), 71.9 (C-8), 50.0 (C-7), 44.9 (C-2), 39.7 (C-9), 22.3 (C-20), 22.1 (C-15), 20.5 (C-14), 15.7 (C-19).

Aislamiento de clovandiol 88 y 16 α ,17-dihidroxi-ent-kauran-19-oato de metilo 61.

Las fracciones 137-145 (1.5 g) de la cromatografía inicial se trataron con carbón activado y se recromatografió sobre sílica gel (40 g), eluyendo con CHCl_3 - $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (3:2) obteniéndose 634 mg de clovandiol 88, pf. 150-153°C. Identificada por comparación directa con una muestra auténtica.

Las fracciones 164-174 (eluidas con hex-AcOEt 1:1) de la cromatografía original se combinaron y trataron con carbón activado para dar 12.1 g de residuo, el cual se trató con CH_2N_2 etéreo. El residuo se aplicó a una columna cromatográfica empacada con 360 g de sílica gel y eluida con CHCl_3 - $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (3:1). Las fracciones iniciales de esta recromatografía que presentaron una sola mancha, se purificaron por CCF preparativa para dar 25 mg adicionales de clovandiol 88. Las fracciones subsecuentes dieron 245 mg de 16 α ,17-dihidroxi-ent-kauran-19-oato de metilo 61a.

pf. 149-151°C [lit.⁽⁴³⁾, 149-152°C].

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3610, 2940, 1715, 1450, 870.

* RMN¹H (80MHz, CDCl_3) δ : 3.78 (1H, d, J=10Hz, H-17a), 3.60 (1H, d, J=10Hz, H-17b), 3.66 (3H, s, OCH_3), 2.25 (1H, m, H-13), 1.19 (3H, s, $^{19}\text{CH}_3$), 0.85 (3H, s, $^{20}\text{CH}_3$).

* EMIE m/z (int. relativ.): 319 (100), 259 (31), 121 (43), 109 (30), 107 (29), 91 (31).

3.4. d' *Viguiera dentata*

La *V. dentata* se colectó en la carretera a Milpa Alta, Estado de México, aproximadamente 3 Km al N. de Cuijingo, en septiembre de 1982. Las partes aéreas de *V. dentata* se extrajeron con cloroformo de la manera usual (vide supra) y el extracto cloroformico (15 g) se adsorbió en 16 g de Si-gel y se aplicó a una columna empacada con 500 g de Si-gel y usando como eluyente inicial una mezcla de hex-AcOEt (95:5) e incrementando la polaridad con AcOEt, se colectaron 88 fracciones de 500 ml.

Obtención del ác. ent-kaur-9(11), 16-dien-19-pico 54.

De las fracciones 4-10 eluidas con la mezcla inicial cristalizaron espontáneamente 700 mg de 54, con pf. de 163-65°C, la recrystalización de las aguas madres con hex-MeOH proporcionó 420 mg adicionales, el rendimiento total fué de 1.120 g de 54 que se identificó por comparación directa del producto natural y de su éster metílico con muestras auténticas.

Aislamiento de la isoargentatina-B 123

Las fracciones 31-42 eluidas con hex-AcOEt (9:1) presentaron en CCF una mancha homogénea por lo que se reunieron y purificaron en una columna de cromatografía de Si-gel obteniéndose 145 mg de 123 con pf. 176-178°C que se identificó por comparación de sus propiedades físicas y espectroscópicas con las reportadas en la literatura⁽⁴⁶⁾.

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3532, 2962, 2876, 1698, 1463, 1380, 1114, 1055, 961.

- * EMIE m/z (int. relativ.): Tabla 5, Esquema 12
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ: (espectro 8); 4.62 (1H, ddd, J=14,10,2 Hz, H-16), 3.56 (1H, dd, J=12, 3 Hz, H-24), 0.85-1.25 (24 H, m, 8 Metilos).
- * RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃): Tabla 4, espectro 9.

Aislamiento del 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo cicloartano 124.

Las fracciones 70-123 eluidas con hex-AcOEt (4:1) se reunieron y concentraron, el residuo (2.62 g) se adsorbió en 3g de sílica gel y se aplicó a un columna de cromatografía empacada con 90 g de sílica gel, el eluyente utilizado fue una mezcla de CHCl₃-(CH₃)₂CO (97:3). De las fracciones de mediana polaridad de esta recromatografía cristalizaron 31.9 mg de 124 con pf 224-226 °C, que se identificó por el análisis de sus propiedades físicas y espectroscópicas.

- * IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3613, 2976, 2948, 1726, 1701, 1462, 1385, 1239, 1114, 936.
- * UV λ_{max} nm (ε): 202 (6700).
- * EMIE m/z (int. relativ.): Tabla 5, Esquema 13.
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ: (espectro 10). 4.56 (1H, ddd, J=8.4 Hz, H-23), 3.93 (1H, dd, J=7,4 Hz, H-24), 1.10 (24H, m, 8 Metilos).

Acetilación de 124

15 mg de 124 se trataron con 0.5 ml de Ac₂O y diez gotas de piridina, con agitación continua y a temperatura ambiente, por 6 hrs., la mezcla de reacción se purificó de la manera usual dando 8.3 mg del

derivado acetilado 130 con pf de 118-120°C.

- * IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2974, 2935, 1726, 1701, 1461, 1382, 1239, 1098.
- * EMIE m/z (int. relativ.): Tabla 5
- * RMN¹H (80 MHz, CDCl_3) δ : 4.94 (1H, dd, J=7,4 Hz, H-24), 4.62 (1H, ddd, J=8,4 Hz, H-23), 0.85-1.5 (24H, m, 8 Metilos), 2.04 (3H, s, CH_3CO).

3.4.e *Viguiera greggii*.

La *V. greggii* fué colectada en la carretera # 40 (Saltillo-Monterrey) aproximadamente 15 Km al Noreste de Saltillo, Coah., México, el 25 de julio de 1983. La muestra botánica se depositó en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM (G. Delgado, colección No. 1159).

El espécimen revisado de *V. greggii* (identificado previamente como *Zexmenia brevifolia* Gray) tiene el voucher GD 1160.

Las partes aéreas y secas de *V. greggii* (690 g) se extrajeron con CHCl_3 (2 veces) a temperatura ambiente dando 25.1 g de residuo. Este se adsorbió en 25 g de Sílica-gel y se aplicó a una columna de cromatografía de sílica-gel con hexano como eluente inicial y aumentando la polaridad con cantidades crecientes de AcOEt, se colectaron fracciones de 500 ml como sigue: 1-5 (hexano, 6-18 (hex-AcOEt 95:5), 19-33 (hex-AcOEt, 9:1), 34-48 (hex-AcOEt, 4:2), 44-63 (hex-AcOEt, 3:2), 64-72 (hex-AcOEt, 1:1), 72-76 (AcOEt).

Obtención de ác. *ent*-kaur-16-en-19-oico 44 y 15 α -angeloloxi-*ent*-kaur-16-en-19-oico 45.

Las fracciones 13-21 (3.2 g) se combinaron y recromatografiaron en una columna de sílica-gel (50 g) usando hexano como eluente constante, obteniéndose 1.9 g de ác. *ent*-kaur-16-en-19-oico 44, pf. 176-178°C, identificado por comparación directa con muestra auténtica.

Las fracciones 22-37 resultaron ser una mezcla de dos compuestos por lo que se reunieron para dar 1.6 g de residuo, el cual se recro-

matografió sobre sílica-gel (30 g) y se eluyó con hex-AcOEt (97:3), obteniéndose 330 mg adicionales de 44 y 490 mg del ácido 15 α -angeloiiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico 45, idéntico con el descrito anteriormente de *V. latibracteata*.

Las fracciones 51-57 (2.3 g) se combinaron y recristalizaron varias veces de $(\text{CH}_3)_2\text{CO}-i\text{Pr}_2\text{O}$ para dar 215 mg de zexbrevina 8. Pf 211-212°C [Lit. ⁽⁴⁷⁾ 211-212°C].

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1760, 1710, 1691, 1624, 1538.

* RMN¹H (80 MHz, CDCl_3) δ : 6.30 (1H, d, 3.2 Hz, H-13a), 6.00 (1H, m, H-3a'), 5.70 (1H, d, J=3 Hz, H-13b), 5.60 (1H, m, H-3b'), 5.54 (1H, sa, H-2), 5.14 (1H, m, H-8), 4.45 (1H, ddd, J=9,2,5 Hz, H-6), 3.30 (1H, m, H-7), 1.90 (3H, sa, ⁴CH₃), 1.38 (3H, s, ¹⁴CH₃), 1.34 (3H, d, J=7 Hz, ¹⁵CH₃).

Esta sustancia resultó ser idéntica con una muestra auténtica de este laboratorio.

Las fracciones 60-63 (1.9 g) se combinaron y recromatografiaron sobre sílica gel usando $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (9:1) como eluente constante. De esta recromatografía se obtuvieron 69 mg de zexbrevina B (15), pf 103-104 [Lit. ⁽⁶⁹⁾: 103-104].

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3550, 1770, 1710, 1660, 1640, 1605.

* RMN¹H (80 MHz, CDCl_3) δ : 6.25 (1H, d, J=2.5Hz, H-13a), 5.93 (1H, m, H-3a'), 5.65-5.61 (2H, m, H-5 y H-13b), 5.52 (1H, dq, J=1.5 Hz, H-3b')

5.35 (1H, ddq, J=4, 4, 2 Hz, H-6), 4.64 (1H, m, H-1), 4.20 (1H, m, H-7), 1.86 (3H, sa, H-15), 1.83 (3H, sa, $^{19}\text{CH}_3$), 1.55 (3H, s, $^{14}\text{CH}_3$).

Este compuesto es idéntico en todos los aspectos con una muestra auténtica.

3.4.f *Viguiera montana*

3.5 Kg de las partes aéreas y secas de *V. montana* colectadas en la carretera # 40, a 6 Km al oeste de la ciudad de Durango, Dgo., el 18 de septiembre de 1984 (una muestra botánica se depositó en el Herbario Nacional, Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México, G. Delgado, colección No. 1162), se extrajeron tres veces con una mezcla de CH_2Cl_2 -MeOH 1:1 a temperatura ambiente, los extractos se reunieron y concentraron a presión reducida para dar 113g del extracto total, el cual se adsorbió en 280 g de sílica gel y se anlizó en sus componentes por medio de una cromatografía en columna empacada con 1.5 Kg de Si-gel utilizando un gradiente de elución de hex-AcOEt con cantidades crecientes de AcOEt.

Las fracciones menos polares eluidas con hex-AcOEt (9:1) presentaron en CCF una mancha homogénea por lo que se reunieron y concentraron, el residuo así obtenido (6.25 g) se recromatografió en columna de sílica gel (200 g) eluida con una mezcla de hex-AcOEt (97:3). Las fracciones de menor polaridad de esta recromatografía dieron 2.5 g del ácidoent-kaur-16-en-19-oico 44 con pf. 138-140°C, identificado inequívocamente por comparación directa (ir paralelo) con una muestra auténtica.

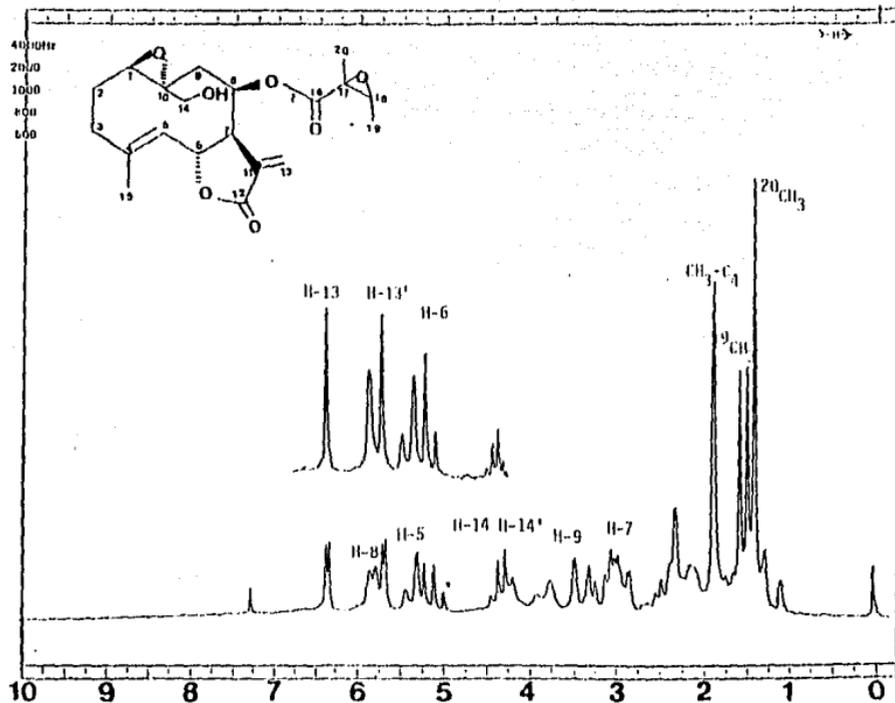
De las fracciones de mediana polaridad cristalizaron espontáneamente 190.1 mg de una mezcla de β -sitosterol 111 y estigmasterol 110, identificados por el análisis de los espectros de masas del producto natural y de los productos de acetilación⁽⁴⁷⁾.

En las fracciones de mayor polaridad precipitaron 2.69 g de un polvo amarillento amorfo que se descompone al fundir, este producto se purificó adsorbido previamente en sílice, por medio de una cromatografía en columna, empacada con 100 g de sílica-gel y eluida con una mezcla de CH_2Cl_2 - Me_2CO (4:1), obteniéndose 669 mg del glucósido de β -sitosterol 111b; el cual se identificó por comparación directa del producto natural y del tetraacetil derivado con muestras auténticas.

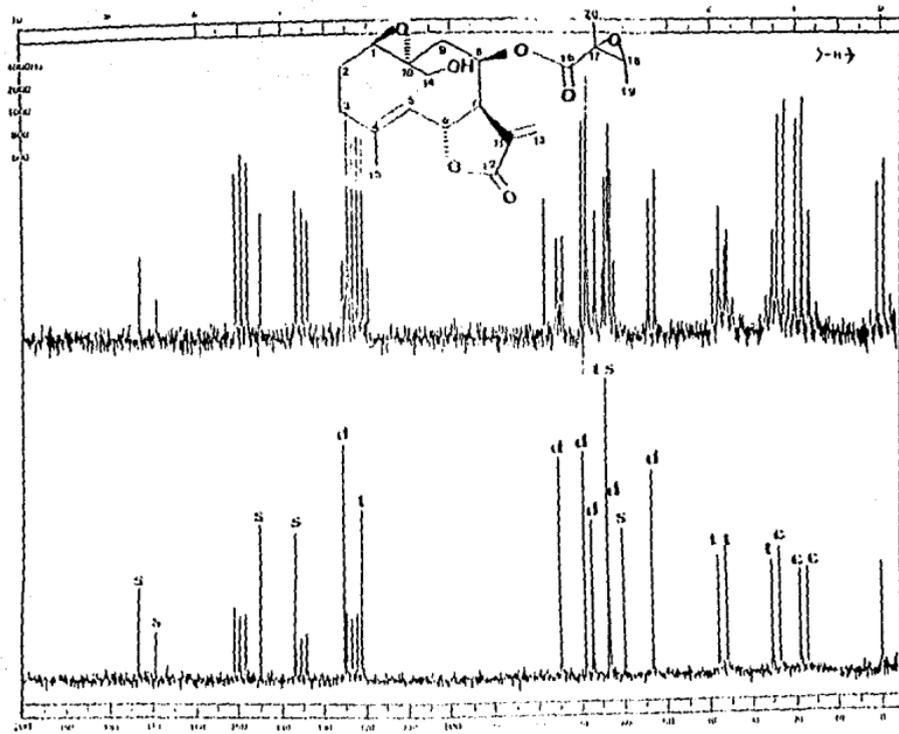
Acetilación del glucósido de β -sitosterol 111b.

227 mg de 111b se disolvieron en 2 mg de Ac_2O y 0.5 ml de piridina, y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 14 hrs después de efectuar el método de purificación usual, el residuo se cristalizó para dar el tetraacetato del glucósido de β -sitosterol 111c con pf. de 159-161°C identificado por comparación directa con una muestra auténtica.

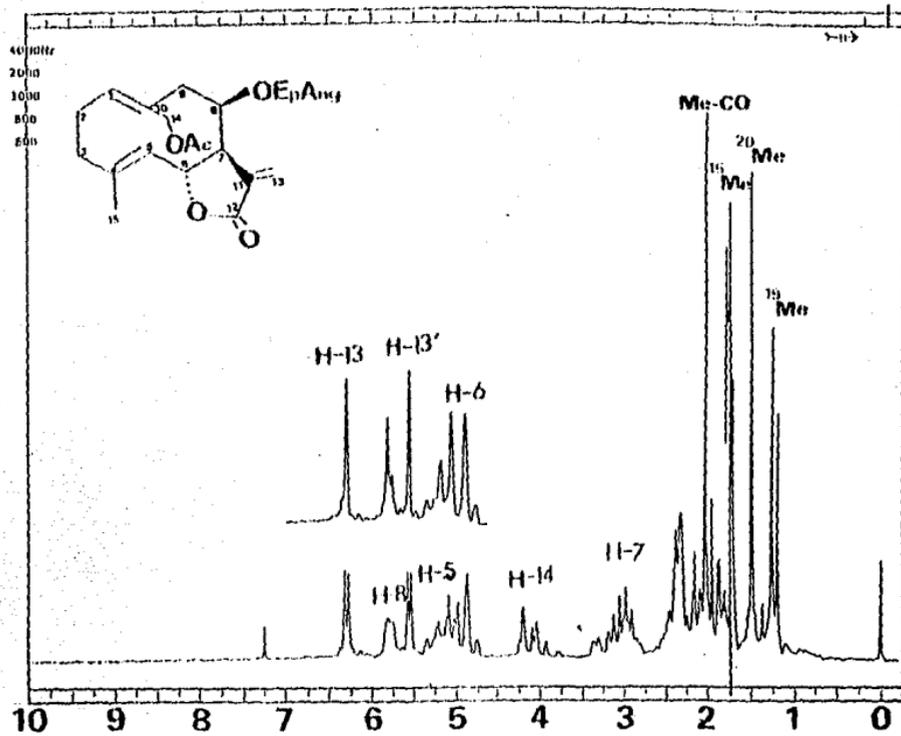
3.5. ESPECTROS



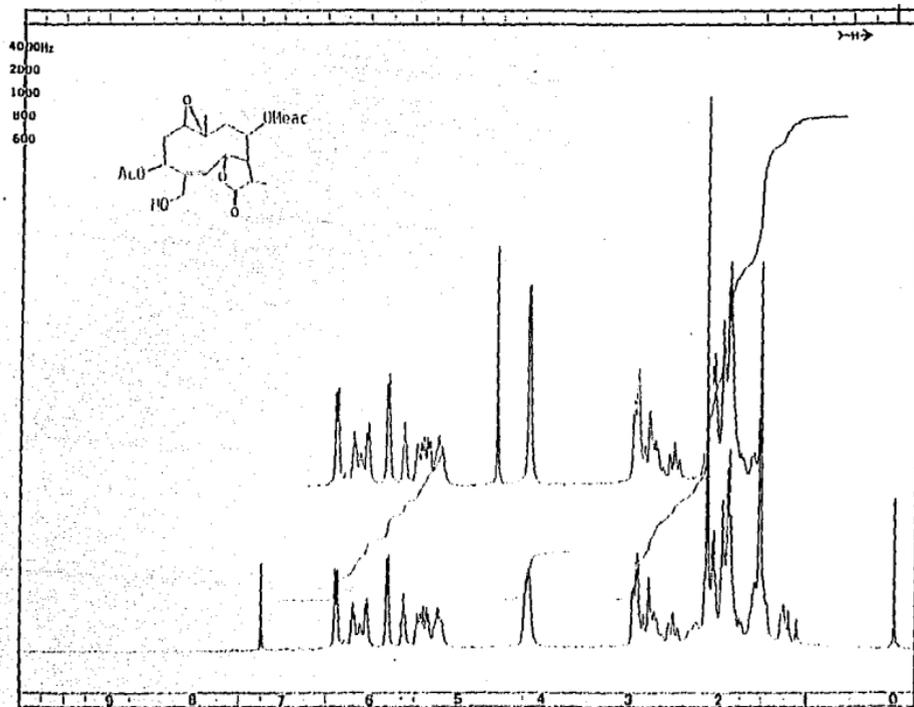
ESPECTRO 1. RMN¹H (CDCl₃) DE LA 8 β -(Epdng)-14-HIDROXI-TITILFOLINA 117.



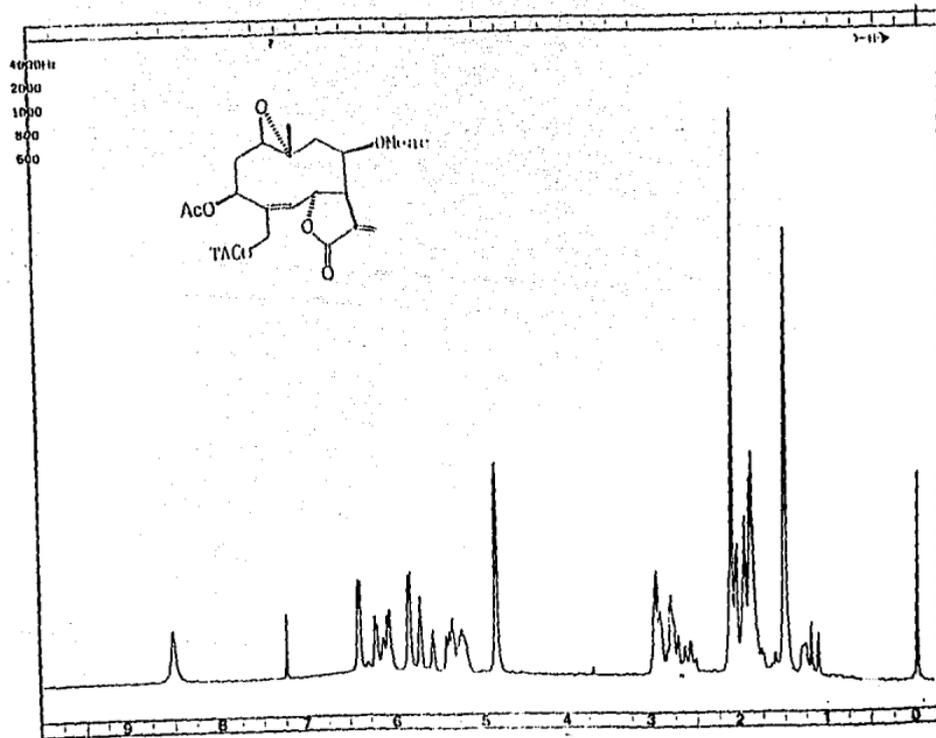
ESPECTRO 2. RMN ¹³C (Py-d₅) DE LA 14-HIDROXI-1-CPDOLBHA 117.



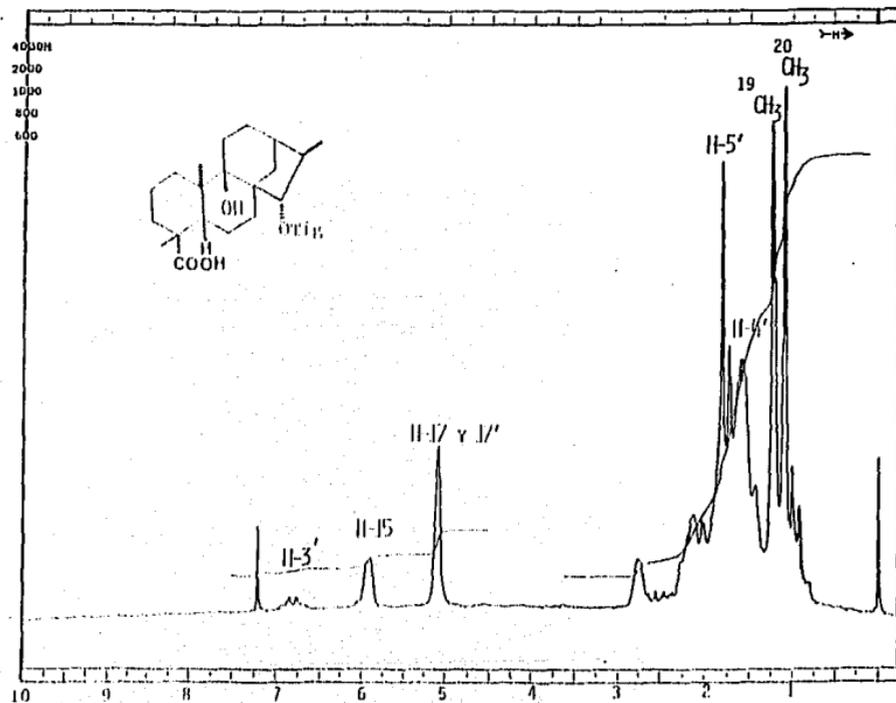
ESPECTRO 3. RMN¹H (CDCl₃) DE LA 8-(EPOXIANGELOLIL)-14-ACETOXI-EUPATOLIDA 116.



