

10523
2 2ci



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

ESTUDIO FITOQUIMICO DE LA FAMILIA DE LAS COMPUESTAS PERTENECIENTES A LA TRIBU EUPATORIE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;
Q U I M I C O
P R E S E N T A ;

VICTOR MANUEL HERNANDEZ MURGUIA



DIRECTOR DE TESIS.
M. EN C. RENE MIRANDA RUVALCABA



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.

I N D I C E.

INTRODUCCION -----	1
GENERALIDADES -----	3
CLASIFICACION DEL ESPECIMEN -----	11
PARTE EXPERIMENTAL -----	12
DISCUSION -----	15
CONCLUSIONES -----	18
ESPECTROS -----	19
BIBLIOGRAFIA -----	26

INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION .

Los productos naturales son sustancias químicas originadas por sus procesos metabólicos, algunas de ellas son comunes a todas las plantas, como es el caso de las proteínas, los carbohidratos y los ácidos grasos entre otras. A estas sustancias se les conoce como metabolitos primarios. Otras sustancias que son productos de una ruta metabólica específica, solamente se encuentran en una o varias especies de algún género de una familia particular, a estas sustancias se les denomina metabolitos secundarios.

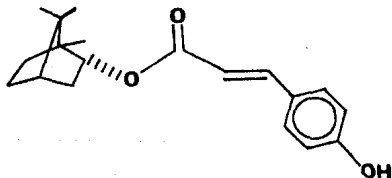
Se ha visto que algunos de estos metabolitos secundarios actúan como antitumorales, citotóxicos, antileucémicos, anticancerígenos^{1,6} etc.

Los productos naturales o metabolitos secundarios presentan estructuras muy complejas y su distribución suele estar limitada al tipo de especie.

Dentro de la gama de géneros que existen en las plantas, me avocaré al estudio de un espécimen del género Eupatorie, género del cual se han aislado una gran cantidad de metabolitos secundarios, algunos de los cuales se mencionan en el desarrollo del presente trabajo.

El objetivo de el presente trabajo de tesis es el estudio fitoquímico de las raíces de Eupatorium deltoideum Jacq, raíces que de acuerdo con la literatura no habían sido estudiadas previamente. Como resultados de el estudio realizado se reporta:

- a) El aislamiento de p-coumarato de bornilo (figura 1),- siendo ésta la primera vez que se informa de la presencia de dicho metabolito en el género Eupatorium?
- b) Caracterización del producto natural aislado, mediante métodos espectroscópicos como U.V, I.R, RMN-H¹ y muy particularmente por una correlación estructural de su espectro de RMN-C¹³ con los espectros correspondientes a el α -acetato de bornilo⁸ y el ácido p-coumárico⁹.



(figura No. 1)

GENERALIDADES

II.- GENERALIDADES.

La mayor y más variada clase de metabolitos secundarios de las plantas incluyen a los terpenos y compuestos relacionados, como son: Monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos y politerpenos.

Los terpenoides están relacionados por su origen (diagrama) y una relación estructural comunes,⁷ ellos están formados por múltiples unidades de carbono cuya estructura base es el esqueleto de isopreno. En los estudios iniciales de los terpenos, dicha unidad fué encontrada como producto de descomposición pirolítica en muchos de ellos,¹⁰ de esta manera los terpenos fueron considerados como compuestos generados por una o más unidades de isopreno.

Los terpenoides,¹¹ suelen ser clasificados de acuerdo al número de unidades de isopreno que los constituyen (tabla - 1).

DIAGRAMA.

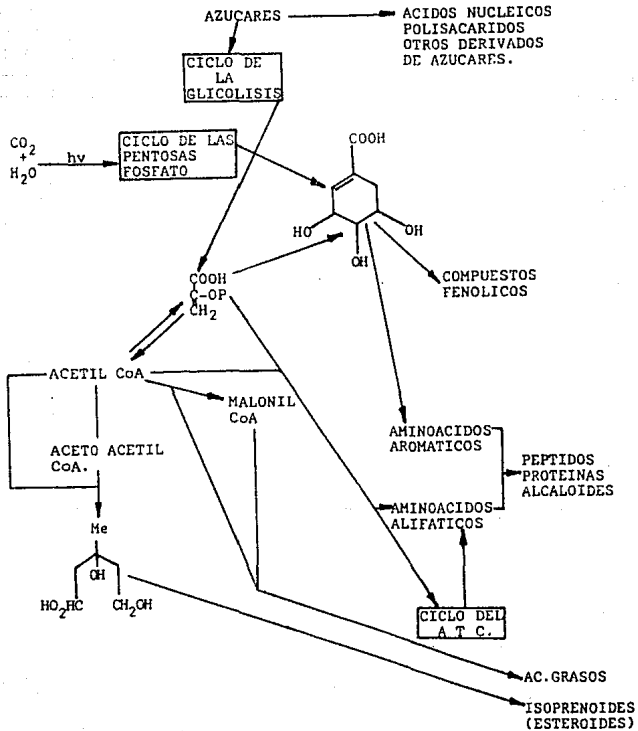


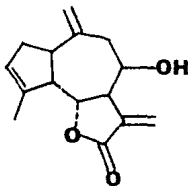
TABLA No. 1.

