

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

DETERMINACION DE LAS ESTRUCTURAS DE  
LA BUDLEINA A Y LA BUDLEINA B

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS  
(SINTESIS DE FARMACOS)

P R E S E N T A L A Q . F . B .

L E T I C I A J I M E N E Z R A M O N



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.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE	PROFESOR :	FRANCISCO GIRAL GONZALEZ
VOCAL	"	EUGENE A BRATOEFF
SECRETARIO	"	RAMON ULACIA ESTEVE
1er SUPLENTE	"	OPELIA ESPEJO DE OCHOA
2do SUPLENTE	"	CARMEN RIVERA DE REYES

Sitio donde se desarrolló el tema: Laboratorio de Química Farmacéutica, División de Estudios Superiores, Facultad de Química UNAM

SUSTENTANTE : Q.F.B. LETICIA JIMENEZ RAMON

ASESOR DEL TEMA : DR. EUGENE A. BRATOEFF

A MIS PADRES :

Porque por ellos el Sol brilla aun más.

Gracias .....

Porque fuiste una luz en mi camino.

Una razón para luchar.

Un motivo para sufrir.

Un pensamiento para vivir.

Esta tesis se desarrolló bajo el auspicio de una beca otorgada por la UNAM y bajo la dirección de el Dr. EUGENE A BRATOEFF a quién agradezco profundamente su apoyo y sus enseñanzas.

## INDICE

	Pag.
Introducción -----	1
Parte Teórica -----	12
Parte Experimental -----	33
Conclusiones -----	40
Espectroscopía -----	41
Bibliografía -----	61

## INTRODUCCION



El hombre desde sus principios ha sentido la necesidad de conocer intimamente el medio que le rodea. Ha asignado a los sig temas un orden de importancia en función de la utilidad que le proporcionan. Es así como los vegetales se convierten en un pun to clave y en un reto a su habilidad de conocerlos.

De esta inquietud nace el estudio de productos naturales de origen vegetal. Reacciones fundamentales como la fotosíntesis<sup>1</sup> han permitido explicar los orígenes de gran cantidad de compueg tos mediante interrelaciones metabólicas<sup>2</sup>.

Entre estos compuestos (Tabla I) encontramos a los sesqui terpenos cuyos derivados tipo lactona son motivo del presente trabajo.

Los sesquiterpenos son componentes naturales que contienen 15 átomos de carbono. Pueden ser hidrocarburos de tipo acíclico ó cíclicos, alcoholes, cetonas ó lactonas; con muy pocas excepciones se forman por la unión de 3 unidades de isopreno.

Los sesquiterpenos se conocen como constituyentes de acel tes esenciales hace más de un siglo, aunque no se había llegado aún a establecer su estructura principalmente por las dificultades que implicaba obtenerlos en forma pura.

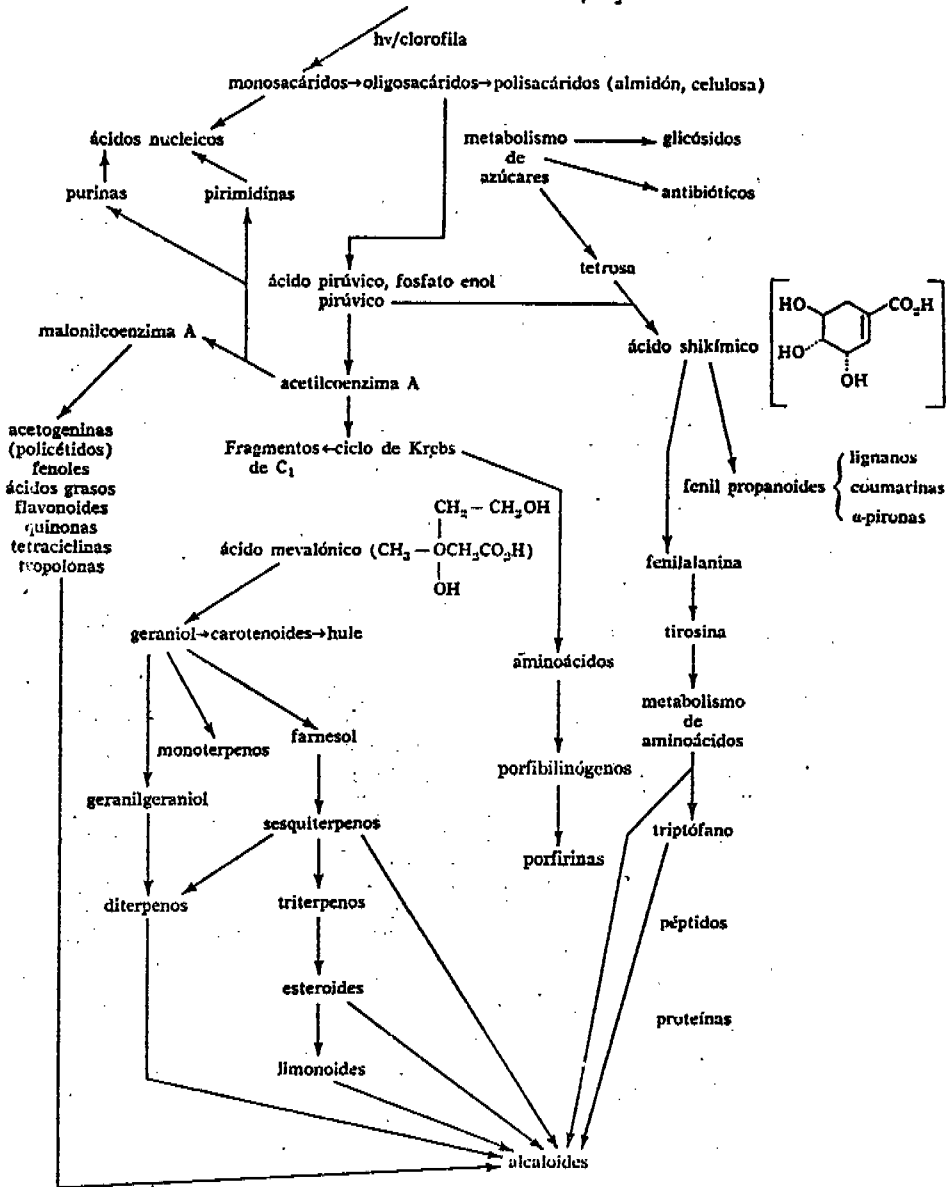
Fueron las investigaciones de Ruzicka y colaboradores<sup>3</sup> las que definieron principalmente la estructura de éstos compuestos.

Entre los derivados de sesquiterpenos encontramos a las lactonas sesquiterpénicas, componentes amargos de plantas con un panorama farmacológico interesante y que químicamente se han agrupado de la siguiente manera<sup>4</sup>:

- I.- Eudesmanólicas (santonólicas); con esqueleto base tipo eudesmano, fusión de 2 anillos de 6 miembros y lactona cerrada en 6 ó 8, entre las cuáles la santonina<sup>5</sup> y la alantolactona<sup>6</sup> son ejemplos bien estudiados:

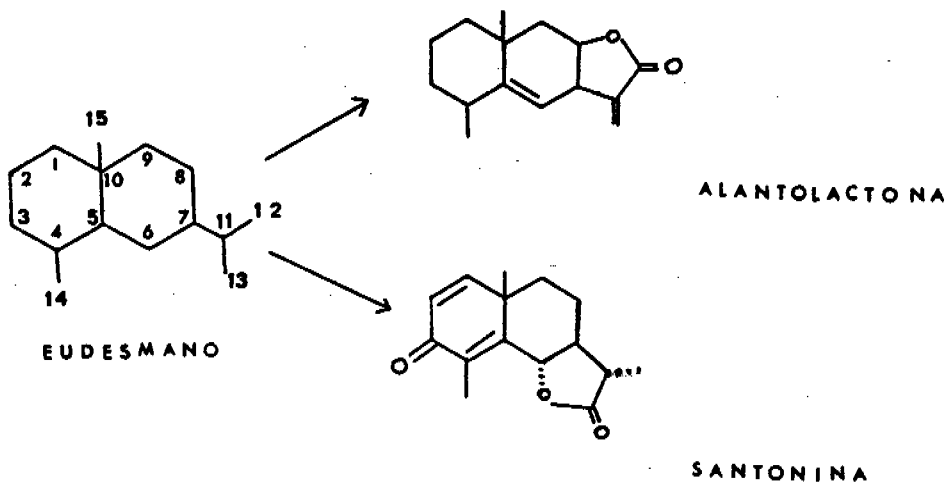
BIOSÍNTESIS DE METABOLITOS VEGETALES

DERIVADOS DE CARBONO + H<sub>2</sub>O

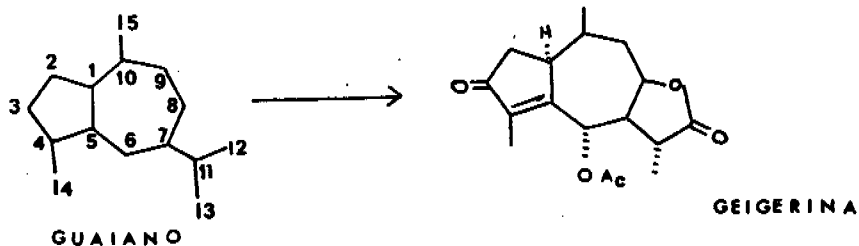


Interrelación de productos metabólicos primarios y secundarios.

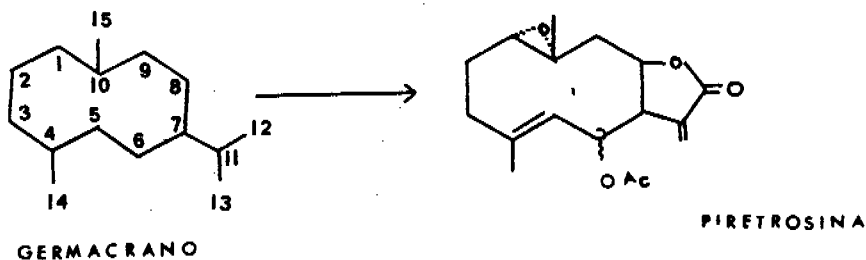
TABLA 1



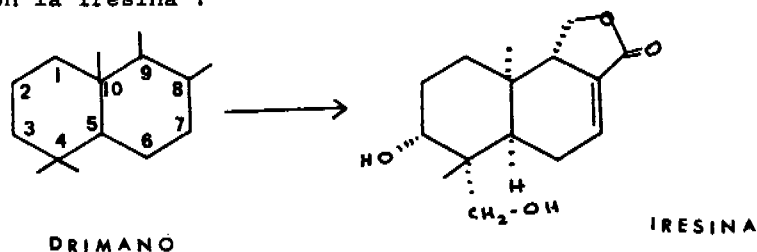
II.- Guaianólidas: que tienen esqueleto base tipo guaiano, anillos fusionados de 5 y 7 miembros y lactona cerrada en 6 ó 8, la estructura de la geigerina<sup>7</sup> se ha establecido por cristalografía de rayos X:



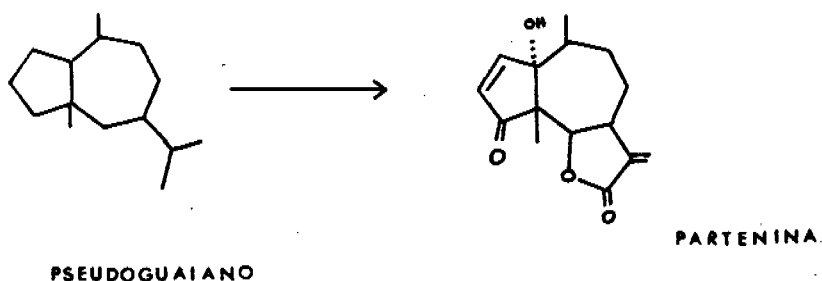
III.- Germacranólidas: con esqueleto base tipo germacrano, anillo de 10 miembros y lactona cerrada en 6 ó 8, el primer ejemplo es la piretosina cuya estructura se estableció en 1960<sup>8</sup>:



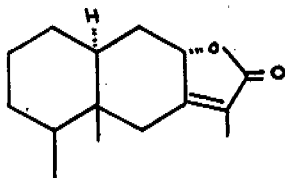
IV.- Lactonas derivadas del drimano, cuya estructura se ilustra con la iresina<sup>9</sup>:



V.- Pseudoguaianólidas (ambrosanólidas): en las que ha habido una migración del metilo en C-4 a C-5 en el esqueleto del guaiano, la partenina es un ejemplo de este grupo<sup>10</sup>:



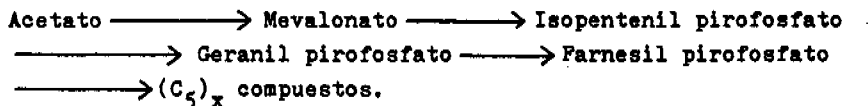
VI.- Eremofilanoidas: en las que ha habido una migración del metilo de C-10 a C-5 de derivados del eudesmano, eremofilanoide es un representante de este tipo<sup>II</sup>.



EREMOFILANOIDE

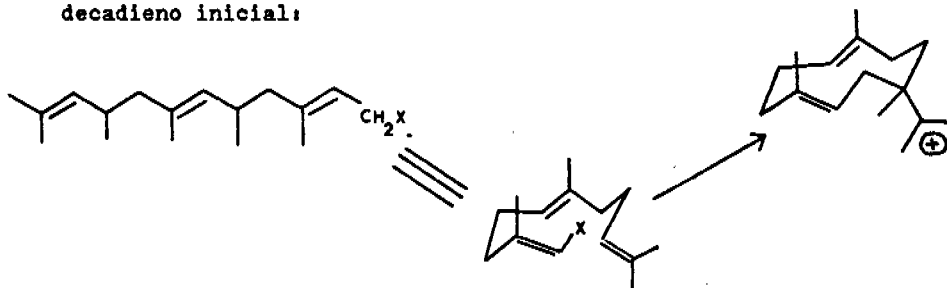
Biogénesis.-

Se ha aceptado que compuestos de tipo terpenoide son productos de una vía metabólica que podemos describir:

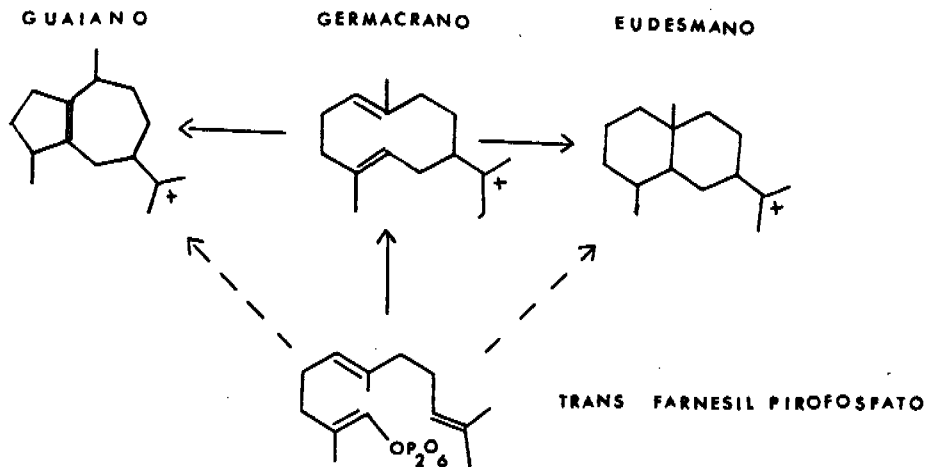


Para la biogénesis de las lactonas sesquiterpénicas se han establecido las siguientes premisas<sup>12</sup>:

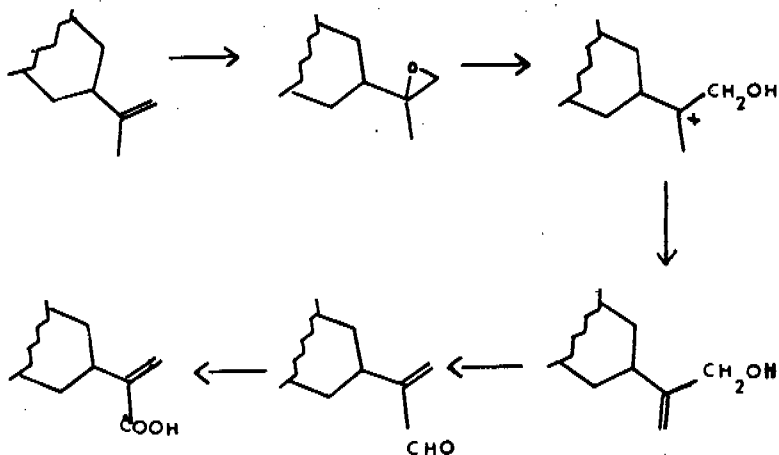
a) La ciclización del farnesol con la formación de un ciclo decadieno inicial:



b) Los cierres estereoespecíficos de anillos catalizados por ácidos permiten la formación de esqueletos de eudesmano y guaiano:

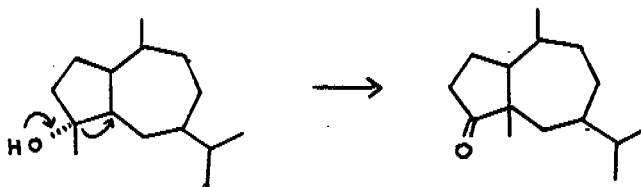


c) La epoxidación de dobles ligaduras es el primer paso en el cierre oxidativo de anillos:



d) El oxígeno en otras posiciones de las lactonas sesqui terpénicas probablemente se origina de la epoxidación de dobles enlaces ó introducción directa de agua.

e) Las migraciones intramoleculares como en el caso de las pseudoguaianólidas son postuladas de la siguiente forma:



El centro catiónico que inicia esta transposición podría en principio localizarse en C-5, C-I ó C-10.

Química de las Lactonas Germacranólidas:

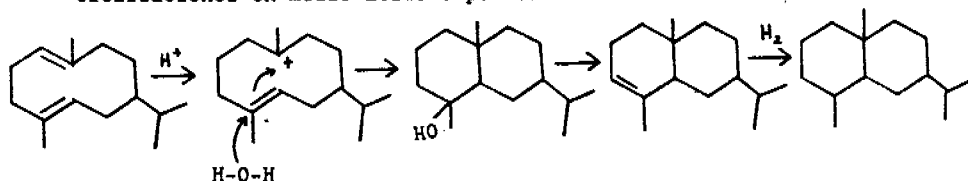
La elucidación de la estructura de estos compuestos se inició hace algunos años con la ayuda de métodos químicos como la ciclización en medio ácido para producir derivados del naftaleno, ozonólisis e identificación de los productos, hidrogenación, hidrólisis, oxidación etc. además de la ayuda de métodos espectroscópicos como IR, RMN, UV, DC, EM, rayos X etc.