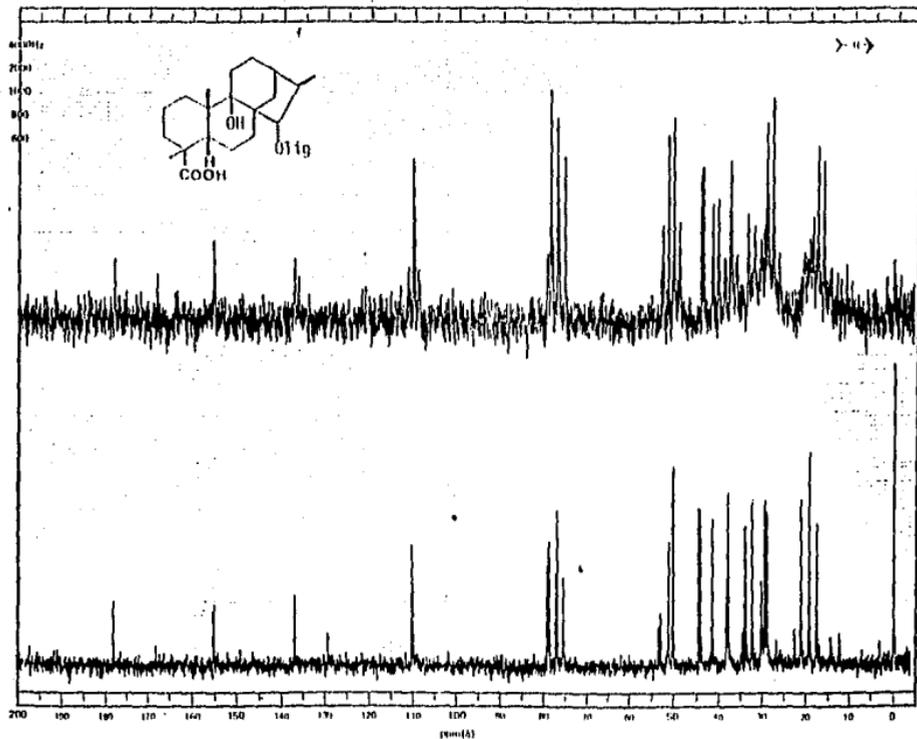
ESPECTRO 4 RMN¹H DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-ERIOFLORINA 121 EN CDCl₃.



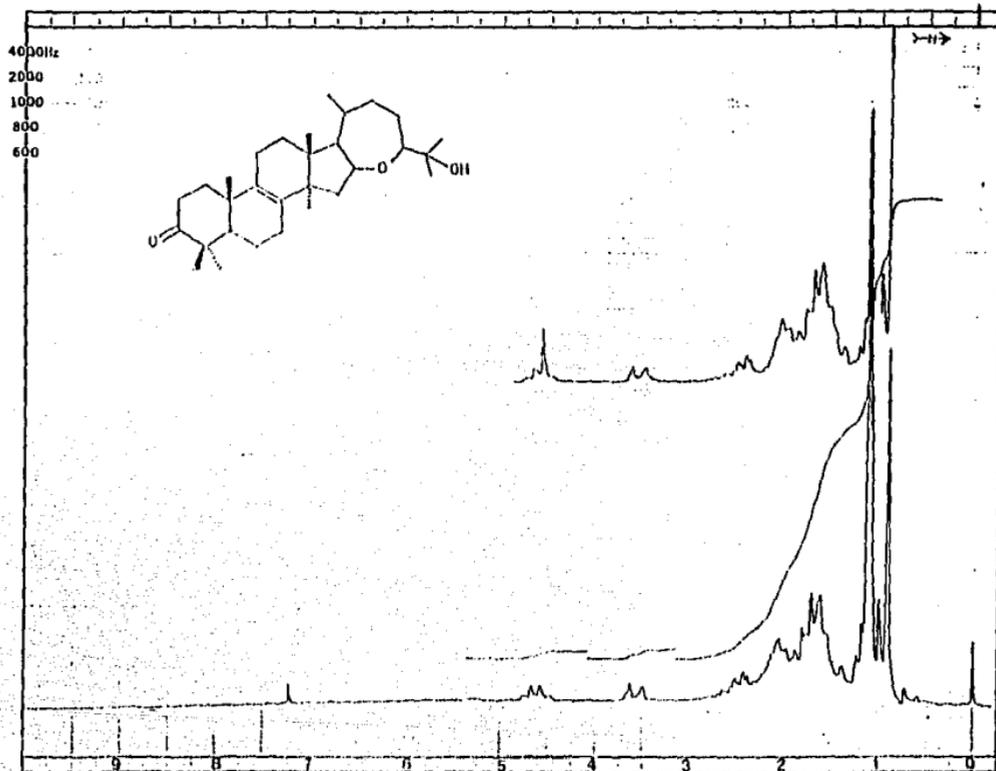
ESPECTRO 5. RMN¹H (CDCl₃+TMS) DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-ERLOTOFLORINA [2].



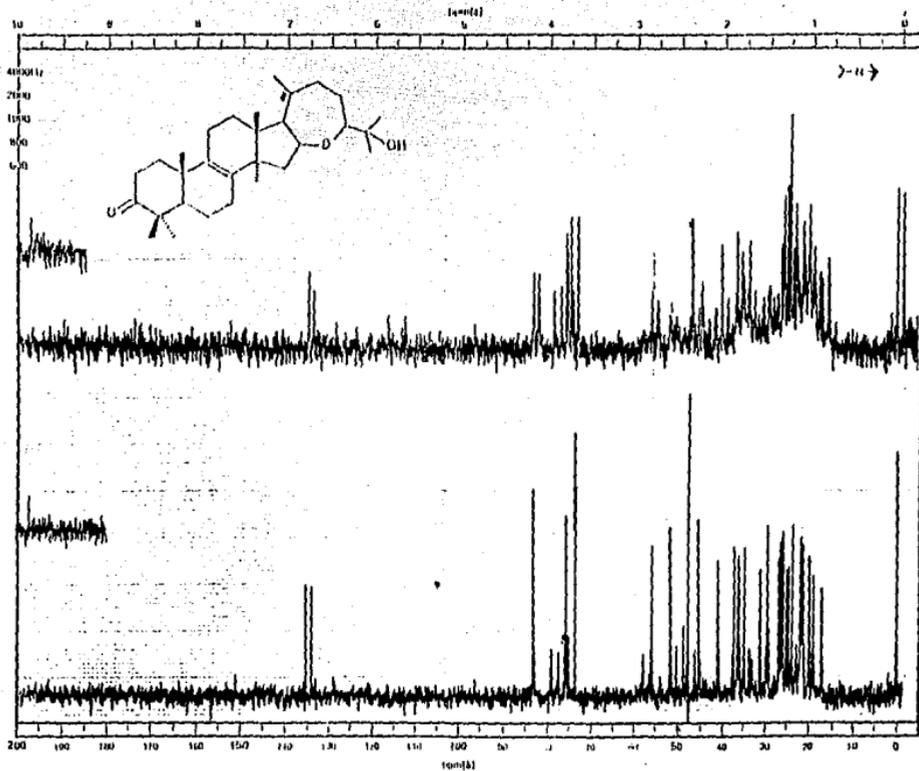
ESPECTRO G. RMR ¹H DEL ACIDO 15α-TIGLOILOXI-9β-HIDROXI-ENT-KAUR-16-EN-19-OICO 52.



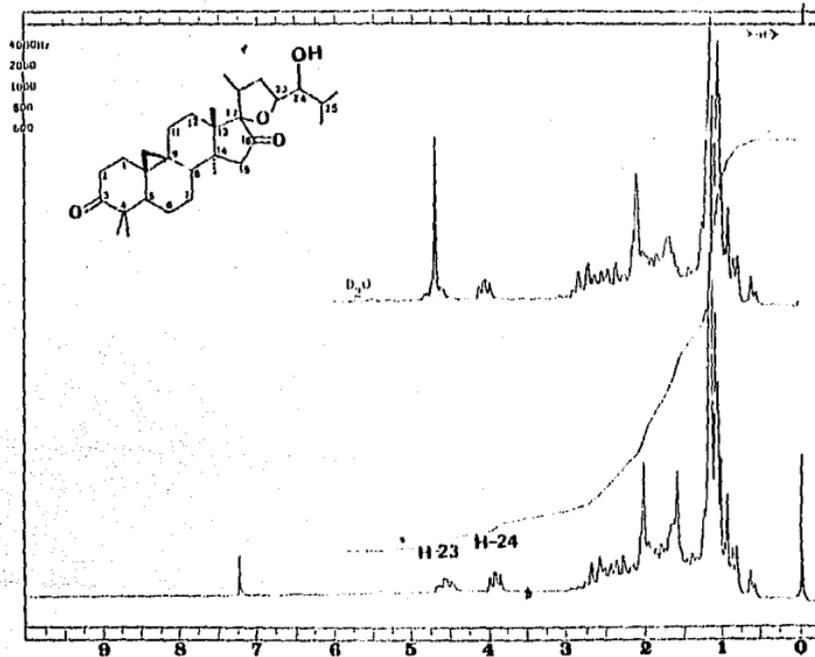
ESPECTRO 7. RMN ^{13}C (CDCl_3) DEL ACIDO 15 α -TIGLOILOXI-9 β -HIDROXI-ENT-KAUR-16-EN-19-OICO 52.



ESPECTRO 8. RMN H DE LA ISOARGENTATINA B 123.



ESPECTRO 9. RMN ^{13}C (CDCl_3) DE LA ISOARGENTATINA B 123.



ESPECTRO 9A. RMN^1H (CDCl_3) del 24-HIDROXI-17,23-EPOXI-3,16-DIOXO-CICLOARTANO (124).

3.6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- The Biology and Chemistry of the Compositae (Heywood, V. H., Harborne, J.B. and Turner, B.L., eds.) Vol. 2, 1973 Academic Press.
- 2.- Blake, S. F., A revision of the genus *Viguiera*, Contrib. Gray Herb. Harv. Univ. (1918), 54, 1.
- 3.- Delgado, G. Las Lactonas Sesquiterpénicas en Cinco Especies del género *Viguiera* (Compositae, Heliantheae). Implicaciones Quimio-taxonómicas. Tesis de Maestría U.N.A.M. (1981).
- 4.- Blake, S. F., A Revision of the genus *Viguiera*. Contib. Gray Herb. Harv. Univ. (1918), 54, 11.
- 5.- Stuessy, T.F., En: The Biology and Chemistry of the Compositae (Heywood, V.H., Harborne, J.B. and Turner, B.L., eds.) Vol. 2 pag. 1151, Academic Press (1973).
- 6.- Shimokoriyama, H. and Geissman, T. A. Anthochlor Pigments. XIV. The Pigments of *Viguiera multiflora* (nut.) and *Baeria chrysostoma* (F. and M.), J. Org. Chem. (1960), 25, 1956.
- 7.- Romo de Vivar, A. y Delgado, G., Los Metabolitos Secundarios de *Viguiera* (Compositae, Heliantheae) Química e Implicaciones Quimio-taxonómicas., Bol. Soc. Chil. Quím. (1985), 30, 79.
- 8.- Cuevas, L. A., García Jiménez, F. y Romo de Vivar, A. Estructura de la Estenolobina. Rev. Latinoamer. Quím. (1972), 3, 22.
- 9.- Guerrero, C., Ortega, A., Díaz, E. y Romo de Vivar, A. Estructura de la viguifestenina y de la desacetil viguifestenina. Rev. Latinoamer. Quím. (1973) 4, 118.
- 10.- Guerrero, C., Santana, M. and Romo, J., Estudio Químico de la *Viguiera angustifolia* (H.B.K.) Blake. Rev. Latinoamer. Quím. (1976), 7, 41.
- 11.- Romo de Vivar, A., Guerrero, C., Díaz, E., Bratoeff, E. and Jiménez, L., The -ermacranólides of *Viguiera buddleiaciformis*. Structures of Budlein-A and Budlein-B., Phytochemistry (1976), 15, 525.

- 12.- Bohlmann, F., Zdero, Ch. und Mahanta, P., Neue Diterpene aus *Dimerophotheca* und *Viguiera* arten. Phytochemistry (1977), 16, 1073.
- 13.- Romo de Vivar, A., Delgado, G., Guerrero, C., Resendiz, J. y Ortega, A., Estudio de *Viguietas*. Estructuras de la Viguietina y Corrección de la Viguietina. Rev. Latinoamer. Quím. (1978), 9 171.
- 14.- Guerrero, C., Roche, P., Rosas, N. y Taboada, J., Diddí, G.M. y Téllez, J., Algunos Derivados de las Budleínas A y B y Actividad Citotóxica en las líneas Celulares de la Sustancia. Rev. Latinoamer. Quím. (1979), 10, 145.
- 15.- Ortega, A., Lara, R., Martínez, R. and Díaz, E. Sphaerocephalin, a Germacranolide Isolated from *Viguiera sphaerocephala*. Phytochemistry. (1980), 19, 1545.
- 16.- Romo de Vivar, A., Bratoeff, E., Ontiveros, E., Lankin, D.C. and Bhacca, N.S., Viguilenin, a Germacranolide and Diterpenes from *Viguiera linearis*. Phytochemistry, (1980), 19, 1795.
- 17.- Bohlmann, F., Jakupovic, J., Ahmed, M., Grenz, M., Suding, H., Robinson, M. and King, R. M., Germacranolides and Diterpenes from *Viguiera* species. Phytochemistry (1981), 20, 113.
- 18.- Delgado, G., Romo de Vivar, A. and Herz, W., Sesquiterpene Lactones from *Viguiera* species. Phytochemistry (1982), 21, 1305.
- 19.- Delgado, G., Romo de Vivar, A., Ortega, A., Cárdenas, J. and Schlemper, E.O., Diterpenoids from *Viguiera insignis*. Phytochemistry, (1983), 22, 1127.
- 20.- Delgado, G. and Romo de Vivar, A. Ent-kaurenoid Methyl Esters from *Viguiera stenoloba*., Structural Revision of Stenolobina and its Biomimetic Conversion to Zoapatlin. Chem. Lett. (1984), 1237.
- 21.- Delgado, G., Alvarez, L. and Romo de Vivar, A., Terpenoids and a Flavan-3-ol from *Viguiera quinqueradiata*., Phytochemistry, (1984), 23, 675.

- 22.- Bohlmann, F., Gerke, T., Jakupovic, J., King, R.M. and Robinson, H. Cadina-4,11-Diene from *Viguiera oblongifolia*. Phytochemistry, (1984), 23, 1183.
- 23.- Gershenzon, J., Lin, Y.-L., Mabry, T.J., Korp, J.D. and Bernal, I. Germacranolides from *Viguiera microphylla*. Phytochemistry (1984), 23, 1281.
- 24.- Lin, Y.-L., Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Furanoheliangolides from *Viguiera greggii*. Phytochemistry (1984), 23, 1967.
- 25.- Delgado, G., Romo de Vivar, A., Cárdenas, J., Perdea-Miranda, R. and Huerta, E. Ent-beyerene and ent-atisene Diterpenes from *Viguiera insignis*. Phytochemistry (1984), 23, 2285.
- 26.- Delgado, G., Alvarez, L. and Romo de Vivar, A. 15-oxo-Zoapatlin, a Diterpene Lactone from *Viguiera maculata*. Phytochemistry (1984), 23, 2674.
- 27.- Bohlmann, F., Zdero, Ch., Schmeda-Hirschmann, G., Jakupovic, J., Castro, V., King, R.M. und Robinson, H. Heliangolide, Trachyloban- und Villanoban- Derivative aus *Viguiera*-arten. Liebigs Ann. Chem. (1984), 495.
- 28.- Delgado, G., Cárdenas, H., Peláez, G., Romo de Vivar, A. and Pereda-Miranda, R. Terpenoids from *Viguiera excelsa* and *Viguiera oaxacana*. J. Nat. Prod. (1984), 47, 1042.
- 29.- Gao, F., Miski, M., Gace, D. A. and Mabry, T.J. Terpenoids Constituents of *Viguiera dentata*. J. Nat. Prod. (1985), 48, 316.
- 30.- Gao, F., Miski, M., Gace, D. A., Norris, J.A. and Mabry, T.J. Terpenoids from *Viguiera potosina*. J. Nat. Prod. (1985), 48, 489.
- 31.- Herz, W. and Kulanthaivel, P. Diterpenes from *Viguiera porteri* J. Nat. Prod. (1985), 48, 676.
- 32.- Schmeda-Hirschmann, G., Zdero, Ch., Baruah, R.N. and Bohlmann, F. Further Sesquiterpene Lactones from *Calea* and *Viguiera* species. Phytochemistry (1985), 24, 2019.

- 33.- Gao, F. and Mabry, T.J. An Acyclic Diterpene from *Viguiera deltoidea*. Phytochemistry (1985), 24, 3061.
- 34.- Gao, F. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones from *Viguiera deltoidea*. Phytochemistry (1986), 25, 137.
- 35.- Guerrero, E., Heliangolides and Acyclic Diterpene from *Viguiera guilliesii*. Phytochemistry (1986), 25, 748.
- 36.- Gao, F., Mabry, T.J., Bohlmann, F. and Jakupovic, J. Cycloartanone Derivatives from *Viguiera dentata*. Phytochemistry (1986), 25, 1489.
- 37.- Delgado, G. Comunicación personal.
- 38.- Sørensen, N.A. En: The Biology and Chemistry of the Compositae. (Heywood, V.H., Harborne, J.B. and Turner, B.L. eds.) Vol. I pag. 385, Academic Press. London (1977).
- 39.- Drodz, B., Grabarenyk, H., Samek, Z., Holub, M., Herout, V. and Sorm, F. On Terpenes CCKVI. Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium cannabinum* L. Revision of the Structure of Eupatoriopicrin. Collect. Czech. Chem. Commun. (1972), 37, 1546.
- 40.- Mata, R., Delgado, G. and Romo de Vivar, A. Sesquiterpene Lactones of *Artemisia klotzchiana*. Phytochemistry (1985), 24, 1515.
- 41.- Bohlmann, F., Ziesche, J., Robinson, H. and King, R.M. Seven Germacranolides and four eudesmanolides from *Tithonia rotundifolia*. Phytochemistry (1981), 20, 267.
- 42.- Serebryakov, E.P., Simolin, A.V., Kucherov, V.F. and Rosynov, B.V. New Metabolites of *Fusarium moniliform* Sheld. Tetrahedron (1970), 26, 5215.
- 43.- Kohda, H., Tanaka, O. and Nishi, K. Diterpene-Glycosides of *Stevia paniculata* Lag.: Structures of Aglycones. Chem. and Pharm. Bull. (1976), 24, 1040.
- 44.- Herz, W., Kulanthaivel, P. and Watanabe, K. Ent-kaurans and other Constituents of Three *Helianthus* species. Phytochemistry (1983),

22, 2021.

- 45.- Ohno, N. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones and Diterpene Carboxylic Acids in *Helianthus niveus* subspecies *Canesens*. Phytochemistry (1980), 19, 609.
- 46.- Romo de Vivar, A. y Matsubara, C. Los terpenoides de *Parthenium incanum*. Estudio Cristalográfico por Rayos X de Incanilina y Argentatina B. Rev. Latinoamer. Quím. (1986), 17, 7.
- 47.- Romo de Vivar, A., Guerrero, C., Díaz, E. and Ortega, A. Structure and Stereochemistry of Zaxbrevin, a 3(2H)-Furanone Germacranolide Tetrahedron (1970), 26, 1651.
- 48.- Laine, R.A. and Elbein, A.A. Steryl Glucosides in *Phaseolus aureus* Use of Gas Liquid Chromatography and Mass Spectrometry for Structural Identification. Biochemistry (1971), 10, 2547.
- 49.- Samek. On the validity of the cis/trans Lactone Rule for Allylic Coupling Constants of the α -exomethylene Protons in Natural Sesquiterpenic α -exomethylene γ -lactones. Collect. Czech. Chem. Commun. (1978), 43, 3210.
- 50.- Quijano, L. and Fischer, N.M. J. Nat. Prod. (1981), 44, 266.
- 51.- Bhacca, N.S., Wehrli, F.W. and Fischer, N.H. Carbon-13. Magnetic Resonance Study of Terpenoids I. An Application of Heteronuclear Selective Decoupling Experiments to the Spectral Assignments of Non Proton-Bearing Carbon-13. Resonances of a Germacranolide, Melampodin. J. Org. Chem. (1973), 38, 3618.
- 52.- Holub, M. and Samek, Z. Isolation and Structure of 3-epinobilin and 3-dehydronobilin-Other Sesquiterpenic Lactones from the flowers of *Anthemis nobilis* L. Revision of the Structure of Nobilin and Eucannabinolide. Collect. Czech. Chem. Commun. (1977), 42, 1053.
- 53.- Duskotch, R.W. and El-Ferally, F.S. The Structure of Tulipinolide and Epitulipinolide, Cytotoxic Sesquiterpenes from *Liriodendrum*

- tulipifera* L. J. Org. Chem. (1970), 35, 1928.
- 54.- Quijano, L., Calderón, J.S., Gómez, F. and Ríos, T. Montafrusin, a New Germacrolide from *Montanoa frutescens*. Phytochemistry (1979), 18, 843.
- 55.- Herz, W. and Kumar, N. Minor Sesquiterpene Lactones from *Helianthus pumilus*. Phytochemistry (1981), 20, 1339.
- 56.- Herz, W., Kumar, N. and Blount, J.F. A Thiol-Containing Ester Side Chain in a Sesquiterpene Lactone from *Eupatorium mikanoides*. Absolute Configuration of Deacetylepaserin and Its Congeners. J. Org. Chem. (1980), 45, 489.
- 57.- Herz, W., DeGoote, R., Murari, R., Kumar, N. and Blount, J.F. Sesquiterpene Lactones of *Eupatorium serotinum*. J. Org. Chem. (1976), 44, 2784.
- 58.- Tori, K., Horibe, I., Tamura, Y., Kuriyama, K., Tada, H. and Takeda K. Re-Investigation of the Conformation of Laurenobiolide, a ten-membered Ring Sesquiterpene Lactone by Variable Temperature Carbon 13 NMR Spectroscopy. Evidence for the Presence of Four Conformational isomers in Solution. Tetrahedron Lett. (1976), 387.
- 59.- Bohlmann, F., Suwita, A., Robinson, H. and King, R.M. Six Guaianolides from *Stylitrichum rotundifolium*. Phytochemistry (1981), 20, 1887.
- 60.- Martínez, R., Ayamante, I.S., Núñez-Alarcón, J.A. and Romo de Vivar, A. Leptocarpin and 17,18-dihydroleptocarpin, Two New Heliangolides from *Leptocarpha rivularis*. Phytochemistry (1979), 18, 1527.
- 61.- Gnecco, S., Poyser, J.P. and Silva, M. Sesquiterpene Lactones from *Podanthus ovatifolius*. Phytochemistry (1973), 12, 2469.
- 62.- Bohlmann, F., Jakupovic, J., Schuster, A., King, A.R. and Robinson, H. New Melampolides, Kaurene Derivatives and Other Constituents from *Ichthyothere* species. Phytochemistry (1982), 21, 2317.

- 63.- Ohno, N. and Mabry, T.J. Germacranolides in *Helianthus mollis*. Phytochemistry (1979), 18, 1003.
- 64.- Wehrli, F.W. and Wirthlin, T. Interpretación de Carbón-13 NMR Spectra. Edit. Heyden & Son Ltd. 1980.
- 65.- Bohlmann, F. and Zdero, C. Ein Neues Kurensaure- und ein Euparin Derivat aus *Oyedaea*-Arten. Phytochemistry (1979), 18, 492.
- 66.- Yamasaki, K., Kohda, M., Kobayashi, T., Kasai, R. and Tanaka, O. Structures of *Stevia*, Diterpene Glucosides. Application of ^{13}C NMR. Tetrahedron Lett. (1976), 1005.
- 67.- Caballero, Y. and Walls, F. Productos Naturales del Zoapatle (*Montanoa tomentosa* Cerv.). Bol. Inst. Quím. Univ. Nac. Autón. Méx. (1970), 22, 79.
- 68.- Tomasini, T.C.B. and Oliveira, M.H. On the Natural Occurrence of 15 α -tiglinoyloxy-kaur-16-en-19-oic acid. Phytochemistry (1979), 18, 663.
- 69.- Knight, S.A. The Carbon-13 NMR Spectra of Lanosterol, Euphadienol and Euphenol. Tetrahedron Lett. (1973), 83.
- 70.a) Muccino, R. and Djerassi, C. Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. CCXXXIX. Elucidation of the Ring D Cleavage in Lanostane. J. Am. Chem. Soc. (1974), 96, 556.
- b) Muccino, R.R. and Djerassi, C. Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. CCXL. The Effect of a 14 α -Angular Methyl Group upon the Mass Spectral Fragmentation of 11-and 7-keto Steroids. J. Am. Chem. Soc. (1973), 95, 8726.
- c) Boar, R.B. and Romer, R.C. Cyloartane Triterpenoids. Phytochemistry (1975), 14, 1143.

- 71.- Rodríguez-Hahn, L., Romo de Vivar, A., Ortega, A., Aguilar, A. y Romo, J. Determinación de las Estructuras de las Argentatinas A, B y C del guayule. Rev. Latinoamer. Quím. (1970), 1, 24.
- 72.- Debido a la poca cantidad de sustancia aislada, no fué posible efectuar reacciones, ni obtener el espectro de RMN¹³C que serían de mucha ayuda para esclarecer la estructura, por lo que se volverá a extraer la planta para obtener mayor cantidad de esta sustancia y poder comprobar o corregir la estructura propuesta (124).

4. PARTE 2. QUINIOTAXONOMIA DEL GENERO *Viguiera*.

4.1.. INTRODUCCION

Los sistemas filogenéticos de clasificación están basados esencialmente en estudios comparativos de las características morfológicas y anatómicas (macromoleculares) de las plantas, algunas de las cuales son de naturaleza muy general y sirven para la separación de grandes categorías tales como divisiones, clases y órdenes. Otras son menos generales, pero importantes para la delimitación de pequeños grupos de plantas (familias, subgéneros, etc.)⁽¹⁾.

