

52  
Zij



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Estudios Superiores  
"CUAUTITLAN"

ESTUDIO QUIMICO DE  
Verbesina Spaearocephala

**TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A

**José Francisco David Vargas Domínguez**

DIRECTOR. ENRIQUE ANGELES A



**V N A M**

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1987.



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

I.-	INTRODUCCION .....	1
II.-	GENERALIDADES .....	5
III.-	RESULTADOS Y DISCUSION .....	10
IV.-	PARTE EXPERIMENTAL .....	16
V.-	CONCLUSIONES .....	20
VI.-	BIBLIOGRAFIA .....	21

## I.- INTRODUCCION

Las células de los organismos vivientes (plantas, hongos, -- bacterias, líquenes, insectos y animales superiores) son los sitios en donde se efectúan actividades complejas (biosíntesis) de las cuales el resultado es la formación de compuestos orgánicos y muchos de ellos son de gran importancia para la especie humana (1).

Las biosíntesis en las plantas son por demás sorprendentes ya que los materiales de partida son sustancias "elementales", como el agua, anhídrido carbónico, nitrógeno (forma -- elemental) compuestos de fósforo y un gran número de sales inorgánicas.

La fotosíntesis es un proceso sintético natural mediante el cual las plantas verdes utilizan la energía solar para la -- producción de productos orgánicos a partir de anhídrido carbónico para darnos carbohidratos y posteriores alteraciones metabólicas de estos permiten la formación de productos orgánicos de bajo peso molecular y de estructuras muy simples de las cuales se forman materiales iniciales para que se manifiesten reacciones controladas genética y enzimáticamente. catalizadas, las cuales permiten la formación de compuestos estructuralmente más complejos y de mayor peso molecular que caracterizan a los metabolitos secundarios de las plantas. Los productos naturales o metabolitos secundarios presentan estructuras más complejas y su distribución esta limitada a

características de género, familia o especie. Así una propiedad general de los productos naturales es que algunos de ellos presentan una clara función de actividades metabólicas de los organismos en los cuales se encuentran.

De esta manera los alcaloides, la mayoría de los compuestos fenólicos, los terpenos y algunos aminoácidos al parecer no juegan un papel importante en el metabolismo celular, por eso se dice que no participan directamente en la actividad metabólica en los organismos donde se encuentran ya que son degradados, reducidos, esterificados, alquilados y oxidados. Pero hasta ahora no es posible saber que ellos sean indispensables para la planta ya que muchos de ellos no contienen alcaloides, flavonas o cierto tipo de terpenos y en muchos casos dos plantas muy semejantes puedan contener igual cantidad de iguales clases de compuestos.

Dentro de una gran gama de géneros que existen en las plantas es el de Verbesina el que ha sido ampliamente estudiado y se han aislado de éste una gran cantidad de metabolitos secundarios algunos de los cuales se presentan en la Tabla No.1.

El objetivo de ésta tesis es contribuir al estudio químico del género Verbesina específicamente de la Verbesina sphaerocephala Asa Gray, la cual no había sido antes estudiada y cuya clasificación botánica es la siguiente:

Reino .....	Vegetal
División .....	Spermathopyta
Subdivisión .....	Angiospermal
Clase .....	Dicotyledonal
Orden .....	Synandral
Familia .....	Compuestas
Tribu .....	Heliantheae
Subtribu .....	Verbesinineae
Género .....	Verbesina
Especie .....	Sphaerocephala

