



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



76
201

FALLA DE ORIGEN

Estudio Químico del Extracto n-Hexánico de
Senecio candidissimum Green E.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
ROBERTO YAÑEZ DUEÑAS
ASESOR: M. EN C. GUILLERMO PENIERES CARRILLO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo

Estudio Químico del Extracto Hexánico de Senecio candidialis-
num Green E.

que presenta el pasante: Roberto Yáñez Dueñas
con número de cuenta: 9057028-1 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Mex., a 07 de Agosto de 1995

PRESIDENTE	<u>M. en C. René Miranda Rivalcoba</u>
VOCAL	<u>M. en C. Guillermo Pavón Carrillo</u>
SECRETARIO	<u>M. en C. Enrique Angeles Arriaga</u>
1er. SUPLENTE	<u>CC Mario A. Morales Delgado</u>
2do. SUPLENTE	<u>M. en C. José Luis Arias Téllez</u>

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio 121 de Investigación de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan- UNAM, y en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del M. en C. Guillermo Penieres Carrillo.

GRACIAS DIOS, POR ESTE TRABAJO, EL CUAL ME HA BRINDADO ESFUERZO Y DEDICACIÓN ASÍ COMO EL HABER CONOCIDO LA AMISTAD DE GENTE MARAVILLOSA.

**A MIS PADRES, ROSA ELENA Y ROBERTO
POR LA OPORTUNIDAD QUE ME BRINDARON AL INICIO,
SU APOYO INCONDICIONAL Y CONFIANZA.
LOS AMO.**

**A MIS QUERIDOS HERMANOS;
ROSA ELENA
MA. DEL ROCÍO
RUTH
RAFAEL
POR SU APOYO, CARIÑO, Y AMISTAD.**

**A NORMA; POR BRINDARME TU CARIÑO, CONFIANZA,
APOYO, TANTO EN CONDICIONES ALEGRES COMO DIFÍCILES
Y ESTAR CONVIVIENDO CONTIGO UNA MARAVILLOSA ÉPOCA
DE NUESTRAS VIDAS JUNTOS. TE AMO.**

**AL M. EN C. GUILLERMO PENIERES CARRILLO, POR SU AMISTAD , CONFIANZA
Y ENSEÑANZAS INCONDICIONALES. QUIEN ME HA BRINDADO EL TERMINAR UNA
PARTE DE MI FORMACIÓN ACADÉMICA Y PERSONAL, MUY AGRADECIDO**

**A LA FES-C UNAM, Y SUS PROFESORES POR HABERME FORMADO COMO
PROFESIONISTA Y PERSONA.**

**A LOS PROFESORES RENÉ MIRANDA, ENRIQUE ÁNGELES, EDGAR ORTEGA,
MA. OLIVIA GARCÍA, JOSÉ LUIS ARIAS POR ENSEÑARME LO MARAVILLOSO DE
LA QUÍMICA ORGÁNICA, GRACIAS.**

**A MIS COMPAÑEROS DE CARRERA Y SECCIÓN; J. ALFREDO R., J. ANTONIO M.,
FRANCISCO R, FERNANDO, BENJAMIN, MARGARITA, GABRIELA E., SONIA,
JUDITH, EVA, OLIVIA, LURDES, SUSANA, ARACELI, PILAR, GINA,
ALEJANDRA, NORMA, LUISA, BERNARDO, ROBERTO OSNAYA,
LEONARDO, GABRIEL, JOSE G. GARCIA, LUIS A. MARTÍNEZ, MEMO, JULIO.**

INDICE.

1.- Objetivos	1
2 - Introduccion.	2
3 - Generalidades.	5
3.1 - Aspectos Históricos.	5
3.2.- Estudios Químicos en Plantas.	9
3.3.- Biosíntesis General.	13
3.4.- Terpenos.	13
3.5.-Compuestos Sesquiterpénicos.	12
3.6.-Eremofilanos y Furanocereemofilanos.	34
3.7.- Género <i>Senecio</i> .	36
3.8.- Reacciones Organometálicas.	40
4.- Parte Experimental.	41
5 - Resultados y Discusión.	47
6.-Conclusiones.	54
7 -Apendice	55
8.-Referencias.	69

1.-OBJETIVOS.

- Contribuir al acervo químico de la flora nacional, mediante la investigación química de un espécimen sin estudio previo.
- Aislar y purificar los metabolitos secundarios del extracto n-hexánico de *Senecio candidissimum* Green E..
- Caracterizar los compuestos aislados, mediante un análisis espectroscópico.
- Desarrollar una serie de reacciones químicas con los compuestos aislados, para la obtención de derivados y elucidación de la estructura de los productos naturales aislados.

2.- INTRODUCCION.

Desde tiempo inmemorial, el hombre, en cualquier lugar del mundo, ha utilizado las plantas como alimento, combustible, material de construcción, así como remedio a sus enfermedades tanto físicas como espirituales; esto a implicado que se tenga una relación con la hechicería, lo místico, lo médico y lo religioso. Todo esto ha implicado que el hombre tenga una íntima relación con las plantas y, con el pasar de los años, se haga una necesidad en su vida.

Se puede plantear la pregunta ¿Hasta dónde el hombre hubiera llegado si el reino vegetal no se hubiera creado, desarrollado y evolucionado?. Realmente no necesitamos ser unos científicos para responder a tal pregunta, la respuesta es clara y definitiva. Si el reino vegetal no se hubiera desarrollado, ninguna especie de vida, como la que conocemos existiera en el planeta.

Científicamente se ha comprobado que las plantas, como en el caso de las micro algas aparecieron primero que cualquier especie animal. Posteriormente otras formas de vida evolucionaron utilizando a las plantas como fuente de energía; dentro de esta evolución aparece el gran momento de la creación del hombre, el cual, por instinto propio empieza por aprender a subsistir de las plantas ya que eran recursos fáciles de obtener. Pero el hombre no se conformo con esto si no que aprende a cultivarlas para su principal uso, el alimenticio, es así como nace la agricultura, y aprende además a elaborar objetos y utensilios a partir de ellas para satisfacer sus necesidades.

Cuantos de nosotros, quisiéramos estar presentes en el acto en que el hombre por observación o tal vez por pura curiosidad trata de emplear una planta por desesperación para lograr curar algún mal u obtener un resultado esperado, por tal motivo, el hombre se da cuenta que las plantas no sólo son alimenticias, sino que le pueden representar una fuente de alivio. Descubriendo así un gran potencial que tenía a su alcance y fácil de obtener, tal vez es así como nació la inquietud para emplearlas con un fin curativo. Por el paso del tiempo el hombre fue adquiriendo y aumentando sus conocimientos en todas las ciencias, materias y paralelamente continuaba con estudio y uso de las plantas medicinales en su vida cotidiana, hasta llegar a nuestros días en donde el hombre a tal investigación empírica le aportó el uso de una metodología científica para obtener la mayor cantidad de beneficios en su uso medicinal o industrial.

Estos estudios primarios fueron desarrollados en general e independientemente por todas las culturas antiguas del mundo. Las culturas del Nuevo Mundo son las que han dejado una gran huella en la historia por los grandes estudios desarrollados en plantas medicinales, pero además otras culturas como la China, la Egiptia, Europea y Africana también explotaron tal investigación.

Aun hoy en día, a pesar de que el hombre ha alcanzado logros inimaginables en la ciencia y un desarrollo sin igual en la tecnología sigue sin conformarse con esto y continua superándose para conocer o dominar lo que cada día descubre o crea, pero manteniendo esa legendaria alianza entre el hombre y el reino vegetal.

Como se mencionó, uno de los principales legados de las grandes culturas prehispánicas es el uso de plantas para el tratamiento o prevención de enfermedades, así como de los principales medios terapéuticos de nuestra medicina tradicional, la cual en la actualidad se sigue empleando en nuestro país y compite con la medicina alópata o bien la refuerza. Conviene aclarar que hablar de plantas medicinales no es sinónimo de medicina tradicional, ya que esta emplea además otras terapéuticas.

Por otra parte el estudio de las plantas puede tener muy diversos enfoques: el botánico, el fitoquímico, el histórico, el cultural y el terapéutico. Esto implica la gran importancia y trascendencia que representan los estudios de los productos naturales hoy en día. En nuestro país el estudio de plantas ha comprendido grandes logros, como el desarrollado por algunos laboratorios, en donde en base a estudios de plantas se ha logrado en México llevar a nivel industrial la obtención de productos naturales de gran importancia para el desarrollo de medicamentos.

Se podría pensar que el estudio de los productos naturales ha pasado a segundo término o bien esta tocando a su fin, pero en base a experiencias propias y a todos los trabajos que anualmente se desarrollan a base de productos naturales es imprudente la idea de su decadencia. Hoy en día el estudio de los productos naturales se ha sabido apoyar en la informática la cual le ha aportado programas de cómputo en donde se describe la estructura química obtenida de una planta y tal programa nos indica si la estructura puede presentar una actividad farmacológica o bien si cambiando alguno de los elementos o estructura del esqueleto original podría presentar un efecto farmacológico o bien mejorarlo o hacerlo mas eficiente, lo cual nos da un ahorro de tiempo

y recursos. Posteriormente vendría la idea de sintetizarlo o bien seguirlo extrayendo de la materia original.

A pesar del gran volumen de estudios de productos naturales provenientes principalmente de plantas, podemos afirmar que en la actualidad solo un poco más del 10% del total de las especies de plantas han sido estudiadas químicamente¹, tal motivo nos obliga a renovar esfuerzos ya que el tiempo ha cambiado y muchas especies pueden estar actualmente en vías de extinción; pero aún así el campo de los productos naturales es todavía fértil y emocionante, requiriendo hoy en día de gente entregada y preparada para su mayor estudio.

Un pequeño ejemplo de lo anterior constituye el presente trabajo, referente al estudio fitoquímico de la planta denominada *Senecio candulissimum* Green E, la cual fue recolectada en el Km. 5 de la carretera Creel-Batopilas, cercano al lago Arareco, en la Sierra Tarahumara, del Estado de Chihuahua en los Estados Unidos Mexicanos. Este espécimen no presenta reportado estudio químico alguno en la literatura química hasta el momento.

Mediante un proceso de extracción con hexano se obtuvieron dos compuestos a los cuales se les desarrolló diversas técnicas de purificación, una vez puros se les efectuó un análisis espectrocópico de I.R., R.M.N. H^1 y E.M. Por los cuales se proponen las estructuras correspondientes a cada uno de los compuestos. Cabe mencionar que a uno de los compuestos se le intentó realizar una transformación química, mediante reacciones organometálicas para obtener un compuesto de coordinación con el η^4 tricarbonyl de hierro (0), ya que estos compuestos de coordinación son sólidos cristalinos y se les puede efectuar un estudio de rayos X. Además señalamos que lo que nos llevó a desarrollar este tipo de reacción y no las típicas de identificación para nuestros compuestos, es que esta reacción ha sido poco desarrollada en los productos naturales.

3.-GENERALIDADES

3.1.-ASPECTOS HISTÓRICOS.

El estudio de las plantas en nuestro país no es reciente, ya que una de las características de nuestro pueblo ha sido la utilización de plantas para el tratamiento de enfermedades, las ha involucrado en aspectos místicos y religiosos. Esta gran tradición proviene desde las primeras culturas prehispánicas que se acentaron en nuestro país. Una de las grandes culturas que estudiaron las plantas hasta llegar a convertirlo en una ciencia, fueron las establecidas en el valle de México. Bien lo describe Hernán Cortés, refiriéndose al mercado de Tlatelolco, escribe:

"Hay calle de herbolarios, donde hay todas las raíces y hierbas medicinales que en la tierra se hallan. Hay casas como de boticarios donde se venden las medicinas hechas, así potables como ungüentos y emplastos."

Por su parte Fray Diego Durán, en su *Historia De las Indias de Nueva España*, relata como Moctezuma establece el jardín botánico de Huaxtepec y por otro lado Clavijero, en su *Historia Antigua de México*, agrega que este jardín "tenía de circuito dos leguas" y que los españoles lo conservaron por muchos años y "eran en él cuantas especies de hierbas medicinales permitía el clima, para uso del hospital que allí erigieron".

También, Fray Bernardino de Sahagún dedica dos libros de su *Historia General de las Cosas de Nueva España* a la materia médica usada por el Colegio de Tlatelolco. El médico Martín de la Cruz y el latinista Juan Badiano, el primero como autor y el segundo como traductor, a petición de don Francisco de Mendoza, hijo del Virrey de Mendoza, producen el *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis*, mejor conocido como "*Codice Badiano*", el cual consta de 140 páginas, de las cuales 120 tienen manuscrito, 183 dibujos de plantas medicinales y el recetario correspondiente, siendo este documento único en su género, pues precisamente a través de sus conocimientos de herbolaria medicinal hacen la defensa de su cultura ante el emperador Carlos V, a quien iba destinado, demostrándole que ellos no eran "barbaros e ignorantes".

En este código se muestra el trazo de los dibujos y del lugar donde crece la planta -entre piedras, junto al agua o en el zacatal- lo cual nos señala la agudeza de su observación y su sabiduría botánica. Pero además, nos muestra el gran conocimiento de la herbolaria medicinal desarrollado por este pueblo, siendo solo un ejemplo de la asombrosa vinculación del indígena con su hábitat y con el mundo sobrenatural, tanto en el pasado como en el presente. Su conocimiento es de convivencia y de comunión con la naturaleza: es místico, pero es también fruto de la observación, experimentación y aplicación eficaz. Ellos se adelantaron varios siglos al naturalista sueco Linneo al clasificar las plantas en comestibles, dañinas, de ornato y medicinales. En varias lenguas indígenas, el nombre de la planta incorpora su taxonomía. En nahuatl, la terminación *quiltl* la identifica como comestible, la palabra *pahli* indica que es medicinal y que su preparación se hace con agua, como lo señala el prefijo *pa* o *ba*. Muchos términos medicinales precisan la parte del cuerpo para la que sirve el remedio. Ellos conocían también el sexo de las plantas, distinguiendo las especies masculinas y las femeninas.

En 1570 Felipe II envía al Doctor Francisco Hernández para que recorra la Nueva España y escriba su historia natural. Acompañado de médicos indígenas e intérpretes, durante siete años viaja y recopila datos de 3076 plantas, la mayoría medicinales, indicando su hábitat, estación del año en que crecen, sus usos y la manera de utilizarlas, junto con su descripción.

Entre 1578 y 1581 se ordena responder a un cuestionario por cédula real en todos los dominios españoles de ultramar con miras a preparar una historia general. Son las conocidas *Relaciones Geográficas de Indias* y en las que se incluyen informaciones sobre la herbolaria medicinal.

En 1615 Fray Francisco Ximéne: publica *Quatro Libros de la Naturaleza y Virtudes de las Plantas y Animales*, aprovechando lo reportado por Hernández y añadiendo otros datos de su investigación.

En 1653 Bernabé Cobo concluye su *Historia del Nuevo Mundo*, en donde los libros del IV al VI tratan sobre plantas novohispanas, su clasificación, su nomenclatura según las regiones y el modo de distinguir las plantas nativas de las foráneas.

En 1698 se publica el *Teatro Mexicano* de Fray Agustín de Vetancourt. En sus dos primeros tratados se ocupa del medio ambiente, de los árboles y plantas medicinales del país.

En el siglo XVIII, la obra más famosa sobre la materia fué el *Florilegio Medicinal* de Juan Esteyneffer con cuatro ediciones. En esta obra utiliza más de 300 plantas medicinales de las cuales la mitad son autóctonas

En 1778 se publica el *Curso Elemental de Botánica, Teórico y Práctico*, de Don Casimiro Gómez Ortega, uno de los primeros textos mexicanos sobre la materia.

El siglo XIX se distingue por tres tipos de obras sobre herbolaria medicinal:

Ensayos sobre Materia Médica como son: en 1889 la obra de Vicente Fernández, en 1893 la de Mocino y Sesse y en 1896 la de Fernando Altamirano.

Las primeras Farmacopeas: en 1846 la mexicana y de 1852 a 1854 las Lecciones de Leonardo Oliva.

Las primeras Historias de la Medicina, como en 1886-1888 la de Flores, con información sobre la medicina azteca.

En el presente siglo se inicia una nueva era en la investigación de los productos naturales así como en las publicaciones de éstos. Los nuevos investigadores introducen métodos científicos y nuevas técnicas de identificación y de estudio, a la vez las publicaciones se hacen con mayor veracidad y se trata de ratificar lo escrito con lo obtenido en el trabajo experimental, esto no implica que los tratados y publicaciones anteriores no sean tomadas en cuenta solo que la ciencia empieza a entablar el método científico en el estudio de los productos naturales. Como una breve reseña se describirán a continuación las publicaciones de mayor relieve, al igual que las investigaciones que han resaltado en México dentro del campo de los productos naturales.

En 1911 se edita la Farmacopea Nacional Mexicana en donde se describen plantas medicinales y preparaciones oficiales a partir de éstas.

En 1931 se publica la *Ethnobotany of the Maya* de Roys.

En 1933 se edita la obra clásica de M. Martínez "*Las Plantas Medicinales de México*", obra con datos de 1435 plantas de México.

En la década de los años cuarenta el proceso de investigación se inclina a los esteroides donde el Dr. R. Marker inicia tal trabajo, el cual rendía grandes frutos con el aislamiento de la diosgenina a partir del barbasco (*Dioscorea compositiva* Hemsl). Tal investigación provocó el arranque y la base para el desarrollo de la industria farmacéutica mexicana en el desarrollo de

medicamentos a partir de plantas medicinales y ponerse a la cabeza del mundo en productos del ramo de hormonas.

En la década de los cincuenta el estudio se encaminó a los triterpenos pentacíclicos con los estudios de cactáceas mexicanas.

En los sesenta tenemos el auge de las lactonas sesquiterpénicas, iniciando con la planta denominada Ustas estrapuz o rosilla (*Helemum mexicanum*).

Apartir de 1965 se inicia el estudio de los sesterpenos en base al estudio de la cera de *Ceroplastes albolucatus* de donde se aislaron compuestos isoprenoideos de 25 átomos de carbono.

En 1973 se publica la obra, "*Principles of Tzeltal Plant Classification*", que publicaron Brent Berlin *et al.*, obra importante que abre horizontes para descubrir la sabiduria botanica indigena.