La clasificación filogenética, por lo tanto, pretende indicar la relación de un taxón a otro, implicando el uso de caracteres de naturaleza morfológica, histológica, embriológica, serológica, química y genética, que son potencialmente aptas para construir un sistema de clasificación del reino vegetal.

La fitoquímica moderna se encuentra frecuentemente ligada con la taxonomía ya que puede proporcionar información adicional para la clasificación de grupos de plantas encontrados en la naturaleza.⁽²⁾

La contribución química a la taxonomía vegetal está basada en los constituyentes químicos de las plantas, ya que estas son la expresión final de una serie de procesos enzimáticos genéticamente controlados, y tienen la ventaja sobre las características morfológicas en que pueden describirse exactamente en términos de estructura y configuración por medio de fórmulas químicas definidas⁽³⁾. Estos estudios se han incrementado durante los últimos treinta y cinco años, debido a que las técnicas modernas de aislamiento y caracterización han

permitido implementar el análisis de éstos en las plantas. (4)

Actualmente, las enzimas se consideran importantes para la clasificación química de las plantas, más que los productos naturales de bajo peso molecular. Esto implica que puede generarse información de la investigación de los ácidos nucleicos, pero por ahora limitaremos la discusión a los metabolitos secundarios de las plantas. (5)

El uso sistemático de los caracteres químicos requiere de un conocimiento adecuado de la química, bioquímica y distribución de los metabolitos secundarios en la naturaleza por lo que se deben de tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1.- Muchos fitoconstituyentes varían en su distribución dentro de la planta. La cantidad y composición de las diferentes clases de compuestos tales como alcaloides, flavonoides, aceites esenciales y muchos otros, están gobernados por la edad de la planta o sus partes, su localización (componente geográfico) y su hábitat (componente ecológico)

La variación geográfica y ecológica tiene dos aspectos. Puede resultar de la plasticidad de genotipos individuales (modificaciones) o de una heterogeneidad genética de taxa. La variación genética en poblaciones locales es llamada polimorfismo genético. Las especies que comprenden varias razas o subespecies son llamadas politípicas. (6)

2.- Las analogías y homologías de caracteres químicos son solamente reconocidos si se tiene suficiente información biogenética, o plausibles hipótesis biogenéticas. Plantas diferentes algunas veces contienen sustancias, las cuales, aunque pertenecen a diferentes clases de

compuestos químicos son derivados de la misma ruta biosintética. Tales plantas contienen probablemente sistemas enzimáticos similares y los compuestos que producen pueden indicar una relación entre ellas.

3.- Frecuentemente, caracteres homólogos no pueden ser usados como indicadores de relaciones filogenéticas, ya que es muy común la convergencia metabólica, por lo que es necesario examinar varios tipos de caracteres.⁽⁵⁾ Es frecuente encontrar compuestos idénticos en plantas no relacionadas morfológicamente, esto puede deberse a que durante la evolución, las necesidades para la producción de algunos compuestos o grupos de ellos, relacionados biosintéticamente, han sido descubiertas separadamente en muchas plantas. Sin embargo, es altamente improbable que plantas no relacionadas pueden estar en posición del prerrequisito enzimático para sintetizar el mismo "espectro" de compuestos químicamente no relacionados de distribución intermedia.

4. Muchos metabolitos secundarios juegan diversos roles ecológicos y es importante tomar en consideración este factor.

5. Los cambios relativamente pequeños causados por mutaciones en una planta, pueden dar lugar a grandes diferencias en la producción de productos naturales debido, por ejemplo, al bloqueo de alguna ruta sintética, pueden resultar plantas con una química anormal, denominada divergencia química.

El surgimiento de diferentes clases de productos naturales como caracteres taxonómicos llevan a preguntar el nivel al cual fué usado más apropiadamente cada uno de ellos.

El perfil flavonoide fué utilizado para determinar especies afines y en la determinación de especies subgenéricas en el género *Tithonia*; ⁽⁷⁾ los terpenos volátiles en análisis de hibridación de poblaciones infraespecíficas; los alcaloides de tipo indólico, en la delimitación de géneros en las familias Loganiaceae y Apocynaceae ⁽⁸⁾. Gottlieb interpretó la filogenia en las bases del cambio de la química de las especies, de acuerdo a su teoría del "valor de supervivencia", protección contra ataques de insectos y del medio ambiente, resultando en el descubrimiento de diferentes sustancias consecutivas en la escala evolutiva. ⁽⁹⁾

Recientemente, las lactonas sesquiterpénicas de la familia Compositae fueron usadas en un análisis estadístico basado en las características estructurales y substitucionales como caracteres taxonómicos evaluados e interpretados filogenéticamente ⁽¹⁰⁾, demostrando que las lactonas sesquiterpénicas pueden ser analizadas de una manera consistente con los procesos usados para otros caracteres químicos y no químicos. Por otro lado, los estudios de variación infraespecífica de las lactonas sesquiterpénicas indicó que los diferentes elementos dentro de las especies complejas son con frecuencia definidos por distintas químicas, denominados quemotipos (o ecogenodemes). Tal uso analítico está restringido a nivel infraespecífico.

En un intento para definir el carácter químico, los compuestos aislados de una especie pueden ser interpretados de acuerdo a:

a) su tipo de esqueleto y b) las posiciones y tipos de sustituyentes

unidos al esqueleto molecular.

Entonces, el caracter químico para los compuestos no idénticos de diferentes especímenes puede asignarse basandose en el nivel de relación biosintética del esqueleto carbonado y los sustituyentes del mismo. Este sistema ha sido empleado para el estudio de flavonoides, alcaloides y otros productos naturales^(7,10).

Por lo tanto, cualquier metodología para manejar datos químicos basada en relaciones biogénéticas requiere de un esquema biogénético, mostrando la secuencia de precursores, intermediarios y productos, separados por etapas de reacción discreta⁽⁶⁾.

4.2. OBJETIVO.

El género *Viguiera* se encuentra ampliamente distribuido en el territorio mexicano, y en los últimos años ha sido objeto de análisis fitoquímico sistemático, por lo que los objetivos de la presente discusión son:

- a) Comparar la composición química (tipo de esqueleto y sustituyentes) de las especies analizadas hasta el momento, con la clasificación existente del género.
- b) Comparar los metabolitos secundarios presentes en el género con los reportados para los géneros relacionados filogenéticamente y sobre evidencias anatomomorfológicas.

En la Tabla 6 se muestra la división infragenérica del género *Viguiera* propuesto por Blake⁽¹²⁾.

TABLA 6. Subdivisión infragenérica de *Vigilana**

GENERO	SUBGENERO	SECCION	SERIE	ESPECIES	LOCALIZACION	ESPECIES ANALIZADAS
I. <i>Amphilepsia</i>				12	México	<i>V. latibracteata</i> <i>V. angustifolia</i> <i>V. budilianaformis</i> <i>V. hemleyana</i> <i>V. schultzii</i> <i>V. excelsa</i> <i>V. hypochlora</i>
		1. <i>Hypargyrea</i>		3	México	<i>V. hypargyrea</i>
			A Maculatae	7	México	<i>V. sphaerocephala</i> <i>V. insignis</i> <i>V. exiophora</i> <i>V. maculata</i> <i>V. quinqueadriata</i> <i>V. osaxana</i>
			B Grammatoglossae	11	México	<i>V. grammatoglossa</i> <i>V. cordiflora</i>
		2. <i>Chloraxia</i>	C Dentatae	9	México	<i>V. detroides</i> <i>V. dentata</i> <i>V. microphylla</i>
			D Pinnatilobatae	4	México	<i>V. pinnatilobata</i> <i>V. stenoloba</i>
			E Brevifolia	3	México	<i>V. gregii</i>
				8	México y Centroamérica	
		3. <i>Diplostichis</i>				
				7	México y Estados Unidos	<i>V. multiflora</i> <i>V. porterii</i>
II. <i>Calanticania</i>			A Tenuifoliae	4	Sudamérica	
			B Revolutae	3	Sudamérica	<i>V. gillesii</i>
		5. <i>Paradosa</i>	C Grandiflorae	11	Sudamérica	
			D Aureae	30	Sudamérica	<i>V. pazensis</i> <i>V. lanceolata</i>
			E Bracteatae	14	Sudamérica	<i>V. oblongifolia</i>
		6. <i>Leighia</i>		4	México	<i>V. linearis</i> <i>V. montana</i>
		7. <i>Tricophylla</i>		5	Sudamérica	
III. <i>Verbaesia</i>				5	Sudamérica	

* La subdivisión y el número de especies, son los establecidos por Blake.

4.3. DISCUSSION

Como se observa en la Tabla 6 , el género *Viguiera* se divide en tres subgéneros, los cuales a su vez, se subdividen en secciones y series. La discusión quimiotaxonómica del género se hará tomando como caracter taxonómico a los metabolitos secundarios de las especies analizadas hasta el momento (lactonas sesquiterpénicas y compuestos diterpénicos), relacionandolos con los diferentes grupos en que se divide el género.

Subgénero *Amphilepis*.

El subgénero *Amphilepis* está integrado por 12 especies reconocidas, de las cuales se han analizado hasta el momento siete de ellas, los resultados de estos trabajos (Tabla 7.) muestran una gran homogeneidad en cuanto a su composición química, ya que todas las especies analizadas contienen furanoheliangólidas y excepto la *V. latibracteata*, todas presentaron a la budleína A, o un derivado de ella (*V. hemsleyana*), como único constituyente. Por lo que el perfil fitoquímico encontrado podría sugerir una estrecha relación biogenética entre ellas.

Únicamente en dos especies (*V. latibracteata* y *V. excelsa*) se aislaron diterpenos, todos con esqueleto básico de *ent*-kaureno.

De acuerdo a la fitoquímica del subgénero, la presencia de 3(2H)-furanoheliangólidas, y particularmente la budleína A, podría considerarse como un caracter químico del grupo.

Tabla 7.

Subgénero *Amphilepis*

	Lactonas Sesquiterpénicas	Diterpenos
<i>V. latibracteata</i>	niveusina C	ác. ent-kaurenoico zoapatlina ác. 15 α -angeloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico. ác. 15 α -tigloiloxi-ent-kaur-16-en-19-oico. ác. 15 α ,16 α -epoxi-17-hidroxi-ent-kauran-19-oico. ác. 15 α -hidroxi-ent-kaur-16-en-19-oico. ác. 17-hidroxi-ent-kaur-15-en-19-oico. ác. 16 α ,17-dihidroxi-ent-kaur-19-oico.
<i>V. schultzei</i>	budleína A	
<i>V. excelsa</i>	budleína A	ác. ent-9(11),16-dien-19-oico. ác. ent-kaur-16-en-19-oico. ác. ent-12-oxo-kaur-9(11),16-dien-19-oico. ác. 16 α ,17-dihidroxi-ent-kauran-19-oico. ác. 12 β -hidroxi-ent-kaur-9(11),16-dien-19-oico. ác. 12 β -etoxi-ent-kaur-9(11),16-dien-19-oico.
<i>V. buddleiaeformis</i>	budleína A budleína B	
<i>V. hemsleyana</i>	17,18-dihidro- budleína A	
<i>V. hypochlora</i>	budleína A	
<i>V. angustifolia</i>	budleína A	

Tabla 8. ESPECIES ANALIZADAS DEL SUBGENERO CALANTICARIA.

SECCION	ESPECIE	GERMACROLIDAS	HELIANGOLIDAS	DITERPENOS
HYPARGYREA	<i>V. hypargyrea</i>	8 β -epoxiangeloiloxi-14-hidroxi-tithifolina.		Acido <i>ent</i> -kaurenoico
		8 β -epoxiangeloiloxi-14-acetoxi-tithifolina.		Acido 9 β -hidroxi-15 α -tigeloiloxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico.
		8-epoxiangeloil-14-acetoxi-eupatolida.		
		eupatolida		
		hanphyllina		
		budleina B		
CHLORACRA SERIE A	<i>V. sphaerocephala</i>	esphaerocephalina		
		desacetilesphaerocephalina.		
	<i>V. eriophora</i>		eriolforina	15-oxo-zoapatlina
			acetilerioflorina	Acido <i>ent</i> -kaurenoico
	<i>V. maculata</i>		17,18-dihidro-vigulepinina.	Acido 15 α -hidroxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico.
				15-oxo-zoapatlina
			Acido <i>ent</i> -kaurenoico	
			Acido 15 α -hidroxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico.	
<i>V. quinqueradlata</i>		budleina A	Acido 15 α -angeloiloxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico.	
		acetilleptocarpina	Acido 15 α -tigeloiloxi- <i>ent</i> -kaur-16-en-19-oico.	
		leptocarpina		
<i>V. oaxacana</i>			Acido <i>ent</i> -kaurenoico	
			Acido 9(11),16-dien- <i>ent</i> -kaurenoico	

SERIE B	<i>V. grammatoglossa</i>		Acido ent-kaurenico Acido estach-15-en-19-oico. estach-15-en-19-ol.
	<i>V. cordifolia</i>		Acido ent-kaurenico Acido estach-15-en-19-oico. estach-15-en-19-ol.
<hr/>			
		diversifolia	Acido ent-kaur-9(11),16-dien-19-oico. Acido 15 α -hidroxil-ent-kaur-16-en-19-oico. Acido 15-oxo-ent-kaur-16-en-19-oico. Acido trachilob \acute{a} nico
SERIE C	<i>V. dentata</i>		
	<i>V. deltoidea</i>	2',3'-dihidro-niveusina C. 2'3'-dihidro-niveusina B	Acido viguierico.
	<i>V. microphylla</i>	niveusina C 2',3'-epoxido. 1,2-dihidro-niveusina C 3 β -hidroxil-8 β -epoxiangeliloxil-costunolida.	
	<i>V. potosina</i>		Acido ent-kaur-16 α ,19-dioico. Acido ent-kaur-16 α -oico-19-ol. Acido ent-kaurenico Acido 15 α -hidroxil-ent-kaur-16-en-19-oico.

SECCION	ESPECIE	GERMACROLIDAS	HELIANGOLIDAS	DITERPENOS
CHLORACRA				
SERIE D	<i>V. pinnatifidata</i>		Desacetilviguestenina. Viguestenina.	Acido cis-ozico
	<i>V. stenoloba</i>		Desacetilviguestenina. Viguestenina.	Acido ent-kaurenico Estenolobina
SERIE E	<i>V. greggii</i>		Zexbrevina Zexbrevina B 1,2-dehidro-zexbrevina B.	

Tabla B (Continuación).

Subgénero Calanticaria. Tabla 8

La sección *Hypargyrea* cuenta con tres especies de las que únicamente se ha analizado fitoquímicamente una de ellas (*V. hypargyrea*), que presenta como constituyentes químicos a germacrólidas y diterpenos del tipo *ent*-kaureno (Tabla 4.2). Esta es la primera especie que contiene germacrólidas como único tipo de esqueleto de lactona sesquiterpénica además, es notable la existencia de germacrólidas hidroxiladas en C-3 y C-8 en una misma especie, hecho no observado en ninguna otra del género, pero sí en otras especies de grupos relacionados *vide infra*.

Por otro lado, las especies que contienen germacrólidas son relativamente pocas, en comparación con el número de especies que tienen heliangólidas en el género, y puesto que *V. hypargyrea* representa la primera especie analizada de la sección, resulta de interés la futura investigación de las dos especies restantes para comprobar la presencia de germacrólidas como característica de la sección.

La serie *Maculatae* de la sección *Chloracra* (subgénero *Calanticaria*) es la que más completamente se ha estudiado, ya que cuenta con siete especies, y se han analizado cinco de ellas (Tabla 8). Los resultados de estos estudios dieron una química no homogénea, al contrario de *Amphilepis*, ya que en unas especies se aislaron heliangólida exclusivamente (*V. ericophora*), heliangólidas y diterpenos en otra. En *V. sphaerocephala* se encontró una germacrólida como único constituyente y en dos especies se aislaron exclusivamente ácidos diterpénicos

(Tabla 8.). Estos resultados no permiten una generalización en cuanto a metabolitos comunes de acuerdo a la taxonomía de la sección, debido a la composición dispersa encontrada, aunque se puede inferir, con gran probabilidad, que la sección se caracteriza por sintetizar, en mayor parte, compuestos de naturaleza diterpénica, por lo que se propone una reinvestigación de algunas especies con la finalidad de determinar la presencia y/o ausencia de estos metabolitos no reportados en estudios previos.

Por otro lado, de las dos únicas especies analizadas de la serie Gramatoglossae (serie B) se aislaron exclusivamente ácidos diterpénicos con esqueleto de *ent*-kaureno y *ent*-estacheno, indicando tentativamente que en este grupo se encuentra como característica principal la biosíntesis de diterpenos con esqueleto de estacheno.

La serie Dentatae (serie C) presenta como constituyentes principales lactonas sesquiterpénicas del tipo de las tetrahidrofurano-heliangólidas, así como diterpenos con esqueleto de *ent*-kaureno, uan especie (*V. dentata*) presentó un diterpeno del tipo de los trachilobanos. Es importante señalar que en *V. dentata* se aislaron, de dos colecciones diferentes, triterpenos con esqueleto de cicloartanao en la primera⁽¹⁴⁾, y de lanostano (presente trabajo) en la segunda, estos compuestos son característicos de hongos y su presencia en otras especies de la serie podría tener significancia taxonómica.

Los datos químicos con los que se cuenta hasta ahora para esta serie permiten proponer a las tetrahidrofurano-heliangólidas (y sus

Tabla 9. Especies analizadas de algunas secciones poco estudiadas de Calanticaria.

SECCION	ESPECIE	LACTONAS SESQUITERPENICAS	DITERPENOS
Heliomeris	<i>V. multiflora</i>		-ácido <i>ent</i> -kaurenoico
			-ácido <i>ent</i> -kaurenoico
			-ácido 15 α -tigloiloxi- <i>ent</i> -kaurenoico.
	<i>V. porteri</i>		-ácido 15 α -angeloiloxi- <i>ent</i> -kaurenoico. -ácido 15 α -hidroxi- <i>ent</i> -kaurenoico. -ácido 17-hidroxi- <i>ent</i> -15-en-kaurenoico.
Paradosa	<i>V. gilliesii</i>	-niveusina B -niveusina B metilbutirato -niveusina A tiglato	-(E,E,Z)-3,7,11-trihidroxi-metil-15-metil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol.
	<i>V. lanceolata</i>	-17,18-dihidro-budleína A.	-ácido <i>ent</i> -trachilobánico.
		-isobutirato de atripliciolida -15-hidroxi-atrípliciolida	-ácido 14 α -angeloiloxi-trachilobánico. -ácido 14 α -isovaleriloxi-trachilobánico.
	<i>V. pazensis</i>		-ácido 14 α -isobutiroiloxi-trachilobánico. -ácido trachilobánico -13 α ,15 α -dihidroxi-villanobano.

SECCION	ESPECIE	LACTONAS SESQUITERPENICAS	DITERPENOS
	<i>V. oblongifolia</i>	<ul style="list-style-type: none"> - angelato de atripliciolida - 2-metil-butirato de atripliciolida. - cadina-4,11-dieno 	
	<i>V. linearis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - viguilenina angelato de atripliciolida - angelato de isoatripliciolida - budleína A - metacrilato de 15-hidroxi-atricpliciolida. - tigilato de 15-hidroxi-atricpliciolida. - acetil leptocarpina 	<ul style="list-style-type: none"> - ácido <i>ent</i>-kaurenico. - ácido <i>ent</i>-kaur-9(11),16-dien-19-oico. - ácido 12α-hidroxi-<i>ent</i>-kaurenico.
Leighia		<ul style="list-style-type: none"> - 4,5-dihidro-budleína A - eupatólida 	
	<i>V. montana</i>		- ácido <i>ent</i> -kaurenico.

Tabla 9 (Continuación).

derivados) como un caracter taxonómico de la serie Dentatae (C).

Las especies analizadas (*V. pinnatilobata* y *V. stenoloba*) de la serie Pinnatilobatae (serie D) presentan como característica principal, lactonas sesquiterpénicas de la serie de las heliangólidas y 3(2H)-furanona-heliangólidas, así como ácidos diterpénicos hidroxilados en C-9 (Tabla 8).

La única especie analizada perteneciente a la serie Brevifolia (serie E), la *V. greggii* (presente trabajo⁽¹⁵⁾), la cual fué clasificada anteriormente como *Zexmenia brevifolia* y con base a su composición química (contiene furano-heliangólidas y ácidos diterpénicos de la serie de los ent-kaurenos) motivó su revisión botánica a *V. greggii*. Este es un ejemplo de cómo el análisis fitoquímico proporciona información importante para ayudar a la clasificación de las plantas.

La composición química de esta especie, está de acuerdo con la encontrada en el subgénero ya que éste presenta únicamente heliangólidas como único tipo de esqueleto de lactona sesquiterpénica.

Finalmente, las especies analizadas de las secciones Helio-
meris (2 especies), Paradosa (1 especie), Aureae (2 especies), Bractea-
tae (1 especie) y Leighia (2 especies) Tabla 9 , se discutirán en
conjunto debido a que, tomando en cuenta el número de estas especies
en las secciones, no son representativas y por lo tanto no sería posi-
ble analizarlas de una manera sistemática en el contexto de la clasifi-
cación existente.

Nuevamente se tiene como característica la presencia de heliangólidas y compuestos diterpénicos con esqueleto de *ent*-kaureno, lo cual está de acuerdo con el perfil fitoquímico del subgénero.

La *V. linearis*, de la cual se analizó una población colectada en diferente lugar que las estudiadas anteriormente (ver la primera parte), produjo metabolitos secundarios diferentes a los encontrados en otras poblaciones por lo que podemos afirmar que se trata de una especie politípica o ecogenodeme (raza química)⁽⁶⁾.

Por lo tanto, los constituyentes químicos de *Viguiera* son, por una parte, lactonas sesquiterpénicas de primer paso biogénético que incluyen heliangólidas, furanoheliangólidas y germacrólidas, y por la otra, ácidos diterpénicos del tipo *ent*-kaurano, *ent*-estachano y *ent*-trachilobano; los cuales se tomaron como caracteres taxonómicos de los diferentes grupos en que está dividido el grupo.

El género *Viguiera* se encuentra relacionado filogenéticamente con siete géneros: *Helianthus*, *Tithonia*, *Haplocalimia*, *Gymnolomia*, *Helioeris*, *Syncretocarpus* y *Hymenostephium* (Esquema 13.); de los cuales, *Helianthus*, *Tithonia* y *Gymnolomia* presentan una mayor cercanía botánica⁽¹²⁾, *Helianthus* con la serie *Maculatae* (serie A, sección *Chloracra*) del subgénero *Calanticaria* de *Viguiera* y *Tithonia* con la sección *Hypargyrea* del subgénero *Calanticaria* y con el subgénero *Amphilepis*.

Debido a que únicamente se tienen reportes de la composición química de algunas especies de *Helianthus* y *Tithonia*, la discusión se

centrará sobre estos dos géneros.

SUBGENERO	SECCION	SERIE	GENEROS RELACIONADOS
I Amphilepis			<i>Tithonia</i>
	Hypargyrea		<i>Tithonia</i> <i>Syncretocarpus</i>
	Chloracra	Maculatae	<i>Helianthus</i>
Dentatae		<i>Gymnolomia</i> <i>Heliomeris</i>	
II Calanticaria			<i>Apolocalymia</i> <i>Hymenostephium</i>
	Diplostichis		

ESQUEMA 13. RELACIONES FILOGENETICAS DEL GENERO *Viguiera*.

En el género *Helianthus* se han reportado hasta el momento los constituyentes químicos de 23 especies, y los compuestos encontrados, son lactonas sesquiterpénicas de las series heliangólidas, 1(10)-epoxi-heliangólidas, furano heliangólidas, germacrólidas, guaianólidas y eudesmanólidas, así como diterpenos con esqueleto de labdano, kaurano, trachilobano, atisirano y pimarano. (Esquema 14).

Al comparar los constituyentes químicos de *Helianthus* con los encontrados en la serie *Maculatae* (serie A) de la sección *Chloracra* de

Viguiera, observamos una gran similitud en su composición, específicamente las 1(10)-epoxi-heliangólidas 1 y 2, las furano-heliangólidas 8-13 y los diterpenos del tipo *ent*-kaureno 47-53 y 61. Las germacrólidas de *Helianthus* presentan la particularidad de que se encuentran oxigenadas en C-2 con orientación α por lo que este tipo de metabolito debe ser un quomotipo de *Helianthus*. Además es notable la existencia de varios metabolitos comunes en los dos grupos (Tabla 10).

Se observa también que mientras que en *Helianthus* las germacrólidas se encuentran ampliamente distribuidas, en la serie *Maculatae* de *Viguiera* no se ha detectado este tipo de compuestos, a excepción de *V. sphaerocephala*. Asimismo, en *Helianthus* se reportan tanto guayánolidas y en menor cantidad, eudesmanólidas, como pimaranos, los cuales no se encuentran en *Viguiera*.

El género *Tithonia* que está relacionado con los subgéneros *Amphilepis* y *Calanticaria* (sección *Hypargyrea*) de *Viguiera* (Esquema 13), presenta como metabolitos comunes 1(10)-epoxi-heliangólidas, furanoheliangólidas, 1(10)-epoxigermacrólidas y eudesmanólidas, no habiéndose reportado diterpenos hasta el momento (Esquema 15).