TABLA No.1

ESPECIE (S)	METABOLITO (S)	REFERENCIA
V. RUPESTRIS	(RUPESTROL) SESQUITERPENO.	8
V. MYRIOCEPHALA	RHAMNOCITRIN-3-GLUCORONIDO FLAVONOIDE.	9
V. RUPESTRIS	(ESTERES DE BORNEOL) SESQUITERPENO.	10
V. AFF. COAHUILENSIS GRAY	(VERAFININ 1) ESTER METACRILICO DE UNA LACTONA.	11
V. AFF. COAHUILENSIS	(VERAFININ C Y B) ELEMANOLIDOS.	12
V. RUPESTRIS	SESQUITERPENOS; ENANTIÓ-EUDESMANOS.	13
V. OCCIDENTALIS; V. ENCELIÓIDES	SESQUITERPENOS; DERIVS. DEL MURULENO.	14
V. AFF. STRICTA	(ZEMPOALINAS A Y B) ELEMANOLIDAS.	15
V. VIRGINICA	CUMARATOS DE $\alpha$ - Y $\beta$ -VERBESINDIOL; EUDESMANOS.	16
V. LUETZELBURGII; V. GLABRATA; V. MACROPHYLA; V. CINEREA; V. BOLIVIANA; V. PENTANTHA; V. SEMIOCCURENS	DERIVS. EUDESMANOS Y GERMAGRANOS; DERIVS. DE ACETOFENONA; DERIVS. DEL BISABOLENO.	17
V. SUBLOBATA; V. GIGANTEA; V. MYRIOCEPHALA; V. VIRGI- NICA	2,6-DIMETOXIGENZOQUINONA; SIRINALDE- HIDO; AC. SITINGICO; EUPARINA; AC. CUMARICO; ESTER DE 6-P-CUMARIL DE VERBESINDIOL; DERIVS. EUDESMANOS.	18
V. VIRGATA	SESQUITERPENOS; EUDESMANOS; CINAMATOS.	19
V. EGGERSII	SESQUITERPENOS; EUDESMANOS; BENZOFURANO.	20
V. ENCELIÓIDES	FLAVONOL 3,7-DIGLUCOSIDOS.	21

(El género Verbesina y algunos de sus metabolitos secundarios)

## II.- GENERALIDADES

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

Los terpenoides están relacionados por un origen (Diagrama No.1) y una relación estructural comunes (2), ellos están -- unidos por múltiples unidades de carbono cuya estructura es el esqueleto de isopreno, en los estudios iniciales de los terpenos, dicha unidad fué encontrada como producto de descomposición pirolítica en muchos de ellos, de esta forma los terpenos fueron considerados como compuestos formados por una o mas unidades de isopreno.

Los terpenoides (3) suelen ser clasificados de acuerdo al No. de unidades de isopreno que los constituyen (Tabla No.2).

TABLA No.2

(Clasificación general de los terpenoides)

N O M B R E	UNIDADES DE ISOPRENO	No DE CARBONOS
Hemiterpenos	1	5
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Sesterpenos	5	25
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	n	n5



Los sesquiterpenos (4)(5) compuestos de 15 carbonos son derivados biogénéticos del farnesil pirofosfato, la diversidad en los compuestos de carbono es muy grande comparada con otra clase de terpenoides, dentro de los esqueletos típicos de sesquiterpenos tenemos a los encontrados en este trabajo y de los cuales se menciona su relación biogénética en el Diagrama No 2.

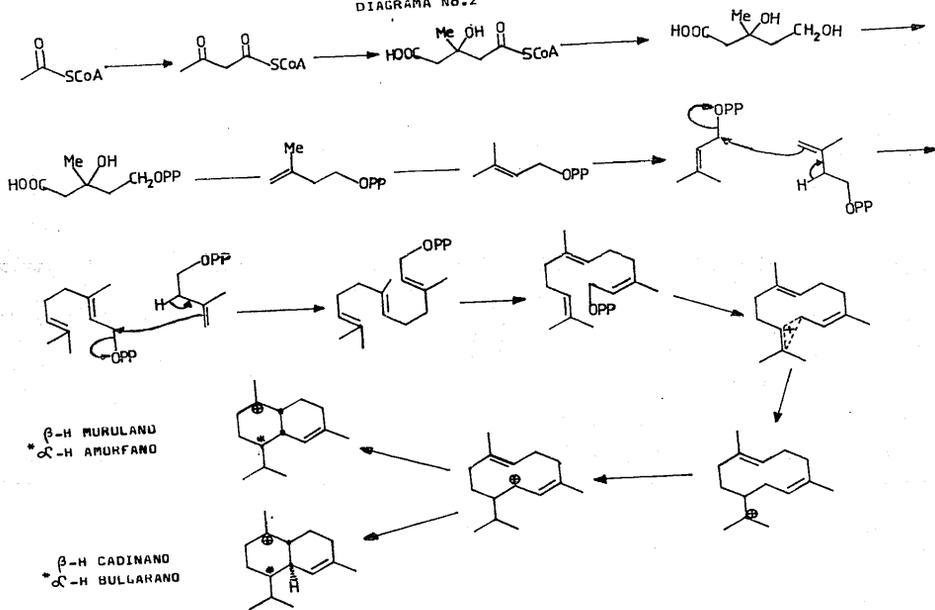
Actualmente como ayuda para la identificación de cierto tipo de compuestos se requiere además de la espectroscopía tradicional (EM,UV,IR,RMN) de una nueva metodología que es la cristalografía de rayos X.