La conformación del anillo de 10 miembros se ha discutido en términos de reacciones químicas:

Transposición de Cope<sup>I3</sup>, reacción sigmatrópica (3,3)



Ciclizaciones en medio ácido  $\delta$  por calentamiento<sup>I4</sup>



Dentro de los métodos espectroscópicos que han contribuido a la elucidación de la estructura del esqueleto de germacrano encontramos:

a) Efectos electrónicos transanulares: espectros de UV anómalos con aumento de intensidad de señales probablemente debido a la geometría del anillo de ciclodecadieno que permite una deslocalización de electrones entre dobles enlaces adyacentes pero no conjugados (conjugación a través del espacio<sup>I5</sup>)

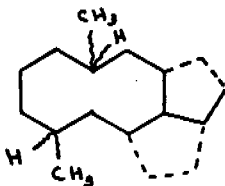
b) El uso del efecto nuclear Overhauser en RMN<sup>I6</sup>



c) El análisis con rayos X de derivados adecuados<sup>17</sup>.

Aunque recientemente se ha establecido que ciertos sesquiterpenos con estructura de germacrano pueden coexistir en más de una conformación y que ésta es afectada por factores externos como la temperatura.

Los estudios de dicroísmo circular y dispersión rotatoria óptica de las lactonas sesquiterpénicas realizadas por W. Stocklin y colaboradores<sup>18</sup> han permitido proponer, partiendo de la posición a la que está cerrada la lactona la estereoquímica de la misma en función al signo del efecto Cotton observado de la manera siguiente:



Signo del efecto Cotton de la transición  $n \longrightarrow \pi^*$  del cromóforo  $\alpha$  metilen -  $\gamma$  - lactona:

Posición	Fusión del anillo	Cis	Trans
	C-6		+
C-8		-	+

Las predicciones para esta regla funcionaron para 34 de 41 lactonas estudiadas, aunque la presencia de otro cromóforo en la misma absorción impide la determinación.

Para eliminar estos problemas Snatzke y Suchy<sup>19</sup> han utilizado derivados tipo pirazolina de  $\alpha$  metilen -  $\gamma$  - lactonas y, para las fusiones cis que fueron las estudiadas el signo del efecto Cotton propuesto correlacionaba en todos los casos.

Por otra parte Sameks<sup>20</sup> determina la estereoquímica de lactonas  $\alpha$ - $\beta$  no saturadas y con un metileno exocíclico, basado en los acoplamientos alílicos a distancia de los protones del exometileno; no se han encontrado posteriores comprobaciones a este estudio.

Desde el punto de vista sintético poco se ha hecho en relación a las lactonas sesquiterpénicas dada su complejidad, aunque han servido de estímulo para generar rutas de síntesis de  $\alpha$  metilén lactonas<sup>21</sup>, los trabajos existentes generalmente parten de estructuras naturales que modifican.<sup>22</sup>

### Actividad Farmacológica.

Desde el punto de vista biológico el estudio de estos "principios amargos" de origen vegetal ha adquirido gran interés debido a las múltiples acciones farmacológicas de las lactonas sesquiterpénicas.

A principios de este siglo se encuentran en la literatura informes de acciones de lactonas insaturadas como<sup>23</sup>:

- 1.- Inhibidores selectivos de crecimiento de tejidos animales.
- 2.- Antibióticos.
- 3.- Inhibidores en la germinación de semillas y en el crecimiento de plantas.
- 4.- Venenos de peces y actividad insecticida.
- 5.- Actividad cardiaca.
- 6.- Antihelmínticos, hemorrágicos etc.

La actividad citotóxica y la capacidad de inhibir el crecimiento de tumores ha sido motivo de la formación de grupos especializados en mecanismos de acción y relación estructura-actividad. Es así como el grupo de M. Kupchan y colaboradores<sup>24</sup> sugiere la actividad de estas  $\alpha$  metilen lactonas como grupos potenciales para reacciones de adición tipo Michael con enzimas y sustancias químicas celulares que contienen grupos tioles, atribuyendo por lo tanto su actividad a la inhibición de reacciones enzimáticas.

En los estudios de relación estructura-actividad se han postulado las siguientes premisas para un máximo de actividad citotóxica<sup>25</sup>:

- a) la presencia de una  $\alpha$ -metilen -  $\gamma$  - lactona
- b) la  $\alpha$  metilen lactona exocíclica presenta más actividad que la endocíclica.
- c) La actividad biológica es aumentada por la presencia de otros grupos  $C=O$   $\alpha$ - $\beta$ -no-saturados (tipo éster, enona etc).

- d) la substancia debe dar positiva una reacción tipo Michael con compuestos que contienen grupos SH (principalmente cistatina).
- e) La actividad citotóxica aumenta proporcionalmente a la lipofili-  
cidad.

Estos estudios se han llevado a cabo utilizando técnicas in vitro, con líneas celulares de carcinoma humano de nasofaringe (KB) además de inhibición de crecimiento de coleóptilos.

PARTE TEORICA

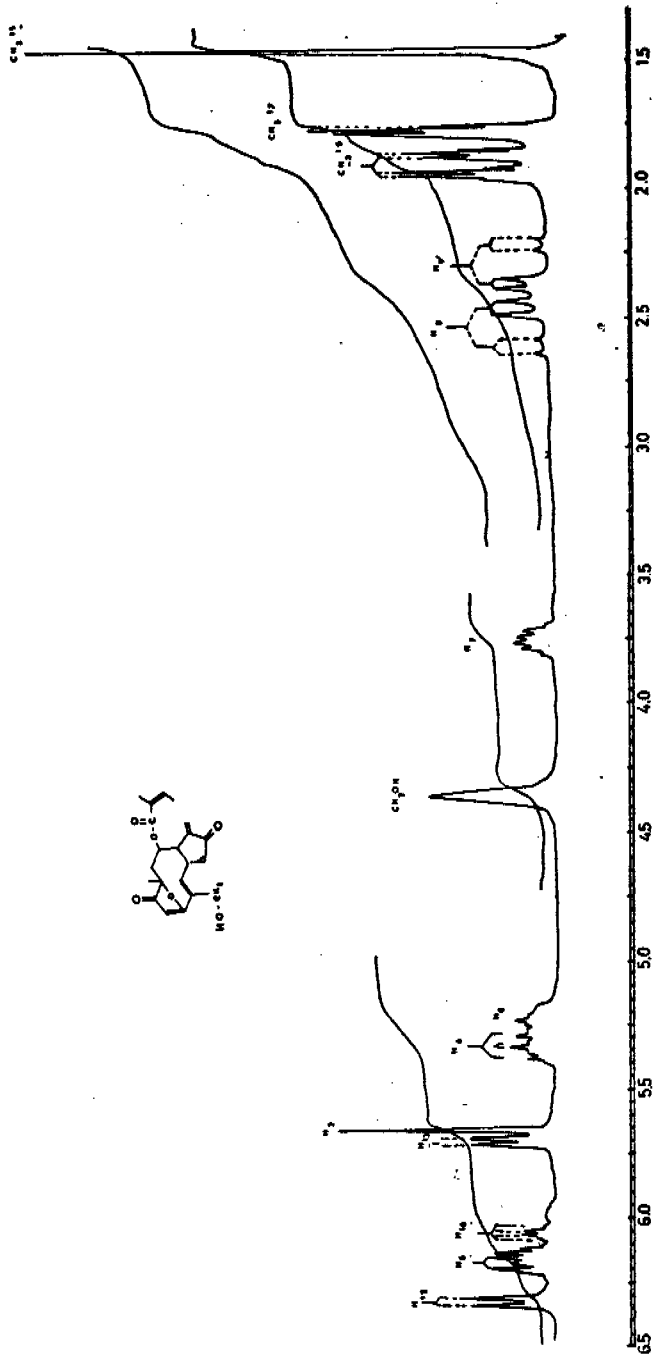
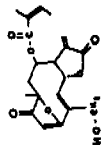
El estudio de las lactonas sesquiterpénicas en la familia de las compuestas tiene antecedentes en los trabajos de J. Romo, A. Romo de Vivar<sup>14</sup>, W. Herz<sup>4</sup>, T. Mabry<sup>26</sup> etc. En el presente trabajo se describe el aislamiento y determinación de la estructura de 2 lactonas de Viguiera buddleiaeformis.

La Budleina A:  $C_{20}H_{22}O_7$  que se encuentra en mayor proporción tiene un  $pf = 106-108^{\circ}C$ ;  $[\alpha]_D = -82.33^{\circ}$ . Contiene una  $\gamma$  lactona conjugada con un metileno exocíclico (bandas en IR a  $1760, 1650\text{ cm}^{-1}$ ) y dobletes característicos en RMN a  $5.70\text{ ppm}$  ( $1H, J=2\text{ Hz}$ ) y  $6.30\text{ ppm}$  ( $1H, J=2\text{ Hz}$ ). El espectro de masas muestra los siguientes picos (espectro # 2): ión molecular a  $m/e$  374; el pico base se encuentra en  $m/e$  83 ( $CH_3CH=C(CH_3)C\equiv O^+$ ) seguido en intensidad por un pico a  $m/e$  55. Estas fragmentaciones son típicas de ruptura de ésteres de ácidos tíglico, angélico o seneciólico<sup>27</sup>.

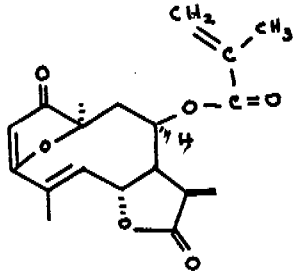
Los ácidos tíglico y angélico tienen un protón  $\beta$  cis al carbonilo en el primero y trans el segundo, el ácido seneciólico solo tiene un protón  $\alpha$ . El espectro de resonancia de budleina A (Espectro # 1) muestra la señal para este protón centrada a  $6.02\text{ ppm}$  (cuadruplete) que es un desplazamiento típico del grupo angeloxi<sup>27</sup>; para el tíglico el desplazamiento aparecería a  $7.0\text{ ppm}$ <sup>28</sup>. El espectro de masas muestra una señal a  $m/e$  274 (M-100 pérdida del ácido) y en RMN metilos vinílicos a  $1.90\text{ ppm}$  (3H, doblete de doblete  $J=2\text{ Hz}$ ) y  $1.76\text{ ppm}$  (3 H doblete de doblete  $J=1.5\text{ Hz}$ ) por lo que podemos añadir a nuestra estructura la presencia de un éster angélico además de la lactona.

El IR del compuesto I (Budleina A, espectro # 3) muestra una banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$  (banda para OH) y en RMN aparece una señal a  $4.36\text{ ppm}$  (2 H, singulete) que correspondería a los protones base del alcohol y por el desplazamiento deberían ser alílicos, ahora bien: cilicarina, calaxina y woodhousina (Fig I) mues

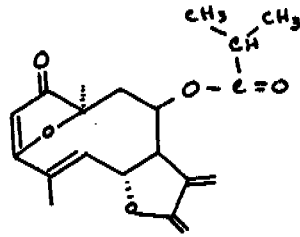
BUDLEINA A (I)



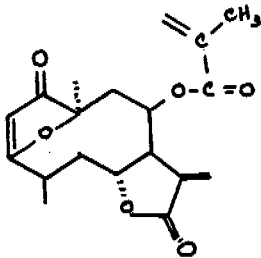
ESPECTRO # I



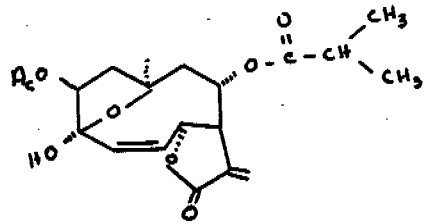
CILIARINA



GALAXINA



ZEXBREVINA



WOODHOUSINA

FIG I



tran una señal simple para metilo vinílico que no aparece en el espectro de Budleina A, por lo que podemos concluir que en C-4 se encuentra el CH<sub>2</sub>-OH y la doble ligadura cerrada en C-4 unida a C-5 ya que la resonancia muestra un protón vinílico como multiplete centrado en 6.17 ppm (IH, J = 4 y J = 1.5 Hz).

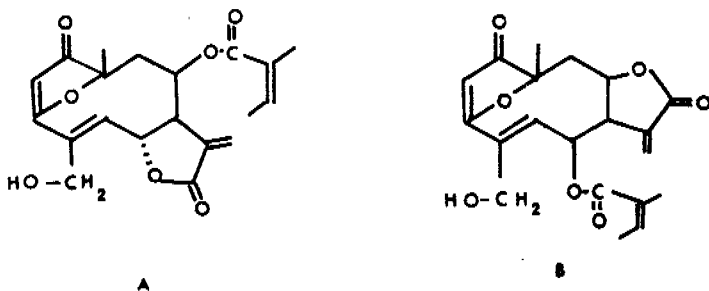
La budleina A tiene un sistema 3-(2H)-furanona conjugado con una doble ligadura, como lo indica la absorción en U.V. a  $\lambda$  266 nm,  $\epsilon = 10,000$  (Espectro # 4); absorción similar es observada en calaxina y ciliarina<sup>29</sup>; este hecho comprueba la conjugación del doble enlace en C-4 ya que zexbrevina que tiene un sistema 3-(2H)-furanona pero no conjugado con C-4 muestra absorción a  $\lambda$  menor (259).

Se encuentra en U.V. una absorción adicional a 215 nm,  $\epsilon = 20,800$  (debida a la suma de los cromóforos éster y lactona); el puente de oxígeno de la 3 (2H) furanona deberá estar formado por C-3 y C-10 del esqueleto de germacranólida ya que el metilo en C-10 aparece como un singulete a 1.45 ppm (3H).

Dos señales complejas sobrepuestas centradas a 5.33 y 5.23 ppm (IH cada una) corresponden a los protones C-6 y C-8.

De esta discusión podemos asignar a budleina A la estructura A, aunque aún queda la alternativa B (fig 2), que hasta este punto de la discusión no se puede descartar.

Fig. 2



De las tres lactonas germacranólidas de tipo 3(2H)-furanona descritas en la literatura (calaxina, zexbrevina y ciliarina) todas contienen un cierre de lactona a C-6 lo que hace la estructura A más probable y ésta se confirmó de la manera siguiente:

La señal compleja centrada a 5.33 ppm (1H) se atribuyó al protón alílico base de la lactona ya que al hidrogenar catalíticamente se desplazó la señal a campo más bajo (4.77 ppm) que es señal típica de base de lactonas, lo que denota sin lugar a dudas el cierre de lactona a 6.

Una señal compleja a 3.75 ppm (1H) se asignó al protón en C-7<sup>30</sup>; un desplazamiento químico muy bajo para un protón alifático (Los modelos Dreiding muestran que el H está en la vecindad del puente de oxígeno entre C-3 y C-10 lo que explica el desplazamiento paramagnético del mismo. La señal compleja centrada a 2.40 ppm (2H) parte AB de un sistema ABX se asignó a los protones no equivalentes en C-9. Cuando se irradió el H en C-8 el sistema sufre varias modificaciones (Espectro # 5):

El H en C-7 (3.75 ppm) se convierte en un doblete ancho por su acoplamiento con el H en C-6 y el acoplamiento alílico con el metileno exocíclico.

El sistema ABX se convierte en un sistema AB típico para dos protones no equivalentes en C-9.

Una serie de derivados han permitido apoyar la presencia y localización de nuestros grupos funcionales (Fig 3):

La budleina A por hidrogenación catalítica dió una mezcla de compuestos debido a la presencia de 4 dobles enlaces y a la posibilidad de una hidrogenólisis del alcohol alílico. Después de purificar la reacción se obtuvo tetrahidrobudleina A (II) en bajos rendimientos, esta sustancia contiene la entidad 3(2H) furanona y el éster angélico (bandas en IR a 1710, 1650  $\text{cm}^{-1}$ ) en EM el pico base a m/e 83 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{O}^+$ ). El protón base de la lactona (C-6) aparece a 4.77 ppm (Espectro #6), la saturación

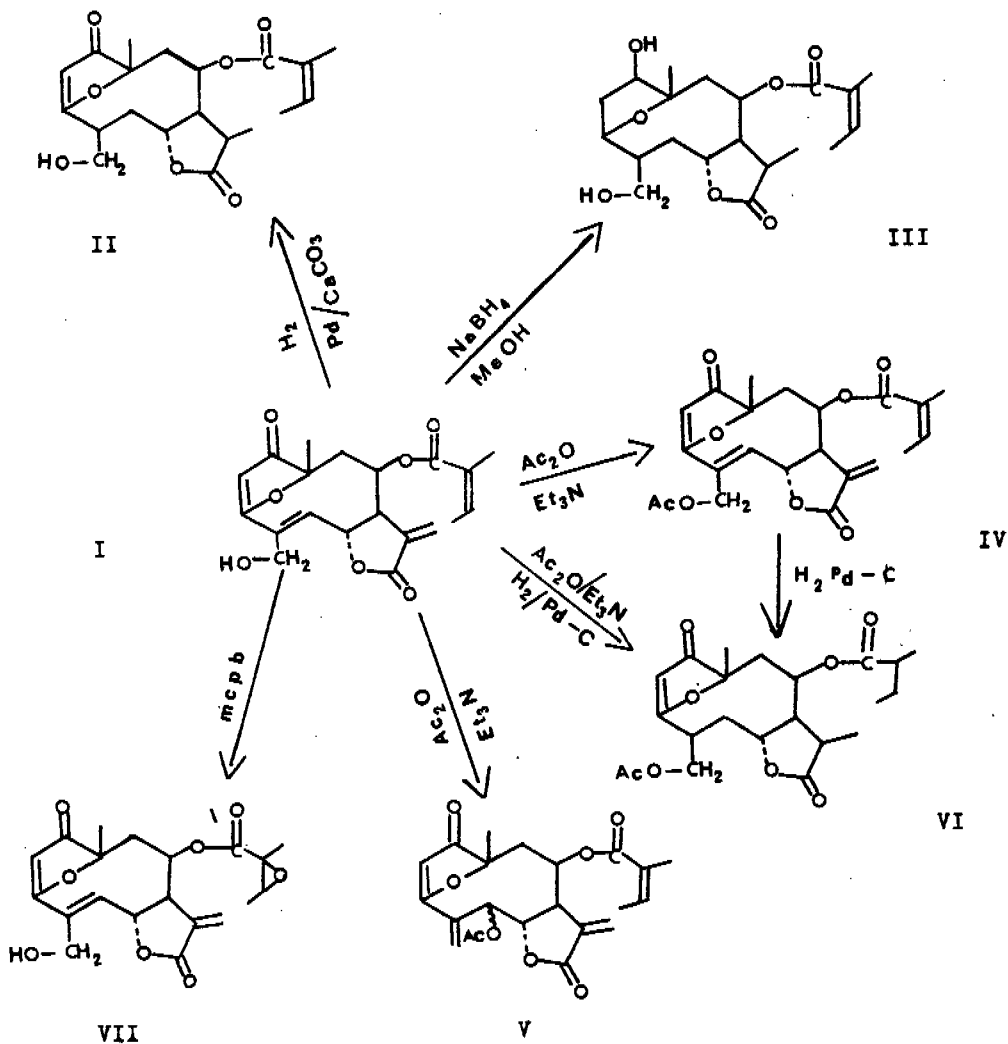


Fig 3

del metileno exocíclico se manifiesta por la ausencia de protones vinílicos a bajo campo.