El análisis comparativo de los constituyentes químicos de *Tithonia* y de los subgéneros relacionados de *Viguiera*, muestra que *Amphilepis* produce exclusivamente furanoheliangólidas y en algunas especies de *Tithonia* también se encuentran presentes tales compuestos como 7, 27, 98, 17 y 101; aunque, como ya se observó anteriormente, la budleína A, que es un compuesto característico de *Amphilepis*, no

está presente en las especies analizadas de *Tithonia*, por lo que este compuesto podría considerarse hasta ahora un quemotipo de *Viguiera*. Los metabolitos comunes para estos dos grupos se muestran en la Tabla 10.

La *V. hypargyrea* (sección *hypargyrea*) contiene compuestos similares estructuralmente a los encontrados en algunas especies de *Tithonia*, específicamente *Tithonia rotundifolia*⁽¹⁶⁾, que además presenta un metabolito común para ambas especies, la 8 β -(EpAng)-14-acetoxi-tithifolina 83, lo cual indica, a reserva de futuros análisis, que la sección *Hypargyrea* (subgénero *Calanticaria*) de *Viguiera* presenta la mayor relación química con *Tithonia*.

Por otro lado, la existencia de metabolitos comunes en *Tithonia*, *Helianthus* y *viguiera* (Tabla 10) pone de manifiesto la cercanía botánica entre estos géneros.

Es importante hacer notar que las germacrólidas aisladas de *Tithonia* presentan un epóxido en C-1/C-10 y es bien conocido que las eudesmanólidas pueden ser compuestos derivados de la ciclización de las germacrólidas, y que este proceso de ciclización se efectúa con mayor velocidad y estereoespecificidad si la germacrólida presenta un epóxido en C-1/C-10⁽¹⁷⁾. El hecho de que las eudesmanólidas se encuentren ampliamente distribuidas en *Tithonia*, más que en *Helianthus*, en el cual no se han reportado germacrólidas epoxidadas en C-1/C-10, está de acuerdo con la biosíntesis propuesta para las eudesmanólidas.

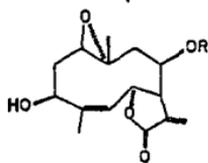
Por otro lado, el hecho de no encontrarse eudesmanólidas en

Viguiera, pese a que el género contiene germacrólidas con y sin el epóxido en C-1/C-10 (ver Esquema 3), puede deberse a que en el proceso de la evolución, la ruta biosintética para la formación de las eudesmanólidas se bloqueó, por lo que el género *Viguiera* no produce este tipo de compuestos. Este fenómeno confirma la propuesta de que *Helianthus* y *Tithonia* provienen de un ancestro vigueroide.

TABLA 10: METABOLITOS COMUNES EN *Helianthus*, *Tithonia* y *Viguiera*.

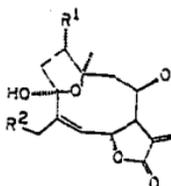
	<i>Helianthus</i>	<i>Tithonia</i>	<i>Viguiera</i>
leptocarpina <u>2</u>	+	+	+
diversifolina <u>7</u>	+	+	+
niveusina B <u>4</u>	+		+
niveusina C <u>5</u>	+		+
viguiépinina <u>13</u>	+		+
2',3'-dihidro-niveusina C <u>6</u>	+		+
2-Mebut-atríplícolida <u>9</u>	+		+
budleína A <u>10</u>	+		+
tagitínina A <u>17</u>	+	+	+
17,18-dihidro-budleína A <u>12</u>	+		+
tírotundina <u>16</u>	+	+	
chamisonina <u>34</u>	+		+
budleína B <u>32</u>	+	+	+
eupatólida <u>33</u>	+	+	+
8 β -(EpAng)-14-acetoxi-títhifolina <u>78</u>		+	+

ESQUEMA 14. CONSTITUYENTES QUIMICOS DE *Helianthus*.

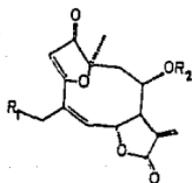


R

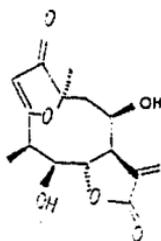
- 1 Tigl¹⁸
- 2 Ang³⁷



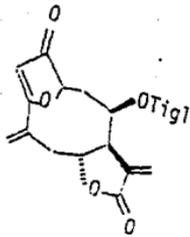
- | | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|---|----------------|----------------|---------------------------|
| 3 | OH | OH | Ang ^{27, 29, 40} |
| 4 | H | OH | Ang ^{27, 28} |
| 5 | OH | H | Ang ^{27, 29} |
| 6 | OH | H | Mebut |
| 7 | H | H | iBut |



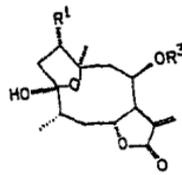
- | | R ₁ | R ₂ |
|----|----------------|------------------------|
| 8 | H | iBut ^{20, 42} |
| 9 | H | Mebut ²⁵ |
| 10 | OH | Ang ^{29, 41} |
| 11 | OH | iVal ^{31, 43} |
| 12 | OH | Mebut ⁴¹ |
| 13 | H | Ang |



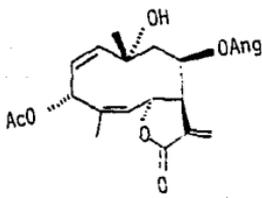
14³³



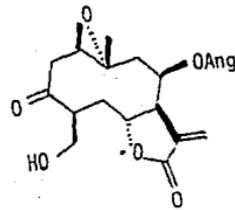
15³⁹



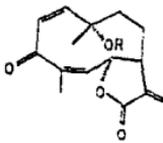
	R ₁	R ₂
16	H	tBut ⁴⁵
17	OH	tBut ⁴⁵



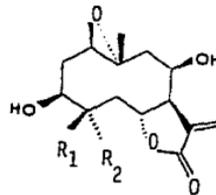
18³³



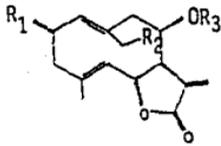
19⁴⁶



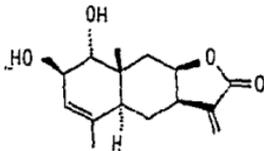
20⁴⁵



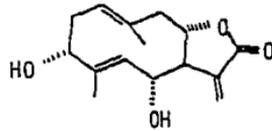
	R ₁	R ₂
21	OH	CH ₃
22	CH ₃	CH ₂ OH



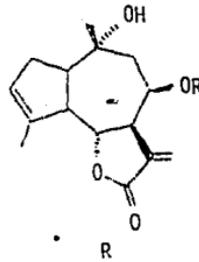
	R ₁	R ₂	R ₃
23	OH	H	Sarac ^{23, 24, 38, 42}
24	OH	H	Sar ^{23, 24, 38, 42}
25	OH	H	Tigl ^{24, 40}
26	OH	H	(R)EpAng ^{24, 33, 40, 42}
27	OH	H	(S)EpAng ^{33, 42}
28	OH	H	iVal ⁴⁰
29	OH	H	Ang ^{33, 40}
30	H	OH	iBut ⁴⁵
31	OH	H	H ³³
32	H	OH	H
33	H	H	H



41^{31, 38}

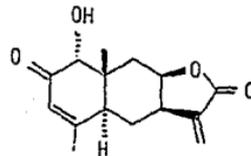


34³³

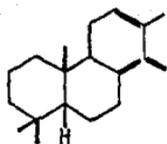


R

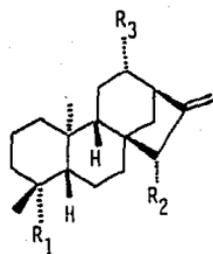
35	Ang ⁴⁵
36	Mac-4-OH ³²
37	Sar ^{29, 43}
38	(R)EpAng ^{32, 43}
39	(S)EpAng ^{32, 43}
40	Et-Acr-2-OH ⁴³



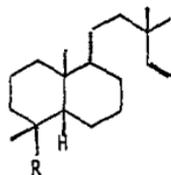
42^{31, 38}



43^{30, 32}

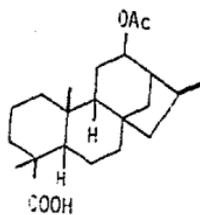


	R ₁	R ₂	R ₃
47	COOH	H	H ^{19, 20, 26, 29, 37}
48	COOH	OTig	H ²⁸
49	COOH	OH	H ^{7, 20, 37, 39}
50	COOH	OAng	H ^{20, 26, 36, 37}
51	COOH	OEPAnGH	H ³⁷
52	CH ₂ OH	H	H ²⁹
53	COOH	H	H ^{9, 11} dehidro
54	COOH	H	OAc ^{23, 26}

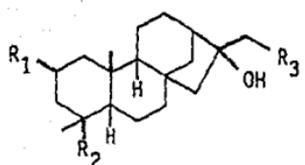


R

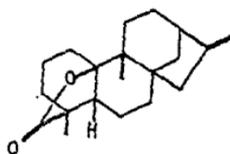
- 44 COOH^{29, 43}
 45 CH₃²⁹
 46 CHO²⁹



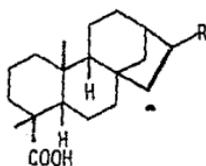
55³⁷



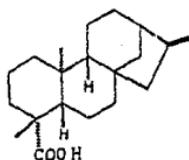
	R ₁	R ₂	R ₃
56	H	COOH	H ^{30, 31, 34-37}
57	H	CH ₃	H ^{34, 35}
58	OH	CH ₃	H ^{34, 35}
59	H	COOH	OH ³⁰
60	H	COOH	H ³⁰



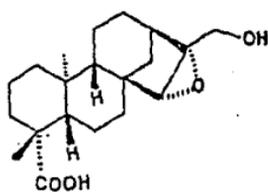
61²⁶



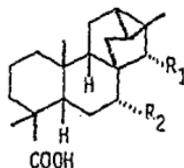
	R
62	CH ₂ OH ^{31, 36-38}
63	CHO ^{36, 37}



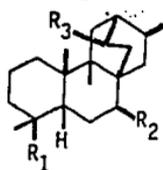
64³⁶



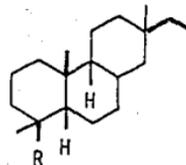
65³⁷



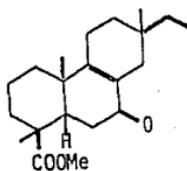
	R ₁	R ₂
66	H	H ^{2, y}
67	OH	H ^{30, 35}
68	H	OH ^{22, 25, 27, 28, 34, 35}
69	H	H ^{11-oxo} ^{3b}



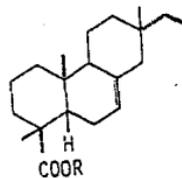
	R ₁	R ₂	R ₃
70	COOH	H	OAc ²⁸
71	H	H	OAc ²⁸ 37
72	COOH	OH	H



	R
73	COOH ³⁵
74	COOH 7-oxo ³⁵

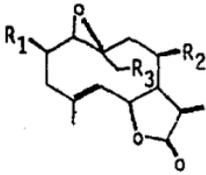


75³⁵

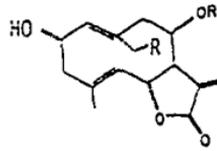


	R
76	H ³⁵
77	CH ₃ ³⁵

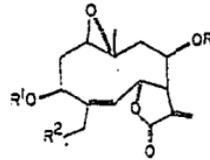
ESQUEMA 15. CONSTITUYENTES QUIMICOS DE *Tithonia*.



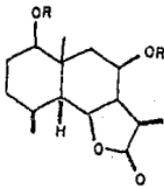
	R ₁	R ₂	R ₃
78	H	Ang	OAc ^{16,59}
79	OH	Ang	OAc ¹⁶
80	H	Ang	H ¹⁶
81	H	EpAng	H ¹⁶
82	H	Ang	OH ¹⁶
83	H	EpAng	OAc ¹⁶



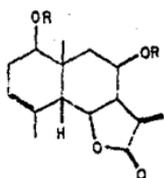
	R	R _{1,6,0}
29	H	Ang ⁵⁰
84	OAc	Ang



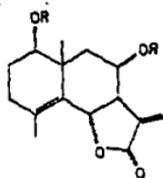
	R ₁	R ₂	R ₃
2	H	H	Ang ^{16,60}
85	H	OH	Ang ⁵⁰
86	Ac	OH	Ang ⁶⁰



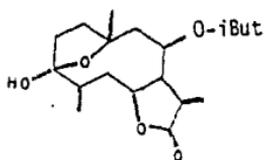
	R	R ₁
87	H	Ang ¹⁶
88	H	EpAng ⁵⁰
89	H	



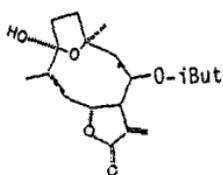
	R	R ₁
30	H	Ang ¹⁶
31	H	EpAng ^{16, 60}
32	H	
33	H	Sarrac ⁶⁰



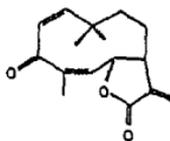
	R	R ₁
94	H	Ang ¹⁶
95	H	EpAng ^{16, 60}
96	H	



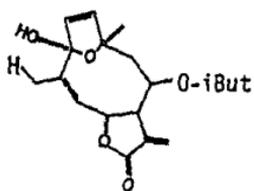
97^{53, 55-57}



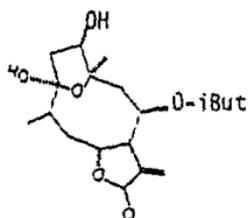
7¹⁶



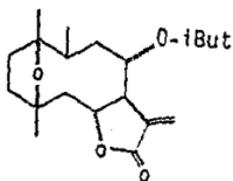
20^{53, 54, 57}



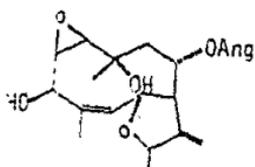
98^{54, 57}



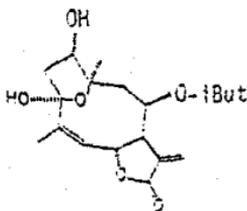
17^{54, 57}



100⁵³



99⁵³



101⁵¹

4.4. BIBLIOGRAFIA

1. Walters, S.M. Methods of Classical Plant Taxonomy. En: Chemical Plant Taxonomy (Swain, T., Ed.) pp 1, Academic Press. 1963.
2. Gibbs, R.D. History of Chemical Taxonomy. En: Ibid. pp 41.
3. Erdtman, H. Some Aspects of Chemotaxonomy. En: The Chemistry of Natural Products. Second International Symposium on the Chemistry of Natural Products. Butterwoths London. 1963.
4. Erdtman, H.G. Chemical Principles in Chemosystematics. En: Recent Advances in Phytochemistry Vol. 1. (Mabry, T.J., Ed.) Appleton-Century-Crofts. New York. 1968.
5. Tétényi, P. Chemodiferentiation and Chemotaxonomy. Herba Hungarica (1979), 18, 37.
6. Hegnauer, R. Phytochemistry and Plant Taxonomy.- An Essay on the Chemotaxonomy of Higher Plants. Phytochemistry (1986), 25, 1519.
7. La Duke, J.C. Flavonoid Chemistry and Systematics of *Tithonia*. (Compositae). Amer. J. Bot. (1982), 69, 784.
8. Hegnauer, R. Chemotaxonomie der Pflanzen. Vol I. Birkhauser Verlag Basel und Stuttgart. 1962.
9. Gottlieb, R. 1^{er} Simposium Internacional de la Academia Latinoamericana de Fitoquímica, celebrado en México en Abril de 1986.
10. Seaman, F.C. Sesquiterpene Lactones as Taxonomic Characters in the Asteraceae. En: The Botanical Review (1982), 48, 143.
11. Seaman, F.C. Ibid. pp. 128.
12. Blake, S.F. A Revision of the genus *Viguiera*. Contrib. Gray Herb. Harv. Univ. (1918), 54, 1.
13. Alvarez, L., Mata, R., Delgado, G. and Romo de Vivar, A. Sesquiterpene Lactones from *Viguiera hypargyrea*. Phytochemistry (1985), 24, 2973.

14. Gao, F., Mabry, T.J., Bohlmann, F. and Jakupovic, J. Cycloartanone Derivatives from *Viguiera dentata*. Phytochemistry (1986), 25, 1489.
15. Delgado, G., Alvarez, L., Mata, R., Pereda-Miranda, R., Romo de Vivar, A. and Villaseñor, J.L. Terpenoids from *Viguiera latibracteata* and *Viguiera greggii*. J. Nat. Prod. (1986), 49, 1165.
16. Bohlmann, F., Ziesche, J., Robinson, H. and King, R.M. Seven Germacranolides and four eudesmanolides from *Tithonia rotundifolia*. Phytochemistry (1981), 20, 267.
17. Niwa, M., Iguchi, M. and Yamamura, S. Biogenetic Model Reactions of Epoxygermacrones. Bull. Chem. Soc. Jpn. (1976), 49, 3137.
18. Morimoto, H., Sanno, Y. and Oshio, H. Chemical Studies on Helianthine. A New Sesquiterpene Lactone Isolated from the leaves of *Helianthus tuberosus* L. Tetrahedron (1966), 22, 3173.
19. Ortega, A., Romo de Vivar, A., Díaz, E. y Romo, J. Determinación de la estructura de la Calaxina y de la Ciliarina, Nuevos Germacrólidos Furanicos. Rev. Latinoamer. Quím. (1970), 1, 81.
20. Pyrek, J. New Pentacyclic Diterpene Acid. Trachyloban-19-oic acid from sunflower. Tetrahedron (1970), 26, 5029.
21. Bjeldanes, L.F. and Geissman, T.A. Constituents of *Helianthus ciliaris*. Phytochemistry (1972), 11, 327.
22. Ortega, A., Ayala, A., Guerrero, C. y Romo de Vivar, A. Aislamiento y Caracterización de Algunos Compuestos Terpenoides del *Helianthus laciniatus*. Rev. Soc. Quím. Méx. (1972), 16, 191.
23. Herz, W. and DeGroot, R. Desacetylepaserrin and Nevadensin from *Helianthus pumilus*. Phytochemistry (1977), 16, 1307.
24. Ohno, N. and Mabry, T.J. Germacranolides in *Helianthus mollis*. Phytochemistry (1979), 18, 1003.
25. Bohlmann, F. und Dutta, L.N. Ein Neues Heliangolid aus *Helianthus Lehmannii*.

lehemanni. Phytochemistry (1979), 18, 676.

26. Ohno, N., Mabry, T.J., Zabel, V. and Watson, W.H. Tetrachyrin, a New Rearranged Kaurenoid Lactone, and Diterpene Acids from *Tetrachyron orizabensis* and *Helianthus debilis*. Phytochemistry (1979), 18, 1687.
27. Ohno, N. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones and Diterpene Carboxylic Acids in *Helianthus niveus* subspecies *Canescens*. Phytochemistry (1980), 19, 609.
28. Bohlmann, F., Jakupovic, J., King, R.M. und Robinson, H. Neue ent-atisiren- und ent-kaurensaure-derivative aus *Helianthus*-Arten. Phytochemistry (1980), 19, 863.
29. Spring, O., Albert, K. and Gradmann, W. Annuithirin, a New Biologically Active Germacranolide from *Helianthus annuus*. Phytochemistry (1981), 20, 1883.
30. Ohno, N., Gershenzon, J., Neuman, P. and Mabry, T.J. Diterpene Carboxylic Acids and a Heliangolide from *Helianthus angustifolius*. Phytochemistry (1981), 20, 2393.
31. Herz, W. and Kumar, N. Sesquiterpene Lactones from *Helianthus grosseserratus*. Phytochemistry (1981), 20, 99.
32. Herz, W. and Kumar, N. Heliangolides from *Helianthus maximiliani*. Phytochemistry (1981), 20, 93.
33. Herz, W. and Kumar, N. Minor Sesquiterpene Lactones of *Helianthus pumilus*. Phytochemistry (1981), 20, 1339.
34. Herz, W., Govindan, S.V. and Watanabe, K. Diterpenes of *Helianthus rigidus* and *H. salicifolius*. Phytochemistry (1982), 21, 946.
35. Watanabe, K., Ohno, N., Yoshioka, M., Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones and Diterpenoids from *Helianthus argophyllus*. Phytochemistry (1982), 21, 709

36. Herz, W. and Kulanthaivel, P. and Watanabe, K. ent-kauranes and Other Constituents of three *Helianthus* species. Phytochemistry (1983), 22, 2021.
37. Herz, W. and Kulanthaivel, P. Ent-Kauranes and Trachylobanes from *Helianthus radula*. Phytochemistry (1983), 22, 2543.
38. Lee, E.F., Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Terpenoids of *Helianthus nuttallii*. J. Nat. Prod. (1984), 47, 1021.
39. Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Furanoheliangolides from *Helianthus schweinitzii*. Phytochemistry (1984), 23, 2557.
40. Melek, F.R., Gershenzon, J., Lee, E. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones of *Helianthus gracilentus*. Phytochemistry (1984), 23, 2277.
41. Herz, W. and Kulantaivel, P. Ent-pimaranes, ent-kauranes, Heliangólides and Other Constituents of Three *Helianthus* species. Phytochemistry (1984), 23, 1453.
42. Stewart, E., Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones of one Chemical Race of *Helianthus maximiliani*. J. Nat. Prod. (1984), 47, 748.
43. Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones from a Texas Population of *Helianthus maximiliani*. Phytochemistry (1984), 23, 1959.
44. Stewart, E.S., Hatlin, S.A. and Mabry, T.J. A Sesquiterpene Dilactone from *Helianthus maximiliani*. Phytochemistry (1985), 24, 2116.
45. Whittemore, A., Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones from *Helianthus niveus* subsp. *niveus*. Phytochemistry (1985) 24, 783.
46. Stipanovic, R.D., Miller, R.B. and Hope, H. Argophyllone-B, A Sesquiterpene Lactone from *Helianthus argophyllus*. Phytochemistry (1985), 24, 358.

47. Melek, F.R., Gage, D.A., Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones and Diterpene Constituents of *Helianthus annuus*. Phytochemistry (1985), 24, 1537.
48. Stewart, E. and Mabry, T.J. Further Sesquiterpene Lactones from *Helianthus maximiliani*. Phytochemistry (1985), 24, 2733.
49. Watanabe, K., Ohno, N. and Mabry, T.J. Three Sesquiterpene Lactones from *Helianthus niveus* subsp. *Canescens* and *H. agophyllus*. Phytochemistry (1986), 25, 141.
50. Herz, W. and Bruno, M. Heliangolides, Kauranes and Other Constituents of *Helianthus heterophyllus*. Phytochemistry (1986), 25, 1913
51. Ortega, A., Romo de Vivar, A., Romo, J. y Palafox, A. La Orizabina y la zexbrevina B. Nuevos Germacranólidos furánicos. Rev. Latinoamer. Quím. (1971), 2, 38.
52. Correa, J. et Cervera, M.L. Isolement et Structure de la Tithonine (dimethoxy-4,7-hydroxy-3'-flavone). Bull. Soc. Chim. Fr. (1971) 2, 475.
53. Calzada, J.G. y Cicció, J.F. Aislamiento de Tirofundina a partir de *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) Gray. Rev. Latinoamer. Quím. (1978), 9, 202.
54. Rastogi, R.P. Chemical Constituents of *Tithonia tagitiflora* Desf. Part II. Structure of Tagitinin B by application of homonuclear INDOR spectroscopy Indian J. Chem., Sect. B (1976), 14B, 77.
55. Herz, W. and Sharma, R.P. A trans-1,2-cis-4,5-Germacradienolide and Other New Germacranolides from *Tithonia* species. J. Org. Chem. (1975), 40, 3118.
56. Cicció, J.F., Castro, V.H. y Calzada, J.G. Diversifolina, un nuevo Heliangolido Hemicetalico de *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) Gray. Rev. Latinoamer. Quím. (1979), 10, 134.

57. Baruah, N.C., Sharma, R.P., Madhusudanan, K.P. and Thyagarajan, G. Sesquiterpene Lactones of *Tithonia diversifolia*. Stereochemistry of the Tagitinins and Related Compounds. J. Org. Chem. (1979), 44, 1831.
58. Chowdury, P.K., Baruah, N.C., Sharma, R.P. and Thyagarajan, G. Structure of Deacetylviquestenin (Tagitinin E). An Addendum. J. Org. Chem. (1980), 45, 533.
59. Romo de Vivar, A., Pérez, C.A. and Saucedo, R. Rotundin and (Z)-18-methylsphaerocephalin, two new (macranolides from *Tithonia rotundifolia*. Phytochemistry (1981), 20, 267.
50. Pérez, C.A., Collín, V.H., Guerrero, R.C., de la Cruz, R. and Romo de Vivar, A. Sesquiterpene Lactones from *Tithonia rotundifolia*. Phytochemistry (1984), 23, 823.

5. PARTE 3. TRANSFORMACIONES CARBOCATIONICAS DE
1(10) -EPOXI-HELIANGOLIDAS.

5.1. INTRODUCCION.

Es bien conocido que muchos sesquiterpenos bicíclicos derivan biogenéticamente de ciclodecadienos 1,5 o sus derivados⁽¹⁾. Biogenéticamente, los sesquiterpenos de tipo eudesmano pueden provenir de los correspondientes germacrenos con un sistema (E,E)-1,5-ciclodecadieno, mientras que los compuestos de tipo cadinano pueden ser producidos por aquellos compuestos que presentan un sistema (E,Z)-1,5-ciclodecadieno⁽²⁾.