La aplicación de la cristalografía de rayos X (7) al estudio de moléculas durante la década de los cuarentas y los cincuenta, a estructuras tales como la penicilina, morfina, algunos alcaloides, los tropolenos la vitamina B<sub>12</sub> y D<sub>2</sub> entre otros, fueron determinados o bien confirmados por esta nueva metodología.

Algunos ejemplos de compuestos identificados recientemente por esta técnica aplicada a un cristal solo se mencionan a continuación:

a).- En estudios recientes de los constituyentes de Calea ternifolia var. calyculata, se aislaron dos nuevas lactonas sesquiterpénicas y la estructura molecular de la 9-acetoxisextbrevin (22) se determinó por el análisis de difracción de rayos X de un cristal simple.

DIAGRAMA No-2



b).- Melampodinín-A es un constituyente común de varias especies Melampodium que muestra actividad biológica in vivo inhibitoria contra la leucemia linfocítica (23). La estructura molecular de Melampodinín-A se determinó por el análisis de difracción de rayos X de un cristal simple.

c).- Tres poblaciones de Calea ternifolia var. calyculata de México fueron químicamente analizadas por sus constituyentes terpenoides (24). Se determinaron tres tipos furanoides heptanogénidos y la estructura molecular de 8-angeloxi-9-hidroxicaliculatoído se determinó por el análisis de difracción de rayos X de un cristal simple.

### III.- RESULTADOS Y DISCUSION

La planta Verbesina sphaerocephala Aea Gray recolectada en Soyotlán, Jalisco en Julio de 1983 se dejó secar al aire libre y posteriormente se sometió a una extracción exhaustiva, de la fracción mas polar se aisló el Verocephol 1 (6) que es el primer  $\delta$ -lactol que tiene un esqueleto tipo de amorfano y que en condiciones de acetilación se epimeriza en un sesquiterpene con esqueleto de cadinano. La presencia de una  $\delta$ -lactona  $\alpha, \beta$ -insaturada se manifiesta por absorción en el UV. a 220 nm ( $\epsilon$  19600) (EtOH) y por una banda a  $1750 \text{ cm}^{-1}$  en IR (susensión nujol), los grupos hidroxilo se caracterizaron por las absorciones en  $3470$  y  $3250 \text{ cm}^{-1}$ .

El tratamiento del Compuesto 1 con cloruro de acetilo/piridina (Diagrama No.3) produce un derivado monoacetilado 2 y cuando la acetilación se realizó con anhídrido acético/piridina produjo los epímeros 3 y 4 que corresponden a los compuestos mono y diacetilados.

Como se muestra en la Tabla No.3 los desplazamientos en  $^1\text{H-NMR}$  son muy similares en todos los compuestos del 1 al 4. Desafortunadamente todos los intentos con el uso de reactivos de desplazamiento ( $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ) para resolver las señales traslapadas en el derivado 2 no fueron suficientes. Consecuentemente las señales de dos metilos vinílicos fueron asignados a  $\delta 1.67$  (br s, 3H, H-15) y  $\delta 1.87$  (s, 3H, H-13) donde uno de ellos se encuentra adyacente a un protón vinílico el cual se

localizó a  $\delta$ 5.08 (br s, 3H, H-5) el otro metilo se localizó en el carbono de la lactona  $\alpha, \beta$ -insaturada. La señal en  $\delta$ 3.43 (m, 3H, H-6:  $W_H/2=(Hz)$ ) con un largo rango de acoplamiento con  $CH_3-15$  fué asignada al protón de fusión de los anillos A/B - en forma Cis.

La epimerización Cis-trans se sugirió por el cambio a campo bajo de la resonancia del protón alílico de H-6, los desplazamientos fueron de 3.49 en 2 a 4.9 en los compuestos 3 y 4.