La reducción con borohidruro de sodio del compuesto I produjo octahidrobudleína A (III) (espectro # 7) en el cual el C=O en C-I y los dobles enlaces en C-2, C-4 y C-II se han reducido; la doble ligadura del éster permanece intacta como lo indica el IR (bandas a 1710, 1650  $\text{cm}^{-1}$ ) y la señal compleja a 6.0 ppm (1H) del protón vinílico del éster. El multiplete a 4.5 ppm se adjudica al protón base de la lactona en C-6 y la señal correspondiente a la base del angelato no se modifica (5.23 ppm).

El acetato de budleína A con piridina-anhidrido acético no daba el producto deseado, por lo que se modificó el medio, usando trietilamina; se obtuvo IV cuyo espectro de resonancia (Espectro # 8) muestra un singulete (3H) a 2.15 ppm, indicativo del grupo acetoxi, la señal a 4.36 ppm (2H) que se había asignado a los protones base del alcohol se ha desplazado a 4.85 (protones base del acetato). El EM muestra pico base a m/e 83 y M-AcOH a m/e 356

El acetato de budleína A (IV) fue sometido a hidrogenación catalítica a 52 lbs/in<sup>2</sup> sobre Pd/C, obteniéndose 3 compuestos de los cuales se purificó el acetato de hexahidrobudleína A (VI). En la región de los protones vinílicos (Espectro #9) este compuesto mostraba solo la señal correspondiente al H-2 indicando completa saturación de C-4, C-II y el doble enlace del angelato. El protón a C-6 base de la lactona como ya no es más alílico se desplaza a campo bajo (4.6 ppm) que es un desplazamiento químico característico de lactonas de este tipo. El sistema 3-(2H)-furanona como se indica por las bandas de IR a 1590 y 1710  $\text{cm}^{-1}$  se conserva, y el grupo acetato aparece como un singulete (3H) a 2 ppm (la hidrogenólisis de este grupo no se efectuó en estas condiciones 50)

El acetato de transposición alílica de budleína A (V) se obtuvo cuando se aumentó el tiempo de reacción de la acetilación anterior. El producto muestra en resonancia (Espectro # 10)

señales a 6.05 y 6.30 ppm (4H) de los metilenos exocíclicos de la lactona y de C-4, y una señal (singulete) a 5.90 ppm de el H de C-5 base del acetato alílico; la base de la lactona en C-6 se encuentra ahora en 4.7 ppm (no es más alílica) y muestra solo un doblete debido a que la nueva doble ligadura formada en C-4 causa que la conformación de la molécula cambie de modo que H-5 y H-6 formen un ángulo de  $90^\circ$  por lo que no hay acoplamiento ( $J=0$ ); a su vez C-7 aparece en 4.2 ppm, los demás desplazamientos son similares al acetato IV.

La budleina A se sometió a una epoxidación con ácido meta cloro perbenzoico, dando el compuesto VII (Espectro #II) que muestra en resonancia desplazamiento de los metilos del anel a campo alto (no son más metilos vinílicos), el  $\text{CH}_3 \alpha$  al  $\text{C}=\text{O}$  (singulete) a 1.5 ppm y el  $\text{CH}_3 \beta$  al  $\text{C}=\text{O}$  es un doblete en 1.3 ppm  $J=5$  Hz, el protón vinílico del éster ya no aparece en la región de vinílicos del espectro sino que muestra una señal centrada a 3.1 ppm (cuadruplete,  $J=4$  y  $J=5$  Hz), estos hechos indican que la epoxidación se efectuó solo sobre la doble ligadura del éster y no atacó la doble ligadura en C-4 como ocurrió en el caso de la woodhousina<sup>30</sup>.

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE BUDLEINA A Y SUS DERIVADOS\*

	I	II	III	IV	V	VI	VII
H-2	5.65	5.65	2.0	5.65	5.65	5.65	5.80
H-5	6.17	<u>1.0</u>	2.0	6.17	<u>5.90</u>	<u>2.0</u>	6.17
H-6	5.33	4.77	<u>4.50</u>	<u>5.33</u>	<u>4.70</u>	<u>4.60</u>	5.33
H-7	3.75	<u>2.0</u>	<u>2.0</u>	<u>3.75</u>	<u>4.20</u>	<u>2.0</u>	3.75
H-8	5.23	5.23	5.23	5.23	5.23	5.23	5.23
H-9 <sup>a, b</sup>	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
H-13 <sup>a, b</sup>	5.70	<u>CH<sub>3</sub> 1.3</u>	<u>CH<sub>3</sub> 1.3</u>	5.70	6.05	<u>CH<sub>3</sub> 1.3</u>	5.70
	6.30			6.30	6.30		6.30
H-14	4.36	<u>4.00</u>	<u>4.00</u>	<u>4.85</u>	6.05	<u>4.93</u>	4.40
CH <sub>3</sub> -15	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45	1.45
H-16	6.02	6.02	6.02	6.02	6.02	2.0	<u>3.10</u>
CH <sub>3</sub> -17	1.90	1.90	1.90	1.90	1.90	<u>1.0</u>	<u>1.50</u>
CH <sub>3</sub> -18	1.76	1.78	1.76	1.76	1.76	<u>1.2</u>	<u>1.3</u>
CH <sub>3</sub> -Ac	-	-	-	<u>2.15</u>	<u>2.10</u>	<u>2.20</u>	-

\* Los desplazamientos se dan en ppm, se subrayaron las modificaciones en desplazamiento de las señales respecto al compuesto original.

La estereoquímica de budleina A se estableció calculando los ángulos en base a las constantes de acoplamiento (tabla II)

En los compuestos I, II, III, y IV la señal correspondiente a H-7 tiene un desplazamiento químico anormal (3.72 ppm) indicando que este protón se encuentra cercano al oxígeno del heterociclo furánico.

Si se asume que la cadena en C-7 es  $\beta$ , en función a los estudios de todas las lactonas sesquiterpénicas de estereoquímica conocida, entonces se requiere que el protón en C-7 se encuentre orientado a  $\alpha$ . El metilo en C-10 deberá ser  $\alpha$  también y la incorporación de una doble ligadura en C-4 deberá ser cis (ya que si la doble ligadura fuese trans en C-4 no sería posible construir el modelo Dreiding).

El ángulo diedro calculado para  $C_{6-7} = 118^\circ$  corresponde a un cierre de lactona trans, además que la  $J_{6-7} > 3$  Hz coincide con la regla de Z. Samek<sup>20</sup> para cierre trans de lactonas, el ángulo calculado es el mismo observado para Zexbrevina que también tiene cierre trans; los modelos Dreiding permiten armar perfectamente esta estructura propuesta.

La configuración de la función oxigenada en C-8 se encontró  $\alpha$  ya que la budleina A y la zexbrevina tienen idénticos ángulos diedros<sup>31</sup>.

Por lo tanto la estructura y estereoquímica más probable para budleina A deberá ser como se muestra en la figura 4.

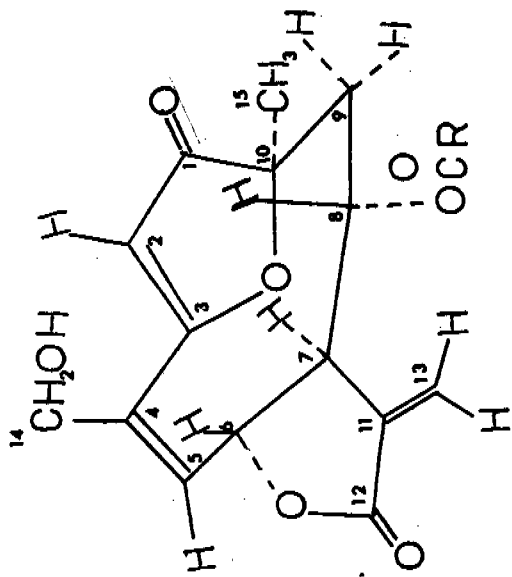
Determinación de los ángulos de Budlefa A en función de las constantes de acoplamiento.

H	$\delta$ ppm	multipl.	$J_{\text{Hz}}$	$\chi$
H-2	5.65	s		
H-5	6.17	t,d	$J_{5,14} = 1.$	
H-6	5.33	m	$J_{6,7} = 4.5$ $J_{5,6} = 4.0$	$47^\circ$ <u><math>8</math></u> <u><math>118^\circ</math></u> $50^\circ$ <u><math>8</math></u> <u><math>120^\circ</math></u>
H-7	3.75	m	$J_{7,13} = 2.8$ $J_{7,13} = 3.0$	
H-8	5.23	m	$J_{8,9} = 5.5$ $J_{8,9} = 4.0$ $J_{7,8} = 2.0$	<u><math>42^\circ</math></u> <u><math>8</math></u> $125^\circ$ <u><math>50^\circ</math></u> <u><math>8</math></u> $120^\circ$ $63^\circ$ <u><math>8</math></u> <u><math>110^\circ</math></u>
H-9	2.51	d,d	$J_{9,9'} = 15$	
H-9'	2.32	d,d		
$^{14}\text{CH}_2\text{-O}$	4.36	d,t		
$^{15}\text{CH}_3$	1.48	s		
H-16	6.08	q,q	$J_{16,17} = 1.5$ $J_{16,18} = 7$	
$^{17}\text{CH}_3$	1.91	q,d		
$^{18}\text{CH}_3$	1.78	m		

Para cada valor de J existen 2 ángulos posibles el ángulo subrayado marca el más probable con la estructura formada en modelos Drieding.

TABLA II





BUDLEINA A

Fig 4

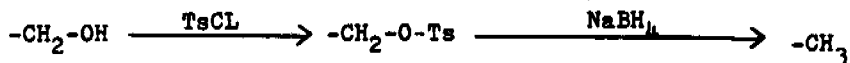
Para apoyar la estructura propuesta químicamente se intentaron varios caminos que no dieron resultados óptimos:

I.- Se intentó convertir el  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  en  $\text{CH}_3$  para relacionar con germacranólidas conocidas (ciliarina, calaxina) para ésto se efectuaron hidrogenaciones (hidrogenólisis) a presión normal bajo las siguientes condiciones:

- a)  $\text{PtO}_2$  / ácido acético / ácido perclórico<sup>32</sup>
- b)  $\text{Pd/C}$  10% /  $\text{AcOEt}$ <sup>33</sup>
- c)  $\text{Pd} / \text{CaCO}_3$  10% /  $\text{AcOEt}$ <sup>34</sup>
- d)  $\text{PtO}_2$  /  $\text{BaSO}_4$ <sup>30</sup>

todas estas reacciones mostraron una serie de manchas (6-8) con  $R_f$  muy parecidos, por lo que se cromatografiaron en una columna de  $\text{SiO}_2$  y benceno-cloroformo 80:20 como eluyente, se obtuvieron 23 mg de un producto cristalino  $pf = 135^\circ \text{C}$  que en resonancia no muestra señal para  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ . Debido a los bajos rendimientos se decidió no continuar esta ruta.

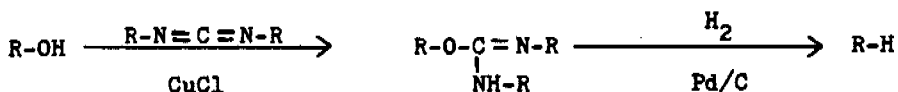
II.- En un segundo intento se siguió la secuencia siguiente:



el tosilato se trató de preparar por varios métodos<sup>34,36</sup> en todos los casos se obtuvo como producto de reacción u na mezcla. Cuando se purificaba por cromatografía se recuperaba materia prima, por lo que se concluye que el tosilato de budleina A es inestable a temperatura ambiente.

Como las tosilaciones sobre el producto original no funcionaban se efectuó la tosilación sobre producto de reducción (octahidrobudleina A) con el objeto de eliminar posteriormente el tosilato con Ni raney<sup>37</sup>; en la reacción no hay materia prima pero como hay dos alcoholes se obtienen mezclas con rendimientos muy bajos.

III.- Basándose en la misma idea de convertir el  $\text{CH}_2\text{-OH}$  en  $\text{CH}_3$  se preparó la carbodiimida de budleina A<sup>39</sup>, que después se sometió a hidrogenación:



Se obtiene un producto que en placa muestra dos manchas, el IR muestra banda doble a  $3500 \text{ cm}^{-1}$  indicando la formación de carbodiimida, el producto de la reacción se hidrógenó y se obtuvo una mezcla de productos que no se pueden separar.

IV.- Hidrólisis de budleina A: se encuentran en la literatura datos acerca de hidrólisis selectivas del grupo éster con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en metanol, produciendo alcoholes libres pero en muy bajos rendimientos (1,2%)<sup>38</sup>.

V.- Pirazolinas de budleina A:

Uno de los derivados que se preparan comunmente sobre germa cranólicas son las pirazolinas<sup>40</sup>, en nuestro caso la reacción no fué muy afortunada debido a que tenemos varias insaturaciones  $\alpha$  a un carbonilo que reaccionaron con el diazometano, por placa preparativa se separaron 3 fracciones:

A, pf = 100-108° C ; B, pf = 138-158° C y C, pf = 110-116° C.

VI.- La oxidación aliflica de budleina A con  $\text{MnO}_2$ <sup>41,42</sup> a temperatura ambiente por 18 horas sólo produjo materia prima recuperada.

VII.- Otra reacción común para éstos sistemas consiste en la saturación de la doble ligadura II,12 con amalgama de aluminio, en nuestro caso en las condiciones de reacción encontradas en la literatura se recupera materia prima<sup>43</sup>.

VIII.- Producto de adición de Michael:

Como se comentó en la introducción, una de las condiciones principales para que una lactona sesquiterpénica tenga actividad farmacológica consiste en la formación de un aducto tipo Michael; una prueba realizada para este sistema utiliza dimetil-amina como adendo<sup>44</sup>.

Para esto se sometió a reacción budleina A con dimetil-amina, la resonancia del producto crudo muestra adición de la dimetil-amina en las posiciones  $\beta$  de la  $\alpha$ -metilen-lactona y del éster angélico; el producto no cristalizó.

## ESTRUCTURA DE BUDLEINA B.

De las fracciones más polares de la cromatografía se obtuvo en muy bajo rendimiento una segunda lactona germacránida: Budleina B (VIII)  $C_{15}H_{20}O_4$   $pf = 162-170^{\circ}C$   $[\alpha]_D = 3.14^{\circ}$ .

Este compuesto contiene una  $\gamma$  lactona conjugada con un metileno exocíclico como lo indican las bandas en IR (Espectro # I2) a  $1765, 1665\text{ cm}^{-1}$  y los dobletes característicos en resonancia (Espectro # I3) a  $5.60\text{ ppm}$  ( $J = 1.5\text{ Hz}$ ) y  $6.30$  ( $J = 2\text{ Hz}$ ).

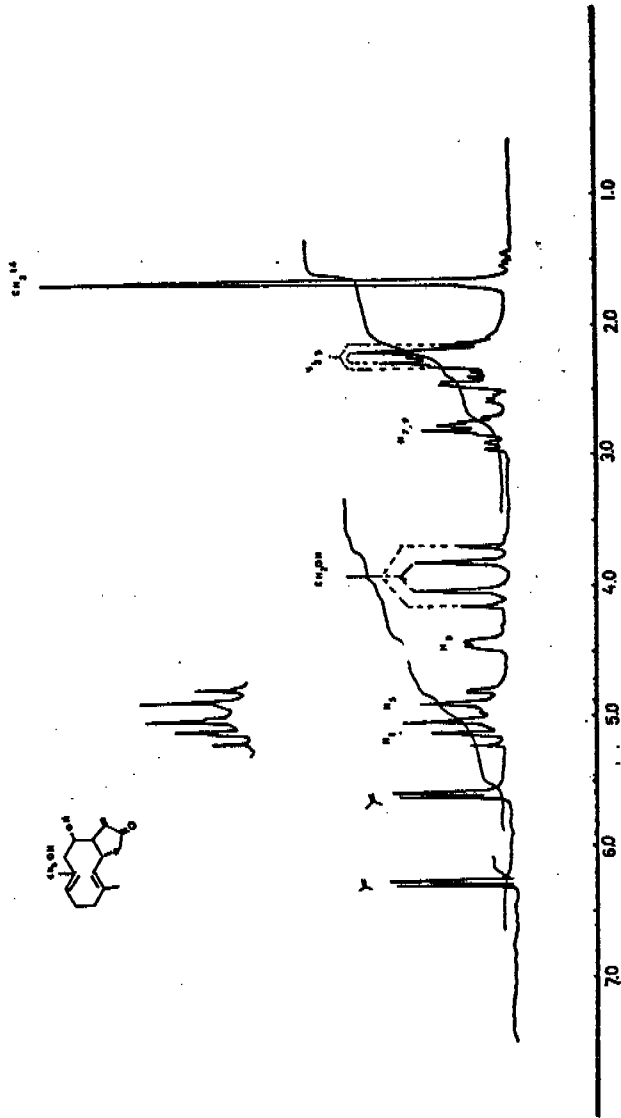
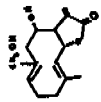
La budleina A contiene dos oxhidrilos, banda en IR muy intensa a  $3400\text{ cm}^{-1}$ ,  $1050\text{ cm}^{-1}$  y  $1150\text{ cm}^{-1}$  (forma un diacetato).