Las reacciones de ciclización de los 1,5-ciclodecadienos, las cuales crean centros quirales *regio-* y *estereo-*específicamente en una sola reacción, partiendo de carbonos trigonales, han sido objeto de experimentación durante los últimos 20 años, desde el punto de vista biogenético⁽³⁾. Se han obtenido evidencias de que la epoxidación de los ciclodecadienos seguida por transformaciones catalizadas por ácidos de los óxidos resultantes, da lugar a los sesquiterpenos bicíclicos, sugiriéndose ésta como la ruta biogenética generalmente más aceptada⁽⁴⁾.

Estas reacciones son también interesantes desde el punto de vista mecanístico, por el hecho de que las conformaciones reaccionantes se pueden deducir a partir de la configuración del producto⁽⁵⁾.

En el caso de las lactonas sesquiterpénicas, estas pueden adoptar tres arreglos conformacionales diferentes⁽⁶⁾ (y sus imágenes especulares) como se muestra en la Figura 8.

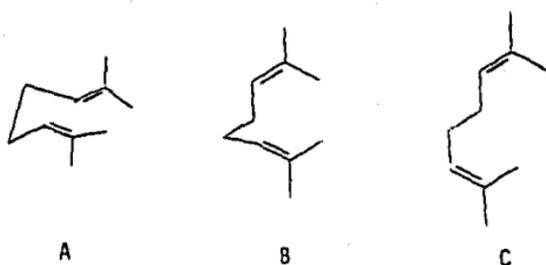


FIGURA 8. CONFORMACIONES DE LAS LACTONAS SESQUITERPENICAS.

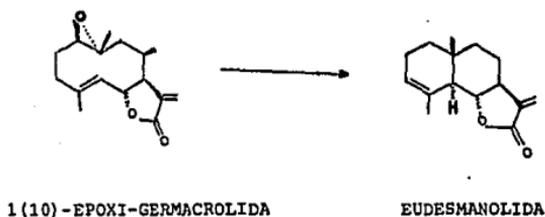
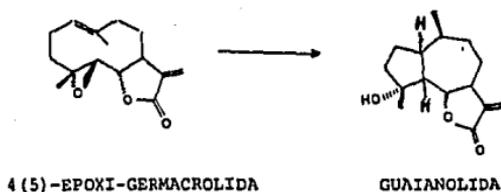
La conformación A puede ser adoptada por di-olefinas (E,E) y (Z,E), mientras que la conformación B es posible para compuestos (E,E) (Z,E) y (Z,Z); la conformación C se limita a compuestos (Z,Z).

Aunque los resultados hasta ahora reportados permiten generalizar que las reacciones de ciclización proceden a través de conformaciones cruzadas, con estados de transición semejantes a silla⁽⁷⁾, los estudios efectuados en este campo se han limitado a los derivados de las (E,E)-1(10),4(5)-germacradienólidas⁽⁸⁻¹³⁾.

Tales ciclizaciones transanulares catalizadas por ácido, dan principalmente eudesmanólidas⁽⁹⁾, elemanólidas⁽¹⁰⁾, y guayanólidas⁽¹¹⁾ y se ha reportado nuevamente que la presencia de epóxido en C-1/C-10⁽¹²⁾

y en C-4/C-5⁽¹³⁾ produce un aumento en la reactividad y regio- y estereo-especificidad. (Figura 9).

FIGURA 9. CICLIZACIONES DE E,E-GERMACADIENOLIDAS



Por otro lado, los estudios de ciclizaciones catalizadas por ácidos, sobre los isómeros geométricos de las germacrólidas, como son las melampólidas, heliangólidas y *cis,cis*-germacranólidas, son muy escasos, debido en parte a la poca disponibilidad de estos compuestos ya sea como productos naturales o como productos de síntesis.

Recientemente se reportó la ciclización de una (*E,Z*)-1(10), 4(5)-germacradienólida (heliangólida), en la cual se obtuvieron lactonas sesquiterpénicas con esqueleto de cadinano⁽¹⁴⁾ (Figura 10), en bajos rendimientos. Es de esperarse que la presencia de un epóxido en una molécula con esta configuración proporcione una mayor reactividad y regio-y estereo-especificidad en los productos.

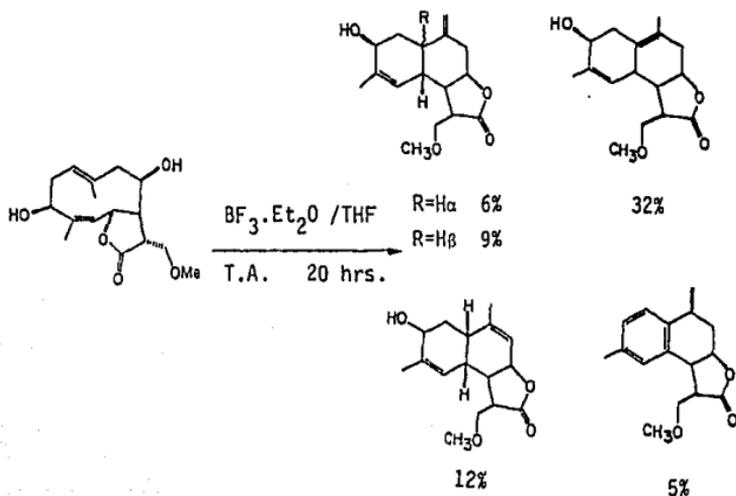


FIGURA 10. CICLIZACION TRANSANULAR DE LA 1(10)*E*, 4(5)-3 β ,8 β -DIHIDRO-XI-13-METOXI-1(10),4-GERMACRADIENO-12,6 α -LACTONA.

5.2. OBJETIVO:

Por lo discutido anteriormente, el objetivo de la tercera parte del presente trabajo, es la exploración del comportamiento químico ante diferentes ácidos (de Brønsted y Lewis) de 1(10)-epoxi-heptangólidas, específicamente la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina 1, la cual es un metabolito secundario relativamente abundante en las especies del género *Viguiera*.

La 15--idroxi-acetil-leptocarpina (1), se hizo reaccionar con tres ácidos diferentes (Figura 11), y los resultados de estos experimentos se describirán a continuación.

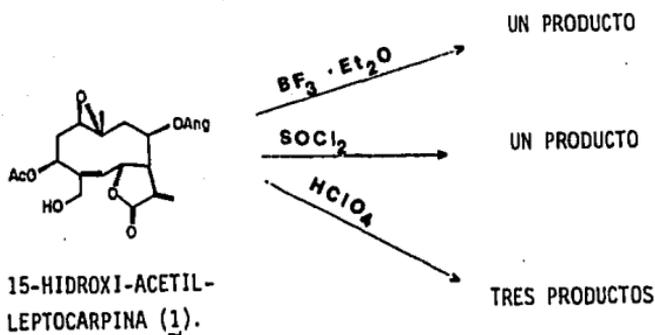


FIGURA 11. TRANSFORMACIONES CARBOCATIONICAS DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-LEPTOCARPINA (1).

5.3. DISCUSION DE RESULTADOS

5.3.1. REACCION DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-LEPTOCARPINA CON $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

El tratamiento de 1 con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en nitrometano, a temperatura ambiente y por una hora, resultó en la formación de una mezcla compleja de productos de la que, por diversos métodos cromatográficos (ver la parte experimental), se aisló un producto cristalino en 15% de rendimiento y que en CCF mostraba ser menos polar que la materia prima.

La fórmula molecular ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8$) determinada por espectrometría de masas y análisis elemental indica, *a priori*, que este compuesto es un isómero de 1, puesto que la fórmula molecular no cambió en el producto de reacción.

Su espectro de IR muestra bandas de absorción de hidroxilo (3590 cm^{-1}), doble ligadura ($1665, 930 \text{ cm}^{-1}$), carbonilo de éster ($1740, 1706 \text{ cm}^{-1}$) y carbonilo de γ -lactona (1772 cm^{-1}). El análisis comparativo de los espectros de RMN^1H de la materia prima (espectro 10) y del producto de reacción (espectro 11, Tabla 11), indica que una parte de las señales permanece inalterada, por lo que se deduce, en principio, que un fragmento estructural de la molécula no cambió sustancialmente en el transcurso de la reacción (Figura 12).

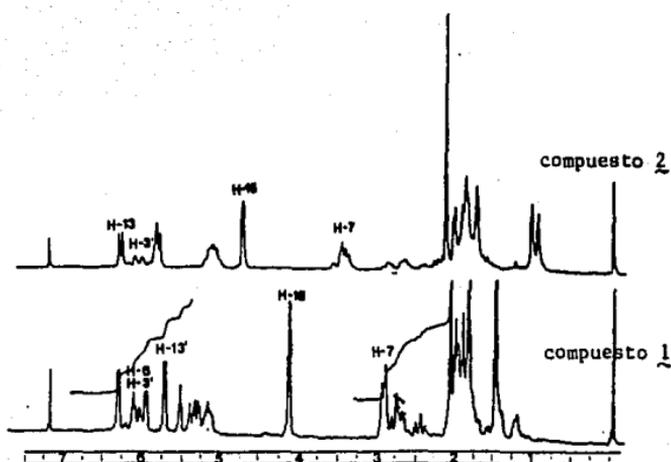


FIGURA 12. ESPECTROS DE RMN^1H (CDCl_3 , 80 MHz) DE 1 Y SU PRODUCTO DE REACCION 2 CON $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

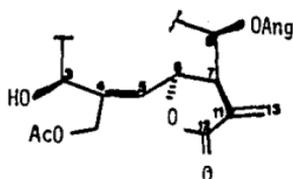
En un análisis de primer orden del espectro de RMN^1H se asignaron las señales para los protones H-13 y H-13' en $\delta 6.31$ (d , $J=3$ Hz) y $\delta 5.82$ (d , $J=3$ Hz) respectivamente; el protón vinílico del angelato H-3' centrado en $\delta 6.08$, el sistema AB formado por los protones del metileno en C-4, que por su desplazamiento químico ($\delta 4.90$) es ahora base de acetato⁽¹⁵⁾. A campo alto se asignaron las señales para los protones de los metilenos del angelato H-4' y H-5' en $\delta 2.04$ y 1.88 respectivamente.

Por otro lado, al tratar este compuesto con isocianato de tricloro acetilo, observamos en el espectro de RMN^1H (espectro 11, Tabla 11)

del carbamato, que solamente se formó un carbamato, y que un doble de doble que se encontraba superpuesto con H-7 en $\delta 3.45$, se desplaza a campo bajo por $\Delta\delta=1.23$ ($J=9$ Hz) por lo que esta señal corresponde a H-3 que es ahora base de hidroxilo, probablemente producto de una transesterificación⁽¹⁶⁾ con el acetato en C-15; adicionalmente, también se desplaza a campo bajo ($\Delta\delta=0.13$) un doblete ancho con $J=10$ Hz que se encontraba superpuesto con la señal asignada a H-13 en $\delta 5.86$ y que se asigna tentativamente al protón vinílico H-5.

Experimentos de doble resonancia en el espectro de RMN^1H del acetyl derivado (3) (espectro 12) permitieron asignar secuencialmente los protones H-7, H-6, H-8 y H-5 como se describe a continuación: Al irradiar el multiplete centrado en $\delta 3.45$ asignado a H-7, se simplificaron a singuletes los dobletes correspondientes a los protones del metileno exocíclico en $\delta 6.31$ y 5.82 , así como el multiplete centrado en $\delta 5.15$ y que integró para dos protones, por lo que se asignó a los protones base de la lactona (H-6) y base del éster (H-8). Por otro lado, al irradiar la señal en $\delta 5.15$ se simplificó a singulete ancho el doblete ancho centrado en $\delta 5.94$ por lo que se asignó al protón vinílico H-5.

La información obtenida hasta ahora, permitió establecer la fórmula parcial F, en donde se han asignado 18 carbonos, 20 hidrógenos y 7 oxígenos, y quedan por asignar 4 carbonos, 1 oxígeno y 8 hidrógenos con un grado de insaturación.



FORMULA PARCIAL F

Por otro lado, el doblete centrado en $\delta 1.02$ ($J=7$ Hz) en el espectro de RMN^1H , que integra para tres protones, corresponde a un metilo secundario, esto sugirió que el epóxido en C-1/C-10 sufrió una transposición pinacólica común en reacciones de epóxidos con ácidos de Lewis^(17,18), para dar una α -metil cetona, la cual produce una señal doble en RMN^1H (Figura 13).



FIGURA 13

Sin embargo, el grupo carbonilo formado, no manifestó absor-

ciones características en el infrarrojo, lo que sugirió la presencia de un equivalente funcional del mismo, como se confirmará a continuación.

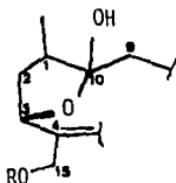
Al analizar el espectro de RMN¹³C (espectro 13) de este compuesto, se observaron las señales para los 22 carbonos que indica la fórmula molecular, las cuales fueron asignadas de acuerdo a la teoría general del desplazamiento químico^(19,20), comparación de los datos con los reportados para moléculas relacionadas⁽²¹⁾ y en base a la discusión posterior.

Los singuletes en δ 170.3, 168.1 y 166.8 que corresponden a carbonilos de éster, se asignaron al carbonilo del acetato, carbonilo de γ -lactona (C-12) y carbonilo del éster angélico (C-1') respectivamente. En la región de los carbonos vinílicos resuenan seis carbonos olefinicos que corresponden, de acuerdo a su desplazamiento químico y multiplicidad, a los carbonos C-4 (δ 147.4, s), C-3' (δ 138.8, d), C-11 (δ 134.1, s), C-2' (δ 127.4, s), C-13 (δ 122.1, t) y C-5 (δ 122.1, d). En δ 115.5 se observa un singulete con un desplazamiento químico que corresponde a un carbono unido a dos oxígenos⁽²²⁾ y cuya asignación se discutirá más adelante.

Entre δ 83.7 y 58.8 se observan cuatro carbonos unidos a oxígeno los cuales se asignaron a C-6, C-8 C-3 y C-15.

A campo alto (δ 50.6-15.7) se encuentran las señales para los metilos y metilenos presentes en la molécula, las asignaciones se muestran en la Tabla 12.

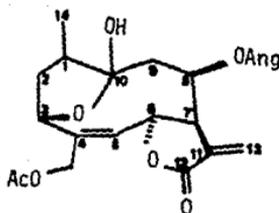
Por otro lado, la ausencia del carbonilo de metil cetona es perado de la transposición pinacólica, se justifica por la presencia de un carbono base de dos oxígenos ($\delta 115.5$, s) y sugiere la formación de un hemiacetal intramolecular, como equivalente funcional del carbonilo, entre los carbonos C-3 y C-10 como se muestra en la fórmula parcial G.



FORMULA PARCIAL G

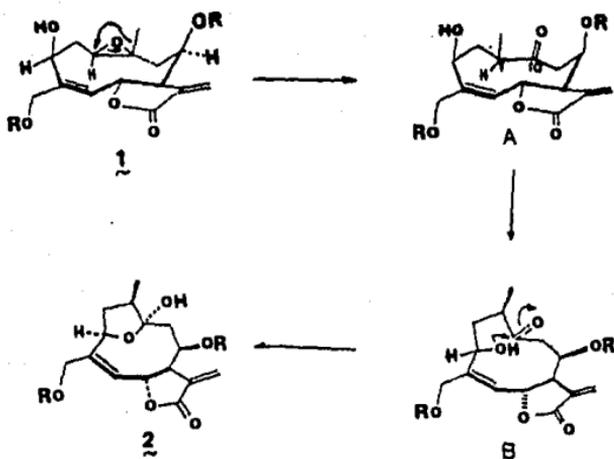
La formación del hemiacetal intramolecular produce un tetrahidrofurano y esto está de acuerdo con el desplazamiento a campo alto (por tensión estérica) de C-3 ($\Delta\delta=1.01$) en comparación con el C-3 de la leptocarpina⁽²³⁾.

La integración de los fragmentos deducidos en la discusión anterior, permite proponer la estructura de la fórmula parcial H en la que sólo falta por determinar la estereoquímica en C-1 y C-10 que se discute a continuación.



FORMULA PARCIAL H

La quiralidad de los carbonos C-1 y C-10 se deduce del curso estereoquímico de la reacción, de acuerdo al mecanismo propuesto (Esquema 16). La apertura del epóxido en C-1/C-10 se efectúa de una manera *regio y estereo-diferenciada* para formar un carbonilo en C-10 y migración, probablemente concertada, del metilo en C-10 hacia C-1 con retención de la configuración relativa para formar la α -metil cetona A con el metilo en C-1 β . En las condiciones de reacción, A puede sufrir el ataque nucleofílico del hidroxilo en C-3 por la cara β de la molécula, mediante un cambio conformacional (B), que permita la cercanía de estos dos grupos, para dar el hemiacetal 2 con el metilo en C-1 β y el hidroxilo en C-10 α .



ESQUEMA 16. MECANISMO PROPUESTO PARA LA FORMACION DE 2.

La diastereocara del carbonilo que es atacada por el hidroxilo en C-3 es la cara *si*, ya que al inspeccionar el modelo Dreiding del intermediario B, se observó que cuando se adoptaba la conformación en la cual la cara *re* quedaría expuesta al ataque nucleofílico (Figura 14) existe una fuerte interacción entre el hidroxilo y los protones del carbono 9, y de esta manera se desfavorece la hemicetalización. En la Figura 15 se muestra en detalle esta interacción.

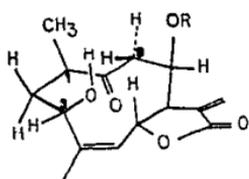


FIGURA 14

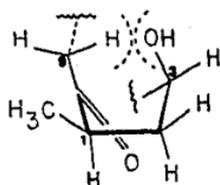


FIGURA 15

CARA RE DEL INTERMEDIARIO B

El mismo análisis de los modelos moleculares (Figura 16), mostró que la cara α de la cetona no tiene impedimento estérico para la hemiacetalización. La Figura 17 muestra la conformación en detalle, en la que la cara α de la cetona se encuentra más favorecida en este último estado de transición.

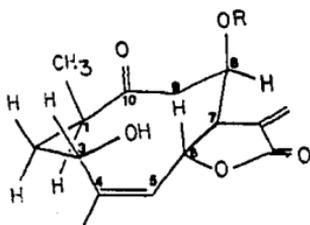


FIGURA 17. CARA SI DEL INTERMEDIARIO B.

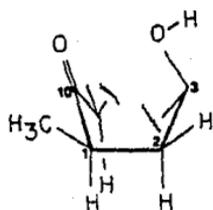
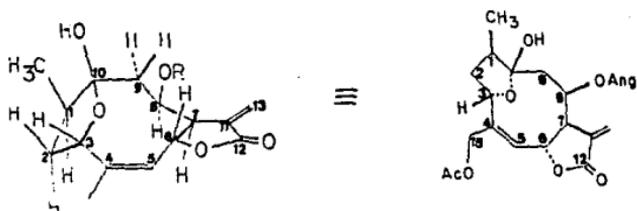


FIGURA 17. CARA SI DEL INTERMEDIARIO B EN DETALLE.

Por lo tanto, la estructura propuesta para este producto de reacción queda representada por la fórmula $2^{(25)}$.



2

5.3.2. REACCION DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-LEPTOCARPINA 1 CON HClO_4 .

El tratamiento de 1 con HClO_4 en acetona por 1 hr y a temperatura ambiente, dió como resultado la formación de una mezcla compleja la cual se separó por cromatografía en columna y en capa fina (ver la parte experimental) aislándose tres productos de reacción 4, 5 y 6 en 4.2%, 3.7% y 1.5% de rendimiento respectivamente, con un rendimiento total de 9.4%. El material remanente era producto de descomposición.

El producto 4 más polar que la materia prima, fué un compuesto cristalino en forma de agujas con pf. 162-164°C, peso molecular determinado por espectrometría de masas de 360, y que analiza para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$, lo que indica que en la formación de este compuesto, la materia prima sufrió una transesterificación, perdiendo una molécula de CH_3COOH , pero se mantiene el número de insaturaciones ($\Omega = 9$).

El espectro de IR muestra bandas de absorción de hidroxilo (3542 cm^{-1}), γ -lactona- α,β -insaturada ($1755, 1640\text{ cm}^{-1}$) y ésteres (1710 cm^{-1}).

El análisis del espectro de RMN^1H (Tabla 11, espectro 14) de este compuesto en comparación con el de la materia prima (espectro 10), indicó nuevamente, que parte de las señales permanecen inalteradas, diferenciando únicamente en la presencia de dos señales adicionales (Figura 18).

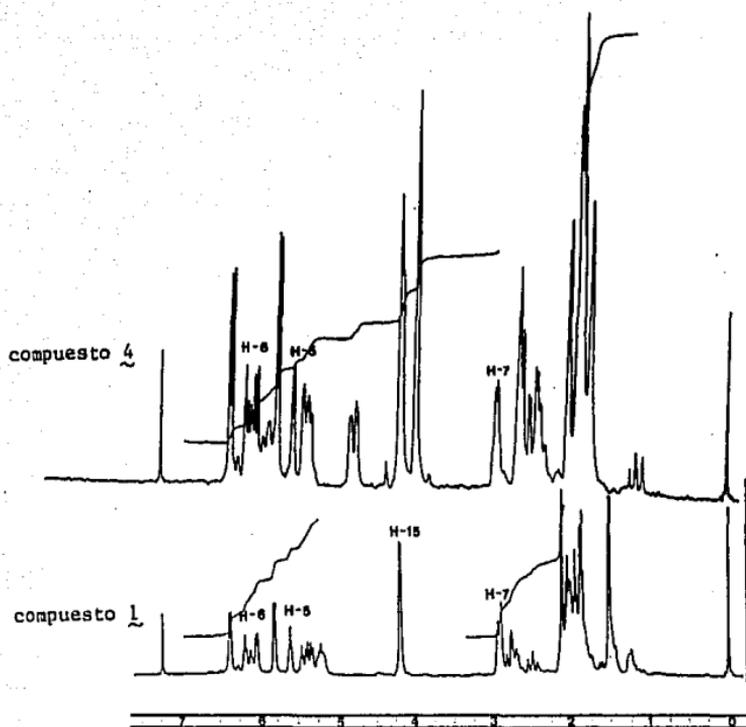


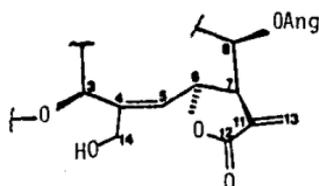
FIGURA 18. ESPECTROS DE RMN¹H (CDCl₃, 80 MHz) DE 1 Y SU PRODUCTO DE REACCION 4 CON HClO₄.

De esta manera, se observan los dobletes correspondientes a los protones del metileno exocíclico de la lactona H-13 y H-13' en δ 6.35 y 5.74 con $J=3$ Hz respectivamente, el protón H-6 base de la lactona como un doblete de dobletes centrado en δ 6.08 y que se encuentra acoplado con el protón alílico H-7 (en δ 2.97) con $J=4$ Hz y con el protón vinílico H-5, $J=11$ Hz (en δ 5.49, d). El desplazamiento químico de H-6 y la magnitud de la constante de acoplamiento con H-5, indican que este compuesto retiene la configuración *cis* del doble enlace 4(5), así como la función oxigenada en C-3_B⁽²⁴⁾.

El protón H-8 base del éster se localiza en $\delta 5.37$, asimismo, la señal del protón vinílico del éster angélico se encuentra superpuesta con la señal asignada a H-6 ($\delta 6.08$). Los protones de los metilos del angelato H-4' y H-5' se observan en $\delta 2.04$ y 1.88 respectivamente. El sistema AB formado por los protones del hidroximetileno en C-4 se observa en $\delta 4.20$.

El protón H-3 base de oxígeno aparece desplazado a campo alto con respecto a 1 por $\Delta\delta=0.58$, esto probablemente sea originado por un efecto de tensión adicional sobre el protón.

La información obtenida permite proponer la fórmula parcial I.



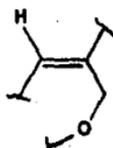
FORMULA PARCIAL I

Por otro lado, en la región de los protones vinílicos se observa una señal adicional centrada en $\delta 5.85$ que integra para un protón lo cual indica la formación de una doble ligadura trisustituída. Efectivamente, en la región de los carbonos sp^2 del espectro de RMN¹³C co-

rrido por la técnica de APT (Tabla 12, espectro 15) se observan las se-
 ñales para cuatro dobles ligaduras, tres de ellas asignadas a: los car-
 bonos del metileno exocíclico C-11/C-13 (δ 136.8 s, y 124.44 t). al do-
 ble enlace del angelato C-2'/C-3' (δ 126.6 s y 139.3 d) y al doble en-
 lace C-4/C-5 (δ 137.5 s y 125.0 d); quedando por asignar dos de ellas.
 Estas asignaciones se hicieron en base a la comparación con los datos
 reportados de otras heliangólidas⁽²³⁾.

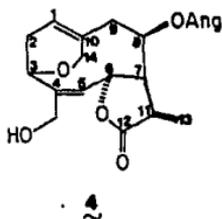
Nuevamente, el espectro de RMN¹²C es similar al de la materia
 prima y compuestos relacionados, difiriendo únicamente en la aparición
 de las señales para doble ligadura trisustituída adicionales en δ 144.2
 y 128.4 d y de un metileno base de oxígeno en δ 63.6 t.

Tomando en cuenta la información anterior que permite esta-
 blecer la fórmula parcial J, y lo antes expuesto (fórmula parcial I),
 se observa que se satisfacen ocho de las nueve insaturaciones que per-
 mite la fórmula molecular, 3 al grupo γ -lactona- α,β -insaturado, dos al
 angelato, dos al ciclodecano y una al protón vinílico trisustituído
 (fórmula parcial J).