"*La Nomenclatura Etnobotánica Maya*", de Alfredo Barrera *et al.*, el "*Índice y Sinonimia de las Plantas Medicinales*", de J. Luis Díaz, aparecen en 1976.

Para la continuación y recuperación de las investigaciones sobre herbolaria medicinal, se funda en 1976 el área de Antropología Médica en el Departamento de Etnología y Antropología Social del Instituto Nacional de Antropología e Historia.

En 1981 se edita "*La Etnomecología Purépecha*", que fué desarrollada en colaboración de la Dirección General de Culturas Populares, del Instituto Politécnico Nacional, y del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México, magnífica investigación de Cristina Mapes, Gastón Guzmán y Javier Caballero

Se ha de mencionar que las instituciones de educación profesional y no educativas de México han desarrollado un gran campo de estudio en la flora y fauna de nuestro país tales instituciones tienen en sus acervos trabajos de tesis o publicaciones en base a estos grandes y maravillosos recursos mexicanos, los cuales continúan en estudio dándonos resultados satisfactorios. Entre ellas se cuenta con la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan UNAM, en donde, la Sección de Química Orgánica se ha caracterizado por el desarrollo de investigaciones de carácter fitoquímico de la flora nacional, contando con una gran cantidad de trabajos en su acervo.

Enumerar todos los trabajos de investigadores mexicanos que se han dedicado a esta

investigación, consistiría hacer una publicación especial para no omitir a ningún de ellos, los cuales han dado su trabajo y vida para ampliar nuestros conocimientos de nuestros recursos naturales

Lo anterior es solamente una parte de la historia de nuestra cultura, la cual prevalece hoy en día con un enorme arraigo hacia las plantas medicinales. Pero debemos recordar que también otras culturas han estudiado y tratado las plantas, entre ellas tenemos a la China, la cual ha dejado constancia del gran uso de las plantas medicinales, por ejemplo ellos sabían tratar la enfermedad de la malaria desde hace más de 4000 años. También tenemos a los europeos y a los africanos, en donde todos ellos han tenido su aporte a la medicina tradicional y en la actualidad al estudio fitoquímico de los productos naturales^{2,4,5}.

3.2.-ESTUDIOS QUÍMICOS EN PLANTAS

Como se mencionó anteriormente, el hombre ha utilizado a las plantas como primera instancia como remedio a sus enfermedades. Tal uso se ha logrado por un largo proceso de error-acierto, en donde el hombre en base a sus observaciones y a las experiencias adquiridas, los cuales iba legando a las nuevas generaciones, fue formando un amplio y práctico conocimiento de las plantas así como su adecuado uso. Lo cual llevó a que la curación de las enfermedades por plantas fuera de lo más común en su vida cotidiana.

Pero es en el resurgimiento de las ciencias (el Renacimiento) cuando el hombre se pregunta que es lo que realmente de las plantas provoca el alivio o la cura de las enfermedades. Empieza a estudiar a las plantas de una forma metódica, para intentar conocer a las sustancias que provocaban el efecto y a la vez dosificarlas. Pero al inicio le fue difícil, por la razón de que en muchos casos era variable el contenido del principio activo, que el desconocía y no contaba con los conocimientos, técnicas y equipos adecuados. Tuvieron que pasar muchos años antes de que se pudiesen aislar los principios activos al estado puro, para así poder hacer una adecuada caracterización y dosificación de estos.

Se empieza a desarrollar una metodología en la investigación cuando a finales del siglo XVIII Lavoisier demuestra la constitución del aire por nitrógeno y oxígeno, y que en la

combustión, el oxígeno se combina con el carbono de las sustancias orgánicas para dar bióxido de carbono y agua. Basándose en lo anterior Lavosier crea un método para analizar los compuestos orgánicos. Con tales estudios se crean las condiciones apropiadas para que nazca la química de productos naturales. Los principios activos contenidos en las plantas medicinales conocidas desde la antigüedad, comenzaron a ser aislados y su fórmula establecida. Con pasos lentos, en 1817 el farmacéutico alemán Serturner aísla la morfina del opio. En 1820, Pelletier y Caventou aíslan la quinina, los alcaloides quinina y cinchonina. Otros principios activos son aislados y analizados en cuanto a su contenido de carbono, hidrógeno, oxígeno y algunos otros elementos como nitrógeno, ver **tabla 1^{6,7}**.

Tabla 1.- primeros metabolitos descubiertos.

AÑO	COMPUESTO	DESCUBRIDOR	AÑO	COMPUESTO	DESCUBRIDOR
1817	Morfina	Serturner	1832	Colema	Robiquet
1817	Nicotina	Robiquet	1834	Creatina	Chevrel
1818	Estronina	Pelletier y Caventou	1834	Acido Caramico	Dumas y Pelletier
1819	Briacina	Pelletier y Caventou	1837	Nangalim	Fischer y Wöhler
1820	Quinina	Pelletier y Caventou	1839	Salicinas	Perrin
1821	Cafeina	Pelletier y Caventou	1841	Borneo	Pelouze
1921	Laurina	Gmelin	1845	Alantoin	Boulevard-Lé
1827	Cocaina	Giesbrec	1846	Erosina	Leib
1828	Nicotina	Posselt and Rieman	1848	Papaina	Merck
1831	Atropina	Hesse	1856	Cosaina	Niemann

Pero los investigadores químicos continuaron perfeccionando sus conocimientos y ya no se conformaban con efectuar un simple análisis que encontrara cuántos átomos de cada elemento existen en la molécula, sino que querían saber cómo estaban relacionados entre sí, es decir, dilucidar la estructura química de cada compuesto. Al inicio, esto fue demasiado lento, por ejemplo, en la determinación de la estructura del alcanfor, cuya fórmula molecular $C_{15}H_{24}O$ fue encontrada por Dumas, se necesitó emplear 60 años de arduo trabajo. En la determinación estructural de la quinina, se invirtieron más de 100 años.

Este largo tiempo de investigación se debió a la inexistencia de métodos espectroscópicos, que gracias a ellos la investigación de productos naturales ha tenido grandes avances y resultados en este siglo. En la actualidad un laboratorio de investigación cuenta hoy en día por lo menos con un método espectroscópico para el desarrollo de las investigaciones fitoquímicas, pero debemos

tomar en cuenta el esfuerzo de estos grandes investigadores que no contando con tales técnicas, sus teorías y resultados en algunos casos (sí no en la mayoría) han sido ratificados y son los correctos. En este siglo se han aislado y purificado una cantidad inimaginable de metabolitos secundarios los cuales han sido reportados en las publicaciones científicas de este género. Pero la investigación no finaliza en el aislamiento, purificación y reconocimiento de la estructura, el paso siguiente es elegir de todos los metabolitos aislados los más adecuados y prometedores para llevar a cabo un estudio farmacológico, pero debemos mencionar que estos estudios han sido muy escasos.

Tan escaso número de estudios farmacológicos se debe al hecho de que el trabajo es complicado y muchas veces decepcionante. Es frecuente estudiar una planta a la que se le atribuyen interesantes propiedades medicinales y no poder aislar el principio activo, quizá por que este es lábil al estado puro, o porque su actividad sólo se presenta en unión de otros componentes de la planta, o bien, se obtienen en concentraciones muy bajas, en fin, existen numerosos problemas que hacen lento el estudio de los principios activos.

Además es necesaria la participación de diversos profesionistas, como botánicos expertos en taxonomía, químicos que realicen el aislamiento y purificación de los metabolitos secundarios, y aún así no se completaría el estudio botánico (quimiotaxonomía), pues posteriormente se necesitan estudios farmacológicos y otros más, donde participen médicos, microbiólogos, patólogos, etc.

No obstante a lo relativamente limitado de los estudios fitoquímicos, existen hoy en día una gran cantidad de medicamentos y complementos medicinales, en los que intervienen productos naturales de origen vegetal y actualmente la población los acepta y utiliza en gran escala en nuestro país.

Por estos estudios se dispuso de sustancias medicinales puras cuya administración y su dosificación se podía hacer con más eficiencia. Sin embargo los investigadores ya no se conformaron con aislar e identificar los elementos y conocer su estructura, el siguiente paso fue intentar su síntesis, procedimiento que hizo abaratar muchos de los productos y daría más seguridad al consumidor, pues ya no dependería tanto de los monopolios ejercidos por los países productores y del tiempo de obtención del principio activo.

Al inicio nadie pensaba en sintetizar estas sustancias naturales porque en aquel tiempo se creía que para que dichos compuestos se formaran, era indispensable una fuerza vital, es decir, que sólo se podían formar dentro de organismos de seres vivos y lo único que el hombre podía hacer era aislarlos.

Pero tenemos la referencia que en 1828 el químico Friedrich Wohler abre la puerta de la síntesis orgánica, en el curso de un experimento con el compuesto considerado mineral, isocianato de amonio, obtuvo su transformación en el compuesto natural, la urea. Tal experimento demuestra que la síntesis de compuestos orgánicos es posible llevarla a cabo por el ser humano, quien sólo requiere de habilidad y conocimiento⁸.

Ya han pasado cerca de 200 años desde que se inició la química de productos naturales y sin embargo, sólo alrededor del 10% de las aproximadamente 500,000 especies de plantas que viven sobre nuestro planeta han sido estudiadas en busca de principios activos.

Tabla 2.- Clasificación de los diversos componentes de las plantas.

<p>I-Con carbono e hidrógeno solamente:</p> <p>1) Hidrocarburos. Alifáticos saturados, alifáticos insaturados, cíclicos y carotenos</p> <p>II-Con carbono e hidrógeno y oxígeno.</p> <p>1) Alcoholes. Alifáticos etilénicos insaturados, acetilénicos insaturados, cíclicos y aromáticos</p> <p>2) Aldehídos. Alifáticos, aromáticos con grupo fenólico y azúcares</p> <p>3) Cetonas. Alifáticas, cíclicas, azúcares insaturados, monobásicos aromáticos, dibásicos saturados e insaturados tribásicos, con grupos alcohólicos o fenólicos</p> <p>4) Énfoles</p> <p>5) Quinonas</p> <p>6) Ácidos</p> <p>7) Ésteres</p> <p>8) Lactonas</p> <p>9) Péptidos</p> <p>10) Lactamas</p> <p>11) Terpenoides</p> <p>12) Carotenoides</p> <p>13) Esteroides</p>

<p>III-Con oxígeno heterocíclico.</p> <p>1) Derivados del furano</p> <p>2) Derivados del pirano</p> <p>3) Derivados del Flavano</p> <p>4) Glucosidos.</p> <p>IV-Con otros elementos además de C, H y O.</p> <p>1) Heterosidos o glucósidos</p> <p>2) Lípidos.</p> <p>V-Siempre con nitrógeno.</p> <p>1) Amoníacos, péptidos y proteínas</p> <p>2) Enzimas</p> <p>3) Aminas y compuestos nitrogenados relacionados</p> <p>4) Alcaloides</p> <p>VI-Merclas.</p> <p>1) Los taninos</p> <p>2) Los aceites esenciales</p> <p>3) Resinas</p> <p>4) El latex</p> <p>5) Ácidos cuticulares</p> <p>6) Vitaminas</p> <p>7) Sustancias de crecimiento de las plantas</p> <p>8) Antibióticos</p> <p>9) Citostáticos.</p> <p>10) Alucinógenos</p> <p>11) Insecticidas.</p>

Pero no solamente las investigaciones fitoquímicas se desarrollan con el único fin de obtener sustancias que presenten determinada actividad farmacológica, sino que en base a estos estudios se puede desarrollar, mejorar o ratificar la clasificación de una planta, en base a los esqueletos o estructuras químicas características de esta, como es el caso de alcoholes, aldehídos, cetonas, fenoles, ésteres, ácidos orgánicos, etc. En general se puede clasificar a los componentes de las plantas en diversos grupos, los cuales a la vez pueden subdividirse, como se presenta en la tabla 2^o.

A esta diversidad de compuestos que se presentan en las plantas son denominados productos naturales y son del interés de estudio de los investigadores. A estos productos naturales los podemos clasificar en dos grandes grupos; los metabolitos primarios los cuales están involucrados directamente con los ciclos metabólicos fundamentales de las plantas y que generan a los metabolitos secundarios los cuales no están necesariamente relacionados con el metabolismo esencial o primario de las células.

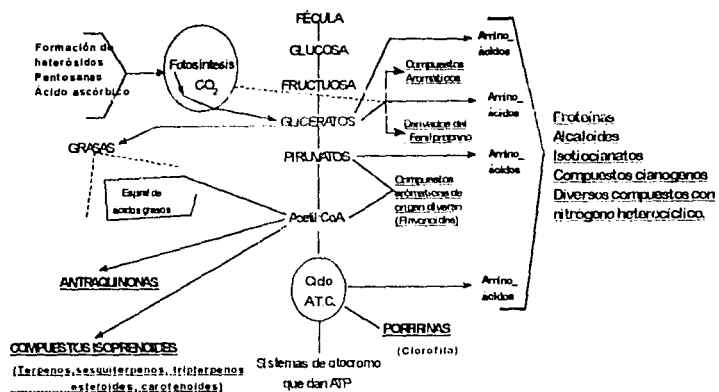
3.3.-BIOSINTESIS GENERAL.

Antes de continuar es necesario introducirnos al estudio de estos ciclos metabólicos, en específico al de las plantas verdes, para poder entender el por qué de la gran diversidad de compuestos que se llegan a presentar. Para iniciar y darnos una idea general de como está estructurada la producción de los metabolitos primarios y secundarios se presenta el esquema 1.

3.4.- TERPENOS

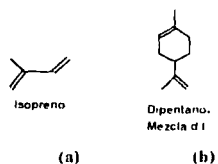
Podríamos explicar y adentrarnos detalladamente en cada uno de los correspondientes ciclos metabólicos descritos en el esquema 1, pero esto no es nuestro objetivo de trabajo. En lo que sí entraremos en detalle, y en base a los estudios que más adelante se analizarán y detallarán es en la ruta biosintética de los compuestos terpenoides que es el grupo de interés en el presente trabajo.

La biosíntesis de los terpenos tiene importantes e interesantes antecedentes, la cual es en mayor parte una historia de la regla del isopreno discutido a varios niveles de sofisticación. La más temprana insinuación de la regla del isopreno vino de la destilación seca del caucho por Beale y



Esquema LA ORIGEN DE METABOLITOS SECUNDARIOS

Enderby en Londres en el año de 1830. Sin embargo, Robinson en su discurso presidencial a la Asociación Británica en 1955, refirió los experimentos de John Dalton en la destilación de caucho. Esta destilación producía un aceite volátil (probablemente isopreno crudo), el cual Dalton nombró "oleofina doble". El término isopreno fue inventado por Williams en 1860, pero no fue hasta 1897 que Ipatiev y Wittorf probaron concluyentemente que el isopreno (2-metil-1,3-butadieno) tiene una estructura como (a). En los años subsiguientes el isopreno fue obtenido además del aceite de turpentina y de otros monoterpenos cíclicos por su paso a través de un tubo rojo caliente. El proceso inverso, la dimerización del isopreno al dipenteno (b), fue observada por Bouchardat en 1878 (esta conversión es un ejemplo temprano de la adición Diels-Alder y fue primero descrita correctamente por Ipatiev y Wittorf)¹⁰.



A pesar de todas estas observaciones, hasta finales de 1921, todavía no era posible detectar las unidades de isopreno en estructuras superiores o complejas de terpenos. Sin embargo, Ruzicka¹¹, publica en 1953 su regla "biogénica del isopreno", en donde el rol posible de los polímeros de isopreno (como el farnesol) en la generación de sesquiterpenos fue reconocida. Esta regla fue de enorme valor en la elucidación estructural de muchas sustancias terpénicas, en donde se sugiere que los terpenos están relacionados a un origen y a una estructura común, el isopreno, en donde estos se forman a partir del acoplamiento de un número entero de unidades pentacarbonadas ramificadas, derivadas del isopreno. La hipótesis básica de la biosíntesis fue ampliada por Robinson para la explicación de la estructura del eremofilano y más tarde por la promulgación de una regla biogénica del isopreno por la escuela de Zurich, la cual siguió una sugerencia de Woodward y Bloch, de la Universidad de Dauben, de la manera en la cual el escualeno está relacionado biogénicamente con el lanosterol y el colesterol^{12,13}.

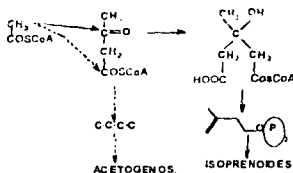
En base a estos estudios que culminaron con la regla del isopreno, se llegó a desarrollar una clasificación de los compuestos terpénicos, la cual se basa en el número de unidades isoprenoides condensadas en la estructura a estudiar, la clasificación se describe en la **tabla 3**.

Tabla 3. Clasificación de los terpenos.

GRUPO	NÚMERO DE ÁTOMOS DE CARBONO	UNIDADES ISOPRENICAS	FÓRMULA CONDENSADA
HEMIITERPENOS	5	1	C ₅ H ₈
MONOTERPENOS	10	2	C ₁₀ H ₁₆
SESQUITERPENOS	15	3	C ₁₅ H ₂₄
DITERPENOS	20	4	C ₂₀ H ₃₂
SESTERTERPENOS	25	5	C ₂₅ H ₄₀
TRITERPENOS	30	6	C ₃₀ H ₄₈
TETRATERPENOS	40	8	C ₄₀ H ₆₄
POLITERPENOS	(5)n	n mayor de 8	(C ₅ H ₈) _n

A primera vista, las estructuras de sustancias isoprenoides pueden parecer tener una relación con las estructuras de los compuestos derivados del poliacetato. Los dos tipos están, de manera bioquímica, cercanamente relacionados. Mientras que las sustancias del poliacetilo son derivados de una cadena lineal continua de unidades de acetil coenzima A, los isoprenoides, ramificados resultan de una condensación del grupo carbonílico central de la acetoacetil coenzima A. Esta relación se expresa en el esquema 2.

