

00573

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

f
leg.



LAS LACTONAS SESQUITERPENICAS EN 5 ESPECIES DEL
GENERO Viguiera. (COMPOSITAE, HELIANTHEAE).
IMPLICACIONES QUIMIOTAXONOMICAS

EJEMPLAR UNICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)
PRESENTA EL QUIMICO
EDUARDO GUILLERMO DELGADO LAMAS
MEXICO, D. F.

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 esta 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.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO BAJO LA DIRECCION
DEL DOCTOR ALFONSO ROMO DE VIVAR, EN EL INS-
TITUTO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO, CON UNA BECA DEL PROGRA-
MA DE FORMACION DE PERSONAL ACADEMICO DE LA
MISMA UNIVERSIDAD NACIONAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO,

I	-	INTRODUCCION	1
II	-	ANTECEDENTES	5
III	-	PARTE TEORICA	11
		A- Las Lactonas Sesquiterpénicas de <u>V. eriophora</u> Greenm.	
		B- Nueva 3(2H) Furanona Helian- gólida de <u>V. Hemsleyana</u> Blake.	
		C- Las Lactonas Sesquiterpénicas de <u>V. excelsa</u> (Willd.) B. & H.	
		D- La budleína A, constituyente de <u>V. Schultzii</u> Blake y de <u>V. hy pochlora</u> (Blake) Blake.	
IV	-	ESPECTROS	41
V	-	DISCUSION DE RESULTADOS, IMPLICACIONES QUIMIOTAXONOMICAS	64
VI	-	RESUMEN Y CONCLUSIONES	76
VII	-	PARTE EXPERIMENTAL	80
VIII	-	REFERENCIAS Y NOTAS	98

I. INTRODUCCION-

La vegetación de México es una de las más ricas y variadas de la tierra,¹ ya que en su superficie se encuentran representados casi todos los tipos de climas y suelos descritos en el planeta.

Sin embargo, el conocimiento de la vegetación mexicana es fragmentario y parcial desde diversos puntos de vista.² Son relativamente pocos los estudios sistemáticos sobre la composición química de la cubierta vegetal de México, siendo importante su estudio, ya que el desarrollo del país requiere conocimientos sobre los recursos naturales renovables disponibles, y uno de esos recursos es precisamente, la vegetación.

La familia Compositae (Asteraceae), una de las más importantes, extensas, complejas y dinámicas³ del reino vegetal, tiene su mayor diversidad y abundancia en nuestro país.⁴ Muy recientemente algunos autores han postulado que el origen de ésta familia sea precisamente el territorio mexicano, apoyándose, entre otros argumentos, en el hecho que la tribu Heliantheae, considerada como el punto de origen de la familia, tenga la mayor riqueza de géneros y especies en nuestro país,⁵ con una subsecuente diferenciación, diversificación y migración al resto del mundo.

Aunque probablemente todos los miembros de la familia Compositae tiene flavonoides, poliacetilenos, monoterpenos y triterpenos,⁶ son las lactonas sesquiterpénicas los productos naturales que mejor caracterizan a la familia, aunque no son exclusivos de ella.⁷

La mayoría de éstos compuestos son amargos e inclusive tóxicos al ser humano. Desde un punto de vista evolutivo, éstas sustancias deben intervenir en los mecanismos de defensa de los vegetales contra herbívoros y parásitos.⁸ Sin embargo, es extremadamente difícil obtener una evidencia irrefutable de tal función ecológica.

La diversa e interesante actividad biológica mostrada por éstas moléculas, ha motivado una investigación intensa sobre el particular. Algunos autores como - Fujita,⁹ Kupchan,¹¹ Hartwell,¹⁰ Lee,¹² Rodriguez,¹³ - Suffness,¹⁴ Towers¹⁵ y Cassady¹⁶ han discutido y revisado ésta actividad biológica y especialmente la actividad antitumoral de éstas sustancias.

Las revisiones sobre biosíntesis, elucidación estructural, distribución, quimiotaxonomía y química de las lactonas sesquiterpénicas son relativamente recientes: germacranólidas y guayanólidas fueron revisadas por -

Sörm,¹⁷ pseudoguayanólidas por Romo y Romo de Vivar,¹⁸ y por Herz.^{19a,b} Las eremofilanólidas fueron revisadas por Pinder en 1977,²⁰ y una revisión sobre biogénesis y química de las lactonas sesquiterpénicas ha sido publicada recientemente por Fischer, Olivier y Fischer.²¹ Actualmente se encuentra en preparación una revisión sobre el papel quimiota-xonómico de éstas moléculas y su distribución en la naturaleza.²²

La determinación estructural y estereo-química de las lactonas sesquiterpénicas de 5 especies del género Viguiera (Compositae, Heliantheae), la correlación química de algunas sustancias aisladas, y las implicaciones quimiota-xonómicas de éstos metabolitos secundarios en el género y géneros afines, son el argumento del presente trabajo.

II. ANTECEDENTES -

El género Viguiera (Compositae, Heliantheae), contiene la mayor diversidad de especies en la subtribu Helianthineae.²³ El género fué establecido por Kunth²⁴ en 1820 y revisado botánicamente por Blake²³ fijándolo en 3 subgéneros, 7 secciones, 10 series, 2 subseries, 141 especies y 2 especies de dudosa afinidad.

El establecimiento de nuevas especies se encuentra en continuo aumento,²⁵ y recientemente Robinson ha descrito 9 nuevas especies para el género,²⁶ discutiendo los límites de éste y sus especies.

Viguiera, y los géneros afines a él, son originarios del continente americano e islas inmediatamente adyacentes. De acuerdo a la distribución geográfica descrita, la mayor variedad de especies se encuentra en el área comprendida de Durango a Oaxaca, continúa con menor variedad hacia Centro y Sudamérica, aumentando ligeramente al sureste del cono sur. Esta abundancia y variedad de especies disminuye drásticamente hacia Norteamérica, siendo prácticamente nula su localización en Canadá.²³

El estudio químico de las especies de Viguiera es relativamente reciente, y la parte de la exploración de la actividad biológica de las moléculas aisladas lo

es más aún.²⁷ Un estudio químico sistemático del género no se ha realizado, por lo que sus relaciones quimiotaxonómicas aún no se han establecido. Los ensayos de síntesis biomiméticas de las lactonas sesquiterpénicas aisladas de Viguiera no se han iniciado y las síntesis totales de éstas moléculas no se han descrito, aunque ya existen algunos reportes preliminares.^{28,29}

El estudio químico de éste género tiene un interés adicional; ya que siendo muy extenso y variado, - es asimismo uno de los más grandes de la tribu Heliantheae,⁵ considerada por algunos autores como el punto de origen de la familia Compositae.^{40a,b} Además, el género es muy primitivo, ya que uno de los escasos fósiles de identidad establecida de Compositae, pertenece precisamente a éste género,^{40c} por lo que el estudio quimiotaxonómico de Viguiera y géneros derivados de él, tiene interés en cuanto al aspecto evolutivo de la familia Compositae.

En orden cronológico, el estudio químico del género ha sido el siguiente: Geissman describe en 1960 - las chalconas y auronas de Viguiera multiflora (Nutt.),³⁰ - más tarde se reporta la estructura de la stenolobina, un diterpeno aislado de V. stenoloba Gray.³¹ De la misma especie

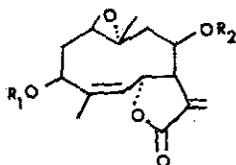
se aíslan la viguiestenina (1) y la desacetilviguiestenina (2).³²

Posteriormente se reportan las estructuras de las budleínas A (3) y B (4) como constituyentes de V. buddleiaeformis (DC.) B. & H.,³³ siendo la budleína A (3) - también constituyente de V. angustifolia (H. & A.) Blake.³⁴ En 1977 Bohlmann describe la composición química de V. cordifolia Gray, V. stenoloba var. chihuahuense y V. grammatoglossa (DC.), encontrándose diterpenos del tipo del kaureno y -stacheno, siendo los especímenes analizados colectados en territorio mexicano.³⁵ En 1978 se reporta la estructura de la viguiopinina (5) y la corrección de la desacetilviguiestenina (2), siendo éstas moléculas constituyentes de V. pinnatilibata Sch. Bip.³⁶

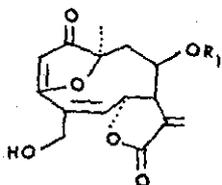
Recientemente se ha descrito la estructura de la viguilenina (6) como constituyente de V. linearis (Cav.) Sch. Bip.³⁷ De V. sphaerocephala (DC.) Hemsl. se aisló la sphaerocephalina (7) y la heliangólida erioflorina (8),³⁸ ésta última molécula había sido anteriormente aislada de Eriophyllum confertiflorum Gray^{39a} y de Podantus ovatifolius Lag.^{39b}

En el presente trabajo se reportan las -

lactonas sesquiterpénicas de V. eriophora Greenm., V. Hemsleyana Blake, V. excelsa (Willd.) B. & H. (2 poblaciones), V. hypochlora (Blake) Blake y V. Schultzii Blake, todas éstas, al igual que las anteriores, localizadas en territorio mexicano. Por lo tanto, los especímenes de Viguiera analizados son, hasta ahora, exclusivamente de nuestro país.

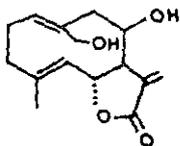


	R ₁	R ₂	
(1)	Ac	i-Bu	viguiestenina
(2)	H	i-Bu	desacetilviguiestenina
(8)	H	MeAcr	erioflorina
(10)	Ac	MeAcr	acetil erioflorina

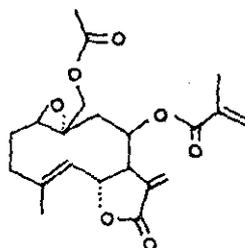


(3) $R_1 = \text{Ang}$ budleína A

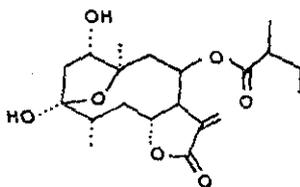
(5) $R_1 = i\text{-Bu}$ viguiepinina



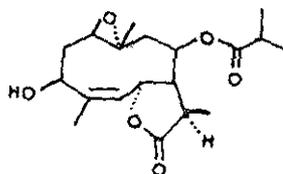
(4) budleína B



(7) sphaerocephalina



(6) viguilenina



(9) dihidrodesacetil
viguistenina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. PARTE TEORICA -

- A- Las Lactonas Sesquiterpénicas de V. eriophora Greenm.
- B- Nueva 3 (2H) Furanona Heliangólida de V. Hemsleyana Blake.
- C- Las Lactonas Sesquiterpénicas de V. excelsa (Willd.)
B. & H.
- D- La Budleína A, Constituyente de V. Schultzii Blake y de -
V. hypochlora (Blake) Blake.

A- LAS LACTONAS SESQUITERPENICAS DE V. eriophora Greenm.

Del extracto clorofórmico de V. eriophora Greenm., se aislaron 3 componentes principales, cuya determinación estructural se describe a continuación.

El compuesto menos abundante, $C_{19}H_{24}O_6$ (M^+ m/z 348), muestra en su espectro de IR bandas para alcohol (3500 cm^{-1}), γ -lactona (1765 cm^{-1}), éster (1725 cm^{-1}) y dobles enlaces (1645 cm^{-1}). El espectro de RMN 1H muestra - las señales típicas para una lactona sesquiterpénica del grupo de las heliangólidas,⁴¹ con función oxigenada en C-3 (tabla 1), ya que el protón base de la lactona (H-6) se encuentra a campo bajo debido a la anisotropía que ejerce sobre él el oxígeno β en C-3 y el oxígeno del epóxido 1-10. Este protón (H-6) se encuentra vecino a un protón vinílico (H-5) cuya señal aparece en 5.27 ppm (dc; 10, 1 Hz) y al protón alílico H-7 (2.8 ppm, m), que se encuentra acoplado a su vez con los protones vinílicos del metileno exocíclico del anillo de la lactona (6.33 ppm, d; 2.5 Hz y 5.73 ppm, d; 2.5 Hz), ya que al irradiar éste protón, colapsan a singuletes - los protones del metileno exocíclico, a doblete la base de la lactona y se simplifica la señal que aparece en 5.14 ppm, que por su desplazamiento debe ser la base de un éster.

Las señales en 6.07, 5.57 y 1.88 ppm que integran para 1, 1 y 3 H respectivamente, indican que se trata de un residuo de ácido metacrílico, lo cual se confirma - por EM con los fragmentos m/z 69 ($C_4H_5O^+$, 100%) y m/z 85 ($C_4H_5O_2^+$). La señal en 4.47 ppm corresponde al protón alílico - H-3 base del alcohol, el singulete en 1.45 ppm se asigna al metilo en C-10 y la señal en 1,79 ppm corresponde al metilo vinílico en C-4.

Las constantes físicas y espectroscópicas descritas concuerdan con las reportadas para la erioflorina (8), heliangólida aislada anteriormente de Eriophyllum confertiflorum Gray,^{39a} de Podantus ovatifolius Lag.^{39b} y de Viguiera sphaerocephala (DC.) Hemsl.³⁸

Con la hidrogenación catalítica de ésta molécula se obtiene el tetrahydroderivado (9) que resulta idéntico con la dihidrodesacetilviguiestenina.³²

El producto menos polar aislado de V. eriophora Greenm. muestra en IR bandas de carbonilo de γ -lactona (1768 cm^{-1}) y ésteres (1728 y 1723 cm^{-1}), así como dobles enlaces (1661 cm^{-1}). El espectro de RMN ^1H indica - que se trata de una molécula muy similar a la erioflorina. (tabla 1). El aumento de 42 unidades de masa (EM, M^+ 390), la aparición en RMN ^1H de un singulete en 2,11 ppm (3H), el

desplazamiento a campo bajo de H-3 (4.47 - 5.21 ppm) y el corrimiento a campo alto de H-6 (6.63 - 6.14 ppm)^{41b} indican que se trata de la acetilerioflorina (10), heliangólida aislada anteriormente de Podanthus ovatifolius Lag.^{39b}

La identidad de ésta molécula se comprobó al acetilar la erioflorina, obtenida también de V. erio-phora Greenm. (vide supra), resultando el producto obtenido idéntico en todos aspectos con el natural.

El tercer componente, de mayor polaridad $C_{19}H_{20}O_7$ (análisis elemental y EM, M^+ m/z 360), tiene 3 carbonilos, ya que muestra en IR (espectro 1) bandas de γ -lactona (1770 cm^{-1}), carbonilo de éster insaturado (1720 cm^{-1}) y carbonilo de cetona conjugada (1709 cm^{-1}), lo cual se comprueba por RMN ^{13}C (tabla 2, espectro 2) donde aparecen, en el espectro totalmente desacoplado, señales en 205.12, 168.6 y 165.89 ppm, asignadas a carbonilos de cetona conjugada, lactona y éster, respectivamente.⁴² Esta molécula es un alcohol primario (IR: 3430 y 1040 cm^{-1}), lo cual es confirmado por la señal en RMN ^{13}C en 62.15 ppm (t), que corresponde al C base de ésta función oxigenada.

El espectro de UV de ésta molécula (espectro 3) presenta 2 absorciones máximas: la primera en 215 nm (ϵ 18444) debida al cromóforo que forma el carbonilo de

la lactona con la doble ligadura exocíclica y al cromóforo del éster insaturado; la segunda en 266 nm (ϵ 10666) corresponde al cromóforo de una furanona con extensión de la conjugación.⁴³ Por lo que la molécula tiene 4 dobles enlaces C-C (doble ligadura exocíclica conjugada con la lactona, doble ligadura del éster insaturado, doble enlace de la furanona y doble ligadura conjugada con el anillo furanónico), lo que está de acuerdo con los datos de RMN ^{13}C (tabla 2, espectro 2), que muestra señales en 105.03 (d), 182.64 (s), 138.88 (s), 134.41 (d), 136.07 (s), 123.44 (t), 135.23 (s) y 127.33 (t), que corresponden a los carbonos C-2, C-3, C-4, C-5, C-11, C-13 y C-18 respectivamente. (vide infra). De acuerdo con éstos argumentos y para satisfacer la fórmula mínima, la molécula debe ser tricíclica.

En el espectro de RMN ^1H 100 MHz (tabla 1, espectro 4) de ésta substancia, se observan el par de dobletes centrados en 6.33 (2.8 Hz) y 5.66 ppm (2.8 Hz), característicos de los protones vinílicos conjugados con el carbonilo de la lactona, los que se encuentran acoplados con el protón alílico H-7, el cual se encuentra en 3.78 ppm. Este protón se encuentra vecino a los protones base de lactona (5.29 ppm) y base de éster (5.18 ppm), ya que al irradiar H-7, H-13a y H-13b colapsan a singuletes y se simplifican las señales de H-6 y H-8. La señal de 5.29 ppm (H-6) se en-

cuentra acoplada vecinalmente con H-5 (6.21 ppm, dt; 4, 2 Hz) y homoalílicamente con el metileno base de alcohol primario, cuya señal se localiza en 4.38 ppm.

Esta disposición de protones se comprueba de la siguiente manera: al irradiar H-6 (5.29 ppm), la señal de H-5 (6.21 ppm) colapsa a triplete. Inversamente, al irradiar H-5, se simplifica la señal de 5.29 ppm (base de lactona), mientras que la señal en 5.18 ppm (H-8) permanece compleja, y el triplete asignado al metileno alílico base del alcohol (4.38 ppm) colapsa a doblete, ya que se encuentra acoplado homoalílicamente con H-6. Al irradiar simultáneamente H-5 y H-6, ésta señal colapsa a singulete. De manera análoga, al irradiar simultáneamente H-7 (3.78 ppm) y H-5 (6.21 ppm), la señal de H-6 colapsa a triplete, mientras que H-8 se simplifica a doblete de doblete.

Cuando se irradia H-8 (5.18 ppm), la parte a campo alto del sistema ABX centrada en 2.58 y 2.31 ppm se transforma en un sistema típico AB, indicando que éstas señales corresponden a H-9a y H-9b, y que el C-10 está totalmente substituído.

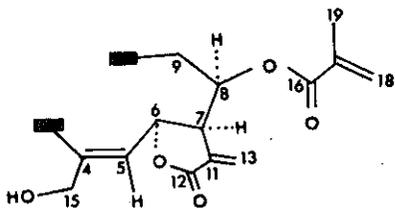
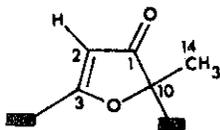
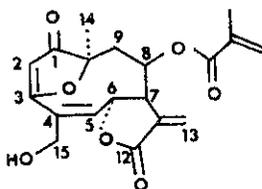
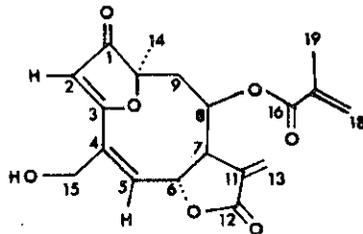
La naturaleza del éster se deduce por las señales características en RMN ^1H en 6.10 ppm (1 H, dc), 5.60 ppm (1 H, dc) y 1.85 ppm (3 H, com.) para un metacrilato.

to, lo cual se comprueba por EM m/z 85 ($C_4H_5O_2^+$, 1.7%), m/z 69 ($C_4H_5O^+$, 100%) y m/z 41 ($C_3H_5^+$, 69.8%), fragmentación típica de tal residuo.

La anterior discusión permite dibujar la fórmula parcial A para ésta nueva molécula.

La estructura parcial A se comprueba por las siguientes evidencias: el producto de hidrogenación catalítica es un hexahidroderivado en cuyo espectro de RMN 1H desaparecen las señales de los 5 protones vinílicos de ésta estructura parcial, apareciendo las señales correspondientes a campo alto (tabla 1, $C_{11}-CH_3$ 1.19 ppm, 3 H, d, 7.0 Hz y $-CH(CH_3)_2$ 1.14 ppm, 6 H, d, 7.0 Hz) y la naturaleza de la señal en 4.38 ppm asignada a un metileno alílico base de alcohol se comprueba al obtener el éster in situ con isocianato de tricloro acetilo en la muestra enviada a resonancia, y observar el desplazamiento a campo bajo de ésta señal, de 4.38 a 4.99 ppm. (espectro 5).