El espectro de RMN de budleina B muestra las siguientes señales: un doblete centrado a  $1.68\text{ ppm}$  ( $3H, J = 1.0\text{ Hz}$ ) que indica la presencia de un metilo vinílico; una señal compleja centrada a  $2.28\text{ ppm}$  ( $5H$ ) que se adjudica a los protones en C-2, C-3 y C-9. Los protones en C-7 aparecen como una señal compleja a  $-2.82\text{ ppm}$ . El sistema AB centrado a  $3.9\text{ ppm}$  ( $2H, J = 1\text{ Hz}, J = 5\text{ Hz}$ ) indica la presencia de un hidroximetileno en C-10. El doblete de dobletes centrado a  $4.85\text{ ppm}$  ( $1H, J = 4\text{ Hz}$  y  $J = 1\text{ Hz}$ ) se asigna al protón vinílico en C-5. Los protones alílicos en C-6 aparecen como un cuadruplete asimétrico centrado a  $5.00\text{ ppm}$  y parcialmente sobrepuestos con la señal a  $5.15\text{ ppm}$  que corresponde al protón vinílico en C-1.

Por los datos iniciales, varias estructuras podrían proponerse para Budleina B (A - G fig 5); aunque las estructuras de la C a la G se pueden rechazar instantáneamente ya que la base del alcohol secundario sería un carbón alílico y en resonancia no hay ningún protón con un desplazamiento de este tipo.

Hasta este punto no es posible decidir entre A y B (figura 5). Cuando la budleina B se acetiló, el diacetato de budleina B resultó idéntico con la zexbrevina D (compuesto aislado de Zexmenia brevifolia)<sup>45</sup>, por lo tanto la estructura de budleina B corresponde a la asignada como A (VIII). Fig. 7 Espectros #14 ss.

BUDLEINA B (VIII)



Espectro # I3

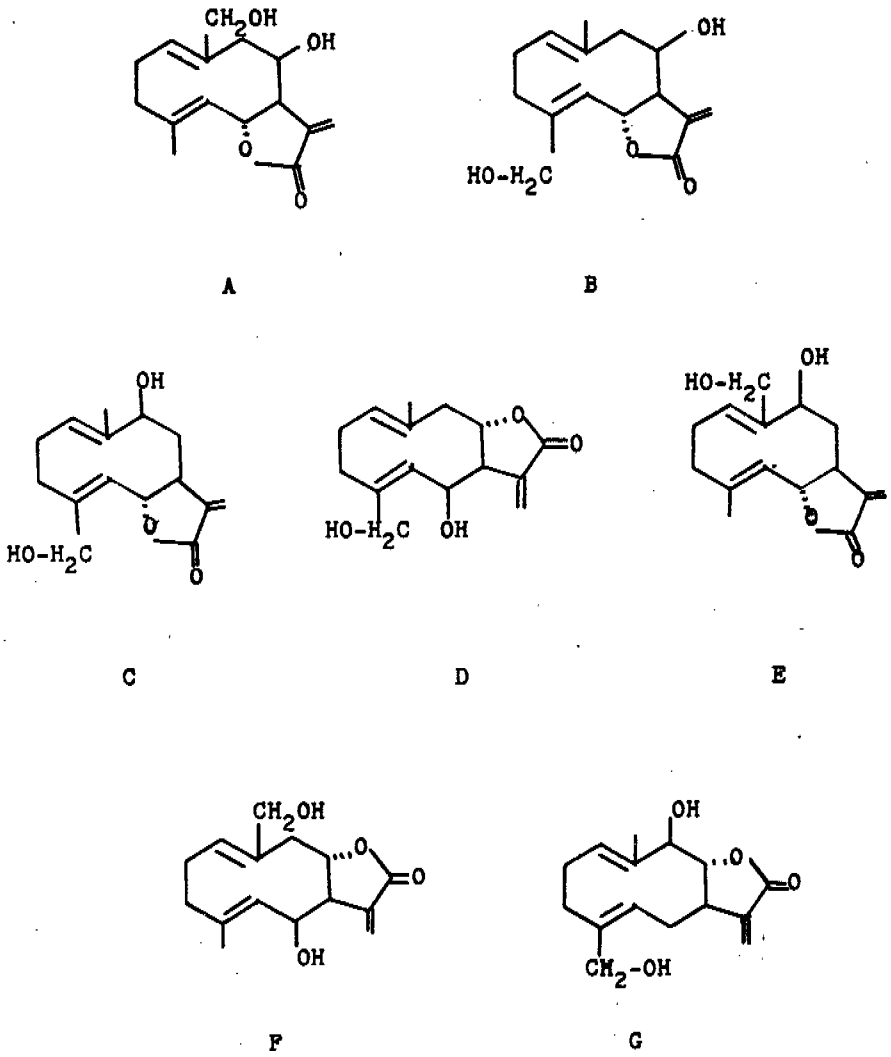


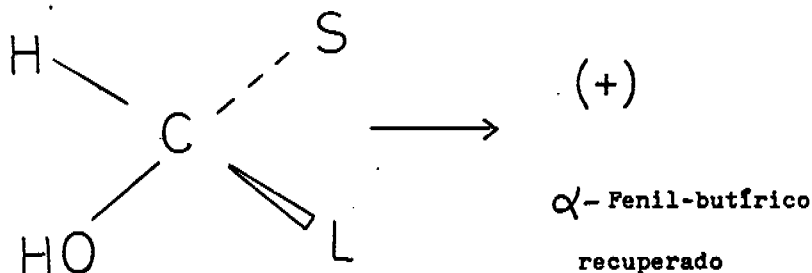
Fig 5

La estereoquímica en C-8 de budleina B se estableció por el método desarrollado por Moreau<sup>46</sup> para la determinación de la configuración de centros asimétricos que contienen un alcohol secundario.

Se ha observado que el alcohol secundario en carbonos asimétricos en esteroides<sup>47</sup> reacciona selectivamente en la presencia de un exceso de anhídrido- $\alpha$ -fenil-butírico racémico. Esto es, la cantidad de ácido (+) contra ácido (-) que se unía al esteroide se relacionaba directamente a la configuración absoluta del sitio de reacción.

El grado de especificidad de la reacción fué de hecho determinada por la actividad óptica del ácido- $\alpha$ -fenil-butírico recuperado de la reacción.

Si el ácido- $\alpha$ -fenil-butírico recuperado es dextrorrotatorio (+), entonces la configuración absoluta del alcohol ésta representada por la forma R, como se muestra en el siguiente esquema, en el que L representa el grupo más grande y S al más pequeño:



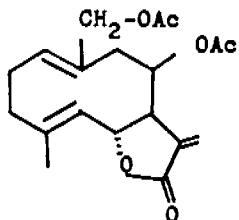
Quando la budleina B se sometió a reacción con un exceso de anhídrido - fenil-butírico racémico<sup>48</sup> un ácido levorotatorio se extrajo de la solución de reacción.



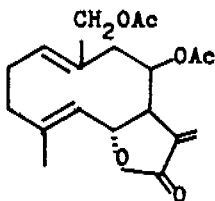
Basado en el método de Horeau, el centro asimétrico en C-8 deberá tener la configuración absoluta S; por lo tanto el grupo OH en 8 deberá tener una orientación  $\alpha$  ecuatorial, según se observa al construir el modelo correspondiente.

De lo dicho anteriormente se establece que la estructura y estereoquímica de Budleina B corresponde a la fórmula VIII, Fig 6

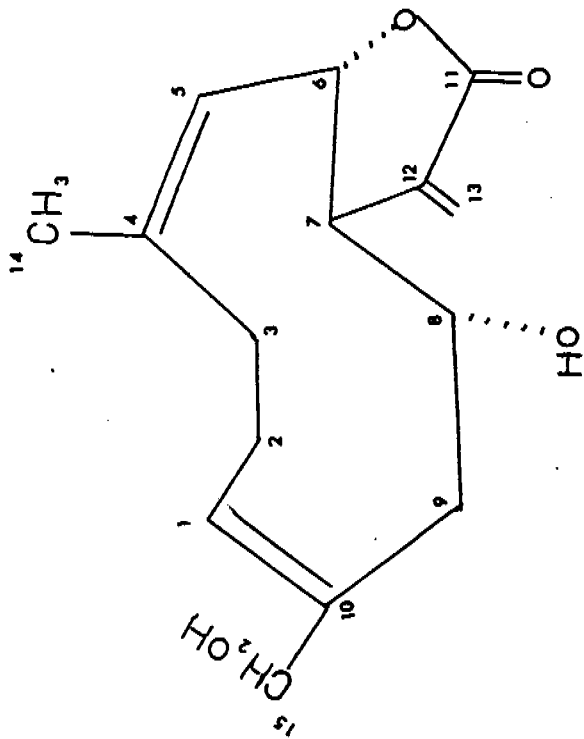
Fig. 7



ZEXBREVINA D



DIACETATO DE BUDLEINA B



BUDLEINA B

Fig 6

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fischer Jones, sin corrección de termómetro.

Los Espectros de Infrarrojo fueron obtenidos en la División de Estudios Superiores de esta Facultad en un aparato Perkin Elmer 337 en las condiciones que cada espectro indica.

Los espectros de Ultravioleta se realizaron en el mismo lugar en un aparato Perkin Elmer 202 en las condiciones indicadas en el espectro respectivo.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se determinaron en el Instituto de Química de la UNAM en un espectrómetro de RMN modelo Varian A-60, los valores se indican en ppm usando tetrametil silano como referencia.

Los espectros de Masas se obtuvieron en el mismo Instituto en un espectrómetro modelo Hitachi-Perkin Elmer RMU-6D.

Las Rotaciones Ópticas se obtuvieron en los Laboratorios Syntex S.A. en un polarímetro Perkin Elmer 24I.

Los Analisis Elementales se determinaron en Dornis und Kolbe, Mikroanalytischen Laboratorium im Max Planck Institut fuer Kohlenforschung.

La Clasificación Botánica de la planta se determinó en el Instituto de Biología de la UNAM.

Aislamiento de Budleina A.-

Vigüera buddleiaeformis (D.C.) Benth et Hook, una planta de la Familia de las compuestas fué colectada en el Km 16 de la carretera México-Toluca en periodos de Septiembre a Noviembre en que se encuentra en floración.

Aproximadamente 10 Kg de planta fueron secados, molidos y extraídos exhaustivamente con etanol caliente; el extracto alcohólico (36 g) fué defecado con tetraacetato de plomo, extraído con cloroformo y secado en la forma usual<sup>34</sup>.

Se montó una columna con 1000 g de sílica gel (SiO<sub>2</sub>) y se eluyeron fracciones con: benceno, cloroformo, acetona en polaridad creciente; todas las fracciones se controlaron por cromatografía en capa fina (CCF), encontrándose en la serie correspondiente a cloroformo:acetona 90:10 (fracciones 61-73) un aceite que cristalizó en éster etílico: 3.65 g de budleina A (I) que se recrystalizaron con acetona-éster isopropílico. Se obtuvieron cristales blancos  $n_D^{20} = 1.06-1.08$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -82.33^\circ$ .

U.V. ;  $\lambda_{max} = 215$ ,  $\epsilon = 20,800$  y  $\lambda_{max} = 266$ ,  $\epsilon = 10,000$

IR: bandas a 3430 cm<sup>-1</sup> (OH), 1770 cm<sup>-1</sup> (lactona) 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O insat, éster) 1660 cm<sup>-1</sup> (doble enlace) 1590 cm<sup>-1</sup> (éster de enol, doble enlace conjugado al C=O) y 890 cm<sup>-1</sup> (metileno).

Analisis Elemental:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> FM 374

C 64.15 % ; H 5.88% ; O 29.94 %

encontrado:

C 64.03 % ; H 5.98% ; O 29.99 %

EM:

ión molecular 374.

Tetrahidro budleina A (II).-

I g de I en 20 ml de metanol con 100 mg de Pd /CaCO<sub>3</sub> se hidrogenó a presión normal durante 5 horas. La solución se filtró, se evaporó a sequedad y se purificó por placa preparativa con cloroformo como eluyente y corrida dos veces. Se obtuvieron 60 mg de tetrahidro derivado muy difícil de cristalizar<sup>34</sup>.  
pf = 33-43° C

U.V. :  $\lambda_{\max} = 220$  ,  $\epsilon = 7000$  y  $\lambda_{\max} = 266$  ,  $\epsilon = 10,700$

I.R. : bandas a 3450 cm<sup>-1</sup>, 1760, 1660, y 1590 cm<sup>-1</sup>.

EM: ión molecular 378

Octahidro budleina A. (III).-

A una solución de 100 mg de I en 8 ml de metanol se añadieron a 0°C y con agitación constante 68 mg de NaBH<sub>4</sub> en 2 ml de metanol, se agitó 60' después de lo cual se acidificó la solución se concentró a presión reducida, se diluyó con 1 ml de agua y se extrajo con cloroformo, el extracto orgánico se lavó secó y evaporó y el residuo se cristalizó de acetato de etilo-hexano; se obtuvieron 77 mg de cristales con pf = 155-158°C que se cromatografiaron por columna con cloroformo-acetona como eluyente. Se obtuvo octahidrobudleina A pf = 164-166°C, <sup>30</sup>  $[\alpha]_D = -168.18^\circ$ .

I.R. : banda muy intensa a 3430 cm<sup>-1</sup>, 1760 cm<sup>-1</sup>, 1720 cm<sup>-1</sup>, 1660 cm<sup>-1</sup> desaparece la banda a 1590.

Analisis Elemental

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub> : 382  
C 62.82% ; H 7.85 % ; O 29.32 %  
encontrado!  
C 62.53 % ; H 7.62 % ; O 29.86 %

EM:

ión molecular 380

Acetato de Budleina A (IV).-

A una solución de 175 mg de I en 2.3 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0.58 ml de trietil amina, 0.23 ml de anhídrido acético y 0.015 ml de piridina, se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas después de lo cual se vertió en agua saturada con cloruro de sodio, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio y agua, se secó y concentró a vacío; se obtuvieron 2 manchas en CCF por lo que se purificó a través de una columna y luego por placa preparativa se obtuvo un aceite que cristalizó de acetato de etilo-hexano <sup>49</sup>. (130 mg)  
pf = 114°-116° C,  $[\alpha]_D^{25} = -78.75$

I.R. : desaparece la banda del alcohol ( $3430\text{ cm}^{-1}$ ) y en la zona de carbonilos se observa banda aproximadamente a  $1740\text{ cm}^{-1}$  (acetato).

EM : ión molecular  $412 \pm 2$

Analisis Elemental :

calculado para  $C_{22}H_{24}O_8$  : 416  
C 63.46 % ; H 5.76 % ; O 30.76 %  
encontrado:  
C 63.37 % ; H 5.88 % ; O 30.69 %

Acetato de Transposición de Budleina A (V).-

A una solución de 175 mg de I en 2.3 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0.59 ml de trietilamina, 0.25 ml de anhídrido acético y una gota de piridina, se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas después de lo cual se lavó con ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio, agua; se secó, se concentró a vacío y se obtuvo un aceite que se purificó por placa preparativa usando acetato de etilo-cloroformo como eluyente. Se obtuvieron 100 mg de un producto que cristalizó en acetato de etilo-hexano.

pf = 160-162°C,  $[\alpha]_D = -135.54$

IR: las mismas bandas del acetato IV

Hexahidro acetato de budleina A.-

800 mg de IV en 20 ml de metanol con 300 mg de Pd/C 10 % se hidrogenaron durante 12 horas a 52 lbs de presión, después de lo cual se filtró el catalizador, se concentró al rotavapor y se obtuvieron 3 manchas en CCF que se separaron por placa preparativa. La fracción más abundante (390 mg) cristalizó de acetato de etilo-hexano-éster isopropílico pf = 75-78°C.

I.R.: desaparece banda de OH (3430  $\text{cm}^{-1}$ ) banda nueva a 1740  $\text{cm}^{-1}$  (acetato), desaparece banda a 1660  $\text{cm}^{-1}$  (dobles enlaces).

Análisis Elemental

Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8$  : 422

C 62.55 % ; H 7.10 % ; O 30.33 %  
encontrado

C 62.60 % ; H 7.06 % ; O 30.40 %

Epoxidación de budleina A (VII).-

200 mg de I con 175 mg de ácido meta cloro perbenzóico recién recristalizado se pusieron en solución clorofórmica a reflujo durante 48 horas después de lo cual se vertió en agua y se lavó con bicarbonato de sodio, se secó, se concentró, se obtuvo una mezcla de productos que se separó en placa preparativa, se obtuvieron 70 mg de VII, pf = 66-69°C<sup>30</sup>.



Aislamiento de Budleina B (VIII).-

De las fracciones 74-80 de el extracto original (eluidas con cloroformo-acetona 80:20) se obtuvo un compuesto que dió coloración roja en placa al revelar con ácido sulfúrico y que cristalizó de acetona-éster etílico; se obtuvieron cristales blancos con  $pf = 162-170^{\circ} C$ , se recrystalizó varias veces, el punto de fusión no mejoró pero dió una sola mancha por TLC en varios sistemas. este compuesto muestra:

$$[\alpha]_D^{20} = +3.14^{\circ}$$

IR: bandas a 3350, 3450 (OH) 1050, 1150  $cm^{-1}$   
1765, 1665  $cm^{-1}$  (lactona)

U.V.  $\lambda_{max} = 224$ ,  $\epsilon = 7200$

EM: ión molecular 264

Analisis Elemental:

calculado para  $C_{15}H_{20}O_4$  264

C 68.28 % ; H 7.55 % ; O 24.27 %

encontrado:

C 68.30 % ; H 7.51 % ; O 24.32 %

Diacetato de Budleina B (IX).-

52.6 mg de budleina B en 0.5 ml de anhídrido acético recién destilado y 0.5 ml de piridina se dejaron a temperatura ambiente durante 14 horas después de lo cual se vertió en agua, se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio y agua, se secó y se concentró al vacío se recrystalizó de acetona-éster isopropílico. Se obtuvieron cristales blancos con  $pf = 149-151^{\circ} C$ , este compuesto muestra bandas en IR y señales en RMN idénticas a las informadas por A. Romo de Vivar para Zexbrevina D<sup>45</sup> (la budleina B es el producto desacetilado de Zexbrevina D)

$$[\alpha]_D = - 13.03$$

Analisis Elemental:

calculado para  $C_{19}H_{24}O_6$  : 348  
C 65.50 % ; H 6.90 % ; O 27.60 %  
encontrado:  
C 65.38 % ; H 6.82 % ; O 27.47 %

Estereoquímica del alcohol de Budleina B.-

133 mg de budleina B con 464 mg de anhídrido  $\alpha$ -fenil-butírico racémico se disolvieron en 5 ml de piridina y se dejaron a temperatura ambiente durante 48 horas, después de lo cual se añadió 1 ml de agua para hidrolizar el exceso de anhídrido, después de 2 horas se añadieron 20 ml más de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio al 5 % ( 3 porciones de 10 ml) con agua y con ácido clorhídrico 3 N; la solución de acetato de etilo se secó de la manera usual y se concentró al vacío.