CLASIFICACION GENERAL DE LOS TERPENOIDES

NOMBRE	UNIDAD DE ISOPRENO	No. DE CARBONOS
Hemiterpenos	1	5
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Sesterpenos	5	25
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	n	n5

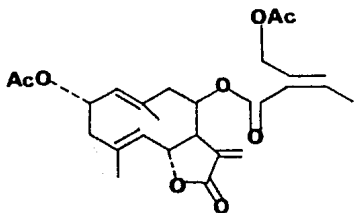
Los sesquiterpencs,^{12,13} compuestos de 15 carbonos, derivados biogénicos del pirofosfato de farnesilo, tienen -- como característica una gran diversidad estructural y funcional, comparada con otra clase de terpenoides; algunos -- ejemplos aislados del género Eupatorie son los siguientes.

a) Ligustrina.- Guaianólido aislado de Eupatorium ligustrinum¹⁴ recolectado en la parte norte de Veracruz. La cromatografía del extracto etanólico permitió el aislamiento -- de este guaianólido (figura 2).

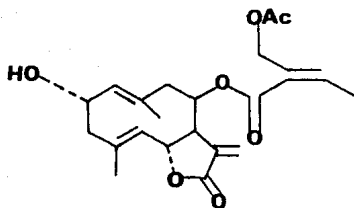


(figura No. 2)

b) Aislamiento y caracterización estructural de la Eupaserrina, diacetil eupaserrina y varias lactonas aisladas del Eupatorium semiserratum¹⁵ (figuras 3 y 4).

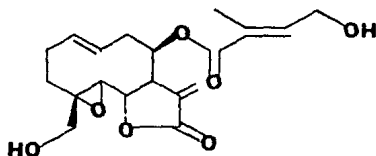


(figura No. 3)

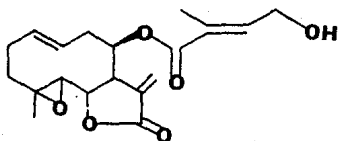


(figura No. 4)

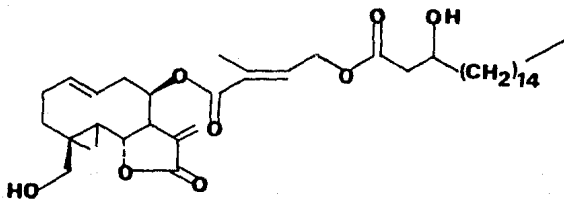
c) Lactonas sesquiterpénicas de Eupatorium hissofolium¹ y tres germacranólidos muy relacionados entre sí, la Eupassopina, la Eupassopilina y la Eupassofilina (figuras 6,7 y 8).



(figura No. 6)



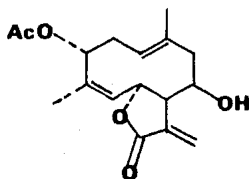
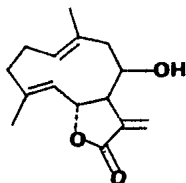
(figura No. 7)



(figura No. 8)

Siendo este último caso bastante raro, ya que es el primer éster del ácido D(-)-3-hidroxi-octadecanoico aislado de la parte aérea de la planta, estos tres germacranólidos son citotóxicos y antitumorales.^{16,20}

d) Aislamiento y determinación estructural de dos nuevos agentes citotóxicos, eupatólido y eupeformonin, obtenidos del Eupatorium formosanum²⁻⁶ (figura 9).



(figura No. 9)

Posteriores investigaciones de las fracciones etanólicas mostraron actividad in vivo contra el carcinoma Walker 256- así como contra la leucemia linfocítica, con ésto se ha lle- gado a un nuevo y potente principio antileucémico y antitu- moral?¹

e) L. Quijano y colaboradores²² investigaron la parte - aérea del Eupatorium deltoideum Jacq, reportando el aisla - miento y caracterización de dos nuevos germacranólidos y - varias lactonas sesquiterpénicas, encontrándose un guaianó- lido conocido como ligustrina y tres diterpenos: Acido kaura -9(11), 16-dienoico, ácido xilópico y el ácido kaurenico, - así como los triterpenos taraxasterol, acetato de 1-taraxas - terilo y una mezcla de palmitato y esterato de taraxasterilo.

CLASIFICACION DEL ESPECIMEN ESTUDIADO.