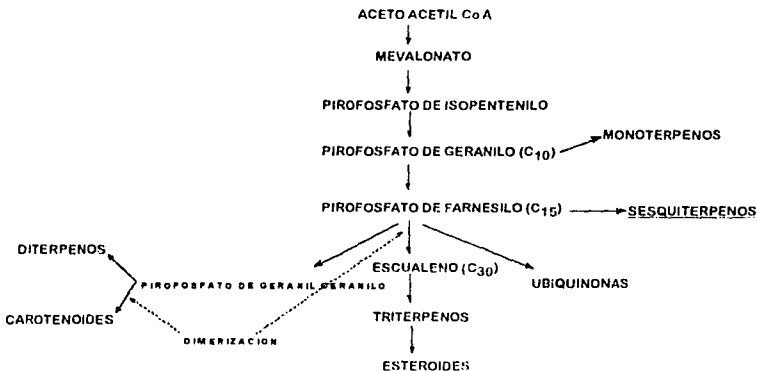
Las reacciones bioquímicas que conducen del acetato a sustancias isoprenoides pueden ser divididas dentro de cuatro áreas generales: 1) de acetato a mevalonato; 2) de mevalonato a pirofosfato isopentilo; 3) la polimerización del pirofosfato isopentilo; y 4) la dimerización reductiva



Esquema 2. Diferencia biosintética entre isoprenoides y poliácetatos.

del pirofosfato farnesilo a los diferentes tipos de terpenos. Estos pasos se demuestran en el esquema 3.

Los pasos más tempranos en la biosíntesis de los terpenos fueron por un largo tiempo dejados en el misterio, por ser ésta un área muy complicada debido a los muchos resultados confusos y aparentemente conflictivos, particularmente con los ácidos de cadenas ramificadas.



Esquema 3. Biosíntesis de terpenos.

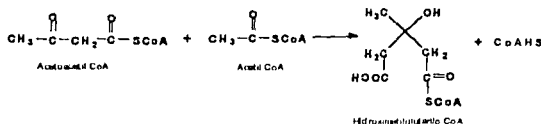
Estos resultados pueden ser ahora entendidos en términos de la interconversión del complejo establecido entre estas sustancias. A continuación se describirá la formación de

sustancias isoprenoides paso por paso, pero en base a las cuatro divisiones anteriormente mencionadas.

1) ACETATO-MEVALONATO

Formación de la hidroximetilglutaril Coenzima-A (HMG CoA).

El primer paso en la biosíntesis de terpenos a partir de acetilcoenzima A es la formación de una unidad de cuatro carbonos, la acetoacetilcoenzima A, a partir de dos moléculas de acetilcoenzima A, vía reversa de la división catalizada por la tiolasa de acetilcoenzima A¹⁴; desde éste comienzo, la biosíntesis de los terpenos difiere de la síntesis de la acetogenina. La acetoacetilcoenzima A puede ser precedida por dos direcciones¹⁵. La primera es la reducción del grupo carbonilo formándose la β-Hidroxibutirilcoenzima A. La segunda alternativa y la más estudiada, es la adquisición de otro fragmento de acetilcoenzima A al grupo carbonilo dando como resultado la β-hidroxi-β-metilglutaril coenzima A y coenzima A libre. Esta reacción final, **esquema 4**, ocurre bajo la influencia de la enzima condensante hidroximetilglutarilo¹⁶.



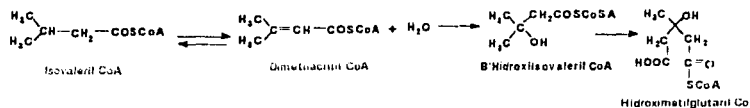
Esquema 4. Obtención de la HMG CoA.

La investigación de la localización intracelular de las principales enzimas participantes en la formación y diferenciación de la hidroximetilglutarilcoenzima A ha demostrado que están en la mitocondria¹⁷.

Metabolismo de la Leucina.

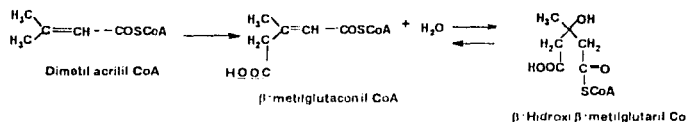
En adición a su síntesis por condensación de la acetoacetyl CoA y la acetilcoenzima A, existe otro camino completamente independiente para la síntesis de la hidroximetilglutaril CoA que se origina con el aminoácido Leucina. Este camino empieza en el momento en que la isovalerilCoA, que proviene del ácido isovalérico el cual es un intermediario de la descomposición oxidativa de la leucina¹⁸, y por medio de una oxidación da la dimetilacetyl CoA, esta última adquiere elementos del agua y en presencia de una crotonasa produce la β-hidroxi isovaleril CoA, siendo esta reacción reversible. Este producto sirve de sustrato para la enzima carboxilasa

produciendo directamente la hidroximetilglutaril CoA¹⁹. Estos pasos se muestran en el **esquema 5**.



Esquema 5. Obtención de la HMG CoA a partir de Leucina

Otra alternativa es donde por medio de una carboxilación y bajo la influencia de una carboxilasa la dimetilacrilil CoA de la β -metilglutaconil CoA y por medio de adquisición de agua y con la presencia de la β -metilgluconasa, da como producto final la hidroximetilglutaril CoA. Siendo representado este paso en el **esquema 6**,²⁰.



Esquema 6. Obtención de la HMG CoA a partir de la dimetilacrilil CoA

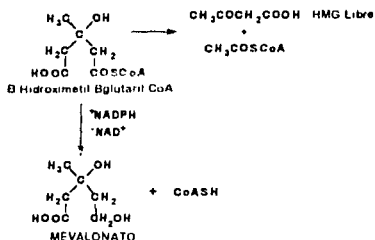
De esta manera existe un mecanismo por el cual el aminoácido Leucina puede participar en un grupo de ácidos de cadenas ramificadas de 5 y 6 carbonos interconvertibles el cual incluye a la hidroximetilglutaril CoA.

Metabolismo de la Hidroximetilglutaril Coenzima A.

Por medio de investigaciones se ha logrado demostrar que la Hidroximetilglutaril CoA puede presentar dos caminos. El primero es por medio de una hidrólisis irreversible dando la Hidrometilglutarato libre y a la Coenzima A libre²¹, este mecanismo es desarrollado por enzimas. El segundo camino y el más importante es la obtención del ácido 3R-Mevalónico (Mevalonato), el cual está claramente relacionado a la Hidroximetilglutaril CoA por la reducción de una de las funciones carboxílicas a un alcohol primario²².

Durr and Rudney²¹, tienen reportado que la reducción de la Hidroximetilglutaril CoA a mevalonato es aparentemente catalizada por una sola enzima llamada Hidroxiglutaril CoA reductasa. Esta enzima contiene grupos sulfhidrilos esenciales para la actividad catalítica y el requerimiento de tioles agregados para mantener una actividad de la enzima, además, requiere de Nicotinamida Adenin Dinucleótido Fosfato reducido (NADP⁺ red).

Por cada mol de hidroximetilglutaril CoA reducida, una mol de mevalonato es formado, dos moles de NADP red. son oxidados y una mol de CoA es liberada, **esquema 7**.

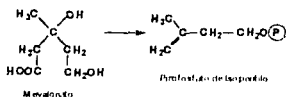


Esquema 7 Obtención del mevalonato a partir de la HMG CoA.

Como se verá más adelante el papel biológico del mevalonato ya obtenido es de servir como un precursor para la biosíntesis de sustancias isoprenoides. Como se ha demostrado en investigaciones que el mevalonato es el intermediario en la biosíntesis del caucho, los caratenoides, el soyaspogonol de triterpeno A, la cadena lateral terpénica de la ubiquinona, los alcaloides y otras sustancias isoprenoides.

2) MEVALONATO A PIROFOSFATO DE ISOPENTILO.

Como podemos observar el mevalonato posee seis carbonos, el paso siguiente para su incorporación a cualquier terpeno, es que un átomo de carbono de cada unidad de mevalonato debe ser eliminado, este carbono que se pierde se ha comprobado que es el C-1, el carbono carboxílico del mevalonato²⁴, formándose el pirofosfato de isopentilo, **esquema 8**. En las siguientes líneas se describirá el mecanismo de tal obtención.



Esquema 8. Obtención del pirofosfato de isopentilo

Fosforilación.

Existen muchos mecanismos posibles y propuestos en campos puramente estructurales por los cuales las unidades de mevalonato pueden juntarse para la obtención de terpenos. Bloech²⁵, en sus investigaciones de la biosíntesis del escualeno, demostró por el uso del 5-diH³-2-C¹⁴-

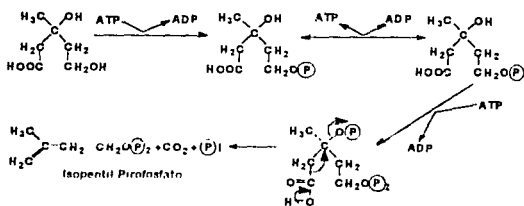
Mevalonato y 5-dih²-2-C¹⁴-mevalonato que no más de uno o dos de los doce átomos originales de hidrógeno son eliminados de los carbonos C-5 de las seis unidades de mevalonato que formarían en este caso una molécula de escualeno. Estos estudios han logrado aclarar los pasos intermedios en el proceso de la biosíntesis de terpenos. Cabe mencionar que todos estos pasos requieren de adenosin trifosfato.

La primera reacción es la monofosforilación del mevalonato, la enzima participante en esta transformación es la quinasa mevalónica²⁶, siendo el producto de esta reacción el ácido 5-fosfomevalónico. En la segunda reacción de fosforilación, la enzima participante es la quinasa fosfomevalónica. Esta enzima cataliza la fosforilación del ácido 5-fosfomevalónico a ácido-5-pirofosfato mevalónico por el ATP, en la presencia de un ión metálico divalente. Cantidades estequiométricas de adenosin difosfato son formadas en la reacción.

Unidad Biológica del Isopreno.

Del ácido 5-pirofosfato mevalónico (ácido mevalónico 5-pirofosfato) se origina la unidad del isopreno biológico, el cual desde tiempos clásicos ha sido la fuente hipotética de los terpenos, el cual ha sido identificado por Bloch y Lynen²⁷, como el pirofosfato de Δ¹-isopentilo proveniente del 2-C¹⁴ mevalonato, con actividad del C¹⁴ solo en el grupo metileno. Esta es una de las muchas sorpresas que han sido encontradas en el estudio e investigación de la biosíntesis de terpenos.

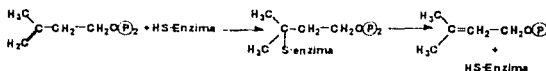
Como se ha descrito es el C-1 el que se pierde de la unidad original del mevalonato, el cual es eliminado en forma de dióxido de carbono de manera concertada. La conversión del ácido mevalónico-5-pirofosfato a pirofosfato de Δ¹-isopentilo requiere de ATP y ha sido hallado que la evolución del dióxido de carbono y la producción de ADP ocurre con rangos idénticos y durante la transformación irreversible del ácido-5-pirofosfato a Δ¹-isopentenilo²⁸, esquema 9.



Esquema 9. Obtención del Isopentilo

3)POLIMERIZACIÓN DEL PIROFOSFATO Δ^1 -ISOPENTENOILO.

La conversión de pirofosfato Δ^1 -isopentilo a pirofosfato de farnesilo se desarrolla por una polimerización que requiere de un grupo sulfhidrilo, y se postula que procede por una isomerización del pirofosfato Δ^1 -isopentil a pirofosfato de dimetilo bajo la influencia de una isomerasa apropiada, siendo la pirofosfato isopentil isomerasa, la cual ha podido ser aislada y contiene un grupo sulfhidrilo libre²⁹. El rol que presenta este grupo sulfhidrilo en la isomerización, es la formación de un complejo enzimático, descrito en el **esquema 10**.



Esquema 10. Conversión del pirofosfato de isopentilo a pirofosfato de farnesilo.

Otro punto que debemos de notar es que las reacciones durante la isomerización son todas estereoespecíficas, los grupos metilo en el pirofosato dimetilo resultante mantendrán su identidad siendo *cis* o *trans* en relación al doble enlace. Generalmente los resultados de los estudios de la biosíntesis del terpeno indican que el grupo metileno se convierte en el grupo metilo-*trans*, **esquema 11**.



Esquema 11. Paso del grupo metilo a metilo-*trans*.

4)DIMERIZACION REDUCTIVA DEL PIROFOSFATO A TERPENOS.

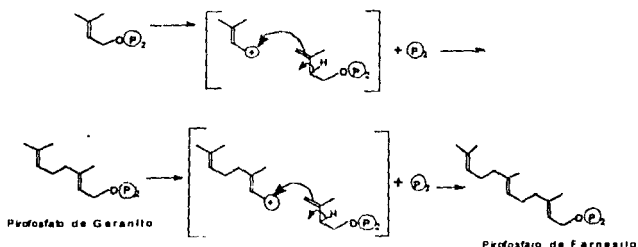
Formación del Enlace Carbono-Carbono.

La secuencia de la polimerización de la figura-9 es vista como procedente por una ionización del enlace carbono-oxígeno del dimetilalilpirofosfato para crear un centro catiónico el cual es atacado por una molécula de pirofosfato Δ^1 -isopentilo, **esquema 12**.

La especie catiónica en paréntesis no se postula como el intermediario discreto, así es probable que la ionización del fragmento pirofosfato sea concertada con la formación del enlace carbono-carbono. La ruptura del enlace carbono-oxígeno del pirofosfato es favorable energéticamente, debido a la estabilidad del anión pirofosfato resultante y del catión alilo²⁷.

El primer producto de la condensación es el pirofosfato de geranilo, el cual por adquisición de otro fragmento de 5 átomos de carbono, se convierte a pirofosfato de farnesilo, el cual es el

probable precursor de los sesquiterpenos. Una continuación de este proceso da el C₂₀-geranil-pirofosfato de geranilo, del cual los diterpenos pueden ser derivados. La adquisición posterior de unidades de 5 átomos de carbono da como resultado los arreglos lineales mayores que son encontrados en los polipéptidos y en las ubiquinonas



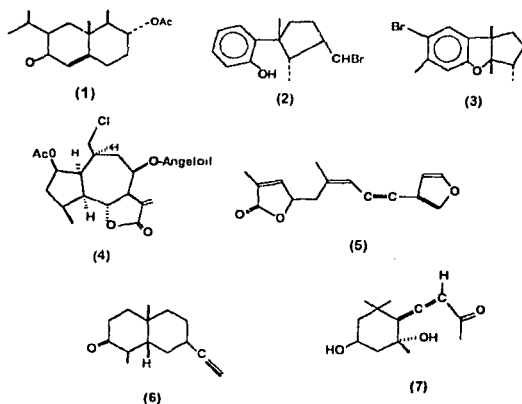
3.5.-COMPUESTOS SESQUITERPENICOS.

En base al análisis de nuestra investigación bibliográfica de la familia *compositae* y en particular sobre el género *Senecio*, podemos darnos cuenta que un tipo de sustancias que se presenta en mayor proporción y que es característico de este género, son entidades de tipo sesquiterpénico, los cuales generalmente son caracterizados como compuestos que tienen un esqueleto base de quince átomos de carbono, formados por una regular repetición de unidades básicas de isopreno (en este caso de tres unidades). Esta forma de terpenos han sido aislados de plantas en su mayoría, pero se han podido aislar también de animales y de hongos.

En el reino animal son generalmente aislados de insectos, como en la Coelenterata, en la Mollusca, etc.. En el reino Fungi es más frecuente encontrar este tipo de estructuras en los hongos superiores. En contraste, la presencia de sesquiterpenoides en los miembros del reino monera y protista, de bajos niveles de organización de vida, no han podido ser aislados u observados¹¹.

Conforme los investigadores empezaron a mostrar interés en estudiar a los compuestos de carácter sesquiterpénico, empezó también la elucidación de una gran variedad de estructuras de éstos. Por tal motivo, al mismo tiempo empezó la consigna de su clasificación. Al inicio fué en base a grupos que se presentaban inusualmente en las moléculas naturales de los sesquiterpenos. Algunos derivados contenían nitrógeno, como por ejemplo alcaloides de claro origen sesquiterpénico, otros presentan al azufre en su estructura, como por ejemplo el ácido metahioacrilico, en el s-Petasin (1)¹¹; la presencia de bromo en estructuras sesquiterpénicas representan, por lo general, a productos provenientes de la flora y fauna marina, como por ejemplo el Lamenisol y la aplisina (2,3)¹²; la presencia de cloro es algo interesante y rara pero se ha logrado observar en algunas lactonas sesquiterpénicas de *Eupatorium rotundifolium* como en el Acetato de Eupacloro (4)¹³.

Conforme seguían las investigaciones, se lograron observar nuevos grupos como los que contienen un enlace de acetileno, por ejemplo la Freedingma y la Chamaccinina (5,6)¹⁴; otro grupo que se ha logrado observar es el grupo de tipo aleno que sólo fue detectado el sesquiterpenoide alénico aislado de los saltamontes no voladores de género *Ramalea microptera* (7)³⁵.



Pero este tipo de clasificación no fué el adecuado, principalmente por el rápido incremento de estructuras de origen natural de este grupo. Con la gran cantidad de estructuras descubiertas, en 1913 se determina la estructura del farnesol y en 1953, Barton enlista la estructura de 30

sesquiterpenos subdivididos en 16 tipos, pero ya en 1964 se enlistan otros 200 tipos de esqueletos subdivididos en 40 tipos y en 1969 se cuenta ya con más de 850 estructuras de sesquiterpenos bien definidas y estudiadas y con 110 tipos de esqueletos diferentes y tal vez este número sea incompleto actualmente.

Hoy en día la clasificación de los sesquiterpenos está basada en dos postulaciones que se conjugan para dar así los distintos grupos de esta familia de compuestos³⁰; la primera consiste en clasificarlos de acuerdo al número de carbonos que presentan los anillos de la molécula; es decir, conforme a una estructura base, siguiendo así los principios de la química. La segunda se basa en la relación biogénica que presentan tales estructuras con subsecuentes metabolitos a obtener, basándose en los estudios de biosíntesis desarrollados hasta la fecha y apoyando o ratificando a la primera propuesta.