FORMULA PARCIAL J

La insaturación restante entonces debe pertenecer a un anillo adicional. Asimismo la conjunción de las fórmulas parciales I y J, permite proponer la estructura de un anillo de dihidropirano originado por la formación de un enlace epoxídico entre los carbonos C-3 y C-14 como lo indica la fórmula 4. Otros arreglos para acomodar las fórmulas parciales no concuerdan con los datos espectrales.



Por lo tanto, las señales en RMN^1H (δ 5.35) y en RMN^{13}C (δ 128.4, d; -144.2, s) se asignan, en el primer caso, al protón H-1, y en el segundo, a los carbonos C-1 y C-10 respectivamente.

Por otro lado, al efectuar la reacción de acetilación de 4 con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ en condiciones normales (ver la parte experimental), se obtuvo un producto idéntico en todos los aspectos (IR, CCF, RMN^1H) con el producto de reacción 5 obtenido de la reacción original, por lo que el compuesto 5 es el derivado acetilado de 4.

En el espectro de RMN^1H de 5 (espectro 16, Tabla 11) es posi-

ble ahora asignar indudablemente la señal para los protones H-15 que se desplazan a campo bajo por ser base de acetato en δ 4.23.

La estructura de estos compuestos se comprobó al efectuar un estudio cristalográfico por rayos X de 4, la Figura 19 es un dibujo en perspectiva generado por la computadora del modelo final del análisis por rayos X de 4, el cual muestra que es una heliangólida que incluye en su estructura un dihidropirano entre los carbonos C-3 y C-14 con la doble ligadura C-10/C-1 con configuración *trans*, así como el anillo de la γ -lactona fusionado *trans* y el ciclodecadieno con la conformación ${}^1D^{14}$, ${}^{15}D_5^{(6)}$.

La formación de 4 y 5 a partir de 1 puede ser racionalizada como se muestra en el Esquema 17. Obviamente, la reacción se inicia por el ataque de H^+ al epóxido en C-1/C-10 y la apertura *regio* diferenciada del mismo para originar la formación de un carbocatión en C-10 (incipiente o formal) (A), el cual se estabiliza por pérdida de protón en C-14 para formar el alcohol alílico (B), el cual sufre un cambio conformacional al intermediario C. De acuerdo al mecanismo propuesto, tal intermediario permite, en las condiciones de reacción, que el hidroxilo en C-3 ataque nucleofílicamente al doble enlace C-10/C-14 de una forma *regio* diferenciada, y por medio de un mecanismo concertado ocurra un corrimiento de electrones hacia C-10/C-1 con la eliminación de la función oxigenada en C-1 para dar el anillo de dihidropirano.

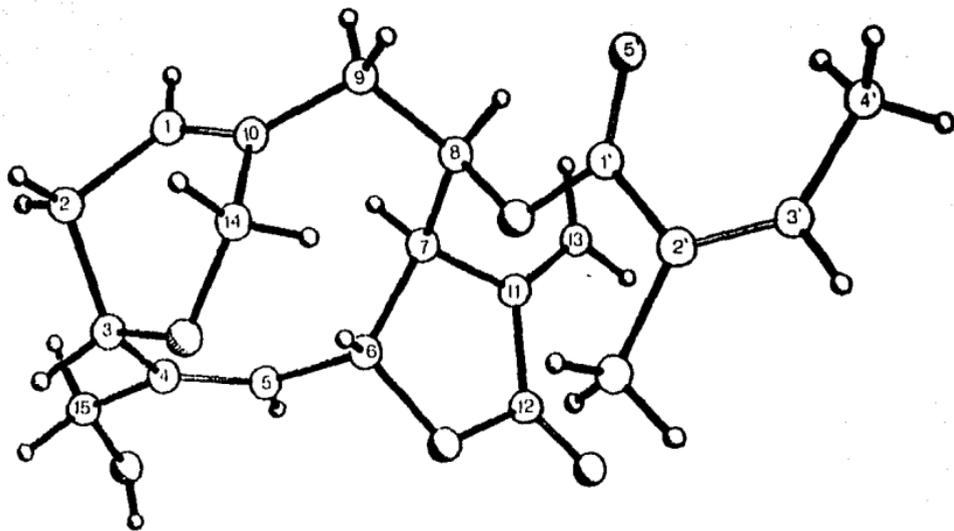
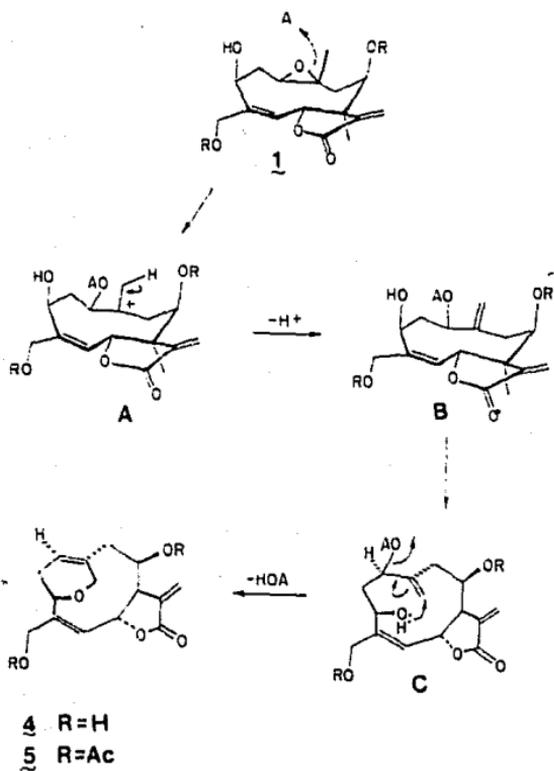


FIGURA 19. DIBUJO COMPUTARIZADO DEL MODELO FINAL OBTENIDO POR EL ANALISIS CRISTALOGRAFICO DE 4.

ESQUEMA 17. MECANISMO PROPUUESTO PARA LA FORMACION DE 4 Y 5.



El compuesto $\underline{6}$ (aceite) de fórmula molecular $C_{22}H_{26}O_7$ (obtenida por análisis elemental y EM) muestra que, en comparación con la materia prima, perdió una molécula de agua en el transcurso de la reacción por lo que es un producto de deshidratación de 1.

En el espectro de IR se observan señales de hidroxilo (3540 cm^{-1}), γ -lactona- α,β -insaturada (1760 cm^{-1}), éster (1730 cm^{-1}) y dobles ligaduras ($1640, 950\text{ cm}^{-1}$).

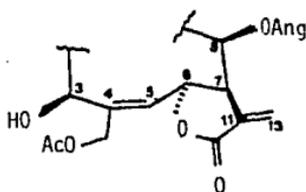
El análisis de primer orden del espectro de RMN^1H (espectro 17, Tabla 11_) permitió localizar la posición de 21 protones como se describe a continuación: A campo alto se ubican los protones de los metilos del angelato H-4' y H-5' en $\delta 2.02$ y $\delta 1.85$ respectivamente, el metilo del acetato en $\delta 2.10$ como un singulete, un metilo vinílico en $\delta 1.94$, asignado al metilo en C-10; así como el multiplete centrado en $\delta 3.20$ asignado al protón alílico H-7.

Por otro lado, en la región de los protones unidos a carbono con heteroátomo se observan tres señales: en $\delta 4.50$ aparece un singulete ancho que integra para dos protones y que, debido a su desplazamiento químico corresponde a los protones del metileno base de acetato en C-4; en $\delta 4.63$ aparece un triplete que se asigna al protón H-3 base de hidroxilo, desplazado a campo alto, en comparación con la materia prima, por $\Delta\delta=0.72$; y en $\delta 4.83$ aparece una señal doble de doble que integra para un protón y que se asigna a H-6 ya que se encuentra acoplado (con $J=10\text{ Hz}$) con el doblete ancho centrado en $\delta 5.32$ que corresponde al protón vinílico H-5.

El protón H-8, base del éster angélico se observa como un multiplete centrado en $\delta 5.62$.

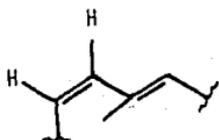
A campo bajo se observan varias señales complejas y superpuestas que integran para seis protones, y de las cuales es posible asignar los protones del metileno exocíclico H-13 y H-13' a las señales en $\delta 6.26$ (d, J=4 Hz) y 6.02 (d, J=4 Hz), y el protón vinílico del angelato H-3' en $\delta 6.10$ como un multiplete.

Hasta el momento se han asignado 23 protones de los 26 que consta la fórmula molecular, asimismo se explican ocho de los diez grados de insaturación permitidos por la fórmula molecular [tres correspondientes al anillo de γ -lactona- α,β -inaturada (IR, RMN¹H), dos al éster angélico, uno al carbonilo del acetato en C-15 y dos asignados al anillo de ciclodeceno 4(5)]. Con la información obtenida hasta ahora, se propone la fórmula parcial K.



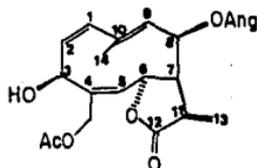
FORMULA PARCIAL K

Por lo antes expuesto, los dos grados de insaturación que restan por asignar, y para satisfacer los requerimientos de la fórmula molecular, sólo pueden corresponder a dos dobles ligaduras adicionales, las cuales, de acuerdo al desplazamiento químico y al patrón de acoplamiento de los protones vinílicos, pertenecen a dobles ligaduras conjugadas (IR, 1600 cm^{-1}), como se muestra en la fórmula parcial L y que se discutirá más adelante.



FORMULA PARCIAL L

Al reunir los fragmentos deducidos anteriormente, obtenemos la fórmula 6, que es la estructura propuesta para este producto de reacción.



6

Adicionalmente, al correr el espectro de RMN¹H en C₆D₆ (espectro 18, Tabla 11), la región de los protones vinílicos se simplificó y fué posible, por lo tanto, asignar el sistema ABC formado por los protones del dieno conjugado. El doblete ancho centrado en δ 5.42 con $J_{8,9} = 9$ Hz al protón H-9, en δ 5.78 el doblete con $J=10$ Hz que se asigna al protón H-1 y el protón H-2 que se localiza como un doblete con $J=10$ Hz en δ 5.86.

Por otro lado, es notable el desplazamiento a campo alto de H-6 originado por la pérdida del epóxido en C-1/C-10, así como la constante de acoplamiento con H-7 de 6 Hz, implicando que el ángulo diédrico entre estos protones debe ser de aproximadamente 10° , como consecuencia de un mayor cambio conformacional comparado con la materia prima. Al analizar el modelo Dreiding de 6 se observa que efectivamente existe una movilidad mayor para pasar de una conformación a otra y que por supuesto, existe una conformación en la cual el ángulo diédrico entre H-6 y H-7 es de $\angle_{6,7} = 15^\circ$, esto se muestra en la Figura 20.

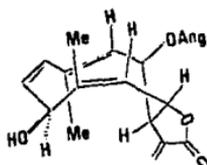
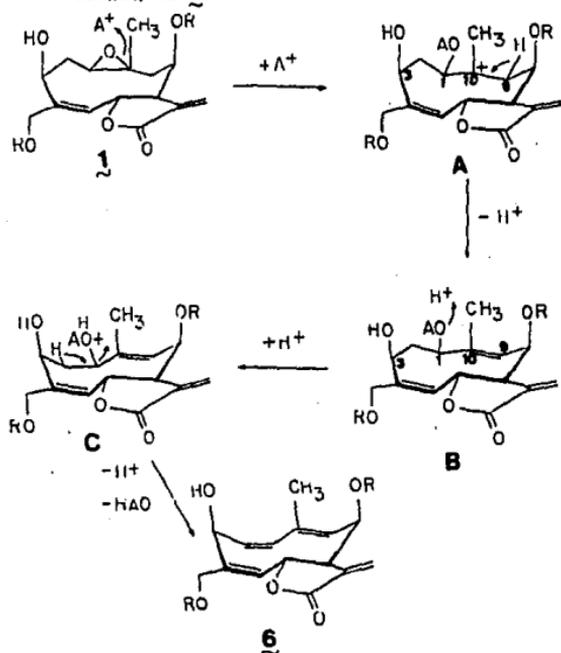


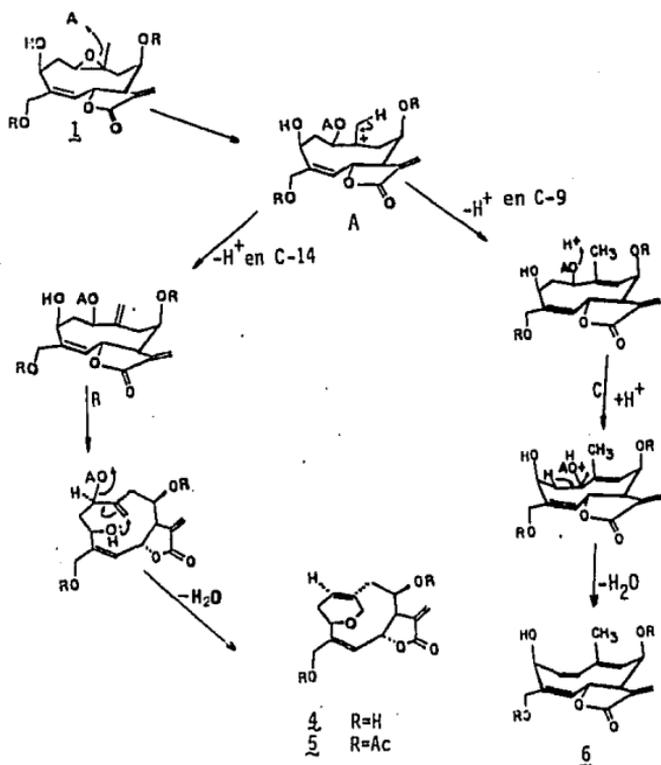
FIGURA 20. MODELO DREIDING DE 6.

El mecanismo propuesto para esta transformación se ilustra en el Esquema 18, en donde el intermediario A formado por la apertura regio selectiva del epóxido (previa transesterificación) se estabiliza por pérdida de protón en el carbono 9 para formar una doble ligadura en C-9/C-10 (intermediario B), subsecuente protonación del hidroxilo en C-1 (intermediario C) y pérdida de H_2O que produce un carbocatión en C-1 (intermediario D) que se estabiliza por pérdida de protón en C-2 para dar el dieno conjugado 6.



ESQUEMA 18. MECANISMO PROPUESTO PARA LA FORMACION DE 6.

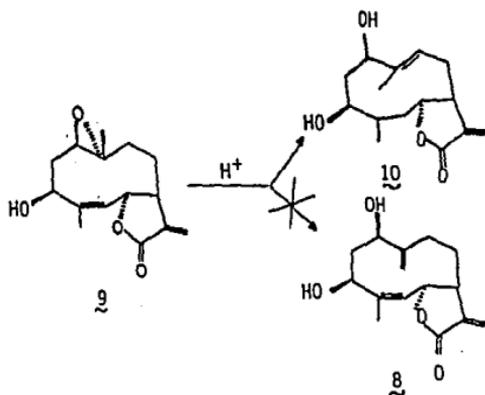
El mecanismo general propuesto para la formación de los compuestos 4, 5 y 6 se muestra en el Esquema 21, y se inicia por la apertura regio- y estereo diferenciada del epóxido en C-1/C-10 para formar el carbocation intermediario A, el cual da lugar, por un lado, a los compuestos 4 y 5, a través del intermediario B, y por el otro, al compuesto 6, a través del intermediario C. Cabe hacer notar la transesterificación previa a su formación de estos compuestos.



ESQUEMA 21. MECANISMO PROPUESTO PARA LA FORMACION DE 4, 5 y 6.

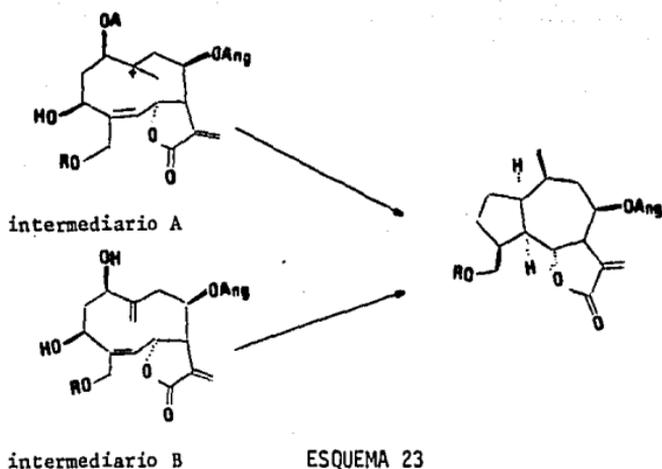
En la literatura química se han reportado compuestos semejantes estructuralmente a los intermediarios B y C, lo cual apoya sustancialmente el mecanismo propuesto.

Un compuesto similar al intermediario B se obtuvo como producto natural de *Leucanthemopsis pulverulenta*⁽²⁷⁾ (compuesto 8, Esquema 22), este compuesto fué obtenido junto con la 1(10)-epoxi-heliangólida 9, la cual fue tratada con ácido, dando lugar al compuesto 10 que es semejante al intermediario C, pero no se obtuvo 8 que era lo que se buscaba originalmente.



ESQUEMA 22

Por otro lado, analizando el mecanismo propuesto (Esquema 21) es factible pensar que, en las condiciones de la reacción, los intermediarios A y/o B dieran lugar a productos de ciclización carbono-carbono como se muestra en el Esquema 23 (como es el caso de la gallicina que da lugar a guaianólidas⁽²⁸⁾).



El hecho de que en la mezcla de reacción no fué posible aislar este tipo de compuestos, puede deberse a la gran distancia transnular que existe entre el epóxido C-1/C-10 y el doble enlace *cis*-C-4/C-5 observandose encambio, el ataque nucleofílico del hidroxilo en C-3, por lo que existe una competencia entre estos dos procesos.

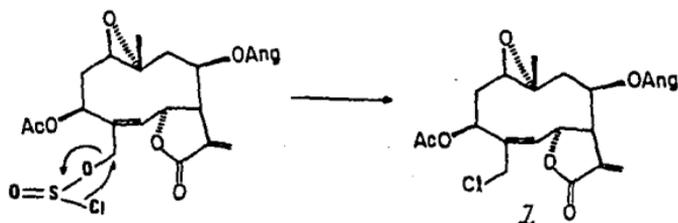
5.3.3. REACCION DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-LEPTOCARPINA CON SOCl_2 .

El tratamiento de 1 con SOCl_2 con CHCl_3 a ebullición, por 30 min., dió lugar a una mezcla compleja de productos, de la cual sólo fue posible aislar un compuesto cristalino, un poco más polar que la materia prima, con pf. 213-214°C con 16.4% de rendimiento.

Su espectro de IR mostró bandas de absorción características para γ -lactona- α,β -insaturada ($1755, 975 \text{ cm}^{-1}$) y éster (1735 cm^{-1}), notándose la ausencia de señal para hidroxilo.

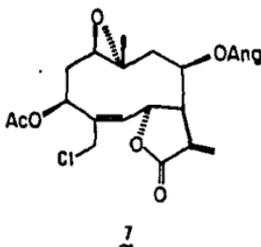
El espectro de RMN^1H de este compuesto (espectro 19, Tabla 11) es idéntico con el de la materia prima (espectro 10), a excepción del desplazamiento a campo alto de los protones correspondientes al metilo en C-4 y al metilo en C-10 por $\Delta\delta = 0.3$ y 0.06 respectivamente.

El espectro de masas presentó el patrón característico de un compuesto clorado, ya que se observa la contribución isotópica del cloro (m/z 441 (33) $|M+2|+1$ y m/z 439 (100) $|M+1|$), indicando que este compuesto es el producto de sustitución nucleofílica intramolecular del cloro por el hidroxilo en C-15 (Esquema 19).



ESQUEMA 19

Por lo tanto, a la estructura propuesta para este producto de reacción le corresponde el nombre de 15-cloro-acetil-leptocarpina 7.



El SOCl_2 se ha reportado como un buen agente ciclizante^(13a) pero en este caso sólo fué posible obtener el producto de $\text{S}_{\text{N}}1$, esto probablemente se deba a la baja reactividad de **1**, en comparación con otras germacrólidas reportadas, ante el SOCl_2 en las condiciones de la reacción, por lo que es necesario efectuar la reacción en otras condiciones experimentales, o variando la 1(10)-epoxi-heliangólida utilizada.

Tabla 11. RMN¹H de los compuestos 1-7
(80MHz, CDCl₃ y TMS como referencia int.) *

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
H-1	2.77dd			5.85m	5.83m	5.78d (10)	
H-2a	2.6 dt					5.85d (10)	
H-2b	1.77m						
H-3	5.35dd (2,5)	3.50m	4.56dd (10,10)	4.77da	4.67da	4.63t	5.34dd (3,5)
H-5	5.52da (11)	5.86m	5.94da (10)	5.49d (11)	5.48da (10)	5.32da	5.55dd (12,1.5)
H-6	6.09dd (2,11)	5.15m	5.11m	6.08dd (4,11)	6.09dd (4,10)	4.83dd (5)	6.07dd (4,12)
H-7	2.95m	3.45m	3.94ddd (3,8)	2.97m	2.94m	3.20m	2.95m
H-8	5.22m	5.15m	5.11m	5.37m	5.35m	5.62m	5.22m
H-9a	2.75m						
H-9b	1.36dd (2,15)						
H-13a	5.37d (2)	6.31d (3)	6.28d (3.5)	6.35d (3)	6.35d (3)	6.26d (4)	6.37d (3.5)
H-13b	5.76d (2)	5.32d (3)	5.33d (3)	5.74d (3)	5.72d (3)	6.02d (4)	5.79d (3)
H-14a				4.27d (14)			
H-14b	1.52s [†]	1.02d [†] (7)	0.92d [†] (7)	3.36d (14)	4.28dd [†] (14)	1.94s [†]	1.46s [†]
H-15a				4.27d (14)			4.30dd (11,1.5)
H-15b	4.18s [†]	4.76da [†]	4.90s [†]	3.86d (14)	4.23da [†] (16)	4.50s [†]	4.01dd (11,1.5)
H-3'	6.15ca	6.08ca	6.07m	6.08ca	6.08ca	6.10ca	6.08ca
H-4'	2.00da [†]	2.93dc [†]	2.03dc [†]	2.04fc [†]	2.03dc [†]	2.02dc [†]	2.04dc [†]
H-5'	1.86m [†]	1.89cd [†]	1.85cd [†]	1.88ca [†]	1.93ca [†]	1.95ca [†]	1.89ca [†]
CH ₃ CO	2.10s [†]	2.14s [†]	2.10s [†]		2.07s [†]	2.10s [†]	2.11s [†]
CH ₃ CO			2.02s [†]				

* Los números en paréntesis son las constantes de acoplamiento en Hz.

[†]Tres protones, [‡]dos protones.

Tabla 12. RMN¹³C de los compuestos 2 y 4*
(20 y 80 MHz respect. y TMS como ref. int.)

	<u>2</u> (CDCl ₃ , δ)	<u>4</u> (DMSO, δ)
C-1	39.45d	128.45d
C-2	32.46t	-29.40t
C-3	67.97d	71.06d
C-4	147.40s	-137.75s
C-5	122.18d	125.07d
C-6	83.78d	73.78d
C-7	50.67d	46.53d
C-8	70.83d	78.44d
C-9	39.57t	40.73t
C-10	115.53s	-144.22s
C-11	134.16s	-136.83s
C-12	168.13s	-169.30s
C-13	122.18t	-124.44t
C-14	16.84c	-63.63t
C-15	58.83t	-63.13t
C-1'	166.85s	-165.70s
C-2'	127.46s	-126.69s
C-3'	138.80d	139.31d
C-4'	15.72c	15.38c
C-5'	20.48c	20.00c
CH ₃ CO	20.62c	
CH ₃ CO	170.39s	

* El compuesto 4 fue corrido con la técnica de APT (Attached proton test).

5.4. PAPTE EXPERIMENTAL

5.4.1 REACCION DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-LEPTOCARPINA CON $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

A una solución de 1.12 g de 1 en 25 ml de nitrometano, se adicionó 1 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ recién destilado. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 1 hr. La reacción se siguió por CCF (CHCl_3 - Me_2CO , 8:2), y cuando la materia prima desapareció se lavó con solución saturada de KHCO_3 y H_2O , se secó con Na_2SO_4 anh. y se concentró a presión reducida. El residuo (900 mg) se purificó utilizando una columna de cromatografía empacada con 50 de sílica gel eluida con una mezcla de eluyentes de CHCl_3 - Me_2CO (95:5).

En las fracciones de menor polaridad cristalizaron 108 mg de 2 con pf. 122-125°C que se recrystalizó de CHCl_3 - Me_2CO -hex. En las aguas madres cristalizaron 46.1 mg adicionales que hacen un total de 154 mg.

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3590, 2920, 1772, 1740, 1706, 1665, 1643, 1230, 1134, 930.

* EMIQ m/z (int. relativ.): 421 (6.2) $[\text{M}+1]^+$; 403 (12) $[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]$; 343 (21); 321 (73) $[403-\text{C}_5\text{H}_2\text{O}]$; 303 (22); 216 (100); 243 (60); 215 (19).

* Análisis Elemental: Calculado C, 62.84; O, 30.44; H, 6.71
Encontrado C, 62.92; O, 30.25; H, 6.55

* UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (ϵ): 205 (19860).

* $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{MeOH}} = 34.21$ (c 0.038).

- * RMN¹H (80 MHz, CDCl₃): Tabla 11, espectro 11
- * RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃): Tabla 12, espectro 13

Acetilación de 2.

71.9 mg de 2 se disolvieron en 1 ml de Ac₂O y 4 gotas de piridina a temperatura ambiente y agitación ocasional, el curso de la reacción se siguió por CCF (CHCl₃-Me₂CO, 4:1), después de 3 hrs de reacción se purificó de la manera usual obteniendo 16.4 mg de 3 como un aceite incoloro.