(Voucher, Quijano 26, Instituto de Biol. UNAM)

Reino ----- Vegetal

División ----- Spermathopyta

Subdivisión ----- Angiospermale

Clase ----- Dicotyledonale

Orden ----- Synadrале

Familia ----- Compuestas

Tribu ----- Eupatoriale

Género ----- Eupatorie

Especie ----- Deltoideum

Variedad ----- Deltoideum Jackq.

PARTE EXPERIMENTAL

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

La pureza y separación del producto se determinaron por ccf utilizando cromatoplasmas de sílice F254 y como reveladores, sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N, vapores de yodo y luz ultravioleta.

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice tamaño de partícula de 0.2 - 0.5 milímetros (35-70 - mallas), utilizando un gradiente del sistema n-Hexano/AcOEt como eluyentes. El punto de fusión se determinó en un aparato Fisher-Jones y no está corregido.

La determinación de la rotación óptica se efectuó en un polarímetro digital Perkin Elmer modelo 241. El espectro de ultravioleta se realizó en un espectrofotómetro UV - VIS, - Perkin Elmer modelo 552 con etanol como disolvente. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 283 y en un Nicolet modelo Ft-5SK, - utilizando la técnica de pastilla (KBr) o disolución clorofórmica. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masas HP-5985 GC/MS.

Los espectros de RMN-¹H fueron determinados en un espectrofotómetro FT-80A, a 80 Mhz utilizando CDCl₃ o C₅D₆ como disolvente, los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametilsilano.

Para indicar patrones de acoplamiento se utilizan las siguientes abreviaturas: s= señal simple, sa= señal simple ancha, d= señal doble, t= señal triple, q= señal cuádruple, -m= señal múltiple, sc= señal múltiple compleja.

La planta (E. deltoideum) se colectó en el mes de septiembre de 1985 en el Km. 33 de la carretera México-Puebla, una muestra de este espécimen fué depositado en el Herbario Nacional del Instituto de Biología (Voucher Quijano 26).

Las raíces secas y finamente molidas (2kg) se extrajeron con AcOEt (4 litros). El extracto fué concentrado a presión reducida y cromatografiado sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con una mezcla de n-Hexano/AcOEt (8:2) se obtuvieron cristales que recristalizados de CHCl₃/Hexano resultaron 125mg. de p-coumarato de bornilo puro. P.f. 146°-148°C (lit.(2) p.f. 153°-154°C (MeOH/H₂O)); (α)_D²⁵ = -33.2° (c, 5 CHCl₃); U.V. (MeOH) λ máx. nm(log ε): 213(4.00), 228(4.02), 313(4.32);

I.R. (CHCl_3) ν max.cm^{-1} : 3590, 3380, 3015, 1694, 1635, 1606;
RMN- P (60 MHz, C_6D_6) δ_{ppm} : 0.76 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me),
0.92 (s, 3H, Me), 5.30 (ddd, $J=10$, 4Hz, 1H, H-2), 5.5 (sa, OH),
6.43 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H, H-2'), 6.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H, H-5'y H-9')-
7.16 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H, H-6'y H-8'), 7.93 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H, H-3');
RMN- ^{13}C (25.2MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 168.7 (s, C-1'), 158.5 (s, C-7'),
144.8 (d, C-3'), 129.9 (d, C-5'y C-9'), 126.4 (s, C-4),
115.8 (d, C-6'y C-8'), 115.1 (d, C-2'), 80.4 (d, C-2), 48.9-
(s, C-1), 47.8 (s, C-7), 44.9 (d, C-4), 36.8 (t, C-3) 28.0 -
(t, C-5), 27.2 (t, C-6), 19.7 (q, C-8), 18.8 (q, C-9), 13.6-
(q, C-10).

RESULTADOS Y DISCUSION

IV.- DISCUSION.