De acuerdo con las observaciones descritas, y para satisfacer la fórmula mínima de la molécula, queda un residuo $C_5H_4O_2$, el cual debe ser una 3(2H) furanona, ya que la señal en RMN 1H del protón vinílico H-2 (5.58 ppm, s) y el singulete para el metilo en C-10, localizado en 1.48 ppm, concuerdan con la estructura parcial B, la cual es con-

Fórmula parcial AFórmula parcial BFórmula C(11)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

firmada por las señales en RMN ^{13}C en 87.94 ppm (s), asignada a C-10 y en 21.4 ppm (c) correspondiente a C-14.

Por los datos de UV y RMN ^{13}C discutidos anteriormente, se deducía la existencia de una furanona con extensión de la conjugación, por lo que sólo hay una manera de combinar las fórmulas parciales A y B, obteniéndose por lo tanto la estructura C.

Habiéndose establecido la estructura, se asignará ahora la estereoquímica de la molécula. El desplazamiento químico de H-7 en RMN ^1H anormalmente bajo (3.78 ppm) es debido al efecto de anisotropía que ejerce sobre él el oxígeno del anillo furánico,⁴⁴ lo que requiere una configuración α de H-7, lo que está completamente de acuerdo con la configuración de todas las lactonas sesquiterpénicas de estereoquímica determinada.⁴⁵ Este requerimiento establece al metilo en C-10 en posición α . De acuerdo con los datos de UV que indican la no coplanaridad del sistema $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ conjugado y la única configuración posible del modelo tridimensional, la doble ligadura $\text{C}_4\text{-C}_5$ debe tener configuración Z, lo que está en concordancia con la constante de acoplamiento pequeña⁴⁶ observada entre H-5 y H-6 (4.0 Hz), por lo que el ángulo entre éstos protones debe ser de 120° , siendo H-6 β y el cierre lactónico α .

La configuración deducida se encuentra a poyada por la regla de Herz-Samek para la estereoquímica de la fusión del anillo lactónico,⁴⁷ ya que ésta predice una fusión trans si la constante de acoplamiento 7-13a y 7-13b son menores de 3 Hz, tratándose de una heliangólida, siendo en éste caso de 2.8 Hz.

La estereoquímica en C-8 puede establecerse tomando como argumento las constantes de acoplamiento de el protón H-8 con los protones vecinos, ya que a pesar de encontrarse éste centro asimétrico en un anillo de 9 miembros, éste tiene fusionados 2 anillos y tiene una doble ligadura endocíclica, lo que restringe notablemente las posibilidades conformacionales de la molécula. Las constantes de acoplamiento entre los protones H₇-H₈, H₈-H_{9a} y H₈-H_{9b} son de 2, 4 y 6 Hz respectivamente, lo que requiere ángulos diedros de 63° ó 110°, 39° ó 127° y de 52° ó 120°. El protón H-8 α satisface los ángulos requeridos H₇-H₈ 110°, H₈-H_{9a} 39° y H₈-H_{9b} 52°, por lo que el éster en C-8 debe ser β .

La estructura de ésta 3(2H) furanona heliangólida es semejante a otras moléculas aisladas de Viguiera, como la budleína A (3) y la viguiepinina (5), residiendo la diferencia en la naturaleza del éster, por lo que el nombre se derivará de alguna ya conocida, siendo ésta molécula por lo tanto, la 17,18 dehidroviguiepinina, un nuevo análogo

de éstas substancias.

La representación de la estereoquímica y la conformación de las heliangólidas y sus derivados en 2 dimensiones, ha conducido a una continua confusión. Las fórmulas expuestas se redibujarán de acuerdo a las convenciones propuestas anteriormente,⁴⁸ donde ángulos reentrantes al anillo más grande, deben evitarse en las representaciones en 2 dimensiones, a menos que ésto corresponda con la realidad. No correspondiendo en éste caso, la representación que se utilizará para las 3(2H) furanona heliangólidas se ilustra en la fórmula 11 para la 17,18 dehidroviguiepinina y se adoptará en lo sucesivo en el texto.⁴⁹

Una prueba adicional y definitiva para la estructura y estereoquímica de la 17,18 dehidroviguiepinina son los productos obtenidos de la hidrogenación catalítica.

El hexahidroderivado de ésta molécula (12), es idéntico en todos aspectos con la tetrahidroviguiepinina, obtenida anteriormente por reducción catalítica de la viguiepinina (5).³⁶ El producto de menor polaridad de ésta reacción es la hidrogenólisis de la 17,18 dehidroviguiepinina, que resulta idéntico (IR, UV, RMN ¹H, pfm) con la tetrahidrozexbrevina (13),⁴³ molécula que ha sido co-

relacionada con la tirotundina (14),⁵⁰ cuya estructura y estereoquímica ha sido establecida por Rayos X.⁵¹ De ésta manera se correlacionan indirectamente la 17,18 dehidrovi-
guiepinina (11) y la viguiepinina (5) con la tirotundina -
(14), comprobándose inequívocamente la estereoquímica de -
C-6, C-7, C-8 y C-10 de éstas moléculas.

Siendo el metilo en C-4 α en la tetra-
hidrozexbrevina (13), se establece el curso estereoquímico
de la hidrogenación catalítica del doble enlace C₄-C₅ de -
las furanona heliangólidas, ya que los hidrógenos deberán -
entrar por la cara β de la molécula.

La acetilación de la 17,18 dehidrovi-
guiepinina en condiciones normales de reacción, produce una
transposición alílica en la molécula, descrita anteriormen-
te en sustancias análogas.^{34,36}

El espectro de UV del acetato transpues-
to de la 17,18 dehidrovi-
guiepinina (15) muestra un despla-
zamiento batocrómico de la absorción de mayor longitud de on-
da con respecto al producto natural (266nm - 278nm), debido
a una mayor conjugación del sistema α , β , γ , δ insatura-
do.

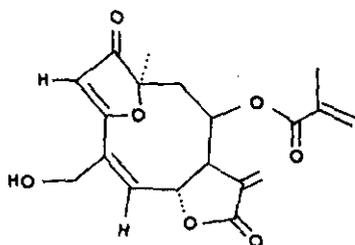
En el espectro de IR de ésta molécula,
hay superposición de bandas en la región comprendida entre

1760 y 1720 cm^{-1} , y la espectrometría de masas confirma la presencia de los ésteres: M^+ m/z 402, m/z 69 ($\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$, 100%), m/z 43 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$, 66.2%).

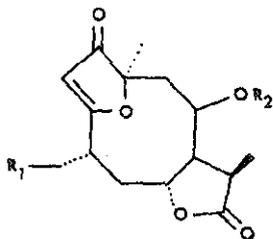
En el espectro de RMN ^1H de ésta molécula (espectro 6), se observan el par de dobletes correspondientes a los protones del metileno exocíclico conjugado con la lactona centrados en 6.34 ppm (2.8 Hz) y 5.67 ppm (2.8 Hz). Superpuesto con ésta última señal, aparece el singulete asignado al protón vinílico en C-2. En 6.09 y 5.97 ppm aparecen los singuletes del metileno exocíclico en C-4 y en 5.62 se encuentra la señal simple correspondiente a la base del acetato H-5. El multiplete centrado en 5.15 ppm corresponde a la señal base del metacrilato y el doblete en 4.52 ppm (5.0 Hz) se asigna al protón H-6 base de lactona. En 4.20 ppm aparece el multiplete correspondiente al protón H-7. En 2.63 (dd, 15,5 Hz) y 2.28 ppm (dd, 15, 3 Hz) se localizan los protones H-9a y H-9b y las señales en 5.92, 5.56 y 1.83 corresponden a los protones del éster metacrílico. Los singuletes en 2.06 (3 H) y 1.50 ppm (3 H) se asignan a los metilos del acetato y en C-10, respectivamente.

La constante de acoplamiento entre los protones H-5 y H-6 es cero, por lo que forman un ángulo diedro de 90° . Este requerimiento sólo se satisface siendo el

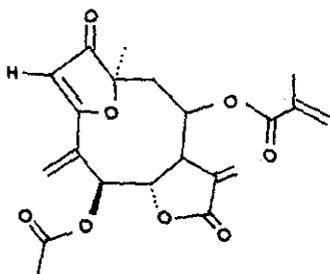
H-5 α , por lo que el acetato entró por la cara β de la molécula, es decir; de una manera análoga a la introducción de los hidrógenos sobre la doble ligadura C₄-C₅ en la reducción catalítica. (vide supra).



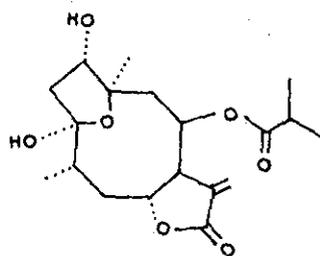
(11) 17,18 dehidroviguiepinina



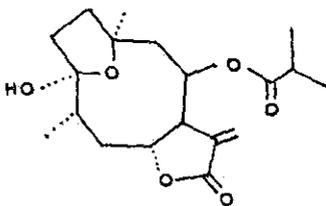
- | | R ₁ | R ₂ | |
|------|----------------|----------------|------------------------|
| (12) | OH | i-Bu | tetrahidroviguiepinina |
| (13) | H | i-Bu | tetrahidrozexbrevina |



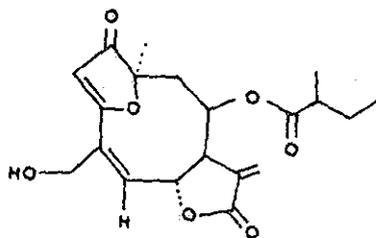
(15) acetato trans-
puesto de 17,18 de-
hidroviguiepinina



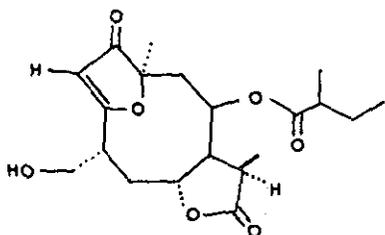
(20) tagitinina A



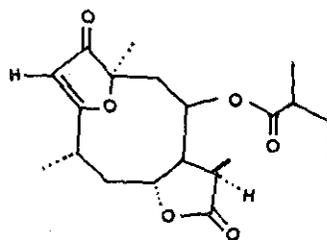
(14) tirotundina



(16) 17,18 dihidrobu-
dlefina A



(17) tetrahidro 17,18
dihidrobudleřna A



(18) 15-desoxitetrahi-
dro 17,18 dihidro
budleřna A

B- NUEVA 3(2H) FURANONA HELIANGOLIDA DE V. Hemsleyana
Blake.

Del extracto clorofórmico de las hojas - de V. Hemsleyana Blake, se aisló una lactona sesquiterpénica, que resulta idéntica con la aislada de las flores del mismo - especímen.

Esta molécula, $C_{20}H_{24}O_7$ (análisis elemental y EM, M^+ 376), muestra en IR (espectro 7) bandas de alcohol (3440 cm^{-1}), carbonilo de γ -lactona (1768 cm^{-1}), carbonilo de éster (1737 cm^{-1}) y carbonilo de furanona (1705 cm^{-1}). El espectro de UV (espectro 8) presenta absorciones a 213 nm (ϵ 11207) debida al cromóforo lactónico y a 267 nm (ϵ 10375) debida a la furanona con extensión de la conjugación.

Los espectros de RMN ^1H (espectro 9, tabla 1) y de ^{13}C (espectro 10, tabla 2) son muy semejantes a la 17, 18 dehidroviguiepinina (11) en cuanto a las señales correspondientes al esqueleto de la furanona heliangólida, por lo que la diferencia debe residir en la naturaleza del éster en C-8.

En el espectro de RMN ^1H (espectro 9) se observa un triplete centrado en 0.80 ppm (3 H, d, 7 Hz), un doblete en 1.07 ppm (3 H, 7 Hz) y señales complejas en la región de -

2.5 - 1.5 ppm, lo que sugiere que el éster se trata de un α -metil butirato, lo cual se comprueba por espectrometría de masas por los fragmentos m/z 85 ($C_5H_9O^+$, 22%), m/z 57 ($C_4H_9^+$, 100%) y por la presencia de las señales correspondientes en RMN ^{13}C (tabla 2) en 175.03 ppm (s, C-16), 40.95 ppm (d, C-17), 26.47 ppm (t, C-18), 11.37 ppm (c, C-19) y 16.02 ppm (c, C-20).

Se realizó la formación del éster in situ de ésta molécula con isocianato de tricloro acetilo (ITA) observándose el efecto descrito para la 17,18 dehidroviguiepinina (11), es decir; un desplazamiento a campo bajo de la señal correspondiente al metileno alílico base de alcohol de 4.35 a 4.99 ppm. (espectro 11).

De acuerdo con la estructura establecida ésta molécula no se ha descrito en la literatura química. Su nombre se derivará de alguna molécula conocida. En éste caso la molécula es la 17,18 dihidrobudlefina A (16).

Sobre ésta sustancia se realizó la misma secuencia de reacciones de hidrogenación catalítica descritas para la 17,18 dehidroviguiepinina (11); en la reducción realizada usando Pd/C (AcOEt) se obtiene el tetrahidroderivado (17), donde se hidrogenan las dobles ligaduras C_4-C_5 y $C_{11}-C_{13}$. En el espectro de RMN 1H (espectro 14) se ob-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

serva la señal del protón sobre C-2 (5.67 ppm, s), las bases de éster y lactona en 5.13 y 4.67 ppm respectivamente y a campo alto las señales de los metilos formados.

En la reducción realizada con Pd/C (EtOH) se obtiene, además del tetrahydroderivado descrito, el producto de hidrogenólisis (18), $C_{20}H_{28}O_6$ (análisis elemental y EM, M^+ 364). En el espectro de RMN 1H de ésta molécula (espectro 17) se observan las señales en 5.53, 5.10 y 4.55 ppm correspondientes a los protones H-2, H-8 y H-6 respectivamente. La ausencia del grupo alcohol y la aparición de un nuevo metilo a campo alto, confirman la estructura (18) de éste producto de hidrogenólisis, cuya estereoquímica en los centros asimétricos C-4 y C-11 debe ser análoga a la tetrahydrozexbrevina (13).

C - LAS LACTONAS SESQUITERPÉNICAS DE V. excelsa (Willd.)

B. & H.

Dos poblaciones diferentes de V. excelsa (Willd.) B. & H., fueron analizadas y su composición en cuanto a lactonas sesquiterpénicas resultó diferente entre sí.

De extracto clorofórmico del primer espécimen (Voucher: MEXU-ARV0003), se aislaron 2 lactonas sesquiterpénicas, las cuales se describen a continuación.

El componente mayoritario, p.f. 104-5°C, M^+ m/z 374, muestra en IR las bandas características de las furanona heliangólidas descritas (vide supra), así como las señales de RMN 1H y ^{13}C (espectro 18, tabla 2) muestra las señales típicas para éste esqueleto, encontrándose la variación en el éster. Las señales múltiples en RMN 1H en 6.08 ppm (1 H), 1.78 (3 H) y 1.91 ppm (3 H), así como las señales de RMN ^{13}C en 141.11 (d), 126.54 (s), 15.74 (c) y 19.99 (c) indican que se trata de un residuo de ácido angélico. Esto se confirma en espectrometría de masas por los fragmentos m/z 83 ($C_5H_7O^+$) y m/z 55 ($C_4H_7^+$). Los datos espectroscópicos y constantes físicas de ésta molécula son idénticos a los correspondientes de la budleína A (3), aislada anteriormente de V. buddleiaeformis (DC.) B. & H.³³ y de V. angusti-

folia (H. & A.) Blake.³⁴ La comparación directa de ambas moléculas (IR, RMN ¹H, pfm) comprobó ésta identidad.

El componente minoritario y de mayor polaridad, p.f. 163-4°C, M⁺ m/z 264, muestra en IR bandas de alcohol (3400 cm⁻¹), lactona de 5 miembros (1760 cm⁻¹) y dobles enlaces (1665 cm⁻¹). El espectro de RMN ¹H es típico para una 8-8,14-dihidroxigermacrólida. (tabla 1).

Las constantes físicas y espectroscópicas de ésta molécula resultan idénticas con las correspondientes a la budleína B (4),³³ aislada también de V. buddlei aeformis (DC.) B. & H.,⁵² y ésta identidad se comprobó también por comparación directa.

De la segunda población analizada de ésta especie (Voucher: MEXU-ARV0037) se aisló una mezcla de 2 furanona heliangólidas, en relación ca. 1:1.5, definida claramente en el espectro de RMN ¹H (espectro 19), donde aparecen, a campo bajo, las señales correspondientes a los protones vinílicos del metileno exocíclico, en 6.32 (2.8 Hz) y 5.64 ppm (2.8 Hz), y sobrepuesta con la segunda señal, aparece el singulete asignado al protón sobre el C-2. Las señales en 6.17, 5.84 y 5.70 ppm corresponden a los protones H-5, H-8 y H-6, respectivamente. La señal en 4.37 ppm corresponde

al metileno alílico base del alcohol, en 3.72 ppm se localiza la señal múltiple asignada a H-7 y en 1.48 ppm (3 H) se observa la señal del metilo en C-10.

A campo alto, centradas en 1.92 y 1.78 ppm aparecen las señales correspondientes a los metilos vinílicos del éster angélico y en 6.08 ppm se localiza el protón olefínico del éster. Estas señales son las correspondientes a la budleína A (3).

En 1.06 (d, 7 Hz) y 0.80 ppm (t, 7 Hz) se observan las señales asignadas al α -metil butirato, y - estas señales son las correspondientes a la 17,18 dihidrobudleína A (16). La proporción de la mezcla es 1:1.5 aproximadamente, calculada a partir de la integración de los metilos del éster.

Esta mezcla fué separada en sus componentes (ver parte experimental), comprobándose la identidad de cada molécula individualmente, siendo la 17,18 dihidrobudleína A aislada de ésta especie idéntica a la aislada de V. Hemsleyana Blake.

D- LA BUDLEINA A (3), CONSTITUYENTE DE V. Schultzii Blake
Y DE V. hypochlora (Blake) Blake.

Del extracto clorofórmico de V. Schultzii Blake, se obtuvo una substancia cuya autenticidad fué comprobada con la budleína A (3). De manera análoga, de V. hypochlora (Blake) Blake, fué también aislada la budleína A (3) en cuanto a lactonas sesquiterpénicas. La identidad fué comprobada por pfm, Rf en varias mezclas de disolventes, IR, RMN ¹H y EM.

TABLE 1.

	(1)	(2)	(11)	(12)	(13)	(15)	(16)
H-1							
H-2			5.68 (s)	5.68 (s)	5.54 (s)	5.65 (s)	5.64 (s)
H-3	4.47 (m)	5.21 (m)					
H-5	5.27 (dq) (10,1)	5.28 (dq) (10,1)	6.21 (dt) (4,2)			5.62 (s)	6.20 (dt) (4,2)
H-6	6.63 (dd) (3,10)	6.14 (dd) (3,10)	5.29 (m)	4.71 (m)	4.58 (m)	4.52 (d) (5)	5.36 (m)
H-7	2.80 (m)		3.78 (m)				3.75 (m)
H-8	5.14 (m)	5.21 (m)	5.18 (m)	5.12 (m)	5.08 (m)	5.15 (m)	5.23 (m)
H-9a			2.58 (dd) (15,5)			2.63 (dd) (15,5)	2.52 (dd) (15,5)
H-9b			2.31 (dd) (15,3)			2.28 (dd) (15,3)	2.26 (dd) (15,3)
H-13a	6.33 (d) (2,5)	6.34 (d) (2,5)	6.33 (d) (2,8)	1.19 (d) (7)	1.10 (d) (7)	6.34 (d) (2,8)	6.33 (d) (2,8)
H-13b	5.73 (d) (2,5)	5.74 (d) (2,5)	5.66 (d) (2,8)			5.67 (d) (2,8)	5.72 (d) (2,8)
H-14	1.45 (s)	1.48 (s)	1.48 (s)	1.41 (s)	1.36 (s)	1.50 (s)	1.48 (s)
H-15	1.79 (d) (1)	1.92 (d) (1)	4.38 (dt) (3,2)	4.04	1.10 (d) (7)	6.09 (s) 5.97 (s)	4.35 (dt) (3,2)
H-18a	6.07	6.10 (m)	6.10 (dq)			5.92 (dq)	
H-18b	5.57	5.60 (m)	5.60 (dq)			5.56 (dq)	
H-19	1.88	1.92	1.85			1.83	0.80 (t) (7)
MeCO		2.11 (s)				2.06 (s)	

TABLA 1 (Cont.)

