

00570

2ej.

1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

METILENQUINONAS TRITERPENICAS Y ALCALOIDES SESQUI-
TERPENICOS DE Hippocratea excelsa H.B.K. Y ALQUIL-
FENOLES DE Amphipterygium adstringens Schiede ex
Schlecht.

TESIS DE MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS

(QUIMICA FARMACEUTICA)

FERNANDO CALZADA BERMEJO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

ABSTRACT

As a part of a systematic chemical study on Mexican plants used in traditional medicine, the medicinal species Hippocratea excelsa H.B.K., Amphipterygium adstringens Schiede ex Schelecht and Anredera scandens Moq were investigated.

From the hexane-benzene extract of the stem bark of H. excelsa the triterpene quinone-methides, tingenone, pristimerine, celastrol and excelsine were isolated. In addition the methanolic extract of the same stem bark yielded three new sesquiterpene alkaloids (hipocrateine I-III) and the known compound emarginatine A .

From the hexane extracts of the stem bark of two different collections of A. adstringens, they were isolated and characterized by chemical and spectral means seven anacardic acids and four anacardaldehydes. The anacardic acids obtained from the first collection possess lateral chains of 15, 17 and 19 carbon atoms. However those of the second collection have lateral chains of 16, 17, 18 and 20 carbon atoms. The anacardaldehydes were only isolated from the extract of the second collection and all of them have even lateral chains with 18, 20 or 22 carbon atoms. The alkyl-phenols isolated from the second collection are new natural products.

Finally, from the methanolic extract of the rhizomes of A. scandens it was isolated the new retrochalcone 2,4-dihydroxy-6-methoxy-5-formyl-3-methyl-chalcone.

I N D I C E

	Página
Lista de Tablas -----	i
Lista de Figuras -----	v
Lista de Esquemas -----	vii
Lista de Espectros -----	viii
Lista de Abreviaturas -----	xii
RESUMEN -----	xiv
INTRODUCCION -----	1
OBJETIVOS -----	7
1. Objetivos Generales -----	7
2. Objetivos Específicos -----	7
CAPITULO I	
1.1 GENERALIDADES ACERCA DE LA <u>Hippocratea</u> <u>excelsa</u> HBK -----	9
1.2 GENERALIDADES SOBRE METILENQUINONAS TRITER- PENICAS Y ALCALOIDES SESQUITERPENICOS DE TIPO EVONINICO -----	11

1.2.1 Metilenquinonas triterpénicas -----	15
1.2.2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico ---	18
1.3. MATERIALES Y METODOS -----	23
1.3.1 Material vegetal -----	23
1.3.2 Análisis cromatográfico en capa delgada ---	23
1.3.3 Métodos de extracción y fraccionamiento preliminares -----	24
1.3.4 Evaluación biológica -----	24
1.3.4.1 Determinación de la toxicidad para el crustáceo <u>A. salina</u> -----	24
1.3.4.1.1 Preparación de las muestras -----	24
1.3.4.1.2 Bioensayo -----	29
1.3.5 Fraccionamiento biodirigido, aislamiento y purificación de los compuestos del extracto hexánico-bencénico - la pristimerina <u>12</u> , la tingenona <u>17</u> , el celastrol <u>16</u> y la excel- sina <u>73</u> -----	29
1.3.6 Aislamiento y purificación de los compues- tos del extracto metanólico I - la hipocra- teína I <u>74</u> , la hipocrateína II <u>75</u> , la hipo- crateína III <u>76</u> y la emarginatina <u>A72</u> -----	30

1.3.6.1	Aislamiento de cantidades adicionales de hipocrateína III <u>76</u> -----	32
1.3.7	Caracterización de los compuestos aislados-----	32
1.3.7.1	Determinación de las constantes físicas y espectroscópicas -----	32
1.4.	RESULTADOS Y DISCUSION -----	34
1.4.1	Identificación de los compuestos aislados -	35
1.4.1.1	Identificación de la tingenona <u>17</u> -----	35
1.4.1.2	Identificación de la pristimerina <u>12</u> ----	38
1.4.1.3	Identificación del celastrol <u>16</u> -----	40
1.4.1.4	Identificación de la excelsina <u>73</u> -----	42
1.4.1.5	Identificación de la hipocrateína I <u>74</u> --	46
1.4.1.6	Identificación de la hipocrateína II <u>75</u> -	56
1.4.1.7	Identificación de la hipocrateína III <u>76</u> -	66
1.4.1.8	Identificación de la emarginatina <u>72</u> ----	72
1.5.	RESULTADOS Y CONCLUSIONES QUE DERIVAN DE ESTE CAPITULO -----	79

CAPITULO II

2.1.	GENERALIDADES ACERCA DEL <u>Amphipterygium adstringens</u> Schiede ex Schelecht -----	81
------	---	----

2.2. GENERALIDADES SOBRE ACIDOS 6-ALQUILSALICILICOS -----	84
2.3. JUSTIFICACION -----	85
2.4. MATERIALES Y METODOS -----	86
2.4.1 Obtención de alquilfenoles de la segunda colecta de <u>A. adstringens</u> -----	86
2.4.1.1 Material vegetal -----	86
2.4.1.2 Métodos de extracción y fraccionamiento -	88
2.4.2 Análisis cromatográficos -----	88
2.4.3 Aislamiento y purificación de la segunda colecta de <u>A. adstringens</u> -----	88
2.4.3.1 Obtención del ácido 3 ^α -hidroximasticadienónico, <u>80</u> -----	88
2.4.3.2 Obtención de la mezcla de aldehidos anacárdicos, <u>118-121</u> -----	83
2.4.3.3 Obtención de la mezcla de ácidos anacárdicos II, <u>122-126</u> y el β-sitosterol <u>6</u> ---	89
2.4.3.4 Obtención del ácido masticadienónico <u>79</u> -	89
2.4.4 Obtención de la mezcla de ácidos anacárdicos I, <u>100</u> , <u>110</u> y <u>123</u> -----	89
2.4.5 Evaluaciones biológicas -----	89

2.4.5.1	Determinación de la toxicidad para <u>A.</u> <u>salina</u> -----	89
2.4.5.2	Actividad hipocolesterolemiantes de los ácidos anacárdicos II y aldehídos-anacárdicos	90
2.4.6	Caracterización de los compuestos aislados-	91
2.4.6.1	Determinación de las constantes físicas y espectroscópicas -----	91
2.4.6.2	Obtención de los derivados metilados ----	91
2.4.6.3	Obtención de los derivados acetilados ---	91
2.4.6.4	Obtención de los derivados epoxidados ---	92
2.4.6.5	Prueba de Tollen's -----	92
2.5.	RESULTADOS Y DISCUSION -----	92
2.5.1.	Identificación de los constituyentes de la mezcla de ácidos anacárdicos I, <u>100</u> , <u>110</u> y <u>123</u> -----	92
2.5.2	Identificación de los constituyentes de la mezcla de ácidos anacárdicos II, <u>122-126</u> --	101
2.5.3	Identificación de los constituyentes de la mezcla de aldehídos-anacárdicos <u>118-121</u> -----	113
2.6.	RESUMEN Y CONCLUSIONES QUE DERIVAN DE ESTE CAPITULO -----	122

CAPITULO III

3.1. GENERALIDADES SOBRE <u>Anredera scandens</u> Moq. -	125
3.2. MATERIALES Y METODOS -----	125
3.2.1 Material vegetal -----	125
3.2.2 Métodos de extracción y fraccionamiento ---	126
3.2.3 Análisis cromatográficos -----	126
3.2.4 Evaluación biológica -----	126
3.2.5 Aislamiento y purificación de los compues- tos -----	126
3.2.5.1 Obtención de octaeicosanol, <u>130</u> -----	126
3.2.5.2 Obtención del β -sitosterol, <u>6</u> -----	128
3.2.5.3 Obtención del ácido octaeicosanoico, <u>131</u> --	128
3.2.5.4 Obtención de la 2,4-dihidroxi-6-metoxi- 5-formil-3-metilchalcona, <u>132</u> -----	128
3.2.5.5 Obtención del 3- β - <u>O</u> -D-glucosil- β -sitoste- ral, <u>133</u> -----	129
3.2.6 Caracterización de los compuestos aislados-	
3.2.6.1 Determinación de las constantes físicas y espectroscópicas -----	129
3.3. RESULTADOS Y DISCUSION -----	129

	Página
3.3.1 Identificación de los compuestos aislados-	130
3.3.1.1 Identificación del octaeicosanol y el ácido octaeicosanoico -----	130
3.3.1.2 Identificación de la 2,4-dihidroxi-6- metoxi-5-formil-3-metilchalcona, <u>132</u> ----	130
3.4. RESUMEN Y CONCLUSIONES QUE DERIVAN DE ESTE CAPITULO -----	141
4 APENDICE -----	142
5 BIBLIOGRAFIA -----	181

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Especies mexicanas del género <u>Hippocratea</u> -----	10
Tabla 2. Constituyentes aislados de las especies del género <u>Hippocratea</u> estudiadas químicamente hasta la fecha -----	13
Tabla 3. Agentes cromógenos utilizados para los análisis cromatográficos en capa delgada -----	23
Tabla 4. Compuestos obtenidos de la cromatografía en capa delgada preparativa de las fracciones 230-465 -----	30
Tabla 5. Compuestos aislados del precipitado obtenido de las fracciones 127-169 --	31
Tabla 6. Rendimiento de los compuestos aislados de la corteza radical de la <u>H. excelsa</u> -----	35
Tabla 7. Constantes físicas y espectroscópicas de la tigenona <u>17</u> -----	36
Tabla 8. Constantes físicas y espectroscópicas de la pristimerina, <u>12</u> -----	38
Tabla 9. Constantes físicas y espectroscópicas del celastrol, <u>16</u> -----	41

	Página
Tabla 10. Constantes físicas y espectroscópicas de la excelsina, <u>73</u> -----	43
Tabla 11. Comparación de los desplazamientos químicos descritos para los hidrógenos H-21 (compuesto <u>23</u> y <u>27</u>) y H-29 (compuesto <u>77</u>) con los observados en el compuesto <u>73</u> . - - - - -	45
Tabla 12. Constantes físicas y espectroscópicas de la hipocrateina I, <u>74</u> -----	47
Tabla 13. Comparación de los desplazamientos químicos descritos para los hidrógenos de la porción sesquiterpenica de los compuestos <u>59</u> , <u>69</u> y <u>72</u> con los observados para el compuesto <u>74</u> .----	55
Tabla 14. Constantes físicas y espectroscópicas de la hipocrateina II, <u>75</u> -----	62
Tabla 15. Constantes físicas y espectroscópicas de la hipocrateina III, <u>76</u> -----	67
Tabla 16. Constantes físicas y espectroscópicas de la emarginatina, <u>A72</u> -----	73
Tabla 17. Toxicidad para <u>A. salina</u> de extractos y fracciones de la <u>H. excelsa</u> -----	77
Tabla 18. Toxicidad para <u>A. salina</u> de compuestos puros obtenidos de la <u>H. excelsa</u> --	78
Tabla 19. Actividad citotóxica del compuesto <u>74</u> contra varios sistemas de tumores-	78

	Página
Tabla 20. Constantes físicas y espectroscópicas del compuesto, <u>127</u> -----	98
Tabla 21. Resumen de los resultados obtenidos del análisis por CG-EMIE de la mezcla metilada de los ácidos anacárdicos I -	95
Tabla 22. Constantes físicas y espectroscópicas de la mezcla de ácidos anacárdicos II, <u>122-126</u> -----	102
Tabla 23. Resumen de los resultados obtenidos del análisis por CG-EMIE de la mezcla metilada de los ácidos anacárdicos II -----	105
Tabla 24. Constantes físicas y espectroscópicas de la mezcla aldehídos-anacárdicos <u>118-121</u> -----	115
Tabla 25. Actividad hipocolesterolemiante de la mezcla de ácido anacárdicos II y aldehídos-anacárdicos -----	124
Tabla 26. Rendimiento de los compuestos aislados de <u>A. scandens</u> -----	130
Tabla 27. Constantes físicas y espectroscópicas de la 2,4-dihidroxi-6-metoxi-5-formil-3-metilchalcona, <u>132</u> -----	132

Tabla A-1. Metilenquinonas triterpénicas naturales ----- 143

Tabla A-2. Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico----- 158

Tabla A-3. Ácidos 6-Alquilsalicílicos naturales ----- 174

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Resumen de los metabolitos aislados de <u>H. excelsa</u> -----	12
Figura 2. Estructuras de los compuestos aislados de algunas especies del género Hippocratea -----	14
Figura 3. Estructuras generales de las metilenquinonas triterpénicas -----	15
Figura 4. Estructuras generales de los alcaloides sesquiterpénicos de tipo macrólido.	19
Figura 5. Estructuras del euoniminol <u>44</u> y ácidos que esterifican al euoniminol --	21
Figura 6. Fragmentación propuesta para la tingenona, <u>17</u> , según Brown -----	37
Figura 7. Fragmentación propuesta para la pristimerina, <u>12</u> -----	40
Figura 8. Fragmentación propuesta para la excelsina, <u>73</u> -----	45
Figura 9. Conjunto de señales del espectro de RMNP del compuesto <u>74</u> asignables a los residuos evoninato, 2-piridonilo y benzoato -----	52
Figura 10. Fragmentos de masas (EMIQ y FAB) indicados en los incisos a, b y c ----	53

Figura 11. Experimentos de doble resonancia para la asignación de los hidrógenos H-1, H-2, H-7 y H-8 del compuesto, 74 ----- 58

Figura 12. Proyección estereoscópica de la hipocrateína I ----- 57

Figura 13. Metabolitos aislados del género Amphipterigium ----- 83

Figura 14. Cromatograma de la mezcla de ácidos anacárdicos I, obtenido del análisis de cromatografía de gases ----- 93

Figura 15. Espectros de masas por IE de los compuestos, 100, 110 y 123 ----- 96

Figura 16. Patrón de fragmentación propuesto para los ácidos anacárdicos según Kiong ----- 97

Figura 17. Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto, 129 ----- 112

Figura 18. Patrón de fragmentación propuesto para los aldehídos anacárdicos ----- 117

Figura 19. Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto, 132 ----- 134

Figura 20. Alternativas para la ubicación relativa de los sustituyentes en el anillo A del compuesto, 132 ----- 136

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Preparación de los extractos hexánico y metanólico I de la corteza de <u>H. excelsa</u> -----	25
Esquema 2. Preparación de los extractos bencénico y metanólico II de la corteza de <u>H. excelsa</u> -----	26
Esquema 3. Fraccionamiento preliminar del extracto metanólico I de <u>H. excelsa</u> --	27
Esquema 4. Fraccionamiento del extracto metanólico II -----	28
Esquema 5. Extracción de la corteza de <u>A. adstringens</u> -----	87
Esquema 6. Extracción de las raíces de <u>Anredera scandens</u> -----	127

LISTA DE ESPECTROS

	Página
Espectro 1. Espectro de RMNP de la tingenona, <u>17</u> -----	36
Espectro 2. Espectro de RMNP de la pristime- rina, <u>12</u> -----	39
Espectro 3. Espectro de RMNP del celastrol, <u>16</u> -----	42
Espectro 4. Espectro de RMNP de la excelsina, <u>73</u> -----	43
Espectro 5. Espectro de IR de la hipocrateína I, <u>74</u> -----	48
Espectro 6. Espectro de RMNP de la hipocratei- na I, <u>74</u> -----	49
Espectro 7. Espectro de RMN ¹³ C de la hipocra- teína I, <u>74</u> -----	50
Espectro 8. Espectro COSY de la hipocrateína I, <u>74</u> -----	59
Espectro 9. Espectro HETCOR de la hipocrateína, <u>74</u> -----	60
Espectro 10. Espectro DEPT de la hipocrateína I, <u>74</u> -----	61

Página

Espectro 11.	Espectro de RMNP de la hipocrateina II, <u>75</u> -----	63
Espectro 12.	Espectro COSY de la hipocrateina II, <u>75</u> -----	64
Espectro 13.	Espectro APT de la hipocrateina II, <u>75</u> -----	65
Espectro 14.	Espectro de RMNP de la hipocrateina III, <u>76</u> -----	69
Espectro 15.	Espectro de RMN ¹³ C de la hipocrateina III, <u>76</u> -----	71
Espectro 16.	Espectro COSY de la hipocrateina III, <u>76</u> -----	70
Espectro 17.	Espectro RMNP de la emarginatina A <u>72</u> -----	74
Espectro 18.	Espectro COSY de la emarginatina A <u>72</u> -----	75
Espectro 19.	Espectro RMN ¹³ C de la emarginatina A <u>72</u> -----	76
Espectro 20.	Espectro UV del compuesto, <u>127</u> ---	99
Espectro 21.	Espectro de RMNP del compuesto, <u>127</u> -----	99

	Página
Espectro 22. Espectro de RMN ¹³ _C del compuesto, <u>128</u> -----	100
Espectro 23. Espectro de masas del compuesto, <u>122</u> -----	106
Espectro 24. Espectro de masas del compuesto, <u>123</u> -----	107
Espectro 25. Espectro de masas del compuesto, <u>124</u> -----	108
Espectro 26. Espectro de masas del compuesto, <u>125</u> -----	109
Espectro 27. Espectro de masas del compuesto, <u>126</u> -----	110
Espectro 28. Espectro de masas del compuesto, <u>129</u> -----	111
Espectro 29. Espectro de RMNP de la mezcla me- tilada y epoxidada de los ácidos anacárdicos II. -----	114
Espectro 30. Espectro de RMNP de la mezcla de aldehidos-anacárdicos <u>118-121</u> -----	116
Espectro 31. Espectro de masas del compuesto, <u>118</u> -----	118
Espectro 32. Espectro de masas del compuesto, <u>119</u> -----	119

	Página
Espectro 33. Espectro de masas del compuesto, <u>120</u> -----	120
Espectro 34. Espectro de masas del compuesto, <u>121</u> -----	121
Espectro 35. Espectro IR de la 2,4-dihidroxi-6- metoxi-5-formil-3-metilchalcona, <u>132</u> -----	137
Espectro 36. Espectro de RMNP del compuesto, <u>132</u> -----	138
Espectro 37. Espectro de RMN ¹³ C (APT) del com- puesto, <u>132</u> -----	140

LISTA DE ABREVIATURAS

IR	Infrarojo
UV	Ultravioleta
EM	Espectro de masas
EMIE	Espectro de masas por impacto electrónico
EMIQ	Espectro de masas por impacto electrónico
IE	Impacto electrónico
IQ	Ionización química
CG	Cromatografía de gases
CG-EMIE	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas por impacto electrónico
CCD	Cromatografía en capa delgada
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
EMFAB	Espectro de masas por FAB
A.E.	Análisis elemental
P.F.	Punto de fusión
P.M.	Peso molecular
δ	Desplazamiento químico
J	Constante de acoplamiento
s	singulete
se	sexteto
d	doblete
dd	doblete de doblete
t	triplete
m	multiplete
ppm	partes por millón

Hz	Hertz
MHz	Megahertz
μg	Microgramos
μl	Microlitros
$[\alpha]$	Rotación óptica
(c)	Celastracea
(H)	Hipocrateacea
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
CDCl_3	Cloroformo monodeuterado
TMS	Tetrametilsilano
COSY	Correlación bidimensional homonuclear
HETCOR	Correlación heteronuclear.

RESUMEN

Como parte de un estudio químico sistemático sobre plantas mexicanas usadas en medicina tradicional, se realizó el estudio fitoquímico de las especies Hippocratea excelsa H.B.K., Amphipterygium adstringens Schiede ex Schelecht y Anredera scandens Moq.

El estudio fitoquímico biodirigido del extracto hexánico-bencénico de la corteza radical de H. excelsa, permitió el aislamiento y caracterización de las metilen quinonas triterpénicas, tingenona, pristimerina, celastrol y excelsina. Del extracto metanólico de la misma corteza se obtuvieron los alcaloides sesquiterpénicos, emarginatina A y las hipocrateinas I-III. La excelsina y las hipocrateinas I-III representan nuevos productos naturales.

De los extractos hexánicos de dos colectas de A. adstringens se aislaron siete ácidos anacárdicos y cuatro aldehídos anacárdicos. De la primera colecta se aislaron ácidos anacárdicos con cadenas laterales de C_{15} , C_{17} y C_{19} ; de la segunda colecta se aislaron ácidos anacárdicos con cadenas laterales de C_{16} , C_{17} , C_{18} y C_{20} (saturada y monoinsaturada) así como los aldehídos anacárdicos con cadenas laterales de C_{18} , C_{20} y C_{22} (saturada y monoinsaturada). Todos los alquil-fenoles aislados de la segunda colecta representan nuevos productos naturales.

Finalmente una nueva retrochalcona identificada como la 2,4-dihidroxi-6-metoxi-5-formil-3-metil-chalcona, se obtuvo del extracto metanólico de los rizomas de A. scandens.

INTRODUCCION

Muchas plantas superiores contienen productos orgánicos útiles, en cantidades suficientes para ser consideradas económicamente importantes y un gran número de las mismas son empleadas, directa ó indirectamente, por diferentes tipos de industrias (Tyler., et al, 1981; Pryde, et al, 1981; Uphof, 1968; Rowe, 1980; Goldstein, 1981).

Estas sustancias pertenecen a cualquiera de las categorías de metabolitos producidos por las plantas, es decir, primarios y secundarios (Geisman, 1969; Mann, 1980). Los primarios son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza, en las plantas superiores, se acumulan en semillas y órganos vegetativos y son indispensables para el desarrollo fisiológico de las mismas. En general, los metabolitos primarios de uso comercial se obtienen en grandes cantidades a partir de sus fuentes naturales y se emplean en las industrias alimenticia, cosmética y textil, entre otras. Estos productos incluyen a los aceites vegetales, ácidos grasos y diversos carbohidratos como el almidón, la celulosa, las pectinas y la sacarosa. El costo de los mismos oscila entre 2.20 y 4.40 dolares por Kg. Sin embargo el mioinositol y el β -caroteno son muy costosos debido a que sus procesos de obtención son bastante complejos.

Los metabolitos secundarios son compuestos que derivan biosintéticamente de los primarios y tienen una distribución

taxonómica restringida en el reino vegetal; aparentemente no desempeñan ninguna función fisiológica en las plantas, pero son de importancia ecológica ya que pueden servir como defensa química contra el ataque de insectos y microorganismos, y como sustancias alelopáticas, entre otras. Se acumulan en pequeñas cantidades por lo que su obtención es más difícil que en el caso de los primarios. En consecuencia, los metabolitos secundarios que son utilizados comercialmente como sustancias biológicamente activas (fármacos, aromatizantes, saborizantes, pesticidas, etc.), son de mayor costo que los metabolitos primarios. (Harborne, 1972; Wallence, et al., 1976; Meinwald, et al., 1978; Putnman, 1983).

Entre los metabolitos de mayor importancia económica se encuentran las piretrinas, la rotenona, la nicotina, muchos otros alcaloides y ciertos esteroides. Los tres primeros compuestos son empleados en cantidades limitadas como agentes insecticidas (Jacobson, 1982). Las piretrinas son terpenoides que se obtienen de las flores de plantas del género Pyrethrum, recientemente su uso ha disminuido debido a la mayor eficiencia de las aletrinas, análogos sintéticos de las piretrinas. Sin embargo, su demanda en el mundo es de 25,000 toneladas anuales.

La rotenona se encuentra en grandes cantidades en las raíces de varias leguminosas (Derris, Lonchocarpus, Tephrosia). En 1950 más de 7 millones de libras de estas raíces fueron importados a los Estados Unidos y en 1972

cerca de 1.5 millones de libras fueron empleados para el control de la ectoparasitosis en animales en ese mismo país (Tyler, 1981). Este compuesto también se ha utilizado como agente piscicida. Por ejemplo, el gobierno de Brasil uso miles de toneladas de raíces ricas en rotenona para controlar las poblaciones de pirañas en sus ríos (Gilbert, 1977).

La nicotina, aunque buen insecticida, es de uso limitado debido al alto costo de producción, a su desagradable olor y a la extremada toxicidad para los mamíferos (Schmeltz, 1971). Otros compuestos con actividad insecticida incluyen a los alcaloides del Veratrum y a la fisostigmina, alcaloide aislado de Physostigma venenosum; es de hacer notar que este último compuesto ha servido de modelo para la síntesis de insecticidas del tipo carbamato (Gysin, 1954).

Los esteroides y los alcaloides son empleados para la elaboración de fármacos en la industria Farmacéutica (Tyler, et al., 1981). Los esteroides más importantes incluyen sapogeninas y glucósidos cardiotónicos. Entre los alcaloides más importantes figuran la vincristina y la vinblastina, los alcaloides de la belladona, la cocaína, la colchicina, los alcaloides del opio, la fisostigmina, la pilocarpina, la quinina, la quinidina, la reserpina y la d-tubocurarina, por tan solo mencionar algunos (Tyler, et al., 1981; Farnsworth, 1966; Sandberg, et al., 1972; 1973; 1977; Morris, 1976).

También muchas especies y bebidas (el café, la co-
coa y el té) deben sus propiedades a ciertos metabolitos se-
cundarios y aunque un número muy alto de estos principios
activos -por ejemplo la vainillina y la cafeína- son pro-
ducidos por procesos semisintéticos o por síntesis total,
su costo de obtención es muy elevado.

Los aleloquímicos son sustancias producidas en plan-
tas superiores que inhiben selectivamente el crecimiento
de microorganismos y otras plantas. Estos compuestos fito-
tóxicos comprenden herbicidas naturales, fitoalexinas e
inhibidores de la germinación. Aunque muchos de los alelo-
químicos son estrictamente compuestos de defensa, otros son
compuestos ofensivos que actúan directamente en casos de
competencia y regulación de densidad de plantas. Los com-
puestos aleloquímicos incluyen terpenoides volátiles,
fenilpropanoides, quinonas, cumarinas, flavonoides, tani-
nos y glicósidos cianogénicos. Aunque ningún compuesto es
actualmente usado comercialmente, algunos de ellos han ser-
vido como prototipos para síntesis de herbicidas y antimicrobianos (Harborne, 1972; 1982; Hedin, 1983).

Comparado con el relativo bajo costo de los metaboli-
tos primarios, los secundarios, son valorados en varios mi-
les de dólares por libra -por ejemplo el costo de los alca-
loides de opio fluctua entre 650 y 1250 dolares por Kg y, los
alcaloides del Catharantus roseus (vincristina y vinblastina)
se cotizan a 5000 dolares por g. Como los metabolitos secundarios

usados como fármacos tienen estructuras muy complejas su obtención por procesos sintéticos resulta muy costosa (Morris, 1976; Bingel, 1977).

A pesar del alto costo de los metabolitos secundarios, las plantas continúan siendo una fuente importante para la obtención de nuevos compuestos bioactivos; más aun, si se considera que solo aproximadamente el 15% de las especies vegetales conocidas han sido investigadas como fuentes potenciales de compuestos económicamente útiles (Ballandrin, et al., 1985); estas cifras, aunque aproximadas, claramente indican que el reino vegetal ha recibido poca atención a pesar, de los grandes avances en las técnicas conducentes a la extracción, separación y la elucidación estructural de los compuestos orgánicos (Ballandrin, et al., 1985) .

Los siguientes ejemplos ilustran la importancia actual de las plantas como fuentes de compuestos bioactivos. En 1983 se logró la semisíntesis del etopósido a partir de lignanos del Podophylum peltatum; el compuesto es de gran utilidad para el tratamiento de leucemia no linfocítica y de varios tipos de carcinomas (Hussar, 1984). También recientemente se obtuvo la artemisina, una lactona sesquiterpénica con un grupo peróxido, aislada de la hierba china Quinghao (Artemisia annua L. Compositae). El Quinghao es una planta que ha sido usada en la medicina tradicional china por más de 1000 años para el tratamiento del paludismo

La artemisina y sus derivados representan una serie novedosa de compuestos antipalúdicos y presentan actividad esquizotónica en pacientes afectados por la malaria producida por especies de Plasmodium resistentes a la cloroquina (WHO, 1988). En relación a los insecticidas es importante destacar que actualmente se conocen aproximadamente 2000 especies de plantas con esta propiedad. El uso de los extractos vegetales es especialmente importantes en los países en vías de desarrollo donde las plantas crecen localmente y son accesibles a los granjeros. De algunas de estas plantas se han aislado compuestos insecticidas muy potentes y un ejemplo reciente lo constituye el policétido bulatacina, obtenido de la Annona bullata Annonacea (Hui, et al, 1989).

Aunque el desarrollo de nuevos fármacos y otros compuestos activos a partir de organismos vegetales es costoso y tardado, las investigaciones pertinentes son justificadas e indudablemente las plantas "tanto en los países industrializados como en los en vías de desarrollo", serán importantes en el futuro para el control de diversas enfermedades y plagas. Finalmente es de hacer notar que la flora mexicana caracterizada por su riqueza y variedad de especies ofrecen muchas posibilidades para la investigación de plantas como fuentes potenciales de compuestos bioactivos.

OBJETIVOS

1. Objetivos Generales.

Considerando lo antes expuesto, el propósito principal de esta investigación fue el de analizar químicamente las especies medicinales Hippocratea excelsa H.B.K., Amphyterigum adstringens Schiede ex Schlecht y Anredera scandens Moq , como parte de un estudio sistemático de plantas mexicanas usadas en medicina tradicional. Cuyos objetivos fundamentales son: contribuir al conocimiento de la composición química de la flora medicinal mexicana y obtener en lo posible compuestos bioactivos de la misma.

2. Objetivos Específicos.

2.1 Recopilar la información botánica, etnobotánica, química y farmacológica de las especies vegetales objeto de estudio.

2.2 Realizar las operaciones preliminares propias a la preparación de extractos vegetales.

2.3 Preparar los extractos vegetales de acuerdo a la metodología convencional.

2.4 Fraccionar los extractos mediante los métodos adecuados.

2.5 Separar y purificar los constituyentes de las diferentes fracciones.

2.6 Identificar mediante métodos químicos y espectroscópicos los compuestos aislados.

2.7 Determinar la toxicidad de los compuestos aislados para el crustáceo Artemia salina, considerando que este bioensayo permite detectar en forma preliminar actividades biológicas de mayor complejidad (Meyer, et al., 1982).

2.8 Correlacionar los resultados obtenidos con la información previamente descrita en la literatura en cuanto a:

2.8.1 la composición química de especies relacionadas.

2.8.2 la actividad biológica de los compuestos aislados y su posible relación con las propiedades medicinales que se le atribuyen a las especies estudiadas.

2.9 Proporcionar sugerencias en relación a estudios futuros.

CAPITULO I

1.1. GENERALIDADES ACERCA DE LA Hippocratea excelsa HBK.

La Hippocratea excelsa HBK (Sin: Hemiangium excelsum HBK) es una planta de la familia Hippocratacea que según Smith, comprende 115 especies distribuidas en el Sureste de los Estados Unidos, México y en la zona tropical de Sudamérica.

Esta familia incluye además del género Hippocratea a los siguientes géneros : Pristimera, Elachyptera, Prinostemma, Cuerva, Hystenaca, Hemiangium, Anthodon, Salacia, Tontela, Peritasa y Cherlodinum.

En México, el género Hippocratea es particularmente abundante; se conocen doce especies (ver Tabla 1) y la más popular es la H. excelsa, comúnmente conocida con los nombres de "cancerina" y "matapijos". La corteza café rojiza de la cáncerina es usada en la medicina tradicional para el tratamiento de varias enfermedades entre las que destacan, afecciones de la piel, úlceras gástricas, padecimientos renales, amenorrea e infecciones uterinas. A más de sus propiedades medicinales, la H. excelsa goza de reputación popular como agente insecticida. En la República Mexicana, la planta se encuentra distribuida en los estados de Sinaloa, Durango, Tamaulipas y Puebla (Bye, 1988 ; Smith, 1940). Es de hacer notar, que debido a la gran efec-

Tabla 1. Especies mexicanas del género Hippocratea.

Nombre científico	Distribución	Nombre común
<u>Hippocratea excelsa</u> HBK	Guerrero, Puebla, Durango	Cancerina, matapijos
<u>Hippocratea utilis</u> Rose	Sinaloa	Bejuco colorado
<u>Hippocratea meizantha</u> Blake	Veracruz, Morelos	—
<u>Hippocratea elliptica</u> HBK	Guerrero	—
<u>Hippocratea rovirosaes</u> Standl	Tabasco	—
<u>Hippocratea pauciflora</u> Rose	Tamaulipas, Sinaloa	Matapijo, hierba del piojo
<u>Hippocratea acapulcensis</u> HBK	Guerrero	Bejuco de piojo, pepitas de piojo
<u>Hippocratea tabascensis</u> Lundell	Tabasco	Barajilla
<u>Hippocratea mexicana</u> Miers	Guerrero, Mazatlán, Oaxaca	Matapijo
<u>Hippocratea seleariana</u> Loes	Morelos	"
<u>Hippocratea chiapanensis</u> Standl	Chiapas	"
<u>Hippocratea yucatanensis</u> Standl	Yucatán	"

tividad de la planta, la demanda por la misma es muy alta y, en consecuencia, actualmente hay riesgo de extinción en varias zonas del centro y sur de México.

Desde el punto de vista fitoquímico el único trabajo descrito sobre H. excelsa permitió la obtención y caracterización de cuatro friedelan-3-onas (friedelina 1, canofilal 2, canofilol 3 y ácido canofílico 4), del trans-poliisopreno 5 y del β -sitosterol 6 (López, 1989). En la Figura 1 se ilustran las estructuras de los metabolitos aislados en el estudio antes mencionado.

Además de la H. excelsa otras especies del género han sido investigadas y los constituyentes aislados están representados por flavonoides (compuestos 7, 8, 9 y 10), friedelanos (compuesto 11) y metilénquinonas triterpénicas (compuesto 12). En la Tabla 2 se resumen estos estudios indicándose los diferentes metabolitos y sus fuentes naturales. En la Figura 2 se ilustran las estructuras correspondientes.

1.2. GENERALIDADES SOBRE METILENQUINONAS TRITERPÉNICAS Y ALCALOIDES SESQUITERPÉNICOS DE TIPO EVONÍNICO.

Debido a que los metabolitos aislados en esta investigación fueron de los tipos metilénquinonas triterpénicas y alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico se realizó una investigación bibliográfica detallada acerca de estos productos naturales.

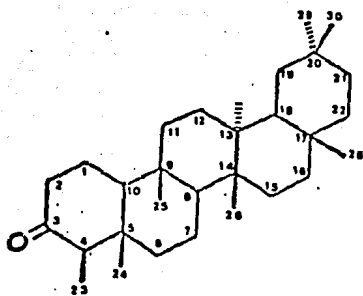
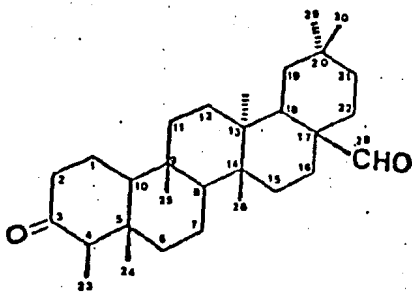
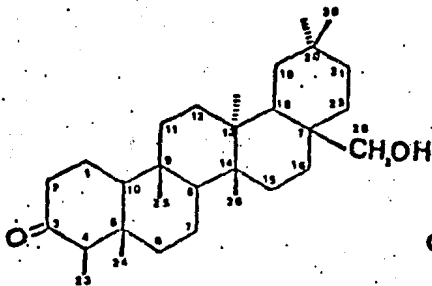
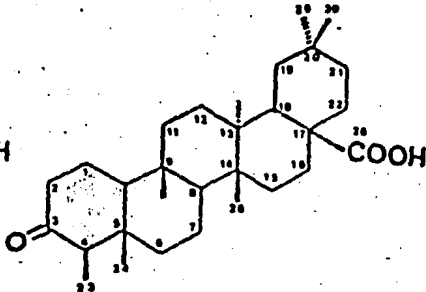
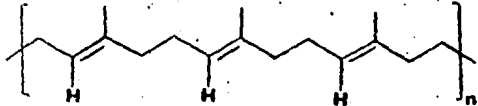
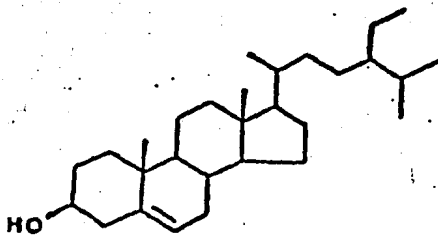
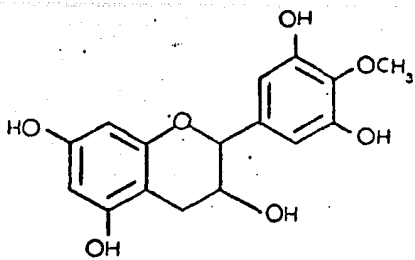
123456

Figura 1. Metabolitos secundarios aislados de H. excelsa.

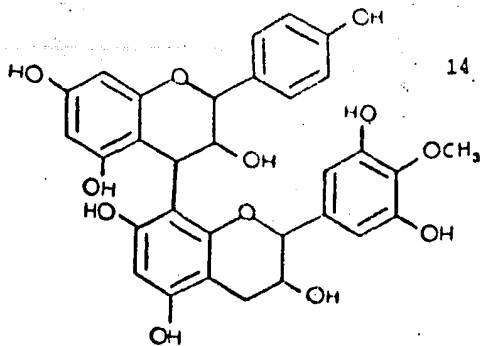
TABLA 2. Constituyentes aislados de las especies del género Hippocratea.

Especie	Constituyente	No. estructura*	Referencias
<u>Hippocratea aspera</u> Lam	Prinostemadiona	<u>11</u>	Bruning y Wagner, 1978
	Pristimerina	<u>12</u>	"
	Proantocianidina	<u>8</u>	"
	(-)-4'-O-Metil epigallocatequina	<u>7</u>	"
<u>Hippocratea indica</u> will	Pristimerina	<u>12</u>	"
		9	
<u>Hippocratea mucronata</u>	Camferol	—	Ilyas, 1986
	3-O- α -D-Glucopiranosil- camferol	<u>10</u>	"

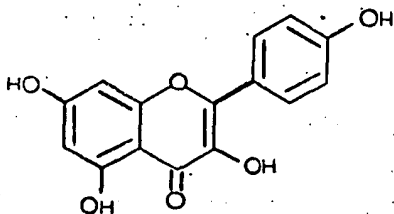
*Referido a las estructuras de la Figura 2.



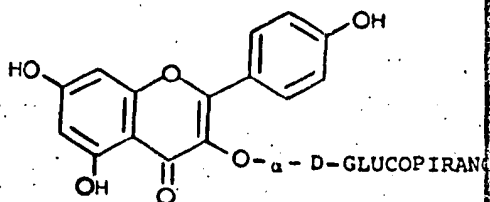
7 (-)-4'-O-METIL EPIGALOCATEQUINA



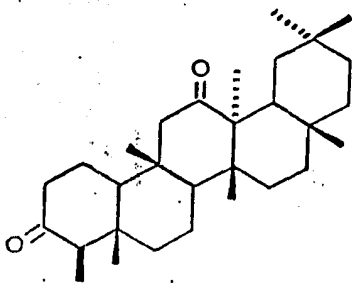
8 PROANTOCIANIDINA



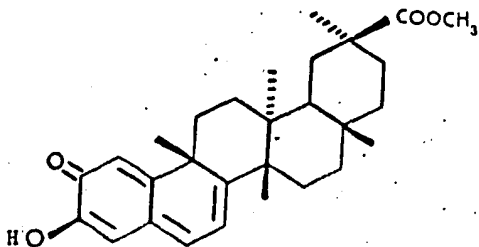
9 CAMFEROL



10 3-O- α -D-GLUCOPIRANOSIL CAMFEROL



11 PRIONOSTEMADIONA



12 PRISTIMERINA

Figura 2. Estructuras de los compuestos aislados de algunas especies del género Hippocratea.

1.2.1 Metilenquinonas triterpénicas.

Las metilenquinonas triterpénicas constituyen un grupo de terpenoides derivados del 24-nor-friedelano (Kamal, et al., 1980; Chandra, et al., 1987). Y, en general poseen como estructura base cualquiera de las indicadas en la Figura 3.

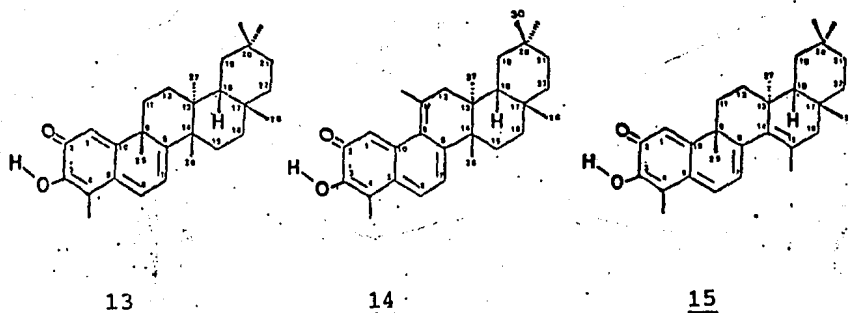


Figura 3. Estructuras generales de las metilenquinonas triterpénicas.

Su distribución en la naturaleza es bastante restringida encontrándose solamente en algunos géneros de las familias Celastraceae e Hippocrateaceae. En el primer caso, se han aislado de especies de los géneros Catha, Cassine, Celastrus, Crossopetalum, Denhamia, Euonymus, Kokoona, Maytenus, Mortonia, Orthosphenia, Pachytimia, Rzedowskia, Shaefferia, Tripterygium y Zinovievia. De la

segunda familia se han obtenido en especies de los géneros Hippocratea, Prinostemma, Peritassa, Plenckia, y Salacia.

Es importante mencionar que estos compuestos se acumulan en las raíces y cuando se encuentran en forma pura son sólidos de color anaranjado de difícil cristalización (Martin, et al., 1973; Carlo de Luca, et al., 1978; Dominguez, et al., 1978; González, et al., 1975; Raddy, et al., 1976; Delle Monache, et al., 1979). En la Tabla A-1 (Ver Apéndice) se indican las estructuras de las metilenquinonas triterpénicas descritas en la literatura, sus nombres comunes, fuentes naturales y las correspondientes constantes físicas y espectroscópicas. Como se puede apreciar en esta, la mayoría de las metilenquinonas triterpénicas presentan las estructuras base indicadas en la Figura 3. Otras sufren algunas modificaciones, por lo que merecen un comentario adicional: en la dispermoquinona 20, la conjugación en C-7(8) desaparece y es reemplazada por un grupo ceto en C-7; en el celastranhidrido 33, el sistema fenol-dienona del anillo A es sustituido por un anhídrido; en el compuesto 22, el anillo C sufre una contracción a uno de cinco miembros. Por último, es de hacer notar que aunque estos compuestos generalmente se encuentran en la naturaleza como monómeros, recientemente se han descrito dos dímeros (compuestos 31 y 32).

Para la elucidación estructural de las metilenquinonas triterpénicas se han utilizado fundamentalmente los métodos

espectroscópicos y espectrométricos convencionales. En el caso de los compuestos 12 y 26, la confirmación estructural se basó en estudios de difracción de Rayos X (Ham, et al., 1972; González, et al., 1983).

Hasta la fecha, ningún estudio experimental relacionado con la biosíntesis de estos compuestos se ha descrito; sin embargo, la coexistencia de estas quinonas con friedelanos y oleananos en varias plantas ha permitido formular cuatro hipótesis biogenéticas, que coinciden en la postulación del mismo precursor común, la β -amirina 36. (Chandra, et al., 1987; Chandrasiri, et al., 1988; González, et al., 1983; Harada, et al., 1962; Kamal, et al., 1983; Kutney, et al., 1981; Marini-Bettolo, et al., 1979).

Desde el punto de vista biológico pocas metilquinonas triterpénicas han sido evaluadas. La tingenona 17 ha sido el compuesto que mayor atención ha recibido. Santana y colaboradores demostraron su actividad en los Sarcomas 180 y de Yoshida así como su efectividad en el tratamiento del Carcinoma epidermoide, enfermedad que es muy frecuente entre los campesinos del noreste de Brasil (Santana, et al., 1971; Melo, et al., 1974) Kutney comprobó la citotoxicidad de este triterpeno in vitro utilizando el sistema KB (Kutney, et al., 1981). Cabe mencionar que al parecer, la actividad antitumoral de la tingenona se debe a su efecto inhibitorio en la síntesis de proteínas, la

cual se asemeja al efecto de la actinomicina D (Angeletti, et al., 1974). El celastrol 16 inhibe el crecimiento de bacterias gram negativas (Dominguez, et al., 1978) y la 22- β -hidroxitingenona 17 presentó actividad citotóxica in vitro (Kutney, et al., 1981).

1.2.2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico .

Los alcaloides sesquiterpénicos de tipo macrólido (Crombie, et al., 1986) son productos naturales que se caracterizan por estar constituidos por un ácido piridin-carboxílico asimétrico y un polialcohol sesquiterpénico del tipo eudesmano (Begley, et al., 1986). Las dos unidades mencionadas forman un anillo bislactónico de catorce o quince miembros e invariablemente la esterificación se establece, por una parte, entre el carboxilo alifático del ácido piridin-carboxílico y el hidroxilo en C-3 del eudesmanol y entre el carboxilo aromático y el hidroxilo en C-15 de la porción sesquiterpénica (Sugiura, et al., 1975).

De acuerdo con el tipo de ácido piridin-carboxílico presente, estos compuestos se clasifican en cinco categorías: evonínicos 39, isoevonínicos 40, wilfordínicos 41, casinínicos 42 y derivados del ácido-(Z)-4-(3-carboxi-2-piridil)-2-metilbut-3-enoico 43.

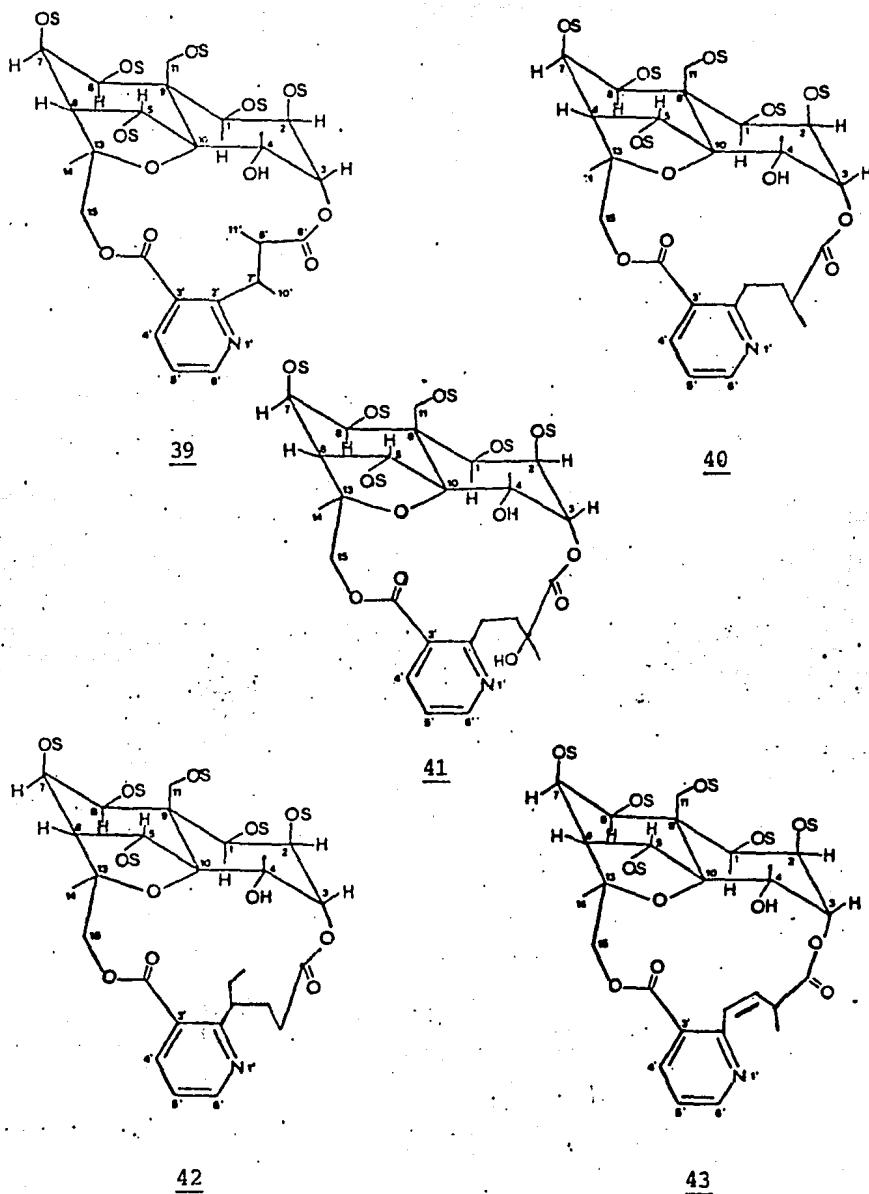


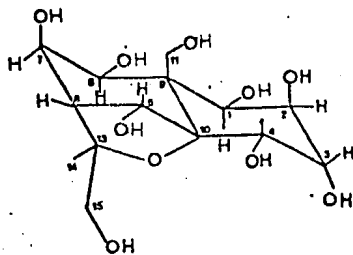
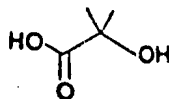
Figura __. Estructuras generales de los alcaloides sesquiterpénicos de tipo macrolido. (S=Sustituyente)..

Los alcaloides del tipo evonínico se han aislado exclusivamente de algunas especies de los géneros Acanthothamnus, Catha, Euonymus y Maytenus de la familia Celastracea. En la Tabla A-2 se resumen los alcaloides evonínicos descritos en la literatura, incluyéndose, también sus constantes físicas y espectroscópicas, nombre y fuentes naturales.

De acuerdo a las estructuras señaladas en la Tabla A-2* las variaciones estructurales en los alcaloides del tipo evonínico surgen principalmente de las modificaciones en el esqueleto del euoniminol 44 y de los diferentes ácidos que lo esterifican. En la Figura 5 se ilustran las estructuras del euoniminol y de los ácidos que lo esterifican con mayor frecuencia. (Ver Apéndice)*

En relación a las modificaciones del polialcohol cabe destacar las siguientes: a) el hidroxilo que invariablemente se encuentra en C-4 en forma libre, no se presenta en la evonolina 56; b) cuando existe un hidroxilo en C-7 su orientación es β -axial a excepción de la acantotamina 70, donde la disposición del mismo es α -ecuatorial. En algunos casos existe en C-7 un grupo ceto.

Con respecto a los ácidos que esterifican al euoniminol de los indicados en la Figura 5 el más común es el ácido acético (este ácido puede esterificarse con los oxhidrilos en C-1, C-2, C-5, C-7, C-8 y C-11). El ácido acetoxiisobutírico siempre se ha descrito en C-8 y el ácido nicotínico o sus derivados en C-11.

euniminol 44

AcOH

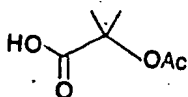
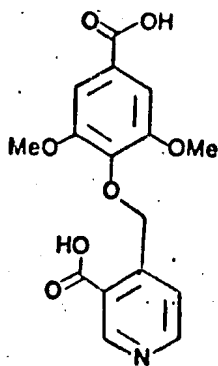
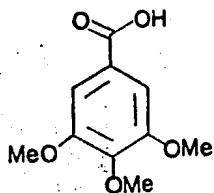
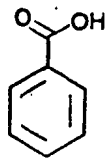
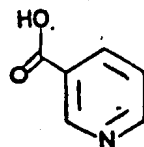
ácido hidroxisisobutírico 45 ácido acético 4ácido acetoxisisobutírico 46ácido catfónico 49ácido trimetilgalico 48ácido benzoico 51ácido nicotínico 50

Figura 5. Estructuras del euniminol 44, y de los ácidos que lo esterifican.