El extracto obtenido con bicarbonato de sodio se lavó con cloroformo, posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico 3 N, se extrajo nuevamente con cloroformo que se lavó, secó y concentró y el ácido  $\alpha$ -fenil-butírico obtenido se utilizó para medir su rotación específica<sup>26</sup>.

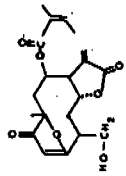
$$[\alpha]_D \text{ para el ácido} = - 10.96^\circ$$

$$[\alpha]_D \text{ para el ester} = + 4.85^\circ$$

**CONCLUSIONES**

- 1.- Budleina A, una nueva lactona sesquiterpénica, fué extraída de Viguiera buddleiaeformis en un rendimiento de 0.036 % basado en planta fresca, en la época de floración de esta compuesta.
- 2.- La estructura de esta lactona se dedujo por métodos espectroscópicos y por la preparación de derivados discutidos en esta tesis.
- 3.- La estereoquímica de la Budleina A se determinó en función de los valores de sus constantes de acoplamiento y mediante el cálculo de los ángulos correspondientes.
- 4.- Budleina B, otro compuesto obtenido de la misma planta con rendimiento mucho más bajo ( 0.002 % basado en planta fresca) se identificó mediante la preparación de un derivado diacetilado que resultó ser idéntico a la Zexbrevina D, lactona aislada anteriormente de otra planta.
- 5.- La estereoquímica de la función alcohólica en 8 de la budleina B se determinó por el método de Horeau.

ESPECTROSCOPIA



SUDLEPINA A

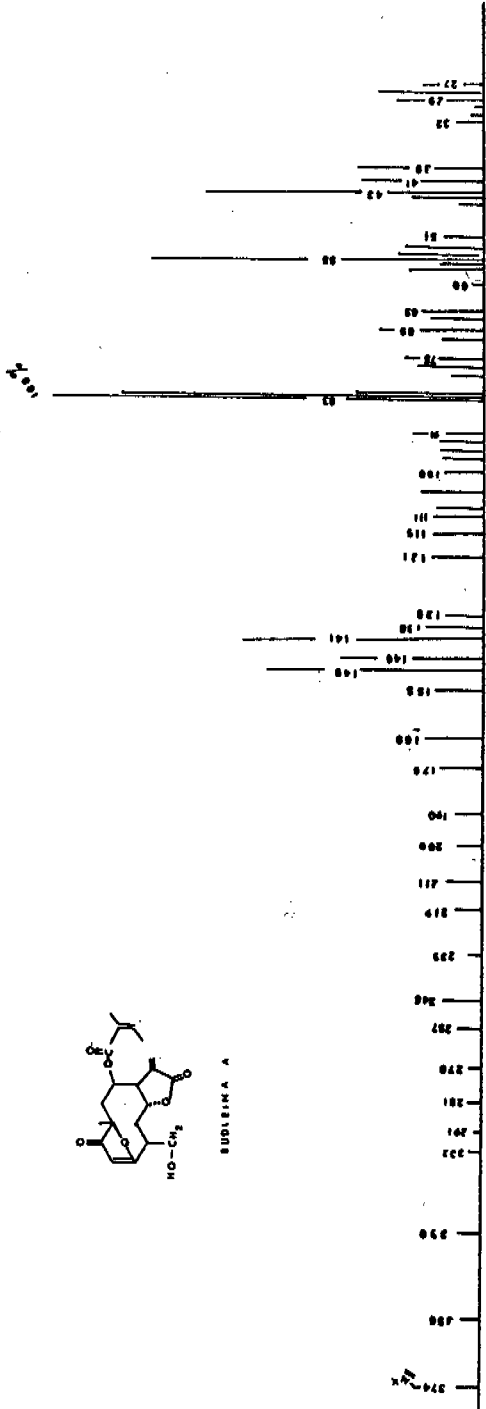
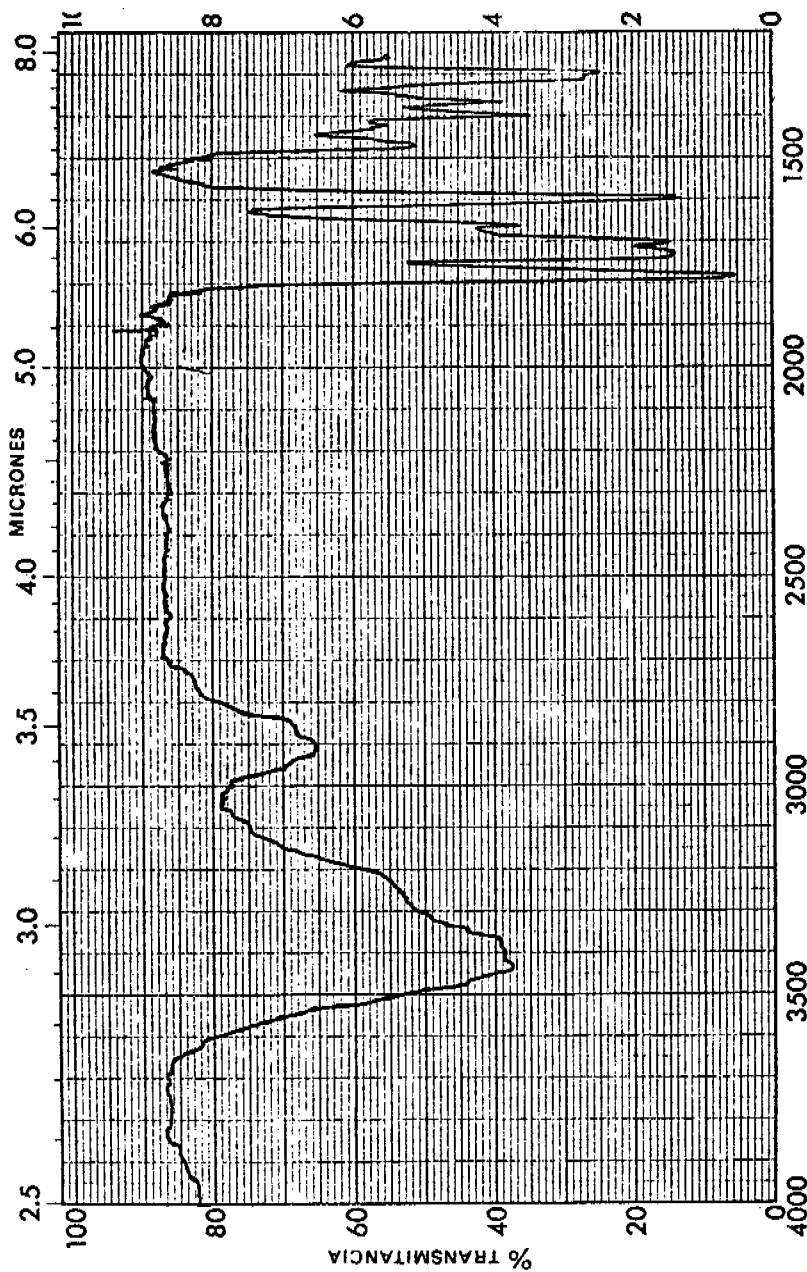
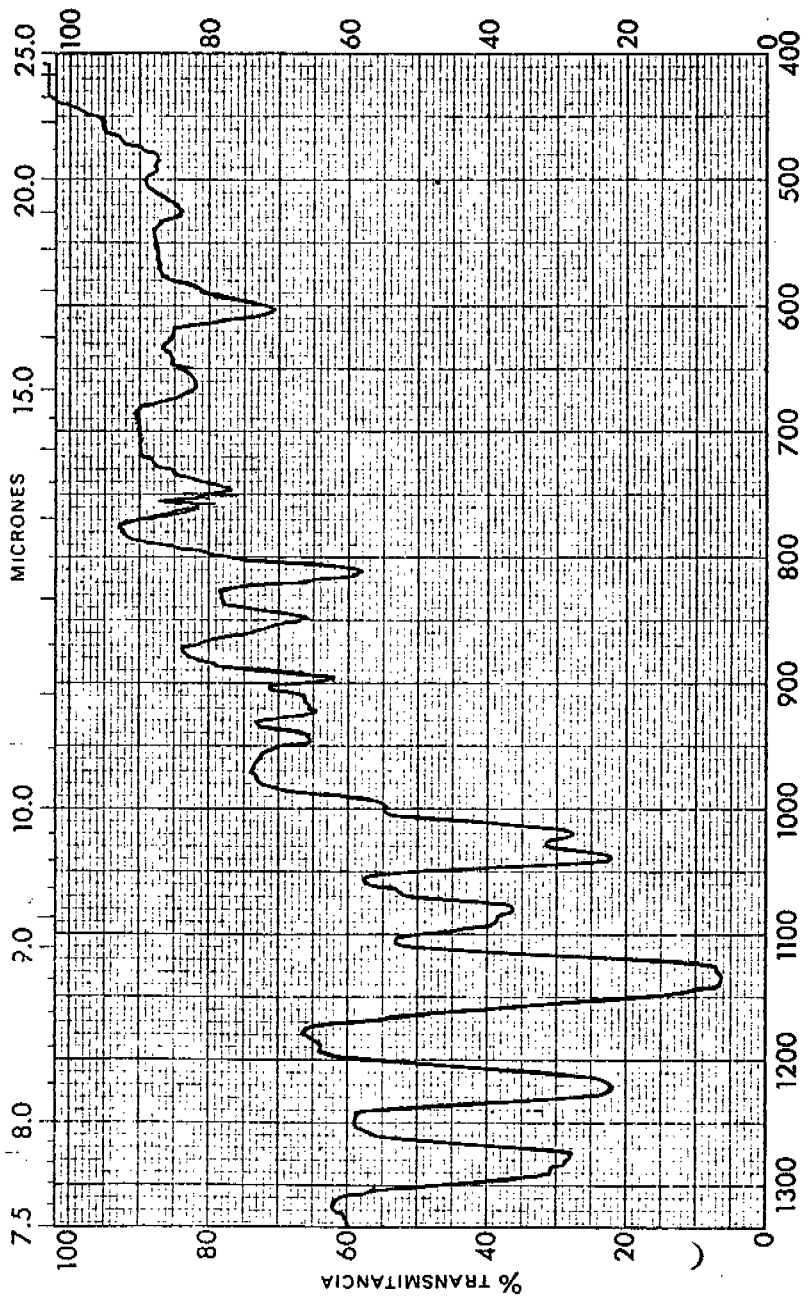


DIAGRAMA DE LINEAS DEL ESPECTRO DE MASAS DE SUDLEPINA A (I)  
 Se indican las señales con intensidad relativa superior al 10%



MUESTRA	BULEJINA A	CURVA Nº	16852	VELOCIDAD DE BARRIDO	100	OPERADOR	
ORIGEN	ESPECTRO # 3	CONC.		LENDA	10	FECHA	5-11-84
OLVENTE		ESPEOR DE CELDA	0.05	COMENTARIOS			
		REFERENCIA					

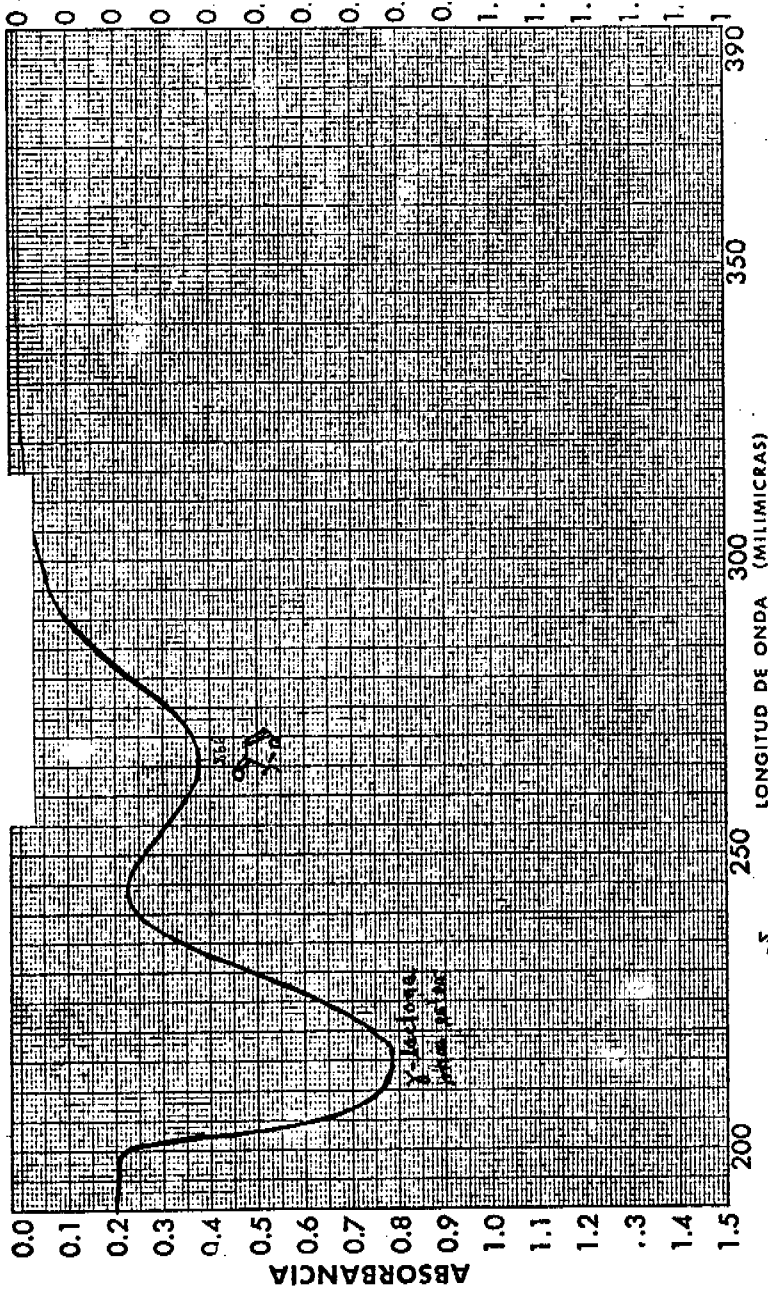




<b>LUZ FM</b>		NUESTRA _____ ORIGEN _____ SOLVENTE _____	
BUDELINA A ESPECTRO # 3		CURVA Nº <u>16.55C</u> CONC. _____ ESPESOR DE CELDA _____ REFERENCIA _____	
VEL. DE BARRIDO <u>161</u> BENDIJA _____ COMENTARIOS _____		OPERADOR _____ FECHA <u>5-XI-74</u> _____	



BUDLEINA A



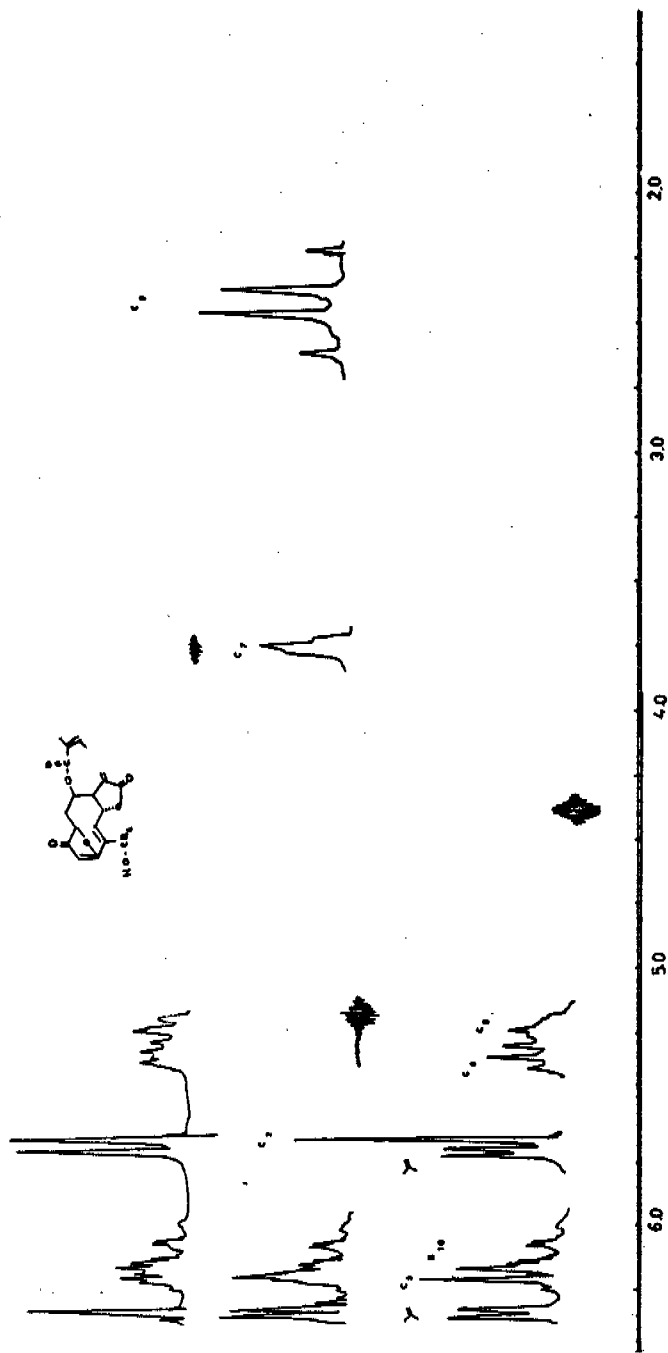
LONGITUD DE ONDA (MILIMICRAS)

