

DEPARTAMENTO DE QUIMICA
ORGANICA Y BIOQUIMICA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

INSTITUTO DE PRODUCTOS
NATURALES ORGANICOS
C.S.I.C.

LACTONAS SESQUITERPENICAS DE LA CENTAUREA
LINIFOLIA VAHL. ESTRUCTURA Y ABSOLUTA
CONFIGURACION DE LA CLOROHYSOPIFOLINA A.

MEMORIA presentada para
aspirar al grado de Doc-
tor en Ciencias Químicas

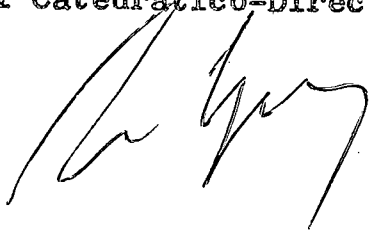
por

JUAN MANUEL AMARO LUIS

La Laguna, Noviembre de 1977.



Este ejemplar ha sido revisado
por el Catedrático-Director

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. G. 17', written in a cursive style.

Esta tesis ha sido realizada en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos del C.S.I.C. y en el Departamento de Química Orgánica y Bioquímica de la Universidad de La Laguna, bajo la dirección del Catedrático Prof. D. Antonio González y González, del Investigador Científico Dr. D. Jaime Bermejo Barrera y del Profesor Adjunto Dr. D. Guillermo Martínez Massanet, a quienes expreso mi más profundo agradecimiento.

AGRADECIMIENTO

Agradezco al personal del Departamento de Botánica de la Universidad de La Laguna, especialmente a su Director, el Prof. Wildpret de la Torre, el asesoramiento botánico prestado para la realización de la primera parte de esta Tesis.

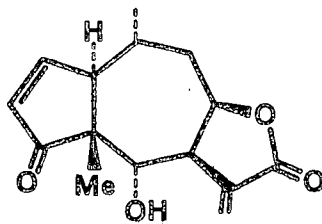
INDICE

| | <u>Páginas</u> |
|--|----------------|
| INTRODUCCION | 1 |
| BIBLIOGRAFIA | 82 |
| PARTE TEORICA | 104 |
| BIBLIOGRAFIA | 141 |
| TECNICAS GENERALES APLICADAS | 144 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 147 |
| CONCLUSIONES | 179 |
| ESPECTROS | 182 |

INTRODUCCION

Entre la gran diversidad de productos naturales elaborados por las plantas, existe un amplio grupo, de estructuras extensamente variadas que ha llamado la atención de los investigadores desde hace más de un siglo. Nos referimos concretamente a los terpenoides, es decir, a aquellas "Sustancias que guardan una relación química y estructural con la molécula simple isoprénica C_5H_{10} ", como definiría en 1948 Haagen Smith (1).

Tal definición es quizás la más simple y precisa dada para estos productos pero no la más completa, ya que algunos terpenoides como por ejemplo la Helenalina (I), no siguen la regla del isopreno pero son considerados como tales; porque biogenéticamente provienen de un precursor isoprénico.



(I)

Los terpenoides se han clasificado en diferentes grupos teniendo en cuenta el número de unidades isoprénicas que entran a formar parte en sus moléculas.

Un grupo importante de terpenoides es el de las lactonas sesquiterpénicas, sustancias caracterizadas por poseer un esqueleto básico de quince átomos de carbono en el que se encuentran presentes uno o más anillos lactónicos.

Las lactonas sesquiterpénicas se originan biogeneticamen

te por ciclación del trans-trans pirofosfato de farnesilo (2), seguida de las correspondientes modificaciones oxidativas (3).

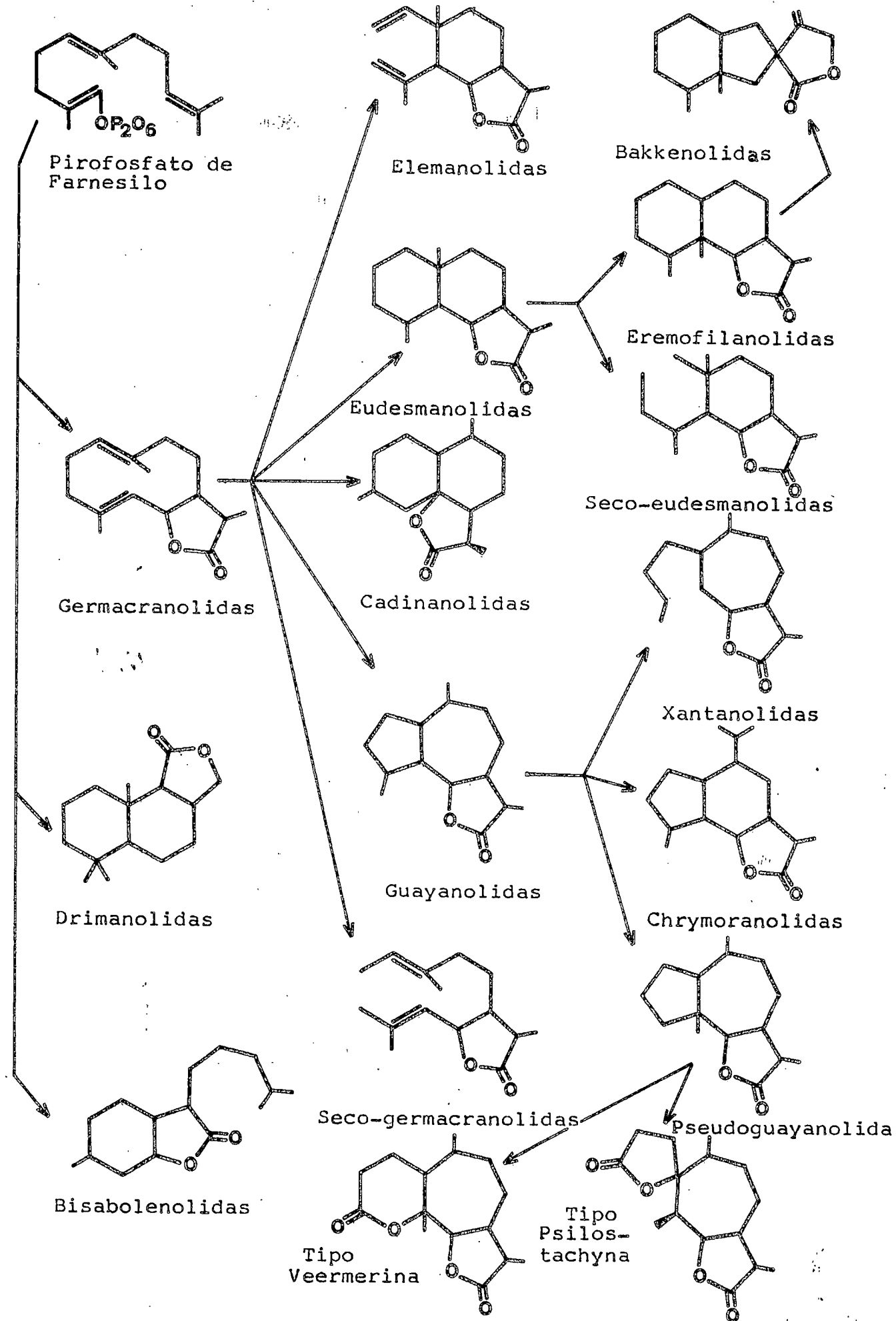
Como se indica en el esquema I, las lactonas primarias resultantes de la ciclación del pirofosfato de farnesilo son las germacranolidas, a partir de las cuales se originan las elemanolidas, eudesmanolidas, cadinanolidas, guayanolidas y seco-germarmacranolidas. Las eudesmanolidas son precursoras de las seco-eudesmanolidas y eremofilanolidas, y éstas a su vez de las bakkenolidas, mientras que las guayanolidas lo son de las pseudoguayanolidas, xantanolidas y chrymoranolidas. La oxidación enzimática del anillo pentagonal en las pseudoguayanolidas origina dilactonas del tipo de la Veermerina y *Psilostachyina*. Por último, las drimanolidas y bisabolenolidas se forman directamente a partir del pirofosfato de farnesilo mediante otro tipo de ciclación.

El anillo lactónico puede tener una disposición cis o trans y encontrarse cerrado sobre C_6 ó C_8 . Las modificaciones estructurales del esqueleto sesquiterpénico llevan consigo la incorporación a las moléculas de anillos oxiránicos, grupos hidroxilos libres o esterificados, grupos cetónicos y en algunos casos especiales átomos de halógenos.

DISTRIBUCION DE LACTONAS SESQUITERPENICAS EN LA NATURALEZA.

Hasta el momento han sido descritas 767 lactonas sesquiterpénicas naturales, distribuídas en 594 especies de plantas, pertenecientes en su mayoría a la familia de las Compuestas. [494].

ESQUEMA I



Este número tan elevado de sustancias ha recibido una notable atención desde el punto de vista taxonómico y con frecuencia se han hecho estudios detallados en relación con el contenido en lactonas sesquiterpénicas de algunos géneros, tribus e incluso familias (4) (5) (6), pero nunca a nivel de especies; por ello hemos querido hacer un estudio lo más completo posible, sobre la distribución de lactonas sesquiterpénicas en la Naturaleza a nivel de familia, género y especie, con el fin de que pueda servir de orientación en posteriores investigaciones quimiotaxonómicas o fitoquímicas.

A pesar del interés y cuidado puesto durante la realización de este trabajo, somos conscientes de la posibilidad de haber cometido algunos errores e incluso algún tipo de omisión. A la hora de sacar conclusiones de la presencia o ausencia de lactonas sesquiterpénicas en las diferentes especies estudiadas nos hemos referido siempre a los resultados dados por sus autores, sin tener en cuenta si los productos obtenidos se encuentran naturalmente en la planta, o bien se han producido durante el proceso de estudio de ésta.

En primer lugar en la Tabla I, presentamos el número de lactonas encontradas en la Naturaleza, agrupadas según los diferentes tipos de esqueletos. Como puede observarse de las 767 lactonas naturales descritas, sólo se conocen perfectamente las estructuras de 720, de las cuales 415 están cerradas sobre C_6 , 227 sobre C_8 y las 78 restantes son dilactonas o están cerradas sobre otros átomos de carbono. Las germacranolidas, consideradas biogenéticamente más primitivas son las

TABLA I

| | | | | | | |
|---|---|--|---|---|--|--|
| <p>Germacranolidas : 196</p> | } | <p>Cerradas en C₆ : 116 Cerradas en C₈ : 29 Dilactonas : 5 Melampolidas : 15</p> | → | { | <p>Dilactonas : 4 Cerradas en C₆ : 10 Cerradas en C₈ : 1</p> | |
| | | <p>Heliangolidas cerradas en C₆ : 12</p> | | | | |
| | | <p>Cerradas en C₄₋₆ : 19</p> | | | { | <p>Aristolactona : 1 Furánicas : 12 Dilactonas : 6</p> |
| <p>Elemanolidas : 25</p> | → | <p>Cerradas en C₆ : 10 Cerradas en C₈ : 14 Furánicas : 1</p> | | | | |
| <p>Eudesmanolidas : 111 Cadinanolidas : 1</p> | | <p>Cerradas en C₆ : 72 Cerradas en C₈ : 39</p> | | | | |
| <p>Guayanolidas : 167</p> | → | <p>Cerradas en C₆ : 142 Cerradas en C₈ : 19</p> | | | | |
| <p>Seco-germacranolidas : 1 Seco-eudesmanolidas : 3</p> | | <p>Ciclopropánicas : 5</p> | | | { | <p>Cerradas en C₆ : 3 Cerradas en C₇ : 2</p> |
| <p>Eremofilanolidas : 19 Bakkenolidas : 9 Chrymoranolidas : 1 Xanthanolidas : 19</p> | → | <p>Cerradas en C₈ : 16 Dilactonas : 2 Furánicas : 1 Cerradas en C₆ : 5 Cerradas en C₈ : 13 Ciclopropánicas cerradas en C₈ : 1</p> | | | | |
| <p>Pseudoguayanolidas : 109</p> | → | <p>Cerradas en C₆ : 34 Cerradas en C₈ : 74 Cerradas en C₉ : 1</p> | | | | |
| | | <p>Pilostachyinolidas cerradas en C₆ : 4</p> | | | | |
| <p>Psilotropinolidas : 10</p> | → | <p>Cerradas en C₆ : 1 Cerradas en C₈ : 9</p> | | | | |
| | | <p>Nor-pseudoguayanolidas cerradas en C₈ : 2 Neo-pseudoguayanolidas cerradas en C₈ : 1</p> | | | | |
| | | <p>Drimanolidas : 17 Bisabolenolidas : 3 Tipo lactarorufina : 11 Lactonas de esqueleto modificado : 8 Lactonas dímeras : 3 Lactonas de estructura no determinada : 47</p> | | | | |

TABLA II

| FAMILIA O GRUPO | Nº de generos | LA | BI | DR | GE | GEFU | EU | GU | PG | XA | EL | ER | BK | VA | TOTAL |
|------------------|------------------|----|----|-------|---------|------|--------|-----|-----|----|----|----|----|----|---------|
| FUNGI | 2 | 12 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 13 |
| HEPÁTICA | 2 | - | - | - | 1 | - | 12 [2] | - | - | - | - | 2 | - | - | 15 [2] |
| MORACEAE | 1 | - | - | - | - | - | [1] | - | - | - | - | - | - | - | [1] |
| POLYGONACEAE | 1 | - | - | [1] | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | [1] |
| AMARANTHACEAE | 1 | - | - | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 |
| ARISTOLOCHIACEAE | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| CANELLACEAE | 2 | - | - | 5 [1] | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 5 [1] |
| BURSERACEAE | 1 | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| COELASTRACEAE | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| ACANTHACEAE | 1 | - | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 |
| LABIATEAE | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| MAGNOLIACEAE | 5 | - | - | 7 [1] | 7 [3] | - | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | 16 [4] |
| LAURACEAE | 3 | - | - | - | 2 | 12 | 3 | - | - | - | 5 | - | - | - | 22 |
| UMBELLIFERAE | 6 | - | - | - | 2 | - | 14 | 22 | 3 | - | 1 | 1 | - | 1 | 44 |
| COMPOSITAE | 89 | - | - | - | 168 [3] | - | 76 [3] | 145 | 106 | 19 | 18 | 16 | 9 | 32 | 589 [6] |

más abundantes [196], seguidas de guayanolidas [167], eudesmanolidas [111] y pseudoguayanolidas [109].

La Tabla II ofrece una distribución numérica de los distintos tipos de lactonas sesquiterpénicas encontradas exclusivamente en un determinado grupo o familia de plantas, especificándose además el número de aquéllas (cifras en paréntesis), que son elaboradas conjuntamente por más de una familia.

A continuación consideraremos las características estructurales de las lactonas elaboradas por cada una de las familias en particular.

Queremos hacer notar que en las discusiones que planteemos de aquí en adelante sólo incluiremos aquellas especies de plantas que contengan lactonas, cuyas estructuras sean completamente conocidas; así mismo haremos únicamente referencia a las citadas lactonas.

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS EN HONGOS.

Ocasionalmente han sido aisladas algunas lactonas sesquiterpénicas de hongos, casi todas ellas elaboradas por especies del género *Lactarius*, cuyo esqueleto podría originarse biogenéticamente a partir de precursores del tipo Proilludano y Marasmano, como se indica en el Esquema II propuesto por Dąbrowski y col. (7).

En el Cuadro I se incluyen las trece lactonas elaboradas por hongos, y en la Tabla III, las especies de las que han sido aisladas. Como puede observarse sólo una, el Purpurido, encontrado en el *Penicillium purpurogenum* es una drimanolida,

ESQUEMA II

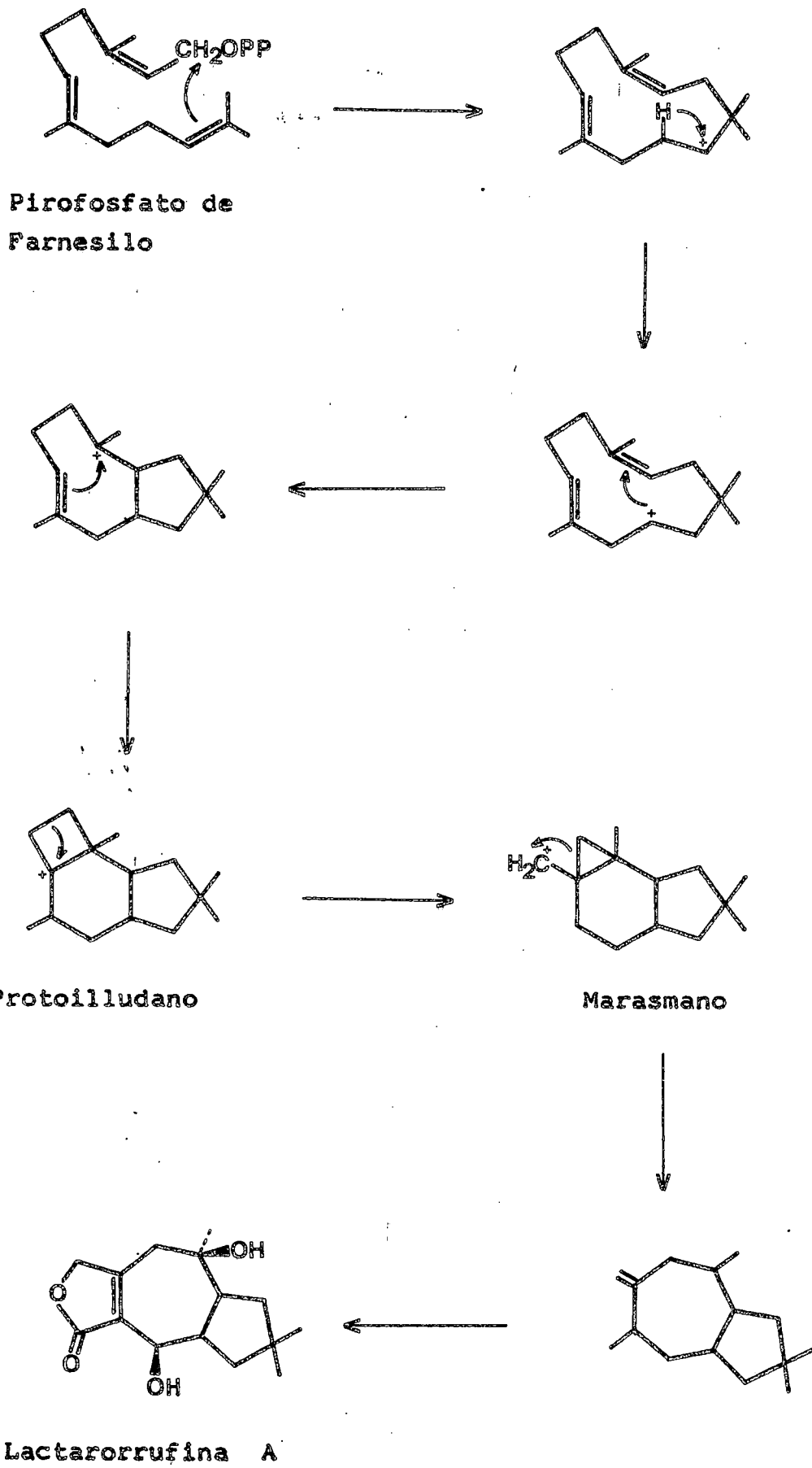


TABLA III

Penicillium purpurogenum (8)

Purpurido

Lactarius blennius (9)

Lactarorufina A

Lactaronecatorina

Blenina A

Blenina B

L. necator (10)

Anhidrolactarorufina A

Lactaronecatorina

L. pergamenus (11)

Lactonas II y III

L. rufus

Lactarorufinas A y B (7)

Isolactarorufina (12)

L. scrobiculatus

Lactona I (13)

Lactona IV (14)

Lactaronecatorina

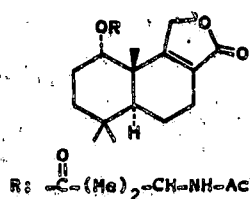
L. vellereus (11)

Lactonas II y III

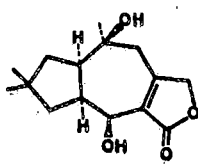
Lactarius ssp.

Pirovalerolactona (15)

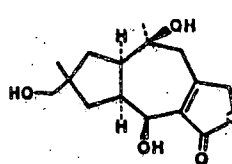
CUADRO I



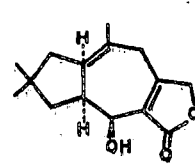
Purpurido



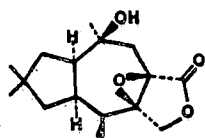
Lactarorufina A



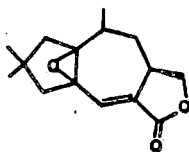
Lactarorufina B



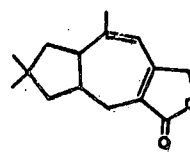
Anhidrolactarorufina A



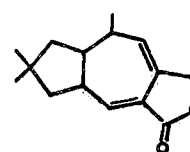
Isolactarorufina



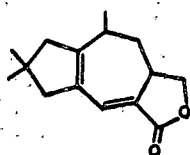
Lactona I



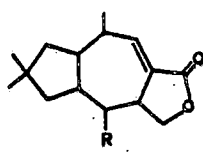
Lactona II



Lactona III

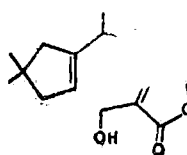


Lactona IV

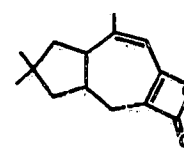


R:OH Blenina A

R:COMe Blenina B



Lactaronecatorina



Pirovalerolactona

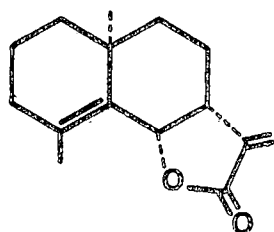
mientras que las doce restantes, aisladas todas ellas de *Lactarius*, pertenecen al tipo de la *Lactarorufina A*.

LACTONAS SESQUITERPENICAS EN HEPATICAS.

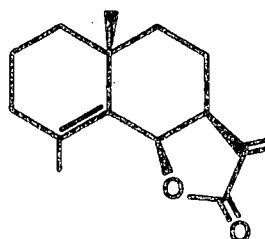
Diecisiete lactonas sesquiterpénicas han sido aisladas de seis especies de Hepáticas, pertenecientes a los géneros *Frullania* y *Diplophyllum*. En las cuatro especies de *Frullania* estudiadas se han encontrado diez eudesmanolidas cerradas sobre C_6 , dos eremofilanolidas cerradas sobre C_8 y el *Costunolido*. Es interesante el hecho de que las únicas eudesmanolidas naturales pertenecientes a la serie enantiométrica 6α -H, hayan sido aisladas de *Frullanias*, dándose el caso de que en una misma planta estén presentes pares enantioméricos de un mismo producto, como por ejemplo en la *F. nisquallensis* S. en la que se encuentran (+) y (-) *Frullanolido* o la *F. dilata* D. que elabora (+) y (-) *Arbusculina B* (16) (17).

En los Cuadros II y III, se indican las lactonas encontradas en Hepáticas y en la Tabla IV las especies de las que han sido aisladas.

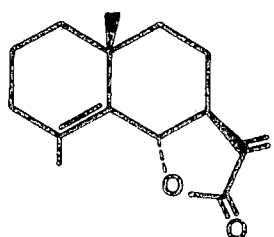
CUADRO II



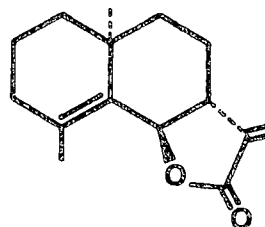
(+)-Frullanolido



(-)-Frullanolido



(+)-Arbusculina B



(-)-Arbusculina B

Como puede verse en el Cuadro III, las cuatro eudesmanólidas aisladas de especies de *Diplophyllum* se caracterizan por ser cis lactonas cerradas sobre C₈ (7β -H, 8β -H) y por tener siempre el metilo angular α -orientado, caso poco frecuente en las eudesmanólidas elaboradas por plantas de otras familias.

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS EN FANEROCAMAS.

Distribuidas en las plantas superiores y especialmente en la familia de las Compuestas se encuentran 693 lactonas sesquiterpénicas, cuyas estructuras son perfectamente conocidas. Tres de estas (Costunolido, α -ciclocostunolido y (+)-arbusculina B), son elaboradas simultáneamente por Fanerógamas y Hepáticas, mientras que las 690 restantes son producidas por Fanerógamas únicamente.

El estudio comparativo de metabolitos primarios y secun-

TABLA IV

Diplophyllum albicans D.

Diplophyllolidos A y B (21)

Diplophyllina (22)

9 α -Acetoxidiplophyllina

D. taxifolium D. (22)

Diplophyllina

9 α -Acetoxidiplophyllina

Frullania dilatata D

(+)-Frullanolido (16)

(Frullania lactona)

(+)-Dihidrofrullanolido (17)

(+)-Oxifrullanolido

(+)-Cis β -ciclocostunolido

(+)-Eremofrullanolido y Dihidro-

(+)-Arbusculina B

(-)-Arbusculina B

F. nisquallensis S. (18)

(+)-Frullanolido

(-)-Frullanolido

F. tamarisci D. (19)

(-)-Frullanolido

(+)-Arbusculina B

(γ)-Ciclocostunolido)

α -Ciclocostunolido

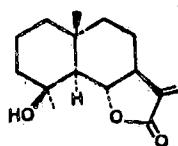
Costunolido

F. tamarisci ssp. obscura (20)

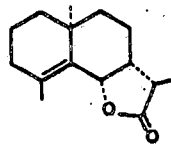
β -Ciclocostunolido

4 β -Epiarbusculina A

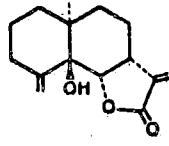
CUADRO III



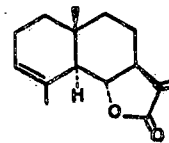
4-Epiarbusculina A



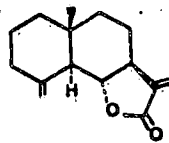
(+)-Dihidrofrullanolido



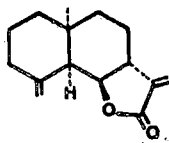
(+)-Oxifrullanolido



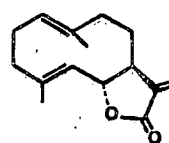
α -Ciclocostunolido



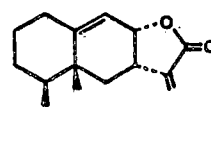
(-)- β Ciclocostunolido



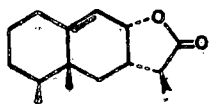
(+)-cis β Ciclocostunolido



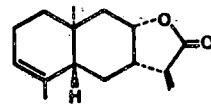
Costunolido



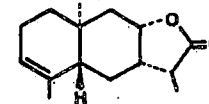
(+)- Eremofrullanolido



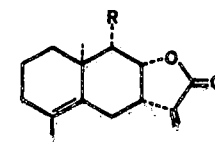
(+)- Dihidroeremofrullanolido



Diplophyllolido A



Diplophyllolido B



R: H Diplophyllina

R: OAc Acetoxidiplophyllina

darios presentes en las diferentes familias de Dicotiledoneas, sugiere la posible existencia de una línea evolutiva:

Magnoliales → Rutales → Umbellales → Asterales (23)

Esto se ve favorecido por el hecho de que 98 lactonas se encuentren exclusivamente distribuidas en Dicotiledóneas distintas en las Compuestas, y cuatro más (Costunolido, Parthenolido, Dihidroparthenolido y α -santonina) sean producidas conjuntamente por Compuestas y otras familias. Lauráceas, Magnoliáceas y Umbelíferas, familias que entran de lleno en la línea evolutiva a que hemos hecho referencia, elaboran 86 de estas lactonas, mientras que las 17 restantes son producidas por once especies, pertenecientes a otras nueve familias.

En la Tabla V ofrece la distribución de estas 17 lactonas sesquiterpénicas por especies, dentro de cada familia. Sus estructuras están representadas en el Cuadro IV.

Algunas conclusiones resultan interesantes al observar la Tabla V. Así pues:

1.- Las familias Canellaceas y Amaranthaceas sólo elaboran drimanolidas.

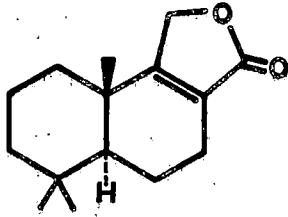
2.- Las lactonas del tipo bisabolenolidas se encuentran en la Naturaleza exclusivamente en la familia Acanthaceas.

3.- Resulta paradójico que la α -santonina, lactona típica del género Artemisia, haya sido aislada del Ficus anti-helmíntica.

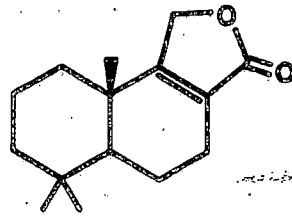
TABLA V

| <u>Familia</u> | <u>Especies</u> | <u>Productos</u> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Moraceae | <u>Ficus anthelmintica</u> | α -santonina (24) |
| Polygonaceae | <u>Polygonum hydropiper</u> | Confertifolina (25) |
| Amarantaceae | <u>Iresine celosioides</u> | Iresina y dihidro- (26) |
| Aristolochiaceae | <u>Aristolochia reticulata</u> | Aristolactona (28) |
| | <u>A. serpentaria</u> | Aristolactona (29) |
| Canellaceae | <u>Warburgia ugandensis</u> | Ugandensolido (30) |
| | <u>Cinnamosma fragrans</u> | Cinnamolido (31) |
| | | Cinnamosmolido |
| | | Bemarivolido (32) |
| | | Bemadienolido |
| | | Fragolido |
| | | Confertifolina (33) |
| Burseraceae | <u>Commiphora myrra</u> | Commiferina (34) |
| Coelastraceae | <u>Mortonia gregii G.</u> | Mortonina A (35) |
| Acanthaceae | <u>Andrographis paniculata</u> | Paniculidos A,B y C (36) |
| Labiataeae | <u>Glechoma hederaceae</u> | Glechomanolido (37) |

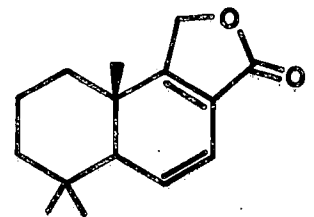
CUADRO IV



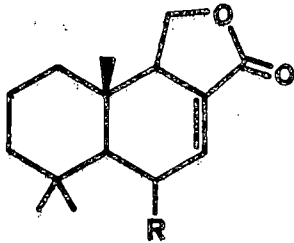
Confertifolina



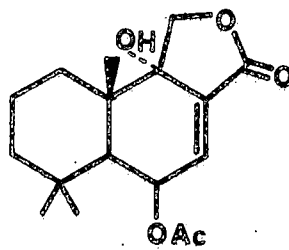
Fragolido



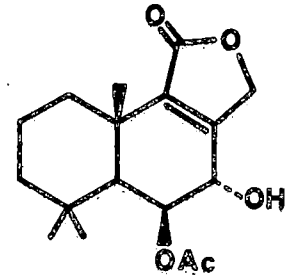
Bemadienolido



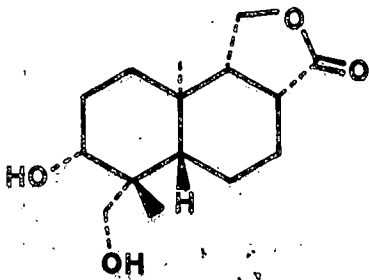
R:H Cinnamolido
R:OAc Bemarivolido



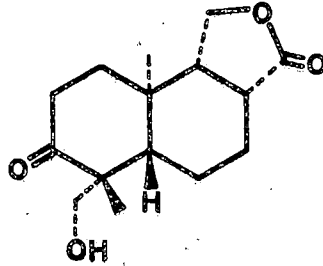
Cinnamosmolido



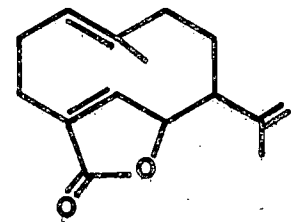
Ugandensolido



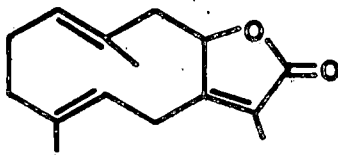
Iresina



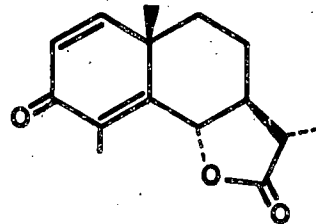
Dihidroiresina



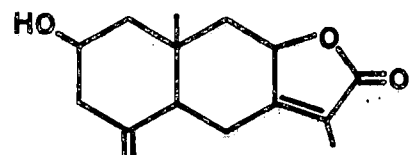
Aristolactona



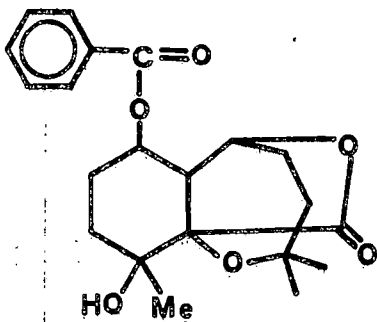
Glechomanolido



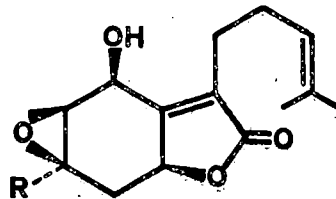
α -Santonina



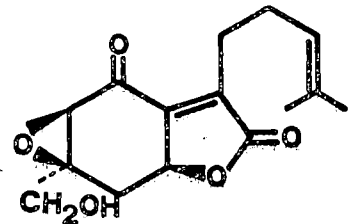
Commiferina



Mortonina A



R:CH₃ Paniculido A



R:CH₂OH Paniculido B

Paniculido C

LACTONAS SESQUITERPENICAS EN MAGNOLIACEAS.

En las siete especies de Magnoliáceas estudiadas se han encontrado veinte lactonas sesquiterpénicas. El carácter primitivo de la familia se pone de manifiesto en el tipo de lactonas aisladas; así pues, las diez germacranolidas encontradas constituyen el 50% de las mismas y las ocho drimanolidas el 45%. Todas las germacranolidas son trans lactonas cerradas sobre $C_6(6 \beta-H; 7 \alpha-H)$ y en su mayoría poseen un metileno conjugado al carbonilo lactónico.

En las Tablas VI y VII se ofrece la distribución de lactonas por género y especies respectivamente y en el Cuadro V se representan sus estructuras.

TABLA VI

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ssp.</u> | <u>GE</u> | <u>DR</u> | <u>EU</u> | <u>EL</u> |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Drimys | 2 | - | 7 | - | - |
| Liriodendron | 1 | 6 | - | 1 | 1 |
| Michelia | 2 | 4 | - | - | - |
| Pseudowintera | 1 | - | 1 | - | - |
| Talauma | 1 | 1 | - | - | - |

LACTONAS SESQUITERPENICAS EN LAURACEAS.

En las cinco especies de Lauráceas estudiadas se encuentran distribuidas 22 lactonas sesquiterpénicas todas ellas exclusivas de esta familia. La principal característica es la de elaborar las doce únicas germacranolidas conocidas en la

TABLA VII

Drimys confertiflora (38)

Confertifolina

Isodrimenina

D. Winteri

Confertifolina (38)

Drimenina

Isodrimenina

Fueguina (39)

Futronolido

Valdiviolido

Winterina

Liriodendron tulipifera L.

Costunolido (41)

Tulipinolido (41) (42)

Epitulipinolido (42)

Lipiferolido (43) (44)

γ -liriodenolido (43) (44)

Epitulipin, diepóxido (44)

Epitulipdienolido

Peroxiferolido (45)

Pseudowintera colorata

Colorata, 4(13)-3-dienolida (570)

Michelia champagana (46)

Parthenolido

M. lanuginosa (47)

Lanuginolido

Dihidroparthenolido

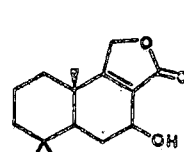
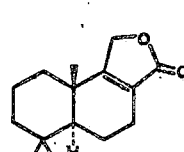
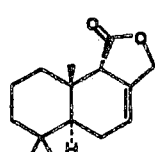
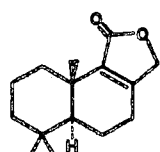
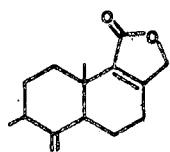
Parthenolido

Dehidrolanuginolido

Talauma mexicana

Costunolido (40)

CUADRO V



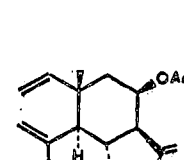
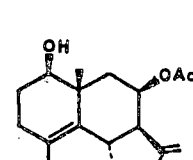
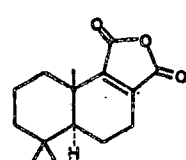
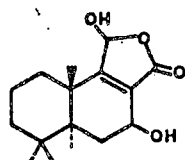
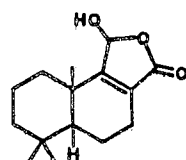
Colorata, 4(13), 8 dienolida

Isodrimenina

Drimenina

Confertifolina

Futronolido



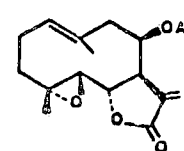
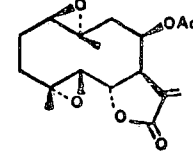
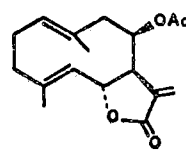
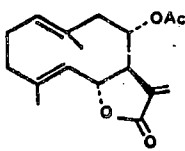
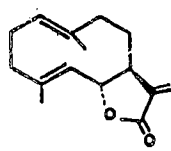
Valdiviolido

Fueguina

Winterina

γ -Liriodenolido

Epitulipdienolido



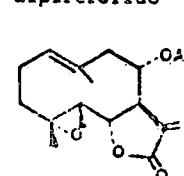
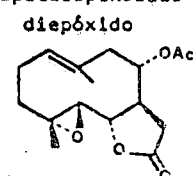
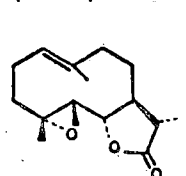
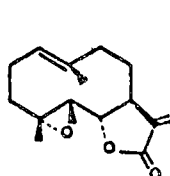
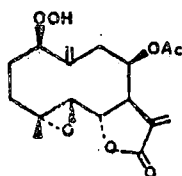
Costunolido

Tulipinolido

Epitulipinolido

Epitulipinolido diepóxido

Lipiferolido



Peroxiferolido

Parthenolido

Dihidroparthenolido

Lanuginolido

Dehidrolanuginolido

Naturaleza, con el anillo lactónico cerrado entre C₄ y C₆ (6 β-H).

También resulta notable el hecho que de un número tan pequeño de especies se hayan aislado cinco elemanolidas todas ellas cerradas sobre C₈ y con doble enlace endocíclico con jugado a la lactona.

En las Tablas VIII y IX y en el Cuadro VI se representa la distribución de estas lactonas y sus correspondientes estructuras.

TABLA VIII

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ssp.</u> | <u>GE</u> | <u>GEFU</u> | <u>EL</u> | <u>EU</u> |
|----------------|----------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| Laurus | 1 | 1 | - | - | - |
| Neolitsea | 3 | - | 11 | 3 | - |
| Lindera | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 |

LACTONAS SESQUITERPENICAS EN UMBELIFERAS

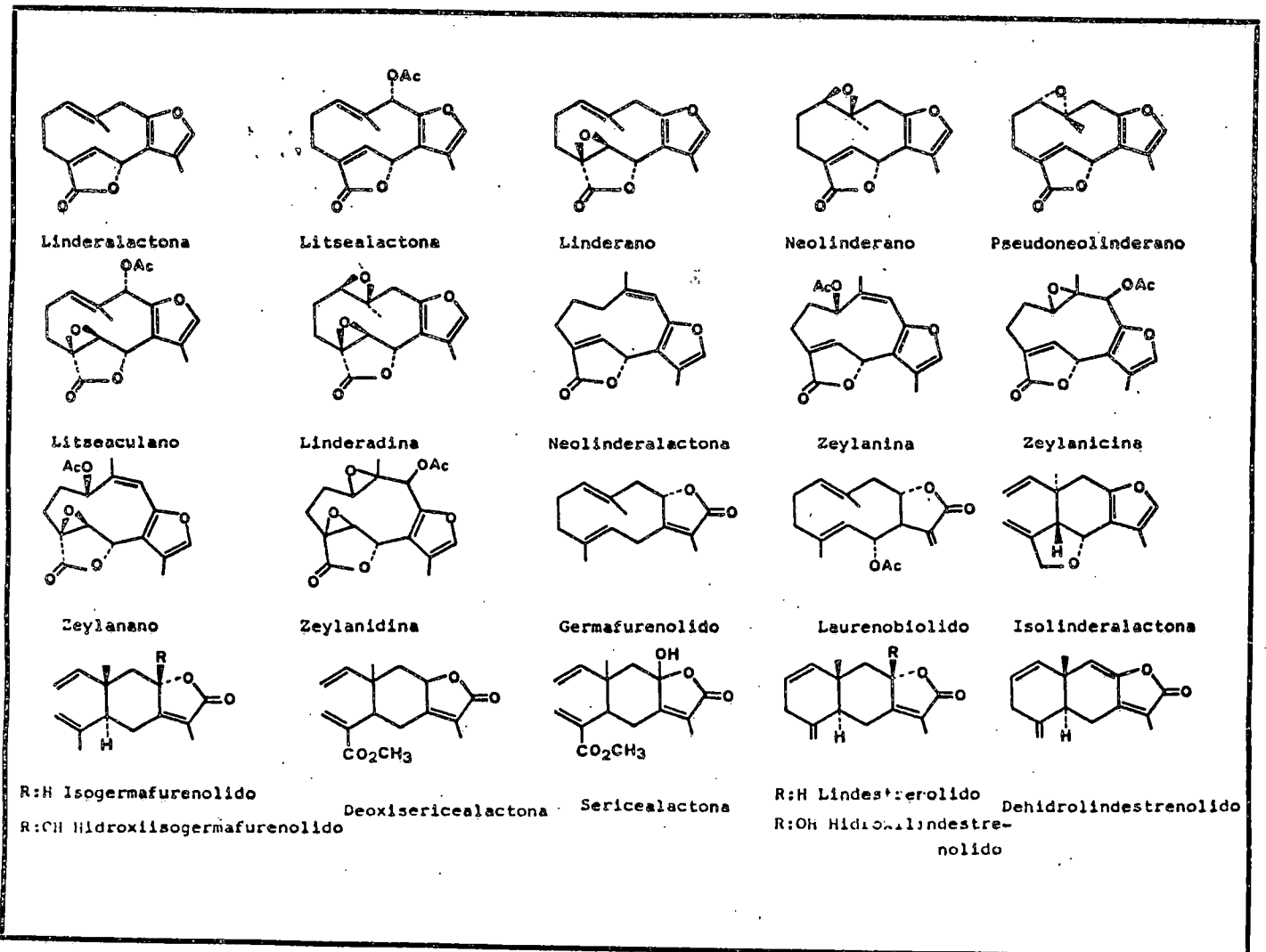
La distribución de lactonas sesquiterpénicas en Umbelíferas ha sido tratada recientemente (5d,e), pero el hecho de llevar a cabo un estudio como el que nos ocupa, nos obliga a abordar de nuevo el tema. Para ello procuraremos introducir la bibliografía aparecida con posterioridad, intentando de esta manera actualizar los estudios realizados anteriormente.

Del examen de las Tablas X y XI se deduce que las trece especies de Umbelíferas estudiadas elaboran 44 lactonas sesquiterpénicas en las que se encuentran representados los es-

TABLA IX

| | | |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <u>Laurus nobilis</u> L. (48) | <u>N. sericea</u> K. (50) | <u>Lindera strychnifolia</u> V. |
| Laurenobiolido | Sericealactona | Linderano (52) |
| | Deoxisericealactona | Linderalactona (53) |
| <u>Neolitsea aciculata</u> K. (49) | <u>N. zeylanica</u> M. (51) | Isolinderalactona |
| Linderano | Linderalactona | Germafurenolido |
| Neolinderano | Linderano | Isogermafurenolido |
| Linderalactona | Neolinderano | Hidroxiisogermafurenolido |
| Isolinderalactona | Zeylanina | Lindestrenolido |
| Litsealactona | Zeylanicina | Hidroxilindestrenolido |
| Litseaculano | Zeylanidina | Neolinderalactona |
| Zeylanano | | Dehidrolindestrenolido (54) |
| Pseudoneolinderano | | Pseudoneolinderano |
| Linderadina | | |

CUADRO VI



queletos más importantes. Las lactonas más frecuentes son las guayanolidas y eudesmanolidas, habiéndose encontrado 22 de las primeras y 14 de las últimas.

Las regularidades más importantes de la familia en cuanto a la elaboración de lactonas se refiere, ya fueron reseñadas en estudios anteriores; así pues, la propiedad más notable de todas las lactonas aisladas es la de presentar funciones oxi o aciloxi sobre C_{11} . En efecto, de las 44 lactonas cuyas estructuras son conocidas 28 contienen este tipo de funcionalización. Esto adquiere mayor importancia si se tiene en cuenta que de las 676 lactonas elaboradas por plantas no pertenecientes a las Umbelíferas, sólo cuatro presentan hidroxilación en C_{11} .

Otra característica digna de tener en cuenta es la abundancia de lactonas esterificadas por ácidos insaturados como el α -metil acrílico, seneciónico o angélico. Treinta y cuatro de las lactonas aisladas presentaron esta característica.

TAFLA X

| <u>Géneros</u> | Nº ssp. | GE | GU | PG | EU | EL | ER |
|----------------|---------|----|----|----|----|----|----|
| Férula | 5 | - | 14 | 2 | 5 | - | - |
| Laser | 1 | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - |
| Laserpitium | 4 | 1 | 8 | - | 1 | - | - |
| Melanoselinium | 1 | - | - | 1 | 7 | - | - |
| Talassia | 1 | - | 2 | - | - | - | - |
| Smyrnum | 1 | - | - | - | - | - | 1 |

TABLA XI

Ferula badghysi (55)

Badghysina
Isobadghysina
Badkhysidina
Dehidroopodina

F. diversivittata (56)

Diversolido

F. grigorjevii (57)

Grilactona

F. olgae (58)

Laterina
Olgina
Olgoferina
Oferina
Talasina A
Talasina B

F. oopoda

Reckhysina (59)
Badkhysinina
Feropodina (60)
Semopodina
Oopodina y Dehidro-
Isobadkhysinina (61)
Ferulina y Ferulidina (62)
Badkhysidina
Eudesmanolida

Laser trilobum B.

Laserolido (63)
Trilobolido (64)
Lasolido (65)
Isolaserolido

Laserpitium archangelica W.

Archangelolido (66)

L. latifolium (67)

Latifolona

L. prutenicum (68)

Prutenina
Isopruteninona
8-Angeloixipruteninona
8-Acetoxipruteninona

L. siler L.

Silerolido y Montanolido (67)
Isomontanolido (69)
Acetilisomontanolido

Melanoselinium decipiens H.

Decipieninas A, B, C, D, E y F (70)
Decipieninas G y H (71)

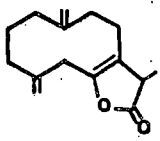
Smyrniolus atrum L. (72)

Istambulinas A y B

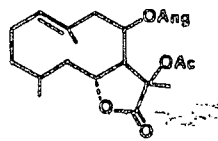
Talassia transiliensis (73)

Talasininas A y B

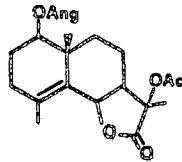
CUADRO VII



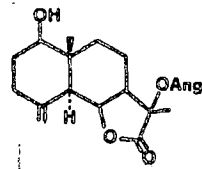
Latifolona



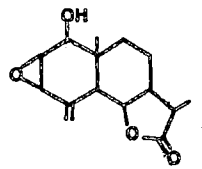
Laserolide



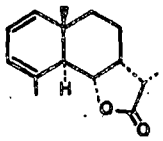
R:Senec. Silerolide



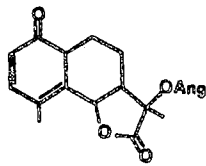
Lasolide



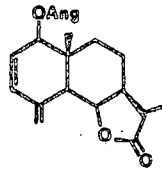
Decipienina A



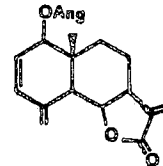
Ferropodina



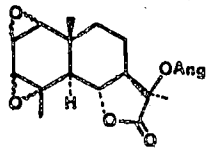
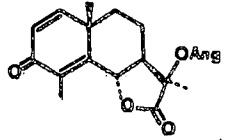
Semopodina



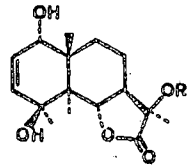
Oopodina



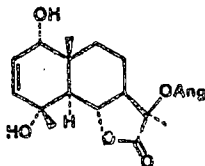
Dehidroopodina



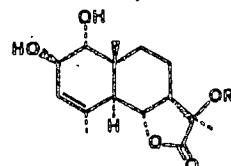
Decipienina B



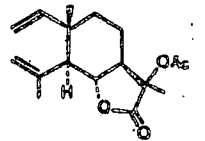
R:Ang Decipienina D
R:OH Decipienina E



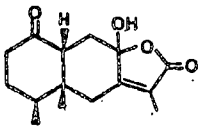
Decipienina F



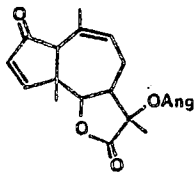
R:Ang Decipienina G
R:OH Decipienina H



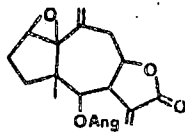
Isolaserolide



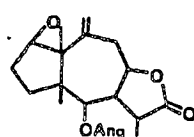
Istambulina A



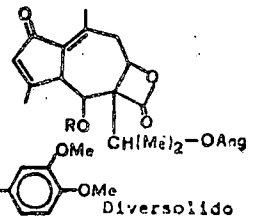
Decipienina C



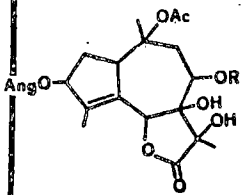
Badkhisina



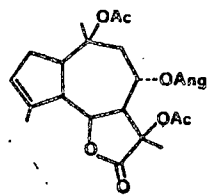
Badkhisidina



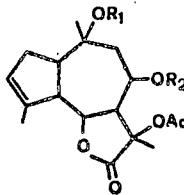
Diversolide



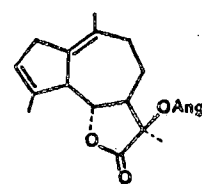
R: But. Trilobolide



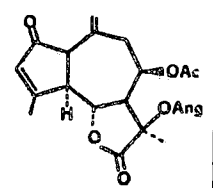
Archangelolide



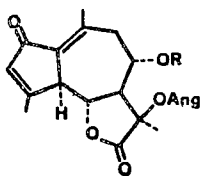
R₁: H, R₂: Sen Montanolide
R₁: OH, R₂: Ang Isomontanolide
R₁: Oac, R₂: Ang Acetilisomontanolide



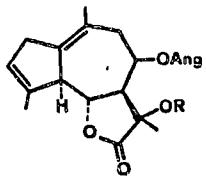
Prutenina



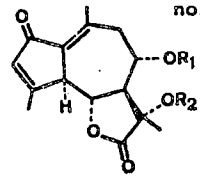
Isopruteninona



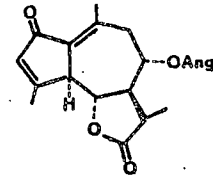
R: Ac Acetoxipruteninona
R: Ang Angeloilloxipruteninona



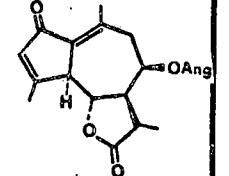
R: Ang Talasina A
R: Ibuty Talasina B



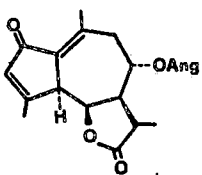
R₁: Metcry, R₂: Isbty Oferina
R₁: Metcry, R₂: Ac. Olgina
R₁ = R₂: Metcry Olgiferina
R₁: Ang, R₂: Ac Laterina



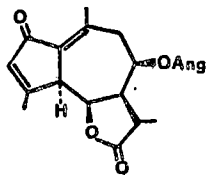
Badkhisina



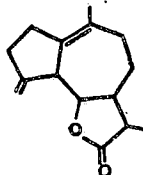
Isobadkhisina



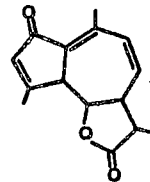
Badghysina



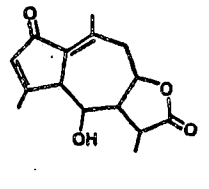
Isobadghysina



Grilactona



Ferulina



Ferulidina

LACTONAS SESQUITERPENICAS EN COMPUESTAS.

Las Compuestas o Asteraceas, de las que se conocen aproximadamente 15.000 especies divididas en unos 1.000 géneros, ocupan según "Flora Europea" (74), la siguiente posición taxonómica:

División: ANGIOSPERMAE
Clase : DICOTYLEDONEAE
Subclase: ARCHYCLAMIDEAE
Línea : ASTERALES
Familia : ASTERACEAE

Teniendo en cuenta la composición floral de las cabezuelas y la morfología del fruto (75), la familia se subdivide en trece tribus de características taxonómicas completamente diferenciables, por lo que representan según Hoffmann, una clasificación muy natural; sin embargo, agrupar correctamente en géneros un número tan grande de especies resulta complicado y en muchos casos ha sido necesario recurrir a caracteres de tipo fitoquímico.

Esto se ve favorecido porque las Compuestas son relativamente ricas en la elaboración de los llamados "metabolitos secundarios", especialmente aceites esenciales, terpenoides, poliacetilenos, flavonoides y en menor proporción alcaloides.

El empleo de estas sustancias en la resolución de problemas taxonómicos y filogenéticos relativos a la familia, ha sido objeto de notables atenciones por parte de algunos investigadores. En el caso concreto de las lactonas sesquiterpénicas

cas los diferentes tipos biogenéticos se han relacionado con la división de la familia en tribus (6a), e incluso en ciertos casos han servido para esclarecer problemas a nivel de géneros (4).

Siguiendo la línea que nos hemos propuesto en la siguiente introducción, pasamos a efectuar el estudio sobre la distribución de lactonas en las diferentes tribus de las Compuestas.

La Tabla XII ofrece una relación de los tipos biogenéticos de lactonas y su frecuencia en las 13 tribus en que se divide la familia. En la primera columna se reseña el número aproximado de especies que componen cada tribu, según J.B. Harbone, y el número de aquellas en que han sido encontradas lactonas. Cada uno de los apartados siguientes indica la frecuencia de los distintos tipos de lactonas, elaboradas exclusivamente por la tribu en cuestión, así como el número de las mismas (cifras en paréntesis), cuya elaboración es además compartida por otras tribus.

La observación de dicha tabla nos permite sacar las siguientes conclusiones:

1.- De la comparación entre el número de especies que se incluyen en cada tribu y las que presentan lactonas sesquiterpénicas, se deduce que la familia en conjunto está todavía poco estudiada.

2.- La mayoría de las lactonas encontradas (92'46%) son producidas exclusivamente por una sola de las tribus.

TABLA XII

| TRIBUS | Nº _{ssp.} | GE | EU | GU | PG | XA | EL | ER | BK | VA | TOTAL |
|-------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|----|----|-----|--------|----------|
| VERNONIAE | 1100 55 | 23 [1] | 1 | 3 [1] | — | — | 3 | — | — | — | 30 [2] |
| EUPATORIAE | 850 25 | 29 [1] | — | 16 [1] | 1 | — | — | — | — | 3 | 49 [2] |
| ASTEREAE | 2000 † | — | — | 1 | — | — | — | — | — | — | 1 |
| INULEAE | 1800 17 | 3 | 6 [4] | 5 [1] | 2 | 3 [1] | 1 | — | — | 2 [1] | 22 [7] |
| HELENIEAE | 1500 64 | 8 [2] | 7 | 14 [2] | 51 [1] | [1] | 1 | — | — | 12 [2] | 93 [8] |
| HELIATHEAE | 1300 117 | 56 [5] | 10 [6] | 10 [5] | 51 [1] | 15 [1] | 8 | 3 | — | 5 [3] | 158 [21] |
| TAGETEAE | 100 0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| SENECIONEAE | 2000 18 | — | — | 1 | — | — | — | 13 | 8 | 1 | 23 |
| ANTHEMIDEAE | 1400 118 | 33 [9] | 42 [6] | 43 [5] | — | — | — | — | — | 4 [2] | 112 [22] |
| CALENDULAE | 250 4 | [1] | — | 4 [1] | — | — | — | — | — | — | 4 [2] |
| MUTISEAE | 500 1 | — | 1 [1] | — | — | — | — | — | — | — | 1 [1] |
| CYNAREAE | 1400 60 | 11 [3] | 1 | 29 [2] | — | — | 5 | — | [1] | — | 46 [6] |
| CICHORIEAE | 1000 14 | 1 | 2 [1] | 6 [3] | — | — | — | — | — | — | 9 [4] |

3.- Algunas tribus como las Senecioneae, muestran una gran especificidad por la elaboración de lactonas de un determinado tipo. Otras por el contrario elaboran una gran variedad de tipos (Heliantheae, Helenieae, etc.).

4.- En la tribu Tageteae no se ha observado hasta la fecha la presencia de lactonas sesquiterpénicas.

5.- Las tribus Astereae, Mutisieae y Calenduleae sintetizan un número reducido de lactonas, lo que no permite obtener conclusiones generales sobre la variedad o especificidad de las mismas. La distribución por géneros y especies de las lactonas encontradas en dicha tribus se expone en la Tabla XIII, y sus correspondientes estructuras se presentan en el cuadro VIII.

TRIBU VERNONIAE

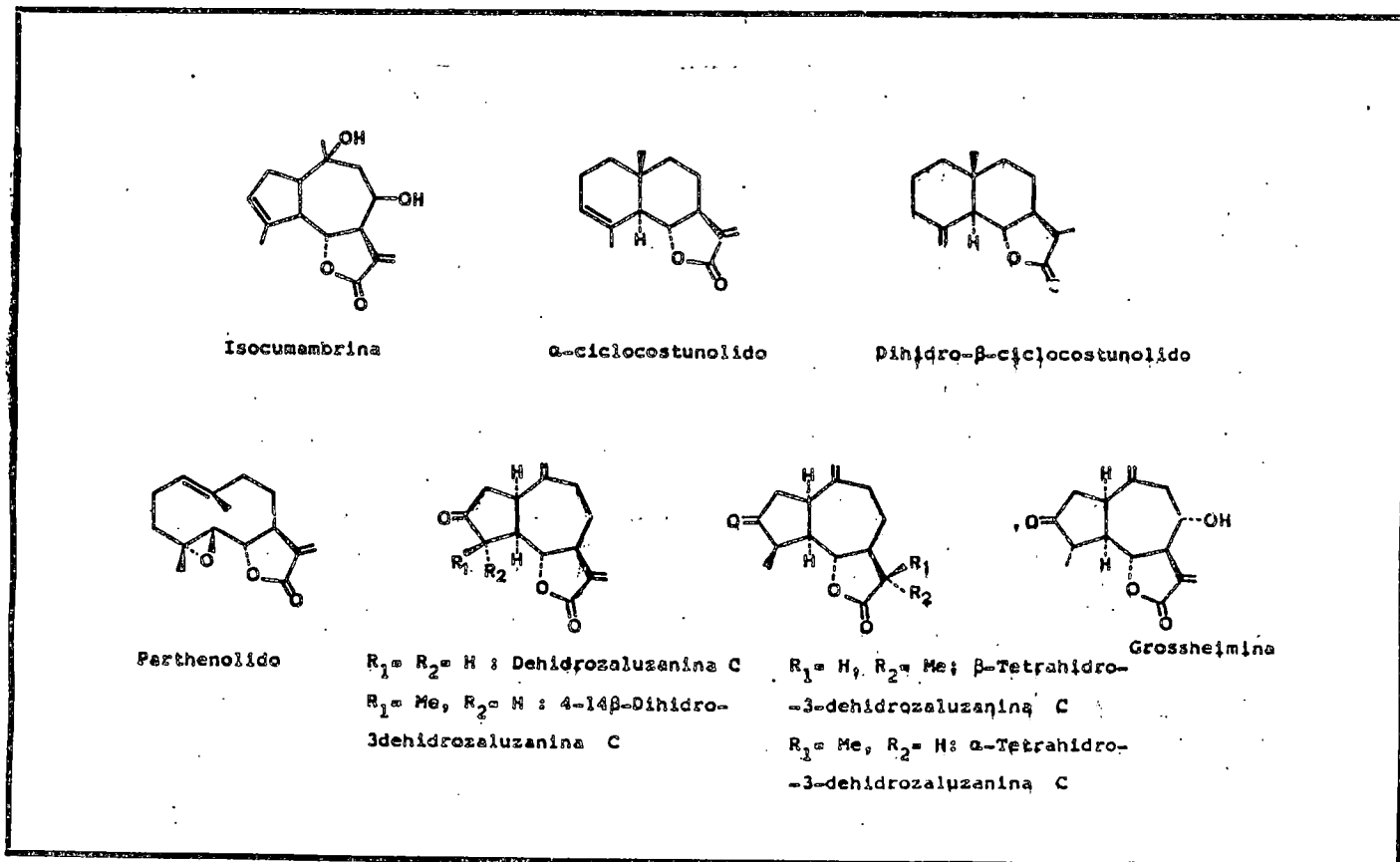
En la tribu Vernoniae, considerada como una de las más primitivas de las Compuestas, han sido identificadas 32 lactonas sesquiterpénicas, en su mayoría pertenecientes al tipo germacranolidas.

El género Vernonia ha sido el más extensamente estudiado y de un total de 48 especies examinadas se han aislado 19 lactonas sesquiterpénicas. Las especies más primitivas, distribuidas principalmente en América, elaboran germacranolidas cerradas sobre C_6 y caracterizadas por poseer un grupo alilacetato en C_{13} . A diferencia de éstas, las especies del Viejo continente, producen germacranolidas particularmente oxigenadas en los carbonos C_{14} y C_{15} que dan origen a dilactonas y hemiacetales, unas pocas elemanolidas con las mismas carac-

TABLA XIII

| <u>Tribu</u> | <u>Especies</u> | <u>Productos</u> |
|--------------|-------------------------------|---|
| Astereae | <u>Croptilon divaricatum</u> | Isocumambrina (76) |
| Mutiseae | <u>Moquinea vetulina B.</u> → | α -ciclocostunolido (77) Dihidro-β ciclocostunolido |
| Calenduleae | <u>Arctotis aspera</u> → | Parthenolido (78) Dehidrozaluzanina C |
| | <u>A. repens J.</u> | Parthenolido (78) |
| | <u>A. revoluta J.</u> → | Dehidrozaluzanina C (78) 4,14 βdihidro, 3 dehidrozaluzanina C 4,14 β, 11-13α, tetrahidro, 3-dehidro- zaluzanina C 4,14 β, 11-13β - tetrahidro, 3-dehidro- zaluzanina C |
| | <u>Venidium decurens</u> | Grossheimina (79) |

CUADRO VIII



terísticas y las tres únicas guayanolidas citadas para dicho género.

Según Mabry y col. (4j), las marcadas diferencias estructurales entre las lactonas encontradas en especies del Viejo y Nuevo Mundo apoyan la hipótesis propuesta por Gleason (80), sobre la existencia de dos centros de distribución para el género *Vernonia*, uno en Africa y otro en América del Sur.

El género *Elephantopus* elabora únicamente germacránolidas con el anillo lactónico trans orientado (6 β -H; 7 α -H). A excepción del *Elephantopol*, todas están cerradas sobre C₆ y poseen siempre un grupo hidroxilo (α ó β) esterificado en C₈.

La distribución de lactonas por géneros y especies queda resumida en las Tablas XIV y XV, estando sus estructuras representadas en el Cuadro IX.

TABLA XIV

| <u>Géneros</u> | <u>N. ssp.</u> | <u>GE</u> | <u>GU</u> | <u>EU</u> | <u>EL</u> |
|-----------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Elephantopus</i> | 4 | 8 | - | - | - |
| <i>Eremanthus</i> | 2 | 2 | 1 | - | - |
| <i>Vanillosmopsis</i> | 1 | 2 | 1 | - | - |
| <i>Vernonia</i> | 48 | 12 | 3 | 1 | 3 |

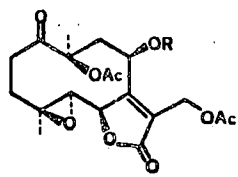
TRIBU EUPATORIAE.

La tribu Eupatoriae, en la que se incluyen unas 850 especies agrupadas aproximadamente en 55 géneros, está relativamente poco estudiada en lo que se refiere a su contenido en

| | |
|---|---|
| <u>Elephantopus carolinianus</u> W. (81) | <u>V. arkansana</u> D.C. |
| Deoxielephantopina | Glaucolido A (4f) y Marginatina (96) |
| <u>E. elatus</u> B. | <u>V. baldwinii</u> T. (4f) |
| Elephantol (82) | Glaucolidos A y B |
| Elephantina (83) | <u>V. balwinii</u> var. <u>balwinii</u> |
| Elephantopina | Glaucolido B (4f) |
| <u>E. mollis</u> H.S.K. | <u>V. balwinii</u> var. <u>interior</u> |
| Molephantina (84) | Glaucolido B (4f) |
| Phantomollina (85) | <u>V. blodgetti</u> S. (4f) |
| Molephantinina (86) | Glaucolido A |
| <u>E. scaber</u> | <u>V. brevisolia</u> L. (4j) |
| Deoxielephantopina (87) | Glaucolido B |
| Isodeoxielephantopina (88) | <u>V. canescens</u> H.B.K. (4j) |
| <u>Eremanthus eleagnus</u> S.B. | Glaucolido B |
| Eremanthina (89) | <u>V. capraefolia</u> G (4j) |
| Eremantholios A y B (90) | Glaucolido A |
| <u>E. goyazensis</u> S.B. (91) | <u>V. colorata</u> |
| Goyazensolido | Vernolido (97) |
| <u>Vanillosmopsis erythropappa</u> S.P. | Hidroxivernolido (98) |
| Eremanthina (Vanillosmina) (93) | <u>V. conferta</u> (99) |
| Costunolido (92) | Confertolido |
| <u>Vernonia acaulis</u> G (4f) | <u>V. cordata</u> H.B.K. (4j) |
| Glaucolidos A y B | Glaucolido F |
| <u>V. alamani</u> D. C (4j) | <u>V. divaricata</u> S. (4j) |
| Glaucolido A | Glaucolido B |
| <u>V. altissima</u> N. (4f) | <u>V. duncanii</u> S.B. (4j) |
| Glaucolidos A y B | Glaucolido B |
| <u>V. amigdalina</u> D.C. (95) | <u>V. fasciculata</u> M. (4f) |
| Vernodalina | Glaucolidos A y B |
| Vernomigdina | Marginatina |
| Vernolido | <u>V. flacidifolia</u> (4f) |
| <u>V. angustifolia</u> M. var. <u>mehrii</u> (4f) | Glaucolidos A y B |
| Glaucolidos A y B | Marginatina |
| <u>V. angustifolia</u> var. <u>scaberima</u> | |
| Glaucolidos A y B (4f) | |

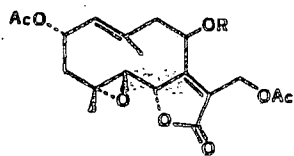
| | |
|--|--|
| <u>V. flexuosa</u> (100) | <u>V. marginata</u> var. <u>marginata</u> |
| Vernoflexuosido | Glaucolidos A y B (4f) |
| Vernoflexina | Marginatina |
| <u>V. fruticosa</u> A. (4j) | <u>V. marginata</u> var. <u>tenuifolia</u> |
| Glaucolido B | Glaucolidos A y B (4f) |
| <u>V. glauca</u> W (4f) (101) | Marginatina |
| Glaucolidos A y B | <u>V. missurica</u> R. (4f) |
| <u>V. gigantea</u> T.B. (4j) | Glaucolidos A y B |
| Glaucolido A | <u>V. noveborascensis</u> M. (4f) |
| <u>V. greggii</u> G. (4j) | Glaucolido A |
| Glaucolido A | Marginatina |
| <u>V. guineensis</u> B. (102) | <u>V. nudiflora</u> L. (4j) |
| Vernodalina y Vernolepina | Glaucolido A |
| <u>V. hymenolepis</u> A.R. (103) | <u>V. obtusa</u> B (4j) |
| Vernolepina y Vernomenina | Glaucolido F |
| <u>V. incana</u> L. (4j) | <u>V. ovatifolia</u> T.G. (4f) |
| Glaucolido A | Glaucolidos A y B |
| <u>V. larsenii</u> K. (4j) | <u>V. pectoralis</u> |
| Glaucolido F | Pectorolido (105) |
| <u>V. leiocarpa</u> D.C. (4j) (104) | Vernolido |
| Glaucolidos F, G y H | Vernodesmina (106) |
| <u>V. lettermanni</u> E. (4f) | Vernopectolidos A y B |
| Glaucolido A | <u>V. salicifolia</u> S.B. (4j) |
| <u>V. liatroides</u> D.C. (4j) | Glaucolidos D y E |
| Glaucolido A | <u>V. stectzii</u> S.B. (4j) |
| <u>V. lindheimeri</u> G. var. <u>leucophylla</u> (4f) (4j) | Glaucolido C |
| Glaucolidos A y B | <u>V. sublutea</u> (107) |
| <u>V. lindheimeri</u> var. <u>lindheimeri</u> | Repina (Subluteolido) |
| Glaucolidos A, B y F (4f, j) | <u>V. texana</u> S. (4f) |
| | Glaucolidos A y B |
| | <u>V. uniflora</u> S.B. (108) (4j). |
| | Glaucolidos A, D, E y G. |

CUADRO IX



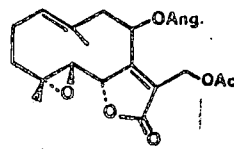
R:Ac Glaucolide A

R: Metcry Glaucolide B



R:Epoxiacry Glaucolide D

R: Metcry Glaucolide E

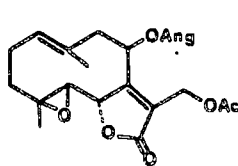


Glaucolide G

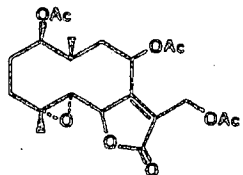
Glaucolide C
Glaucolide F
Glaucolide H

}

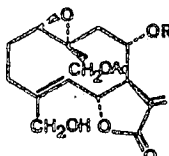
Descritos pero
no se conoce
aún fórmula
empírica



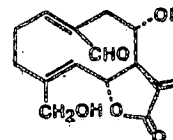
Marginatina



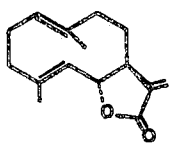
Confertolide



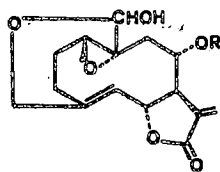
R:Metcry Vernopectolide A



R:Metcry Vernopectolide B

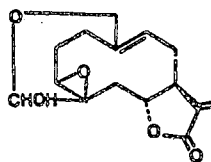


Costunolide

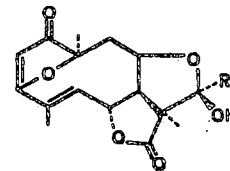


R:Metcry Vernolide

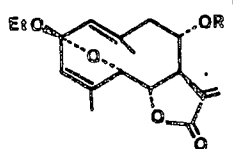
R:Hidroxiacry Hidroxivernolide



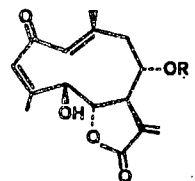
R:Isobty Vernomygdina



R:Isobty Erementholide A

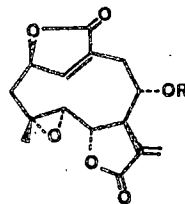


Phantomollina



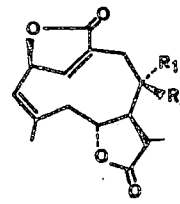
R:Metcry Molephantina

R:Sigty Molephantinina



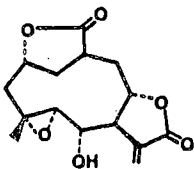
R:Isbty Elephantina

R:Metcry Elephantopina

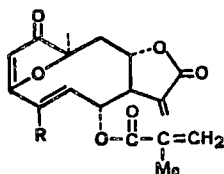


R₁:H, R₂:Metcry Deoxielephantopina

R₁:Metcry, R₂:H Isodeoxielephantopin.