Para la elucianción estructural de los alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico se han utilizado métodos físicos (espectroscópicos y espectrométricos) y químicos. Los métodos químicos consisten fundamentalmente en reacciones de degradación (Shizuri, et al., 1973, Baxter, et al., 1979; Sánchez, et al., 1986), correlaciones químicas (Baxter, et al., 1979; Sánchez, et al., 1986) y síntesis (Sugiura, et al., 1975). Resulta importante destacar que sólo tres estudios de cristalografía de Rayos X han sido descritos (Sasaki, et al., 1972; Soriano-García, et al., 1986; Kuo, et al., 1989).

1.3. MATERIALES Y METODOS.

1.3.1 Material vegetal.

El material vegetal (corteza radical y tallo) utilizado en este estudio fue recolectado en Jolalpan, Puebla. Una muestra de referencia se depositó en la colección etnobotánica del Herbario Nacional en el Instituto de Biología de la UNAM (Voucher Bye y Linares, 16511, MEXU).

El material vegetal se secó a temperatura ambiente y posteriormente se molió en un molino de cuchillas, modelo Wiley.

1.3.2 Análisis cromatográfico en capa delgada.

Los análisis cromatográficos en capa delgada se efectuaron utilizando placas de vidrio recubiertas de gel de sílice (Silica gel, 60 GF₂₅₄ Merck), varios sistemas eluyentes y diferentes agentes cromógenos. Los reactivos reveladores empleados se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3. Agentes cromógenos utilizados para los análisis cromatográficos en capa delgada.

Agente cromógeno	Composición	Referencia
Sulfato cérico	Sulfato cérico amoniacal 12 g, ácido sulfúrico concentrado 22.5 ml y 350 g de hielo	Stahl, 1965
Iodo	Iodo metálico	"

1.3.3 Métodos de extracción y fraccionamiento preliminar.

El material vegetal (5.29 kg) se analizó siguiendo dos procedimientos diferentes según se indica en los Esquemas 1 y 2. El análisis cromatográfico en capa delgada de los extractos hexánico y bencénico demostró la misma composición para ambos y, por lo tanto se decidió procesarlos simultáneamente.

El extracto metanólico I, obtenido luego de la extracción con hexano, se fraccionó mediante una partición entre acetato de etilo y agua (Esquema 3).

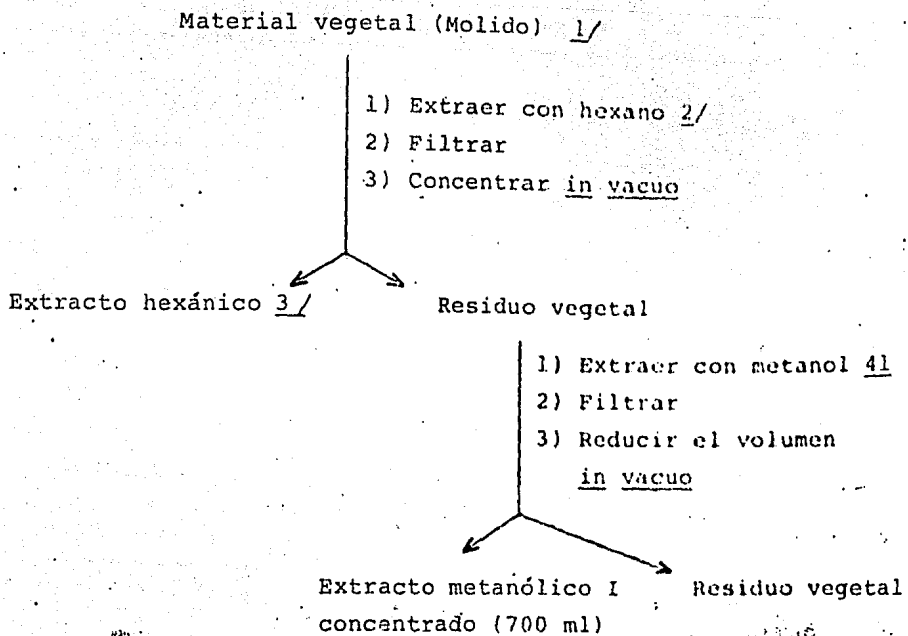
El extracto metanólico II, obtenido luego de la extracción con benceno, se fraccionó mediante una partición ácido-base (Esquema 4).

1.3.4 Evaluación biológica.

1.3.4.1 Determinación de la toxicidad para el crustáceo

Artemia salina Leach.

Las muestras (compuestos puros, fracciones y extractos totales) se prepararon disolviendo 20 mg del material en 2ml de un disolvente apropiado. Posteriormente, se transfirieron a tres viales, en forma independiente, 500, 50 y 5 ul de la solución original, correspondientes a las concentraciones de 1000, 100 y 10 µg/ml, respectivamente. Las pruebas se realizan por triplicado. Por último, se evaporó el disolvente de todas las soluciones al vacío (Meyer, et al., 1982).

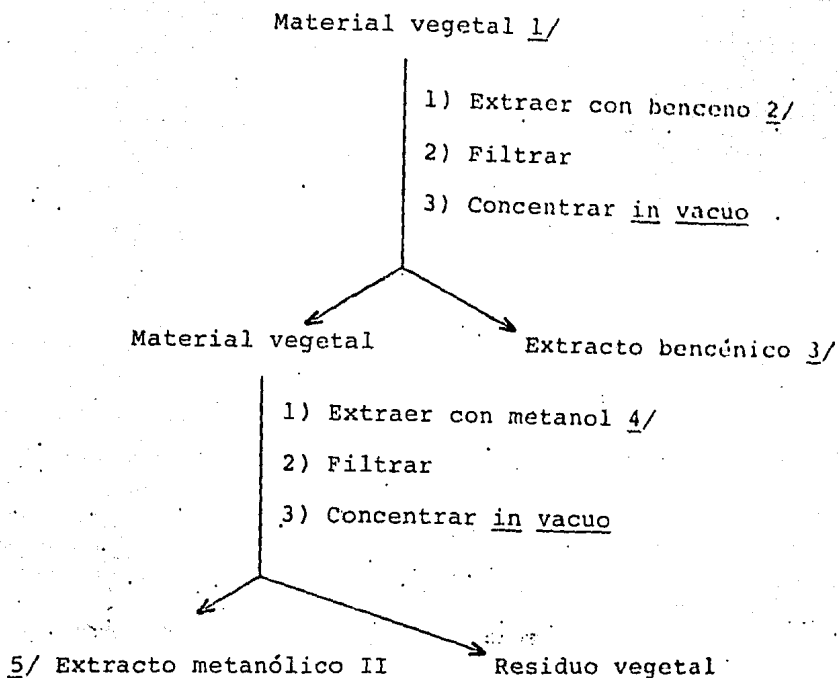


1/ Cantidad de material vegetal: 3.55 Kg

2/ Extracción vía maceración (2 veces por periodos de 48 horas cada vez, con un volumen de 10 l)

3/ Peso extracto hexánico: 25.06 g

Esquema 1. Preparación de los extractos hexánico y metanólico I de la corteza de H. excelsa.



1/ Cantidad del material vegetal: 1.64 Kg

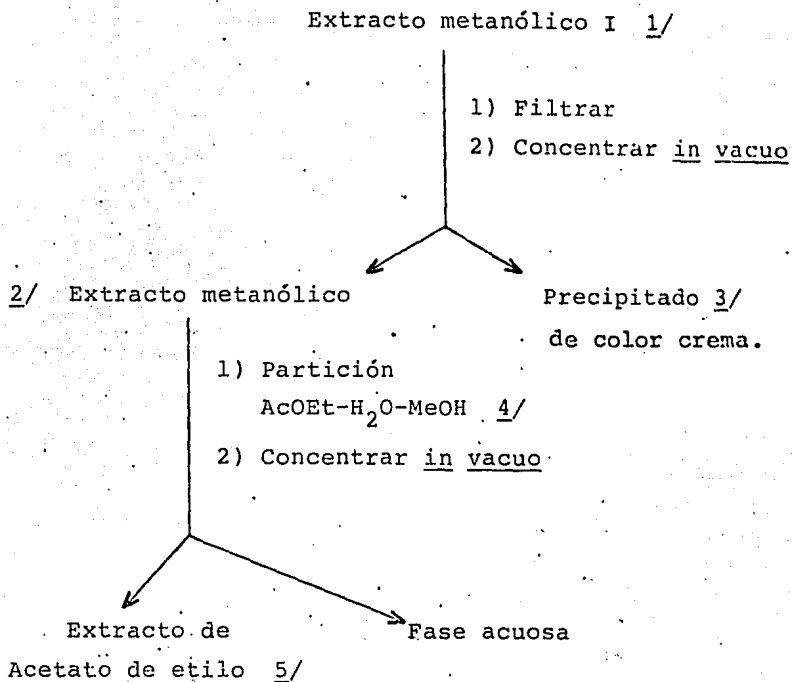
2/ Extracción vía maceración (1 vez, durante 15 días con un volumen de 15 l).

3/ Peso de extracto bencénico: 10.54 g

4/ Extraer con metanol vía maceración (cuatro veces por períodos de 48 horas; cada vez con un volumen de 2,5 l)

5/ Peso de extracto metanólico: 41.75 g

Esquema 2. Preparación de los extractos bencénico y metanólico II de la corteza de H. excelsa.



1/ Volumen total de extracto metanólico: 700 ml.

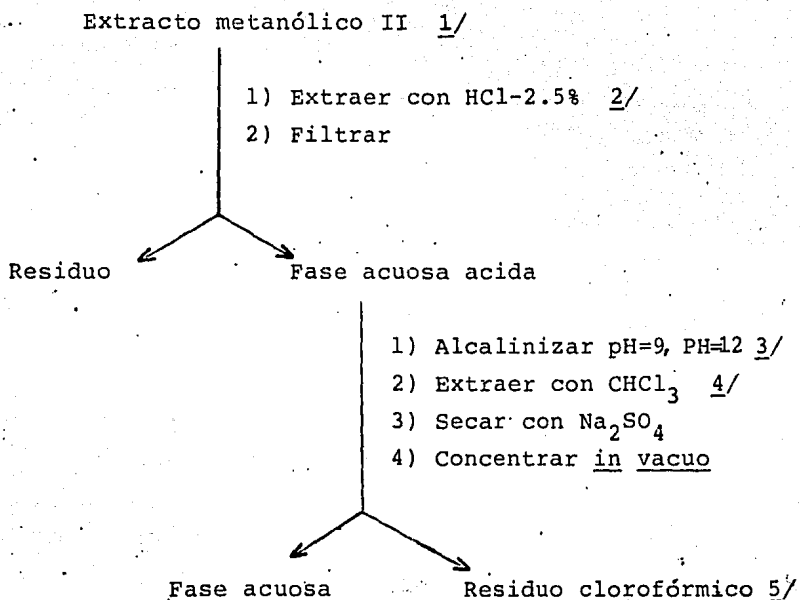
2/ 280 g del extracto metanólico I se disolvieron en un litro de agua y 200 ml de metanol.

3/ Peso del precipitado crema: 5.28 g.

4/ Volumen de extracción de AcOEt, un litro por vez (x55-veces).

5/ Cantidad total de extracto de acetato de etilo (138.9 g).

Esquema 3. Fraccionamiento preliminar del extracto metanólico I de H. excelsa.



1/ Cantidad de extracto metanólico: 41.75 g.

2/ Suspender y agitar con 500 ml de HCl (solución acuosa al 2.5 %).

3/ Alcalinizar con K_2CO_3 (solución acuosa al 10 %) hasta pH= 9; alcalinizar con NaOH (solución acuosa concentrada).

4/ Extraer hasta agotar (seguir mediante c.c.f. y revelando con I_2).

5/ Peso total del residuo: 174.8 mg.

Esquema 4. Fraccionamiento del extracto metanólico II.

1.3.4.1.2 Bioensayo:

Después de haber desarrollado los crustáceos en un medio salino artificial durante 48 horas, se transfirieron diez individuos a cada uno de los viales, conteniendo además de la muestra a evaluar, 5 ml de agua salada. 24 horas más tarde se registraron el número de organismos sobrevivientes.

1.3.5 Fraccionamiento biodirigido y procedimientos de aislamiento y purificación de los compuestos del extracto hexánico-bencénico : pristimerina 12, tingenona 17, celastrol 16 y la excelsina 73.

El residuo (35.6 g), resultante de la combinación de los extractos hexánico y bencénico, se fracciono mediante una cromatografía en columna utilizando como adsorbente gel de sílice (310 g de sílica gel G-60 Merck, 0.063-02 mm). El proceso de elución se efectuó con hexano y cloroformo en diferentes proporciones. Se recolectaron un total de 378 fracciones de 200 ml, mismas que fueron analizadas por cromatografía en capa delgada, combinándose aquellas similares. Todas las fracciones combinadas fueron evaluadas, de manera independiente, con el bioensayo antes descrito. Las fracciones activas, 261-335, eluidas con hexano-cloroformo (75-25), se recromatografiaron siguiendo la misma metodología, se utilizaron como eluyentes hexano y acetato de etilo en varias proporciones.

De esta última columna, sólo las fracciones 230-465, eluidas con hexano-acetato de etilo (9:1, 4:1), resultaron tóxicas. La resolución de las mismas en sus componentes individuales se realizó mediante sucesivas cromatografías preparativas en capa delgada sobre gel de sílice, utilizando benceno-acetato de etilo (70:30), como eluyente. Una vez separados los constituyentes en forma individual (Tabla 4), se determinó la toxicidad de cada uno de ellos para la A. salina.

TABLA 4. Compuestos obtenidos de la cromatografía en capa delgada preparativa de las fracciones 230-465.

Compuesto	Peso (mg)	PF °C
Pristimerina <u>12</u>	44.7	219-220
Tingenona <u>17</u>	86.0	177-178
Celastrol <u>16</u>	73.8	amorfo
Excelsina <u>73</u>	40.0	amorfo

1.3.6 Aislamiento y purificación de los compuestos del extracto metanólico I: hipocrateína I 74, hipocrateína II 75, hipocrateína III 76 y emarginatina 72.

Una parte del extracto de acetato de etilo (120 g) re-

sultante de la partición del extracto metanólico I, fue fraccionado mediante una cromatografía en columna siguiendo la metodología usada en el punto 1.3.5. El proceso de elución se efectuó con hexano, cloroformo y metanol en distintas proporciones. De las fracciones 127-169, eluidas con cloroformo-metanol (99:1), precipitó un polvo de color blanco que luego desucessivos lavados con metanol originó 426.7 mg de un polvo cristalino. El análisis cromatográfico de este polvo indicó que se trataba de una mezcla de compuestos. La separación de tres de los componentes se realizó mediante una cromatografía en capa delgada. Los productos separados, así como las cantidades obtenidas se indican en la Tabla 5.

TABLA 5. Compuestos aislados del precipitado obtenido de las fracciones 127-169.

Compuesto	Peso (mg)
Hipocrateina I <u>74</u>	204.8
Hipocrateina II <u>75</u>	31.8
Emarginatina <u>72</u>	20.6

Las aguas madres de las fracciones 127-169 se combinaron con las fracciones 117-126 y 170-177, eluidas con

cloroformo y cloroformo-metanol (97:3), respectivamente, obteniéndose 14.7 g de un residuo. 10.0 g de éste se recromatografiaron sobre una columna de alúmina neutra (106 g), utilizando como eluyentes hexano y acetona en diferentes proporciones. De las fracciones eluidas con hexano-acetona(75:25) precipitaron 502.1 mg de un polvo blanco. 430 mg de este precipitado se purificaron mediante cromatografía en columna. De las fracciones 117-154, eluidas con cloroformo-acetona(90:10), de esta última columna, cristalizaron 111 mg de un compuesto que se denominó hipocrateina III 76.

1.3.6.1 Aislamiento de cantidades adicionales de hipocrateina III 76.

174.8 mg del compuesto 76, cristalizaron de la fase orgánica resultante de la partición ácido-base de extracto metanólico II.

1.3.7 Caracterización de los compuestos aislados.

1.3.7.1 Determinación de las constantes físicas y espectroscópicas.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johnes y se reportan sin corregir. Los espectros de IR fueron registrados en un instrumento Perkin-Elmer Mod. 599B en pastilla de KBr. Los espectros de UV se obtuvieron en un espectrofotómetro UV Perkin-Elmer Mod. 202. Los espectros de masas por impacto electrónico fueron obtenidos

en un aparato Hitachi-Perkin Elmer RMU-6D en el Instituto de Química de la UNAM. El espectro de FAB de la hipocrateina I se determinó en un espectrómetro Finnigan 4000 (Universidad de Purdue, Indiana, E.E.U.U.). Los espectros de RMNP se determinaron en un instrumento Varian EM 390 (Facultad de Química de la UNAM); FT-80 Varian y Varian VXR-300S (Instituto de Química de la UNAM); los espectros de RMNP y $RMN^{13}C$ de la hipocrateina I, se determinaron en un aparato Bruker 500 (Syntex, Palo Alto, California), en todos los casos utilizando como disolvente $CDCl_3$ y como referencia interna TMS. Los análisis elementales de los compuestos se efectuaron en Galbraith Laboratories Inc., Knoxville, Tenn, E.E.U.U. El estudio de difracción por Rayos X de la hipocrateina I se realizó en el Instituto de Química de la UNAM.

1.3.7.2 Transformación del celastrol 16 en la pristimerina 12.

10 g del compuesto 16, se disolvieron en éter etílico y se mezclaron con una solución etérea de diazometano (5 ml de una solución etérea de diazometano; preparada con 1 ml de hidróxido de potasio al 50%, 5 ml de éter etílico y 0.5 g de N-nitroso-N-metilurea). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas, y al evaporarse el disolvente se obtuvieron 8 mg de pristimerina.

1.4. RESULTADOS Y DISCUSION

El estudio biodirigido, mediante la determinación de toxicidad para el crustáceo Artemia salina, del extracto de menor polaridad (hexánico-bencénico) de la corteza radical y tallo de la H. excelsa, condujo al aislamiento y la caracterización de cuatro metilenuquinonas triterpénicas: tingenona 17, celastrol 16, pristimerina 12 y excelsina 73. El principio activo responsable de la moderada toxicidad del extracto fue la tingenona. Por otra parte la excelsina resultó un nuevo producto natural.

Así mismo, del extracto de acetato de etilo resultante de la partición $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$ del extracto metanólico I se aislaron cuatro alcaloides sesquiterpénicos: la emarginatina 72 y las hipocrateinas I-III (74-76). Los compuestos 74-76 representan nuevos productos naturales. La Tabla 6 presenta los rendimientos de los compuestos aislados de la corteza de H. excelsa.

La caracterización de los compuestos aislados se realizó, de manera fundamental, mediante el análisis de los datos espectroscópicos y espectrométricos. A continuación se discuten las evidencias que permitieron proponer las estructuras de cada uno de los constituyentes mayoritarios de H. excelsa.

TABLA 6. Rendimientos de los compuestos aislados de la corteza radical de la H. excelsa.

No.	Nombre	Cantidad obtenida (mg)	% en relación a la planta seca
<u>12</u>	pristimerina	44.7	0.00084
<u>17</u>	tingenona	86.0	0.0016
<u>16</u>	celastrol	73.8	0.0013
<u>73</u>	excelsina	40.0	0.00075
<u>74</u>	hipocrateina I	204.8	0.0066
<u>75</u>	hipocrateina II	31.8	0.0010
<u>76</u>	hipocrateina III	111.0	0.0036
<u>72</u>	emarginatina	20.6	0.0006

1.4.1 Identificación de los compuestos aislados.

1.4.1.1 Identificación de la tingenona 17.

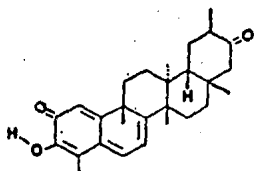
El compuesto 17 se aisló como un sólido de color anaranjado y soluble en cloroformo. Sus constantes físicas y espectroscópicas se incluyen en la Tabla 7.

El análisis global de los datos de la Tabla 7, permitió establecer que este sólido era la tingenona 17 (Brown, et al., González, et al., 1975; Nakanishi, et al., 1973).

TABLA 1. Constantes físicas y espectroscópicas de la Tingenona 17.

PM: 420

P.F.: 177-178°C

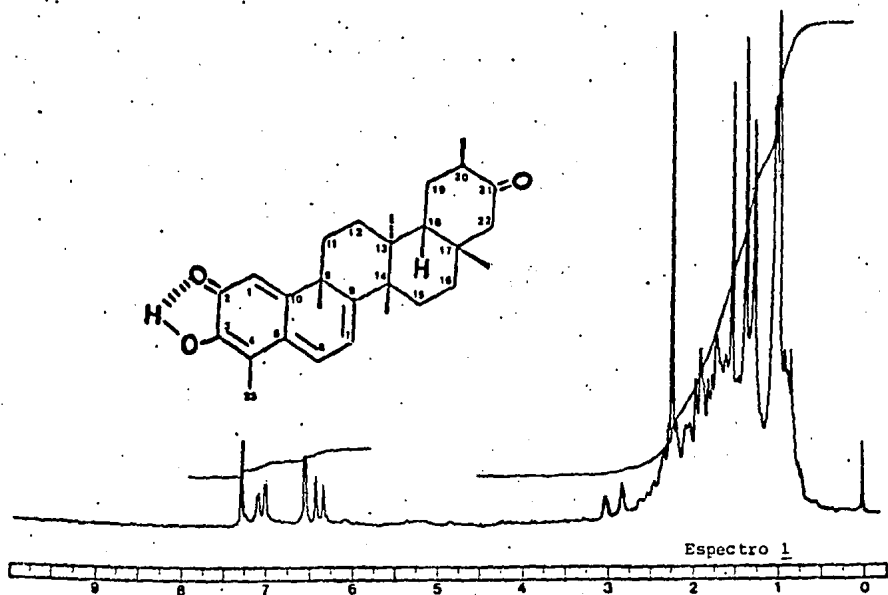


EMIE m/z (%): 420 (3.5) M^+ , 241 (10),
202 (15), 201 (20), 200 (8.75), 69.1
(50.8), 55 (100), 43.1 (91.4), 41 (94.5)

UV λ_{max} EtOH: 250, 425

IR ν_{max} KBr: 3500-3100, 2940, 2860, 1710,
1600, 1440, 1380, 750

RMNP (80MHz, δ $CDCl_3$): 1 (3H, d, J=6, **Espectro 1**
Me-30), 1.01 (3H, s), 1.25 (3H, s),
1.35 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.20 (3H,
s, Me-23), 2.87 (1H, d, J=15, H-22a),
6.34 (1H, d, J=7, H-7), 6.50 (1H, d,
J=1.5, H-1), 7.01 (1H, dd, J=7, 1.5,
H-6)



El espectro de RMNP (Espectro 1) presentó el perfil típico de una metilenuinona triterpénica. A campo bajo se observó el sistema ABC [δ 7.01 (dd), 6.50 (d) y 6.34 (d)] característico de la porción quinoide de este tipo de compuestos. A campo alto mostró señales fácilmente asignables a los hidrógenos H-22 α [δ 2.87 (d)]; H-23 y H-30 [δ 2.20 (s) y 1.0 (d)] del esqueleto base.

Su espectro de masas mostró un ión molecular de m/z 420. Además de los fragmentos característicos de m/z 241, 202, 201 y 200 para las metilenuinonas triterpénicas (Figura 6) (Brown, *et al.*, 1973).

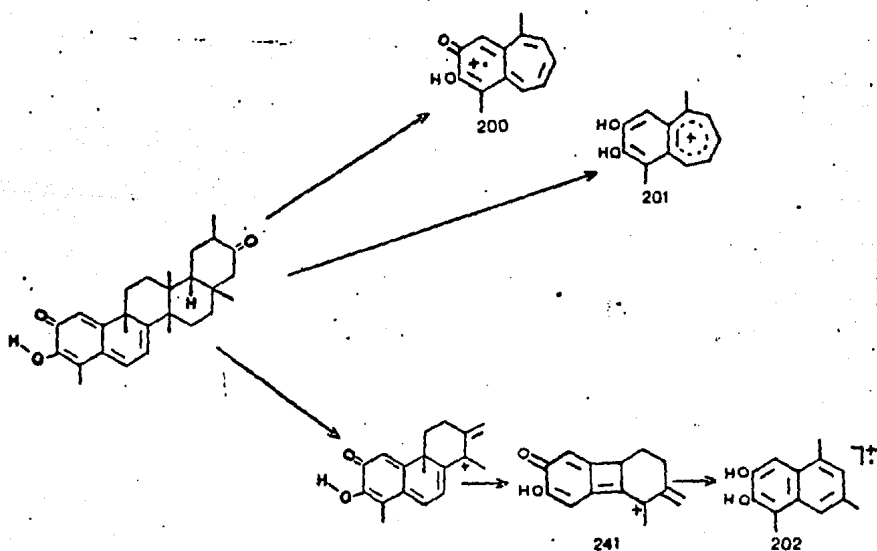


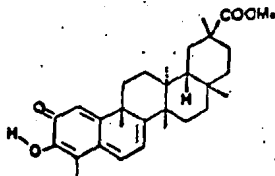
Figura 6. Fragmentación propuesta para la tingenona 17.

1.4.1.2 Identificación de pristimerina 12.

El compuesto 12 se aisló también como un sólido anaranjado muy difícil de cristalizar y soluble en cloroformo. La estructura y sus constantes físicas y espectroscópicas se indican en la Tabla 8.

El análisis detallado de los datos de la Tabla 8, fácilmente permitió establecer que el compuesto era la pristimerina (Brown, et al., 1973; González, et al., 1975; Chandra, et al., 1988).

TABLA 8. Constantes físicas y espectroscópicas de la Pristimerina 12.



PM: 464

P.F.: 219-220°C

EMIE m/z (λ): 464 (7.8) M⁺, 267 (6.25),
253 (12.5), 241 (17.5), 203 (15.0), 202
(30), 201 (32.5), 200 (7.5), 59 (65.3),
55 (100), 43 (92.7), 41 (62)

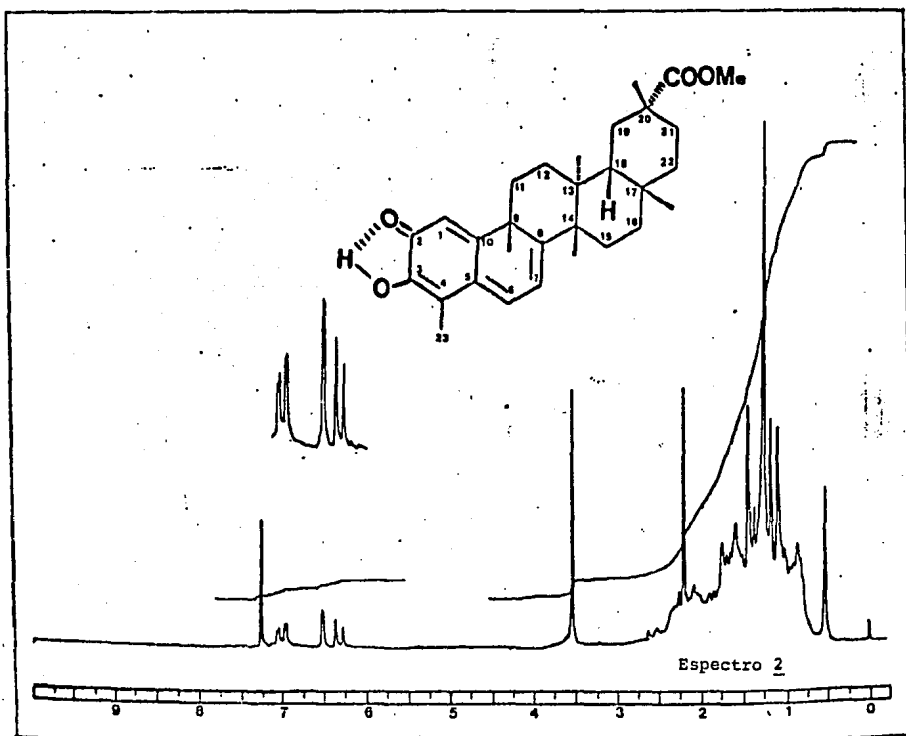
UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 256, 420

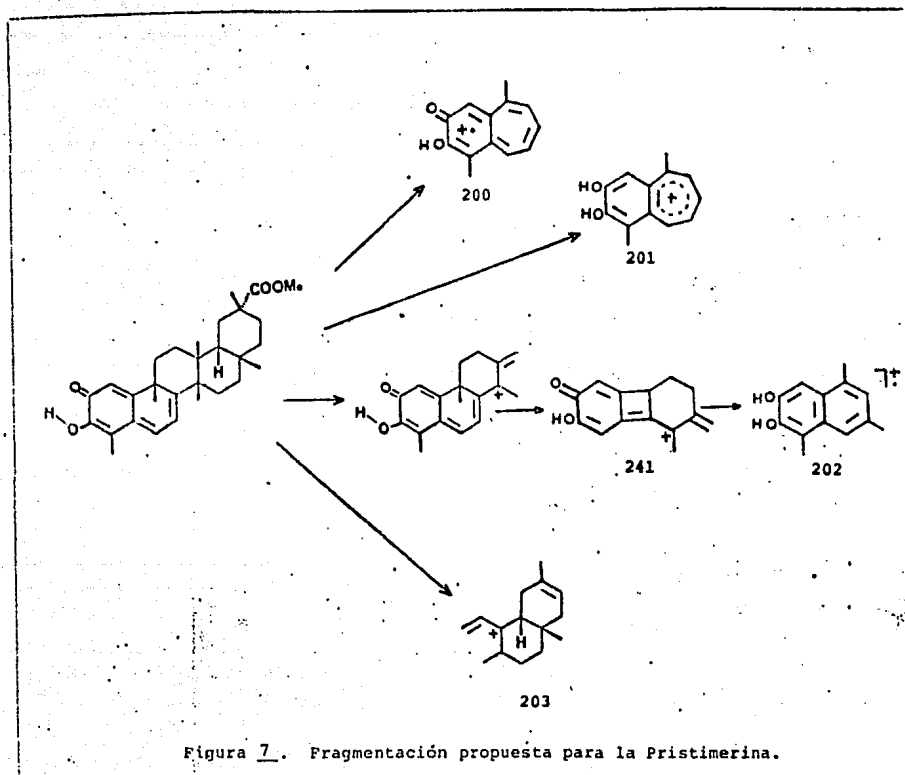
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3150-3500, 2900, 2840, 1720,
1520, 1440, 1370

RMNP (80MHz, δCDCl_3): 0.54 (3H, s), Espectro 2
1.1 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.26 (3H,
s), 1.55 (3H, s), 2.20 (3H, s, Me-23),
3.55 (3H, s, -CO₂Me), 6.33 (1H, d, J=7,
H-7), 6.53 (1H, d, J=1.5, H-1), 7.02
(1H, dd, J=7, 1.5, H-6)

Su RMNP (Espectro 2) fue similar al de la tingenona, difiriendo solamente en la presencia de un singulete a δ 3.55 asignable a un grupo carboximetoxilo en C-20 y en la ausencia del doblete a δ 2.89 (H-22a).

El espectro de masas mostró fragmentos de m/z 464 (M^+), 241, 203, 200 y 201. Cabe hacer notar que el fragmento de m/z 203 es característico de quinonas tetrasustituidas en C-20 (Chandra, et al., 1988). En la Figura 7, se ilustra el patrón de fragmentación propuesta para la pristimerina (Brown, et al., 1973; González, et al., 1975; Chandra, et al., 1988).

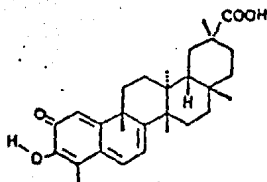




1.4.1.3 Identificación de celastrol 16.

El compuesto 16, se aisló como un sólido amorfo de color anaranjado y soluble en cloroformo, Sus constantes físicas y espectroscópicas se resumen en la Tabla 9.

TABLA 9. Constantes físicas y espectroscópicas del Celastrol 16.



PM: 450

P.F.: amorfo

EMIE m/z (%): 450 (2.7) M^+ , 2.41 (7),
203 (20), 202 (22.5), 201 (17.5), 43
(100)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 250, 420

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3600, 3000, 2940, 2860, 1710,
1595, 1460, 1380

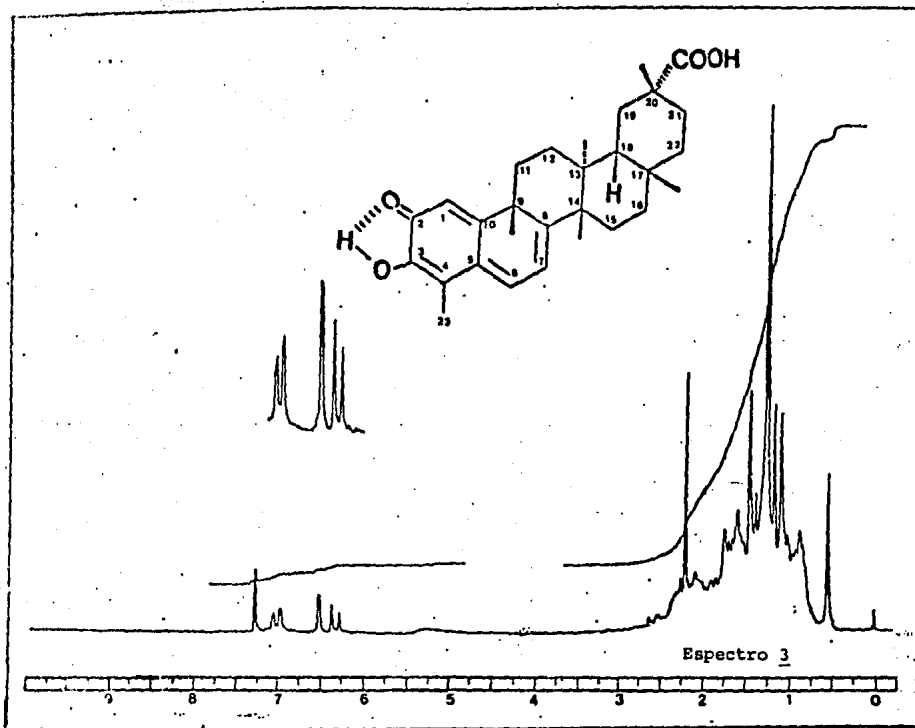
RMNP (80MHz, δCDCl_3): 0.54 (3H, s), Espectro 3
1.1 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.26 (3H,
s), 1.55 (3H, s), 2.20 (3H, s, Me-23),
5.20 (1H, sa, -COOH), 6.33 (1H, d, J=7,
H-7), 6.53 (1H, d, J=1.5, H-1), 7.02
(1H, dd, J=7,1.5, H-6)

La RMNP (Espectro 3) resultó similar a la de la pristimerina, destacándose la ausencia del singulete a δ 3.55 y aparición de una señal ancha a δ 5.55, la cual se intercambiaba con D_2O .

El espectro de masas mostró un ión molecular de m/z 450; 14 unidades de masa menos que la pristimerina. Otros fragmentos importantes se observaron a m/z 241, 203, 202 y 201.

El tratamiento de este compuesto (16) con CH_2N_2 /éter permitió obtener un producto idéntico en todos sus aspectos a la pristimerina (12).

Con base en las evidencias antes mencionadas el compuesto se identificó como el celastrol 16.



14.1.4. Identificación de la excelsina 73.

El compuesto 73 se aisló como un sólido amorfo de color anaranjado, soluble en cloroformo y altamente inestable.

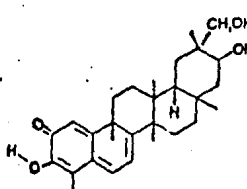
La estructura propuesta, así como sus constantes físicas y espectroscópicas se indican en la Tabla 10.

El espectro de UV presentó máximos de absorción a 255 y 425 nm, sugiriendo la presencia de un cromóforo del tipo de la pristimerina y congéneres.

El espectro de RMNP (Espectro 4) además de mostrar el

TABLA 10. Constantes físicas y espectroscópicas de la Excelsina 23.

PM: 452



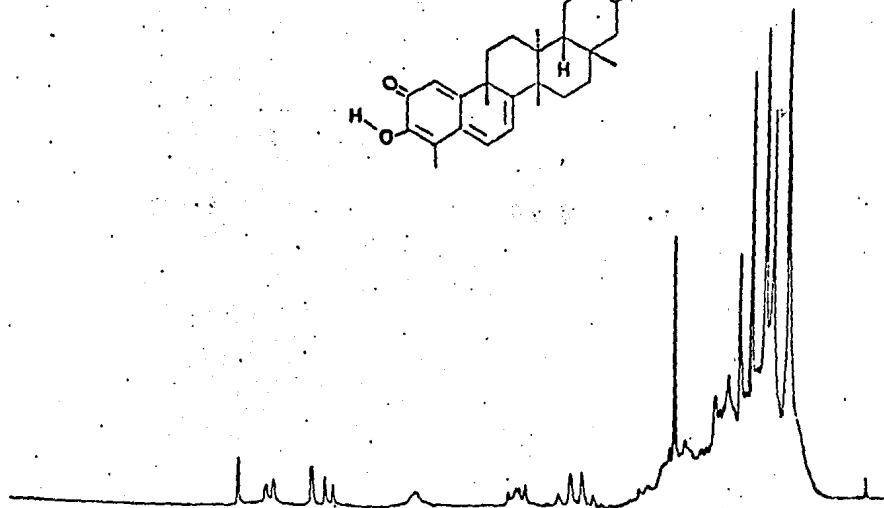
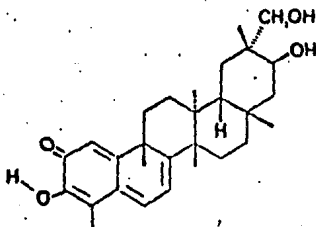
EMIE m/z 452 (2.9) M^+ , 241 (7.5), 203 (17.5), 202 (22.5), 201 (27.5), 69 (74.7), 59 (72.0), 43 (100)

UV λ_{max}^{EtOH} : 255, 425

IR ν_{max}^{KBr} : 3600-3380, 3100, 2940, 2860, 1710 (a), 1595, 1460, 1380

RMNP (90MHz, δ $CDCl_3$): 0.83 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.46 (3H, s), 2.22 (3H, s, Me-23), 3.26 (1H, AB, $J=9$, H-29), 3.56 (1H, AB, $J=9$, H-29), 4.06 (1H, dd, $J=11.5, 6$, H-21), 5.25 (1H, sa, OH-21), 6.25 (1H, d, $J=8$, H-7), 6.43 (1H, sa, H-1), 6.95 (1H, d, $J=8$, H-6)

Espectro 4



Espectro 4.

perfil característico para una metilquinona triterpénica [sistema ABC a δ 6.95 (d), 6.43 (s) y 6.25 (d)], presentó señales asignables a los hidrógenos de un grupo hidroximetileno unido a un centro asimétrico cuaternario y al hidrógeno geminal de un alcohol secundario. Las señales del alcohol primario se observaron como un sistema AB [δ 3.26 (d) y 3.56 (d)] y las del secundario como un doblete de dobletes centrado a δ 4.06. La presencia en el espectro de masas de los fragmentos de m/z 241, 203, 202 y 201 permitieron proponer que los hidroxilos se encontraban en el anillo E.

En principio sobre consideraciones biogénicas las funciones carbinólicas primaria y secundaria antes mencionadas se ubicaron en las posiciones C-29 y C-21 respectivamente. Consistente con esta proposición fueron las magnitudes de los desplazamientos químicos y el patrón de acoplamiento observados para los hidrógenos carbinólicos, los cuales fueron casi idénticos a las correspondientes resonancias para H-21 α en la 21- β -hidroxipristimerina 23 y el netzahualcoyonal 27 y para H-29 en el compuesto semisintético 77 (Martín, 1973). En la Tabla 11 se ilustran comparativamente los valores observados para los modelos antes mencionados.

En conclusión, la información presentada permitió establecer la estructura 73 para la excelsina, un nuevo metabolito secundario. Cabe hacer notar que esta investigación fitoquímica representa la primera descripción de un metilquinona triterpénica de origen natural con una función hidroximetilénica en C-29.

TABLA 11. Comparación de los desplazamientos químicos descritos para los hidrogenos H-21a (compuestos 23 y 27) y H-29 (compuesto 27) con los observados en el compuesto 73.

HIDROGENO	COMPUESTOS			
	23	27	77	73
H-21a	4.0 (dd)	4.16 (dd)	-	4.06 (dd)
H-29	-	-	3.42, 3.16 (AB)	3.56, 3.26 (AB)
H-23	2.20 (s)	2.23 (s)	2.20 (s)	2.22 (s)

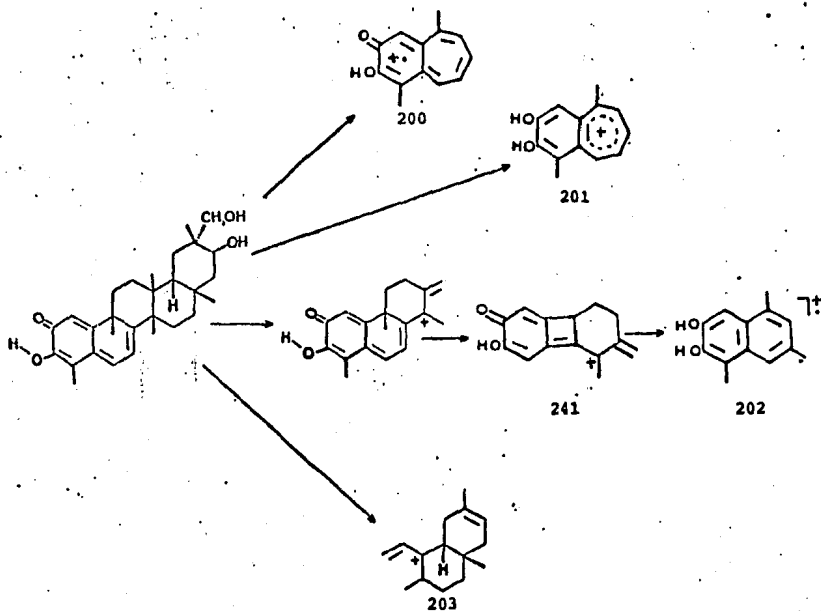


Figura 8. Fragmentación propuesta para la excelsina 73.

1.4.1.5 Identificación de la hipocrateína I 74.

El compuesto 74, se aisló como un sólido blanco y soluble en cloroformo. En la Tabla 12 se indican la estructura propuesta y las constantes físicas y espectroscópicas de esta substancia.

Su fórmula $C_{48}O_{19}H_{52}N_2$ se estableció por análisis elemental y espectrometría de masas (IQ y FAB). Su espectro IR (Espectro 5) presentó bandas características para hidróxilo ($3600-3200\text{ cm}^{-1}$), carbonilos (1735 cm^{-1} , señal ancha) y aromaticidad ($3200-3000$ y 1665 cm^{-1}).

Los espectros de RMNP (Espectro 6), $RMN^{13}C$ (Espectro 7) y masas (IQ, FAB) permitieron establecer claramente que el compuesto era un alcaloide sesquiterpénico de tipo evoniínico (Klasek, et al., 1972; Crombie, et al., 1973; 1979; 1986; Shizuri, et al., 1972; 1973; Yamada, et al., 1977) en el cual seis de las funciones hidroxílicas del euoniminol estaban esterificadas por cuatro acetilos, un benzoilo y un 5-carboxi-N-metil-2-piridonilo. Las observaciones más importantes que conducen a esta conclusión fueron las siguientes:

- a) Las resonancias a δ 8.71 (dd), 8.09 (dd), 7.28 (dd), 4.69 (c), 2.62 (c), 1.41 (d) y 1.23 (d) en el espectro de RMNP y a δ 173.89, 165.38, 151.58, 137.8, 124.95, 121.14, 46.90, 36.43, 11.86 y 9.78 en el espectro de $RMN^{13}C$, así como los fragmentos de m/z 206, 190, 162 y

TABLA 12. Constantes físicas y espectroscópicas de la hipocrateína I 74.

PM: 960

EM(Q): 960(M⁺, 3.0), 206(7.67), 178(12.96)

162(8.18), 154(100), 123(74.98), 110(26.26).

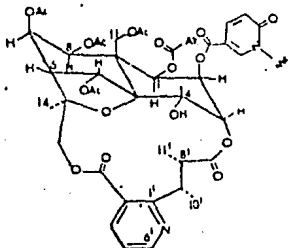
EM(FAB): 960(M⁺, 1.65), 206(58.93), 178(29.14), 161

(16.13), 154(48.54), 136(100).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3600-3200, 3200-3000, 3000-2800, Espectro 5

1735 (sa), 1665, 1440, 1385, 1280, 1240, 1300

1050



RMN (500MHz, δ CDCl₃): 1.23 (3H, d, J=7.0, Espectro 6

Me-11'), 1.38 (3H, s, Aco-8), 1.41 (3H, d,

Me-10'), 1.588 (3H, s, Me-12), 1.757 (3H, s,

Me-14), 2.136 (3H, s, Aco-7), 2.224 (3H, s,

Aco-5), 2.394 (3H, s, Aco-1), 2.62 (1H, c,

J=7, H-8'), 3.729 y 6.0 (2H, ABC, J=9, H-15),

3.73 (3H, s, Me-N), 4.36 y 5.71 (2H, ABC,

J=13.39, H-11), 4.598 (1H, s, OH-4), 4.69

(1H, c, J=7, H-7'), 4.87 (1H, d, J=2.32,

H-3), 5.486 (1H, J=5.7, H-8), 5.557 (1H, dd,

J=4.0, 5.75, H-7), 5.577 (1H, dd, J=2.32,

4.0, H-2), 5.99 (1H, d, J=4.0, H-1), 6.577

(1H, d, J=9.5, H-3''), 7.07 (1H, s, H-5),

7.28 (1H, dd, J=4.85, 7.79, H-5'), 7.34 (2H,

t, benzoato), 7.51 (1H, t, benzoato),

7.73 (2H, dd, benzoato), 7.84 (1H, dd,

J=2.5, 9.5, H-4''), 8.09 (1H, dd, J=1.8, 7.79,

H-4'), 8.46 (1H, d, J=7.5, H-6''), 8.716 (1H,

dd, J=1.8, 4.85, H-6')

RMN¹³C (500MHz, δ CDCl₃): 9.78 (C-10'), 11.86- Espectro 7

(C-11'), 18.50 (C-12), 19.87 (Aco-8), 21.02

(Aco-5), 21.35 (Aco-1), 21.65 (Aco-7), 23.18

(C-14), 36.43 (C-7'), 38.18 (Me N), 46.96

(C-8'), 50.50 (C-6), 52.34 (C-9), 60.33 (C-15),

68.70 (C-7), 69.68 (C-2), 69.92 (C-4); 70.31

(C-11), 71.11 (C-8), 73.12 (C-1), 73.62 (C-5),

84.47 (C-13), 75.41 (C-3), 93.96 (C-10), 108.14

(C-5''), 119.86 (C-3''), 121.14 (C-5'), 124.95

(C-3'), 128.51 (C-2''), 6''), 128.88 (C-1''),

137.80 (C-4'), 138.94 (C-4''), 144.01 (C-6''),

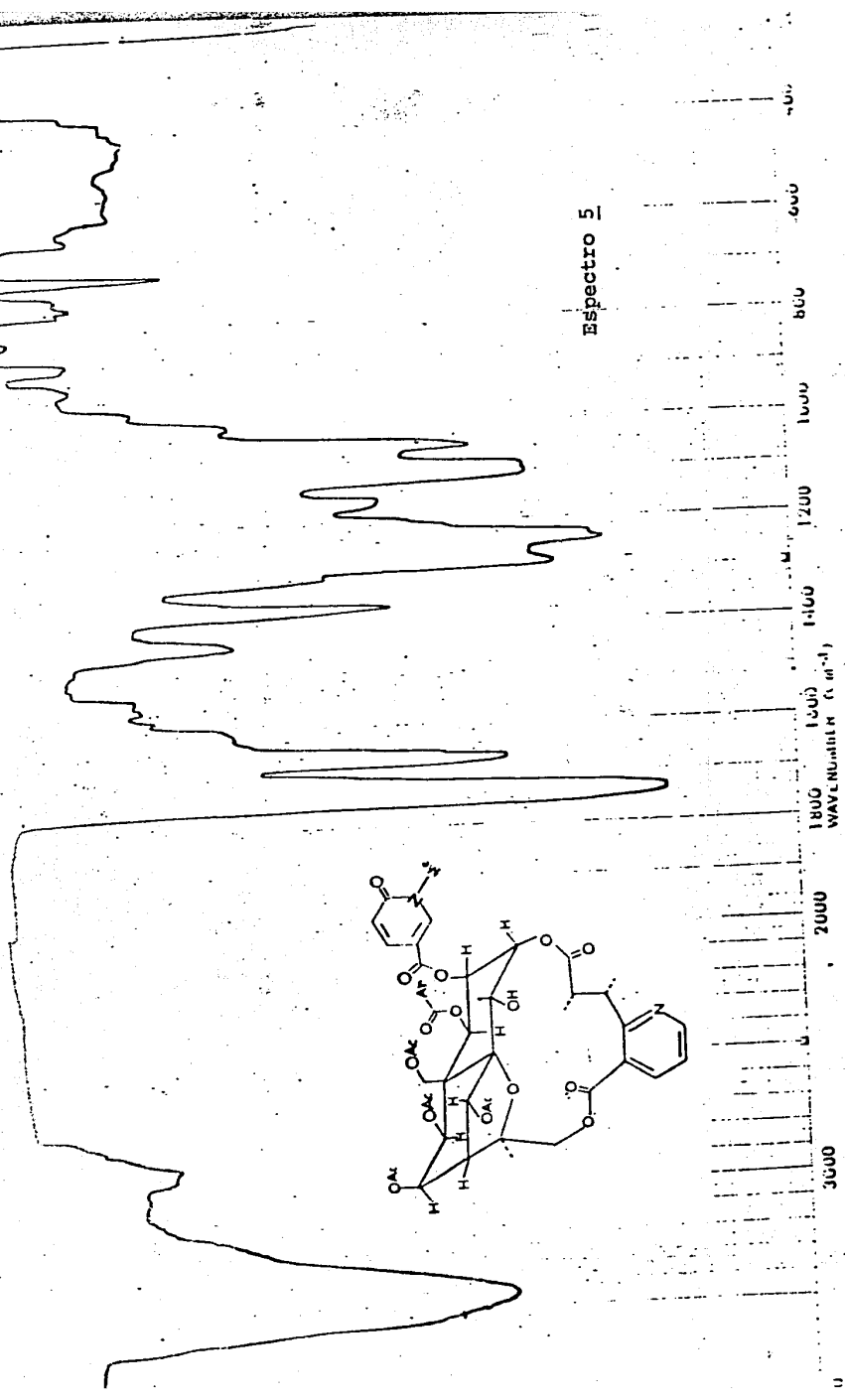
151.58 (C-6'), 162.30 (C-2''), 165.38 (C-2'),

173.89 (C-12'), 163.01, 164.39, 168.55,

168.86, 169.89, 169.96, 171.12 (7 x CO)

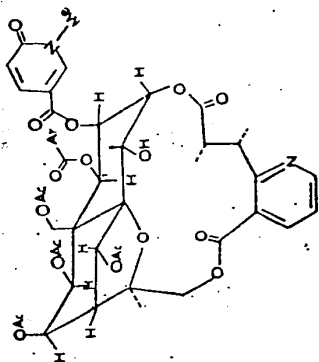
129.47 (C-3''', 5''), 133.59 (C-4'').