$e = 0.014 \text{ g/l} \cdot c = 3.75 \times 10^{-5} \text{ M.l.} \cdot c \quad \text{HW} = 374$

MUESTRA $\xi = 20,800$ $\lambda_{\text{MAY}} 215 \text{ m.}\mu$ $\xi = 10,000$ $\lambda_{\text{MAY}} 266 \text{ m.}\mu$	CURVA No. <u>1815</u>	OPERADOR <u>Ch</u>
	BUDLEINA A ESPECTRO # 4	VEL DE BARRIDO RENDIA <u>25</u>
ORIGEN <u>Budleina A</u>	ESPESOR DE CELDA <u>4500</u>	COMENTARIOS del Analista <u>Transf. Infr. 8 10</u>
SOLVENTE <u>HEX</u>	REFERENCIA <u>HEX</u>	

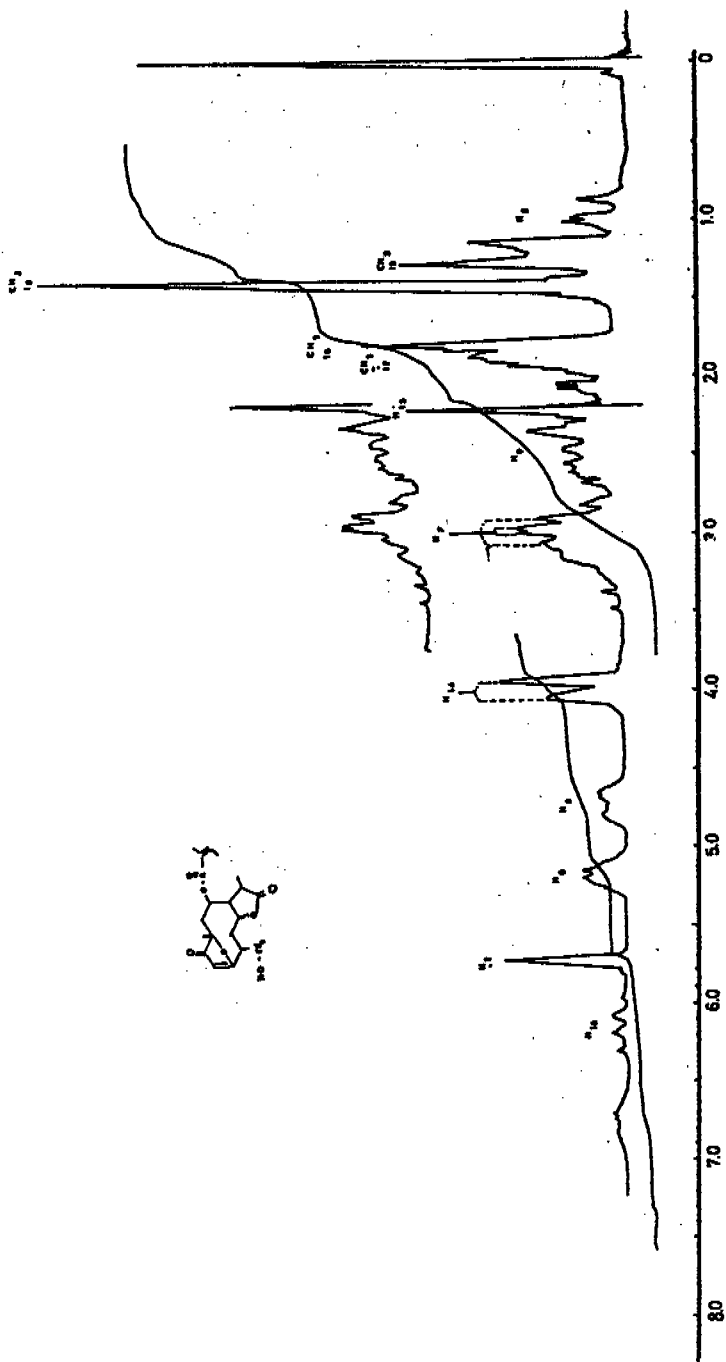
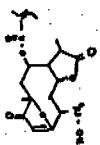


IRRADIACION DE BUDELEINA A



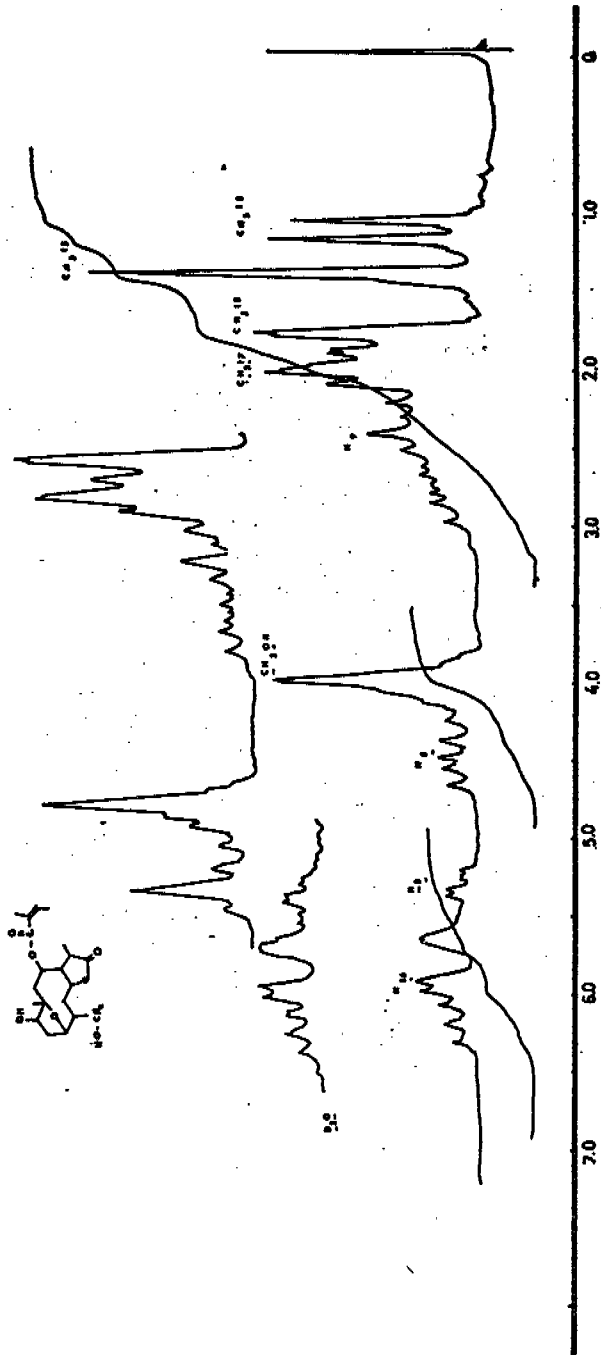
ESPECTRO # 5

TETRAHIDRO BUDLEINA A (II)



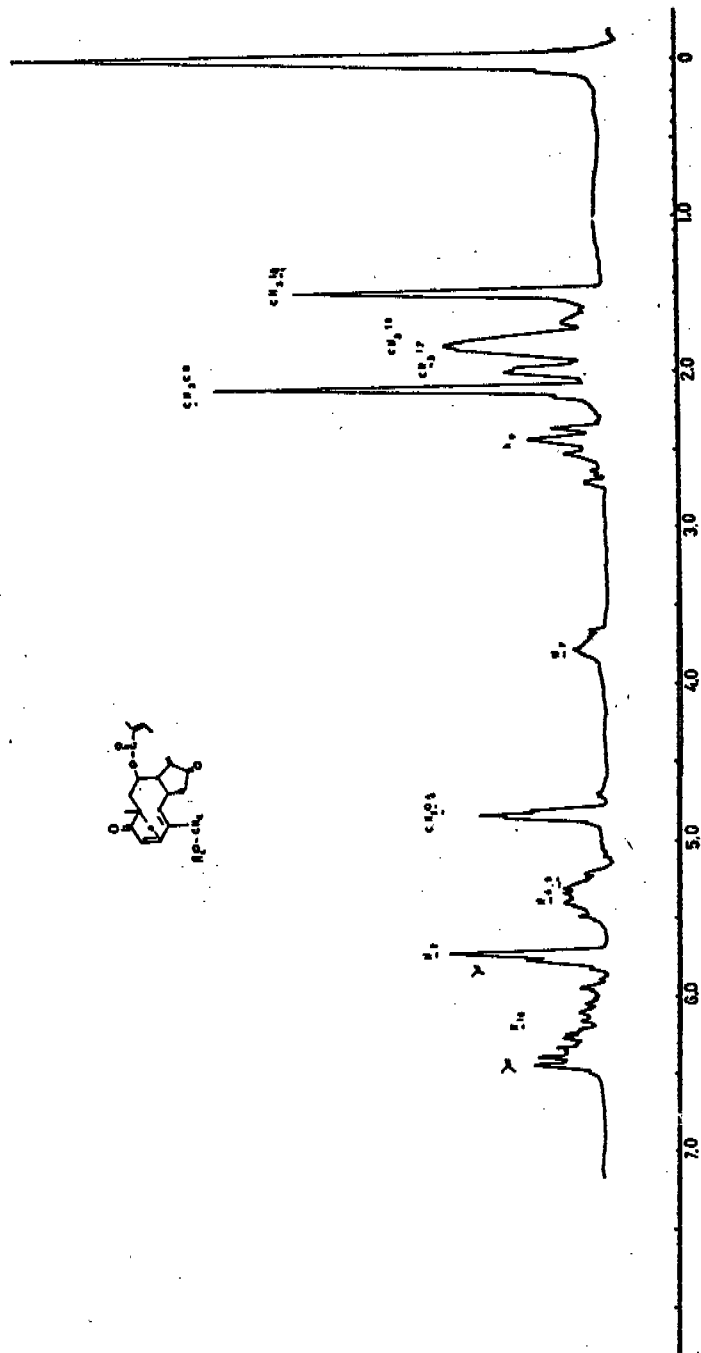
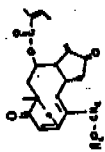
ESPECTRO # 6

OCTAHIDRO BUDLEINA A (III)

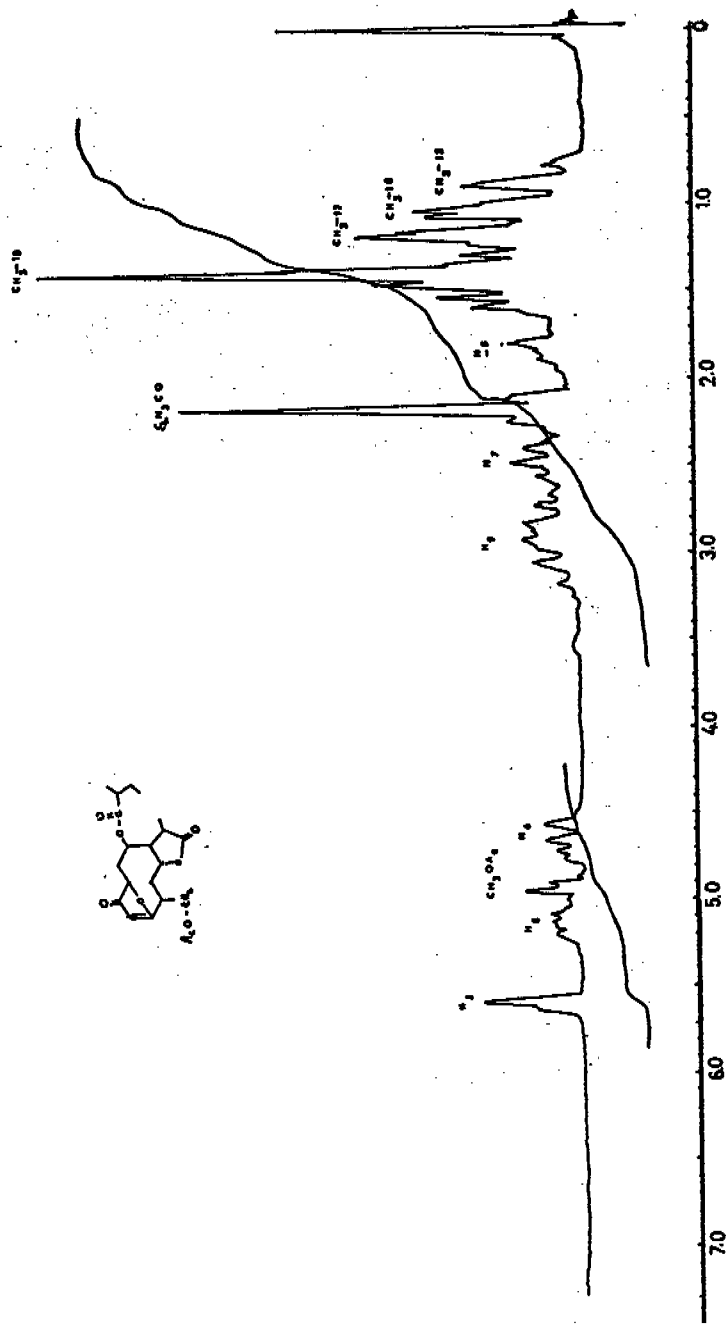
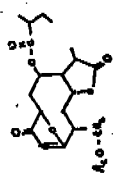


ESPECTRO # 7

ACETATO DE BUDLEINA A (IV)

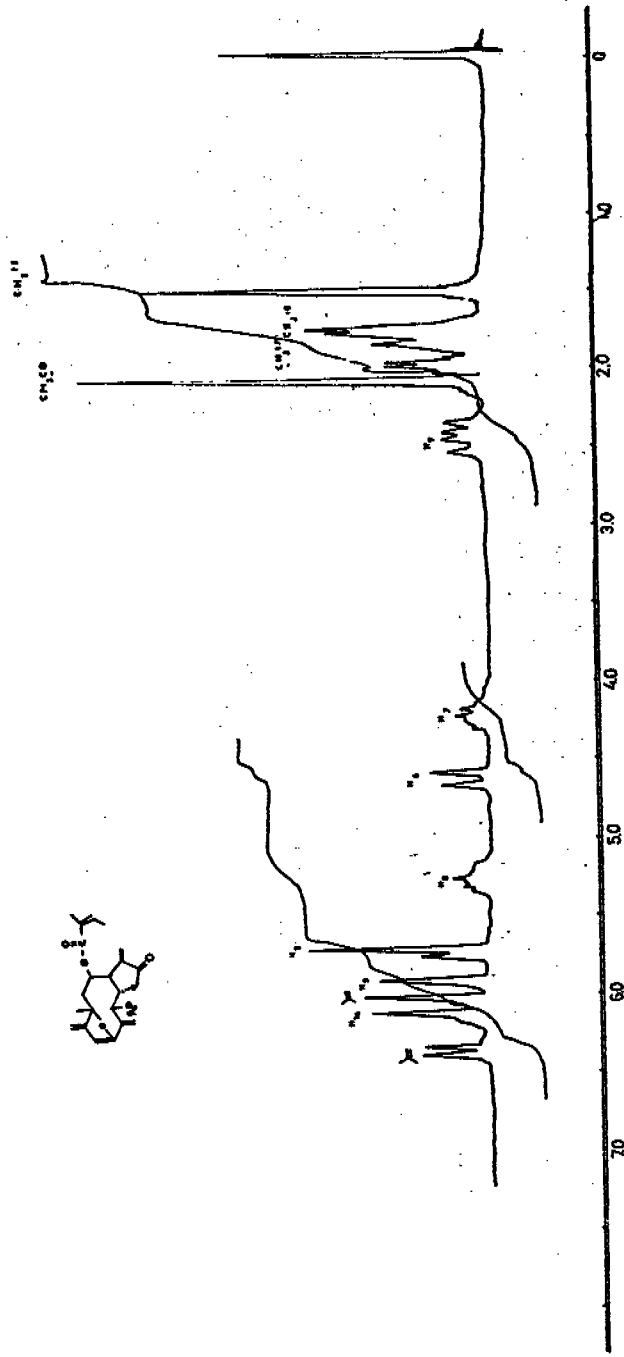


HEXAHIDRO ACETATO DE BUDLEINA A (VI)



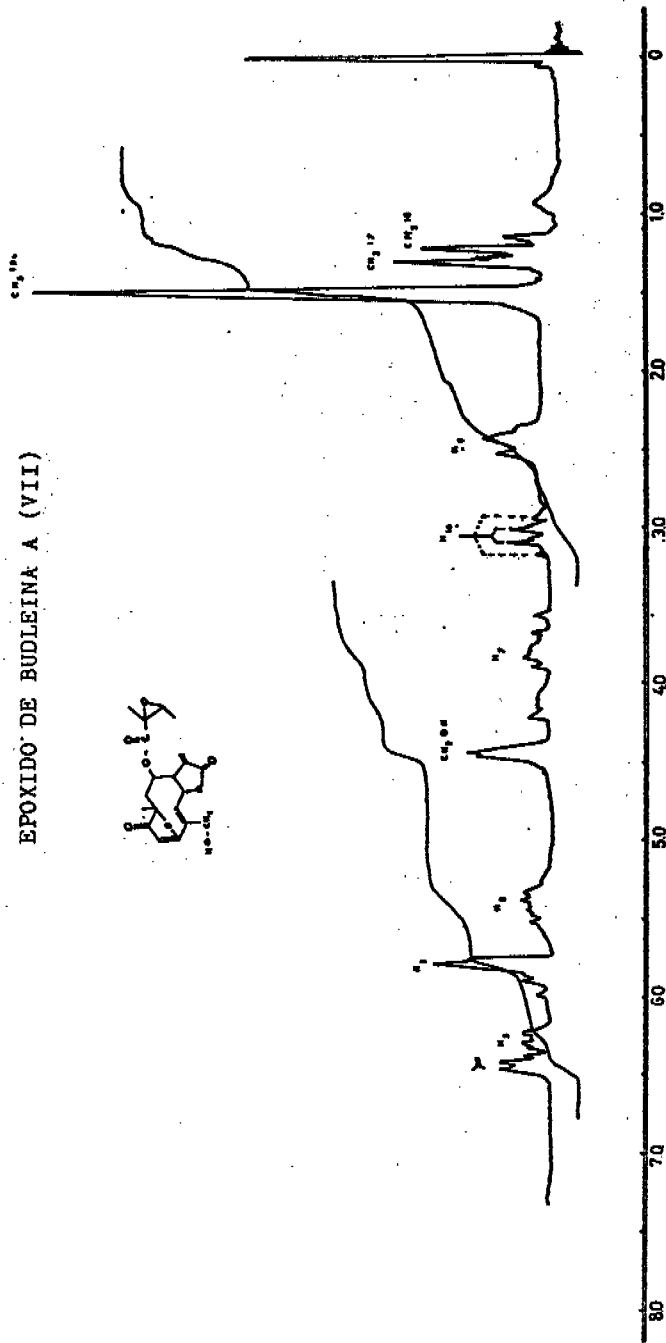
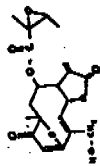
ESPECTRO # 9