Esta forma de clasificación en donde se unen ambas postulaciones es la más funcional, pero puede ser que esté incompleta o bien cuestionarse, la razón de esto es que las rutas biosintéticas propuestas pueden entrar en duda, ya que la obtención de los metabolitos secundarios dentro de la planta no sigue estrictamente un mecanismo de obtención o un proceso gradual para estructurar su anillo, sino recordemos que una planta puede hacer mano de diversas rutas metabólicas para obtener tal producto natural y esto es lógico para algunos casos, mas no implica que se desconozcan los grandes avances dentro de la investigación de la biosíntesis de productos naturales, los cuales han logrado descifrar grandes incógnitas y darnos una idea de lo que sucede en la complicada pero a la vez intrigante y emocionante biosíntesis de los productos naturales en general.

A continuación se describen las clases en las cuales se clasifican los sesquiterpenos en base a las dos postulaciones anteriormente descritas. Tales clases a la vez se dividen en grupos, los que se encuentran nombrados dentro del paréntesis, dando un total de siete tablas. Dentro de cada una de las tablas se describen los nombres de los esqueletos base más conocidos y las flechas que se observan demuestran la dependencia biosintética que existe entre los diversos metabolitos descritos en cada tabla.

No es nuestro objetivo el de describir en detalle cada una de las tablas y sus estructuras, pero en pocas palabras se puede mencionar lo siguiente:

En el **esquema 13** se observa como el bisabolano se propone como un intermediario para los demás grupos, dentro de esta clasificación.

En el **esquema 14** un grupo de metabolitos es dado, el cual pertenecen a un grupo interesante de derivados sesquiterpénicos de los hongos mayores, en donde en base a estudios del grupo **iludalano** e **iludano**, se han sugerido que el mecanismo biogenético para su obtención involucra un estado intermedio del tipo **Humalano**.

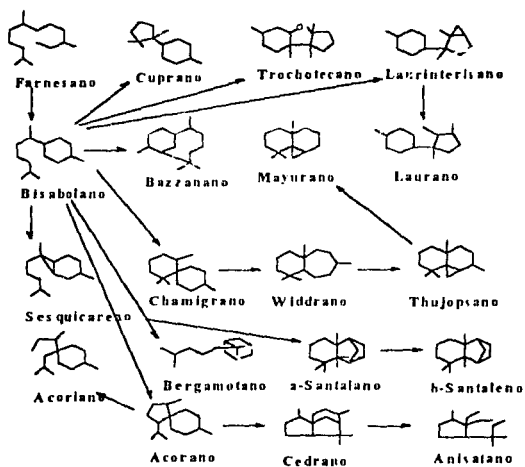
En el **esquema 15** se propone como esqueleto base e intermedio, el **cadmano**, para los demás metabolitos, así a esta tabla se le denomina grupo del **cadmano**, pero datos recientes sugieren que el mecanismo biosintético involucra un compuesto de tipo **germacrano** de 10 miembros como intermedio, en específico al **D-germacrano**, tanto para este grupo como para los otros tres siguientes (esquemas 16, 17 y 18).

En el **esquema 16** se presentan sustancias del tipo **selinano** o **eudesmano**. Esta última denominación ya no es de uso tan frecuente y su formación a partir de precursores del tipo **germacrano** ha sido confirmado. En este grupo encontramos a los **eremofilanos**, importante esqueleto en el presente trabajo.

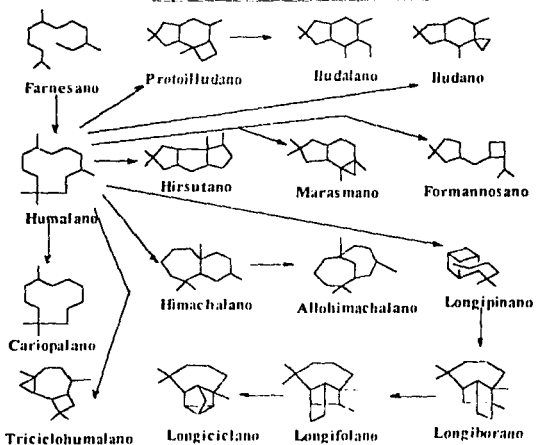
En el **esquema 17** tenemos al grupo **guaiano** el cual se postula como esqueleto base para los demás metabolitos, pero aún así el **germacrano** sigue siendo un intermedio importante en este grupo.

En el **esquema 18** se presentan el grupo del **elemano** y del **bicicloelemano**, en donde ambos son provenientes del **germacrano**.

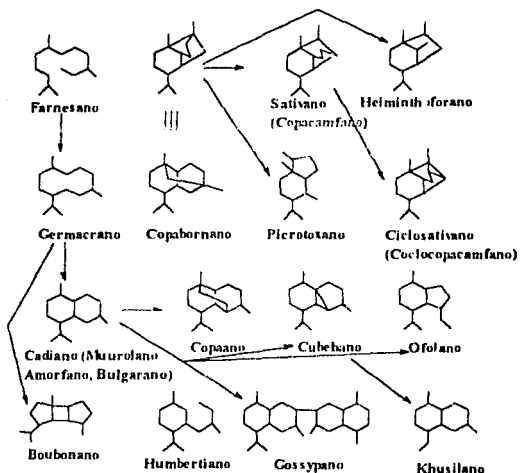
En el **esquema 19** se observa la clase del **iresano** proveniente del **famesano**, en donde en este grupo se postula que en la biosíntesis de sesquiterpenos puede existir una ciclización catalizada por un electrófilo, siendo ésta reacción típica de **diterpenos** y **triterpenos**. Por último en esta misma tabla se presentan cinco sesquiterpenos de otros tantos que aún no se conoce nada de su biosíntesis. Se plantea la hipótesis de que estos no pueden ser derivados de un precursor del tipo **pirofosfato** de **famesilo**, dando como explicación que la base **monoterpénica** fue alquilada por otra unidad de **isopreno**.



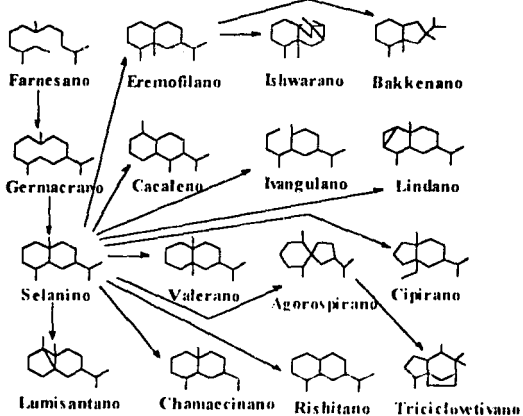
Esquema 13. CLASE DEL BISABOLANO.



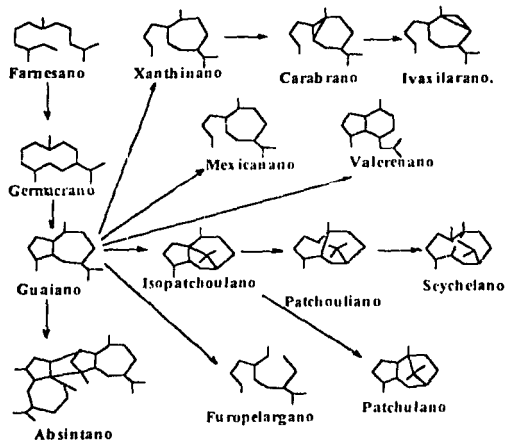
Esquema 14. CLASE DEL HUMALANO.



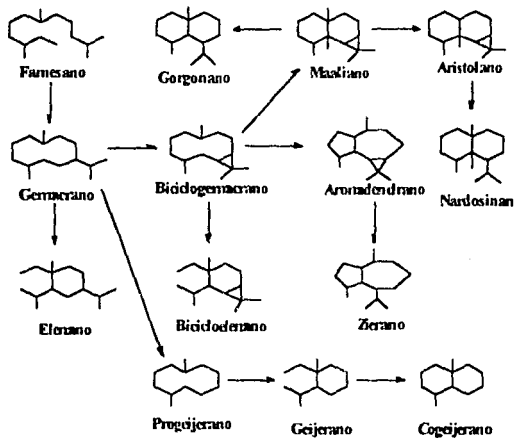
Esquema 15 CLASE DEL GERMACRANO
(GRUPO DEL CADINANO)



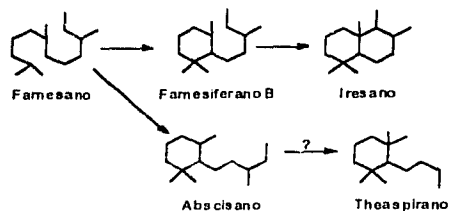
Esquema 16 CLASE DEL GERMACRANO
(SELINANO GRUPO DEL EUDESMANO)



Esquema 17 CLASE DEL GERMACRANO (GRUPO GUAIANO)



Esquema 18 Clase del Germacrano (Biciclicolano)

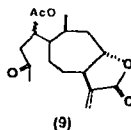
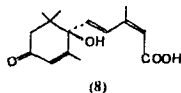


Esquema 19.- Clase del Iresano

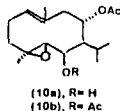
Estos metabolitos sesquiterpénicos tienden a presentar una gran gama de actividad biológica. A continuación se mencionaran unos ejemplos, los cuales solo son una pequeña muestra comparativa del gran número de estudios realizados hasta el momento en donde los metabolitos sesquiterpénicos están presentes desempeñando una actividad biológica, farmacológica, etc..

Para iniciar hablaremos del reino de las plantas, en donde los compuestos sesquiterpénicos presentan una gran gama de funciones como son:

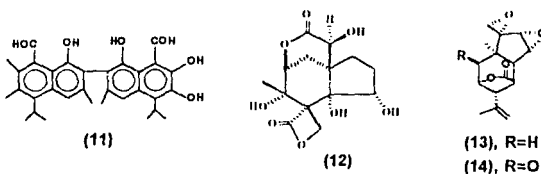
A) En el control de la secreción de las fitohormonas, en donde metabolitos terpénicos funcionan como promotores de la secreción denominándolos giberelinas o bien siendo inhibidores de la secreción de estas hormonas, en donde el ácido abscísico (8) es el principal inhibidor de tal secreción, el cual es un metabolito sesquiterpénico³⁷. Muchos metabolitos sesquiterpénicos intervienen en forma directa en el crecimiento de las plantas, siendo un ejemplo el xantínino (9)³⁸.



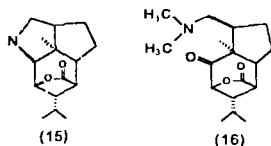
B) Presentando efectos antiplagas, esto fue descubierto en base a los estudios de la *Parabenzoia trilobum* en donde se identificaron dos compuestos, el acetato de siromidiol (10a) y el diacetato de soromidiol (10b), que son sesquiterpenos los cuales presentan un efecto plagicida en insectos del género *Prodenia litura*³⁹.



C) Ciertos compuestos sesquiterpénicos presentan un grado de toxicidad o son denominados tóxicos y provienen de plantas clasificadas como tales, podemos enumerar una gran cantidad de este tipo de sesquiterpenos que presentan esta propiedad, mas sólo se describirán unos ejemplos para dar idea de esto. Generalmente muchas sustancias de carácter fenólico son consideradas tóxicas, por ejemplo el sesquiterpenoide dimérico gossyperol (11) proveniente de las semillas del algodón¹⁰. Otro compuesto es la anisatina (12), la cual es el principio tóxico de las semillas del anís estrella japonés¹¹. Para hablar de como ocasionan efectos tóxicos mencionaremos el caso de los compuestos obtenidos de la *Coriaria sp.*¹², a los cuales se les denominó coriamirtino (13) y tutino (14), este último es un hidroxiderivado el cual tiene una actividad similar. Y su efecto principal en el cuerpo es la inhibición de la respiración, del sistema vasomotor y del sistema cardiaco. Estos dos compuestos fueron los causantes de la muerte de miles de cabezas de ganado en Nueva Zelanda.

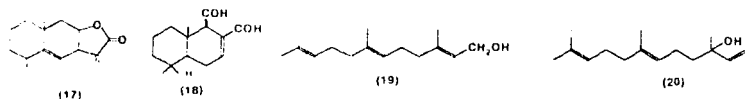


D) Otro grupo de gran importancia son los alcaloides sesquiterpénicos, donde su estudio se refuerza al surgir las técnicas espectroscópicas; es decir, de la década de los años 60 en adelante, ya que presentan estructuras bastante complicadas para identificarlas con los métodos clásicos. Su importancia deriva que en la mayoría de los casos provienen de plantas con uso medicinal y en donde generalmente estos metabolitos son los que originan el efecto farmacológico en el cuerpo. Un ejemplo de esto, son los alcaloides identificados de algunas especies de *Dendrobium*, originales de China¹³, en donde tales plantas son usadas ampliamente con fines medicinales. Tales metabolitos fueron identificados hasta la aparición de la espectroscopia, se les denominó dendrobino (15) y nobilonino (16), el efecto farmacológico de ambos en pequeñas dosis es de analgésico, presentan una actividad antipirética y disminuyen algo la actividad cardiaca, en altas dosis pueden causar convulsiones por ataque al sistema nervioso central



En cuanto a sus propiedades organolépticas, los sesquiterpenos presentan en general un sabor amargo, que es particularmente marcado en la mayoría de las lactonas presentes en la familia de las compuestas, en donde se remarca que las lactonas sesquiterpénicas no sustituidas o poco sustituidas tiene un sabor quemado picante, por ejemplo la alantolactona (17), mientras que otras sustituciones con grupo, hidroxilo, ceto o éster, permiten la formación del sabor amargo. Otros sesquiterpenos pueden presentar un sabor a pimienta picante, por ejemplo el dialdehído poligodial (18), que es el componente que da el sabor al género *Polygonum*¹¹

Respecto al olor en los sesquiterpenos, éste es muy limitado en vista de que son poco volátiles; un olor pronunciado se observa solamente en derivados con una sustitución simple, como en los casos de alcoholes y cetonas y un olor mucho menor en óxidos y ésteres. Sin embargo, en la industria perfumera se aprecian ciertos compuestos por su aroma de especias, un ejemplo de esto es el farnesol (19) y el nerolidol (20), los cuales presentan un aroma de flores, el aroma clásico del árbol de cedro y de los aceites orientales, como por ejemplo el aceite de sándalo y de vetiver son debidos a compuestos sesquiterpénicos.



Como se ha descrito con anterioridad, los compuestos sesquiterpénicos también los podemos localizar en el reino fungi y en el animal. A continuación hablaremos del reino fungi.

En la década de los años sesenta en adelante se ha tenido un especial interés al estudio de los compuestos sesquiterpénicos provenientes de los hongos. Esta causa es por la simple y sencilla razón de que estos metabolitos tienen un efecto de antibiótico, lo cual ha provocado su uso y desarrollo en la industria farmacéutica.

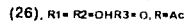
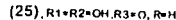
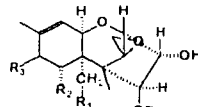
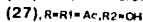
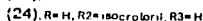
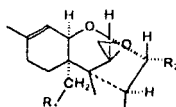
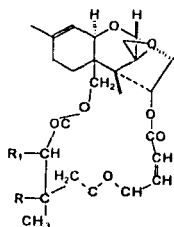
Hoy en día se continúa estudiando a sustancias provenientes de los hongos y que presentan tal efecto. Se sabe que sustancias aisladas de hongos de baja organización micelar pertenecientes al

reino monera. no originan metabolitos de tipo sesquiterpénico, pero si los hongos de alta organización micelar, como los ascomicetos y los basidiomicetos.

La gran cantidad de antibioticos de tipo sesquiterpénico proveniente de los hongos, se han logrado clasificar en dos grupos. El primero comprende la gran mayoría de estas sustancias, las cuales son de tipo trichotecano, caracterizándose porque a menudo presentan una sustitución compleja en la mitad de su estructura y provienen únicamente de los hongos de alta organización. A continuación mencionaremos ciertos compuestos pertenecientes a este grupo.

Tabla 4.- Antibioticos de tipo trichotecano.

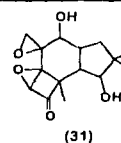
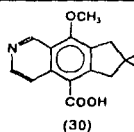
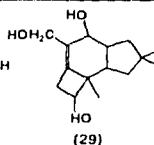
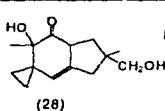
SUSTANCIA	ORIGEN.	FIGURA.
Verrucarín A (Mucomycin A)	<i>Mycobacterium verrucaria</i>	21
Verrucarín B	<i>M. verrucaria</i>	22
Roridin C	<i>Mycobacterium roridum</i>	23
Trichodermin	<i>De la falda de Trichoderma</i>	24
Nivalenol	<i>Fusarium nivale</i>	25
Fusárenona	<i>Fusarium nivale</i>	26
Diacetoxisciprol	<i>Fusarium spp. equiseti, de crassiporum, Gibberella intranasalis</i>	27



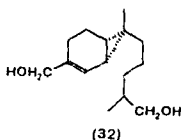
El segundo grupo representa a sustancias sesquiterpénicas comunes que presentan una relación basada no solamente porque se presentan en los hongos de alta organización sino que presentan un idéntico camino en su biosíntesis y un mismo precursor (tipo humalano), presentando un gran interés por su actividad antibacterial, antihongos y antitumoral. Un ejemplo de estos se presentan en la tabla 5.

Tabla 5.- Antibióticos de tipo Humalano.

SUSTANCIA.	ORIGEN.	FIGURA.
Illudin S (Lampterol)	<i>Clavocybe illudens, japonicus.</i>	28
Illudol	<i>C. Illudens.</i>	29
Illudinino	<i>C. illudens.</i>	30
Coriolin	<i>Coriolus consors.</i>	31



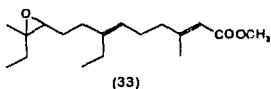
Dentro del reino de los hongos es sabido que compuestos de naturaleza terpenica tienen una alta función en la reproducción de estos. Un ejemplo de lo anterior lo comprende el sirenino (32) el cual es el compuesto atrayente para la reproducción, producido por los gametos femeninos del honguillo de agua *allomyces*.



En el reino animal se ha comprobado la existencia de compuestos terpenoides los cuales tienen las más diversas funciones dentro de estos organismos vivos. Para iniciar hablaremos de la fauna marina la cual no ha sido tan estudiada como en el caso del reino vegetal y el fungi, pero en base a investigaciones se ha logrado demostrar la presencia de sesquiterpenos desde los más comunes hasta los menos comunes.