Espectro 5

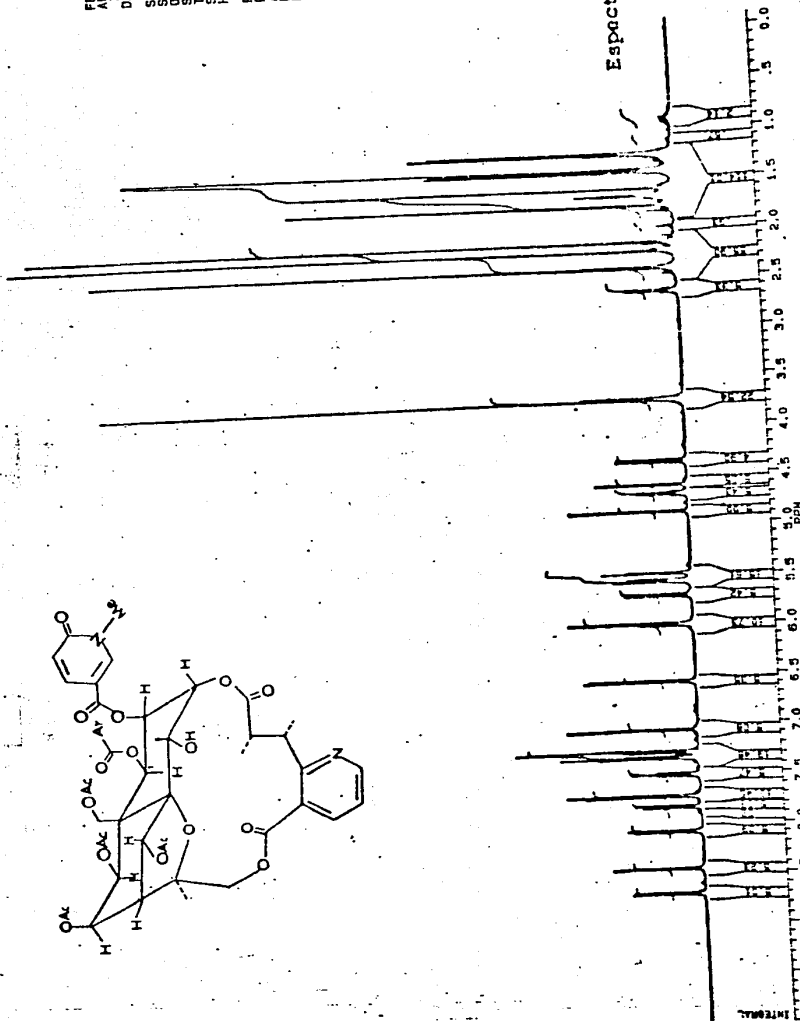




FB0005.110
AU PROT:
DATE: 8-2-89
SF 165 500.135
Q1 197940.000
S1 32768
TD 32768.518
HZ/PT 8008.482
P4 0.0
AD 0.0
RG 18
NS 100
TE 300
FM 40100
D2 -3600.000
DP 65L P4
LB -500
GB 32.00
C4 26.00
F1 10.000P
F2/CM 157.648
PI4/CM 316
SR 5416.39



Espectro 6





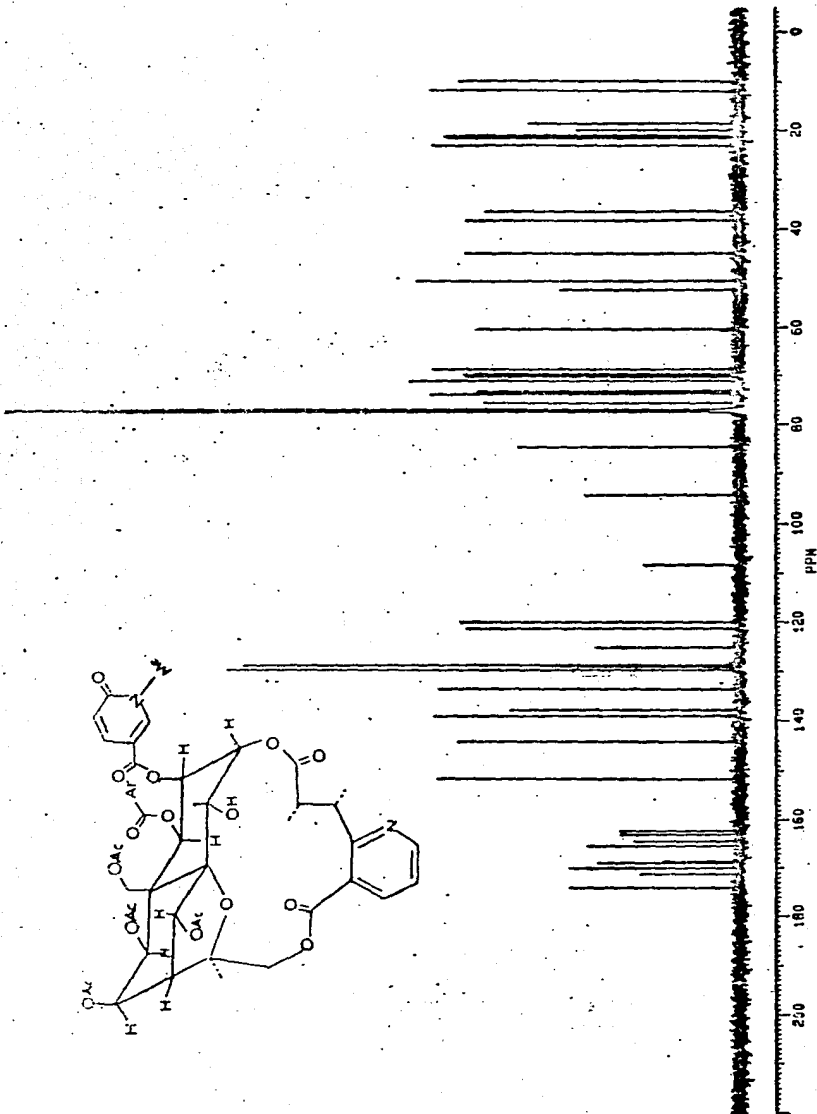
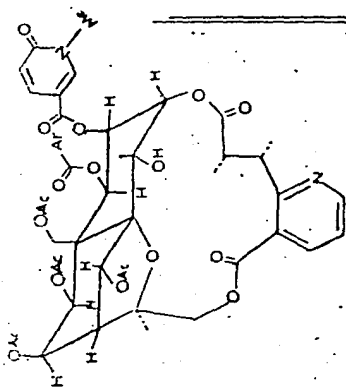
FB0815.110
 AU PROG:
 X02-AU
 DATE 6-2-89
 SF 125.759
 SY 93.0
 O1 -3600.000
 T1 32788
 SK 29411.765
 HZ/PT 1.795

PM 0.0
 AU 0.557
 RG 800
 NS 10000
 TE 300

FM 36800
 O2 7940.000
 DP 16L00

LB 1.000
 CB 32.00
 CV 14.00
 FI 220.002P
 L1/CM 887.533P
 PPM/CM 7.531
 SR -16851.81

Espectro 7



110 en los espectros de masas (IQ y FAB), fueron fácilmente asignables a la porción evonínica del compuesto (Crombie, et al., 1979; 1986; Shizuri, et al., 1972; 1973; Boxter, et al., 1979).

- b) El sistema ABX [conformado por las absorciones a δ 8.47 (d) 7.84 (dd) y 6.57 (d)] y el singulete a δ 3.73 presentes en el espectro de RMNP en conjunto con los fragmentos de m/z 154, 136 y 110 observados en los espectros de masas (IQ y FAB) eran consistentes con la presencia en la molécula de un 5-carboxi-N-metil-2-piridonilo. En el espectro de RMN¹³C las señales para este sustituyente se observaron a δ 162.30, 144.0, 138.94, 108.14, 119.86 y 38.18 (Kuo, et al., 1989).
- c) Las restantes señales aromáticas observadas a δ 7.73 (dd), 7.51 (t) y 7.34 (t) y a δ 128.88, 128.51, 129.47 y 133.59 en los espectros de RMNP y RMN¹³C, respectivamente. Así, como el fragmento de m/z 123 del espectro de masas (IQ) eran congruentes con un grupo benzoato. En las Figuras 9 y 10; se ilustran las resonancias observadas en RMNP y fragmentos de masas indicados en los incisos a, b y c.
- d) La presencia en el espectro de RMNP de las señales características para los hidrógenos H-11, H-12, H-14, H-15 y OH-4 de la porción sesquiterpénica [δ 4.36 y 5.71 (ABc), 1.58 (s), 1.75 (s), 3.72 y 6.0 (ABc), 4.59 (s), respectivamente].

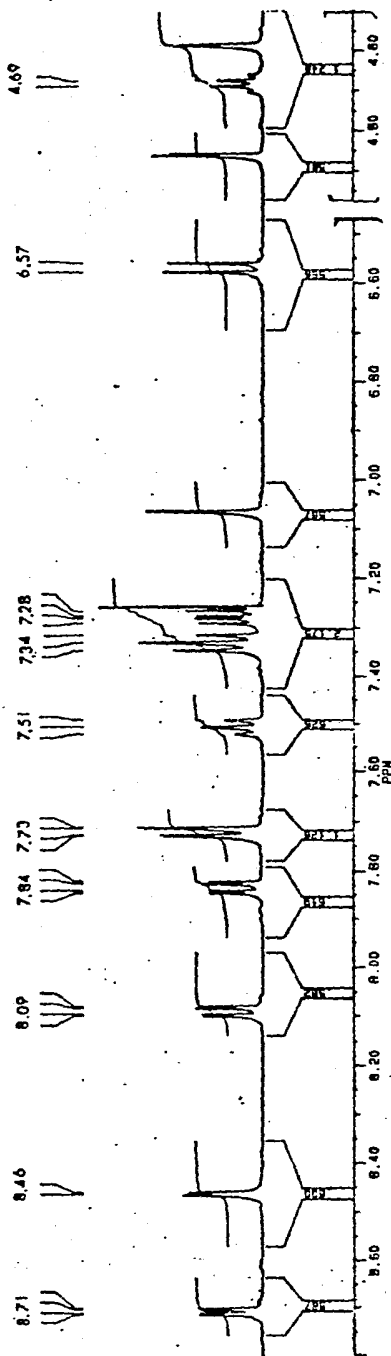
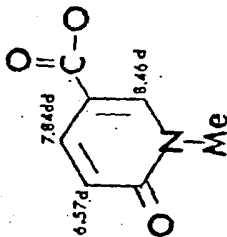
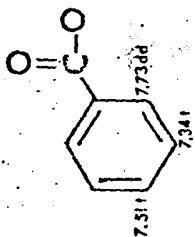
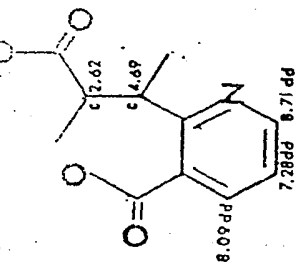
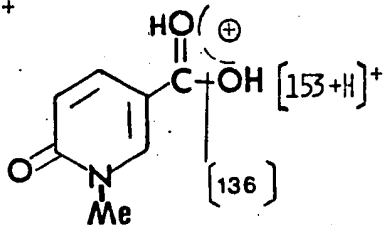
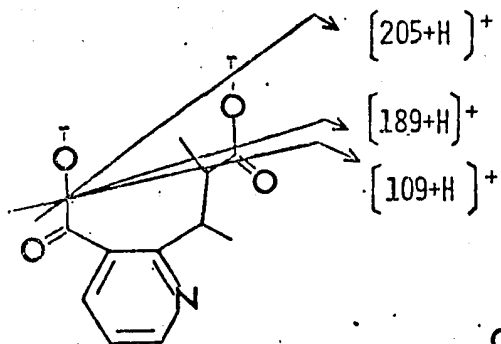


Figura 9. Conjunto de señales del espectro de RMNP de 74, asignables a los residuos evoninatos, 2-piridonilo y benzoato.

EMFAB



EMIQ

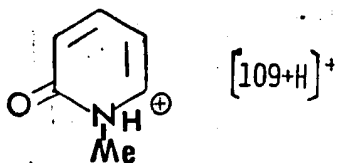
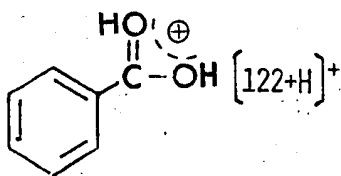
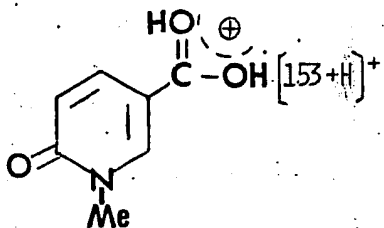
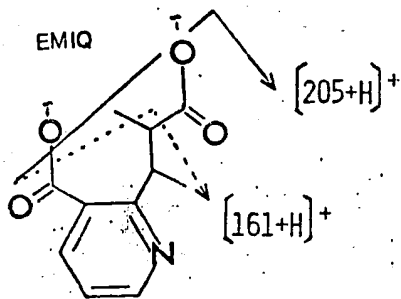


Figura 10. Fragmentos de masas (EMIQ y FAB) indicados en los incisos a, b y c.

En el espectro de RMN¹³C se observaron también las señales para los carbonos correspondientes (δ 70.31, 18.50, 23.18, 60.33 y 69.92 (Crombie, *et al.*, 1979; Baxter, *et al.*, 1979; Crombie, *et al.*, 1986).

e) Finalmente, el espectro de RMNP mostró señales para cuatro acetatos [δ 2.39 (s), 2.22 (s), 2.13 (s) y 1.38 (s)].

La disposición y estereoquímica de los sustituyentes en la parte sesquiterpénica se estableció mediante la comparación de los desplazamientos químicos observados en el espectro de RMNP (Espectro 6) para los hidrógenos geminales de las cinco funciones oxigenadas con aquellos descritos en la literatura para una serie de compuestos relacionados y de acuerdo a la información proporcionada por los experimentos de doble resonancia (Figura 15), COSY (Espectro 8), HETCOR (Espectro 9) y Rayos X.

Las conclusiones más importantes derivadas de las estrategias antes mencionadas fueron las siguientes:

a) Que en las posiciones C-5, C-7, C-8 y C-11 se encontraban los cuatro acetatos se determinó por la comparación con los modelos 59, 69 y 72. Como se puede apreciar en la Tabla 13 los desplazamientos químicos a δ 7.07(s), 5.55(dd), 5.48 (d) y 4.36, 5.71(ABc) observados para el compuesto 74 se encontraban en perfecta armonía con las señales correspondientes para los hidrógenos H-5, H-7, H-8 y H-11 de los modelos antes mencionados. El experimento de doble resonancia fue consistente con estas conclusiones, ya que al irradiar el doblete a δ

5.48(H-8), la señal doblete de dobletes a δ 5.55(H-7) se simplificó.

TABLA 13. Comparación de los desplazamientos químicos descriptos para los hidrógenos de la porción sesquiterpénica de los compuestos 59, 69 y 72 con los observados para el compuesto 74.

HIDROGENO	COMPUESTO			
	<u>59</u>	<u>69</u>	<u>72</u>	<u>74</u>
H-1	5.55(d)	5.90(d)	5.67(d)	5.99(d)
H-2	5.23(dd)	5.36(dd)	5.48(dd)	5.57(dd)
H-3	4.72(d)	4.80(d)	4.78(d)	4.87(d)
H-5	7.02(s)	7.09(s)	7.04(s)	7.07(s)
H-6	2.33(d)	2.37(d)	2.38(d)	2.37(d)
H-7	5.51(dd)	5.53(dd)	5.54(dd)	5.55(dd)
H-8	5.34(d)	5.43(d)	5.42(d)	5.48(d)
H-11	4.5, 5.13 (ABC)	4.70, 5.34 (ABC)	4.16, 5.54 (ABC)	4.36, 5.7 (ABC)
H-15	3.7, 5.94 (ABC)	3.72, 5.95 (ABC)	3.72, 5.98 (ABC)	3.72, 6.0 (ABC)

- b). Una vez ubicados los cuatro acetatos en las posiciones C-5, C-7, C-8 y C-11 era entonces claro que los dos sustituyentes aromáticos se encontraban localizados en los carbonos C-1 y C-2.
- c) Que el grupo benzoato era el sustituyente en C-1 y no el 5-carboxi-2-piridonilo se estableció utilizando como modelos los compuestos 69 y 72. Como se puede apreciar en la Tabla 13 los desplazamientos químicos a δ 5.99(d) y 5.57(dd) observados para el compuesto 74 fueron casi idénticos a los correspondientes con el H-1 en el compuesto 69 y H-2 en el compuesto 72. Las asignaciones de estos hidrógenos fue confirmada por los experimentos de doble resonancia y COSY. En el caso del primero al irradiar el doblete a δ

5.99(H-1), el doblete de dobletes a δ 5.57(H-2) se simplificó. En el segundo caso, la señal a δ 5.99(H-1) correlacionó como era de esperarse con el doblete de dobletes a δ 5.57(H-2) y a su vez esta señal correlacionó con el doblete a δ 4.87(H-3).

Debe de mencionarse que la totalidad de las resonancias de ^{13}C fueron asignadas mediante experimentos de DEPT y HETCOR (Espectros 10 y 9) y todas las asignaciones fueron consistentes con las descritas para compuestos relacionados (Crombie, et al., 1979; 1986; Baxter, et al., 1979; Kuo, et al., 1989).

Finalmente, la confirmación de la estructura propuesta para el compuesto 74 se obtuvo mediante estudios de difracción por Rayos X. En la Figura 12 se observa que el grupo benzoato en C-1 y el acetato en C-8 se encuentran paralelos entre sí. La disposición relativa de los dos grupos permite entonces que la zona de protección del anillo aromático en C-1 ejerza un efecto diamagnético sobre el acetato en C-8 (δ 1.38).

En conclusión, los parámetros físicos y espectroscópicos mostrados permitieron establecer la estructura 74 para la hipocrateína I, un nuevo producto natural.

1.4.1.6 Identificación de la hipocrateína II, 75.

El compuesto 75 presentó características físicas y espectroscópicas muy similares a las de la hipocrateína I.

Estas propiedades y la estructura del compuesto se indican en la tabla 14.

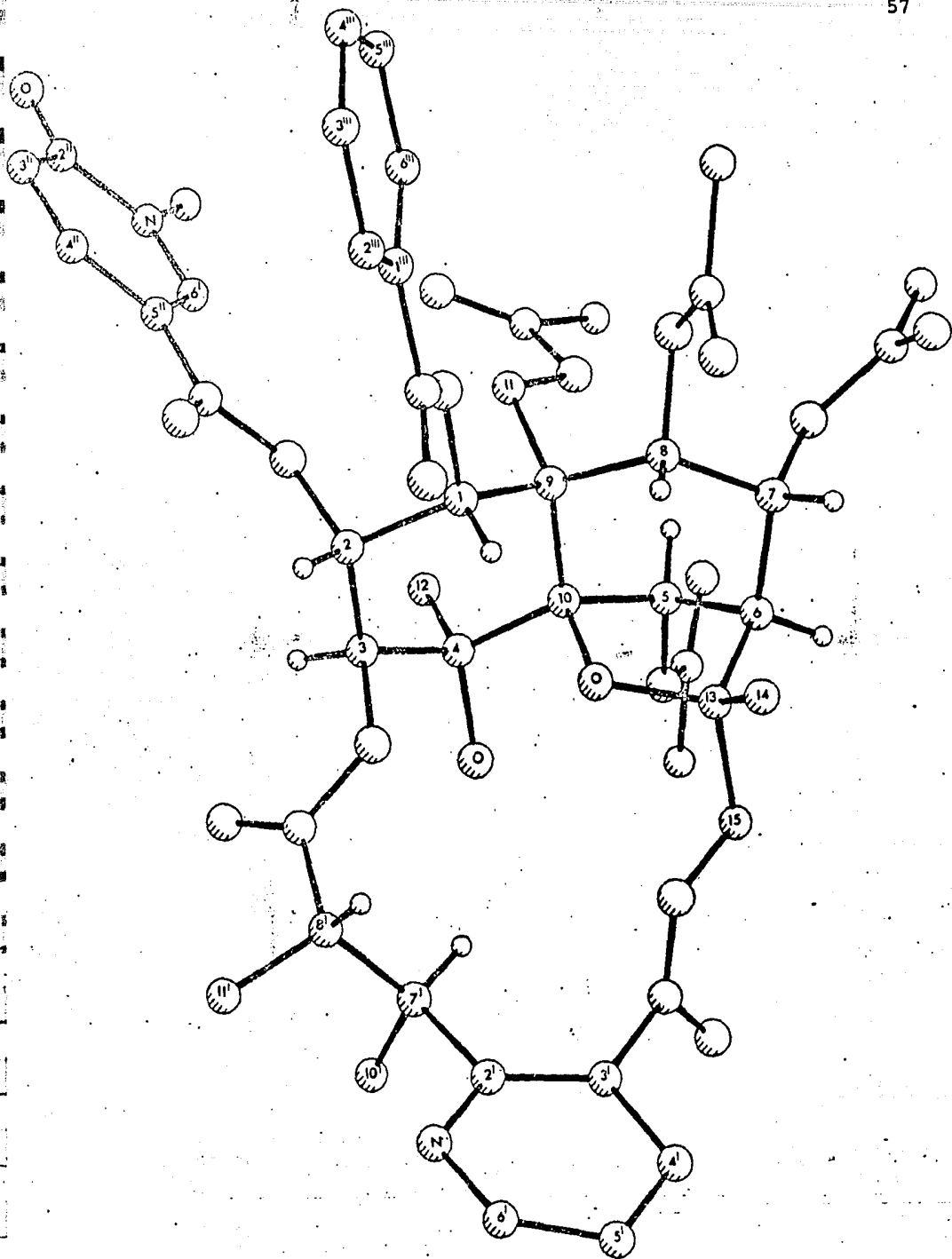


Figura 12. Proyección estereoscópica de la hipocrateína I

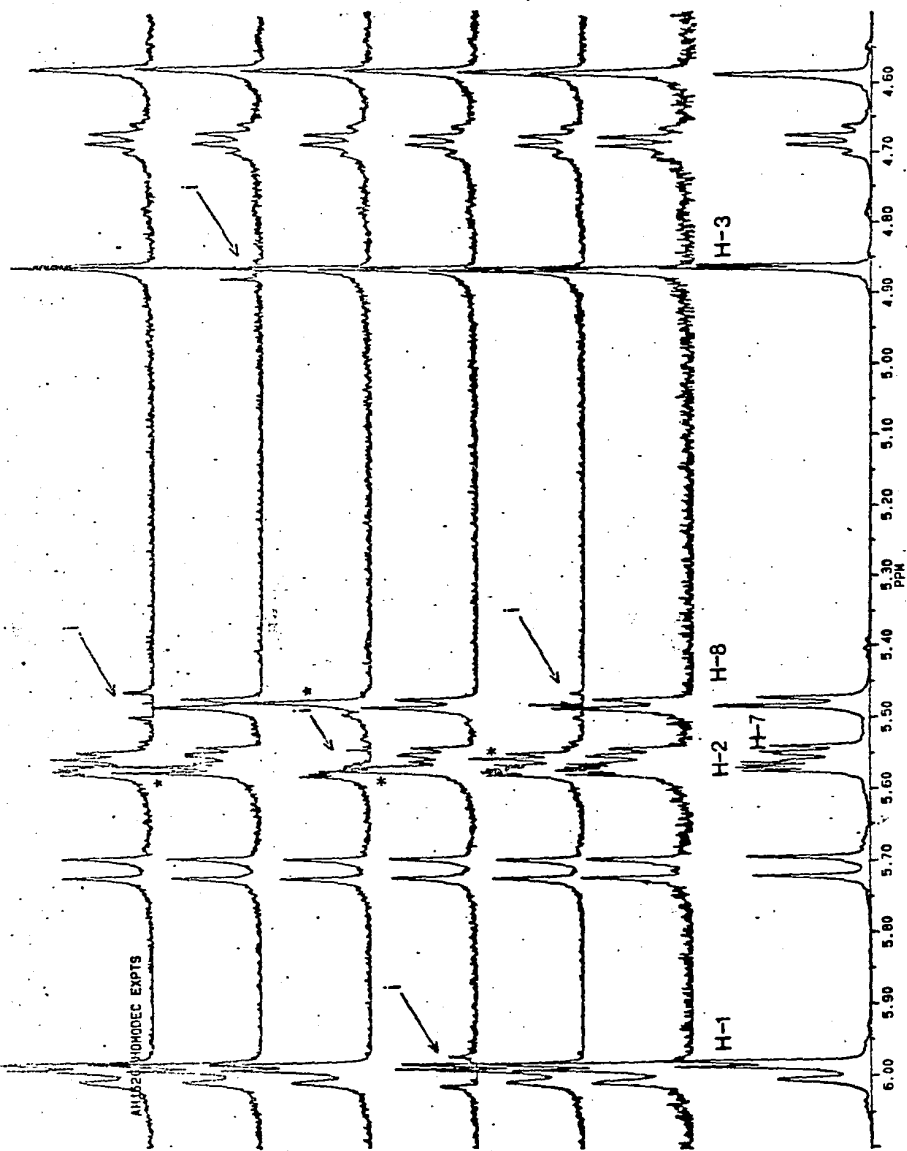
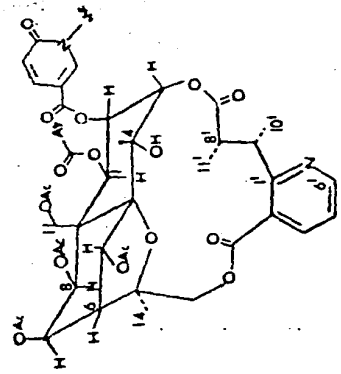
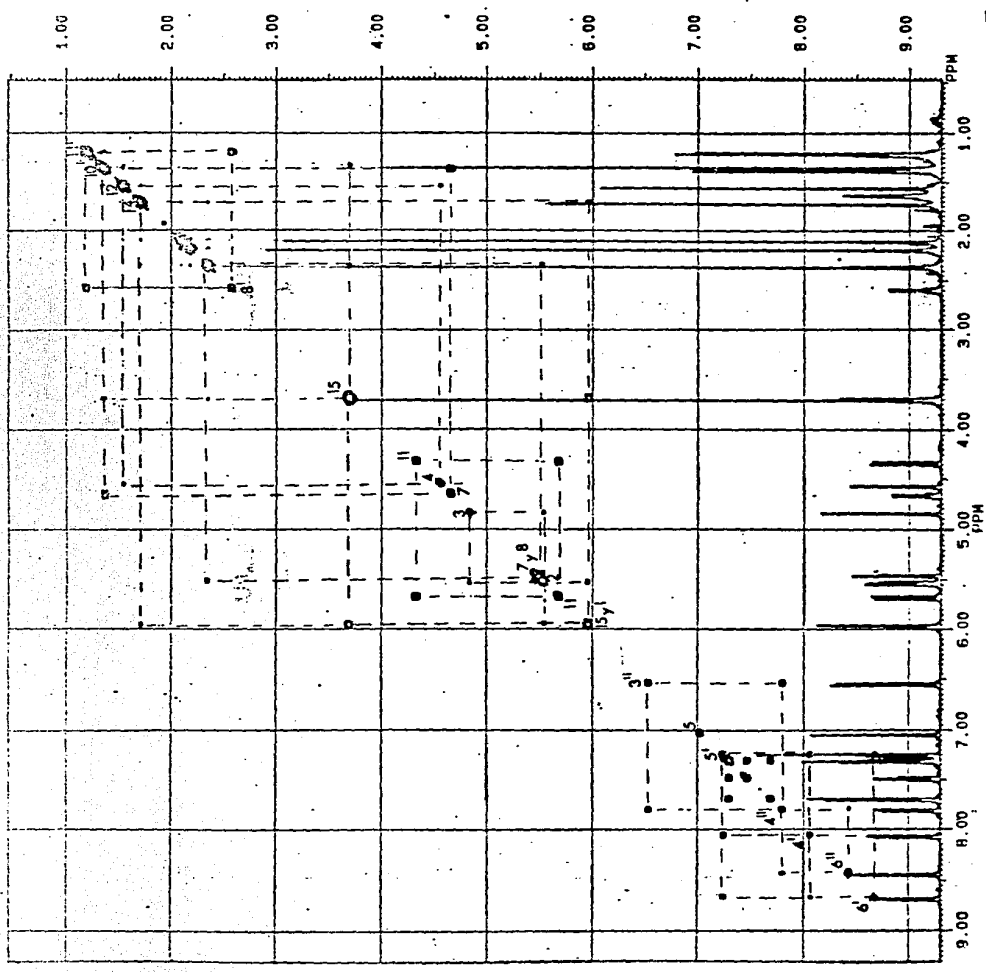


Figura 11. Experimentos de doble resonancia para la confirmación de las asignación de los hidrogenos H-1, H-2, H-3, H-7 y H-8.



COSY.CHX
AU PROB:
COSY AUR
DATE 13-2-89
S12 2048
S13 5024
S14 4424.778
S15 2212.389
NDD 1

MDR2 S
MDM1 S
SSB2 0
WCE1 0
WCE2 M
PLIN ROW: 9.304P
F1 F2 .466P
AND COLURIC
F1 F2 9.304P
F1 F2 .466P
D1 1.000000
D2 9.289
D3 .000000
D4 8.150
RD 0.0 0.0
PH 143.80
DE 4
MG 2
D9 512
NE 2
IN .0002280

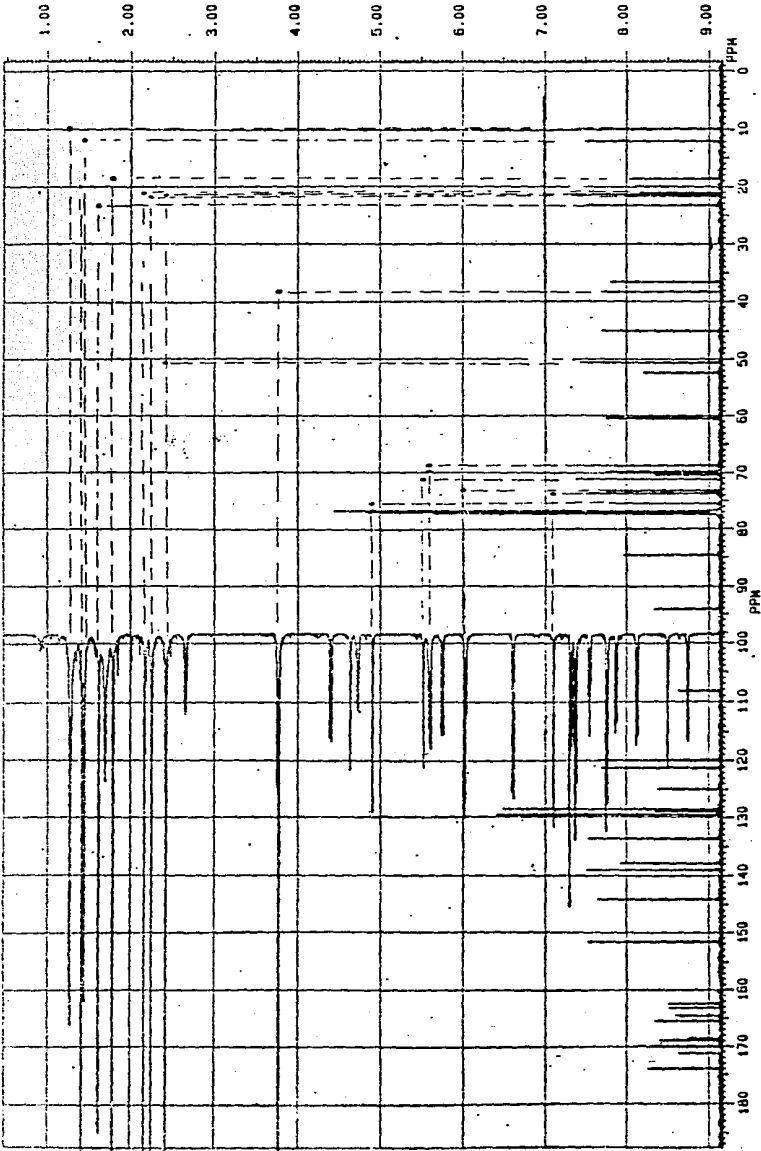




HETCON.SMX
AU PROG:
XHCORR.AMR
DATE 13-2-89

SI2 4086
SI1 1684
SN2 23809.524
SN1 2177.700
ND0 2

MMR2 G
MMR1 S
SIS 0
SIS 0.0
SSB1 0
MC2 M
PLM ROM: 187.556P
F2 187.556P
AND COLUMN: F1 9.152P
F2 .452P
D1 2.0000000
S1 0H
P1 11.50
D0 .0000030
F4 .0000000
F3 .0000000
F2 6.00
D4 .0000000
S2 16H
P4 0.0
DE 28.80
NS 4
DS 102.2
ME 15.0
IN .0001148



Spectro 9



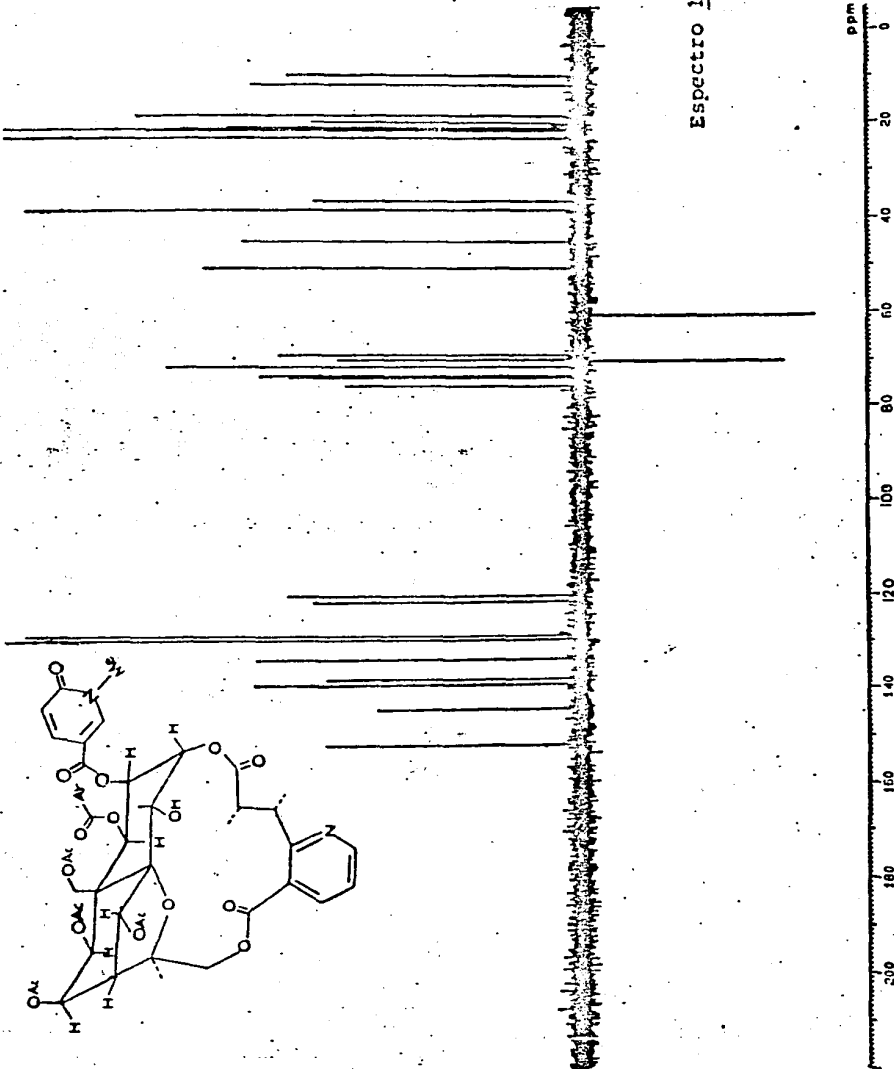
F80825.110
 AU PROB:
 X09-AU
 DATE 8-2-88

SF 125.759
 SY 93.0
 O1 -3600.000
 S1 32768
 S0 28411.765
 HZ/PT 1.795

FM 0.0
 RD 0.0
 AD 0.557
 RB 800
 NS 3000
 TE 300

FM 36800.000
 O2 7940.000
 DP 161.00

LB 1.000
 GB 0.0
 CX 32.00
 CY 250.00
 F2 4.903P
 HZ/CM 884.224
 PPM/CM 7.031
 SR -16831.61



Espectro 10.

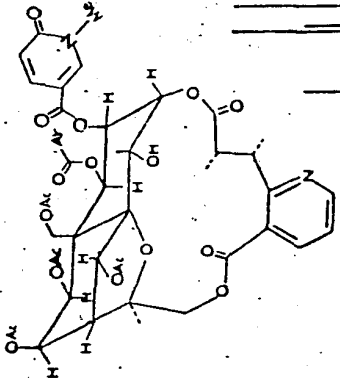
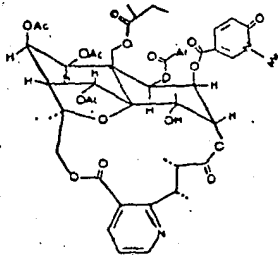


TABLA 14. Constantes físicas y espectroscópicas de la hipocrateína II 75.

FM: 1002

IR ν_{KBr} : 3600-3200, 3200-3000, 3000-2850, 1750
(sa), 1675, 1615, 1560; 1430, 1360, 1230, 1150,
1100



RMP (300MHz, δ CDCl_3): 1.0-1.37 (8H, m), 1.23 (Spectro 11)
(3H, d, J=7.0, Me-11'), 1.38 (3H, s,
AcO-8), 1.41 (3H, d, J=7, Me-10'), 1.58
(3H, s, Me-12), 1.75 (3H, s, Me-14), 2.13 (3H,
s, AcO-7), 2.22 (3H, s, AcO-5), 2.43 (1H, d,
J=4.0, H-6), 2.62 (1H, c, J=7, H-8'), 2.96
(1H, se, J=7), 3.72 y 6.0 (2H, Abc, J=9, H-15),
3.73 (3H, s, Me-N), 4.38 y 5.68 (2H, Abc,
J=13.3, H-11), 4.62 (1H, s, OH-4), 4.68 (1H, c,
J=7, H-7'), 4.87 (1H, d, J=2.3, H-3), 5.47 (1H,
d, J=5.7, H-8), 5.5-5.6 (2H, m, H-2 y H-7),
6.05 (1H, d, J=4.0, H-1), 6.58 (1H, d, J=9.5,
H-3''), 6.94 (1H, s, H-5), 7.28-7.38 (1H, m,
H-5'), 7.34 (2H, t, benzoato), 7.52 (1H, t,
benzoato), 7.74 (2H, dd, benzoato), 7.85
(1H, dd, J=2.5, 9.5, H-4''), 8.09 (1H, dd,
J=1.8, 7.7, H-4'), 8.5 (1H, d, J=2.5, H-6''),
8.72 (1H, dd, J=1.8, 4.8, H-6'),

RMP¹³C (300MHz, δ CDCl_3): 9.78 (C-10'), 11.83 (Spectro 11)
(C-11'), 18.52 (C-12), 19.08, 19.73, 29.68,
33.99 (2-metil-butiroxi), 19.85 (AcO-8), 20.91
(AcO-5), 21.61 (AcO-1), 23.15 (Me-14), 36.36
(C-7'), 38.11 (C-1''), 44.94 (C-8'), 50.39
(C-6), 52.35 (C-9), 60.54 (C-15), 68.78 (C-7),
69.70 (C-2), 69.86 (C-4), 70.34 (C-11), 71.01
(C-8), 73.09 (C-1), 73.95 (C-5), 75.42 (C-3),
84.38 (C-13), 93.79 (C-10), 108.2 (C-5''), 119.83
(C-3''), 121.16 (C-5'), 124.94 (C-3'), 128.52
(C-2''), C-6''), 128.79 (C-1''), 129.47 (C-3''),
5''), 133.61 (C-4''), 137.80 (C-4'), 139.02
(C-4''), 144.04 (C-6''), 151.56 (C-6'), 162.28
(C-2''), 165.31 (C-2'), 173.88 (C-12'), 163.05,
164.46, 168.56, 168.61, 169.81, 170.07, 178.14
(7 x C=O)

A.E.:

Teor.: C_{61.07%} H_{5.78%} N_{2.79%}

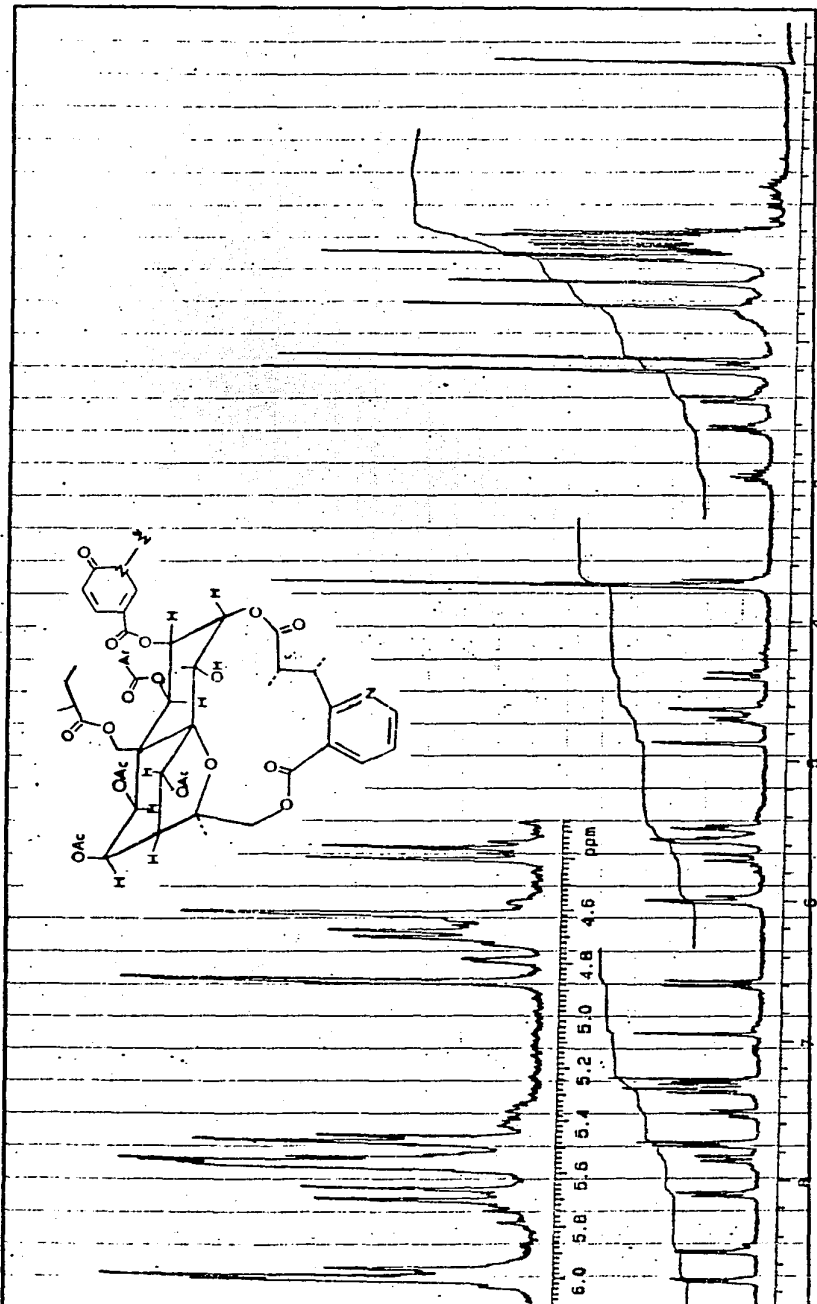
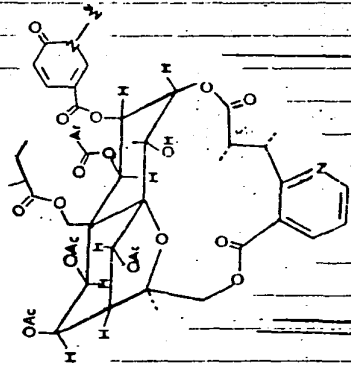
Exp.: C_{60.99%} H_{5.59%} N_{2.81%}



Espectro II.

Exp. 4. 80

0213



ppm

INTEGRAL

EXPERIMENT

PHOTOPROCESSING

RECORDED

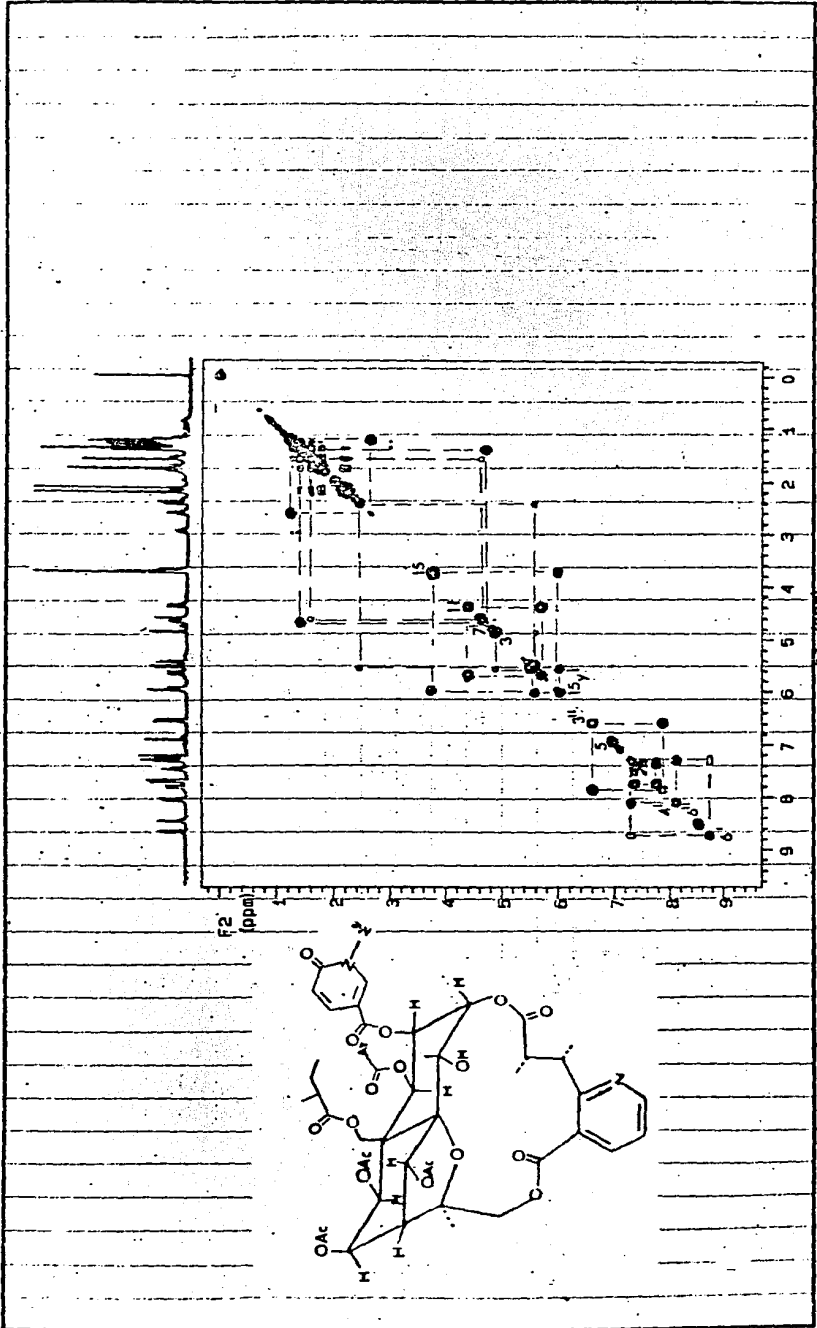
PRINTED

Name: _____
 Date: _____
 Title: _____
 Author: _____
 Editor: _____
 Reviewer: _____
 Date: _____
 Title: _____
 Author: _____
 Editor: _____
 Reviewer: _____
 Date: _____



For information contact:
NIST
Gaithersburg, MD 20899
Tel: 301-975-5000
Fax: 301-975-2850

Espectro 12.



129911

Name: 129911
 Lab: MLT/MS
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Operator: MS

Sample: 129911
 Concentration: 0.17

Acquisition: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

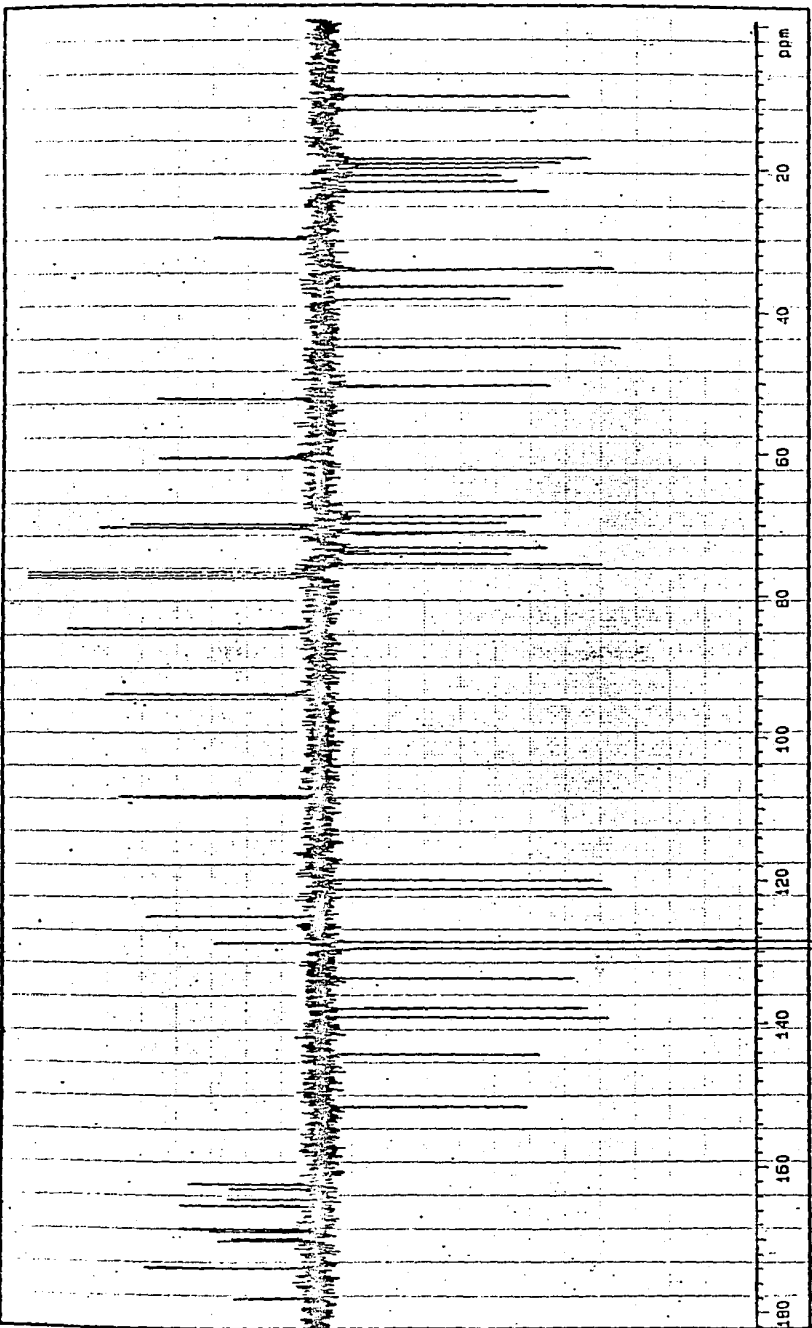
Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

Name: 129911
 Date: 10/10/88
 Time: 10:00
 Instrument: FT-80A
 Pulse prog: zgpg30
 Processing: zgpg30
 Reference: 0.17
 Name: 129911

129911



Espectro 13.