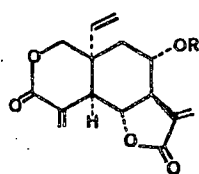


Elephantol



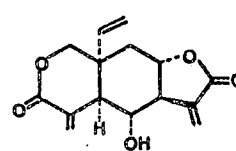
R:CH₂OH Goyazensolide

R:Me Desoxigoyazensolide

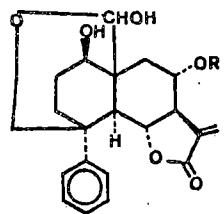


R:H Vernolepina

R:Hidroxiacry Vernodalina

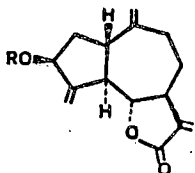


Vernomenina



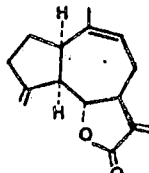
R:Metcry

Vernodesmina



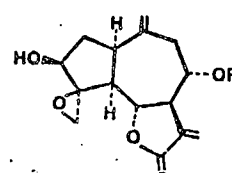
R:Gluc. Vernoflexusido

R:Senec. Vernoflexina



Eremanthina

(Vanillosmina)



R: Epoximetcry

Repina (Subluteolide)

lactonas sesquiterpénicas; solo en 26 especies, pertenecientes a los géneros *Eupatorium*, *Liatris*, *Mikania* y *Stevia*, se han encontrado sustancias de este tipo.

En líneas generales, la tribu se caracteriza por elaborar germacranolidas y guayanolidas, habiéndose encontrado hasta la fecha solo una pseudoguayanolida, la *Stevina*, aislada de la *Stevia rhombifolia* H.B.K.

Los géneros *Eupatorium* y *Liatris* producen lactonas de características similares; así pues, a excepción del Pycnolido (única seco-germacranolida conocida), sólo producen germacranolidas y guayanolidas, caracterizadas tanto unas como otras, por ser trans lactonas cerradas sobre C_6 (6β -H; 7α -H), con un metileno exocíclico conjugado a la lactona y con un grupo hidroxilo libre o esterificado en C_8 . La presencia de guayanolidas cloradas es típica de ambos géneros y junto con algunas similares aisladas de *Centaureas* (Tribu *Cynareae*), representan las únicas lactonas cloradas encontradas en la Naturaleza.

Las especies del género *Mikania* elaboran preferentemente germacranolidas cerradas en C_8 y con un anillo lactónico adicional entre los carbonos C_4 y C_5 .

En las Tablas XVI y XVII y en el Cuadro X se representa la distribución de estos productos en la tribu y sus respectivas estructuras.

TABLA XVI

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ssp.</u> | <u>GE</u> | <u>GU</u> | <u>PG</u> | <u>MD</u> |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Eupatorium | 7 | 14 | 9 | - | - |
| Liatris | 11 | 10 | 6 | - | 1 |
| Mikania | 5 | 5 | 1 | - | 2 |
| Stevia | 2 | 1 | 1 | 1 | - |

TRIBU INULEAE

Como puede observarse en las Tablas XVIII y XIX, 29 lactonas sesquiterpénicas han sido identificadas en 17 especies de Inuleae, comprendidas en siete géneros. La tribu elabora preferentemente guayanolidas y eudesmanolidas con el anillo lactónico cis orientado y cerrado siempre en C₈(7 β-H; 8 α-H); sin embargo, la gran variedad de estructuras presentes en tan corto número de especies (Cuadro XI), no permite obtener conclusiones generales. Ello se pone más claramente de manifiesto al observar los géneros Geigeria e Inula (mayor número de especies estudiadas), en los que se encuentran presentes lactonas de cinco y siete tipo de esqueletos distintos respectivamente.

TABLA XVII

| | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| <u>Eupatorium cannabinum L.</u> | <u>Liatris chapmanii K. (121)</u> | <u>L. tenuifolia N. (127)</u> |
| Eupatoriopierina (109) | Liatrina | Spicatina |
| Eupatolido (109) (110) | Chapliatrina | Chapliatrina |
| Eucannabinolido (110) | Isochapliatrina | <u>Mikania batatifolia (128)</u> |
| <u>E. cuneifolium L.</u> | <u>L. elegans M. (122)</u> | Mikanolido |
| Eupacunina (111) | Eleganina | Dihidromikanolido |
| Eupacunoxina | <u>L. gracilis P. (121b)</u> | <u>M. cordata B.L.R. (129)</u> |
| Eupatocunina | Chapliatrina | Mikanolido |
| Eupatocunoxina (112) | Acetilchapliatrina | Dihidromikanolido |
| Eupacunolina | <u>L. graminifolia K. (123)</u> | |
| <u>E. formosanum H.</u> | Graminiliatrina | <u>M. micrantha H.B. (130)</u> |
| Eupatolido (113) | Deoxigraminiliatrina | Mikanolido |
| Eupatormonina (114) | Graminiolorina | Dihidromikanolido |
| <u>E. hyssopifolium</u> | <u>L. provincialis G. (124)</u> | Mikanokryptina |
| Eupassopina (115) (116) | Provincialina | <u>M. monagasensis (131)</u> |
| Eupassopilina (115) | <u>L. punctata H.</u> | Mikanolido |
| Eupassofilina | Punctatina (125) | Dihidromikanolido |
| <u>E. ligustrinum D.C.A. (117)</u> | Liatripunctina (122b) | <u>M. scandens W.</u> |
| Ligustrina | <u>L. pycnostachya K.</u> | Mikanolido (128) (132) |
| <u>E. rotundifolium L.</u> | Spicatina (123) | Dihidromikanolido (128) |
| Euparotina (118) | Epoxispicatina | Scandenolido |
| Acetato de Euparotina | Pycnolido (126) (127) | Dihidroscandenolido |
| Eupaclorina (119) | Spicatina Hidroclori (127) | Deoximikanolido |
| Acetato de Eupaclorina | <u>L. scabra K.S. (127)</u> | Miscandenina |
| Eupacloroxina | Eleganina | <u>Stevia rhombifolia H.B.K.</u> |
| Eupatoroxina | <u>L. secunda S. (122b)</u> | Stevina (133) |
| Epleupatoroxina | Liscundina | <u>S. serrata C. (134)</u> |
| Eupatundina | Liscunditrina | Christinina |
| <u>E. semiserratum D.C. (120)</u> | <u>L. spicata K. (123)</u> | Carmelina |
| Eupaserrina | Spicatina | |
| Desacetileupaserrina | | |

CUADRO X

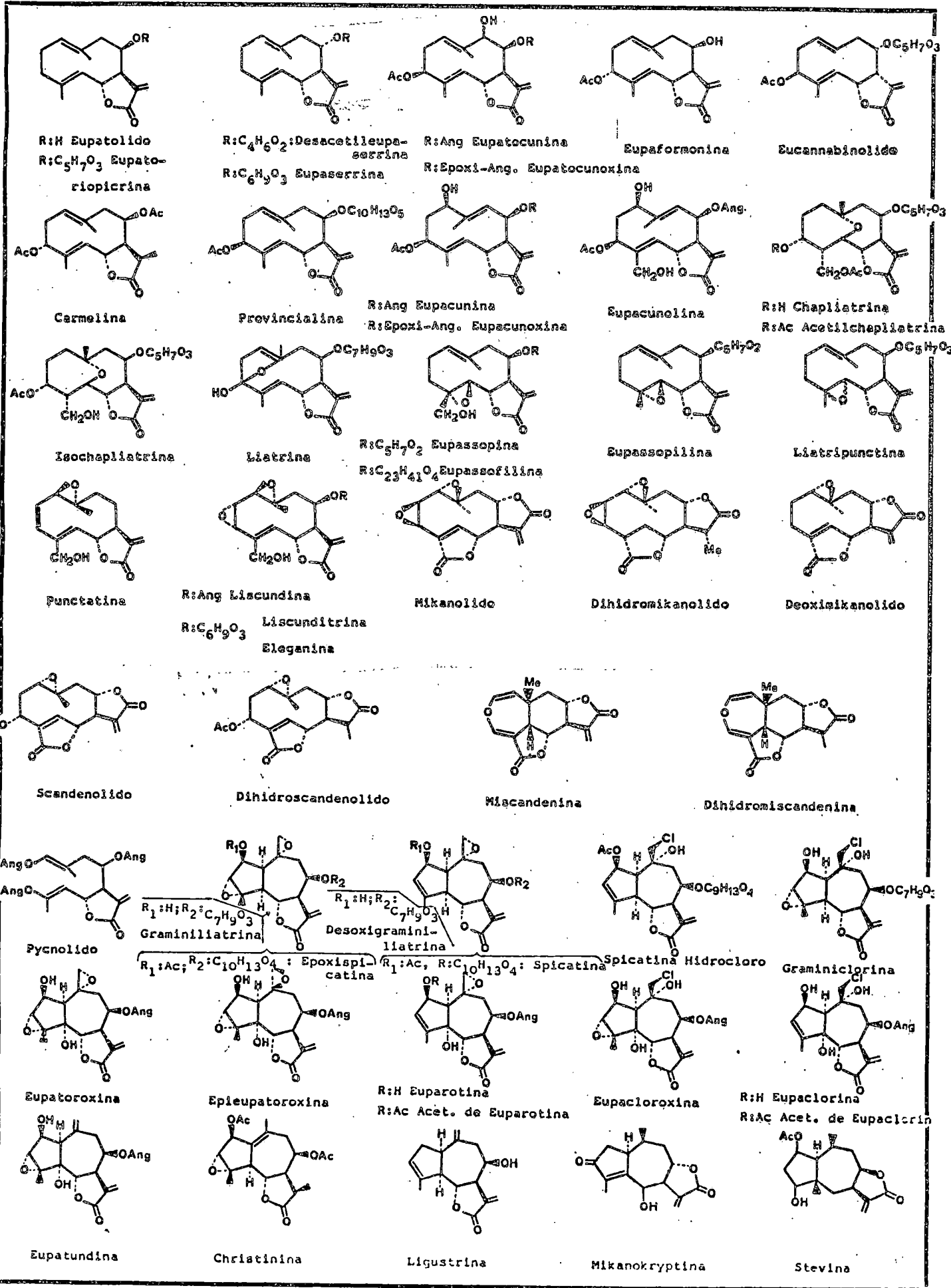


TABLA XVIII

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ssp.</u> | <u>GE</u> | <u>EU</u> | <u>GU</u> | <u>PG</u> | <u>XA</u> | <u>EL</u> | <u>MD</u> |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Calocephalus | 1 | - | - | 3 | - | - | - | - |
| Carpesium | 2 | - | 3 | 1 | - | 1 | - | - |
| Codonocephalum | 1 | - | 3 | - | - | - | - | - |
| Inula | 9 | 3 | 7 | 1 | 1 | 3 | 1 | - |
| Geigeria | 2 | - | - | 1 | 1 | 1 | - | 3 |
| Telekia | 1 | - | 3 | - | - | - | - | - |
| Pluchea | 1 | - | 1 | - | - | - | - | - |

TRIBU HELENIEAE

La tribu Helenieae, en la que se incluyen unos 60 géneros y más de 1.500 especies, se caracteriza por sintetizar una gran variedad de lactonas entre las que predominan las pseudoguayanolidas. En las 64 especies estudiadas han sido descritas 101 sustancias de este tipo, de las cuales 93 se presentan exclusivamente en la tribu.

El género Helenium, el más extensamente estudiado, elabora 45 lactonas entre las que se encuentran 28 pseudoguayanolidas que presentan dos características notables:

- 1.- El C₁₀-metilo es siempre α .
- 2.- El anillo lactónico está invariablemente cerrado sobre C₈.

W. Herz (160), ha sugerido para estas lactonas el nombre de "Helenanolidas"; para distinguirlas de la "Ambrosanolidas" (C₁₀-Me β orientado y anillo lactónico generalmente cerrado

TABLA XIX

Calocephalus browni (135)

Pseudoivalina
Acet. de Pseudoivalina
Calocephalina

Carpesium abrotanoides L.

Carpesia lactona (136)
Carabrona (137)
Granilina (138)

C. eximium (139)

Carabrona
Ivalina
Telekina
Carpesina

Codonocephalum grande (140)

Alantolactona
Isoalantolactona
Dihidroisoalantolactona

Geigeria africana G.

Geigerina (141)
Geigerinina
Gafrinina
Vermeerina (142)
Griesenina (143)
Dihidrogriesenina

G. aspera H.

Geigerinina (141)
Geigerina (144)
Vermeerina

Inula britannica (145)

Britanina

I. germanica (146)

Germanina A
Germanina B

I. graveolens (150)

Graveolido

I. grandis S.

Carabrona (147)
Ivalina
Igalan
Granilina (148)
Alantolactona (149)
Isoalantolactona

I. helenium

Alantolactona (151)
Isoalantolactona
Dihidroisoalantolactona
Dihidroalantolactona (152)

I. japonica (153)

Inulicina
Desacetilulinicina

I. magnifica (140)

Alantolactona
Isoalantolactona

I. racemosa

Alantolactona (155)
Isoalantolactona (155) (156)
Dihidroisoalantolactona (156)
Inunolido (157)

I. oculus (154)

Gaillardina

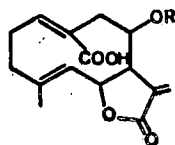
Pluchea dioscorides D.C. (158)

Eudesmanolida

Telekia speciosa B. (159)

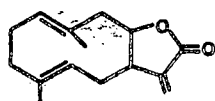
Telekina
Isotelekina
Isoalantolactona

CUADRO XI

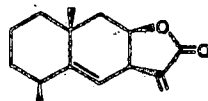


R: C₅H₉O Germanina A

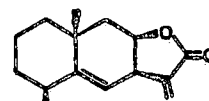
R: Ang. Germanina B



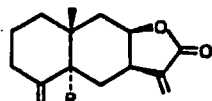
Inunolido



Alantolactona

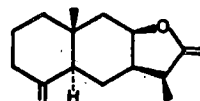


Dihidroalantolactona

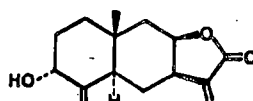


R:H Isoalantolactona

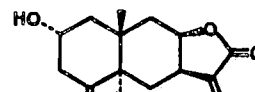
R:OH Telekina



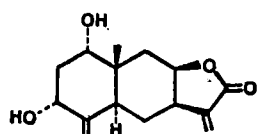
Dihidroisoalantolactona



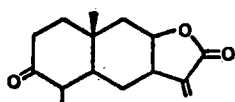
Isotelekina



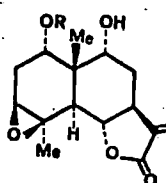
Ivalina
(Grandulina)



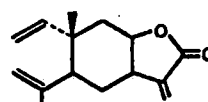
Granilina



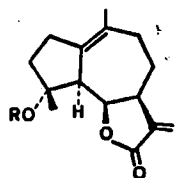
Graveolido



Eudesmanolida

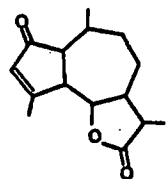


Igalán

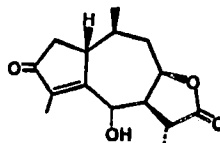


R: H Pseudoivalina

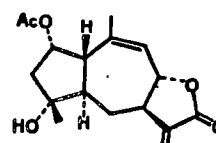
R: Ac. Acet. de Pseudoivalina



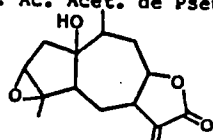
Carpesia lactona



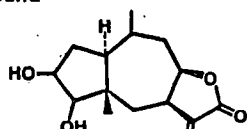
Geigerina



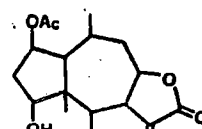
Gallardina



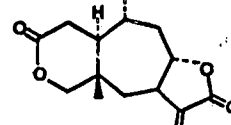
Calocephalina



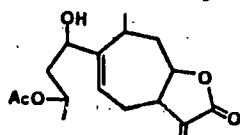
Geigerinina



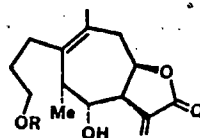
Britanina



Vermeerina

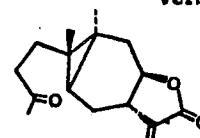


Jafrinina

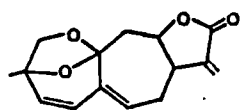


R:Ac Inulicina

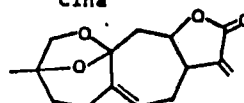
R:H Desacetilinicina



Carabrona
(Grandicina)



Griesenina



Dihidrogriesenina

en C₆), elaboradas frecuentemente por especies de *Ambrosia* y *Parthenium* (Tribu *Heliantheae*).

La estereoquímica del anillo lactónico en las helenanolidas presentes en *Helenium* es variable, habiéndose encontrado hasta el momento 22 cis lactonas (7 α -H; 8 α -H) y 14 trans lactonas (7 α -H; 8 β -H); sin embargo a excepción de la *Epite-nulina*, la unión entre los anillos A/B es siempre trans (1 α -H; 5 β -Me).

El género *Helenium* elabora también algunas lactonas de esqueleto anormal como la *Microlenina*, una pseudoguayanolida dimerizada, la *Neohelenalina* (*Mexicanina D*) en la cual el C₅-metilo ha emigrado al carbono C₂ y las nor-pseudoguayanolidas *Mexicanina E* y su dihidroderivado, en las que según Herz (161), la pérdida del metilo sobre C₅ se ha producido mediante un proceso de decarboxilación de algún precursor biogénético con el C₅-metilo convenientemente oxidado.

Los géneros *Eriophyllum*, *Chaenactis* y *Venegasia*, presentan características más primitivas desde el punto de vista fitoquímico, ya que elaboran preferentemente germacranolidas similares a las encontradas en *Eupatorium*, tal es el caso de la *Eupatoriopicrina* presente en los tres géneros. También resulta interesante el hecho de encontrar en el género *Eriophyllum* dos de las tres seco-eudesmanolidas naturales conocidas y la única elemanolida presente en la tribu.

En las especies de *Gaillardia* son frecuentes las eudesmanolidas cerradas sobre C₈ y generalmente hidroxiladas en C₂ y C₃; sin embargo son más abundantes las helenanolidas de ca-

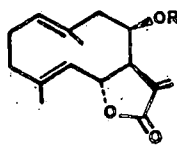
TABLA XXI

| | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|--|
| <u>Bahia absinthifolia B.</u> | <u>E. stachaedifolium L.</u> | <u>G. sphaatulata G. (174)</u> |
| Bahia I y II (162) | Eupatoriopierina (168) | Sphaatulina |
| <u>B. oppositifolia D.C.</u> | <u>Gaillardia amblyodon G.</u> | <u>Helenium alternifolium C. (187)</u> |
| Bahifolina (162) | Amblyodina (172) | Alternilina |
| <u>B. pringlei G. (163)</u> | Gaillardipinnatina (173) | Brevilina A |
| Bahias I y II | Desacetilgaillardipinnatina | Linifolina A |
| <u>B. woodhousei G. (164)</u> | Amblyodiol | Tenulina |
| Woodhousina | <u>G. aristata P.</u> | <u>H. amarum H.R.</u> |
| <u>Faileya multiradiata</u> | Sphaatulina (174) | Tenulina (188) |
| Fastigilina C (165) | 3-Epiisotelekina (175) | Amaralina (189) |
| Baileyina | Pulchellina C (176) | Aromaticina |
| Baileyolina | Pulchellina E | Helenalina |
| <u>B. pauciradiata H.G.</u> | <u>G. arizonica G. (177)</u> | <u>H. amphibolum (190)</u> |
| Paucina (166) | Gaillardilina | Tenulina |
| <u>B. pleniradiata</u> | <u>G. fastigiata G. (178)</u> | <u>H. arizonicum B. (191)</u> |
| Paucina (166) | Fastigilinas A, B y C | Totenulina |
| Pleniradina (167) | <u>G. grandiflora (174)</u> | <u>H. aromaticum B</u> |
| Radiatina | Sphaatulina | Aromatina y Aromaticina (192) |
| Fastigilina C (165) | <u>G. megapotamica B. (179)</u> | Mexicanina I |
| Bayleyina | Helenalina | Helenalina (192) (193) |
| Plenolina | <u>G. mexicana G.</u> | Linifolina A (193) |
| Bayleyolina | Sphaatulina (174) | <u>Helenium autumnale L.</u> |
| <u>Chaenactis carphoclinia G.</u> | Neoleonina (180) | Helenalina (194) |
| Eupatoriopierina (168) | <u>G. multiceps G. (179)</u> | Dihidromexicanina E (195) |
| <u>C. douglasii H.A. (168)</u> | Flexuosina A | Helenio lactona (196) |
| Eupatoriopierina | <u>G. pinnatifida T.</u> | 2-Acetilflexuosina A (197) |
| <u>Eriophyllum confertiflorum G.</u> | Gaillardilina (177) | Autumnolido |
| Erioflorina (169) | Gaillardipinnatina (178) | Flexuosina A (198) |
| Eriophyllinas A, B y C | <u>G. pulchella F.</u> | Mexicanina I |
| Hidroxiieriolina | Pulchellina (181) y Neo- (183) | Tenulina |
| Eriofertina (170) | Pulchellinas B, C y D (179) | Plenolina (199) |
| Confertifhyllido | Gaillardina (182) | Carolena |
| <u>E. lanatum F. (171)</u> | Sphaatulina (174) | Carolenalina |
| Eriolangina | Pulchellinas E y F (184) | Florilenalina (200) |
| Eriolanina | Neopulchellidina y Pulche- | Carolena (201) |
| Erioflorina | Neogaillardina (186) | Dihidroflorilenalina (202) |
| | | 2-Metoxidihidrohelenalina (203) |

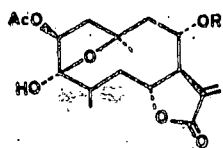
TABLA XXI (cont.)

| | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| <u>H. badium</u> (204) | <u>H. montanum</u> (204) | <u>H. anthemoides</u> C. (226) |
| Tenulina | Tenulina | Anthemoidina |
| <u>H. bigelovii</u> G. (205) | | Themoidina |
| Bigelovina | <u>H. ooclinum</u> G. (191) | Psilotropina |
| Tenulina | Mexicanina E | Vermeerina |
| Isotenulina | Neohelenalina | |
| Desacethylisotenulina | <u>H. pinnatifidum</u> N. (206) | |
| <u>H. bloomquistii</u> R. (191) | Pinnatifidina | <u>H. greenii</u> R. (226) |
| Tenulina | <u>H. plantagineum</u> (217) | Greeneina |
| <u>H. brevifolium</u> N. (206) | Linifolina A | Psilotropina |
| Brevilinas A, B y C | Desacetoxilinifolina A | <u>H. grandiflora</u> T.G. (227) |
| <u>H. campestre</u> S. (207) | <u>H. quadridentatum</u> | Florigrandina |
| Helenalina | Helenalina (218) | Hymenograndina |
| <u>H. elegans</u> D.C. (208) | Carabróna (219) | Hymenoflorina |
| Tenulina | Mexicanina I | Paucina |
| <u>H. flexuosum</u> R. | <u>H. roseum</u> | <u>H. linearifolia</u> H. (225) |
| Neohelenalina (206) (207) | Mokko lactona (220) | Linearifolinas A y B |
| Flexuosinas A y C (207) (209) | Dehydrocostuslactona (221) | <u>H. linearis</u> (228) |
| <u>H. laciniatum</u> G. (191) | <u>H. scorzoneraefolium</u> D.C. | Mexicaninas D e I |
| Helenalina | Helenalina (191) | <u>H. odorata</u> D.C. |
| <u>H. linifolium</u> R. (191) | <u>H. tenuifolium</u> N. | Hymenolido (226) |
| Tenulina | Tenulina (190) | Hymenoxon e Hymenolano (230) |
| Linifolinas A y B | Helenalina (222) | Hymenoxinina y Paucina (226) |
| <u>H. mexicanum</u> | Mexicanina I | Odoratina (230) |
| Helenalina (210) | <u>H. thurberi</u> G. | <u>H. richardsonii</u> (226) |
| Mexicaninas A, B, C, D. | Bigelovina (209) | Vermeerina y Psilotropina |
| Mexicaninas E, F, G y H | Tenulina (223) | <u>H. rusbyi</u> C. (225) |
| Mexicanina I (211) | Thurberilina | Paucina y Psilotropina |
| <u>H. microcephalum</u> L. | <u>H. vernale</u> W (206) | <u>H. subintegra</u> C (225) |
| Helenalina (212) | Helenalina | Psilotropina |
| Isohelenalina (213) | <u>H. virginicum</u> B. (224) | <u>Psilotrophe cooperi</u> (231) |
| Microhelenina A (214) | Virginolido | Psilotropina |
| Microhlenina (215) | <u>Hymenoxys acaulis</u> F.P. | <u>Venegasia carpesioides</u> D.C. |
| Mexicanina E (216) | Fastigilina C (225) | Eupatoriopicrina (168) |
| Microheleninas B y C | | |

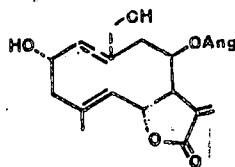
CUADRO XII



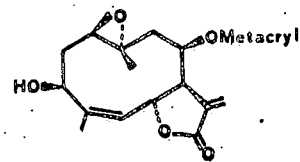
Eupatoriopicrina



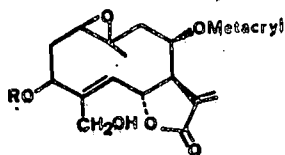
R: isobutiril
Woodhousina



Eriofertina

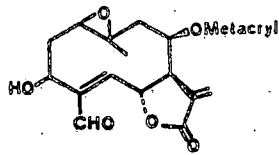


Erioflorina

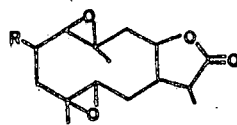


R:Ac Eriophyllina A

R:H Eriophyllina B

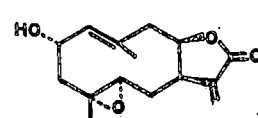


Eriophyllina C

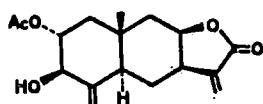


R:H Eriolina

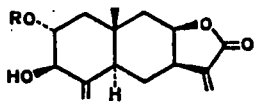
R:OH Hidroxieriolina



Bayleyina

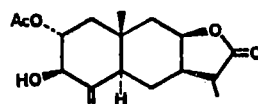


Pulchellina B

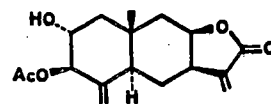


R:H Pulchellina C

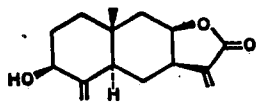
R:Ang Pulchellina F



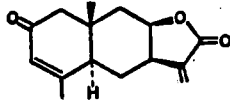
Pulchellina D



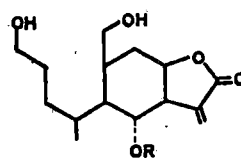
Pulchellina E



3-Epilisotelekina



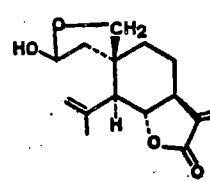
Pinnatifidina



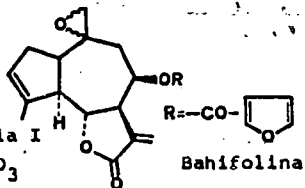
R:Ang Eriolangina

R:metacril

Eriolanina

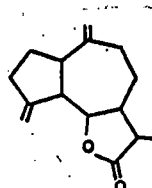


Confertiphyllido

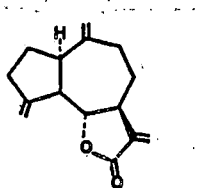


R:H Bahia I
R: C₅H₇O₃

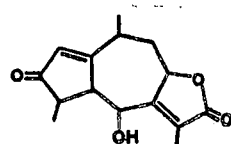
Bahifolina



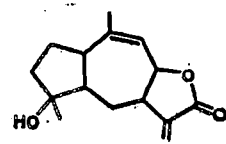
Mokko lactona



Dehidrocostuslactona

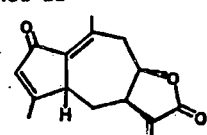


Isohelenalina

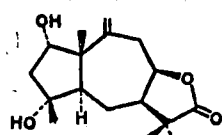


Helenio lactona

Bahia II

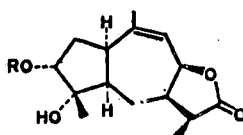


Virginolido



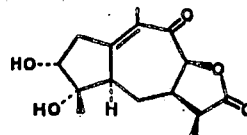
R₁, R₂:H Florilenalina

R₁:Me, R₂:H Dihidroflorilenalina

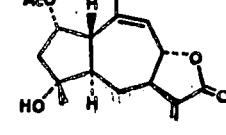


R:H Carolenalina

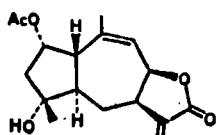
R:Ang Carolenina



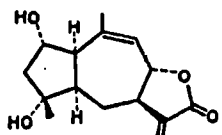
Carolenalona



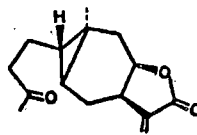
Gaillardina



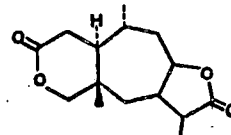
Neogaillardina



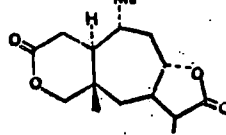
Pleniradina



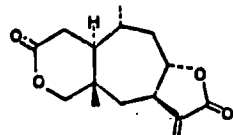
Carabrona



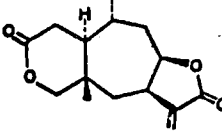
Themoidina



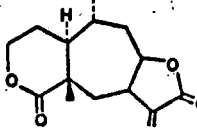
Anthemoidina



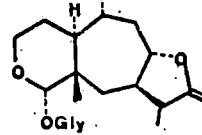
Vermeerina



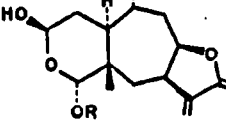
Psilotropina



Greeneina



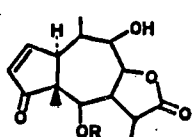
Hymenoxina



R:H Hymenoxon

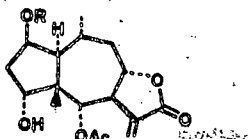
R:Et Hymenolido

CUADRO XIII



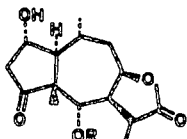
R: Macry Radietina

R:Ang Bayleyolina

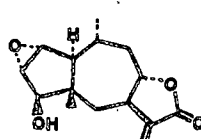


R:H Flexuosina A

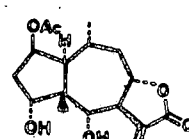
R:OH 2-Acetilflexuosina A



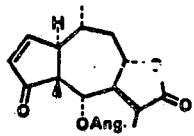
R:Senc Flexuosina B



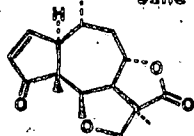
Amaralina



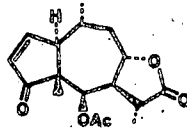
Alternilina



Thurberilina

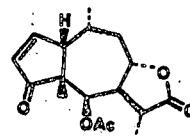


Tenulina

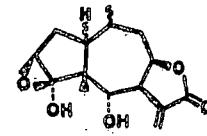


R: Ac Isotenulina

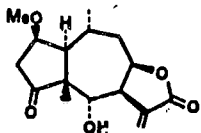
R:H Desacetilisotenulina



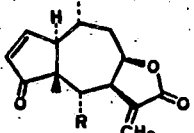
1-Epilisotenulina



Autumnolide

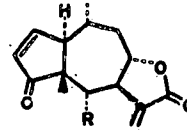


2-Metoxihelenalina



R:OH Helenalina

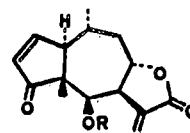
R:H Aromatina



R:H Desacetoxilinifolina A

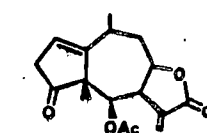
R:OAc Bigelovina

R: H Aromaticina



R:H Mexicanina I

R:AC Linifolina A

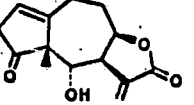


Linifolina B

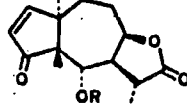
Mexicanina B: $C_{17}H_{24}O_5$

Mexicanina F

Mexicanina G

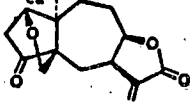


Mexicanina A



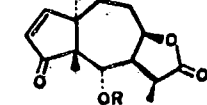
R:H Mexicanina C

R:Ang Brevilina A



R:H Microhelenalina A

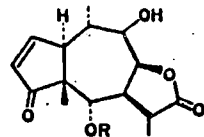
R:OH Mexicanina H



R:H Plenolina

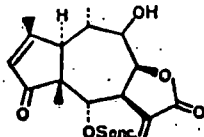
R: I-buty. Microhelenalina B

R:Ang Microhelenalina

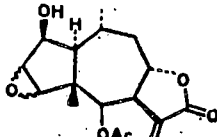


R:Ang Fastigilina A

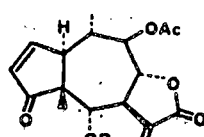
R:Senc Fastigilina B



Fastigilina C

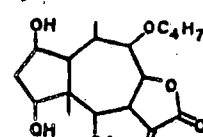


Gaillardilina

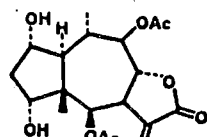


R:Ac Gaillardipinnatina

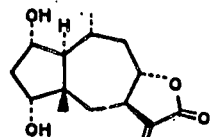
R:OH Desacetilgaillardipinnatina



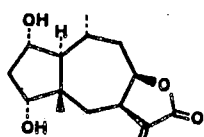
Neoleonina



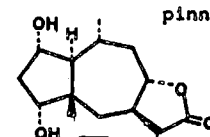
Sphatulina



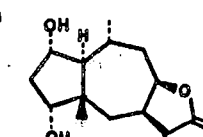
Pulchellina A



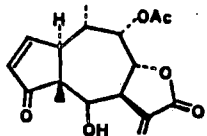
Neopulchellina



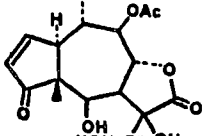
Pulchellidina



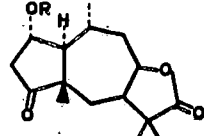
Neopulchellidina



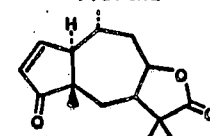
Amblyodina



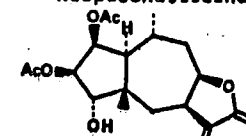
Amblyodiol



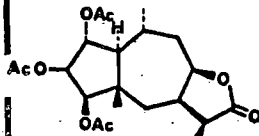
R: C_5H_9O Florigrandina



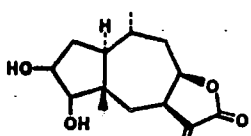
Hymenoflorina



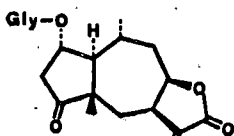
Hymenograndina



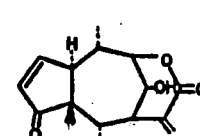
Hymenolano



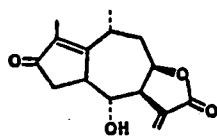
Odoratina



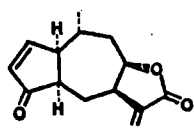
Linearifolina A



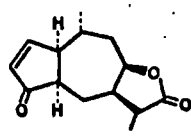
Linearifolina B



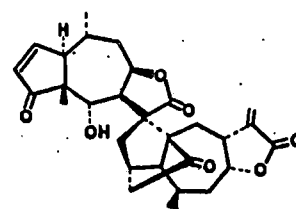
Mexicanina D
(Neohelenalina)



Mexicanina E



Dihidromexicanina E



Microlenina

TRIBU HELIANTHEAE

La tribu Heliantheae, es sin duda alguna la mejor estudiada desde el punto de vista de su contenido en lactonas sesquiterpénicas. De las 115 especies (28 géneros) examinadas, se han aislado 179 lactonas, entre las que se encuentran representantes de los grupos más usuales, aunque predominan las germacranolidas, pseudoguayanolidas y xantanolidas. Por parte de algunos géneros se observa una gran especificidad en la elaboración de determinados tipos de lactonas, como por ejemplo las xantanolidas por el género *Xanthium* o las ambrosanolidas por *Parthenium*.

Los géneros *Ambrosia*, *Iva* y *Xanthium* se encuentran en la subtribu Ambrosiinae a la que algunos taxonomistas le dan el rango de familia independiente, mientras que otros la incluyen firmemente en las Heliantheae. Un argumento a favor de esta última teoría podría ser el hecho de que las lactonas encontradas en los géneros *Iva* y *Ambrosia* no difieran estructuralmente de las encontradas en otros géneros. No ocurre lo mismo con el género *Xanthium* que elabora fundamentalmente xanthanolidas y eremofilanolidas, ausentes de los restantes géneros de Heliantheae.

En el Esquema III intentamos relacionar los distintos géneros de la tribu, teniendo en cuenta el tipo de lactonas que elaboran.

Como puede observarse en dicho esquema las distintas clases de germacranolidas se presentan en un gran número de géneros, casi siempre entre los más primitivos. A excepción de

algunas encontradas en especies de Ambrosia, Iva y Montanoa, todas son trans lactonas cerradas sobre C₆ (6 β -H; 7 α -H), pero con rasgos estructurales propios dentro de cada género. Así pues los géneros de la subtribu Melampodiinae elaboran germacradienolidas en las que frecuentemente existen hidroxilos libres o esterificados sobre C₈ (siempre β orientados) y C₉ (α ó β orientados) y de las que se distinguen dos tipos teniendo en cuenta la configuración de los dobles enlaces:

Heliangolidas (Δ₄₍₅₎ trans; Δ₁₍₁₀₎ cis) y

Melampolidas (Δ₄₍₅₎ cis ; Δ₁₍₁₀₎ trans)

Las primeras son producidas por los géneros Enhydra, Peucephyllum, Podantus, Polymnia y a veces por Helianthus, mientras que las segundas son típicas de Acanthospermum y Melampodium.

Las germacranolidas sencillas, normalmente hidroxiladas o epoxidadas en el anillo decalínico se presentan en Ambrosia, Cosmos, Zexmenia, Viguiera y Tithonia.

Estos tres últimos géneros junto con Helianthus y Calea elaboran otro tipo de germacranolidas, caracterizadas por contener un anillo furánico cuyo puente de oxígeno se encuentra enlazando los carbonos C₃ y C₄. Por último algunas germacranolidas dilactónicas han sido aisladas de especies de Ambrosia y Melampodium.

Las eudesmanolidas están distribuidas principalmente en los géneros Ambrosia, Iva y Encelia, habiéndose encontrado esporádicamente algunas en Xanthium, Polymnia y Zaluzania. En

general presentan características estructurales similares a las encontradas en la tribu Inuleae; así pues, normalmente están cerradas en C_8 , presentan unión trans entre los anillos A/B (1β -Me; 5α -H) y cis entre B/C (α, α -H) y con frecuencia se encuentran hidroxiladas en el anillo A. La similitud de estos caracteres y el hecho de que cuatro de ellas, Isotelekina, Granilina, Ivalina e Isoalantolactona, sean elaboradas conjuntamente por especies de Inuleae y Heliantheae, sugiere la existencia de una posible línea de unión entre ambas tribus.

Por otra parte, la proximidad taxonómica entre las tribus Helenieae y Heliantheae, se pone de manifiesto por la presencia de helenanolidas en los géneros Balduina y Arnica, de posición sistemática incierta dentro de las Heliantheae. Las cuatro lactonas (incluida la Neohelenalina), elaboradas por el género Balduina, han sido también aisladas de diferentes especies de Helenium (T. Helenieae), por lo que desde el punto de vista fitoquímico, es de suponer que ambos géneros se encuentren emparentados. Algo parecido ocurre con el género Arnica (incluido en un principio en la tribu Senecioneae e incorporado recientemente a las Heliantheae) (232), del que se han aislado los Arnicolidos, cuyas estructuras corresponden a ésteres de la Dihydrohelenalina. La elaboración de psilotropinolidas por especies de Ambrosia podría representar otro punto de unión entre las ya citadas tribus.

En cuanto a la elaboración de ambrosapolidas se refiere, hemos de ceder que este tipo de lactonas es exclusivo de la tribu y más concretamente de algunos géneros tales como Ambrosia,

Parthenium, Iva e Hymenoclea entre otros. La existencia de relaciones filogenéticas entre dichos géneros se pone de manifiesto al observar las regularidades con que se presentan algunas características estructurales; así pues, además de tener el C_{10} -Me β orientado como es propio en este tipo de productos, todas las ambrosanolidas indiferentemente de que se encuentren cerradas en C_6 ó C_8 , son cis lactonas (α -H), con grupos funcionales oxigenados sobre C_4 y excepto en la Hymeni-na, con una unión trans entre los anillos A y B (1α -H; 5β -Me).

Junto a estas características generales existen otras propias de cada género, como por ejemplo la frecuencia con que se presentan en Parthenium ambrosanolidas, en las que los metilos C_{14} y C_{15} se encuentran oxidados a alcoholes primarios.

Otro tipo de lactonas exclusivo de la tribu, y en este caso de los géneros Ambrosia e Hymenoclea, son las psilostachyinolidas en las que el anillo A se ha transformado en una espiro lactona, unida al anillo B por el carbono C_1 .

Las xantanolidas, también frecuentes en la tribu, están restringidas a los géneros Iva y Xanthium de características taxonómicas muy parecidas. De este último género han sido también aisladas recientemente dos eremofilanolidas.

Poco puede decirse de las guayanolidas, ya que aparecen con relativa frecuencia y normalmente lo hacen en géneros o especies aisladas; sin embargo estructuralmente son similares a las encontradas en la tribu Anthemideae, lo que permitiría establecer una conexión entre dicha tribu y algunos géneros de las Heliantheae (Zaluzania, Berlandiera, etc.).

TABLA XXII (continuación)

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ssp.</u> | <u>GE</u> | <u>EU</u> | <u>GU</u> | <u>PG</u> | <u>XA</u> | <u>PS</u> | <u>PT</u> | <u>GUC</u> | <u>ER</u> | <u>EL</u> | <u>SE</u> | <u>MD</u> |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Parthenice | 1 | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Parthenium | 16 | - | - | - | 21 | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Peucephyllum | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Podantus | 1 | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Polymnia | 3 | 3 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Siegesbeckia | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Thitonia | 4 | 6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Verbesina | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | - | - |
| Viguiera | 3 | 4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Xanthium | 13 | - | 1 | - | - | 9 | - | - | - | 2 | - | - | - |
| Zaluzania | 4 | - | 1 | 3 | - | - | - | - | 2 | - | - | - | - |
| Zexmenia | 1 | 4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Zinnia | 3 | - | - | 2 | - | - | - | - | - | - | 6 | - | - |

Por último dos tipos minoritarios de lactonas merecen un breve comentario, las elemanolidas, encontradas en Zinnia, Zaluzania y Verbesina y caracterizadas por estar siempre cerradas en C₈ y poseer grupos hidroxilos libres o esterificados en C₆ y C₉, y las guayanolidas ciclopropánicas, que permiten relacionar los géneros Iva y Zaluzania, que las elaboran exclusivamente.

A continuación, en las Tablas XXII y XXIII, se representan la distribución de lactonas en las Heliantheae. Sus fórmulas pueden verse en los Cuadros: XIV, XV y XVI.

TRIBU SENEACIONEAE

Desde el punto de vista fitoquímico la tribu Senecioneae presenta características distintas a las restantes tribus de las Compuestas. La mayoría de las especies estudiadas contienen alcaloides del grupo de la pirrolizidina y en contadas ocasiones han sido aislados monoterpenos, sesquiterpenos del tipo del eremofilano, poliacetilenos o flavonoides.

En lo que se refiere a la elaboración de lactonas sesquiterpénicas, la tribu muestra una gran especificidad por los tipo eremofilanolidas y bakkenolidas habiéndose encontrado entre las 24 lactonas presentes en la tribu, 13 eremofilanolidas y 9 bakkenolidas. Las dos lactonas restantes son el Cacalolido, de esqueleto anormal, aislado de la Cacalia delphinifolia S. y la Ferreyanthuslactona, una guayanolida encontrada recientemente en el Ferreyanthus verbascifolius.

Las eremofilanolidas son elaboradas exclusivamente por

TABLA XXIII

Acanthospermum australe K.

Acanthospermal A (233)

A. glabratum (234)

Acanthamolido

A. hispidum D.C. (233)

Acanthospermal B

Ambrosia acanthicarpa C.

Chamissonina (235) (236)

Confertiflorina (239)

Desacetilconfertiflorina

Psilostachyina C

Cumambrina B

Artemisiifolina (237)

Monoacetato de Chamissonina (239)

Diacetato de Chamissonina (238)

A. ambrosioides

(syn. Franseria ambrosioides)

Franserina (240)

Damsina (241)

A. arborescens M. (242)

Damsina

Coronopilina

Psilostachyina

Psilostachyina C

11-epidihidropsilostachyina

A. artemisiifolia L.

Damsina (243)

Coronopilina (244)

Psilostachyina (245)

Dihidroparthenolido

Peruvina (246)

Cumanina y Dihidro-

Artemisiifolina (237)

Isabelina

Psilostachyina C (247)

A. camphorata P.

Isoalantolactona (238)

A. canescens P. (248)

Canambrina

A. castanensis (239)

Artemisiifolina

A. chamissonis

Chamissonina (249) (250)

Costunolido (250)

Chamissellina (251)

Chamissarina

Chamissantina

1-10 epoxichamissantina

4-5 epoxichamissantina

A. chenopodifolia P.

Damsina (242)

Psilostachyina C (235)

Psilostachyina (239)

A. cordiflora P.

Psilostachyina C (256)

Cordilina

Psilostachyina (239)

A. confertiflora D.C.

Confertiflorina (252)

Desacetilconfertiflorina

Tamaulipinas A y B (253)

Confertina (240)

Psilostachyina (242)

Psilostachyina C

Artemisiifolina (254)

Chihuahuina

Peruvina (255)

Psilostachyina B

Reynosina

Santamarina y epoxi-

Isotelekina

Parthenolido

A. cumanensis

Cumanina (257)

Psilostachyina (258)

Psilostachyina B (259)

Cumambrinas A y B (260)

Coronopilina (261)

Psilostachyina C (242)

Ambrosina y Damsina

A. deltoidea P. (262)

Psilostachyina C

Damsina

A. dumosa (Forma diploide)

Coronopilina (263)

Ambrosiol

Psilostachyina

Parthenolido

A. dumosa (forma poliploide)

Part enolido (263)

Psilostachyina C

Burrodina

Apoludina

A. hispida P. (264)

Ambrosina

Damsina

A. maritima L.

Ambrosina (243)

Damsina (243) (265)

A. peruviana W.

Psilostachyina C (262)

Damsina

Peruvina (266)

Peruvina (267)

Tetrahydroambrosina (242)

A. polystachya D.C. (268)

Granilina e Ivasperina

A. psilostachya D.C.

- Psilostachyina (269)
- Ambrosiol (270)
- Pharthenina y Coronopilina
- Psilostachyina B (271)
- Psilostachyina C (262)
- 3-hidroxidamsina (258)
- Damsina y Ambrosina (259)
- Isabelina (272)
- Cumanina (235)
- Mono y Diacet. de Cumanina
- Artemisiifolina (237)
- Desacetilconfertiflorina (239)

A. psilostachya var. coronopifolia

- Coronopilina (273)

A. pumila G.

- Psilostachyina (242)
- Psilostachyina C
- Desacetilconfertiflorina (239)

A. tenuifolia S.

- Confertina (240)
- Psilostachyina (242)

Arnica foliosa N.

- Arnifolina (273)
- Carabrona (274)

A. longifolia (275)

- Helenalina
- Carabrona

A. montana L.

- Arnifolina (273)
- Arnicolidos A, B, C, D y E (276)
- Dihidrohelenalina
- Tetrahidrohelenalina

Baldulina angustifolia

- Helenalina (277)
- Mexicanina D (278)
- Angustivalina (279)

B. uniflora (280)

- Balduilina

Berlandiera subacaulis N.

- Berlandina (281)
- Subacaulina

Calcea axillaris D.C. (282)

- Calaxina

Cosmos hybridus (283)

- Costunolido

C. sulphureus (283)

- Costunolido

Dugesia mexicana G.

- Dugesialactona (284)

Encelia californica N.

- Encecalina (285)

E. farinosa G. (286)

- Encelina
- Farinosina

E. farinosa-X-E. californica

- Farinosina (285)

- Encecalina

- Hybrifarina

E. virginensis (287)

- Farinosina
- Virginina

Enhydra fluctuans (288)

- Enhydrina
- Fluctuanina
- Fluctuandina

Helianthus ciliaris

- Ciliarina (282)

H. tuberosus (569)

- Heliangina

Hymenoclea monogyra T.G. (289)

- Ambrosina
- Neoambrosina
- Psilostachyina
- Psilostachyina C
- Costunolido

H. salsola T.

- Ambrosina (290)
- Neoambrosina
- Coronopilina y Dihidro-
- Hymenina (291)
- Hymenolina
- Salsolina

Iva acerosa J. (292)

- Coronopilina

I. ambrosiacfolia (293)

- Apachina
- Xant'inina
- Acetilparthemollina
- Ivambrina

I. angustifolia (294)

- Ivanguistina
- Ivanguilina

I. asperifolia L. (295)

- Ivasperina y Asperilina

I. axillaris ssp. axillaris

- Ivaxillarina (261)

I. axillaris ssp. robustior

- Axivalina (296)
- Ivaxillina
- Ivaxillarina
- Ahydroivaxillarina
- Microcephalina

I. cheirantifolia H.B.P.

- Ivalbina (297)

I. dealbata G.

- Ivalbina (297)
- Ivalbatina (298)

I. frutens L. (299)

- Frutescina

I. imbrincata W. (300)

- Ivalina

TABLA XXIII (cont.)

I. microcephala N.

Ivalina (300)
Microcephalina (301)
Pseudoivalina (302)
Dihydropseudoivalina

I. nevadensis M.E.J. (292)

Parthenina
Coronopilina

I. texensis J. (295)

Ivasperina y Asperilina

I. xanthifolia N. (303)

Syn. Ciclachaena xanthifolia

Coronopilina
(+)-Coronopilina
Anhidrocoronopilina
Ambrosina
Ivoxantina

Melampodium americanum L.

Melampodinina (304)

M. argophyllum B. (305)

Cinerecina
Melampodinas B y C

M. cinereum D.C. (305)

Melampodina B y Dihidro-
Cinerecina

Melampodium divaricatum D.C.

Mikanokriptina (306)

M. leucanthum T.G.

Melampodinas A y B (305)
Acet. de Melampodina A (307)
Leucanthinas A y B
Melampolidina (304)
Leucanthinina

Montanoa tomentosa (308)

Tomentosina

Parthenice mollis G. (309)

Parthemollina

Parthenium alpinum (310)

Tetraneurina C

P. alpinum var. tetraneuris

Tetraneurinas A (311)
Tetraneurina B
Tetraneurina C (311) (312)
Tetraneurina D (312)

P. bipinnatifidum R.

Hysterina (313)
Bipinnatina
Ambrosina y Damsina
Neoambrosina (310)
Acet. de Hysterina

P. confertum G. (314)

Conchosinas A y B
Hymenina

P. confertum R. var. lyratum

Tetraneurinas A, E y F (315)

P. confertum var. microcephalum

Conchosina A (310)
Hysterina

P. fruticosum var. fruticosum.

Tetraneurina A (316)
Chiapinas A y B

P. fruticosum var. trilobatum

Fruticosina (312)
Tetraneurinas B, C y D

P. hispidum (310)

Tetraneurinas C y E

P. hysterophorus L.

Parthenina (317)
Hysterina (313)
Ambrosina

P. incanum H.B.K.

Ambrosina (244)
Coronopilina (318)
Neoambrosina
Incanina

P. integrifolium L. (315)

Tetraneurinas C y E

P. ligulatum B. (310)

Incanina
Tetraneurina B

P. lozanatum B. (312)

Tetraneurinas B, C y D
Fruticosina (310)

P. schottii G. (316)

Tetraneurinas B y D
Incanina
Coronopilina
Confertina

P. tomentosum (310)

Oxacina
Tomentosina
Incanina

Peucephyllum schottii G.

Peucephyllina (319)

Podanthus ovatifolius L.

Erioflorina (320)
Acet. de erioflorina
Metacr. de erioflorina
Ovatifolina

Polymnia laevigata (321)

Ivalina

P. maculata C. (322)

Maculatina

P. uvedalina L. (321)

Uvedalina
Polydalina

Siegesbeckia orientalis

Orientina (323)

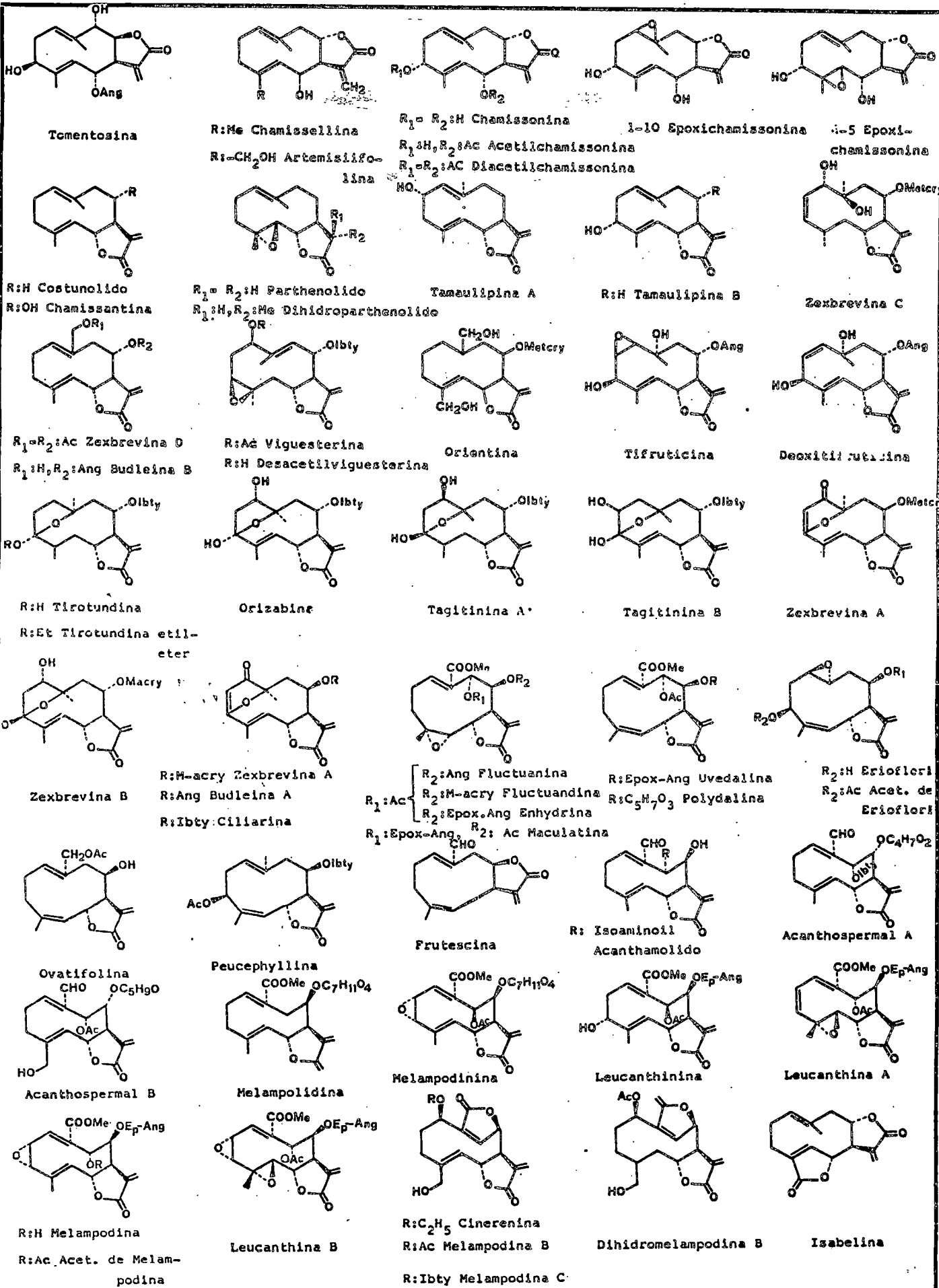
Tithonia fruticosa C. (324)

Tifruticina y Deoxi-

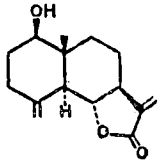
TABLA XXIII (cont.)

| | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| <u>T. rotundifolia B. (324)</u> | <u>X. orientale (335)</u> | <u>X. occidentale (334)</u> |
| Tirobundina | Xanthinina | Xanthumina |
| Tirobundina etil éter | | |
| <u>T. tagiflora D.C. (325)</u> | <u>X. oviforme (332)</u> | |
| Tagitininas A, B, C, D, E y F | Xanthinina | <u>Zaluzania augusta S.B.</u> |
| <u>T. tubaeformis J.C. (326)</u> | <u>X. pensilvanicum</u> | Zaluzanina A (341) |
| Orizabina | Xanthatina (336) | Zaluzanina B |
| <u>Verbesina conhuillensis G.</u> | Xanthinina (337) | Zaluzanina C (342) |
| Verafininas A, B y C (327) | Xanthumina (332) | |
| <u>Viguiera angustifolia H.B.K.</u> | <u>X. riparium (338)</u> | <u>Z. parthenoides (343)</u> |
| Dudleina A (328) | Xanthatina | Zaluzanina C |
| | Xanthinina | |
| | <u>X. spinosum (339)</u> | <u>Z. robinsonii (344)</u> |
| | Xanthatina | Zaluzanina C |
| | Xanthanina | |
| <u>V. budleiaeformis (329)</u> | <u>X. strumarium L.</u> | <u>Z. triloba P.</u> |
| Budleinas A y B | Xanthumina (340) | Zaluzaninas C y D (342) |
| <u>V. stenoloba (330)</u> | Xanthinina (333) | Ivalina |
| Viguesterina | Xanthanol | Dehidrocostuslactona |
| Desacetilviguesterina | Xanthatel | <u>Zexmenia brevifolia (346)</u> |
| <u>Xanthium canadense M. (331)</u> | Xanthumanol | Zexbrevinas A, B, C y D |
| Xanthanodien | Xanthinosina | <u>Zinnia acerosa D.C. (344)</u> |
| Xanthanem | Tomentosina | Zaluzaninas C y D |
| Isoalantolactona | Deacetoxixanthumina | Zinarosina |
| <u>X. cavanillesii (332)</u> | Xanthatina | Dihidrozinarosina |
| Xanthatina | <u>Xanthium echinatum</u> | <u>Z. juniperifolia (347)</u> |
| Xanthumina | Xanthinina (332) | Elemanolida |
| <u>X. chasei (333)</u> | <u>X. italicum M. (332)</u> | <u>Z. pauciflora L. (348)</u> |
| Xanthumina | Xanthatina | Zinaflorinas I, II y III |
| <u>X. chinense</u> | Xanthinina | |
| Xanthumina (332) (333) | Xanthanol | |
| Xanthatina (332) | | |
| Desacetoxixanthatina | | |

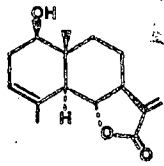
CUADRO XIV



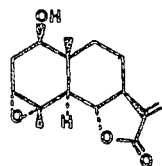
CUADRO XV



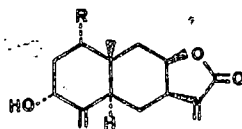
Reynosina



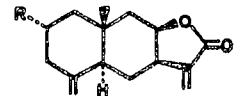
Santamarina



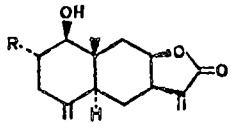
Epoxisantamarina



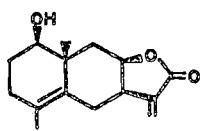
R:H Isotelekina



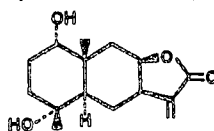
R:H Isoalantolactona



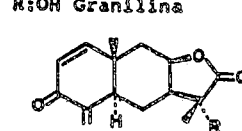
R:H Asperilina
R:OH Ivasperina



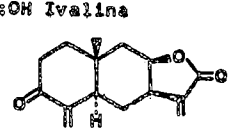
Ivangustina



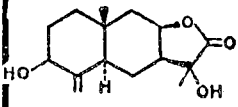
Microcephalina



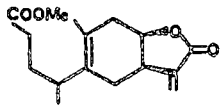
R:H Virginina
R:OH Farinosina



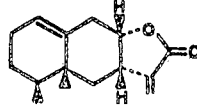
Encelina



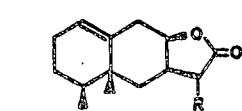
Hibrifarina



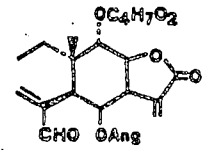
Ivanguilina



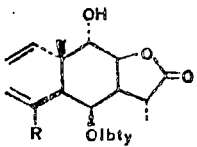
Dugesialactona



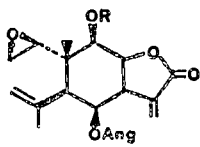
R: = CH₂ Xanthanodièn



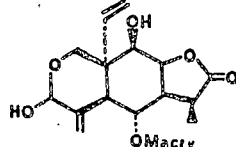
R:Me Xanthanen



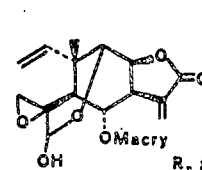
R:-CH₂OH Dinidrozinarosina
R:CHO Zinarosina



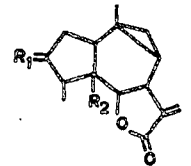
R:Ang Zinaflorina I
R:H Zinaflorina II
R:Ac Zinaflorina III



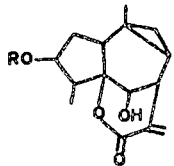
Verafinina A



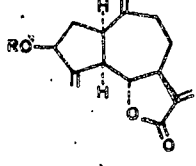
Verafinina C



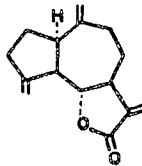
R₁:O, R₂:OH Ivaxillarina
R₁:OAc, R₂:OH Axivalina
R₁:O, R₂:H Anhidroxivalina



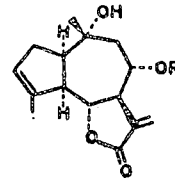
R:H Zaluzanina A
R:Ac Zaluzanina B



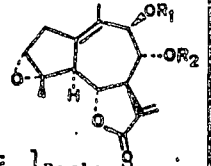
R:H Zaluzanina C
R:Ac Zaluzanina D



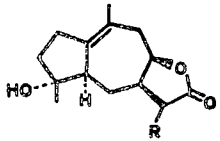
Dehidrocostonilactona



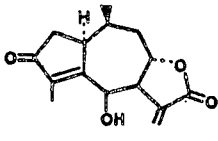
R:OH Cumambrina A
R:H Cumambrina B



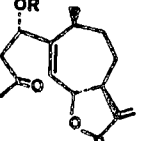
R₁:Ac } Berlandina
R₂:Tgly }
R₁:Tgly } Subacaulina
R₂:H }



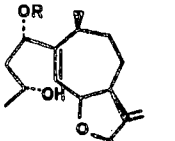
R: = CH₂ Pseudoivalina
R:Me Dehidropseudoivalina



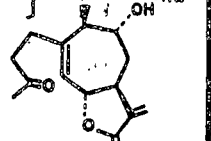
Mikankriptina



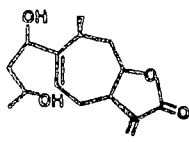
R:H Parthemollina
R:Ac Acetilparthemollina



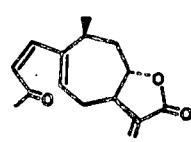
R:H Ivambrina
R:Ac Apachina



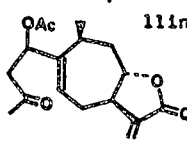
Ivalbatina



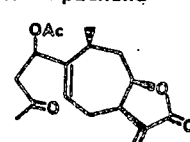
Ivalbina



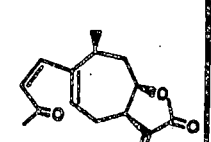
Xanthatina



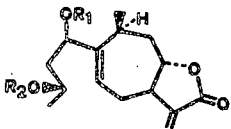
Xanthinina



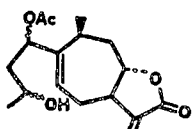
Xanthumina



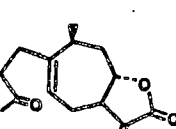
Desacetoxixanthumina



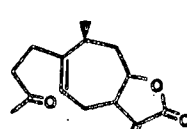
R₁:H, R₂:Ac Isexanthanol
R₁:Ac, R₂:H Xanthanol



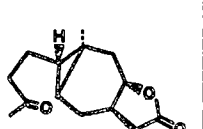
Xanthumanol



Xanthinosina

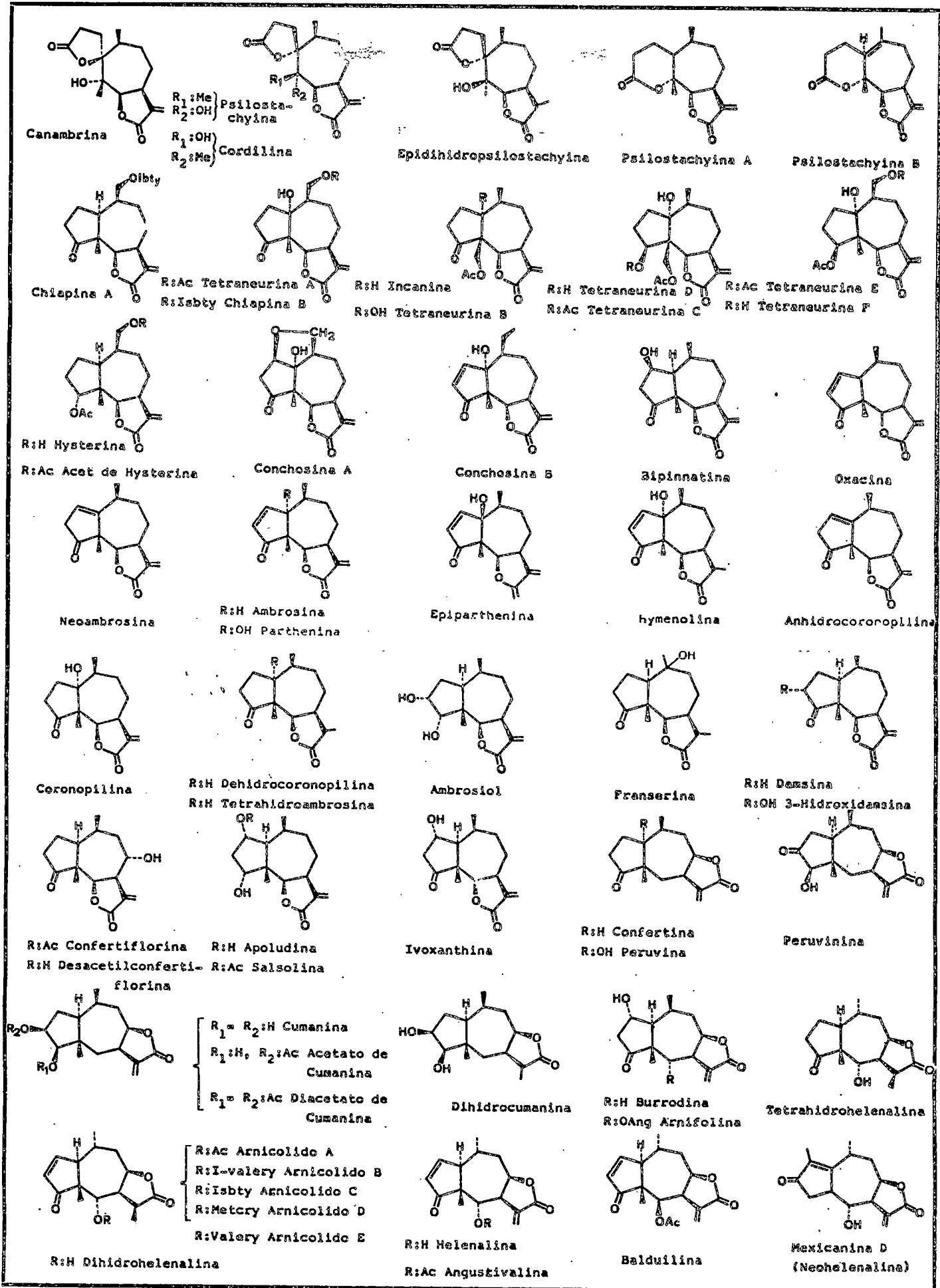


Tomentosina



Carabrone

CUADRO XVI



los géneros *Ligularia* y *Petasites*. A excepción de la Furano-eremofilán- 14 β , 6 α -olide, todas ellas se caracterizan por estar cerradas en C_8 , poseer un doble enlace endocíclico en el anillo lactónico, presentar una unión cis (5 β -Me; 10 β -H) entre los anillos A y B, y tener el C_4 -Me β orientado.

Las bakkenolidas presentan los mismos aspectos estereo - químicos que las eremofilanolidas, que como ya sabemos son sus precursores biogénéticos. Es interesante resaltar que el Bakkenolido A, encontrado en cuatro géneros y siete de las 18 especies de Senecioneae estudiadas, es la única bakkenolida elaborada por una planta no perteneciente a la citada tribu, concretamente por el *Arctium lappa* L. (T. Cynareae).

La distribución de lactonas en las Senecioneae, queda resumida en las Tablas XXIV y XXV. Sus estructuras se encuentran representadas en el Cuadro XVII.

TABLA XXIV

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ssp.</u> | <u>GU</u> | <u>ER</u> | <u>BK</u> | <u>MD</u> |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cacalia | 3 | - | - | 1 | 1 |
| Ferreyanthus | 1 | 1 | - | - | - |
| Homogyne | 1 | - | - | 3 | - |
| Ligularia | 7 | - | 9 | 1 | - |
| Petasites | 6 | - | 6 | 7 | - |

TABLA XXV

Cacalia delphinifolia S.

Cacalolido (349)

C. hastata ssp. orientalis

Bakkenolido A (350)

C. hastata var. tanakae

Bakkenolido A (349)

Ferreyanthus verbascifolius

Ferreyanthuslactona (351)

Homogyne alpina C. (352)

Bakkenolido A

2-Angeloxybakkenolido A

3-Tigloilloxybakkenolido A

Ligularia augusta K. (353)

Furanoeremopilan 14 β , 6 α -olide

L. faufleri L.

Furanoeremopilan 14 β , 6 α -olide (353)

Eremofilenediolido (354)

Hidroxiereemophilenodiolido

Dihidroxiereemophilenodiolido

6 β -Hidroxiereemophilenolido

8 β -Hidroxiereemophilenolido

L. fischeri (355)

6 β -Hidroxiereemophilenolido

L. hodgsonii H. (356)

Furanoeremopilan 14 β , 6 α -olide

Bakkenolido A (357)

Eremophilenolido

L. macrophilla (358)

Ligolido

Furanoeremopilan 14 β , 6 α -olide

L. sibirica (359)

Ligularenolido

L. thomsonii (358)

Ligolido

Furanoeremopilan, 14 β , 6 α -olide

Petasites albus L. (360)

6-Hidroxiereemophilenolido

P. fragrans (361)

Bakkenolido A

P. hybridus G. (362)

Eremophilenolido

P. japonicus

Bakkenolidos A, B y D (363)

Dihidrofukinolido

Homofukinolido

9-Acetoxifukinanolido (364)

P. japonicus ssp. giganteus

6-Hidroxiereemophilenolido (365)

Bakkenolidos A, B, C y D (366)

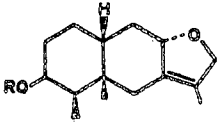
P. officinalis M.