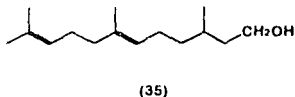
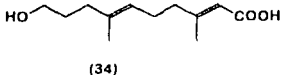
Donde también podemos detectar metabolitos sesquiterpénicos es en los artrópodos, donde su presencia al igual que su función biológica en los ciclos metabólicos de los insectos son especialmente numerosos y de vital importancia para ellos. Unos ejemplo de esto son los siguientes:

A) Las hormonas juveniles, las cuales ya hemos hablado de ellas, son biorreguladores de los procesos metabólicos de la vida de los insectos, han tenido un largo proceso de investigaciones, las cuales han llevado a establecer una estructura de tipo farnesano (33).



B) Los sesquiterpenos pueden tener una gran variabilidad de funciones en los insectos. Una de ellas es para la comunicación entre ellos o bien para determinar depredadores, estas sustancias han sido formadas en los metabolismos de los insectos a partir de terpenos de alto peso molecular como los carotenoides. Un ejemplo de lo anterior es el ácido *trans-trans*-10-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-decadienoico⁴⁴ (34), el cual es un producto excretado por el macho de la mariposa Monarca.

Otro ejemplo es el *terrestrol*⁴⁶ (35), el cual es una sustancia que sirve para marcar el territorio del abejorro *Bombus terrestris*, el cual es excretado por sus glándulas mandibulares y a la vez le sirve para atraer a la hembra de su especie.



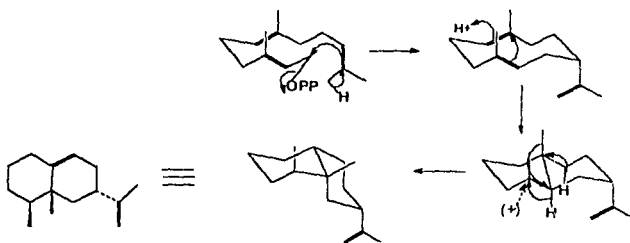
3 6.- EREMOFILANOS Y FURANOEREMOFILANOS.

Como habíamos mencionado con anterioridad, nuestros compuestos en estudio son estructuras sesquiterpénicas, en particular los encontramos en la clasificación de compuestos eremofilanos y dadas sus estructuras son del tipo furanoeremofilano.

Los eremofilanos (Esquema 16) son compuestos que causaron una gran sensación cuando fueron por primera vez identificados en el año de 1937⁴⁷, por el motivo de que se pensaba que estas estructuras no podían ser derivados por vía directa de la polimerización de tres unidades de isopreno.

Hoy en día se sabe que los eremofilanos se derivan a partir de la estructura del difosfato de farnesilo (PPF) por medio de una reacción de anillación. La que ha sido estudiada por Cane *et al*^{47, 48}. Tal reacción inicia con la ayuda de la enzima aristolócana sintetasa, la cual provoca la eliminación del grupo pirofosfato, dando lugar a un desplazamiento de electrones provocando la formación del anillo el cual consta de diez átomos de carbono, tal mecanismo se observa en el

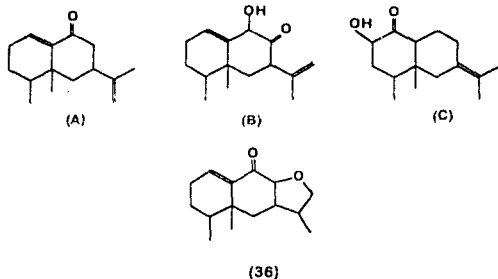
esquema 20. Este mecanismo propuesto por Cane *et al* fué desarrollado por medio del marcado isotópico de [^1H] y de [^{13}C] al PPF, y la estereoquímica de esta reacción de ciclación se investigó por medio del uso de los compuestos (1R) y (1S) del [^2H]-PPF, por separado. Por medio del análisis de RMN de H^1 se indicó que para iniciar la ciclación del PPF se precede una inversión en la configuración del C-6.



Esquema 20.-Anillación del del PPF.

Los compuestos furanoeremofilanos se derivan de los eremofilanos, los cuales constan de un anillo de furano en los carbonos 7 y 8 de la estructura básica. Hasta el momento no se tiene perfectamente elucidado un mecanismo biosintético para la obtención de estas estructuras. Pero se ha postulado que a partir de la estructura base (obtenida del esquema 3), por medio de serie de reacciones oxidativas podemos obtener los compuestos (A), (B), (C), los cuales coexisten en la naturaleza⁴⁰.

De estos tres se cree que el compuesto (B) presenta mayor facilidad para llevar a cabo una reacción de ciclación oxidativa y obteniendo así el anillo de furano en la molécula⁴¹, (36).



3.7.-GÉNERO SENECIO.

En el presente trabajo uno de sus objetivos, es el de llevar a cabo el estudio químico de la planta clasificada con el nombre de *Senecio candidissimum* Green E.. Tal planta pertenece al gran género de los senecios y a la familia de las compuestas. Cabe mencionar que de una amplia investigación bibliográfica nos dió como resultado la inexistencia de estudios fitoquímicos reportados de este espécimen en particular, pero nos ayudó a tener un amplio conocimiento del género *Senecio*, tabla 6. Así como de las investigaciones desarrolladas hasta el momento, resumiendo lo siguiente:

Este género de plantas presenta una gran distribución a nivel mundial ya que se han reportado estudios de este tipo de género recolectado de diversas partes del orbe. En México existe un gran número de especies de este género, como son el *Senecio crysactis*, *Senecio roldana*, *Senecio Salgms* y *Senecio praecox*²², entre otros. El género *senecio* se caracteriza de presentar comúnmente compuestos terpénicos del tipo de los furanoeremofilanos y alcaloides derivados de la pirrolizidina.

También se han logrado aislar otros compuestos como son algunos triterpenos, sesquiterpenos, eremofilanos, derivados del bisabolano, del cadinano, del germacrano y del cacalohastano, así como derivados del ácido shikímico. Pero siendo los furanoeremofilanos y los alcaloides pirrolizidinos los componentes principales y característicos del género.

Tabla 16.-Resumen bibliográfico del género *Senecio*.

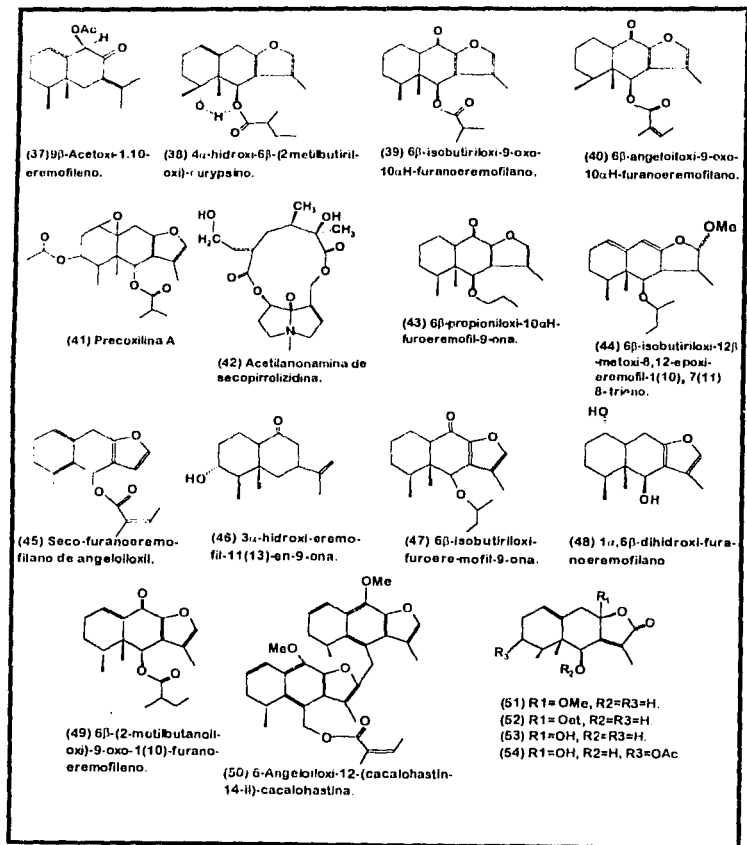
ESPECIE	PROCE- DENCIA	COMPUESTOS	PORTE ESTUDIADA	FIGURA	REFERENCIA.
<i>Senecio elegans</i>	Alemania	Etenoidianos Euranosensoidianos	Toda	37 38	51
<i>Senecio umbellatus</i> E. N. S. E. 35, 36, 37, 38	Sudáfrica	Euranosensoidianos	Toda	39, 4	52
<i>Senecio prostratus</i>	México	Euranosensoidianos	Hojas	41	52
<i>Senecio ammoniacus</i> Waldl (Asteraceae)	Estados Unidos	Alcaloides	Aerea	42	53
<i>Senecio polypetalus</i> Renz	Chile	Euranosensoidianos	Aerea	43, 44	54
<i>Senecio glutinosus</i> Humb.	Sudáfrica	Etenoidianos	Aerea	45, 46	55
<i>Senecio sparganii</i> DC	Sudáfrica	Euranosensoidianos	Aerea	47, 48	55
<i>Senecio canescens</i> Humb.	Ecuador	Euranosensoidianos Derivados del cadinolano	Hojas, Raíces	49, 50	56
<i>Senecio talamianus</i> DC s. n. mod. talis	México	Euranosensoidianos	Raíces	51, 52, 53, 54	57
<i>Senecio olivaceus</i>	Chile	Etenoidianos	Aerea	55, 56	58
<i>Senecio dichophyllus</i>	Chile	Euranosensoidianos, Cústerol Viniliforme Espulsoid	Aerea	57, 58	59
<i>Senecio contracta</i> N. E. Hu	Estados Unidos	β -lactonas Euranosensoidianos	Aerea	59, 60, 61	60
<i>Senecio macroglauus</i> DC	Estados Unidos	Cústerol Eupisterol Angelato Germaconol D 5 α y Cadinol Hidrolol	Raíces Aerea	62	60
<i>Senecio prostratus</i> DC	México	Euranosensoidianos	Toda	63, 64, 65	61
<i>Senecio rostratus</i>	Turquía	Alcaloides	Toda	66, 67	62
<i>Senecio laevis</i> Humb.	Perú	Euranosensoidianos	Aerea		63
<i>Senecio collinus</i>	Alemania	Euranosensoidianos	Toda	68	63
<i>Senecio umbrosus</i>	Alemania	Euranosensoidianos	Toda	69	63
<i>Senecio maculatus</i> DC	Alemania	Euranosensoidianos	Toda	70, 71, 72	63
<i>Senecio lidenburgensis</i> Hutchins & Hart	Alemania	Derivados del Cadinol	Aerea	73	64
<i>Senecio tataricus</i> DC	Alemania	Euranosensoidianos	Raíces	74	64
<i>Senecio acroanthus</i> DC s. n. ex. pulchellus	Alemania	Derivados del Cadinol Rutinicos	Aerea	75	64

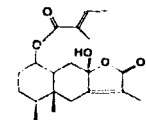
Dada la presencia de estos compuestos, su principal uso para el hombre ha sido de tipo medicinal, como son los siguientes ejemplos:

a) *Senecio canescens* Humb., originario del Ecuador se usa para infecciones y para tratar casos de reumatismo.

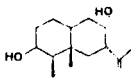
b) *Senecio condissimus* Green E., originario de México, usado para curar trastornos estomacales, siendo este nuestro espécimen en estudio.

c) Los especímenes que contienen alcaloides pirrolizidinos pueden presentar una amplia actividad para trastornos de tipo de tumoral, carcinogénico, hepatotóxico y mutagénico, como es el caso del *Senecio racemosus* originario de Turquía.

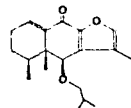




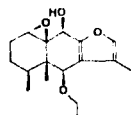
(55) 1α-Tigloxioloxi-8β-hidroxi-remofil-7(11)-en-12,8α-olida.



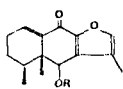
(56) 3α,8α-dihidroxi-7,10a-H-eremofil-11(13) eno.



(57) 6β-isobutiriloxi-9-oxo-furanoeremofil-1(10)eno.



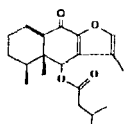
(58) 6β-isobutiriloxi-9β-hidroxi-1b,10β-epoxifuranoeremofilano.



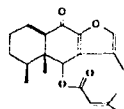
(59) R = Ang.
(60) R = iVal.
(61) R = Prop.



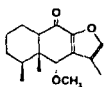
(62) 1α-angeloloxi-5β,6β-oxo-3(4)-cadieno.



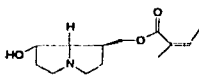
(63) 6β-isovaliriloxi-9-oxo-furanoeremofilano.



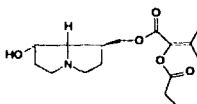
(64) 6β-(3-metil-2-trans-pentenoil)oxi-9-oxo-furanoeremofilano.



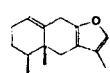
(65) 6α-Metoxi-9-oxo-furanoeremofilano.



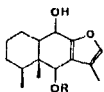
(66) Racemocina.



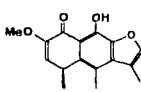
(67) Racemocina.



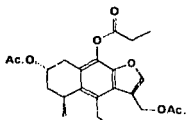
(68) Furanoeremofilano.



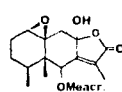
(69) R = Ang.
(70) R = Sen.
(71) R = Meacr.



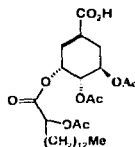
(72) 2-Metoxi-1-oxo-2,3-dihidrocacalol.



(73) 13,14-Diacetoxi-cacalol propionato.



(74) 6β-Metacrililoxi-8-hidroxi-1β,10β-epoxi-eremofil-7(11)-eno-8,12-olida.

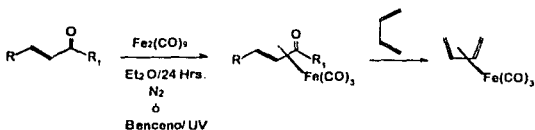


(75) 3-O-(3-Acetoilpalmitol)-4,5-O-acetato del acido shikimico.

3.B.-REACCIONES ORGANOMETÁLICAS.

Se denominan reacciones organometálicas a todas aquellas en donde intervienen una molécula de un compuesto orgánico y una de un metal, dando un producto denominado compuesto de coordinación organometálico. En particular nosotros pretendemos obtener un compuesto de coordinación de η^4 -tricarbonil hierro(0) de una cetona α,β -insaturadas a partir de nuestros productos.

Estos compuestos de coordinación fueron sintetizados por primera vez hace más de 30 años, siendo de especial interés por la producción de derivados del tricarbonil hierro. Por ejemplo en donde compuestos de coordinación de tricarbonil hierro(0) de cetonas α,β -insaturadas pueden ser utilizados como agentes de transferencia de unidades de tricarbonil hierro a sistemas dienicos⁶⁴.



Esquema 21 - Obtención de compuestos de coordinación de tricarbonil hierro.

El método de obtención para estos compuestos de coordinación de tricarbonil hierro de cetonas α,β -insaturadas es relativamente fácil, haciendo reaccionar el nonacarbonildihierro en presencia de una cetona α,β -insaturada en éter etílico bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente o bien mediante calentamiento, obteniéndose el complejo η^4 -tricarbonil hierro(0), el cual por lo general es un sólido cristalino estable al aire. Algunas veces se utiliza el benceno como disolvente e irradiación de luz ultravioleta, esquema 21. Otro reactivo empleado para preparar este tipo de complejos es el pentacarbil hierro e irradiación de luz ultravioleta⁶⁴.

4.- PARTE EXPERIMENTAL

TECNICAS Y EQUIPO.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno se determinaron en un equipo Varian FT-200; los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm), empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Las señales se indican según su patrón de acoplamiento como: s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), m (señal múltiple), dc (señal doble cuarteteada), cd (señal cuádruple dobleteada), ddd (señal doble de doble de doble), s/sp (señal sobrepuesta), sa (señal ancha). Las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz).

La espectrofotometría de infrarrojo (IR) se realizó en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 283, usando la técnica de disolución en cloroformo.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Hewlett-Packard modelo 5890, mediante la técnica de impacto electrónico.

La purificación de los componentes del extracto original, se realizó por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice marca Merck malla 70-230 con tamaño de partícula de 0.063-0.2 mm, como fase estacionaria y empleando diferentes gradientes de una mezcla de hexano-acetato de etilo, como fase móvil. El seguimiento de estos procesos de purificación, se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (ccf), empleando cromatofolios DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.2 mm marca Merck, requiriendo diferentes mezclas de hexano-acetato de etilo como fase móvil, usando como revelador vapores de yodo, luz ultravioleta ($\lambda = 365 \text{ nm}$) o una solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N.

A) RECOLECCION.

La recolección de nuestro espécimen se efectuó el día 5 de Agosto de 1992, en el Km. 5 de la carretera Creel-Batopilas, cercano al lago Arareco, en la Sierra Tarahumara, del Estado de Chihuahua en los Estados Unidos Mexicanos.

En base a referencias de los pobladores del lugar de recolección, el espécimen es llamado popularmente como "*Lechugulla*" y es usado por ellos para trastornos estomacales, en forma de infusión

A la planta se le dio la clasificación interna de FESC R31, al respecto un ejemplar voucher se depositó en el Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en donde el Biólogo Francisco Ramos la identificó taxonómicamente con el nombre de *Senecio candolissimum* Green E. Por otro lado, el resto del lote recolectado se secó a temperatura ambiente, dando un peso final de 466.5 g.

Teniendo ya la clasificación taxonómica nos dedicamos a desarrollar una investigación bibliográfica y herborística, la cual nos dio como primer resultado la inexistencia de estudios fitoquímicos reportados a nivel nacional e internacional. La única referencia reportada que se encontró es en el "*Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas*" de Maximino Martínez⁶⁷, en donde se le encuentra con el nombre vulgar de "*herba del fuego*", coincidiendo tanto con la descripción taxonómica como con su ubicación geográfica.

En el esquema 22 se muestra un diagrama del trabajo experimental realizado con nuestro espécimen.