LABELL

Nome:
 Data:
 Temperatura: °C
 Solvente:
 CD13

Integración:
 Escala:
 Pico:
 Frecuencia: MHz
 Resolución: Hz
 Pico:
 Frecuencia: MHz
 Resolución: Hz

Nombre:
 Marca:
 Modelo:
 Número de serie:
 Fecha de compra:
 Precio:
 Valor:

Modelo:
 Marca:
 Modelo:
 Número de serie:
 Fecha de compra:
 Precio:
 Valor:

Los espectros de RMNP (Espectro 11) y RMN^{13}C del compuesto 75 resultaron casi idénticos a los obtenidos para hipocrateína I. El análisis detallado de los mismos permitió claramente establecer que este alcaloide difería de la hipocrateína I únicamente en el sustituyente en C-11; en este caso el residuo en este centro fue caracterizado como el 2-metilbutiroxilo, en lugar del acetoxilo. En el espectro de RMNP las resonancias para el 2-metilbutiroxilo se observaron a δ 2.95 (m) y 1.0-1.37 (m), en tanto que en el espectro de RMN^{13}C se apreciaron a δ 33.99, 29.68, 19.73 y 19.08.

Con base en las consideraciones anteriores, se propuso la estructura 75 para la hipocrateína II, otro nuevo alcaloide de tipo evonínico.

1.4.1.7 Identificación de la hipocrateína III, 76.

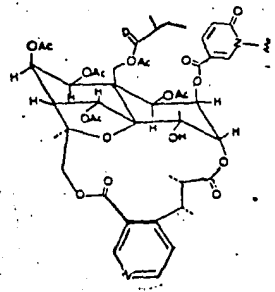
El compuesto 76 se aisló como un sólido amorfo de color blanco y soluble en cloroformo. En la Tabla 15 se incluyen sus constantes espectroscópicas.

Al igual que en los compuestos previamente discutidos los espectros de RMNP (Espectro 14) y RMN^{13}C (Espectro 15) del producto 76 presentaron las señales características de la porción sesquiterpénica de los alcaloides de tipo evonínico (Crombie, *et al.*, 1979; 1986; Shizuri, *et al.*, 1972; 1973). En esta ocasión las funciones hidroxílicas estaban esterificadas por cuatro acetatos (C-1, C-5, C-7 y C-8 ,

TABLA 15. Constantes físicas y espectroscópicas de la Hipocrateína III 76.

FM: 940

IR ν_{max}^{KBr} : 3600-3200, 3100-3000, 3000-2850, 1700 (sa), 1650, 1580



RMNP (300MHz, δ $CDCl_3$): 1.0-1.4 (8H, m), 1.20 (3H, d, J=7.0, Me-11'),

Espectro 14

1.38 (3H, d, J=7, Me-10'), 1.55 (3H s, Me-12), 1.62 (3H, s, Me-14), 1.8 (3H, s, AcO), 1.95 (3H, s, AcO), 2.20 (6H, s, AcO), 2.45 (1H, d, J=4.0, H-6), 2.75 (1H, c, J=7, H-8'), 3.02 (1H, se, J=7), 3.6 y 6.04 (2H, ABC, J=9, H-15), 3.69 (3H, s, Me-N), 4.24 y 5.52 (2H, ABC, J=13.3, H-11), 4.71 (1H, c, J=7, H-7'), 4.79 (1H, d, J=2.3, H-3), 4.94 (1H, OH-4), 5.42 (1H, d, J=5.7, H-8), 5.47-5.6 (2H, m, H-2 y H-7), 5.66 (1H, d, J=4.0, H-1), 6.59 (1H, d, J=9.5, H-3''), 6.93 (1H, s, H-5), 7.38 (1H, d, J=5.1, H-5'), 7.89 (1H, dd, J=2.5, 9.5, H-4''), 8.46 (1H, d, J=2.5, H-6''), 8.71 (1H, d, J=5.1, H-6'), 9.0 (1H, s, H-2').

^{13}C (300MHz, δ $CDCl_3$): 9.98 (C-10'), 11.13 (C-11'), 18.48 (C-12), 18.88, 19.34, 29.69, 33.98 (2-metilbutiroxi), 19.46 (AcO-), 20.41 (AcO-), 20.49 (AcO-5), 21.59 (AcO-), 22.92 (Me-14), 34.02 (C-7'), 38.08 (Me-N), 45.65 (C-8'), 50.55 (C-6), 51.82 (C-9), 60.6 (C-15), 68.40 (C-7), 69.15 (C-2), 70.09 (C-4), 70.49 (C-11), 70.61 (C-8), 73.21 (C-1), 73.95 (C-5), 75.66 (C-3), 84.39 (C-13), 93.90 (C-10), 108.11 (C-5''), 119.79 (C-3''), 121.55 (C-5'), 124.6 (C-3'), 139.02 (C-4''), 144.13 (C-6''), 150.82 (C-6'), 152.84 (C-2'), 156.48 (C-4'), 162.55 (C-2''), 163.05, 167.97, 168.97, 169.68, 169.80 (5 x C=O), 173.46 (C-12'), 176.53, 178.28 (2 x C=O)

Espectro 15

A.E.:

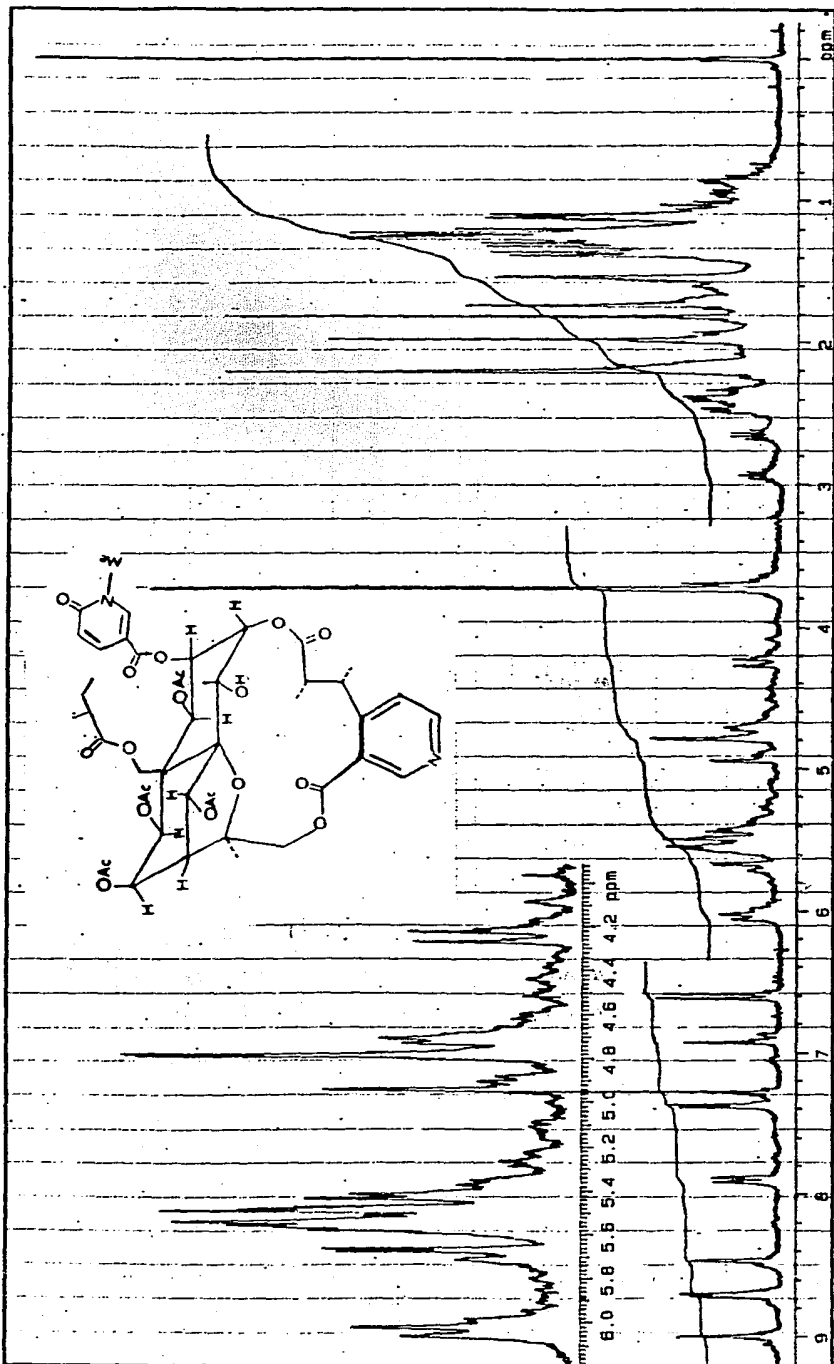
Teor.: C_{58.66%} H_{5.95%} N_{2.97%}
 Exp.: C_{58.71%} H_{5.95%} N_{2.98%}

un 2-metilbutirato (C-11) y un 5-carboxi-N-metil-2-piridonilo (C-2). Sin embargo, el compuesto difería de los anteriores en la naturaleza del anillo bislactónico, el cual contenía el ácido 3(3-carboxi-4-piridil)-2-metil-butírico, en lugar del ácido evonínico. La observación más importante que condujo a esta conclusión fue la presencia de las absorciones a δ 9.0 (s), 8.71 (d) y 7.38 (d) en el espectro de RMNP, las cuales eran asignables a un ácido piridin carboxílico, 3',4'-disustituido. En los otros alcaloides 74 y 75, el patrón de sustitución observado para el ácido de la bislactona era congruente, como ya se mencionó, con las descritas para los evonínicos.

La disposición y estereoquímica de los sustituyentes en el euoniminol, se estableció con base en los mismos criterios previamente discutidos para la hipocrateína I.

Así tenemos que:

- a) En C-2 se encontraba el 2-piridonilo se dedujo por comparación del desplazamiento químico observado para el hidrógeno H-2 (δ 5.47) en el compuesto 76 con el correspondiente en los compuestos 72, 74 y 75 (Ver Tablas 12, 14 y 16).
- b) La ubicación de tres grupos acetoxilo en C-5, C-7 y C-8 y del metilbutirilo en C-11 se hizo al comparar los desplazamientos químicos observados para los hidrógenos H-5, H-7, H-8 y H-11 en el espectro de RMNP de la Hipocrateína II (Ver Tabla 14). Por lo tanto, la propuesta anterior permite ubicar al acetato adicional en la posición C-1.



ESPECTRO 14.

NAME: _____

FE: _____

LAB: _____

AL: _____

DATE: _____

LAB ID: 6861

TEMP: _____ °C

SOLVENT: _____

CONC: _____

INSTRUMENT: _____

PROB/PROCESSING: _____

IN: _____ MHz

EX: _____ MHz

CD: _____

IR: _____ cm⁻¹

UV: _____ nm

MS: _____

WGT: _____ mg

ANALYST: _____

DATE: _____

TIME: _____

RECORD: _____

SCALE: _____

UNIT: _____

TYPE: _____

NO: _____

DATE: _____

TIME: _____

NO: _____

DATE: _____

TIME: _____

NO: _____

DATE: _____

TIME: _____

NO: _____

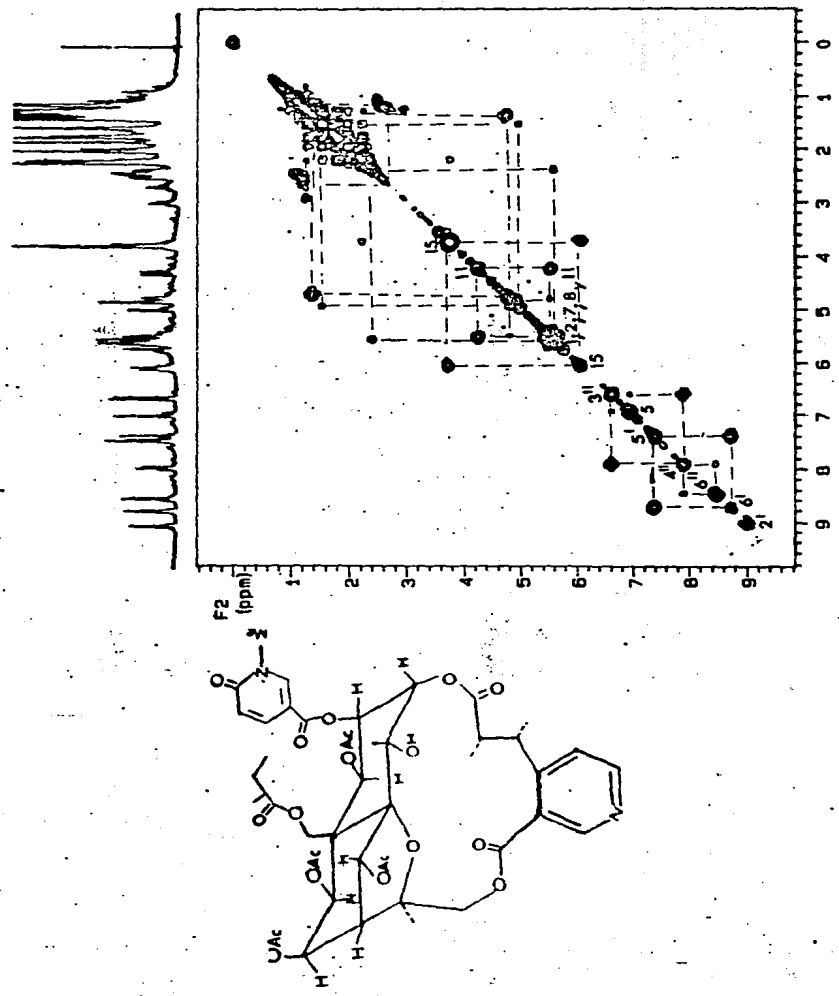
DATE: _____

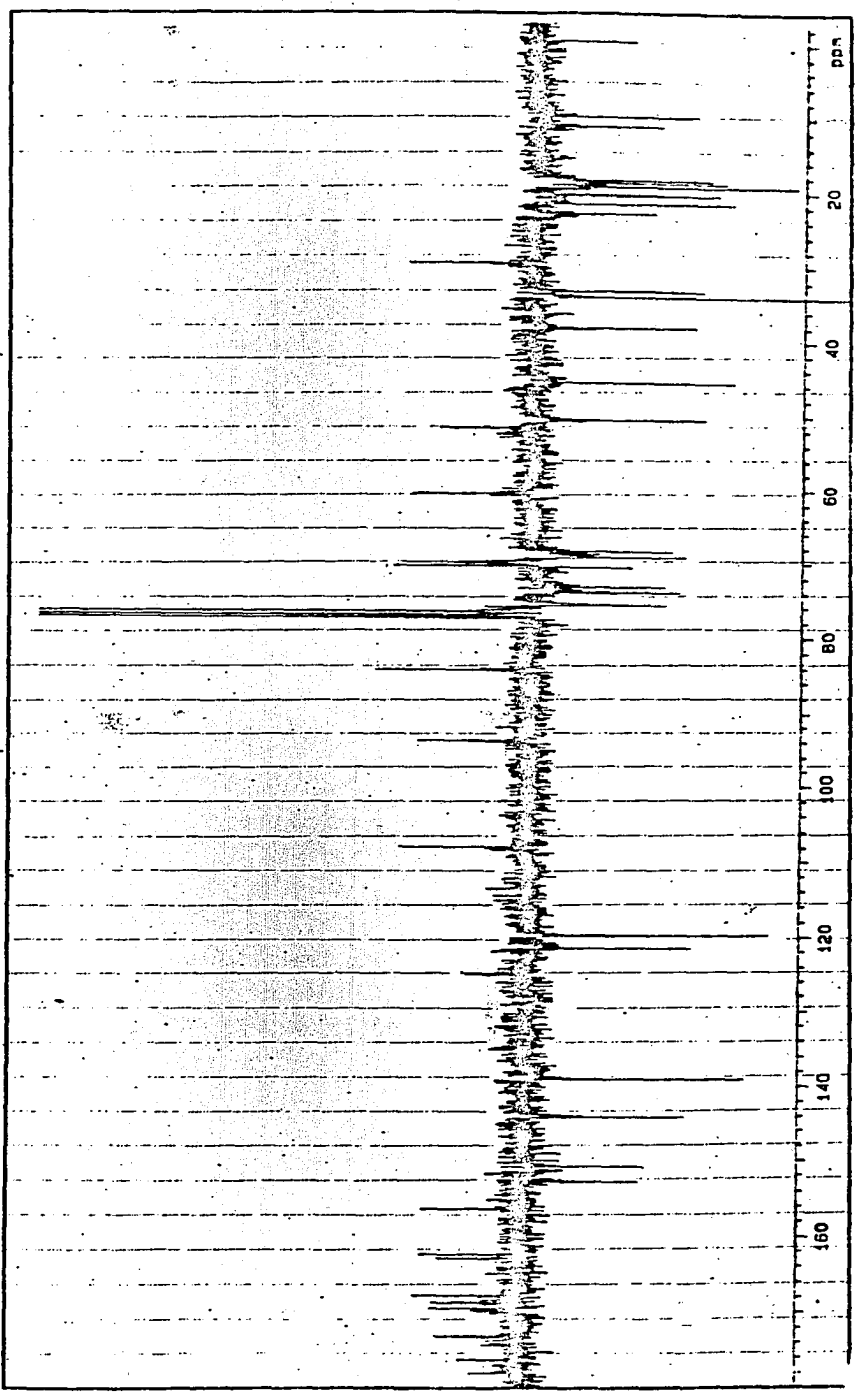
TIME: _____

NO: _____

DATE: _____

TIME: _____





c) Por razones de tipo biogénético y de acuerdo a los desplazamientos químicos observados tanto en los espectros de RMNP y de RMN^{13}C , era evidente que el ácido 3-(3-carboxi-4-piridil)-2-metilbutírico formaba la macrolactona con los hidroxilos ubicados en las posiciones C-3 y C-15, como en los compuestos 74 y 75. Finalmente, cabe mencionar que las asignaciones propuestas para los hidrógenos de la estructura 76 se confirmaron mediante experimentos de tipo COSY (Espectro 16).

En resumen, las evidencias presentadas permiten proponer la estructura 76 para la hipocrateína III, la cual resulta ser un nuevo producto natural. Es importante mencionar que la hipocrateína III es el primer alcaloide de tipo sesquiterpénico que contiene el ácido 3-(3-carboxi-4-piridil)-2-metilbutírico. Como ya se indicó en la sección introductoria la macrolactona, de este tipo de alcaloides se puede formar con los ácidos evonónico, isoevonínico, wilfordínico y 3(3-carboxi-2-piridil)-2-metil-but-3-enoico.

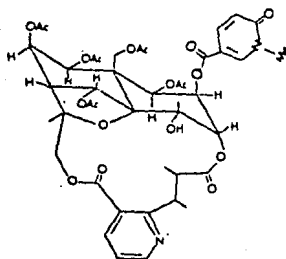
1.4.1.8 Identificación de la emarginatina A 72.

El compuesto 72 se aisló como un sólido de color blanco y soluble en cloroformo. Sus constantes físicas y espectroscópicas se resumen en la Tabla 16.

El análisis global de los datos de la Tabla 16 permitieron identificar a este sólido como la emarginatina 72 (Kuo, *et al.* 1989) cuya estructura fue publicada recientemente durante el transcurso de la redacción de esta tesis.

TABLA 16. Constantes físicas y espectroscópicas de la emarginatina A

FM: 898



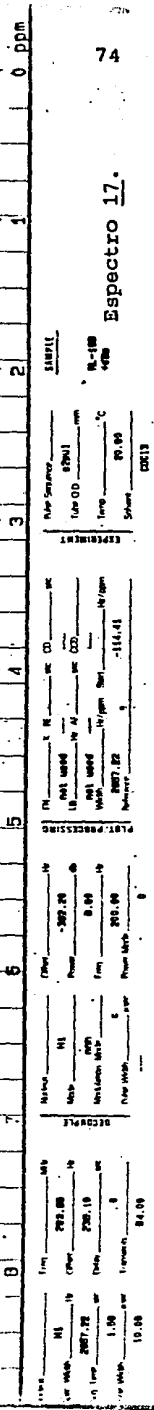
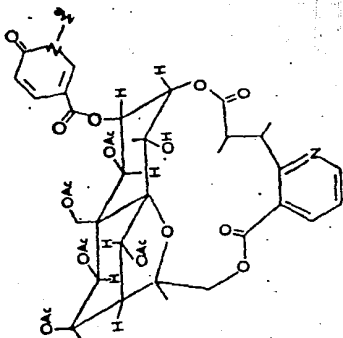
IR ν KBr: 3600-3400, 3050-3000, 3000-2900, 1750, 1600, 1380, 1300, 1240

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ CDCl_3): 1.20 (3H, d, $J=7.0$, Me-11'), 1.40 (3H, d, $J=7$, Me-10'), 1.55 (3H, s, Me-12), 1.72 (3H, s, Me-14), 1.82 (3H, s, AcO), 2.0 (3H, s, AcO), 2.18 (3H, s, AcO), 2.20 (3H, s, AcO-5), 2.36 (AcO), 2.58 (1H, c, $J=7$, H-8'), 3.72 y 6.0 (2H, ABC, $J=9.0$, H-15), 3.73 (3H, s, Me-N), 4.15 y 5.53 (2H, ABC, $J=13.3$, H-11), 4.60 (1H, s, OH-4), 4.72 (1H, c, $J=7.0$, H-7'), 4.80 (1H, d, $J=2.32$, H-3), 5.43 (1H, d, $J=5.7$, H-8), 5.48 (1H, H-7), 5.55 (1H, H-2), 5.66 (1H, d, $J=4.0$, H-1), 6.62 (1H, d, $J=9.5$, H-3''), 7.05 (1H, s, H-5), 7.28 (1H, dd, $J=4.85$, 7.79; H-5'), 7.90 (1H, dd, $J=2.5$, 9.5; H-4''), 8.1 (1H, dd, $J=1.8$, 7.79, H-4'), 8.43 (1H, d, $J=2.5$, H-6''), 8.71 (1H, dd, $J=1.8$, 4.85, H-8')

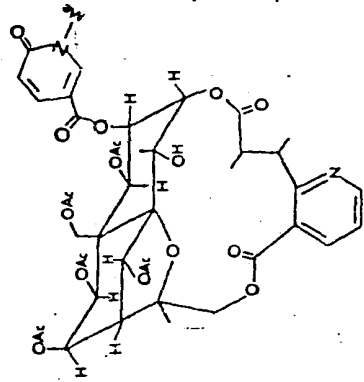
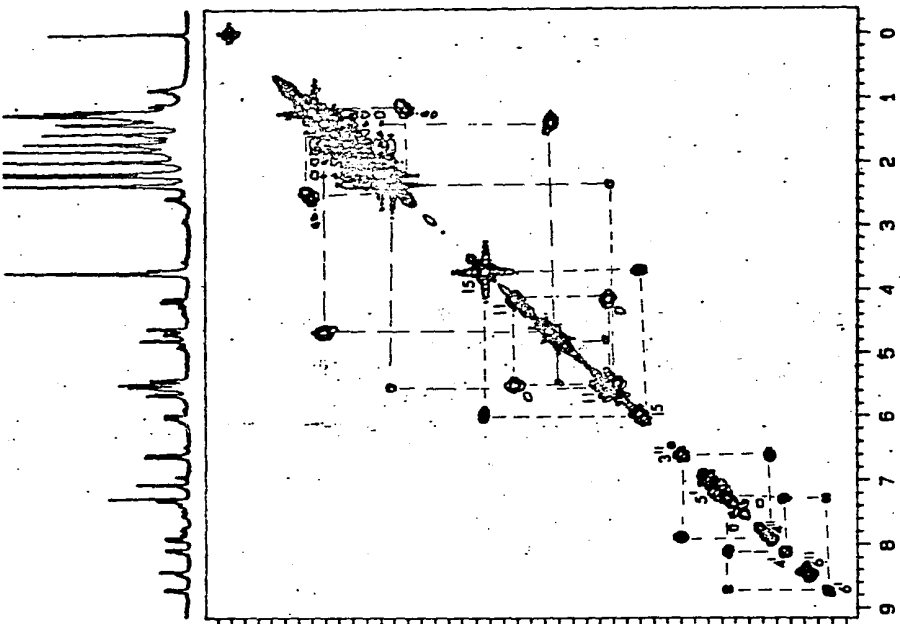
Espectro 17

$^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, δ CDCl_3): 9.67 (C-10'), 11.76 (C-11'), 18.53 (C-12), 20.39 (AcO), 20.48 (AcO), 21.04 (AcO-5), 21.27 (AcO), 21.62 (AcO), 23.21 (C-14), 36.29 (C-7'), 38.18 (Me-N), 44.93 (C-8'), 50.51 (C-6), 52.0 (C-9), 60.33 (C-15), 68.74 (C-7), 69.14 (C-2), 69.81 (C-11), 70.26 (C-4), 70.36 (C-8), 72.90 (C-1), 73.51 (C-5), 75.41 (C-3), 84.22 (C-13), 93.9 (C-10), 108.15 (C-5''), 119.79 (C-3''), 121.14 (C-5'), 124.93 (C-3'), 137.81 (C-4'), 138.95 (C-4''), 144.04 (C-6'), 151.51 (C-6'), 165.52 (C-2'), 162.9 (C-2''), 173.82 (C-12'), 162.45 $\bar{1}$ 62.47, 168.92, 169.01, 169.97, 169.97, 170.98 (6 x C=O)

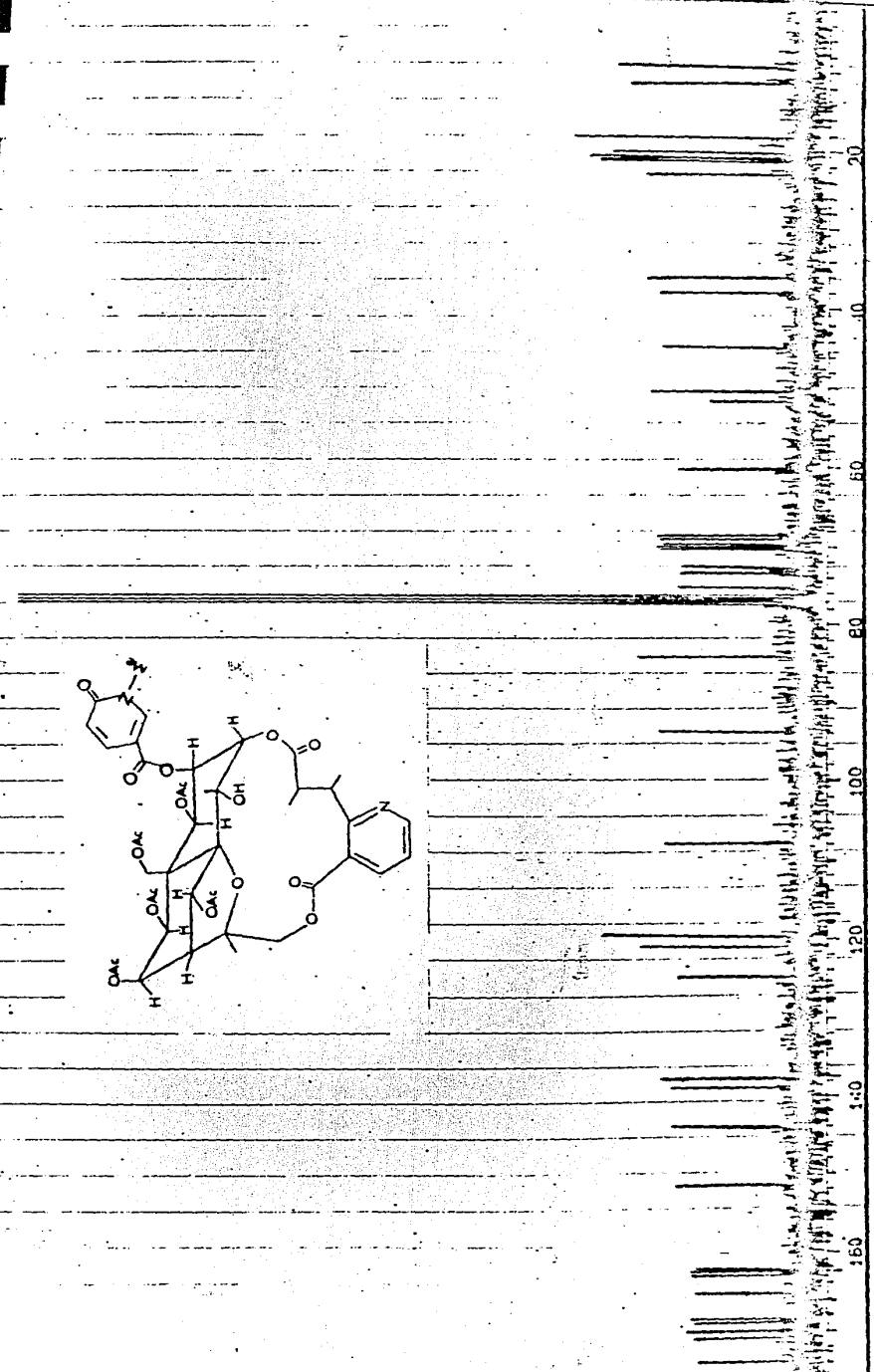
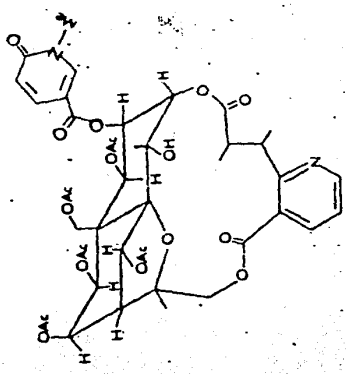
Espectro 19



INSTRUMENT: Bruker Avance 400
 PULPROG: zgpg30
 PROCNO: 1
 F2 (MHz): 400.146440
 F1 (MHz): 60.132430
 DMSO-d₆
 293.2
 -114.45
 -114.45
 297.22
 297.22
 10.00
 10.00
 84.00



ACQUISITION		PROC. PROCESSING		EXPERIMENT		SAMPLE	
Date	1/11/87	Operator	DL	File Name	011	File Name	011
Run	200.00	Proc	200.00	IN	812.00	File Path	
Acq	200.00	Phase	0.00	MR	045.000	File CD	
Int	200.00	Int	0.00	Wt	2007.22	Temp	20.00
Sp	5.00	Proc Meth	6	Ref	114.87	Solvent	CDCl3
Ac Meth	10.00						



1.4.1.9 Evaluaciones biológicas

Desde el punto de vista biológico se determinó la toxicidad para A. salina de los extractos hexánico-bencénico y acetato de etilo, así como de los compuestos 12, 16, 17, 73, 74 y 76. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 17 y 18.

TABLA 17. Toxicidad para A. salina de extractos y fracciones.

Extracto y/o fracción	Concentración (ppm)	% mortalidad
fracción 230-465	500	56
	500	36.6
	5	6.6
Extracto hexánico-bencénico	500	40
	50	30
	5	3
Extracto de acetato de etilo	500	0
	50	0
	5	0

Tabla 18. Toxicidad para A. salina de los compuestos puros.

Compuesto No.	LC ₅₀ (ppm)
<u>12</u>	mayor a 1000
<u>16</u>	mayor a 1000
<u>17</u>	235.0
<u>73</u>	mayor a 1000
<u>74</u>	212.0
<u>76</u>	1071.0

El compuesto 74, mostró actividad para el sistema de tumor 9PS (Leucemia).

TABLA 19. Actividad citotóxica en varios sistemas de tumores del compuesto 74.

Sistema de tumor	LC ₅₀ (ppm)
9PS (Leucemia)	1.85×10^{-1}
A-549 (pulmón)	9.17
MCF-7 (pecho)	mayor a 10
HT-29 (colon)	mayor a 10

1.5. RESUMEN Y CONCLUSIONES QUE DERIVAN DE ESTE CAPITULO.

- 1.5.1 El estudio fitoquímico biodirigido, mediante la determinación de la toxicidad para la Artemia salina del extracto (bencénico-hexánico) de la corteza radical de la Hippocratea excelsa, condujo al aislamiento y caracterización de las siguientes metilenquinonas triterpénicas: la tingenona 17, el celastrol 16, la pristimerina 12 y la excelsina 73. La tingenona fue el principio activo responsable de la moderada toxicidad para el crustáceo A. salina, observada para el extracto de menor polaridad de la H. excelsa. La excelsina resultó ser un nuevo producto natural.
- 1.5.2 El estudio fitoquímico convencional del extracto metanólico I de la corteza permitió el aislamiento e identificación de tres alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico; la hipocrateina I 74, la hipocrateina II 75 y la emarginatina 72- y de un cuarto constituyente alcaloideo - la hipocrateina III 76- el cual tiene presente en la macrolactona al novedoso ácido 3-(3-carboxi-4-piridil)-2-metilbutírico. Cabe hacer notar que este estudio representa la primera descripción de alcaloides sesquiterpénicos en la familia Hippocrateacea.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1.5.3 Quizá la presencia de la tingenona y el celastrol en la corteza radical de la H. excelsa justifique el uso de la planta en el tratamiento de afecciones de la piel. Ya que se ha descrito que la tingenona es utilizada en el tratamiento del carcinoma epidermoide, enfermedad muy frecuente en los campesinos de Brasil. Así mismo, se ha descrito que el celastrol tiene actividad antimicrobiana.

La presencia de los alcaloides sesquiterpénicos pudiese estar correlacionada con algunas de las propiedades que se le atribuyen a la planta. En este estudio sólo se demostró la actividad citotóxica de la hipocrateína I 74 y la toxicidad de la hipocrateína I 72 y la hipocrateína III 76 para A. salina.

1.6. RECOMENDACIONES.

- 1.6.1 Evaluar los alcaloides aislados (72, 74, 75 y 76) como agentes insecticidas potenciales debido a que esta propiedad ha sido descrita para compuestos relacionados.
- 1.6.2 Confirmar ya sea mediante métodos químicos o de difracción de Rayos X las estructuras propuestas para los compuestos 75 y 76.

CAPITULO II

2.1. GENERALIDADES ACERCA DEL Amphipterygium adstringens Schiede ex Schelecht.

El Amphipterygium adstringens Schiede ex Schelecht (Sin: Juliana adstringens Schelecht), es una planta de la pequeña familia Julianaceae, endémica del Centro y Sud América. Desde el punto de vista quimiotaxonómico la familia ha sido continuamente cuestionada (Hemsley, 1908; Kershaw, 1909; Rendle, 1938; Standley, 1949; Willis, 1973; Mosley, 1973), y en la actualidad algunos taxonomistas la incluyen dentro de las Anacardiaceas (Young, 1976; Peterson-Fairbrothers, 1983; Cronquist, 1981; Wannan, et al., 1988).

Esta planta representa no sólo una de las especies de las Julianaceas endémicas de México sino también una de las más utilizadas en la medicina tradicional mexicana. Popularmente se le conoce con los nombres de "cuachalalate", quetchalalatl ó cuachalalá y se encuentra distribuida en los estados de Guerrero, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca y Puebla (Martínez, 1979; Díaz, 1974; Rzedowski, 1978; Estrada, 1985). Estrada en su libro Jardín Botánico de Plantas Medicinales Maximino Martínez, hace una descripción detallada de la planta (Estrada, 1985). Desde el punto de vista medicinal se le atribuyen varias propiedades curativas entre las que destacan las siguientes: cicatri-

zante, calmante, antibiótico, agente hipocolesterolemiante, antifebrifugo, antipalúdico, antiinflamatorio, anticancerígeno y antiulceroso.

Desde el punto de vista químico el cuachalalate ha sido objeto de varios estudios. En primer lugar, González y colaboradores determinaron mediante cromatografía en papel y espectroscopia de IR la presencia de la sarsasapogenina 78 (González, et al., 1962). Posteriormente, se aislaron y caracterizaron los ácidos masticadienónico 79; 3 α -hidroximasticadienónico 80; instipolinácico 81; cuachalálico 82; isomasticadienónico 83; 3-epihidroximasticadienónico 84; oleanólico 85; epioleanólico 86 y β -sitosterol (Navarrete, 1982; Domínguez, et al., 1982; Navarrete, 1986; Watson, et al., 1987; Soriano-García, et al., 1987). Cabe hacer mención que en uno de estos estudios se proporcionaron evidencias de la presencia de ácidos anacárdicos en la corteza de la planta; sin embargo, en esa oportunidad no se describió la separación y caracterización de los mismos (Navarrete, 1986).

Otra especie del género que ha sido investigada es el A. amplifolium y los constituyentes descritos fueron la amentoflavona 87 y agatisflavona 88 (Wannan, et al., 1988). Las estructuras de los compuestos aislados de este género se ilustran en la Figura 13.

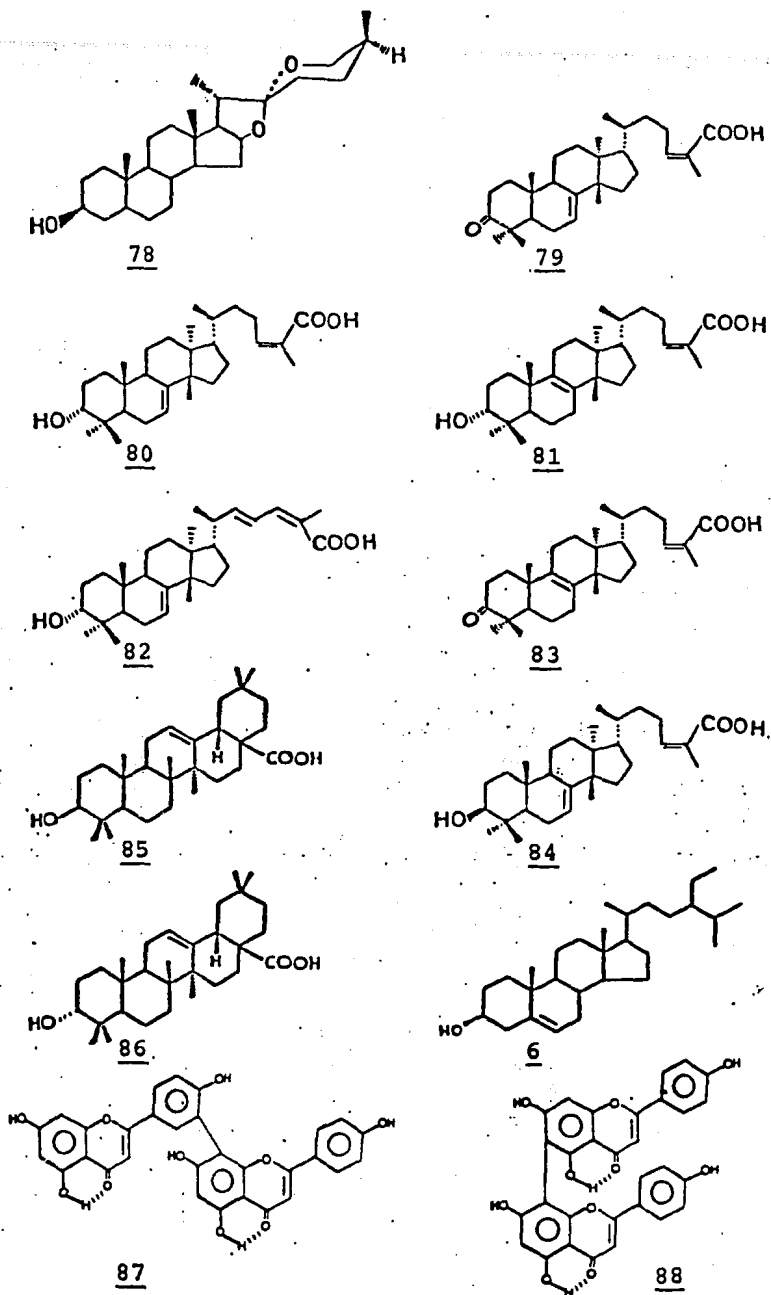


Figura 13. Metabolitos aislados del género Amphipterigium.

En el campo biológico, se han descrito dos estudios. El primero demostró la efectividad del extracto metanólico de la corteza sobre el adenocarcinoma mamario (González, et al., 1962), en tanto que en el segundo se comprobó la actividad hipocolesterolemiante del extracto hexánico de la corteza (Navarrete, 1982).

2.2. GENERALIDADES SOBRE ACIDOS 6-ALQUILSALICILICOS.

Debido a que los metabolitos novedosos aislados en este estudio fueron ácidos del tipo 6-alquilsalicílico se realizó una investigación bibliográfica sobre estos compuestos.

Los ácidos 6-alquilsalicílicos son un grupo de productos naturales aromáticos del tipo C_6-C_n (Boekenoogen, 1967; Tyman, 1979). Se encuentran presentes en algunas especies de varias familias de las angiospermas (Anacardiaceas, Comuestas, Ginkgoaceas, Leguminosas y Miristicaceas) así como en algunos líquenes, algas y hepáticas. En la Tabla A-3,* se presentan las estructuras de los ácidos 6-alquilsalicílicos naturales descritos hasta la fecha, sus nombres comunes y/o químicos y sus fuentes naturales (Ver Apéndice)*

Estos compuestos se acumulan principalmente en la corteza; raíz y semilla de las plantas que los contienen, siendo particularmente abundantes en las semillas. Generalmente se les encuentran en forma libre aunque recientemente se han aislado algunos de estos ácidos bajo la forma de sales (Asakawa, et al., 1987).

Para obtenerlos a partir de sus fuentes naturales el material objeto de estudio es extraído con hexano, diclorometano, acetato de etilo o metanol. Posteriormente son separados de otros constituyentes por cromatografía en columna. Este último proceso conduce al aislamiento de mezclas, generalmente complejas, las cuales se resuelven en sus componentes mediante CCD, CG ó HPLC (Tyman, 1979; Spencer, et al., 1980; Yalpani, et al., 1983; Kubo, et al., 1987; Asakawa, et al., 1987). La identificación de los compuestos se ha realizado mediante métodos espectroscópicos (IR, UV, RMNP y ^{13}C , EM) y por síntesis (Tyman, 1979, Kubo, et al., 1987).

Biogenéticamente, los ácidos 6-alquilsalicílicos se originan por la ruta del acetato-malonato (Boekenooogen, 1967; Tyman, 1979).

Desde el punto de vista biológico algunos de estos ácidos poseen actividad molusquicida, fungicida, antibiótica, antiinflamatoria, antimicrobiana, citotóxica e inhibitoria de la prostaglandina-sintetasa (Sullivan, et al., 1982; Adawkar, et al., 1981; Gellerman, et al., 1969; Itokawa et al., 1987; Kubo, et al., 1987).

2.3. JUSTIFICACION.

Considerando que en un estudio previo se habían proporcionado evidencias de la presencia de ácidos anaacárdicos en

la corteza del A. adstringens (Navarrete, 1986). Se consideró pertinente, con base en los objetivos generales y específicos de esta tesis:

- 2.3.1 Separar e identificar los componentes de la mezcla obtenida en el estudio previo (Navarrete, 1986).
- 2.3.2 Analizar una segunda colecta de la planta a fin de determinar las variaciones en cuanto al contenido de alquifenoles.

2.4. MATERIALES Y METODOS.

2.4.1 Obtención de alquifenoles de la segunda colecta de A. adstringens.

2.4.1.1 Material vegetal.

La planta utilizada en este estudio fue recolectada en el cerro "El Amarillo" de Tianguistengo, Oaxaca. La recolección se hizo en agosto de 1988 (Voucher: F. Calzada y A. Navarrete 120888).

El material vegetal se dejó secar a temperatura ambiente y posteriormente se molió en un molino de cuchillas, modelo Wiley 4.

2.4.1.2 Métodos de extracción y fraccionamiento.

El material vegetal se extrajo según el procedimiento señalado en el esquema 5.

Una parte del extracto hexánico (75.4 g) se fraccionó

Material Vegetal (Polvo) 1/

- 1) Extraer con hexano 2/
- 2) Filtrar
- 3) Concentrar in vacuo el filtrado

3/ Extracto hexánico

Residuo vegetal

- 1) Filtrar
- 2) Concentrar in vacuo el filtrado

4/ Precipitado

Extracto hexánico concentrado 5/

1/ Cantidad de material vegetal: 7.2 Kg

2/ Extracción vía maceración (4 veces por períodos de 3 días cada vez, 10 l de hexano)

3/ Llevar hasta un volumen de 500 ml

4/ Cantidad total del precipitado: 11.45 g

5/ Cantidad total del extracto hexánico: 84.86 g

Esquema 5. Extracción de la corteza de A. adstringens.

mediante una cromatografía preparativa en columna, sobre gel de sílice (750 g, Silica Gel G-60, 0.063 mm). El proceso de elución se efectuó con hexano, cloroformo y acetato de etilo en diferentes proporciones. Se recogieron un total de 245 fracciones de 250 ml cada una; cada fracción fue analizada por cromatografía en capa delgada, combinándose aquellas cromatográficamente similares.

2.4.2 Análisis cromatográficos.

Los análisis cromatográficos se hicieron siguiendo la misma metodología descrita en el Capítulo I.

2.4.3 Aislamiento y purificación de los compuestos de la segunda colecta de A. adstringens.

2.4.3.1 Obtención del ácido 3 α -hidroximasticadienónico 80.

En el proceso de obtención del extracto hexánico (Esquema 5) precipitó un polvo blanco, el cual fue purificado mediante sucesivos lavados con hexano. Al cabo del proceso se obtuvieron 11.43 g de 80. El compuesto se identificó como el ácido 3 α -hidroximasticadienónico por comparación con una muestra auténtica.

2.4.3.2 Obtención de la mezcla de aldehidos-anacárdicos 118-121.

De las fracciones 72-84 eluidas con hexano-cloroformo (90:10) precipitó un sólido blanco de aspecto ceroso, el cual se purificó mediante una cromatografía en capa delgada utilizando como eluyente el cloroformo. Al cabo del proceso de purificación se obtuvieron 168.2 mg de un compuesto blan-

co, soluble en cloroformo y de pf. 54-56°C.

2.4.3.3 Obtención de la mezcla de ácidos anacárdicos II 122-126 y el β -sitosterol 6.

De las fracciones 169-216 eluidas con hexano-cloroformo (60:40) precipitó un sólido blanco soluble en cloroformo y de pf. 52-55°C. La cantidad total de este precipitado fue de 6.9176 g.

De las aguas madres de estas fracciones cristalizaron 261.2 mg de β -sitosterol 6, el cual se identificó también por comparación con una muestra auténtica.

2.4.3.4 Obtención del ácido masticadienónico 79.

De las fracciones 234-243 eluidas con acetato de etilo (100) cristalizaron 4.5161 g del compuesto 79. Que resultó idéntico en todos sus aspectos a una muestra auténtica de ácido masticadienónico.

2.4.4 Obtención de la mezcla de ácidos anacárdicos I, 100, 110 y 123.

La mezcla de ácidos anacárdicos I se aisló del extracto hexánico de la corteza de A. adstringens, según se describió previamente (Navarrete, 1986).

2.4.5 Evaluaciones biológicas.

2.4.5.1 Determinación de la toxicidad para A. salina.

La determinación de toxicidad para A. salina de los extractos y compuestos obtenidos se hicieron siguiendo la

misma metodología descrita en el Capítulo I.

2.4.5.2. Actividad hipocolesterolemiante de los ácidos anacárdicos II y aldehidos anacárdicos

Para realizar el estudio se utilizaron cuatro lotes de ratas Wistar, macho de edad adulto-joven y en ayunas por 24 horas. El lote número uno se usó como blanco (los animales fueron tratados sólo con el vehículo -aceite de cartamo-). Los grupos dos y tres constituyeron los de prueba y se les suministró las sustancias a evaluar. Finalmente el último lote representó el testigo positivo y los animales recibieron el tratamiento con un fármaco (estrona) de acción hipocolesterolemiante conocida. Las dosis de los compuestos objeto de evaluación se determinaron mediante una relación equimolecular con la estrona. En todos los casos, el tratamiento se administró en una sola dosis por vía subcutánea y a las 24 horas se tomaron las muestras de sangre para cuantificar los niveles de colesterol sérico.

Para la toma de las muestras de sangre, los animales previamente anesteciados se sacrificaron. La sangre obtenida se colocó en tubos de ensayo e inmediatamente se separó el suero mediante un proceso de centrifugación (10 minutos a 2000 rpm). Para la determinación del colesterol sérico se siguió el micrométodo colorimétrico de Liebermann-Burchard (Merckotest).

2.4.6 Caracterización de los compuestos aislados.

2.4.6.1 Determinación de las constantes físicas y espectroscópicas.

Los instrumentos para obtener las constantes físicas y espectroscópicas fueron los mismos que se utilizaron en el Capítulo I. Los análisis de cromatografía de gases se realizaron en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5840-A acoplado a un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5985-GCMS en el Instituto de Química de la UNAM. Se utilizó una columna capilar de metilsilicon MB de cinco metros de longitud, 0.32 mm de diámetro y 0.52 micras de espesor. La temperatura de la columna fue de 180° a 260°C aumentándose 8°C por minuto, se utilizó helio como gas acarreador. La separación del 6-nonadecilato de metilo se hizo mediante HPLC preparativa en la Universidad de Purdue, E.E.U.U.

2.4.6.2 Obtención de los derivados metilados.

Para la obtención de los derivados metilados se utilizó la misma metodología descrita en el Capítulo I.

2.4.6.3 Obtención de los derivados acetilados.

Para formar los derivados acetilados se empleó 1 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina por cada 100 mg de muestra. En todos los casos, la mezcla de reacción se dejó durante 12 horas a temperatura ambiente y al cabo del tiempo señalado se procesó de manera habitual (Shriner, Fuson-Curtin, 1980).

2.4.6.4 Obtención de los derivados epoxidados.

100 mg de la mezcla en 10 ml de cloroformo se le adicionaron 100 mg de ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se dejó por un periodo de 2 horas. Al final de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con 10 ml. de una solución de Na_2CO_3 al 10% y agua destilada. Al evaporar el disolvente se obtuvo un residuo aceitoso.

2.4.6.5 Prueba de Tollen's.

A una solución de nitrato de plata amoniacal (1 gota de NaOH al 5%, 2 ml. de AgNO_3 al 5%, amoniacal al 2% hasta disolver el precipitado) se adicionaron 5 mg de la mezcla de aldehídos anacárdicos. La mezcla anterior se calentó a baño maría hasta aparición del espejo de plata.

2.5. RESULTADOS Y DISCUSION.

2.5.1 Identificación de los constituyentes de la mezcla de ácidos anacárdicos I.

La mezcla metilada de los ácidos anacárdicos I fue sometida a un análisis por cromatografía de gases. Los resultados de este análisis indicaron que la muestra estaba constituida principalmente por tres ácidos anacárdicos (Figura 14).

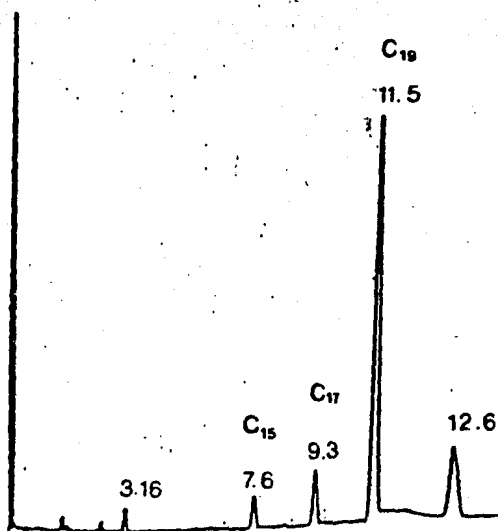


Figura 14. Cromatograma de la mezcla de ácidos anacárdicos I, obtenido del análisis de cromatografía de gases.