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2924, 1775, 1728, 1370, 1240, 1044.

* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃): Tabla 11, espectro 12.

5.4.2 REACCION DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-LEPTOCARPINA CON HClO₄.

593.6 mg de 1 en 10 ml de acetona, se hicieron reaccionar con 3.9 ml de HClO₄ en baño de hielo, la reacción se siguió por CCF (CHCl₃-Me₂CO, 4:1). La mezcla de reacción se torna roja, después de 6 hrs de reacción desaparece la materia prima y el producto de reacción se lava con solución saturada de carbonato de sodio hasta ph=7 (la mezcla de reacción cambia de rojo ladrillo a amarillo). Se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto gomoso se adsorbió en 700 mg de sílica gel y se aplicó a una columna de cromatografía empacada con 50 g de sílica-gel utilizando como eluyente mezclas de hex-AcOEt en diferentes proporciones.

Algunas de las fracciones eluidas con hex-AcOEt (8:2), que presentaron una mancha homogénea menos polar que la materia prima se combinaron y concentraron, y el residuo (73 mg) se aplicó a una placa preparativa de Si-gel que se eluyó con una mezcla de CHCl_3 - Me_2CO (95:5) y que después de extraer de la manera usual se obtuvieron 21.9 mg de 5. pf. 140-143°C.

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2929, 1757, 1733, 1375, 1272, 1147, 1040, 992.

* Análisis elemental: Calculado C, 66.32; O, 28.11; H, 5.57

Encontrado C, 66.29; O, 28.15; H, 5.59

* RMN¹H (80 MHz, CDCl_3) : Tabla 11, espectro 16

De las fracciones de mediana polaridad, eluidas con hex-AcOEt 7:3, se observaron dos manchas homogéneas de polaridad semejante a la de la materia prima por lo que se reunieron, y el residuo (43.8 mg) se purificó por CCF preparativa (CHCl_3 - Me_2CO , 4:1), la sustancia de mayor polaridad correspondió (IR paralelo) con la materia prima (13.2 mg), mientras que la sustancia menos polar se le asignó la fórmula 6 (7.2 mg), la cual se obtuvo como una goma incolora que no fué posible cristalizar.

* IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3580, 2920, 1760, 1730, 1710, 1640, 1660, 1120, 1030, 955.

* RMN¹H (80 MHz, CDCl_3) : Tabla 11, espectro 17

* RMN¹H (80 MHz, C_6D_6) : Tabla 11, espectro 18

De las fracciones de mayor polaridad, eluidas con hex-AcOEt 7:3, cristalizaron 61 mg de 4 pf. 155-156°C, que al recrystalizar con $iPr_2O-CHCl_3$ dió un pf. 162-164°C.

- * IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3542, 2920, 1755, 1710, 1640, 1269, 1140, 1032.
- * $[\alpha]_D^{MeOH} = -93.6$ (c 0.219).
- * UV λ_{max}^{MeOH} nm (ϵ) : 203 (2180)
- * RMN¹H (80 MHz, $CDCl_3$) : Tabla 11, espectro 14
- * RMN¹³C (20 MHz, DMSO, APT) : Tabla 12, espectro 15
- * EMIQ m/z (int. relativ.): 361 (39) $[M+1]^+$; 343 (65) $[M+1-H_2O]^+$; 325 (70); 307 (25); 243 (100); 225 (18).

5.4.3 REACCION DE LA 15-HIDROXI-ACETIL-LEPTOCARPINA CON $SOCl_2$.

50 mg de 1 en 15 ml de $CHCl_3$ se trataron con 1 ml de $SOCl_2$ por 30 min. a ebullición, la solución se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se analizó por cromatografía en columna de Si-gel (2.5 g), eluida con hex-AcOEt (9:1). Algunas de las fracciones más polares presentaron una mancha homogénea de mayor polaridad que la materia prima, por lo que se reunieron y concentraron, el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina, utilizando como solvente de elución una mezcla de $CHCl_3-Me_2CO$ (95:5) eluida dos veces, después de extraer y concentrar, se obtuvieron 8.2 mg de 7 con pf. 213-214°C.

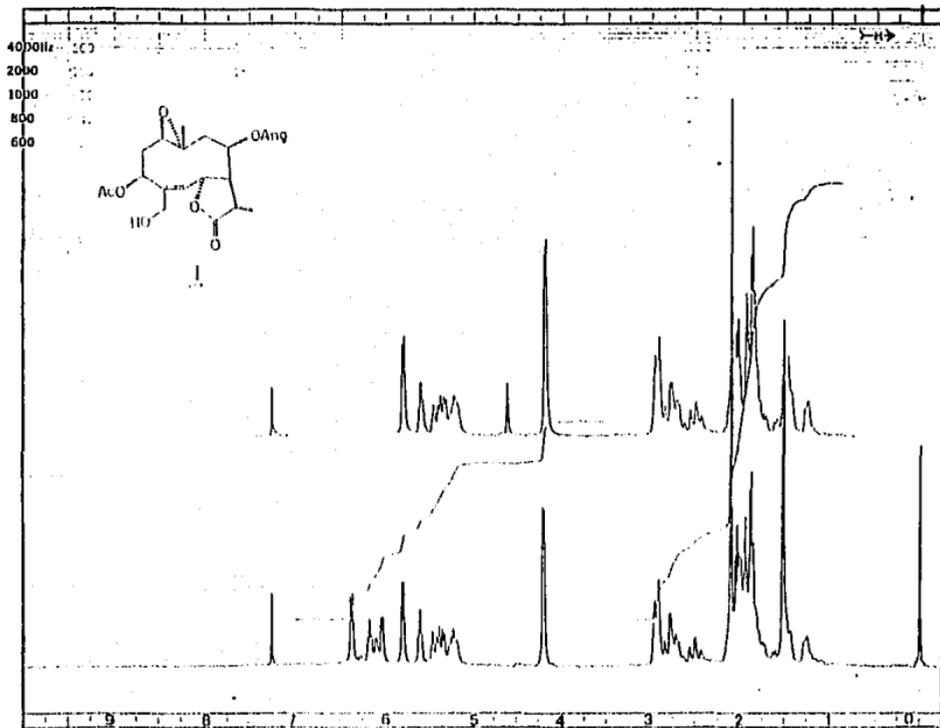
- * IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2910, 1755, 1735, 1712, 1640, 1450, 1385, 1360, 1140, 1120, 1030, 975, 950.

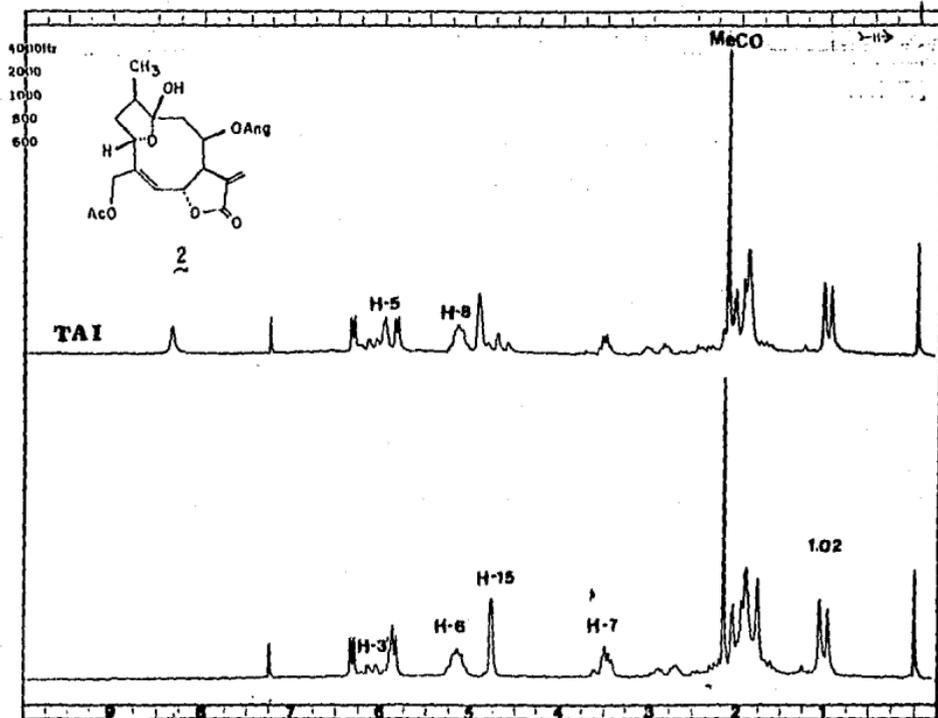
* $[\alpha]_D^{\text{MeOH}} = -20.5$ (c 0.041).

* EMIQ m/z (int. relativ.) : 441(33); 440 (30); 439(100)
 $|M+1|^+$; 339 (6); 321 (27); 279 (28); 261 (22); 243 (18).

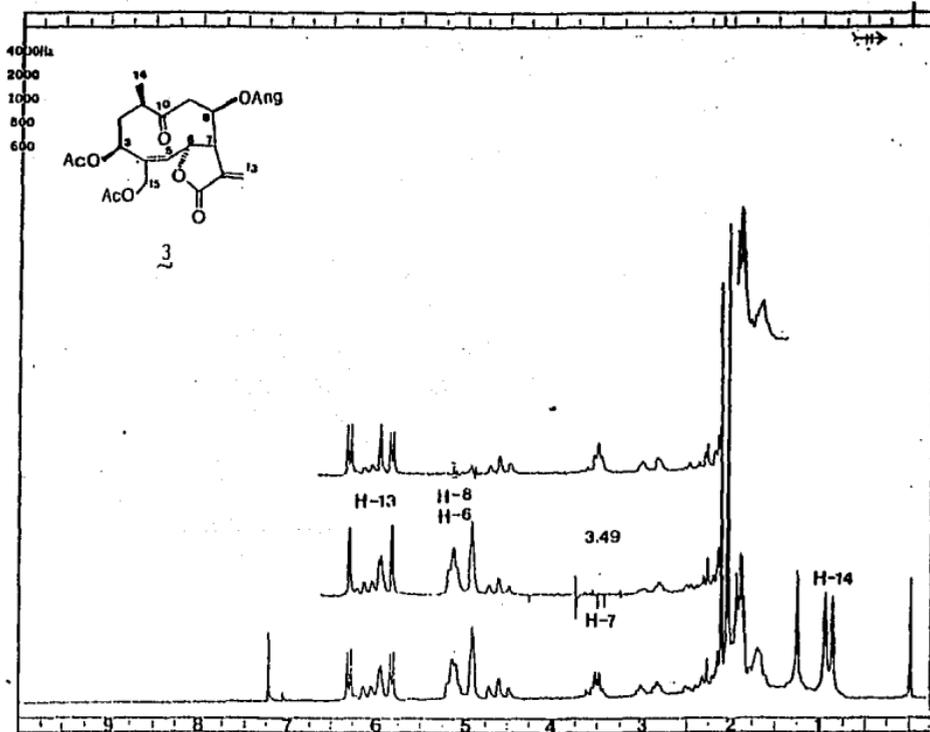
* RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) : Tabla 11, espectro 19

5.5. ESPECTROS

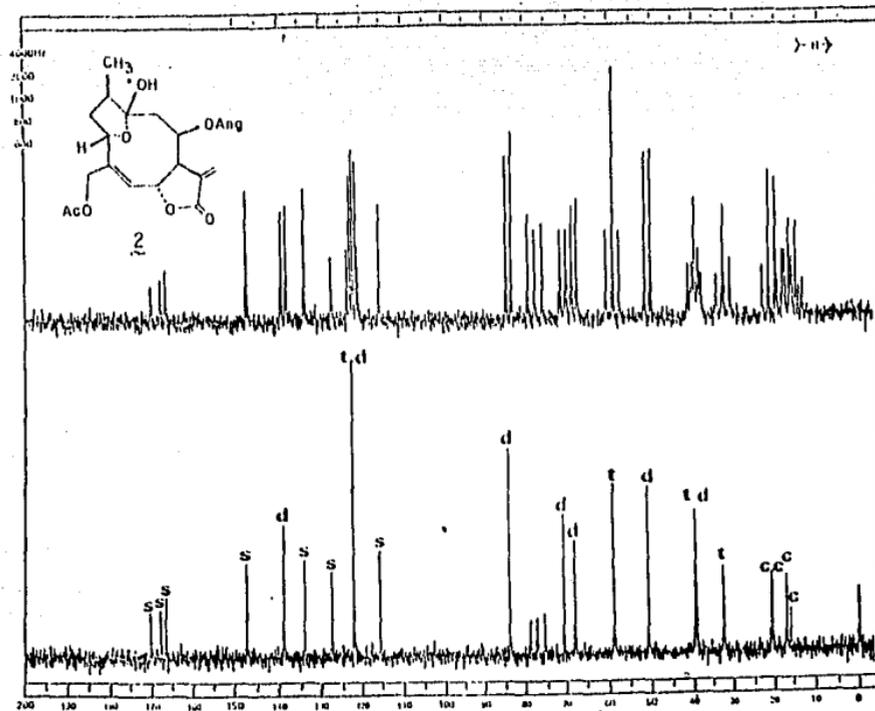




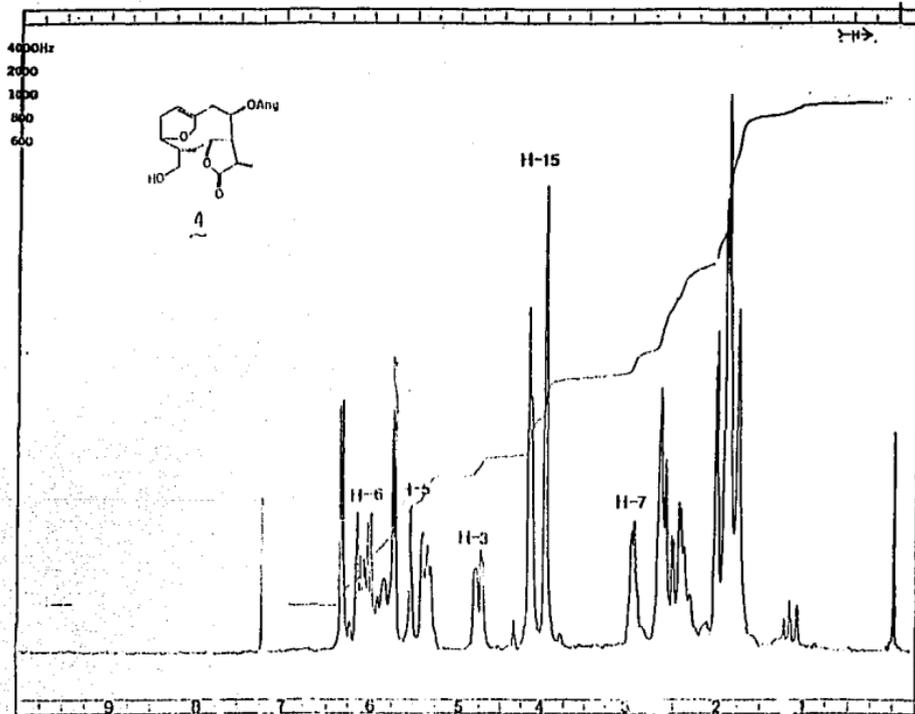
ESPECTRO 11. RMN^1H (CDCl_3) DE LA C(3)-C(10)-EPOXI-HELINGOLIDA TRANSPUESTA 2.

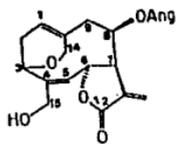


ESPECTRO 12. RMN^1H (CDCl_3) DEL ACETIL DERIVADO DE 2.

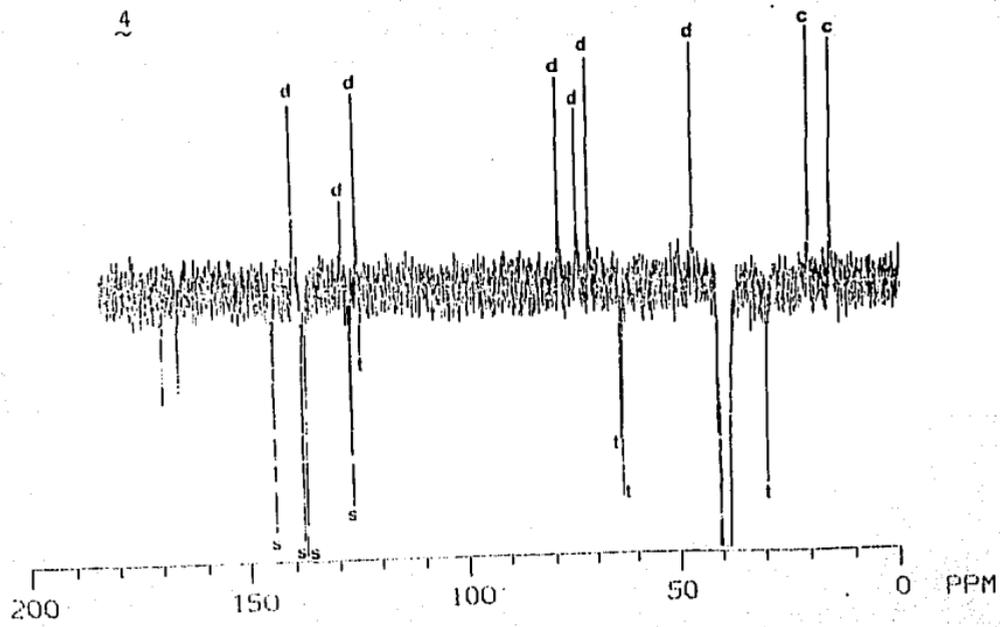


ESPECTRO 13. RMN¹³C (CDCl₃) DE LA C(3)-C(10)-EPOXI-HELIARGOLIDA TRANSUESTA 2.

ESPECTRO 14. RMN^1H (CDCl_3) DE LA C(3)-C(10)-EPOXI-DEL IANOLIDA 4.

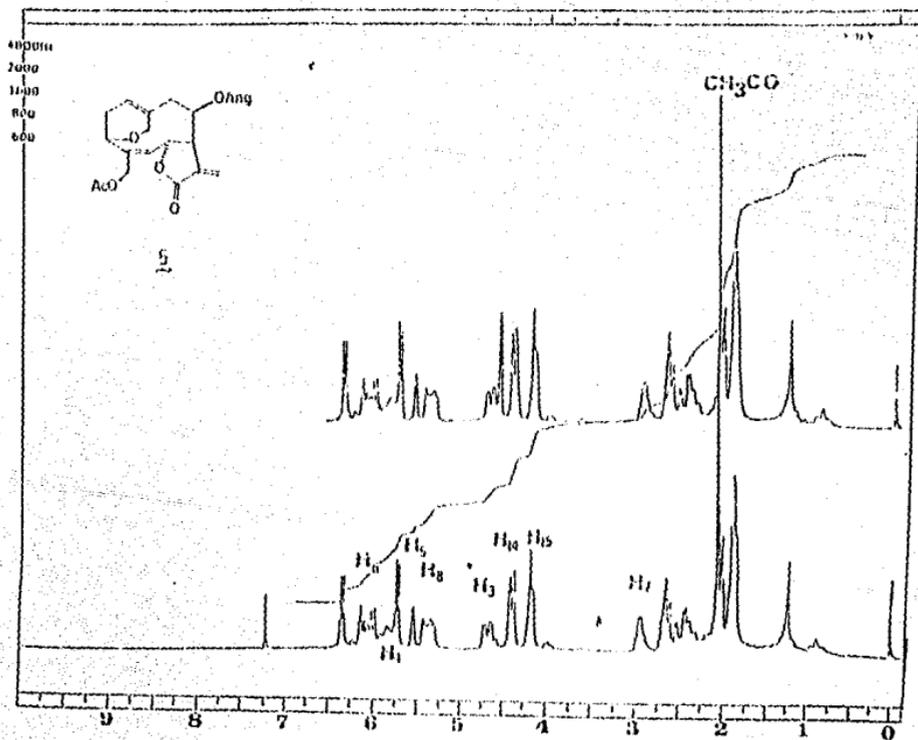


4

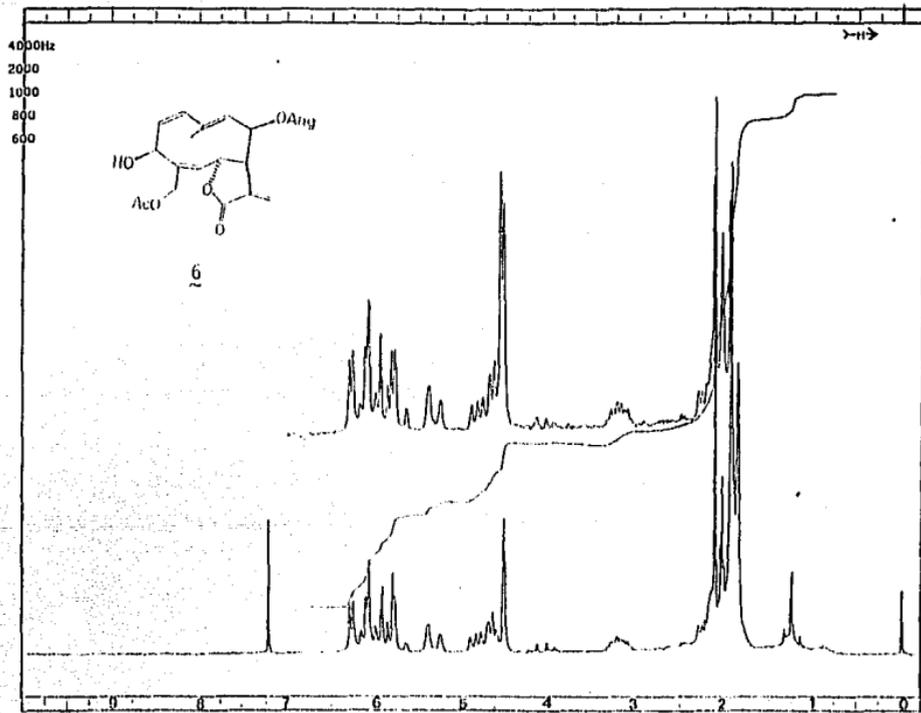


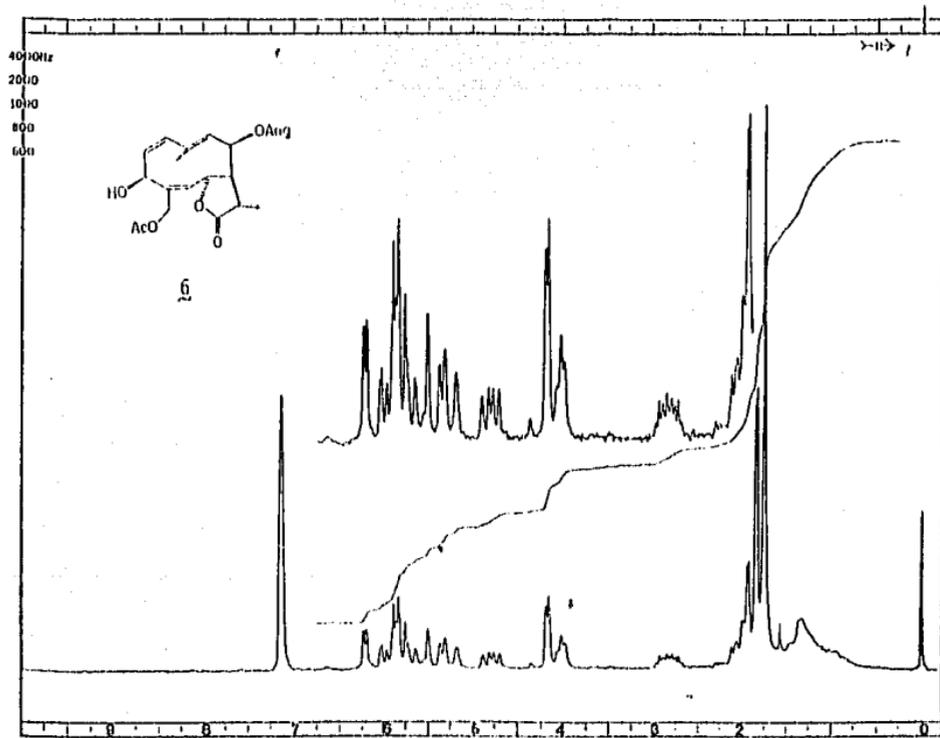
192

ESPECTRO 15. RMN ¹³C (APT, DMSO) DE LA C(3)-C(10)-EPOXI-HELIANCOLIDA 4

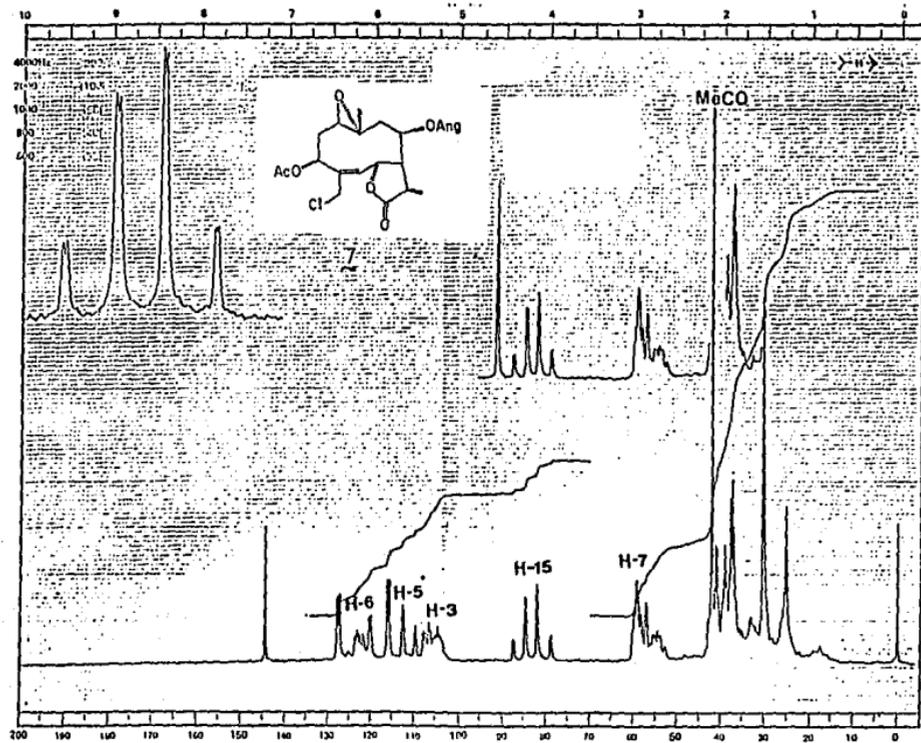


ESPECTRO 16. RMN¹ H (CDCl₃) DE LA 15-ACETIL-C(3)-C(14)-EPOXI-HELIANCOLIDA 5.