Eremophilenolido (367)

S-Petasiolidos A y B (360)

Petasiolidos A y B

CUADRO XVII



R:Ang Petasolido A

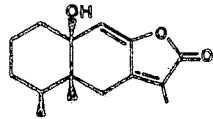
R:Senec Petasolido B

R: -CO-CH=CH-S-Me

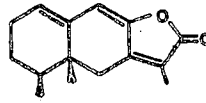
S-Petasolido A

R: -CO-CH=C(Me)-S-Me

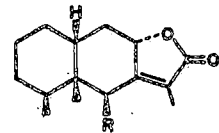
S-Petasolido B



Ligolido

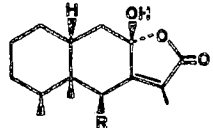


Ligularenolido



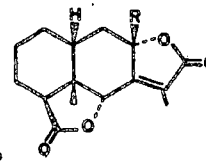
R:H Eremophilenolido

R:OH 6β-Hidroxieremophilenolido



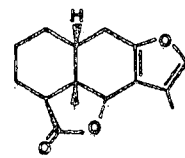
R:H 8β-Hidroxieremophilenolido

R:OH Dihidroxieremophilenolido

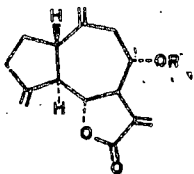


R:H Eremophilenodiolido

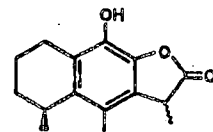
R:OH Hidroxieremophilenodiolido



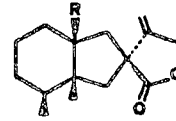
Furanceremophilan 14β, 6α-olide



Ferreyanthuslactona

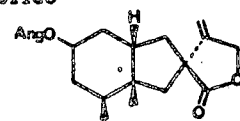


Cacalolido

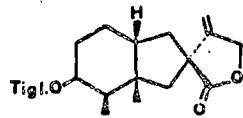


R:H Bakkenolido A

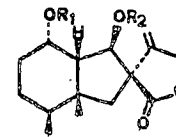
R:OAc Acetoxibakkenolido A



2-Angeloliloxibakkenolido A



β-Tigllililoxibakkenolido A



R₁ = R₂:Ang Homofukinolido

- R₁:Ac, R₂:Ang Bakkenolido B (Fukinolido)
- R₁:OH, R₂:Ang Bakkenolido C
- R₁:OAc, R₂: -CO-CH=CH-S-Me Bakkenolido D (S-Fukinolido)
- R₁:Ac, R₂: -CO-CH(Me)-CH₂-CH₃ Dihidrofukinolido

TRIBU ANTHEMIDEAE

La tribu Anthemideae, constituida por unos 95 géneros y más de 1.400 especies, distribuidas principalmente por el Hemisferio Norte, es una de las más caracterizadas tanto desde el punto de vista biológico como fitoquímico. En cuanto a la producción de lactonas sesquiterpénicas se refiere, las Anthemideae elaboran 128 lactonas repartidas en los tipos germacranolidas, eudesmanolidas y guayanolidas. Esporadicamente han sido aisladas algunas de las denominadas "menos frecuentes" (Cadinanolidas, Chrymoranolidas, etc.), pero en cambio no se han encontrado hasta el momento pseudoguayanolidas, eremofilanolidas o elemanolidas.

En conjunto, los distintos géneros examinados no suelen ser específicos en la elaboración de lactonas de una determinada clase, sino que producen con mayor o menor frecuencia los tipos ya citados.

El género *Artemisia* ha sido el más extensamente estudiado y de él se han aislado 107 lactonas de un total de 128 descritas para la tribu. Creemos interesante resaltar que cien de ellas están cerradas sobre C_6 y las siete restantes lo están sobre C_8 .

En las guayanolidas encontradas, la unión entre los anillos A/B es predominantemente cis, con el C_5 -H siempre α orientado mientras que el anillo lactónico, en todos los casos cerrados sobre C_6 , es trans (6β -H; 7α -H). En general suelen estar funcionalizadas en el anillo A, existiendo frecuentemente sistemas conjugados entre carbonilos y dobles enlaces, y

grupos epóxidos,

Con respecto a las eudesmanolidas la unión A/B trans (1 β -Me; 5 α -H) y B/C también trans (6 ó 8 β -H; 7 α -H) son las predominantes, con algunas excepciones en que la unión B/C es cis (6,7 α -H). Un dato curioso a tener en cuenta entre las eudesmanolidas de Artemisias, es que una de ellas, la α -santonina sea la lactona sesquiterpénica cuya distribución por número de especies es mayor en la Naturaleza (se encuentra en 29 especies de Artemisia).

Las germacranolidas, menos frecuentes que las eudesmanolidas y guayanolidas, son elaboradas únicamente por Artemisias de la sección Seriphidium. En algunas de ellas se observa como particularidad interesante, la isomerización del metilo vinílico situado en C₁₀ al correspondiente metileno exocíclico. Desde el punto de vista estereoquímico son también en todos los casos trans lactonas con el C₇-Ha orientado.

Los restantes géneros de la tribu elaboran lactonas con las mismas características químicas que las encontradas en Artemisias. Aunque el número de especies estudiadas y los productos de ellas aislados sean insuficientemente para sacar conclusiones taxonómicas definitivas, se puede ver que los géneros Achillea, Artemisia y Matricaria producen cierto tipo de guayanolidas que les son comunes, así como que los Artemisia, Tanacetum y Chrysanthemum tienen eudesmanolidas muy relacionadas estructuralmente, por lo que creemos que podría existir cierta afinidad entre todos estos géneros.

No ocurre lo mismo con el género Osmitopsis que produce

TABLA XXVI

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ss.</u> | <u>GE</u> | <u>EU</u> | <u>GU</u> | <u>CA</u> | <u>CL</u> | <u>MD</u> |
|----------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Achillea | 11 | 3 | 1 | 8 | - | - | - |
| Anthemis | 2 | 2 | - | - | - | - | - |
| Artemisia | 86 | 23 | 41 | 39 | 1 | - | 3 |
| Chrysanthemum | 5 | 4 | 5 | 4 | - | 1 | - |
| Handelia | 1 | 1 | 1 | 2 | - | - | - |
| Libdeckia | 1 | - | - | 1 | - | - | - |
| Matricaria | 4 | - | 1 | 8 | - | - | - |
| Osmitopsis | 1 | - | - | 3 | - | - | - |
| Pentzia | 1 | - | - | 1 | - | - | - |
| Tanacetum | 6 | 3 | 5 | 1 | - | - | - |

guayanolidas con el anillo lactónico cis orientado (6β -H; 7β -H) y estructuralmente distintas a las elaboradas por los otros géneros de la tribu.

Más significativo es el hecho de que algunas lactonas típicas de las Anthemideae hayan sido encontradas en las tribus Heliantheae (Cumambrina, Santamarina, etc) y Cichorieae (Achillina, Desacetoximatricarina, etc.). Ello podría ser una confirmación fitoquímica de la posición sistemática intermedia de las Anthemideae entre las citadas tribus (368).

La distribución de lactonas en las Anthemideae queda resumida en las Tablas XXVI y XXVII, y asimismo sus estructuras se representan en los Cuadros XVIII, XIX y XX.

TRIBU CYNAREAE

La tribu Cynareae, elabora lactonas sesquiterpénicas pertenecientes a un número limitado de tipos; Germacranolidas, guayanolidas y en mucho menos extensión elemanolidas. Las eudesmanolidas y bakkenolidas tienen cada una de ellas un sólo representante en la tribu, la Vahlenina encontrada en algunas Centaureas y el Bakkenolido A, aislado del *Arctium lappa* L.

El género *Centaurea* ha sido el más extensamente estudiado y aporta 32 de las 51 lactonas descritas para la tribu. Estas se caracterizan desde el punto de vista estereoquímico por tener el anillo lactónico en orientación trans (6 ó 8β -H; 7α -H) y en las guayanolidas y elemanolidas, la fusión de los ciclos A/B cis, con el C_5 -H α orientado.

TABLA XXVII

Achillea asplenifolia V.

Matricina (369)

A. atrata (370)

Achillina

A. bieberstenii (371)

Artecalina

Repina A

A. cartaginea (372)

Leucomycina

A. collina J.B. (369)

Matricina

A. lanulosa N. (373)

Achillina

Hidroxiachillina

Acetoxiachillina

Matricarina

Desacetilmatricarina

A. santolina (379)

Desacetoximatricarina

A. santolina (379)

Desacetoximatricarina

A. millefolium L.

Matricina (369)

Balchanolido (374)

Acetilbalchanolido

Cnicina (375)

Achillina (376)

Desacetilachillina (377)

Millefina (378)

A. sibirica (380)

Desacetilmatricarina

Achillina

A. stricta S. (369)

Matricina

A. vermicularis (381)

Desacetilmatricarina

(Syn. Austricina)

Artemis sp. (382)

Cis, cis, 3^o acetoxi, 8 β -hidroxi
costunolido

A. nobilis (383)

Nobilina

Artemisia ssp. (384)

γ -Santonina y Deoxi-

Finitina

Artemisia absinthium L.

Absinthina (385)

Anabsinthina

Keto-Pelenolidos A y B (386)

Hidroxipelenolido

Artabsina

Artabina (387)

Arabsina (388)

Ashurbina

A. anhetifolia (389)

Keto-Pelenolido B

A. annua L. (390)

Arteannuina B

A. arborescens (391)

Arborescina

A. arbuscula ssp. thermopola

Arbusculina D (394)

A. arbuscula ssp. arbuscula

Arbusculinas A, B (392)

Arbusculinas C y D

Badgerina (393)

Tatridinas A y B

Spiciformina

Desacetillaurenobiolido

A. arctica (395)

α -Santonina

A. arcten (396)

α -Santonina

A. ashurbajevii (397)

Granilina

Hanphyllina

TABLA XXVII (cont.)

| | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------------|
| <u>A. austriaca</u> (398) | <u>A. chasarica</u> (413) | <u>A. halophila</u> (430) |
| Desacetilmatricarina | α -Santonina | α -Santonina |
| (Syn. Austricina) | Tauromisina | Artemina |
| Desacetoximatricarina | <u>A. cina</u> | <u>A. herba-alba</u> (431) |
| (Syn. Leucodina) | Temisina (414) | α -Santonina |
| <u>A. balchanorum</u> H.K. (399) | α -Santonina (415) | <u>A. hybrida</u> (432) |
| Balchanolido e Iso- | Artemisina | β -Santonina |
| Hidroxi-balchanolido | Alantolactona | |
| Costunolido e Hidroxi- | <u>A. compacta</u> (417) | <u>A. incana</u> K. |
| Santamarina (Balchanina) | α -Santonina | α -Santonina (433) |
| <u>A. bigelovii</u> G. (400) | <u>A. diffusa</u> (418) | Desacetilmatricarina (434) |
| Arbiglovina | α y β -Santoninas | <u>A. jacutica</u> (435) |
| <u>A. brevifolia</u> (401) | <u>A. douglasiana</u> (419) | Arborescina |
| α -Santonina | Arglanina | Keto-Pelenolido B |
| <u>A. caerulea</u> | Douglanina | <u>A. judaica</u> (436) |
| α -Santonina (402) (403) | Arteglasinas A y B | Tauromisina (Judaicina) |
| β -Santonina (403) | Ludovicina B | <u>A. juncea</u> (437) |
| <u>A. californica</u> L. (404) | <u>A. dracunculoides</u> P. (420) | Desacetilmatricarina |
| Artecalina | 8-hidroxiarbiglovina | <u>A. klotzchiana</u> |
| <u>A. cana</u> ssp. <u>cana</u> | <u>A. dracunculus</u> (421) | Matricarina (438) |
| Canina (405) | Chrysarteminas A y B | Desacetilmatricarina |
| Artecanina | <u>A. finita</u> (422) | Chrysartemina A |
| Ridentina | α y β -Santoninas | Achillina (439) |
| Matricarina y Desacetyl- | Finitina | <u>A. kurramensis</u> (440) |
| Artevasina (406) | <u>A. franseriodes</u> (423) | α y β -Santoninas |
| <u>A. cana</u> ssp. <u>viscidula</u> | Arteglansina | Luisantonina |
| Viscidulinas A, B y C (407) | <u>A. fragans</u> (424) | <u>A. lagocephala</u> B. (441) |
| Desacetoximatricarina | α -Santonina | Achillina |
| (+) -Arbusculina B (408) | <u>A. fragans</u> var. <u>erivanica</u> | <u>A. lanata</u> W. (442) |
| <u>A. canariensis</u> L. (409) | Erivanina (425) | Achillina y 8α -Hidroxi- |
| Tauromisina | α -Santonina (426) | 1-10, epoxiachillina |
| Tabarina (8 Hidroxitauromisina) | <u>A. frigida</u> (427) | 1-10, epoxi, 8α -Hidroxi- |
| <u>A. carrunthii</u> W. | 8 α -hidroxia-chillina | <u>A. lercheana</u> (417) |
| Matricina (410) | <u>A. glaucina</u> (428) | Desacetilmatricarina |
| Ludartina y Dihidro- (411) | α -Santonina | <u>A. leukodes</u> S. (398) |
| <u>A. caucasica</u> W. (412) | <u>A. granatensis</u> B. (429) | Desacetilmatricarina |
| Grossmicina | Tauromisina | Desacetoximatricarina |
| | Eudesmanolidas I y II | (Syn. leucodina) |

X
TABLA XVII (cont.)

| | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|--|
| <u>A. ludoviciana ssp. mexicana</u> | <u>A. neomexicana G. (454)</u> | <u>A. taurica W.</u> |
| Douglasina (443) | α -Santonina | Tauromisina (471) |
| Ludovicinas A, B y C | <u>A. nova N.</u> | Mibulactona |
| Desacetilmatricarina (439) | Cumanbrinas A y B (460) | Artemina (472) |
| <u>A. ludoviciana ssp. albula</u> | 8-Deoxicumanbrina B | Taurina (473) |
| Ludalbina (444) | Novanina (461) | <u>A. tenuisecta (474)</u> |
| <u>A. macrocephala J. (445)</u> | <u>A. princeps P. (462)</u> | α -Santonina |
| Artemisina | Yomoguina | Mibulactona |
| <u>A. maritima var. boschniakiana</u> | <u>A. racemosa (463)</u> | <u>A. tilesii L. (475)</u> |
| β -Santonina (417) | α -Santonina | Matricarina |
| <u>A. maritima</u> | <u>A. ramosa C.H.R. (464)</u> | Desacetilmatricarina |
| Artemisina y α -Santonina (446) | α -Santonina | <u>A. transiliensis (418)</u> |
| γ -Santonina (447) | Fini'ina | α -Santonina |
| Mibulactona (448) | <u>A. rothrockii G. (408)</u> | <u>A. tridentata ssp. parishii</u> |
| <u>A. maritima ssp. gallica</u> | Arbusculinas A, B y C | Parishina A (476) |
| α -Santonina (449) | Rothinas A y B | Ridentina (476) |
| Artemina (450) | <u>A. salina (432)</u> | Parishinas B y C |
| Gallicina (451) | β -Santonina | <u>A. tridentata ssp. tridentata</u> |
| Eudesmanolida I | <u>A. santolina (465)</u> | Desacetoximatricarina (477) |
| <u>A. maritima var. monogyra</u> | Arsanina | Ridentina (476) |
| Lumisantonina (452) | Arsantina | Tatridina A (478) |
| <u>A. maritima-X-A. lercheana</u> | Artesina | Desacetilmatricarina |
| α -Santonina (453) | <u>A. schrenkiana L. (441)</u> | Dentatinas A y B |
| <u>A. mexicana W.</u> | α y β -Santoninas | <u>A. tridentata ssp. vaseyana B.</u> |
| α -Santonina (454) | <u>A. serotina (417)</u> | Ridentina (479) |
| Estafiatina (455) | β -Santonina | Artevasina (480) |
| Arglanina (456) | <u>A. sieversiana W.</u> | Spiciformina (393) |
| Douglasina | Artabsina (466) | Tatridinas A y B |
| Chrysartemina | Absinthina | Laurenobiolido |
| Artemorina (457) | Sieversinina (467) | Badgerina (481) |
| Armexina | Sieversina (467) | Arbusculinas A, B y C |
| <u>A. mongoltavica (418)</u> | <u>A. spicata W. (468)</u> | Rothinas A y B |
| α -Santonina | Santamarina | Dehidrodesacetoximatricarina |
| <u>A. monogyra</u> | <u>A. spicigera (469)</u> | <u>A. tridentata ssp. wyomingensis</u> |
| Monoginina (458) | α y β -Santoninas | Dihidrosantamarina (481) |
| Mibulactona | <u>A. subblessingiana (470)</u> | (Syn. Dihidrobalkanina) |
| α -Santonina (452) | Arsubina | |
| β -Santonina (459) | | |

TABLA XXVII (cont.)

A. tripartita ssp. rupicola G.

Cumambrinas A y B (463)
 8-Deoxicumambrina B
 Artecacina (404)
 Ridentina A (477)
 Colartina (482)
 Rupicolinas A y B
 Rupinas A y B
 Ridentina B
 Oxido de Cumambrina
 Novanina (463)

A. tripartita ssp. tripartita

Achillina (483)
 Canin.
 Matricarina
 Desacetilmatricarina
 Artecacina
 Ridentina B
 Artevasina

A. verlotorum L. (484)

Artemorina y Dehidro-
 Verlotorina
 Tauromisina

A. vulgaris

Tauromisina (485)
 (Syn. vulgarina)
 Psilostachyina (486)
 Psilostachyina C

A. wrightii G. (454)

α -Santonina

Chrysanthemum cinerariaefolium

Pyretrosina (487)
 β -ciclopyretrosina y Dihidro-
 Chrysanina
 Chrysanolido

C. indicum

Yejuhua lactona (488)
 Arteglasina A (489)

C. morifolium R. (490)

Chrysarteminas A y B
 Clorohrymorina

C. parthenium B.

Parthenolido (491)
 Santamarina (492)
 Chrysarteminas A y B
 Reynosina (456)

C. poteriifolium B (493)

Cis,cis,2 α -Hidroxicostunolido Tamirina

Handelia trichophylla H.

Cumambrina A (494)
 Artecacina
 Hanphyllina
 Chrysartemina B

Lidbeckia pectinata B. (495)

Dehidrodesacetoximatricarina

Matricaria chamonilla L.

Matricina (496)
 Matricarina
 Desacetilmatricarina

M. globifera D. (497)

Globicina
 Arborescina

M. sufruticosa (498)

9 α -Acetoxiparthenolido
 Desacetoximatricarina
 Achillina

M. zuurbergensis O. (499)

Zuurbergenina

Pentzia elegans D.C. (495)

Epoxiisostafiatina

Osmitopsis asteriscoides (500)

Guayanolida I

Guayanolida II

Guayanolida III

Tanacetum vulgare (501)

Reynosina

Tanacetina

1 β -hidroxiarbusculina

T. argirophyllum (502)

Tamirina

T. balsamita L. (503)

Erivanina

T. chiliophyllum (502)

Tamirina

T. myricophyllum (504)

Tamirina

Tanamyrina

T. pseudoachillea (505)

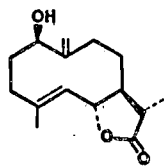
Tanacina

Tanachina

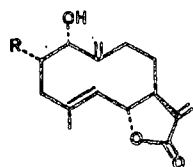
Tanapsina

Taxillina

CUADRO XVIII

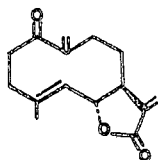


Gallicina

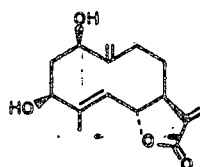


R:H Artemorina

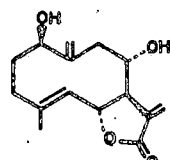
R:OH Verlotorina



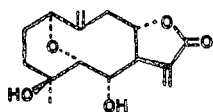
Anhidroverlotorina
(Dihidroartemorina)



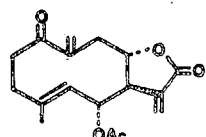
Ridentina A



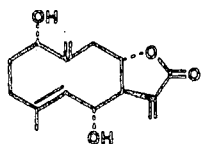
Dentatina B



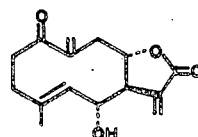
Badgerina



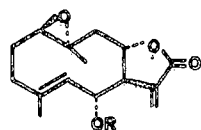
Chrysanolido



Tanachina

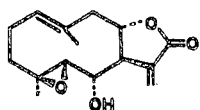


Tamirina

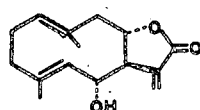


R:Ac Pyretrosina

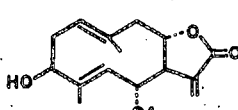
R:Ang Tanacina



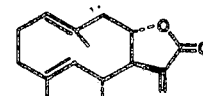
Spiciformina



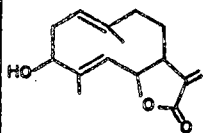
Isobalchanolido



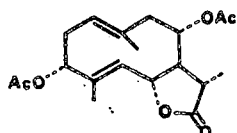
Nobilina



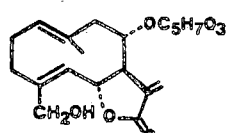
Desacetillaurenobiolido



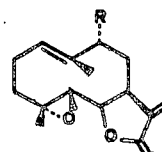
Hanphyllina



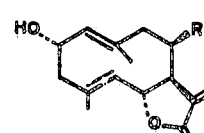
Millefina



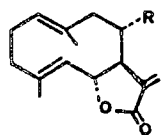
Cnicina



R:H Parthenolido
R:OAc Acetoxiparthenolido

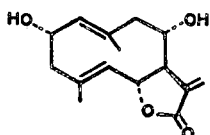


R:H 2-Hidroxicostunolido
R:OH Acetoxihidroxicostunolido

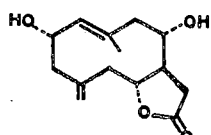


R:H Costunolido

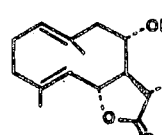
R:OH 8-Hidroxicostunolido



Tatrídina A

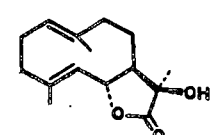


Tatrídina B

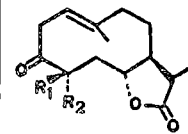


R:H Balchanolido

R:Ac Acetilbalchanolido

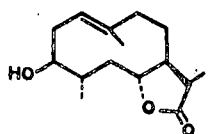


Hidroxibalchanolido

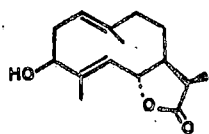


R₁:Me, R₂:H Pelenolido B

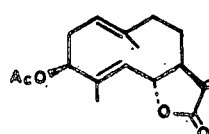
R₁:H, R₂:Me Pelenolido B



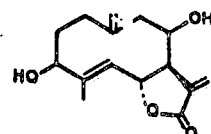
Hidroxipelenolido



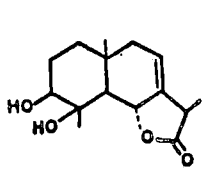
Artabina



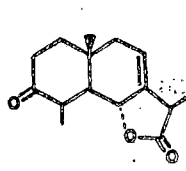
Novanina



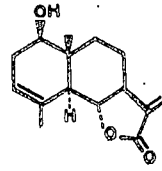
Artevasina



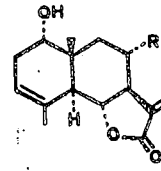
Hibulactona



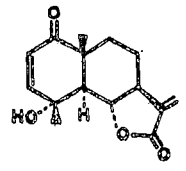
Monoginina



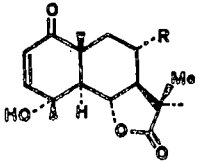
Santamarina



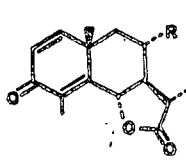
R: H Douglanina
R: OAc Ludalbina



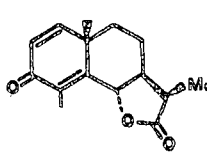
Arglanina



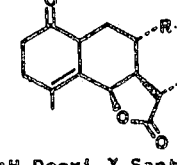
R: H Tauromisina
R: OH Tabarina



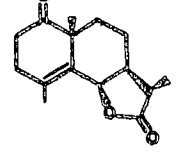
R: H α -Santonina
R: OH Artemisina



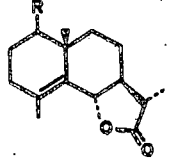
β -Santonina



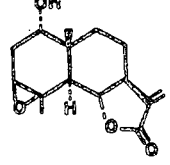
R: H Decyl- γ -Santonina
R: OH γ -Santonina



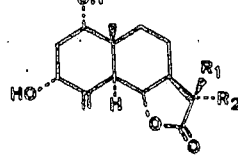
Finitina



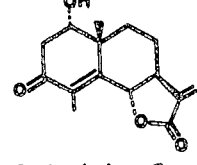
R: H Eudesmanolida I
R: OH Eudesmanolida II



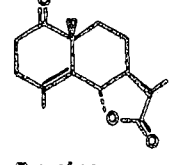
Ludovicina A



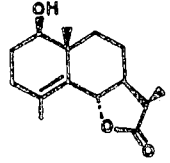
R_1 : Me, R_2 : Me Erivanina
 $R_1 = R_2$: H Ludovicina B



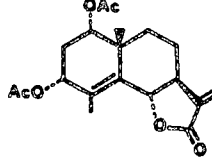
Ludovicina C



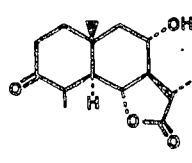
Taurina



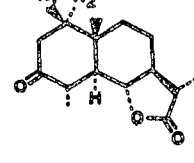
Artesina



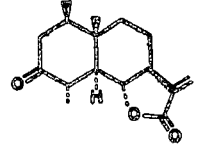
Armexina



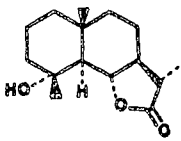
Arabsina



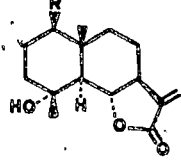
R_1 : H, R_2 : OH Arsentina
 R_1 : OH, R_2 : H Arsanina



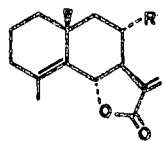
Artecalina



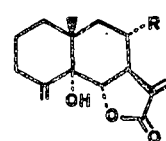
Colartina



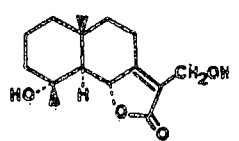
R: H Arbusculina A
R: OH Hidroxiarbusculina A



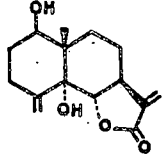
R: H Arbusculina B
R: OH Rothina A



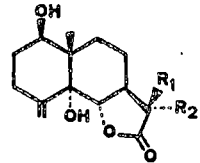
R: H Arbusculina C
R: OH Rothina B



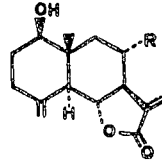
Arbusculina D



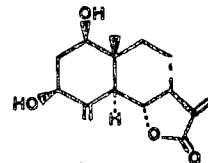
Tanacetina



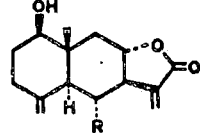
R_1 : Me, R_2 : H Arsubina
 R_1 : H, R_2 : Me Artemina



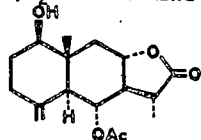
R: H Reynosina
R: OH Dentatina A



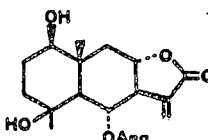
Ridantina B



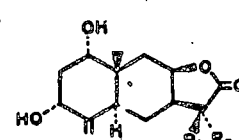
R: Ac Ciclopyretrosina
R: Ang Chrysanina



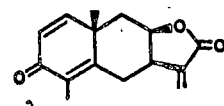
Dihidrociclopyretrosina



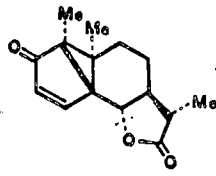
Tanapsina



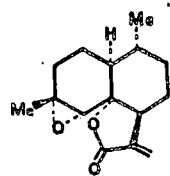
R_1 : H, R_2 : Me Ashurbina
 $R_1 = R_2$: H Granilina



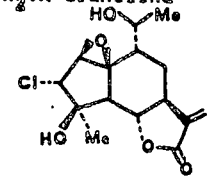
Yomogina



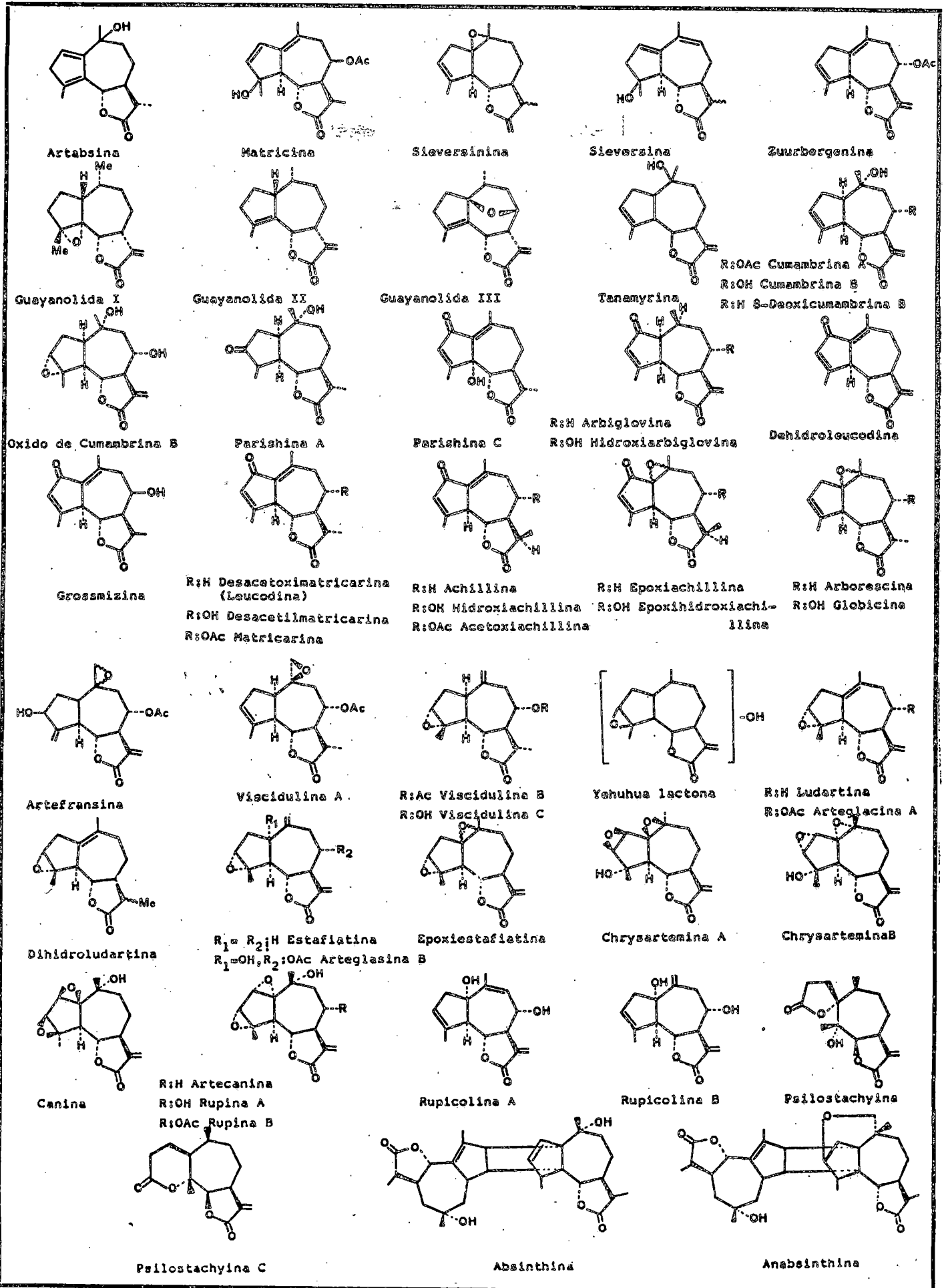
Lumisantoinina



Arteannuina B



Clorochrymorina



La abundancia de funciones oxigenadas es otra de las características comunes a todas las lactonas; así pues, las germacranolidas y elemanolidas presenta siempre una función hidroxil o acetoxi en C_{14} , y en el caso de las guayanolidas todas tienen un grupo hidroxilo o cetónico en C_3 .

La presencia de 10 guayanolidas cloradas resulta particularmente interesante, sobre todo si se tiene en cuenta que la exclusividad en la producción de este tipo de lactonas la tiene los géneros *Centaurea*, *Eupatorium* y *Mikania*, estos dos últimos incluidos en la tribu *Eupatoriae*,

Las estructuras de las lactonas formadas por los otros géneros que componen la tribu, no se diferencian esencialmente de las elaboradas por *Centaurea*, por lo que resulta innecesario hacer comentarios particulares sobre cada uno de los géneros.

En las Tablas XXVIII y XXIX se muestra la distribución de lactonas por géneros y especies. En el Cuadro XXI aparecen sus estructuras.

TABLA XXVIII

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ss.</u> | <u>GE</u> | <u>EU</u> | <u>GU</u> | <u>EL</u> | <u>BK</u> |
|----------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Amberboa | 2 | - | - | 7 | - | - |
| Arctium | 4 | 2 | - | - | - | 1 |
| Carduus | 2 | 1 | - | - | - | - |
| Centaurea | 33 | 6 | 1 | 21 | 4 | - |
| Cnicus | 1 | 2 | - | - | - | - |
| Cynara | 2 | - | - | 3 | - | - |
| Grossheimia | 2 | - | - | 1 | - | - |
| Jurinea | 4 | 5 | - | 1 | - | - |
| Onopordum | 4 | 1 | - | - | - | - |
| Saussurea | 4 | 3 | - | 5 | 1 | - |
| Stizolopus | 2 | - | - | 2 | - | - |

TRIBU CICHOREAE

Entre las 1.000 especies que componen la tribu Cichorieae, solo se han encontrado lactonas sesquiterpénicas en 14 de ellas. El número tan corto de especies estudiadas y las pocas lactonas, 13 entotal, descritas para las citadas especies, no permite sacar conclusiones generales; sin embargo del examen de las Tablas XXX y XXXI, y del Cuadro XXII se deduce la preferencia de la tribu en la elaboración de guayanolidas cerradas en C₆ (6β -H; 7α -H) y la presencia en las mismas de sistemas conjugados, en los que interviene un grupo cetónico, normalmente situado sobre C₂.

TABLA XXIX

Amberboa lippi D.C. (506)

(Syn. Centaurea lippi)

Grossheimina
Amberboina
Lipidiol
Isolipidiol
Cynaropicrina (514)

A. muricata D.C. (507)

Cynaropicrina
Desacilcynaropicrina
Isolipidiol
Muricatina

Arctium lappa L.

Cnicina (508)
Arctiopicrina (509)
Bakkenolido A (510)

A. minus B. (511)

Arctiopicrina

A. nemorosum L. (509)

Arctiopicrina

A. tomentosum (509) (512)

Arctiopicrina

Carduus benedictus (513)

Cnicina

C. marianus (513)

Cnicina

Centaurea alba (514)

Cnicina

C. americana

Cynaropicrina (515)
Cnicina (239)

C. aspera var. stenophylla

Stenophyllolido (516)

C. calcitrapa L. (517)

Cnicina

C. canariensis B. (514)

Cynaropicrina
Desacilcynaropicrina
Aguerinas A y B

C. canariensis var. subespinnata

Cynaropicrina (518)
Desacilcynaropicrina

C. castellana (514)

Cnicina

C. clementei B. (514)

Cynaropicrina
Desacilcynaropicrina

C. diffusa L. (517)

Cnicina

C. depressa (517)

Cnicina

C. hyrcanica (519)

Clorohyssopifolina C
(Syn. Acropitilina)
Repina

C. hyssopifolia Vahl

Clorohyssopifolina A (520)
(Syn. Centaurepensisina)
Clorohyssopifolinas B, C, D y E.
Vahlenina
Liniclorina C (514)

C. ibérica T. (517)

Cnicina

C. janeri G. (521)

Janerina y Clorojanerina

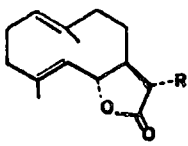
C. linifolia V. (522)

Clorohyssopifolinas A, B, C, D y E
Aguerina B
Vahlenina
Cynaropicrina y Desacil-
Liniclorinas A, B y C y De-acetil- C

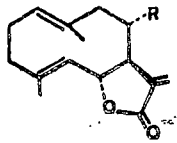
TABLA XXIX (cont.)

| | | |
|---|---|--|
| <u>C. maculosa</u> (523) Cnicina | <u>C. squarrosa</u> (535) Cnicina | <u>J. albicaulis</u> B. (546) Albicolido |
| <u>C. melitensis</u> L. (524) Melitensina β -Hidroxiisobut. de Melitensina β -Hidroxiisobut. de Dehidrometilensina | | <u>J. cyanoides</u> R. (547) Jurineolido |
| <u>C. micrantha</u> I. (517) Cnicina | <u>C. stoebe</u> L. (536) Cnicina | <u>J. maxima</u> (548) Maximolido Salonitolido Salonitenolido |
| <u>C. nigra</u> L. (525) Clorohyssopifolina A | <u>Centaurea sventeni</u> (514) Cynaropicrina Desacilcynaropicrina Aguerina B | <u>Onopordon acanthium</u> L. Onopordopicrina (549) |
| <u>C. ornata</u> (526) Grossheimina | <u>C. tagananensis</u> (514) Cynaropicrina | <u>O. algeriense</u> (550) Onopordopicrina |
| <u>C. ovina</u> P. (517) Cnicina | <u>C. webbiana</u> S.B. (537) Dihidroestafiatona | <u>O. illyricum</u> (550) Onopordopicrina |
| <u>C. picris</u> (527) Clorohyssopifolina C Repina | <u>Cnicus benedictus</u> L. Cnicina (538) Salonitenolido (539) | <u>O. tauricum</u> W. (549) Onopordopicrina |
| <u>C. pullata</u> L. (525) 11,13 Dehidromelitensina | <u>Cynara cardunculus</u> L. (540) Cynaropicrina | <u>Saussurea elongata</u> (551) Stizolicina |
| <u>C. repens</u> L. (528) Clorohyssopifolina A (Syn. Centaurepensina) | <u>C. scolymus</u> Cynaropicrina (541) Grossheimina Dehydrocynaropicrina (542) Cynarolido | <u>S. lappa</u> C. Saussurea lactona (552) Costuslactona y Dehidro- (553) Costunolido (554) Dihidrocostunolido Metoxidihidrocostunolido |
| <u>C. salonitana</u> V. (529) Salonitolido Salonitenolido | <u>Grossheimia macrocephala</u> M.P. Grossheimina (543) | <u>S. neopulchella</u> L. (556) Cynaropicrina (Saupirina) |
| <u>C. scabiosa</u> P. (530) Scabiolido | <u>G. ossica</u> (544) Grossheimina | <u>S. pulchella</u> F. Saurina (556) Cynaropicrina (555) |
| <u>C. seridis</u> L. (531) Artemisiifolina y 15-acetil- Salonitolido | <u>Jurinea alata</u> C. (545) Alatolido | <u>Stizolopus balsamita</u> (Syn. Centaurea balsamita) Stizolina (557) |
| <u>C. sostitialis</u> L. Sostitialina (532) Acet. de Sostitialina Stizolicina (532) Clorohyssopifolina A (534) | | <u>S. coronopifollius</u> (558) Stizolicina |

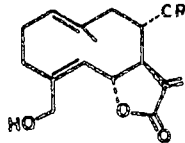
CUADRO XXI



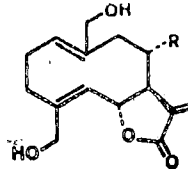
R: Me Dihydrocostunolido
R: OMe Metoxidihidrocostunolido



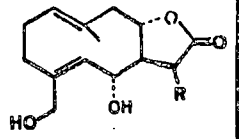
R: H Costunolido
R: $-OC_4H_7O_2$ Arctiopicrina



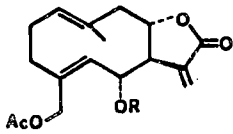
R: H Saloniolido
R: $C_4H_5O_2$ Onopordopicrina
R: $C_5H_7O_3$, Gnicina



R: H Albicolido
R: Ibut., Alatolido
R: $C_5H_7O_2$ Jurineolido

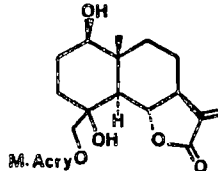


R: Me Saloniolido
R: $-CH_2$ Artemisiifolina

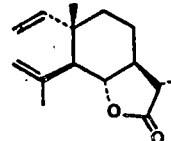


R: H Acetylartemisiifolina
R: $C_4H_7O_3$ Scabiolido

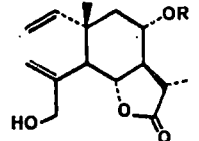
Stenophilolido
Lact. Germacranolida
 $C_{15}H_{20}O_4$
P.F. 1669-1689



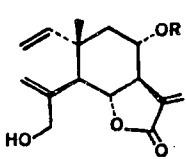
Vahlenina



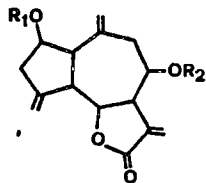
Saussurealactona



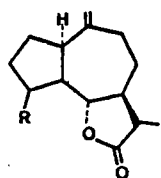
R: H Melitensina
R: $C_4H_7O_2$ Hidroxilisobutir.



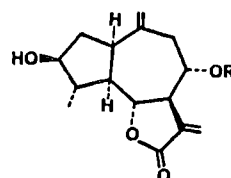
R: H Dehidromelitensina
R: $C_4H_7O_2$ Hidroxilisobut. de Melitensina,



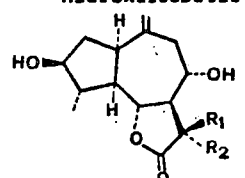
$R_1 = R_2$ hidroxilacriloil
Saurina



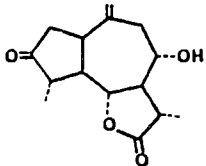
R: Me Dedihydrocostuslactona
R: $-CH_2$ Costuslactona



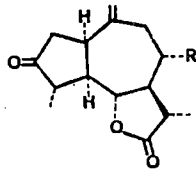
R: Hidroxilacriloil
Muricatina



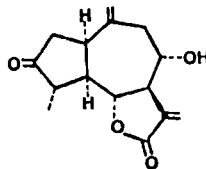
$R_1: H$ } Isolipidiol
 $R_2: Me$ }
 $R_1: Me$ } Lipidiol
 $R_2: H$ }



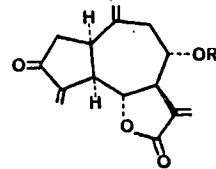
Maximolido



R: H Dihidroestafiatona
R: OH Amberboina

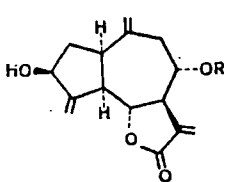


Grossheimina

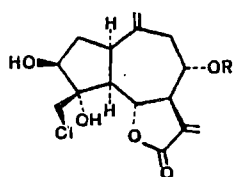


R: Hidroxilacriloil
Dehidrocynaropicrina

Cynarolido
Lac. Guayanolida
 $C_{21}H_{24}O_7$
P. F. + 1279

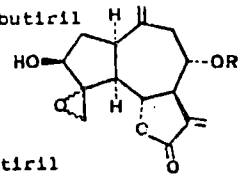


R: H Desacilcynaropicrina
R: hidroxilacriloil Cynaropicrina
R: isobutiril Aguerina A
R: metacriloil Aguerina B
R: α -hidroxil, β -cloroisobutiril Liniclorina B

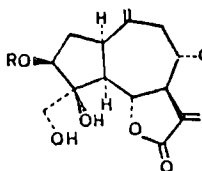


R: acriloil
Liniclorina A

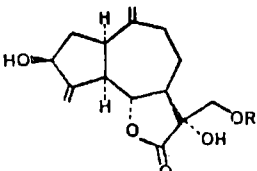
R: α -hidroxil, β -cloroisobutiril Clorohissopifolina A
R: H Clorohiss. B
R: dihidroxilisobutiril Clorohyss. E
R: etoxidihidroxilisobutiril Clorohiss D
R: hidroxilacriloil Clorojanerina



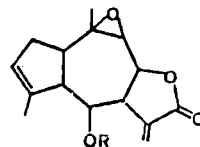
R: $C_4H_6O_2Cl$ Clorohiss. C
R: $C_4H_3O_2$ Repina



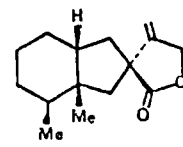
R: H Desacetyl liniclorina C
R: Ac Liniclorina C



R: H Solstitialina
R: Ac Acet. de Solstitialina



R: H Stizolina
R: $C_5H_7O_3$ Stizolona



Bakkenolida A

R: acriloil
Janerina

TABLA XXX

| <u>Géneros</u> | <u>Nº ssp.</u> | <u>GE</u> | <u>EU</u> | <u>GU</u> |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| Cichorium | 1 | - | - | 2 |
| Hypochaeris | 1 | - | - | 4 |
| Lactuca | 2 | - | - | 2 |
| Picridium | 2 | - | - | 3 |
| Sonchus | 6 | - | 2 | 1 |
| Taraxacum | 1 | - | - | 1 |
| Urospermum | 1 | 1 | - | - |

TABLA XXXI

Cichorium intybus (559)

Lactucina
Lactucopierina

Hypochaeris setosus W. (560)

Achillina
Desacetoximatricarina
Jacquinelina
Eudesmanolida I
Hypochaerina

Lactuca canadensis (561)

Lactucina
Lactucopierina

L. virosa

Lactucina (562) (563)
Lactucopierina

Picridium cristallinum S.B.

Desacetilmatricarina (564)
Picridina y Dihidro-
P. ligulatum (514)
Desacetilmatricarina
Dihidropicridina

Sonchus gummifer (514)

Jacquelinina

S. hierrensis S. (565)

Dihidrosantamarina
Jacquinelina

S. jacquini D.C. (566)

Jacquinelina

S. pinnatus A. (566)

Jacquinelina

S. radicans A. (566)

Jacquinelina

S. tuberifer S. (567)

Tuberiferina

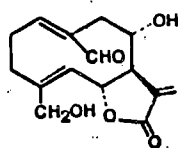
Taraxacum officinalis W.

Lactucopierina (561)

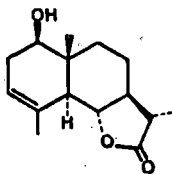
Urospermum delachampii F.

Urospermal A (568)
Urospermal B

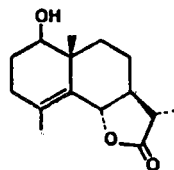
CUADRO XXII



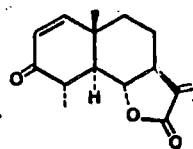
Urospermal A



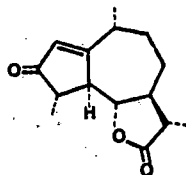
Dihidrosantamarina



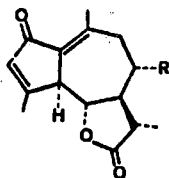
Eudesmanolida I
1 Hidroxi, 6β, 11β-H-
Eudesman 4-en, 6(12)-clide



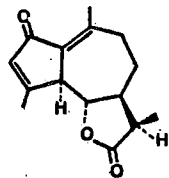
Tuberiferina



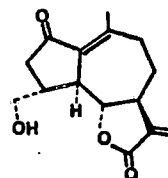
Hypochaerina



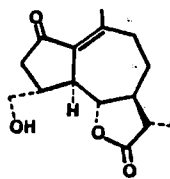
R:OH Desacetoximatricarina
R:OH Desacetilmatricarina



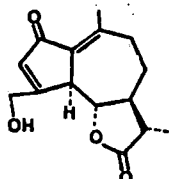
Achillina



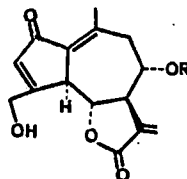
Picridina



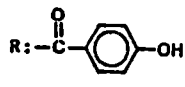
Dihidropicridina



Jacquinelina



R:H Lactucina



Lactucopierina

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN LOS CUADROS

- BI : Bisabolenolidas
- BK : Bakkenolidas
- CA : Cadinanolidas
- CL : Clrocrymoranolidas
- DR : Drimanolidas
- EL : Elemanolidas
- ER : Eremofilanolidas
- EU : Eudesmanolidas
- GE : Germacranolidas
- GEFU : Germacranolidas furánicas
- GU : Guayanolidas
- GUC : Guayanolidas ciclopropánicas
- LA : Lactarorufinolidas
- MD : Lactonas modificadas
- Nº ssp. : Número de especies
- PG : Pseudoguayanolidas
- PS : Psilostachyinolidas
- PT : Psilotropinolidas
- SE : Seco-eudesmacranolidas
- SG : Seco-germacranolidas
- VA : Lactonas de varios tipos
- XA : Xantanolidas

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Haagen Smith en "The Essential Oils". Ed. E. Guenther, Van Nostrand Co. Inc. (1948).
- 2.- J.B. Hendrickson; Tetrahedron 82 (1959).
- 3.- D.H. Barton, G.P. Moss, J.A. Whittle; J. Chem. Soc., 1813 (1960).
- 4.- a) L. Novoty, J. Toman, F. Stary, A.D. Marquez, V. Herout, F. Sörm; Phytochem. 1281 (1966).
b) T.E. Winters, T.A. Geissman, D. Safir; J. Org. Chem. 153 (1969).
c) W. Herz; Phtochem, 872 (1969).
d) T.A. Geissman, M.A. Irwin; Pure and Applied Chemistry, 167 (1970).
e) E. Rodríguez, H. Yoshioka, J. Mabry; Phytochem, 1145 (1971).
f) Z. Hamman, A. Baset, L. Soutwick, W.G. Padolina, H. Yoishioka, T.J. Mabry, *ibid.*, 2201 (1971).
g) J.L. Porter, T.J. Mabry; *ibid.*, 715 (1972).
h) R.G. Kelsey, M.S. Morris, N.G. Bhadane, F. Shafizadeh; *ibid.*, 1345 (1973).
i) C. Mc.Millan, P.I. Chavez, T.J. Mabry; Biochem. System. and Ecol. 185 (1975).
j) T.J. Mabry, Z.A. Baset, W.G. Padolina, S.B. Jones; *ibid.*, 185 (1975).
k) E. León Soria; Bol. Soc. Quím. Perú, 52 (1975).
- 5.- a) V. Herout. Planta Med. supp. 97 (1966).
b) C. Steelink, J.G. Spinter; Phytochem. 357 (1966).
c) O.R. Gottlieb; *Ibid*, 1537 (1972).
d) O.A. Konovalova, M.G. Pimelov, K.S. Rybalko; Rast. Resur. 27 (1974).
e) A.G. González, J.L. Bretón, A. Galindo, F. Rodríguez Luis; Rev. Real Acad. Cien. (Madrid), 647 (1975).
- 6.- a) R. Hegnauer, "Chemotaxonomie der Pflanzen". Ed. Birnhauser, Basel Vol. III, pág. 469.
b) F. Sörm, L. Dolejs. "Guaianolides and Germacranolides", E. Lederer, Ed. Herman. Paris (1965).
c) V. Herout, F. Sörm; Perspect. Phyto., Proc. Phto Soc. Symp. Ed. Habone, London, pág. 139 (1968).
d) W. Herz. Recent. Advances in Phytochemistry. Ed. Appleton, New York, 229 (1968).
e) H. Yoshioka, T.J. Mabry, B.N. Timermann "Sesquiterpenes Lactones", Univ. of Tokio Press. (1973).
f) J.L. Bretón F. "Lactonas Sesquiterpénicas", Ed. Caja de Ahorros de Santa Cruz de Tenerife (1974).
- 7.- W. Daniéwski, M. Rocor.; Bull. Acad. Pol. Sci, 585 (1970).
- 8.- T.J. Bing, J.C. Roberts, D.J. Thompson; J.C.S. Perkin Trans 78 (1973).
- 9.- G. Vidari, M. de Bernardi, P. Vita-Finzi, G. Fronza; Phytochem, 1953 (1976).

- 10.- W.M. Daniewski, M. Kocor, J. Krol; Bull. Acad. Pol. Sci. 637 (1975).
- 11.- G. Magnusson, S. Thoren; Act. Chem. Scand. 1573 (1973).
- 12.- W. Daniewski, M. Kocor, S. Thoren; Heterocycles, 77 (1976)
- 13.- G. Vidari, L. Garlaschelli, M. De Bernardi, G. Fronza, P. Vita-Finzi; Tetrahedron Letters, 1773 (1975).
- 14.- Ibid, Chem. Ind. (Milán), 177 (1976).
- 15.- W. Daniewski, M. Kocor, B. Zoltowska; Bull. Acad. Pol. Sci. 785 (1975).
- 16.- J.C. Mitchell, B. Fritig, B. Singh, G.H.N. Towers. J. Investg. Dermatol. 233 (1970).
- 17.- Y. Asakawa, J.C. Muller, G. Ourisson, J. Foussereau, G. Ducombs; Bull. Soc. Chim. France 1465 (1976).
- 18.- H. Knoche, G. Ourisson, G.W. Perold, J. Foussereau, J. Maleville; Science, 239 (1969).
- 19.- J.D. Connolly, I.M.S. Thornton; Phytochem. 631 (1973).
- 20.- J. Asakawa, G. Ourisson, T. Aratani; Tetrahedron Letters 5957 (1975).
- 21.- V. Benesová, Z. Samek, S. Vasicková; Coll. Czech. Chem. Comm. 1966 (1975).
- 22.- Y. Ohta, N.H. Andersen, C.B. Liu; Tetrahedron 617 (1977).
- 23.- R. Hegnauer. "The Biology and Chemistry of the Compositae"; A.J. Intern. Symp. Univ. Reading (1975).
- 24.- R.F. Altaman. Inst. Nacl. Pesquisas Amazonia Publ. 3 (1958).
- 25.- A. Ohsuka, Nippon. Kagaku. Zasshi. 748 (1963).
- 26.- C. Djerassi, P. Sengupta, J. Herran, F. Walls; J. Amer. Chem. Soc., 2966 (1954).
- 27.- P. Crabbe, S. Burnstein, C. Djerassi; Bull. Soc. Chim. Belg. 632 (1958).
- 28.- J.B. Stenlake, W.D. Williams; J. Pharm. Pharmacol, 1005 (1954).
- 29.- J. Steele, J.B. Stenlake, W.D. Williams; J. Chem. Soc., 3289 (1959).
- 30.- C.J.W. Brooks, G.H. Draffan; Tetrahedron, 2887 (1969).
- 31.- L. Canonica, A. Corbella, G. Jommi, J. Krepinsky, G. Ferrarri, C. Casagrande; Tetrahedron Letters, 2137 (1967).
- 32.- Ibid, Tetrahedron 3903 (1969).
- 33.- G. Jommi. Corsi. Semin. Chim. 44 (1968).
- 34.- E. Mincione, C. Iavatora; Chim. Ind. (Milán), 527 (1972).
- 35.- A. Romo de Vivar, J. Guevara, C. Guerrero, A. Ortega; Rev. Latim. Quím. 1 (1972).
- 36.- J.A. Allison, D.N. Butcher, J.D. Connolly, K.H. Overton; J.C.S. Chem. Comm. 1493 (1968).
- 37.- E. Stähl, S.N. Datta; J. Liebig. Annal Chem. 757 (1972).
- 38.- H.H. Appel, J.D. Connolly, K.H. Overton, R.P.M. Bond; J. Chem. Soc., 4685 (1960).
- 39.- Ibid. Tetrahedron, 635 (1963).
- 40.- O. Collera, F. Walls, F. García, S.E. Flores, J. Herran; Bol. Inst. Quím. Univ. Autom. Méx. 58 (1963).

- 41.- R.W. Doskotch, F.S. El-Feraly; J. Pharm. Sci. 877 (1969).
- 42.- Ibid, J. Org. Chem. 1928 (1970).
- 43.- R.W. Doskotch, S.L. Keely, C.D. Hufford, F.S. El Feraly; J.C.S. Chem. Comm. (1972).
- 44.- Ibid, Phytochem. 769 (1975).
- 45.- R.W. Doskotch, F.S. El-Feraly, E.H. Fairchild, C.T. Huaang. J.C.S. Chem. Comm. 402 (1976).
- 46.- T.R. Govindachari, B.S. Joshi, V.N. Kanat. Tetrahedron 1509 (1965).
- 47.- S.K. Talapatra, A. Patra, B. Talapatra; J.C.S. Chem. Comm. 1574 (1970); Ibid, Phytochem. 1827 (1973).
- 48.- H. Tada, K. Takeda; J.C.S. Chem. Comm. 1391 (1971).
- 49.- K. Takeda, I. Horibe, M. Teraoka, H. Minato; J. Chem. Soc. (C), 973 (1970).
- 50.- S. Hayashi, N. Hayashi, T. Matsuura; Tetrahedron Letters, 2647 (1968).
- 51.- B.S. Joshi, V.N. Kamat, T.R. Govindachari; Tetrahedron, 261 (1967); Ibid, 267 y 273 (1967).
- 52.- K. Takeda, H. Minato, I. Horibe; Tetrahedron, 2307 (1963).
- 53.- Ibid, J. Chem. Soc. 4578 (1964); 569 (1968); 2786 (1969).
- 54.- H. Tada, H. Minato, K. Takeda. Ibid, 1070 (1971).
- 55.- S.V. Serkerov; Khim. Prir. Soedim. 393 (1976).
- 56.- V.V. Kiseleva, A.I. Saidkhodzhaev, G.K. Nikonov; Khim. Geol. Nauk, 126 (1975).
- 57.- N.P. Kiroyalov, S.V. Serkerov; Mezhdunar. Kongr. Efirnym. Maslam. 147 (1968); Ibid, Khim. Prir. Soedim. 446 (1972).
- 58.- G.H. Konovalova, K.S. Rybalko, V.I. Sheichenko; Khim. Prir. Soedim. 290 (1975).
- 59.- N.P. Kir'yalov, S.V. Serkerov; Zh. Obshch. Khim. 2813 (1964); Ibid, Khim. Prir. Soedim. 99 (1966).
- 60.- S.V. Serkerov; Khim. Prir. Soedim. 227 (1969); 241 (1969); 378 (1969); 490 (1969).
- 61.- S.V. Serkerov, V.I. Sheichenko; ibid, 425 (1970).
- 62.- S.V. Serkerov; ibid, 134; 428 (1970); 176 (1972); 392 (1976).
- 63.- M. Holud, D.P. Popa, V. Herout, F. Sôrm; Coll. Czech. Chem. Comm. 938 (1964).
- 64.- M. Holub, Z. Samek, R. de Groote, V. Herout, F. Sôrm; ibid, 1551 (1973).
- 65.- M. Holub, Z. Samek; Ibid, 1428 (1973); Phytochem. 3053 (1972).
- 66.- Ibid. Coll. Czech. Chem. Comm. 731 (1973).
- 67.- M. Holub, V. Herout, F. Sôrm; Ibid, 3926 (1959).
- 68.- F. Bohlmann, C. Zdero; Chem. Ber. 1611 (1971).
- 69.- M. Holub, O. Moti, Z. Samek, V. Herout; Coll. Czech. Chem. Comm. 1186 (1972).
- 70.- A.G. González, J.L. Bretón, A. Galindo, F.R. Luis; Anal. Quím. 1339 (1973); Ibid, 1028 (1974).

- 71.- A.G. González, J.L. Bretón, A. Galindo, I. Cabrera; Rev. Latim. Quím. 37 (1976).
- 72.- A. Ulubelen, S. Oksüz, Z. Samek, M. Holub; Tetrahedron Letters, 4455 (1971).
- 73.- O.A. Konovalova, K.S. Rybalko, M.G. Pimenov; Khim. Prir. Soedim. 122 (1973).
- 74.- "Flora Europea", Cambridge University Press. Tomo IV, pág. 103 (1976).
- 75.- A. Engler. "Syllabus der Pflanzen-Familien". Gebrüder Borntrüeger. Tomo II, pág. 484 (1964).
- 76.- X.A. Dominguez, S.J. Jiménez; Rev. Latim. Quím. 178 (1972).
- 77.- G. Tomassini, B. Gilbert; Phytochem. 1177 (1972).
- 78.- F. Bohlmann, N.L. Van; ibid, 487 (1977).
- 79.- H. Grabarczyk, B. Makowska; Pol. J. Pharm. Pharmacol. 477 (1973).
- 80.- H.A. Gleason; Am. J. Botany, 187 (1923).
- 81.- K.H. Lee, C.M. Cowherd, Mc. Arthur, T. Wolo; J. Pharm. Sci. 1572 (1975).
- 82.- M. Kupchan, Y. Aynechi, J.M. Cassady, H.K. Schnoes, A.L. Burlingame; J. Org. Chem. 3867 (1969).
- 83.- M. Kupchan, J.M. Cassady, A.T. Mc Phail, G.A. Sim, H.K. Schnoes, A.L. Burlingame; J. Am. Chem. Soc. 3674 (1972).
- 84.- K.H. Lee, H. Furukawa, M. Kozuka, H.C. Huang, F.A. Luhan, A.T. Mc. Phail; J.C.S. Chem. Comm. 476 (1973).
- 85.- A.T. Mc Phail, K.D. Onan, K.H. Lee, T. Ibuka, M. Kozuda, T. Shingu, H.C. Huang; Tetrahedron Letters, 2739 (1974).
- 86.- L.K. Hsiung, T. Ibuka, A.H. Huang, D.L. Harris; J. Pharm. Sci. 1077 (1975).
- 87.- T. Kurokawa, N. Nakanishi, W. Wu, Y. Hsu, M. Maruyama, S.M. Kupchan; Tetrahedron Letters, 2863 (1970).
- 88.- T.R. Govindanchari, A.R. Sidhaye, N. Viwanathan; Ind. J. Chem. 762 (1970).
- 89.- W. Vichnewski, B. Gilbert; Phytochem. 2563 (1972).
- 90.- R.F. Raffauf, P.K. Huang, P.W. Quesne, S.B. Levery, T.F. Brennan; J. Am. Chem. Soc. 6884 (1975).
- 91.- W. Vichnewski, S.J. Sarti, B. Gilbert, W. Herz; Phytochem. 191 (1976).
- 92.- P.M. Baker, C.C. Fortes, E.G. Fortes, G. Gazzinelli; J. Pharm. Pharmacol. 853 (1972).
- 93.- A. Corbella, P. Gariboldi, G. Jommi, F. Orsini, G. Ferrari; Phytochem. 459 (1974).
- 94.- W. Vichnewski, J.C. Lopes, D.S. Filho, W. Herz; Ibid, 1175 (1976).
- 95.- S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, A. Karim, D. Wernwr; J. Org. Chem. 3908 (1969).
- 96.- W.G. Padolina, N. Nakatani, H. Yoshioka, T.J. Mabry, S.A. Monti; Phytochem. 2225 (1974).
- 97.- R. Toubiana, A. Gaudemer; Tetrahedron Letters 1333 (1967).

- 98.- R. Toubiana; C.R. Acad. Sci. Paris 82 (1969); C.M.Ho, R. Toubiana; Tetrahedron 941 (1970).
- 99.- R. Toubiana, M.J. Toubiana, M.B. Das; Tetrahedron Letters, 207 (1972).
- 100.- W. Kisiel; Pol. J. Pharm. Pharmacol. 461 (1975).
- 101.- W.G. Padolina, H. Yoshioka, T.J. Mabry ...; Tetrahedron 1161 (1974).
- 102.- R. Toubiana, B. Mompon, C.H. Ho, M.S. Toubiana; Phytochem. 775 (1975).
- 103.- M. Kupchan, R.J. Hemingway, D. Werner, A. Karin, A.T. Mc. Phail, G.A. Sim; J. Am. Chem. Soc. 3596 (1968).
- 104.- M. Betkouski, T.J. Mabry, T.W. Adams, W.H. Watson, S.B. Jones; Rev. Latim. Quim. 111 (1976).
- 105.- B. Mompon, R. Toubiana, H.C. Man; C.R. Acad. Sci, Ser. C. 1799 (1973).
- 106.- Ibid; Tetrahedron, 2545 (1976).
- 107.- B. Mompon, G. Massiot, R. Toubiana; C.R. Acad. Sci. Ser C. 907 (1974).
- 108.- M. Betkoski, T.J. Mabry, I.F. Taylor, W.H. Watson; Rev. Latim. Quim. 191 (1975).
- 109.- F. Gizycki; Pharmazie 686 (1951); L. Dolejs, V. Herout; Col. Czech. Chem. Comm. 2654 (1962).
- 110.- B. Drozd, H. Grabarczyk, Z. Samek, M. Holub, V. Herout, F. S6rm; Ibid. 1546 (1972).
- 111.- M. Kupchan, M. Maruyama, R.J. Hemingway J. Am. Chem. Soc. 4915 (1971).
- 112.- Ibid; J. Org. Chem. 2189 (1973).
- 113.- K.H. Lee, H.C. Huang, H. Furukawa; J. Pharm. Sci. 629 (1972).
- 114.- A.T. Mc Phail, K.H. Onan, K.H. Lee, T. Ibuka, H.C. Huang; Tetrahedron Letters, 3203 (1974).
- 115.- W. Herz, R.P. Sharma; J. Org. Chem. 1015 (1976).
- 116.- K.H. Lee, T. Kimura, M. Okamoto; Tetrahedron Letters 1051 (1976).
- 117.- J. Romo, T. R6os, L. Quijano; Tetrahedron 6087 (1968).
- 118.- a) S.M. Kupchan, J.C. Hemingway, J.M. Cassady, J. Am. Chem. Soc. 465 (1967).
b) S.M. Kupchan, J.E. Kelsey, M. Maruyama, J.M. Cassady; Tetrahedron Letters 3517 (1968).
- 119.- Ibid; J. Org. Chem. 3876 (1969).
- 120.- S.M. Kupchan, T. Fujita, M. Maruyama, R.W. Britton; J. Org. Chem. 1260 (1973).
- 121.- a) S.M. Kupchan, V.R. Davies, T. Fujita, M.R. Cox, R.F. Bryan; J. Am. Chem. Soc. 4917 (1971).
b) W. Herz, F. Wahlberg, C.S. Stevens; Phytochem. 1803 (1975).
- 122.- a) W. Herz, R.P. Sharma; J. Org. Chem. 192 (1975).
b) Ibid; Phytochem. 1561 (1975).

- 123.- W. Herz, J. Poplawski, R.P. Sharma; *J. Org. Chem.* 199 (1975).
- 124.- W. Herz, I. Wahlberg; *J. Org. Chem.* 2485 (1973).
- 125.- *Ibid*; *Phytochem.* 1421 (1973).
- 126.- W. Herz, R.P. Sharma; *J. Org. Chem.* 392 (1975).
- 127.- *Ibid*; 1248 (1976).
- 128.- W. Herz, P.S. Subramanian, P.S. Santaram; *J. Org. Chem.* 1453 (1970).
- 129.- A.K. Kiang, K.Y. Sim, S.W. Yoong; *J.C.S. Chem. Comm.* 1035 (1968).
- 130.- W. Herz, A. Srinivasan, P.S. Kalyanaram; *Phytochem.* 233 (1975).
- 131.- S.B. Mathur, M. Cenis; *Ibid*, 226 (1973).
- 132.- W. Herz, P.S. Santhanam, P.S. Subramanian, J.J. Schmid; *Tetrahedron Letters*, 3111 (1967).
- 133.- T. Rios, A. Romo de Vivar, J. Romo; *Tetrahedron*, 4265 (1967).
- 134.- M. Salmón, E. Díaz, A. Ortega; *J. Org. Chem.* 1759 (1973); *Ibid*, *Rev. Latim. Quím.* 45 (1975).
- 135.- T.J. Batterham, N.K. Hart, J.A. Lamberton; *Austr. J. Chem.* 143 (1966).
- 136.- T. Kariyone, N. Kawano; *J. Pharm. Soc. Japan*, 317 (1949); *Ibid*, *Pharm. Bull. (Japan)*, 339 (1954); *Ibid.* 39 (1955).
- 137.- H. Minato, S. Nosaka, I. Horibe; *J. Chem. Soc.* 5503 (1964).
- 138.- M. Maruyama, F. Shibata; *Phytochem.* 2247 (1975).
- 139.- a) R.I. Evstratova, K.S. Rybalko, R.E. Pimenova; *Khim. Prir. Soedin.* 364 (1965).
b) O.A. Konovalova, K.S. Rybalko, V.S. Kabanov; *ibid.* 721 (1972).
- 140.- L.P. Nikonova; *Ibid.* 558 (1973).
- 141.- J.P. de Villiers; *J. Chem. Soc.* 2412 (1959); *Ibid*, 2049 (1961).
- 142.- L.A. Anderson, W.T. Kock, K.G. Puchler, C.V. Brink; *Tetrahedron* 4153 (1967).
- 143.- W.T. Kock, K.G. Pachler, W.F. Ross, P.L. Wossels; *I. Press* *Ibid.* 6037 (1968).
- 144.- Rimington. Onderstepoort. *J. Vet. Sci.* 485 (1926); Perold, *J. South Africa Chem. Inst.* 12 (1955).
- 145.- K.S. Rybalko, V.I. Scheichenko, G.A. Maslova ... *Khim. Prir. Soedin.* 251 (1968).
- 146.- P.V. Chugunov, D.A. Pakal'n, A.I. Shreter; *Khim. Prir. Soedin.* 478 (1970); O.A. Konovalova, K.S. Rybalko, V.I. Sheichenko; *Ibid.* 578 (1974).
- 147.- L.P. Nikonova, G.K. Nikonov; *Khim. Prir. Soedin.* 153 (1970); 508 (1970); 679 (1972).
- 148.- *Ibid*, 289 (1972).
- 149.- S.A. Lugovska, N.V. Plekhanova, K.Y. Orovbaev; *Ibid.* 110 (1976).
- 150.- G.S. Alcontres, M. Gattuso, M.C. Aversa, C. Caristi; *Gazz. Chim. Ital.* 239 (1973).

- 151.- J. Kallen; Ber. 1506 (1873); L. Ruzicka, P. Pieth, T. Reichstein, L. Elhman; Helv. Chim. Act. 268 (1933); K. Tsuda and Col.; J. Am. Chem. Soc. 5721 (1957).
- 152.- Y. Kashman, D. Lavie, E. Glotter; Israel J. Chem. 23 (1967); S.S. Kerimov, O.S. Chizhov; Khim. Priř. Soedin. 254 (1973).
- 153.- E.I. Kieseleva, V.I. Sheichenko, K.S. Rybalko, A.A. Ivashenko; Khim. Priř. Soedin. 386 (1968); R.I. Evstratova, V.I. Sheichenko, K.S. Rybalko; Ibid. 730 (1974).
- 154.- E.I. Kieseleva, V.I. Sheichenko, K.S. Rybalko Ibid. 444 (1969).
- 155.- G. Singh, V. Paul, K.H. Handam; J. Sci. Ind. Research. 351 (1959).
- 156.- M.M. Mehra, K.G. Deshpande, B.B. Ghatge, S.C. Battacharya; Tetrahedron 2469 (1967).
- 157.- R. Raghavan, K.R. Ravindranath, Ind. J. Chem. 310 (1969).
- 158.- F. Bohlman, M. Grenz; Tetrahedron Letters 5111 (1969).
- 159.- V. Benesova, V. Herout, F. Šorm. Col. Czech. Chem. Comm. 1350 (1961).
- 160.- W. Herz, "International Symposium on Chemistry of the Compositae". Abstracts and Report. Univ. of Reading (1975).
- 161.- W. Herz; J. Org. Chem, 4043 (1962); C. Cauglan, U.A. Muzhar, I.M. Emerson; Chem. Comm. 151 (1966).
- 162.- W. Herz, S.V. Bhat, H. Crawford, H. Wagner, G. Maurer, L. Farkas; Phytochem. 371 (1972).
- 163.- A. Romo de Vivar, A. Ortega; J. Can. Chem. 2849 (1969).
- 164.- W. Herz, S.V. Bhat; J. Org. Chem. 906 (1972).
- 165.- T.G. Waddell, T.A. Geissman; Phytochem. 2371 (1969).
- 166.- Ibid; Tetrahedron Letters 515 (1969).
- 167.- A. Yoshitake, T.A. Geissman; Phytochem. 1753 (1969).
- 168.- T.A. Geissman, S. Atala; Ibid. 1075 (1971).
- 169.- S.J. Torrance, T.A. Geissman, M. R. Chedekel; Ibid, 2581 (1969).
- 170.- T. Saitoh, T.A. Geisman, T.G. Waddell; Rev. Latim. Quim. 69 (1971).
- 171.- S.M. Kupchan, R.L. Baxter, C.K. Chiang, C.J. Gilmore, R.F. Bryan; J.C.S. Chem. Comm. 842 (1973).
- 172.- W. Herz, A. Srinivasan; Phytochem. 2093 (1972).
- 173.- Ibid; 1187 (1974).
- 174.- W. Herz, S. Rajjappa, J. Org. Chem. 1042 (1967).
- 175.- W. Herz, P.S. Subramanian, T.A. Geissman; Ibid, 3743 (1968).
- 176.- D.R. Mitchell, R.O. Asplund; Phytochem. 2541 (1973).
- 177.- W. Herz, S. Rajappa, M.V. Lakshmikatham, J.J. Schmid; Tetrahedron, 693 (1966).
- 178.- Ibid; 1907 (1966).
- 179.- W. Herz, S. Inayama; Ibid. 341 (1964).
- 180.- X.A. Domínguez, B. Butruille, A.Y. Aubad; Rev. Latim. Quim. 136 (1970).