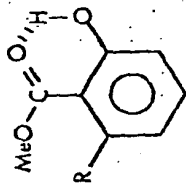
Un segundo análisis de la muestra metilada mediante cromatografía de gases -espectrometría de masas (CG-EMIE), permitió conocer que los tres ácidos anacárdicos tenían cadenas laterales de C_{15} , C_{17} y C_{19} . El resultado de este análisis se resume en la Tabla 21.

Como se puede observar en la Tabla 21, los EMIE de los ácidos presentaron un patrón de fragmentación similar; destacándose los fragmentos de $m/z M^+$ -31, 161, 147 y 134. En la Figura 15 se ilustran los EMIE de los tres ácidos anacárdicos y en la Figura 16 se indica el patrón de fragmentación propuesto para esta clase de compuestos (Kiong, et al., 1981).

Mediante una cromatografía de líquidos de alta presión de tipo preparativa fue posible aislar al éster metílico del ácido anacárdico mayoritario (cadena lateral C_{19}). En la Tabla 20 se resumen las constantes físicas y espectroscópicas de este compuesto 127. A continuación se discuten brevemente las características espectroscópicas más importantes del mismo.

Su espectro de UV (Espectro 20) mostró máximos de absorción a 252 y 316 nm. En la RMNP (Espectro 21) se observaron señales para metilo terminal (δ 0.9), metilenos (δ 1.25), metileno sobre anillo aromático (δ 2.80), metoxilo del éster (δ 3.95) y un sistema ABC (a δ 6.5-7.3) asignable a un anillo aromático trisustituido. El espectro de RMN¹³C (Espectro 22) del derivado metilado y acetilado (Compuesto 128) presentó dos señales en la región de los carbonilos (δ 168 y 167),

TABLA 21. Resumen de los resultados obtenidos del análisis por cromatografía de gases acoplado espectrometría de masas por impacto electrónico de la mezcla metilada de los ácidos anacárdicos I.



# DE COMP.	%[*]	P.M.	I N T E N S I D A D			T.R.(min)	R			
		M*	M-31	161	147	134	43			
100	4.54	362	100	121	73	93	50	100	7.6	C ₁₅ H ₃₁
123	8.21	390	71	117	89	93	60	100	9.3	C ₁₇ H ₃₅
110	65.7	418	59	130	98	85	51	100	11.5	C ₁₉ H ₃₉

[*] en la mezcla

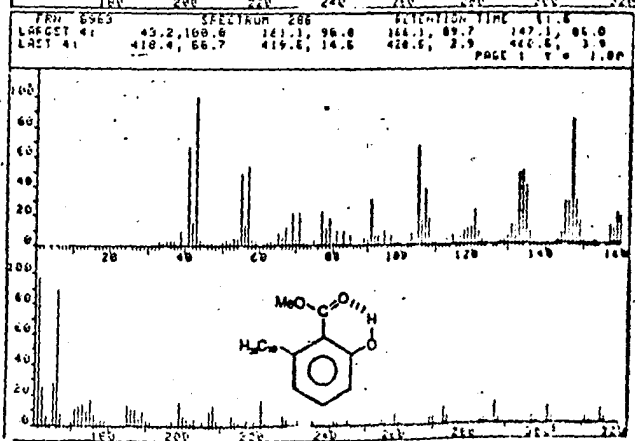
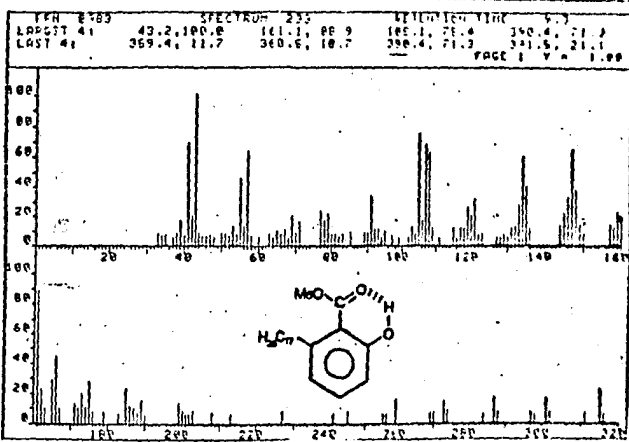
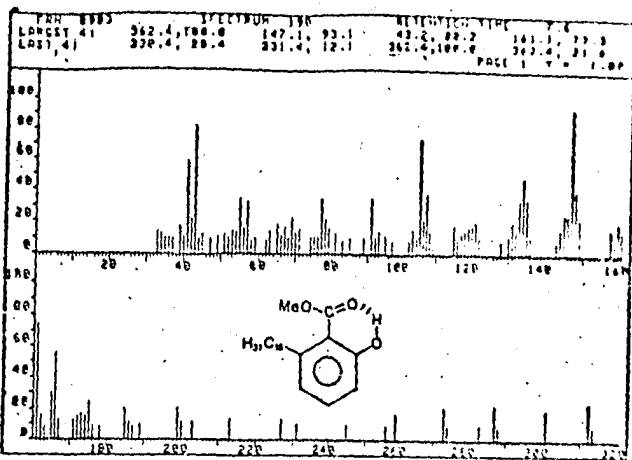


Figura 15. Espectros de masas de los ácidos anacárdicos con cadenas laterales de C₁₅, C₁₇ y C₁₉.

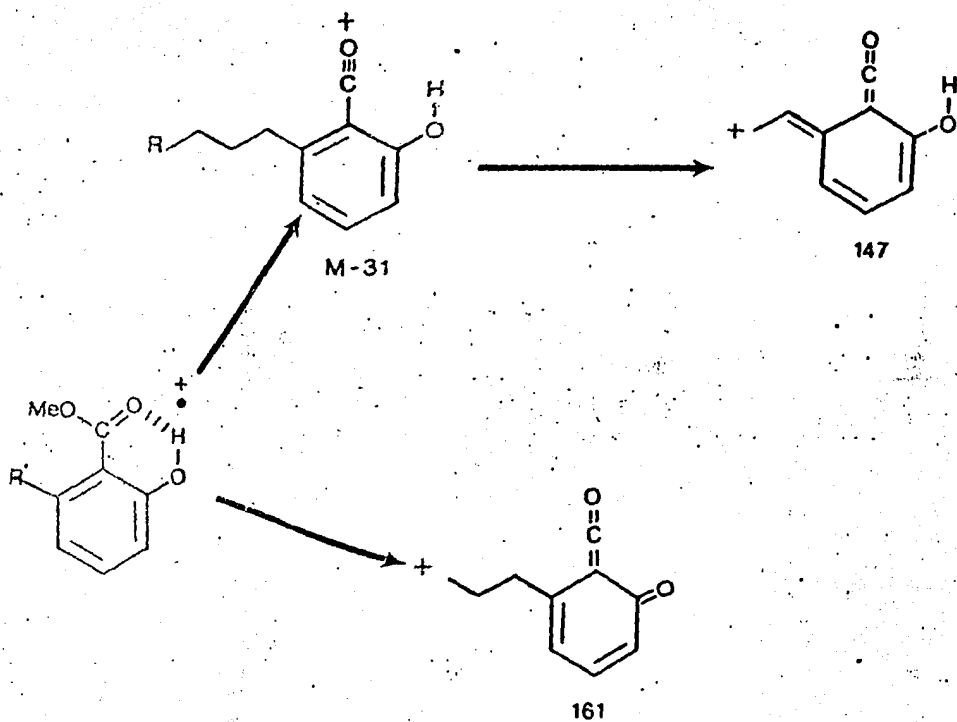
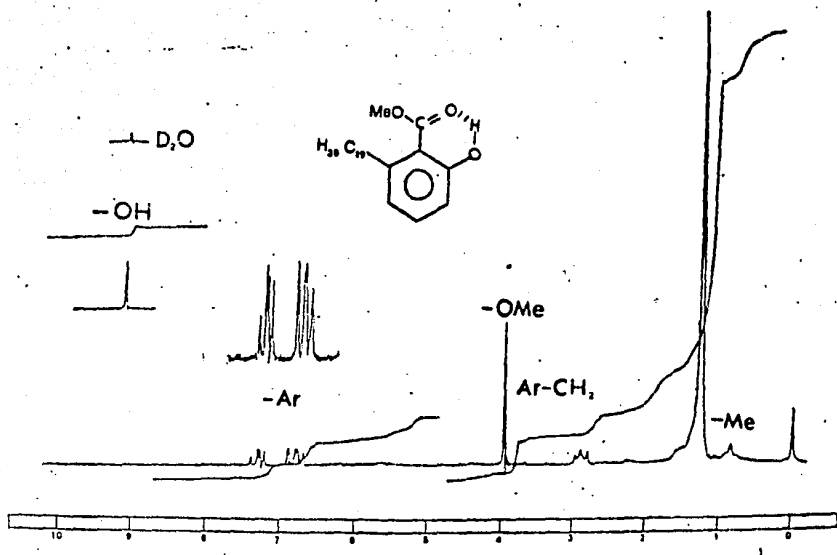
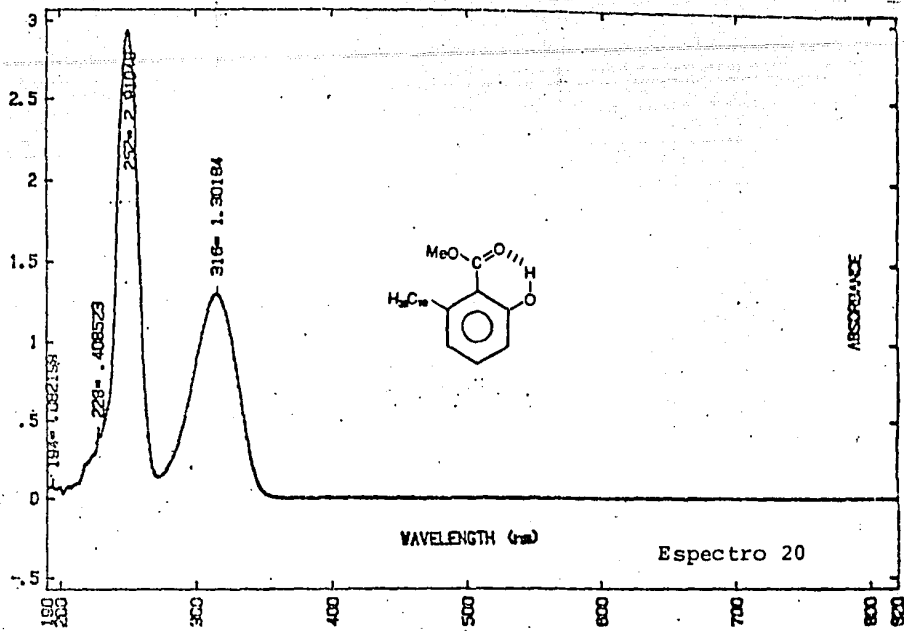


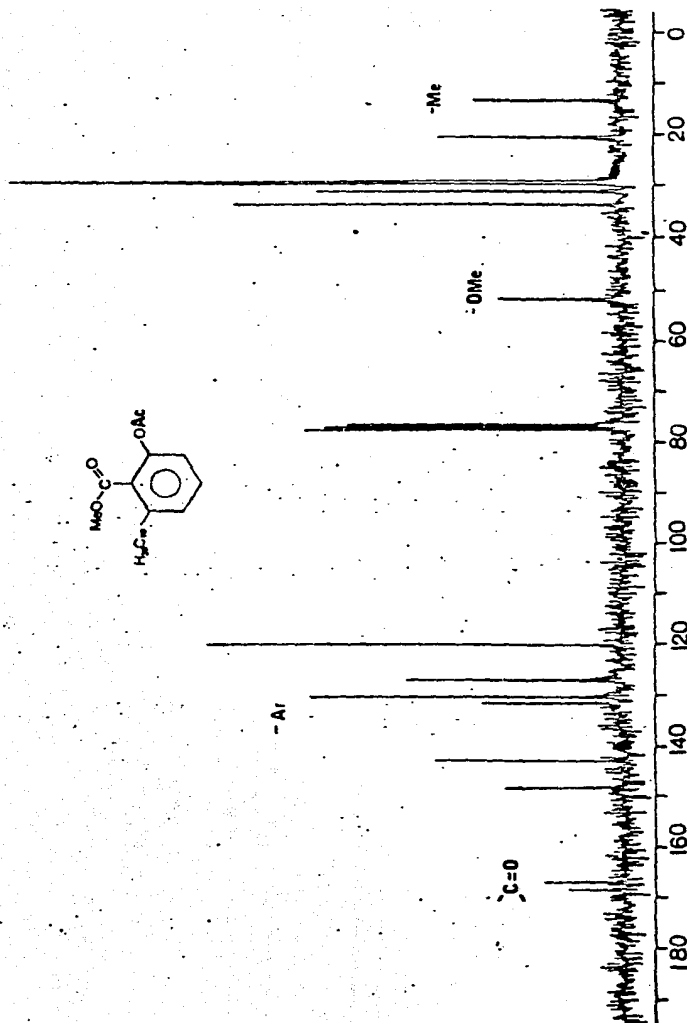
Figura 16. Patrón de fragmentación propuesto para los ácidos anacárdicos.

TABLA 20. Constantes físicas y espectroscópicas del compuesto 127 y su derivado acetilado 128.

Propiedad	Compuesto <u>127</u>	Compuesto <u>128</u>
PF:	aceite	aceite
IR ν_{max} KBr:	3500-2500, 1665, 1608, 1448, 1342, 1314, 1249, 1211, 1166,	
UV λ_{max} CHCl ₃ :	252 (2.91); 316 (1.30) (Espectro <u>20</u>)	
RMNP (60 MHz, CDCl ₃):	0.9 (t, Me), 1.25 (s, -CH ₂ -), 2.8 (t, CH ₂ Ar), 3.95 (s, MeO), 6.5-7.3 (m, Ar-H), 11 (ArOH), (Espectro <u>21</u>)	
RMN ¹³ C (27.6 MHz, CDCl ₃):		168 (s), 167 (s), 148 (s) 142 (s), 131 (d), 130 (d), 127 (s), 120 (d), 51 (c), 33 (t), 29 (t), 27 (t), 20 (c), 14 (c) (Espectro <u>22</u>)
EMIE (rel int):	418 (59), M ⁺ -31 (13), 161 (98), 147 (85), 134 (51)	



Espectro 21



Espectro 22

seis en la zona de carbonos aromáticos (δ 148, 142, 131, 130, 127 y 120) una absorción para metoxilo del éster aromático (δ 51), así como las resonancias para metilenos y metilo atribuibles a un compuesto alquílico de cadena lineal.

En resumen, los tres constituyentes mayoritarios de la mezcla de ácidos anacárdicos I, obtenida de la colecta de 1985 fueron identificados como los ácidos 6-pentadecilsalicílico 100, 6-heptadecilsalicílico 123 y 6-nonadecilsalicílico 110. El ácido 6-heptadecilsalicílico resultó ser un nuevo producto natural.

2.5.2 Identificación de los constituyentes de la mezcla de ácidos anacárdicos II 122-126.

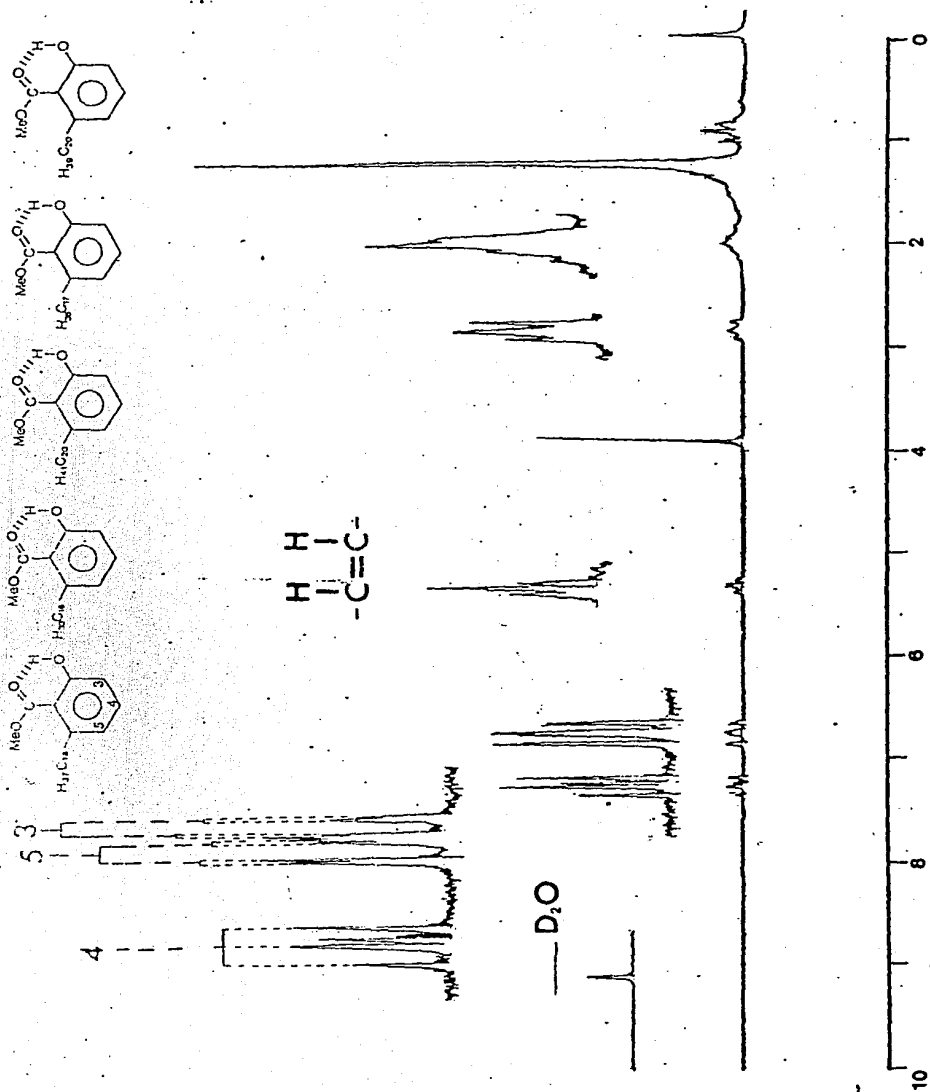
La mezcla denominada ácidos anacárdicos II, se aisló como un sólido blanco, soluble en cloroformo. Las constantes físicas y espectroscópicas de la mezcla se resumen en la Tabla 22.

Como se puede observar en las Tablas 20 y 22: la mezcla de metil anacardatos II presentó propiedades espectroscópicas muy similares a las del 6-nonadecilsalicilato de metilo 127. La principal diferencia se observó en el espectro de RMNP (Espectro 22'), que en el caso de la mezcla II presentó un multiplete a δ 5.30 atribuible a hidrógenos vinílicos.

Nuevamente, a fin de conocer los constituyentes de la mezcla II; la muestra metilada se analizó mediante CG-EMIE

TABLA 22. Constantes físicas y espectroscópicas de los ácidos anacrídicos II 122 y 126 y sus derivados metilado acetilado, metilado-acetilado y epóxido.

Compuesto	122-126	aceite	aceite	aceite	aceite
PF:	52-55°C				
IR ν_{max} :	3150-3000, 2925, 2850, 1680, 1615, 1475, 1450, 1300, 1250, 1220, 1170, 810, 750, 710	3500-3300, 3050-3000, 2900, 2840, 1655, 1600, 1445, 1310, 1245, 1210, 810, 750, 710			3050-3000, 2910, 2850, 1770, 1730, 1600, 1460, 1370, 1270, 1200, 1100, 720
UV λ_{max} :	245, 315				
$^1HNP(90MHz, \delta CCl_4)$	0.85 (m, Me-), 1.05 (m, $-CH_2-$), 1.92 (m, $-CH=CH-CH_2-$), 2.8 (t, $Ar-CH_2$), 5-6.0 (m, $Ar-CH_2$), 6.55 (m, $-CH=CH-$), 7.1 (m, $Ar-H$), 10.7 (s, COH)	0.90 (m, Me), 1.32 (sa, $-CH=CH-CH_2-$), 2.0 (m, $Ar-CH_2$), 2.90 (t, $Ar-CH_2$), 3.96 (s, $-OMe$), 5.30 (m, $CH=CH$), 6.8 (m, $Ar-H$), 7.3 (m, $Ar-H$), 11.12 (s, $-OH$)	1.0 (m, Me), 1.25 (sa, $-CH_2-$), 2.0 (m, $-CH=CH-CH_2-$), 2.25 (s, MeO), 2.75 (t, $Ar-CH_2$), 5.0-6.0 (m, $Ar-CH_2$), 6.75 (m, $Ar-H$), 7.1 (m, $Ar-H$), 10.75 (s, $-OH$)	0.86 (m, Me), 1.18 (sa, $-CH_2-$), 1.90 (m, $CH=CH-CH_2-$), 2.20 (s, MeO), 2.85 (t), 3.4 (s), 3.75 (s, MeO), 3.82 (s, MeO), 3.88 (s, MeO), 6.56 (m, $Ar-H$), 7.01 (m, $Ar-H$)	0.90 (m, Me), 1.25 (sa, $-CH_2-$), 2.55 (m), 2.85 (t), 3.4 (s), 3.75 (s, MeO), 3.82 (s, MeO), 3.88 (s, MeO), 6.56 (m, $Ar-H$), 7.01 (m, $Ar-H$)
					Espectro 22
					O

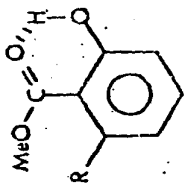


Espectro 22'

utilizando las mismas condiciones que en el caso de los ácidos anacárdicos I. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 23 y, como se puede observar, en esta ocasión la mezcla estaba constituida por cinco ácidos anacárdicos que de acuerdo a los iones moleculares observados en los espectros de masas (Espectros 23 al 27) debían tener cadenas laterales de C_{16} (M^+ , 376), C_{17} (M^+ , 390), C_{18} (M^+ , 404) y C_{20} (M^+ , 432 y 430) saturada y monoinsaturada. Consistente con la naturaleza alquilfenólica de los compuestos fueron los fragmentos de m/z M^+-31 , 161, 147 y 134- observados en los EMIE.

A fin de establecer la ubicación y estereoquímica del doble enlace en el ácido con cadena lateral de 20 átomos de carbono, la mezcla metilada se sometió a una epoxidación y fue analizada bajo las mismas condiciones que en los dos casos anteriores. Los resultados indicaron que la muestra estaba constituida por el monoepóxido derivado 129 y los cuatro ácidos anacárdicos restantes (C_{16} , C_{17} , C_{18} y C_{20}). El espectro de masas (Espectro 28) del monoepóxido presentó fragmentos de m/z 403, 71 y 43 congruentes con la ubicación del doble enlace entre los carbonos $C'-16$ y $C'-17$ además de los fragmentos antes ya mencionados, también se observaron los iones M^+-31 y 161, característicos de este grupo de alquilfenoles (Spencer, et al., 1980; Kiong, et al., 1981).

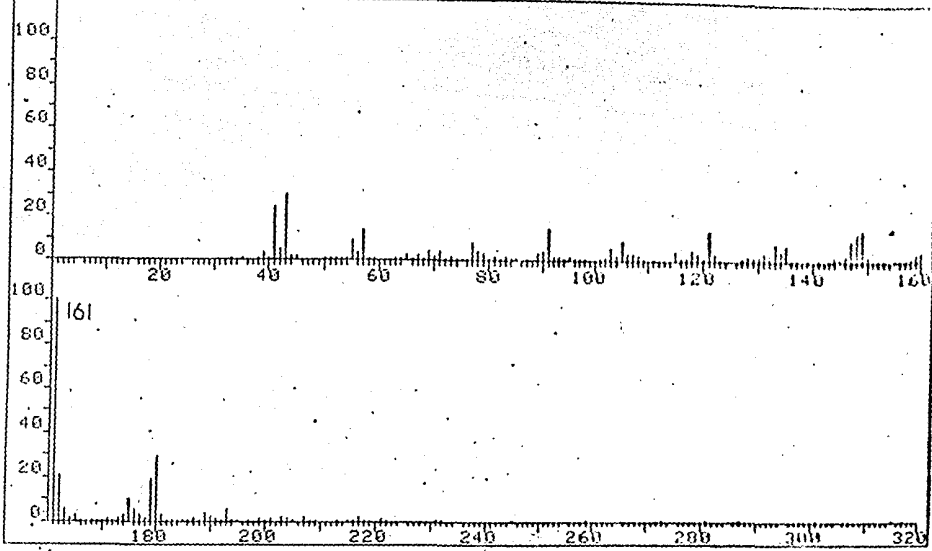
TABLA 23. Resumen de los resultados obtenidos del análisis por cromatografía de gases acoplado espectrometría de masas por impacto electrónico de la mezcla metilada de los ácidos anacárdicos I.



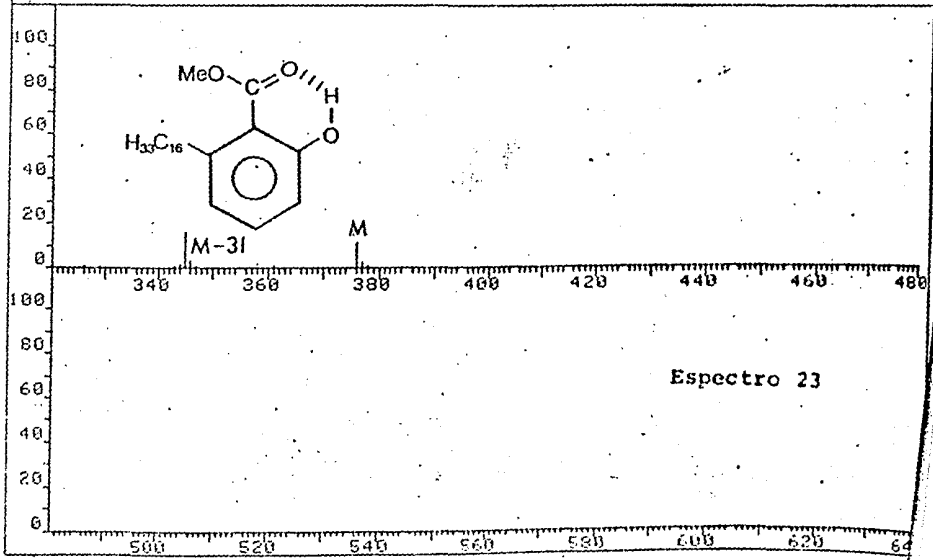
# DE COMP.	%(*)	T.R.(min.)	R	P.M.	I N T E N S I D A D		
					M ⁺	M-31	161 147
122	32.11	12.2	C ₁₆ H ₁₈	376	22.7	18	100 12.1
123	(8.13)	13.4	C ₁₇ H ₂₀	390	5.4	6.3	54.9 12.0
124	16.26	15.1	C ₁₈ H ₂₂	404	8.9	13.6	73.9 20.0
125	17.47	19.7	C ₂₀ H ₂₄	432	7.0	13.8	87.0 12.0
126	26.01	24.8	C ₂₀ H ₂₀	430	7.7	10.0	100 17.5

(*) en la mezcla

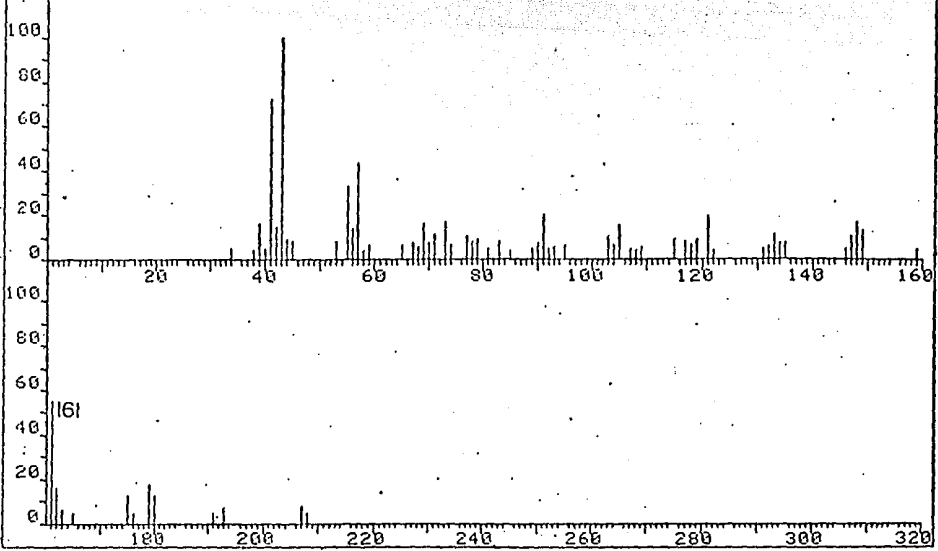
FRN 9981 SPECTRUM 310 RETENTION TIME 12.2
 LARGST 4: 161.0, 100.0 43.1, 30.1 180.0, 29.4 41.0, 23.9
 LAST 4: 361.1, .4 376.0, 11.5 377.0, 2.5 378.1, .5
 PAGE 1 Y = 1.00



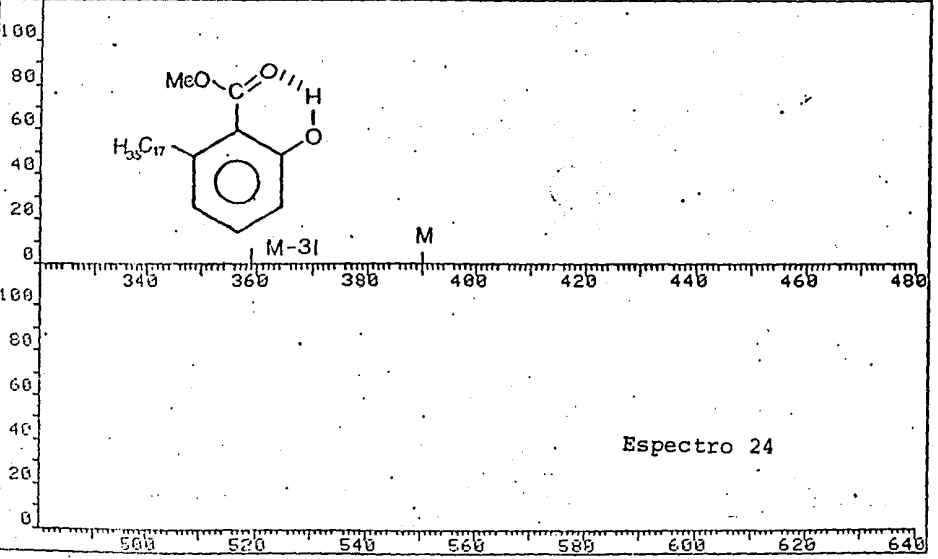
FRN 9981 SPECTRUM 310 RETENTION TIME 12.2
 LARGST 4: 161.0, 100.0 43.1, 30.1 180.0, 29.4 41.0, 23.9
 LAST 4: 361.1, .4 376.0, 11.5 377.0, 2.5 378.1, .5
 PAGE 2 Y = 1.00



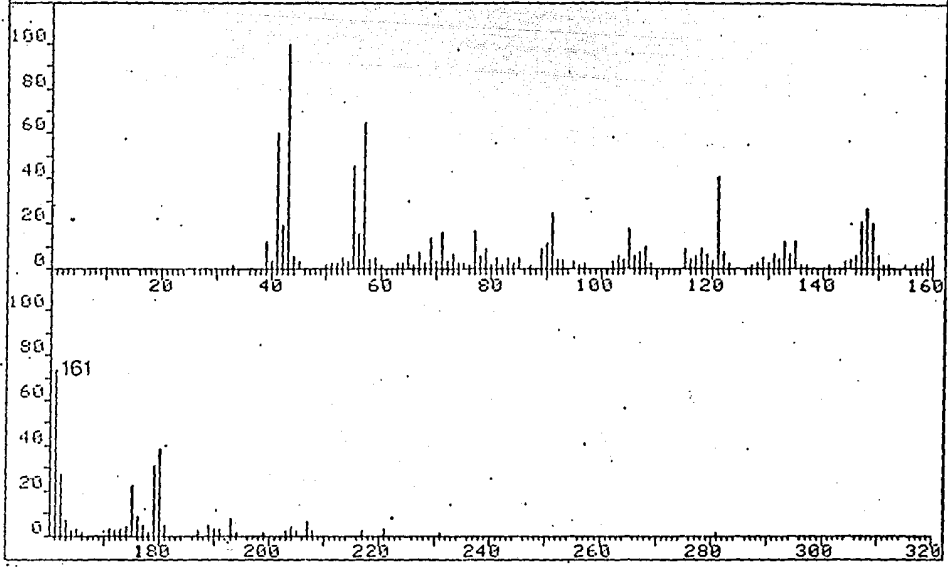
FRN 9981	SPECTRUM 342	RETENTION TIME 13.4
LARGST 4: 43.1, 100.0	41.0, 72.3	161.0, 54.9 57.0, 43.8
LAST 4: 206.9, 7.6	207.9, 4.5	359.1, 6.3 389.9, 5.4
		PAGE 1 Y = 1.00



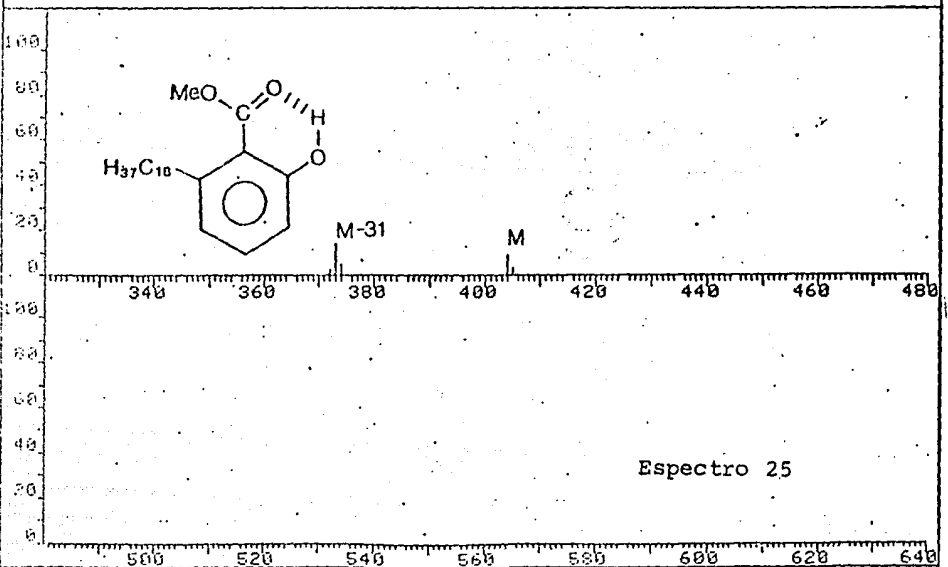
FRN 9981	SPECTRUM 342	RETENTION TIME 13.4
LARGST 4: 43.1, 100.0	41.0, 72.3	161.0, 54.9 57.0, 43.8
LAST 4: 206.9, 7.6	207.9, 4.5	359.1, 6.3 389.9, 5.4
		PAGE 2 Y = 1.00



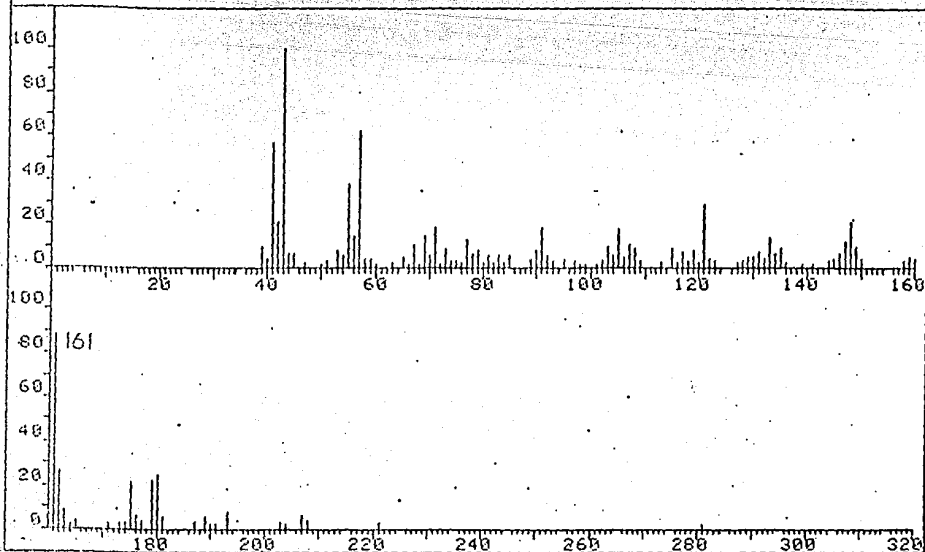
FRN 9981 SPECTRUM 385 RETENTION TIME 15.1
 LARGST 4: 43.1, 100.0 161.0, 73.9 57.1, 65.5 41.1, 60.7
 LAST 4: 373.0, 13.6 374.0, 4.7 404.0, 8.9 405.0, 2.9
 PAGE 1 Y = 1.00



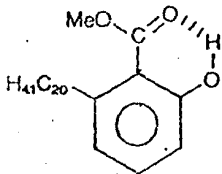
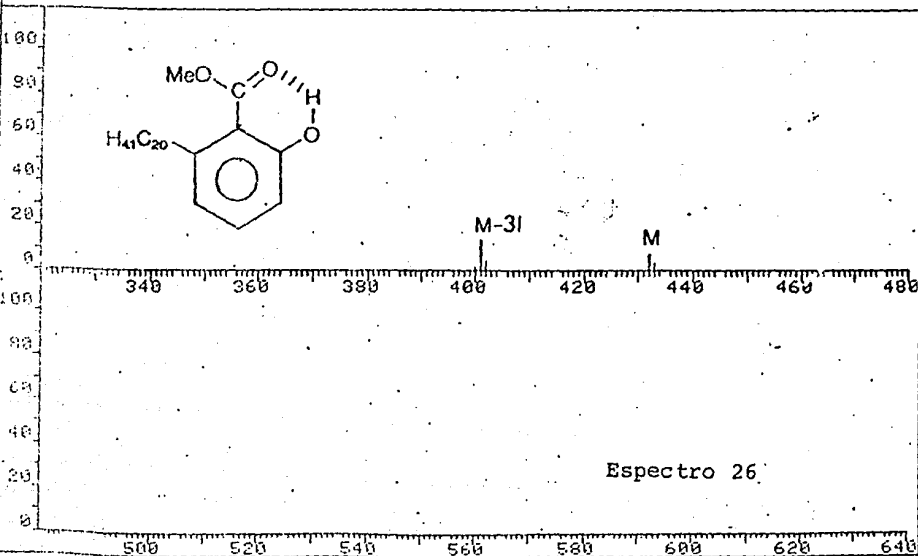
FRN 9981 SPECTRUM 385 RETENTION TIME 15.1
 LARGST 4: 43.1, 100.0 161.0, 73.9 57.1, 65.5 41.1, 60.7
 LAST 4: 373.0, 13.6 374.0, 4.7 404.0, 8.9 405.0, 2.9
 PAGE 2 Y = 1.00

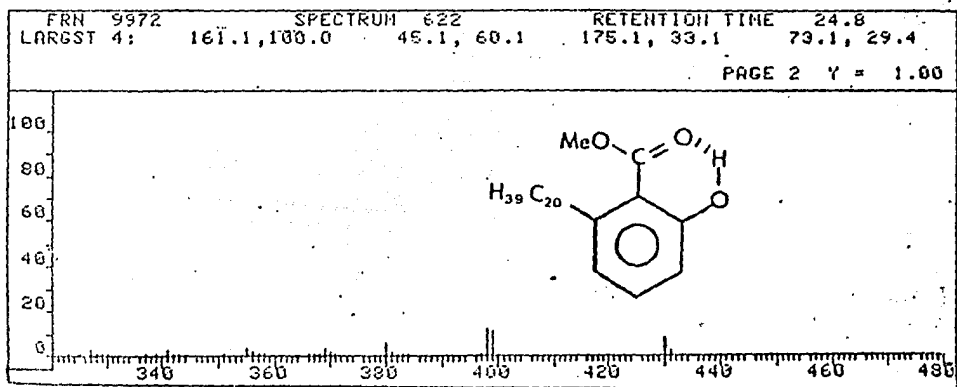
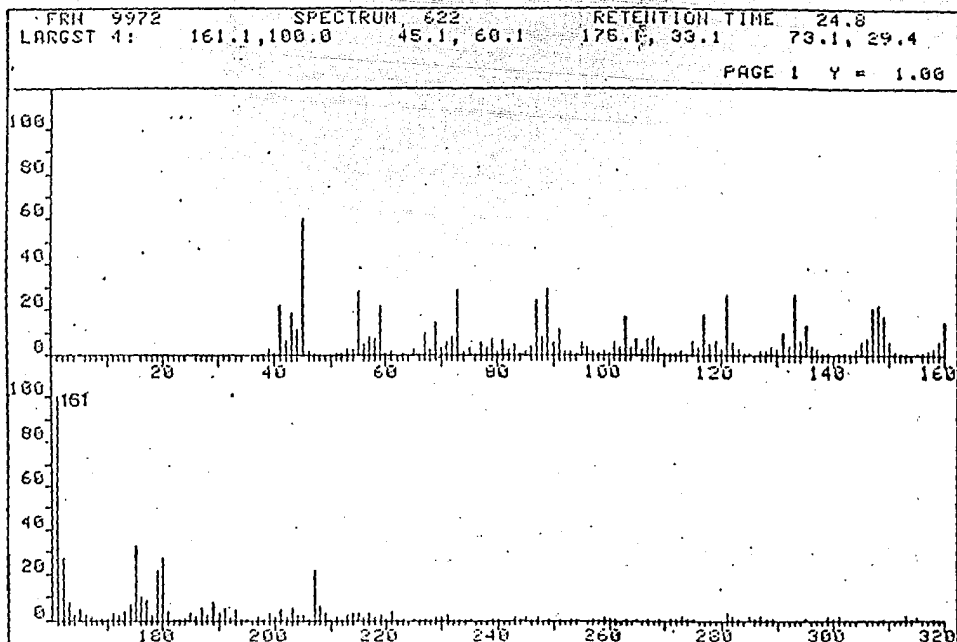


FRN 9981	SPECTRUM 502		RETENTION TIME 19.7	
LARGST 4:	43.0, 100.0	161.0, 87.6	57.1, 62.7	41.0, 56.9
LAST 4:	401.0, 13.8	402.1, 4.6	432.0, 7.0	433.0, 3.6
PAGE 1 Y = 1.00				



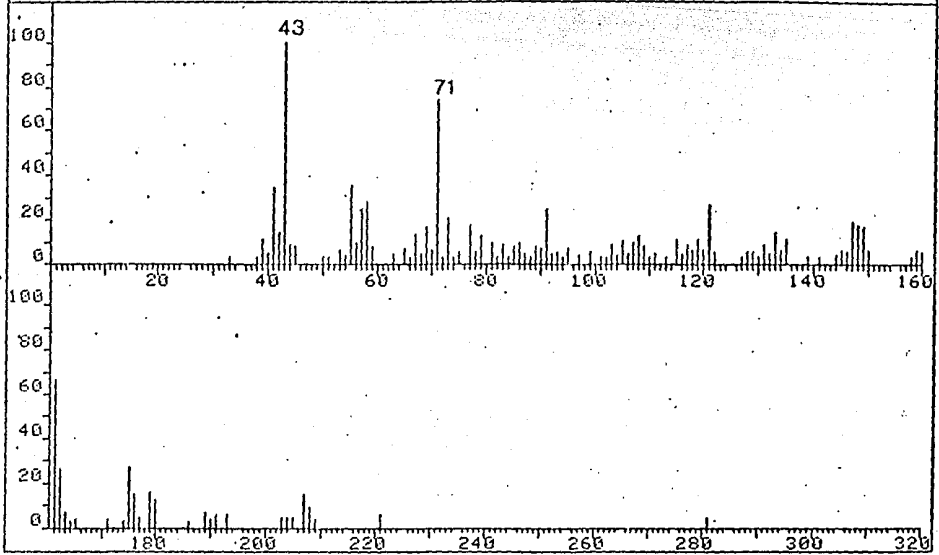
FRN 9981	SPECTRUM 502		RETENTION TIME 19.7	
LARGST 4:	43.0, 100.0	161.0, 87.6	57.1, 62.7	41.0, 56.9
LAST 4:	401.0, 13.8	402.1, 4.6	432.0, 7.0	433.0, 3.6
PAGE 2 Y = 1.00				



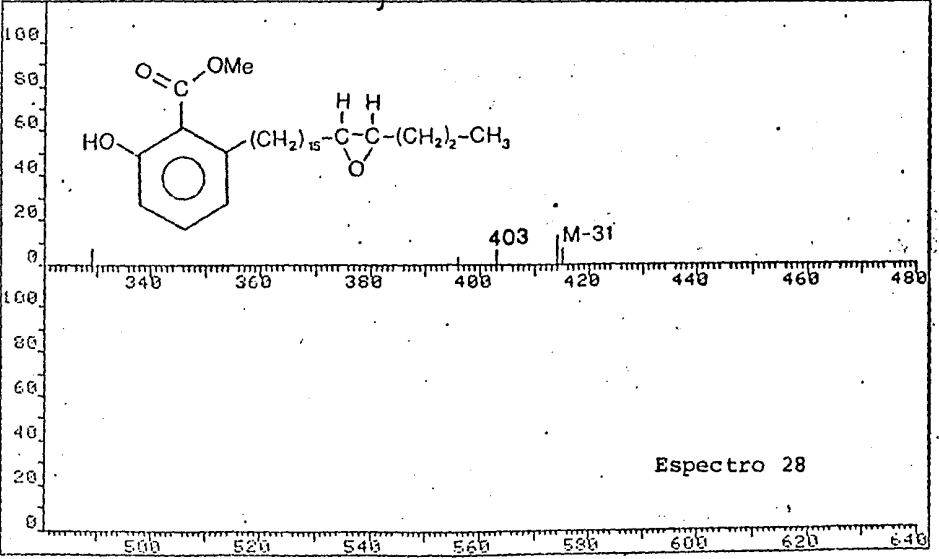


Espectro 27

FRN 9981 SPECTRUM 663 RETENTION TIME 26.0
LARGST 4: 43.1, 100.0 71.0, 74.6 161.0, 66.3 55.1, 35.4
LAST 4: 396.0, 3.4 403.0, 6.5 414.0, 13.1 415.0, 6.9
PAGE 1 Y = 1.00



FRN 9981 SPECTRUM 663 RETENTION TIME 26.0
LARGST 4: 43.1, 100.0 71.0, 74.6 161.0, 66.3 55.1, 35.4
LAST 4: 396.0, 3.4 403.0, 6.5 414.0, 13.1 415.0, 6.9
PAGE 2 Y = 1.00



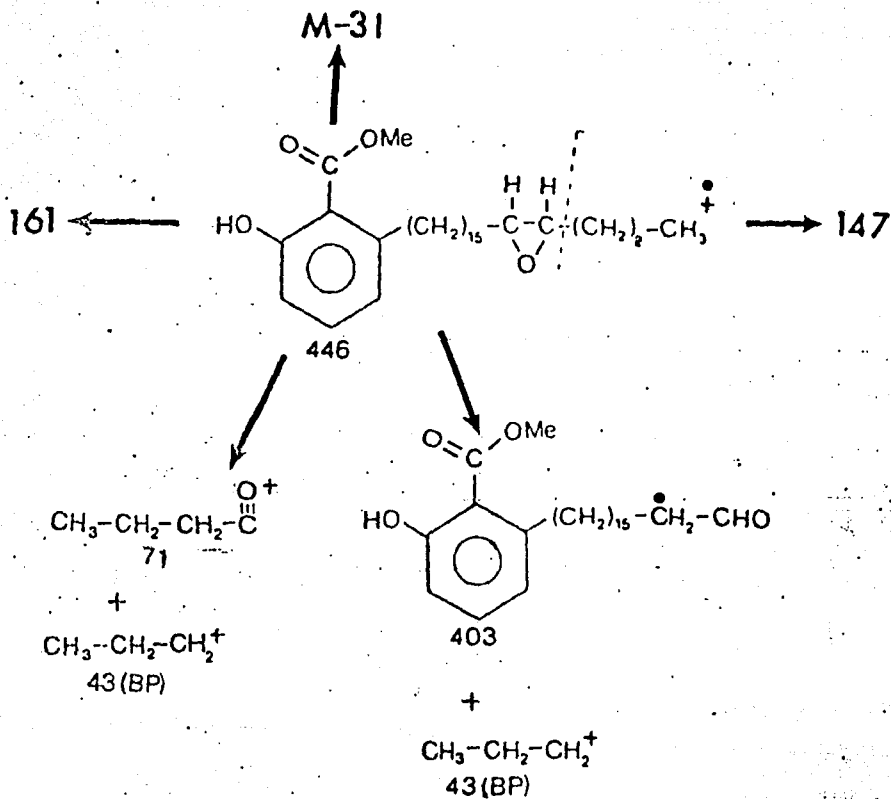


Figura 17. Patrón de fragmentación propuesto para el mono-epóxido del ácido anacárdico con cadena C₂₀.

Una evidencia adicional de que la muestra metilada se había epoxidado fue la ausencia de señales para hidrógenos vinílicos en el espectro de RMNP (Espectro 29) de la muestra metilada y epoxidada.

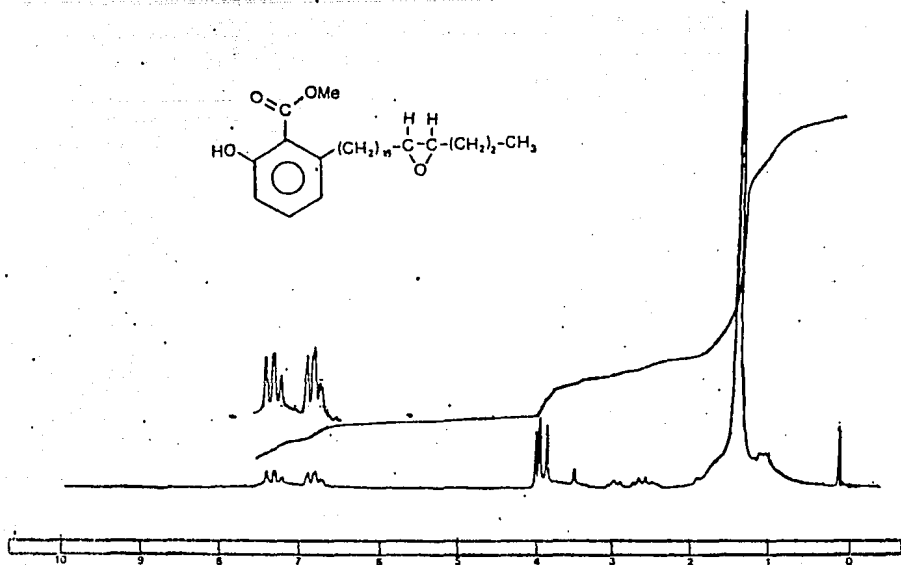
Finalmente, la estereoquímica CIS del doble enlace se estableció con base en el patrón de acoplamiento observado para los hidrógenos vinílicos ($t, J=7.0$ Hz), en el espectro de RMNP (Espectro 29') de la mezcla de metilnacardatos II.

En resumen las evidencias físicas y espectroscópicas presentadas permitieron identificar a los constituyentes de la mezcla denominada ácidos anacárdicos II como los ácidos 6-hexadecilsalicílico 122, 6-heptadecilsalicílico 123, 6-octadecilsalicílico 124, 6-eicodécilsalicílico 125 y 6-[16'(Z)eicodécenil]-salicílico 126. Los cinco ácidos representan nuevos productos naturales.