	(16)+TAI	(17)	(18)	(4)	(3)
H-1				5.12 (m)	
H-2	5.74 (s)	5.67 (s)	5.53 (s)		5.65 (s)
H-5	6.31 (dt) (4,2)			4.84 (m)	6.17 (dt) (5,1)
H-6		4.67 (m)	4.55 (m)	5.00 (m)	5.33 (m)
H-7					3.75 (m)
H-8		5.13 (m)	5.10 (m)	4.45 (m)	5.23 (m)
H-9a					2.51 (dd) (15,5)
H-9b					2.32 (dd) (15,3)
H-13a				6.34 (d) (3.5)	6.30 (d) (2)
H-13b				5.59 (d) (3.5)	5.70 (d) (2)
H-14		1.40 (s)	1.38 (s)	4.15 (d) (14), 3.84 (d) (14)	4.36 (dt) (3,2)
H-15	4.90	4.00		1.68 (d) (1.5)	1.48 (s)
H-18					6.08 (m)
H-19		0.80 (t) (7)	0.80 (t) (7)		1.91 (m)
H-20		1.07 (d) (7)	1.07 (d) (7)		1.78 (m)

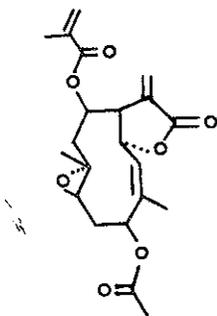
34

TABLA 2

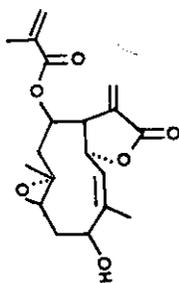
	(11)	(5)	(16)	(3)
C-1	205.12 (s)	205.65 (s)	205.32 (s)	205.19 (s)
C-2	105.03 (d)	104.72 (d)	104.71 (d)	104.87 (d)
C-3	182.64 (s)	183.05 (s)	182.90 (s)	182.75 (s)
C-4	138.88 (s)	138.45 (s)	138.44 (s)	138.64 (s)
C-5	134.41 (d)	133.54 (d)	133.69 (d)	134.34 (d)
C-6	75.14 (d)	74.26 (d)	74.05 (d)	74.19 (d)
C-7	48.47 (d)	48.25 (d)	48.42 (d)	48.56 (d)
C-8	75.25 (d)	75.34 (d)	75.29 (d)	75.50 (d)
C-9	42.58 (t)	41.99 (t)	42.01 (t)	42.14 (t)
C-10	87.94 (s)	87.73 (s)	87.60 (s)	87.86 (s)
C-11	136.07 (s)	136.26 (s)	136.43 (s)	136.17 (s)
C-12	168.66 (s)	168.97 (s)	168.71 (s)	168.91 (s)
C-13	123.44 (t)	123.98 (t)	123.82 (t)	123.75 (t)
C-14	21.40 (c)	21.11 (c)	21.11 (c)	21.21 (c)
C-15	62.57 (t)	62.06 (t)	62.11 (t)	62.41 (t)
C-16	165.89 (s)	175.43 (s)	175.03 (s)	165.92 (s)
C-17	135.21 (s)	21.11 (d)	40.95 (d)	126.54 (s)
C-18	127.33 (t)	18.77 (c)	26.47 (t)	141.11 (d)
C-19	18.05 (c)	18.39 (c)	11.37 (c)	15.74 (c)
C-20			16.02 (c)	19.99 (c)

RMN ^{13}C de la 17,18 dehidroviguiepinina (11), 17,18 dihidrobudleína A (16), viguiepinina (5) y budleína A (3). Corridos en CDCl_3 a 20.1 MHz en un aparato Varian FT-80 A. Las señales fueron asignadas por comparación⁴² y confirmadas por desacoplamientos parciales y totales de hidrógeno.

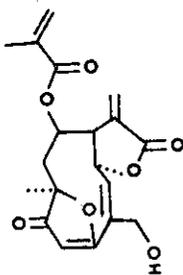
Viguiera eriophora Greenm.



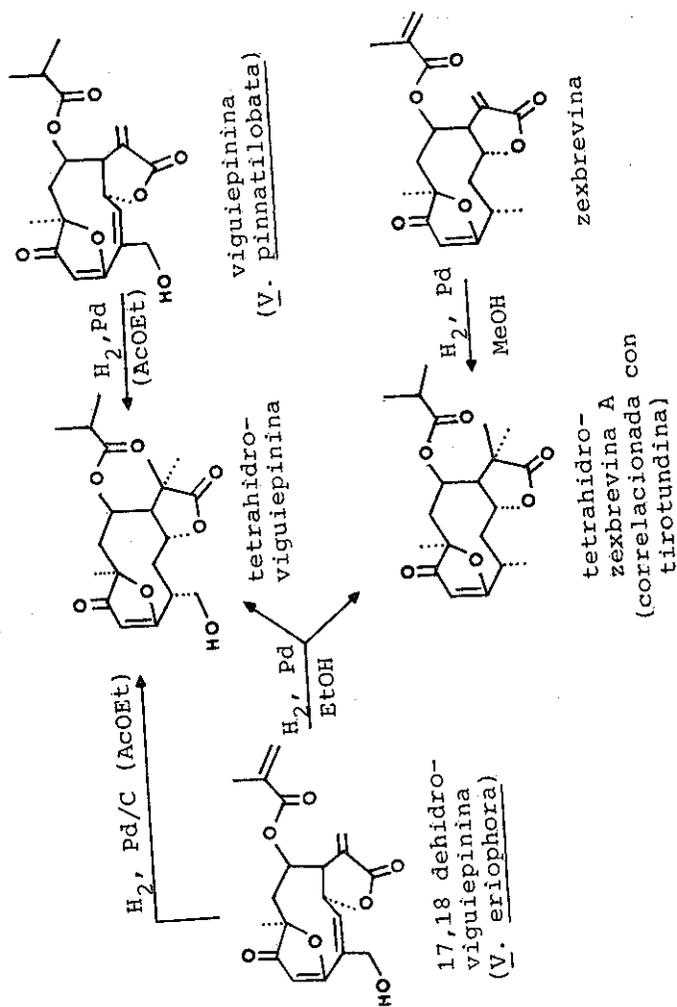
acetyl
erioflorina

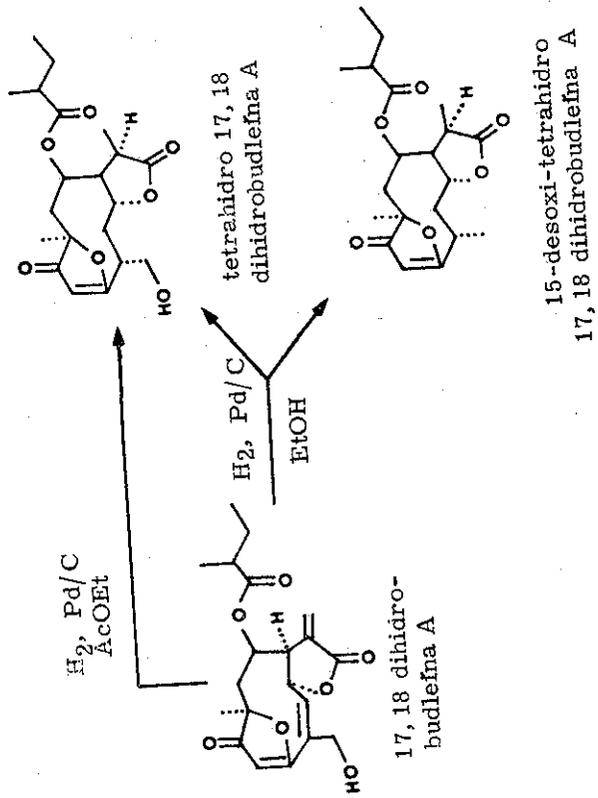


erioflorina



17,18 dehydro-
viguepinina

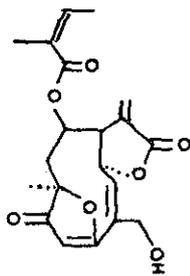




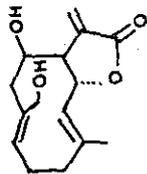
Viguiera excelsa (Willd) B. & H. (Subg. Amphilepsis)

I

(MEXU -
ARV 003)



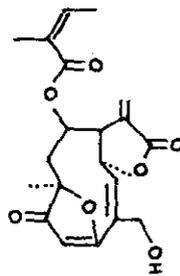
budlefna A



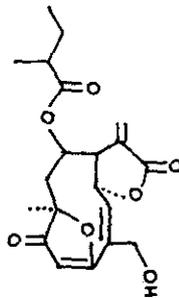
budlefna B

II

(MEXU -
ARV 037)

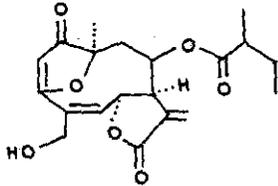


budlefna A



17, 18 dihidro
budlefna A

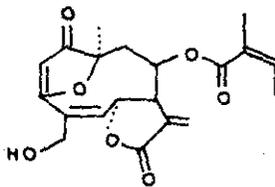
Viguiera Hemsleyana (Subg. Amphilepsis)



17,18 dihidro-
budlefnin A .

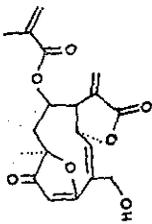
Viguiera hypochlora (Blake) (Subg. Amphilepsis)

Viguiera Schultzii (Subg. Amphilepsis)

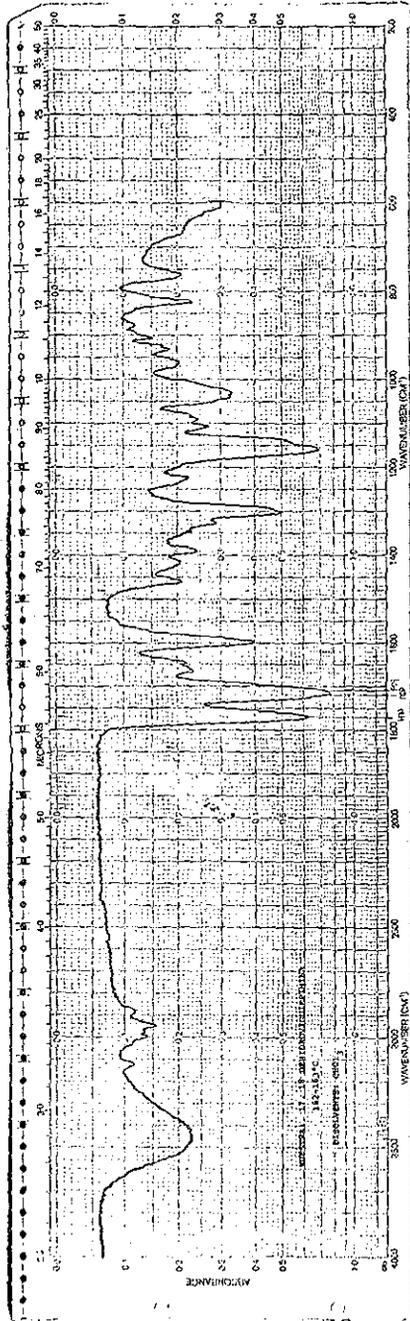


budlefnin A

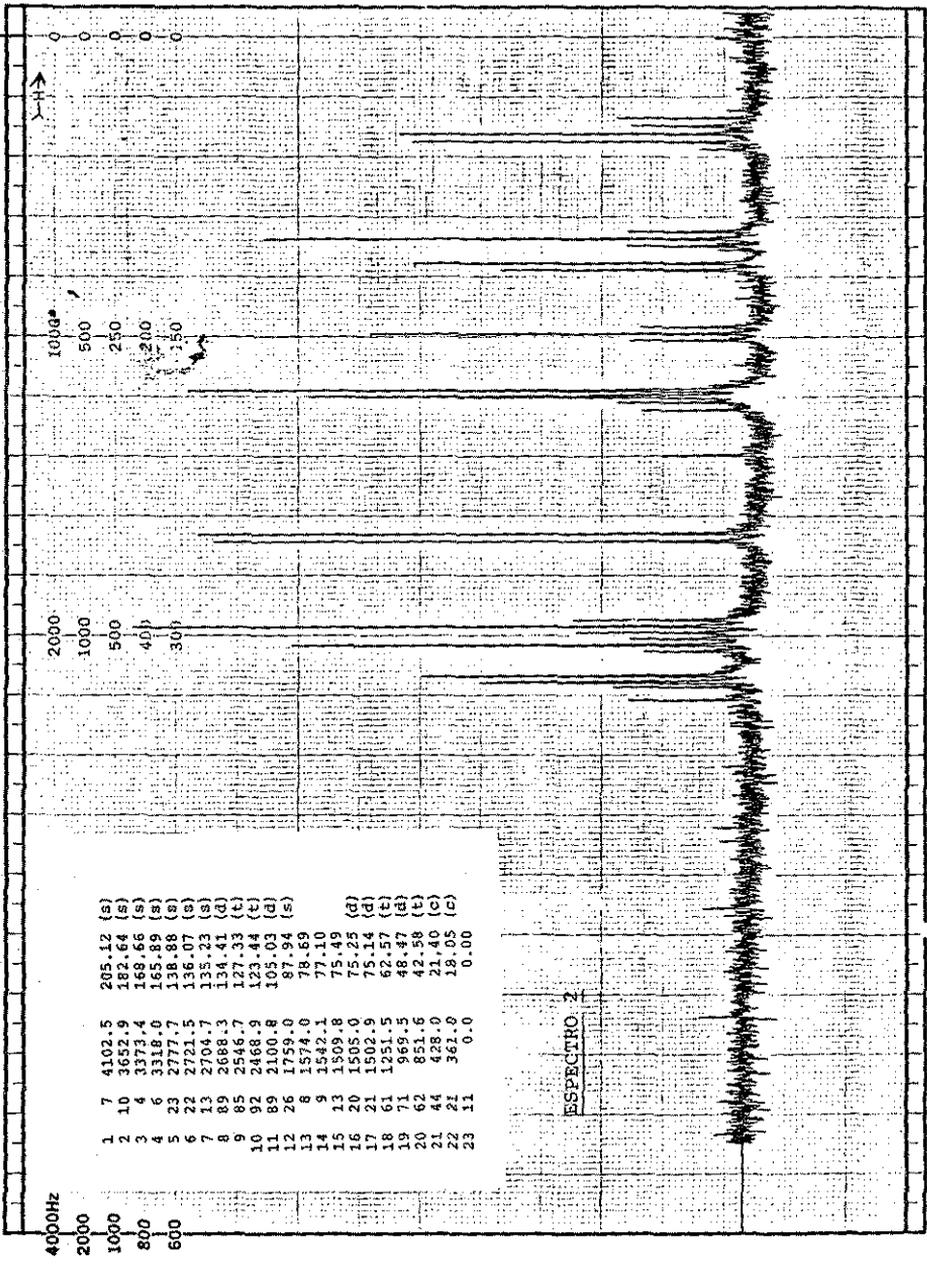
IV. ESPECTROS -



17,18 DEHIDROGUIPINA (11)



ESPECTRO I.

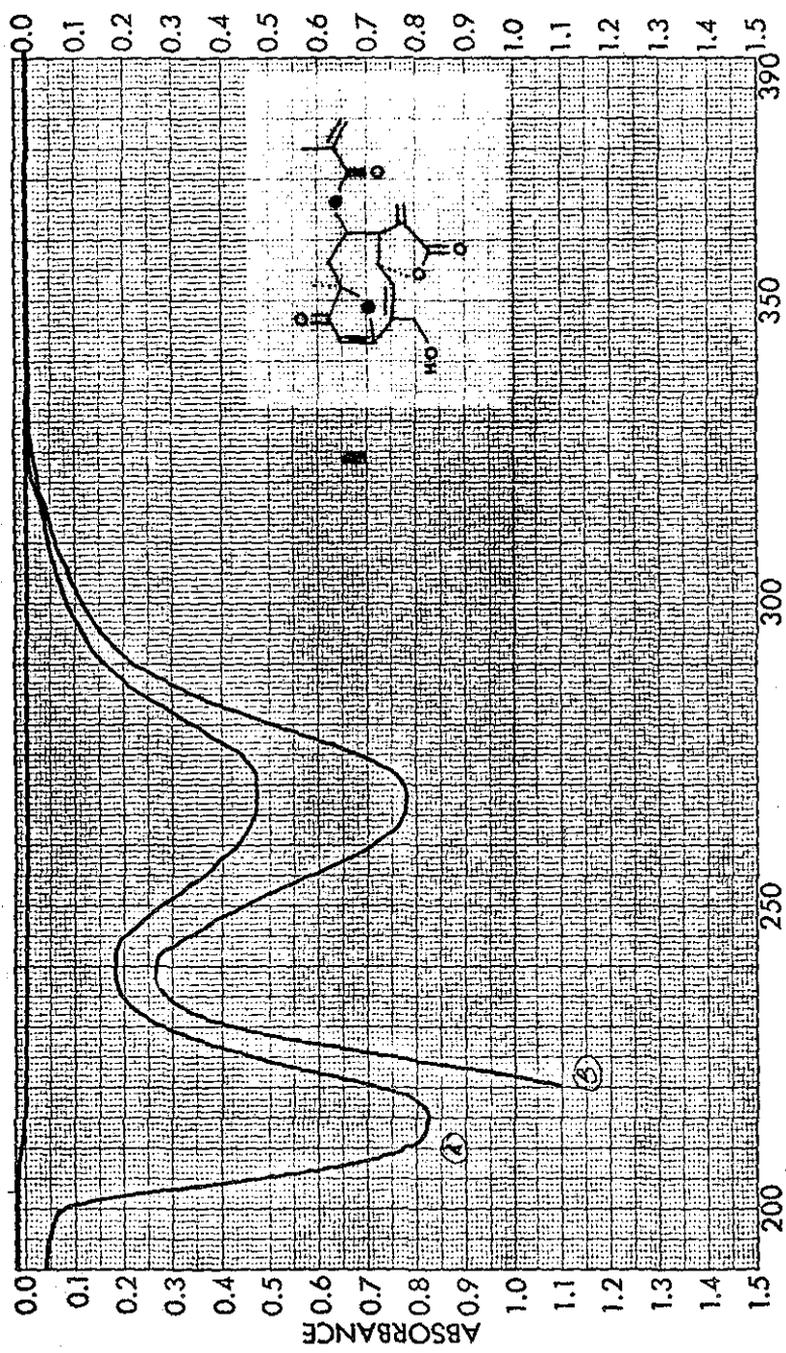


1	7	4102.5	205.12 (s)
2	10	3552.9	182.64 (s)
3	4	3373.4	188.66 (s)
4	6	3318.0	183.89 (s)
5	23	2777.7	138.88 (s)
6	22	2721.5	136.07 (s)
7	13	2704.7	135.23 (s)
8	89	2688.3	134.41 (d)
9	85	2546.7	127.33 (t)
10	92	2468.3	123.44 (t)
11	89	2100.8	105.03 (d)
12	26	1759.0	87.94 (s)
13	8	1574.0	78.69
14	9	1542.1	77.10
15	13	1509.8	75.49
16	20	1505.0	75.25 (d)
17	21	1502.9	75.14 (d)
18	61	1351.5	62.57 (t)
19	71	969.5	48.47 (d)
20	62	851.6	42.58 (t)
21	44	428.0	21.40 (c)
22	21	361.0	18.05 (c)
23	11	0.0	0.00

ESPECTRO 2

17,18 DEHIDROVIGUEPININA (11)