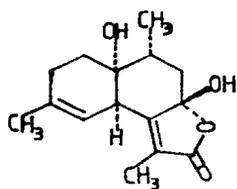
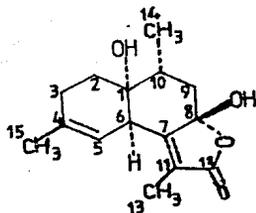
TABLA No.3

		1	2	3	4	
$CH_3-14$	d	0.91	0.95	0.97	1.00	$J = 7.0$ Hz
$CH_3-15$	br s	1.65	1.67	1.67	1.68	
$CH_3-13$	s	1.79	1.87	1.76	1.83	
H-6	m	3.43	3.49	4.97	4.90	$W_2 = 9.0$ Hz
H-5	br s	5.08	4.94	5.07	4.95	$W_2 = 6.0$ Hz
$CH_3C(O)-$	s		1.93	1.91	1.94	
$CH_3C(O)-$					1.96	

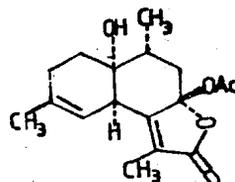
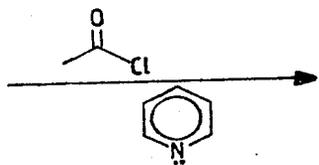
(Resultados sobresalientes de RMN<sup>1</sup>H dados en ppm.)

La estructura completa y la configuración absoluta de 1 se determinó por el análisis de cristalografía de rayos X. Los cristales son de forma tetragonal, grupo espacial  $P4_3, 2_12$ ,  $a=b= 9.763$  (2).  $c= 28.893$  (5) Å;  $V= 2754$  Å<sup>3</sup>;  $D_c= 1.28$  g cm<sup>-3</sup>

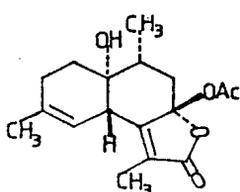
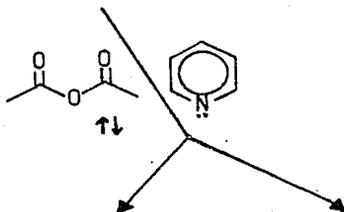
DIAGRAMA No.3



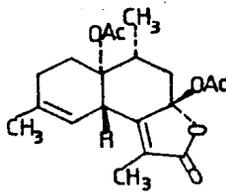
1



2



3



4

$F(000) = 1136$ ,  $z = 8$ ,  $(Cu K\alpha) = 7.11 \text{ cm}^{-1}$ .

Los datos de intensidad de las 2164 reflexiones fueron obtenidos usando difractómetros automatizados de 4 ciclos Nicolet R3m con radiación monocromática  $Cu K\alpha$  a  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$  y  $2 \theta/\theta$  scans.

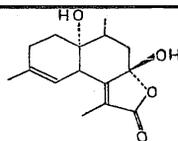
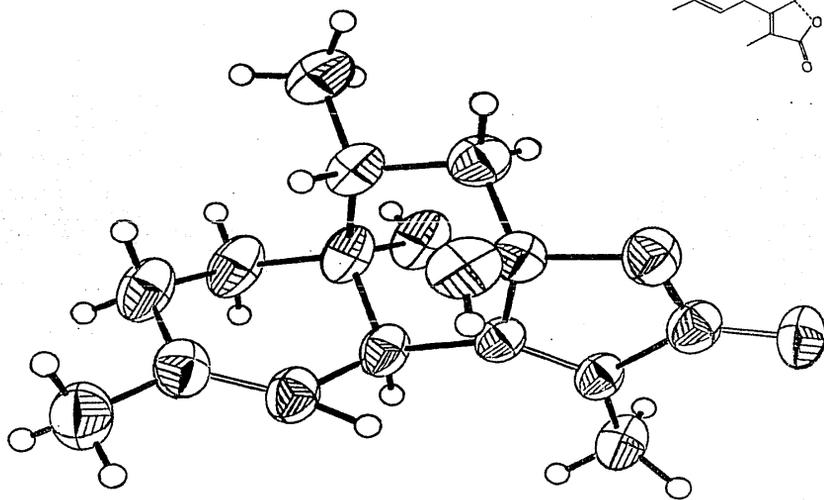
El dibujo en perspectiva de rayos X muestra dos anillos de seis miembros con unión Cis. El anillo A del ciclohexeno muestra una conformación de media silla con un grupo metilo en una configuración cuasi ecuatorial y un doble enlace entre los átomos de carbono  $C_4$  y  $C_5$ . El anillo B más sustituido presenta una conformación de silla con grupos hidroxilo en  $C_1$  y  $C_8$  en posiciones axiales, mientras que el grupo metilo en  $C_{10}$  se encuentra en posición ecuatorial.