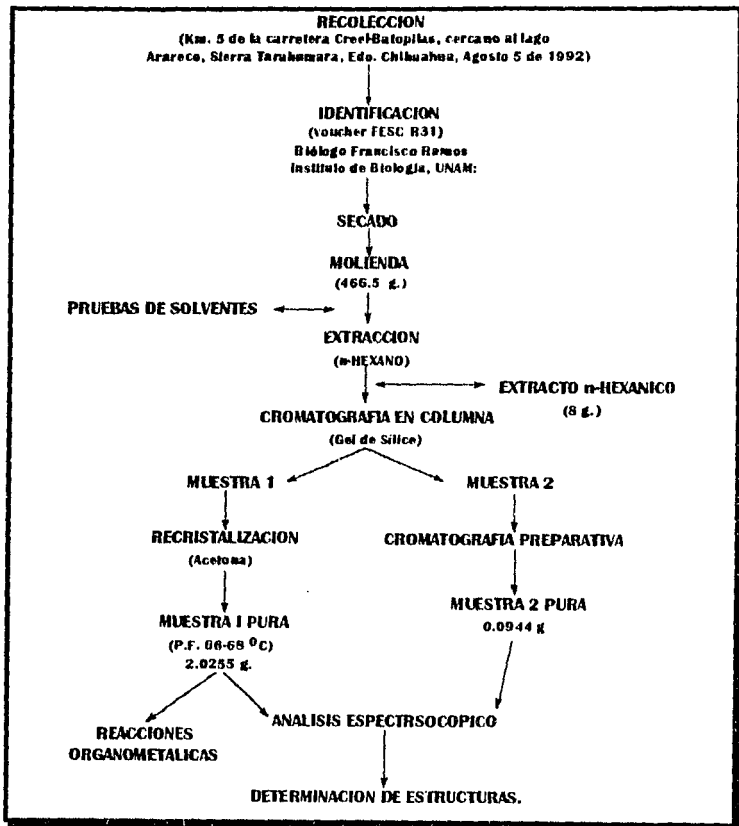
B) EXTRACCION.

Originalmente, se tomaron muestras de las hojas, del tallo y de la raíz y cada parte se sometió a una extracción a temperatura ambiente durante 48 horas, con diferentes disolventes (hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetona y etanol). Por cef se determinó que el disolvente en donde se lograba una mejor extracción fue el hexano, sin llegar a observar cambios significativos en las tres partes de la planta.

De esta manera, la planta entera previamente secada (raíz, tallo y hojas) fue molida obteniéndose 466.5 gr de la misma. Se le sometió a un proceso de maceración con hexano. El extracto hexánico posteriormente se concentró por medio de rotovapor a presión reducida, obteniéndose 8 g de extracto.

C) PURIFICACION y CARACTERIZACION

Al extracto hexánico obtenido se probó con diferentes gradientes de polaridad para cef, resultando el de la mezcla hexano-acetato de etilo 70:30 el más apropiado para la separación de los componentes principales del mismo.

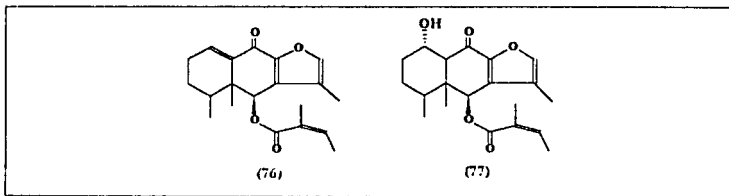


Esquema 22.- Cuadro metodológico del trabajo experimental.

Así, se realizó un proceso inicial de purificación por cromatografía en columna. Del total de las fracciones obtenidas, éstas fueron reunidas en 8 fracciones globales, detectándose que en las numeradas como 5,6 y 7 se apreciaba la presencia de dos componentes principales del extracto original.

MUESTRA I. A la fracción 5 se le desarrolló una purificación por medio de recristalización con acetona, obteniendo la Muestra Y (76), la cual presentaba una consistencia pastosa y de la cual se recolectaron un total de 2.0255 g, con punto de fusión de 66-68 °C. A la muestra se le aplicaron diferentes técnicas para la formación de cristales, sin llegar a obtener éxito. **I.R.** (espectro I): 1535 cm^{-1} (anillo furánico); 1675 cm^{-1} (carbonilo de cetona α , α' , β , β' insaturada); 1730 cm^{-1} (carbonilo de éster) **R.M.N.** H^1 (espectro II): 7.40 ppm (c, J=1 Hz, 1H, H12); 7.01 ppm (ddd, s/sp, 1H, H1), 6.35 ppm (s, 1H, H6a); 6.30 ppm (cc, 1H, Hb); 2.11 ppm (dc, J= 7.1 Hz, 3H, Hc); 1.99 ppm (dc, 3H, Ha); 1.88 ppm (d, J= 1 Hz, 3H, H13); 1.3-1.7 ppm (m, 5H, H2, H3 y H4); 1.16 ppm (s, 3H, H14); 0.98 ppm (d, 3H, H15). **E.M.** (espectro III): $m/z= 328$ (M^+); $m/z= 83$ (Pico Base).

MUESTRA II. A la fracción 7 se le desarrolló una cromatografía preparativa con un gradiente de polaridad de hexano-acetato de etilo (8:2). Después de la extracción con acetato de etilo de una de las franjas elegidas, se obtuvo la Muestra II (77), de consistencia resinosa y recolectándose un total de 0.0944 g. **I.R.** espectro IV): 3420 cm^{-1} (enlace O-H de alcohol); 1533 cm^{-1} (anillo furánico); 1694 cm^{-1} (carbonilo de cetona α , β insaturada); 1723 cm^{-1} (carbonilo de éster) **R.M.N.** H^1 (espectro V): 7.49 ppm (c, J= 1 Hz, 1H, H12); 6.65 ppm (s, 1H, H6a); 6.30 ppm (cc, 1H, Hb); 3.65 ppm (sa, 1H, OH); 3.39 ppm (ddd, s/sp, 1H, H1); 2.38 ppm (d, 1H, H10); 2.10 ppm (dc, J= 7, 1 Hz, 3H, Hc); 1.99 ppm (dc, 3H, Ha); 1.92 ppm (d, J= 1 Hz, 3H, H13); 1.4-1.7 (ppm (m, 5H, H2, H3 y H4); 1.25 ppm (s, 3H, H14); 1.05 ppm (d, 3H, H15).



La fracción seis presenta una mezcla de las muestras I y II, en una mínima concentración por lo cual no se trabajó tal fracción.

E) REACCIONES ORGANOMETÁLICAS.

Con la Muestra I, en base a su estructura, desarrollamos reacciones con el nonacarbonildihierro pretendiendo obtener el compuesto de coordinación η^4 tricarbonyl de hierro (0). Se inició el trabajo desarrollando diversas reacciones, en donde se intentó encontrar las condiciones de reacción adecuadas, para obtener los mejores resultados, las reacciones desarrolladas así como las condiciones de trabajo se describen en la tabla 7.

Tabla 7.- Sistemas empleados para la obtención de los complejos de coordinación

SISTEMAS	REACCION I	REACCION II	REACCION III
Compuesto I, peso (mg)	564.3 (1.62mmol)	753.9 (2.2845mmol)	637.0 (1.9303mmol)
Fe ₂ (CO) ₉ , (mg/mmol)	3266.3 (8.9733mmol)	418.00 (1.1483mmol)	1.9303 -----
Fe(CO) ₅ ,	-----	-----	8.94gr (45.635mmol)
THF (Disolvente)	60 ml	120 ml	250 ml
Tiempo de reacción.	180 min.	180 min.	933 min.
Atmosfera.	Ambiente	N ₂	N ₂
Condiciones	Agitación y a temp. amb.	Agitación y a temp. amb.	Luz ultravioleta.

De la reacción I, se obtienen ocho muestras las cuales fueron obtenidas con un intervalo de 30 minutos cada una, desarrollando una cromatografía en placa fina en un sistema de hexano-acetato de etilo (8/2), de donde las mitas. 1, 2 y 3; 4, 5 y 6; se juntan respectivamente y la 7 y 8 se trabajan individualmente, obteniendo 4 lotes de 125 ml cada uno, se condensan en rotovapor a presión reducida.

En la reacción II las condiciones de reacción cambian, ahora se trabaja en atmósfera de nitrógeno, se modifican la concentración de los reactivos pero se continúa con agitación y a temperatura ambiente, otra modificación es que el nonacarbonildihierro se agrega lentamente. De esta reacción obtenemos un solo sistema al cual se le desarrolla una cromatografía preparativa con un gradiente de polaridad de hexano- acetato de etilo (9,5:0,5).

En la reacción III las condiciones cambian vigorosamente, usando como reactivo el pentacarbonilhierro por tener mayor actividad a reaccionar. La reacción se lleva a cabo con radiación de luz ultravioleta, con un tiempo de reacción de aproximadamente 16 hrs. Al inicio de la reacción se agregó solamente 1 ml de pentacarbonilhierro. Después de 9 hrs. de reacción esta se siguió por cromatografía de capa fina, lo que reveló que no se había llevado a cabo reacción alguna pero se observa la degradación del pentacarbonilhierro, por lo cual se decide agregar 5 ml más al sistema, de este último. Después de las 16 hrs. por medio de una cromatografía en capa fina, se observa que no hay cambio alguno en comparación con la primer muestra.

A las muestras obtenidas de cada una de las reacciones se les desarrolló un análisis espectroscópico, en donde se observa que no se llevó a cabo reacción alguna.

3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La planta clasificada como *Senecio candidissimus* Green E., se recolectó en el mes de agosto de 1992, en el kilómetro 5 de la carretera Creel-Batopilas, cercano al lago Arateco de la Sierra Tarahumara, estado de Chihuahua, México. Una vez secada a temperatura ambiente y con un peso neto de 466.5, la cual se maceró en n-hexano y se obtuvieron 8 g de extracto orgánico, este mismo se cromatógrafió en columna montada con gel de sílice y eluida con un gradiente de polaridad de 80% hexano y 20% de acetato de etilo. De este elución se obtuvieron fracciones que contenían la Muestra I impura. Estas fracciones se conjuntaron dando origen a una fracción global etiquetada como 5. Esta muestra se sometió a una recristalización con acetona, obteniéndose 2.0255 g del compuesto I (puro), el cual presenta la consistencia de resina, y fue caracterizado estructuralmente por las técnicas espectroscópicas comunes, arrojando los siguientes resultados:

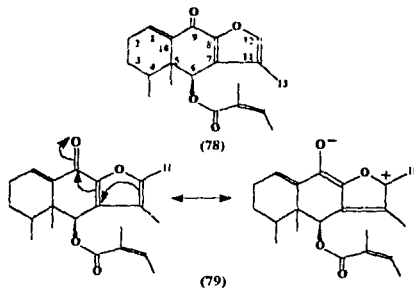
En el espectro de infrarrojo (espectro I) se observan bandas en 1535 y 1600 cm^{-1} , características de un sistema de furano, en 1625 y 1675 cm^{-1} se presentan bandas correspondientes a una cetona α , α' , β -insaturada y en 1720 y 1745 cm^{-1} se presentan bandas asignadas a un grupo carbonilo de ester.

En espectrometría de masas (espectro III) se observa un fragmento con m/z de 328, que corresponde al ión molecular y Peso Molecular calculado para la estructura propuesta, y un fragmento en m/z 83 como Pico Base. Además se observa un patrón de fragmentación, esquema X, que corresponde a la estructura establecida.

En Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (espectro H IIa) se aprecian las siguientes señales asignadas a los hidrógenos en las posiciones marcadas según (78): en 7.405 ppm se observa una señal asignada como un cuarteto, con una $J = 1$ Hz, asignada al hidrógeno en posición 12, el cual se encuentra acoplado con los hidrógenos en posición 13, que aparecen en 1.93 ppm como una señal doble con una $J = 1$. El desplazamiento del H12 se explica en base a la desprotección que se señala en la estructura resonante B (79).

En la región entre 6.96 y 7.04 ppm se observan 2 señales cada una interpretada como un doble de doble de doble sobrepuesto y que integran para 1 H; una de estas señales se asigna al H

vinílico de la posición 1. La otra señal se considera que forma parte de otra estructura, probablemente de algún diastereoisómero, presente en la muestra.



En 6.352 ppm se observa una señal simple que integra para 1 H asignada al hidrógeno en posición 6 α , base del grupo éster. Además, en 6.441 ppm se observa otra señal simple que también integra para 1 H, la cual se considera que forma parte de alguna estructura equivalente a la analizada, presente en la Muestra I. Se sabe que a estos valores de desplazamiento aparece el hidrógeno en posición 6 α base de un grupo éster de los furanocremofilanos, ya que cuando la estereoquímica de éste es β , aparece a campo más alto (valores menores de 6 ppm).

Una señal centrada en 6.3 ppm (1 H, cc, $J = 7$, 1 Hz), es asignada al hidrógeno del grupo éster del ácido angélico (Hb). Este sustituyente se discriminó entre sus isómeros del éster tigloilo y del senecioilo en base al desplazamiento de este hidrógeno, ya que en ésteres de tigloilo se desplaza a campos más bajos, entre 6.85 y 7.2 ppm, y para ésteres de senecioilo se desplaza a campos más altos, entre 5.4 y 5.7 ppm.

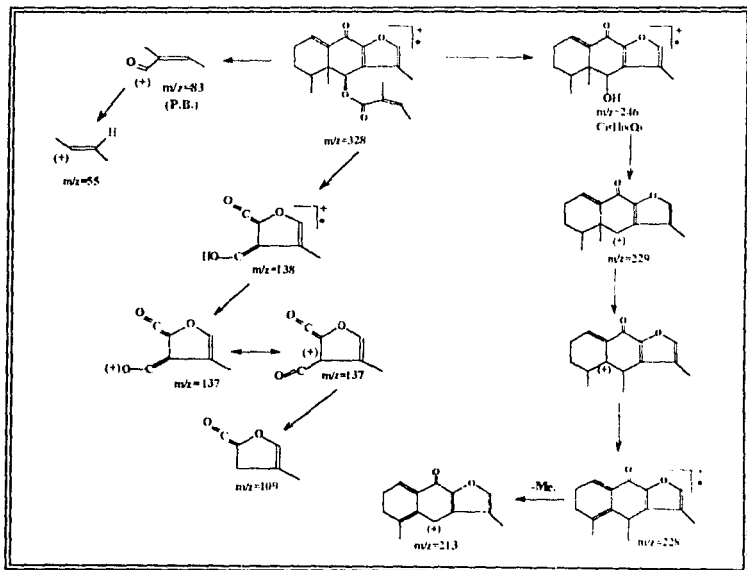
El hidrógeno Hb se encuentra acoplado con dos señales que aparecen en campos altos, que son: una centrada en 2.113 ppm que integra para 3 hidrógenos y con J de 7 y 1 Hz., asignada a los hidrógenos del metilo terminal de la cadena del éster (Hc); la otra señal es doble y aparece centrada en 1.935 ppm que también integra para 3 hidrógenos, asignada a los hidrógenos del otro grupo metilo de la función éster (Ha).

Entre 1.36 y 1.60 ppm se observa una señal múltiple compleja, que es asignada a los hidrógenos en posición 2, 3 y 4. En 1.164 ppm aparece una señal simple que integra para 3

hidrógenos y es asignada a los hidrógenos de la posición 14. Así mismo, una señal doble centrada en 1.035 ppm y que integra para 3 hidrógenos, es asignada a los hidrógenos del grupo metilo 15 acoplado con el hidrógeno de la posición 14.

De esta manera, por el análisis espectroscópico se propuso la estructura de la muestra 1, la cual es el 6 β -angeloiloxi-9-oxi-furanoeremofil-(10)eno, que se presenta en (76)

PATRON DE FRAGMENTACION



Como se puede observar de los espectros de RMN de 1H (espectros II y IIa) las señales en cada uno hacen pensar que la muestra no se encuentra totalmente pura. Sin embargo, el resultado observado en cef mostraba que la muestra efectivamente se encontraba pura. Esto nos lleva a

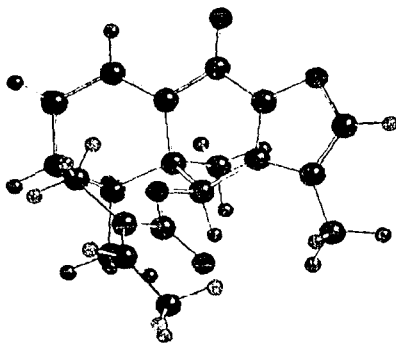
considerar de que efectivamente se trata de una mezcla de compuestos muy parecidos estructuralmente y que no son separables por ccf, lo que no llega a ser extraño en estudios de aislamiento de productos naturales. Aún ante esta evidencia, en ambos espectros la asignación de las señales se puede hacer claramente.

Una vez establecida la estructura de este furanocremofilano 1, se decidió realizar una transformación química de él para corroborar la propuesta estructural. De esta forma se intentó llevar a cabo la reacción conocida de cetonas α,β -insaturadas con secuencia *cis* con nonacarbonildihierro(0) o con pentacarbonildierro(0), para dar como producto el compuesto de coordinación η^4 tricarbonildierro correspondiente. Estos complejos presentan la particularidad de ser sólidos cristalinos, generalmente, razón por la cual se decidió llevar a cabo esta transformación y poder efectuar un estudio de rayos X del producto obtenido, en su caso. Además hay que señalar que lo que nos llevó a desarrollar este tipo de reacciones y no las típicas de identificación para nuestro compuesto, es que esta reacción ha sido poco desarrollada en los productos naturales²⁸.

En el presente trabajo se reportan 3 diferentes formas experimentales para lograr la obtención del complejo con el compuesto 1 como se marcó en la parte experimental (página 15). En cada uno de los eventos que se efectuaron, siempre los resultados fueron negativos para la obtención del complejo esperado, de acuerdo a la información espectroscópica de cada mezcla de reacción, ya que solamente se detectó el material original contaminado.