ACETATO DE TRANSPOSICION DE BUDLEINA A (V)



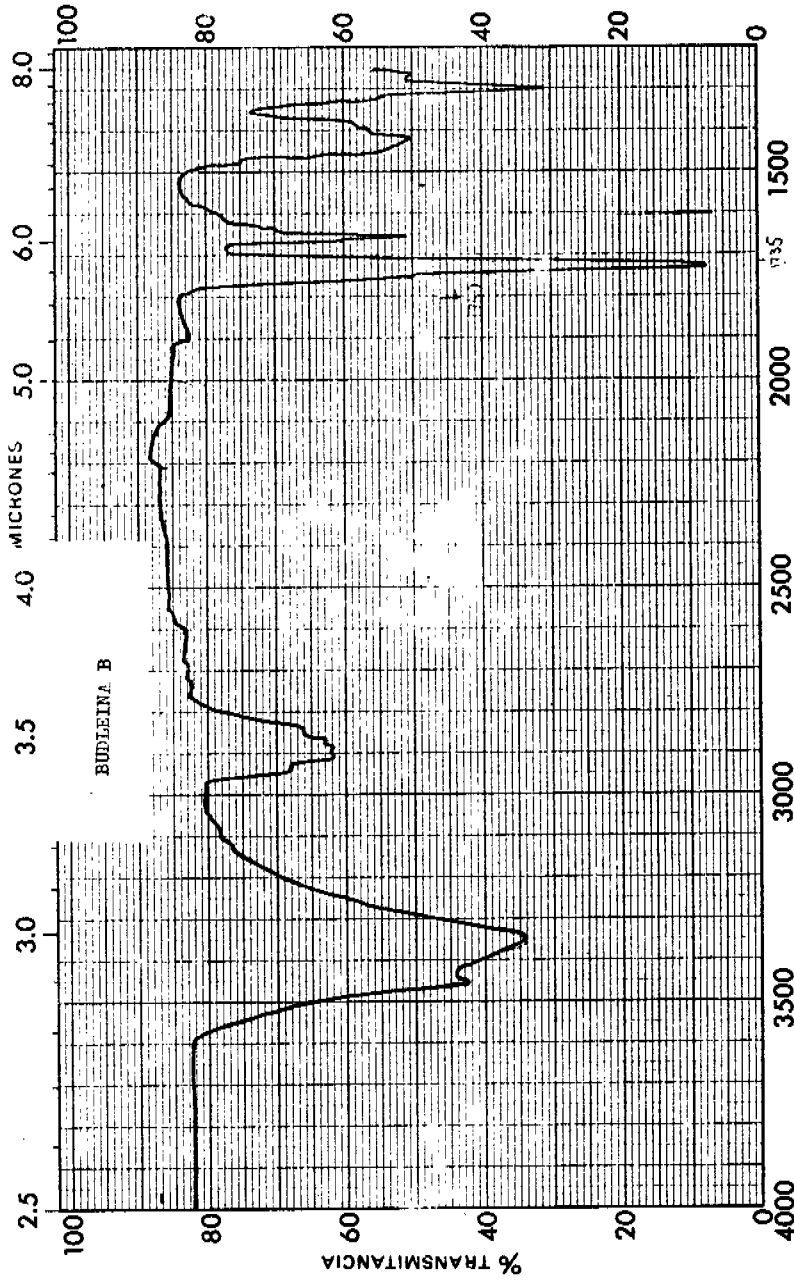
ESPECTRO # 10

EPOXIDO DE BUDLEINA A (VII)



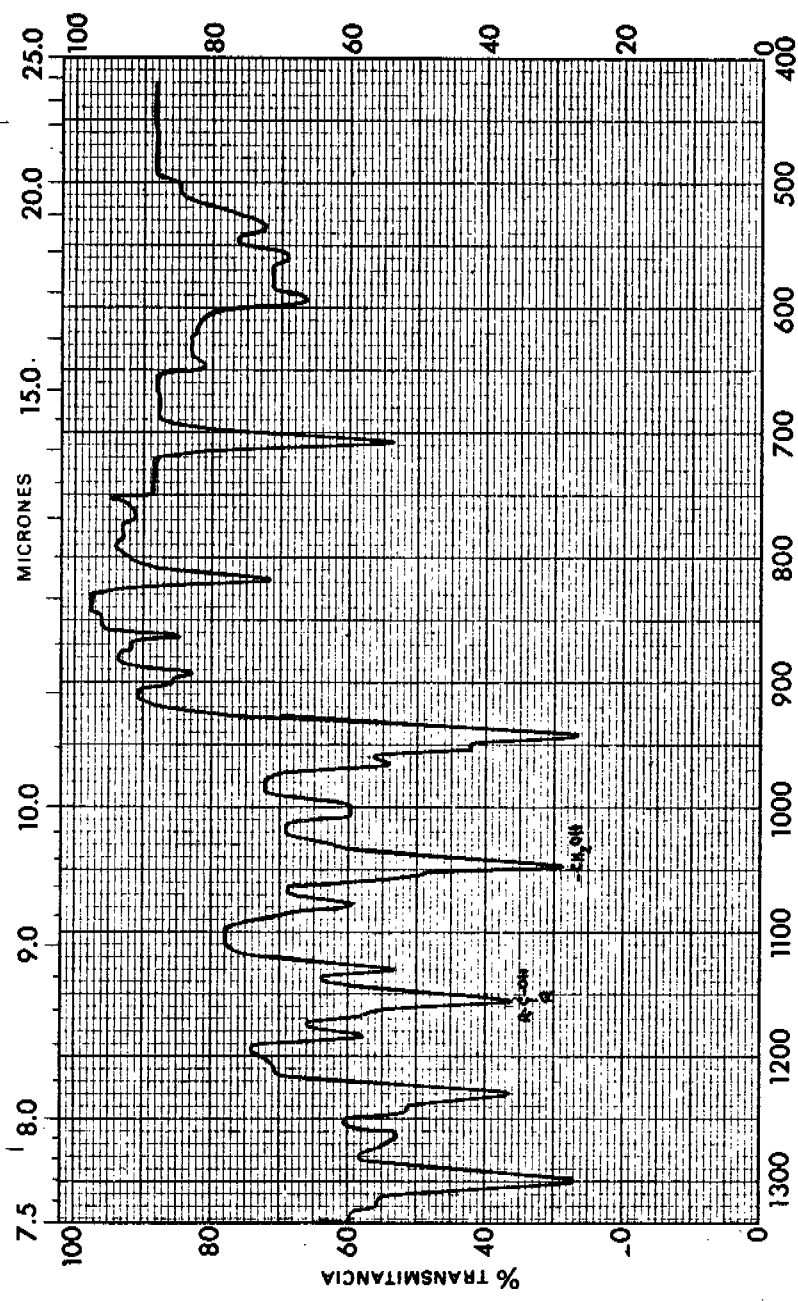
ESPECTRO # 11



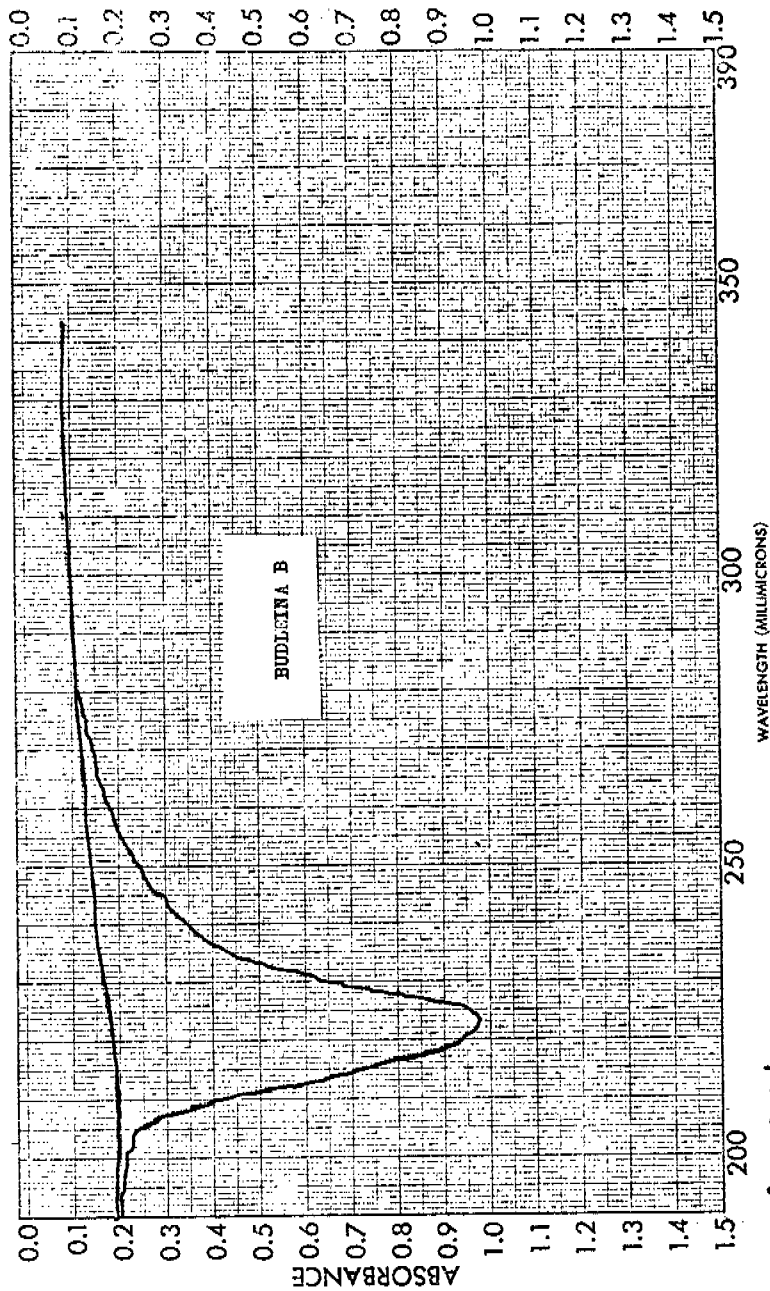


**FQM**  
**FUM**

MUESTRA -	ESPECTRO # 12	CURVA Nº	14392	VEL DE BARRIDO	Variable	OPERADOR	
ORIGEN -	BUDLEINA B	CONC.		RENDIA	R	FECHA	22-5-74
SOLVENTE -		ESPOSOR DE CEDA		COMENTARIOS			
		REFERENCIA	AJE				



<b>ESM</b> MUESTRA - _____ ORIGEN - _____ SOLVENTE - _____		BUDLEINA B ESPECTRO # 12		FRECUENCIA (CM <sup>-1</sup> ) CUYA Nº <u>14352</u> CONG. _____ ESPESOR DE CELDA _____ REFERENCIA <u>P. J. VE</u>		VEL. DE BARRIDO <u>2.001 G</u> OPERADOR _____ BENDIA <u>N</u> FECHA <u>21-1-74</u> COMENTARIOS <u>plastilla</u>	
---	--	-----------------------------	--	---	--	---	--



WAVELENGTH (MILLIMICRONS)

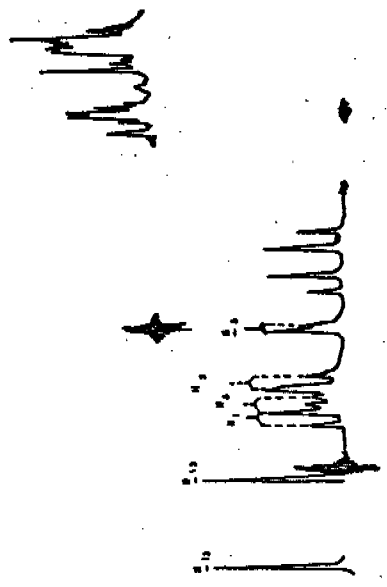
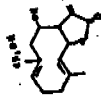
2mg → 10ml  
5ml → 10ml

SAMPLE B-8	CURVE NO. 3177	SCAN SPEED Fast	OPERATOR
ORIGIN 24	CONC. 5ml → 10ml	SPLIT 27	DATE 16-2-75
SOLVENT 2:1 Et-OH	CELL PATH 1cm	REMARKS	
	REFERENCE Met-OH		

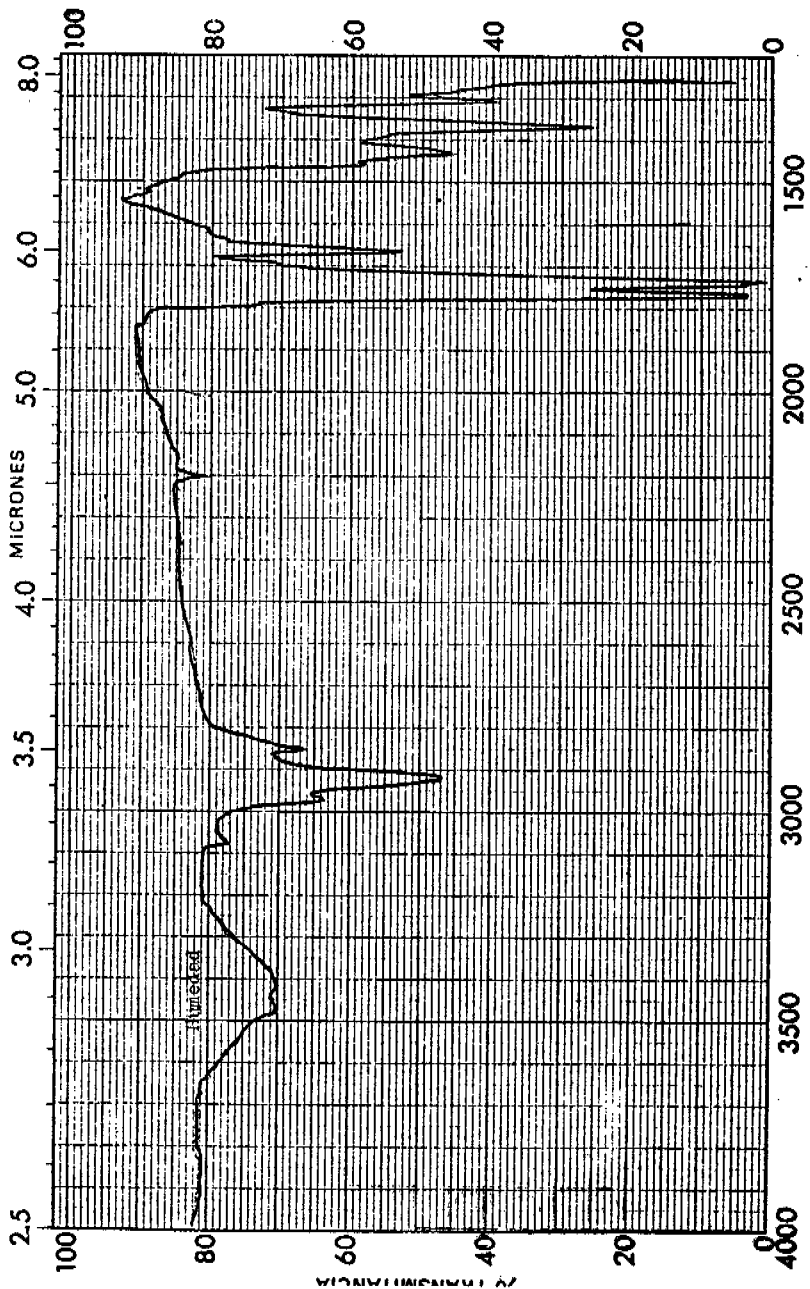
PERKIN-ELMER

PART NO. 202-1511 VS\*

IRRADIACION DE BUDLEINA B

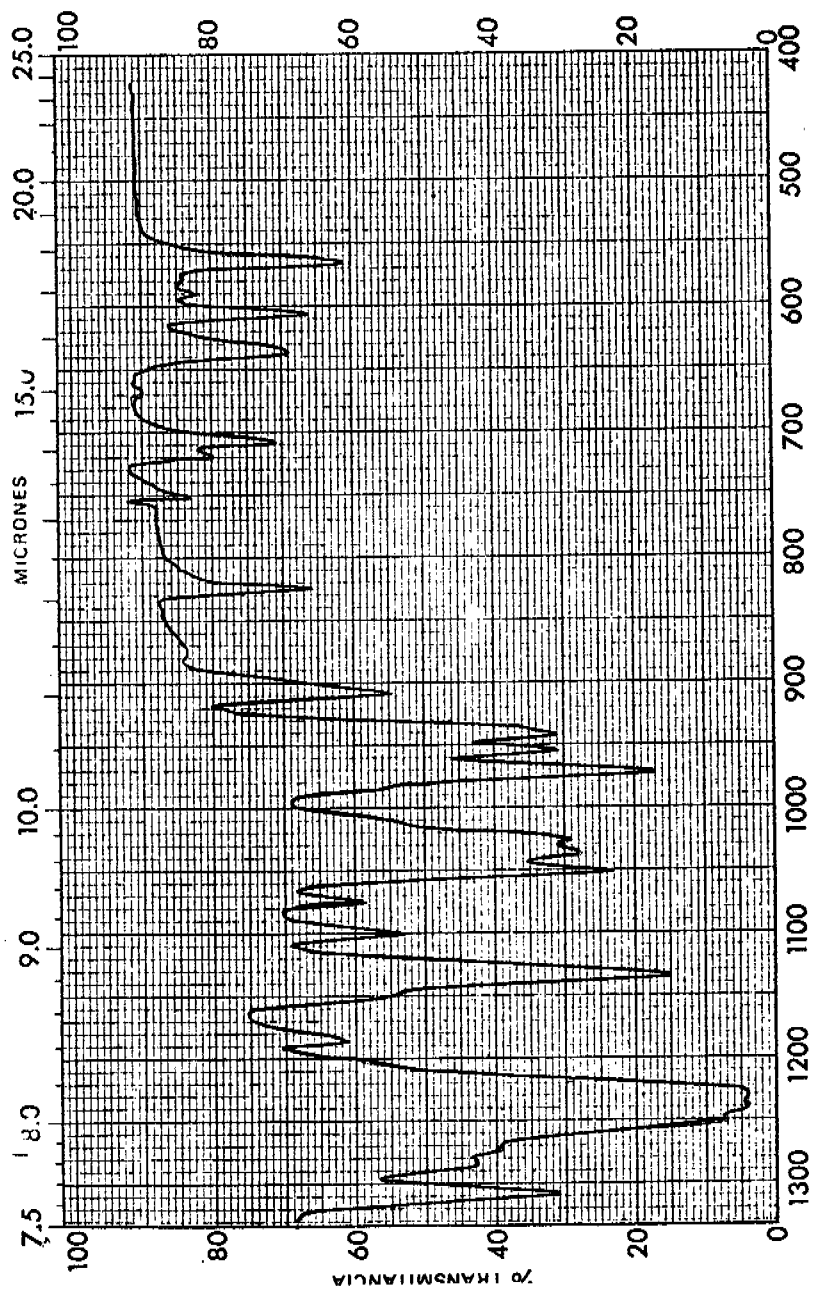


ESPECTRO # 15



<b>ACETATO DE BUDLEINA B</b> <b>ESPECTRO # 16</b>		CURVA Nº <u>14526</u>		VEL DE BARRIDO <u>1 cm/s</u>	OPERADOR _____
		CONC. _____	ESPESOR DE CELDA _____	REFERENCIA <u>GLIC</u>	FECHA <u>28-7-74</u>
COMENTARIOS <u>Wash. K100</u>					