El anillo de cinco miembros de la lactona es esencialmente planar.

En el sistema tricíclico del Verocephol, la fusión entre los anillos A y B es de tipo Cis con  $-49.4^\circ$  y  $-51.0^\circ$  respectivamente, mientras que la fusión entre los anillos B y C es casi de tipo Cis con ángulos de torsión de  $-55.6^\circ$  y  $-3.0^\circ$ .

La molécula es muy estable con hibridación  $sp_3-sp_3$  en  $C_1-C_2$ , y además el enlace  $C_3-C_4$  es ligeramente más pequeño que el valor ideal de  $1.537 \text{ \AA}$ , también el enlace simple carbono-carbono de hibridación  $sp_2$  muestra un valor de  $1.536 \text{ \AA}$ , que difiere del aceptado de  $1.502 \text{ \AA}$ .

La posición del grupo acetato en  $C_8$  se prefirió a el  $C_1$  en el compuesto 2 por comparación de el dato de  $RMN^{13}C$  entre -



Carta de rayos X del Veroccephol

Verocephol 1 y el derivado acetilado 2. En el espectro de 2 las diferencias observadas en los valores de RMN<sup>13</sup>C de algunos átomos de carbono (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub> y C<sub>12</sub>) para los compuestos 1 y 2 dieron la pauta para proponer el acetato sobre el grupo hidroxilo del  $\delta$ -lactol.

El sesquiterpene amorfano  $\delta$ -lactol reportado representa un tipo muy raro de esqueleto carbonado el cual puede ser transformado a un cadinano más común.

#### IV.- PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se determinaron por cromatografía en placa fina utilizando - cromatoplaques de sílica F-54, usando como reveladores sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N y/o vapores de yodo. Las cromatografías en columna se realizaron con sílica de - tamaño de partícula de 0.2-0.5 mm (35-70 mallas), utilizando como eluyente diferentes proporciones de sistemas de acetona/hexano y acetato de etilo/hexano.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher - Jones. La Espectroscopía de Masas utilizándose un Espectrómetro de Masas Hitachi Perkin Elmer RMU 7H. Los Espectros de Ultra Violeta se determinaron en etanol al 95% en un Espectrofotómetro Perkin Elmer mod.337 utilizando cloroformo como disolvente. Los Espectros de RMN<sup>1</sup>H y RMN<sup>13</sup>C se determinaron en Espectrómetros Varian A-60, Varian HA-100 y Hitachi Perkin Elmer mod R 248. Los desplazamientos químicos están dados en ppm, referidos al tetrametilsilano como referencia interna. La determinación de la Rotación Óptica se realizó en un Polarímetro Digital Perkin Elmer mod 241. Los datos de intensidad de las reflexiones de los Rayos X se determinaron usando Difractómetros Automatizados de 4 ciclos Nicolet R3m con radiación monocromática Cu K $\alpha$ .

La planta Verbesina Sphaerocephala Asa Gray se recolectó en Soyotlán, Estado de Jalisco en el mes de Julio de 1983. 2 Kg de planta seca y molida se sometieron a una extracción utili

zando una mezcla de disolventes (hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetona y etanol) de menor a mayor polaridad, obteniéndose así 2 extractos crudos uno de baja polaridad y otro de mayor polaridad que pesó 242.7 g el cual fué disuelto en una mezcla de disolventes cloroformo/acetona 80:20 y cromatografiado en una columna de tonsil/sílica como fase estacionaria aumentando la polaridad gradualmente hasta usar un sistema de acetona 100% obteniendo de esta forma 3 fracciones de menor a mayor polaridad.

Las fracciones 2 y 3 se juntaron, las cuales consistían en 4.3 g la cual fué recromatografiada en sílica iniciando la elución con cloroformo 100% aumentando la polaridad hasta finalizar con acetona 100% las fracciones obtenidas con la elución 20:80 y 40:60 cloroformo/acetona a su vez fueron recromatografiadas en placas preparativas de sílica utilizando como fase móvil hexano/acetato de etilo obteniendo 2.9 g de un aceite verdoso oscuro, el cual se disolvió en etanol y carbón activado y en caliente se filtró en celita, el filtrado se concentró por evaporación dando 2 g de un aceite verdoso claro el cual se cromatografió en hexano 100% aumentando la polaridad hasta finalizar con acetato de etilo 100%. Las fracciones obtenidas en la elución 30:70 hexano/acetato de etilo nos dieron 2 cristales pequeños de forma irregular, opacos y compactos los cuales se purificaron y se recristalizaron de hexano 100%.