Las raíces de la planta E. deltoideum, recolectada en el Km. 33 de la autopista México-Puebla en septiembre de 1985 - se dejaron secar al aire libre durante 10 días, (las cuales) posteriormente se trituraron obteniéndose 2 Kg de polvo de raíz finamente molido y seco; éste se sometió a una extracción con 4 litros de acetato de etilo durante una semana a temperatura ambiente. De la cromatografía en columna del extracto concentrado, utilizando como soporte gel de sílice y de las fracciones eluidas con Hexano/AcOEt (8:2) se obtuvo por cristalización con Cloroformo/Hexano, 125mg de cristales puros de un producto que se caracterizó como p-coumarato de bornilo en base a los siguientes datos espectroscópicos: En el espectro de absorción en el U.V. se observan tres bandas de máxima absorción con valores $\lambda_1 = 213 \text{ nm}$ (4), $\lambda_2 = 288 \text{ nm}$ (4.02) y $\lambda_3 = 315 \text{ nm}$ (4.32) asignados a tres sistemas conjugados entre sí: doble ligadura, anillo bencénico y carbonilo del éster respectivamente. En espectrofotometría de absorción infrarroja se presentan bandas de absorción en: 3590 y 3380 cm^{-1} , características para un oxhidrilo de fenol libre y asociado, 3014 cm^{-1} asignada a enlace C-H de tipo vinílico, 1694 cm^{-1} asignada al carbonilo de éster- α - β insaturado, 1606 cm^{-1} asignada al doble enlace carbono-carbono.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se observan tres señales simples en 0.76 ppm, 0.80 ppm y 0.92 ppm, en donde cada una de ellas integra para tres protones asignadas a los tres metilos (dos gemdimetilos en posición siete y un metilo angular en posición uno) de la parte del esqueleto perteneciente al α -bornilo; para el mismo esqueleto se asigna una señal doble de dobles, centradas en 5.3 ppm ($j=10$, 4hz) que integra para un protón y que se asigna para el protón base del éster; una señal doble en 6.43 ppm ($j=16$, hz) que igualmente integra para un protón asignado a el hidrógeno en posición 2' (parte correspondiente al coumarato) así mismo una señal doble en 7.3 ppm ($j=16$, hz) que integra para un protón que es asignado al hidrógeno de la posición 3; con lo que esas señales quedan inequívocamente asignadas a los protones vinílicos de un p-coumarato haciéndose patente una configuración de tipo E en base a el valor de la constante de acoplamiento entre 2'-3' ($J_{2-3}=16$ Hz) se observa un sistema AA'BB' (d, 6.6 ppm, $j=8$ hz, 2H, H-5; H-9'; d, 7.20 ppm, $j=8$ hz, 2H, H-6; H-8') con lo cual se permite una excelente correlación a un anillo bencénico p-disustituido lo que a su vez es congruente a un esqueleto de p-coumarato, y finalmente una señal ancha centrada en aproximadamente 5.5 ppm, que intercambia con D₂O la cual corresponde al protón del hidróxilo fenólico.

V.- CONCLUSIONES.

- 1.- Por primera vez se reporta el aislamiento de p-coumarato de α -bornilo, de raíces de el género Eupatorium.
- 2.- De los valores de las constantes físicas como son el punto de fusión y de la rotación óptica así como de los datos espectroscópicos U.V., I.R., RMN- ^1H y particularmente de la correlación de los espectros de RMN- ^{13}C del acetato de α -bornilo y del ácido p-coumárico se hace evidente la estructura del compuesto aislado.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

E S P E C T R O S .

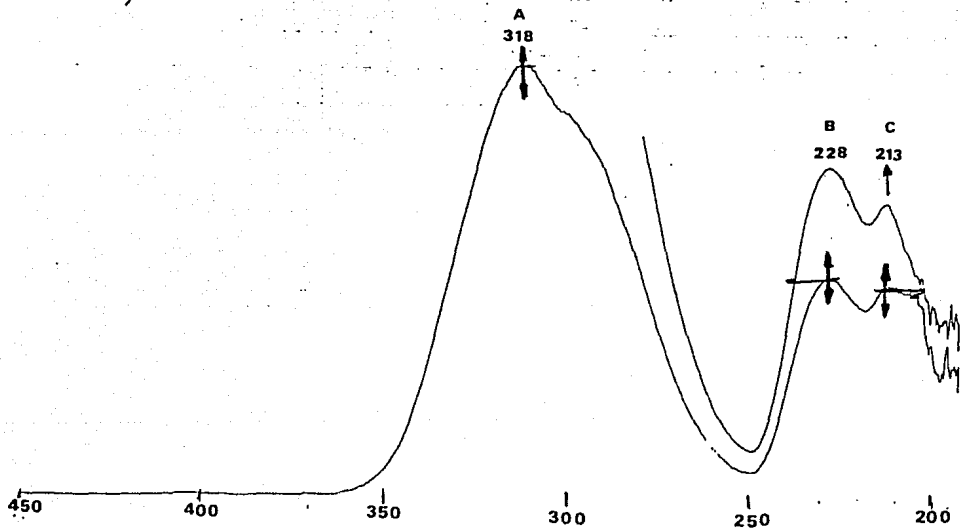
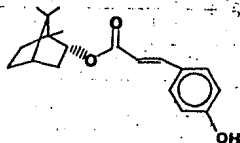
UV/MeOH