- 181.- W. Herz, K. Ueda, S. Inayama; *Tetrahedron*, 483 (1963).
- 182.- S.M. Kupchan, J.M. Cassady, J. Bailey, J.R. Knox; *J. Pharm. Sci.* 1703 (1965); *Ibid. J. Am. Chem. Soc.* 5292 (1966).
- 183.- M. Yanagita, S. Inayama, T. Kamatawa, T. Okura; *Tetrahedron Letters*, 2073 (1969).
- 184.- W. Herz, S.K. Ray; *Phytochem.* 661 (1969).
- 185.- M. Yanagita, S. Inayama, T. Kawamata; *Tetrahedron Letters*, 3007 (1970).
- 186.- *Ibid*; *Phytochem.* 1741 (1973).
- 187.- W. Herz, G.M. Gast, P.S. Subramaniam; *J. Org. Chem.* 2780 (1968).
- 188.- E.P. Clark; *J. Am. Chem. Soc.* 1836 (1939); 597 (1940).
- 189.- R.A. Lucas, S. Rovinski *J. Org. Chem.* 1549 (1964).
- 190.- M.W. Bierner; *Biochem. System.* 95 (1973).
- 191.- W. Herz; *J. Org. Chem.* 4043 (1962).
- 192.- J. Romo, P.J. Nathan, F. Diaz; *Tetrahedron*, 79 (1964).
- 193.- E. Bloszyk, F. Drozd, Z. Samek, *Phytochem.* 1444 (1975).
- 194.- E. Reeb; *J. Pharm. Elsass. Lothringen* 149 (1910); R. Adams, W. Herz; *J. Am. Chem. Soc.* 2546 (1949).
- 195.- R.A. Lucas, R.G. Smith, L. Dorfman; *J. Org. Chem.* 2101 (1964).
- 196.- H. Hikino, D. Kuwano, T. Takemoto; *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1601 (1968).
- 197.- W. Herz, P.S. Subramanian, N. Dennis; *J. Org. Chem.* 2915 (1969).
- 198.- *Ibid*; *Phytochem.* 1101 (1972).
- 199.- a) K.H. Lee, H. Furukawa, E.S. Huang; *J. Med. Chem.* 609 (1972).
b) *Ibid*; *J. Org. Chem.* 1722 (1973).
- 200.- K.H. Lee, T. Ibuka *Tetrahedron Letters*, 2287 (1974).
- 201.- A.T. Mc Phail, K.D. Onan, H. Furukawa, K.H. Lee; *Ibid*, 1229 (1975).
- 202.- M. Kozuka, K.H. Lee, A.T. Mc Phail, K.D. Onan; *Chem. Pharm. Bull.* 1895 (1975).
- 203.- Y. Konda, F. Hamada, F. Yoshizaki; *Heterocycles*, 373 (1976).
- 204.- H. Dauben, E.P. Clark, W. Herz *J. Amer. Chem. Soc.* 4603 (1955).
- 205.- B.A. Parker, T.A. Geissman; *J. Org. Chem.* 4127 (1962).
- 206.- W. Herz, R.B. Mitra, K. Rabindran, W.A. Rohde; *J. Am. Chem. Soc.* 1481 (1959).
- 207.- W. Herz, P. Jayaraman, H. Wanatabe; *Ibid.* 2276 (1960).
- 208.- E.P. Clark; *Ibid.* 1982 (1936).
- 209.- W. Herz, Y. Kishida, M.V. Laksmikanthan; *Tetrahedron* 979 (1964).
- 210.- A. Romo de Vivar, J. Romo; *Chem. and Industry*, 832 (1959); *Ibid. Ciencia (México)* 33 (1961).

- 211.- E. Domínguez, J. Romo; *Tetrahedron* 1415 (1963).
- 212.- R. Adams, W. Herz; *J. Am. Chem. Soc.*, 2546 (1949).
- 213.- G. Büchi, D. Rosenthal; *Ibid.*, 3860 (1956).
- 214.- K.H. Lee, Y. Imakura, D. Sim; *J. Pharm. Sci.* 1410 (1973).
- 215.- *Ibid.*; *J.C.S. Chem. Comm.*, 341 (1976).
- 216.- *Ibid.*; *Phytochem.* 393 (1977).
- 217.- M. Silva; *J. Pharm. Sci.* 922 (1967).
- 218.- F. Giral, S. Ladabaum; *Ciencia (México)* 35 (1961); E.P. Clark; *J. Am. Chem. Soc.* 1836 (1939).
- 219.- R. Hernández, A. Sandoval, A. Setzer, J. Romo; *Bol. Inst. Quím, Univ. Nac. Autom. Méx.* 81 (1968).
- 220.- H. Hikino, K. Meguro, G. Kusano, T. Takemoto; *Chem. Pharm. Bull. Japan*, 632 (1964).
- 221.- *Ibid.*, *Yakugaku Zasshi*, 70 (1967).
- 222.- H. Tomczyk, W. Kisiel; *Pol. J. Pharmacol, Pharm.* 101 (1975).
- 223.- W. Herz, M.V. Lakshmikantham; *Tetrahedron* 1711 (1965).
- 224.- W. Herz, P.S. Santhanam; *J. Org. Chem.* 507 (1967).
- 225.- W. Herz, K. Aota, A.L. Hall; *J. Org. Chem.* 4117 (1970).
- 226.- W. Herz, K. Aota, M. Holub, Z. Samek; *Ibid.*, 2611 (1970).
- 227.- W. Herz, K. Aota, A.L. Hall, A. Sirinivasam; *Ibid.*, 2013 (1974).
- 228.- J. Romo, A. Romo de Vivar, M. Aguilar; *Bol. Inst. Quím. Univ. Nac. Autom. Méx.* 66 (1969).
- 229.- H.L. Kim, L.D. Rowe, B.J. Camp; *Res. Comm. Chem. P. Pharmacol.* 647 (1975).
- 230.- A. Ortega, A. Romo de Vivar, J. Romo; *Can. J. Chem.* 1539 (1968).
- 231.- L.B. Silva, T.A. Geissman; *Phytochem.* 59 (1970).
- 232.- B. Nordenstam. "Sistematic of Senecioneae", pág. 14 "The Biology and Chemistry of Compositae", Univ. Reading, (1975).
- 233.- W. Herz, P.S. Kalyanaraman; *J. Org. Chem.* 3486 (1975).
- 234.- A.A. Saleh, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth; *J.C.S. Chem. Comm.* 376 (1977).
- 235.- T.A. Geissman, T.S. Griffin, T.C. Waddell, H. Chen; *Phytochem.* 145 (1969).
- 236.- T.A. Geissman, J. Levi; *Ibid.* 899 (1967).
- 237.- T.H. Porter, T.J. Mabry, H. Yoshioka, N.H. Fischer; *Ibid.* 199 (1970).
- 238.- A. Higo, Z. Hamman, B.N. Timmerman, H. Yoshioka, *Ibid.* 2241 (1971).
- 239.- H. Yoshioka, T.J. Mabry, B.N. Timmerman, "Sesquiterpenes Lactones". Univ. Tokio Press (1973).
- 240.- J. Romo, A. Romo de Vivar, A. Vélez, E. Urbina; *Can. J. Chem.* 1535 (1968).
- 241.- R. Doskotch, C.D. Hufford; *J. Pharm. Sci.* 168 (1969).
- 242.- W. Herz, G. Anderson, S. Gibaja, D. Raulais; *Phytochem.* 877 (1969).
- 243.- H.A. Shady, T.O. Soine; *J. Am. Pharm. Assoc.* 587 (1953); De Bernardi, G. Büchi; *Experientia*, 466 (1957).

- 244.- W. Herz, G. Högenauer; J. Org. Chem. 5011 (1961).
- 245.- E. Brianchi, C.J. Culvenor, J.W. Loder; Austr. J. Chem. 1109 (1968).
- 246.- T.H. Porter, T.J. Mabry; Phytochem. 793 (1969).
- 247.- H. Stefanovic, A. Jokic; Glas. Drus. Beograd. 463 (1972).
- 248.- J. Romo, L. Rodríguez; Phytochem. 1611 (1970).
- 249.- T.A. Geissman, R.J. Turley, S. Murayama; J. Org. Chem. 2269 (1966).
- 250.- N. Nakatani, C. Bohnstedt, T.J. Mabry; Biochem. System. 129 (1973).
- 251.- T.A. Geissman, A.J. Lucas, T. Saitoh, W.V. Payne; Ibid. 13 (1973).
- 252.- N.H. Fischer, T.J. Mabry; Tetrahedron 2529 (1967).
- 253.- Ibid.; Chem. Comm. 1235 (1967); Tetrahedron 4091 (1968).
- 254.- W. Renold, H. Yoshioka, T.J. Mabry; J. Org. Chem. 4264 (1970).
- 255.- H. Yoshioka, W. Renold, N.H. Fischer, A. Higo, T.J. Mabry; Phytochem. 823 (1970).
- 256.- W. Herz, D. Raulais, G.D. Anderson; Ibid. 1415 (1973).
- 257.- J. Romo, P.J. Nathan, G. Siade; Tetrahedron 1499 (1966).
- 258.- H.E. Miller, T.J. Mabry; J. Org. Chem. 2929 (1967).
- 259.- Ibid.; Am. J. Bot. 316 (1968).
- 260.- J. Romo, A. Romo de Vivar, E. Díaz; Tetrahedron, 5625 (1968).
- 261.- W. Herz. "Recent. Advan Phytochem", 229 (1968).
- 262.- H.J. Kagan, H.E. Miller, W. Renold J. Org. Chem. 1629 (1966).
- 263.- T.A. Geissman, S. Matsueda; Phytochem. 1613 (1968).
- 264.- W. Herz, Y. Sumi; J. Org. Chem. 3438 (1964).
- 265.- M. Suchy, V. Herout, F. Šorm; Coll. Czech. Chem. Comm. 2257 (1963).
- 266.- P.J. Natham, J. Romo; Tetrahedron 1723 (1966).
- 267.- J. Romo, P.J. Natham, A. Romo de Vivar, C. Alvarez; Tetrahedron, 529 (1967).
- 268.- W. Vichnewski, I.K. Shuhama, R.C. Rosanske, W. Herz; Phytochem. 1531 (1976).
- 269.- H.E. Miller, H.B. Kagan, W. Renold, T.J. Mabry; Tetrahedron Letters, 3397 (1965).
- 270.- Ibid; J. Org. Chem. 681 (1966).
- 271.- Ibid; Tetrahedron 1943 (1966).
- 272.- H. Yoshioka, T.J. Mabry, H.E. Miller; J.C.S. Chem. Comm. 1679 (1968).
- 273.- R.I. Jevustratova, V.I. Sheichenko, K.S. Rybalko, A.I. Bankovskij; Chim. Farm. Z. 39 (1969).
- 274.- M. Holub, Z. Samek, J. Toman; Phytochem, 2627 (1972).
- 275.- G. Willahn, H.D. Hermann; Arch. Pharmazie, 334 (1976).
- 276.- J. Poplawski, M. Holub, Z. Samek, V. Herout; Coll. Czech. Chem. Comm. 2189 (1971).

- 277.- W. Herz, R.B. Mitra; J. Am. Chem. Soc. 4876 (1958).
- 278.- W. Herz, J. Jayaraman, H. Wanatabe; Ibid. 2276 (1970).
- 279.- K.H. Lee, D.C. Anuforo, E.S. Huang, C. Piantadosi; J. Pharm. Sci. 626 (1972).
- 280.- W. Herz, R.B. Mitra, P. Jayaraman; J. Am. Chem. Soc. 6061 (1959).
- 281.- W. Herz, S.B. Bhat, A. Srinivasan; J. Org. Chem. 2532 (1972).
- 282.- A. Ortega, A. Romo de Vivar, E. Díaz, J. Romo, Rev. Latin. Quím. 81 (1970).
- 283.- F. Bohlmann, H. Bornowski, S. Köhn; Ber. 2583 (1964).
- 284.- F. Bohlmann, C. Zdero; Chem. Ber. 2651 (1976).
- 285.- L.F. Bjeldanes, T.A. Geissman; Phytochem. 1079 (1971).
- 286.- T.A. Geissman, R. Mukherjee; J. Org. Chem. 656 (1968).
- 287.- J.J. Sims, K.A. Berryman; Phytochem. 444 (1972).
- 288.- E. A. i, P.P. Ghosh, D.S.C. Pakrashi, L.J. Durham, A.M. Duffield; Tetrahedron, 2285 (1972).
- 289.- E.P. Toribio, T.A. Geissman; Phytochem. 313 (1969).
- 290.- T.A. Geissman, E.P. Toribio; Ibid, 1563 (1967).
- 291.- E.P. Toribio, T.A. Geissman; Ibid. 1623 (1968).
- 292.- F. Farkas, M. Nogradi, V. Sudarsanam, W. Herz; J. Org. Chem. 3228 (1966).
- 293.- H. Yoshioka, A. Higo, T.J. Mabry, W. Herz, G.D. Anderson; Phytochem. 401 (1971).
- 294.- W. Herz, Y. Sumi, V. Sudarsanam, D. Raulais; J. Org. Chem. 3658 (1967).
- 295.- W. Herz, N. Viswanatan; Ibid. 1022 (1964).
- 296.- W. Herz, V. Sudarsanam, J.J. Schmid; Ibid. 3232 (1966).
- 297.- W. Herz, H. Chikamatsu, N. Viswanathan, V. Sudarsanam; Ibid. 682 (1967).
- 298.- H. Chikanatsu, W. Herz; Ibid. 585 (1973).
- 299.- W. Herz, S.V. Bhat, V. Sudarsanam; Phytochem. 1829 (1972).
- 300.- W. Herz, G. Hügenauer; J. Org. Chem. 905 (1962).
- 301.- Ibid.; 1700 (1964).
- 302.- W. Herz, A. Romo de Vivar, M.V. Lakshmikantham; Ibid., 118 (1965).
- 303.- V.I. Novikov, N.I. Forostyan, D.P. Popa; Khim. Prir. Soe-dim. 193, 386 (1968); 375, 487 (1969); 29 (1970).
- 304.- N.H. Fischer, R.A. Wiley, D.L. Perry, K.D. Haegele; J. Org. Chem. 3956 (1976).
- 305.- D.L. Perry, N.H. Fischer; Ibid, 3480 (1975).
- 306.- W. Herz, P.S. Kalyanamaran; Phytochem, 1664 (1975).
- 307.- N.H. Fischer, R.A. Wiley, N.H. Lin, K. Karimnan, S.M. Politz; Ibid. 2241 (1975).
- 308.- T.A. Geissman, T.S. Griffin; Rev. Latin. Quím. 81 (1971).
- 309.- W. Herz, S.V. Bhat, A.L. Hall; J. Org. Chem. 1110 (1970).
- 310.- E. Rodríguez, H. Yoshioka, T.J. Mabry; Phytochem. 1145 (1971).

- 311.- H. Rüesch, T.J. Mabry; *Tetrahedron*, 805 (1969).
- 312.- H. Yoshioka, H. Rüesch, E. Rodríguez, H. Higo, J.A. Mears, T.J. Mabry, J.G. Calzada, X.A. Domínguez; *Ibid.* 2167 (1970).
- 313.- A. Romo de Vivar, E.A. Bratoeff, T. Ríos; *J. Org. Chem.* 673 (1966).
- 314.- A. Romo de Vivar, M. Aguilar, H. Yoshioka *Tetrahedron*, 2775 (1970).
- 315.- H. Yoshioka, E. Rodríguez, T.J. Mabry; *J. Org. Chem.* 2888 (1970).
- 316.- E. Rodríguez, H. Yoshioka, T.J. Mabry; *Rev. Latim. Quim.* 184 (1972).
- 317.- W. Herz, H. Wanatabe; *J. Am. Chem. Soc.*, 6088 (1966).
- 318.- A. Romo de Vivar, C. Guerrero, G. Wittgreen; *Rev. Latim. Quim.*, 39 (1970).
- 319.- M.J. Mabry, G. Pattenden, T.J. Mabry, M. Miyakado, H. Yoshioka; *Tetrahedron Letters*, 1105 (1975).
- 320.- S. Gnecco, J.L. Poyser, M. Silva; *Phytochem.* 2469 (1973).
- 321.- W. Herz, S.V. Bhat; *J. Org. Chem.* 2605 (1970).
- 322.- *Ibid.*; *Phytochem.* 1737 (1973).
- 323.- K.S. Rybalko, O.A. Konovalova, E.P. Petrova; *Khim. Prir. Soedin.* 394 (1976).
- 324.- W. Herz, R.P. Sharma; *J. Org. Chem.* 3118 (1975).
- 325.- P. Raghendra, D.K. Kulshtha, R.P. Rastogi; *Ind. J. Chem.* 77 (1976); *Ibid.* 259 (1976); *Ibid. J. Pharm. Sci.* 918 (1976).
- 326.- A. Ortega, C. Guerrero, A. Romo de Vivar, J. Romo, A. Palafox; *Rev. Latim. Quim.* 38 (1971).
- 327.- C. Guerrero, M. Martínez, E. Díaz, A. Romo de Vivar; *Rev. Latim. Quim.* 53 (1975); *Ibid.*, 119 (1975).
- 328.- C. Guerrero, M. Santana, J. Romo; *Rev. Latim. Quim.* 41 (1976).
- 329.- A. Romo de Vivar, C. Guerrero, E. Díaz, E.A. Bratoeff, L. Jiménez; *Phytochem.* 525 (1976).
- 330.- C. Guerrero, A. Ortega, E. Díaz, A. Romo de Vivar; *Rev. Latim. Quim.* 118 (1973).
- 331.- N. Tanaka, T. Yazawa, K. Aoyama, T. Murakami; *Chem. Pharm. Bull.* 1419 (1976).
- 332.- C. Mc Millan, P.I. Chavez, T.J. Mabry; *Biochem. Sistem.* 137 (1975).
- 333.- T.E. Winters, T.A. Geissman, D. Safira; *J. Org. Chem.* 153 (1969).
- 334.- S.M. Khafagy, A. Metvally; *Planta Med.* 318 (1970).
- 335.- X.A. Domínguez, F.M. Pérez, L. Leyter; *Phytochem.* 2028 (1971).
- 336.- I.E. Little, M.W. Foote, D.B. Jonstone; *Arch. Biochem.* 247 (1950).
- 337.- T.A. Geissman, P.G. Deul, E.K. Bonde, F.A. Addicott; *J. Am. Chem. Soc.* 685 (1954).

- 338.- M.M. Paschenko, G.P. Pivnenko, O.V. Chuico, I.O. Kholupyak
Farm. Zh. (Kiev), 70 (1969).
- 339.- A.M. Metwally, S.M. Khafagy, S.F. El-Naggur; Pharmazie,
415 (1974).
- 340.- H. Minato, I. Horibe; J. Chem. Soc. 7009 (1965).
- 341.- J. Romo, A. Romo de Vivar, P.J. Nathan; Tetrahedron, 29
(1967).
- 342.- A. Romo de Vivar, A. Cabrera, A. Ortega, J. Romo; Ibid.,
3903 (1967).
- 343.- X.A. Domínguez, J. Marroquin, E. Cardenas; Planta Médica,
89 (1975).
- 344.- J. Romo, A. Romo de Vivar, A. Ortega Rev. Latin.
Quím. 24 (1971).
- 345.- A. Romo de Vivar, G. González; Ibid. 142 (1970).
- 346.- A. Romo de Vivar, C. Guerrero, E. Díaz Tetrahedron,
1657 (1970).
- 347.- A. Romo de Vivar; Rev. Latin. Quím. 63 (1977).
- 348.- L. Quijano, A. Ortega, T. Ríos, A. Romo de Vivar; Ibid.
94 (1975).
- 349.- K. Naya, H. Miyoshi, H. Mori, K. Takai, M. Nakanishi;
Chem. Letters, 73 (1976).
- 350.- K. Hayashi, H. Nakamura, H. Mitsuhashi; Phytochem. 2931
(1973).
- 351.- F. Bohlmann, M. Greuz, C. Czdero; Ibid. 285 (1977).
- 352.- J. Harmatha, Z. Samek, M. Synackova Coll. Czech.
Chem. Comm., 2047 (1976).
- 353.- Y. Moriyama, T. Tsubuyuki, T. Takahashi, H. Koyama; Phyto-
chem. 288 (1974).
- 354.- Y. Moriyama, T. Takahashi; Chem. Pharm. Bull. 360 (1976);
Ibid. Bull. Chem. Soc. Japan, 3196 (1976).
- 355.- H. Ishii, T. Tojo, H. Minato; J. Chem. Soc. 1545 (1966).
- 356.- Y. Ishizaki, Y. Tanahashi, T. Takahashi, K. Tori; Chem.
Comm. 551 (1969).
- 357.- Ibid; Phytochem. 674 (1974).
- 358.- L.P. Nikonova, G.K. Nikonov; Khim. Prir. Soedin. 742 (1976).
- 359.- Y. Tanahashi, Y. Ishizaki, T. Takahashi; Tetrahedron Let-
ters, 3739 (1968); Ibid, 5337 (1970).
- 360.- L. Novotny, V. Herout, F. Šorm; Coll. Czech. Chem. Comm.
2189 (1964).
- 361.- G.R. Jamieson, E.H. Reid, B.P. Turner, A.T. Jamieson;
Phytochem. 1713 (1976).
- 362.- L. Novotny, J. Jizba, V. Herout, F. Šorm; Tetrahedron,
1101 (1963).
- 363.- K. Naya, I. Takagi, M. Hayashi Chem, Ind. 318 (1968).
- 364.- N. Keizo, K. Masao, N. Masani, K. Tsumeo; Chem. Letters,
241 (1972).
- 365.- L. Novotny, V. Herout; Coll. Czech. Chem. Comm. 3579
(1965).

- 366.- N. Abe, R. Onoda; Tetrahedron Letters 369 (1968); Ibid, 1993 (1968).
- 367.- L. Novotny, J. Jizba, V. Herout, F. Sorm; Coll. Chem. Comm. 1393 (1962); Ibid. 2182 (1964).
- 368.- V.H. Heywood, C.J. Humphries. "The Biology and Chemistry of Compositae". Univ. Reading (1975).
- 369.- E.R. Kotilla, Orvasi, Szemle Magyar, 308 (1959).
- 370.- J. Breinlich; Pharm. Ztg. 115 (1970).
- 371.- M.I. Yusupov, A. Mallabaev, G.P. Sidyakin; Khim. Prir. Soedim. 396 (1976).
- 372.- I. Neshta, N.A. Kaloshina; Ibid. 652 (1972).
- 373.- E.H. White, R.E. Winter; Tetrahedron Letters, 137 (1963).
- 374.- J. Hochmannova, V. Herout, F. Sorm; Coll. Czech. Chem. Comm. 1826 (1961).
- 375.- I. Palyi, V. Palyi; Naturwissenschaften, 209 (1965).
- 376.- S.J. Smolenski, C.L. Bell, L. Bauer; Lloydia, 144 (1967).
- 377.- A. Romo de Vivar, F. Olmos; Rev. Soc. Chim. México, 212 (1968).
- 378.- S.Z. Kasymov, G.P. Sidyakin; Khim. Prir. Soedim. 246 (1972).
- 379.- H.A. Horst, A. Linde, M.S. Ragab; Helv. Chim. Acta 1961 (1967).
- 380.- H. Kaneko, S. Naruto, S. Takahashi; Phytochem. 3305 (1971)
- 381.- I.D. Neshta, K.S. Rybalko, O.A. Konovalova, O.F. Ivanenko; Khim. Prir. Soedim. 395 (1976).
- 382.- F. Bohlmann, C. Zdero; Chem. Ber. 108 (1975).
- 383.- V. Benesová, V. Herout, F. Sorm; Coll. Czech. Chem. Comm. 3096 (1964).
- 384.- W.G. Dauben, J.P. Schwarz, W.K. Hayes, P.D. Hance; J. Am. Chem. Soc. 2239 (1960).
- 385.- V. Herout, L. Novotny, F. Sorm; Chem and Ind. 569 (1955).
- 386.- V. Herout, F. Sorm; Coll. Czech. Chem. Comm. 1494 (1956).
- 387.- Ibid, 1914 (1958); M. Suchy, Z. Samek, V. Herout Ibid, 1917 (1967).
- 388.- I.S. Akhmedov, S.Z. Kasymov, G.P. Sidyakin; Khim. Prir. Soedim. 245 (1972); Ibid, 548 (1976).
- 389.- R.I. Evstratova, A.M. Sidyakhin; Ibid. 839 (1971).
- 390.- D. Jeremic, A. Jelic, A. Behbud, M. Stefanovic; Tetrahedron Letters, 3039 (1973).
- 391.- A. Meisels, A. Weizman; J. Am. Chem. Soc. 3865 (1953).
- 392.- M.A. Irwin, T.A. Geissman; Phytochem, 2411 (1969).
- 393.- F. Shafizadeh, N.R. Dhadane; Ibid. 857 (1973); Ibid, J. Org. Chem. 274 (1972).
- 394.- M.A. Irwin, T.A. Geissman; Phytochem, 853 (1975).
- 395.- T. Kariyone, S. Kitamura, Y. Hashimoto; J. Pharm. Soc. Japan, 117 (1943).
- 396.- J.L. Simonsen; Pharm. J.G.B. 632 (1923).
- 397.- S.K. Zakirov, S.Z. Kasymov, Khim. Prir. Soedim, 397 (1976).

- 398.- K.S. Rybalko, P.S. Massagetov; Med. Prom. SSSR, 25 (1961);
Ibid. Zh. Obschch. Kim. 2734 (1963).
- 399.- a) V. Herout, F. Šorm; Chem. and Ind. 1067 (1959); Ibid.
Coll. Czech. Chem. Comm. 2612 (1961).
b) M. Suchy, Coll. Czech. Chem. Comm. 2925 (1962);
1618 (1963).
c) S.P. Palhak, B.V. Bapat, G.H. Kulkarni; Chem. Ind. 1147
(1970).
- 400.- W. Herz, P.S. Santhanam; J. Org. Chem. 4340 (1965).
- 401.- S.K. Saha; J. Ind. Chem. Soc. 148 (1967).
- 402.- S. Vodopivec, S. Sivec, G. Tomazic; Act. Pharm. Jugoslav.
41 (1952).
- 403.- T. Kawatani, S. Vodopivec; J. Pharm. Soc. Japan, 1214
(1956).
- 404.- T.A. Geissman, T.S. Griffin, M.A. Irwin; Phytochem. 1297
(1969).
- 405.- K.H. Lee, R.F. Simpson, T.A. Geissman; Ibid. 1515 (1969).
- 406.- N.R. Bhadane, F. Shafizadeh; Ibid. 2651 (1975).
- 407.- F. Shafizadeh, N.R. Bhadane; J. Org. Chem. 3168 (1972).
- 408.- M.A. Irwin, T.A. Geissman; Phytochem, 637 (1971).
- 409.- A.G. González, J. Bermejo, J.L. Bretón, M. Fajardo; Anal.
Quím. 667 (1973).
- 410.- J.C. Spitzer, C. Steelink; J. Pharm. Sci. 650 (1957).
- 411.- T.A. Geissman, T.S. Griffin; Phytochem, 833 (1972).
- 412.- O.A. Konovalova, K.S. Rybalko, Khim. Priir. Soedin.
741 (1971).
- 413.- S.V. Serkerov, R.M. Abbasov; Ibid., 657 (1975).
- 414.- Y. Asahina, N. Nakamura, T. Ukita; J. Pharm. Soc. Japan,
204 (1940).
- 415.- H. Mitsuhashi; Kagaku no Ryoiki, 197 (1949).
- 416.- A.H. Saber, V. Kassim; J. Pharm. Sci. U. Arab. Rep. 159
(1962).
- 417.- K.S. Rybalko, P.S. Massagetov, R.I. Evstratova; Med.
Prom. SSSR. 41 (1963).
- 418.- M.I. Goryaev, R.N. Sazonova, P.P. Polyakov; Trudy, Inst.
Khim. Nauk. Akad. Nauk. Kazakh, SSSR 24 (1959).
- 419.- S. Matsueda, T.A. Geissman; Tetrahedron Letters 2013
(1967); 2159 (1967); K.H. Lee Phytochem. 405 (1971).
- 420.- W. Herz, S.V. Bhat, P.S. Santhanam; Phytochem. 891 (1970).
- 421.- A. Romo de Vivar; Rev. Latim. Quím. 63 (1977).
- 422.- T. Takeuchi, S. Kawaguchi, H. Yoku-Do; J. Pharm. Soc.
Japan, 110 (1943); T. Kawatani ... Ibid, 793 (1954).
- 423.- K.H. Lee, T.A. Geissman; Phytochem. 201 (1971).
- 424.- K.C. Gneven; Bull. Fac. Med. Istanbul. 431 (1960).
- 425.- R.I. Jevtratova, V.I. Sheichenco Khim. Priir. Soedin.
239 (1969).
- 426.- K.G. Güven, A. Ulubelen, S. Oksüz; Phytochem. 3542 (1972).
- 427.- F.W. Bachelor, A.B. Paralikar, S. Ito; J. Can. Chem. 333
(1972).

- 428.- G.S. Sinitsyn; Bot. Pochvoved. 86 (1960).
- 429.- A.G. González, J.L. Bretón, J. Stockel; Anal. Quím. 231 (1974).
- 430.- L.I. Arkhipova, S.Z. Kasymov, G.P. Sidyakin; Khim. Prir. Soedim. 480 (1970).
- 431.- S.M. Khafagy, S.A. Gharbo, T.M. Sarg.; Planta Med. 90 (1971).
- 432.- I. Kawatani; J. Pharm. Soc. Japan, 873 (1953).
- 433.- F.Y. Fu, Y.Y. Chen, T.M. Shang; Yao Hsueh Pao, 140 (1963).
- 434.- L.V. Revasova, P.V. Chugunov, D. Pakalns; Khim. Prir. Soedim. 372 (1970).
- 435.- V. Benesova, M.V. Nazarenko, L.V. Sleptosova; Ibid. 186 (1969).
- 436.- A.A. Rahman, A.A. Kassim; Proc. Pharm. Soc. Egypt. Sc. Ed. 121 (1957).
- 437.- N.A. Kechatovo, M.I. Vlasov; Khim. Prir. Soedim. 216 (1966).
- 438.- J. Romo, A. Romo de Vivar, R. Treviño, Phytochem. 1615 (1970).
- 439.- X.A. Domínguez, E. Cardenas; Ibid, 2511 (1975).
- 440.- T. Kawatani, S. Fujita, T. Ohno; Yakugaku Zasshi, 50 (1958); T. Kuroda; Ibid, 440 (1958); I. Satoda, N. Yoshii; Ibid, 267 (1959).
- 441.- A.I. Popova, K.S. Rybalko, Khim. Prir. Soedim. 528 (1974).
- 442.- A.G. González, J. Bermejo, A.D. de la Rosa, G.M. Massanet; Anal. Quím. 695 (1976).
- 443.- K.H. Lee, T.A. Geissman; Phytochem. 403 (1970).
- 444.- T.A. Geissman, T. Saitoh; Ibid. 1157 (1972).
- 445.- M.V. Nazarenko; Zhur. Priklad. Kim. 1633 (1961).
- 446.- K. Tettweiler, O. Engler, E. Wedekind, Ann. Chem. Deutsch, 105 (1932); M.M. Janot, J. Gantier; Bull. Sci. Pharm. Fr. 404 (1935).
- 447.- G.R. Clemo, W. Cocker; J. Chem. Soc. 1998 (1959).
- 448.- T. Fukui; Yakugaku Zasshi, 712 (1958).
- 449.- E. Heckel, F. Schlagdenhauffen. Compt. rend. 804 (1885).
- 450.- A.G. González, J. Bermejo, H. Monsilla, G.M. Massanet, I. Cabrera, J.M. Amaro, A. Galindo; Phytochemistry 16 (1977).
- 451.- A.G. González, J. Bermejo, H. Monsilla, A. Galindo, J.M. Amaro, G.M. Massanet; En prensa.
- 452.- I. Shatoda, N. Yoshida, I. Yoshii; Nipshikawa Co. Ltd. (1960).
- 453.- H. Morishita, S. Nakano, I. Satoda, T. Fukui; Nippon Shinyaku Co. Ltd. (1959).
- 454.- A. Viehoveer, R.G. Capen; J. Am. Chem. Soc. 1941 (1923).
- 455.- F. Sanchez-Viesca; J. Romo; Tetrahedron, 1285 (1963).
- 456.- J. Romo, A. Romo de Vivar, R. Treviño, Phytochem. 1615 (1970).
- 457.- J. Romo, H. Tello; Helv. Latim. Quím. 122 (1972).

- 458.- T. Kariyone, T. Fukui J. Pharm. Soc. Japan, 310 (1949).
- 459.- A. Demina; Farmatsiya, 69 (1970).
- 460.- M.A. Irwin, T.A. Geissman; Phytochem. 305 (1969).
- 461.- Ibid., 875 (1973).
- 462.- T.A. Geissman; J. Org. Chem. 2523 (1966).
- 463.- T. Kawatani, T. Ohno; J. Pharm. Sci. Japan 116 (1955).
- 464.- A.G. González, R. Estévez, J.H. Velázquez; Anal. Quím. 437 (1975).
- 465.- B. Akjev, S.Z. Kasymov, G.P. Sidyakin; Khim. Prir. Soedim. 461 (1972); 730 (1972); 733 (1972); 167 (1973).
- 466.- L. Novotny, V. Herout; Coll. Czech. Chem. Comm. 1508 (1962).
- 467.- M.V. Nazarenko; Zh. Prikl. Khim. 2372 (1965); Ibid, Khim. Prir. Soedim. 399 (1966).
- 468.- P. Sancin; Phytochem. 267 (1969).
- 469.- R.M. Abbsov, N.M. Ismailov, K.S. Rybalko; Vopr. Eksperim. Botani. Sb. 5 (1965).
- 470.- V.A. Tarasov, S.K. Kasymov, G.P. Sidyakin; Khim. Prir. Soedim. 745 (1971).
- 471.- K.S. Rybalko, Medicins-Kaja, promyslennot SSSR, 21 (1960). Ibid, Coll. Czech. Chem. Comm. 2909 (1961); Ibid. Khim. Prir. Soedim. 142 (1965).
- 472.- L.P. Tostykh, V.I. Sheichenko Ibid, 384 (1968).
- 473.- N.A. Kechatova, K.S. Rybalko; Ibid, 205 (1968).
- 474.- S.Z. Kasymov, G.P. Sidyakin; Ibid, 445 (1969).
- 475.- W. Herz, K. Ueda; J. Am. Chem. Soc. 1139 (1961).
- 476.- M.A. Irwin, K.H. Lee, R.F. Simpson, T.A. Geissman; Phytochem. 2009 (1969); M.A. Irwin; Ph. D. Dissertation, Univ. of California. Los Angeles (1971).
- 477.- T.A. Geissman, T. Stewart, M.A. Irwin; Ibid, 901 (1967).
- 478.- F. Shafizadeh, N. Bhadane; J. Org. Chem. 274 (1972).
- 479.- A.A. Beetle, Univ. Wyom. Agric. Expt. Sta. 368 (1960).
- 480.- R.O. Asplund, M. Mc-kee, P. Balasubramanyan; Phytochem. 3542 (1972).
- 481.- R.G. Kelsey, M.S. Morris Ibid, 1345 (1973); N.R. Bhadane, R.G. Kelsey; Ibid. 2084 (1975).
- 482.- M.A. Irwin, T.A. Geissman; Phytochem. 863 (1973); Ibid. 871 (1973).
- 483.- F. Shafizadeh, N.R. Bhadane, R.G. Kelsey; Ibid. 669 (1974).
- 484.- T.A. Geissman, K.H. Lee; Ibid. 2377 (1970); 419 (1971); 663 (1971).
- 485.- T.A. Geissman, G.A. Ellestad; J. Org. Chem. 1855 (1962).
- 486.- M. Stefanovic, A. Jckic, A. Behdbud; Glas. Hem. Drus. Beograd, 463 (1972).
- 487.- R.W. Doskotch, S.F. El Feraly; Can. J. Chem. 1139 (1969); Ibid. 2103 (1971).
- 488.- M.K. Chien, C.H. Chen, K.F. Tseng; Yao Hsueh Hsued Pao, 129 (1963).

- 489.- B.M. Hausen, K.H. Schulz, *Naturwissenschaften*, 585 (1975).
- 490.- T. Osawa, A. Suzuki, S. Tamura; *Agr. Biol. Chem.* 1966 (1971); *Ibid.* 5135 (1973).
- 491.- M. Soucek, V. Herout, F. Šŕm; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 803 (1961).
- 492.- A. Rome de Vivar, H. Jiménez; *Tetrahedron*, 1741 (1965).
- 493.- F. Bohlmann, D. Ehlers; *Phytochem.* 137 (1977).
- 494.- V.A. Tarasov, *Khim. Prir. Soedin.* 799 (1974); 113 (1976); 263 (1976); 667 (1976).
- 495.- F. Bohlmann, C. Zdero; *Tetrahedron Letters*, 621 (1972).
- 496.- Z. Cekan, V. Herout, F. Šŕm; *Chem. listy* 1071 (1954); *Ibid.*, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1554 (1959).
- 497.- *Ibid.*, 2553 (1960).
- 498.- F. Bohlmann, C. Zdero; *Chem. Ber.* 437 (1975); *Ibid.*, *Tetrahedron Letters*, 624 (1972).
- 499.- *Ibid.*, *Phytochem.* 136 (1977).
- 500.- *Ibid.*, *Chem. Ber.* 107 (1974).
- 501.- M. Suchy; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1058 (1962); Z. Samek, M. Holub, *Ibid.*, 1971 (1973).
- 502.- V.A. Natsanyan, L.V. Revazova; *Khim. Prir. Soedin.* 396 (1974).
- 503.- Z. Samek, M. Holub, E. Bloszdz, B. Brozdz, V. Herout; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 2676 (1975).
- 504.- V.A. Mnatsakanyan, L.V. Revazova; *Arm. Khim. Zh.* 914 (1973); *Ibid.*, 208 (1974).
- 505.- A.Y. Yusunov, S.Z. Kasimov, G.P. Sidyakin; *Khim. Prir. Soedin.* 276 (1973); 273 (1976); 261 (1976).
- 506.- J. Bermejo, C. Bethancor, J.L. Bretón, A.G. González; *Anal. Quím.* 285 (1969); *Ibid.*, 1015 (1968); *Ibid.*, 799 (1970); *Ibid.*, 563 (1973).
- 507.- A.G. González, J. Bermejo, G.M. Massanet, J. Pérez; *Ibid.*, 1333 (1973).
- 508.- I. Palyi, V. Palyi; *Naturwissenschaften*, 209 (1965).
- 509.- M. Suchy, Z. Samek, V. Herout, F. Šŕm; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 2238 (1968).
- 510.- N. Keizo, T. Kazuyasu, H. Unsho; *Chem. Letters* 235 (1972).
- 511.- M. Suchy, V. Herout, F. Šŕm; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1902 (1957).
- 512.- B. Drózd, M. Holub, Z. Samek, *Ibid.*, 1730 (1968).
- 513.- E.M. Cobb; *Ger. Offen.* 450, 177 (1975).
- 514.- A.G. González y col. Resultados sin publicar.
- 515.- N. Ohno, H. Hirai, H. Yoshioka, X.A. Domínguez, T.J. Mabry; *Phytochem.* 221 (1973).
- 516.- I. Sánchez, J. Sánchez, J.M. Viguera; *Anal. Quím.* 633 (1968).
- 517.- a) B. Drodz; *Diss. Pharm. Pharmacol.* 281 (1966).
b) M. Suchy, Z. Samek, V. Herout, F. Šŕm; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 2238 (1968).

- 518.- A.G. González, J. Bermejo, G.M. Massanet, A. Galindo, I. Cabrera; *Phytochem. En prensa* (1977).
- 519.- R.I. Evstratova, V.I. Sheichenko, K.S. Rybalko; *Khim. Prir. Soedim.* (1968); *Ibid.* 186 (1969).
- 520.- A.G. González, J. Bermejo, J.L. Bretón, J. Triana; *Tetrahedron Letters*, 2017 (1972); *Ibid. Phytochem.* 1193 (1974).
- 521.- A.G. González, I. Cabrera, A. Galindo, G.M. Massanet; *Anal. Quím.* 86 (1977).
- 522.- A.G. González, J. Bermejo, J.L. Bretón, G.M. Massanet, B. Domínguez, J.M. Amaro; *J.C.S. Perkin Transaction*, 1663 (1976). *Ibid.*, *Can. J. Chemistry. En prensa* (1977).
- 523.- M. Suchy, V. Herout; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1510 (1962).
- 524.- A.G. González, J.M. Arteaga, J.L. Bretón; *Anal. Quím.* 158 (1974); *Ibid. Phytochem.* 2039 (1975).
- 525.- A.G. González, J. Bermejo, I. Cabrera, G.M. Massanet; *Anal. Quím.* 74 (1974).
- 526.- K.S. Rybalko, L.V. Evstratova; *Khim. Prir. Soedim.* (1976).
- 527.- R.I. Evstratova, R.I. Rzazade, K.S. Rybalko; *Khim. Prir. Soedim.* 290 (1966); *Ibid.* 284 (1967).
- 528.- J. Herley-Mason, A.T. Hewson, O. Kennard, R.C. Pettersen; *J.C.S. Chem. Comm.* 460 (1972).
- 529.- M. Suchy, V. Herout, F. Sörm; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 2863 (1965); *Ibid.* 2016 (1968).
- 530.- *Ibid.*, 1905 (1962).
- 531.- A.G. González, J.M. Arteaga, J.L. Bretón; *Phytochem.* 2997 (1973).
- 532.- W. E. Thiessen, H. Hope, N. Zarghami, *Chem. and Ind.* 460 (1969). N. Zarghami, D.E. Heinz; *Ibid.* 1556 (1969).
- 533.- M.N. Mukhametzhanov, A.I. Shreter, D. Pakalns; *Khim. Prir. Soedim.* 590 (1969).
- 534.- A.G. González; *J.C.S. Perkin Transaction* 1663 (1976) ... *Private Communication.*
- 535.- V.A. Tarasov, S.Z. Kasymov, G.P. Sidiyakim; *Khim. Prir. Soedim.* 437 (1973).
- 536.- M. Suchy, V. Herout; *Coll. Czech. Chem. Comm.* 890 (1961); 1510 (1962).
- 537.- A.G. González, J. Bermejo, M.R. Rincones; *Anal. Quím.* 333 (1972).
- 538.- M. Suchy, V. Benesova, V. Herout, F. Sörm; *Chem. Ber.* 2449 (1960).
- 539.- R. Vanhaelen, F.M. Vanhaelen; *Planta Médica* 375 (1974).
- 540.- M. Suchy, V. Herout, F. Sörm; *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 2777 (1960).
- 541.- *Ibid.*, 507 (1960); *Ibid.*, 2611 (1972).
- 542.- Z. Hamek, M. Holub, B. Drözd, *Tetrahedron Letters*, 4775 (1971).
- 543.- K.S. Rybalko, A.I. Bankovsky, P.N. Kibalcic; *Z. Obsc. Chim.* 1358 (1964).
- 544.- A.I. Popova, K.S. Rybalko, *Ibid.*, 528 (1974).

- 545.- B. Drozd, Z. Samek, M. Holub, F. Štáhl; Coll. Czech. Chem. Comm., 727 (1973).
- 546.- Ibid, 3934 (1967).
- 547.- Ibid, 229 (1969).
- 548.- S.K. Zakirov, S.Z. Kasymov, G.P. Sidiyakin; Khim. Prir. Soedin. 255 (1974); Ibid., 656 (1975).
- 549.- B. Drozd, M. Holub, Coll. Czech. Chem. Comm. 1730 (1968).
- 550.- B. Drozd, J. Piotrowski; Pol. J. Pharm. Pharmacol., 91 (1973).
- 551.- K.S. Rybalko, O.A. Konovalova, Rastit. Resur. 387 (1976).
- 552.- P.S. Rao, B.S. Varma; J. Sci. Ind. Res. 166 (1951).
- 553.- E. Günther, "The Essential Oil", 446 New York (1952).
- 554.- a) A.S. Rao, G.R. Kelkar, Chem. Ind. 1359 (1958).
 b) R.S. Joshi, Perf. Essenc. Oil. 773 (1961).
 c) G.H. Kulkarni, Tetrahedron, 178 (1961).
- 555.- P.V. Chugunov, K.S. Rybalko, A.I. Shreter; Khim. Prir. Soedin. 727 (1971).
- 556.- N.V. Agafonova, L.E. Kushnir, Aptekhn. Delo. 36 (1966).
- 557.- M.N. Mukhametzhinov, V.I. Sheichenko, Khim. Prir. Soedin. 567 (1969).
- 558.- Ibid, 125 (1969).
- 559.- J. Zellner, J. Richling; Monatsch. Chem. 681 (1926).
- 560.- A.C. González, J. Bermejo, G.M. Massanet, J.M. Amaro, B. Domínguez, A. Morales; Phytochem. 991 (1976).
- 561.- R. Gengnauer "Chemotoxonomie der Pflanzen", Tomo III, pág. 476.
- 562.- G. Schenck, H. Graf, V. Schrenberg. Arch. Pharm. Deutsch. 137 (1939).
- 563.- D.H. Barton, C.R. Narayanan; J. Chem. Soc. 963 (1955).
- 564.- A.G. González, J. Bermejo, G.M. Massanet, J. Triana; Phytochem. 611 (1974); Ibid, Anal. Quím. 419 (1970).
- 565.- J. Bermejo, J.L. Bretón, A.G. González, A. Villar del Fresno; Anal. Quím. 894 (1968).
- 566.- Ibid, J. Chem. Soc. 1298 (1966).
- 567.- Ibid, Tetrahedron Letters, 3475 (1967).
- 568.- R.K. Bentley, J.G. Buchanan, J.C.S. Chem. Comm. 455 (1970).
- 569.- H. Morimoto, Y. Sanno, H. Oshio; Tetrahedron 3173 (1966).
- 570.- E. Corbett, T.L. Chee ; J.C.S. Perkin Trans. 850 (1976).

PARTE TEORICA

La *Centaurea linifolia* Vahl., especie endémica de la Península Ibérica, fué extraída de la manera usual y cromatografiada en columna de gel de sílice (ver parte experimental), obteniéndose trece lactonas sesquiterpénicas, de cuyo estudio damos cuenta a continuación. La descripción de estas sustancias no lo haremos según el orden de elución cromatográfica, ya que hemos creído más conveniente disponerlo teniendo en cuenta sus relaciones estructurales.

CLOROHYSSOPIFOLINA A (CENTAUREPENSINA).

Del conjunto de las fracciones 40-54 se aisló un producto cristalino, de intenso sabor amargo y cuyo comportamiento en capa fina muestra ser una sustancia química pura. Por cristalización en acetona-éter de petróleo fijó su punto de fusión a 216-219°; $[\alpha]_D = 96$. Su análisis cualitativo indica la presencia de cloro, de igual manera el ensayo a la llama según Beilstein resultó positivo.

De sus datos espectroscópicos se deduce que se trata de una lactona sesquiterpénica clorada; así, su espectro IR (Fig. 1) presenta bandas de absorción a 3.530 y 3450 cm^{-1} correspondientes a grupos hidroxilos, 1745 cm^{-1} (banda ancha), asignable a un agrupamiento α -metilén γ -lactónico más éster, 1660 y 925 cm^{-1} dobles enlaces metilénicos exocíclicos y 730 cm^{-1} halógenos.

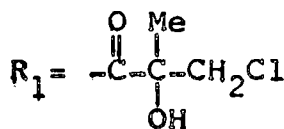
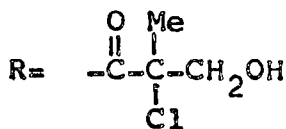
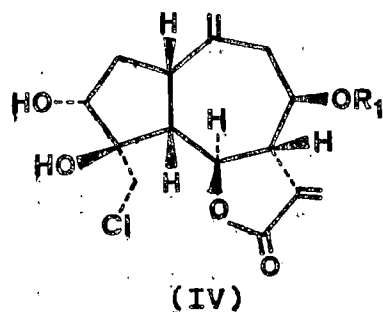
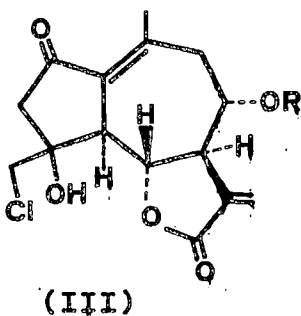
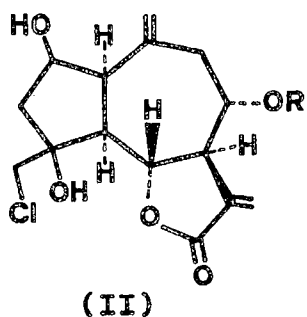
Su espectro U.V. es transparente por encima de 220 nm.

Su espectro R.M.N. (fig. 1) presenta dos dobletes a 6.05

y 5.65 p.p.m. de intensidad un protón cada uno y constante de acoplamiento ($J= 3.5$ cps) correspondiente a los protones del agrupamiento α -metilén γ -lactónico; un par de señales a 5.10 y 4.95 ppm. ($J= 2$ cps), asignables a un metileno exocíclico aislado; un singulete a 1.5 ppm. de intensidad tres protones, atribuible a un metilo situado sobre un carbono completamente sustituido y por último un doble doblete correspondiente a un sistema AB centrado a 4.28 y 3.80 ppm ($J= 11$ cps) que indica la presencia de un agrupamiento $\text{ClCH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-OH}$.

Todos los datos precedentes permite identificar nuestro producto con la clorohyssopifolina A (I), aislada en nuestro laboratorio de la *Centaurea hyssopifolia* Vahl (1).

A dicha sustancia le fué asignada en principio la estructura (II), principalmente por su transformación en la enona (III) y posterior oxidación a un producto, que presentaba las características de un ácido (1).



Simultaneamente a nuestra publicación, H. Mason y col. (2) dan cuenta del aislamiento de una nueva lactona sesquiterpénica natural encontrada en la "Centaurea repens", a la que denominan centaurepentina, cuyas constantes físicas y espectroscópicas coinciden con las de nuestro producto, y para la que proponen la estructura y configuración absoluta representada por la fórmula IV, basándose en un estudio cristalográfico por rayos X. Una comparación directa entre ambas sustancias probó su identidad.

Como la formación de la enona III estaba perfectamente establecida y teniendo en cuenta que el esqueleto de la centaurepentina es enantiómero con el propuesto por nosotros para la clorohyssopifolina A, procede revisar las razones que, en su momento, se dieron para fijar la posición del grupo hidroxilo en C₂, así como la estereoquímica total de la molécula, admitiendo la validez del análisis de rayos X.

Para ello se procedió a relacionar la clorohyssopifolina A con la desacilcynaropicrina (XXV), aislada por Sõrm y col. (3) y cuya configuración absoluta está perfectamente determinada.

Creemos de suma importancia señalar que la estructura IV dada por H. Mason y col. implica que la configuración en los centros C₁, C₅, C₆, C₇ y (probablemente) C₁₁ sea la opuesta a la de todas las guayanolidas naturales aisladas hasta el momento.

REACCION DE LA CLOROHYSOPIFOLINA A CON EL PAR ZINC-COBRE.

Como sabemos el par zinc-cobre es ampliamente usado como un reactivo para la eliminación de halógenos (4). Basándonos en esto, nosotros lo hemos empleado para la transformación de las clorhidrinas presentes en la clorohyssopifolina A, en las correspondientes olefinas.

Por eliminación reductiva con el par zinc-cobre (ver parte experimental) hemos obtenido seis productos cuyas estructuras fueron determinadas, haciendo uso de sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Los productos fueron separados por cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice y eluyente mezclas de benceno-acetato de etilo.

Producto A

Del conjunto de las fracciones 25-31 se obtuvo un producto que cristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo, fijó su P.F. 167-170°C, $[\alpha]_D$: 9'8°.

Su espectro U.V. es transparente por encima de los 220 nm. Su espectro I.R. (fig. 2) presenta bandas de absorción a 3.530 (hidroxilos), 1770 (γ -lactona), 1730 (éster) y 1630 cm^{-1} (dobles enlaces). Su espectro R.M.N. (fig. 2) pone de manifiesto en la región vinílica dos dobletes a 5.17 y 5.02 ppm. de intensidad un protón cada uno, atribuibles a un metileno exocíclico aislado; un doble doblete correspondiente a un sistema A/B centrado a 3.63 y 4.30 ppm. (J= 11 cps) que

nos indica que el metilo situado sobre C₄ debe estar sustituido por un agrupamiento ClCH₂-C-OH ; en la región de los metilos se observa un singulete a 1,50 ppm. (3H) asignable a un metilo sobre un carbono totalmente sustituido y un doblete a 1.25 ppm. (J= 8 cps) correspondiente al metilo lactónico.

En su espectro de masas no se observa el pico correspondiente al ión molecular, en cambio aparece una señal a m/e 298 debida a la ruptura de la molécula con pérdida del radical acilo M⁺- 138 (C₄H₇O₃Cl) y el pico a m/e 93 (pico base), al fragmento

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$

De los datos anteriores se deduce que nuestro producto es la 11 α-metilclorohyssopifolina A (V).

La estereoquímica en el C₁₁ (α-Me) quedó determinada al obtener este producto por tratamiento de la clorohyssopifolina A con borohidruro sódico (ver parte experimental).

Producto B

De las fracciones 2-11 se aisló un producto, que purificado en capa gruesa, cristalizó en acetona-éter de petróleo en forma de escamas brillantes de P.F. 163-167°C, [α]_D : + 32'7^o; y para el que resultó positivo el ensayo de halógenos según Beilstein.

En su espectro I.R. (fig. 3) se observan bandas a 3.540 (hidroxilos), 1770 (γ-lactona, 1710 (éster) y 1635 cm⁻¹ (dobles enlaces).

El exámen de su espectro de R.M.N. (fig. 3) permite apreciar dos dobletes a 6.17 y 5.65 ppm. ($J= 2$ cps), de intensidad un protón cada uno, así como un par de señales análogas y de igual intensidad que las anteriores a 5.12 y 4.90 ppm ($J= 2$ cps) asignables a grupos metilenos; un doblete centrado a 4.27 y 3.85 ($J= 11$ cps) atribuible a un grupo $\text{Cl}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{OH}$ sobre el C_4 ; en la región de los metilos se observa un singulete a 1.95 ppm. correspondiente a un metilo vinílico, así como un doblete centrado a 1.20 ppm. ($J= 8$ cps) típico del metilo lactónico.

En su espectro de masas no se observa el ión molecular debido posiblemente a la ruptura del éster, sin embargo aparece un ión a m/e 298 correspondiente a la fragmentación M^+-86 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$) y otro a m/e 69 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{C}=\text{CH}_2$), de aquí que podamos deducir la magnitud molecular del ácido, debiendo ser éste, conforme a E.M. y a los datos espectroscópicos el α -metil - acrílico.

De todo lo anterior deducimos que nuestro producto es el 8- α metil acrilato de la 11 α metil-clorohyssopifolina B (VI).

Producto C

De las fracciones 25-31 se separó un producto cuyo comportamiento en capa fina es el de una sustancia químicamente pura, aunque cristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo mostró un P.F. 132-150°C, $[\alpha]_D = 90'6^{\circ}$. El ensayo a la llama indica la presencia de halógenos.

Su espectro I.R. (fig. 4) muestra bandas de absorción a

3520 (hidroxilos), 1765 (γ-lactona), 1730 (éster) y 1633 cm^{-1} (dobles enlaces). En su espectro de R.M.N. (fig. 4) aparecen dos señales centradas a 7.40 ppm atribuible a un metileno exocíclico aislado sobre C_4 ; un par de señales similares a las observadas en los espectros de los productos citados anteriormente a 5.15 y 5.10 ppm. (2H) típicas de un doble enlace situado sobre C_{10} ; un doble doblete centrado a 3.87 y 3.60 ppm. (J= 10 cps) correspondiente a un agrupamiento del tipo $-\text{CH}_2\text{CH}$, situado en el radical acilo; la región de los metilos presenta las señales típicas del metilo lactónico y del metilo sobre C_{17} .

Su espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 384 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{Cl}$), mientras que un pico a m/e 246 ($\text{M}^+ - 138$) nos confirma la magnitud molecular del ácido que esterifica a la molécula.

Los datos precedentes están de acuerdo para la estructura (VII), es decir, para la 4-metilén,11 α-metilo)crotonosoci-folina A.

Producto D

Del conjunto de las fracciones 32-41 se obtuvo un producto de aspecto aceitoso $[\alpha]_D = 45'59$, que no se pudo cristalizar en los disolventes normales, aunque su comportamiento cromatográfico era el de una sustancia pura. El ensayo de halógenos resultó negativo.

En el espectro I.R. (fig. 3) se observan las mismas bandas de absorción que en el del producto C; en cambio en su es

pectro R.M.N. (fig. 5) no aparece el doble doblete centrado a 3.87 y 3.60 ppm. que habíamos asignado al agrupamiento $-\underline{\text{CH}}_2\text{Cl}$; en la región de los metilos aparece un singulete a 1.45 ppm. de intensidad seis protones atribuible a los metilos de la estructura parcial $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{OH}$, por lo que es de suponer que durante la reacción con el par Zn-Cu, el producto C formado, pierde cloro con la correspondiente transformación en metilo, para dar el producto D.

Su espectro de masas viene a confirmar lo dicho anteriormente, ya que en él aparece el ión molecular a m/e 350 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$) y un fragmento a m/e 246 ($\text{M}^+ - 104$) debida a la ruptura del éster; un pico a m/e 59 (pico base) concuerda para la fragmentación $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{OH}$ del ácido.

De los datos anteriores se deduce que el producto estudiado le corresponde la estructura (VIII).

Producto E

De las primeras fracciones, se separó, junto con el producto B ya estudiado, otra sustancia en pequeña cantidad, de aspecto aceitoso y que no pudo cristalizarse después de repetidos intentos, $[\alpha]_D = 38'4^\circ$

Su espectro I.R. (fig. 6) es muy similar al de los productos anteriores. El exámen de su R.M.N. (fig. 6), pone de manifiesto la existencia de tres metilenos exocíclicos aislados sobre los carbonos C_4 (señales centradas a 5.35 ppm), C_{10} (doblete de doblete a 5.15 y 5.05 ppm) y C_{17} (señales análogas a las anteriores a 6.15 y 5.65 ppm, $J = 2$ cps); en la zo-

na de absorción de los grupos metilos, se aprecia un singulete a 1.95 ppm, debido a un metilo vinílico y un doblete a 1.25 ppm (J= 8 cps) correspondiente al metilo lactónico.

El E.M. presenta dos señales características, una a m/e 246 ($M^+ - 86$), debida a la pérdida del resto acilo, y otra a m/e 69 atribuible a la fragmentación $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}} = \text{CH}_2$ en éster.

Por su E.M. y datos espectroscópicos, proponemos para dicho producto la estructura (IX).

Esta estructura quedó también caracterizada al estudiar el espectro de masas y el RMN de su producto de acetilación, en el que se observan las mismas señales que en el espectro del alcohol, además del singulete a 2.10 ppm. correspondiente al metilo del grupo acetato.

Producto F

Del conjunto de las fracciones 12-24 se obtuvo un producto cristalino que fijó su P.F. 203-208°C, $[\alpha]_D = 61'8^\circ$. Su espectro I.R. (fig. 7) presenta bandas de absorción a 3.240 cm^{-1} (grupos hidroxilos), 1780 (γ -lactona), 1715 (éster) y 1630 cm^{-1} (dobles enlaces). En el espectro R.M.N. (fig. 7) se observando señales centradas a 5.38 ppm. (2H), atribuibles a un metileno en C_4 ; una señal similar a la anterior a 5.6 ppm. (2H) correspondiente al metileno en C_{10} y un multiplete en la región de los metilos, centrado a 1.20 ppm., de intensidad nueve protones, asignable al metilo lactónico y a un gem-dimetilo situado sobre el C_{17} .

En el espectro de masas aparece un ión molecular a m/e 334 y el pico correspondiente a la ruptura del éster a m/e 246 ($M^+ - 88$), ($C_4H_8O_2$). Una señal a m/e 71, la atribuimos al fragmento $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-CH \\ / \quad \backslash \\ CH_3 \quad CH_3 \end{matrix}$

Los datos anteriores permiten asignar al producto F la estructura (X).

El orden de formación de los productos descritos anteriormente, fué controlado cualitativamente por cromatografía en capa fina. En el siguiente cuadro se da una relación de las sustancias formadas en función del tiempo de reacción.

| Tiempo de reacción (horas) | Productos formados |
|----------------------------|-------------------------------|
| 2 | A |
| 4 | A + B |
| 8 | A + B + C |
| 10 | A + B + C + D (imp.) |
| 12 | A + B + C + D + E (imp.) |
| 16 | A + B + C + D + E + F (imp.) |
| 22 | A + B + C + D + E + F |
| 36 | B + C + D + E + F |
| 44 | B(imp.) + C(imp.) + D + E + F |
| 56 | E + F |
| 72 | E (imp.) + F |
| 120 | F |

Estos resultados nos hacen suponer que la reacción de la clorohyssopifolina A con el par zinc-cobre sigue la secuencia expuesta en el esquema I.

Volviendo al objetivo propuesto en un principio, esto es, la determinación por vía química de la estructura y configuración absoluta de la clorohyssopifolina A, se sometió el producto F a hidrólisis alcalina. Se obtuvo así una sustancia cristalina, P.F. 135-137°C, $[\alpha]_D + 72'8^\circ$, idéntica con la 13- α metil desacilcynaropicrina (XI), obtenida previamente por reducción del metileno lactónico, con BH_4Na , de la desacilcynaropicrina (XXV).

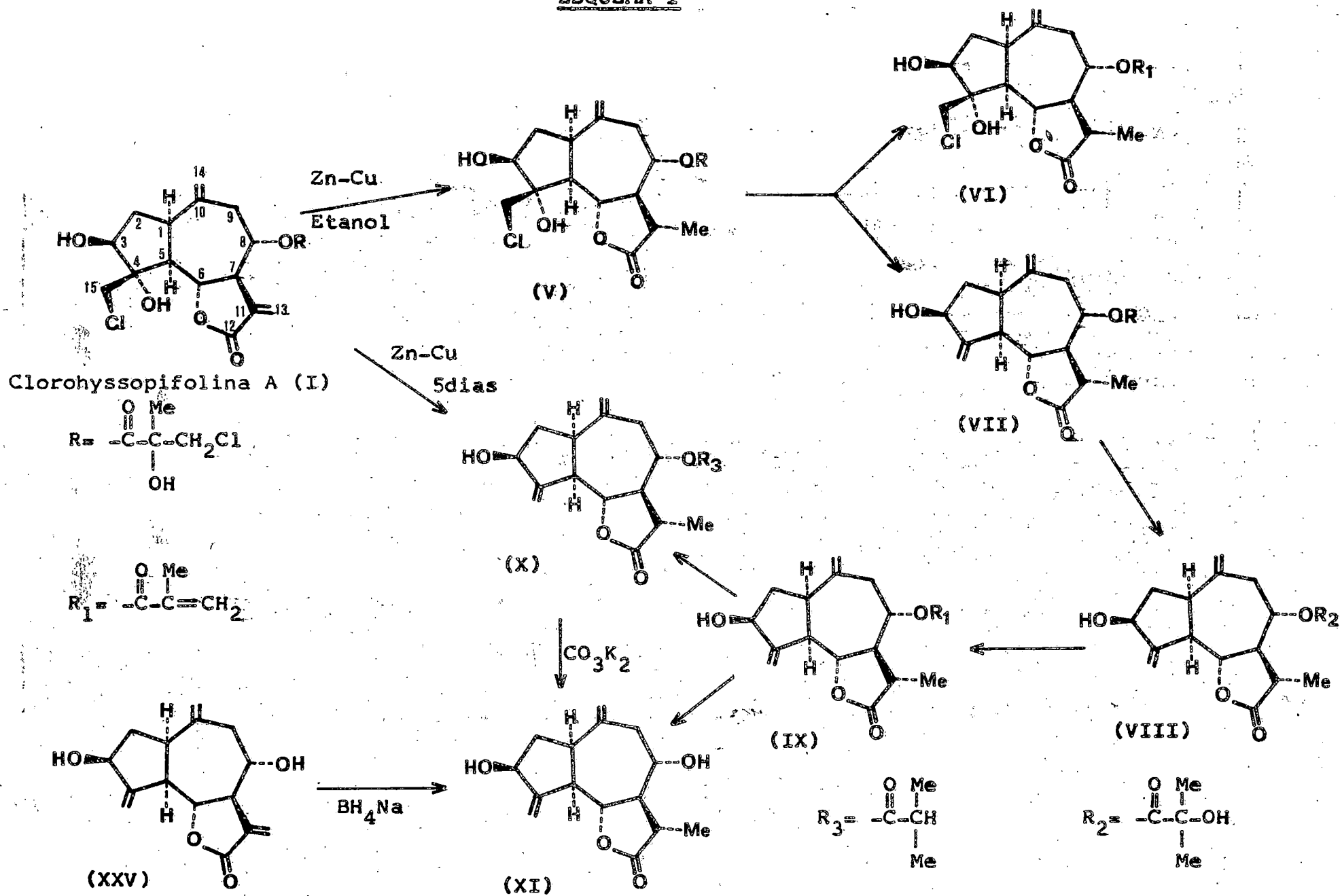
| Productos | P.F. (°C) | $[\alpha]_D$ |
|---|-----------|--------------|
| Hidrólisis producto F | 135-137° | + 72'8° |
| 13- α metil desacilcynaropicrina (sint.) | 135-137° | + 74'8° |

Espectro I.R. de ambas sustancias superponibles (fig. 9)

La obtención del producto XI demuestra:

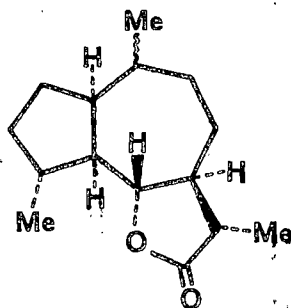
a) Que el grupo hidroxilo secundario de la clorohyssopifolina A está situado sobre C_3 y no sobre C_2 como se había propuesto en un principio. En efecto, un estudio exhaustivo posterior sobre las condiciones de la reacción que condujo a la enona (III) puso de manifiesto que esta procede de una oxidación alílica al doble enlace $\Delta^{(1)10}$ y no de la oxida -

ESQUEMA I



ción del hidroxilo secundario original

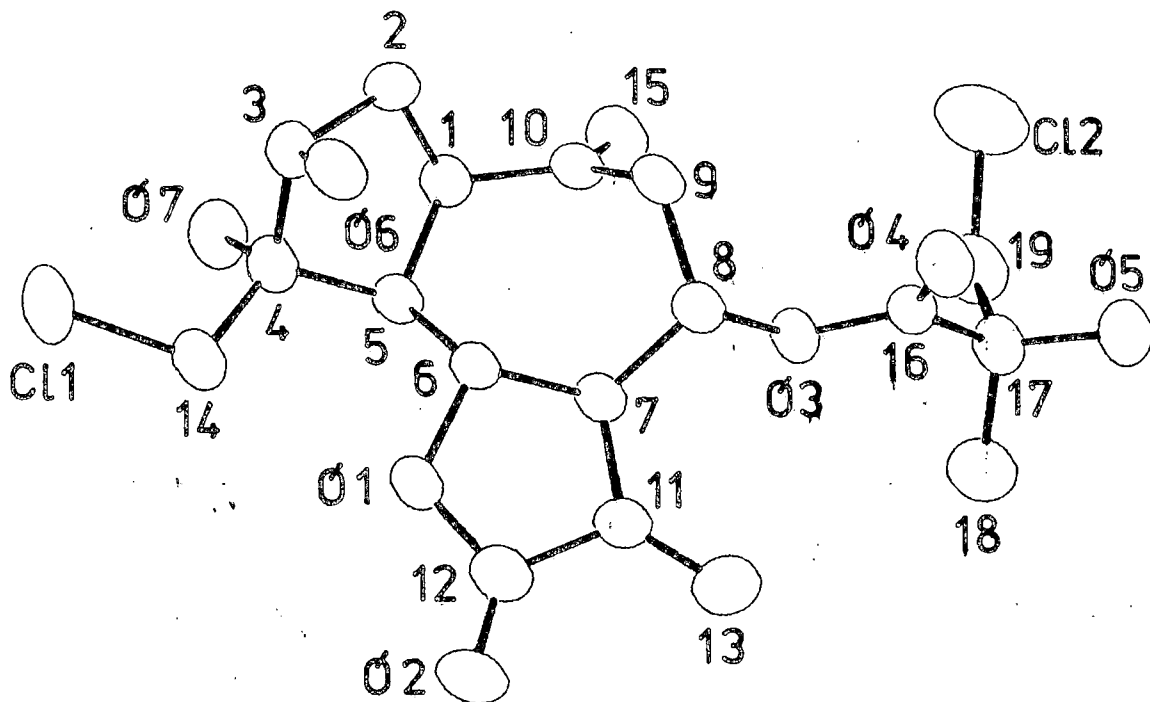
b) que la configuración absoluta propuesta para la clorohyssopifolina A (centaurepensina) por H. Mason y col. no es correcta, en cambio si lo es la representada por la fórmula I; en efecto un análisis objetivo de los métodos empleados en nuestro estudio no permite deducir que el empleo del par zinc-cobre o de cualquier otro reactivo utilizado provoque una inversión total en la estereoquímica de la molécula. Por otro lado, la configuración absoluta de la cynaropicrina en C₁, C₅, C₆ y C₇ fue determinada por su conversión en el producto (XII), obtenido de la lactona dihidroisofoto- α santónica (5).