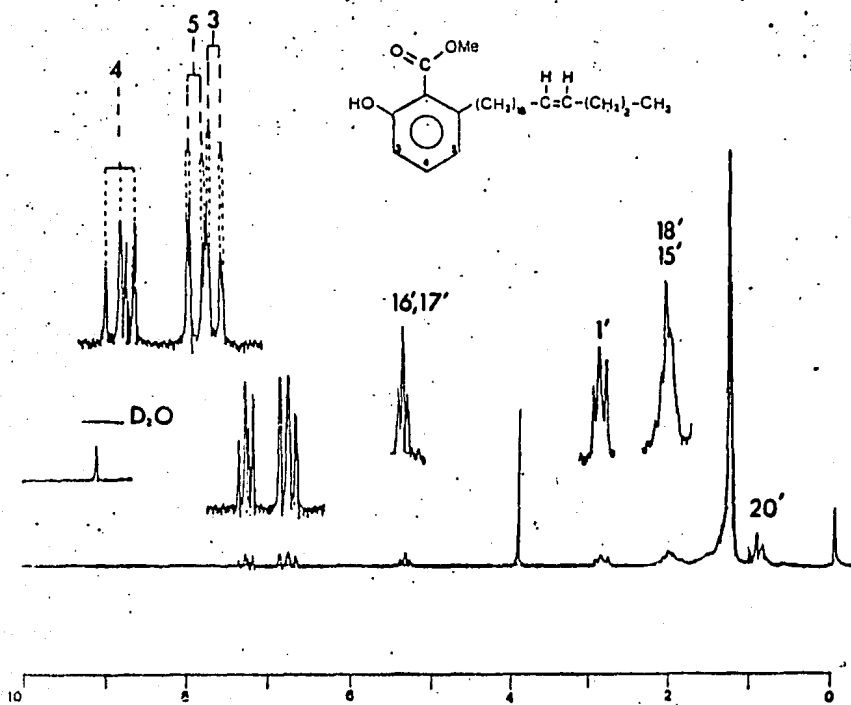
2.5.3 Identificación de los constituyentes de la mezcla de aldehídos anacárdicos 118-121.

La mezcla de aldehídos anacárdicos se aisló como un sólido blanco y soluble en cloroformo. Sus constantes físicas y espectroscópicas se resumen en la Tabla 24.

Su RMNP (Espectro 30) resultó muy similar a la de los ácidos anacárdicos II, difiriendo únicamente en la presencia de una señal simple a δ 10.92 la cual no intercambiaba totalmente con D_2O . Esta observación, en conjunto con la reacción positiva frente al reactivo de Tollen's y la falta



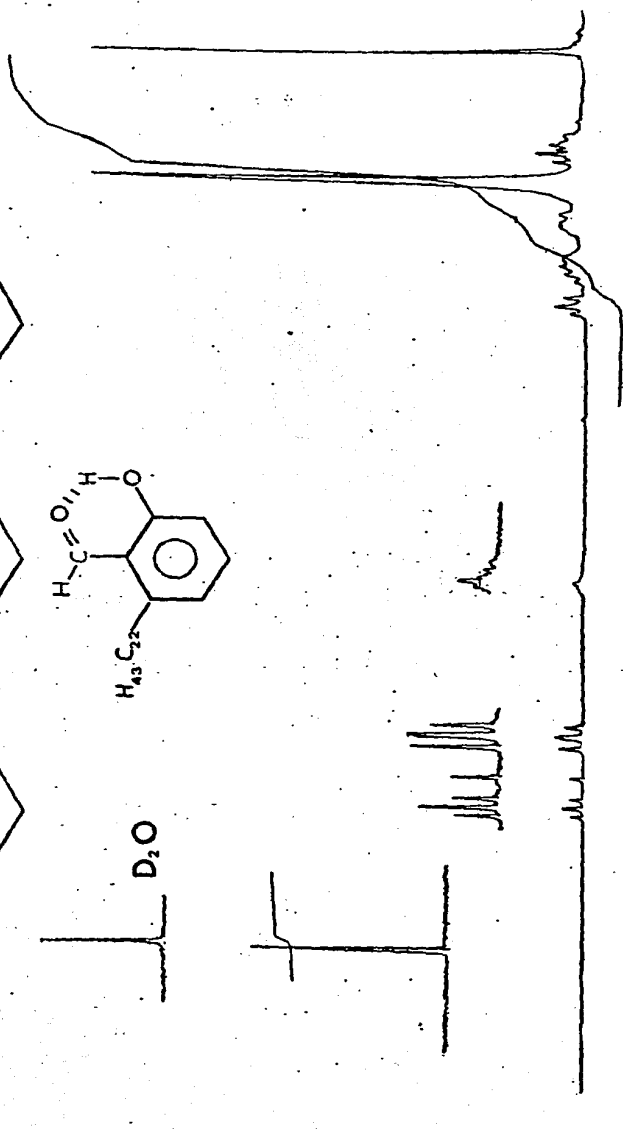
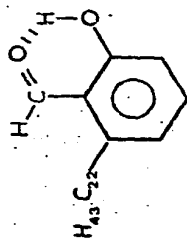
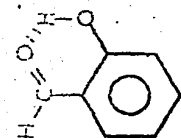
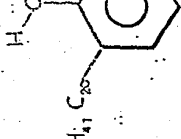
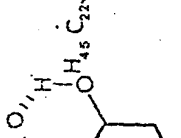
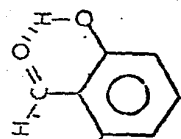
Espectro 29



Espectro 29'

TABLA 24. Constantes físicas y espectroscópicas de la mezcla de aldehídos anacárdicos 118-121.

Compuesto	118-121
PF:	54-56°C
IR ν KBr: max:	3050-3000, 2900, 2850, 1680, 1640, 1610, 1570, 1460, 1220, 1140, 715
UV λ MeOH: max:	238, 345
RMNP (90 MHz, δ CDCl_3):	0.96 (m, Me), 2.26 (sa, $-\text{CH}_2-$), 2.20 (m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.53 (t, Ar- CH_2), 5.2-6.3 (m, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.70 (m, ArH), 7.52 (m, ArH), 10.92 (s, $-\text{CHO}$)
	Espectro 30



Espectro 30

de reactividad con diazometano-etero, permitieron establecer que este polvo era una mezcla de aldehídos.

Una vez conocida la naturaleza aldehídica de la mezcla se analizó por GC-EMIE, utilizando las condiciones antes mencionadas. El resultado de este análisis indicó que la muestra estaba constituida por cuatro aldehídos anacardicos, que de acuerdo con los iones moleculares observados en los cuatro espectros de masas (Espectros 31, 32, 33 y 34) deberían tener cadenas laterales C_{18} 118 (M^+ , 374), C_{20} 119 (M^+ , 402), C_{22} 120-121 (M^+ , 430 y 428) saturada e insaturada. Es de hacer notar que los espectros de masas presentaron además de los fragmentos típicos de alquilfenoles (m/z 147 y 134) un fragmento de m/z M^+-2 , muy intenso el cual era consistente con la presencia de un orto-hidroxialdehído en la molécula de cada uno de los compuestos (Figura 18).

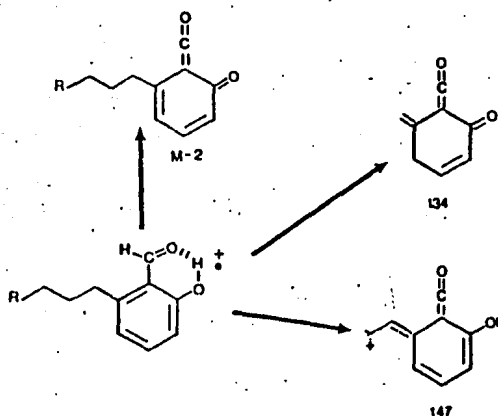
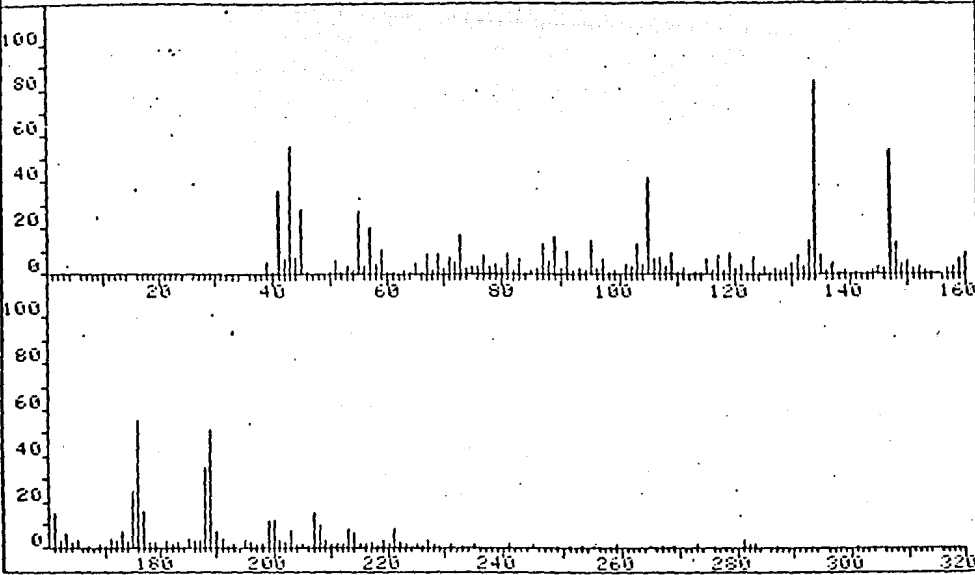
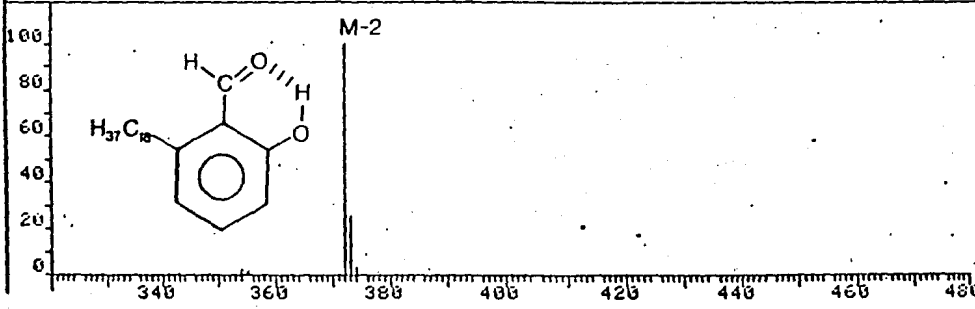


Figura 18. Patrón de fragmentación propuesto para los aldehídos anacardicos.

FRH 9975 SPECTRUM 443 RETENTION TIME 17.5
LARGST 4: 372.2,100.0 134.1, 83.1 43.1, 55.7 176.1, 55.7
LAST 4: 355.2, 1.5 372.2,100.0 373.3, 26.1 374.2, 3.6
PAGE 1 Y = 1.00

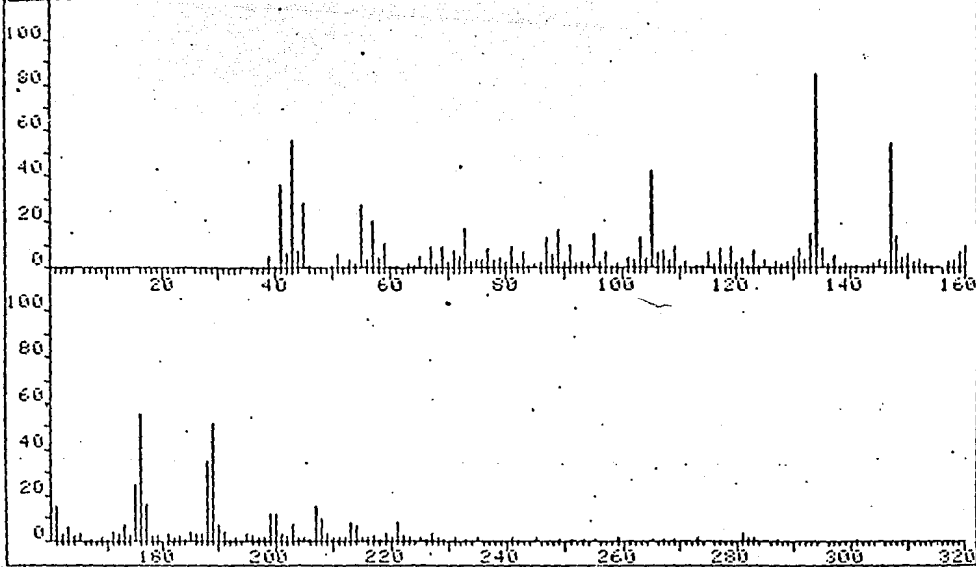


FRH 9975 SPECTRUM 443 RETENTION TIME 17.5
LARGST 4: 372.2,100.0 134.1, 83.1 43.1, 55.7 176.1, 55.7
LAST 4: 355.2, 1.5 372.2,100.0 373.3, 26.1 374.2, 3.6
PAGE 2 Y = 1.00

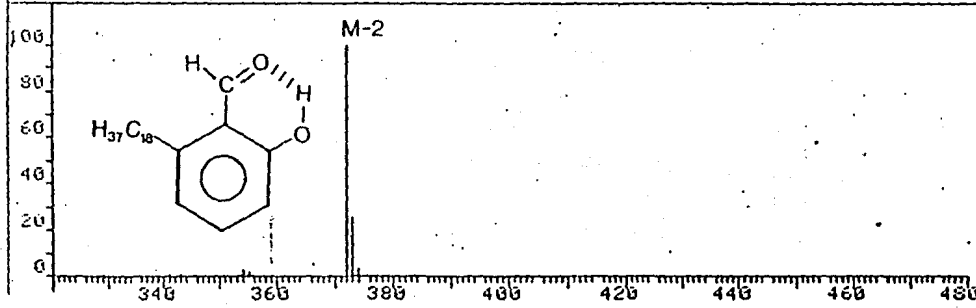


Espectro 31

FRN 9975 SPECTRUM 443 RETENTION TIME 17.5
LARGST 4: 372.2, 100.0 134.1, 83.1 43.1, 55.7 176.1, 55.7
LAST 4: 355.2, 1.5 372.2, 100.0 373.3, 26.1 374.2, 3.6
PAGE 1 Y = 1.00

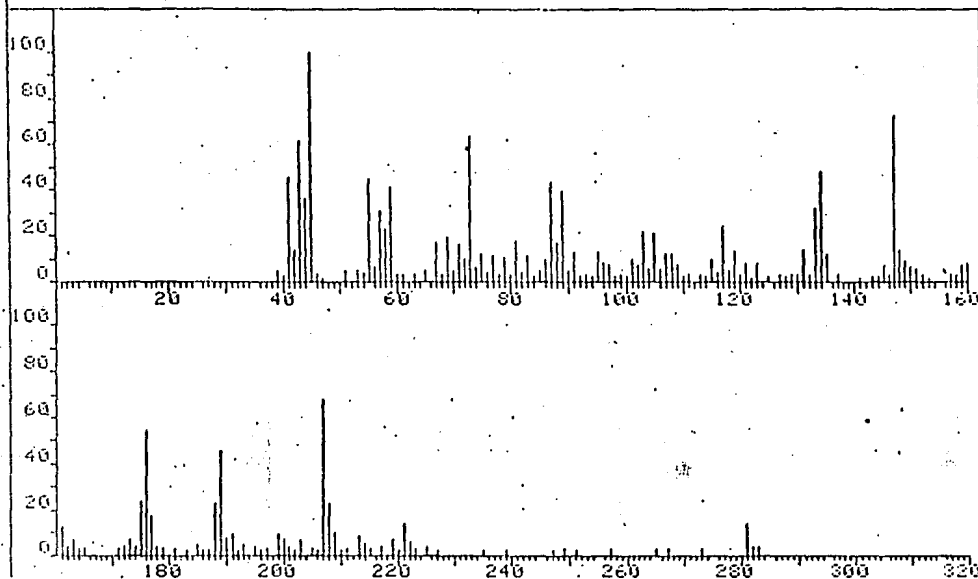


FRN 9975 SPECTRUM 443 RETENTION TIME 17.5
LARGST 4: 372.2, 100.0 134.1, 83.1 43.1, 55.7 176.1, 55.7
LAST 4: 355.2, 1.5 372.2, 100.0 373.3, 26.1 374.2, 3.6
PAGE 2 Y = 1.00

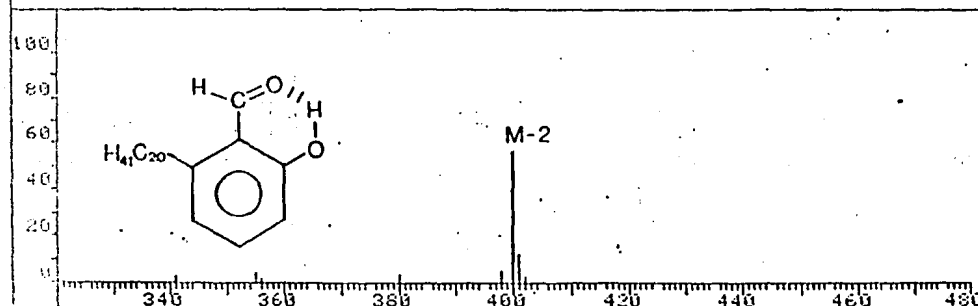


Espectro 31

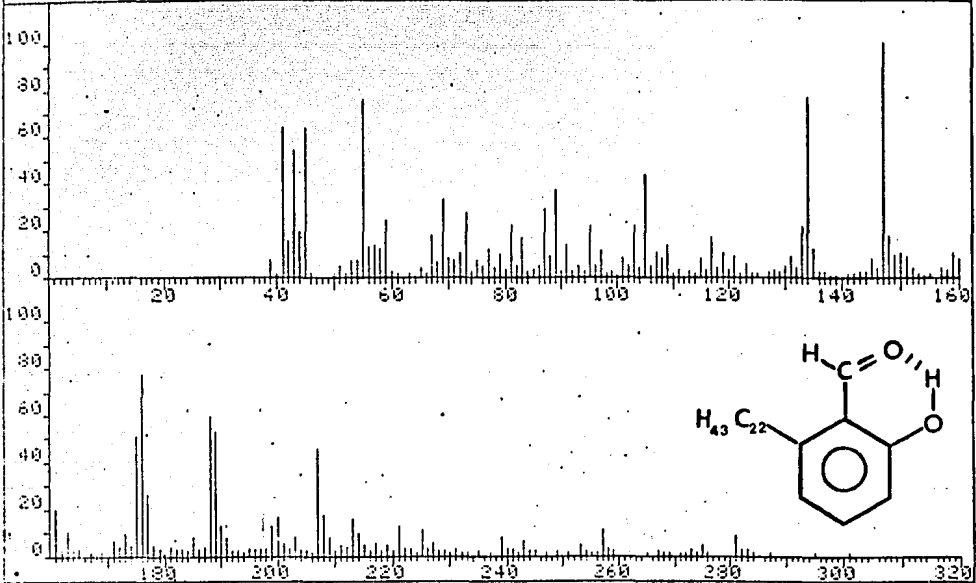
FRN 9975	SPECTRUM 591		RETENTION TIME 23.4	
LARGST 4:	45.1, 100.0	147.1, 72.3	207.0, 67.8	73.1, 63.5
LAST 4:	398.3, 4.9	400.3, 56.4	401.3, 12.2	402.3, 2.6
PAGE 1 Y = 1.00				



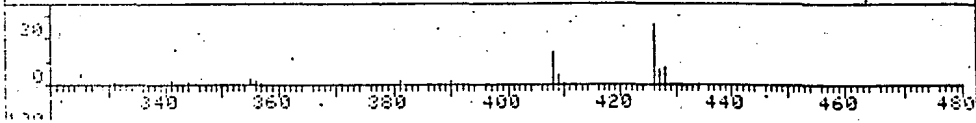
FRN 9975	SPECTRUM 591		RETENTION TIME 23.4	
LARGST 4:	45.1, 100.0	147.1, 72.3	207.0, 67.8	73.1, 63.5
LAST 4:	398.3, 4.9	400.3, 56.4	401.3, 12.2	402.3, 2.6
PAGE 2 Y = 1.00				



FRN 9975	SPECTRUM 855		RETENTION TIME 33.9	
LARGST 4:	147.1, 100.0	176.1, 77.8	134.1, 76.3	55.1, 75.4
LAST 4:	426.3, 25.8	427.3, 6.8	429.3, 7.6	
				PAGE 1 Y = 1.00

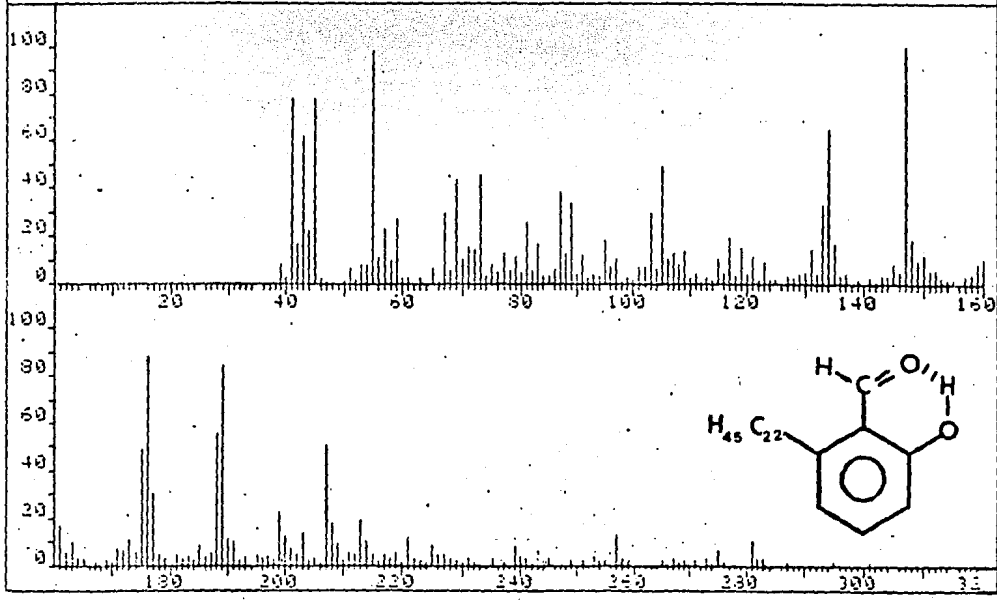


FRN 9975	SPECTRUM 855		RETENTION TIME 33.9	
LARGST 4:	147.1, 100.0	176.1, 77.8	134.1, 76.3	55.1, 75.4
LAST 4:	426.3, 25.8	427.3, 6.8	429.3, 7.6	
				PAGE 2 Y = 1.00

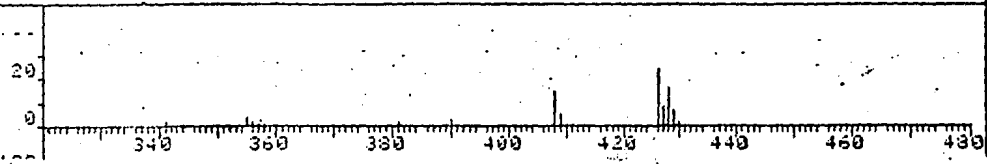


Espectro 33

FRN 9975	SPECTRUM 847		RETENTION TIME 33.6	
LARGST 4:	147.1, 100.0	55.1, 37.8	176.1, 37.8	189.1, 34.0
LAST 4:	427.3, 8.1	428.3, 16.5	429.2, 6.7	430.3, 1.4
PAGE 1 Y = 1.00				



FRN 9975	SPECTRUM 847		RETENTION TIME 33.6	
LARGST 4:	147.1, 100.0	55.1, 37.8	176.1, 37.8	189.1, 34.0
LAST 4:	427.3, 8.1	428.3, 16.5	429.2, 6.7	430.3, 1.4
PAGE 2 Y = 1.00				



Espectro 34

En resumen, las evidencias mostradas permiten identificar a tres componentes de esta mezcla como el 6-octadecilsalicilaldehído 118, 6-eicodocilsalicilaldehído 119 y el 6-docodocilsalicilaldehído 120. Los tres compuestos resultaron nuevos productos naturales. Sólo resta establecer la ubicación y estereoquímica del doble enlace de la cadena lateral del aldehído monoinsaturado.

2.6 RESUMEN Y CONCLUSIONES QUE DERIVAN DE ESTE CAPITULO.

2.6.1. Se analizó el contenido de alquilfenoles, en los extractos hexánicos de dos colecciones de A. adstringens, colectadas en los de 1985 y 1988 respectivamente. Y como se puede observar existen variaciones ontogénicas, ya que el único metabolito en común fue el ácido 6-heptadecilsalicílico.

2.6.2. Todos los alquilfenoles aislados del extracto hexánico de la segunda colección resultaron ser nuevos productos naturales :ácidos anacárdicos con cadenas laterales de C_{16} , C_{17} , C_{18} y C_{20} y aldehidos anacárdicos con cadenas laterales C_{18} , C_{20} y C_{22} :

2.6.3. Esta es la primera descripción de aldehidos anacárdicos en la naturaleza.

- 2.6.4. Esta investigación también describe por primera vez la coexistencia de ácidos anacárdicos de cadena lateral par e impar.
- 2.6.5. En este estudio también se determinó la toxicidad -contra el crustáceo artemia salina- de los extractos, mezclas de compuestos y compuestos puros, encontrándose que ninguno de los casos examinados fueron tóxicos a concentraciones inferiores a las 1000 ppm.
- 2.6.6. Quizá la presencia de alquilfenoles en la corteza de cuachalalate esté correlacionada con la actividad antimicrobiana que se le atribuye a la planta (Adawkar, et al., 1981).
- 2.6.7. También se determinó la actividad hipocolesterolemia de las mezclas de ácidos anacárdicos II y anacardaldehídos. Encontrándose que sólo la mezcla de ácidos anacárdicos II tiene un ligero efecto hipocolesterolemia. Los aldehídos anacárdicos mostraron un marcado efecto hipercolesterolemia.

TABLA 25. Resultados obtenidos de la actividad hipocolesterolemiante.

Lote	Tratamiento	Dosis (mg/Kg)	Concentración de colesterol (mg/100 ml)	No. de animales
1	Aceite de cártamo	0.5 (ml/Kg)	106 ± 12	6
2	Ácidos anacárdicos II	15	100 ± 18	6
3	Aldehídos anacárdicos	15	125 ± 22	5
4	Estrona	10	86 ± 13	6

CAPITULO III

3.1. GENERALIDADES SOBRE Anredera scandens Moq.

La Anredera scandens Moq (Baselácea), conocida comúnmente con los nombres de sacasil y raíz de sacasil, se encuentra distribuida en los estados de Sinaloa, Hidalgo, Durango y Guerrero. Martínez hace la siguiente descripción de la planta:

"Especie trepadora provista de un rizoma alargado y grueso, tallo carnoso, hojas ovadas; floras blancas en espigas axilares; dos pétalos, alados; pétalos y cinco estambres, con los filamentos aplanados" (Martínez, 1979).

El rizoma de la raíz de sacasil es utilizada en la medicina tradicional mexicana como agente antiinflamatorio, en el tratamiento de huesos rotos y antimicrobiano. Desde el punto de vista químico, no se ha descrito ningún trabajo previo para la A. scandens, ni para otras especies del género.

3.2. MATERIALES Y METODOS.

3.2.1 Material vegetal.

El material vegetal (raíz) utilizado en este estudio fue cultivado en el Jardín Botánico del Instituto de la UNAM y se recolectó en abril de 1988. Una muestra de referencia se depositó en el Herbario Nacional del Instituto

de Biología de la UNAM (Voucher Bye & Linares: 13616).

El material vegetal se dejó secar a temperatura ambiente y se molió en un molino de cuchillas, modelo Wiely 4.

3.2.2 Métodos de extracción y fraccionamiento.

El material vegetal (3.49 Kg) se extrajo según el procedimiento señalado en el Esquema 6.

El total del extracto metanólico (69.5 g) se fraccionó mediante una cromatografía en columna, sobre gel de sílice (700 g, Silica gel G 60 Merck, 0.063-0.2 mm). El proceso de elución se efectuó con hexano, cloroformo y metanol en distintas proporciones y se recogieron un total de 700 fracciones de 275 ml cada una. Cada fracción fue analizada por cromatografía en capa fina combinándose aquellas cromatográficamente similares.

3.2.3. Análisis cromatográficos.

Los análisis cromatográficos se hicieron siguiendo la misma metodología descrita en el Capítulo I.

3.2.4 Evaluación biológica.

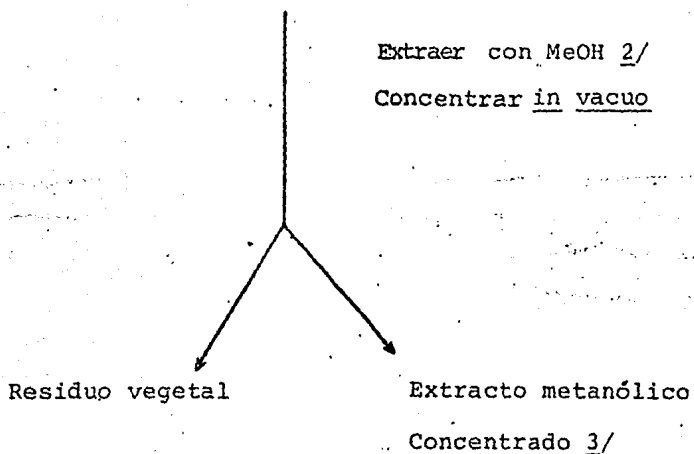
La determinación de toxicidad sobre A. salina de los compuestos obtenidos se hicieron siguiendo la misma metodología descrita en el Capítulo I.

3.2.5 Aislamiento y purificación de los compuestos.

3.2.5.1 Obtención del octaeicosanol 130.

De las fracciones eluidas con hexano-cloroformo (60-40),

Material vegetal pulverizado 1/



1/ Cantidad de material vegetal, 3.49 Kg

2/ Extracción vía maceración (6 veces por periodos de 3 días cada vez con 5 l de cloroformo)

3/ Cantidad total de extracto 69.5 g.

ESQUEMA 6: Extracción de las raíces de Anredera scandens.

se aisló un sólido céreo de color amarillo que fue purificado mediante cromatografía en capa delgada. Al final del proceso se obtuvo un sólido blanco céreo de punto de fusión 66-68°C. La cantidad total obtenida de este compuesto fue de 171.8 mg.

3.2.5.2 Obtención del β -sitosterol 6.

De las fracciones eluidas con hexano-cloroformo (50:50), se separó un sólido amarillo que fue recristalizado de hexano. Después del proceso de purificación se obtuvo un sólido blanco de punto de fusión 123-125°C, soluble en cloroformo. La cantidad total obtenida de este compuesto fue de 1.34 g y fue identificado como β -sitosterol por comparación con una muestra auténtica.

3.2.5.3 Obtención del ácido octaecosanoico 131.

De las fracciones eluidas con hexano-cloroformo (40:60), precipitó un sólido amorfo, de punto de fusión 62-64°C. La cantidad total obtenida de este compuesto fue de 70.5 mg.

3.2.5.4 Obtención de la 2,4-dihidroxi-6-metoxi-5-formil-3-metil-chalcona 132.

Las fracciones restantes, eluidas con hexano-cloroformo (40:60) (2.6 g), se recromatografiaron en una columna empacada con 30 g de gel de sílice, utilizando como eluyentes cloroformo y acetato de etilo. De esta segunda columna, de las fracciones eluidas con cloroformo (100) cristalizó un sólido amarillo, de punto de fusión 162-164°C. La cantidad

total obtenida de este compuesto fue de 111.2 mg.

3.2.5.5 Obtención del 3-β-O-D-glucosil-β-sitosterol 133.

De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol (85-15) precipitó un sólido que fué recristalizado con acetato de etilo. Después de la recristalización se obtuvo un compuesto blanco, soluble en metanol y de punto de fusión 250-252°C. La cantidad total obtenida de este compuesto fue de 229 mg y resultó idéntico en todos sus aspectos a una muestra auténtica del 3-O-β-D-glucosil-β-sitosterol.

3.2.6 Caracterización de los compuestos aislados.

3.2.6.1 Determinación de las constantes físicas y espectroscópicas.

Los instrumentos para obtener las constantes físicas y espectroscópicas fueron los mismos que se utilizaron en el Capítulo I.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSION.

Del extracto metanólico de la raíz de la A. scandens se obtuvieron luego de un fraccionamiento sobre cromatografía en columna preparativa: un ácido graso, un alcohol, dos esteroides y una chalcona. Los rendimientos de cada una de las sustancias se resumen en la Tabla 26.

TABLA 26. Rendimientos de los compuestos aislados del extracto metanólico de la raíz de A. scandens.

Nº. de estructura	Nombre	Cantidad obtenida (mg)	% en relación a la planta seca
<u>130</u>	ác. octaeicosámico	70.5	0.002
<u>131</u>	octaeicosanol	171.8	0.0049
<u>6</u>	β -sitosterol	1340.0	0.0383
<u>133</u>	G- β -sitosterol	229.0	0.0065
<u>132</u>	2,4-dihidroxi-6-metoxi-5-formil-3-metil-chalcona	111.2	0.0031

3.3.1 Identificación de los compuestos aislados.

3.3.1.1 Identificación del octaeicosanol 130 y el ácido octaeicosanóico 131.

Los compuestos 130 y 131 se identificaron como el octaeicosanol y el ácido octaeicosanóico respectivamente por comparación de sus constantes físicas y espectroscópicas con las descritas en la literatura para estos compuestos (Joshi, *et al*, 1975).

3.3.1.2 Identificación de la 2,4-dihidroxi-6-metoxi-5-formil-3-metil chalcona 132.

El compuesto 132 se aisló como un sólido amarillo,

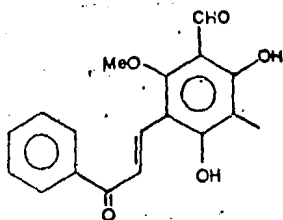
parcialmente soluble en metanol. En la Tabla 27 se indican la estructura propuesta para esta sustancia, así como sus constantes físicas y espectroscópicas.

Su fórmula molecular se determinó como $C_{18}H_{16}O_5$, mediante EMIE. El espectro de IR (Espectro 35) presentó bandas características para hidróxilo ($3300-3100\text{ cm}^{-1}$), carbonilo conjugado (1630 y 1610 cm^{-1}) y aromaticidad ($3100-3000$ y 1560 cm^{-1}).

Los espectros de RMNP (Espectros 36 y 36'), $RMN^{13}C$ (Espectro 37) y de masas permitieron establecer que el compuesto era una retrochalcona con uno de los anillos aromáticos monosustituído y el otro hexasustituído. Las características espectroscópicas más importantes que permitieron establecer el núcleo propuesto fueron:

- a) Las señales entre δ 7.5-8.2 en el espectro de RMNP, así como las resonancias a δ 138.17, 134.80, 128.89 y 128.06 en el espectro de $RMN^{13}C$, fueron consistentes con la presencia de un anillo aromático monosustituído en la molécula (Johnson, 1972).
- b) Los dobletes ($J=15.6\text{ Hz}$) a δ 7.92 y 8.01 observados en el espectro de RMNP, así como las señales negativas a δ 123.03 y 132.84 en el espectro de $RMN^{13}C$ (APT) fueron congruentes con la doble ligadura conjugada de una retrochalcona.
- c) Las seis absorciones observadas a δ 164.47, 163.84, 162.92, 109.35, 108.17 y 107.72, fácilmente atribuibles

TABLA 27. Constantes físicas y espectroscópicas de la
2,4-dihidroxi-6-metoxi-5-formil-3-metilchalcona 132



PF: 162-164 °C

IR ν_{max} KBr: 3300-3100, 3100-3000, 2900, 1630,
1610, 1560, 1415, 1280, 1180, 990,
870

Espectro 35

UV λ_{max} MeOH: 290, 335

RMNP (300 MHz, δ DMSO): 2.05 (s, Me), 3.62
(sa, OH), 3.85 (s, MeO), 7.5-8.2
(m, 5H), 7.92 (d, 1H, J=15 Hz),
8.01 (d, 1H, J=15 Hz), 10 (s, 1H,
CHO), 12.6 (s, 1H, -OH)

Espectro 36

RMN¹³C (300 MHz, δ DMSO): 7.80, 64.54, 107.72,
108.17, 109.35, 123.03, 128.06,
128.89, 132.84, 134.80, 138.17,
162.92, 163.84, 164.47, 190.18
193.11

Espectro 37

EMIE (rel int): 312.2 (M⁺, 3), 295 (7.5),
282 (19.3), 281 (100), 105.1 (23.9),
77.1 (23.9).

a carbonos aromáticos cuaternarios, evidenciaron claramente la presencia del anillo aromático hexasustituido. De acuerdo con la teoría del desplazamiento químico las tres primeras resonancias eran indicativas de carbonos unidos a funciones oxigenadas.

- d) La naturaleza de los sustituyentes del anillo totalmente sustituido se determinó con base a los máximos de absorciones observadas en el IR y las resonancias a δ 2.05, 3.62, 3.85, 10.0 y 12.6, en el espectro de RMNP; las cuales eran indicativas de un metilo sobre anillo aromático, dos grupos fenólicos, un metoxilo y un aldehído.
- e) Finalmente, los fragmentos de m/z 105 y 77 observados en el espectro de masas permitieron establecer que el anillo aromático monosustituido estaba directamente unido a el carbonilo de la retrochalcona.

A este punto de la discusión sólo restaba por determinar la ubicación relativa de los sustituyentes (2OH, MeO, CHO y Me-) sobre el anillo aromático totalmente sustituido. La asignación de los mismos se hizo con base en los siguientes criterios:

- 1) La presencia de los fragmentos de m/z 281 (PB) y 295 en el EMIE permitió ubicar inequívocamente a dos de las funciones oxigenadas presentes en las posiciones C-2 y C-6 (una de estas funciones debía ser el metoxilo y la otra uno de los oxidrilos fenólicos). Cabe hacer notar

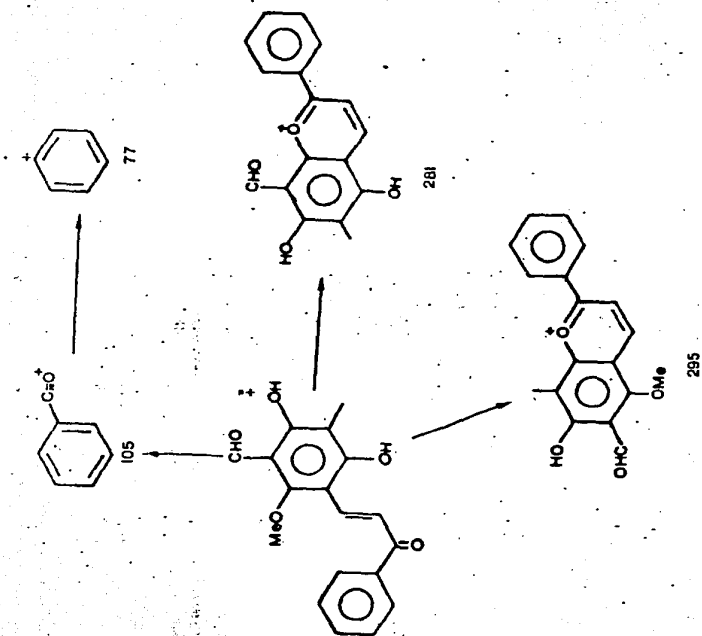


Figura 19. Fragmentación propuesta para el compuesto 132.

que el patrón de fragmentación conducente a la formación de los fragmentos antes mencionados son diagnósticos de retrochalconas oxigenadas en los carbonos C-2 y C-6 (Mabry, et al., 1975; Ayabe, et al., 1980; Saitoh, et al., 1975; Khan, et al., 1974; Budzikiewicz, 1967).

- 2) El desplazamiento diamagnético a δ 7.80 observado en el espectro de RMN¹³C para el metilo sobre el anillo aromático indicó que éste debía encontrarse ubicado entre dos sustituyentes oxigenados (Tada, et al., 1980; Huneck, 1984). En consecuencia y considerando que en las posiciones 2 y 6 debían encontrarse dos de las funciones oxigenadas, la ubicación relativa de la tercera debía ser meta a las anteriores, es decir en la posición 4.
- 3) La existencia en la molécula de una sola función fenólica quelatada, implicaba a priori que la disposición relativa de la misma debía ser orto tanto al aldehído como al metoxilo, ésto sólo era posible con un arreglo de los sustituyentes tal como se indica en la estructura A de la Figura 20. La alternativa B se descartó fácilmente debido a que en este caso se hubiesen observado las dos funciones fenólicas a campo bajo.

En resumen las evidencias presentadas permiten proponer la estructura 132 para esta retrochalcona, la cual resulta ser un nuevo producto natural.

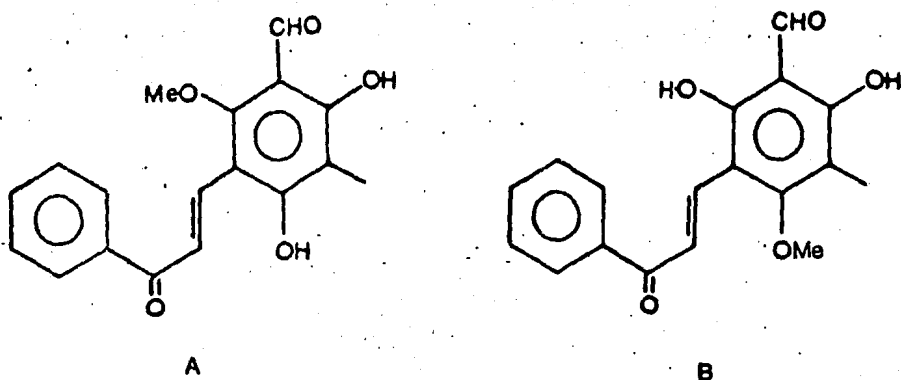
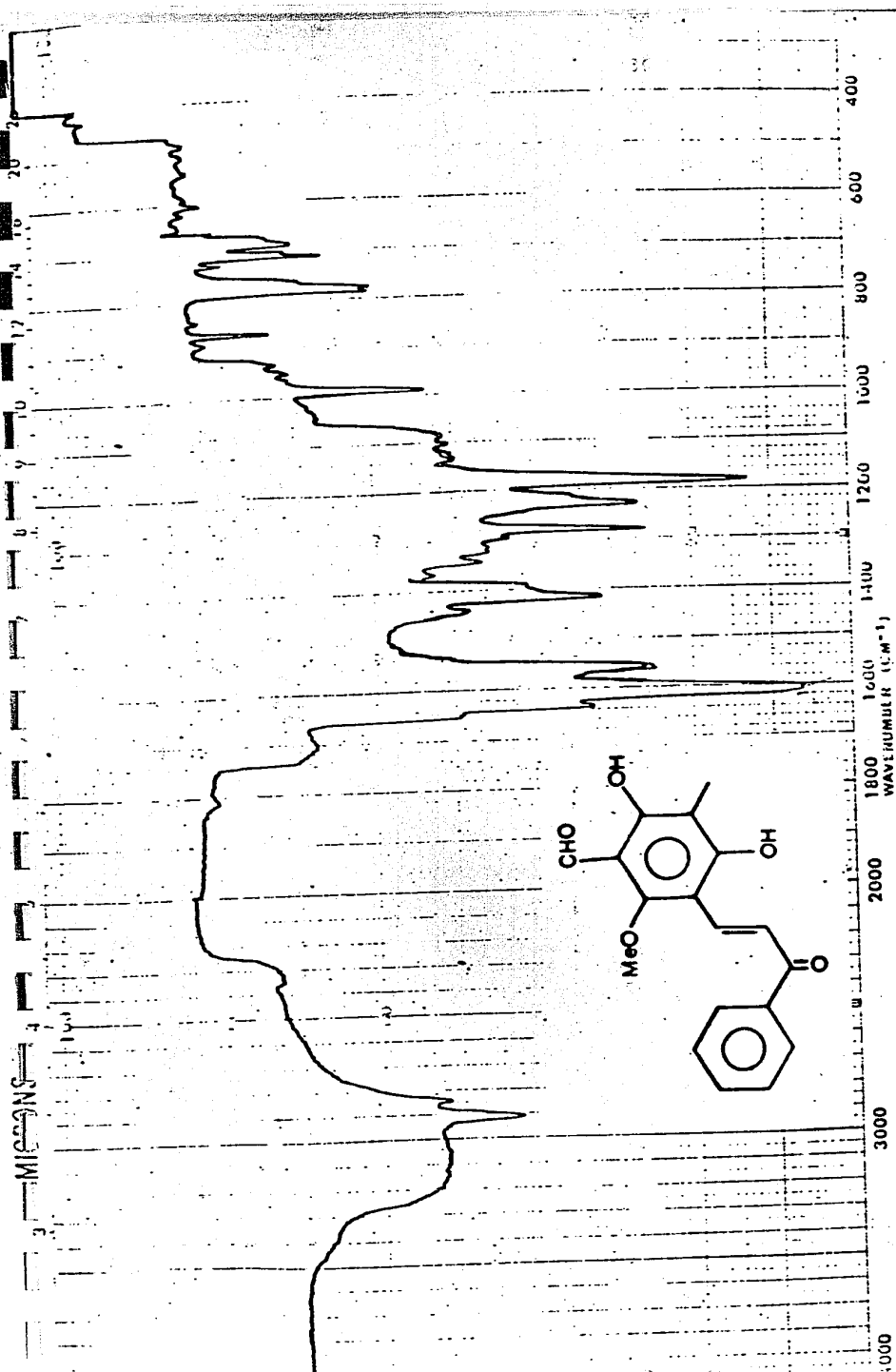


Figura 20. Alternativas para la ubicación relativa de los sustituyentes en el anillo A del compuesto 132.



UNIVERSIDAD DE CHILE

 FACULTAD DE QUÍMICA

 DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANÓLICA Y ORGANOSÍNTESIS

 INSTITUTO DE QUÍMICA

ESPECTRO

Nombre: ...

 Tipo de muestra: ...

 Fecha de análisis: ...

 Hora de análisis: ...

 Lugar de análisis: ...

COMENTARIOS

Nº de muestra: ...

 Nº de lote: ...

 Fecha de recepción: ...

 Fecha de entrega: ...

 Fecha de vencimiento: ...

Método de análisis: ...

 Tipo de muestra: ...

 Volumen de muestra: ...

 Volumen de solvente: ...

 Volumen de celda: ...

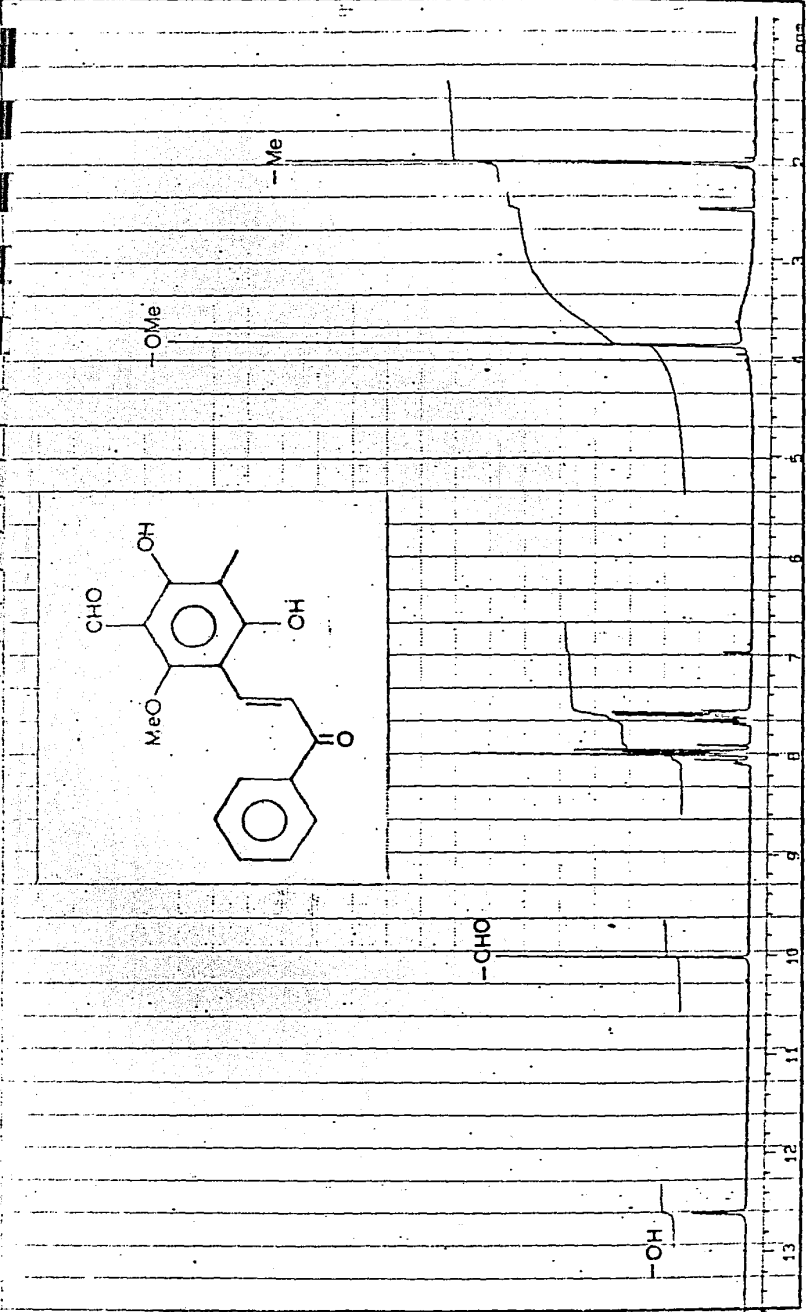
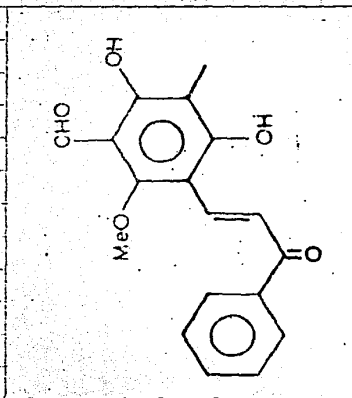
Valor de absorción: ...

 Valor de absorción: ...