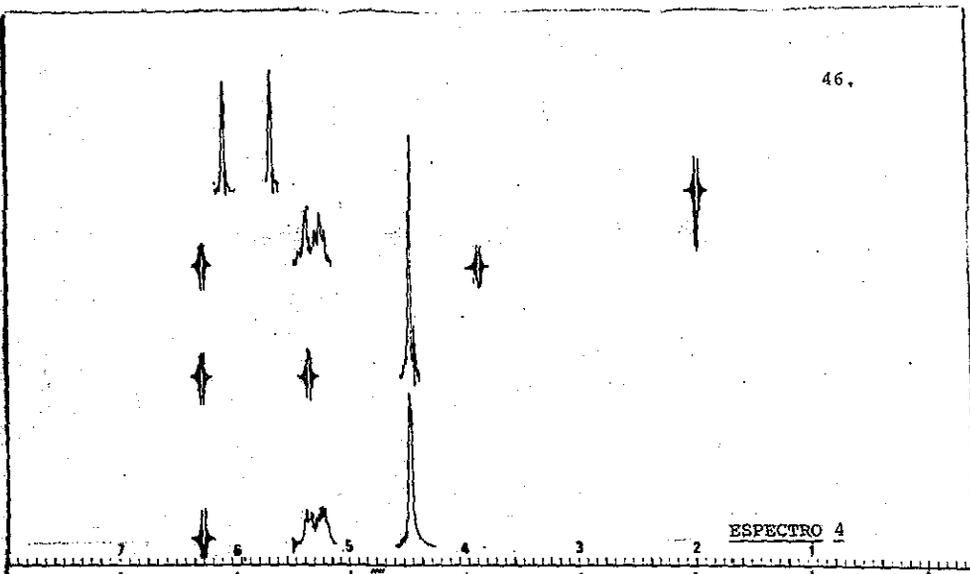
UV



WAVELENGTH (MILLIMICRONS)
ESPECTRO 3

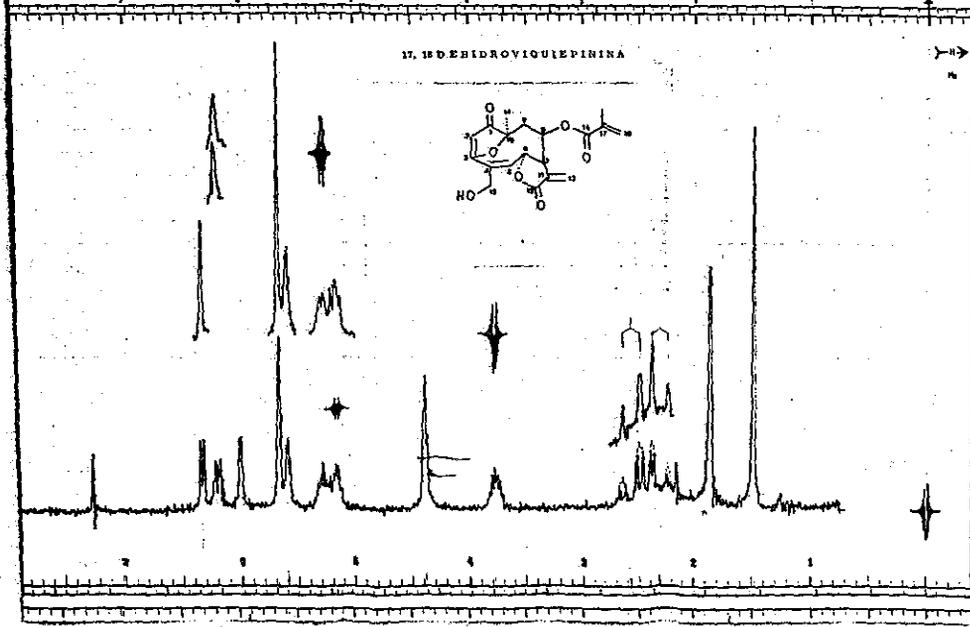
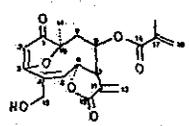
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