(XII)

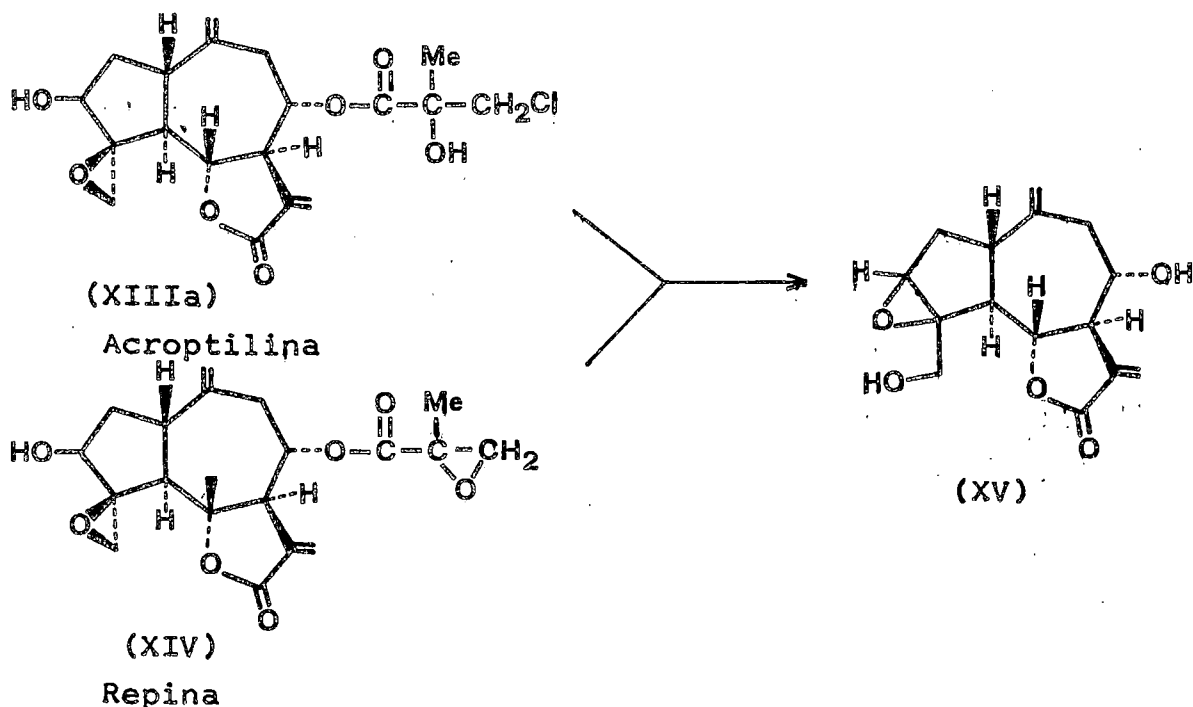
Esta posee el enlace C₇-C₁₁ β -orientado como es común en todas las lactonas naturales aisladas hasta el momento.

Un nuevo estudio de rayos X de la clorohyssopifolina A aislada por nosotros (6) ha venido a resolver de forma definitiva el controvertido tema de la estructura de esta lactona y además nos permite dar por primera vez la estereoquímica del hidroxilo en C₃ para la cynaropicrina (XXIV) y sustan-



cias con ella relacionadas.

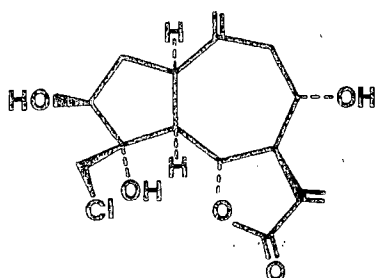
c) Rybalko y col. aislan de las *Centaurea hyrcánica* y *C. picris* (7) (8) las lactonas acroptilina (clorohyssopifolina C) (XIIIa) y repina (XIV) y proponen para ellas una unión trans entre los anillos A/B (1β -H; 5α -H). El hecho de estar relacionadas químicamente la clorohyssopifolina A y acroptilina (9), y esta última a su vez con la repina (ambas dan el derivado común XV) (8), nos permite sugerir que la unión de los anillos A/B en dichos productos es cis (1α H, 5α H) y no trans como habían propuesto en un principio dichos autores.



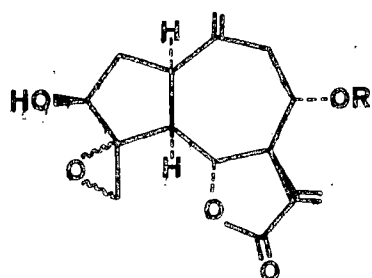
CLOROHYSSOPIFOLINA B

De las fracciones 82-88 de la cromatografía general se aisló un producto que cristaliza de acetato de etilo-éter de petróleo en forma de escamas de punto de fusión 196° , $[\alpha]_D = 49^\circ$.

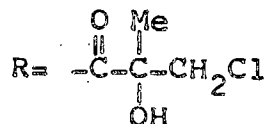
Su comportamiento en capa fina con diferentes eluyentes, así como sus espectros I.R. y R.M.N. (fig. 10) resultaron idénticos a los de la clorohyssopifolina B (XVI) aislada en nuestro laboratorio de la *C. hyssopifolia* Vahl (1).



Clorohyssopifolina B (XVI)



Clorohyssopifolina C (XVIII)



CLOROHYSSOPIFOLINA C (ACROPTILINA)

Del conjunto de las fracciones 71-82 de la cromatografía general, se separó un producto, que tras repetidas cristalizaciones en acetato de etilo-éster de petróleo fijó su P.F. en 196-199°C, $[\alpha]_D = 97^\circ$. El ensayo de halógenos resultó positivo.

Su espectro U.V. es transparente por encima de los 220 nm. y su I.R. (fig. 11) muestra bandas de absorción a 3930 (hidroxilos), 1730 (α -metilén γ -lactona + éster) y 1650 (dobles enlaces). El espectro R.M.N. (fig. 11) presenta en la región de los protones vinílicos, las señales correspondientes a un agrupamiento α -metilén γ -lactónico, en forma de dos dobles a 6.05 y 5.71 ppm. ($J = 3.5$ cps) y de igual manera otras

dos señales a 5.18 y 5.05 ppm. (J= 2 cps) asignables a un metileno exocíclico aislado; la presencia de un doble doblete a 3.68 y 3.65 ppm. (J= 12 cps) la atribuimos a un agrupamiento $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ en el resto acilo y la de otra señal análoga a 2.95 y 3.15 ppm. (J= 6 cps) a un epóxido sobre el C₄. También se observa un singulete a 1.5 ppm. correspondiente a un metilo sobre el grupo acilo.

El E.M. confirma la semejanza del éster con el encontrado en la clorohyssopifolina A, ión a m/e 260 (M⁺- 138) (C₄O₇O₃Cl) y m/e 93, fragmentación $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$.

Por sus constantes físicas y espectroscópicas, dicha sustancia queda identificada como la clorohyssopifolina C (Acrop-tilina). (XIII), aislada anteriormente de la *Centaurea hyssopifolia* Vahl (9).

ACCION DEL NO₃Ag SOBRE LAS CLORHIDRINAS

Es interesante destacar que la clorohyssopifolina C la hemos sintetizado haciendo pasar la clorohyssopifolina A a través de una columna de gel de sílice impregnada en NO₃Ag (ver parte experimental).

Este hecho despertó interés, puesto que podía ser una excelente vía para la conversión de clorhidrinas en epóxidos. En vista de ello, decidimos cromatografiar en las mismas condiciones, los productos obtenidos en la reacción de la clorohyssopifolina A con el par zinc-cobre.

En dicho tratamiento (ver parte experimental), se obtu-

vieron cuatro lactonas sesquiterpénicas, todas ellas epoxidadas (esquema II), cuyas estructuras fueron determinadas basándose en sus propiedades espectroscópicas. Una vez más creemos interesante hacer el estudio de los productos atendiendo a sus relaciones estructurales.

Producto G

De las últimas fracciones de la cromatografía fué separado un producto cristalino de P.F. 165-168°C, $[\alpha]_D = +42.5^{\circ}$ y para ^{que} el ensayo de halógenos resultó positivo.

En su espectro I.R. (fig. 12) se observan bandas de absorción a 3480 (hidroxilos), 1760 (γ -lactona), 1730 (éster) y 1620 cm^{-1} (dobles enlaces). Su espectro R.M.N. (fig. 12) difiere del de la clorohyssopifolina C en que las señales atribuíbles al metileno lactónico son sustituidas por un doblete centrado a 1.25 ppm (J= 7 cps) de intensidad dos protones, asignables a un grupo metilo sobre C_{11} .

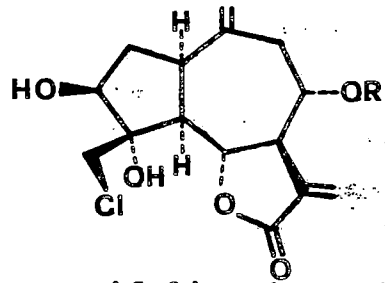
Todo esto nos hace pensar que el producto G es la 11- α metil clorohyssopifolina C (XVII).

Producto H

De las fracciones 31-53, se aisló un producto aceitoso que se purificó en capa gruesa, pero no pudo cristalizarse en los disolventes normales. El ensayo de halógenos resultó negativo.

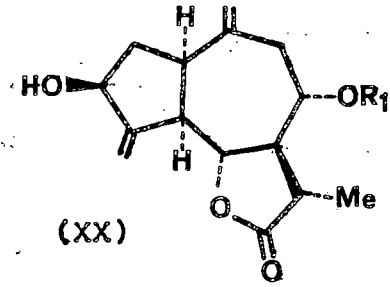
Su espectro I.R. es similar al del producto G. En el RMN (fig. 13) se observan dos señales a 5.20 y 5.08 ppm. corres -

ESQUEMA II



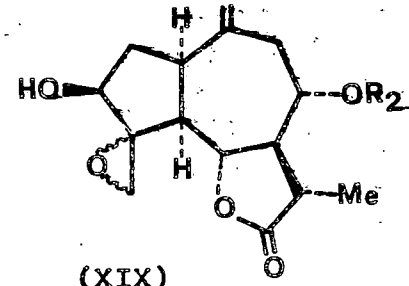
Clorohyssopifolina A
(I)

Gel- NO₃Ag



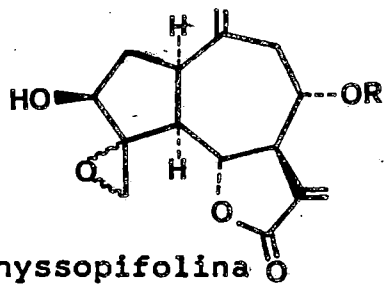
(XX)

Par Zn-Cu + gel- NO₃Ag



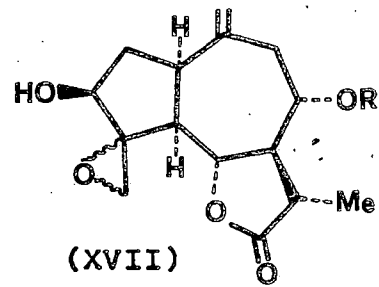
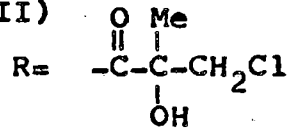
(XIX)

↓

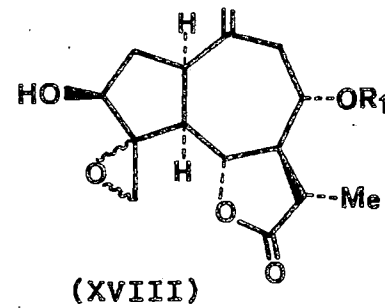
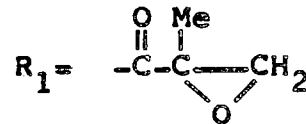


Clorohyssopifolina

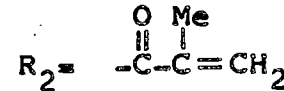
(XIII)



(XVII)



(XVIII)



pondientes a un metileno exocíclico aislado; un doble doblete a 3.25 y 3.05 (J= 6 cps) y otra señal análoga a la anterior a 2.75 y 2.55 ppm. (J= 7 cps) atribuibles a protones sobre epóxidos, en C₄ y en el éster respectivamente; en la región de los metilos aparece un singulete a 1.57 ppm (3H) asignable a un metilo sobre un oxígeno epoxídico, y el doblete correspondiente al metilo lactónico.

En el E.M. no se observa el ión molecular, en cambio aparece un pico a m/e 262 (M⁺- 102) debido a la ruptura del éster (C₄H₆O₃), así como una señal a m/e 57 producida por la fragmentación - $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} - \text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{array}$ en el éster.

De las consideraciones anteriores proponemos para nuestro producto la estructura (XVIII).

Productos I y J

En las primeras fracciones de la cromatografía se obtuvo un aceite, cuyo comportamiento cromatográfico parecía ser el de una sustancia pura; en cambio, sus datos espectroscópicos indicaban que se trataba de una mezcla de productos, que no pudimos resolver haciendo uso de las técnicas usuales de separación.

El espectro de masas de dicha mezcla, muestra sin embargo, un ión molecular muy bien definido a m/e 348, que nos permite suponer que ambos productos poseen la misma fórmula empírica (C₁₉H₂₄O₆); una señal muy significativa a m/e 262 (M⁺- 86) (C₄H₆O₂) y otra a m/e 246 (M⁺- 102) (C₄H₆O₃) correspon -

diente a dos tipos distintos de ruptura con pérdida de grupo acilo, junto a otras dos señales a m/e 69 y m/e 57, debidas a fragmentaciones $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$ y $-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\begin{matrix} \text{---} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}\text{CH}_2$ respectivamente, nos sugieren que el ácido que esterifica a una de las sustancias sea el α -metil acrílico y a la otra el α -metil,2-3 epoxipropanóico. Un estudio comparativo entre los espectros de R.M.N. (fig. 14) de distintas proporciones de la mezcla y los espectros de los productos anteriores, nos hacen suponer que las estructuras de dichas sustancias deben ser (XIX) y (XX).

Una confirmación de todo lo expuesto anteriormente, puede obtenerse al observar el esquema III en el que se indica la posible formación de estas sustancias a partir de sus precursores.

CLOROHYSSOPIFOLINA D

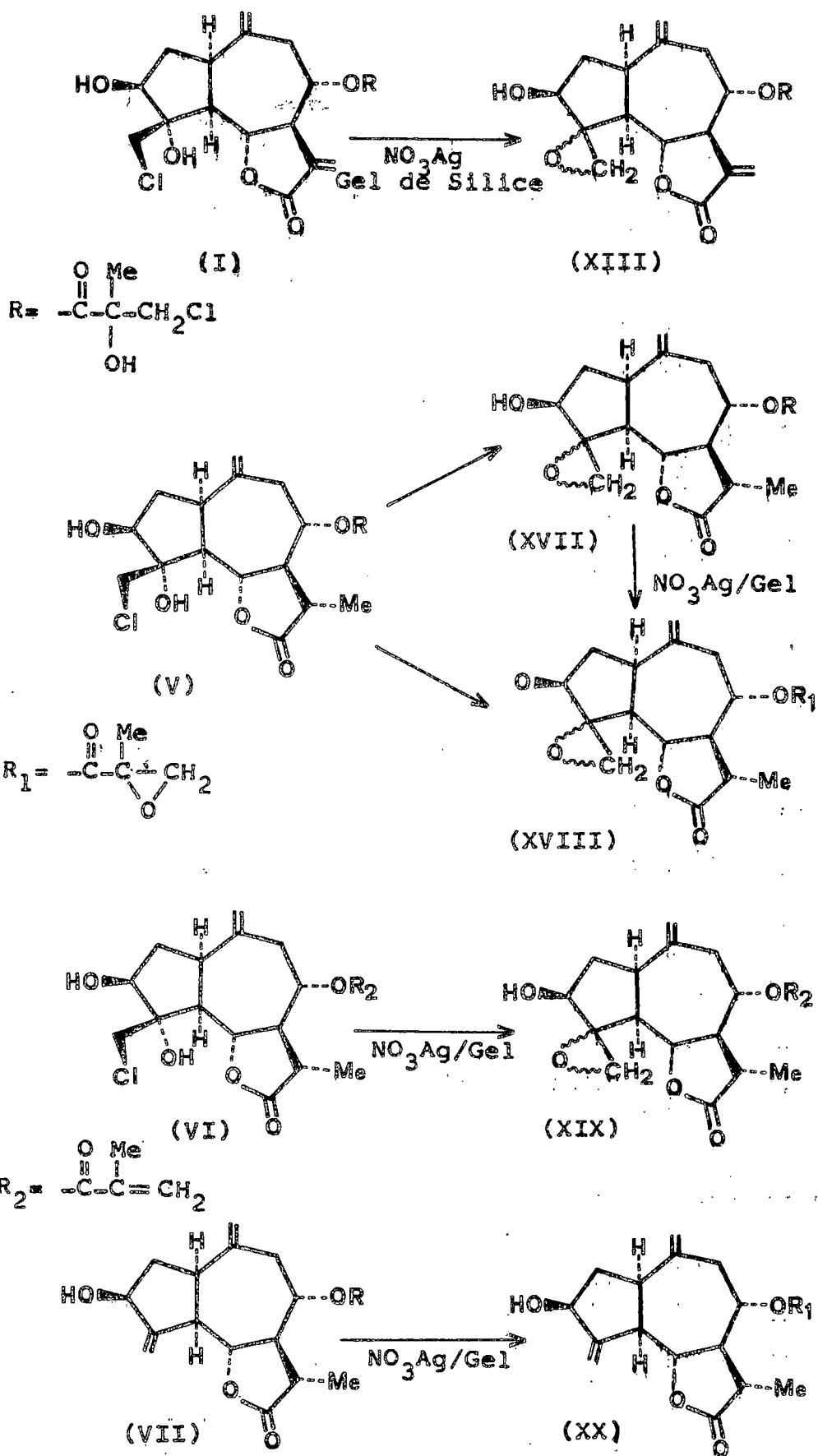
De las fracciones 52-60 se aisló un producto cristalino de P.F. 186-188 $^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}} = 88'1^{\circ}$, cuyas constantes físicas coinciden con las de la clorohyssopifolina D (XXI), encontrada anteriormente en la *Centaurea hyssopifolia* Vahl (9).

La comparación de los espectros I.R. y R.M.N. (fig. 15) de nuestro producto con los de una muestra auténtica probó la identidad de ambas sustancias.

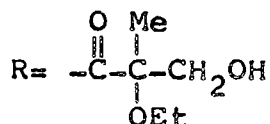
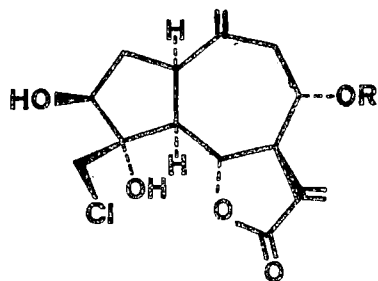
CLOROHYSSOPIFOLINA E

De las fracciones 93-105 se aisló otra lactona de P.F. 118-119 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_{\text{D}} = 95'5^{\circ}$, que fué identificada mediante una com-

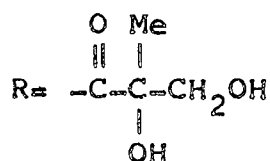
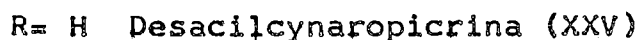
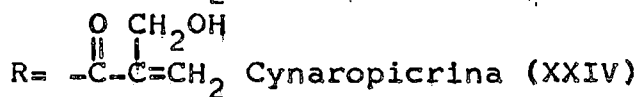
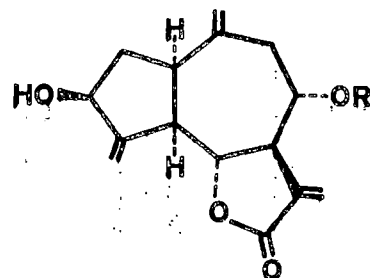
ESQUEMA III



paración directa de sus espectros I.R. y R.M.N. (fig. 16) con la clorohyssopifolina E (XXII).



Clorohyssopifolina D (XXI)



Clorohyssopifolina E (XXII)

AGUERINA B

De las fracciones 34-40 se obtuvo un producto de aspecto aceitoso $[\alpha]_D = 92^\circ$, que no pudo cristalizar en los disolventes normales, aunque su comportamiento cromatográfico era el de una sustancia pura. Una vez más el estudio de sus espectros I.R. y R.M.N. (fig. 17) permitió identificar dicho producto con la aguerina B (XXIII) aislada por primera vez en la Naturaleza, simultáneamente en nuestro laboratorio de la *Centaurea canariensis* B. (10) y *C. linifolia* Vahl.

CYNAROPICRINA Y DESACILCYNAROPICRINA

Estos dos productos fueron encontrados en las fracciones 85-90, de la cromatografía general. La separación de los

mismos se llevó a cabo por cromatografía sobre gel de sílice impregnada de NO_3Ag (ver parte experimental) y la identificación con muestras auténticas. Sus espectros I.R. y R.M.N. de ambas sustancias se representan en las figuras 18 y 19.

LINICLORINA A

De las fracciones 34-40 se obtuvo un producto que cristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo fijando su P.F. 153-155°, $[\alpha]_D = 83^\circ$ y siendo su fórmula empírica $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{Cl}$, de acuerdo con su análisis elemental y espectro de masas (M^+ , 382). Esta sustancia no la hemos encontrado descrita en la bibliografía y debido a su origen la hemos denominado liniclorina A.

Su espectro I.R. presenta bandas de absorción a 3.450 cm^{-1} (hidroxilo), 1740 cm^{-1} (α -metilén γ -lactona), 1710 cm^{-1} (éster) y 1630 cm^{-1} (dobles enlaces).

Su espectro R.M.N. (fig. 20) muestran claramente que se trata de un éster del ácido metacrílico (señales a 6.20 y 5.65 ppm., singulete de un metilo vinílico a 2.0 ppm. y picos prominentes a $M^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ y $m/e\ 69$ ($\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$). La presencia de un doble doblete a 4.35 y 3.95 ppm. ($J = 11\text{ cps}$) la atribuimos a un agrupamiento $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Cl}$ sobre C_4 y la de un cuartete a 4.75 ppm. al protón geminal al oxígeno lactónico. Dos dobletes a 6.20 y 5.60 ppm ($J = 3\text{ cps}$) son característicos de un grupo metilénico conjugado al carbonilo de la lactona; por último, dos señales a 5.10 y 4.80 ppm. se atribuyen a un metileno sobre C_{10} .

Los datos espectroscópicos anteriormente indicados nos permiten asignar a la liniclorina A la fórmula (XXVI). Con objeto de comprobar químicamente dicha estructura y su estereoquímica, se trató la liniclorina A con BH_4Na (esquema V), aisándose su 11-13 α -dihidroderivado (VI), P.F. 164-167 $^\circ$, $[\alpha]_D = 33^\circ$ en cuyo espectro de R.M.N. (fig. 3) no se observan las señales correspondientes al metileno lactónico, y en cambio aparece un nuevo doblete a 1.25 ppm ($J = 9$ cps) propio de un metilo secundario. Este producto resultó idéntico al 8 α -metilacrilato de la 11-13 α -metil clorohyssopifolina B, lactona sesquiterpénica de estereoquímica rigurosamente establecida, obtenida por nosotros mediante reducción de la clorohyssopifolina A con el par zinc-cobre (11).

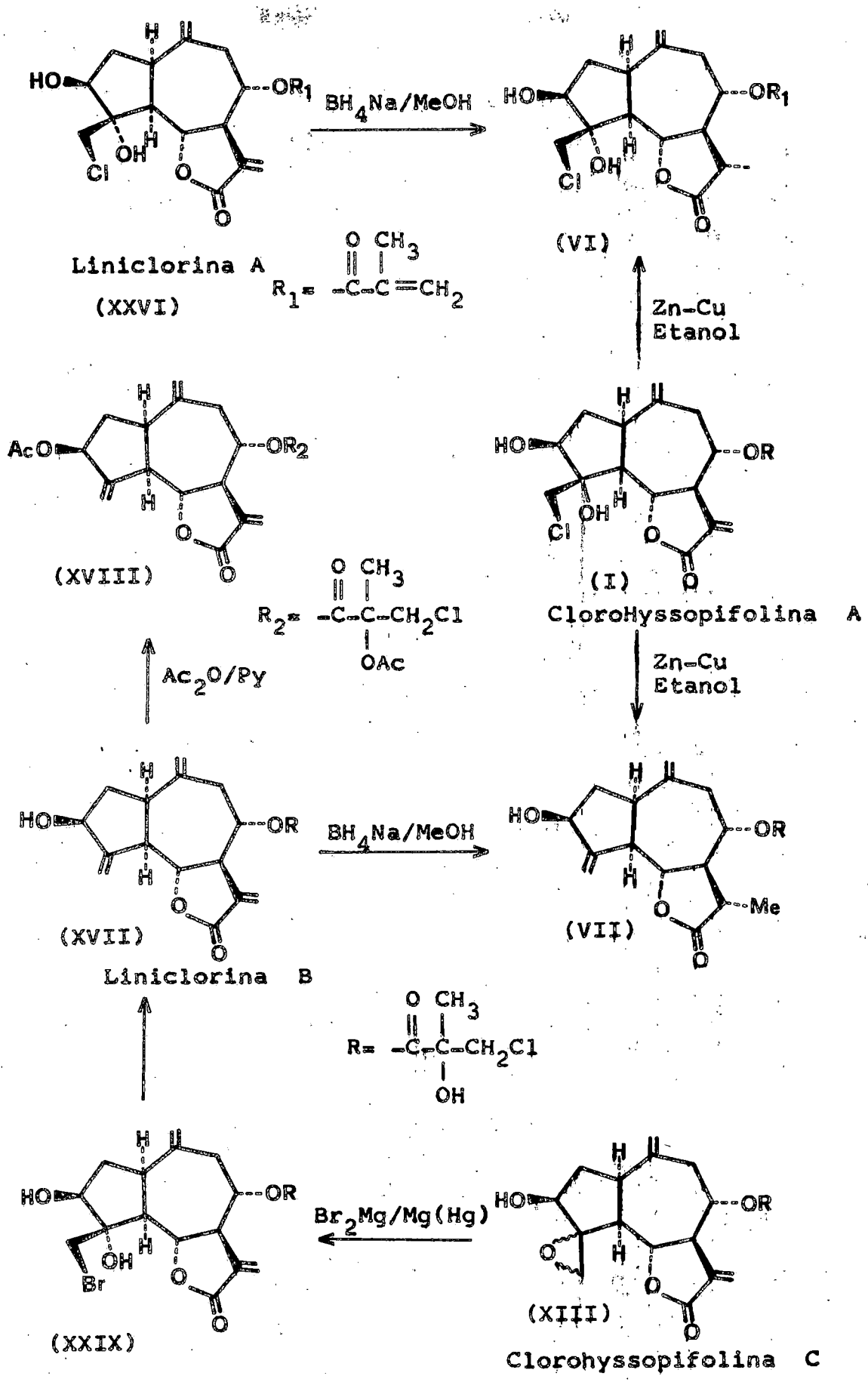
LINICLORINA B

A partir de las fracciones 61-70, se aisló un sólido cristalino de P.F. 144-146 $^\circ$, $[\alpha]_D = 95^\circ$. Su fórmula empírica ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{Cl}$) fué determinada por análisis elemental y espectrometría de masas (M^+ , 382).

En su espectro I.R. (fig. 21) se observan absorciones análogas a las que aparecen en la liniclorina A.

Su espectro de R.M.N. (fig. 21) muestra la presencia de tres grupos metilenos: Dobletes a 6.25 y 5.60 ppm. ($J = 3$ cps) (α , γ -metilén γ -lactona); dos señales centradas a 5.45 ppm ($\text{C}_4 = \text{CH}_2$) y dos singuletes anchos a 5.20 y 5.10 ppm ($\text{C}_{10} = \text{CH}_2$); asimismo, la presencia de un grupo β -cloro, α -hidroxiisobutírico se deduce al observar las señales correspondientes a

ESQUEMA IV



la fórmula parcial $\overset{\text{Me}}{\text{C}}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Cl}$ (doble doblete a 3.90 y 3.65 ppm. ($J= 11$ cps) y singulete a 1.50 ppm., así como un fragmento a $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl}$ en el espectro de masas). El protón geminal al oxígeno lactónico aparece como un cuartete centrado a 4.30 ppm. ($J= 8$ cps).

La acetilación de la liniclorina B con anhídrido acético-piridina a la temperatura ambiente conduce a un diacetato no cristalino (XXVIII) $[\alpha]_D = 33^\circ$. Sus espectros I.R. y R.M.N. se exponen en la fig. 22.

Los datos precedentes nos permiten proponer para la liniclorina B la fórmula (XXVII). Esta estructura fué confirmada químicamente (esquema IV) mediante la hidrogenación selectiva del metileno lactónico con BH_4Na , obteniéndose así el 11-13 α -dihidroderivado (VII), $[\alpha]_D = 88^\circ$ y el correspondiente producto de saponificación (XI), P.F. 134-136 $^\circ$, $[\alpha]_D = 70^\circ$; ambos han sido correlacionados con la clorohyssopifolina A y descritos con anterioridad en la presente memoria.

Otra reacción que confirma la estructura propuesta para la liniclorina B es la obtención de ésta a partir de la clorohyssopifolina C (XIII), mediante eliminación reductiva del espiroepóxido sobre C_4 con $\text{Br}_2\text{Mg}-\text{Mg}(\text{Hg})$ (12). Como subproducto de la reacción se obtuvo la bromihidrina (XXIX) cuya estructura se dedujo a partir de sus datos espectroscópicos; en efecto, en su espectro I.R. (fig. 23), se observan bandas a 740 y 720 cm^{-1} típica de enlaces carbono-halógeno (C-Cl) y (C-Br), y en su espectro R.M.N. (fig. 23) aparece un doble doblete a 3.95 y 3.75 ppm. ($J= 11$ cps) que hemos atribuido al

agrupamiento $-\overset{1}{\text{C}}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Br}$ situado en C_4 . En el espectro de masas, aún cuando no se observa el ión molecular, aparecen dos picos prominentes con la misma intensidad relativa a m/e 341 ($M^+ - 138$) y m/e 340 (fragmento isotópico), debidos probablemente a la ruptura del éster con pérdida del resto acilo ($\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl}$). El pico base a m/e : 94 lo atribuimos al fragmento $-\text{CH}_2\text{Br}$.

LINICLORINA C

De las fracciones 93-105 y previa separación de la cloro-hyssopifolina E con la que apareció mezclada, se obtuvo una sustancia cristalino de P.F. 160-162°, $[\alpha]_D = 83^\circ$, cuya fórmula empírica es $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{Cl}$, según indica su análisis elemental.

Su espectro I.R. (fig. 24) presenta bandas de absorción a 3560 y 3550 cm^{-1} (hidroxilos), 1740 cm^{-1} (α -metilén- γ -lactona + éster) y 1660 cm^{-1} (dobles enlaces).

Los espectros de R.M.N. (fig. 24) y de masas sugieren la presencia de un grupo acetato en la molécula (singulete a 2.20 ppm. y fragmento abundante a m/e 43) y de un grupo β -cloro, α -hidroxiisobutírico (doble doblete) a 3.90 y 3.65 ppm ($J = 11$ cps), singulete a 1.55 ppm. y fragmento a $M^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$). Asimismo, se observan en el espectro R.M.N. dos dobletes a 6.20 y 5.60 ppm. ($J = 3$ cps) característico de un metileno exocíclico conjugado a la lactona y de un par de señales análogas a 5.02 y 5.15 ppm. ($J = 1.5$ cps) atribuibles a un grupo metileno sobre C_{10} .

Por acetilación selectiva de la liniclorina C, se obtuvo un diacetato (XXXI), $[\alpha]_D = 82^\circ$ en cuyo espectro de R.M.N. (fig. 25) se observa un desplazamiento de 0.5 ppm. en las señales asignadas al agrupamiento CH_2OH ; este desplazamiento y la presencia de un fragmento a m/e: 427 ($M^+ - 31$) en el espectro de masas del alcohol, indican la existencia en la molécula de un hidroxilo primario. La acetilación prolongada conduce a un tetracetato (XXXII), $[\alpha]_D = 56^\circ$.

La hidrólisis alcalina de la liniclorina C (esquema V) produce dos sustancias en diferente proporción, que se lograron separar a través de una columna seca de gel de sílice (ver parte experimental). El producto más polar resultó ser un sólido amorfo, $[\alpha]_D = 32^\circ$, que presenta en su espectro de R.M.N. (fig. 27) las señales correspondientes a dos grupos metilenos exocíclicos, uno de ellos en forma de dos cuartetos a 6.10 y 6.35 ppm. ($J = 3$ cps), con acoplamiento geminal de aproximadamente 1 cps, típico de los protones metilénicos de un anillo γ -lactónico, $\alpha - \beta$ insaturado con un hidroxilo α en C_8 (13); el otro metileno situado sobre C_{10} aparece como dos dobletes a 5.10 y 4.95 ppm. ($J = 2.5$ cps). La señal del protón geminal al oxígeno lactónico se presenta como un cuartete a 4.55 ppm. ($J = 7$ cps) y la de los protones del agrupamiento $-\text{CH}_2\text{OH}$ como un doblete a 4.05 y 3.80 ppm. ($J = 10$ cps).

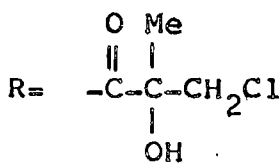
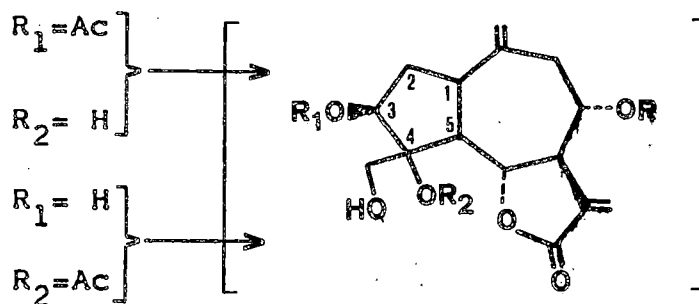
En su espectro de masas se observa el ión molecular a m/e 296, así como dos fragmentos a m/e 278 ($M^+ - 18$) significativa de la pérdida de una molécula de agua y m/e 265 ($M^+ - 31$)

debido a la escisión del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Estos datos espectrales no permiten proponer para dicha sustancia la estructura (XXXIII).

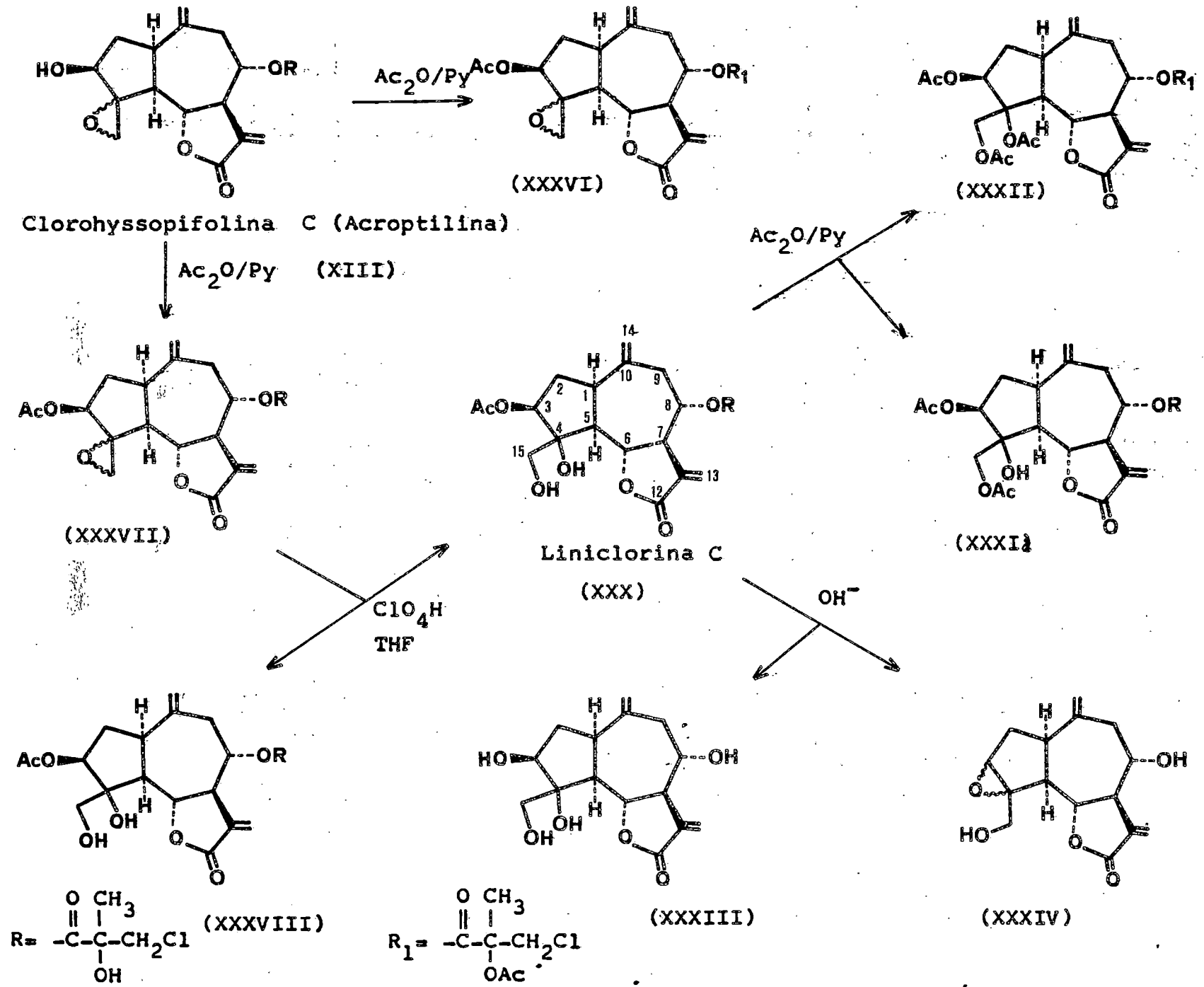
El producto menos polar cristalizó de acetato de etiloéter de petróleo en agujas de P.F. 164-166°, $[\alpha]_D$ 61°. La presencia de un agrupamiento $\text{H}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$ en la molécula se pone de manifiesto en sus espectros R.M.N. (fig. 28) y de masas; así pues, un singulete agudo a 3.95 ppm. y un fragmento a m/e 247 ($M^+ - 31$) indican la presencia del hidroxilo primario ($-\text{CH}_2\text{OH}$) y un singulete a 3.60 la del protón epoxídico. Las constantes físicas y espectroscópicas de este producto coinciden con las dadas por Rybalko y col (7) para la lactona (XXXIV) obtenida en la saponificación de la acroptilina (clorohyssopifolina C).

Los datos precedentes permiten asignar a la liniclorina C la estructura alternativa (XXXV) en la que el grupo acetilo debe estar esterificando al hidroxilo secundario situado sobre C_3 o al terciario situado sobre C_4 .



(XXXV)

ESQUEMA V



Con objeto de determinar la posición de dicho grupo, se sometió el diacetato (XXXI) a oxidación con el reactivo de Jones, recuperándose el producto de partida. Esto sugiere que el grupo acetilo esterifica al hidroxilo en C₃, puesto que de lo contrario se hubiera obtenido la correspondiente cetona.

La estructura de la liniclorina C quedó establecida definitivamente como (XXX) mediante la obtención de la misma a partir de la clorohyssopifolina C (esquema V), en efecto, la acetilación controlada de esta última lactona conduce a una mezcla de (XXXVI) y (XXXVII) que pudimos separar por cromatografía en columna de gel de sílice. El tratamiento de (XXXVII) con ácido perclórico 3N a la temperatura ambiente (14) produce la apertura del anillo oxiránico para dar la liniclorina C (XXX) y el correspondiente epímero en C₄ (XXXVIII).

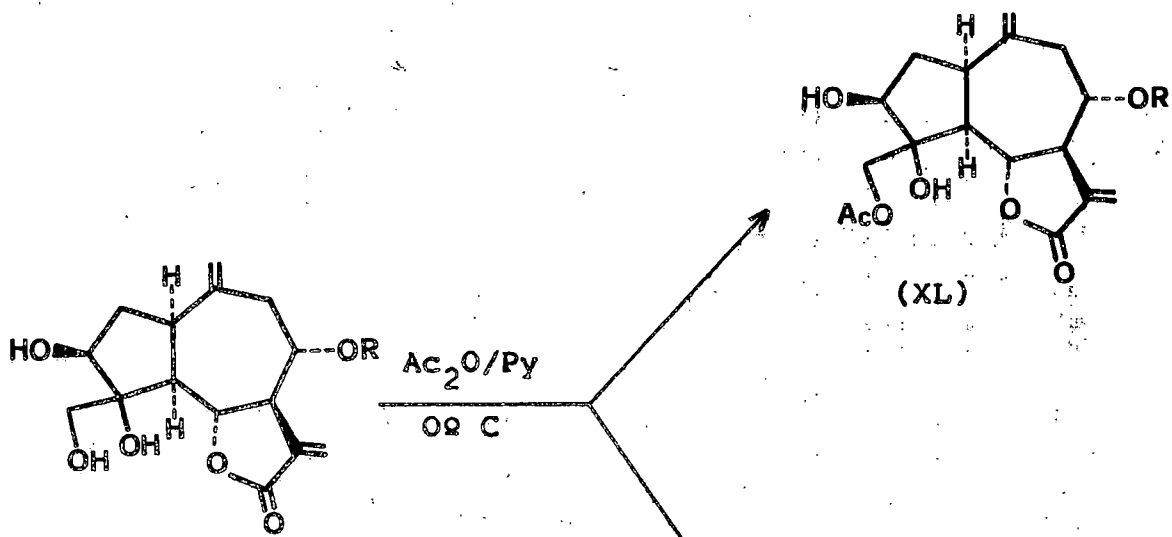
El estudio comparativo de los espectros de R.M.N. (fig. 24 y 31) de ambas sustancias, permite observar un desplazamiento a más bajo campo de H₆ en (XXX) respecto a (XXXVIII) ($\Delta\delta = 0.5$ ppm) debido probablemente a una interacción 1-3 diaxial entre el C₄-OH y el C₆ β -H. Esto sugiere una β disposición para el C₄-OH en la liniclorina C.

3-DESACETILLINICLORINA C

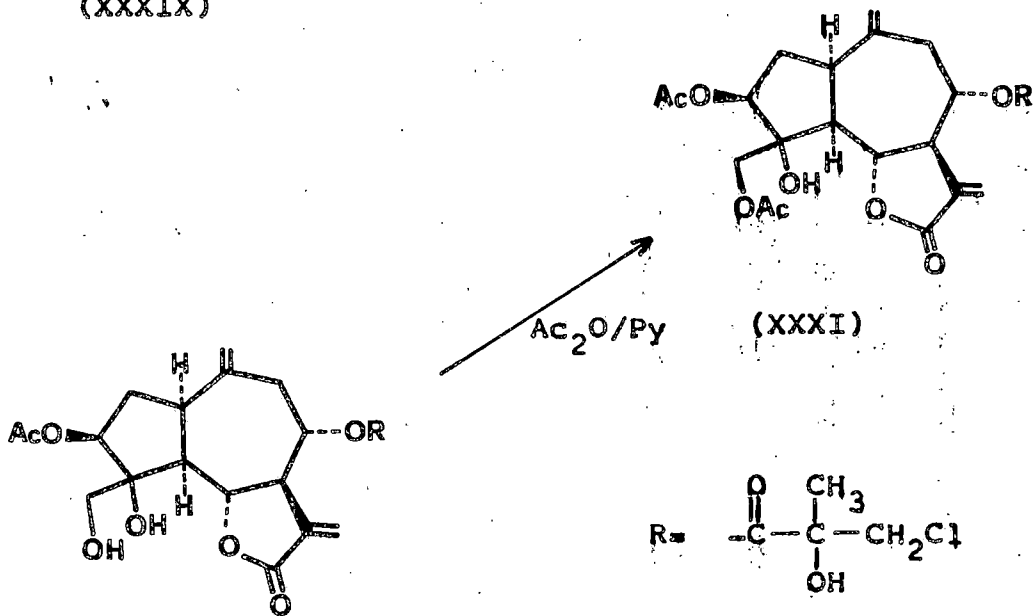
De las fracciones 112-120 de la cromatografía general se aisló un producto que cristalizado en acetona-benceno fijó su P.F. en 108-11°, $[\alpha]_D = 81^\circ$. Su fórmula empírica C₁₉H₂₅O₈Cl está de acuerdo con su análisis elemental.

Su espectro de R.M.N. (fig. 32) es similar al de la li-

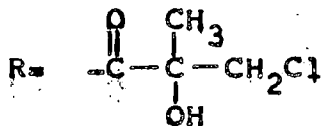
ESQUEMA VI



Desacetiliniclorina C
(XXXIX)



Liniclorina C
(XXX)



niclorina C, diferenciándose solamente en la ausencia del sin gulete a 2.0 ppm. correspondiente a los protones del grupo ace tato.

En su espectro de masas no se observa el ión molecular, pero en cambio aparece un pico a m/e 385 ($M^+ - 31$) debido a la pérdida del grupo $-CH_2OH$.

Como se indica en el esquema VI el tratamiento de esta sustancia con anhídrido acético y piridina (ver parte experimental), condujo a los compuestos (XL) y (XXXI); este último fué identificado con la 15-acetilliniclorina C descrita anteriormente en la presente memoria.

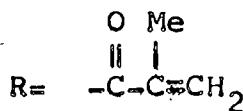
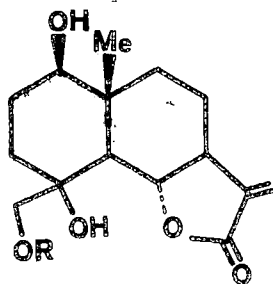
Los datos anteriores ponen de manifiesto que la estructura de nuestro producto es (XXXIX).

VAHLENINA

De las fracciones 71-82 de la cromatografía general, se aisló un producto que cristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo en forma de agujas de punto de fusión no definido, $[\alpha]_D = 18^\circ$. El ensayo de halógenos a la llama, según Beilstein, resultó negativo.

Su comportamiento en capa fina con diferentes eluyentes, así como sus espectros I.R. y R.M.N. (fig. 34) resultaron iden ticos a los de la vahlenina, aislada en nuestro laboratorio de la *C. hyssopifolia* Vahl (9).

Hemos de destacar que es la segunda vez que se aísla una eudesmanolida de la tribu Cynareae.



(XLI)

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA DE LAS LACTONAS SESQUITERPENICAS DE LA CENTAUREA LINIFOLIA VAHL.

Además de la considerable atención que han recibido las lactonas sesquiterpénicas desde el punto de vista biogénético, estructural y quimiotaxonómico, existe otro aspecto que en los últimos años ha ido adquiriendo cada vez mayor interés y que es su posible acción farmacológica.

Un estudio detallado sobre este tema ha sido publicado recientemente (15) y en él se resalta la importancia de algunas lactonas en relación a sus propiedades antihelmínticas, antibióticas, alergénicas y sobre todo citotóxicas.

Entre los agentes antineoplásicos aislados de las plantas (16), se han encontrado aproximadamente unas 35 lactonas sesquiterpénicas que presentan una notable acción inhibidora sobre el crecimiento celular de numerosos tipos de tumores. Los estudios realizados con dichas lactonas sobre la relación estructura-actividad (17), han demostrado que la acción citotóxica de estos productos se debe a la presencia de un doble enlace exocíclico sobre C₁₁ y conjugado a la γ-lactona. Los compuestos que tenían el doble enlace endocíclico resultaron

inactivos y por el contrario, en aquellos otros en que existía un anillo α -metilén γ -lactónico adicional o una ciclo-pentenona, la acción citotóxica era mayor.

A la vista de estos resultados decidimos realizar un estudio sobre la posible acción inhibidora del crecimiento celular, en las lactonas sesquiterpénicas aisladas de la *C. linifolia* Vhal (x), obteniéndose las siguientes conclusiones:

a).- Se confirma la importancia del agrupamiento α -metilén, γ -lactona, ya que todos los productos que presentaban este agrupamiento estaban dentro de los valores recomendados por el National Institute Cancer of American ($DI_{50} < 10 \mu\text{g/ml}$) para ser considerados como antitumorales potenciales.

b).- Las lactonas que contienen un átomo de cloro en su molécula poseen una mayor acción inhibidora.

c).- Dicha acción inhibidora es incrementada considerablemente por la presencia en las citadas lactonas de un 2º átomo de cloro o de un grupo epoxídico.

(x) NOTA: Este estudio fué realizado en el Instituto de Química Médica del C.S.I.C. (Madrid). Los ensayos se realizaron con muestras de cynaropicrina, desacilcynaropicrina, clorohyssopifolinas A, B, C, D y E y varios dihidroderivados obtenidos en la reacción de la clorohyssopifolina A con el par zinc-cobre.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.G. González, J. Bermejo, J.L. Bretón and J. Triana; Tetrahedron Letters, Nº 20, 2017 (1972).
- 2.- J.H. Mason, A.T. Hewson, O. Kennard and R.C. Pettersen; J.C.S. Chem. Comm., 460-461 (1972).
- 3.- a) M. Suchy, V. Herout, F. Sôrm; Coll. Czechoslov. Chem. Comm. 25, 507 (1960).
b) Z. Samek and H. Holub (Czechoslovakia); B. Drozd (Poland); G. Iommi, A. Corbella and P. Gariboldi (Italy). Tetrahedron Letters; Nº 50, pp. 4775-4778 (1971).
- 4.- S.M. Kupchan and M. Maruyama; J. Org. Chem., Vol. 36, Nº 9 (1971).
- 5.- A. Corbella, P. Gariboldi, I.G. Iommi; Chem. Comm. 386 (1972).
- 6.- J. López de Lerma, J. Fayos, S.G. Blanco, M.M. Ripoll, A.G. González, J. Bermejo, J.L. Bretón, G.M. Massanet, J.M. Amaro; J.C.S. Chem. Comm.; pendiente de publicación.
- 7.- R.I. Evstratova, K.S. Rybalko, V.I. Sheichenko; Khim. Prir. Soedin, 8, 451 (1972).
- 8.- R.I. Evstratova, K.S. Rybalko, V.I. Sheichenko; ; ibid, 9 161 (1973).
- 9.- A.G. González, J. Bermejo, J.L. Bretón, G.M. Massanet, J. Triana; Phytochem. 13, 1193 (1974).
- 10.- A.G. González, J. Bermejo, I. Cabrera, G.M. Massanet, H. Mansilla, A. Galindo; Phytochem, aceptado para publicación (1977).

- 11.- A.G. González, J. Bermejo, J.L. Bretón, G.M. Massanet, B. Domínguez, J.M. Amaro; J.C.S. Perkin Elmer I, 1663 (1976).
- 12.- F. Bertini, P. Grasselli, G. Zucchini, G. Cainelli, J.C.S. Chem. Comm. 144 (1970).
- 13.- H. Yoshioka, T.J. Mabry, M.A. Irwin, T.A. Geissman, Z. Samek; Cita localizada.
- 14.- E. Ali, P.P. Grosh-Datisdar, S.C. Pakrashi, J.L. Durham, A.M. Duffield. Tetrahedron 28, 2285 (1972).
- 15.- E. Rodríguez, G.H. Towers, J.C. Mitchell; Phytochem, 15, 1573 (1976).
- 16.- J.L. Hartwell, J.B. Abbot, Advan. Pharmacol. Chemother, 7, 117 (1969).
- 17.- a) S.M. Kupchan, M.A. Eakin, A.M. Thomas; J. Med. Chem. 1147 (1971).
b) S.M. Kupchan, "Recent. Advances in Phytochemistry" (Ed. V.C. Runeckles), Vol. 9, Plenum, New York.
c) W.H. Watson, M.G. Reinecke, J.C. Hitt, Rev. Latim. Quím. 6, 1 (1975).

TECNICAS GENERALES APLICADAS

Puntos de fusión

Fueron determinados en un aparato Kofler y están sin registrar.

Espectros U.V.

Se hicieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 137, empleándose células de 0.5 cm. de espesor y etanol como disolvente.

Espectros I.R.

Se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 257, utilizando células de 0.1 y 0.2 mm.

Espectros R.M.N.

Se efectuaron en un espectrógrafo Perkin-Elmer mod. R.32B utilizando Cl_3CD y $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ como disolventes. En todos los casos se utilizó tetrametilsilano como referencia interna.

Espectros de masas

Fueron realizados en un espectrómetro Hewlett-Packard (H.P) mod. 5930 A.

Rotaciones específicas

Se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer mod. 141, en metanol y cloroformo, utilizando células de 5 cm.

Cromatografía en capa fina (C.F.)

Se utilizó gel de sílice G, de la casa Merck, con un es-

pesor de 25 mm. Las placas se revelaron pulverizándolas con oleum (solución de SO_4H_2 (4%), AcH (80%) y agua (16%), calendo tándolas posteriormente a 120°C , durante varios minutos.

Cromatografía en columna

Para las columnas húmedas se empleó gel de sílice Merck de grano 0.2-0.5 mm. y para las secas, gel del mismo tipo, de grano 0.05-0.2 mm.

PARTE EXPERIMENTAL

Extracción de la planta

12 Kg. de la parte aérea de la planta, recogida en Peñalva (Huesca) y Caspe (Zaragoza) durante el mes de Junio, fueron triturados y extraídos con etanol en un soxhlet hasta agotamiento. El extracto alcohólico se concentró a vacío hasta aproximadamente 600 cc., obteniéndose un líquido de consistencia siruposa.

Marcha de Clark

Se disolvió el extracto en 1 litro de etanol caliente y doble volumen de agua hirviendo con 15 gr. de acetato de plomo, dejándose en reposo 24 horas, al cabo de las cuales se filtró y eliminó la mayor parte del etanol en un rotavapor. El producto resultante se sometió a extracción con cloroformo, se secó sobre SO_4Na_2 anhidro y se concentró, obteniéndose un líquido aceitoso de intenso sabor amargo.

Cromatografía general en columna

Aproximadamente 630 gr. del extracto procedente de la marcha de Clark, fueron cromatografiados a través de una columna de gel de sílice (2 Kg) de grano 0.2-0.5 mm. Debido a la insolubilidad en benceno, se mezcló el producto con "celita" (tierra de infusorios), y se colocó en la parte superior de la columna. Se recogieron fracciones de 1 litro, utilizando como eluyentes benceno y mezclas de benceno-acetato de etilo, en cantidades crecientes de este último.

Descripción de la cromatografía

| <u>Fracciones</u> | <u>Eluyentes</u> | | <u>Productos</u> |
|-------------------|------------------|-----|----------------------------------|
| 1-17 | Be/AcEt | 5% | Productos céreos |
| 18-33 | " " | 10% | Productos aceitosos |
| 34-39 | " " | 15% | Flavonas + productos cristalinos |
| 40-63 | " " | 20% | Productos cristalinos |
| 64-83 | " " | 25% | Productos cristalinos |
| 84-101 | " " | 30% | " " |
| 102-117 | " " | 40% | " aceitosos |
| 118-131 | " " | 50% | " cristalinos |
| 132-154 | " " | 60% | " aceitoso |
| 154 al final | Acetato etilo | | Glucósidos. |

Aislamiento de la clorohyssopifolina A

De las fracciones 40-54 de la cromatografía general se aisló un producto (15 gr) que cristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo fijó su P.F. en 216-219°C. El ensayo a la llama según Beilstein indica la presencia de halógenos.

Actividad óptica.- $[\alpha]_D = 9.63$ (c, 1.45 metanol).

Espectro U.V. (etanol).- Transparente por encima de los 220 nm.

Espectro I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{nujol}}$: 3530, 3450 (OH); 1745 (γ -lactona + éster); 1660, 925 (C=C) y 730 cm^{-1} (C-Cl).

Espectro R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6.05 (dd, 1H c/u, J= 3.5 cps, $\text{C}_{11} = \text{CH}_2$); 4.74 (d, 1H, J= 4 cps, -OH); 4.28, 3.80 (dd, 1H c/u, J= 11 cps, CH_2Cl) y 1.5 (s, 3H, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})\text{Me}$).

Espectro de masas: M^+ = 434 (ausente); m/e: 314, 296, 279, 270, 260, 243, 229, 189, 175, 129, 93, 91, 79, 77, 69, 67, 57, 55, 43 y 41.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{24}O_7Cl_2$: C, 52'42; H, 5'55; Cl, 16'28%.

Hallado: C, 52'50; H, 5'56; Cl, 16'10%.

Reacción de la clorohyssopifolina A con el par zinc-cobre.

Una mezcla de clorohyssopifolina A (1.600 gr), par zinc-cobre (40 gr) y etanol (250 ml) fué calentada a reflujo durante 24 horas, controlando la reacción por capa fina. La mayor parte de la mezcla se filtró y pasó a través de celita, obteniéndose una disolución que se concentró a vacío para dar un aceite (600 mg), cuya capa fina mostraba la presencia de seis sustancias. Una pequeña cantidad de la mezcla inicial siguió reflujiéndose hasta los cinco días, con objeto de controlar el transcurso de la reacción.

Cromatografía de los productos de reacción de la clorohyssopifolina A con par zinc-cobre.

El aceite obtenido en la reacción citada anteriormente, fué cromatografiada en columna seca de gel de sílice, usando como eluyente Be/AcEt al 50%. Los resultados se exponen a continuación:

| <u>Fracciones</u> | <u>Productos</u> |
|-------------------|------------------|
| 2-11 | B y E |
| 12-24 | F y A |
| 25-31 | A y C |
| 32-44 | D |
| 45-final | D + impurezas. |

Producto A.

Cristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo, se obtiene en forma de agujas (70 mg) de P.F. 167-170°C. Da color verde azulado a la llama.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 9.8$ (c, 1.30 en metanol).

U.V. (etanol): Transparente por encima de los 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3530 (OH); 1770 (Y-lactona); 1730 (éster)
1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 5.17, 5.02 (dd, 1H c/u, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 3.63, 3.40 (dd, 1H c/u, $\text{C}_4-\text{CH}_2\text{Cl}$); 1.50 (s, 3H, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})\text{Me}$); 1.25 (d, 3H, $J=8$ cps; $\text{C}_{11}-\text{Me}$).

Espectro de masas: M^+ 436 (ausente); m/e: 298, 280, 262, 231, 138, 131, 105, 97, 95, 93, 91, 83, 81, 71, 69, 47 y 45.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{Cl}_2$: C, 52.3; H, 5.95; Cl, 16.05%.

Hallado: C, 52.45; H, 6.1; Cl, 16.35%.

Hidrogenación de la clorohyssopifolina A con BH_4Na .

50 mg. de clorohyssopifolina A secos, se disolvieron en

metanol (40 cc) y se le añadieron 300 mg. de BH_4Na , agitando la mezcla a 0°C . durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se llevó a sequedad para eliminar el metanol y se acidificó con una disolución diluida de ClH (5%). Seguidamente se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo en extractor continuo durante ocho horas, se secó sobre SO_4Na_2 anhidro y se evaporó a vacío para dar un aceite (40 mg), de la que después de cromatografiada, cristalizó en AcEt-éter de petróleo el producto A.

Producto B

De las primeras fracciones de la cromatografía se obtuvo un aceite que en capa fina se comportaba como una mezcla de dos sustancias que mediante capa gruesa (eluidas con doble recorrido en Be-AcEt (60%)) se lograron separar. El producto menos polar cristalizó en acetona-éter de petróleo en forma de escamas (80 mg) de P.F. $163-167^\circ\text{C}$.

Ensayo de halógenos: se observa color verde a la llama (positivo).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 32.7$ (c, 1.10 en Cl_3CH).

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{max.}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3540 (OH); 1770 (γ -lactona); 1710 (éster) y 1635 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.17, 5.65 (dd, 1H c/u, $J = 2$ cps, $\text{C}_{17}=\text{CH}_2$); 5.12, 4.90 (dd, 1H c/u, $J = 2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.27, 3.85 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $\text{C}_4-\text{CH}_2\text{Cl}$); 1.35 (s, 3H, $\text{>C=C}(\text{Me})$); 1.20 (d, 3H, $J = 8$ cps, $\text{C}_{11}-\text{Me}$).

E.M.: M^+ = 384 (ausente), m/e: 298, 280, 262, 246, 231, 173, 149, 105, 91, 79, 77, 71, 69, 57 y 55.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{25}O_6Cl$: C, 59'3; H, 6'5; Cl, 9'25%.

Hallado: C, 59'7; H, 6'45; Cl, 9'0%.

Producto C

Cristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo (110 mg), mostró un P.F. 132-150°C. El ensayo de halógenos resultó positivo.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 90'6$ (c, 1'28 en cloroformo).

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. ν Cl_3CH _{max.}: 3520 (OH); 1765 (γ -lactona); 1730 (éster) y 1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 5.40 (d, 2H, $C_4=CH_2$); 5.15, 5.10 (dd, 1H c/u, $C_{10}=CH_2$); 3.87, 3.60 (dd, 1H c/u, $J = 10$ cps, C_2-CH_2Cl); 1.5 (s, 3H, $C_{17}-Me(OH)$); 1.25 (d, 3H, $J = 7$ cps, $C_{11}-Me$).

E.M.: M^+ = 384; m/e: 264, 246, 239, 218, 201, 173, 155, 143, 141, 131, 129, 105, 95, 93, 91, 89, 81, 70, 61 y 57.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{25}O_6Cl$: C, 59'3; H, 6'5; Cl, 9'25%.

Hallado: C, 59'5; H, 6'65; Cl, 9'1%.

Producto D

Se separa en forma de aceite no cristalizable (160 mg), de las fracciones 32-44.

Ensayo de halógenos: Negativo.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 45'5$ (c, 1'56 en cloroformo).

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3.580, 3525 (OH); 1765 (γ -lactona; 1720 (éster) y 1635 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 5.35 (d, 2H, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.15, 5.0 (dd, 1H c/u), 1.45 (s, 6H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); 1.25 (d, 3H, $J=7$ cps, $\text{C}_{11}\text{-Me}$).

E.M.: $M^+ = 350$; m/e 264, 246, 239, 238, 228, 200, 173, 156, 154, 149, 145, 131, 129, 119, 105, 91, 79, 77 y 59.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 65'15; H, 7'5%

Hallado: C, 64'9; H, 7'55%.

Producto E

Fué separado por capa gruesa de un aceite obtenido en las primeras fracciones (ver Producto B), en muy pequeña cantidad (28 mg).

Ensayo de halógenos: negativo.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 38'4$ (c, 1'30 en cloroformo).

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3.490 (OH); 1760 (γ -lactona); 1720 (éster) y 1620 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.15, 5.65 (dd, 1H c/u, $J=2$ cps, $\text{C}_{17}=\text{CH}_2$) 5.35 (d, 2H, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.15, 5.05 (dd, 1H c/u, $J=2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 1.95 (s, 3H, $\text{CH}_2=\text{CMe}$) y 1.25 (d, 3H, $J=8$ cps, $\text{C}_{11}\text{-Me}$).

E.M.: M^+ = 332 (ausente); m/e: 246, 228, 219, 200, 203, 173, 149, 122, 109, 101, 95, 93, 91, 86, 81, 71 y 69.

Acetilación del Producto E

20 mg. de producto E fueron disueltos en la mínima cantidad de piridina añadiéndosele un ligero exceso de anhídrido acético. La mezcla se dejó en reposo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añadió a la disolución un poco de hielo y se dejó reposar nuevamente durante ocho horas, después de las cuales se extrajo con acetato de etilo, en extractor continuo. Posteriormente se acidificó la disolución y se evaporó a vacío, obteniéndose un residuo que pesó 18 mg. y del cual se separó el acetato por capa gruesa (eluída en Be/AcEt 30%).

Acetato del Producto E

No pudo cristalizarse en los disolventes normales.

I.R. ν $\overset{\text{Cl}_3\text{CH}}{\text{max.}}$: 1760 (γ -lactona); 1725 (éster) y 1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.15, 5.65 (dd, 1H c/u, $J = 2$ cps, $\text{C}_{17}=\text{CH}_2$) 5.40 (d, 2H, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.08 (d, 2H, $J = 2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 2.08 (s, 3H, C_3 Ac); 1.95 (s, 3H, $\text{C}=\text{CH}_2\text{Me}$) y 1.25 (d, 3H, $J = 9$ cps, C_{11}Me).

Producto F

De las fracciones 12-24 se separó un producto (145 mg.) que tras repetidas cristalizaciones en AcEt-éter de petróleo

fijó su P.F. 203-208°C.

Ensayo de halógenos: Negativo.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 61'8^\circ$ (c, 3'56 en cloroformo).

U.V. $\nu_{\text{BrK máx}}$: 3240 (OH); 1780 (γ -lactona); 1715 (éster)
y 1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 5.38 (d, 2H, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.15, 5.03 (dd, 1H
c/u, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 1.20 (m, 9H, $-\text{CH}(\text{Me})_2 + \text{C}_{11}-\text{Me}$).

E.M.: $M^+ = 334$; m/e: 264, 246, 228, 218, 200, 177, 155,
145, 143, 119, 105, 91, 71, 69 y 55.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C, 68'3; H, 7'85%

Hallado: C, 67'9; H, 7'85%.

Hidrólisis alcalina del producto F

Aproximadamente a 100 mg. del producto F disueltos en me
tanol (6 cc.), se le añadieron 10 ml, de una disolución acuo-
sa de carbonato potásico al 5%, dejándose en reposo durante
toda la noche; a continuación se eliminó a vacío el disolvente
y se acidificó con SO_4H_2 al 5% recuperando el producto de
reacción de la manera usual (60 mg), Después de cromatogra-
fiar en columna seca, con Be/AcEt al 40% como eluyente, se ob-
tuvo un producto (40 mg) que cristalizado en acetato de eti-
lo-éter de petróleo fijó su P.F. 135-137°C.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 72'8$ (c, 1'34 en metanol).

I.R. $\nu_{\text{BrK máx}}$: 3330 banda ancha (OH); 1730 (γ -lactona) y

1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 5.25 (d, 2H, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.05, 4.98 (dd, 1H c/u, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 1.32 (d, 3H, $J=7$ cps, C_{11} Me).

E.M.: M^+ = 364; m/e: 246, 218, 200, 173, 149, 120, 115, 91, 79, 77, 71, 69, 55, 53, 43 y 41.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 68'15; H, 7'65%

Hallado: C, 68'4; H, 7'7 %.

Tratamiento de la desacilcynaropicrina con BH_4Na .

Aproximadamente 80 mg. de desacilcynaropicrina muy seca (se mantuvo previamente 24 horas en desecador) se disolvieron en metanol (50 cc) y se le añadieron 480 mg. de BH_4Na , agitando la mezcla a 0°C durante 10 minutos, al cabo de los cuales se eliminó el metanol y se acidificó con una disolución de ClH al 5%. A continuación se sometió la disolución acuosa a extracción continua con acetato de etilo, se secó sobre SO_4Na_2 anhidro y se cromatografió en columna seca, usando Be/AcEt al 40% como eluyente. El producto (60 mg) cristalizó en acetato de etilo-éter de petróleo $[\alpha]_D$: 74'8 (c, 1'02 en metanol), quedando identificado mediante sus propiedades espectroscópicas y P.F. con el obtenido en la saponificación de F.

Aislamiento de la clorohyssopifolina B

De las fracciones 82-88 se obtuvo un producto cristalino cuyo comportamiento cromatográfico fué el de una especie

química pura. Por cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo fijó su punto de fusión en 196°. Da coloración verde azulada en el ensayo de Beilstein.

Actividad óptica.- $[\alpha]_D = 50.0$ (c, 1'5, en metanol).

I.R. $\nu_{\text{BrK máx}}$: 3390 (OH); 1750 (γ -lactona); 1640, 920 (C=C) y 740 (C-Cl).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6'05 (m, 2H, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.04, 4.87 (dd, 1H c/u, $J=2.5$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.75 (c, 1H, $J=10$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 4.46 (d, 1H, $J=4$ cps, $-\text{OH}$); 4.10 (s, 1H, $-\text{OH}$); 3.93 (s, 1H, $-\text{OH}$ (ter.)), 4.25, 3.82 (dd, 1H c/u, $J=11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$).

E.M. m/e: 314 (M^+); 296, 278, 260, 247, 243, 175, 119, 117, 91, 79 y 53.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Cl}$: C, 57'32; H, 6'05; Cl, 11'30%
Hallado: C, 57'51; H, 6'18; Cl, 11'83%

Aislamiento de la clorohyssopifolina C.

Por repetidas cristalizaciones en AcEt/éter de petróleo se separó de las fracciones 71-82 de la cromatografía general un producto (2 gr) que fijó su P.F. en 196-199°C.

Ensayo de halógenos: Positivo (coloración verde a la llama).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 97^\circ$ (c, 1'30 en metanol).

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{BrK máx}}$: 3930 (OH); 1730 (γ -lactona+ éster); 1650 (C=C) y 750 cm^{-1} (C-Cl).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6.05, 5.75 (dd, 1H c/u, $J= 3.5$ cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.18, 5.05 (dd, 1H c/u, $J= 2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 3.68, 3.65 (dd, 1H c/u, $J= 12$ cps, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$); 2.95, 3.15 (dd, 1H, c/u, $J= 6$ cps, $\text{CH}_2 \underset{\text{O}}{\text{C}}-$); 1.5 (s, 3H, C_{17} Me).

E.M.: $M^+ = 398$ (ausente); m/e: 278, 260, 243, 230, 173, 148, 129, 93, 91, 57, 43 y 41.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{Cl}$: C, 57'28; H, 5'77; Cl, 8'79%.

Hallado: C, 57'60; H, 5'82; Cl, 8'38%.

Síntesis de la clorohyssopifolina C a partir de la A.

50 mg. de clorohyssopifolina A fueron pasados a través de una microcolumna de gel de sílice impregnada en NO_3Ag (al 20%), usando como eluyente acetona. El líquido resultante mostraba en capa fina la presencia de tres nuevas sustancias, una de ellas en gran proporción. Esta fué separada en columna seca usando como eluyente benceno-acetato de etilo al 50% y cristalizada en acetato de etilo-éter de petróleo, pudiendo identificarse, mediante un punto de fusión mixto y la comparación de sus espectros R.M.N. e I.R., con la clorohyssopifolina C.

Reacción de la clorohyssopifolina A con el par zinc-cobre (2ª vez).

Una mezcla de clorohyssopifolina A (1.0 gr), par de zinc-cobre (25 gr) y etanol (200 ml), fué calentada a reflujo du -

rante 24 horas, al cabo de las cuales se recuperó la solución alcohólica, pasando la mezcla a través de celita. A continuación se eliminó el disolvente, para dar un aceite (aprox. 400 mg), cuyo comportamiento en capa fina reveló la presencia de las mismas sustancias obtenidas en la primera reacción.

Cromatografía en gel de sílice impregnada de NO_3Ag .

El aceite obtenido en la reacción fué percolado a través de una columna de gel de sílice impregnada de NO_3Ag (20%), usando como eluyente Be/AcEt al 40%. El líquido recogido fué evaporado, quedando un residuo (300 mg), cuya capa fina nos indicaba que los productos iniciales se habían alterado.

Por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente Be/AcEt al 50%), se separaron siete productos en la forma que se indica a continuación:

| <u>Fracciones</u> | <u>Productos</u> |
|-------------------|------------------|
| 3-10 | E |
| 11-23 | F + I + J |
| 24-30 | I + J |
| 31-53 | H |
| 54-62 | D |
| 62-80 | D + G |

Producto G

De las fracciones 62-80 se aisló un producto (30 mg), que cristalizado en acetona-éter de petróleo fijó su P.F. 165-168°C.

Ensayo de halógenos: Positivo. (Color verde azulado a la llama).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 42.5$ (c, 1'60 en cloroformo).

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{BrK máx}}$: 3450 (OH); 1720 (γ -lactona + éster) y 1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 5.20, 5.10 (d, 1H c/u, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.55, 4.35 (c, 1H, $J=9$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 3.85, 3.60 (dd, 1H c/u, $J=12$ cps, CH_2Cl); 3.30, 3.05 (dd, 1H c/u, $J=5$ cps, $\text{C}_4\text{-C}=\text{CH}_2$); 1.5 (s, 3H, C_{17} Me); 1.25 (d, 3H, $J=7$ cps, C_{11} Me).

E.M.: $M^+ = 402$ (ausente); m/e: 386, 368, 350, 263, 262, 246, 232, 229, 217, 175, 173, 159, 150, 131, 105, 95, 93, 91, 83, 81, 79, 71, 69, 67, 59, 57 y 55,

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{Cl}$: C, 57'1; H, 6'25; Cl, 8'88%

Hallado: C, 57'6; H, 6'40; Cl, 8'70%.

Producto H

Se separó en forma de aceite y se purificó repetidas veces por capa gruesa (eluidas en Be/AcEt 50%), no pudiendo cristalizarse (aprox. 35 mg).

Ensayo de halógenos: Negativo.

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{Cl}_3\text{CH máx}}$: 3580, 3500 (OH); 1760 (γ -lactona); 1730 (éster); 1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 5.08, 5.20 (dd, 1H c/u, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.55, 4.35 (c, 1H, $J=9$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 3.25, 3.05 (dd, 1H c/u, $J=4$ cps, $\text{C}_4\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$); 2.75, 2.55 (dd, 1H c/u, $J=6$ cps, $\text{C}_{17}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$); 1.57 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-Me}$) y 1.25 (d, 3H, $J=9$ cps, $\text{C}_{11}\text{-Me}$).