P.F. 144-146

A=0.10 ml/5nl

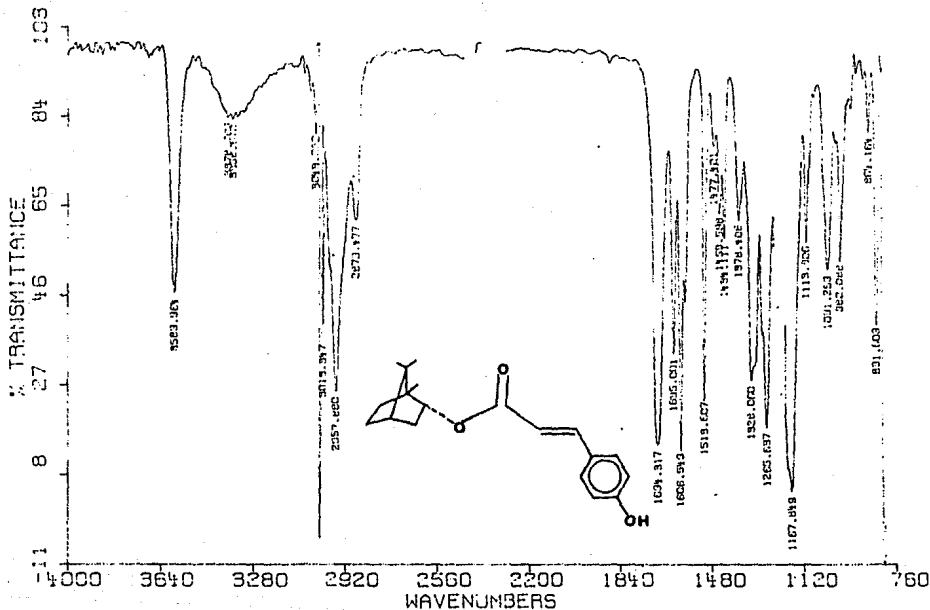
B=0.15 ml/5nl

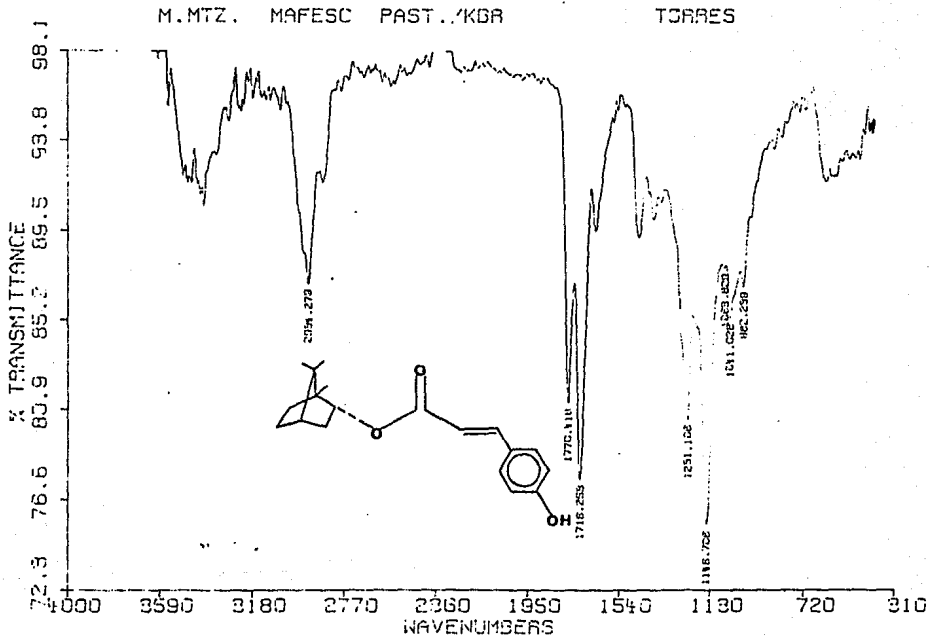
C=0.39 mg/nl

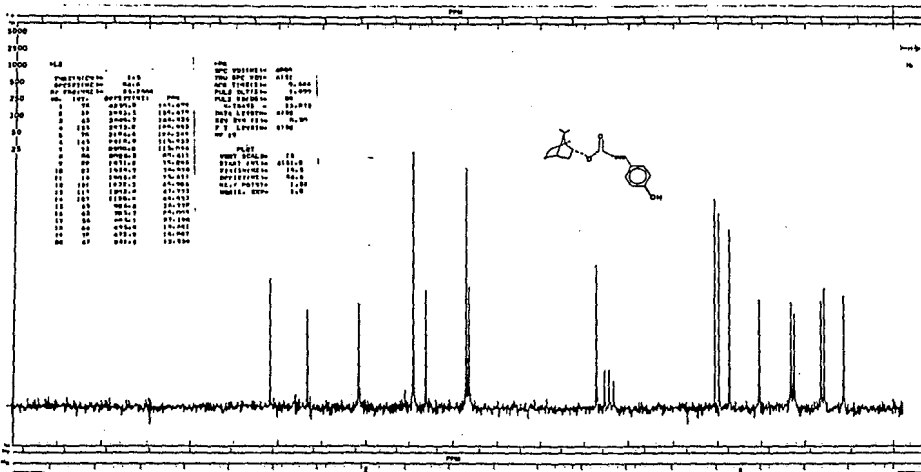


NUNO, AEDY, SOLA, YOCLE

R. VILLENA







AL 100A SPECTRUM NO. 2044

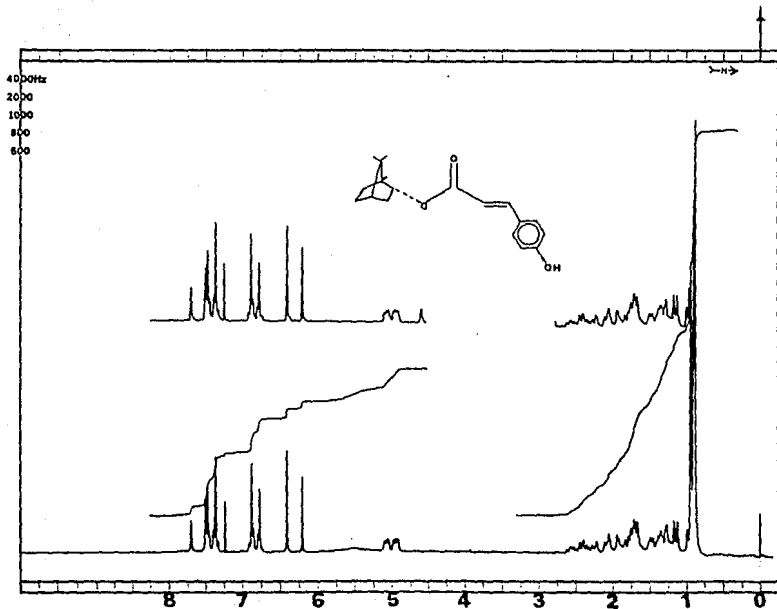
GAIN: 1000
 LOOK: 1000
 T₁: 100.0 MHz T₂: 15.0 MHz
 T₃: 50.0 MHz T₄: 50.0 MHz
 T₅: 40.0 MHz T₆: 100.0 MHz
 T₇: 25.0 MHz INT: EXT:
 C₁: C₂: PULSED:

C₁: 1.0000
 C₂: 1.0000
 C₃: 1.0000
 C₄: 1.0000
 C₅: 1.0000
 C₆: 1.0000
 C₇: 1.0000
 C₈: 1.0000
 C₉: 1.0000
 C₁₀: 1.0000
 C₁₁: 1.0000
 C₁₂: 1.0000
 C₁₃: 1.0000
 C₁₄: 1.0000
 C₁₅: 1.0000
 C₁₆: 1.0000
 C₁₇: 1.0000
 C₁₈: 1.0000
 C₁₉: 1.0000
 C₂₀: 1.0000
 C₂₁: 1.0000
 C₂₂: 1.0000
 C₂₃: 1.0000
 C₂₄: 1.0000
 C₂₅: 1.0000
 C₂₆: 1.0000
 C₂₇: 1.0000
 C₂₈: 1.0000
 C₂₉: 1.0000
 C₃₀: 1.0000
 C₃₁: 1.0000
 C₃₂: 1.0000
 C₃₃: 1.0000