En vista de estos resultados negativos, se consideró que dos razones podrían ser las que los explicarían. Una, es aquella que se refiere a las condiciones en las que se realizaron las reacciones, en cuanto a tiempo, principalmente. La otra razón, sería que el grupo éster podría interferir estéricamente sobre la región en donde se llevaría a cabo la reacción de formación del complejo. Para tener una idea acerca de este último razonamiento, se decidió utilizar el programa de computación de mecánica molecular *Nemesis*²⁹, en donde primero se simuló a la molécula según la estructura propuesta anteriormente. Una vez construida la molécula, se eligió a la conformación más estable gráfica 1; para luego minimizarla en energía mediante el mismo programa. La forma conformacional obtenida de esta manera se presenta en (80 y 81), que representan la forma frontal y de perfil, respectivamente. Como se puede observar en la representación de perfil de la molécula, el grupo éster en la posición o prácticamente no presenta interferencia estérica sobre la cetona α,β -insaturada con secuencia *cis*.

De acuerdo a lo anterior, la segunda razón debe de ser que la reacción se efectue a mayores tiempos. Esta labor se llevará a cabo en un posterior estudio, en vista de no contar con material suficiente del furanoeremofilano requerido (muestra I).



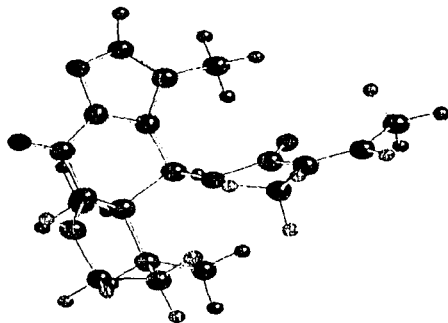
(80)

● Oxígeno ● Carbono ● Hidrogeno

Por otro lado, de la elución con 80% de hexano y 20% de acetato de etilo de la cromatografía en columna realizada al principio del presente estudio, se conjuntaron muestras que dieron origen a la fracción global etiquetada como 7. En ésta, se observó un compuesto que se purificó por medio de una cromatografía preparativa empleando un gradiente de polaridad de hexano-acetato de etilo (8.2)

La muestra con apariencia de resina fue caracterizado como puro por ccf, obteniéndose un peso de 0.0944 g y que se etiqueto como Muestra II (77), la cual se sometió a análisis espectroscópico, detectando los siguientes resultados: en el espectro de infrarrojo (espectro IV) se observa una banda en 3420 cm^{-1} , asignada a una unión oxígeno-hidrógeno de un alcohol; en 1533 cm^{-1} aparece una banda característica de un anillo de furano; en 1694 cm^{-1} se observa una banda que es asignada a una

cetona cíclica α , β insaturada; y en 1723 cm^{-1} aparece una banda, la que se atribuye a un grupo carbonilo de un grupo funcional éster.



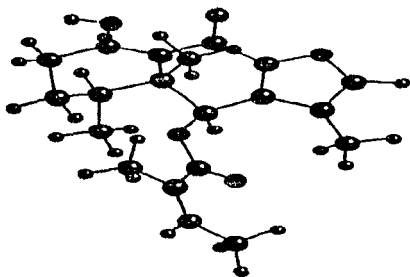
(81)

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (espectro V), se observan señales con desplazamientos y patrones de acoplamiento equivalentes a los encontrados en la Muestra I, con las siguientes diferencias: en este caso no aparece la señal doble de doble de doble superpuesta asignada al hidrógeno vinílico de la posición 1 de la Muestra I; en cambio, se observa una señal también doble de doble de doble superpuesta centrada en 3.30 ppm que integra para 1 hidrógeno, la que es asignada al hidrógeno en posición 1β base del alcohol. La asignación de la estereoquímica de este centro se realizó por correlación con datos reportados²⁰. En 2.38 ppm aparece una señal doble tripleteada que integra para 1 hidrógeno y que se atribuye al hidrógeno en posición 10. También, por correlación con datos reportados, la estereoquímica de este hidrógeno se asigna como β , resultando de esta manera una fusión *cis* de los anillos A y B del furano-centifolano.

En vista de que este compuesto se aisló en muy poca cantidad, no fue posible realizar alguna transformación química en él. Sin embargo, posteriormente se realizará una colecta del espécimen

estudiado, con el fin de aislarlo y purificarlo en mayor cantidad y poder así considerar un estudio químico de este compuesto.

Con este análisis espectroscópico se concluye que la muestra II es el 1-hidroxi-6 β -angeloiloxi-9-oxi-furanoeremofilano, que se presenta en (77) . Análogo al procedimiento de la muestra I se utilizar el programa de computación de mecánica molecular *Némesis*⁶⁰, en donde primero se simuló a la molécula según la estructura propuesta anteriormente. Una vez construida la molécula, se eligió a la conformación más estable gráfica II; para luego minimizarla en energía mediante el mismo programa. La forma conformacional obtenida de esta manera se presenta en (82)

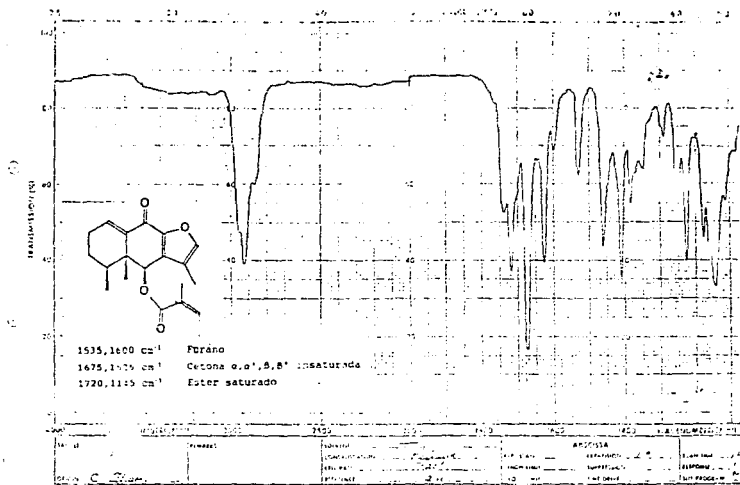


(82)

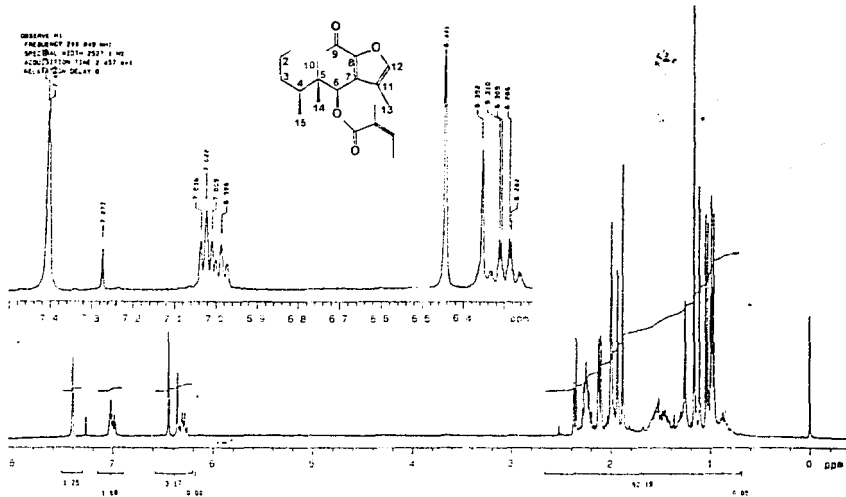
6.- CONCLUSIONES

- Del extracto hexánico del *Senecio candidissimum* Green E. se aislaron dos compuestos del tipo furanoeremofilano, el 6 β -angeloiloxi-9-oxi-furanoeremofil-1(10)eno y el 1-hidroxi-6 β -angeloiloxi-9-oxi-furanoeremofilano, en donde proponemos sus estructuras correspondientes; tales compuestos son característicos de este género.
- Se aportó al acervo químico de la flora nacional, de una investigación fitoquímica para este espécimen, ya que no se ha reportado estudio químico alguno hasta el momento del mismo.
- Consideramos necesario continuar con el estudio químico del *Senecio candidissimum* Green E., para llevar a cabo las transformaciones químicas en ambas muestras aquí presentadas, así como un estudio del probable contenido de alcaloides.

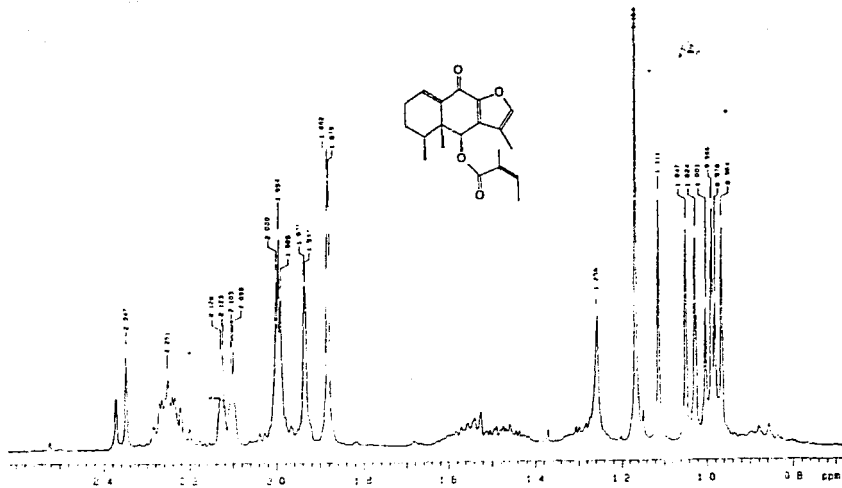
7.- APENDICE.



ESPECTRO DE INFRA ROJO, I.

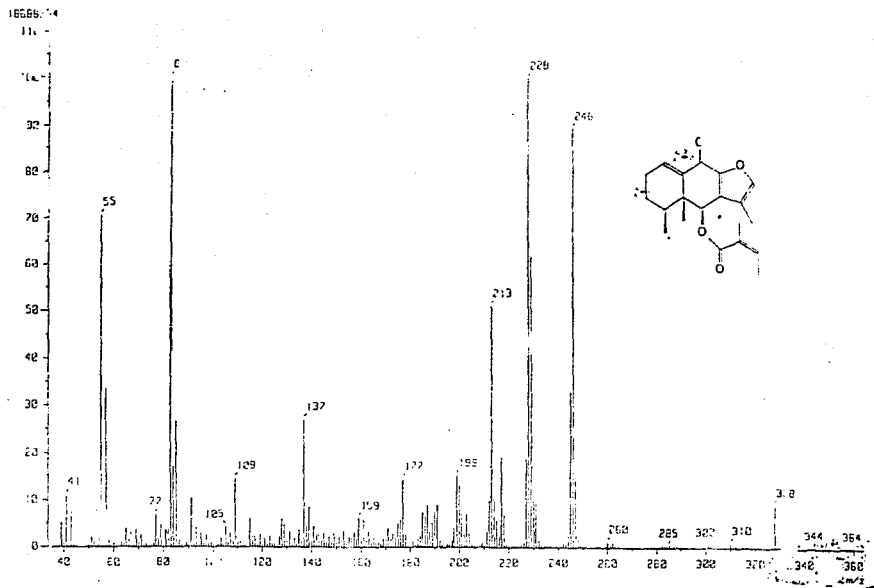


ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA DE H1, II.

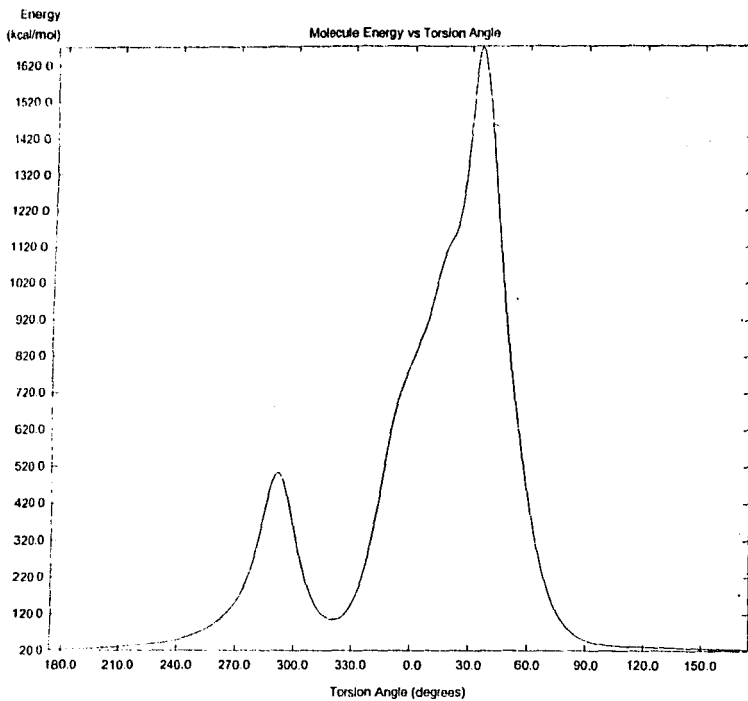


ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA DE H1, II-A.

59



ESPECTRO DE MASAS, III,



CONFORMACION MAS ESTABLE.

Muestra I

Conformation 0
 Energy 23 31769 KCal/mole
 Conformation 1
 Energy 23 41253 KCal/mole
 Conformation 2
 Energy 23 74092 KCal/mole
 Conformation 3
 Energy 24 32129 KCal/mole
 Conformation 4
 Energy 25 16989 KCal/mole
 Conformation 5
 Energy 26 36050 KCal/mole
 Conformation 6
 Energy 27 72078 KCal/mole
 Conformation 7
 Energy 29 42382 KCal/mole
 Conformation 8
 Energy 31 38055 KCal/mole
 Conformation 9
 Energy 33 54980 KCal/mole
 Conformation 10
 Energy 35 93272 KCal/mole
 Conformation 11
 Energy 38 68533 KCal/mole
 Conformation 12
 Energy 42 25061 KCal/mole
 Conformation 13
 Energy 47 39298 KCal/mole
 Conformation 14
 Energy 54 98082 KCal/mole
 Conformation 15
 Energy 65 56549 KCal/mole
 Conformation 16
 Energy 78 79546 KCal/mole
 Conformation 17
 Energy 94 81999 KCal/mole
 Conformation 18
 Energy 115 59408 KCal/mole
 Conformation 19
 Energy 146 47089 KCal/mole
 Conformation 20
 Energy 196 07423 KCal/mole
 Conformation 21
 Energy 275 28568 KCal/mole
 Conformation 22
 Energy 387 47699 KCal/mole
 Conformation 23
 Energy 489 52884 KCal/mole
 Conformation 24
 Energy 479 56238 KCal/mole
 Conformation 25
 Energy 362 29828 KCal/mole

Conformation 26
 Energy 242 66505 KCal/mole
 Conformation 27
 Energy 163 37366 KCal/mole
 Conformation 28
 Energy 120 99694 KCal/mole
 Conformation 29
 Energy 105 40807 KCal/mole
 Conformation 30
 Energy 111 34215 KCal/mole
 Conformation 31
 Energy 140 49118 KCal/mole
 Conformation 32
 Energy 201 78972 KCal/mole
 Conformation 33
 Energy 307 48776 KCal/mole
 Conformation 34
 Energy 455 04947 KCal/mole
 Conformation 35
 Energy 604 72003 KCal/mole
 Conformation 36
 Energy 713 69897 KCal/mole
 Conformation 37
 Energy 790 22925 KCal/mole
 Conformation 38
 Energy 861 02844 KCal/mole
 Conformation 39
 Energy 938 54547 KCal/mole
 Conformation 40
 Energy 1043 28247 KCal/mole
 Conformation 41
 Energy 1124 58044 KCal/mole
 Conformation 42
 Energy 1192 44421 KCal/mole
 Conformation 43
 Energy 1410 83398 KCal/mole
 Conformation 44
 Energy 1654 92004 KCal/mole
 Conformation 45
 Energy 1553 84546 KCal/mole
 Conformation 46
 Energy 1229 22583 KCal/mole
 Conformation 47
 Energy 907 85193 KCal/mole
 Conformation 48
 Energy 657 98785 KCal/mole
 Conformation 49
 Energy 465 56421 KCal/mole
 Conformation 50
 Energy 316 25864 KCal/mole
 Conformation 51
 Energy 207 71915 KCal/mole

Conformation 52
 Energy 135 39378 KCal/mole
 Conformation 53
 Energy 90 57415 KCal/mole
 Conformation 54
 Energy 64 10338 KCal/mole
 Conformation 55
 Energy 49 18824 KCal/mole
 Conformation 56
 Energy 40 83199 KCal/mole
 Conformation 57
 Energy 36 21281 KCal/mole
 Conformation 58
 Energy 33 61768 KCal/mole
 Conformation 59
 Energy 32 06796 KCal/mole
 Conformation 60
 Energy 31 01952 KCal/mole
 Conformation 61
 Energy 30 18095 KCal/mole
 Conformation Scan: conformation

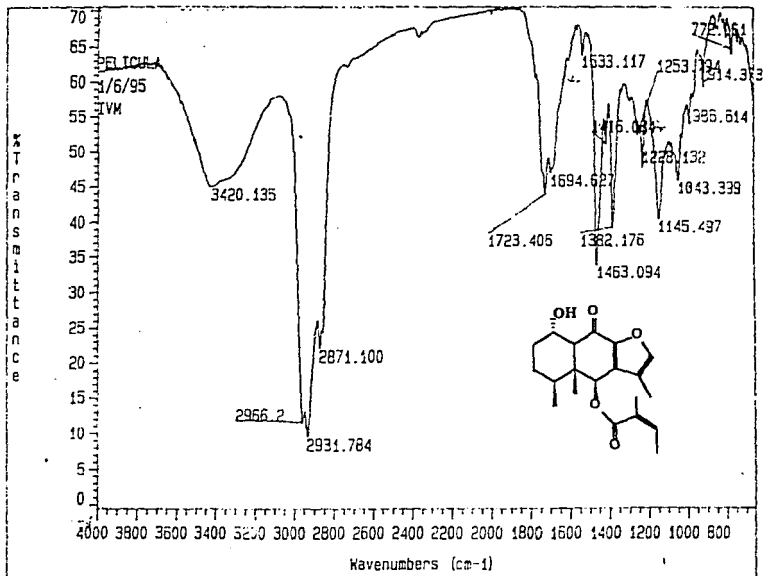
Conformation 62
 Energy 29 40617 KCal/mole
 Conformation 63
 Energy 28 63146 KCal/mole
 Conformation 64
 Energy 27 83897 KCal/mole
 Conformation 65
 Energy 27 03585 KCal/mole
 Conformation 66
 Energy 26 24238 KCal/mole
 Conformation 67
 Energy 25 48548 KCal/mole
 Conformation 68
 Energy 24 79519 KCal/mole
 Conformation 69
 Energy 24 20272 KCal/mole
 Conformation 70
 Energy 23 73926 KCal/mole
 Conformation 71
 Energy 23 43493 KCal/mole