E.M.: M^+ = 364 (ausente); m/e: 280, 262, 244, 232, 217, 175, 159, 151, 131, 122, 105, 95, 93, 91, 79, 77, 69, 57 y 55.

Productos I y J

Del conjunto de las fracciones 24-30 fué obtenido un aceite (50 mg) que resultó ser una mezcla de dos productos. Repetidos intentos de separación por capa gruesa y por columna fueron inútiles.

Ensayo de halógenos: Negativo.

R.M.N. (Cl_3CD): (mezcla equimolecular aproximadamente), 4.15, 5.65 (dd, 1H c/u, $J=2$ cps); 5.38 (d, 2H, $J=5$ cps); 5.05, 5.15 (dd, 2H c/u); 3.25, 3.05 (dd, 1H c/u, $J=5$ cps); 2.85, 2.65 (dd, 1H c/u, $J=5$ cps); 1.95 (s, 3H); 1.57 (s, 3H); 1.25 (d, $J=9$ cps, 6H).

E.M.: M^+ = 348; m/e: 262, 246, 228, 217, 200, 199, 173, 159, 155, 150, 149, 131, 122, 105, 91, 83, 71, 69, 57, 55 y 44.

Aislamiento de la clorohyssopifolina D

De las fracciones 52-60 de la cromatografía general se obtuvo, por cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo un producto de P.F. 186-188°C y para el que resultó positivo el ensayo de halógenos a la llama.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 88'12$ (c, 1'43, en metanol).

I.R. ν $\frac{\text{BrK}}{\text{máx}}$: 3500 (OH); 1735 (γ -lactona + éster), 1660, 1640, 830 (C=C) y 740 cm^{-1} (C-Cl).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6.04, 5.74 (dd, 1H c/u, $J = 3.5$ cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.11, 4.90 (dd, 1H c/u, $J = 2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.54 (d, 1H, $J = 4$ cps, $-\text{OH}$); 4.94 (c, 1H, $J = 10$ cps, C_6-H); 4.30, 3.86 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.77, 3.45 (dd, 1H c/u, $J = 10$ cps, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3.64, 3.50 (c, 2H, $J = 7$ cps, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.41 (s, 3H, $>\text{C}-(\text{OEt})\text{Me}$); 1.18 (t, 3H, $J = 7$ cps, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

E.M.- m/e: 444 (M^+); 414, 398, 368, 343, 337, 298, 296, 279, 261, 243, 229, 201, 103, 75, 59, 57, 43 y 41.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{Cl}$: C, 56.75; H, 6.53; Cl, 7.88%

Hallado: C, 57'4; H, 6'72; Cl, 7'80%

Aislamiento de la clorohyssopifolina E

Por cromatografía en columna seca de las fracciones 93-105, empleando como eluyente cloroformo-acetona 70:30 se separan dos productos que son posteriormente purificados por capa gruesa (se usa como eluyente cloroformo-acetona 80:20, eluyendo las placas dos veces). El producto menos polar cristaliza de acetato de etilo-éter de petróleo en forma de agujas de P.F. 118-119°C. Da positivo el ensayo de halógenos.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 93'5$ (c, 1'18 en metanol).

I.R. ν $\frac{\text{BrK}}{\text{máx}}$: 3400 (OH), 1760 (γ -lactona), 1720 (éster), 1660, 1640, 820 (C=C) y 740 cm^{-1} (C-Cl).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6.03, 5.70 (dd, 1H c/u, $J= 3.5$ cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.09, 5.01 (dd, 1H c/u, $J= 2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.93 (c, 1H, $J= 10$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 4.51 (d, 1H, $J= 4$ cps, $-\text{OH}$); 4.28, 3.85 (dd, 1H c/u, $J= 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.20 (s, 1H, $-\text{OH}$); 4.0 (s, 1H, $-\text{OH}$); 3.85, 3.55 (dd, 2H, $J= 10$ cps, CH_2OH); 1.39 (s, 3H, $-\text{C}(\text{OH})\text{Me}$).

E.M.: M^+ , 416 (ausente); m/e 296, 278, 260, 243, 229, 189, 175, 91, 75, 57, 43, 41.

Aislamiento de la aguerina B

De las fracciones 34-40 se obtienen 8 grs. de un producto aceitoso que previa cromatografía a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente éter de petróleo-acetato de etilo 70:30, nos proporcionó 3'40 grs. de una masa cristalina, cuyo comportamiento en capa fina mostró la presencia de dos componentes. Por cromatografía preparativa en capa gruesa usando como eluyente benceno-acetato de etilo 60:30 (seis eluciones), se separa un producto aceitoso para el que resultó negativo el ensayo de halógenos.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 92^\circ$.

I.R. ν Cl_3CH : 3590 (OH); 1760 (γ -lactona); 1710 (éster) y 1635 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD) : 6.32, 5.75 (dd, 1H c/u, $J= 3'5$ cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 6.35, 5.82 (dd, 1H c/u, $J= 2$ cps, $\text{C}_{17}=\text{CH}_2$); 5.60 (d, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.15, 5.30 (dd, 1H c/u, $J= 2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 2.05 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-Me}$).

E.M.: m/e 330 (M^+), 244, 149, 69, 41.

Aislamiento de la Cynaropicrina y desacilcynaropicrina.

Por cromatografía sobre gel de sílice impregnada de NO_3Ag , usando como eluyente benceno-acetato de etilo 1:1 se separan dos productos, uno de ellos cristalino, de P.F. 150-151°C (Acetato de etilo-éter de petróleo) y el otro de aspecto aceitoso.

Producto de P.F. 150-151°C (desacilcynaropicrina).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 119.7$ (1.18, en metanol).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{BrK}}$: 3340 (OH), 1760 (γ -lactona) y 1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6.15 (m, 2H, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.30 (d, 2H, $\text{C}_4\text{-Me}$); 5.05, 4.95 (dd, 1H c/u, $J=2$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.15 (d, 1H, $J=3$ cps, $-\text{OH}$).

E.M.: baja resolución, m/e: 262 (M^+).

Producto aceitoso (Cynaropicrina).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 104$ (c, 1.34, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3350 (OH), 1750 (γ -lactona) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD) : 6.30, 5.90 (dd, 1H c/u, $J=1.5$ cps, $\text{C}_{17}=\text{CH}_2$); 6.15, 5.60 (dd, 1H c/u, $J=3.5$ cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.35 (d, 2H, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.10, 4.90 (dd, 1H c/u, $J=1$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.30 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$).

E.M.: baja resolución m/e: 346 (M^+), 328, 254, 236, 31.

Aislamiento de la liniclorina A

De las fracciones 34-40 se separó de la aguerina B por capa gruesa, un producto que cristalizado en cloroformo-éter isopropílico presentó un P.F. 153-155° y que dió positivo el ensayo de halógenos a la llama.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 84.9$ (c, 0'58, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{BrK máx.}}$: 3450 (OH); 1740 (γ -lactona); 1710 (éster); 1630 (C=C) y 740 (C-Cl) cm^{-1} .

R.M.N. (Cl_3CD): 6.20, 5.60 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $\text{C}_{11} = \text{CH}_2$); 6.20, 5.65 (dd, 1H c/u, $J = 2$ cps, $\text{C}_{17} = \text{CH}_2$); 5.10, 4.80 (dd, 1H c/u, $J = 1.5$ cps, $\text{C}_{10} = \text{CH}_2$); 4.75 (c, 1H, $J = 8$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 4.35, 3.95 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 2.0 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-Me}$).

E.M.: m/e 382 (M^+), 296, 278, 69.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{Cl}$: C, 59'60; H, 6'01; Cl, 9'28%

Hallado: C, 59'81; H, 6'24; Cl, 9'32%

Reducción con BH_4Na de la liniclorina A

600 mg. de BH_4Na fueron añadidos a 300 mg. de liniclorina A disueltos en metanol (50 ml) y la solución fué agitada durante 10 minutos a 0°. Transcurrido este tiempo, la solución fué evaporada a vacío, el residuo acidificado con ClH al 5% y seguidamente extraído con acetato de etilo. El sólido resultante fué cromatografiado sobre gel de sílice usando eluyente éter de petróleo-acetato de etilo 60:40, obteniéndose

se un producto de P.F. 164-167° (acetona-éter de petróleo), actividad óptica $[\alpha]_D = 33'4''$ (c, 0'25, en cloroformo). Sus espectros I.R. y R.M.N. fueron idénticos a los del producto B.

Aislamiento de la liniclorina B

De las fracciones 61-70 de la cromatografía general fué separado por cristalización fraccionada en acetato de etilo-éter de petróleo un producto de P.F. 144-146°. Da positivo el ensayo de Beilstein.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 95'5''$ (c, 0'45, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3560 (OH); 3540 (OH); 1760 (γ -lactona); 1740 (éster) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.25, 5.60 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.45 (d, 2H, $\text{C}_4=\text{CH}_2$); 5.20, 5.10 (dd, 1H c/u, $J = 1.5$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.30 (c, 1H, $J = 7$ cps, C_6-H); 3.90, 3.65 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, CH_2Cl); 1.50 (s, 3H, $\text{C}_{17}-\text{Me}$).

E.M.: m/e 382 (M^+), 296, 278, 260, 69.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{Cl}$: C, 59'60; H, 6'01; Cl, 9'28%

Hallado: C, 59'59; H, 6'13; Cl, 8'98%

Acetilación de la liniclorina B

Aproximadamente a 60 mg. de liniclorina B disueltos en 1 ml. de piridina se le añadieron 2 ml. de anhídrido acético, manteniéndose la mezcla en reposo durante 32 horas. Después de hidrolizar el exceso de anhídrido, la mezcla de reacción

fué recuperada de la manera usual obteniéndose un aceite (60 mg.) que en capa fina revela la presencia de dos productos. Por cromatografía preparativa se logró separar el menos polar, pero no pudo cristalizarse.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 32'9^{\circ}$ (c, 0'36, en cloroformo).

I.R. ν $\frac{Cl_3CH}{máx.}$: 1740 (γ -lactona + éster) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6'25, 5'80 (dd, 1H c/u, J= 3 cps, $C_{11}=CH_2$); 5.45 (d, 2H, $C_4=CH_2$); 5.35 (m, 1H, C_3-H); 5.10, 5.20 (dd, 1H c/u, J= 1 cps, $C_{10}=CH_2$); 4.10, 3.80 (dd, 1H c/u, J= 11 cps, $-CH_2Cl$); 2.10 (d, 6H, J= 3 cps, $-O-\overset{O}{C}-CH_3$); 1.7 (s, 3H, $C_{17}-Me$).

E.M.: Baja resolución. m/e: 468 (M^+), 408, 60, 43.

Reducción de la liniclorina B con BH_4Na ,

Una solución de 500 mg. de liniclorina B en metanol (30 ml) fué tratada con 100 mg. de BH_4Na a 0° durante 10 minutos. Después de recuperar la mezcla de reacción de la manera usual fué separado por capa gruesa (éter de petróleo-acetato de etilo 40:60) un producto aceitoso cuyos espectros I.R. y R.M.N. fueron superponibles con los del producto C. Actividad óptica $[\alpha]_D = 70^{\circ}$ (c, 0'27, en metanol).

Tratamiento de la clorohyssopifolina C con Br_2Mg-Mg (Hg).

A unos 500 mg. de clorohyssopifolina C en THF (20 ml.) se le añadió amalgama de magnesio (Hg 3'53 grs., Mg 0'072 gr) y una solución de Br_2Mg (180 mg) en THF, manteniéndose la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón durante una noche.

Transcurrido este tiempo la mezcla fué filtrada, el disolvente evaporado a vacío y el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo-acetato de etilo 60:40) fueron separados dos productos. El menos polar fué cristalizado de acetato de etilo-éter de petróleo, P.F. 219-220°C.

Ensayo de halógenos: Positivo (llama verde azulada).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 87'8''$ (c, 0'52, en metanol).

I.R. ν $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{máx.} \end{matrix}$: 3500 y 3440 (OH); 1740 (γ -lactona + éster) 1660 (C=C), 740 (C-Cl) y 720 cm^{-1} (C-Br).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6.05, 5.65 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $\text{C}_{11} = \text{CH}_2$); 5.10, 4.95 (dd, 1H c/u, $J = 1.5$ cps, $\text{C}_{10} = \text{CH}_2$); 4.95 (c, 1H, $J = 8$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 4.95 (s, 1H, -OH); 4.55 (d, 1H, $J = 6$ cps, -OH); 4.20, 3.75 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.95, 3.75 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Br}$); 1.53 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-Me}$).

E.M.: m/e 341 ($\text{M}^+ - 138$), 340, 261, 243, 94, 81.

El producto más polar fué identificado por comparación de sus constantes físicas y espectroscópicas con la liniclorina B.

Aislamiento de la liniclorina C

De las fracciones 93-105 de la cromatografía general fué aislada una masa cristalina que se revelaba en capa fina como una mezcla de dos sustancias. Tras repetidas cromatografías en columna y en capas gruesas usando como eluyentes mezclas de acetona-cloroformo se lograron separar ambos productos. El

más polar de ellos cristalizó en acetato de etilo-éter de petróleo presentando un P.F. 160-162°C. El ensayo de halógenos dió positivo.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 82.7$ (c, 0'36, en cloroformo).

U.V. (etanol): Transparente por encima de 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{BrK máx}}$: 3550, 3560, bandas anchas (OH), 1760-1720 (γ -lactona + éster) y 1660 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.20, 5.60 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.20 (m, 1H, C_8-H); 5.15, 5.02 (dd, 1H c/u, $J = 1.5$ cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.85 (c, 1H, $J = 8$ cps, C_6-H); 4.25 (d, 1H, $J = 11$ cps, $-\text{OH}$); 3.90, 3.65 (dd, 2H c/u, $J = 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 2.20 (s, 3H, $-\text{O}-(\text{CO})-\text{CH}_3$); 1.55 (s, 3H, $\text{C}_{17}-\text{Me}$).

E.M.: m/e 427 ($\text{M}^+ - 31$), 391, 368, 320, 302, 260, 242, 93, 57, 43.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{Cl}$: C, 55'02; H, 5'89; Cl, 7'75%

Hallado: C, 54'79; H, 6'11; Cl, 7'77%.

Acetilación suave de la liniclorina C

Una solución de liniclorina C (300 mg) en piridina (0'2 ml.) y Ac_2O (1 ml) fué mantenida en reposo durante dos horas a la temperatura ambiente. La mezcla resultante fué recuperada de la manera usual y el residuo obtenido después de evaporar el disolvente a vacío, fué cromatografiado en columna de gel de sílice usando como eluyente éter de petróleo-acetato de etilo 70:30. Se separó de esta forma un producto aceitoso

que no pudo cristalizarse en los disolventes normales.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 82^\circ$ (c, 0'43, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{Cl_3CH}$: 3530 (OH); 1770 (γ -lactona); 1740 (éster); y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.25, 5.60 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $C_{11} = CH_2$); 5.20, 5.10 (dd, 1H c/u, $J = 1$ cps, $C_{10} = CH_2$); 4.65, 4.30 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-CH_2OAc$); 3.90, 3.65 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-CH_2Cl$); 2.10 (s, 6H, $-O-(CO)-CH_3$); 1.55 (s, 3H, $C_{17}-Me$).

E.M.: m/e 464 ($M^+ - 36$), 427, 462, 302, 242, 93, 43.

Acetilación completa de la liniclorina C

150 mgr. de liniclorina C fueron tratados con Ac_2O (3 ml) en piridina (0'2 ml) a la temperatura ambiente durante 48 horas. Trabajando de la manera usual se obtuvo un residuo que fué purificado en columna de gel de sílice usando como eluyente benceno-acetato de etilo (1:1) y que aunque no pudo cristalizarse su comportamiento cromatográfico era el de una sustancia pura.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 56^\circ$ (c, 0'36, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{Cl_3CH}$: 1770 (γ -lactona), 1740 (éster) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.25, 5.78 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $C_{11} = CH_2$), 5.40 (m, 1H, C_8-H); 5.13, 5.03 (dd, 1H c/u, $J = 1$ cps, $C_{10} = CH_2$); 4.93, 4.70 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-C(OAc)-CH_2OAc$), 4.05, 3.75 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-CH_2Cl$); 2.10 (m, 12H, $-O(CO)-CH_3$), 1.70 (s, 3H, $C_{17}-Me$).

E.M. m/e 524 (M^+ - 60), 481, 421, 404, 284, 241, 224, 93, 43.

Hidrólisis alcalina de la liniclorina C

Una solución de 500 mg. de liniclorina C en metanol (10 ml), fué tratada con CO_3K acuoso al 5% durante 48 horas a la temperatura ambiente. La solución fué entonces acidificada con ClH al 5% hasta pH 6, saturada con $ClNa$ y extraída continuamente con acetato de etilo. El residuo obtenido (350 mg) fué cromatografiado en columna de gel de sílice, eluída con benceno-acetato de etilo 20:80, logrando separar dos productos:

Producto menos polar P.F. 164-166°

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 61^\circ$ (0'20, en cloroformo).

I.R. ν $\begin{matrix} BrK \\ máx \end{matrix}$: 3460 (OH); 1740 (γ -lactona) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.30 (d, 2H, $J = 3$ cps, $C_{11} = \underline{CH_2}$); 5.05 (s, 2H, $C_{10} = \underline{CH_2}$); 4.20 (c, 1H, $J = 8$ cps, $C_6 - \underline{H}$), 3.95 (s, 2H, $-\underline{CH_2OH}$); 3.80 (m, 1H, $C_8 - \underline{H}$); 3.60 (s, 1H, $C_3 - \underline{H}$).

E.M.: m/e 278 (M^+), 260, 247, 231.

Producto más polar amorfo

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 32^\circ$ (c, 0'64, en metanol).

I.R. ν $\begin{matrix} film \\ máx. \end{matrix}$: 3500-3300, banda ancha (OH), 1740 (γ -lactona) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (CD_3OD): 6.15 (m, 2H, $C_{11} = \underline{CH_2}$); 5.10, 4.95 (dd,

1H c/u, J= 2 cps, C₁₀=CH₂); 4.55 (c, 1H, J= 7 cps, C₆-H);
4.05, 3.80 (dd, 1H c/u, J= 10 cps, -CH₂OH).

E.M.: m/e 296 (M⁺), 278, 265, 248, 229.

Análisis

Calculado para C₁₅H₂₀O₆: C, 60'80; H, 6'80%

Hallado: C, 60'88; H, 6'82%

Tratamiento del diacetato (XXXI) con el reactivo de Jones.

A 250 mg. de diacetato disueltos en acetatona se le fueron añadiendo gota a gota 8 ml. de reactivo de Jones (Cr₂O₇K₂ + SO₄H₂). La solución fué mantenida durante 1 hora a 0° y posteriormente durante toda la noche a la temperatura ambiente. El exceso de reactivo fué destruído con metanol y la solución filtrada y evaporada a presión reducida. El residuo extraído con acetato de etilo y secado sobre SO₄Na₂ anhidro, mostraba en capa fina sólo una mancha que tenía el mismo R_f que el producto de partida. Después de evaporar el disolvente se comprobó que el producto original no había reaccionado (espectro R.M.N.).

Acetilación de la clorohyssopifolina C

500 mg. de clorohyssopifolina C fueron tratados con anhídrido acético y piridina a 0° durante cuatro horas. Después de recuperar el residuo de la manera usual fué cromatografiado sobre gel de sílice usando como eluyente éter de petróleo-acetato de etilo 60:40, lográndose separar dos productos cristalinicos.

Producto menos polar.

P.F. 111-112° (acetato de etilo-éter de petróleo).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 72^\circ$ (c, 1'75, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 1765 (γ -lactona), 1735 (éster) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.25, 5.80 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $\text{C}_{11} = \text{CH}_2$); 5.20, 5.10 (dd, 1H c/u, $J = 1.5$ cps, $\text{C}_{10} = \text{CH}_2$); 4.90 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$); 4.40 (c, 1H, $J = 8$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 4.05, 3.80 (dd, 1H, c/u, $J = 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.30, 3.05 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $-\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{CH}_2$); 2.10 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$); 2.05 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$); 1.70 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-Me}$).

E.M.: m/e 302 ($\text{M}^+ - 180$), 259, 242, 91, 43.

Producto más polar

P.F. 173-176° (cloroformo-éter isopropílico).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 79^\circ$ (c, 0'48, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3540 (OH); 1765 (γ -lactona); 1740 (éster) y 1650 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (Cl_3CD): 6.20, 5.55 (dd, 1H c/u, $J = 3$ cps, $\text{C}_{11} = \text{CH}_2$); 5.20, 5.10 (dd, 1H c/u, $J = 1$ cps, $\text{C}_{10} = \text{CH}_2$); 4.90 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$); 4.40 (c, 1H, $J = 8$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 3.85, 3.55 (dd, 1H c/u, $J = 11$ cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.25, 3.05 (dd, 1H c/u, $J = 6$ cps, $-\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{CH}_2$); 2.0 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$); 1.5 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-Me}$).

E.M. m/e 440 (M^+), 380, 370, 302, 93, 43.

Tratamiento del monoacetato de la clorohyssopifolina C con ClO₄H.

1 ml. de ClO₄H₃ N fué añadido a una solución de monoacetilclorohyssopifolina C (300 mg) en THF (15 ml) a la temperatura ambiente. La reacción fué controlada por capa fina hasta que desapareció el producto de partida (1 hora aproximadamente). La solución fué extraída con cloroformo, secada sobre SO₄Na₂ y destilada a vacío para dar un residuo que en capa fina mostraba la presencia de dos sustancias. Estas fueron separadas por capa gruesa eluída con cloroformo-metanol 80:20 (tres eluciones).

Producto menos polar P.F. 160-163°C,

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 80.7^\circ$ (c, 0.43, en cloroformo).

Comportamiento cromatográfico similar a la liniclorina C.

Espectros I.R. y R.M.N. superponibles a los de la liniclorina C.

Producto más polar (aceite).

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 41^\circ$ (c, 0.53, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3520 (OH), 1760-1710 (γ -lactona + éster); y 1640 (C=C).

R.M.N. (Cl₃CD): 6.25, 5.65 (dd, 1H c/u, J= 3 cps, C₁₁=CH₂); 5.20, 5.10 (dd, 1H c/u, J= 1 cps, C₁₀=CH₂); 4.55 (c, 1H, J= 8 cps, C₆-H); 4.35, 4.15 (dd, 1H c/u, J= 10 cps, -CH₂OH); 3.85, 3.65 (dd, 1H c/u, J= 11 cps, -CH₂Cl); 2.10 (s, 3H, -O-CO-CH₃); 1.55 (s, 3H, C₁₇-Me).

E.M. m/e 427 (M⁺- 31), 368, 321, 302, 260, 242, 229, 93, 43.

Aislamiento de la desacetilniclorina C

Las fracciones 112-120 fueron cromatografiadas en columna seca de gel de sílice, usando como eluyente la mezcla acetona-cloroformo-éter de petróleo 45:50:5. Se obtiene así un producto que cristaliza en acetona-benceno fijando su P.F. en 108-111°. El ensayo de halógenos según Beilstein dió positivo.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 81^\circ$ (c, 0'43, en metanol).

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{BrK}}$: 3400, banda ancha (OH), 1740 (γ -lactona + éster), 1640 (C=C) y 770 (C-Cl).

R.M.N. (CD_3OD): 6.10, 5.70 (dd, 1H c/u, J= 3 cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.10, 4.95 (dd, 1H c/u, J= 1 cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$), 4.0, 3.75 (dd, 1H c/u, J= 11 cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.90, 3.65 (dd, 1H c/u, J= 11 cps, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 1.5 (s, 3H, $\text{C}_{17}-\text{Me}$).

E.M. m/e: 385 ($\text{M}^+ - 31$), 368, 278, 265, 260, 230, 93.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{Cl}$: C, 54'74; H, 6'0; Cl, 8'52%

Hallado: C, 54'47; H, 6'23; Cl, 8'51%

Acetilación de la desacetilniclorina C,

530 mg. de desacetilniclorina C fueron tratados con 3 ml. de Ac_2O y 1 ml. de piridina a 0° durante dos horas. El residuo es recuperado de la manera usual y cromatografiado sobre gel de sílice, usando como eluyente benceno-acetato de etilo 30:70, separándose dos productos.

Producto menos polar.

Comportamiento cromatográfico y espectroscópico idéntico al monoacetato de la liniclorina C (XXXI).

Producto más polar.

P.F. no definido.

Actividad óptica: $[\alpha]_D = 74'2''$ (c, 0'52, en cloroformo).

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$: 3450 (OH), 1760 (γ -lactona), 1740 (éster), 1630 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 6.05, 5.7 (dd, 1H c/u, J= 3 cps, $\text{C}_{11}=\text{CH}_2$); 5.15, 5.0 (dd, 1H c/u, J= 1 cps, $\text{C}_{10}=\text{CH}_2$); 4.93 (c, 1H, J= 7 cps, $\text{C}_6\text{-H}$); 4.60, 4.35 (dd, 1H c/u, J= 11 cps, $-\text{CH}_2\text{OAc}$); 3.95, 3.75 (dd, 1H c/u, J= 11 cps, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 2.05 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$); 1.55 (s, 3H, $\text{C}_{17}\text{-Me}$).

E.M. m/e: 488 ($\text{M}^+ - 60$), 470, 320, 302, 260, 43.

Vahlenina

De las fracciones 71-82 de la cromatografía general se aisló un producto (120 mg) que cristalizó en acetato de etiloéter de petróleo y cuyo P.F. no es definido (cambia de aspecto a 198°C, permaneciendo sólido hasta los 320°C).

Ensayo de halógenos: Negativo.

U.V.: Transparente por encima de los 220 nm.

I.R. $\nu_{\text{máx.}}^{\text{BrK}}$: 3470 (OH), 1750 (γ -lactona); 1710 (éster) y 1640 cm^{-1} (C=C).

R.M.N. (CD₃)₂CO: 6.09, 5.59 (dd, 1H c/u, C = CH₂); 5.42, 5.44 (dd, 1H c/u, J= 4 cps, C₁₁=CH₂); 4.36, 4.17 (c, J= 11 cps, -O-CH₂); 4.28 (t, 1H, J= 10 cps, C₆-H); 3.68 (d, 1H, J= 5 cps, -OH); 1.94 (d, 3H, J= 1 cps, -C=C-Me); 1.24 (s, 3H, C₁₀-Me).

Análisis

Calculado para C₁₉H₂₆O₆: C, 65'13; H, 7'48%.

Hallado: C, 65'20; H, 7'52%.

CONCLUSIONES

- 1.- Se hace una revisión bibliográfica sobre la distribución de lactonas sesquiterpénicas en la Naturaleza. Hasta la fecha hemos encontrado descritas 767 lactonas distribuidas en 594 especies de plantas,
- 2.- Se estudian las relaciones estructurales de los diferentes tipos de lactonas en cada una de las Familias que las elaboran, destacándose una vez más la importancia de estos productos como marcadores taxonómicos.
- 3.- Se estudian las lactonas sesquiterpénicas de la *Centaurea linifolia* Vahl. de la que se aíslan: Clorohyssopifolinas A, B, C, D y E, aguerina B, cynaropicrina, desacilcynaropicrina, linicloridas A, B y C, desacetilliniclorina C y vahlenina.
- 4.- Se trata la clorohyssopifolina A con el par zinc-cobre obteniéndose en dicha reacción seis lactonas sesquiterpénicas, cuyas estructuras se determinan haciendo uso de sus propiedades físicas y espectroscópicas.
- 5.- Se determina la posición correcta del grupo hidroxilo en el anillo pentagonal de las clorohyssopifolinas, mediante relación con la desacilcynaropicrina.
- 6.- Al mismo tiempo se determina la configuración absoluta de la clorohyssopifolina A (centaurepensina) y se revisan las propuestas en la bibliografía para la acroptilina (clorohyssopifolina C) y repina.

- 7.- Se reafirman las dos conclusiones anteriores mediante un estudio de rayos X de la clorohyssopifolina A. Este estudio nos permite además dar por primera vez la estereoquímica del hidroxilo situado sobre C₃ en la cynaropicrina y lactonas con ella relacionadas.
- 8.- Se estudia la acción del NO₃Ag sobre las clorhidrinas presentes en algunas guayanolidas, determinándose las estructuras de los productos obtenidos en la reacción.
- 9.- Se determinan por métodos espectroscópicos y químicos las estructuras de las liniclorinas A, B y C, y de la desacetilliniclorina C, resultando ser nuevas en la Naturaleza.
- 10.- Los estudios sobre la acción inhibidora del crecimiento celular en las lactonas sesquiterpénicas presentes en la *C. linifolia* Vahl. confirman la importancia del agrupamiento α-metilén γ-lactónico y demuestran que la presencia de cloro o grupos epoxídicos en dichas lactonas, incrementa considerablemente la acción inhibidora de las mismas.

ESPECTROS

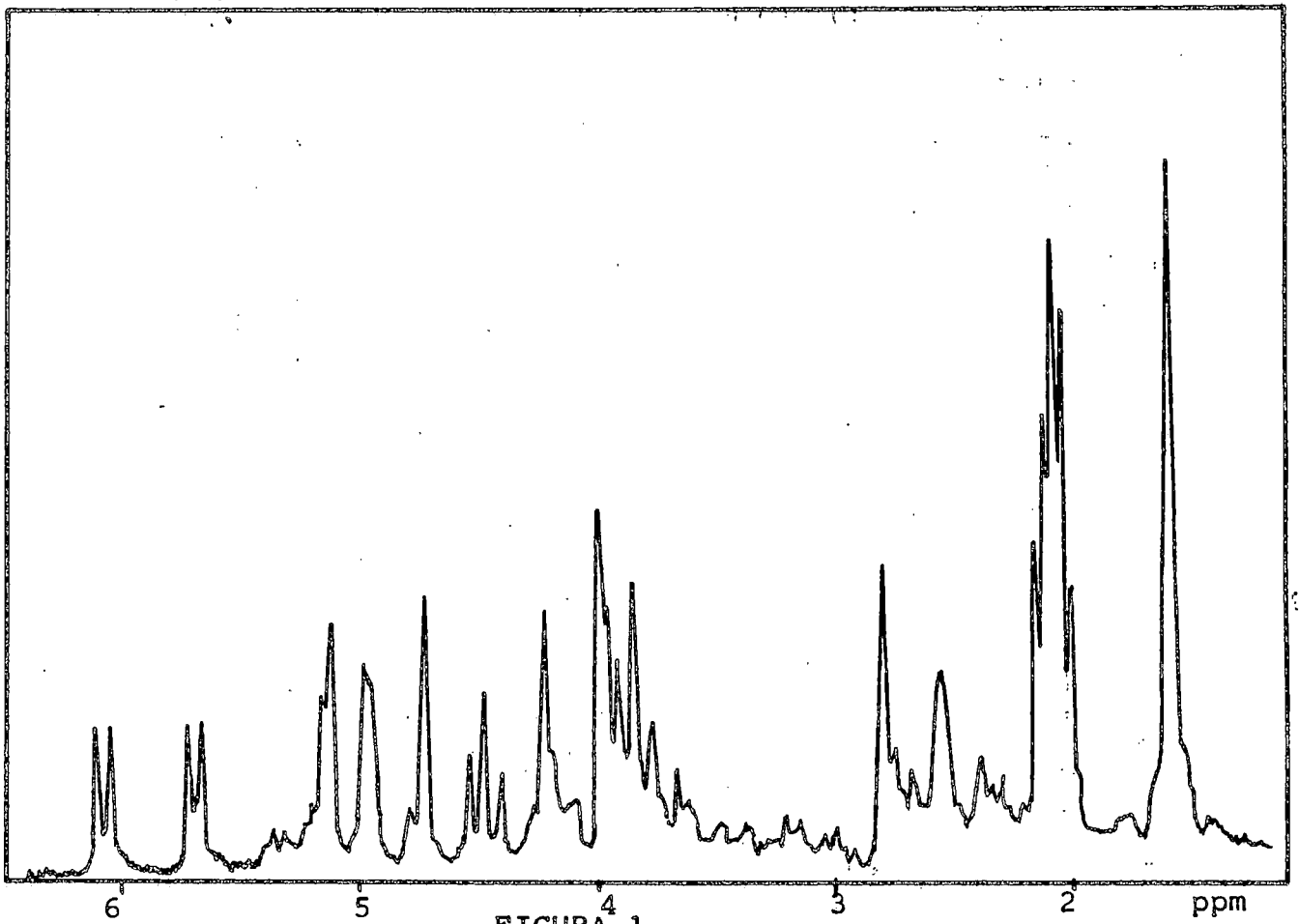
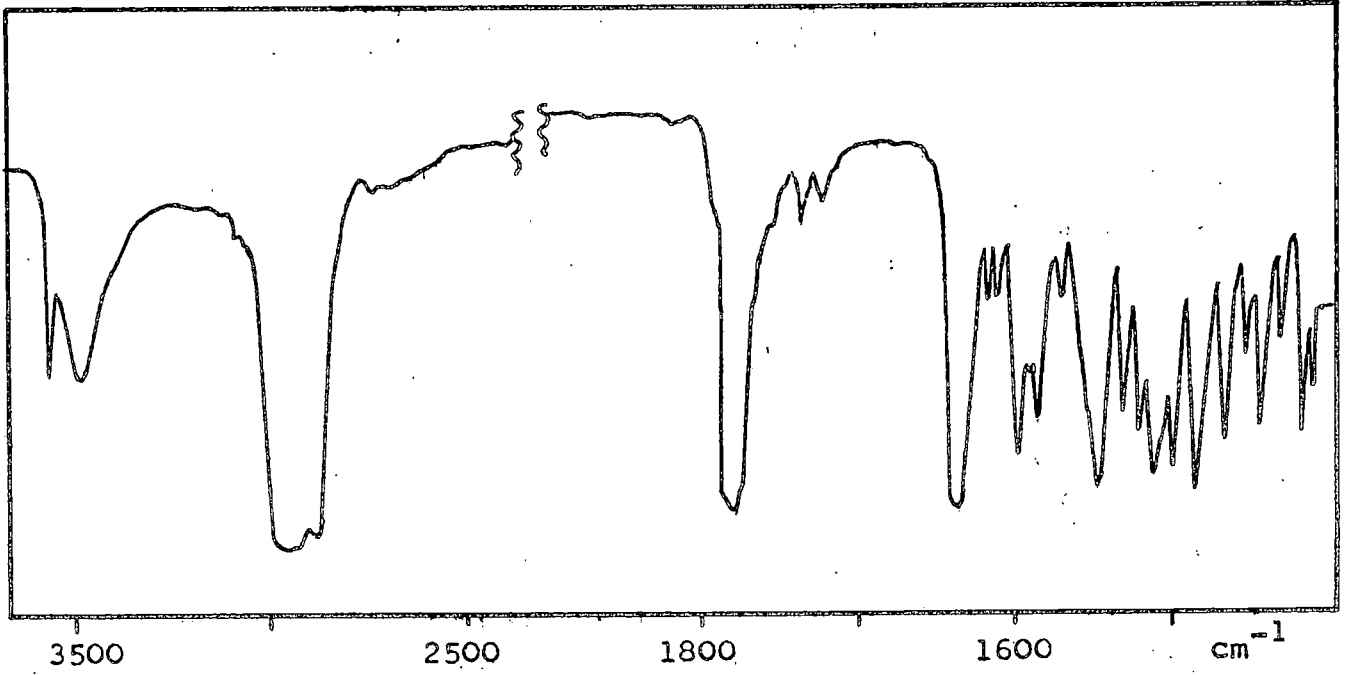
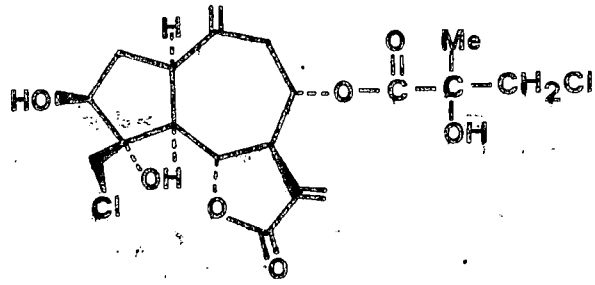


FIGURA 1

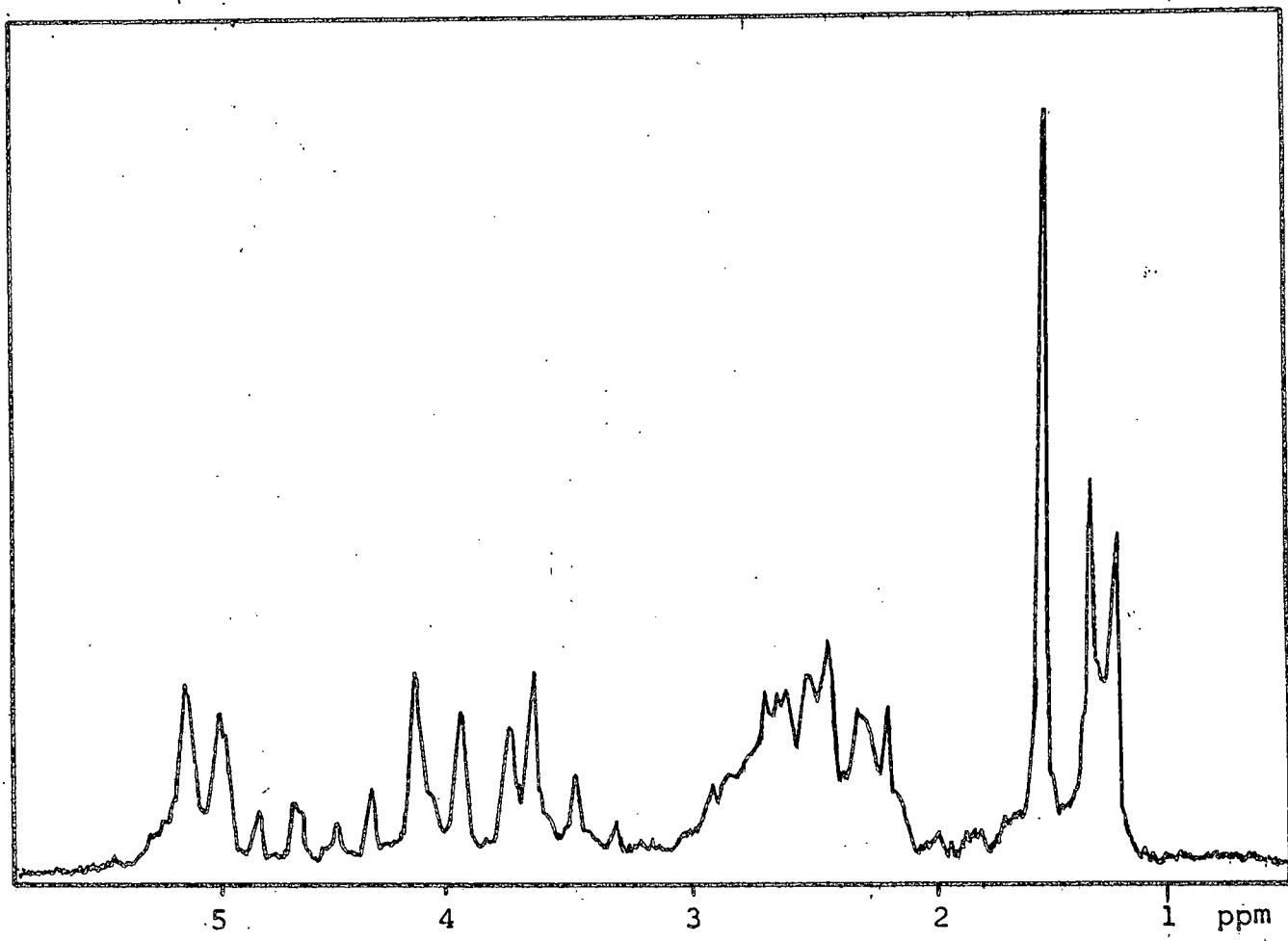
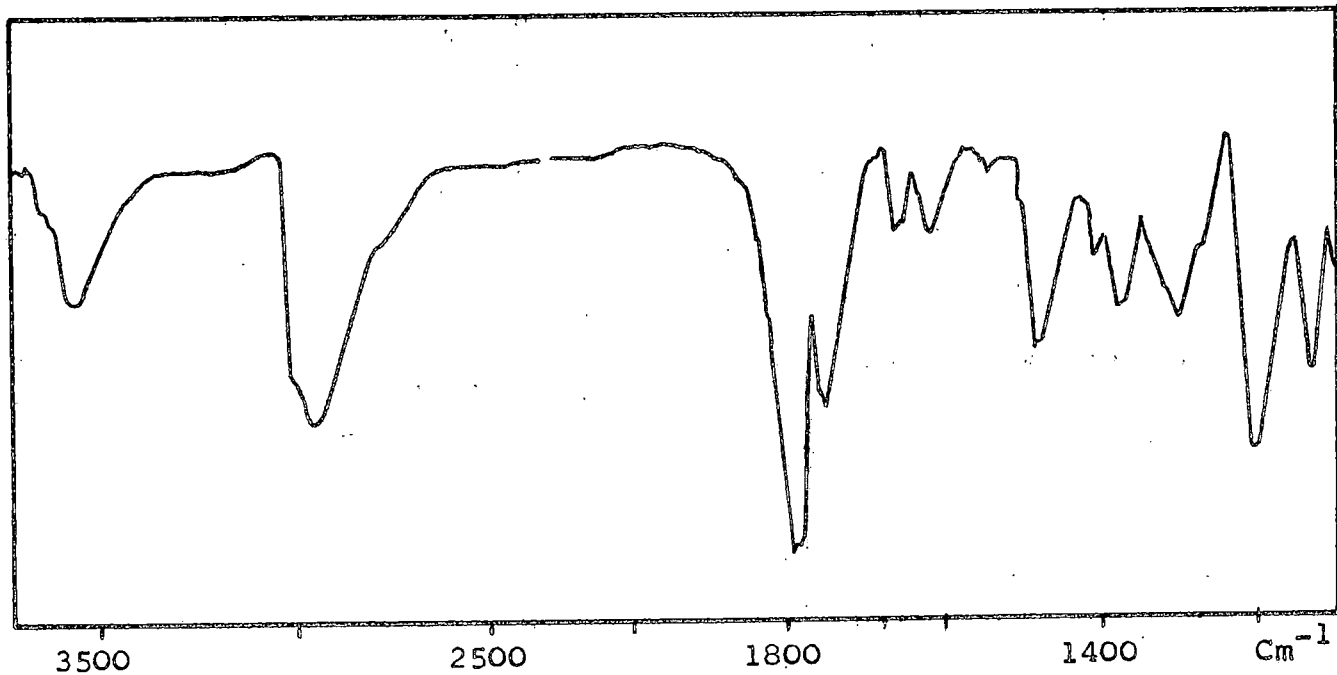
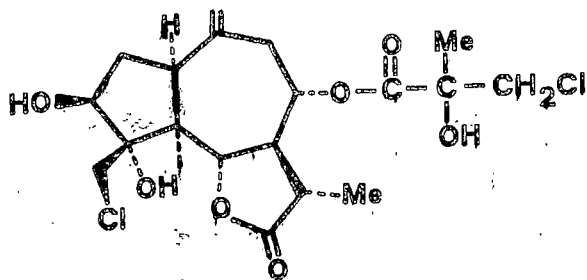


FIGURA 2

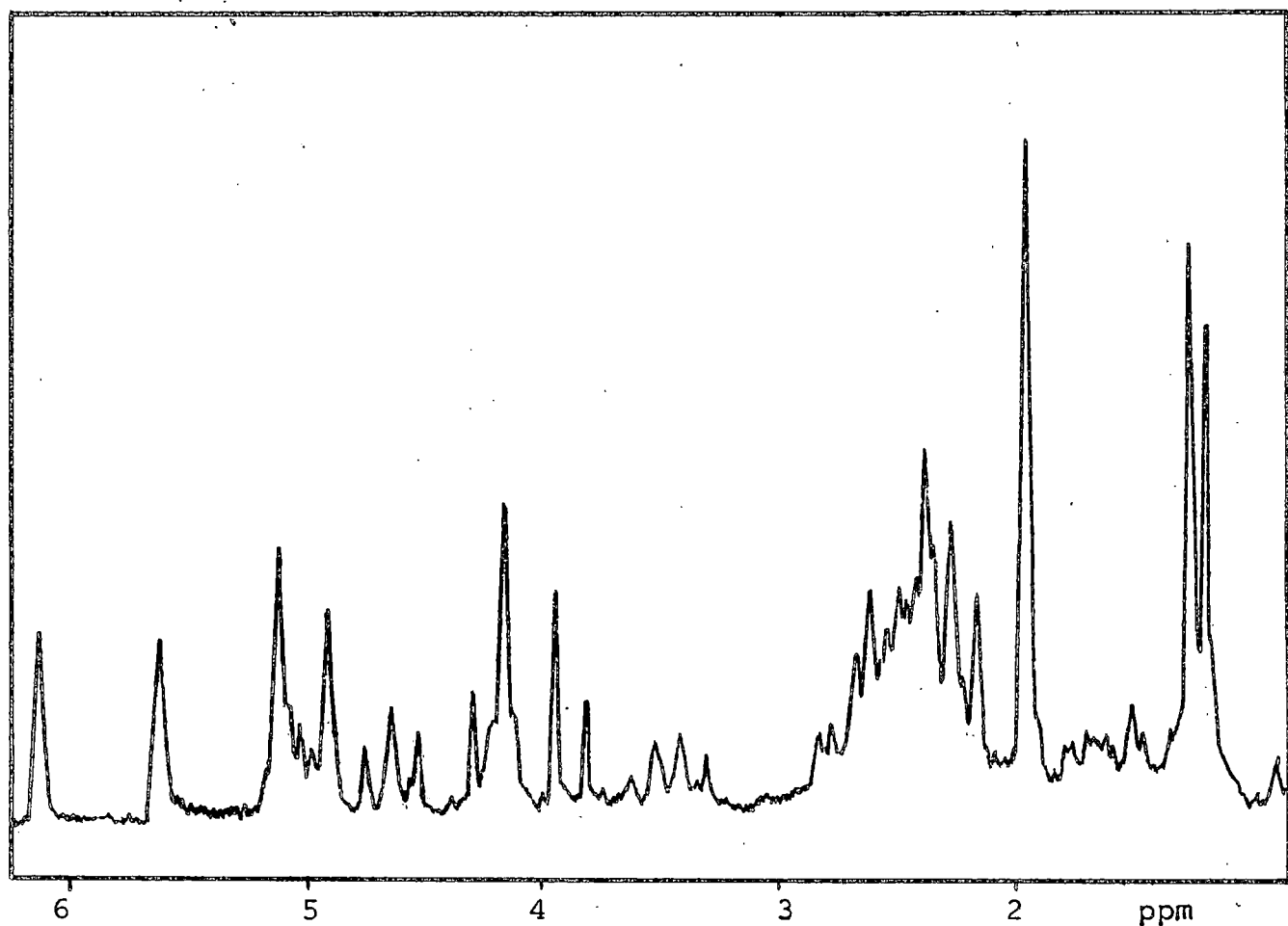
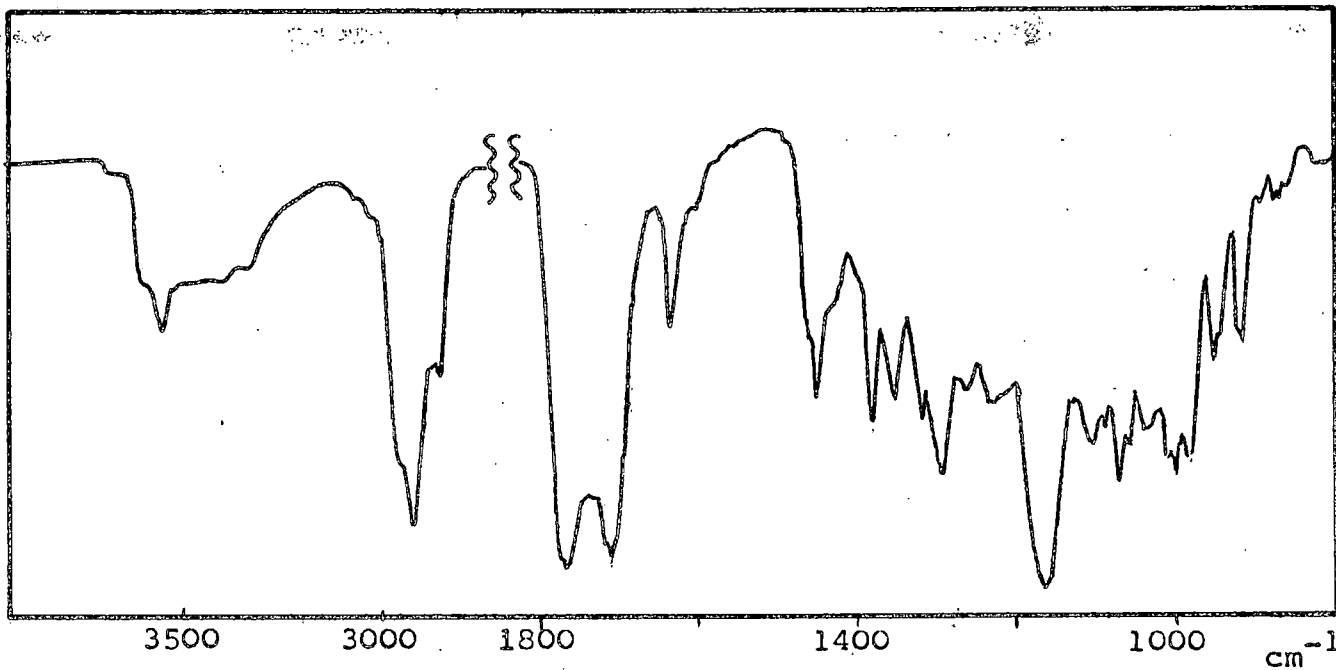
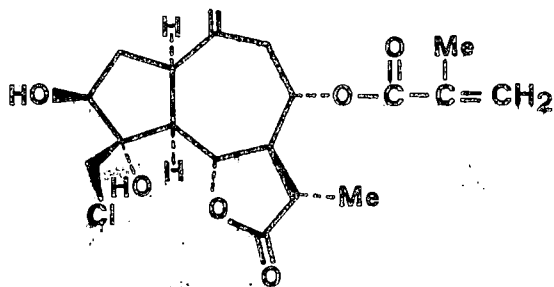


FIGURA 3

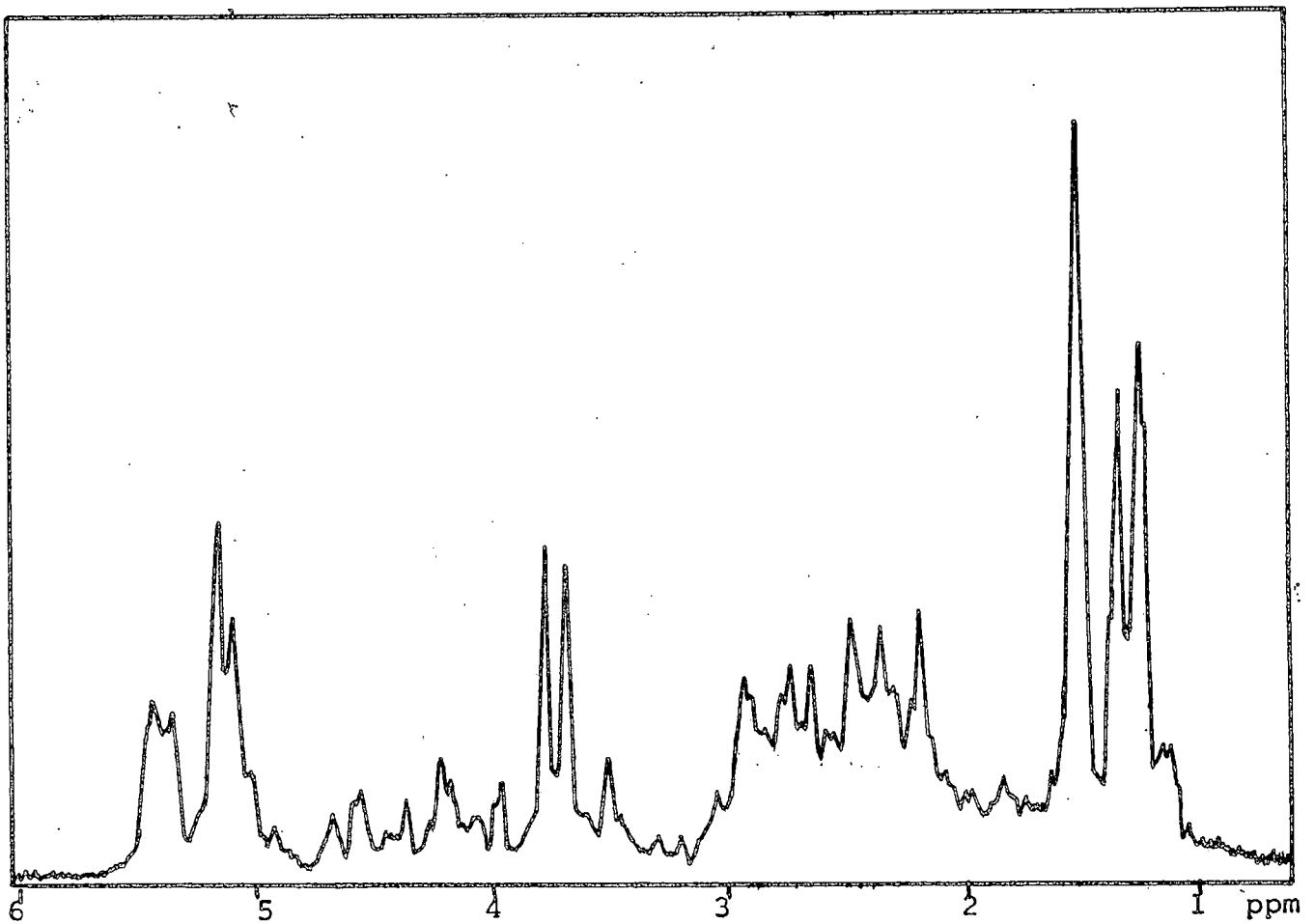
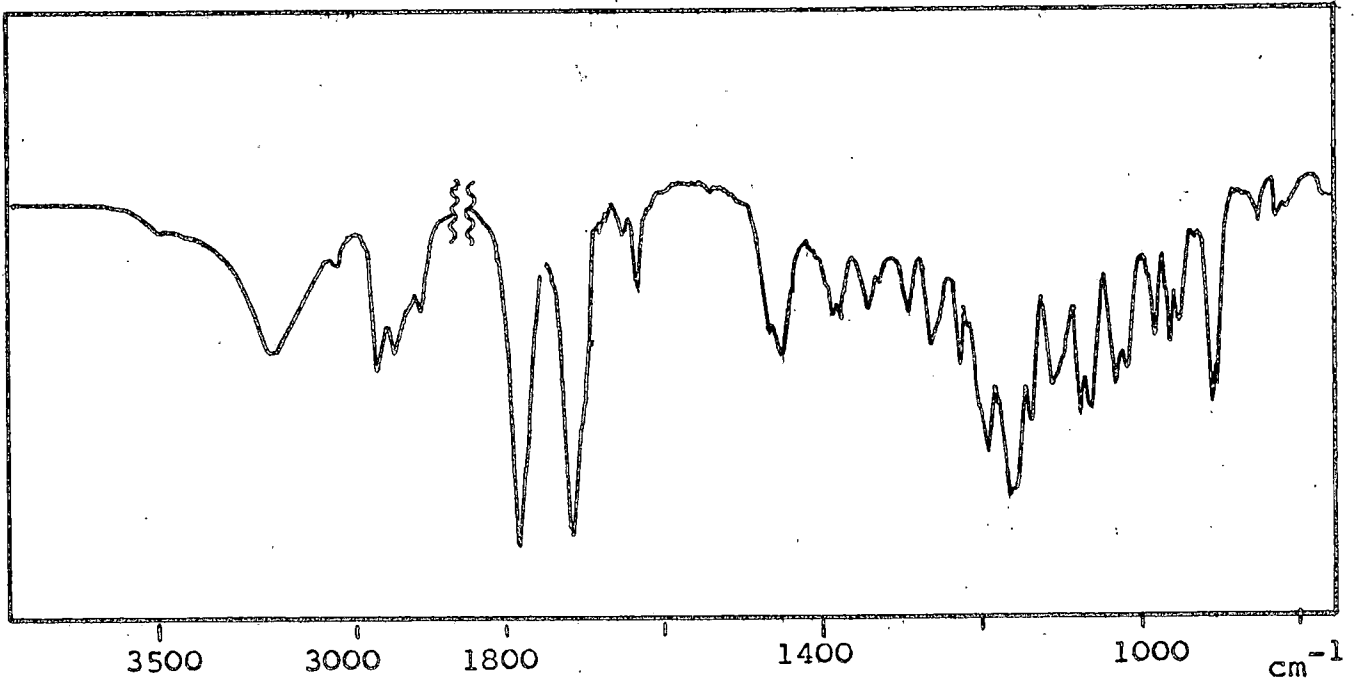
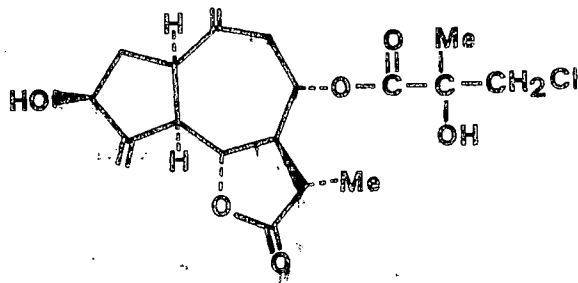


FIGURA 4

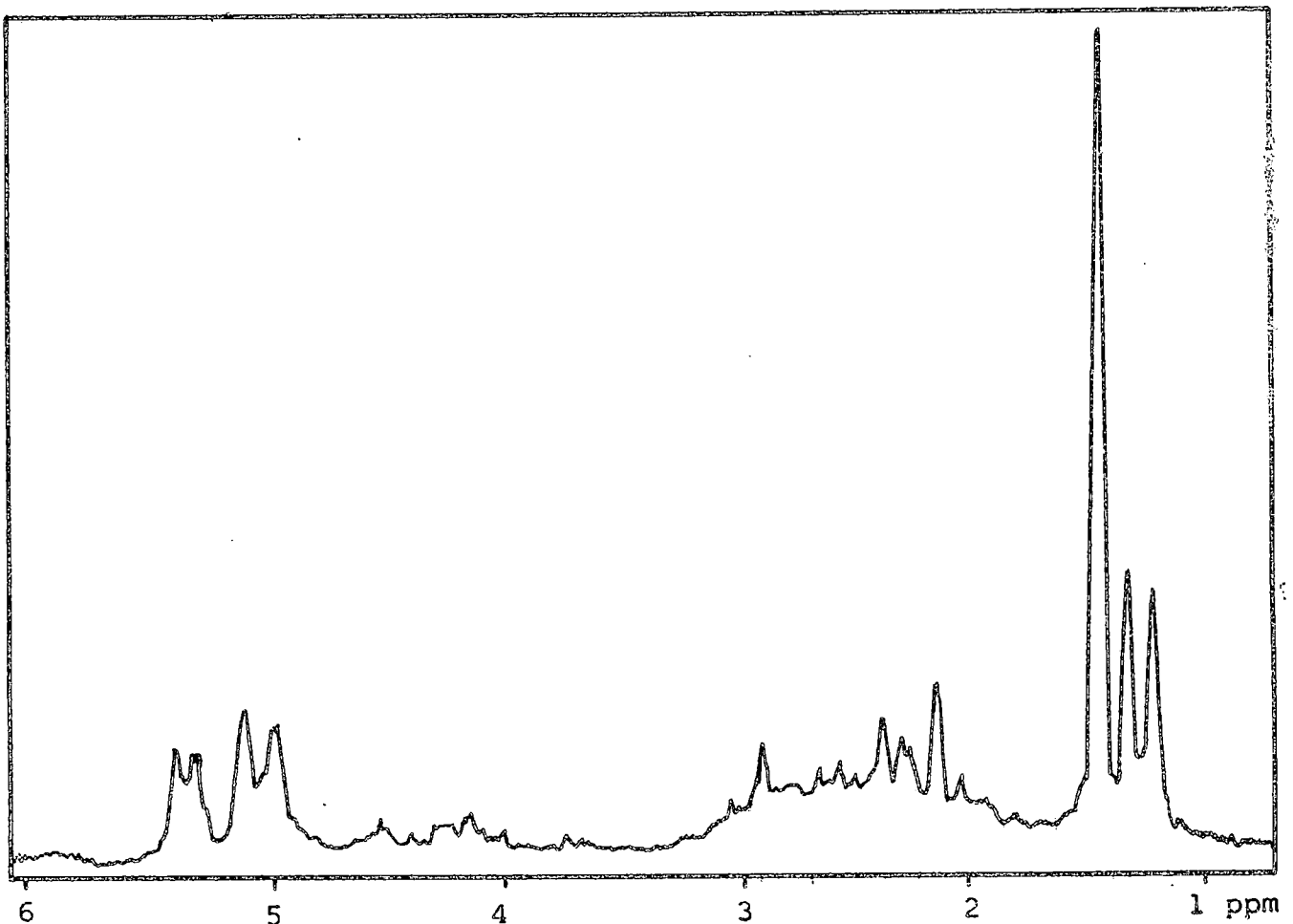
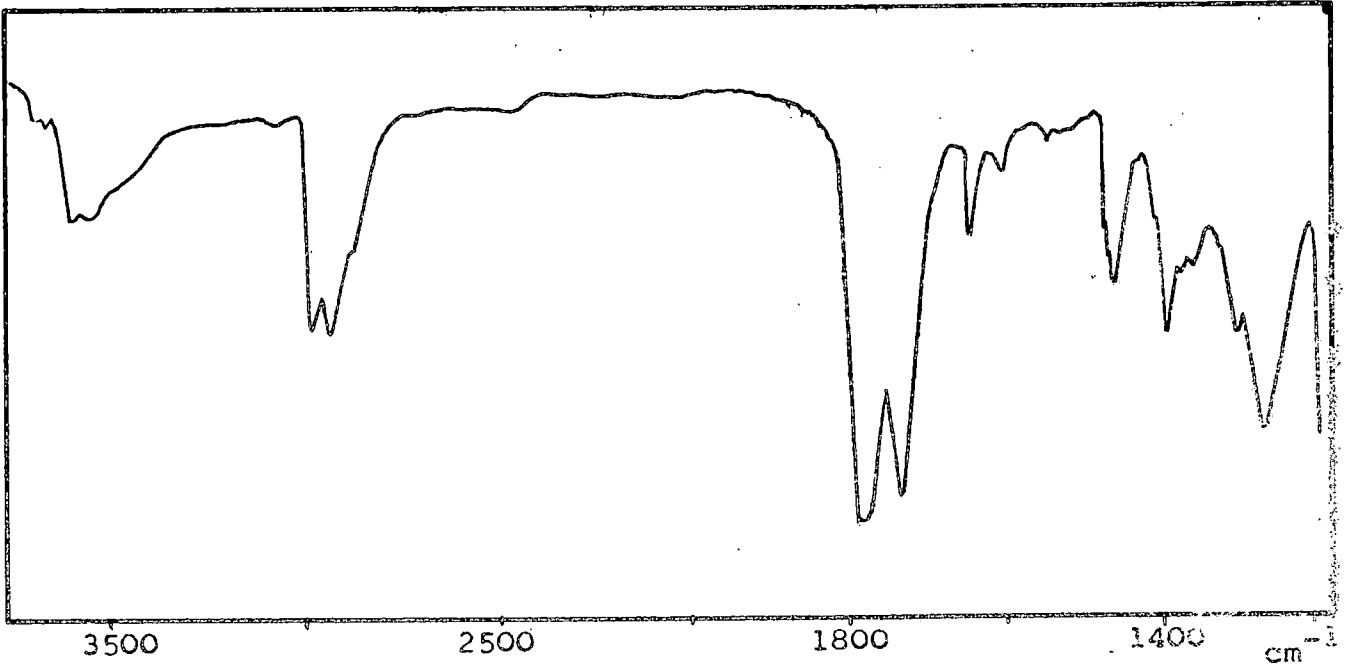
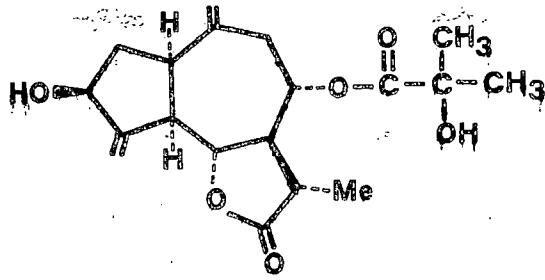


FIGURA 5

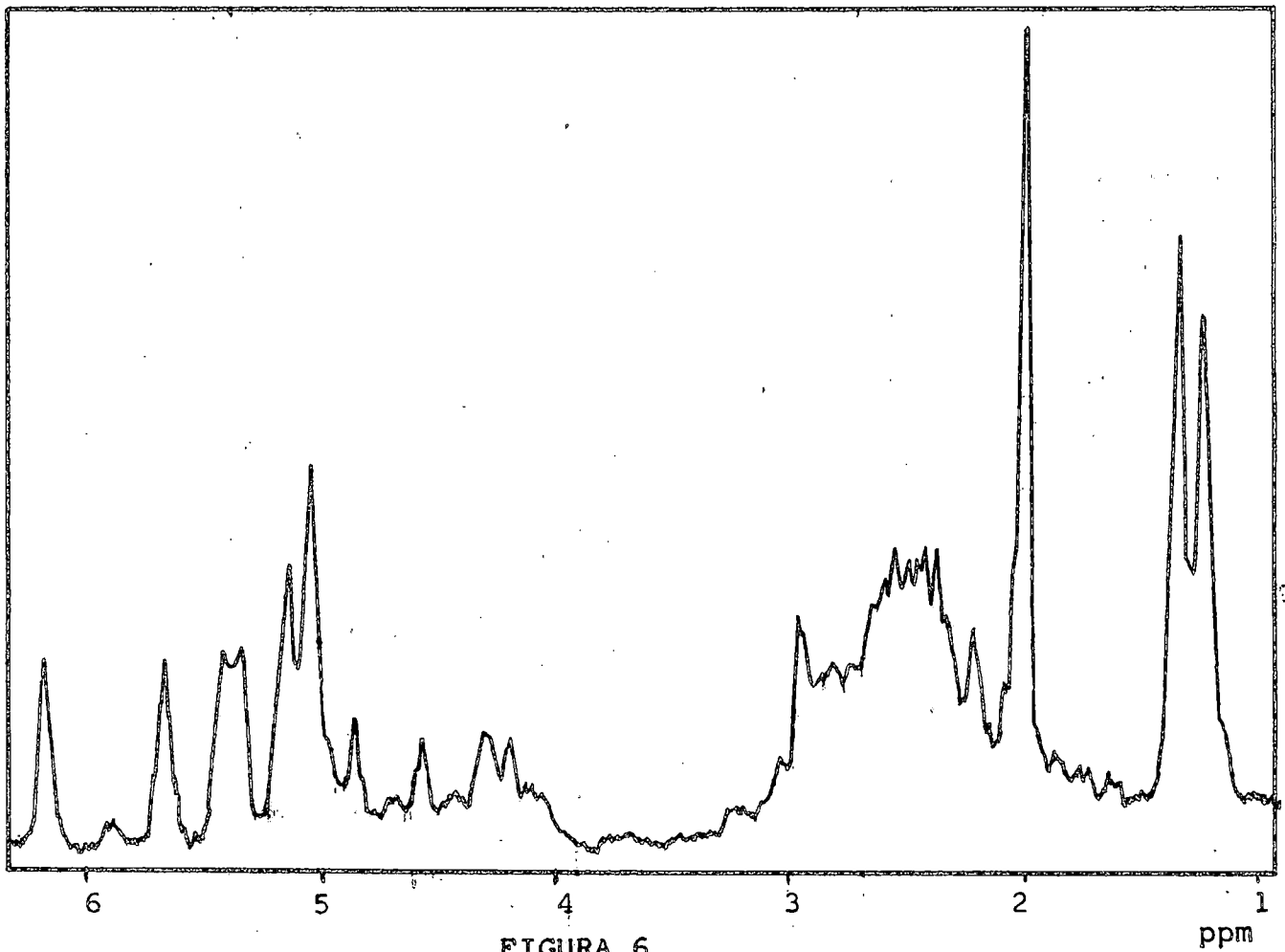
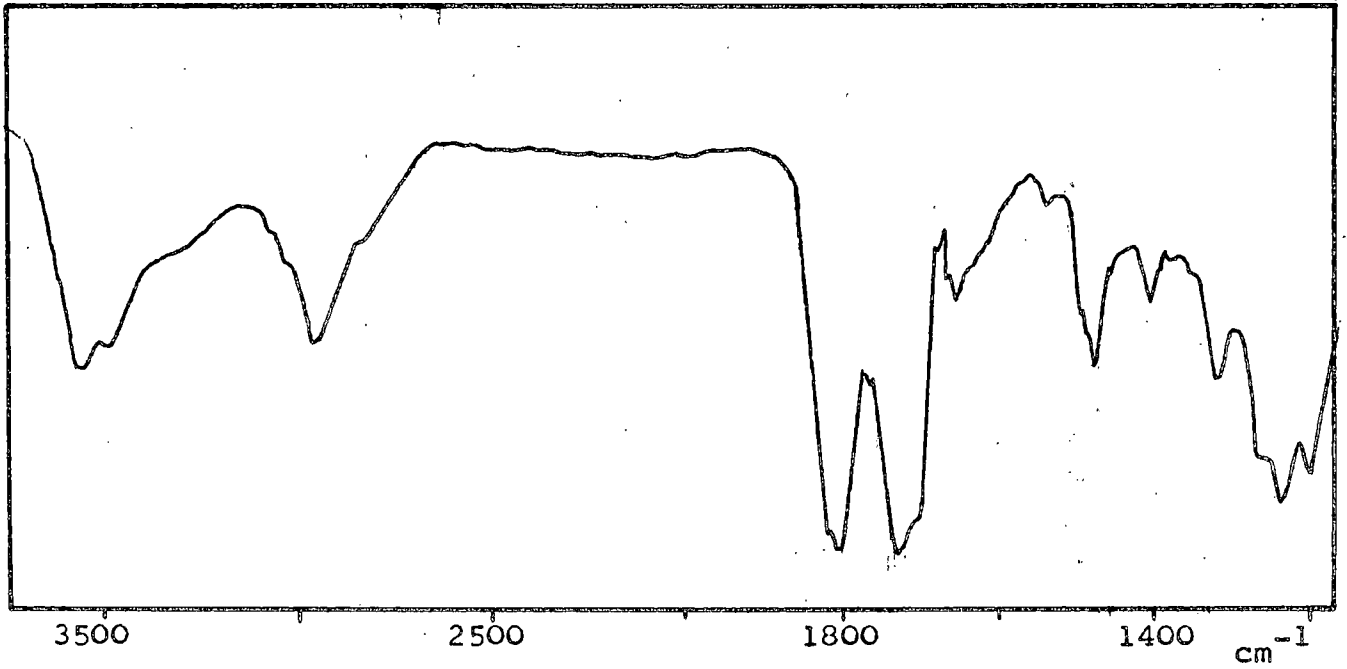
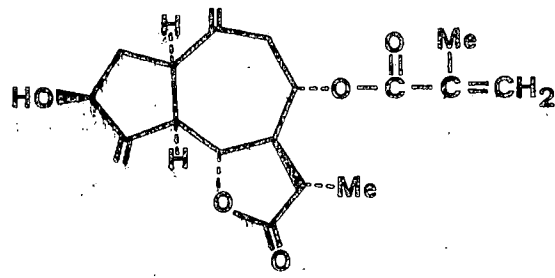