El aceite ligeramente verdoso en el cual se encontraron los cristales se disolvió en una mezcla de disolventes 30:70 --

hexano/acetato de etilo y se recromatografió en placas preparativas de sílica de tipo GF-254 utilizando el mismo disolvente como fase móvil, la fracción que mostró al producto deseado ligeramente impuro se disolvió y se recristalizó de hexano 100% obteniendo así mas cantidad de cristales que tienen forma de aguja y otros de forma irregular, a este compuesto final se le nombró Verocephol 1, cuyas características espectroscópicas se muestran a continuación: pf. 198-200 °C,  $C_{15}H_{20}O_4$ ,  $M^+$  264,  $[\alpha]_D^{20} = 316$  ( $c=1.0$ , MeOH). UV.  $\lambda_{MAX}^{DV} = 220$  nm ( $\epsilon = 19600$ ) ( $c= 1.0$  EtOH). IR.  $\bar{\nu}_{MAX}$  ( $cm^{-1}$ ) (suspensión nujol) = (-OH) 3250 y 3470  $cm^{-1}$ ; 1750  $cm^{-1}$ . RMN<sup>1</sup>H CD Cl<sub>3</sub> (TMS ref int)  $\delta$  ppm: 5.08 (br s, H-5); 3.43 (m, H-6); 1.79 (s, 3H, H-13); 1.65 (br s, 3H, H-15); 0.91 (d, 3H, H-14).

DERIVADOS ACETILADOS: A 100 mg de Verocephol 1 disueltos en 100 ml de cloruro de acetilo se adicionaron 2 gotas de piridina; se mantuvo a reflujo durante 2 hr, transcurrido el tiempo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de CuSO<sub>4</sub> anh. y luego se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose una goma la cual fué purificada por cromatografía preparativa obteniendo 60 mg del producto puro (52%) que corresponde al derivado monoacetilado 2 cuya espectroscopía es la siguiente: IR.  $cm^{-1}$  (CHCl<sub>3</sub>) = 3400, 2985, 1735  $cm^{-1}$ . EM;  $M^+$  306. RMN<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> (TMS ref int)  $\delta$  ppm: 4.94 (br s, H-5); 3.49 (m, H-6); 1.93 (s, 3H, AcO); 1.87 (s, 3H, H-13); 1.67 (br s, 3H, H-15); 0.95 (d, 3H, H-14).

100 mg de Verocephol 1 disuelto en 20 ml de anhídrido acético y 3 gotas de piridina se mantuvo a reflujo durante 5 hr

obteniéndose por cromatografía en capa fina la presencia de 2 productos, transcurrido el tiempo se disolvió en acetato - etilo y se lavó con una solución de  $\text{CuSO}_4$  y posteriormente con agua. Se removió el disolvente a presión reducida obteniendo dos compuestos epiméricos 3 y 4 los cuales fueron purificados en cromatografía preparativa obteniendo 30 y 50 mg respectivamente (26% y 38%) que corresponden a los derivados mono y diacetilados y cuya resonancia se muestra a continuación:  $\text{RMN}^1\text{H}$  3.  $\text{CD Cl}_3$  (TMS ref int)  $\delta$  ppm: 5.07 (br s, H-5); 4.97 (m, H-6); 1.91 (s, 3H, AcO); 1.76 (s, 3H, H-13); 1.67 (br s, 3H, H-15); 0.97 (d, 3H, H-14).  $\text{RMN}^1\text{H}$  4.  $\text{CD Cl}_3$  (TMS ref int) -  $\delta$  ppm: 4.95 (br s, H-5); 4.90 (m, H-6); 1.95 (s, 3H, AcO); 1.94 (s, 3H, AcO); 1.83 (s, 3H, H-13); 1.68 (s, 3H, H-15); 1.00 (d, 3H, H-14).

## V.- CONCLUSIONES

1.- De la fracción mas polar del extracto de Verbesina sphaerocephala se aisló una nueva  $\delta$ -lactona sesquiterpénica, primera en su tipo, con esqueleto base de cadinano la cual se le denominó verocephol.