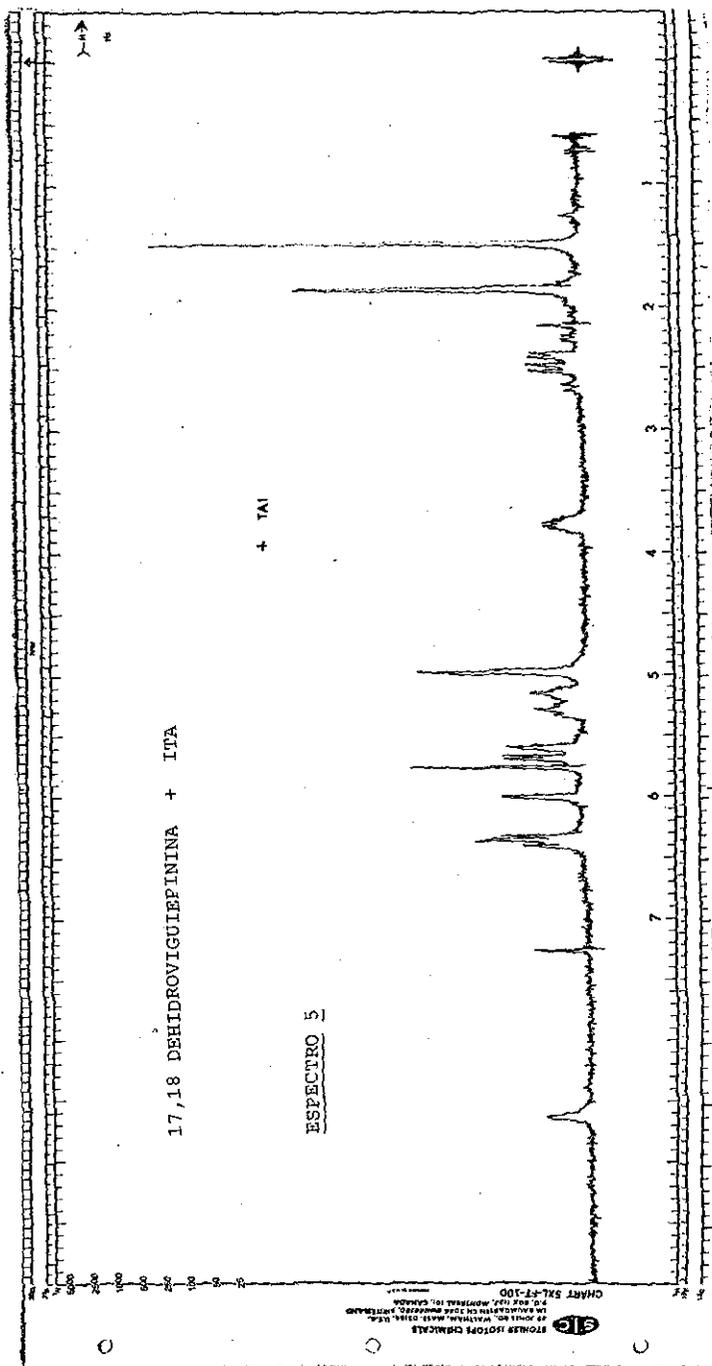
45

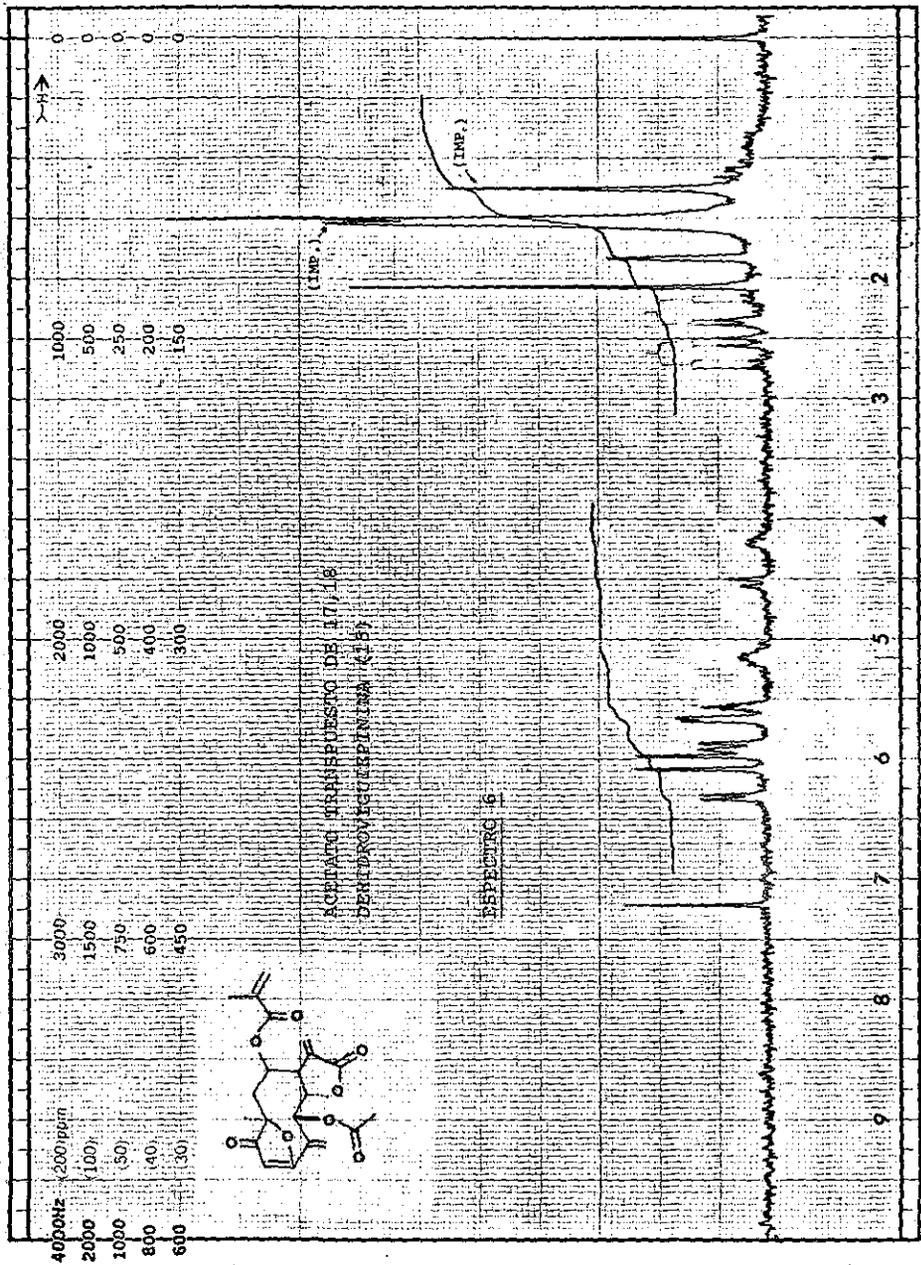


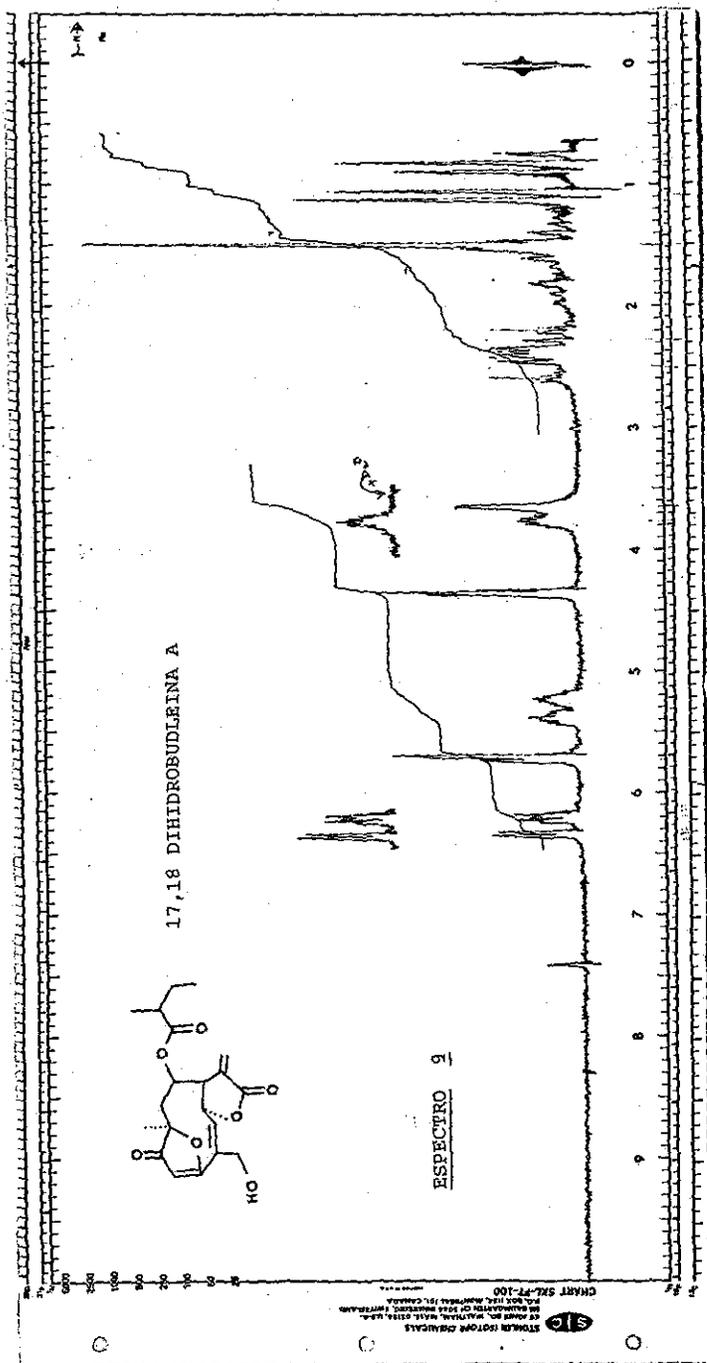
ESPECTRO 4

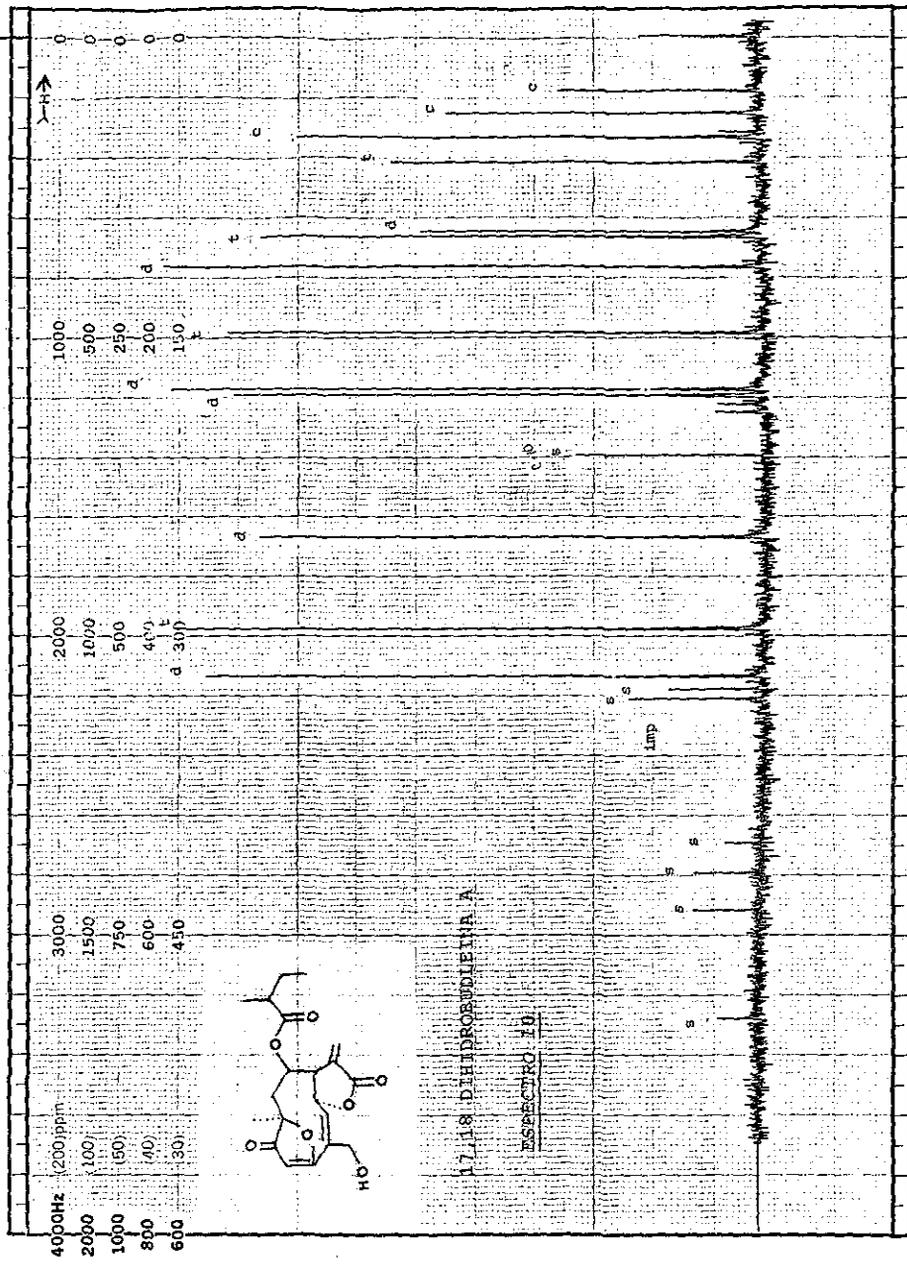
17. 18-DEHIDROVICIQUININA





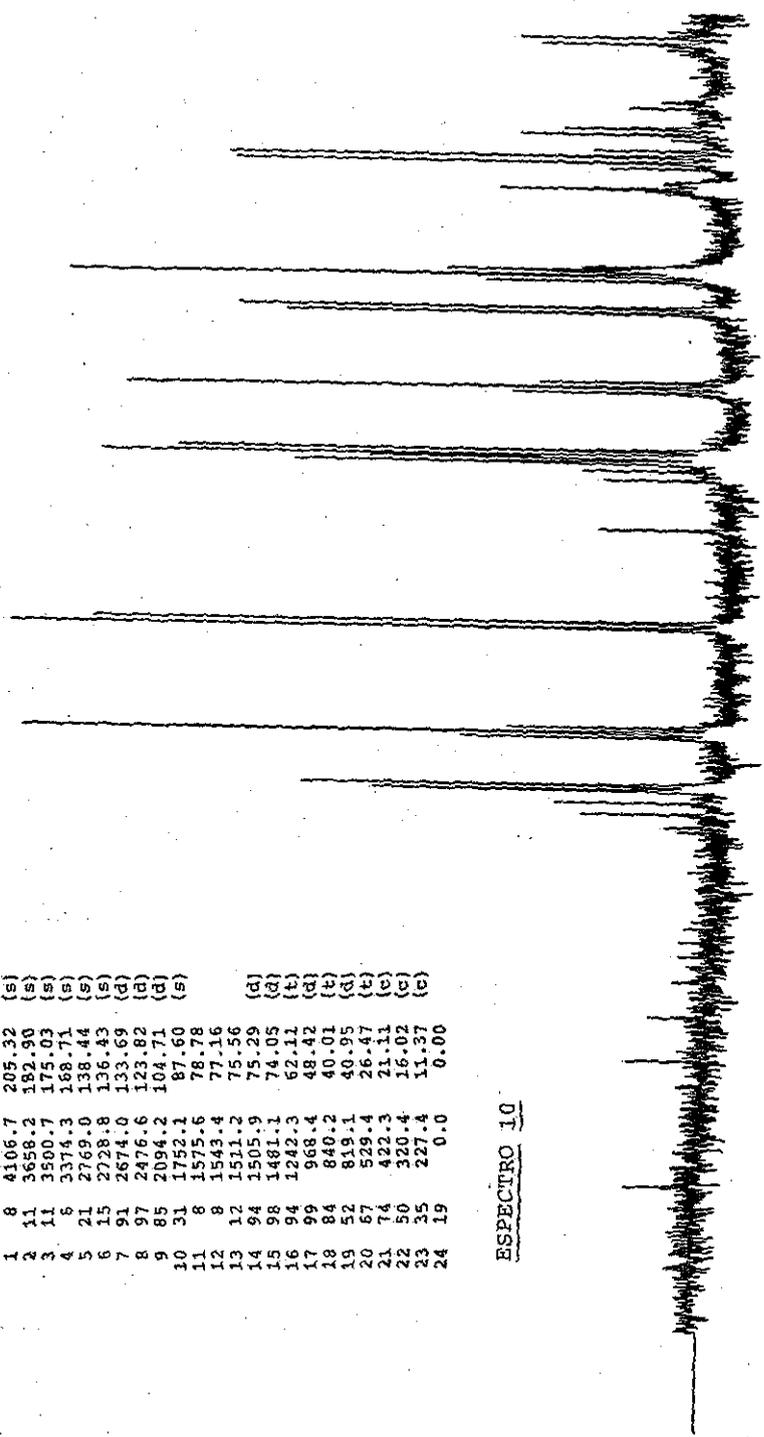


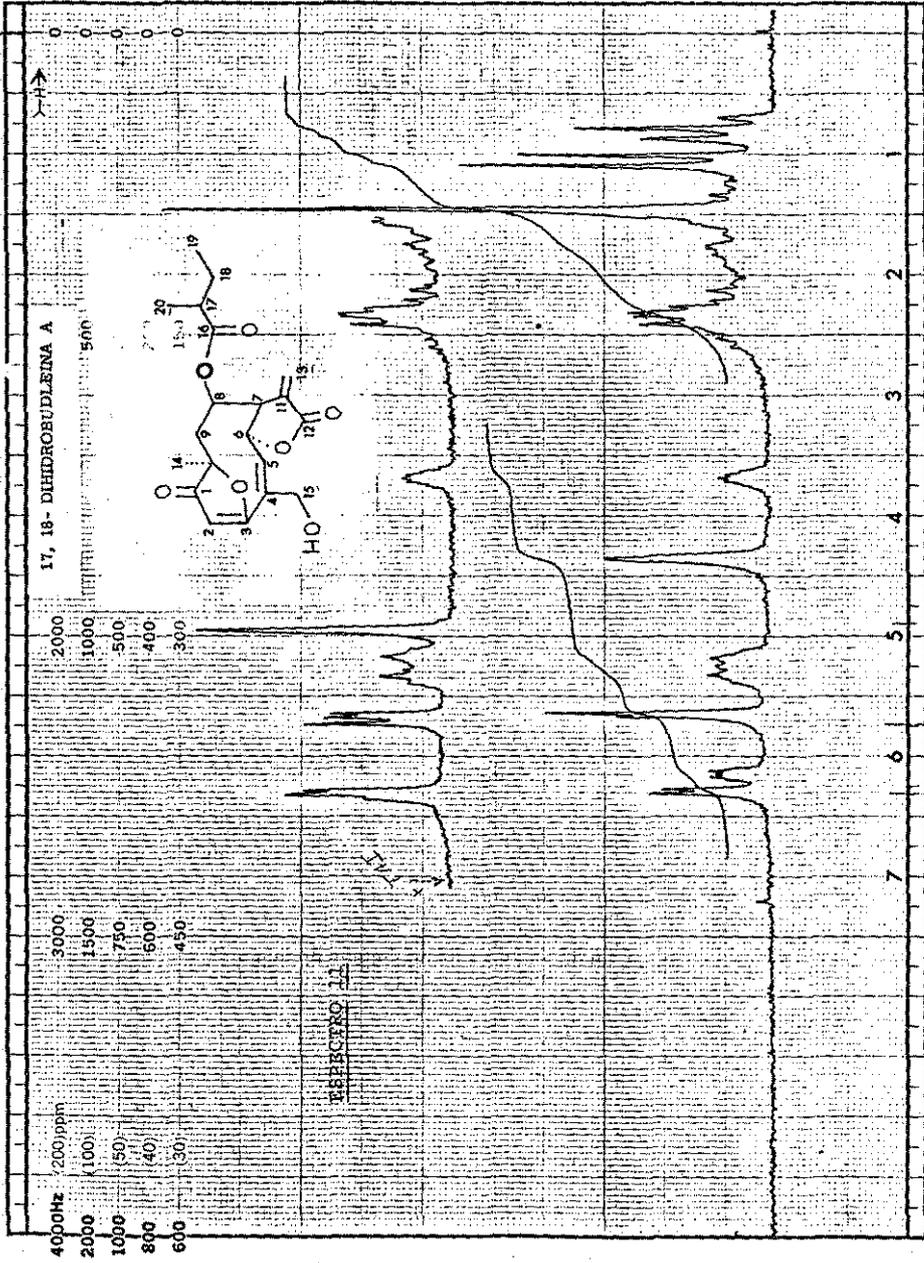




1	8	4106.7	205.32	(s)
2	11	3658.2	182.90	(s)
3	11	3500.7	175.03	(s)
4	6	3374.3	168.71	(s)
5	21	2769.0	138.44	(s)
6	15	2728.8	136.43	(s)
7	91	2674.0	133.69	(d)
8	97	2476.6	123.82	(d)
9	85	2094.2	104.71	(d)
10	31	1752.1	87.60	(s)
11	8	1575.6	78.78	
12	8	1543.4	77.16	
13	12	1511.2	75.56	
14	94	1505.9	75.29	(d)
15	98	1481.1	74.05	(d)
16	94	1242.3	62.11	(t)
17	99	968.4	48.42	(d)
18	84	840.2	40.01	(t)
19	52	819.1	40.95	(d)
20	67	529.4	26.47	(t)
21	74	422.3	21.11	(c)
22	50	320.4	16.02	(c)
23	35	227.4	11.37	(c)
24	19	0.0	0.00	

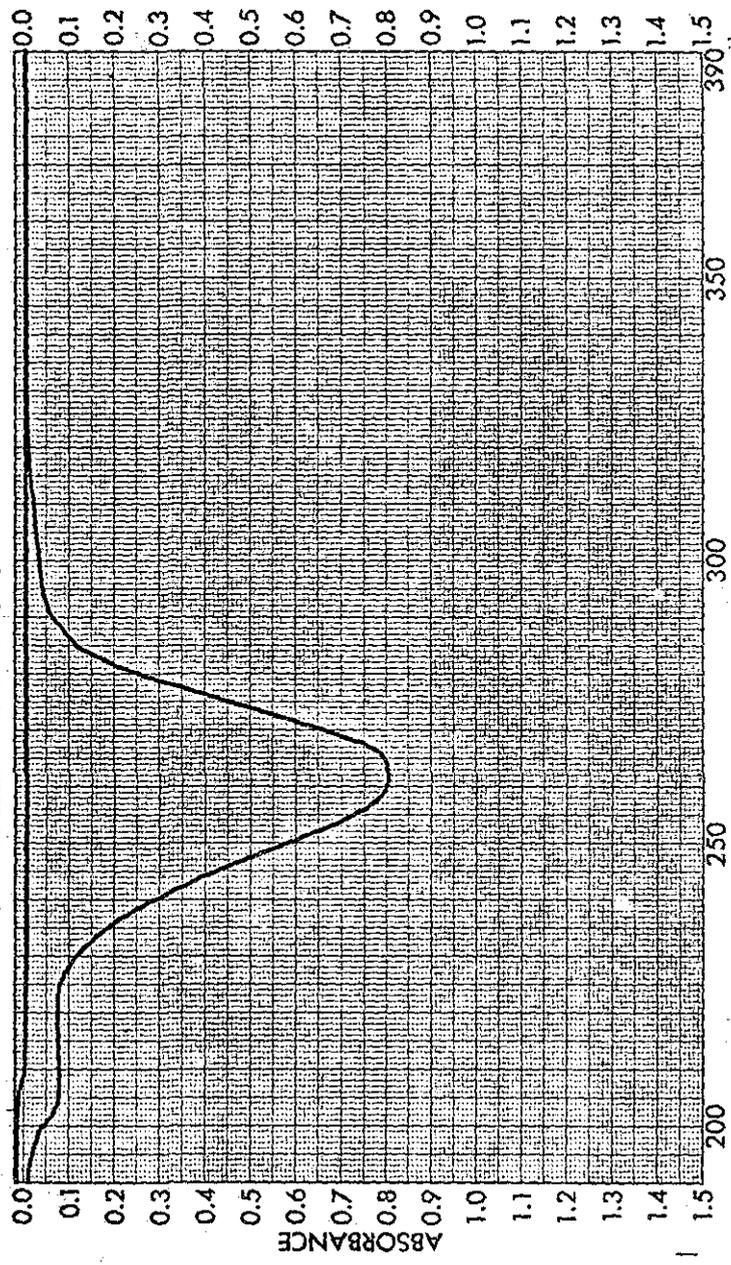
ESPECTRO 10





UV

TETRAHIDRO 17,18 DIHIDROBUDLEINA A (17)



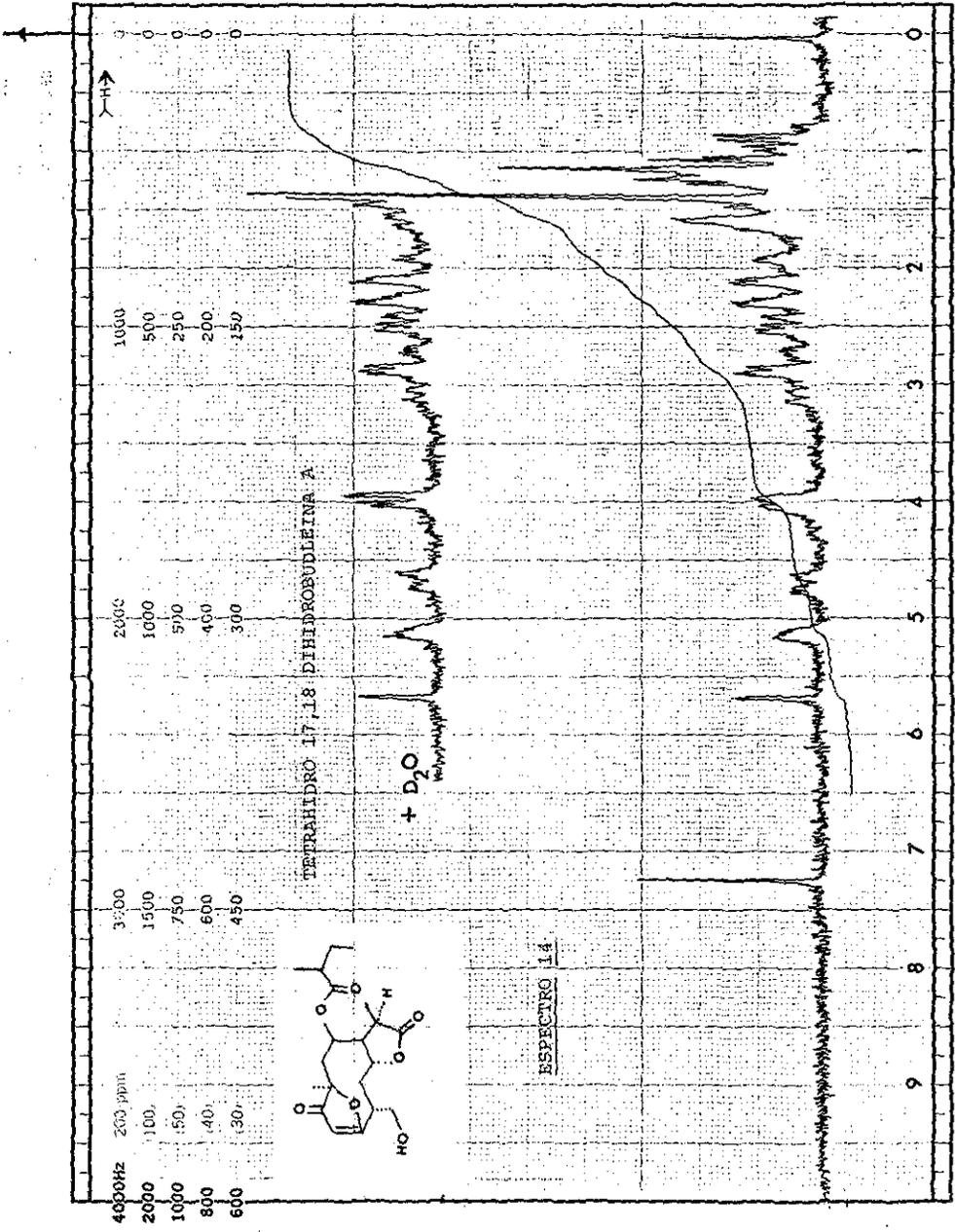
WAVELENGTH (MILLIMICRONS) ESPECTRO 12

SAMPLE VICA + FOLIO	CURVE NO. 6294	SCAN SPEED t	OPERATOR ELENELO
TETRAHIDRO 17,18 DIHIDROBUDLEINA A	CONC. 0.21 mg/ml	SUIT 25 mm	DATE 25-APR-50
ORIGIN M. SANCHEZ DE VILLAR	CELL PATH 1 cm	REMARKS DISCUION: C. B. and / S. and	
SOLVENT H ₂ O	REFERENCE H ₂ O		

PERKIN-ELMER

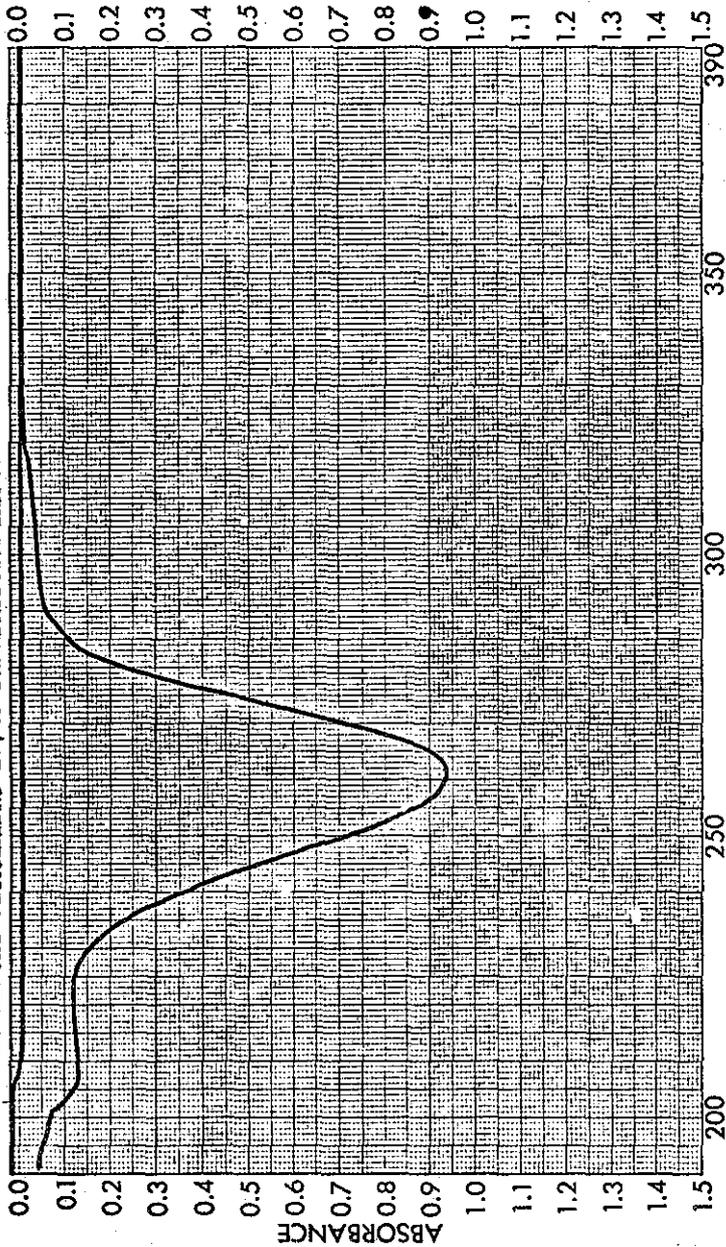
PART NO. 202-1511

55



UV

15-DESOXI TETRAHIDRO 17,18 DIHIDROBUDLEINA A



WAVELENGTH (MILLIMICRONS) ESPECTRO 15

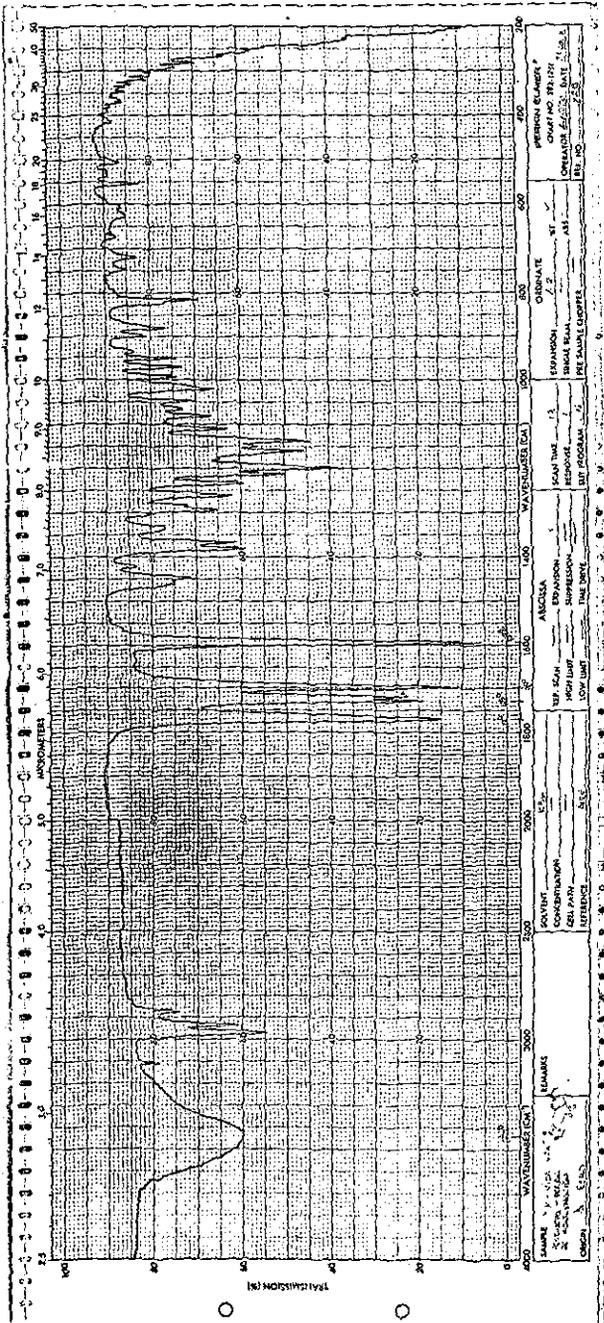
SAMPLE H-VIC8 - VEX ^o	CURVE NO. 6242	SCAN SPEED L	OPERATOR ALPACCO
15-DESOXI-TETRAHIDRO, 17,18 DIHIDRO-BUDLEINA A	0.2 μg/ml	SUIT 25-444	DATE 23-201-80
ORIGIN St. Remo de UVAZ	CELL PATH 20.00 cm	REMARKS Alpacco: C.S. sulfonal	
SOLVENT MeOH	REFERENCE ALPACCO	Id. ALPACCO	