FIGURA 6

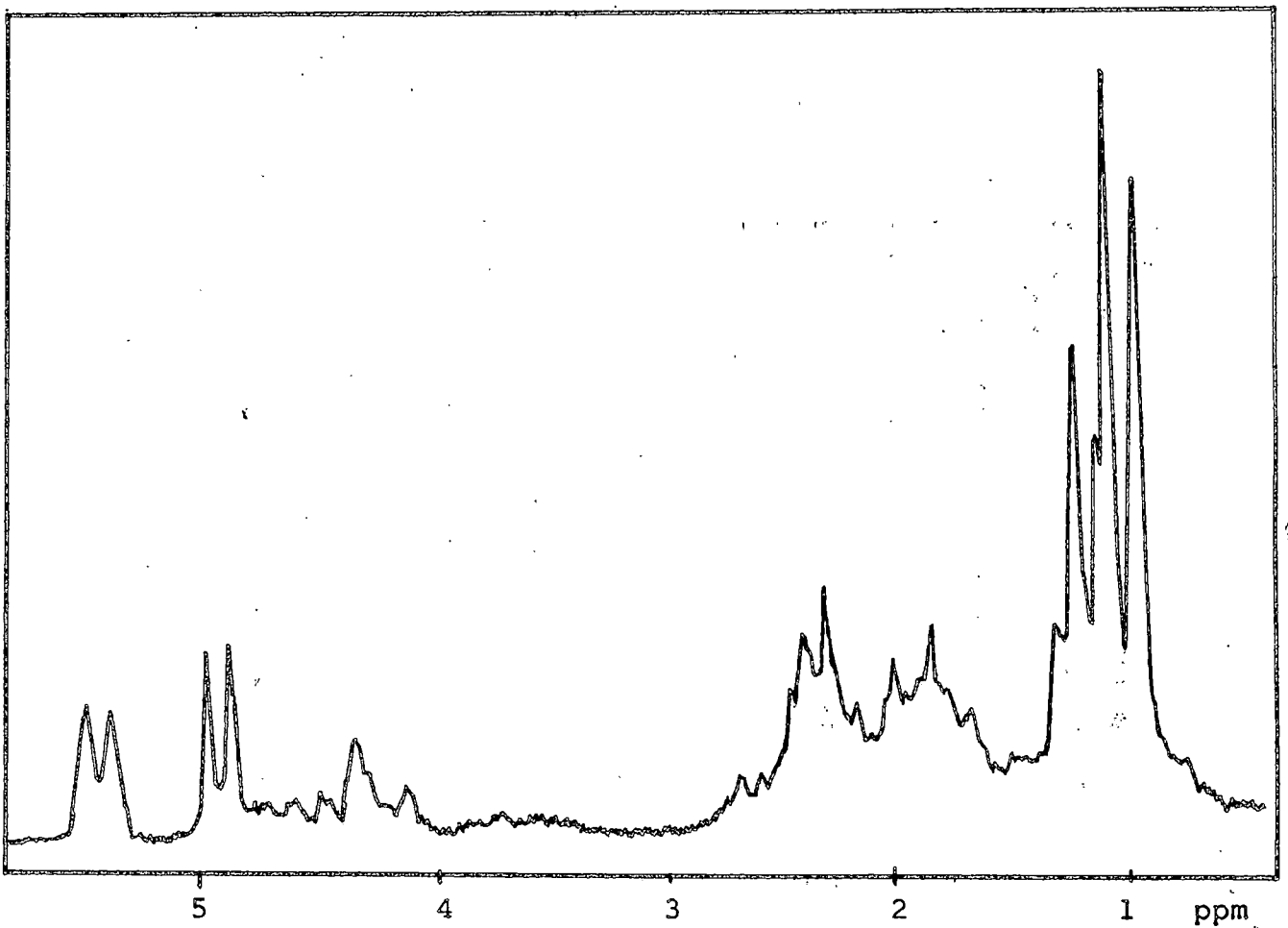
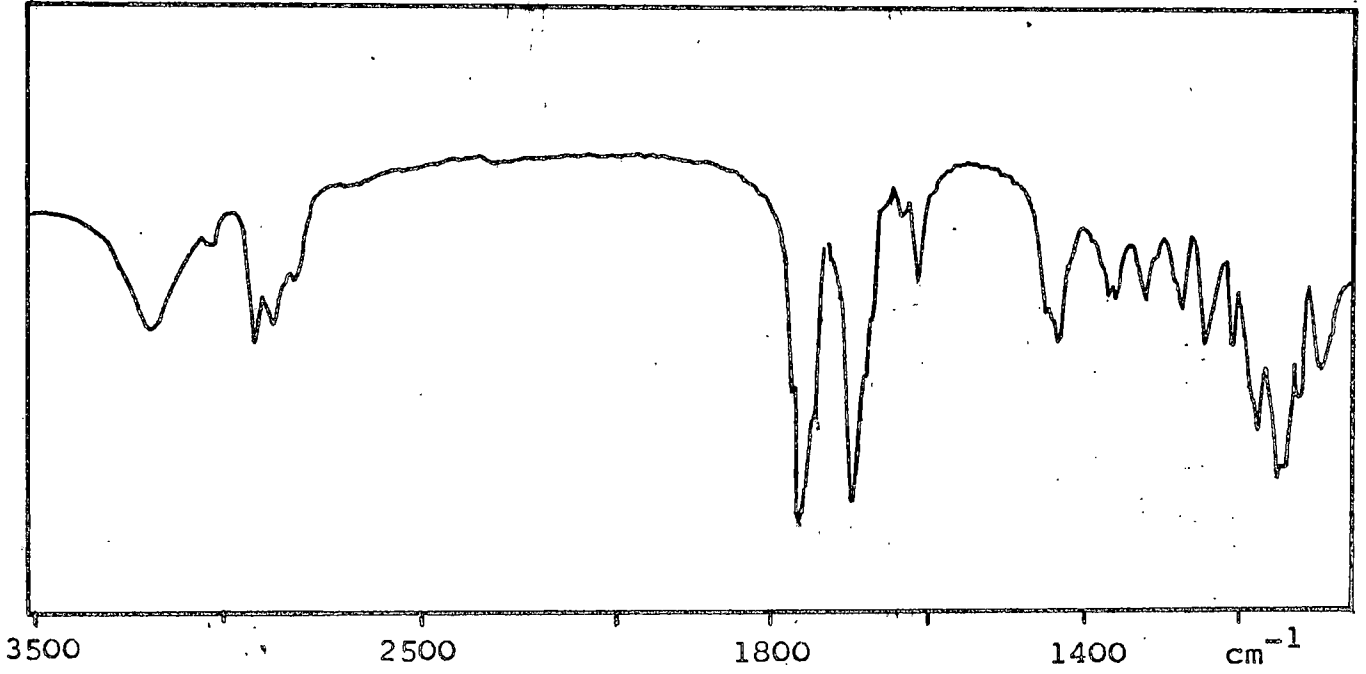
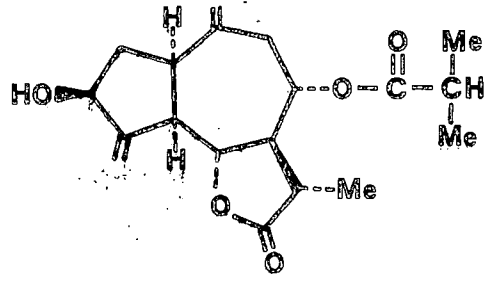


FIGURA 7

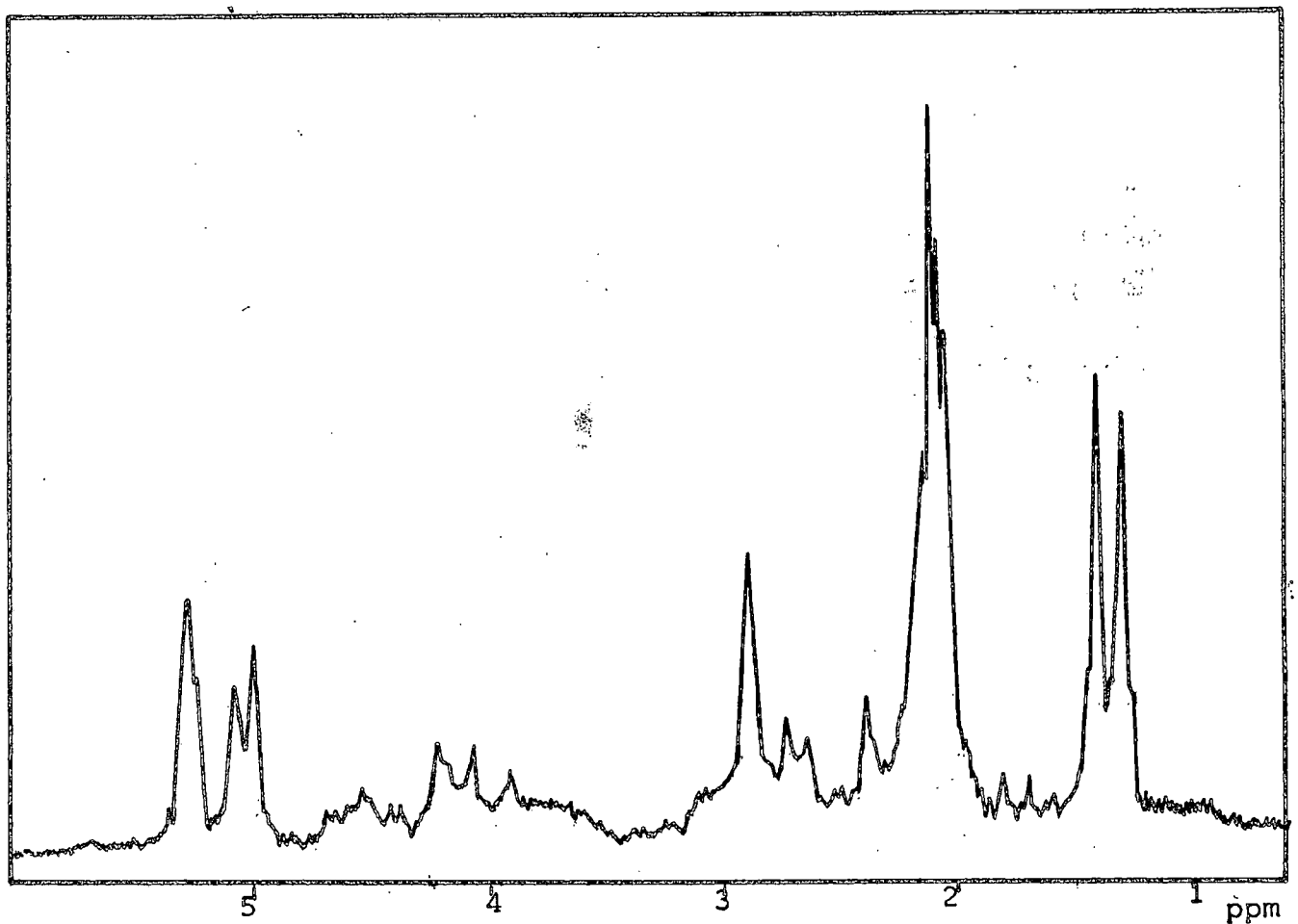
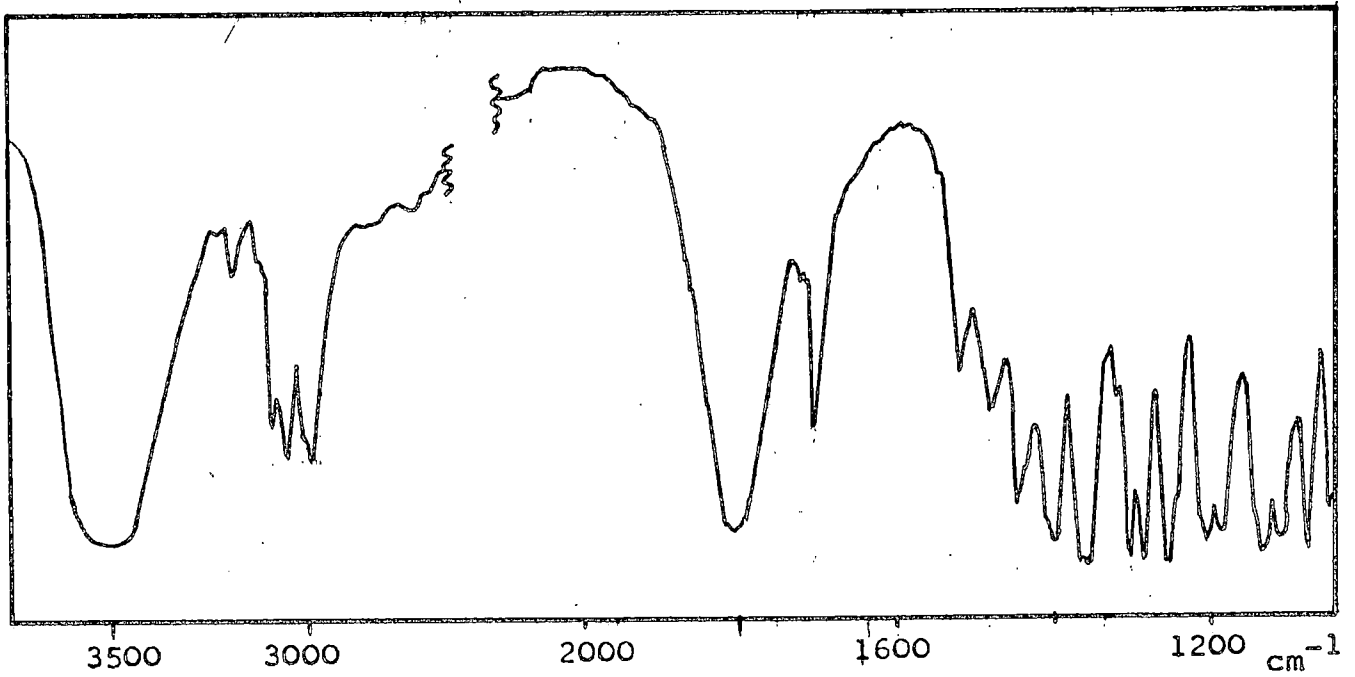
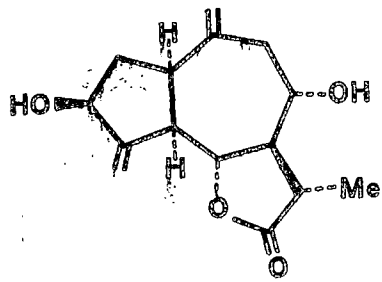


FIGURA 8

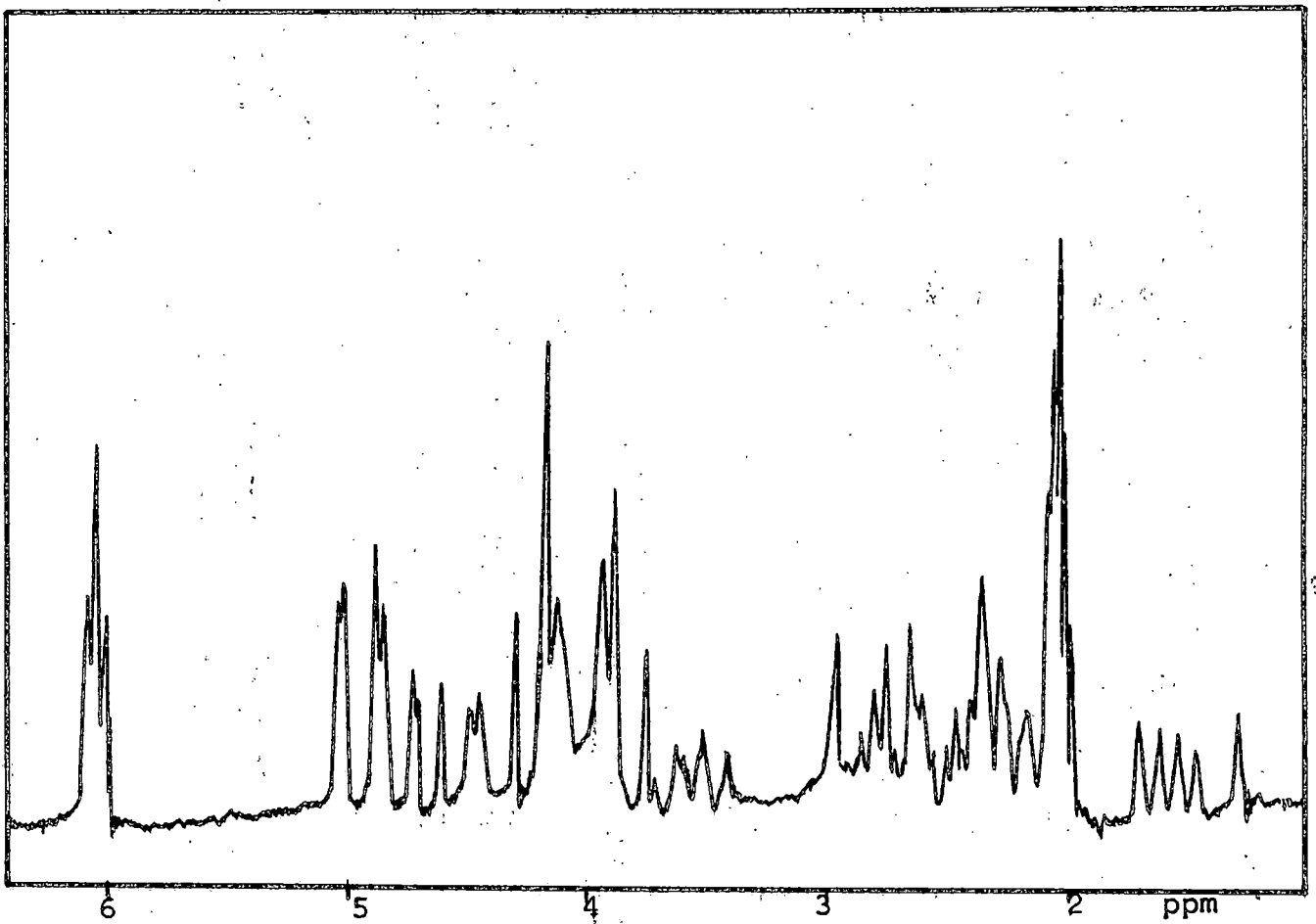
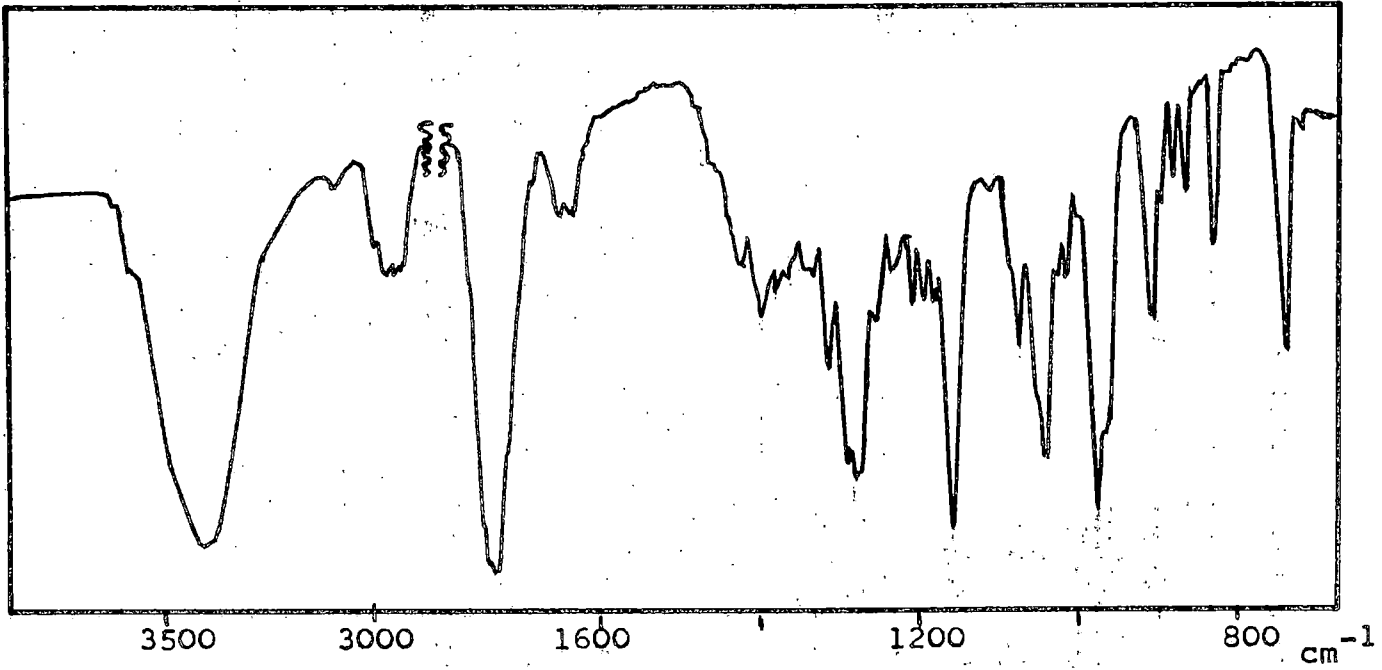
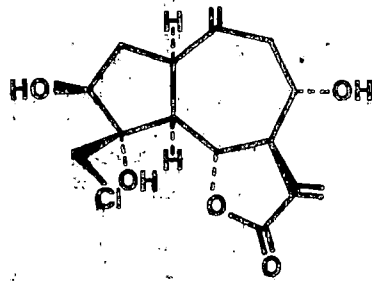


FIGURA 10

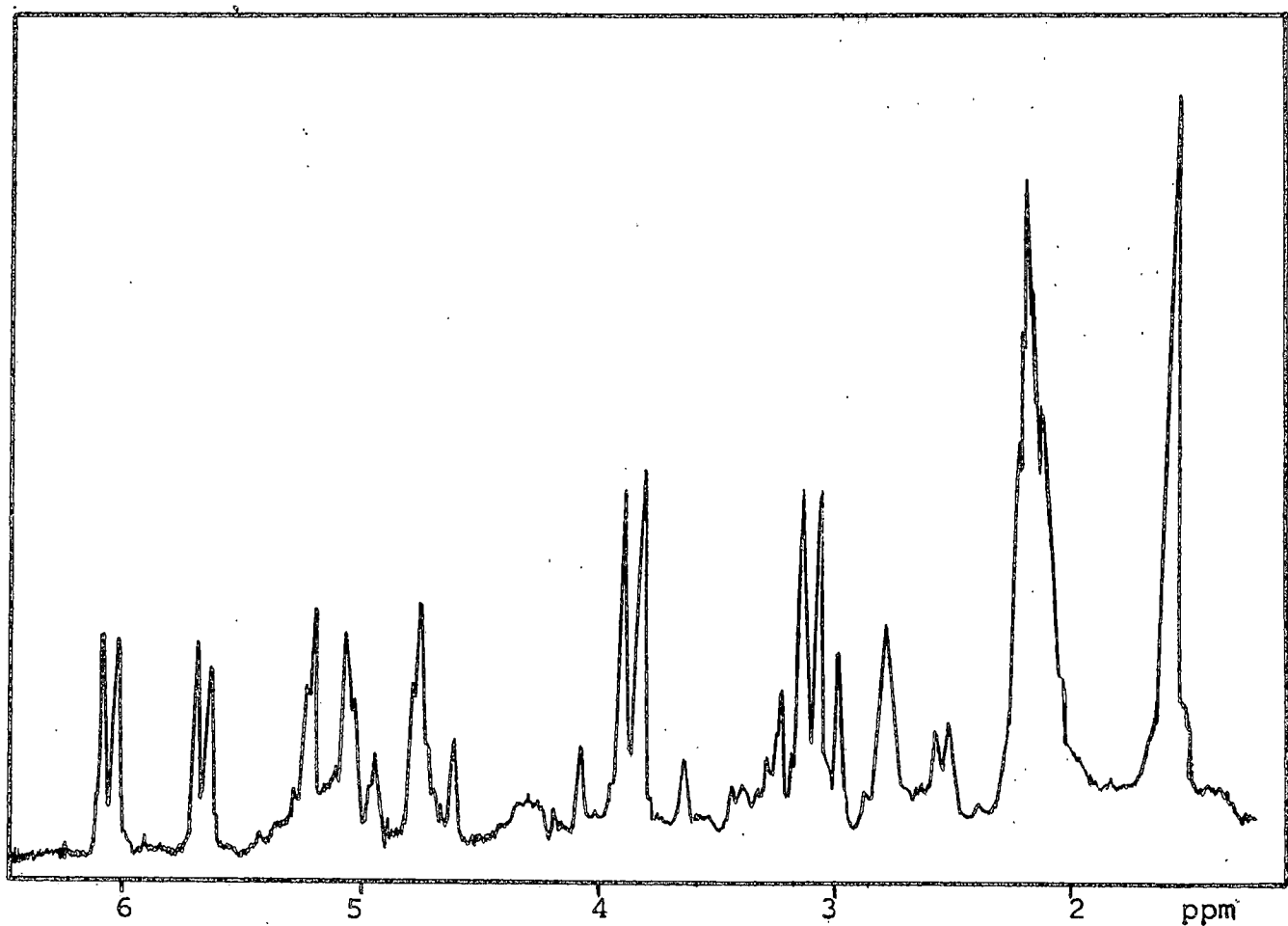
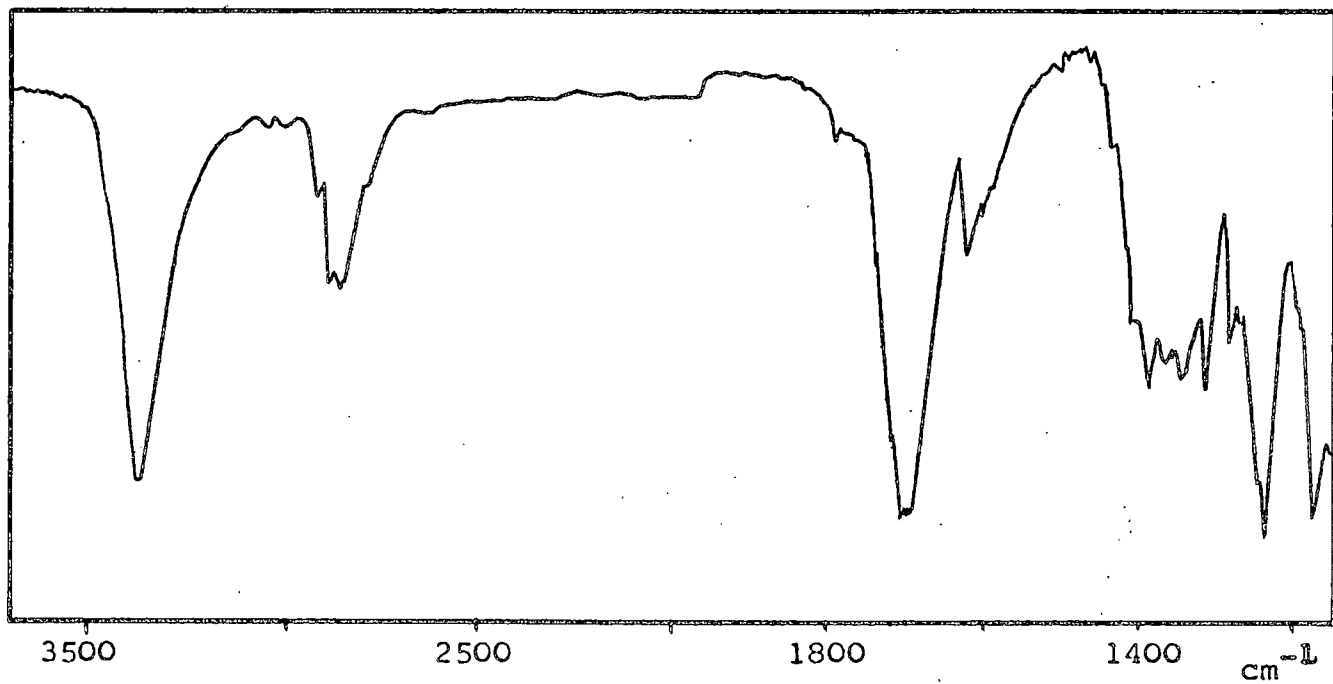
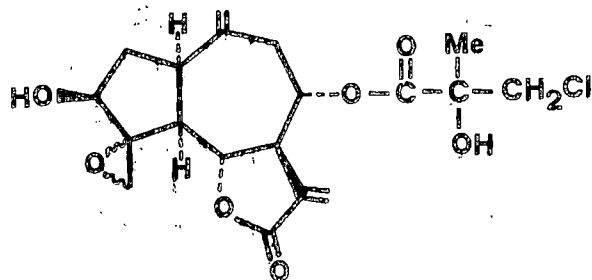


FIGURA 11

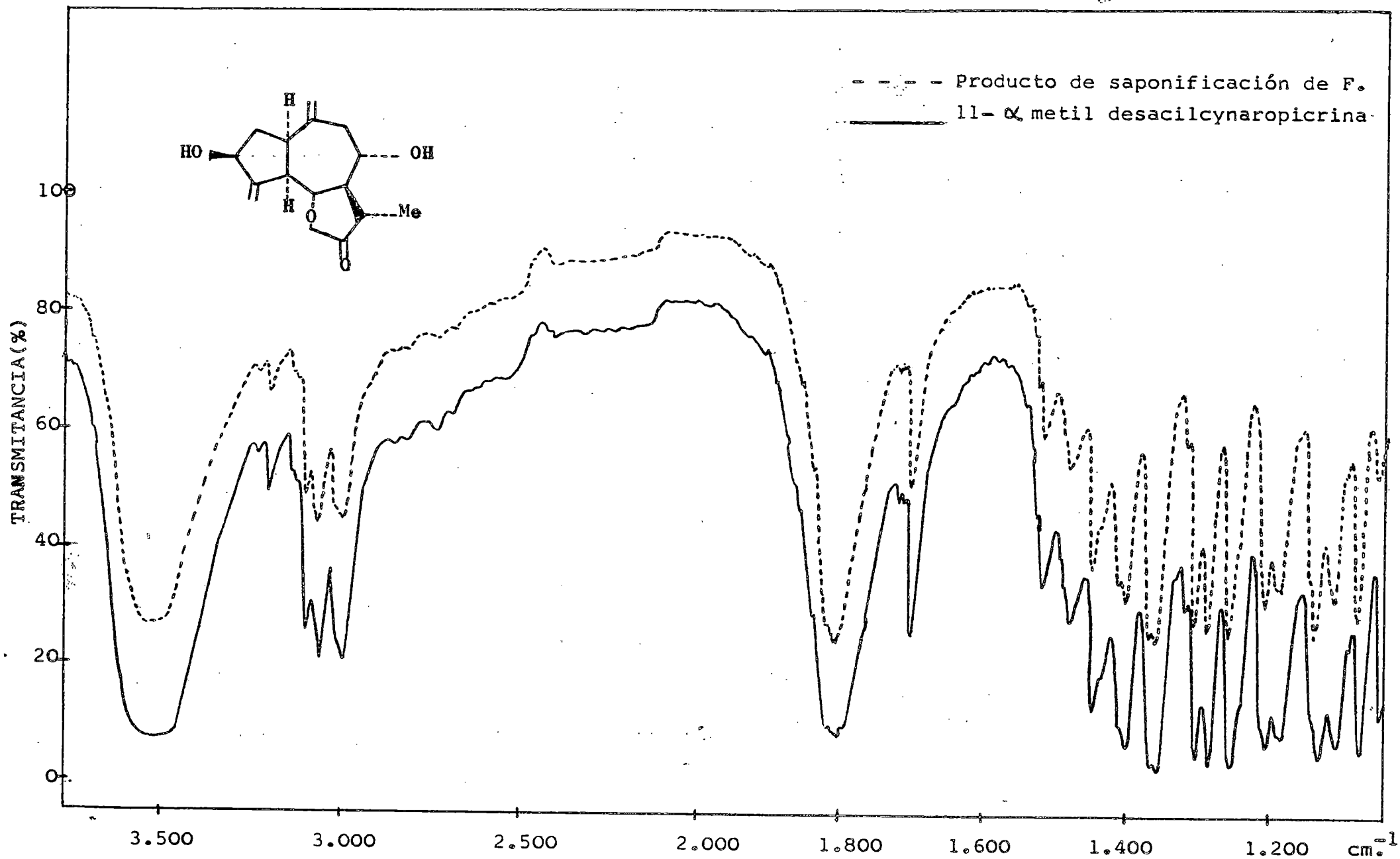


FIGURA 9

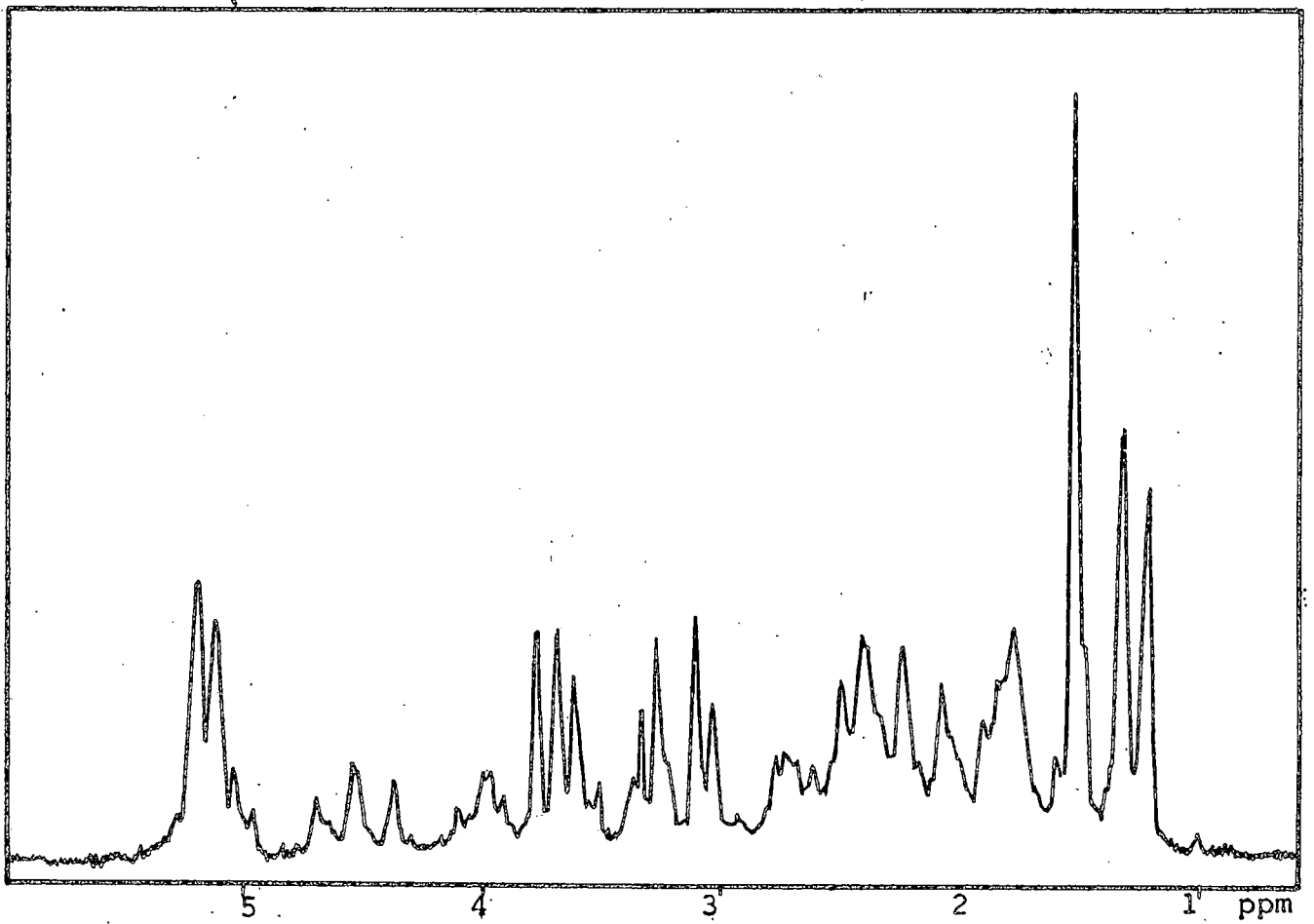
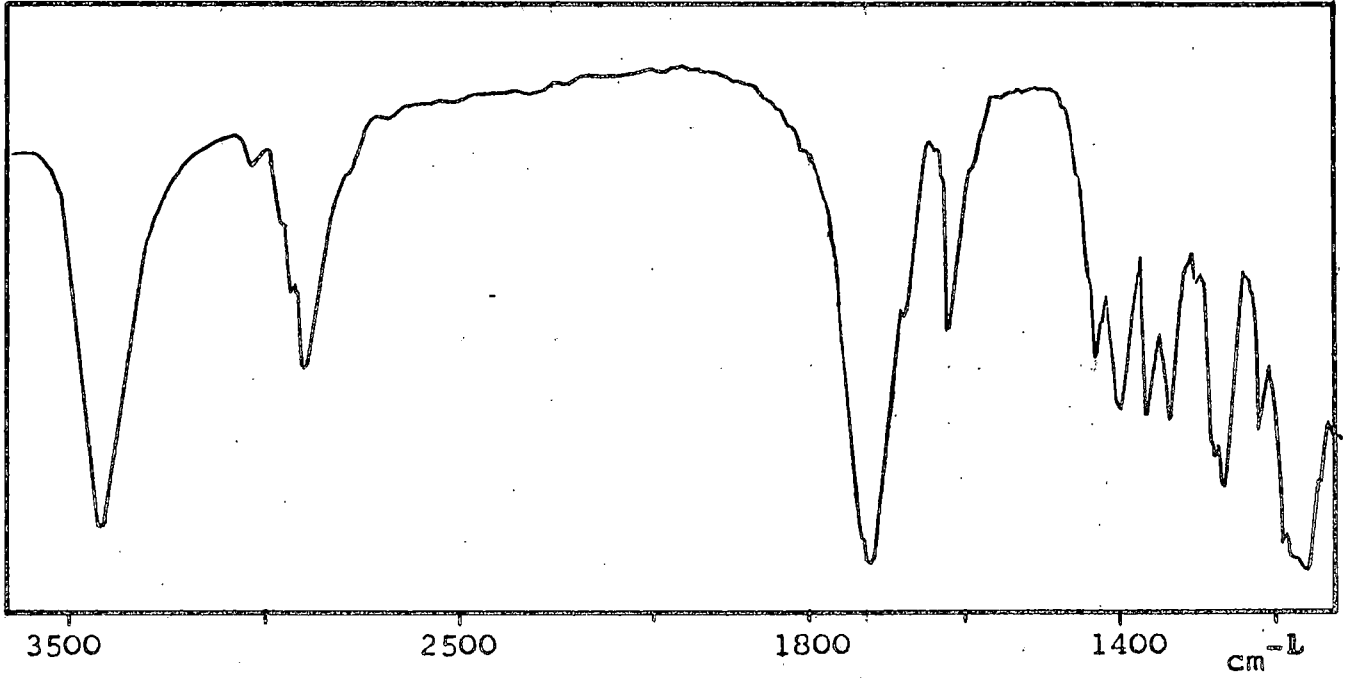
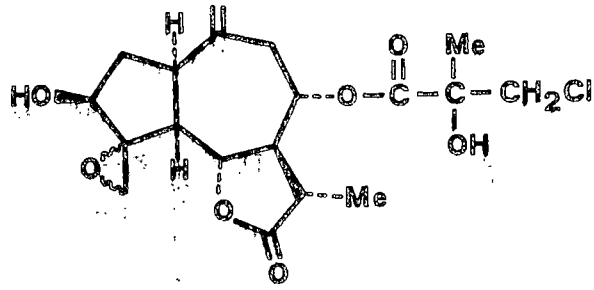


FIGURA 12

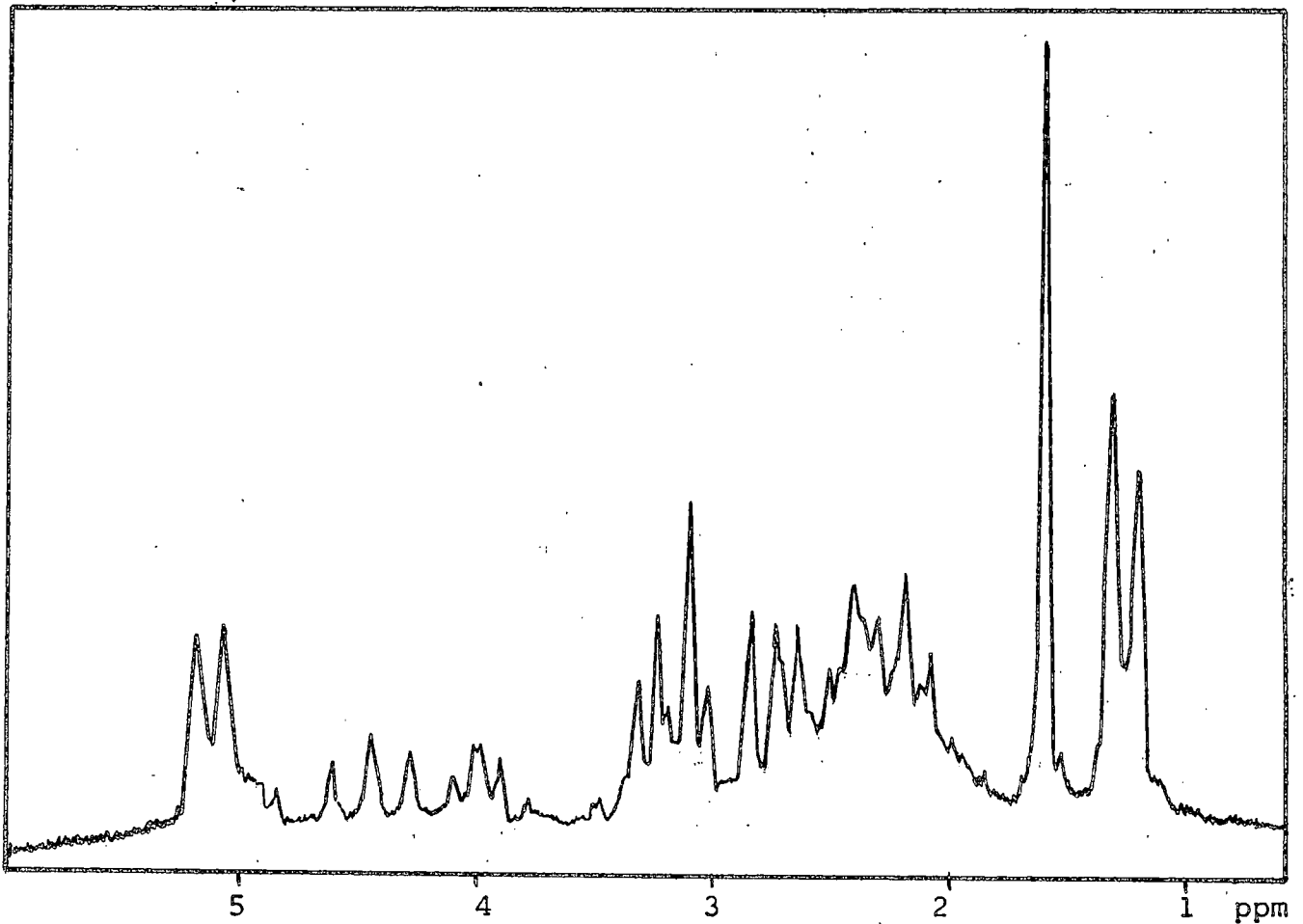
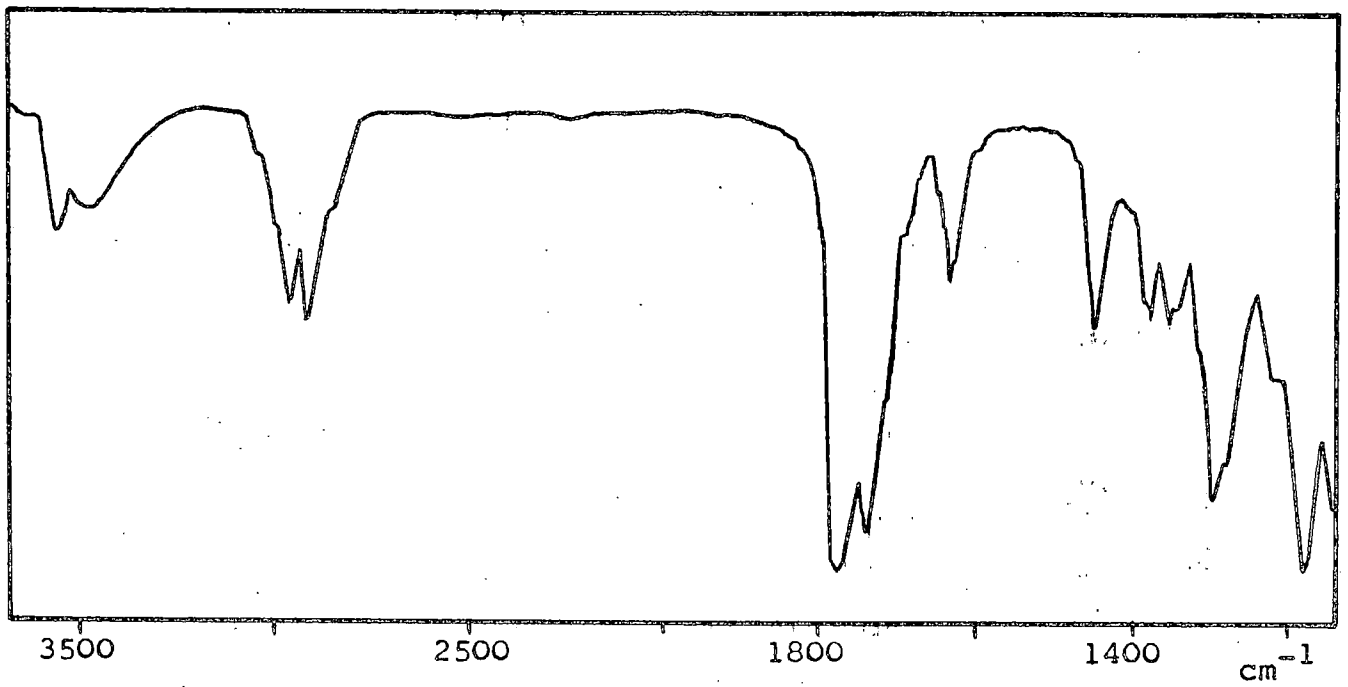
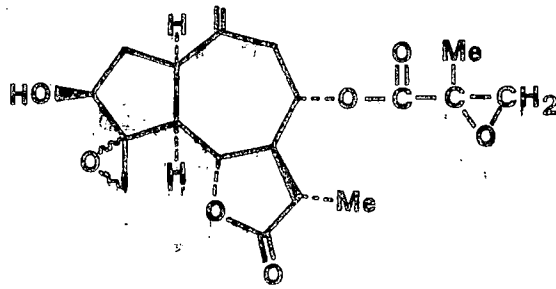
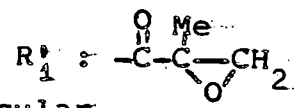
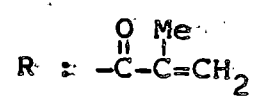
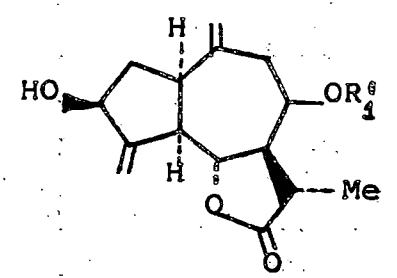
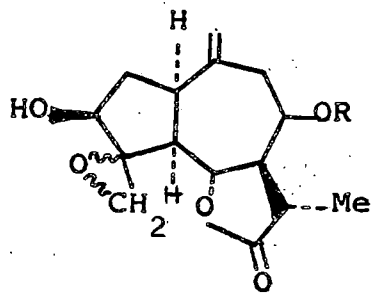


FIGURA 13



Mezcla Equimolecular
de los Productos I y J

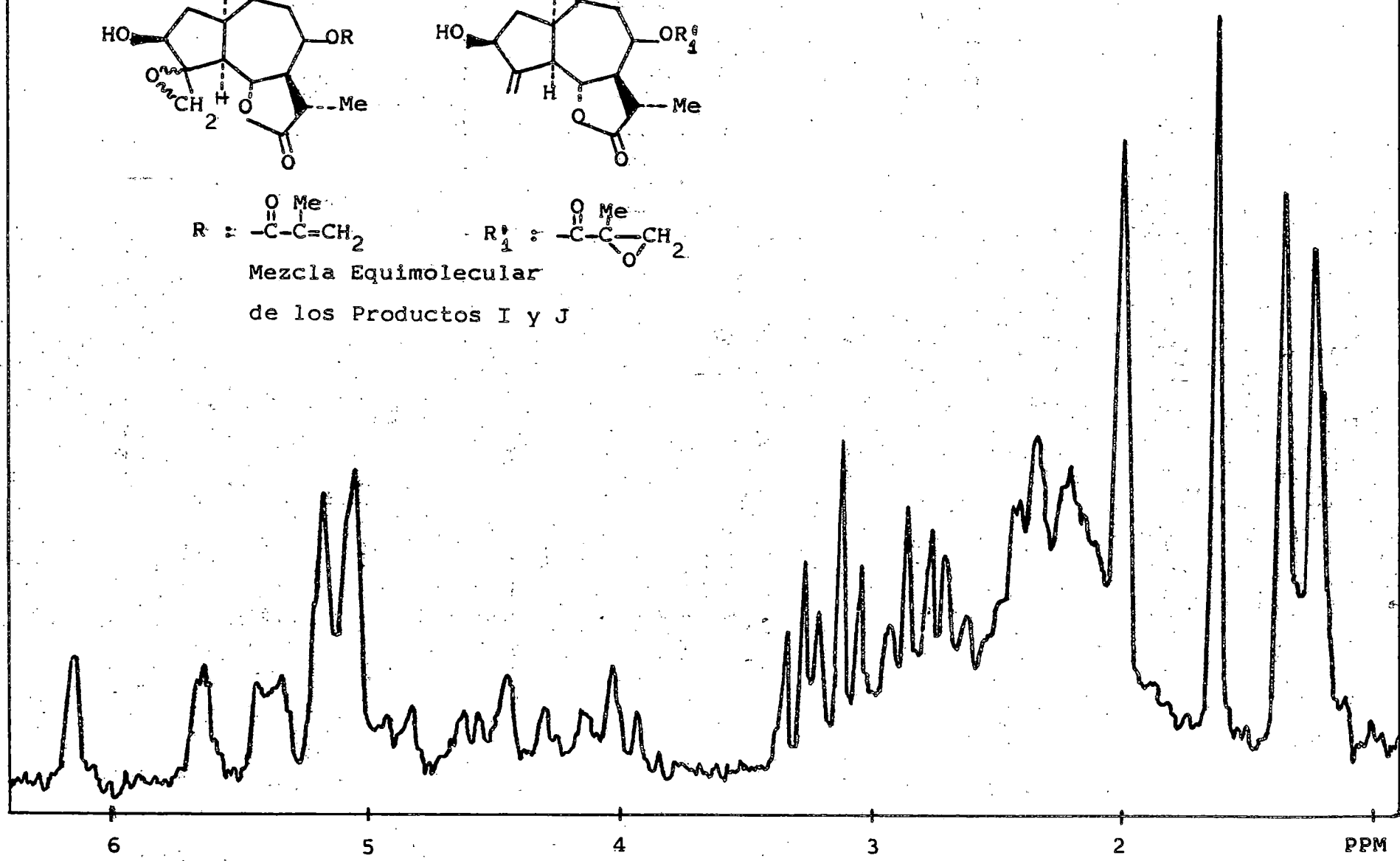


FIGURA 14.

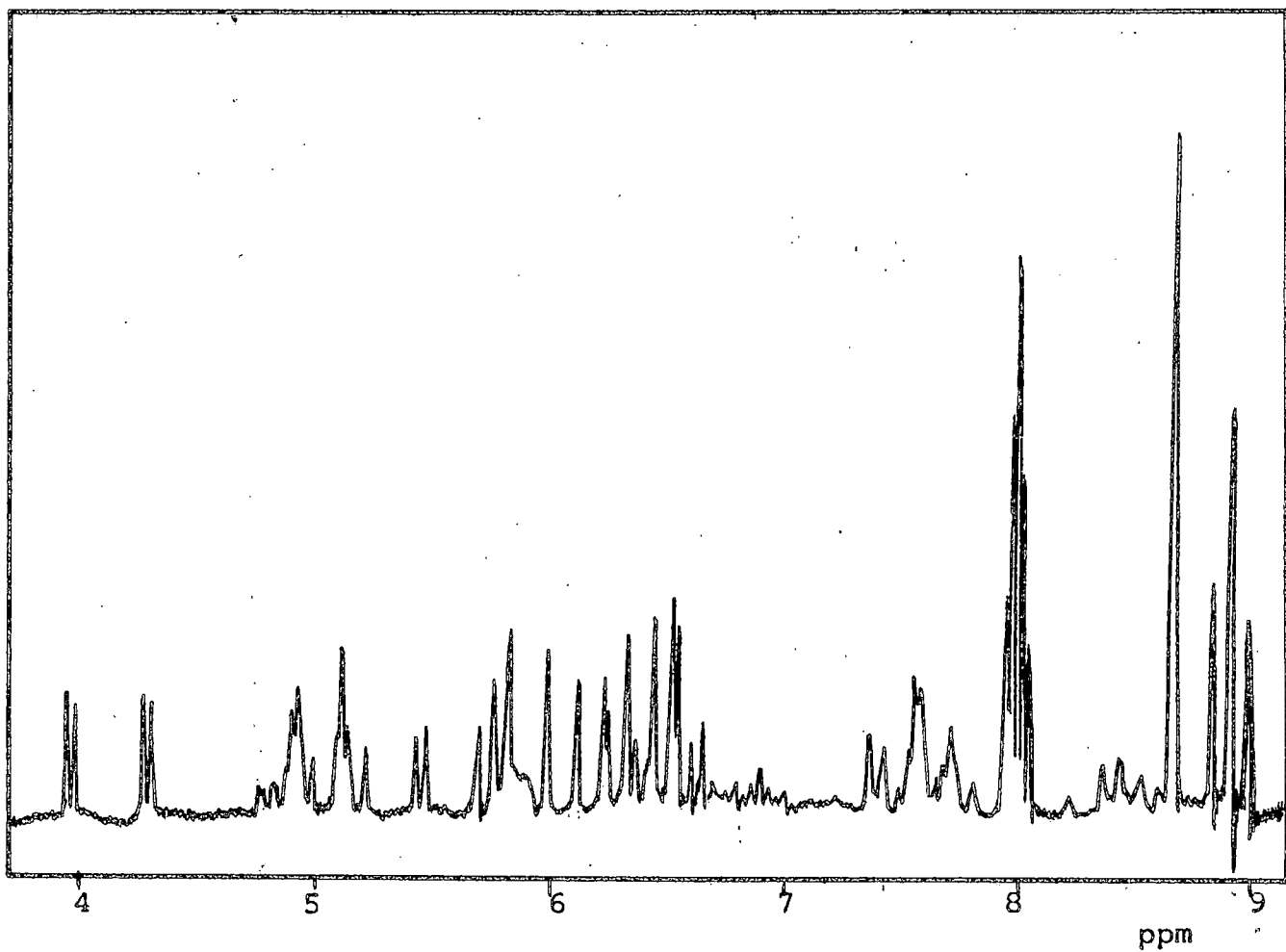
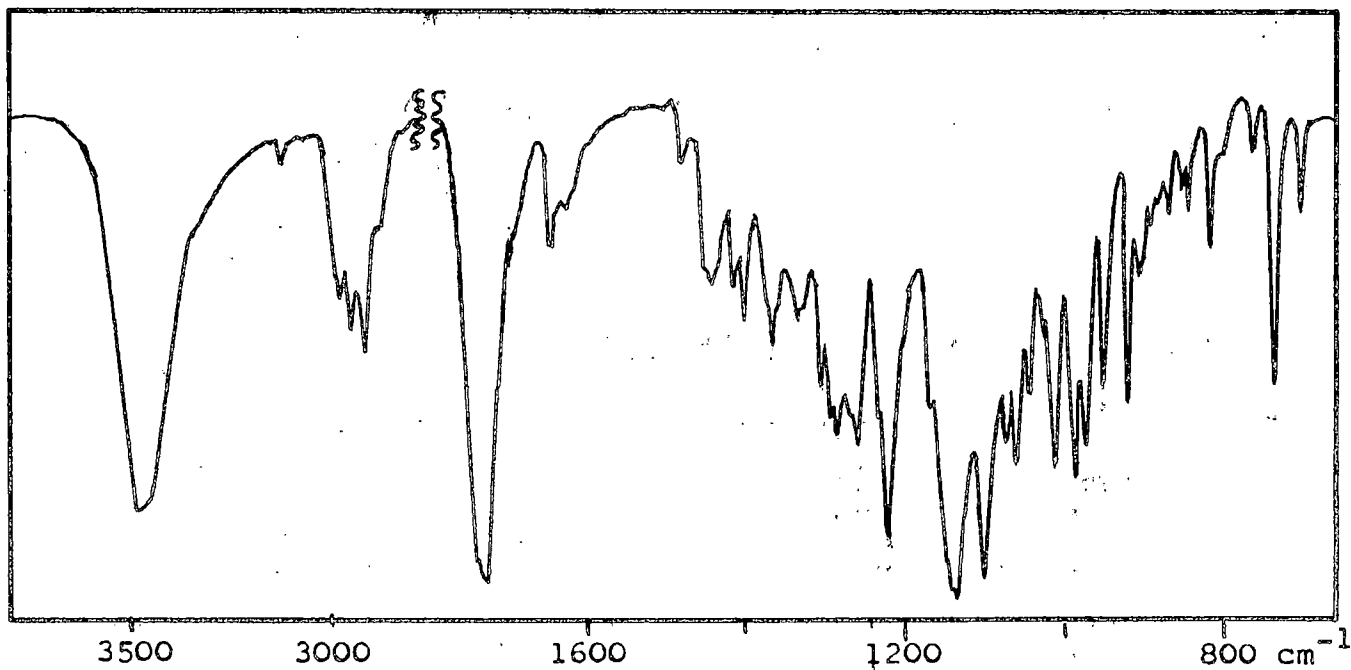
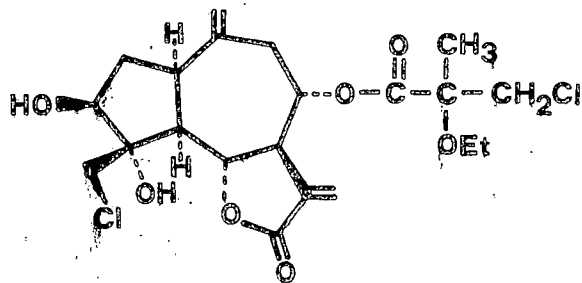


FIGURA 15

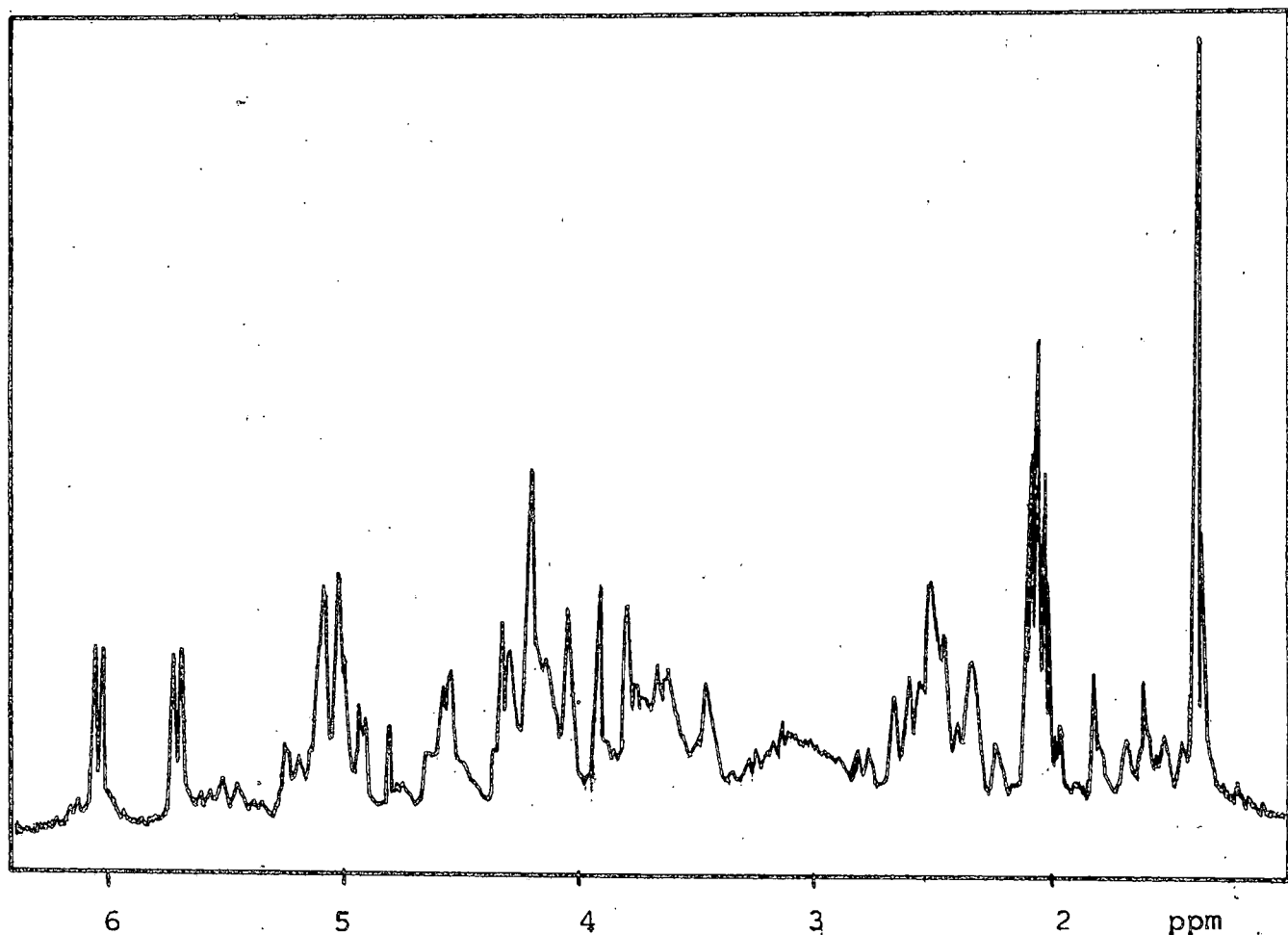
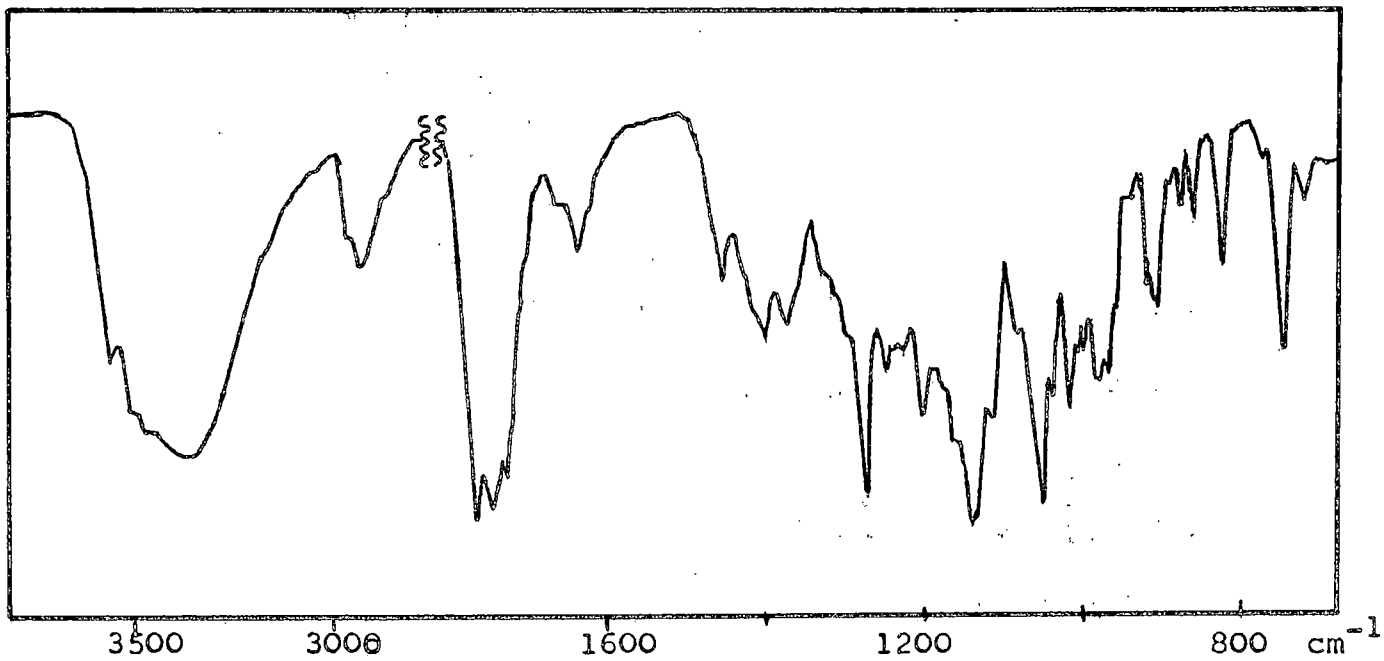
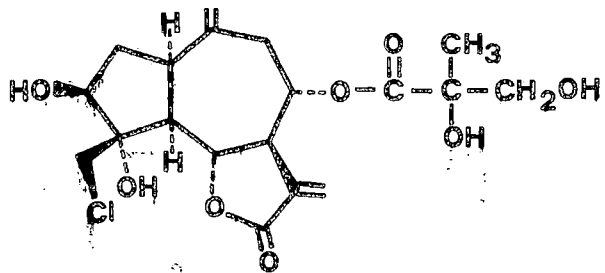


FIGURA 16

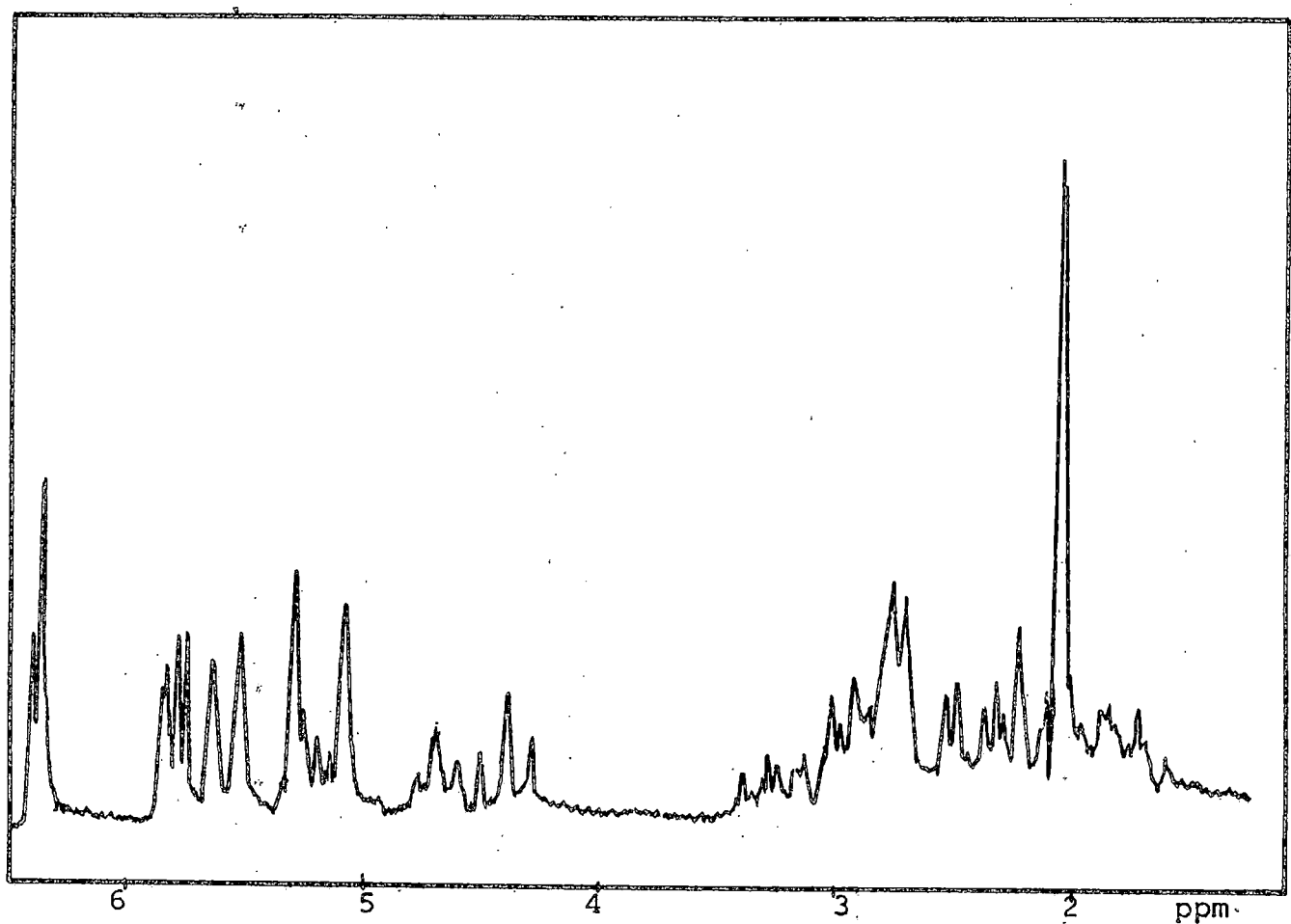
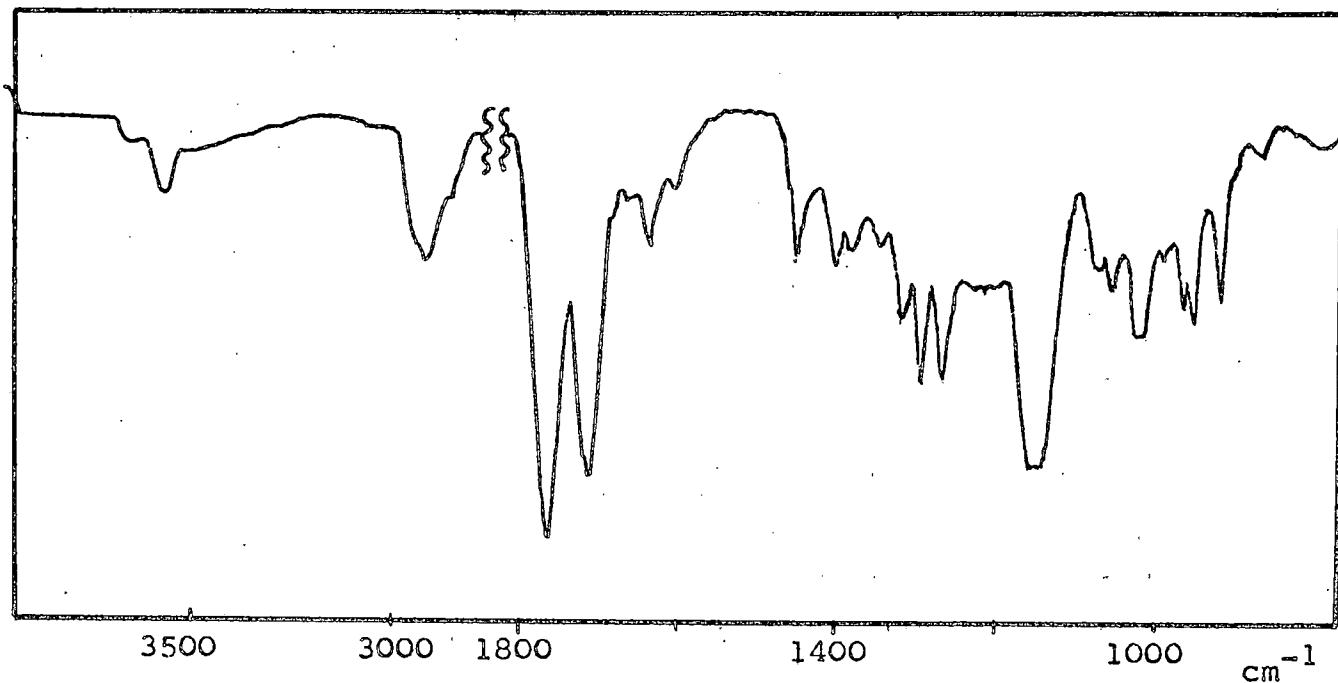
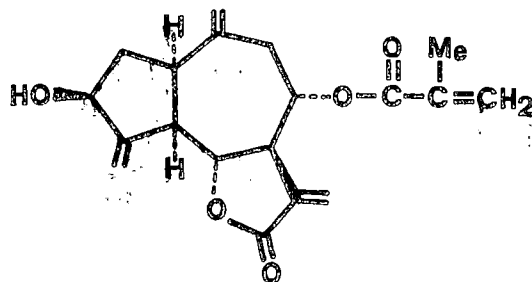