ESPECTRO 17. RMN¹H (CDCl₃) DE LA 15-ACETIL-3-HIDROXI-GERMACATRIENOLIDA 6.



ESPECTRO 18. RMN^1H (C_6D_6) DE LA 15-ACETIL-3-HIDROXI-GERMACATRIENOLIDA 6.



ESPECTRO 19. RMN^1H (CDCl_3) DE LA 15-CLORO-ACETIL-LEPTOCARPINA 7.

5.6. BIBLIOGRAFIA

1. a) Parker, W., Roberts, J.S. and Ramage, R. Sesquiterpene Biogenesis. Quarterly Reviews (Chem. Soc. London) (1967), 21, 311.
- b) Barton, D.H.R. and Mayo, P. Sesquiterpenoids. Part VIII. The Constitution of Pyrethrosin. J. Chem. Soc. (1957), 150.
- c) Hendrickson, J.B. Stereochemical Implications in Sesquiterpene Biogenesis. Tetrahedron (1959), 7, 82.
- d) Geissman, T.A. The Biogenesis of Sesquiterpene Lactones of the Compositae. En: Recent Adv. Phytocem. (Runeckles, V.C. and Mabry, T.J., eds.) Vol. 6, p. 65 Academic Press. New York London 1973.
- e) Fischer, N.H., Olivier, E.J. and Fischer, H.D. The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones. En: Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. (Herz, W., Grisebach, H. and Kirby, G.W., eds.) Vol. 38, Wien. Springer-Verlag. New York. 1979.
2. Niwa, M. Iguchi, M. and Yamamura, S. Regio- and Stereospecific Cyclization of Germacrones. Bull. Chem. Soc. Jpn. (1976), 49, 3148
3. a) Brown, E.D., Sam, T.W., Sutherland, J.K. and Torre, A. Medium Ring 1,5-Dienes. Part II. The Radical and Electrophile Induced Cyclization of Germacra-1(10), 1,7(11)-triene. J. Chem. Soc. Perkin I (1975), 2326.
- b) Sutherland, J.K. Regio- and Stereo- Specificity in the Cyclization of Medium Ring 1,5-Dienes. Tetrahedron (1974), 30, 1651
4. Niwa, M., Iguchi, M. and Yamamura, S. Biogenetic Model Reactions of Epoxygermacrones. Bull. Chem. Soc. Jpn. (1976), 49, 3137.
5. Fischer, N.H. On the Biogenesis Of Pseudoguaianolides. Rev. Latinoamer. Quim. (1978), 9, 41.
6. Samek, Z. and Harmatha, J. Use of Structural Changes for Stereochemical Assignments of Natural α -exomethylene- γ -lactones of the

- Germacrene-1(10),4-dienolide Type on the Basis of Allylic and Vicinal Couplings of Bridgehead Protons. Hydrogenation of Endocyclic Double Bonds. Collection Czechoslov. Chem. Commun. (1978), 43, 2779.
7. Kodama, M., Yokoo, S., Matsuki, Y. and Ito, S. Synthesis of Macrocyclic Terpenoids by Intramolecular Cyclization V. Transannular Reactions of Hedycaryol Isomers. Tetrahedron Lett. (1979), 1687.
 8. a) Kulkarni, G.H., Kalkar, G.R. and Bhattacharyya, S.C. Terpenoids. IV. Cyclocostunolides. Tetrahedron (1964), 20, 2639.
b) Jain, T.C. and Mc Closkey, J.E. Boron Trifluoride Catalyzed Cyclization of Costunolide. Synthesis of 4 α -hydroxycyclocostunolide. Tetrahedron Lett. (1971), 1415.
c) Tada, H. and Takeda, K. Sesquiterpenes of Lauraceae Plants IV. Germacranolides from *Laurus nobilis* L. Chem. Pharm. Bull. (1976), 24, 667.
 9. a) Doskoth, R.W. and El-Feraly, F.S. The Structure of Tulipinolide and Epitulipinolide. Cytotoxic Sesquiterpenes from *Liriodendron tulipifera* L. J. Org. Chem. (1970), 35, 1928.
b) Doskotch, R.W., Hufford, C.D. and El-Feraly, F.S. Further Studies on the Sesquiterpene Lactones Tulipinolide and Epitulipinolide from *Liriodendron tulipifera* L. J. Org. Chem. (1972), 37, 2740.
c) Jain, T.C. and Banks, C.M. Carbocyclization in Natural Products. III. Brominative Cyclization of Dehydrosaussurea Lactone and Costunolide. Can. J. Chem. (1980), 58, 447.
d) Williams, J.R. and Callahan, J.F. Stereocontrolled Synthesis of (+)-Isocalamandiol via Photocycloaddition. J. Org. Chem. (1980), 45, 4479.
e) Tsankova, E. and Ognyanov, I. Transannular Cyclization of Germacrene and Isogermacrene via Oxymercuration-Demercuration

- tion. Tetrahedron (1980), 36, 669.
10. a) Fischer, N.H. and Mabry, T.J. The Structure of Tamalipin-B a New Germacranolide, and the Thermal Conversion of a trans-1,2-Divinylcyclohexane Derivative into a Cyclodeca-1,5-Diene System. Chem. Commun. (1967), 1235.
- b) Unde, N.R., Hiremath, S.U., Kulkarni, G.H. and Kelkar, G.R. Preparation of Some Inaccessible Conjugated α -Methylene- γ -Lactones. Tetrahedron Lett. (1968), 4861.
- c) Jain, T.C., Banks, C.M. and McCloskey, J.E. Dehydrosaussurea Lactone from Costunolide and Reversibility in the Germacranolide-Cope Reaction. Tetrahedron Lett. (1970), 841.
- d) Giovanni, A. and Pierluigi, G.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. (1983), 2017.
11. a) Winther, R.E.K. and Lindauer, R.F. The Photoisomerization of Dehydrocostunolide. Tetrahedron (1976), 32, 955.
- b) Chowdhury, P.K., Sharma, R.P. and Baruah, J.N. Cyclization of Tagitinin C (Germacranolide) to Cyclotagitinin C (Guaianolide) with Trityl Tetrafluoroborate: a New Cyclising Agent. Chemistry and Industry (1983), 927.
- c) Govindachari, T.R., Joshi, B.S. and Kamat, V.N. Structure of Parthenolide. Tetrahedron (1965), 21, 1509.
12. a) Sokoloff, S. and Segal, R. Eudesmanolides Derived from Herbolide B. Tetrahedron (1977), 33, 2837.
- b) Saitoh, T., Geissman, T.A., Waddell, T.G., Herz, W. and Bhat, S.V. Sesquiterpene Lactones of *Ericophyllum confertiflorum* (D.C.) Gray. Rev. Latinoamer. Quím. (1971), 2, 69.
- c) Daskotch, R.W., Keely, S.L., Hufford, C.D. and El-Feraly, F. S. New Sesquiterpene Lactones from *Liriodendron tulipifera*

- Phytochemistry (1975), 14, 769.
- d) Doskotch, R.W. and Hufford, C.D. The Structure of Damsinic Acid, a New Sesquiterpene from *Ambrosia ambrosioides* (Cav.) Payne. J. Organ. Chem. (1970), 35, 486.
 - e) Barton, D.H.R., Bokman, O.C. and De Mayo, P. Sesquiterpenoids. Part XII. Further Investigations on the Chemistry of Pyrethrosin. J. Chem. Soc. (1960), 2263.
 - f) Iriuchijima, S. and Tamura, S. Stereochemical Structures of Pyrethrosin, Cyclopyrethrosin acetate and Isocyclopyrethrosin acetate. Tetrahedron Lett. (1967), 1965.
 - g) Tsankova, E. An Unusual Rearrangement of Eudesmane Skeleton. Tetrahedron Lett. (1982), 23, 771.
 - h) Rodríguez, A.U.S., García, M. and Rabi, J.A. Facile Biomimetic Synthesis of Costunolide-1,10-epoxide, Santamarin and Reynosin. Phytochemistry (1978), 17, 953.
13. a) Wilton, J.H. and Doskotch, R.W. Acid Cyclization and Other Products of the Germacranolide Epoxide Lipiferolide. J. Org. Chem. (1983), 48, 4251.
- b) Govindachari, T.R., Joshi, B.S. and Kamal, U.N. Structure of Parthenolide. Tetrahedron (1965), 21, 1509.
 - c) Talapatra, S.K., Patra, A. and Talapatra, B. The Nuginolide and Dihydroparthenolide, Two New Sesquiterpenoid Lactones from *Michelia lanuginosa*. The Structure, Absolute Configuration, and a Novel Rearrangement of Lanuginolide. Chem. Commun. (1970), 1534.
 - d) Talapatra, S.K., Patra, A. and Talapatra, B. Parthenolide and a New Germacranolide, 1,13-Dehydralanuginolide from *Michelia lanuginosa*. Phytochemistry (1973), 12, 1827.

14. Toma, K., Murae, T. and Takahashi, T. Transannular Cyclisation of [1(10)E, 4Z]-3 β -8 β -Dihydroxy-13-Methoxy-1(10),4-Germacradieno-12,6 α -lactone. Formation of Cadinane-Type Lactones. Chem. Lett. (1982), 551.
15. Herz, W. and Kumar, N. Sesquiterpene Lactones from *Helianthus grosseserratus*. Phytochemistry (1981), 20, 99.
16. March, J. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 2nd. Ed. p. 365 McGraw-Hill Kogakusha, Ltd 1968.
17. Parker, R.E. and Isaacs, N.S. Mechanisms of Epoxide Reactions. Chem. Rev. (1959), 59, 737.
18. Wold, S. Pinacol Rearrangement of 4,5-Dimethyl-1,7-octadien-4,5-diol, 4,5-Dimethyl-4,5-octanediol and 2,3-Dimethyl-2,3-butanediol in Formic Acid. Acta Chem. Scand. (1969), 23, 1266.
19. Wehrli, F.W. and Wirthlin, T. Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra. Heyden London-Philadelphia-Rheine. 1978.
20. Levy, G., Lichter, R.L. and Nelson, G.L. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Wiley. New York. 1980.
- 21a. Ohno, N. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones and Diterpene Carboxylic Acids in *Helianthus niveus* subspecies *Canescens*. Phytochemistry (1980), 19, 609.
- b) Whittemore, A., Gershenzon, J. and Mabry, T.J. Sesquiterpene Lactones from *Helianthus niveus* subsp. *niveus*. Phytochemistry (1985), 24, 783.
22. Herz, W. and Sharma, P. A trans-1,2-cis-4,5-Germacradienolide and Other New Germacranolides from *Tithonia* Species. J. Org. Chem. (1975), 40, 3118.
23. Delgado, G., Alvarez, L. and Romo de Vivar, A. Terpenoids and a Flavan-3-ol from *Viguiera quinqueradiata*. Phytochemistry (1984), 23, 675.

24. Holub, M. and Samek, Z. Isolation and Structure of 3-epinobilin 1,10-epoxinobilin and 3-dehydronobilin. Other Sesquiterpene Lactones from the Flowers of *Anthemis nobilis* L. Revision of the Structure of Nobilin and Eucannabinolide. Collection Czech. Chem. Commun. (1977), 42, 1053.
25. La representación bidimensional de macrociclos ha sido siempre motivo de controversia. En el caso de lactonas sesquiterpénicas, se han propuesto convenciones para su representación que han sido funcionales para la mayoría de las sustancias en cuestión⁽²⁶⁾. Sin embargo, en el caso de 2, no es posible cumplir todas las proposiciones sugeridas, ya que la denotación de los sustituyentes como α ó β , de acuerdo al plano general de la cadena carbonada del macrociclo, es imposible, ya que éste sencillamente no define un plano. De manera que al tomar al oxígeno etéreo en la definición del plano, queda mejor expresada bidimensionalmente la quiralidad de los sustituyentes con la notación α y β .
26. Rogers, D., Moss, P. and Neidle, S. Proposed Conventions for Describing Germacranolide Sesquiterpenes. J.C.S. Chem. Commun. (1972), 142.
27. De Pascual, T.J., Moreno, V.H., González, M.S. and Bellido, I.S. Sesquiterpene Lactones from *Leucanthemopsis pulverulenta*. Phytochemistry (1984), 23, 1178.
28. González, A.G., Galindo, A. and Mancilla, M. Biomimetic Cyclization of Gallicin to form Guaianolides. Tetrahedron (1980), 36, 2015.

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

En la primera parte del presente trabajo, se efectuó el análisis fitoquímico de seis especies del género *Viguiera*, obteniéndose como resultado el aislamiento y caracterización de 38 compuestos diferentes, entre lactonas sesquiterpénicas, diterpenos y triterpenos. De ellos, cuatro son nuevos productos naturales.

De *V. hypargyrea* se aislaron tres ácidos diterpénicos, un esteroide, clovandiol y seis germacrólidas, dos de las cuales resultaron nuevas, la 8 β -[(2'R,3'R)-epoxiangeloiloxi]-14-hidroxi-tithifolina y la 8-[(2'R,3'R)-epoxiangeloil]-14-acetoxi-eupatólida. La caracterización de estos dos compuestos se hizo en base a sus propiedades espectroscópicas, cristalográficas y a correlación química con la 8 β -[(2'R,3'R)-epoxiangeloiloxi]-14-acetoxi-tithifolina.

De *V. linearis* se aisló el clovandiol, un ácido diterpénico y cuatro lactonas sesquiterpénicas de la serie de las heliangólidas, de las cuales, la 15-hidroxi-acetil-erioflorina fué un nuevo producto natural, y fué caracterizado por el análisis de sus constantes espectroscópicas y correlación química con la acetil erioflorina.

La *V. latibracteata* produjo clovandiol, dos esteroides, siete ácidos diterpénicos del tipo *ent*-kaurano, una lactona diterpénica y una lactona sesquiterpénica. Todos estos compuestos ya habían sido reportados en la literatura, por lo que se identificaron por la comparación de sus constantes espectroscópicas con las descritas en la literatura y/o comparación directa con muestras auténticas.

De *V. dentata* se obtuvo un ácido diterpénico de la serie de los kaurenos, así como dos triterpenos del tipo de los 3-ceto-lanostanos, uno de ellos fue identificado como la isoargentatina B, mientras que el otro se caracterizó, en base a sus propiedades físicas y espectroscópicas, como 24-hidroxi-17,23-epoxi-3,16-dioxo-cicloartano, resultando ser un nuevo producto natural.

Los constituyentes presentes en *V. greggii* fueron dos ácidos diterpénicos también de la serie de los *ent*-kaurenos y dos lactonas sesquiterpénicas, todos reportados con anterioridad en la literatura. La composición química de esta especie, la cual había sido clasificada anteriormente como *Zexmenia brevifolia*, motivó que los ejemplares de esta última fueran revisados nuevamente, desde el punto de vista botánico, a *V. greggii*.

Los metabolitos secundarios encontrados en *V. montana* fueron dos esteroides y un ácido diterpénico, identificados por comparación directa con muestras auténticas.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se deduce que los metabolitos secundarios aislados de las especies analizadas están de acuerdo con el perfil químico del género, ya que se aislaron diterpenos del tipo *ent*-kaureno exclusivamente, así como lactonas sesquiterpénicas de primer paso biogenético (germacranólidas) que incluyen heliangólidas, furanoheliangólidas y germacrólidas. La *V. dentata* representó la excepción, ya que de ella se obtuvieron triterpenos del tipo de los lanostanos, que son metabolitos secundarios no deter-

minados previamente en el género.

En la segunda parte del presente trabajo, se revisaron los resultados obtenidos de todas las especies analizadas hasta el momento, tomando como caracter taxonómico de los diferentes grupos en que está dividido el género, a lactonas sesquiterpénicas y diterpenos.

En el subgénero *Amphilepis* se encontró a las 3(2H)-furanonaheliangólidas en general, y a la budleína A en particular, como caracter químico del grupo, así como diterpenos del tipo *ent*-kaureno.

La sección *Hypargyrea* del subgénero *Calanticaria* que consta de tres especies y de las cuales, solamente se ha analizado una (*V. hypargyrea*, presente trabajo), es la primera especie en presentar a germacrólidas como único tipo de esqueleto de lactona sesquiterpénica siendo notable la co-existencia de germacrólidas oxigenadas en C-3 y C-8 en una misma especie.

Estas observaciones hacen que las especies de esta sección tengan un interés adicional para su análisis posterior, con el fin de comprobar la presencia exclusiva de germacrólidas, lo cual, eventualmente, podría representar el caracter taxonómico de la sección.

La sección *Chloracra* (subgénero *Calanticaria*), tiene como principal característica la síntesis de 1(10)-epoxi-heliangólidas y tetrahidro-furano-heliangólidas, lo cual sugiere una relación biogénica entre ellas. También se encuentran diterpenos de las series *ent*-kaureno, *ent*-trachilobano y *ent*-estachano, siendo la *V. sphaerocephala* la excepción.

Debido a la poca cantidad de estudios fitoquímicos efectuados en las especies de las secciones *Helioneris*, *Paradosa*, *Aurea*, *Bracteatae* y *Leighia* del subgénero *Calanticaria*, no fué posible analizarlas de una manera sistemática, por lo que es necesario contar con mayor información química para obtener una conclusión razonable.

Por lo tanto, los metabolitos secundarios encontrados en las especies del género *Viguiera* siguen un patrón químico definido, es decir, el género produce lactonas sesquiterpénicas del primer paso biogénético (germacranólidas) y diterpenos del tipo *ent*-kaurano, *ent*-estachano y *ent*-trachilobano principalmente.

Asimismo, es necesario contar con mayor información fitoquímica en el caso de especies de algunas secciones del subgénero *Calanticaria* para que, de acuerdo a la taxonomía reportada, poder postular un carácter químico que corrobore, o que de alguna manera contribuya a la calasificación taxonómica de especies del género.

El análisis comparativo de los constituyentes químicos de los géneros *Helianthus* y *Tithonia* con los subgéneros relacionados de *Viguiera*, mostró que los constituyentes químicos de *Helianthus* y los de la serie *Maculatae* (sección *Chloracra*) de *Viguiera*, presentan una gran similitud, específicamente algunas 1(10)-epoxi-heliangólidas y furanoheliangólidas, encontrándose algunos metabolitos comunes en ambos géneros. Se observó también, que mientras que en *Helianthus* las germacrólidas se encuentran ampliamente distribuidas, en la serie *Maculatae* de *Viguiera*, el constituyente predominante son las 3(2H)-fura-

noheliangólidas.

Por otro lado, el subgénero *Amphilepis* que está relacionado directamente con *Tithonia*, produce exclusivamente furanoheliangólidas las cuales, se encuentran también en *Tithonia*.

La sección *Hypargyrea* de *Viguiera*, relacionada con *Tithonia*, contiene compuestos estructuralmente similares a los de *Tithonia*, habiéndose encontrado metabolitos comunes en ambos géneros, por lo que probablemente esta sección sea la que presenta la mayor relación química con *Tithonia*.

Helianthus produce guaianólidas, germacranólidas, eudesmanólidas y ácidos diterpénicos; *Tithonia* sintetiza germacranólidas y eudesmanólidas, pero no diterpenos; mientras que *Viguiera* únicamente produce germacranólidas y diterpenos.

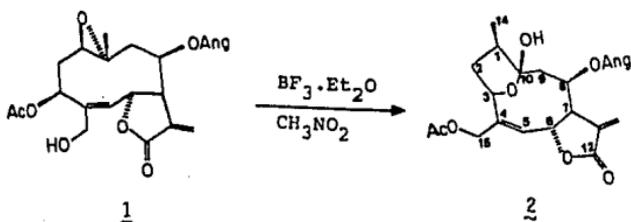
El hecho de que las eudesmanólidas se encuentren ampliamente distribuidas en *Tithonia*, más que en *Helianthus* (el cual no sintetiza germacrólidas epoxidadas en C-1/C-10), está de acuerdo con la bio síntesis propuesta para las eudesmanólidas.

Asimismo, el hecho de que *Viguiera* no produzca eudesmanólidas, no obstante que algunas de las germacrólidas presentes en el género se encuentran epoxidadas en C-1/C-10, indica que la ruta biosintética para su formación, se bloqueó en el proceso de la evolución, confirmando aún más la propuesta de que *Tithonia* y *Helianthus* provienen de un ancestro vigueroide.

Finalmente, en la tercera parte de este trabajo, se efectuó

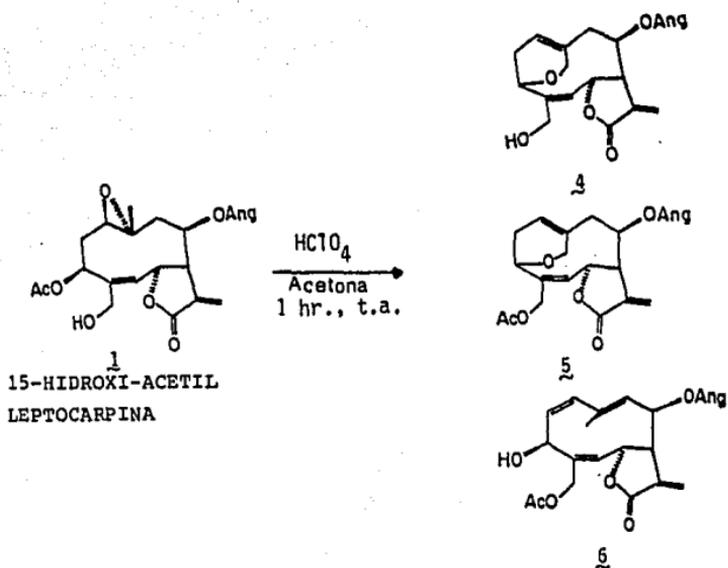
la comparación de la reactividad ante diferentes electrófilos ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, HClO_4 y SOCl_2) de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina (1), una 1(10)-epoxi-heliangólida.

La reacción de 1 con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dió lugar al producto de trans posición pinacólica del epóxido C-1/C-10, seguido de hemicetalización de la α -metil-cetona formada (Esquema 24). La elucidación estructural de este compuesto se efectuó por el análisis de sus propiedades espectroscópicas (IR, RMN^1H , RMN^{13}C), formación del derivado acetilado, así como por la estereoquímica seguida por la transposición pinacólica.



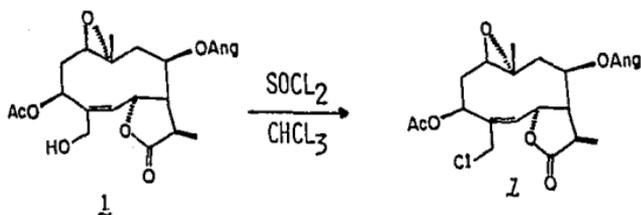
ESQUEMA 24

El tratamiento de 1 con HClO_4 dió tres productos (Esquema 25), los cuales fueron caracterizados por el análisis de sus propiedades espectroscópicas, cristalográficas y correlación química.



ESQUEMA 25

La reacción de 1 con SOCl_2 únicamente dió el producto de sustitución nucleofílica intramolecular del cloro por el hidroxilo en C-15 (Esquema 26), el cual fué caracterizado por el análisis de sus datos espectroscópicos.



ESQUEMA 26

Se propusieron mecanismos que explicaran la formación de cada uno de los compuestos formados en las reacciones efectuadas.

La comparación de los resultados obtenidos de las reacciones efectuadas dió lugar a las siguientes observaciones.

- a) Es diferente la reactividad de 1 ante diversos agentes electrofílicos, ya que diferentes ácidos dan lugar a diferentes productos.
- b) El sitio más reactivo de 1 frente a electrófilos es el epóxido C-1/C-10.
- c) Las reacciones son muy sensibles a la temperatura.
- d) No se detectaron productos de ciclización transanular carbono-carbono, debido probablemente a la gran distancia transanular entre el epóxido C-1/C-10 y el doble enlace C-4/C-5, aunado a una competencia por el ataque nucleofílico sobre el epóxido, entre el doble enlace C-4/C-5 y el hidroxilo en C-3.

Los resultados obtenidos hasta ahora no permiten generalizar acerca del comportamiento químico de las 1(10)-epoxi-heliangólidas (ó de las heliangólidas en general) ante los electrófilos, por lo que es necesario obtener mayor información experimental variando, las condiciones de reacción, como son la temperatura, concentración, disolvente tipo de electrófilo, así como diferentes heliangólidas.