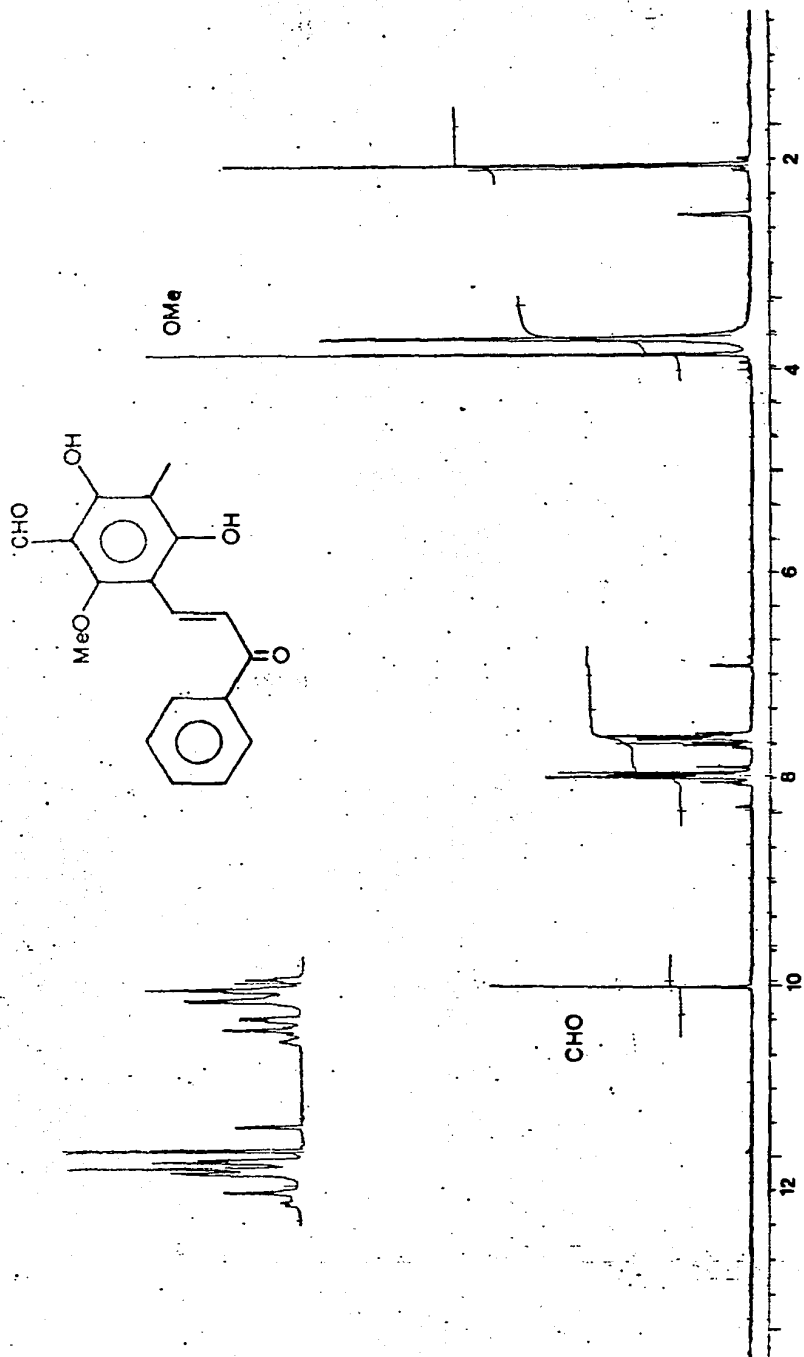
 Valor de absorción: ...

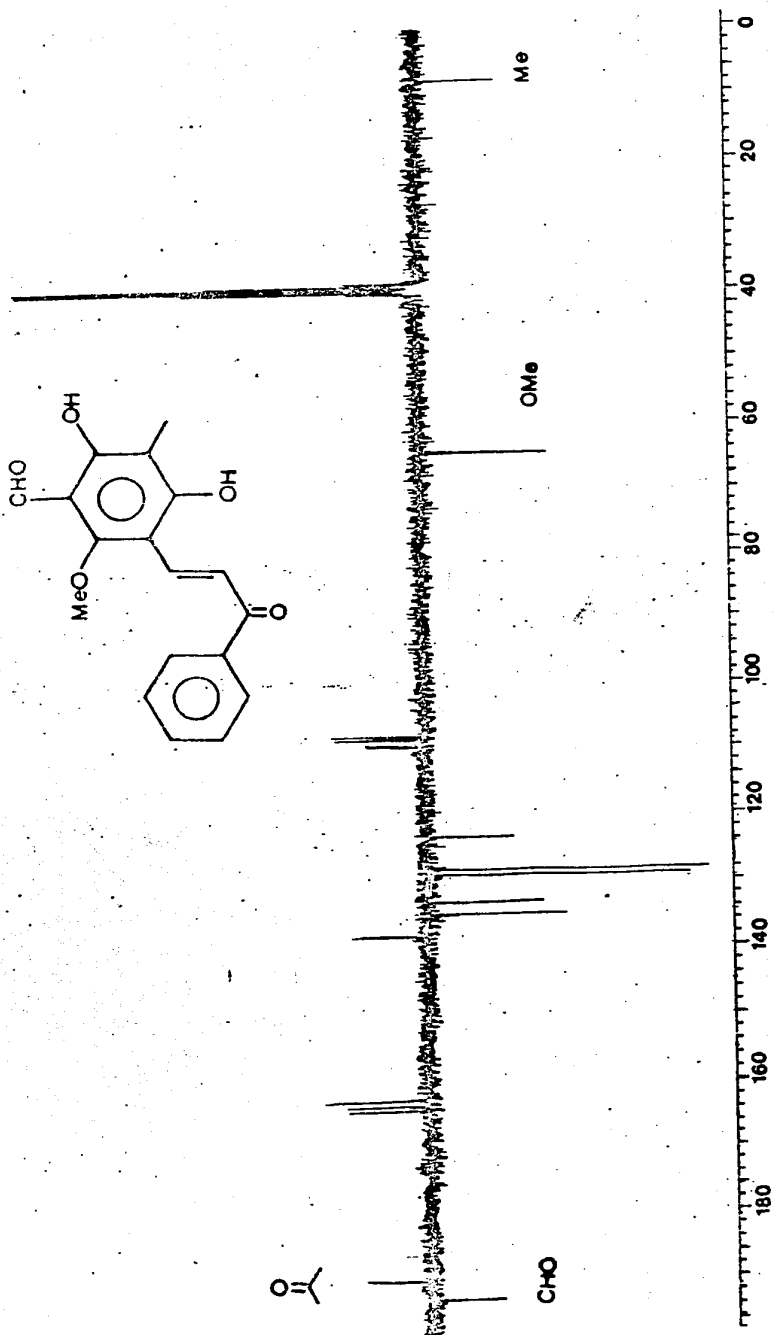
 Valor de absorción: ...

 Valor de absorción: ...



Espectro 36'





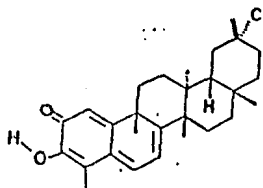
Espectro 37

3.4. RESUMEN Y CONCLUSIONES QUE DERIVAN DE ESTE CAPITULO.

- 3.4.1 Se realizó el estudio fitoquímico de la raíz de A. scandens, ampliamente utilizada en la medicina popular mexicana.
- 3.4.2 Del extracto metanólico de la raíz se aislaron e identificaron los siguientes compuestos: el ácido octaeicosanóico, el octaeicosanol, el β -sitosterol, 3-O- β -D-glucosil- β -sitosterol y la 2,4-dihidroxi-6-metoxi-5-formil-3-metil-chalcona 132, esta última representa un nuevo producto natural .
- 3.4.3 El compuesto 132 pertenece a la categoría de las retrochalconas, las cuales constituyen un grupo muy raro de productos naturales. Es de hacer notar que el compuesto aislado en este estudio es el único del grupo que presenta el anillo "B" totalmente sustituido.
- 3.4.4 También en esta investigación se determinó la toxicidad del compuesto 132 para la A. salina, encontrándose que era mayor a 1000 ppm.

APENDICE

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas.

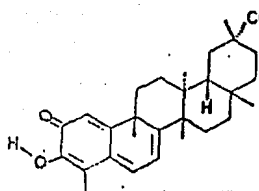


CELASTROL 16

$C_{29}H_{38}O_4$ FM:450
P.F.: 219-220°C

Bhatnagar, et al, 1951
Kulkarni, et al, 1954

F.N.: Celastrus strigillosus (c) Gisvold, et al, 1939
Celastrus scandens (c) Chou, et al, 1936
Maytenus umbellata (c) Ravelo, et al, 1988
Maytenus canariensis (c) González, et al, 1975
Mortonia palmeri (c) Domínguez, et al, 1978
Mortonia gregii (c)
Orthosphenia mexicana (c) Ravelo, et al, 1988
Tripterygium forrestii (c) Turner, et al, 1966
Tripterygium regelii (c) Nakanishi, et al, 1965
Tripterygium wilfordii (c) Chou, et al, 1936



PRISTERINA 12

$C_{30}H_{40}O_4$ PM:464
P.F.: 214-217°C

González, et al, 1975
Nakanishi, et al, 1973

UV (MeOH): ϵ 4(3.8), 288(3.27), 242(4.0)

González, et al, 1975; 1987

UV (EtOH): 253(4.03), 420(4.10)

IR: 3370, 1730, 1597

IR: 3280, 2930, 2860, 1722, 1630,
1585, 1546, 1430, 1370, 1280,
1213, 1200, 1182, 1151, 1135,
1092, 1083, 878

IR ($CHCl_3$): 3600-3200, 1725, 1650, 1590
Nakanishi, et al, 1973

RMNP (δ $CDCl_3$): 0.53 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 6.34 (d, 1H, J=8), 6.53 (d, 1H, J=1.6), 7.02 (dd, 1H, J=8, 1.6).

RMNP (δ $CDCl_3$): 0.53 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.36 (AB, 1H, J=7), 6.56 (s, 1H), 7.02 (AB, 1H, J=7)
González, et al, 1975; 1987

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación)

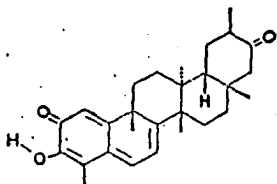
$\text{RMP} (\delta \text{CDCl}_3)$: 0.53 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.42 (d, 1H, J=15), 3.55 (s, 3H), 6.34 (d, 1H, J=7), 6.52 (d, 1H, J=1.4), 7.0 (dd, 1H, J=7.1, 1.4)

RMNC^{13} (50MHz, δCDCl_3): 10.2(c), 18.3(c), 21.6(c), 28.7(t), 29.7(t), 29.9(t), 30.6(s), 30.9(t), 32.7(c), 31.6(c), 33.6(t), 34.8(t), 36.4(t), 38.3(c), 39.4(s), 40.4(s), 42.9(s), 44.4(d), 45(s), 51.6(c), 117(s), 118.1(d), 119.0(d), 127.5(s), 133.9(d), 146.1(s), 178.4(s), 178.7(s)

EM m/z (rel int): 464 (M^+ , 18), 450 ($\text{M}-\text{Me}+\text{H}^+$), 241(11), 203(100), 202(74), 201(35), 200(10)

F.N.: <u>Cassine matabélica</u> (c)	Wagner, <u>et al.</u> , 1977
<u>Celastrus paniculatus</u> (c)	Jain, 1963
<u>Crossopetalum uracoga</u> (c)	Domínguez, <u>et al.</u> , 1984
<u>Denhamia pittosporoides</u> (c)	Grant, <u>et al.</u> , 1957
<u>Hippocratea aspera</u> (c)	Goncalves, <u>et al.</u> , 1969
<u>Kokoona zeylánica</u> (c)	Chandra, <u>et al.</u> , 1987
<u>Maytenus boaria</u> (c)	Calro de Luca, <u>et al.</u> , 1978
<u>M. obtusifolia</u> (c)	
<u>M. chuchuhuasca</u> (c)	Martínez, <u>et al.</u> , 1976
<u>M. disperma</u> (c)	Grant, <u>et al.</u> , 1957
<u>M. ilicifolia</u> (c)	Goncalves, <u>et al.</u> , 1969
<u>M. horrida</u> (c)	Ravelo, <u>et al.</u> , 1988
<u>M. canariensis</u> (c)	González, <u>et al.</u> , 1975
<u>M. umbellata</u> (c)	Ravelo, <u>et al.</u> , 1988
<u>Pachytimia canbyi</u> (c)	Delle Monache, <u>et al.</u> , 1976
<u>Reissantia grahamii</u> (c)	Edwards, <u>et al.</u> , 1973
<u>R. indica</u> (c)	Bhatnagar, <u>et al.</u> , 1951
	Kulkarni, <u>et al.</u> , 1954
<u>Rzedowkia tolantonguensis</u> (c)	González, <u>et al.</u> , 1987
<u>Salacia crassifolia</u> (H)	Goncalves, <u>et al.</u> , 1972
<u>S. macrosperma</u> (H)	Krishnan, <u>et al.</u> , 1971
<u>Shaefferia cuneifolia</u> (c)	Ravelo, <u>et al.</u> , 1988

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).

Zinowiewia costarricensis (c) Castro, et al., 1982Z. integerrima (c) Domínguez, et al., 1984

TINGENONA 17

C₂₈H₃₆O₃ PM:420

P.F.: 263-204°C

189-192°C

158°C

UV (EtOH): 252(3.95), 425(4.11)

UV (CHCl₃): 250(3.98), 422(4.19)

UV (MeOH): 253(3.86), 420(3.98)

UV (EtOH): 254(3.89), 420(3.96)

IR: 3350, 1705, 1595

IR (CHCl₃): 3600-3300, 1715, 1650,

1595

IR (CHCl₃): 3395, 1710, 1652, 1598

IR: 3300, 1700, 1590

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 0.99 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.91 (d, 1H, J=15), 6.35 (d, 1H, J=7), 6.53 (d, 1H, J=1), 7.01 (d, 1H, J=7), 6.98 (s, 1H)

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 0.98-1.03 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.8 (d, 1H, J=14), 6.37 (d, 1H, J=7), 6.55 (d, 1H, J=1.5), 7.03 (dd, 1H, J=7, 1.5), 7.03 (s, 1H)

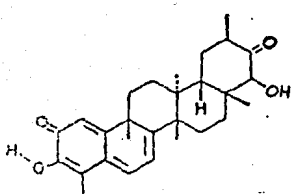
RMNP (60MHz, δ CDCl₃): 0.97 (d, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.04 (m, 1H, J=5), 6.35 (d, 1H, J=7), 6.55 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J=7)

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 0.98 (s, 3H), 1.0 (d, 3H, J=6), 1.02 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.92 (d, 1H, J=14), 6.39 (d, 1H, J=7), 6.56 (d, 1H, J=2), 7.05 (dd, 1H, J=7, 2)

Goncalves, et al., 1971Brown, et al., 1973Domínguez, et al., 1984Brown, et al., 1973Delle Monache et al., 1973Nakanishi, et al., 1973González, et al., 1975; 1987Nakanishi, et al., 1973Brown, et al., 1973Delle Monache, et al., 1973Brown, et al., 1973Delle Monache, et al., 1973González, et al., 1975Kutney, et al., 1981

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).

<p>RMNP (6 CDCl₃): 0.99 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.03 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 6.35 (d, 1H, J=7), 6.54 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H, J=7)</p>	González <u>et al.</u> , 1987
<p>EM m/z (rel int): 420(64), 406(16), 391(7), 378(5), 267(8), 253(15), 241(28), 239(11), 227(20), 219(26), 215(17), 202(100), 201(88), 200(57), 187(15), 172(14), 163(30)</p>	Delle Monache, <u>et al.</u> , 1973
<p>EM m/z (rel int): 420 (M⁺, 40), 406 (4), 405(5), 241(13), 202(100), 201(46), 200(26)</p>	González, <u>et al.</u> , 1975
<p>EM m/z (rel int): 420(66), 406(23), 278(28), 253(36), 241(100), 239(30), 227(51), 214(34), 188(43), 187(38), 165(38)</p>	Kutney, <u>et al.</u> , 1981
<p>EM m/z (rel int): 420, 406, 405, 241, 202, 201, 200</p>	González, <u>et al.</u> , 1987
<p>F.N.: <u>Crossopetalum uragoga</u> (c) <u>Buonymus tingens</u> (c) <u>Maytenus chuchuhuasca</u> (c) <u>M. horrida</u> (c) <u>M. ilicifolia</u> (c) <u>M. buchananii</u> (c) <u>M. obtusifolia</u> (c) <u>M. umbellata</u> (c) <u>M. canariensis</u> (c) <u>Peritassa campestris</u> (H) <u>Plenckia polypnea</u> (H) <u>Rzedowskia tolantoniensis</u> (c)</p>	<p>Domínguez, <u>et al.</u>, 1984 Krishnamoorthy, <u>et al.</u>, 1962 Martínez, <u>et al.</u>, 1976 Ravelo, <u>et al.</u>, 1988 Goncalves, <u>et al.</u>, 1969 Kutney, <u>et al.</u>, 1981 Luca, <u>et al.</u>, 1978 González, <u>et al.</u>, 1975 Delle Monache, <u>et al.</u>, 1972 González, <u>et al.</u>, 1987</p>



22-β-HIDROXI-TINGENONA 18

C₂₈H₃₆O₄ PM:436
P.F.: 210-211°C

Nakanishi, et al., 1973

UV (MeOH): 255(3.82), 420(3.99)
IR (CHCl₃): 3700-3300, 1705, 1650, 1590

TABLA A-1. Metilenuquinonas triterpénicas. (Continuación).

RMNP (δ CDCl₃): 2.21 (s, 3H),
3.67 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.38
(d, 1H, J=8), 6.53 (d, 1H, J=1.6),
7.05 (dd, 1H, J=8,1.6)

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 0.87 (s, 3H), Kutney, et al., 1981
0.99 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, J=6),
1.37 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.23
(s, 3H), 4.56 (s, 1H), 6.40 (d, 1H,
J=7), 6.55 (d, 1H, J=2), 7.06 (dd,
1H, J=7,2)

EM m/z (rel int): 436 (M⁺, 100), 422
(33), 421(33), 420(28), 278(28),
267(21), 241(94), 239(35), 227(61),
213(29), 202(47), 201(61), 188(40),
187(38)

F.N.: Euonymus tincens (c)

Nakanishi, et al., 1973

Maytenus buchanani (c)

Kutney, et al., 1981

Salacia macrosperma (H)

Krishnam, et al., 1971

20- α -HIDROXI-TINGENONA 19

C₂₈H₃₆O₄ PM:436

P.F.: 207-208.5°C

Brown, et al., 1973

P.F.: 202-204°C

González, et al., 1987

UV (EtOH): 256 (3.97), 426 (4.05)

Brown, et al., 1973

UV (EtOH): 255, 420

González, et al., 1987

IR (CHCl₃): 3395, 3020, 3000, 2950,
2900, 2864, 2850, 1708, 1590, 1512,
1440, 1377, 1286, 1185

IR: 3500, 3340, 1710, 1650, 1592

Brown, et al., 1973

RMNP (δ CDCl₃): 0.89 (s, 3H), 1.16
(s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.49 (s,
3H), 2.22 (s, 3H), 2.99 (d, 1H,
J=15), 3.35 (s, 1H), 6.36 (d, 1H,
J=6.5), 6.51 (d, 1H, J=1.5), 7.02
(dd, 1H, J=6.5,1.5), 7.03 (s, 1H)

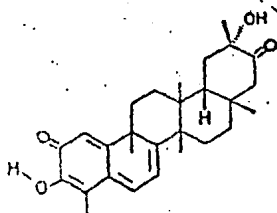


TABLA A-1. Metilenuinonas triterpénicas. (Continuación).

RMNP (δ CDCl₃): 0.86 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.98 (d, 1H, J=14.2), 2.19 (s, 3H), 6.34 (d, 1H, J=7.2), 6.52 (s, 1H), 7.0 (d, 1H, J=7.2)

González, et al., 1987

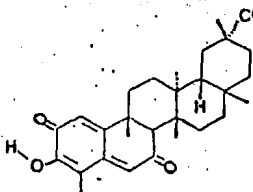
EM m/z (rel int): 436 (55), 422 (5), 267 (4), 253 (10), 241 (41), 227 (8), 215 (14), 202 (42), 201 (100), 200 (17), 187 (6), 109 (7), 107 (7), 95 (10), 85 (23), 83 (36)

Brown, et al., 1973

EM m/z (rel int): 436, 422, 421, 418, 403, 393, 267, 253, 241, 239, 227, 225, 215, 213, 201, 149

González, et al., 1987F.N.: Eunymus tingens (c)Brown, et al., 1973Maytenus horrida (c)González, et al., 1972Rzedowskia tolantonguensis (c)González, et al., 1987

DISPERMOQUINONA 20

C₃₀H₄₀O₅ P₂: 480

P.F.: 255-257°C

Martín, et al., 1973[α]_D²⁰ -263 (CHCl₃)

UV (EtOH): 318 (4.28), 328 (4.26), 414 (3.36),

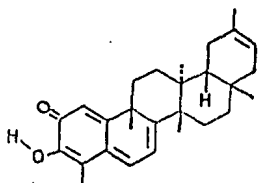
IR: 3400, 1720, 1660, 1619, 1543, 1085, 995, 880

RMNP (δ CDCl₃): 0.79 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J=1.5), 6.35 (d, 1H, J=1.5)

EM m/z (rel int): 480, 465, 452, 448, 421, 420, 405, 337, 311, 309, 297, 286

F.N.: Maytenus dispermus (c)

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).

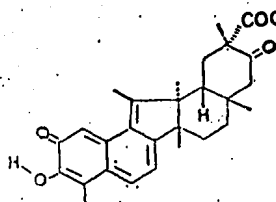


IGUESTERINA 21

C₂₈H₃₆O₂ PM:404[α]_D: -99 (CHCl₃)González, et al., 1975

UV (EtOH): 254 (4.02), 420 (4.07)

RMNP (δ CCl₄): 0.51 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.61 (d, 3H, J=2), 2.21 (s, 3H), 5.24 (m, 1H, J=11), 6.34 (d, 1H, J=7), 6.56 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, J=7)

F.N.: Catha cassinoides (c)Maytenus umbellata (c)Ravelo, et al., 1988

COOM. SALACIA METILEN-QUINONA 22

C₂₉H₃₄O₅ PM:462

P.F.: 203-205°C

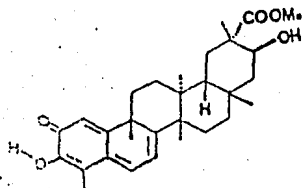
Reddy, et al., 1976

UV (MeOH): 325 (3.11), 448 (4.17)

IR: 3390, 1715, 1587, 1493, 1425, 1360, 1277, 1235, 1193, 1152, 1105, 1066, 1015, 866, 730

RMNP (δ CCl₄): 0.84-1.27 (m, 12H), 1.71 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (d, 1H, J=10), 3.6 (s, 3H), 6.02 (d, 1H, J=6), 6.36 (d, 1H, J=1.5), 6.92 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J=6)

EM m/z (rel int): 462

F.N.: Salacia macrosperma (H)

COOM. 21-β-HIDROXI-PRISTIMERINA 23

C₃₀H₄₀O₅ PM:480

P.F.: 238-241°C

Delle Monache, et al., 1979

UV (EtOH): 250 (3.94), 421 (4.08)

IR (CCl₄): 3380, 1730, 1600

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).

RMP (δ CDCl_3) 0.47 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.0 (dd, 1H, J=11.5, 4.5), 5.30 (s, 1H -OH), 6.23 (d, 1H, J=7), 6.46(d, 1H, J=1.5), 6.96 (dd, 1H, J=7, 1.5)

EM m/z (rel int): 480 (27), 241 (22), 227 (14), 215 (13), 202 (27), 201 (100), 200 (12)

F.N.: Salacia sp. (H)

COOMe PRISTIMERINENO 24

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4$ PM:462

Delle Monache, et al., 1979

UV (MeOH): 256 (4.05), 446 (4.09)

IR (CHCl_3): 3400, 1715, 1650, 1640, 1590

RMP (δ CDCl_3): 1.0-1.5 (m, 9H), 1.70 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.4 (d, 1H, J=18), 3.63 (s, 3H), 6.10 (d, 1H, J=7), 6.49 (d, 1H, J=1), 7.0 (s, 1H -OH), 7.10 (dd, 1H, J=7.1)

EM m/z (rel int): 462 (M^+ , 100), 445 (15), 279 (16), 265 (20), 251 (18), 239 (16)

F.N.: Prinostemma aspera (H)

COOMe 21- α -HIDROXI-PRISTIMERINENO 25

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_5$ PM:478

Delle Monache, et al., 1979

UV (MeOH): 256 (4.05), 446 (4.09)

IR (CHCl_3): 3500, 1715, 1650, 1640, 1590

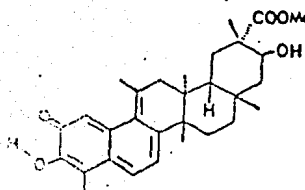
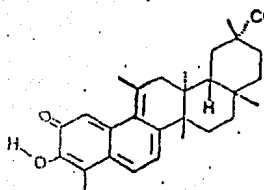
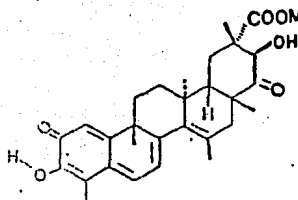


TABLA A-1. Metilenoquinonas triterpénicas. (Continuación).

RMNP (CDCl_3): 0.75 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H) 1.73 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 5.25 (s, 1H -OH), 6.16 (d, 1H, J=7), 6.53 (d, 1H, J=1), 7.17 (dd, 1H, J=7,1)

EM m/z (rel int): 478 (M^+ , 100), 463 (10), 279(20), 265(15), 251(15), 239(10)

F.N.: Prinosstema aspera (H)
Salacia sp. (H)



COOM, NETZAHUALCOYONA 26

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_6$ PM:492

P.F.: 210-212°C

UV (EtOH): 257, 442

IR (CHCl_3): 3460, 3380, 3000, 2980, 2830, 1720, 1689, 1589, 1545, 1505, 1438, 1375, 1285, 1260, 1128

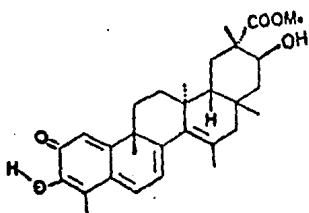
RMNP (60MHz, δ CDCl_3): 0.95 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.65 (sa, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.98 (sa, 1H), 6.18 (d, 1H, J=7), 6.55 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J=7)

EM m/z (rel int): 492 (M^+), 479, 477, 371, 347, 319, 305, 294, 279, 267, 253, 241, 227, 201, 105

F.N.: Orthosphenia mexicana (c)
Rzedowskia tolantonquensis (c)
Shaefferia cuneifolia (c)

González, et al., 1983; 1987

TABLA A-1: Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).



NETZAHUALCOYANOL 27

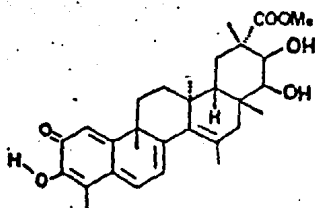
C₃₀H₃₈O₅ PM:478González, *et al.*, 1987

UV (EtOH): 260, 442

IR (CHCl₃): 3680, 3590, 3560, 3000,
2920, 2850, 1595, 1505, 1450, 1435,
1285

¹H-NMR (δ CDCl₃): 0.80 (s, 3H), 1.19
(s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.44 (s, 3H),
1.68 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.69
(s, 3H), 4.16 (dd, 1H, J=11.5,6),
6.16 (d, 1H, J=6.9), 6.54 (sa, 1H),
7.14 (d, 1H, J=7)

EM m/z (rel int): 478 (M⁺), 463, 431,
385, 371, 347, 331, 319, 305, 294,
282, 281, 279, 267, 253

F.N.: Rzedowskia tolantonguensis (c)Orthosphenia mexicana (c)Shaefferia cuneifolia (c)

NETZAHUALCOYONDIOL 28

C₃₀H₃₈O₆ PM:494González, *et al.*, 1987

UV (EtOH): 255, 440

IR (CHCl₃): 3680, 3590, 3560, 3000,
2920, 2850, 1595, 1505, 1450, 1435,
1285

¹H-NMR (δ CDCl₃): 0.82 (s, 3H), 1.25
(s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (s,
3H), 2.22 (s, 3H), 3.49 (d, 1H,
J=3.3), 3.68 (s, 3H), 4.13 (d, 1H,
J=3.3), 6.12 (d, 1H, J=6.9), 6.55
(sa, 1H), 7.14 (dd, 1H, J=6.9,1.1)

EM m/z (rel int): 494 (M⁺), 479, 294,
281, 267, 257, 256, 255, 243, 241,
239, 237, 236, 227, 225, 223, 221,
217, 213, 211, 207, 206, 205, 203,
201, 199, 197, 195, 194, 193, 191,
189

TABLA . Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).

F.N.: Rzedowskia tolantonquensis (c)Orthosiphonia mexicana (c)Shaefferia cuneifolia (c)

BALAENOL 29

 $C_{28}H_{36}O_3$ PM: 420

P.F.: 139-140°C

IR: 3500, 3200, 1596

RMNP (δ $CDCl_3$): 0.82 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, J=7), 1.205 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.33 (ddd, 1H, J=13.5, 5, 2), 1.40 (d, 1H, J=16.5), 1.435 (dd, 1H, J=13, 2.5), 1.44 (dd, 1H, J=12, 5), 1.49 (td, 1H, J=13, 4), 1.59 (t, 1H, J=12), 1.71 (ddd, 1H, J=13.5, 5.5, 2.5), 1.72 (s, 3H), 1.90 (td, 1H, J=13.5, 5), 1.96 (ddd, 1H, J=13.5, 6, 2), 2.15 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.48 (td, 1H, J=13.5, 6), 2.59 (d, 1H, J=16.5), 3.98 (dt, 1H, J=12, 5), 6.17 (d, 1H, J=7), 6.57 (d, 1H, J=1), 7.18 (dd, 1H, J=7, 1)

RMN¹³C (δ $CDCl_3$): 10.4, 10.6, 22, 24.3, 29.3, 31.6, 32.2, 34.5, 36, 37.5, 39.4, 31.6, 42.3, 43.4, 44.5, 42.7, 68.3, 120, 128.2, 172.7, 121.8, 116.8, 135.8, 134.7, 146.3, 160.1, 178

Chasandrasiri, et al., 1988F.N.: Cassine balae

BALAENONOL 30

 $C_{28}H_{34}O_4$ PM: 434

P.F.: 205-208°C

UV (EtOH): 256(4), 446(4.02)

IR: 3450-3200, 1705, 1602

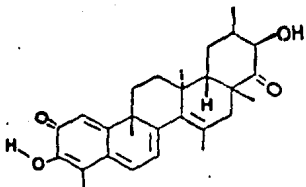
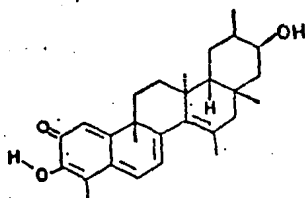
Chasandrasiri, et al., 1988

TABLA A-1. Metilenuquinonas triterpénicas. (Continuación).

¹H NMR (δ CDCl₃): 0.78 (d, 1H, J=7),
 0.94 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35
 (ddd, 1H, J=14,5,2), 1.41 (s, 3H),
 1.77 (s, 3H), 1.65 (dd, 1H, J=16,
 1.5), 1.83 (ddd, 1H, J=13.5,4,1.5),
 1.87 (ddd, 1H, J=13.5,4,3), 1.99
 (td, 1H, J=13.5,4), 1.90 (td, 1H,
 J=13.5,5), 1.97 (ddd, 1H, J=13.5,
 5.5,2), 2.40 (td, 1H, J=13.5,5.5),
 2.598 (ddd, 1H, J=7,6.4,3), 2.72
 (d, 1H, J=16), 7.72 (s, 3H), 3.67
 (da, 1H, J=1.5), 4.64 (dd, 1H,
 J=6,1.5), 6.21 (d, 1H, J=7), 6.57
 (d, 1H, J=1), 7.10 (sa, 1H, -OH),
 7.18 (dd, 1H, J=7,1)

¹³C NMR: 10.4, 22, 22.3, 24.3, 28.7,
 35.9, 30.6, 38.4, 36.1, 37.3, 44.2,
 49.4, 46.1, 42.1, 73.99, 116.7,
 120.2, 128.2, 122.2, 146.4, 178.2,
 134.1, 159.6, 215.3

F.N.: Cassine balae

COMPUESTO 5 31

C₆₀H₇₈O₉ . PM:822

González, et al., 1989

[α]_D²⁵: -143.6 (CHCl₃)

UV (EtOH): 255, 292, 335, 385

IR (CHCl₃): 3430, 2940, 1710, 1650,
 1625, 1590, 1580, 1560, 1530, 1460,
 1370, 1300, 1200, 1100, 1050, 1040,
 1020, 1010

¹H NMR (200MHz, δ CDCl₃): 1.37 (s, 3H),
 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.05
 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.52 (s, 3H),
 0.54 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.26 (s,
 3H), 1.16 (s, 3H), 1.57 (s, 3H),
 2.72 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.58 (s,
 3H), 5.14 (sa, 1H, OH), 6.08 (d, 1H,
 J=5.8), 6.08 (d, 1H, J=1.3), 6.20

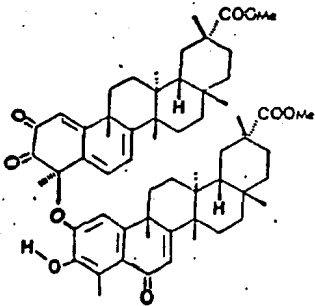
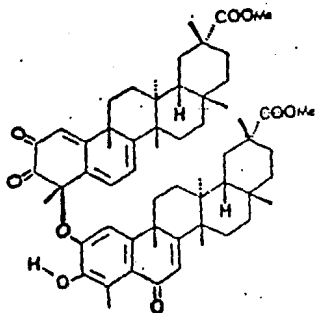


TABLA A-1. Metilquinonas triterpénicas. (Continuación).

(s, 1H), 6.50 (dd, J=6.8, 1.3),
6.73 (s, 1H)

RMN¹³C (δ CDCl₃) 13.3, 18.6, 18.3,
21, 22.5, 24.7, 28.7, 29.4, 29.5,
29.7, 29.8, 30.0, 30.7, 30.9, 31.0,
31.7, 31.7, 33.0, 33.0, 34.9, 35.1,
34.1, 33.0, 35.1, 36.7, 36.7, 36.5,
37.8, 38.8, 39.1, 39.3, 39.1, 40.2,
40.6, 40.7, 44.5, 44.5, 44.4, 44.8,
44.0, 51.6, 51.8, 91.2, 110.8, 114.9,
117.4, 126.3, 124.0, 128.5, 129,
132.0, 137.7, 145.3, 151.3, 151.3,
164.5, 173.4, 171.3, 179, 179,
179.2, 189.6

F.N.: Rzedowskia tolantonquensis (c)



COMPUESTO 6_32

C₆₀H₇₈O₉ PM:822

González, et al., 1989

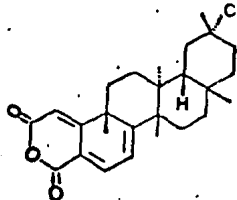
RMNP (200MHz, δ CDCl₃): 0.53 (s, 3H),
0.54 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.08
(s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.16 (s, 3H),
1.25 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.41
(s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.58 (s, 3H),
2.73 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.59
(s, 3H), 5.10 (s, 1H, OH), 5.93
(d, 1H, J=6.8), 6.08 (d, 1H, J=1.3),
6.23 (dd, 1H, J=6.8, 1.3), 6.24
(s, 1H), 6.80 (s, 1H)

RMN¹³C (δ CDCl₃): 18.3, 18.6, 20.9,
22.2, 12.8, 22.5, 28.6, 28.7, 29.9,
29.9, 30.6, 30.6, 30.9, 31, 31.6,
31.6, 32.7, 32.8, 33.0, 29.7, 29.8,
34.9, 34.2, 34.9, 36.4, 36.5, 37.6,
37.7, 38.2, 29, 39.9, 40.5, 40.5,
41.9, 44.2, 44.5, 44.7, 44.7, 51.5,
51.5, 92, 113, 115.3, 124.0, 116.2,
126.7, 127.7, 130.1, 137.7, 144.7,
151, 161.4, 150.5, 174, 179, 179,
188.0

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).

F.N.: Rzedowski tolantonguensis (c)

COOM. CELASTRANHIDRIDO 33

C₂₈H₃₆O₅ PM:452Chandra, et al., 1988[α]_D: 160.8 (CHCl₃)UV (EtOH): 228 (3.60), 250 (3.60),
258 (3.62), 392 (3.96)IR (CHCl₃): 2900, 1760, 1715, 1620,
1580, 1520, 1480, 1325, 1310, 1090,
990, 850

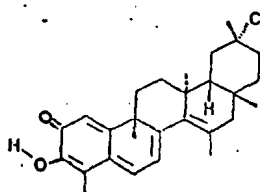
¹H NMR (399.65MHz, δ CDCl₃): 0.59 (s, 3H), 0.99 (ddd, 1H, J=14,4.5,2), 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.39 (td, 1H, J=14,4.5), 1.52 (ddd, 1H, J=14,5.5,2), 1.53 (s, 3H), 1.56 (ddd, 1H, J=14,6,2), 1.58 (dd, 1H, J=8,1.5), 1.66 (ddd, 1H, J=14,13,5.5), 1.68 (td, 1H, J=15,5.5), 1.70 (dd, 1H, J=15.5,8), 1.81 (ddd, 1H, J=15,6.5,2), 1.83 (ddd, 1H, J=15,13.5,6.5), 1.87 (ddd, 1H, J=14,13,6), 2.04 (td, 1H, J=14,4), 2.08 (ddd, 1H, J=13.5,5.5,2), 2.22 (dddd, 1H, J=14,4,2,1.5), 2.41 (da, 1H, J=15.5), 3.59 (s, 3H), 6.02 (d, 1H, J=1.8), 6.30 (d, 1H, J=7), 7.56 (dd, 1H, J=7,1.8)

¹³C NMR (100MHz, δ CDCl₃): 18.6(c), 22.6(c), 28.6(t), 29.3(t), 29.8(t), 30.6(t), 30.9(t), 31.6(c), 32.7(c), 33.5(t), 34.7(t), 36.3(t), 37.9(c), 39(s), 40.5(s), 42.7(s), 44.4(d), 45.8(s), 51.6(c), 109.5(d), 115.4 (s), 117.4(d), 141.3(d), 160.3(s), 161.3(s), 168(s), 174.5(s), 178.7(s)

EM m/z (rel int): 452 (M⁺)

TABLA A-1. Metilenquinonas triterpénicas. (Continuación).

F.N.: Kokoona zeyláfrica (c)
Cassine balae (c)
Reissantia indica (c)

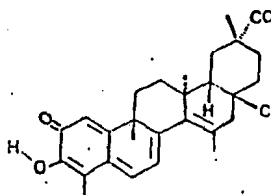


NETZAHUALCOYENO 34

$C_{30}H_{38}O_4$ PM:462

González, et al., 1988

F.N.: Maytenus horrida (c)



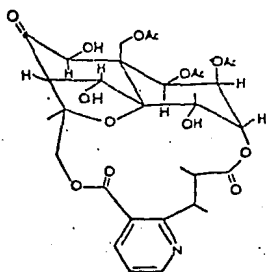
NETZAHUALCOYOL 35

$C_{31}H_{38}O_7$ PM:522

González, et al., 1988

F.N.: Orthosphenia mexicana (c)

TABLE A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico.



EVOZINA 52

$C_{32}H_{39}NO_{15}$ PM:677

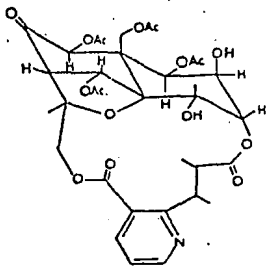
Klasek, et al., 1972

P.F.: 288-299°C

$[\alpha]_D^{25} + 13$ (0.92, $CHCl_3$)

RMNP (δ $CDCl_3$): 1.17 (d, 3H, J=7),
 1.40 (d, 3H, J=7), 1.84 (s, 3H),
 1.51 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.99
 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.54 (c,
 1H, J=7), 3.74, 6.09 (ABC, 2H,
 J=11.5), 3.22 (d, 1H, J=1.2),
 4.49 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.80
 (d, 1H, J=3), 5.20 (s, 1H), 5.22
 (dd, 1H, J=3.4, 3), 5.62 (s, 1H, OH),
 5.87 (d, 1H, J=3.4), 5.71 (d, 1H,
 J=1.5, OH), 6.15 (s, 1H, OH), 7.27
 (dd, 1H, J=8, 4.5), 8.12 (dd, 1H,
 J=8, 2), 8.70 (dd, 1H, J=4.5, 2.0)

F.N.: Euonymus europaeus (c)



2-DESACETILEVONINA 53

$C_{34}H_{41}NO_{16}$ PM:719

Crombie, et al., 1973

P.F.: 135°C

UV (EtOH): 224 (4.0), 268 (3.57)

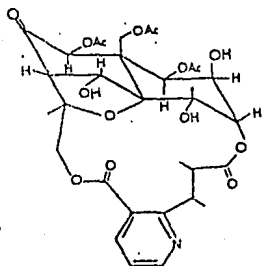
IR: 3460, 1740, 1718, 1573, 1562

RMNP (δ $CDCl_3$): 1.16 (d, 3H, J=7),
 1.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.6
 (d, 3H, J=7), 1.98 (s, 6H), 2.1
 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.65 (m,
 1H), 3.85 (m, 1H), 3.87, 5.82
 (ABC, 2H, J=12), 4.0 (t, 1H,
 J=3), 4.60, 5.03 (ABC, 2H, J=13),
 5.14 (d, 1H, J=3), 4.92 (s, 1H,
 OH), 4.67 (s, 1H, OH), 5.63 (s, 1H),
 5.73 (d, 1H, J=3), 6.78 (Sa, 1H),
 7.33 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H, J=3, 7),
 8.78 (m, 1H)

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico
(continuación).

EM⁺m/z (rel int): 719 (M⁺)

F.N.: Euonymus europaeus (c)



2-5-BIS-DEACETILEVONINA 54

C₃₂H₃₉NO₁₅ PM:677

Crambie, et al., 1973

P.F.: 141°C

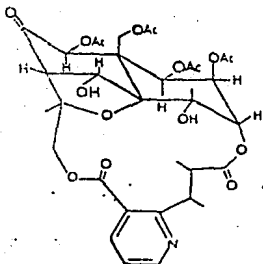
UV (EtOH): 224 (3.79), 266 (3.34)

IR: 3430, 1735, 1720, 1580, 1570

RMNP (δ CDCl₃): 1.21 (d, 3H, J=7),
1.38 (s, 3H), 1.57 (d, 3H, J=7),
1.61 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.02
(s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.64 (m,
1H), 3.74, 6.04 (ABC, 2H, J=13),
3.95 (t, 1H, J=3), 4.28 (m, 1H),
4.5, 5.18 (ABC, 2H, J=13), 5.36
(d, 1H, J=1), 5.59 (s, 1H), 5.67
(d, 1H, J=3), 6.39, 6.23 (2H, OH),
7.21 (dd, 1H), 8.34 (da, 1H), 8.77
(m, 1H)

EM m/z (rel int): 677 (M⁺)

F.N.: Euonymus europaeus (c)



NEO-EVONINA (EVORINA) 55

C₃₄H₄₁NO₁₆ PM:719

Klasek, et al., 1971

P.F.: 264-265°C

Wada, et al., 1971

UV (EtOH): 224 (3.74), 265 (3.50)

Shizuri, et al., 1972

IR (CHCl₃): 3400, 1760, 1720, 1585,
1565

RMNP (δ CDCl₃): 1.64 (s, 3H), 1.90
(s, 3H), 3.20 (d, 1H, J=1.5), 3.78,
6.10 (ABC, 2H, J=12), 4.82 (d, 1H,
J=3.2), 5.34 (t, 1H, J=3.2), 4.47,

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).

4.92 (ABc, 2H, J=13), 5.41 (d, 1H, J=1.5), 5.72 (d, 1H, J=3.2), 5.59 (s, 1H)

EM m/z (rel int): 719 (M⁺)

F.N.: Euonymus europaeus (c)

E. sieboldianus (c)

EVONOLINA 56

C₃₆H₄₃NO₁₆ PM:703

P.F.: 150-158°C

[α]_D²⁵: +6.0 (3.2, CHCl₃)

RMNP (δ CDCl₃): 1.30 (d, 3H, J=8),

1.48 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.91

(ddc, 1H, J=1, 1.8), 3.94, 5.39

(ABC, 2H, J=11), 4.52, 4.86 (ABC,

2H, J=13), 4.89 (dd, 1H, J=1, 3),

5.38 (ddd, 1H, J=1, 1.3), 5.56

(s, 1H), 5.83 (s, 1H)

F.N. Euonymus europaeus

Pailer, et al., 1971

Budzikiewicz, et al., 1972

EVONINA 57

C₃₆H₄₃NO₁₇ PM:761

P.F.: 184-190°C

[α]_D²⁵: 8.4 (1.5, CDCl₃)

UV (EtOH): 227 (3.79), 267 (3.50)

IR (CHCl₃): 3500, 1755, 1725, 1585, 1505

RMNP (δ CDCl₃): 1.61 (s, 6H), 3.04

(d, 1H, J=1), 3.76, 6.04 (ABc, 2H,

J=11.7), 4.78 (d, 1H, J=3.2), 4.58

4.82 (ABc, 2H, J=13), 5.29 (t, 1H,

J=3.2), 5.57 (s, 1H), 5.71 (d, 1H,

J=3.2), 6.72 (d, 1H, J=1)

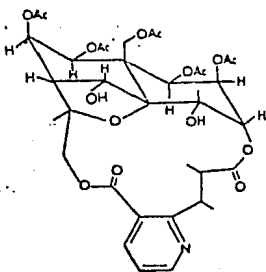
Klasek, et al., 1971

Wada, et al., 1971

Shizuri, et al., 1972

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico
(continuación).

F.N.: Euonymus europaeus (c)
Euonymus sieboldianus (c)



NEO-EUQNIMINA 58

$C_{34}H_{45}NO_{17}$ PM:763

P.F.: 259-262°C

$[\alpha]_D^{25}$: -11 (0.49, $CHCl_3$)

UV (EtOH): 266 (3.54), 288 (4.68)

IR ($CHCl_3$): 3440, 1755, 1725, 1585,
1505

1H -NMR (100MHz, δ $CDCl_3$): 1.83 (s, 3H),
1.95 (s, 3H), 2.42 (dd, 1H, $J=4,1$),
2.13 (s, 3H); 2.15 (s, 3H), 2.19
(s, 3H), 3.75, 6.03 (ABC, 2H, $J=12$),
1.66 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.54,
5.11 (ABC, 2H, $J=13.5$), 5.34 (d, 1H,
 $J=6$), 5.48 (dd, 1H, $J=6,4$), 4.73 (d,
1H, $J=2.5$), 5.28 (dd, 1H, $J=4.5$),
5.57 (d, 1H, $J=4$),

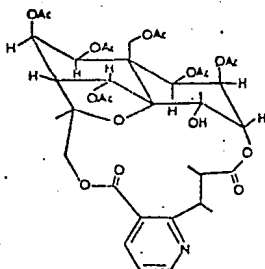
EM m/z (rel int): 763 (M^+)

A.E.:

Exp.: $C_{56.77}$ $H_{6.12}$ $N_{1.62}$

Calc.: $C_{56.61}$ $H_{5.94}$ $N_{1.83}$

F.N. Euonymus sieboldiana (c)



EUONIMINA 59

$C_{38}H_{47}NO_{18}$ PM:805

P.F.: 140-146°C (picrato)

$[\alpha]_D^{25}$: -20 (0.32, $CHCl_3$)

UV (EtOH): 230, 266

IR ($CHCl_3$): 3550, 1750-1730, 1585
1565

1H -NMR (100MHz, δ $CDCl_3$): 2.33 (dd,
1H, $J=3.8,1$), 3.76, 6.04 (ABC, 2H,
 $J=11.7$), 4.58, 4.82 (ABC, 2H,

Sugiura, et al., 1971

Yamada, et al., 1977

Sugiura, et al., 1971

Yamada, et al., 1977

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico
(continuación).

J=13), 5.34 (d, 1H, J=6.2), 5.51
(dd, 1H, J=6.2, 3.8), 4.72 (d, 1H,
J=2.5), 5.23 (dd, 1H, J=4, 2.5),
5.55 (d, 1H, J=4), 7.02 (d, 1H,
J=1.0)

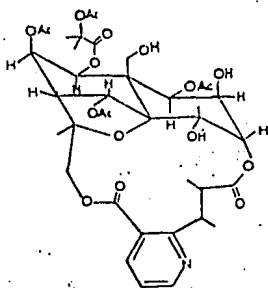
EM m/z (rel int): 805 (M⁺)

A.E.: (Picrato)

Exp.: C_{50.79} H_{4.80} N_{5.25}

Calc.: C_{51.06} H_{4.87} N_{5.41}

F.N.: Euonymus sieboldiana (c)



CATEDULINA K-6 60

C₃₈H₄₉N₁₈ PM:807

Szendriek, 1976

P.F.: 176-180°C

Crombie, et al., 1978

IR (CHCl₃): 3500, 2930, 1760, 1750
1725, 1590

Baxter, et al., 1979

Crombie, et al., 1979

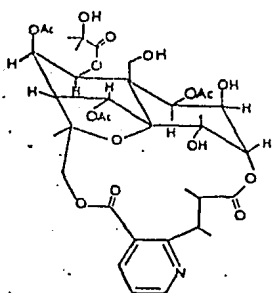
RMP (100MHz, δ CDCl₃): 1.18 (d, 3H,
J=7), 1.36 (d, 1H, J=7), 1.59 (s,
3H), 1.63 (s, 3H), 1.65 (s, 3H),
1.70 (s, 3H), 1.8 (s, 1H, OH),
1.92 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.16
(s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (d,
1H, J=4), 2.55 (c, 1H, J=7), 3.69,
5.86 (ABC, 2H, J=13), 4.6 (c, 1H,
J=7), 4.78 (d, 1H, J=3), 5.38 (d,
1H, J=6), 5.5 (m, 1H), 5.54 (d, 1H,
J=3), 6.51 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H,
J=5, 8), 8.03 (dd, 1H, J=2, 8), 8.67
(dd, 1H, J=2, 5)

EM m/z (rel int): 807 (M⁺) 789, 765,
747, 729

F.N.: Catha edulis (C)

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).



CATEDULINA K-15 61

 $C_{34}H_{47}NO_{17}$ FM:765

Szendreich, 1976

P.F.: 191-194°C

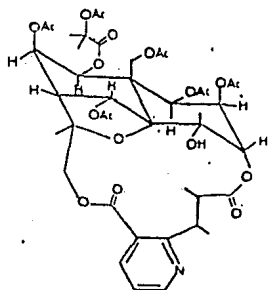
Crombie, et al., 1978

UV (MeOH): 221 (3.92), 264 (3.58)

Baxter, et al., 1979IR (CHCl₃): 3500, 2920, 1765, 1750, 1730, 1595Crombie, et al., 1979

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 1.20 (d, 3H, J=7), 1.38 (d, 1H, J=7), 1.51 (s, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.43 (d, 1H, J=4.4), 2.57 (c, 1H, J=7), 3.3 (s, 2H, OH), 3.68, 5.83 (ABC, 2H, J=11), 4.02 (dd, 1H, J=2,4), 4.23, 4.6 (ABC, 2H, J=13.7), 4.32 (s, 1H, OH), 4.6 (1H), 4.77 (d, 1H, J=2), 5.39 (d, 1H, J=5.6), 5.5 (d, 1H, J=3.7), 5.5 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.26 (1H), 8.04 (d, 1H, J=7.2), 8.68 (d, 1H, J=4,9)

EM m/z (rel int): 765 (M⁺), 747, 723, 705, 687

F.N.: Catha edulis (c)

CATADULINA K-1 62

 $C_{42}H_{53}NO_{20}$ FM:891

Szendreich, 1976

P.F.: 165-168°C

Crombie, et al., 1978

UV (MeOH): 221 (3.91), 265 (3.57)

Baxter, et al., 1979

IR: 3520, 2920, 1760, 1750, 1580, 985, 940, 910, 840, 795, 780

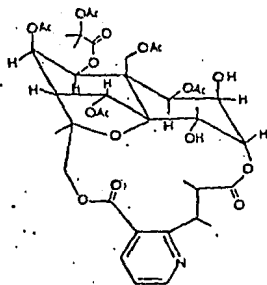
Crombie, et al., 1979

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 1.14 (d, 3H, J=7), 1.35 (d, 1H, J=7), 1.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.24 (d, 1H, J=4), 2.52 (c, 1H, J=7), 3.66, 5.94 (ABC, 2H, J=11), 4.34, 5.26 (ABC, 2H,

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico
(continuación).