***** COSMIC - Single Point Energy Calculation *****

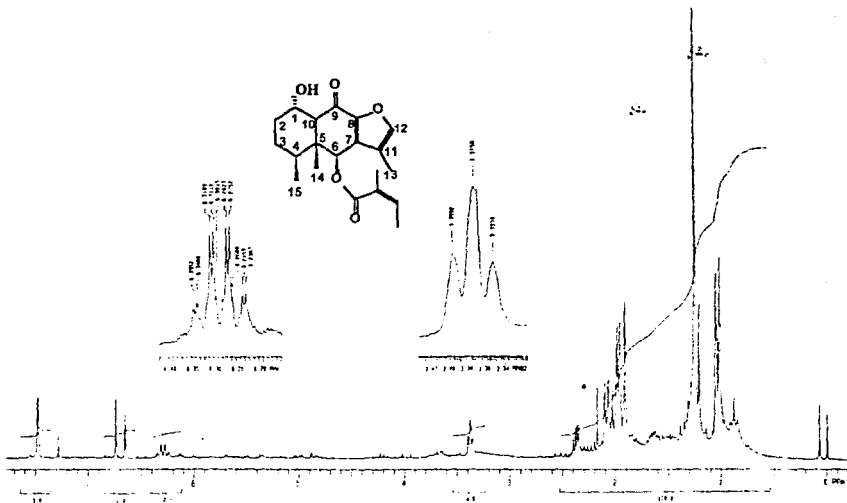
----- Internal Parameters -----

Atoms 48, Bonds 50, Angles 92, Torsions 131, vdWs 986

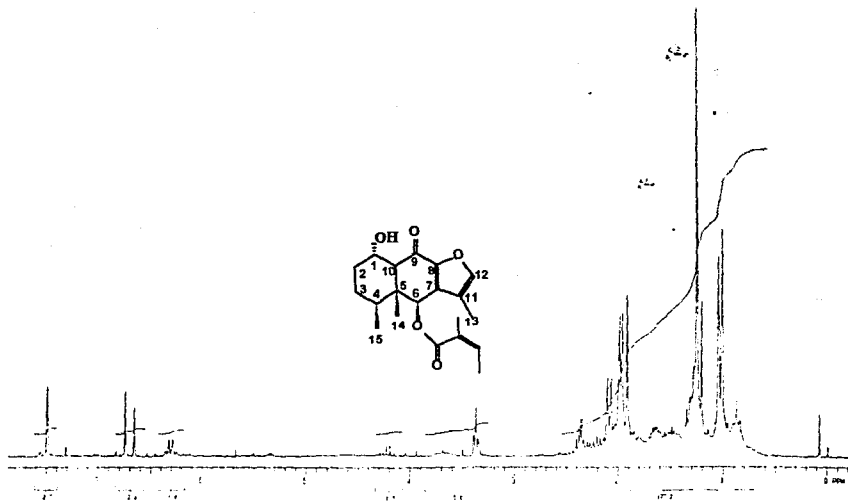
Coulombic Energy	=	2 205 kcal/mol
van der Waals Energy	=	-1 630 kcal/mol
Bonding Energy	=	1 442 kcal/mol
Bond Angle Energy	=	15 798 kcal/mol
Torsional Angle Energy	=	5 503 kcal/mol
Total Energy	=	23 318 kcal/mol



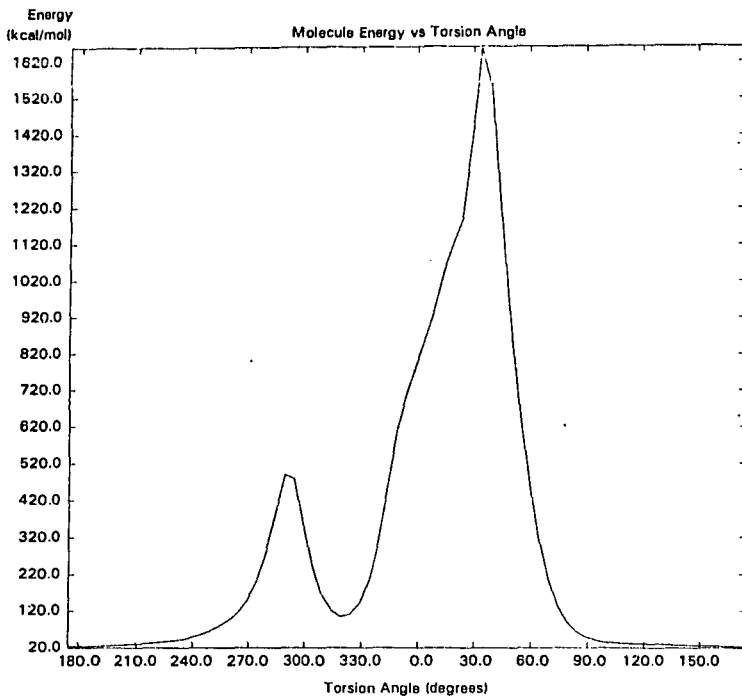
ESPECTRO DE INFRA ROJO, IV,



ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA DE H1, V.



ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA DE H1, VA



Bond: C(1)-O(1)-C(1)-C(1)

Muestra II

Conformation 0
 Energy 80 06114 KCal/mole
 Conformation 1
 Energy 80 15688 KCal/mole
 Conformation 2
 Energy 80 48621 KCal/mole
 Conformation 3
 Energy 81 06750 KCal/mole
 Conformation 4
 Energy 81 91698 KCal/mole
 Conformation 5
 Energy 83 04842 KCal/mole
 Conformation 6
 Energy 84 46946 KCal/mole
 Conformation 7
 Energy 86 17320 KCal/mole
 Conformation 8
 Energy 88 13057 KCal/mole
 Conformation 9
 Energy 90 30043 KCal/mole
 Conformation 10
 Energy 92 68401 KCal/mole
 Conformation 11
 Energy 95 43739 KCal/mole
 Conformation 12
 Energy 99 00371 KCal/mole
 Conformation 13
 Energy 104 14750 KCal/mole
 Conformation 14
 Energy 111 73712 KCal/mole
 Conformation 15
 Energy 122 26371 KCal/mole
 Conformation 16
 Energy 135 55525 KCal/mole
 Conformation 17
 Energy 151 58087 KCal/mole
 Conformation 18
 Energy 172 35555 KCal/mole
 Conformation 19
 Energy 203 23190 KCal/mole
 Conformation 20
 Energy 252 83118 KCal/mole
 Conformation 21
 Energy 332 02872 KCal/mole
 Conformation 22
 Energy 444 18097 KCal/mole
 Conformation 23
 Energy 546 15869 KCal/mole
 Conformation 24
 Energy 536 15271 KCal/mole
 Conformation 25
 Energy 418 93018 KCal/mole

Conformation 26
 Energy 299 34988 KCal/mole
 Conformation 27
 Energy 220 66294 KCal/mole
 Conformation 28
 Energy 177 73567 KCal/mole
 Conformation 29
 Energy 162 15744 KCal/mole
 Conformation 30
 Energy 168 09686 KCal/mole
 Conformation 31
 Energy 197 24684 KCal/mole
 Conformation 32
 Energy 258 54092 KCal/mole
 Conformation 33
 Energy 364 22559 KCal/mole
 Conformation 34
 Energy 511 77194 KCal/mole
 Conformation 35
 Energy 661 44629 KCal/mole
 Conformation 36
 Energy 770 45258 KCal/mole
 Conformation 37
 Energy 846 99890 KCal/mole
 Conformation 38
 Energy 917 78418 KCal/mole
 Conformation 39
 Energy 995 26654 KCal/mole
 Conformation 40
 Energy 1099 95789 KCal/mole
 Conformation 41
 Energy 1181 25146 KCal/mole
 Conformation 42
 Energy 1249 13733 KCal/mole
 Conformation 43
 Energy 1467 44727 KCal/mole
 Conformation 44
 Energy 1711 41028 KCal/mole
 Conformation 45
 Energy 1610 42114 KCal/mole
 Conformation 46
 Energy 1285 92712 KCal/mole
 Conformation 47
 Energy 964 58093 KCal/mole
 Conformation 48
 Energy 714 72265 KCal/mole
 Conformation 49
 Energy 522 30811 KCal/mole
 Conformation 50
 Energy 373 01077 KCal/mole
 Conformation 51
 Energy 264 47552 KCal/mole

Conformation 52
 Energy 192 15030 KCal/mole
 Conformation 53
 Energy 147 32935 KCal/mole
 Conformation 54
 Energy 120 94669 KCal/mole
 Conformation 55
 Energy 195 23760 KCal/mole
 Conformation 56
 Energy 97 58163 KCal/mole
 Conformation 57
 Energy 92 96093 KCal/mole
 Conformation 58
 Energy 90 36443 KCal/mole
 Conformation 59
 Energy 88 81148 KCal/mole
 Conformation 60
 Energy 87 76392 KCal/mole
 Conformation 61
 Energy 86 92436 KCal/mole
 Conformation 62

Energy 86 14870 KCal/mole
 Conformation 63
 Energy 85 17325 KCal/mole
 Conformation 64
 Energy 84 58020 KCal/mole
 Conformation 65
 Energy 83 77670 KCal/mole
 Conformation 66
 Energy 82 98303 KCal/mole
 Conformation 67
 Energy 82 22615 KCal/mole
 Conformation 68
 Energy 81 53607 KCal/mole
 Conformation 69
 Energy 80 94402 KCal/mole
 Conformation 70
 Energy 80 48116 KCal/mole
 Conformation 71
 Energy 80 17755 KCal/mole
 Conformation Scan conformation 0
 Energy 8 00610e+001 kcal/mol

***** COSMIC - Single Point Energy Calculation *****

----- Internal Parameters -----

Atoms 50, Bonds 52, Angles 96, Torsions 139, vdWs 1077

Coulombic Energy	=	3.504 kcal/mol
van der Waals Energy	=	4.011 kcal/mol
Bonding Energy	=	10 650 kcal/mol
Bond Angle Energy	=	1 615 kcal/mol
Torsional Angle Energy	=	10.274 kcal/mol
Total Energy	=	80.054 kcal/mol

8.-BIBLIOGRAFIA

1. Farnaswart N Ranad Bingel, A S *In New Natural Products and Plant Drug With Pharmacological, Biological or Therapeutic Activity*; Cap. I Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1977.
2. F. Hernández, *Historia Natural de la Nueva España*, UNAM, México, 1959.
3. M. del C. Anzures y Dolaños, *Importancia de las Plantas Medicinales en la Historia de México*, Taller "La Herbolaria en México", UNAM, Mexico, 1989, pp.17-20.
4. Ma. Del Rosario Ruiz Guerrero, *Contribución al Estudio Fitoquímico del Especimen Prinosciadium toxosendii* Rose, Tesis de Lic., FES-C (UNAM), 1995.
5. Selecciones del Reader s , *Plantas Medicinales, Virtudes Insospechadas de Plantas Conocidas*, Edt. Reader's Digest México S.A. de C.V., México D.F., 1988, pp.8-88..
6. More F. J. y Hall W.T.A., *History of Chemistry*; McGraw-Hill Co. New York, 1939.
7. T.A. Geisman, *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*. Freeman, Cooper and Co., San Francisco, 1964, pp.2-288.
8. A. Romo de Vivar, *Importancia de los estudios Químicos en Plantas Medicinales*, Taller "La Herbolaria en México" UNAM, pp. 73-80.
9. G. Edward Trease, *Farmacognostia*, Ed. Continental, México D.F., 1984, pp 219-230.
10. R. Robinson, *Nature*, pp. 176-433, 1955.
11. L. Ruzika, For a fuller historical discussion, cf, *Proc. Chem Soc.*, 341, (1959).
12. R.B. Woodward, K. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2023, (1953).
13. W.G. Dauben S. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3058, (1953).
14. J.D. Broide and J.W. Porter, *Biochem. Biophys Res. Commun.*, 3, 173, (1960).
15. F. Lynen, *Angew. Chem.*, 64, 687, (1952).
16. H. Rudney, J.J. Ferguson, *Biol.Chem.*, 234, 1076, (1959).
17. N.L.R. Bucher, P. Overth, F. Lynen, *Biochim. Biophys Acta* 40, 491, (1960).
18. K. Bloch, *J. Biol. Chem.*, 187, 71, (1950).

20. H. Hilz J Knappe, *Biochem.*, **2**, 329, 476, (1958).
21. E.E. Dekker, M. J. Schlesing, M. J. Coon, *J. Biochem.*, 233-434, (1958).
22. J.J. Ferguson, *Proc. Natl. Acad. Sci., (US)*, **45**, 499, (1959).
23. I. F. Durrand, H. Rudney, *J. Biol. Chem.* 232-257, (1960).
24. P.A. Tavormina, M. H. Gibbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6210, (1956).
25. H.C. Rilling, K. Bloch., *J. Biol. Chem.*, **239**, 1424, (1959).
26. T.T. Tchen, *J. Biol. Chem.*, **233**, 1100, (1958).
27. F. Lynen, H. Eggerer, U. Henring, I Kessel, *Angew. Chem.*, **70**, 738, (1958).
28. M. Lindberg, *Biochemistry*, **1**, 182, (1962).
29. F. Lynen B. *Angew. Chem.*, **71**, 657, (1959).
30. Whittaker, R. H., *Science*, **163**, 150-160, (1969).
31. L. Novotný L., V. Herout and F. Sorn, *Chem. Commun.*, **29**, 2182, (1964).
32. T., Suzuki, *Tetrahedron*, **25**, 459, (1959).
33. S. M. Kupchan, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3596, (1968a).
34. S. Nozoe, K.T. Suzuki, *Tetrahedron Letters*, 3097, (1962).
35. J. Meinwald, *Tetrahedron Letters*, 2959, (1968).
36. V. Herout, *Biochemistry of Sesquiterpenoids*, Praga Czechoslovakia, (1970), pp. 53-94.
37. K. Ohkuma, *Science*, 142, (1963).
38. T. E. Winters, *J. Org. Chem.*, **34**, 153, (1969).
39. A. M. Cruickshank, D. R. Perrin, In "Biochemistry of Phenolic Compounds", Ed. J.B. Harborne, Academic Press, London and N Y., (1965), p 511.
40. G. E. Marini-Bettolo, *Tetrahedron Letters*, 4857, (1965).
41. K. Yamada, K. Takada, *Tetrahedron Letters*, 4797, (1965)
42. L. A. Porter, *Chem Rev.*, **67**, 441, (1967).
43. Y. Inubushi, *Tetrahedron Letters*, 2777, (1968).
44. C. S. Barnes, J. W. Loder, *Aust. J. Chem.*, **15**, 322, (1962).
45. J. Meinwald, K. Erickson, *Tetrahedron Letters*, 4393, (1968).
46. G. Bergström, B. Kullenberg, *J. Chem. Soc.*, 2923, (1964).
47. R. Jhon Hall, *The Biosynthesis of Terpens*, San Francisco, pp 173-226, (1975).

48. D. E. Cane, *Pure Appl. Chem.*, **61**, 493, (1989).
49. D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.*, 111-1152, (1989)
50. H. Richard Jhon. *The Biosynthesis of Terpenes*. A.C.S., Washington, 1945, pp 173-206.
51. Tetrahedron Report Number 19, *Tetrahedron*, **34**, 143-161, (1988)
52. F. Bohlman, C. Zdero, *Chem Ber.* **107**, 2912-2922, (1974)
53. A. Ortega, M. Romero, E. Diaz, *Rev. Latinoam. Quim.*, **6**, 136-142, (1975).
54. F. Asibal Clarita, *J. Natural Prod.*, **54**, No. 5, pp. 1425-1426, (1991).
55. A. Muminuddin, H. M. Niemeyer, *Phytochemistry*, **30**, No. 6, 2078-2080, (1991).
56. C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **28**, No. 12, 3522-3534, (1989).
57. S. Abdo, M. Bernardi, *Phytochemistry*, **31**, No. 11, pp 3937-3941, (1992).
58. A. I. Pérez, P. Vidales, A. Romo, *Phytochemistry*, **30**, No. 3, 905-908, (1991).
59. S. Dupré, M. Grenz, F. Bohlman, *Phytochemistry*, **30**, No. 4 pp. 1211-1220, (1991).
60. F. Bohlmann, *et al.*, *Phytochemistry*, **22**, No. 7 pp 1675-1677, (1983).
61. F. Bohlmann, Christa Zdero, *Chem. Ber.*, **109**, 819-825, (1976).
62. Wasim Ahmed, *et al.*, *Heterocycles*, **32**, No. 9, (1991).
63. Ferdinand Bohlmann, *et al.*, *Phytochemistry*, **6**, 965-985, (1977).
64. Ferdinand Bohlmann, *et al.*, *Phytochemistry*, **24**, No.6, pp. 1249-1261, (1985).
65. M. Brookhart, O. Nelson Gregory, *J. Organome. Chem.*, **164**, 203-208, (1979).
66. J.A.S. Howell, *J Organome. Chem.*, **164**, 203-208, (1979).
67. M. Martinez, *Catalogo de Nombres Vulgares y Cientificos de Plantas Medicinales de México*, Fondo Cultural Economico, México, 1991, pp. 423, 1215.
68. H.R. Barton, *J. Chem. Soc. Perkin*, 821-826, (1976).
69. Nemesis (version) 1.1, Interactive Molecular Modelling for Personal Computers. Oxford Molecular Ltd.
70. B. Reyes Trejo "Aislamiento y Elucidación Estructural de Metabolitos Secundarios (Con Actividad Farmacológica Potencial) de *Pluchea Symphytifolia* y *Senecio Andrie usii* (Compositae)", Tesis de Maestra de la Universidad Autonoma del Estado de Morelos 1988.