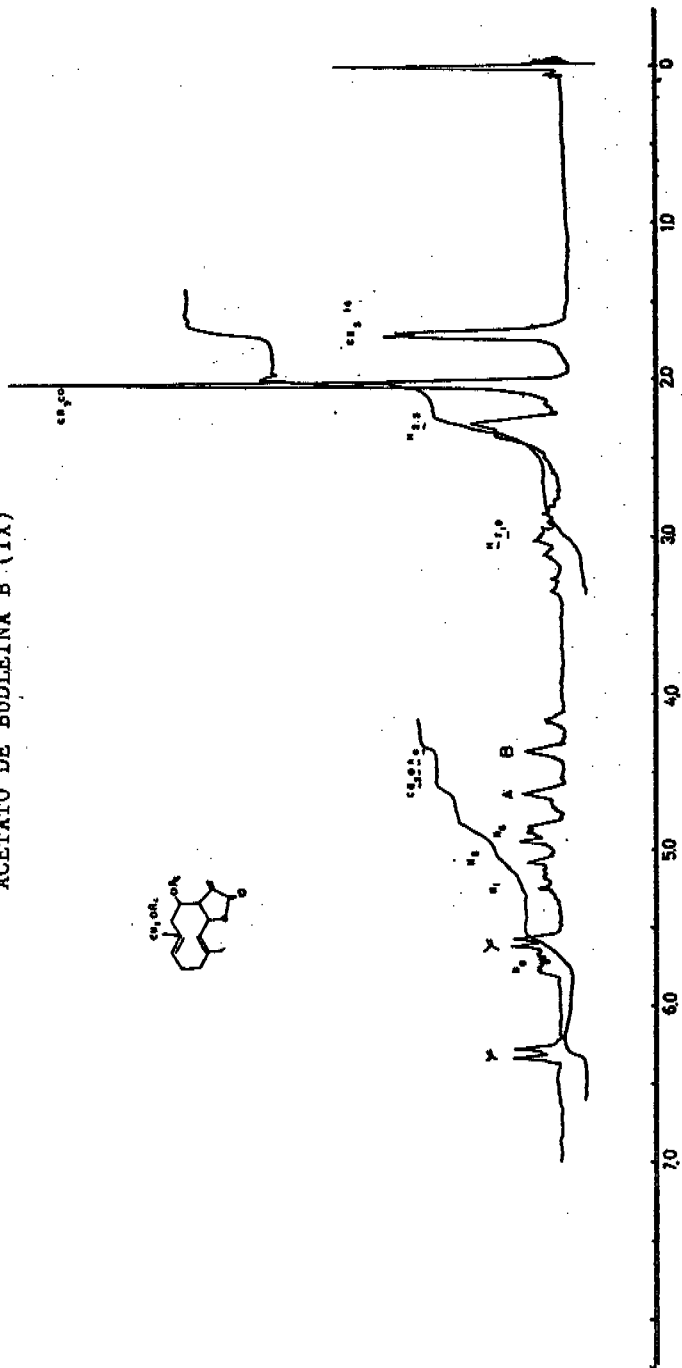
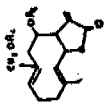




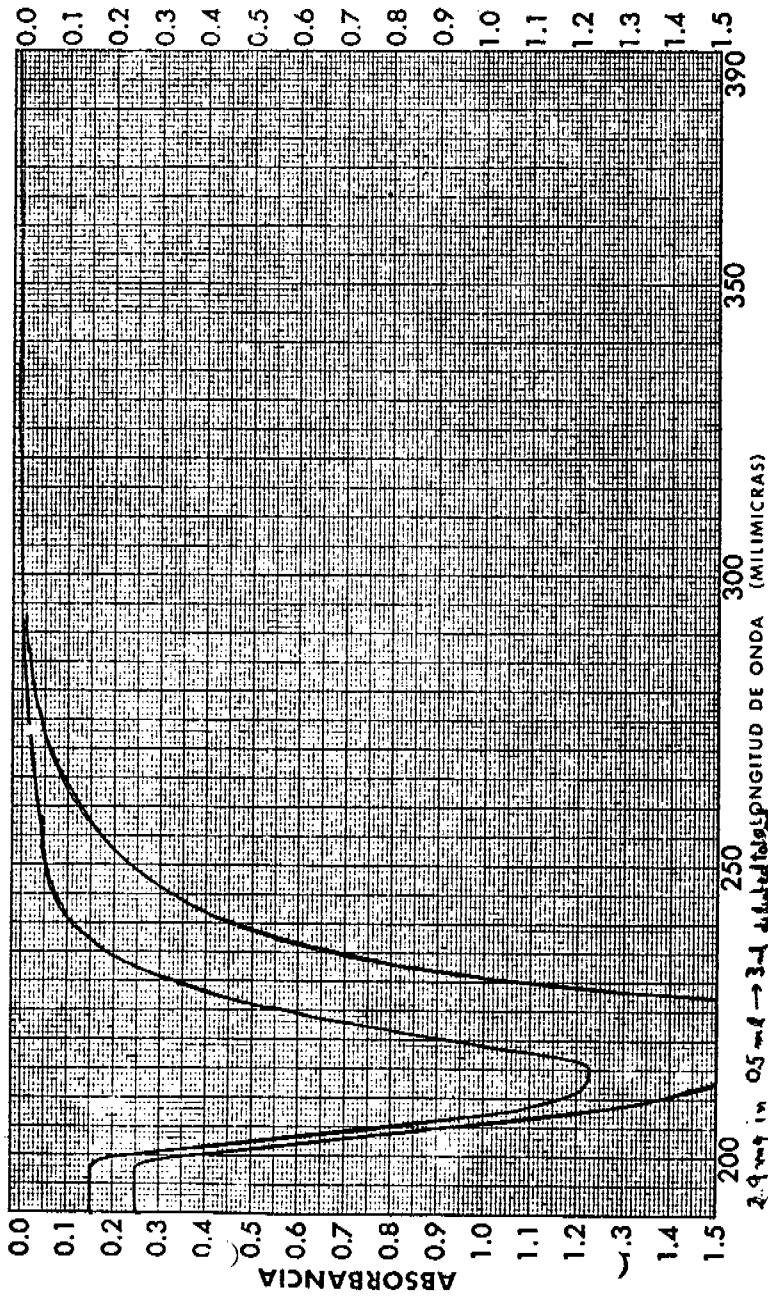
FRECUENCIA (CM<sup>-1</sup>)

<b>IFP</b> ACETATO DE BUTILENA B ESPECTRO # 16	CURVA Nº <u>14 526</u>	VEL. DE BARRIDO <u>2000/60</u>	OPERADOR _____
	CONC. _____	RESOLUCIÓN <u>1</u>	FECHA <u>6.11.66</u>
ESPESOR DE CELDA _____	REFERENCIA <u>6.11.6</u>	COMENTARIOS _____	
SOLVENTE _____			

ACETATO DE BUDLEINA B (IX)



ESPECTRO # 17



50  
LUM  
LAM

L CURVA No. _____ CONC _____ ESPESOR DE CELDA _____ REFERENCIA _____	VEL DE BARRIDO _____ RENDIJA _____ COMENTARIOS _____	OPERADOR _____ FECHA _____
	AGETATO DE BUDLEINA B ESPECTRO # 18	



**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- D. Arnov: El papel de la luz en la Fotosíntesis. Scientific American: La Célula Viva. Ed. Blume. Madrid 1969 p 159-170.
- 2.- X. A. Domínguez. Métodos de Investigación Fitoquímica. Ed. Limusa. Mex. 1973.
- 3a.- L. Ruzicka., The Isoprene Rule and the Biogenesis of Terpenic Compounds., Experientia IX : 10 p 357-396 (1953).
- 3b.- L. Ruzicka., History of the Isoprene Rule., p 341-360 (1959). Proc. of the Chem. Soc.
- 4.- W. Herz: Pseudoguaianolides in compositae. Advances in Phytochemistry. 1 229-269. Academic Press (1973).
- 5.- D. H. R. Barton and P. de Mayo: Sesquiterpenoids VIII the Constitution of Pyrethrosin. J. of the Chem. Soc. p 150 (1957).
- 6.- J. A. Marshall and N. Cohen. The Structure of Alantolactone., J. Org. Chem. 29 3727 (1964).
- 7.- J. A. Hamilton., A. T. Mc Phail and G. A. Sim. the Structure of Geigerin: X-Ray Analysis of Bromo Geigerin Acetate., J. Chem. Soc. p 708-716 (1962).
- 8.- D.H.R. Barton., O.C. Bockuan and P. de Mayo Sesquiterpenoids. Part XII Further investigations on the Chemistry of Pyrethrosin. J. Chem. Soc. 2263-2271 (1960).
- 9a.- M. G. Rossmann., W.N. Lipscomb., Molecular Structure and Stereochemistry of an iresin Diester. J.A.C.S. 80 2592-3 (1958).
- 9b.- C. Djerassi, S. Burstein. Terpenoids XXXV. The Structure and absolute configuration of iresin. J.A.C.S. 80 2593 (1958).
- 10.- Herz. W., M. Myazachy. Structures of partenin and Ambrosin. Tet. lett. No. 2 p 82-6 (1961).

- 11.- L. Novotny., J. Zizba., V. Herout., F. Sorm., L. H. Zalkow., S. Hu., C. Djerassi., Constitution an Absolute Configuration of Eremophilenoide. Tet. 19 p 1101-1107 (1963).
- 12.- Geismann T. P.: The Biogenesis of Sesquiterpene Lactones of the Compositae. Adv. in Phytochem 1 p 65-95. Ac. Ad. Press (1973).
- 13.- K. Takeda., Stereospecific Cope Reprangement of the Germacrane Type Sesquiterpenes. Tet. 30 p 1525-34 (1974).
- 14a.- J. Romo and A. Romo de Vivar. "The Pseudoguaianolides" Fortschritte der Chemie Org. naturitaffe. 25, 90-150 (1967).
- 14b.- J. Romo., A. Romo de Vivar and A. Ortega: Novel Sesquiterpenes Isolated in Compositae. Adv. in Phytochem 6 p 21-9 Acad Press (1972).
- 15.- T. G. Hals All and D. W. Theobald., Recent Aspects of Sesquiterpenoid Chemistry. Quarterly Reviews Biol. 16 p 101 (1962).
- 16.- T. A. L. Anet., J. R. Bourn., Nuclear Magnetic Resonance Spectral Assignments from nuclear Overhauser effects. J.A.C.S. 87 5250-1 (1965).
- 17.- Terpenoids and Steroids. The Chemical Society. Specialist Periodical Reports. Vol. I, p 55-83 (1972).
- 18.- Stocklin W., T. G. Waddell and T. A. Geissman. Circular Dichroism and Optical Rotatory Dispersion of Sesquiterpene Lactones. Tetrahedron 26 2397-2410 (1970).
- 19.- G. Suatzke., H. Ripperger., CHR. Horstmann and K. Schreiber., Circular Dichroismus XIX. Tet. 22 3103-3116 (1966).
- 20.- Z. Samek., The Determination of the Stereochemistry of five membered unsaturated Lactones with an exomethylene double bond based on the Allylic long range couplings of exomethylene protons. Tet. Let. No. 9 p 671-6 (1970).
- 21.- P. A. Grieco and K. Hiroi.,  $\alpha$  Carboxylation of Lactones: A General Route to  $\alpha$  Methylene Lactones J.C.S. Chem. Comm. 500 (1973).

- 22.- J.A. Marshall., N. Cohen and K. R. Arensor. Synthesis of 4-De<sup>m</sup>ethyl Tetrahydro Alantolactone. J. Org. Chem. 30 762-6 (1965).
- 23.- L. J. Haynes., Physiologically Active unsaturated Lactones. Quarterly Reviews II 46-72 (1948).
- 24.- S. M. Kupchan., T. J. Giacobbe., T.S. Krull., A. M. Thomas., N. A. Eakin and D. C. Fessler. Reaction of Endocyclic  $\alpha$   $\beta$  Unsaturated  $\gamma$  Lactones with Thiols. J. Org. Chem. 35 No. 10 3539-43 (1970).
- 25.- S. M. Kupchan., M. A. Eakin and A. M. Thomas., Structure Cytotoxicity Relationships among the Sesquiterpene Lactones. J. Of. Med. Chem. 14 : 12 1147-9 (1971).
- 26.- T. J. Mabry., W. Renold., H.E. Miller and H. B. Kagan, The Structure of Ambrosiol. J.Org.Chem. 31 681-4 (1966)
- 27.- R. R. Frazer. Long range coupling constants in NMR spectra of olefins. Can.J.Chem. 38 549 (1960).
- 28.- H. D. Nair and R. Adams. Stereochemistry of Necic acid. JACS 82 3786 (1960).
- 29.- A. Ortega., A. Romo de Vivar., E. Díaz y J. Romo., Determinación de las Estructuras de la Calaxina y de la Ciliarina, nuevos Germacranolidos Furanonicos. Rev. Lat. de Quim. 8 81-5 (1971).
- 30.- W. Herz and S. V. Bhat. Woodhousin a New Germacranolide from Bahia Woodhousei, (Gray) J.O.C. 37 906 (1972).
- 31.- A. Romo de Vivar., C. Guerrero., E. Diaz y A. Ortega. Structure and Stereochemistry of Zexbrevin, a 3(2H) furanone germacranolide. Tetrahedron 26 1957 (1970).
- 32.- W. H. Tallent and E. C. Horning., The Structure of Pini<sup>d</sup>ine. J.A.C.S. 78 4467-69 (1956).
- 33.- P. L. Julian and H. C. Printy., Studie in the indole Series. J.A.C.S. 75 5301-5305 (1953).
- 34.- A. Romo de Vivar., E. A. Bratoeff and T. Rios., Structure of Hysterin a new Sesquiterpene Lactone. J. Org. Chem. 31 673-7 (1966).
- 35.- Practical Catalytic Hydrogenation. Morris Freifhder. Wiley Interscience p 395 (1971).

- 36.- W.S.Johnson., J.C.Collins., R.Pappo., N.B.Rubin., P.J. Kropp., W.F.Johns., J.E.Pike and W. Bartmann. Steroid total Synthesis. Hydrochrysen approach. XV., Total Synthesis of Aldosterone. J.A.C.S. 85 1409-30 (1963).
- 37.- G.W.Kenner and M.A. Murray., The Cleavage of Sulphonic Esters with Raney Nickel Catalysts. J. Chem. Soc. V 178-181 (1949).
- 38.- C. Guerrero R.; Nuevos Terpenoides en Compuestas Mexicanas. Tesis Doctoral. UNAM 1974.
- 39.- E. Vowinkel Und Ingolf. Buthe., Eine einfache methode Zur Reduccion Von Alkoholen Zu Kohlen Wassertoffen. Chem. Ber. 107 1353-1359 (1974).
- 40.- F. Sánchez Viezca y J. Romo. Estafiatin, Anew Sesquiterpene Lactone Isolated from Artemissia Mexicana. Tet. 19 1285-91 (1963).
- 41.- D. Heyl. The Chemistry of Vit. B6. J.A.C.S. 70 3934-6 (1948).
- 42.- A.N. Wilson and S.A. Harris., A Synthesis of Codocarbonylase. J.A.C.S. 73 4693-4 (1951).
- 43.- A.Ortega., C.Vargas., C.Guerrero y A. Romo de Vivar., Los Componentes de Zexmenia Brevifolia III Estructura de Zexbrevina C. Rev. Lat. Quim. 4 : 1 p-1 (1973).
- 44.- Synthesis and Cytotoxic Activity of Helenalin Amine Adducts and Relate Derivatives. J. of Med. Chem. 15 : 6 609-11 (1972).
- 45.- A. Ortega, C.Guerrero y J. Romo., Estructura de la Zexbravina D. Rev. Lat. Quim. 4 118-9 (1973).
- 46.- A.Horeau et H.B.Kagan. Determination des Configuration par "Dedoublement-Partial" Tetrahedron 20 2431-41 (1964).
- 47.- A.Horeau. Principe et application d'une nouvelle methode de determination des configuration dite "par dedoublement partiel". Tet. Let. No. 15 p 506-512 (1961).
- 48.- A.Horeau. Determination des configurations par dedoublement partial. Tet. Let. No. 21 p 965-969 (1962).
- 49.- G. Hofle und W. Steglich. 4 Dialkylaminopyridines as Acylation catalysts III Acylation of sterically hindered alcohols. Synthesis No. 11 620-621 (1972).
- 50.- G.Garcfa. Síntesis de nuevas Prostaglandinas por adición fotoquímica. Tesis Doctoral. UNAM (1972).