 C₃₄: 1.0000
 C₃₅: 1.0000
 C₃₆: 1.0000
 C₃₇: 1.0000
 C₃₈: 1.0000
 C₃₉: 1.0000
 C₄₀: 1.0000
 C₄₁: 1.0000
 C₄₂: 1.0000
 C₄₃: 1.0000
 C₄₄: 1.0000
 C₄₅: 1.0000
 C₄₆: 1.0000
 C₄₇: 1.0000
 C₄₈: 1.0000
 C₄₉: 1.0000
 C₅₀: 1.0000
 C₅₁: 1.0000
 C₅₂: 1.0000
 C₅₃: 1.0000
 C₅₄: 1.0000
 C₅₅: 1.0000
 C₅₆: 1.0000
 C₅₇: 1.0000
 C₅₈: 1.0000
 C₅₉: 1.0000
 C₆₀: 1.0000
 C₆₁: 1.0000
 C₆₂: 1.0000
 C₆₃: 1.0000
 C₆₄: 1.0000
 C₆₅: 1.0000
 C₆₆: 1.0000
 C₆₇: 1.0000
 C₆₈: 1.0000
 C₆₉: 1.0000
 C₇₀: 1.0000
 C₇₁: 1.0000
 C₇₂: 1.0000
 C₇₃: 1.0000
 C₇₄: 1.0000
 C₇₅: 1.0000
 C₇₆: 1.0000
 C₇₇: 1.0000
 C₇₈: 1.0000
 C₇₉: 1.0000
 C₈₀: 1.0000
 C₈₁: 1.0000
 C₈₂: 1.0000
 C₈₃: 1.0000
 C₈₄: 1.0000
 C₈₅: 1.0000
 C₈₆: 1.0000
 C₈₇: 1.0000
 C₈₈: 1.0000
 C₈₉: 1.0000
 C₉₀: 1.0000
 C₉₁: 1.0000
 C₉₂: 1.0000
 C₉₃: 1.0000
 C₉₄: 1.0000
 C₉₅: 1.0000
 C₉₆: 1.0000
 C₉₇: 1.0000
 C₉₈: 1.0000
 C₉₉: 1.0000
 C₁₀₀: 1.0000