J=13), 4.52 (s, 1H, 4-OH), 4.60 (1H),
4.69 (d, 1H, J=3), 5.21 (m, 1H),
5.3 (d, 1H, J=5), 5.51 (d, 1H, J=4),
5.54 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.22
(dd, 1H, J=5,8), 8.03 (dd, 1H,
J=2,8), 8.64 (dd, 1H, J=2,5)
EM m/z (rel int): 891 (M⁺) 849, 831,
206, 178, 160, 151

F.N.: Catha edulis (c)



CATEDULINA K-2 63

C₄₀H₅₁NO₁₉ PM:849

P.F.: 181-184°C

[α]_D: -17.8 (1.9, CHCl₃)

UV (MeOH): 221 (3.89), 2.65 (3.56)

IR: 3400, 3300, 2920, 1750, 1720,
1700, 1560, 995, 970, 925, 895,
880

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 1.15 (d,
3H, J=7), 1.38 (d, 3H, J=7), 1.54
(s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.64 (s, 3H),
1.69 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.05
(s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H),
2.42 (s, 3H), 2.27 (d, 1H, J=4),
2.53 (c, 1H, J=7), 2.94 (sa, 1H, OH),
3.69, 6.02 (ABC, 2H, J=12), 4.10
(dd, 1H, J=3,3.5), 4.49, 5.49 (ABC,
2H, J=14), 4.53 (s, 1H, 4-OH), 4.69
(c, 1H, J=7), 4.78 (d, 1H, J=3), 5.41
(d, 1H, J=3.5), 5.45 (d, 1H, J=6),

Szendrek, 1976

Crombie, et al., 1978

Baxter, et al., 1979

Crombie, et al., 1979

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).

5.64 (dd, 1H, J=4,6), 7.04 (s, 1H),
7.32 (dd, 1H, J=5,8), 8.13 (dd, 1H,
J=2,8), 8.75 (dd, 1H, J=2,5).

RMN¹³ (δ CDCl₃): 9.4 (c), 11.8 (c),
18.4 (c), 20.5 (c), 20.7 (c), 21.1
(c), 21.3 (c), 2.6 (c), 22.8 (c),
24.2 (c), 24.8 (c), 36.4 (d), 45.1
(d), 50.3 (d), 52.2 (s), 60.9 (t),
69.3 (c), 69.4 (c), 70.0 (c), 70.6
(c), 71.1 (c), 73.9 (c), 75.9 (c),
78.1 (c), 78.5 (c), 84.1 (s), 94.6
(s), 121.1 (d), 125.4 (s), 137.6
(d), 151.3 (d), 165.1 (s), 168.4
(s), 169 (s), 169.3 (s), 169.5 (s),
170.2 (s), 170.9 (s), 172.1 (s),
174.6 (s)

EM m/e (rel int): 849 (M⁺), 831,
807, 789, 771

F.N.: Catha edulis (c)

CATEULINA K-12 64

C₅₄H₆₂N₂O₂₃ PM: 1106

P.F.: 268-272°C

UV (MeOH): 218, 266, 289

IR: 3400, 2920, 1755, 1745, 1720,
1590, 1565, 975, 875, 848, 765,
737

RMN¹ (100MHz, δ CDCl₃): 1.24
(d, 3H, J=7), 1.40 (d, 3H, J=7),
1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.79-
1.78 (sa, 12H), 2.17 (s, 3H), 1.97
(s, 3H), 2.53 (d, 1H, J=4), 2.63
(1H, J=7), 3.73, 5.93 (ABc, 2H,
J=12), 3.87 (s, 3H), 4.58 (s, 1H),
4.68 (c, 1H, J=7), 4.76 (d, 1H,
J=3), 5.03, 5.51 (ABc, 2H, J=12),
5.7-5.2 (m, 3H), 5.85 (d, 1H, J=3),

Szendreich, 1976

Crombie, et al., 1978

Baxter, et al., 1979

Crombie, et al., 1979

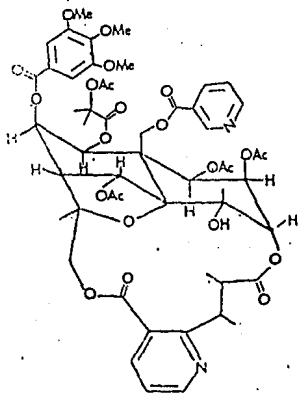


TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).

7.20 (s, 3H), 7.30 (dd, 1H, J=5,8), 7.39 (dd, 1H, J=5,8), 8.08, (dd, 1H, J=2,8), 8.28 (ddd, 1H, J=1,1,8), 8.68 (dd, 1H, J=2,5), 8.77 (dd, 1H, J=1,5), 9.26 (d, 1H, J=1)

EM m/z (rel int): 1106 (M⁺), 1088, 1064, 1046, 894, 213, 195, 124, 106, 105

F.N.: Catha edulis (c)

CATEDULINA E-3 65

C₅₄H₆₀N₂O₂₃ PM:1104

Szendreik, 1976

P.F.: 245-248°C

Crombie, et al., 1978

[α]_D: -44.8 (0.27, CHCl₃)

Baxter, et al., 1979

UV (EtOH): 215 (4.6), 268 (4.11), 293 (3.77)

Crombie, et al., 1979

IR: 2990, 1750, 1730, 1720, 1590, 1460

RMNP (100MHz, δ CDCl₃): 1.19 (d, 3H, J=7), 1.35 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, J=7), 1.61 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.3 (1H), 2.58 (c, 1H, J=7), 3.10 (s, 3H), 3.71, 588 (ABC, 2H, J=12), 3.92, 558 (ABC, 2H, J=12), 4.10 (s, 3H), 4.57 (sa, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.6 (d, 1H, J=2.9), 4.89, 6.42 (ABC, 2H, J=11.1), 5.08 (dd, 1H, J=3,3), 5.34 (da, 1H, J=6), 5.5-5.6 (m, 1H), 5.91 (d, 1H, J=3.4), 6.06 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J=1.8), 7.27 (dd, 1H, J=4.8, 7.9), 7.43 (d, 1H, J=1.8), 7.68 (da, 1H, J=5), 8.09 (dd, 1H, J=1.8, 7.9),

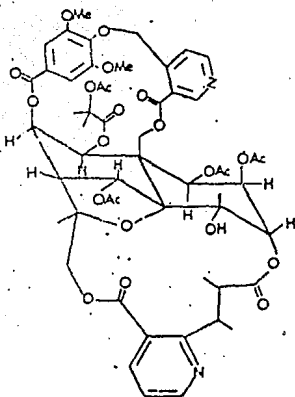


TABLA 2-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico.
(continuación).

8.70 (dd, 1H, J=1.8, 4.8), 8.79 (d, 1H, J=5), 9.2 (s, 1H)

RMN¹³ (δ CDCl₃): 9.8 (c), 12 (c), 20.4 (c), 20.5 (c), 20.9 (c), 21.5 (c), 18 (c), 23 (c), 25 (c), 26.8 (c), 33.6 (c), 44.9 (c), 50.7 (d), 52.3 (s), 55.1 (c), 56.3 (c), 61.8 (m), 68.4, 69.7, 69.9, 70.6, 70.7, 71.2, 72.5, 72.6, 75.3, 78.4, 84.6 (s), 93.7 (s), 105.9 (d), 106.7 (d), 124.9 (s), 125.6 (s), 126 (s), 121.1 (d), 128.9 (d), 137.7 (d), 137.9 (s), 145.3 (s), 150.7 (d), 151.5 (d), 152.9 (d), 153 (s), 154.2 (s), 165.3 (s), 164.3 (s), 164.6 (s), 168 (s), 168.7 (s), 169.6 (s), 169.8 (s), 171.8 (s), 173.6 (s)

EM m/z (rel int): 1104 (M⁺)

F.N.: Catha Edulis (c)

CATEDULINA E-4 66

C₅₂H₅₈N₂O₂ PM:1062

Szendreich, 1976

[α]_D: -37 (-0.56, CHCl₃)

Crombie, et al., 1978

UV (EtOH): 215 (4.61), 2.68 (4.08)

Baxter, et al., 1979

IR (CHCl₃): 3377, 1756, 1725;
1683, 1594, 1568, 1466

Crombie, et al., 1978

RMN¹ (100MHz, δ CDCl₃): 1.14 (d, 3H, J=7), 1.39 (d, 3H, J=7), 1.68 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.41 (d, 1H, J=3.7), 2.53 (c, 1H, J=7), 3.10 (s, 3H), 3.71, 5.9 (ABc, 2H, J=12), 3.79, 5.55 (ABc, 2H, J=12), 4.10 (s, 3H), 4.61 (d, 1H, J=3), 4.66

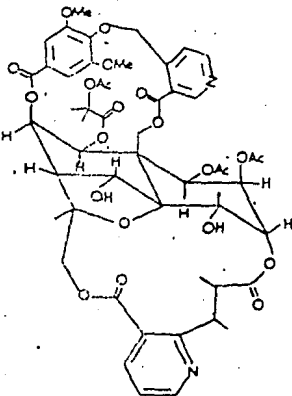


TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).

(da, 1H, J=3.2), 4.78 (c, 1H, J=7),
 4.89, 6.39 (ABc, 2H, J=11), 5.12
 (dd, 1H, J=3,3), 5.35 (d, 1H, J=5.8),
 5.5-5.65 (m, 1H), 5.84 (s, 1H, 4-OH),
 5.89 (d, 1H, J=1.8), 6.06 (d, 1H,
 J=3.2), 6.48 (d, 1H, J=1.8), 7.32
 (d, 1H, J=1.8), 7.67 (da, 1H, J=5.3),
 8.15 (dd, 1H, J=18,7.8), 8.69 (dd,
 1H, J=1.8,4.9), 8.79 (d, 1H, J=4.9),
 9.21 (s, 1H)

A.E.:

Exp.: C_{58.6%} H_{5.5%} N_{2.35%}Teor.: C_{58.8%} H_{5.5%} N_{2.64%}F.N.: Catha edulis (c)

CATEDULINA E-6 67

C₅₇H₆₂N₂O₂₂ FM:1126

Szendreich, 1976

UV (EtOH): 217 (4.66), 2.65 (4.24), Crombie, et al., 1978
 287 (3.83) Baxter, et al., 1979

IR (CHCl₃): 3470, 3000, 1750, 1725, Crombie, et al., 1978
 1595, 1570, 1515, 1470

RMN (220MHz, δ CDCl₃): 1.25 (d,
 3H, J=7), 1.45 (d, 3H, J=7), 1.29
 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.69 (s, 3H),
 1.80 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.05 (s,
 3H), 2.65 (c, 1H, J=7), 2.67 (d, 1H,
 J=5), 3.76, 6.0 (ABc, 2H, J=13), 3.90
 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.53 (sa, 1H),
 4.57 (s, 1H, 4OH), 4.65, 5.25 (ABc,
 2H, J=12), 4.83 (c, 1H, J=7), 4.85
 (d, 1H, J=3.7), 5.4-5.5 (m, 2H),
 5.7 (s, 1H), 5.72 (dd, 1H, J=3.3),
 5.78 (s, 1H, 4OH), 5.92 (d, 1H,
 J=2.8), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.35 (m,
 1H), 7.45 (s, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H),
 7.8 (dd, 1H, J=2.8), 8.2 (dd, 1H,
 J=2.8), 8.6 (m, 1H), 8.75 (dd, 1H,

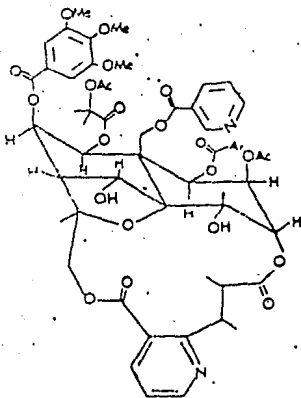


TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).

J=2,5), 8.90 (s, 1H)

$\text{F}^{\text{N}}\text{C}^{13}$ (δCDCl_3): 9.5 (c), 11.7 (c),
 18.5 (c), 20.9 (c), 20.2 (c), 23.9
 (c), 24.9 (c), 25.9 (c), 36 (d),
 45.2 (d), 50.2 (s), 51 (d), 56.2 (c),
 60.8 (d), 63.3 (t), 71.0, 69.2 (s),
 71.9 (s), 72.3 (s), 73.5 (s), 73.6
 (s), 74.9 (s), 78.8 (s), 85.6 (s),
 92.5 (s), 107.5 (d), 121.2 (d),
 122.7 (d), 124.3 (s), 125.1 (s),
 128.2 (s), 128.5 (d), 129.1 (d),
 133.3 (d), 136.3 (d), 138.1 (d),
 142.7 (s), 150.4 (d), 151.8 (d),
 152.9 (s), 153 (d), 165.7 (s), 164.1
 (s) 164.8 (s), 165.4 (s), 168.7 (s),
 168.7 (s), 170.1 (s), 171.3 (s),
 173.6 (s)

EM m/z (rel int): 1126

A.E.:

Exp.: C 60.55% H 5.5% N 2.3%

Teor.: C 60.7% H 5.5% N 2.5%

F.N.: Catha edulis (c)CATEDULINA E-5 68C₅₉H₆₄N₂O₂₃ PM: 1168EM m/z (rel int): 1168 (M⁺)F.N.: Catha edulis (c)

Szendreik, 1976

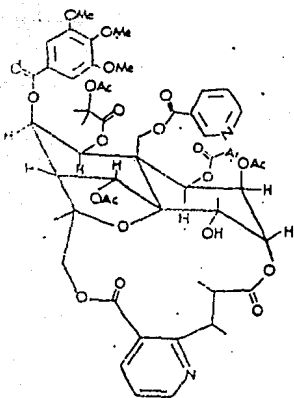
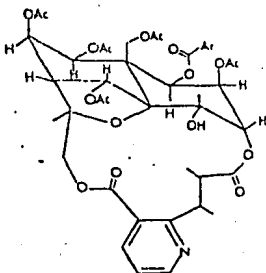
Crombie, et al., 1978Baxter, et al., 1979Crombie, et al., 1978

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).



MAYTEINA 69

 $C_{43}H_{49}NO_{18}$ PM: 867Sousa, et al., 1986

P.F.: 172-175°C

 $[\alpha]_D^{25}$: -9.36 (0.47, $CHCl_3$)

UV (EtOH): 269 (3.79), 233 (4.30)

IR: 3490, 1750-1730, 710

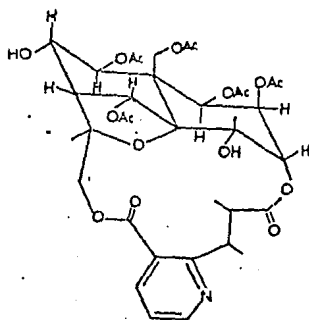
RMP (400MHz, δ $CDCl_3$): 1.22 (d, 3H, J=7), 1.41 (d, 3H, J=7), 1.43 (s, 3H), 1.60 (d, 3H, J=1), 1.72 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (da, 1H, J=4), 2.60 (c, 1H, J=7), 4.54 (1H), 4.54 (s, 1H, 4OH), 3.72, 5.95 (ABc, 2H, J=12), 4.70, 5.34 (ABc, 2H, J=13.5), 4.80 (d, 1H, J=2.5), 5.36 (dd, 1H, J=4, 2.5), 5.43 (d, 1H, J=6), 5.23 (dd, 1H, J=4, 6), 5.90 (d, 1H, J=4), 7.09 (sa, 1H), 7.28 (dd, 1H, J=2, 8), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.85 (dd, 2H, J=8, 1.5), 8.10 (dd, 1H, J=2, 8), 8.73 (dd, 1H, J=2, 4.5)

EM m/z (rel int): 867 (6), 866 (14), 206 (54), 107 (93), 105 (100)

A.E.:

Exp.: $C_{59.38\%}$ $H_{5.59\%}$ $N_{1.4\%}$ Teor.: $C_{59.1\%}$ $H_{5.69\%}$ $N_{1.61\%}$ F.N.: Maytenus guianensis (c)

TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico
(continuación).



ACANTOTAMINA 70

$C_{34}H_{43}NO_{16}$ PM:721

Sánchez, et al., 1986

P.F.: 287-290°C

IR (Nujol): 3580, 3500, 3280, 1755,
1745, 1725, 1720, 1715, 1585, 1565

RMNP (80MHz, δ $CDCl_3$): 0.95 (d,
3H, J=7), 1.37 (d, 3H, J=7), 1.72
(s, 3H), 1.85 (s, 6H), 2.05 (s, 3H),
2.15 (s, 6H), 2.57 (da, 1H, J=3),
2.35 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H, J=3,10),
4.1, 5.55 (ABc, 2H, J=12), 4.70 (d,
1H, J=3), 5.05 (sa, 1H), 4.67 (d,
1H), 5.55 (d, 1H, J=10), 5.28 (d,
1H, J=4), 5.58 (d, 1H, J=4).

RMNC¹³ (δ $CDCl_3$): 14.83, 19.77,
40.19, 46.64, 60.83, 20.25, 71.17,
84.96, 50.75, 53.25, 68.77, 72.01,
92.60

EM m/z (rel int): 721 (M^+)

F.N.: Acanthothamus aphyllus (c)

ALCALOIDE K-20 71

$C_{59}H_{69}N_2O_{23}$ PM:1166

Crombie, et al., 1978

RMNP (250MHz, δ $CDCl_3$): 1.22 (d,
3H, J=7), 1.39 (d, 3H, J=7), 1.71
(s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.81 (s,
3H), 1.84 (s, 3H), 2.10 (s, 3H),
2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.63
(ca, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.73, 5.92
(ABc, 2H, J=11), 3.91, 5.39 (ABc,
2H, J=13), 4.08 (s, 3H), 4.32, 5.83
(ABc, 2H, J=11), 4.65 (s, 1H),
4.66 (ca, 1H), 4.76 (d, 1H, J=2.7),
5.38 (da, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.63

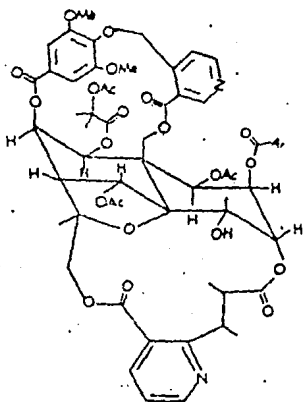


TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico

(continuación).

(dd, 1H), J=4.1,5.9), 5.91 (d, 1H, J=3.3), 6.02 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 (dd, 2H, J=7.7), 7.3-7.1 (m, 5H), 7.37 (d, 1H, J=1.7), 8.11 (dd, 1H, J=8.2), 8.61 (d, 1H, J=2.5), 8.71 (dd, 1H, J=2.5), 8.99 (s, 1H)

RMN¹³ (100.61MHz, δ CDCl₃): 9.77, 12.09, 18.33, 20.56, 21.04, 21.58, 23.04, 25.45, 26.86, 36.53, 44.89, 50.68, 51.88, 54.86, 56.66, 61.88, 68.36, 70.56, 70.77, 72.78, 73.37, 75.94, 68.34, 69.73, 71.03, 78.27, 84.74, 93.65, 103.35, 107.48, 221.10, 128.44, 127.61, 129.63, 124.26, 124.82, 125.21, 128.03, 132.4, 138, 145.21, 140.69, 151.61, 152.22, 153.43, 154.43, 165.3, 163.24, 164.06, 165.01, 168.30, 169.75, 170.17, 171.89, 173.8

EM m/z (rel int): 1167.38 (M-H)⁺

F.N.: Catha edulis (c)

EMARGINATINA 72

$C_{43}H_{50}N_2O_{19}$

FM: 898

Kuo, et al., 1989

P.F.: 312-313°C

$[\alpha]_D^{25}$: +70° (0.32, CHCl₃)

UV: 266

IR: 3400, 1740, 1660

RMN¹ (400MHz, δ CDCl₃): 1.20 (d, 3H, J=7), 1.39 (d, 3H, J=7), 1.55 (s, 3H), 1.71 (s, 3H, 1.81-2.38 (5 AcO), 2.38, 5.54 y 5.42 (NHX, 3H, J=3.1 y 6.1), 5.67, 5.48 y 4.78' (3H, J=4.2 y 2.4), 2.57 (c, 1H, J=7),

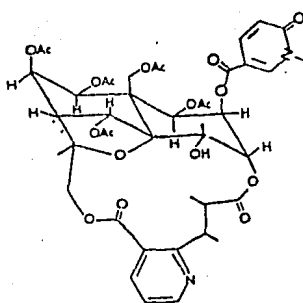


TABLA A-2 Alcaloides sesquiterpénicos de tipo evonínico
(continuación).

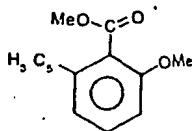
4.67 (c, 1H, J=7), 3.72, 5.98 (ABc, 2H, J=11.6), 4.16, 4.54 (ABc, 2H, J=13.5), 7.04 (s, 1H), 8.08, 7.32 y 8.70 (AMX, 3H, J=1.8, 7.8 y 4.8), 6.59, 7.90, 8.42 (AMX, 3H, J=9.6 y 2.5), 3.72 (s, 3H).

$RMN^{13}C$ (100MHz, δ $CDCl_3$): 9.67 (c), 11.79 (c), 18.53 (c), 20.39, 20.48, 21.04, 21.29, 21.61 (5xC), 23.22 (c), 36.34 (d), 38.14 (c), 44.93 (d), 50.54 (d), 51.95 (s), 60.32 (t), 68.75 (d), 69.18 (d), 70.25 (s), 70.43 (t), 69.82 (t), 72.92 (d), 73.55 (d), 84.22 (s), 93.89 (s), 75.45 (d), 108.15 (s), 119.8 (d), 121.11 (d), 124.93 (s), 137.75 (d), 138.93 (d), 144.02 (d), 151.53 (d), 165.38 (s), 162.97 (s), 173.82 (s), 162.45, 162.47, 169.01, 169.97, 169.97, 170.98 (5x).

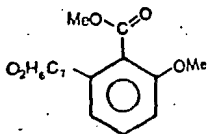
EM m/z (rel int): 898.30 (M^+)

F.N.: Maytenus emarginata (c)

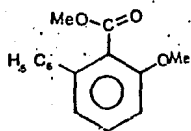
TABLA A-3 Ácidos-6-alkilsalicílicos naturales.



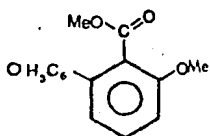
DESMETILFRUTESCINA 89.

Bohlmann, et al, 1962F.N.: Chrysanthemum frutescens
(Compositae)

ÁCIDO MICROFILLÍNICO 90.

Bohlmann, et al, 1962F.N.: Sphacrophorin cetraria
(Liquen)

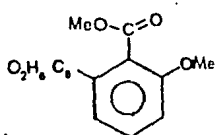
FRUTESCINA 91.

Bohlmann, et al, 1962F.N.: Chrysanthemum frutescens
(Compositae)

OXIFRUTESCINA 92.

F.N.: Chrysanthemum frutescens
(Compositae)

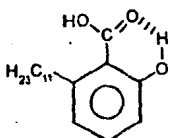
TABLA A-3. Acidos-6-alkilsalicilicos naturales.
(Continuación).



ACETOXIFRUTESCINA 93.

Bohlmann, et al, 1962

F.N.: Chrysanthemum frutescens
(Compositae)



ACIDO-6-UNDECILSALICILICO 94.

Shaman, et al, 1966

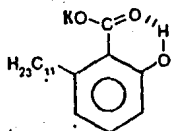
F.N.: Anacardium giganteum
(Anacardiaceae)

Knema elegans
(Myristicaceae)

Spencer, et al, 1980

Schistochila appendiculata
(Hepaticae)

Asakawa, et al, 1987



6-UNDECILSALICILATO DE POTASIO 95.

Asakawa, et al, 1987

F.N.: Schistochila appendiculata
(Hepaticae)

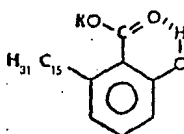
TABLA A-3. Ácidos-6-álquilsalicílicos naturales.
(Continuación).

	<p>ÁCIDO-6-TRIDECILSALICILICO <u>96.</u></p> <p>F.N.: <u><i>Koehn elegans</i></u> (Miristicaceae)</p> <p><u><i>Pistachia vera</i></u> (Anacardiaceae)</p> <p><u><i>Ginkgo biloba</i></u> (Ginkgoaceae)</p>	<p>Spences, <u>et al.</u>, 1980</p> <p>Yalpani, <u>et al.</u>, 1983</p> <p>Kazlaskas, <u>et al.</u>, 1980</p> <p>Itokawa, <u>et al.</u>, 1987</p>
	<p>6-TRIDECILSALICILATO DE POTASIO <u>97.</u></p> <p>F.N.: <u><i>Schistochila appendiculata</i></u> (Hepaticae)</p>	<p>Asakawa, <u>et al.</u>, 1987</p>
	<p>ÁCIDO-6-[8' (Z)-TRIDECENIL]-SALICILICO <u>98.</u></p> <p>F.N.: <u><i>Pistachia vera</i></u> (Anacardiaceae)</p>	<p>Yalpani, <u>et al.</u>, 1983</p>
	<p>ÁCIDO GINGCOLINICO <u>99.</u></p> <p>ÁCIDO TETRADECILSALICILICO</p> <p>F.N.: <u><i>Ginkgo biloba</i></u> (Ginkgoaceae)</p>	<p>Feng-Yung, <u>et al.</u>, 1962</p>
	<p>ÁCIDO ANACARDICO <u>100.</u></p> <p>ÁCIDO 6-PENTADECILSALICILICO</p> <p>F.N.: <u><i>Anacardium occidentale</i></u> (Anacardiaceae)</p> <p><u><i>Ginkgo biloba</i></u> (Ginkgoaceae)</p> <p><u><i>Pistachia vera</i></u> (Anacardiaceae)</p> <p><u><i>Ozora mucronata</i></u> (Anacardiaceae)</p>	<p>Paul, <u>et al.</u>, 1956</p> <p>Tyman, <u>et al.</u>, 1973</p> <p>Spencer, <u>et al.</u>, 1980</p> <p>Yalpani, <u>et al.</u>, 1983</p> <p>Kubo, <u>et al.</u>, 1987</p> <p>Asakawa, <u>et al.</u>, 1987</p>

TABLA A-3 Ácidos-6-álquilsalicílicos naturales
(Continuación).

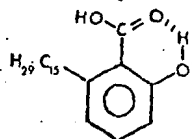
Schistochila appendiculata
(Hepaticae)

Knema elegans
(Misticaceae)



6-PENTADECILSALICILATO DE POTASIO 101. Asakawa, et al, 1987

F.N.: Schistochila appendiculata
(Hepaticae)



ACIDO GINKGOLICO 102.

ACIDO-6-[8'(Z)PENTADECENIL]-SALICILICO Paul, et al, 1956

F.N.: Anacardium occidentale
(Anacardiaceae)

Tyman, et al, 1973

Spencer, et al, 1980

Knema elegans
(Misticaceae)

Yalpani, et al, 1983

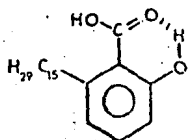
Pistachia vera
(Anacardiaceae)

Itokawa, et al, 1987

Zedero, et al, 1989

Ginkgo biloba
(Ginkgoaceae)

Helipterum steriles
(Compositae)

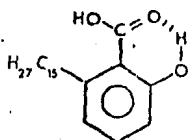


ACIDO-6-[10'(Z)PENTADECENIL]-SALICILICO Spencer, et al, 1980
103.

F.N.: Knema elegans
(Misticaceae)

Kubo, et al, 1987

Ozoroa mucronata
(Anacardiaceae)

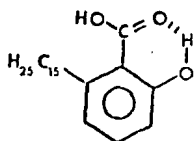


ACIDO-6-[8'(Z),11'(Z)PENTADECADIENIL]-SALICILICO Paul, et al, 1956
104.

F.N.: Anacardium occidentale
(Anacardiaceae)

Tyman, et al, 1973

TABLA A-3. Ácidos-6-álquilsalicílicos naturales
(Continuación).

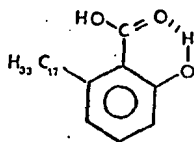


ACIDO-6-[8' (2), 11' (2), 14'-PENTADECATRIENIL]-SALICILICO 105.

Paul, et al, 1956

F.N.: Anacardium occidentale
(Anacardiaceae)

Tyman, et al, 1973



ACIDO PELANDRAUICO 106.

ACIDO-6-[8' (2)-HEPTADECENIL]-SALICILICO

Backer, et al, 1941

F.N.: Pentaspadon motleyi
(Anacardiaceae)

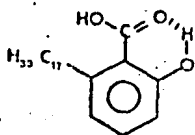
Lamberton, et al, 1959

Yalpani, et al, 1983

Pistachia vera
(Anacardiaceae)

Zedero, et al, 1989

Helipterum sterilesens
(Compositae)



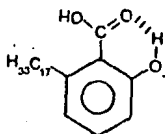
ACIDO-6-[10' (2)-HEPTADECENIL]-SALICILICO 107.

Spencer, et al, 1980

F.N.: Knema elegans
(Miristicaceae)

Itokawa, et al, 1987

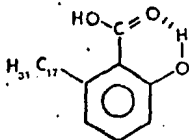
Ginkgo biloba
(Ginkgoaceae)



ACIDO-6-[12' (2)-HEPTADECENIL]-SALICILICO 108.

Spencer, et al, 1980

F.N.: Knema elegans
(Miristicaceae)



ACIDO-6-[8' (2), 11' (2)-HEPTADECADIENIL]-SALICILICO 109.

Backer, et al, 1941

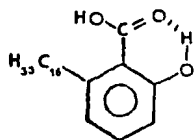
F.N.: Pentaspadon motleyi
(Anacardiaceae)

Lamberton, et al, 1959

TABLA A-3. Acidos-6-alkilsalicilicos naturales.
(Continuación).

	ACIDO-6-NOVADECILSALICILICO <u>110.</u>	Navarrete, 1986
F.N.: <u>Amphiterygium adstringens</u> (Julianiaceae)		
	ACIDO-6-[DECIL-10'-FENIL]-SALICILICO <u>111.</u>	Spencer, <u>et al</u> , 1980
F.N.: <u>Xyena elegans</u> (Miristicaceae)		
	ACIDO-6-[DODECIL-12'-FENIL]-SALICILICO <u>112.</u>	Spencer, <u>et al</u> , 1980
F.N.: <u>Xyena elegans</u> (Miristicaceae)		
	ACIDO-6-[8'(Z) DODECIL-12'-FENIL]-SALICILICO <u>113.</u>	Spencer <u>et al</u> , 1980
F.N.: <u>Xyena elegans</u> (Miristicaceae)		
	ACIDO-6-[8'(Z) PENTADECIL]-4-HIDROXI-SALICILICO <u>114.</u>	Barrero, <u>et al</u> , 1989
F.N.: <u>Ononis speciosa</u> (Leguminosae)	Gellerman, <u>et al</u> , 1976	<u>Ginkgo biloba</u> (Ginkgoaceae)
ACIDO-6-[10'-ACETOXI-8'(Z) PENTADECIL]-4-HIDROXI-SALICILICO <u>115.</u>		Barrero, <u>et al</u> , 1989
F.N.: <u>Ononis speciosa</u> (Leguminosae)		

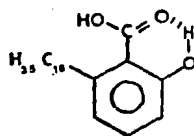
TABLA A-3. Acidos-6-alkilsalicilicos naturales.
(Continuación).



ACIDO-6-[13'-METIL-8' (2)PENTAECENIL]-
SALICILICO 116.

Zedero, et al, 1989

F.N.: Helipterum sterilences
(Compositae)



ACIDO-6-[13'-METIL-PENTADECIL] -
SALICILICO 117.

Zedero, et al, 1989

F.N.: Helipterum sterilences
(Compositae)

BIBLIOGRAFIA

- Adawadkar, P.D.; Sohly, M.A.; Fitoterapia, 52, 129 (1981).
- Angeletti, P.V.; Marini-Bettolo, G.B.; Farmaco, 29, 569 (1974).
- Asakawa, Y.; Masuya, T.; Tori, M.; Campbell, E.O.; Phytochemistry, 26, 735 (1987).
- Asakawa, Y.; Chem. Pharm. Bull., 35, 3016 (1987).
- Ayabe, S.; Kobayashi, M.; Hikichi, M.; Matsumoto, K.; Furuya, T.; Phytochemistry, 19, 2179 (1980).
- Backer, H.J.; Grevenstuk, A.B.; Haack, N.H.; Rec. Trav. Chim., 60, 678 (1941).
- Balandrin, M.F.; Klocke, J.A.; Wurtele, E.S.; Bollinger, W.H.; Science, 228, 1154 (1985).
- Barrero, A.F.; Sánchez, J.F.; Barrón, A.; Corrales, F.; Rodríguez, I.; Phytochemistry, 28, 161 (1989).
- Baxter, R.L.; Crombie, L.; Simmonds, .DJ.; Whiting, D.A.; J.C.S. Perkin I, 2965 (1979).
- Baxter, R.L.; Crombie, L.; Crombie, W.M.L.; Simmonds, D.J.; Szendrei, K.; J.C.S. Perkin I, 2982 (1979).
- Begley, M.J.; Crombie, L.; Fleming, R.A.; Whiting, D.A.; Zsuzsanna, R.; Kelenyi, M.; Hohmann, J.; Szendrei, K.; D.C.S. Perkin I, 535 (1986).

- Bhatnagar, S.S.; Divekar, P.V.; Dutta, N.L.; J. Sci. Ind. Res., 108, 56 (1951).

- Bingel, A.S.; New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological Biological or Therapeutical Activity, Springer-Verlag, New York, 1 (1977).

- Brieger; Química Orgánica Moderna, Ed. Harper, New York,

- Brown, M.; Moir, M.; Thomson, R.H.; King, T.J.; Krishnamoorthy, V.; Seshadri, T.R.; J.C.S. Perkin I, 2721 (1973).

- Boekenoogen, H.A.; Chemistry and Industry, 387 (1967).

- Bohlmann, F.; Kleine, K.M.; Chem. Ber., 95, 602 (1962).

- Budzikiewicz, H.; Mass Spectrometry or Organic Compounds, Holden-day Inc. 197 (1967).

- Budzikiewicz, H.; Römer, A.; Taraz, K.; Z. Naturforsch, 27, 800 (1972).

- Bye, R.; (1988). Comunicación personal.

- Carlo de L.; Delle, M.F.; Marini-Bettolo, G.B.; Rev. Lat. Quím., 9, 208 (1978).

- Castro, V.; Arias, R.; Calzáda, J.; Poveda, L.; Ing. y Ciencia Química, 6, 156 (1982).

- Crombie, L.; Ham, P.; Whiting, D.A.; Phytochemistry, 12, 703 (1973).

- Crombie, L.; Crombiè, W.M.L.; Whiting, D.A.; Olav, J.; Szendrei, K.; J.C.S. Chem. Comm., 107 (1978).
- Crombie, L.; Crombie, W.M.L.; Whiting, D.A.; Szendrei, K.; J.C.S. Perkin I, 2976 (1979).
- Crombie, L.; Toplis, D.; Whiting, D.A.; Rozsa, Z.; Hohmann, J.; Szendrei, K.; J.C.S. Perkin I, 531 (1986).
- Cronquist, A.; Integrated System of Classification of Flowering Plants. Columbia University Press, New York, (1981).
- Chandra, B.G.; Kamal, B.G.; Leslie, G.A.A.; J.C.S. Perkin I, 2849 (1987).
- Chandra, B.G.; Leslie, G.A.A.; Yasuhiro, T.; Tohru, K.; Tetrahedron Letters, 29, 109 (1988).
- Chandrasiri, F.H.; Leslie, G.A.A.; Vijaya, K.; Weeratung, G.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Tetrahedron Letters, 29, 387 (1988).
- Chou, T.Q.; Mei, P.F.; Chinese J. Physiol., 10, 529 (1936).
- Delle Monache, F.; Marini-Bettolo, G.B.; Goncalves, L.O. ; D'Albuquerque, I.L.; Barros, C.J.S.; Gazz. Chim. Ital., 102, 317 (1972).
- Delle Monache, F.; Marini-Bettolo, G.B.; Goncalves, L.O.; D'Albuquerque, I.L.; Barros, C.J.S.; J.C.S. Perkin I, 2725 (1973).

- Delle Monache, F.; Pomponi, M.; Marini-Bettolo, G.B.; D'Albuquerque, I.L.; Goncalves, L.O.; Phytochemistry, 15, 573 (1976).
- Delle Monache, F.; Marini-Bettolo, G.B.; Pompini, M.; Melio, J.F.; Goncalves, L.O.; Thomson, R.H.; J.C.S. Perkin I, 3127 (1979).
- Díaz, G.J.L.; Indice y Sinonimia de las Plantas Medicinales de México, IMEPLAM, México 138 (1974).
- Domínguez, X.A.; Franco, O.R.; Cano, S.G.; García, V.; Peña, V.; Rev. Lat. Quim., 9, 33 (1978).
- Domínguez, X.A.; Franco, R.S.; Porras, S.G.M.E.; Vázquez, G.; Amezcua, B.; Rev. Lat. Quim., 14-2, 99 (1982).
- Domínguez, X.A.; Franco, R.; García, S.; Avendaño, S.; Ramírez, G.; Ortega, A.D.; Rev. Lat. Quim., 14-3, 146 (1984).
- Domínguez, X.A.; Franco, R.; Alcorn, J.B.; García, S.; Ortega, D.A.Z; Rev. Lat. Quim., 15-1, 42 (1984).
- Edwards, J.M.; Schwarting, A.E.; Phytochemistry, 12, 945 (1973).
- Estrada, L.E.; Jardín Botánico de Plantas Medicinales Maximino Martínez. UACH, Departamento de Fitotecnia, 20 (1985).
- Estrada, L.E.; Avances en las Investigaciones sobre Plantas Medicinales en la UACH y Colecio de Postgraduados. Chapingo, Estado de México, Departamento de Fitotecnia (1985).

- Farnsworth, N.R.; J. Pharm. Sci., 55, 225 (1966).
- Fen-Yung, F.; Te-Chuan, Y.; Wei-Liang, S.; Jai, Y.F.; Nan-Chun, S.; Hua Hsueh Hsueh Pao, 28, 52 (1962).
(C.A.: 1634 (1964)).
- Fieser, L.S.; Jones, R.N.; J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 315 (1942).
- Geissman, T.A.; Crout, D.H.G.; Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism, Freeman, San Francisco (1969).
- Gellerman, J.L.; Walsh, N.J.; Werner, N.K.; Schlenk, H.; Can. J. Microbiol., 15, 1219 (1969).
- Gellerman, J.L.; Anderson, W.H.; Schlenk, H.; Phytochemistry, 15, 1959 (1976).
- Gilbert, B.; Natural Products the Protection of Plants, Elsevier, New York, 225 (1977).
- Gisvold, O.; J. Am. Pharm. Asso., 28, 440 (1939).
- Goldstein, I.S.; Organic Chemicals from Biomass, (RC Press, Boca Raton, Fla., (1981)).
- Goncalves, L.O.; D'Albuquerque, I.L.; Barros, C.J.S.; Martínez, D.G.; La Cerda, A.; Maciel, G.M.; Rev. Inst. Antibióticos, 9, 17 (1969).
- Goncalves, L.O.; D'Albuquerque, I.L.; De Mello, J.F.; Maciel, G.M.; De Mares, A.A.; Souza, E.; Rev. Inst. Antivióticos, 12, 19 (1972).

- González, E.E.; Mc Kenna, G.F.; Delgado, J.N.; J. Pharm. Sci., 51, 786, 901 (1962).
- González, A.G.; Breton, J.L.; Fraga, B.M.; Anal. Quim., 68, 709 (1972).
- González, A.G.; Francisco, C.G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J.A.; Suárez, E.; Phytochemistry, 14, 1067 (1975).
- González, A.G.; Fraga, B.M.; González, C.M.; Ravelo, A.G.; Ferro, E.; Domínguez, X.A.; Martínez, M.A.; Tetrahedron Letters, 24, 3033 (1983).
- González, A.G.; Fraga, B.M.; González, C.M.; González, P.; Ravelo, A.G.; Ferro, E.; Domínguez, X.A.; Martínez, M.A.; Perales, A.; Fayos, J.; J. Org. Chem., 48, 3759 (1983).
- González, A.G.; Bazzochi, I.L.; Ravelo, A.G.; Luis, J.G.; Domínguez, X.A.; Vázquez, G.; Cano, G.; Rev. Lat. Quim., 18/2, 283 (1987).
- González, A.G.; González, C.M.; Ferro, E.A.; Revelo, A.G.; Domínguez, X.A.; J. Chem. Research, 20, 114 (1988).
- González, A.G.; Mendoza, J.J.; Luis, J.G.; Revelo, A.G.; Bazzocchi, I.L.; Tetrahedron Letters, 30 863 (1989).
- Grant, P.K.; Johnson, A.W.; J. Chem. Soc., 4079, 4669 (1957).
- Gysin, H.; Chimia, 8, 205 (1954).
- Hallier, H.; Berh. Botanischen Centralblatt, 23, 81 (1908).

- Ham, P.J.; Whiting, D.A.; J.C.S. Perkin I, 330 (1972).
- Harada, R.; Kakisawa, H.; Kobayashi, S.; Musay, M.; Nakanishi, K.; Takahoshi, Y.; Tetrahedron Letters, 14, 603 (1962).
- Harborne, J.B.; Mabry, T.J., H.; The Flavonoides, Academic Press, New York (1975).
- Harborne, J.B.; Phytochemical Ecology, Academic Press, New York (1972).
- Harborne, J.B.; Introduction to Ecological Biochemistry, Academic Press, New York (1982).
- Hedin, P.A.; Plant Resistance to Insects (American Chemical Society, Washington, D.C.) (1983).
- Hemsley, W.B.; Phil. Trans. R. Soc. London-Bot, 199, 169 (1908).
- Huneck, S.; Phytochemistry, 23, 431 (1984).
- Hussar, D.A.; Am. Pharm., 31 (1984).
- Itokawa, H., Totsuka, N.; Nakahara, K.; Takeya, K.; Lepoittevin, J.P.; Asakawa, Y.; Chem. Pharm. Bull, 35, 3016 (1987).
- Jacobson, M.; Econ. Bot., 36, 346 (1982).
- Jain, M.K.; Indian J. Chem., 1, 500 (1963).
- Johnson, L.F.; Jankowski, W.C.; Carbon-13 NMR Spectra, Wiley Interscience Publication, John Wiley & Sons (1972).

- Kamal, G.M.; Guanaherath; Leslie, G.A.A.; Tetrahedron Letters, 21, 4749 (1980).
- Kazlauskas, R.; Mulder, J.; Murphy, P.T.; Wells, R.J.; Aust. J. Chem., 33, 2097 (1980).
- Khan, H.; Zaman, A.; Tetrahedron, 30, 2811 (1974).
- Kershaw, E.M.; Ann. Botany, 23, 336 (1909).
- Kiong, L.S.; Tyman, H.P.; J.C.S. Perkin I, 1942 (1981).
- Klasek, A.; Santavy, F.; Duffield, A.M.; Reichstein, T.; Herv. Chim. Acta, 54, 2144 (1971).
- Klasek, A.; Samek, Z.; Santavy, F.; Tetrahedron Letters, 941 (1972).
- Krishnam, A.; Rangaswami, S.; Indian J. Chem., 9, 117 (1971).
- Kubo, I.; Kim, M.; Naya, K.; Komatsu, S.; Yamagiwa, Y.; Ohashi, K.; Sakamoto, Y.; Kirakawa, S.; Kamikawa, T.; Chem. Letters, 1101 (1987).
- Krishnamoorthi, V.; Ramanathan, J.D.; Seshadri, T.R.; Tetrahedron Letters, 1047 (1962).
- Kulkarni, A.B.; Shah, R.C.; Nature, 173, 1273 (1954).
- Kutney, J.P.; Beale, M.H.; Salisbury, P.J.; Stuart, K.L.; Worth, B.R.; Phytochemistry, 20, 653 (1981).

- Kuo, Y-H.; Chen, CH-H.; Kuo, L-M.; King, M-L.; Wu, T-S.; Lu, S-T.; Chen, I-S.; Mc Phail, D.R.; Mc Phail, A.T.; Lee, K-H.; Heterocycles, 29, 1465 (1989).
- Lamberton, J.A.; Austral J. Chem., 12, 234 (1959).
- López, C.R.; Tesis Profesional, UNAM, Facultad de Química (1989).
- Mann, J.; Secondary Metabolism, Oxford Univ. Press, Oxford (1978).
- Martin, J.D.; Tetrahedron, 29, 2997 (1973).
- Martinod, D.P.; Paredes, A.; Delle, M.F.; Marini-Bettolo, G.B.; Phytochemistry, 15, 562 (1976).
- Martínez, M.; Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas, Fondo de Cultura Económica, México, 792 (1979).
- Meinwald, J.; Prestwich, G.D.; Nakanishi, K.; Kubo, I.; Science, 199, 1167 (1978).
- Melo, A.M.; Jardim, M.L.; Santana, C.F.; Lacet, Y.; Filho, J.L.; Goncalvez, L.O.; D'Albuquerque, I.L.; Rev. Inst. Antibióticos, 14, 9 (1974).
- Meyer, B.; Ferrigni, N.R.; Putnam, J.E.; Jacobsen, L.B.; Nichols, A.E.; McLaughlin, J.L.; Planta Médica, 45, 31 (1982).
- Mosley, M.F.; Brittonia, 25, 356 (1973).
- Morris, R.W.; Am. J. Pharm., 48, 46 (1976).

- Nakanishi, K.; Takahashi, Y.; Budzikiewicz, H.; J. Org. Chem., 30, 1729 (1965).
- Nakanishi, K.; Gollo, V.P., Miura, I.; Govindarchari, T.R.; Viswanathan, N.; J. Am. Chem. Soc., 95, 6473 (1973).
- Navarrete, A.; Tesis de Maestría, UNAM (1986).
- Navarrete, A.; Tesis Profesional, UNAM (1982).
- Paul, V.J.; Yeddanapalli, I.M.; J. Amer. Chem. Soc., 78, 5675 (1956).
- Pailer, M.; Streicher, W.; Leitich, J.; Mh. Chem., 102, 1873 (1971).
- Peterse, F.P.; Fairbrothers, D.E.; Syst. Bot., 8, 134 (1983).
- Putnam, A.R.; Chem. Eng. News, 61, 34 (1983).
- Pryde, E.H.; Poty, H.O.; New Source of Fats and Oils, American Oil Chemists' Society, Champaign, III, 3 (1981).
- Ravelo, A.G.; Luis, J.G.; Goncalvez, C.M.; Ferro, E.A.; Bazzocchi, I.L.; Jiménez, J.; Herrera, J.R.; Jiménez, I.A.; Aguilar, Z.E.; Plascencia, M.; Muñoz, O.; Rev. Lat. Quim., 19/2, 72 (1988).
- Reddy, G.C.S.; Ayengar, K.N.N.; Rangaswami, S.; Indian J. Chem., 14B, 131 (1976)
- Rendle, A.B.; The Clasification of the Flowering Plants, Cambridge University Press, Cambridge (1938).
- Rowe, J.W.; J. Agric. Food Chem., 28, 169 (1980).

- Saitoh, T.; Shibata, S.; Tetrahedron, 50, 4461 (1975).
- Sánchez, A.A.; Cárdenas, J.; Soriano-García, M.; Toscano, R.; Rodríguez-Hahn, L.; Phytochemistry, 25, 2647 (1986).
- Sandberg, F.; Bruhn, J.G.; Bot. Not., 125, 370 (1972).
- Sasaki, K.; Hirata, Y.; J.C.S. Perkin II, 38 (1972).
- Santana, C.F.; Asfora, J.J.; Cotias, C.T.; Rev. Inst. Antibióticos, 11, 37 (1971).
- Smith, A.C.; Brittonia, 3, 341 (1940).
- Schmeltz, I.; Naturally Occurring Insecticides, Dekker, New York, (1971).
- Shriner-Fuson-Curtin; Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos, Limusa, México (1980).
- Sharma, N.K.; Sharm, V.N.; Indian J. Chem., 4, 99, 320 (1966).
- Shizuri, Y.H.; Wada, K.; Sugiura, K.; Yamada, K.; Hirata, Y.; Tetrahedron, 1773 (1973).
- Soriano-García, M.; Toscano, R.A.; Sánchez, A.A.; Rodríguez-Hahn, L.; J. Cryst. Spectrosc. Res., 17, 567 (1986).
- Soriano-García, H.; Toscano, R.A.; Ortiz, B.; Navarrete, A.; Sánchez, G.R.; Barrios, H.; Yuste, F.; Acta Cryst., 43, 990 (1987).
- Sousa, J.R.; Pinheiro, J.A.; Rinbeiro, E.F.; Souza, E.; Maia, J.G.S.; Phytochemistry, 25, 1776 (1986).

- Spencer, G.F.; Tjarks, L.W.; Kleiman, R.; J. of Natural Products, 43, 724 (1980).
- Standley, P.C.; Steyermark, J.A.: Fieldiana Bot., 24, 175 (1949).
- Sugiura, K.; Shizuri, Y.; Wada, H.; Yamada, K.; Hirata, Y.; Tetrahedron Letters, 2733, 3131 (1971).
- Sugiura, K.; Yamada, K.; Hirata, Y.; Chem. Letters, 579 (1975).
- Sullivan, J.T.; Richard, C.S.; Lloyd, H.A.; Krishna, G.; Planta Médica, 44, 175 (1982).
- Sun Song-S.; Satory, W.; Saito, T.; Phytochemistry, 28, 1776 (1989).
- Szendrei, K.; U.N. Narcotics Laboratory (1976 y 1977).
- Tada, H.; Kasai, R.; Saitoh, T.; Shoji, J.; Chem. Pharm. Bull., 5, 1477 (1980).
- Turner, A.B.: Quinonemethides in Nature: Zechmeister: Fortschritte der Chemic Organischer Nutustoffe, 24, 289 (1966).
- Tyman, J.H.P.; J.C.S. Perkin I, 1693 (1973).
- Tyman, J.H.P.; J. Chem. Soc. Rev., 8, 499 (1979).
- Tyler, V.L.; Brady, L.R.; Robbers, Pharmacognosy, Lea and Febiger, Philadelphia (1981).

- 14
- Uphof, J.C.T.; Dictionary of Economic Plants, Cramer, Lenre, Germany (1968).
 - Wallace, J.W.; Monsell, R.L.; Biochemical Interactions Between Plants and Insects, Recent Advances in Phytochemistry, 10, (1976).
 - Wannan, B.S.; Quinn, C.J.; Phytochemistry, 27, 3161 (1988).
 - Watson, W.H.; Domínguez, X.A.; Vázquez, G.; García, S.; Rev. Lat. Quim., 18/3, 89 (1987).
 - Willis, J.C.S; Dictionary of Flowering Plants and Ferns; Cambridge University Press, Cambridge (1973).
 - WHO, Fourth meeting of the Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria, Beijing. People's Republic of China, WHO Report TDR/Chemal-Sw, God/QMS, 81, 3, 5 (1981).
 - Yalpani, M.; Tyman, J.H.P; Phytochemistry, 22, 2263 (1983).
 - Yamada, K.; Sigiura, K.; Shizuri, Y.; Wada, H.; Hirata, Y.; Tetrahedron, 33, 1725 (1977).
 - Young, D.A.; Syst. Bot., 1, 149 (1976).
 - Zdero, C.; Bohlmann, F.; King, R.M.; Robinson, H.; Phytochemistry, 28, 517 (1989).

Referencia adicional:

- Hui, Y-H.; Rupprecht, J.K.; Liu, Y-M.; Anderson, J.E.; Smith, L.; Chang, C-J.; Mc Laughlin, J.L.; J. of Natural Products, 52, 463 (1989).