2.- Una vez obtenido este metabolito secundario se efectuaron 2 reacciones de acetilación en diferentes condiciones de reacción obteniéndose un derivado monoacetilado con esqueleto de cadinano y por otro lado dos productos mono y diacetilado pero en esta ocasión con esqueleto base de amorfano.

3.- En base a las características químicas y espectroscópicas de el compuesto y en relación a los datos previamente descritos en la literatura y finalmente con ayuda de la cristalografía de rayos X fué factible la elucidación de la estructura así como de su estereoquímica.

## VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- GOODWIN T.W.; MERCER, E.I.- "Introduction to Plant Biochemistry" Pergamon Press, N.York, (1972).
- 2.- GEISMANN, T.A.; CROUT, D.- "Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolisms", Cooper and Co., USA., (1969). 281-288.
- 3.- ROBERT and CASERIO.- "The Chemistry of Natural Products in Basic Principles of Organic Chemistry", W.A. Benjamin Inc. N.York. (1964).
- 4.- NAKANISHI, K.; GOTO, I.- "Natural Products Chemistry", KODANSHA Scientific LTD. Tokyo. (1974)., 6-43.
- 5.- DEVON, T.K.; SCOTT, A.I.- "Handbook of Naturally Occurring Compounds", Academic Press, II, N. York. (1983). - 55-56.
- 6.- SALMON, M.; TOSCANO, R.A.; MIRANDA, R.; VARGAS, J.F.D.; ANGELES, E.- Journal of Organic Chemistry, 50, (21), - (1985). 4171-4172.
- 7.- STOUT, G.H.- LLOYDIA, 35, (4), (1972). 354-361.
- 8.- BOX, V.G.S.; CHAN, W.H.; TAYLOR, D.R.- Tet. Lett., 46, - (1971). 4371-4374.
- 9.- WAGNER, H.; APRAMEYRA, M; SILIGMANN, U.- Phytochem., - 13, (1974). 493-494.
- 10.- JERNON, G.S.; CHAN, W.R.- Phytochem., 14, (1975). 583.

- 11.- GUERRERO, C.; MARTINEZ, M.; DIAZ, E.; ROMO DE VIVAR, A.  
Rev.Lat.Amer.Quím., 6, (1975). 53-56.
- 12.- GUERRERO, C.; IRIARTE, A.; DIAZ, E.; TABOADA, J.- Rev.-  
Lat.Amer.Quím., 6, (1975). 119-123.
- 13.- VERNON, G.S.; BARDOVILLE, V.; CHAN, W.R.- Phytochem. -  
16, (1977). 987-990.
- 14.- BOHLMANN, F.; LONITZ, M.- Phytochem., 17, (1978). 453--  
455.
- 15.- URTEGA, A.; MARTINEZ, R.; ROMO DE VIVAR, A.- Rev.Lat. -  
Amer.Quím., 8, (1977). 166-168.
- 16.- BOHLMANN, F.; ZDERO, CH.- Phytochem., 18, (1979). 1751-  
1752.
- 17.- BOHLMANN, F.; GRENZ, M.; GUPTA, R.K.; DHAR, A.K.; AHMED  
M.; KING, R.M.; ROBINSON, H.- Phytochem., 19, (1980). -  
2391-2397.
- 18.- HERNZ, W.; KUMAR, M.- Phytochem., 20, (1981). 247-250.
- 19.- FRONCZEK, F.R.; MARTINEZ, M.; ROMO DE VIVAR, A.; URTEGA  
A.; QUINTERO, MA.; GARCIA, C.- Phytochem., 22, (1983).  
979-982.
- 20.- KING, R.M.; ROBINSON, H.- Phytochem., 24, (1985). 1106-  
1108.
- 21.- GLENNIE, C.W.; JAIN, S.C.- Phytochem., 19, (1980). 157-  
158.
- 22.- FISCHER, N.H.; FRONCZEK, F.H.; LEE, I-Y.- Journal of -  
Natural Products, 46, (1), (1983). 104-107.

- 23.- FISCHER, N.H.; FRONCZEK, F.R.; MALCOLM, A.- Journal of Natural Products, 46, (2), (1983). 170-173.
- 24.- FISCHER, N.H.; FRONCZEK, F.R.; LEE, I-Y.- Journal of Natural Products, 47, (3), (1984). 419-425.