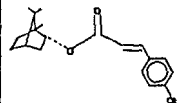
SAMPLE: Resins Fraction 3-35
 SOLVENT: CDCl₃ TEMP: 25.0
 TUBE: 00-8 SPM RATE: 30 PPM
 LOCK: SIGNAL: CDCl₃ F1: 100.0 MHz
 OBSERVE: C₁: F1: INT:
 OFFSET: 30.000 MHz
 SPECTRAL WIDTH: 10000.000 MHz
 ACQUISITION TIME: 1.00000000 sec
 PULSE WIDTH: 10.00000000 sec
 PULSE DELAY: 1.00000000 sec
 SPECTRUM AMP: 0.01000000
 TIME CONSTANT: 0.10000000 sec
 DATA POINTS: 65536
 FILTER: 100.000000 MHz
 NO SCANS/TARGETS: 1
 NUCLEUS: 13C GATED:
 NUCLEUS: 1H GATED:
 OFFSET FWD: 4830.0 MHz BY POWER: 1.00
 NOISE BANDWIDTH: 1.00 MHz
 PULSE BANDWIDTH: 1.00 MHz
 OPERATOR: B. J. B. DATE:

CHART 3 J000A
 1000
 5000
 10000
 15000
 20000
 25000
 30000
 35000
 40000
 45000
 50000
 55000
 60000
 65000
 70000
 75000
 80000
 85000
 90000
 95000
 100000
 105000
 110000
 115000
 120000
 125000
 130000
 135000
 140000
 145000
 150000
 155000
 160000
 165000
 170000
 175000
 180000
 185000
 190000
 195000
 200000
 205000
 210000
 215000
 220000
 225000
 230000
 235000
 240000
 245000
 250000
 255000
 260000
 265000
 270000
 275000
 280000
 285000
 290000
 295000
 300000
 305000
 310000
 315000
 320000
 325000
 330000
 335000
 340000
 345000
 350000
 355000
 360000
 365000
 370000
 375000
 380000
 385000
 390000
 395000
 400000
 405000
 410000
 415000
 420000
 425000
 430000
 435000
 440000
 445000
 450000
 455000
 460000
 465000
 470000
 475000
 480000
 485000
 490000
 495000
 500000
 505000
 510000
 515000
 520000
 525000
 530000
 535000
 540000
 545000
 550000
 555000
 560000
 565000
 570000
 575000
 580000
 585000
 590000
 595000
 600000
 605000
 610000
 615000
 620000
 625000
 630000
 635000
 640000
 645000
 650000
 655000
 660000
 665000
 670000
 675000
 680000
 685000
 690000
 695000
 700000
 705000
 710000
 715000
 720000
 725000
 730000
 735000
 740000
 745000
 750000
 755000
 760000
 765000
 770000
 775000
 780000
 785000
 790000
 795000
 800000
 805000
 810000
 815000
 820000
 825000
 830000
 835000
 840000
 845000
 850000
 855000
 860000
 865000
 870000
 875000
 880000
 885000
 890000
 895000
 900000
 905000
 910000
 915000
 920000
 925000
 930000
 935000
 940000
 945000
 950000
 955000
 960000
 965000
 970000
 975000
 980000
 985000
 990000
 995000
 1000000





FT-80A SPECTRUM NO. 7304
 OPERATOR _____ DATE: _____
 NUCLEUS ^1H FREQUENCY _____
 SYNTHESIZER SETTING _____
 EXPERIMENT NAME _____
 FILE NAME _____
 SAMPLE M MTR



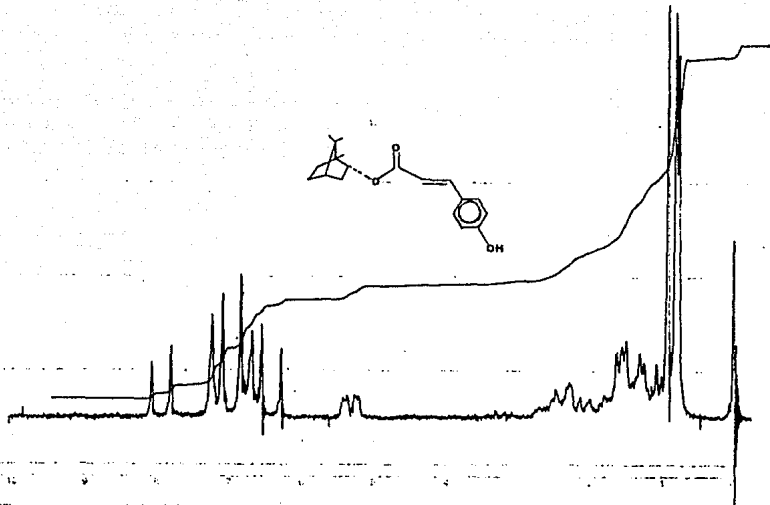
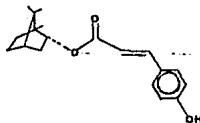
LOCK INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL CDCl_3
 SPIN RATE _____ RPM TEMP. $^{\circ}\text{C}$
 INSERT _____