PART NO. 202-1311

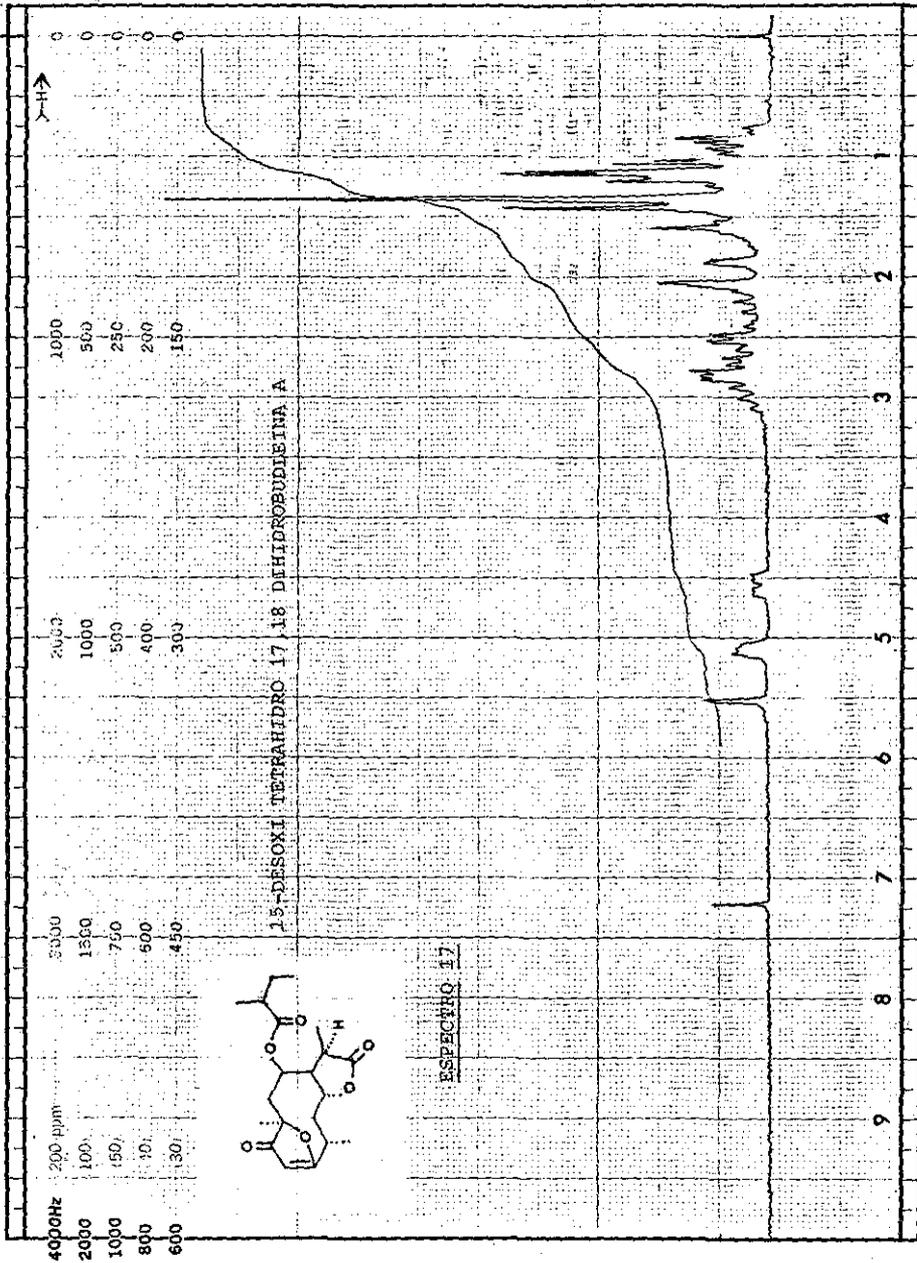
PERKIN-ELMER

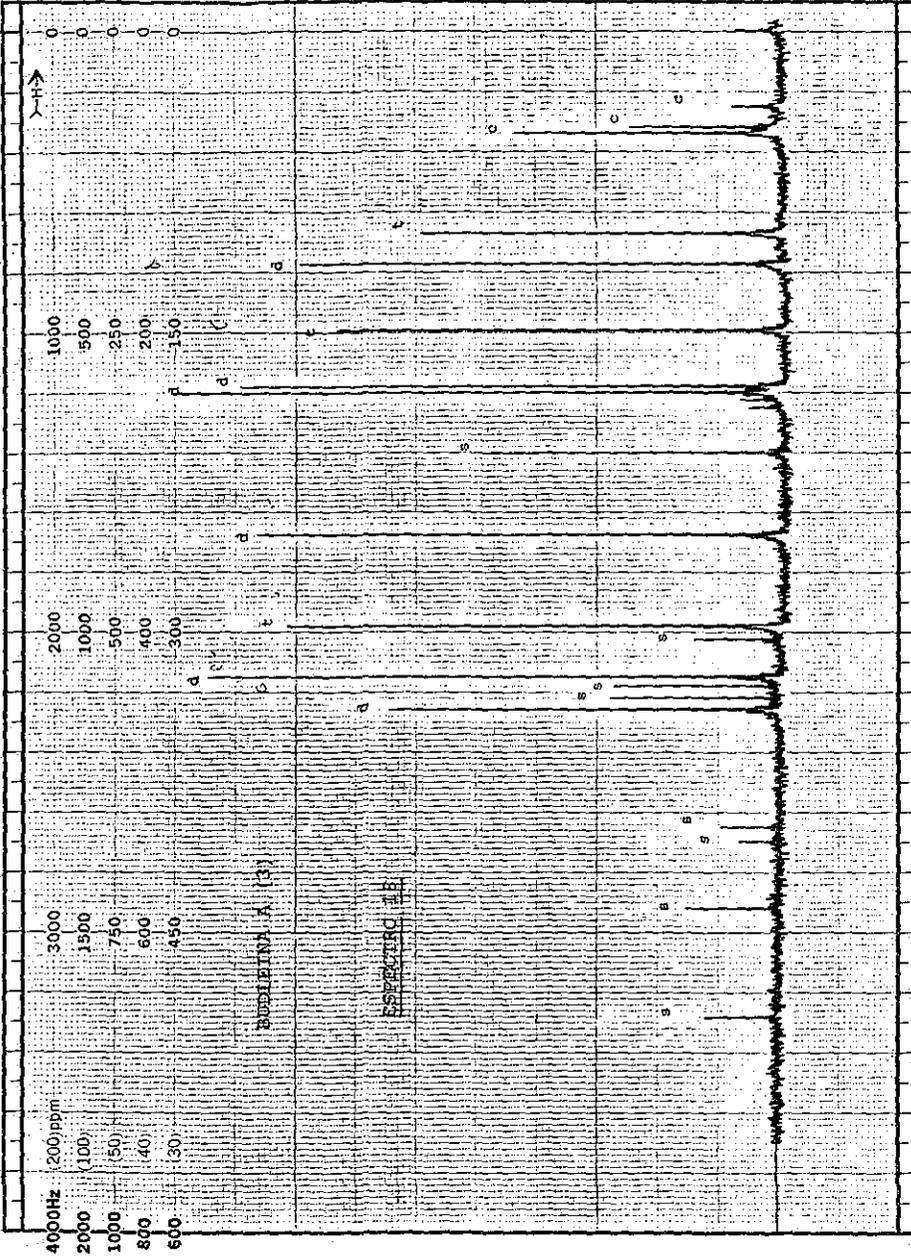
50

15-DESOXI TETRAHIDRO 17,18 DIHIDROBUDLEINA A



ESPECTRO 16



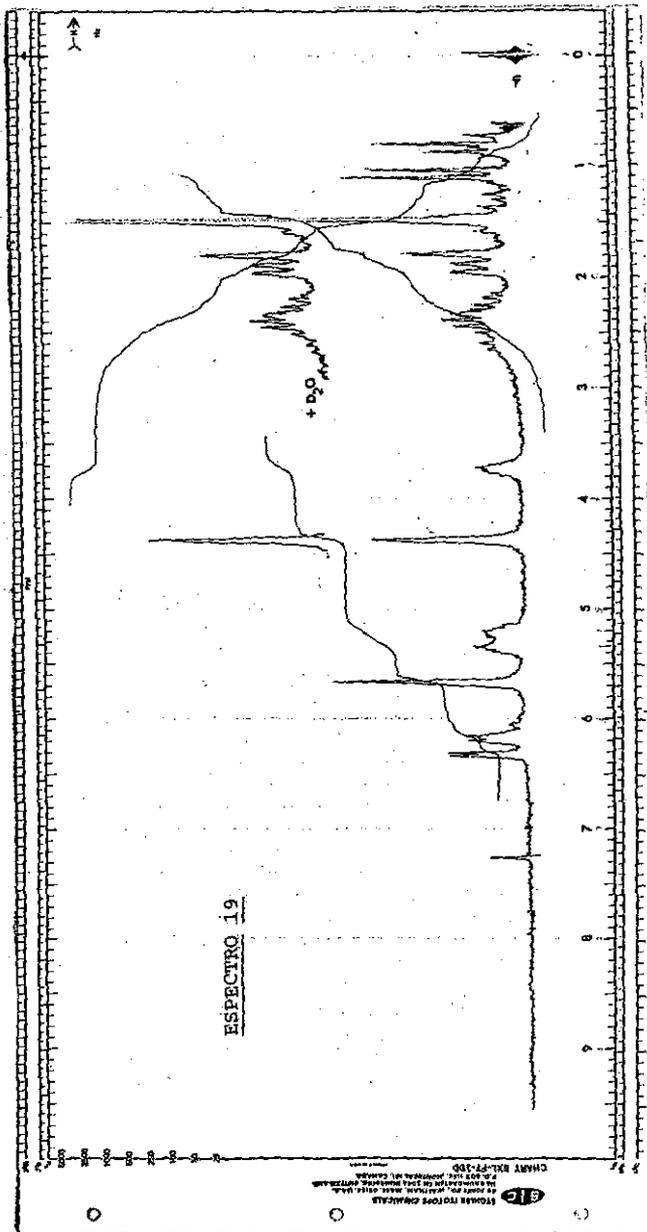


1	12	4104.2	205.19	(s)
2	15	3655.0	182.75	(e)
3	6	3378.3	168.91	(a)
4	9	3318.6	165.92	(s)
5	64	2822.4	141.11	(d)
6	27	2773.0	138.64	(s)
7	27	2723.5	136.17	(s)
8	94	2684.9	134.24	(d)
9	14	2531.0	126.54	(a)
10	80	2475.0	123.75	(t)
11	86	2097.8	104.87	(d)
12	49	1757.4	87.86	(s)
13	6	1542.7	77.13	
14	6	1520.8	76.03	(d)
15	99	1510.2	75.50	(d)
16	6	1499.4	74.97	
17	88	1484.0	74.19	(d)
18	72	1248.3	62.41	(t)
19	78	971.2	48.56	(d)
20	59	842.9	42.14	(c)
21	43	424.3	21.21	(c)
22	24	399.9	19.99	(c)
23	7	314.8	15.74	(c)
24	7	0.0	0.00	

ESPECTRO 18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

62



67

V. DISCUSION DE RESULTADOS.
IMPLICACIONES
QUIMIOTAXONOMICAS -

Obtenidos los resultados de las 5 - especies analizadas, conviene hacer algunas observaciones en cuanto a las implicaciones quimiotaⁿoxonómicas que puedan tener los metabolitos secundarios aislados de ellas, e intentar sintetizar todos los datos obtenidos hasta ahora, con el conocimiento previo que éste intento sólo proporcionará una imagen parcial sobre la quimiotaⁿoxonomía del género, ya que es relativamente poco el trabajo químico realizado con respecto a la variedad y riqueza del mismo. Y es precisamente ésta variedad y riqueza lo que hace necesario establecer ciertas hipótesis para delinear los especímenes idóneos a analizar químicamente que clarifiquen la quimiotaⁿoxonomía del género, y poder predecir los tipos de metabolitos que se encontrarán en el resto de las especies a analizar.

En la tabla 3 se resumen los resultados obtenidos hasta ahora de los metabolitos secundarios aislados de Viguiera. Se han analizado hasta el momento 16 especies, 11 de las cuales tienen lactonas sesquiterpénicas, 4 contienen diterpenos del tipo del kaureno y/o stacheno, y una más, chalconas y auronas.³⁰

La tabla 4 esquematiza los resultados obtenidos hasta ahora de acuerdo con la división de Viguiera en subgéneros, secciones y series establecida por -

Blake,^{23,55} ya que no se ha realizado una nueva revisión botánica del género.

Es el subgénero *Amphilepsis* el que mejor se ha estudiado, ya que se han analizado 6 especies (tabla 4) de las 12 que consta el subgénero. En las especies analizadas se han encontrado lactonas sesquiterpénicas del tipo 3(2H) furanona heliangólidas, siendo notable esta homogeneidad en la composición química. De acuerdo con éstos resultados, es posible predecir que en las 6 especies aún no analizadas (*V. ensifolia* (Sch. Bip.), *V. subcanescens* Blake, *V. urticiformis* (DC.) Hemsl., *V. pachycephala* (DC.) Hemsl., *V. flava* Hemsl. y *V. latibracteata* Hemsl.), localizadas todas en territorio mexicano, se encontrarán lactonas sesquiterpénicas de éste tipo.

De acuerdo con Blake,²³ el género *Tithonia* encuentra su mayor cercanía botánica con el subgénero *Amphilepsis* de *Viguiera*. Algunas lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Tithonia*, tales como la tagitinina A (19),⁵⁶ la desacetilwoodhousina (20),⁵⁷ la tagitinina F (21),⁵⁶ la orizabina (22),⁵⁸ la tirotundina (14)⁵⁹ y la diversifolina (23)⁶⁰ son similares estructuralmente a las furanona heliangólidas aisladas de *Viguiera*, comprobándose parcialmente esta cercanía botánica.

El mismo autor incluye a la sección Hypargyrea del subgénero Calanticaria como cercano a Tithonia. Esta sección consta de 3 especies (tabla 4), que son: V. decurrens Gray, V. Rosei Greenm. y V. hypargyrea Greenm., todas ellas localizadas en territorio mexicano, pero aún no hay alguna investigación química sobre ellas, pero en concordancia con los resultados anteriores, se puede predecir la existencia de lactonas sesquiterpénicas del tipo germacrólidas y/o heliangólidas en ésta sección.

La existencia de la desacetilviguiestenina (2), aislada de V. stenoloba Gray³² y V. pinnatilobata Sch. Bip.³⁶ en una especie de Tithonia⁶¹ y la existencia de moléculas con mínima variación, como la tagitinina A (19)⁶² y la viguilenina (6)³⁷ en Tithonia y Viguiera, son una prueba adicional a ésta cercanía botánica.

La serie D (Pinnatilobatae, secc. Chloracra, subg. Calanticaria) de Viguiera consta de 4 especies, de las cuales 2 se han analizado: V. stenoloba Gray³² y V. pinnatilobata Sch. Bip.,³⁶ teniendo ambas a la desacetilviguiestenina (2) como componente común. Las 2 especies restantes de ésta sección (V. zaluzanioides Blake y V. tripartita Rob. & Greenm.), tienen probablemente composición análoga.

La budleína A (3)³³ es un metaboli-
to secundario ampliamente distribuido en el subgénero Amphi-
lepsis. (tabla 4). Este hallazgo tiene una cierta trascenden-
cia, ya que ésta molécula ha mostrado recientemente una inte-
resante actividad biológica.²⁷

Otro género relacionado con Viguie-
ra, es Helianthus, que encuentra en la serie A (Maculatae,
secc. Chloracra, subg. Calanticaria) sus especímenes más cer-
canos a Viguiera.²³ Esta sección consta de 8 especies, de
las cuales se han analizado V. insignis Miranda,⁵⁴ V. sphae-
rocephala (DC.) Hemsl.³⁸ y la V. eriophora (presente traba-
jo), encontrándose moléculas semejantes a las aisladas de -
Helianthus ciliaris (DC.)⁶³ (ciliarina (24)) y a las aisla-
das de Helianthus mollis ssp. canescens (Gray) Heisev., como
son las niveusinas A (25), B (26) y C (27),⁶⁴ lo que confir-
ma parcialmente ésta cercanía.

En cuanto a las demás series, sec-
ciones y subgéneros, no hay aún resultados para establecer -
hipótesis sobre la existencia o ausencia de ciertos metaboli-
tos secundarios en particular. Pero con los datos obtenidos
y la discusión anterior, se observa una concordancia gene-
ral de los metabolitos secundarios aislados con respecto a -
la subdivisión del género. Viguiera tiene, por lo tanto, co

mo metabolitos típicos a lactonas sesquiterpénicas de primer paso biogénico en general, germacrólidas y heliangólidas - en particular y a diterpenos del tipo del kaureno y stacheno.

Las lactonas sesquiterpénicas aisladas de las 2 poblaciones de V. excelsa (Willd.) B. & H., merecen un comentario adicional. Existen 2 alternativas para explicar la variación en la composición entre ambos especímenes. A- es probable que se trate de diferentes variedades de la especie, distinguibles químicamente por su diferente composición. Siendo así, se trata de un problema exclusivamente botánico y particularmente difícil de resolver, ya que la variación en la composición química no es prueba irrefutable de la existencia de variedades en la especie.⁶⁵ B- es probable que exista una variación infraespecífica en los metabolitos secundarios de la especie. Es decir; variación de la composición de acuerdo a la localización geográfica, existiendo por lo tanto, razas químicas. Para comprobar ésta hipótesis, se deberá analizar la misma especie de diferentes lugares. La V. excelsa (Willd.) B. & H. se encuentra ampliamente distribuida en la República, por lo que ésta comprobación resulta viable e interesante, ya que conduciría a establecer relaciones sinecológicas y edáficas con respecto a los metabolitos secundarios de la especie.

Por último, es conveniente señalar que existen por lo menos 4 géneros más derivados filogenéticamente de Viguiera, que son: Gymnolomia, Haplocalymna, Hymenostephium Benth. y Syncretocarpus Blake.²³ (tabla 5).

Todos ellos exclusivos del continente americano y localizados en la República Mexicana. Ninguno de ellos ha sido analizado químicamente, por lo que resulta necesario el estudio de ciertas especies de ellos para poder clarificar sus relaciones quimiotaconómicas.

TABLA 3.

ESPECIE	METABOLITOS SECUNDARIOS	REFERENCIA
<u>V. stenoloba</u> Gray	viguistenina (1), desacetilviguistenina (2),	32
<u>V. buddleiaeformis</u> (DC.) E. & H.	budleína A (3) y B (4)	33
<u>V. angustifolia</u> (H. & A.) Blake.	budleína A (3)	34
<u>V. pinnatiflobata</u> Sch. Bip.	desacetilviguistenina (2), viguiepinina (5).	36
<u>V. sphaerocephala</u> (DC.) Hemsl.	sphaerocephalina (7), erioflorina (8).	38
<u>V. linearis</u> (Cav.) Sch. Bip.	viguilenina (6).	37
<u>V. eriophora</u> Greenm.	acetilerioflorina (10), erioflorina (8), 17, 18 dehidroviguiepinina (*) (11), 17, 18 dihidrobudleína A (*) (16)	(++)
<u>V. Hemsleyana</u> Blake	budleína A (3), budleína B (4)	(++)
<u>V. excelisa</u> (Willd.) E. & H.	(budleína A (3), 17, 18 dihidrobudleína A (*) (16)).	(++)
<u>V. Schultzii</u> Blake	budleína A (3)	(++)
<u>V. hypochlora</u> (Blake) Blake.	budleína A (3)	(++)
<u>V. multiflora</u> (Nutt.)	chalconas, auronas	30
<u>V. stenoloba</u> Gray	diterpeno (kaureno)	31
<u>V. grammatoglossa</u> (DC.)	diterpenos (kaureno, stacheno)	35
<u>V. cordifolia</u> Gray	diterenos (kaureno, stacheno)	35
<u>V. insignis</u> Miranda	diterpenos (stacheno)	54

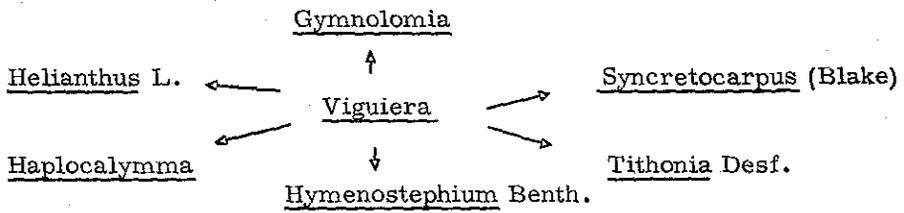
(*) moléculas nuevas cuya estructura y estereoquímica se establecen en el presente trabajo. (++) presente trabajo.

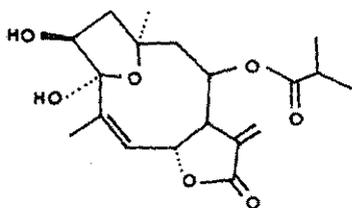
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 4 (*)

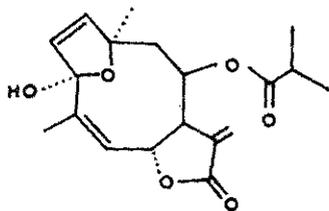
GENERO	SUBGENERO	SECCION	SERIE	ESPECIES	LOCALIZ.	ESPECIES ANALIZADAS
	I. AMPHILEPSIS					$\bar{6}$ V. angustifolia, V. buddleiaeformis, V. Hemsleyana, V. Schultzii, V. excelsa V. hypochlora.
		1. Hypargyrea	3		MEX.	
		A	7		MEX.	$\bar{3}$ (V. sphaerocephala, V. insignis, V. e- riophora.
		B	11		MEX.	$\bar{2}$ (V. grammatoglossa, V. cordifolia.
		C	9		MEX.	
	2. Chloracia					
		D	4		MEX.	$\bar{2}$ (V. pimatilobata, V. stenoloba).
		E	3		MEX.	
		3. Diplostichis	8		MEX. Y C.A.	
		4. Helioomeris	7		MEX. Y E.U.	$\bar{1}$ (V. multiflora)
		5. Paradosa	63		S.A.	
		6. Leighia	4		MEX.	$\bar{1}$ (V. linearis)
		7. Triconophylla	5		S.A.	
	III. VERBALESIA					
			5		S.A.	

(*) Esta subdivisión y el número de especies, son las establecidas por Blake. 23,55

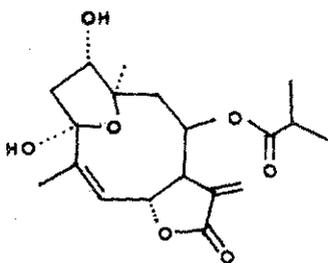
TABLA 5RELACIONES FILOGENETICAS DEL GENERO Viguiera (Compositae).



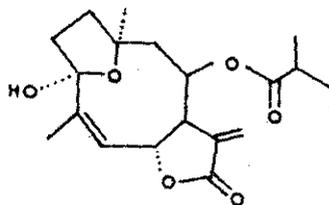
(20) desacetilwood-
housina



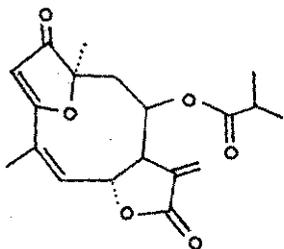
(21) tagitinina F



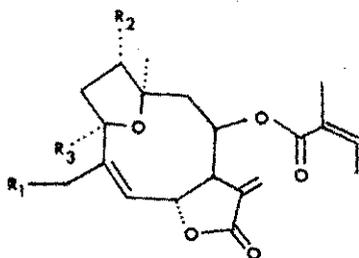
(22) orizabina



(23) diversifolina



(24) ciliarina



	R ₁	R ₂	R ₃	
(25)	OH	OH	H	niveusina A
(26)	OAc	H	H	niveusina B
(27)	H	OH	H	niveusina C

VI. RESUMEN Y CONCLUSIONES ...

Se analizaron químicamente 5 especies de Viguiera (Compositae, Heliantheae). 4 pertenecientes al subgénero Amphilepsis (V. excelsa (Willd.) B. & H., V. Hemsleyana Blake, V. hypochlora (Blake) Blake y V. Schultzii Blake), y 1 perteneciente al subgénero Calanticaria. (V. eriophora Greenm.).

De V. eriophora Greenm. se aislaron 3 lactonas sesquiterpénicas: la erioflorina (8), la acetilerioflorina (10) y una nueva molécula a la cual se le denominó 17,18 dehidroviguiépinina (11). Esta última fué correlacionada con la tetrahidroviguiépinina (12) y con la tetrahidrozexbrevina (13), estableciéndose inequívocamente la estructura y estereoquímica de la molécula.

De V. Hemsleyana Blake se aisló y se determinó la estructura y estereoquímica a una nueva 3(2H) furanona heliangólida, a la cual se le denominó 17,18 dihidrobudleína A (16).

En V. excelsa (Willd.) B. & H. se encontró una diferente composición entre sí de 2 poblaciones analizadas. De una (Voucher: MEXU-ARV 0003) se aislaron las budleínas A (3) y B (4), y de la segunda población (Voucher: MEXU-ARV 0037) se aisló la budleína A (3) y la 17,18 dihidrobudleína A (16). Se establecen ciertas hipótesis con el ob-

jeto de racionalizar ésta variación.

La V. hypochlora (Blake) Blake y V. Schultzii Blake tienen como constituyente a la budleína A (3), encontrándose por lo tanto ésta molécula ampliamente distribuída en el subgénero Amphilepsis de Viguiera, siendo notable ésta observación, ya que la budleína A (3) ha mostrado recientemente una interesante actividad biológica.²⁷

De acuerdo a los resultados obtenidos, se deduce que los metabolitos secundarios aislados del género siguen de manera general la clasificación establecida para éste. En cuanto a lactonas sesquiterpénicas, éstas son de primer paso biogenético, es decir: germacranólidas.

El subgénero Amphilepsis muestra una notable homogeneidad en cuanto a su composición química, ya que contiene principalmente 3(2H) furanona heliangólidas. La concordancia de la composición química con respecto a la subdivisión del género se manifiesta incluso a nivel de series, ya que en la serie B (secc. Chloracra) sólo se han aislado diterpenos, mientras que en la serie D (secc. Chloracra) sólo se han encontrado lactonas sesquiterpénicas.

Por otro lado, la semejanza estructural que existe entre los metabolitos secundarios aislados

de Viguiera con los aislados de Helianthus y Tithonia, confirma parcialmente la hipótesis de que éstos últimos y otros géneros afines derivan del primero.²³ Es evidente que otras especies del género y géneros afines deben ser investigadas químicamente con el objeto de completar y establecer claramente las relaciones quimiotaxonómicas del mismo.

VII. PARTE EXPERIMENTAL -

(**) Los especímenes analizados fueron clasificados por el Dr. Arthur Cronquist, profesor emérito del Jardín Botánico de Nueva York, E. U., durante su estancia en el Herbario Nacional de México, Instituto de Biología, UNAM, en octubre de 1980 y a quien expresamos nuestro agradecimiento por interesantes observaciones y sugerencias sobre la taxonomía de las especies mexicanas de Viguiera. Los especímenes se encuentran depositados en el Herbario Nacional, como se describe en la parte experimental.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Jones y no están corregidos. Las cromatografías en columna se efectuaron en sílica-gel 60 Merck (70-230 mesh ASTM). La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por cromatoplaque de sílica-gel Merck F-254, usando como revelador sulfato cérico al 1% en ác. sulfúrico 2N. Los espectros de IR fueron corridos en soluciones de CHCl_3 ó en pastilla de KBr. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer RMU 6D de doble foco. Los espectros de RMN ^1H se determinaron en aparatos HA-100 y FT-80A Varian. Los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de RMN ^{13}C se efectuaron en el espectrómetro FT-80A (20.1 MHz) tomando la misma referencia. Los análisis elementales fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher, en Bonn, República Federal de Alemania.

A- V. eriophora Greenm,

La V. eriophora Greenm, fué colectada el 12 de octubre de 1978 cerca de Huajuapán de León, Oaxaca. (Carretera 125, 4 Km NNE de Huajuapán). Depósito en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. Voucher: MEXU-ARV 0038, Número de registro: 282634.

3480 g de hojas secas se extrajeron 3 veces consecutivas con hexano a temperatura ambiente, obteniéndose 98.1 g de residuo. Se repitió posteriormente el procedimiento con cloroformo, obteniéndose 119.2 g de extracto clorofórmico. Este último se analizó por cromatografía en columna de vidrio, empacada con 2500 g de sílice. La columna se eluyó inicialmente con benceno, aumentando la polaridad con mezclas de benceno-acetato de etilo, hasta llegar a 100% de éste último.

Algunas fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo (19:1), mostraron una mancha constante en CCF (Rf: 0.536, C_6H_6 -AcOEt, 1:1), por lo que fueron reunidas, obteniéndose 643 mg de residuo, el cual fué recromatografiado en una columna empacada con 19 g de sílice en cloroformo y eluyendo con soluciones de cloroformo-acetona. De esta recromatografía (fracciones eluidas en $CHCl_3$ - Me_2CO , 9:1), se obtuvieron 376 mg (0.011%) de un producto cristalino, p.

f. 205-203°C (AcOEt/iPr₂O), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas corresponden a la acetil erioflorina (10).

Algunas fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo (9:1) de la cromatografía inicial, mostraron una mancha constante en CCF (Rf: 0.427, C₆H₆-AcOEt, 1:1), por lo que se reunieron, obteniéndose 328 mg de residuo, el cual fué purificado por cromatoplaque preparativa de sílice, utilizando como mezcla eluyente benceno-acetato de etilo (1:1, 2 desarrollos), obteniéndose 167 mg (0.005%) de erioflorina (8), p.f. 237-238°C (Me₂CO/iPr₂O).

De las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo (4:1), cristalizó la 17,18 dehidrovi-guiepinina (11). 246 mg. (0.007%). p.f. 162-163°C. La muestra analítica se obtuvo por recristalizaciones sucesivas de AcOEt/iPr₂O. p.f. 164°C.

* U.V. (MeOH) (espectro 3), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 215 nm, (ϵ 18444), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 266 nm (ϵ 10666).

* I.R. (CHCl₃) (espectro 1), 3430 cm⁻¹, 1770, 1720, 1709 y 1650 cm⁻¹.

* RMN ¹H-100 MHz (CDCl₃) (espectro 4, tabla 1). 6.33 ppm (H-13 cis, 1H, d, 2.8 Hz), 6.19 ppm (H-5, 1H, dt, 4,2 Hz), 6.10 ppm (H-18 cis, 1H, m), 5.68 ppm (H-2, 1H, s), 5.66 ppm (H-13 trans, 1H, d, 2.8 Hz), 5.60 ppm (H-18 -

trans, 1H, m), 5.29 ppm (H-6, 1H, m), 5.18 ppm (H-8, 1H, m), 4.38 ppm (15-CH₂-, 2H, dd, 3,2 Hz), 3.78 ppm (H-7, 1H, m), 2.58 ppm (H-9a, 1H, dd, 15,5 Hz), 2.31 ppm (H-9b, 1H, dd, 15,3 Hz), 1.85 ppm (18CH₃-, 3H), 1.48 ppm (14CH₃-, 3H, s).

* RMN ¹³C (CDCl₃) (espectro 2, tabla 2).

* EM: m/z 360 (M⁺, C₁₉H₂₀O₇, 4.3%), m/z 274 (M⁺- C₄H₆O₂, 3.4%), m/z 291 (M⁺- C₄H₅O, 1.0%), m/z 248 (M⁺- C₆H₈O₂, 9.4%), m/z 85 (C₄H₅O₂⁺, 1.7%), m/z 69 (C₄H₅O⁺, 100%), m/z 43 (C₂H₃O⁺, 28.4%).

* Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₀O₇: C-63.33%, H-5.59%, O-31.08%. Encontrado: C-63.10%, H-5.68%, O-30.90%.

* $[\alpha]_D^{25} = -70.12$ (MeOH, c 0.241).

A una solución de 17,18 dehidrovi-
guiepinina (11) (37 mg) en CDCl₃, en el tubo de resonancia, se le agregaron ca. 0.09 ml de isocianato de tricloroaceti-
lo (ITA). Se dejó equilibrar 5 minutos y se corrió el espec-
tro (espectro 5), que es casi superponible con el normal -
(espectro 4), a excepción de las siguientes señales:

* RMN ¹H-100 MHz (CDCl₃) (espectro 5). 6.40 ppm (H-5, 1H, dt), 6.38 ppm (H-13 cis, 1H, d, 2.8 Hz), 5.78 ppm (H-2, 1H, s), 5.63 ppm (H-13 trans, 1H, d, 2.8 Hz), 4.99 ppm (14-CH₂-, 2H).

Obtención de la acetil erioflorina (10).

82.4 mg de erioflorina (8), en 1 ml de piridina y 1 ml de anhídrido acético, se dejaron reaccionar a temperatura ambiente y con agitación durante 12 horas. Procediendo de la manera usual, se obtuvieron 64.9 mg de acetil erioflorina (10), p.f. 203-205°C, idéntica en todos aspectos (p.f.m., IR, RMN ^1H), con el producto natural, también obtenido de V. eriophora Greenm.

Obtención de la hexahidro 17,18 dehidrovigulepinina (12).
(tetrahidrovigulepinina).

Se prehidrogenaron 17.3 mg de Pd/C al 10% en 9.1 ml de AcOEt. Cuando el catalizador dejó de consumir hidrógeno, se adicionó una solución de 89.3 mg de 17, 18 dehidrovigulepinina (11) en 10 ml de AcOEt. Se dejó reaccionar hasta que la mezcla dejó de consumir hidrógeno. Se eliminó el catalizador y se concentró a presión reducida y temperatura ambiente. El residuo fué purificado por cromatoplaça preparativa de sílice eluída en cloroformo-acetona 7:3, obteniéndose 69.3 mg de cristales p.f. 190-191°C ($\text{Me}_2\text{CO}/i\text{PrO}_2$). Este producto se identificó por IR, RMN ^1H y p.f.m. con la tetrahidrovigulepinina (12).

Obtención de la 15-desoxi-hexahidro-17,18 dehidroviguiopinina (13). (tetrahidrozexbrevina).

Se prehidrogenaron 20.2 mg de Pd/C al 10% en 6.0 ml de EtOH abs. A ésta mezcla se le adicionó 110.7 mg de 17,18 dehidroviguiopinina (11) disueltos en 8.5 ml de EtOH abs., siguiéndose el curso de la reacción por CCF. La reacción se concluye cuando desaparece la materia prima, observándose 2 productos. Estos se separan por cromatopla preparativa eluida con cloroformo-acetona (4:1). El producto de mayor polaridad (12) cristaliza de acetona-éter isopropílico (50.8 mg) p.f. 190-191°C, idéntico con la tetrahidroviguiopinina (12). (IR, RMN ^1H , p.f.m.). El producto menos polar cristaliza de MeOH (37.2 mg) p.f. 156-157°C, y se identificó por IR, RMN ^1H , p.f.m. y Rf en varios eluyentes con la tetrahidrozexbrevina (13).

Obtención del acetato transpuesto de 17,18 dehidroviguiopinina (15).

50.3 mg de 17,18 dehidroviguiopinina, en 0.7 ml de piridina y 0.6 ml de anhídrido acético, se dejaron reaccionar a temperatura ambiente siguiéndose el curso de la reacción por CCF. Al cabo de 5 horas desaparece la materia prima y procediendo de la manera usual, se obtienen 38.8 mg del acetato transpuesto de la 17,18 dehidroviguiopi-

nina (15). p.f. 203-205°C (AcOEt/iPr₂O).

* U.V. (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 216 nm (ϵ 11290),

$\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 278 nm (ϵ 8099).

* I.R. (CHCl₃) superposición de bandas en la región comprendida entre 1760 y 1710 cm⁻¹.

* RMN ¹H-80 MHz (CDCl₃) (espectro 6, tabla 1). 6,34 ppm (H-13 cis, 1H, d, 2.8 Hz), 6,09 ppm (15-CH_a-, 1H, s), 5,97 ppm (15-CH_b-, 1H, s), 5,92 ppm (H-18 cis, 1H, dc), 5,62 ppm (H-5, 1H, s), 5,67 ppm (H-13 trans, 1H, d, - 2.8 Hz), 5,65 ppm (H-2, 1H, s), 5,56 ppm (H-18 trans, 1H, - dc), 5,15 ppm (H-8, 1H, m), 4,52 ppm (H-6, 1H, d, 5 Hz), - 2,63 ppm (H-9a, 1H, dd, 15,5 Hz), 2,28 ppm (H-9b, 1H, dd, - 15,3 Hz), 2,06 ppm (Me del acetato, 3H, s), 1,83 ppm (18CH₃ 3H), 1,53 ppm (Me en C-10, 3H, s).

* EM: m/z 402 (M⁺, C₂₁H₂₂O₈, 1.2%), m/z 360 (M⁺-CH₂CO, 2.6%), m/z 342 (M⁺-AcOH, 2.1%), m/z 316 - (M⁺-C₄H₆O₂ - AcOH, 2.0%), m/z 152 (57.2%), m/z 69 (C₄H₅O⁺, 100%), m/z 43 (CH₃CO⁺, 56.1%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B- V. Hemsleyana Blake.

La V. Hemsleyana Blake se recolectó el 28 de octubre de 1979 en la carretera Atizapán-Villa del Carbón, Estado de México. (Carretera E 146, aproximadamente 8 Km al SE de Villa del Carbón). Depósito en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. Voucher: MEXU-ARV 0004, Número de registro: 262825. 640 g de hojas secas fueron extraídas de la manera descrita para la V. eriophora Greenm., obteniéndose 10 g de extracto hexánico y 7.3 g de extracto clorofórmico.

El extracto clorofórmico fué analizado por cromatografía en columna. Se usó como soporte sílice y la columna se eluyó inicialmente con cloroformo, aumentando la polaridad con soluciones de cloroformo-acetona, concluyendo la cromatografía cuando se utiliza éste último disolvente como eluyente. Algunas fracciones eluidas con cloroformo-acetona (3:1), mostraron una mancha constante en CCF (Rf: 0.438, CHCl_3 - Me_2CO , 7:3), por lo que se reunieron, y el residuo (366 mg) fué recromatografiado en una columna de sílice (11 g) empacada con benceno. De las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo (2:1), cristalizó la 17,18 dihidrobudleína A (16), (149 mg, 0.023%), p.f. 179-181°C (AcOEt/

iPr₂O). La muestra analítica se obtuvo por recristalizaciones sucesivas de acetona-éter isopropílico. p.f. 181°C.

* U.V. (MeOH) (espectro 8), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 213 nm, (ϵ 11207), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 267 nm (ϵ 10375).

* I.R. (CHCl₃) (espectro 7), 3440, 1768, - 1737, 1705 y 1653 cm⁻¹.

* RMN ¹H-100 MHz (CDCl₃) (espectro 9). 6.32 ppm (H-13 cis, 1H, d, 2.8 Hz), 6.20 ppm (H-5, 1H, dt, 4,2 - Hz), 5.72 ppm (H-13 trans, 1H, d, 2.8 Hz), 5.64 ppm (H-2, - 1H, s), 5.36 ppm (H-6, 1H, m), 5.23 ppm (H-8, 1H, m), 4.35 ppm (15-CH₂-, 2H, dd, 3,2 Hz), 3.75 ppm (H-7, 1H, m), 2.52 - ppm (H-9a, dd, 15,5 Hz), 2,26 ppm (H-9b, dd, 15,3 Hz), 1.48 ppm (Me en C-10, 3H, s), 1,07 ppm (Me en C-17, 3H, d, 7 Hz), 0.80 ppm (19CH₃-, 3H, t, 7 Hz).

* RMN ¹³C (CDCl₃) (tabla 2, espectro 10).

* EM: m/z 376 (M⁺, C₂₀H₂₄O₇⁺, 5.9%), m/z - 292 (M⁺- C₅H₈O, 7.7%), m/z 274 (M⁺- C₅H₁₀O₂, 16.2%), m/z 85 (C₅H₉O⁺, 20.5%), m/z 69 (C₅H₉⁺, 18.8%), m/z 57 (C₄H₉⁺, 100%), m/z 55 (C₄H₈⁺, 59.8%).

* Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₄O₇: C-63.82%, H-6.43%, O-29.76%. Encontrado: C-63.72%, H-6.31%, O-30.20%.

* $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -90.13$ (MeOH, c 0.152).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esta misma molécula se encontró en - las flores del mismo espécimen. 220 g de flores secas, fueron extraídos de la manera descrita para las hojas, obteniéndose 2.89 g de residuo hexánico y 2.11 g de clorofórmico. Este último fué analizado por cromatografía en columna (60 g de sílice), eluyendo inicialmente con cloroformo y mezclas de cloroformo-acetona, posteriormente. Algunas fracciones eluidas - con ésta mezcla de disolventes (3:1), que mostraron una mancha con el Rf de la molécula aislada de las hojas, fueron reunidas y el residuo (46.3 mg) fué purificado por cromatoplaaca preparativa (CHCl_3 - Me_2CO , 3:2), obteniéndose 9.46 mg (0.043%) de 17,18 dihidrobudleína A (16), idéntica en todos aspectos a la substancia obtenida de las hojas.