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SWH) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ SEC
 PULSE WIDTH (PW) _____ SEC
 PULSE DELAY (PD) _____ SEC
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____

DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ MHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ SEC
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ 800 _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) _____ TMR



EIA 330 037130 0000 0000 0000 0000

EXPT NO: 12

INTEGRATION APPRO	NO OF REPEATS	CONC	SAMPLE	REMR	OPERATOR
PULS	400	0.0001	1.0000		FAN
RF POWER	1.00	END OF SWEET	DATE	SOLVENT C_6D_6	SPECTRUM NO

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- HERZ,W.;SHARMA,R.P.- J.Org.Chem.,41, (6),(1976),1015-1020
- 2.- LEE,K.;HUANG,H.C.;HUANG,E.S.;FURUKAWA,H.-J.Pharm Sci,61, (1972), 629.
- 3.-PHAIL,A.T.;ONAN,K.D.- J.Chem Scienc.,11, (1975), 1798.
- 4.-PHAIL,ONAN,K.D.;LEE,K.H.;IBUKA,T.;HUANG,H.C.-Tet. Lett., (1974), 3203.
- 5.-PHAIL,A.T.;ONAN,K.D.- J.Chem Soc., 11, (1976),578.
- 6.-LEE,K.H.;KIMURA,T.;HARUNA,M.;PHAIL,A.T.;ONAN,K.D.-Pytochem., 16, (1977), 1068-1070.
- 7.-GEISMAN,T.A.;CROUT,D.-"Organic Chemistry of Secondary - Plant Metabolisms", Cooper and Co.,USA., (1969). 281-288.
- 8.-BREMSER,W.;FRANKE,B.- Spectral Data., (1979),Comp. 5079.
- 9.-COMPADRE,C.M.;JAUREGUI,J.F.;NATHAN-JOSEPH,P.;ENRIQUEZ,R.G.- Planta Med., 46, (1982), 42.
- 10.-RUZICKA,L.;CHEM,A.- Proc.Chem.Soc., 51, (5), (1938),341.
- 11.-ROBERT and CASERIO.; "The Chemistry of Natural Products in Basic Principles of Organic Chemistry",W.A. Benjamin.,Ing. - N.York (1964).
- 12.-NAKANISHI,K.;GOTO,T.-"Natural Products Chemistry",KODANSHA Scientific LTD. Tokyo (1974).,6-43.

- 13.- DEVON,T.K.;SCOTT,A.I.-"Handbook of Naturally Occurring Compounds",Academic Press, II, N.York (1983),55-56.
- 14.-QUIJANO,L.;RIOS,T.;ROMO,J.- Tetrahedron, 24, (1968), 6087-6091.
- 15.-KUPCHAN,S.M.;TSOU,G.;SIGA,C.W.- J.Org.Chem., 38, (1973), 1420.
- 16.-HERZ,W.;WAHLBERG,I.- J.Org.Chem., 38,(1973), 2485.
- 17.-KUPCHAN,S.M.;FUJITA,T.;BRITTON,R.W.- J.Org.Chem.,(1973), 1260.
- 18.-LEE,K.H.;HUANG,E.S.;FURUKAWA,H.- J.Pharm.Sci., 61, (1972), 629.
- 19.-KUPCHAN,S.M.;KELSEY,J.E.;MARUYAMA,J.M.;CASSIDY,J.M.;HEMIN GWAY,J.C.;KNOX,J.R.- J.Org.Chem., 34, (1969), 3876.
- 20.-KUPCHAN,S.M.;FUJITA,T.;MARUYAMA,M.;BRITTON,R.W.-J.Org.Chem., 38, (1973), 1260.
- 21.-GERAN,R.I.;GREENBERG,N.H.;MacDONALD,M.M.;SCHUMAGER,A.M.; ABBOTT,B.J.- Cancer Chemother.,3, (1972),1.
- 22.-QUIJANO,L.;CALDERON,F.;GOMEZ,G.;GARDUÑO,J.T.;RIOS,T.- Phytochem., 19, (1980), 1975-1977.