A una solución de 17,18 dihidrobudleína A (16) (18 mg), disuelta en CDCl_3 , se le adicionó en el tubo de resonancia, isocianato de tricloroacetilo (ITA), ca. 0.05 ml, se dejó equilibrar 5 minutos y se corrió el espectro (espectro 11), observándose los siguientes cambios:

* RMN ^1H -80 MHz (CDCl_3) (espectro 11), 6.31 ppm (H-5, 1H, superpuesto con H-13 cis), 5.74 ppm (H-2, 1H, s), 4.90 ppm (15-CH_2 -, 2H, t, 2 Hz).

Obtención de la tetrahidro 17,18 dihidrobudleína A (17) y la 15-desoxi-tetrahidro 17,18 dihidrobudleína A (18).

A una mezcla de 21.6 mg de Pd/C al 10% prehidrogenado en 3.0 ml de EtOH abs., se le adicionó una solución de 91.4 mg de 17,18 dihidrobudleína A (16) en 5 ml de EtOH abs. La reacción se concluye cuando desaparece la materia prima (control por CCF). Se elimina el catalizador y se concentra a presión reducida y temperatura ambiente. Se obtienen 2 productos de reacción, los cuales se separan por cromatoplaça preparativa de sílice eluída con benceno-acetato de etilo (1:1, 2 desarrollos). El producto de mayor polaridad co-responde al tetrahidroderivado (17), y cristaliza de AcOEt/C₆H₁₂. 40.5 mg. p.f. 145-147°C.

* U.V. (MeOH) (espectro 12). $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 262 nm
(ϵ 9160).

* I.R. (CHCl₃) (espectro 13). 3440, 1770, 1730 y 1703 cm⁻¹.

* RMN ¹H-80 MHz (CDCl₃) (espectro 14). 5.67 ppm (H-2, 1H, s), 5.13 ppm (H-8, 1H, m), 4.67 ppm (H-6, 1H, m), 4.00 ppm (15-CH₂-, 2H, com), 1.40 ppm (Me en C-10, 3H, s), 1.30 - 0.85 ppm (Me en C-11, C-16 y C-17, 9H, com).

* EM: m/z 380 (M⁺, C₂₀H₂₈O₇, ca. 1%), m/z 362 (M⁺ - H₂O, ca. 1%), m/z 278 (M⁺ - C₅H₁₀O₂, 1%), m/z 125 -

(100%), m/z 85 ($C_5H_9O^+$, 26.4%), m/z 69 ($C_5H_9^+$, 19.1%), m/z - 57 ($C_4H_9^+$, 95.5%).

El producto menos polar de la reacción cristaliza de acetona-éter isopropílico. 36.2 mg. p.f. 149-150°C y corresponde al producto de hidrogenólisis de la 17,18 dihidrobudleína A (18).

* U.V. (MeOH) (espectro 15). $\lambda_{\text{MeOH máx}}$ 262 nm (ϵ 14860).

* I.R. (KBr) (espectro 16). 3440, 1770, - 1730, 1705 y 1592 cm^{-1} .

* RMN ^1H -80 MHz (CDCl_3) (espectro 17). - 5.53 ppm (H-2, 1H, s), 5.10 ppm (H-8, 1H, m), 4.55 ppm (H-6, 1H, m), 1.38 ppm (Me en C-10, 3H, s), 1.42 - 0.80 ppm (Me en C-4, C-11, C-17 y C-18, 12H, com).

* EM: m/z 364 (M^+ , $C_{20}H_{28}O_6$, ca. 1%), m/z 264 ($M^+ - C_5H_{10}O_2$, ca. 1%), m/z 125 (100%), m/z 85 ($C_5H_9O^+$, 28.1%), m/z 69 ($C_5H_9^+$, 19.1%), m/z 57 ($C_4H_9^+$, 84.1%), m/z - 43 ($C_3H_7^+$, 26.4%).

* Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{28}O_6$: C-65.91%, H-7.74%, O-26.34%. Encontrado: C-66.15%, H-7.76%, O-26.40%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C- V. excelsa (Willd.) B. & H.

Una primera población de V. excelsa (Willd.) B. & H., fué colectada el 11 de noviembre de 1979 - cerca de Cuijingo, Edo. de México. (2 Km aprox. al NW de Cuijingo). Depósito en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. Voucher: MEXU-ARV 0003, Número de registro: - 262824.

2690 g de hojas y flores secas, fueron extraídas de la manera descrita (vide supra), obteniéndose 47.2 g de residuo hexánico y 44.8 de clorofórmico. Este último fué cromatografiado en 1200 g de sílice empacada con cloroformo y aumentando la polaridad con soluciones de cloroformo-acetona. De las fracciones eluidas en ésta mezcla de disolventes (4:1), se obtuvo una substancia (275 mg, 0.010%) p.f. 106-107°C, que corresponde por IR, RMN ¹H, pfm y Rf en varias mezclas de disolventes a la budleína A (3).

Algunas fracciones eluidas con cloroformo-acetona (2:1), mostraron una mancha constante en CCF, por lo que se reunieron obteniéndose 376 mg de residuo que se recromatografió en 10 g de sílice empacada con benceno y aumentando la polaridad con soluciones de benceno-acetato de etilo. De las fracciones eluidas en ésta mezcla de di-

solventes (1:1.5), se obtuvo un residuo (176 mg) que fué purificado por cromatoplaça preparativa, eluida con cloroformo-acetona (3:2), obteniéndose 54.6 mg (0.002%) de una substancia p.f. 164°C, que corresponde a las características físicas y espectroscópicas reportadas³³ para la budleína B - (4), aislada anteriormente de V. buddleiaeformis (DC.) B. & H.

Una segunda población de V. excelsa (Willd.) B. & H. fué colectada el 3 de octubre de 1979, en la carretera Xochimilco-Oaxtepec (ca. 10 Km al SE de Milpa Alta, mirador "la loma"). Depósito en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. Voucher: MEXU-ARV 0037 (colección del 12 de octubre, 1980). Número de registro: 282549.

1578 g de hojas secas se extrajeron de la manera arriba mencionada, obteniéndose 30.7 g de extracto hexánico y 26.8 g de extracto cloroformico. Este último se separó en sus componentes por medio de una cromatografía en columna de sílice (800 g) empacada con benceno y aumentando la polaridad con soluciones de benceno-acetato de etilo. De las fracciones eluidas con ésta mezcla (4:1) cristalizó un producto (207 mg, 0.013%) p.f. 155-165°C, que mostró una mancha homogénea en CCF y un Rf idéntico a la 17,18 dihidrobudleína A (16) en algunas mezclas de disolventes.

El espectro de RMN ^1H -100 MHz de esta substancia (espectro 19) muestra las señales típicas de las furenona heliangólidas (vide supra), pero 2 residuos de ácido esterificando el C-8: un angelato y un 2-metil butirato. Por lo que se trata de una mezcla de substancias en relación aproximada de 1:1.5. Estas substancias se separaron por medio de una cromatoplaça preparativa usando como mezcla eluyente hexano-acetato de etilo-acetona (74.5:24.5:1, 7 desarrollos). El componente menos polar, es idéntico en todos aspectos a la 17,18 dihidrobudleína A (16), aislada de V. Hemsleyana Blake, por comparación de IR, RMN ^1H y pfm. El componente más polar, pf 106-107°, es idéntico con la budleína A (3). Esta identidad se comprobó por los métodos descritos.

D- V. hypochlora (Blake) Blake.

La V. hypochlora (Blake) Blake, fué colectada cerca de Cuernavaca, Mor., el 2 de diciembre de 1979. (Carretera 95, 2 Km al NE de Cuernavaca). Depósito en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. Voucher: MEXU-ARV 0010. Número de registro: 262822.

2930 g de hojas y flores secas fueron extraídos de la manera descrita, obteniéndose 48.1 g de residuo hexánico y 54.8 g de clorofórmico, siendo éste último cromatografiado en 1340 g de sílice empacada con cloroformo. En las fracciones eluidas con cloroformo-acetona (4:1) cristalizó una substancia (840 mg, 0.028%) p.f. 106-107°C, (AcOEt/iPr₂O), idéntica en todos aspectos (IR, RMN ¹H y pm) a la budleína A (3).

E- V. Schultzii Blake.

Esta especie fué colectada cerca de Tepic, Nay. (Carretera 15, 26 Km al SE de Tepic), el 7 de octubre de 1980. Depósito en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. Voucher: MEXU-ARV 0028. Número de registro: 282553.

1800 g de hojas y flores secas se extraen con cloroformo (2 veces) obteniéndose 107 g de residuo. 43.6 g de éste residuo se fraccionaron en una columna empacada con 400 g de tonsil,⁵³ obteniéndose 3 fracciones, al eluir con hexano-benceno (1:1, fracción A), cloroformo (fracción B) y acetato de etilo (fracción C). La fracción clorofórmica (B, 25.8 g) fué cromatografiada en 750 g de sílice empacada con cloroformo y aumentando la polaridad con mezclas de cloroformo-acetona. De las fracciones eluidas en ésta mezcla de disolventes (4:1), se obtuvieron 519 mg (0.067%) de una sustancia p.f. 106-107°C identificada por los métodos descritos con la budleína A (3), aislada de V. buddleiaeformis (DC.) B. & H.,³³ de V. excelsa (Willd.) B. & H., de V. angustifolia (H. & A.) Blake,³⁴ de V. hypochlora (Blake) Blake y ahora de V. Schultzii Blake.

VIII. REFERENCIAS Y NOTAS -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. Rzedowski, J., La Vegetación de México. Ed. Limusa. México. (1978). p. 9.
2. Rzedowski, J., Ciencia 26, 126 (1972).
3. Turner, B. L., The Biology and Chemistry of the Compositae. (Heywood, V. H., Harborne, J. B. and Turner, B. L. eds.) Vol. 2, p. 1151. Academic Press. London. (1977).
4. Bentham, G., J. Linn. Soc. London 13, 335 (1873).
5. Stuessy, T. F., The Biology and Chemistry of the Compositae. (Heywood, V. H., Harborne, J. B. and Turner, B. L. eds.) Vol. 2, p. 1097. Academic Press. London. (1977).
6. Mabry, T. J. and Bohlmann, F., The Biology and Chemistry of the Compositae. (Heywood, V. H., Harborne, J. B. and Turner, B. L. eds.) Vol. 1, p. 337. Academic Press. London).
7. Herz, W., The Biology and Chemistry of the Compositae. (Heywood, V. H., Harborne, J. B. and Turner, B. L. eds.) Vol. 1, p. 337. Academic Press. London. (1977).
8. Burnett, W. C., Biochem. System. and Ecology 2, 25 (1974).
9. Fujita, E. and Nagao, Y., Bioorg. Chem. 6, 287 (1977).
10. Hartwell, J. L., Cancer Treat. Rep. 60, 1031 (1976).
11. Kupchan, S. M. and Streelman, D. R., J. Org. Chem. 41, 3481 (1976).
12. Lee, K. H., Mar, E. C., Okamoto, M. and Hall, I. H., J. Med. Chem. 21, 819 (1978).
13. Rodríguez, E. and Mabry, T. J., The Biology and Chemistry of the Compositae. (Heywood, V. H., Harborne, J. B.

- and Turner, B. L. eds.) Vol. 2, p. 785. Academic Press. London. (1977).
14. Suffness, M. and Douros, J., *Methods Cancer Res.* 16 A, 73 (1979).
 15. Rodríguez, E., Towers, G. H. N. and Mitchell, J. C., - *Phytochem.* 15, 1573 (1976).
 16. Cassady, J. M. and Suffness, M., *Anticancer Reagents Based on Natural Products*. Chap. 7. *Terpenoid Antitumor - Reagents*. p. 201. Academic Press. London. (1980).
 17. Sörm, F., *J. Agr. Food Chem.* 19, 6 (1971).
 18. Romo, J. and Romo de Vivar, A., *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*. (Zeichmeister, L., ed.) Vol. - 25. Wien, Springer. (1971).
 - 19a. Herz, W., *Sesquiterpene Lactones in Compositae. Pharmacognosy and Phytochemistry*. (Wagner, H. and Hörhammer, L., eds.) Wien. Springer. (1971).
 - 19b. Herz, W., *Pseudoguayanolides in Compositae. Recent Advances in Phytochemistry*. (Mabry, T. J., Alston, R. E. and Runeckles, V. C., eds.) Vol. 1, p. 229. New York. - (1968).
 20. Pinder, A. R., *The Chemistry of the Eremophilane. Progress in the Chemistry of Natural Products*. (Herz, W., Grisebach, H. and Kirby, G. W., eds.) Vol. 34. Wien. - Springer. (1977).
 21. Fischer, N. H., Olivier, E. J. and Fischer, H. D., *The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones. Progress in the Chemistry of Natural Products*. (Herz, W., Grisebach, H. and Kirby, G. W., eds.) Vol. 38. Wien. - Springer. (1979).

22. González, A. G. y Amaro, J. M., comunicación personal. (1981).
23. Blake, S. F., Contr. Gray Herb. Harvard University. n. s. LIV, 1 (1918).
24. íbid. Ref. 23. La referencia original de Kunth es: H. - B. K., Nov. Gen. iv. 224. t. 379 (1820).
25. D'Arcy, W. G., Annals Missouri Bot. Gard. 62, 1156 (1975).
26. Robinson, H., Phytologia 36, 201 (1977).
27. La única molécula de éste género cuya actividad biológica se ha probado, es la budleína A (3),³³ y ha demostrado una alta citotoxicidad: Guerrero, C., Roche, P., Rosas, N., Taboada, J., González Diddí, M. y Téllez, J. Rev. Latinoamer. Quím. 10, 145 (1979).
28. Fat Tam, T. and Fraser-Reid, B., J. Org. Chem. 45, 1344 (1980).
29. Las síntesis de productos naturales que incorporan un anillo 3(2H) furanónico, han recibido gran atención:
a- Smith III, A. B. and Jerris, P. J., Synth. Commun. 8, 421 (1978). b- Smith III, A. B. and Jerris, P. J., J. Am. Chem. Soc. 103, 194 (1981). c- Jerris, P. J. - and Smith III, A. B., J. Org. Chem. 46, 577 (1981). d- Smith III, A. B., Lovenberg, P. A., Jerris, P. J. and - Scarborough Jr., R. M., J. Am Chem. Soc. 103, (1981), - in press.
30. Shimokoriyama, M. and Geissman, T. A., J. Org. Chem. 25, 1956 (1960).
31. Cuevas, L. A., García Jiménez, F. y Romo de Vivar, A. -

- Rev. Latinoamer. Quím. 3, 22 (1972).
32. Guerrero, C., Ortega, A., Díaz, E. y Romo de Vivar, A., Rev. Latinoamer. Quím. 4, 118 (1973).
33. Romo de Vivar, A., Guerrero C., Díaz, E., Bratoeff, E. A. and Jiménez, L., Phytochem. 15, 525 (1976).
34. Guerrero, C., Santana, M. y Romo, J., Rev. Latinoamer. Quím. 7, 41 (1976).
35. Bohlmann, F., Zdero, Ch. and Mahanta, P., Phytochem. 16 1073 (1977).
36. Romo de Vivar, A., Delgado, G., Guerrero, C., Reséndiz, J. y Ortega, A., Rev. Latinoamer. Quím. 9, 171 (1978).
37. Romo de Vivar, A., Bratoeff, E. A., Ontiveros, E., Lan-kin, D. C. and Bhacca, N. S., Phytochem. 19, 1795 -- (1980).
38. Ortega, A., Lara, R., Martínez, R. and Díaz, E., Phytochem. 19, 1545 (1980).
- 39a. Torrance, S. J., Geissman, T. A. and Chedekel, M. R., Phytochem. 8, 2381 (1969).
- 39b. Gnecco, S., Poyser, J. P., Silva, M., Sammes, P. G. and Tyler, T. W., Phytochem. 12, 2469 (1973).
- 40a. Cronquist, A., Phylogeny and Taxonomy of the Compositae. Am. Midl. Nat. 53, 478 (1955).
- 40b. Raven, P. H. and Axelrod, D. I., Ann. Mo. Bot. Gdn. 61, 539 (1974). Véase también la Ref. 5.
- 40c. Becker, H. F., Paleontographica 127, 1 (1969).
- 41a. Herz, W. and Wahlberg, I. J. Org. Chem., 38, 2485 - (1973).

- 41b. Este cambio en el desplazamiento químico de H-6 (ca. 0.5 ppm) es característico de heliangólidas con β -OH en C-3. Baruah, N. C., Sharma, R. P., Madhusudanan, K. P., Thyagarajan, G., Herz, W. and Murari, R., J. Org. Chem. 44, 1831 (1979). Véase también la Ref. 39b para ejemplos análogos.
42. Las asignaciones de RMN ^{13}C fueron hechas por desacoplamiento parciales y totales de hidrógeno y por comparación con los datos descritos en la literatura para moléculas análogas. a- Vichnewski, W., Lopes, J. N. C., Filho, D. D. S. and Herz, W., Phytochem. 15, 1775 (1976). b- Vichnewski, W., Sarti, S. J., Gilbert, B. and Herz, W., Phytochem. 15, 191 (1976). También se consultaron las referencias 41b y 37.
43. La zexbrevina, que carece de ésta extensión, absorbe a 259 nm. Romo de Vivar, A., Guerrero, C., Díaz, E. and Ortega, A., Tetrahedron 26, 1657 (1970).
44. *ibid.*, Ref. 43.
45. *ibid.*, Ref. 21.
46. Holub, M. and Samek, Z., Coll. Czech. Chem. Comm. 43, 3210 (1978).
47. Samek, Z., Coll. Czech. Chem. Comm. 43, 3210 (1978).
48. Rogers, D., Moss, G. P. and Neidle, S., J. Chem. Soc., Chem. Comm., 142 (1972).
49. Estas representaciones han sido adoptadas recientemente. Chowdhury, P. K., Sharma, R. P., Thyagarajan, G., Herz, W. and Govindan, S. V., J. Org. Chem. 45, 4993 (1980).
50. Herz, W. and Sharma, R. P., J. Org. Chem. 40, 3118 (1975).

51. Herz, W. and Blount, J. F., J. Org. Chem. 43, 1268 - (1978).
52. El diacetato de la budleína B (4)³³ resulta idéntico con la zexbrevina D.^{39b} Ortega, A., Guerrero, C. y Romo, J., Rev. Latinoamer. Quím. 4, 91 (1973).
53. Ortega, A., comunicación personal. (1980).
54. Ortega, A. y Delgado, G., resultados no publicados. - (1981).
55. El número de especies es mayor, ya que se han establecido varias nuevas.^{25,26}
56. Pal, R., Kulshreshta, D. K. and Rastogi, R. P., Indian J. Chem. 14 B, 259 (1976). Pal, P., Kulshreshta, D. - K. and Rastogi, R. P., Indian J. Chem. 15 B, 208 (1977).
57. Baruah, N. C., Sharma, R. P., Madhusudanan, K. P., - Thyagarajan, G., Herz, W. and Murari, R., J. Org. Chem. 44, 1831 (1979).
58. Ortega, A., Romo de Vivar, A., Romo, J. y Palafox, A., Rev. Latinoamer. Quím. 1, 38 (1970).
59. Calzada, J. G. y Cicció, J. F., Rev. Latinoamer. Quím. 9, 202 (1978). Véase también la Ref. 50.
60. Cicció, J. F., Castro, V. H. y Calzada, J. G., Rev. Latinoamer. Quím. 10, 134 (1979).
61. *ibid*, Ref. 56.
62. Chowdhury, P. K., Sharma, R. P., Thyagarajan, G., Herz, W. and Govindan, S. V., J. Org. Chem. 45, 4993 (1980).
63. Ortega, A., Romo de Vivar, A., Díaz, E. y Romo, J., Rev.

- Latinoam. Quím. 1, 81 (1970).
64. Ohno, N. and Mabry, T. J., *Phytochem.* 19, 609 (1980).
65. Cronquist, A., comunicación personal. (1980).
66. Yoshioka, H., Mabry, T. J. and Timmermann, B., *Sesqui*terpene Lactones. Chemistry, NMR and Plant Distribution. University of Tokyo Press, p. 85. (1973).