FIGURA 17

-200-

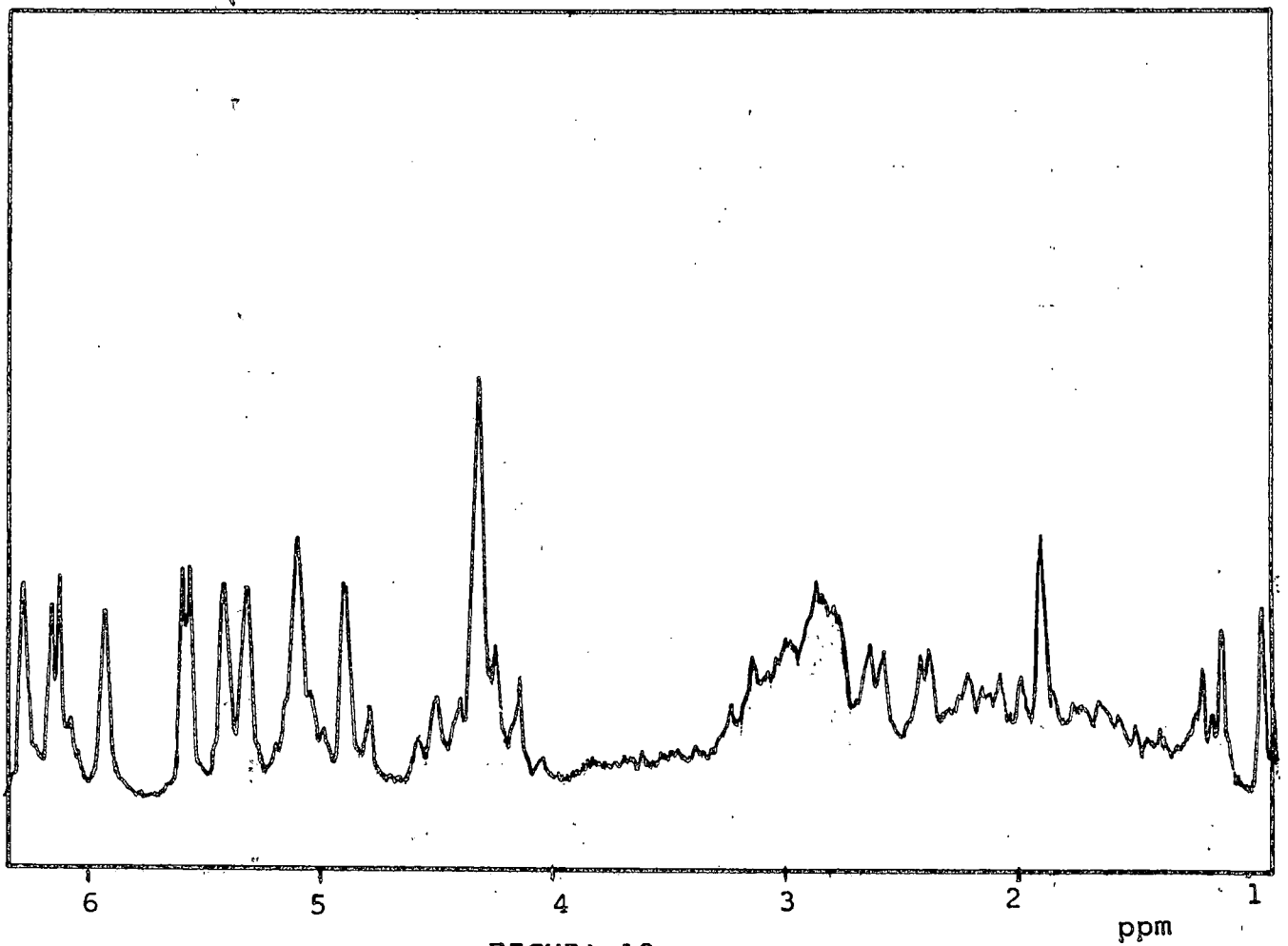
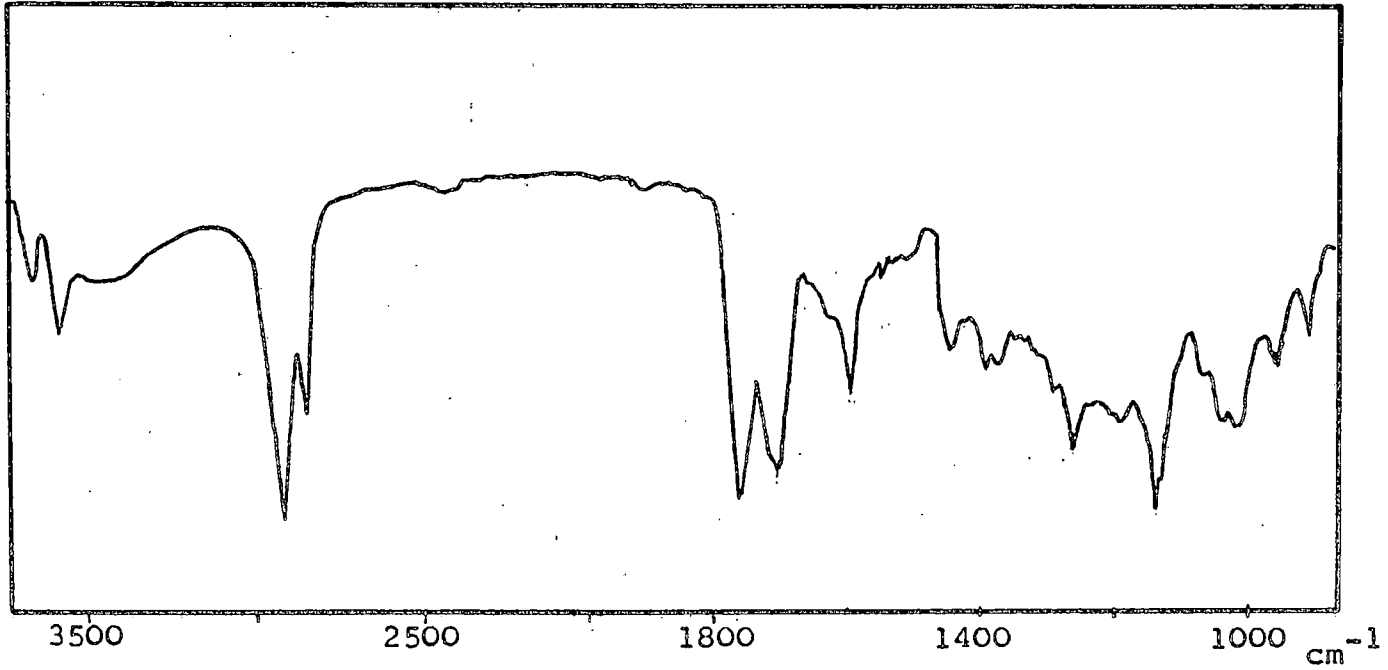
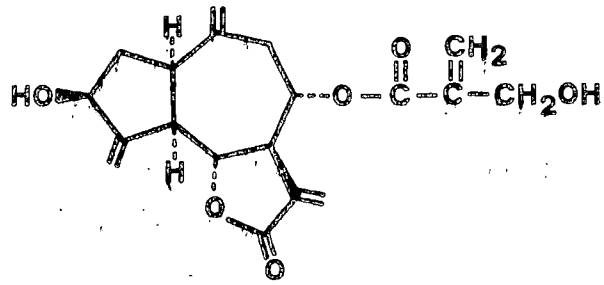


FIGURA 18

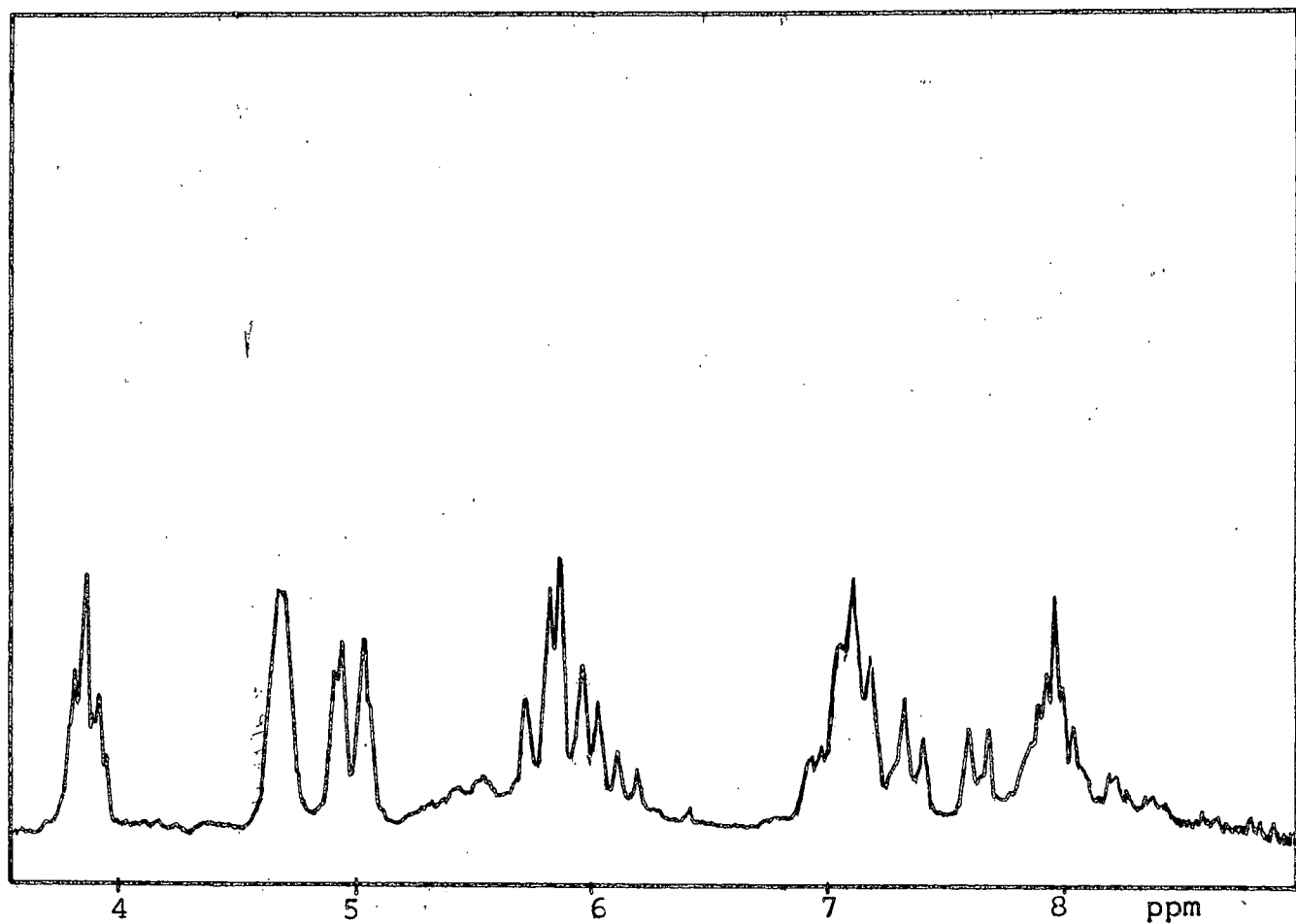
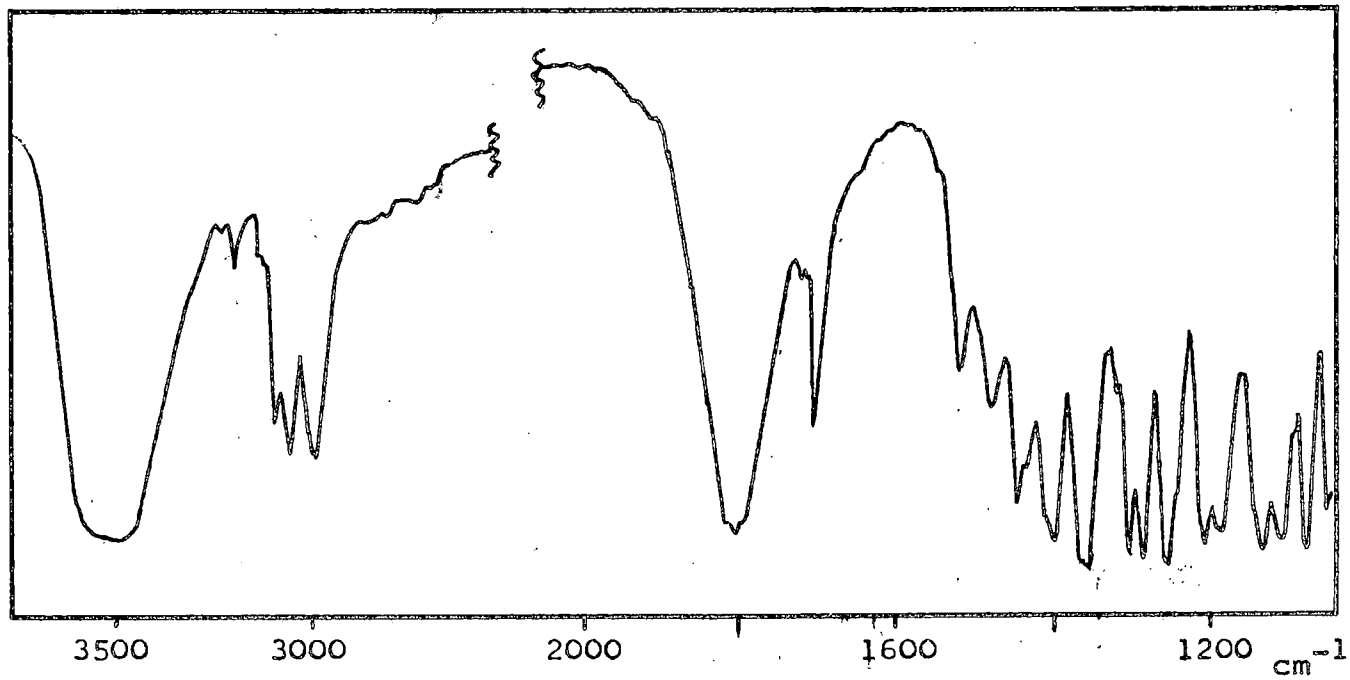
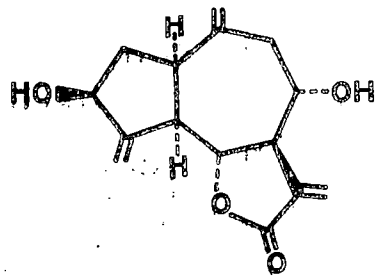


FIGURA 19

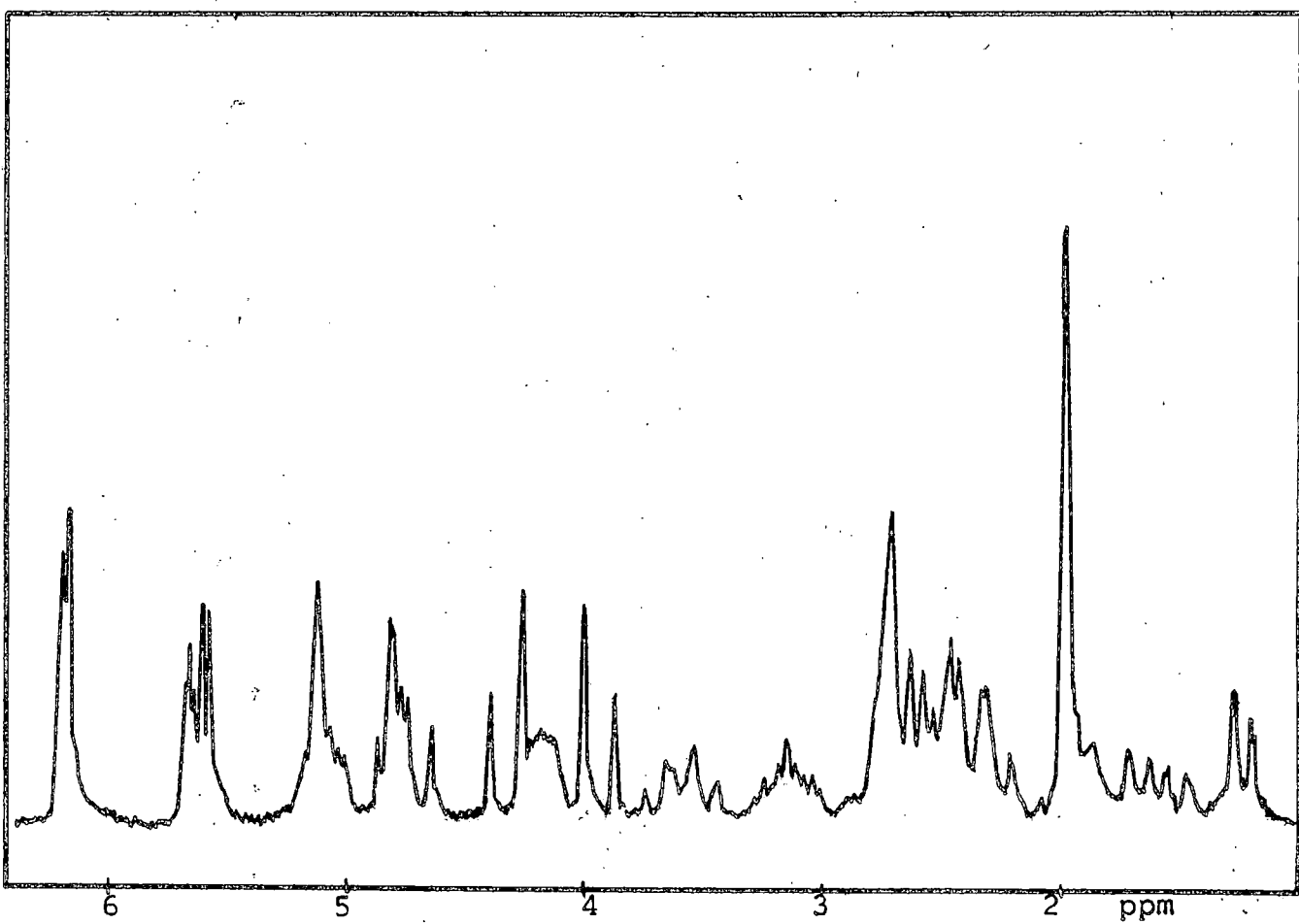
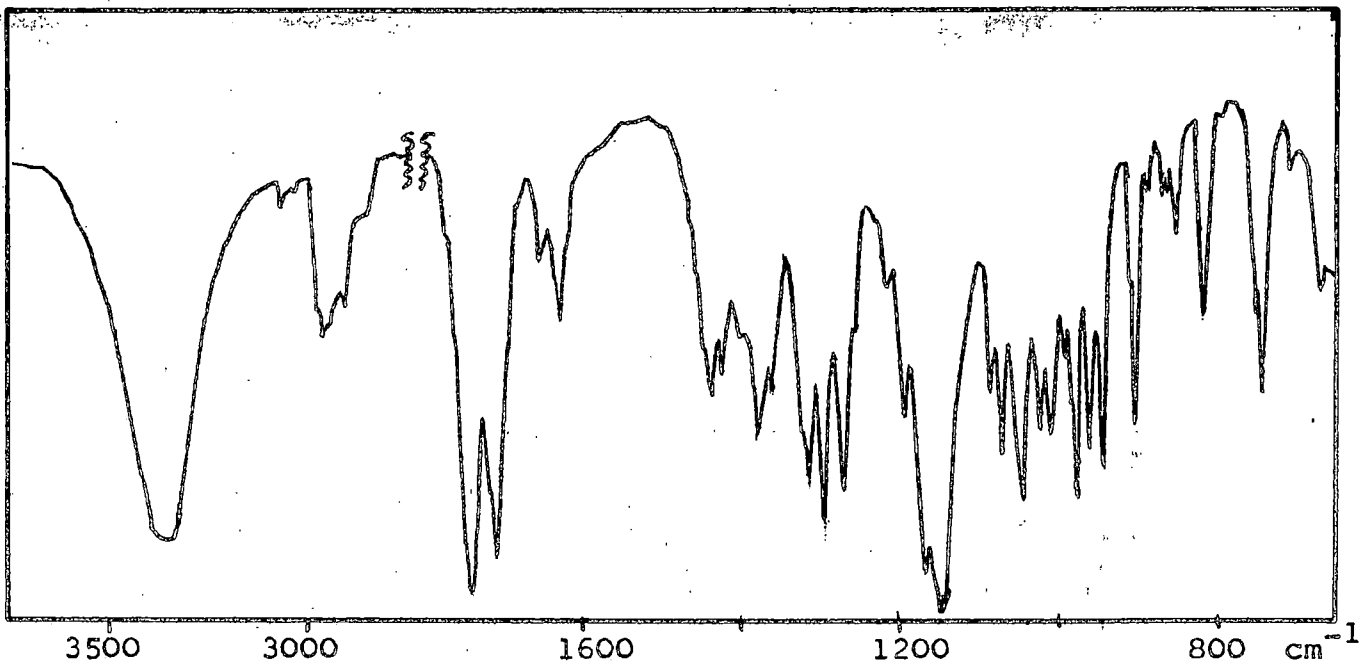
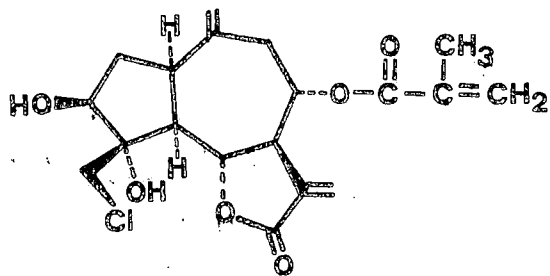


FIGURA 20

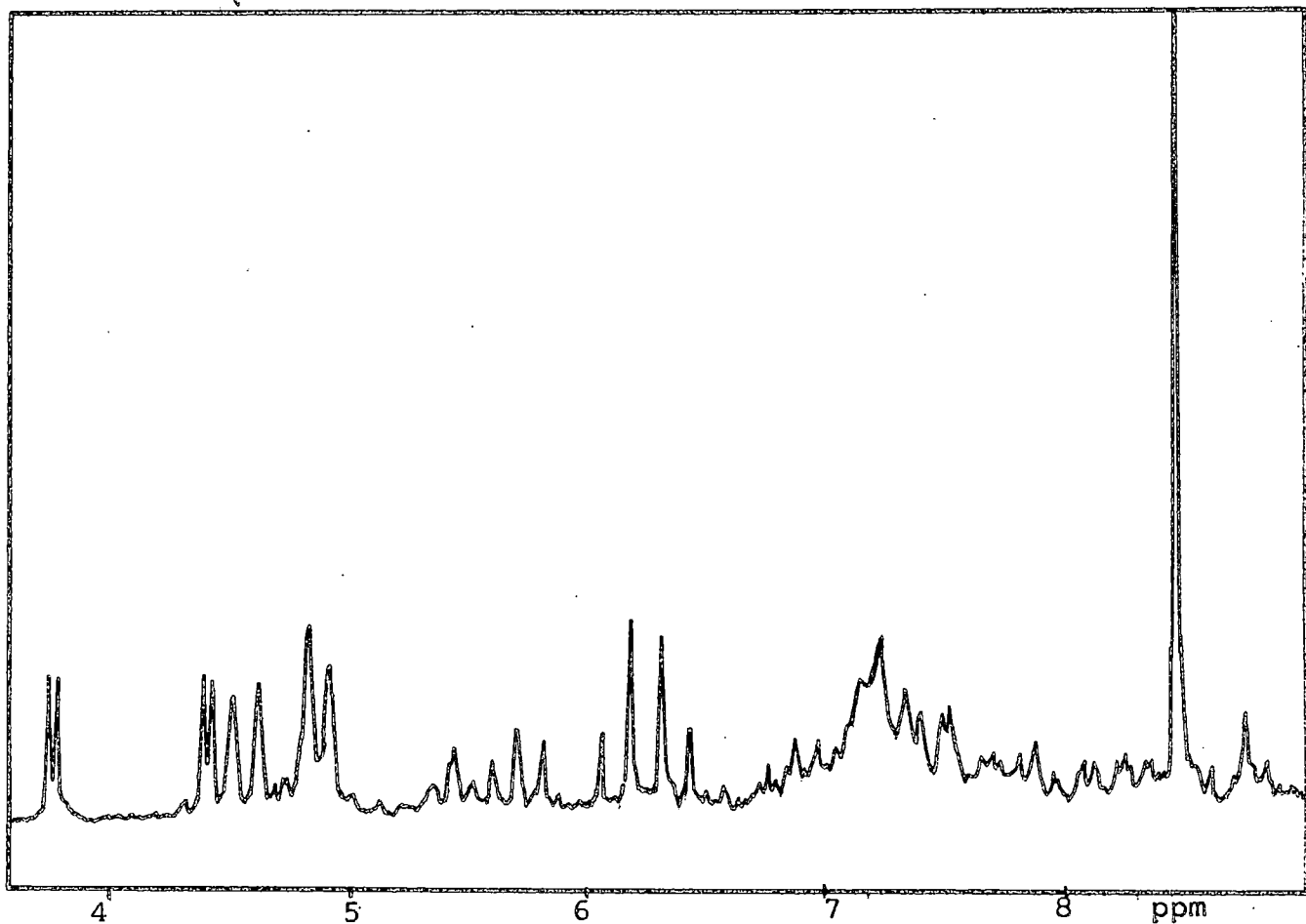
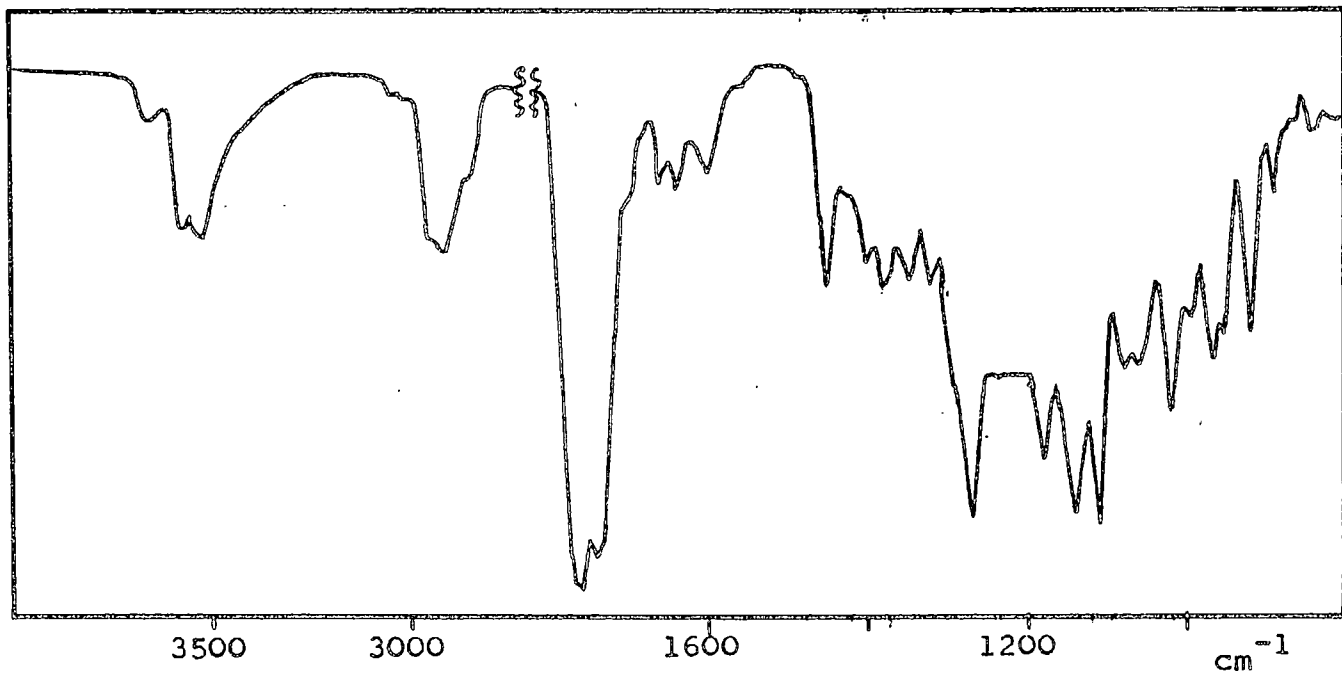
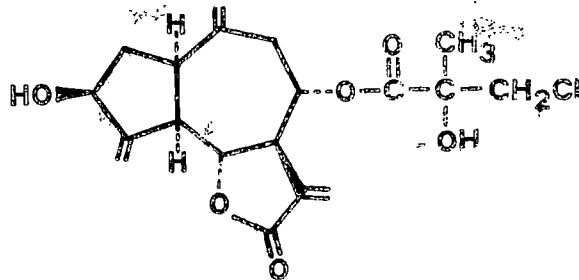


FIGURA 21

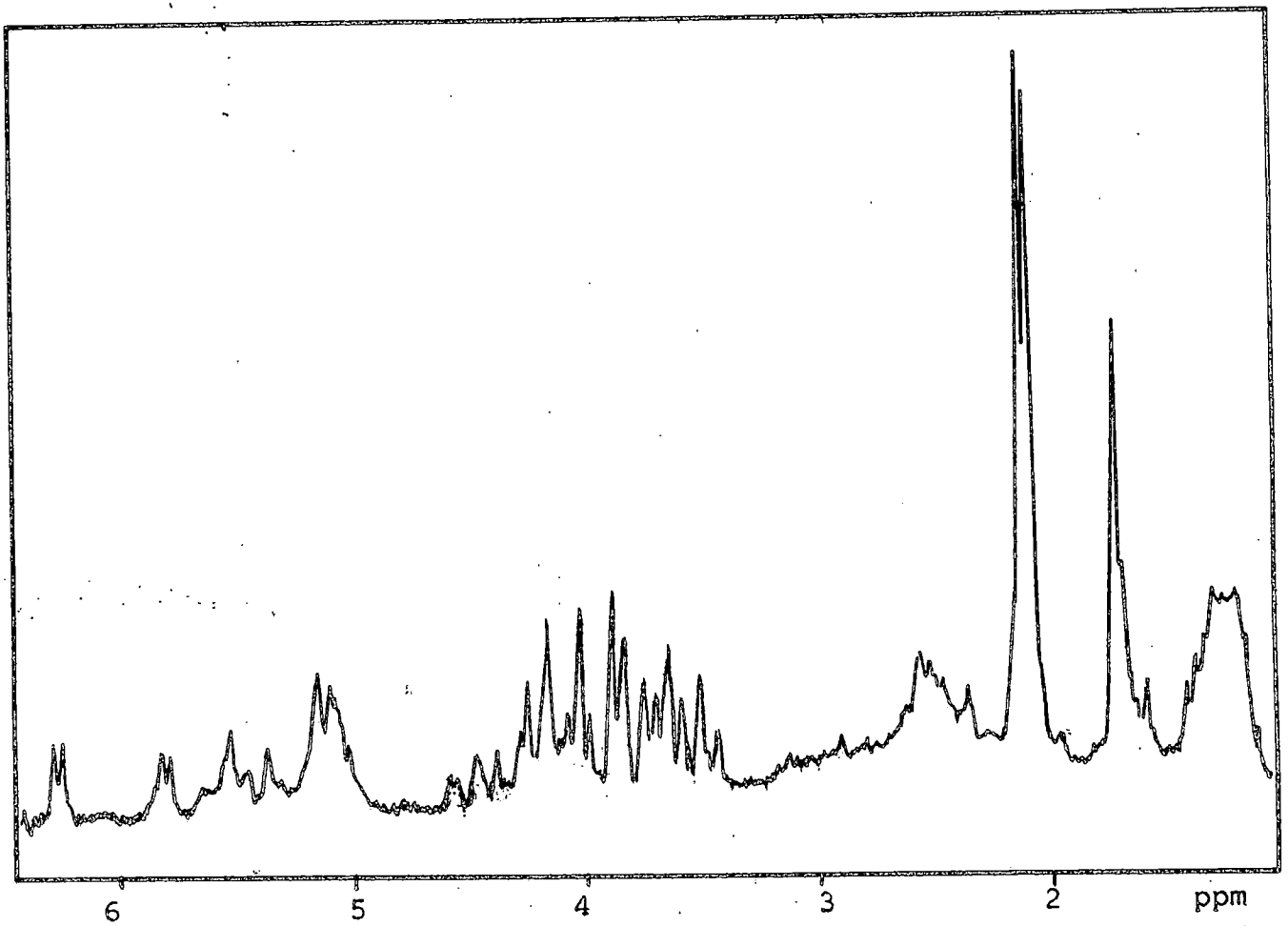
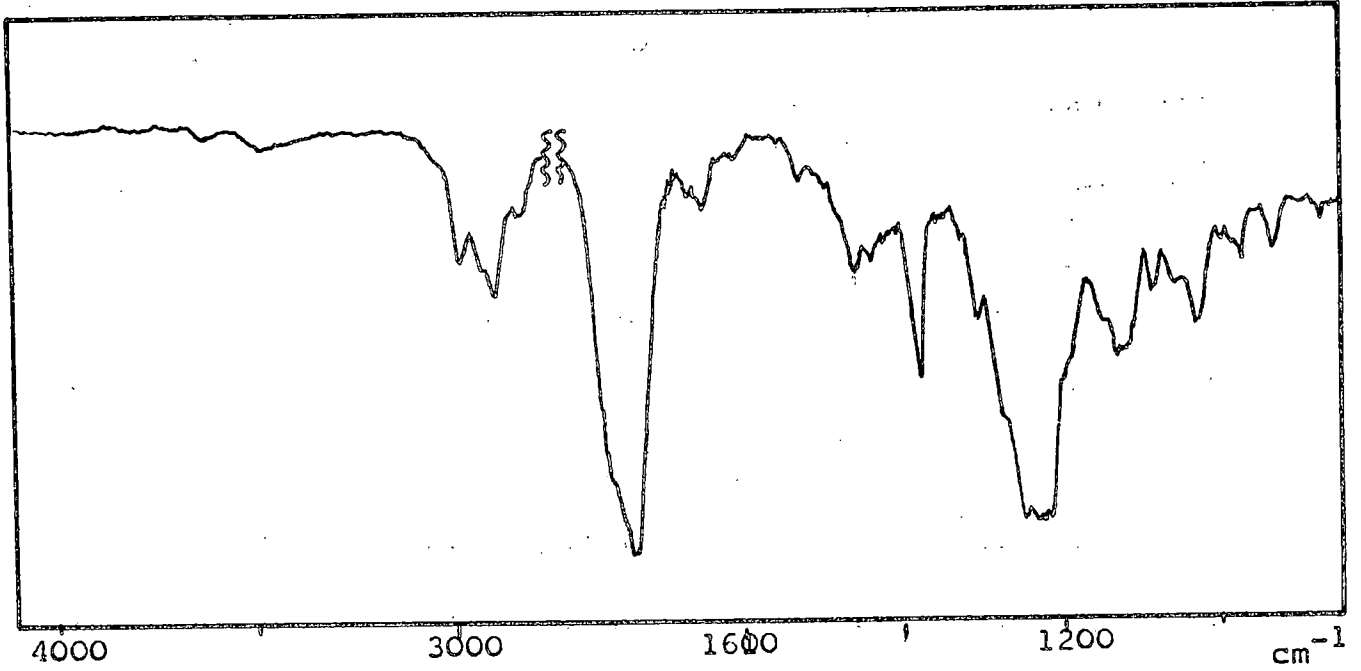
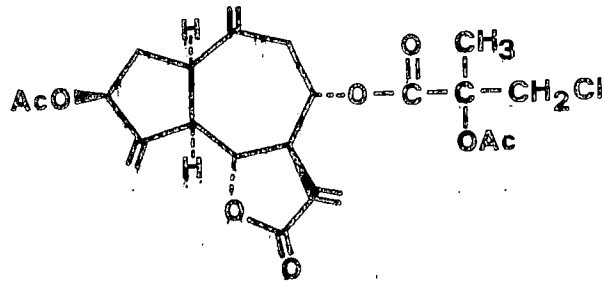


FIGURA 22

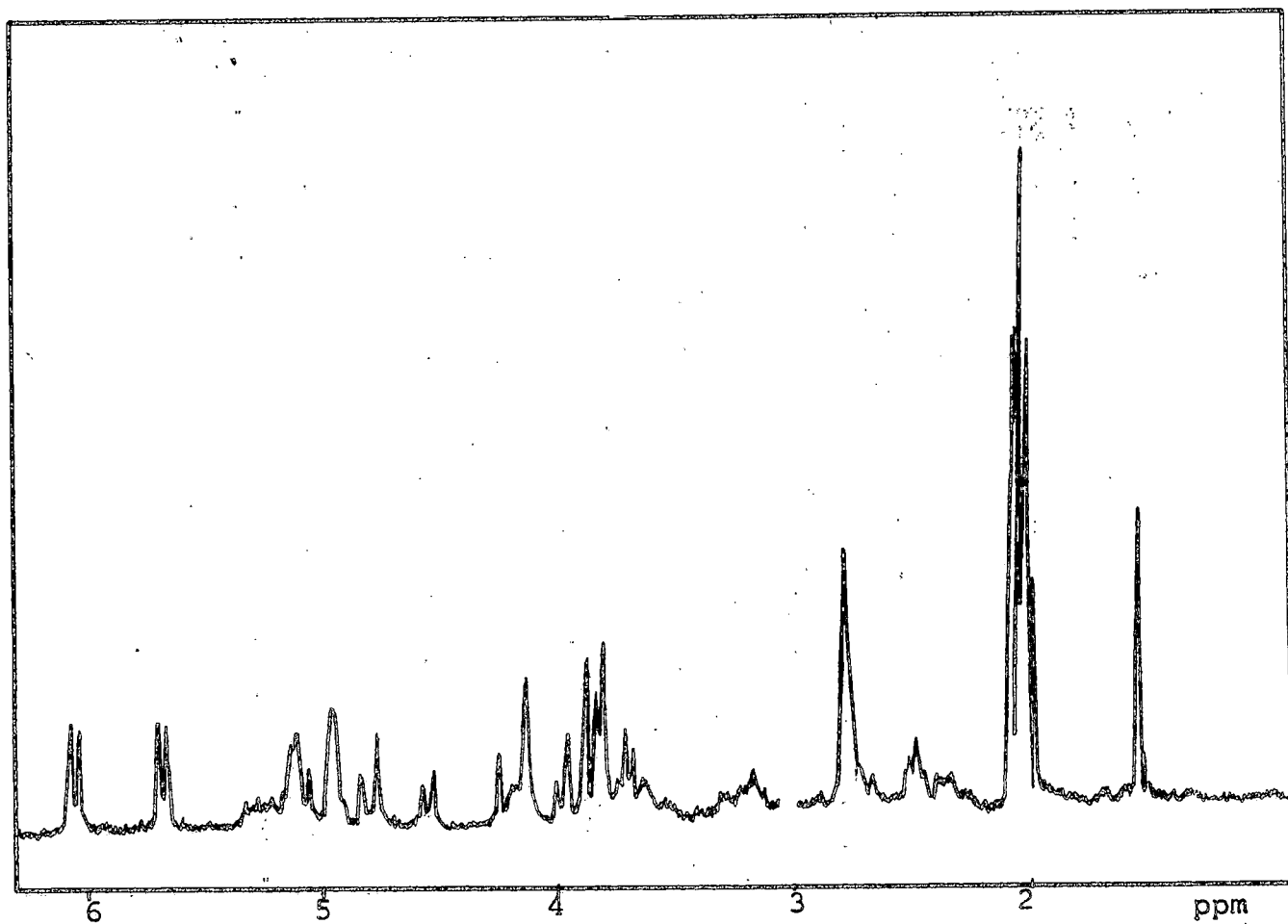
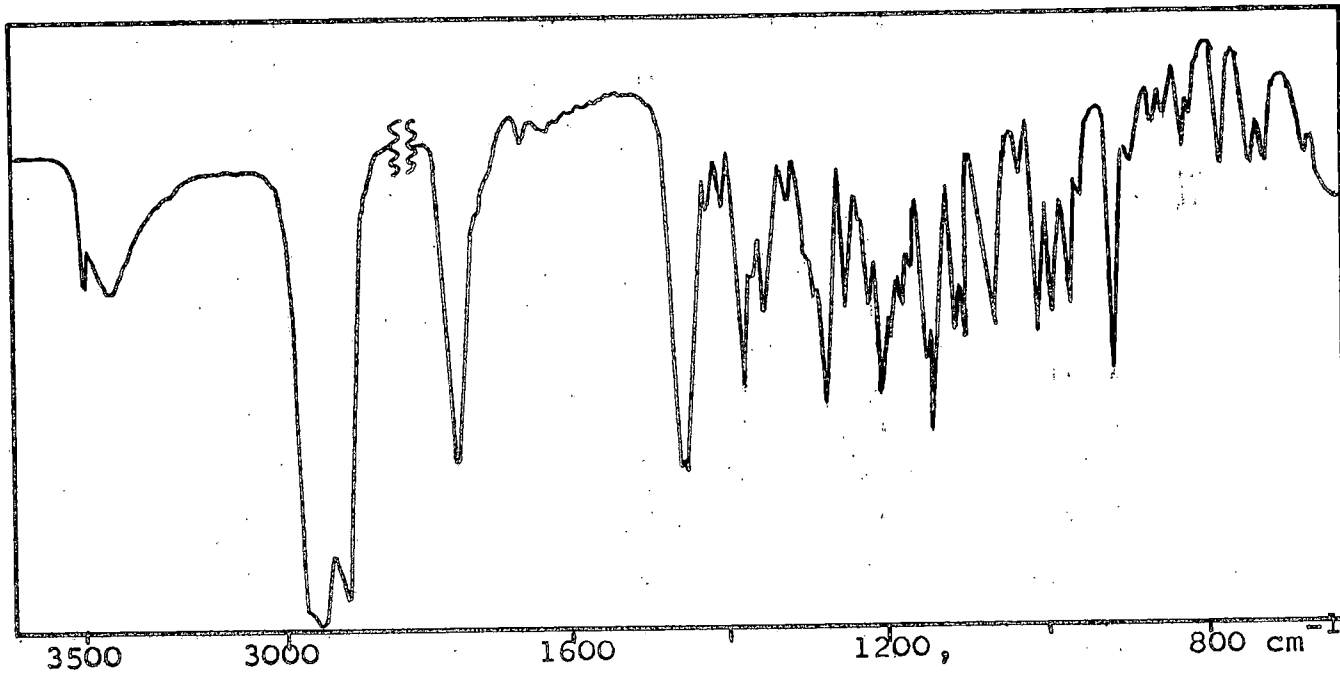
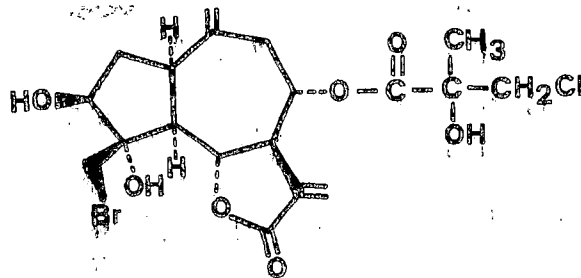


FIGURA 23

-206-

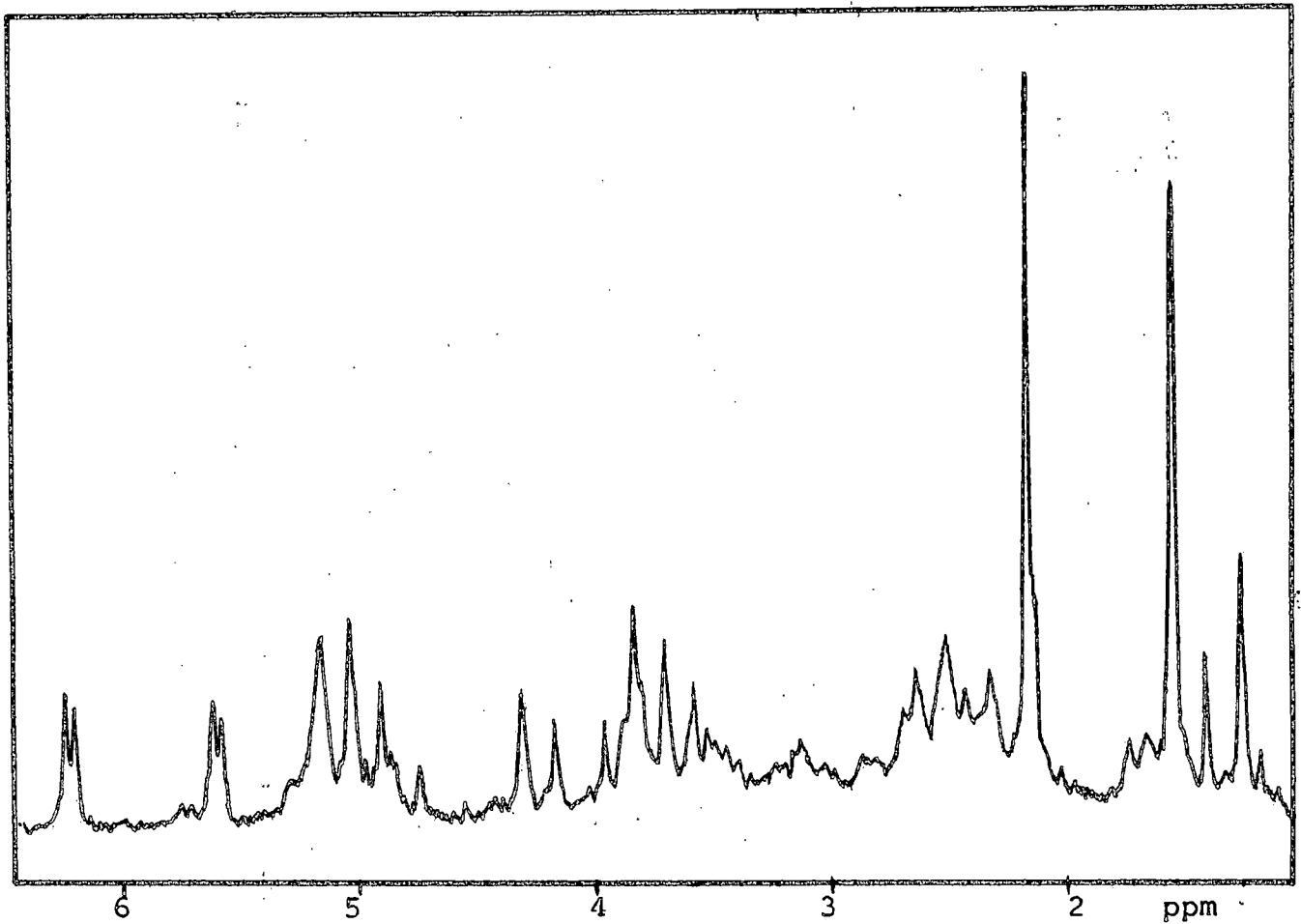
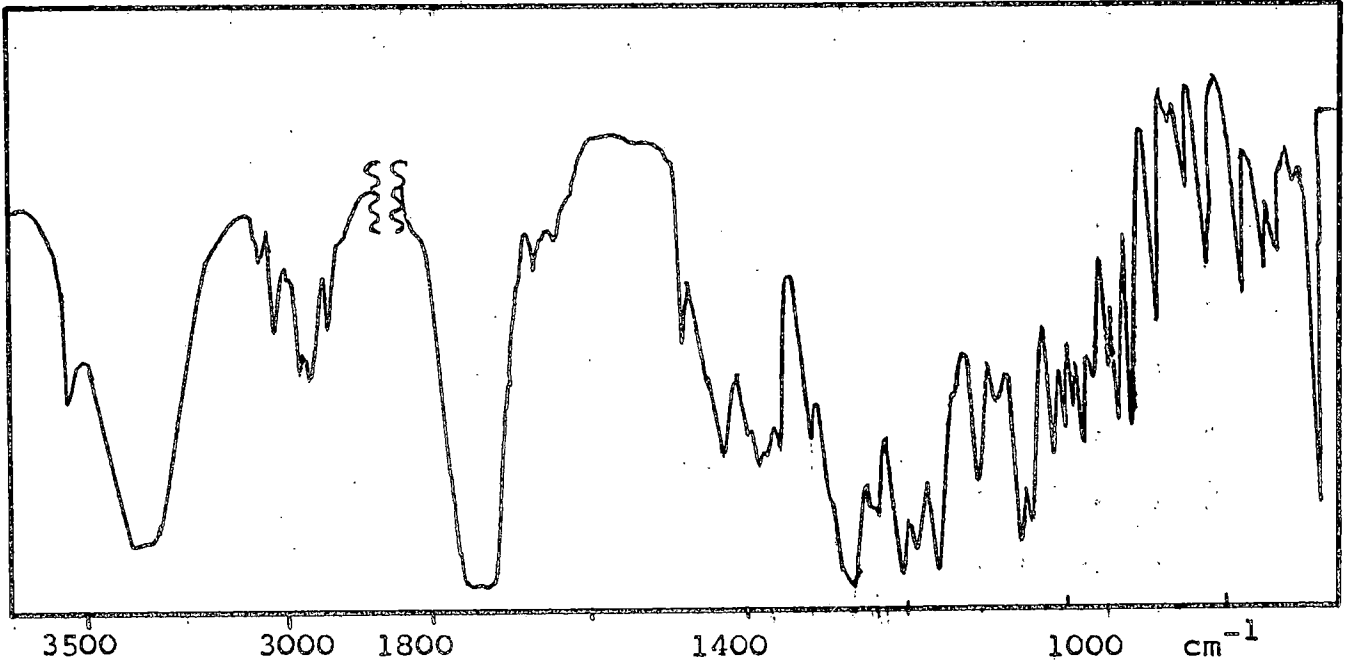
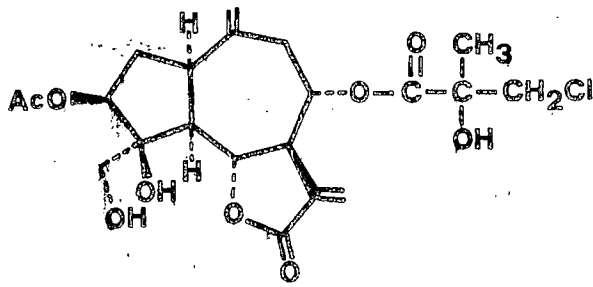


FIGURA 24

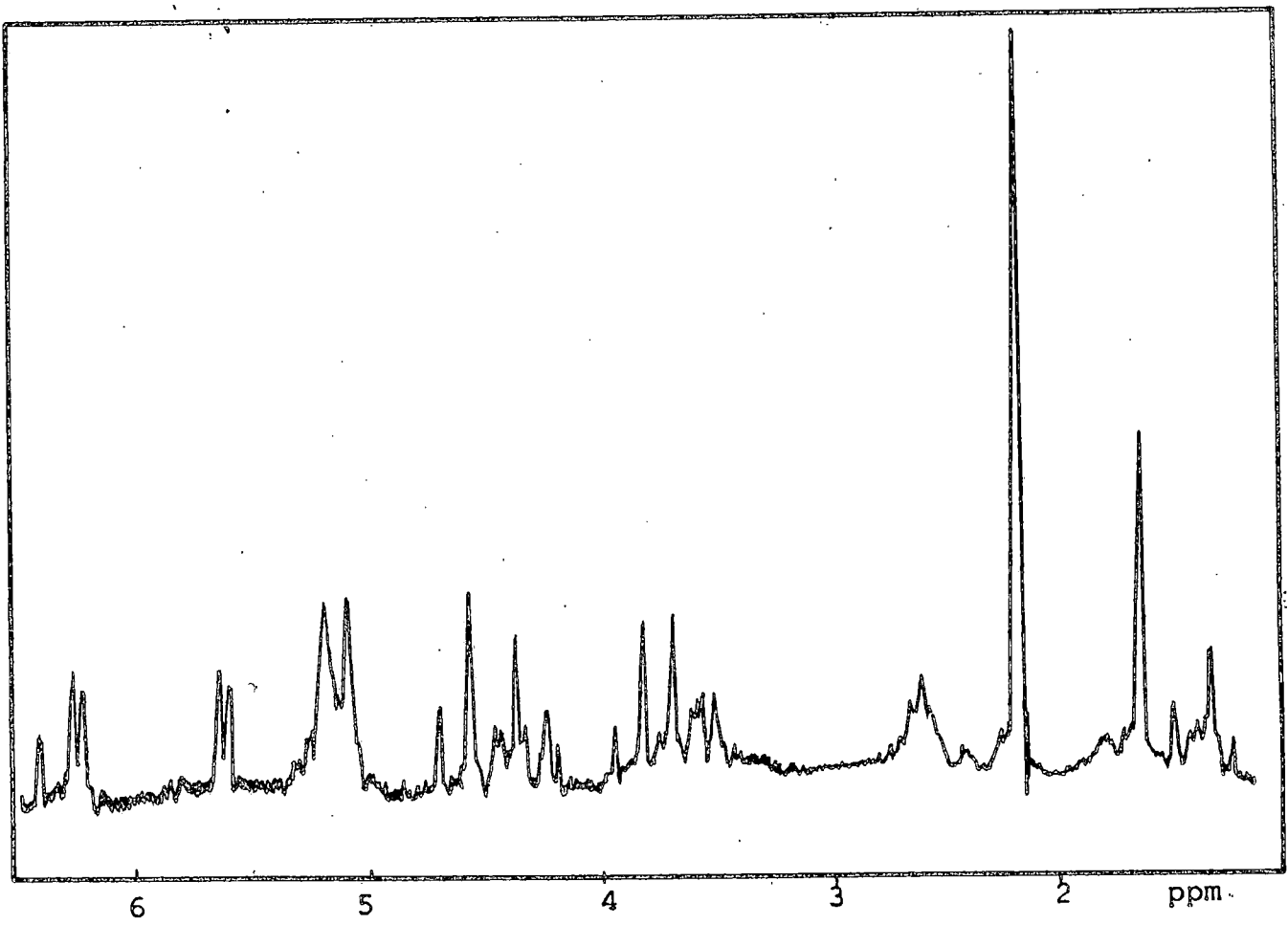
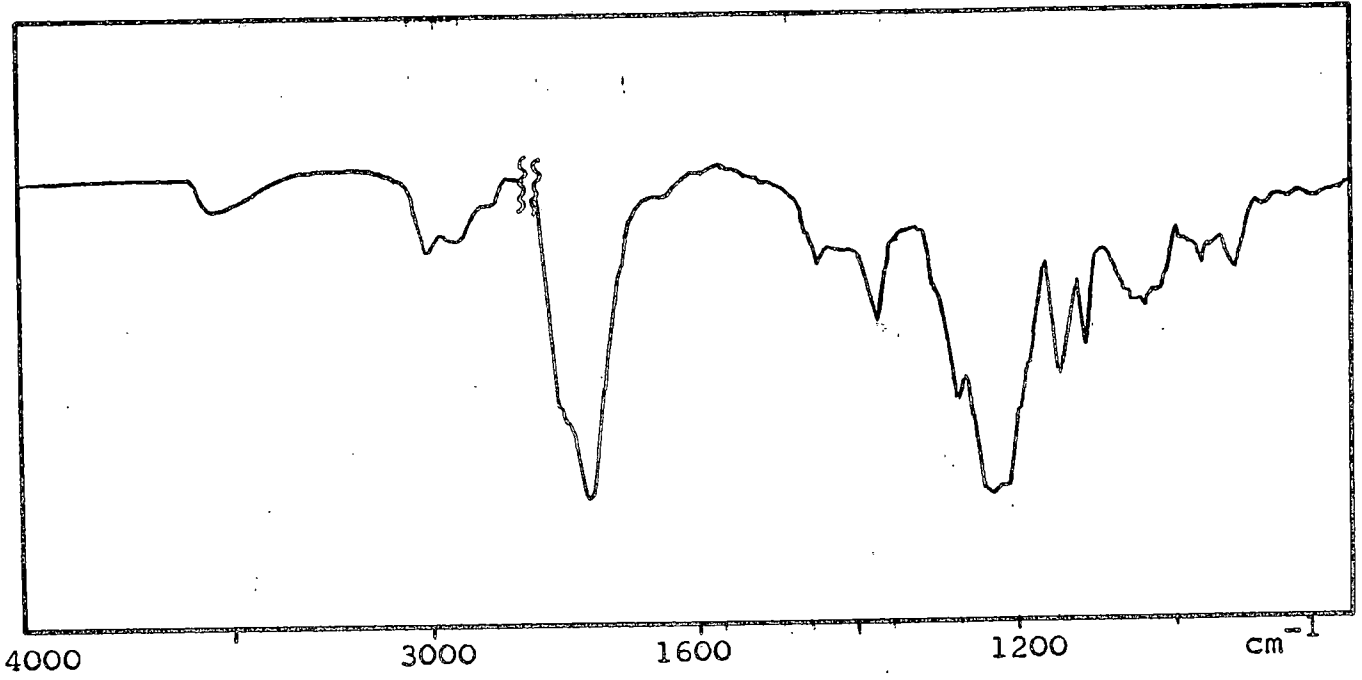
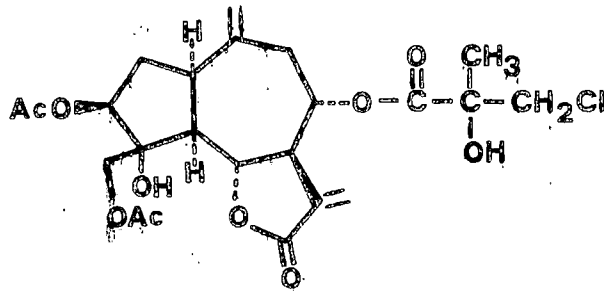


FIGURA 25

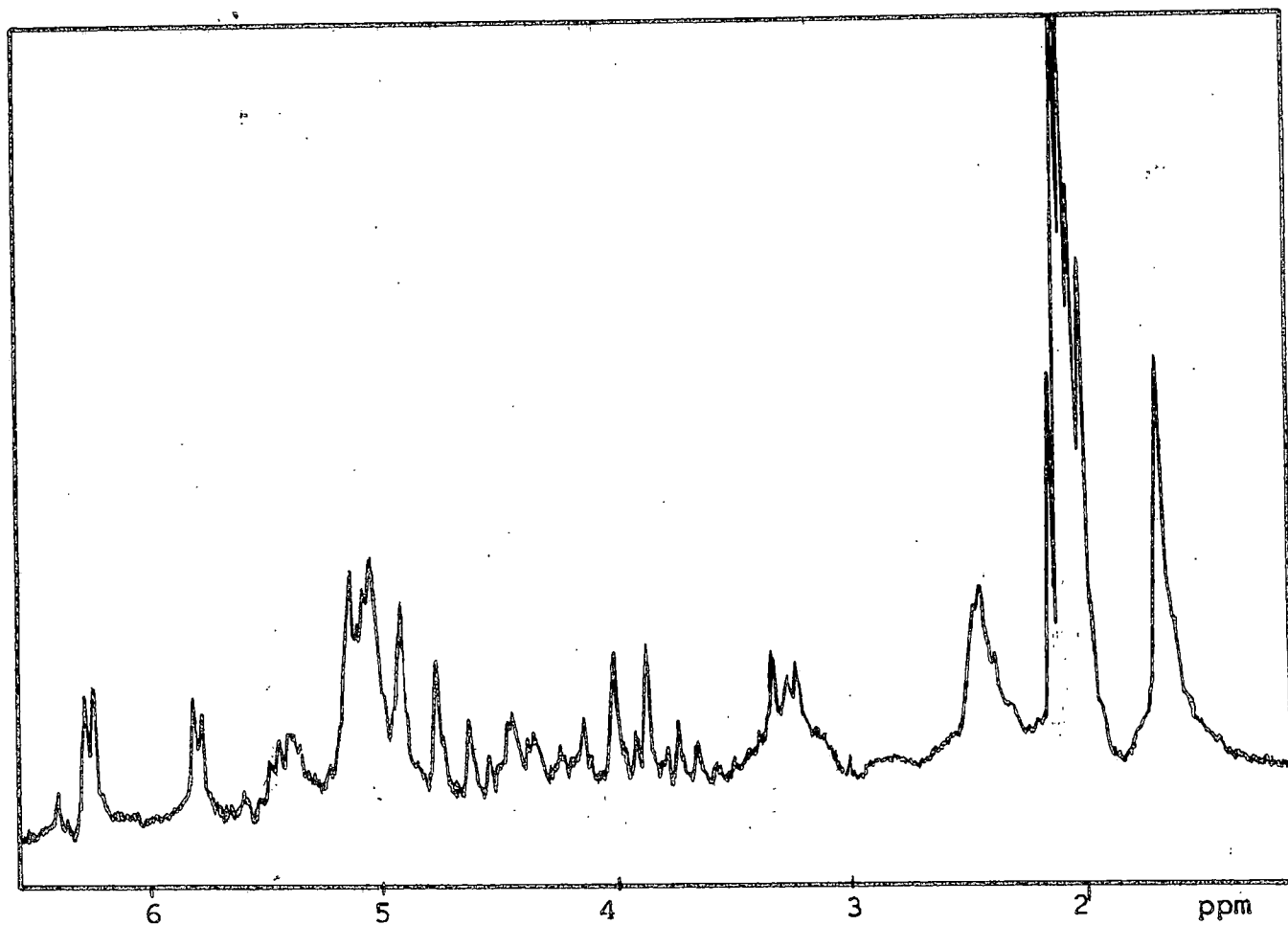
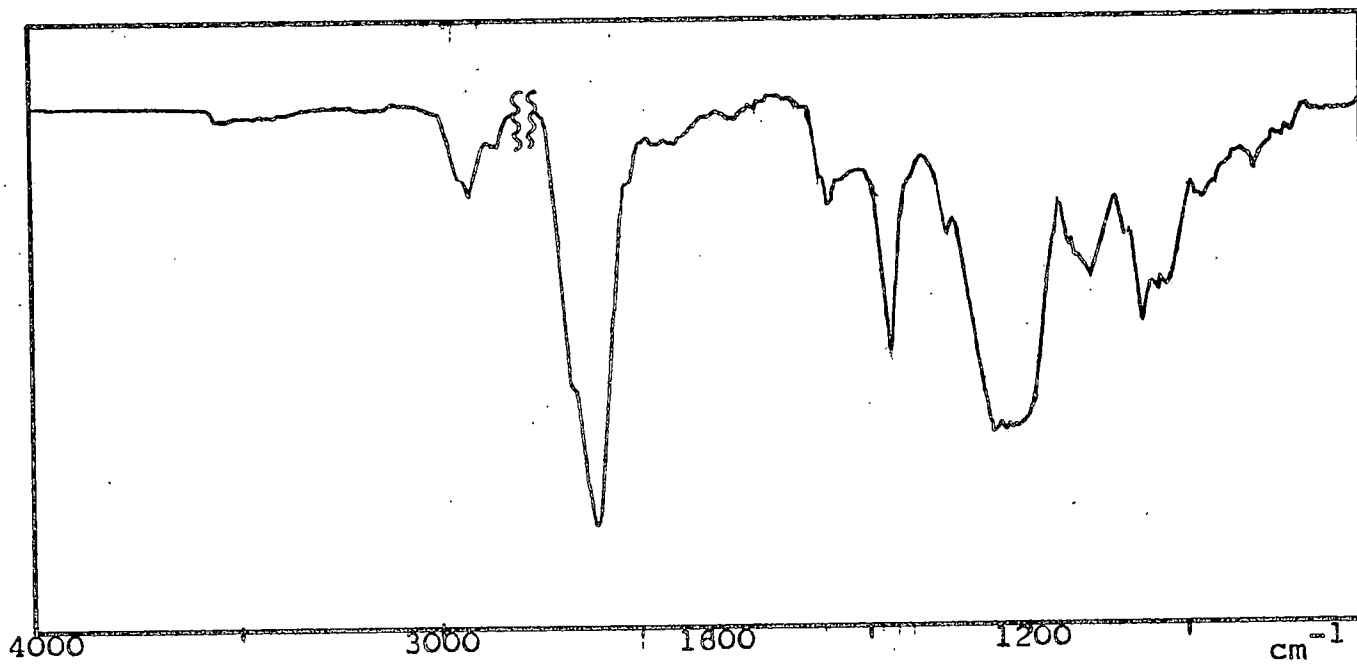
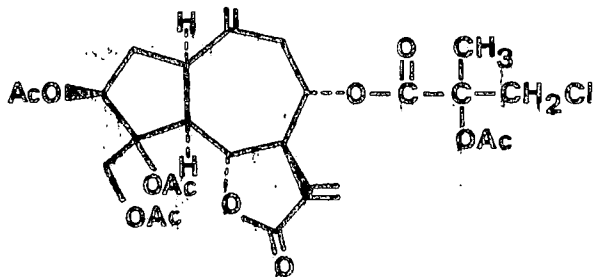


FIGURA 26

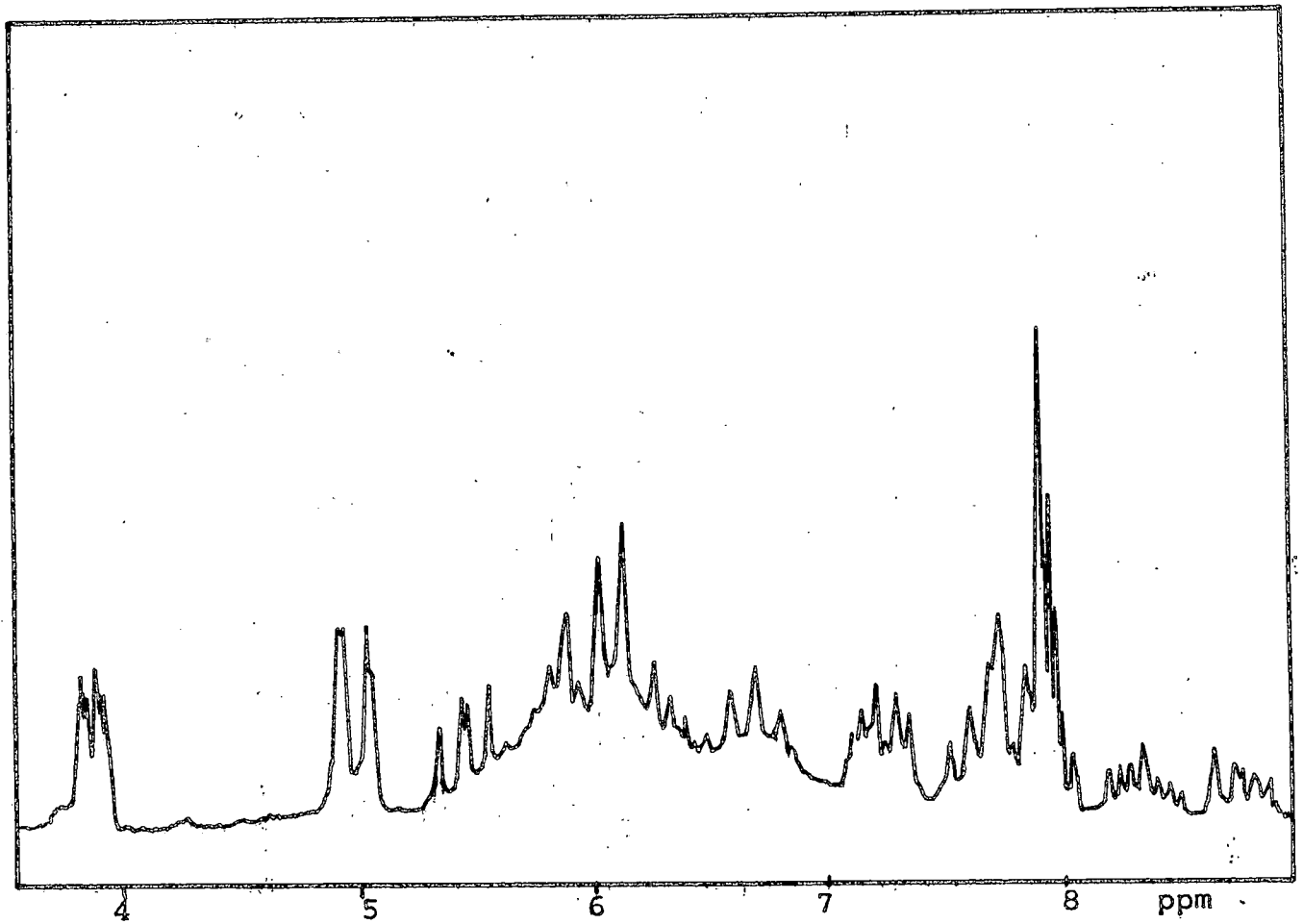
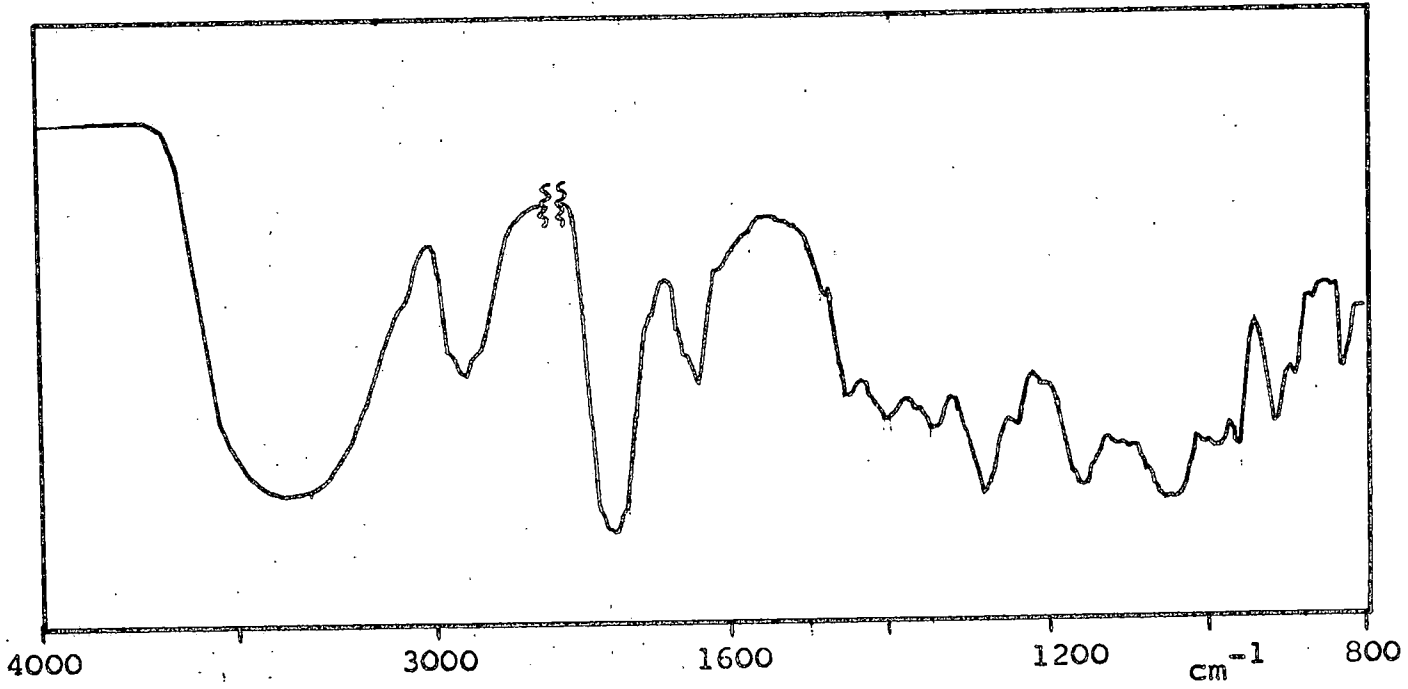
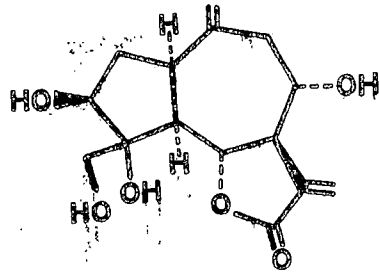


FIGURA 27

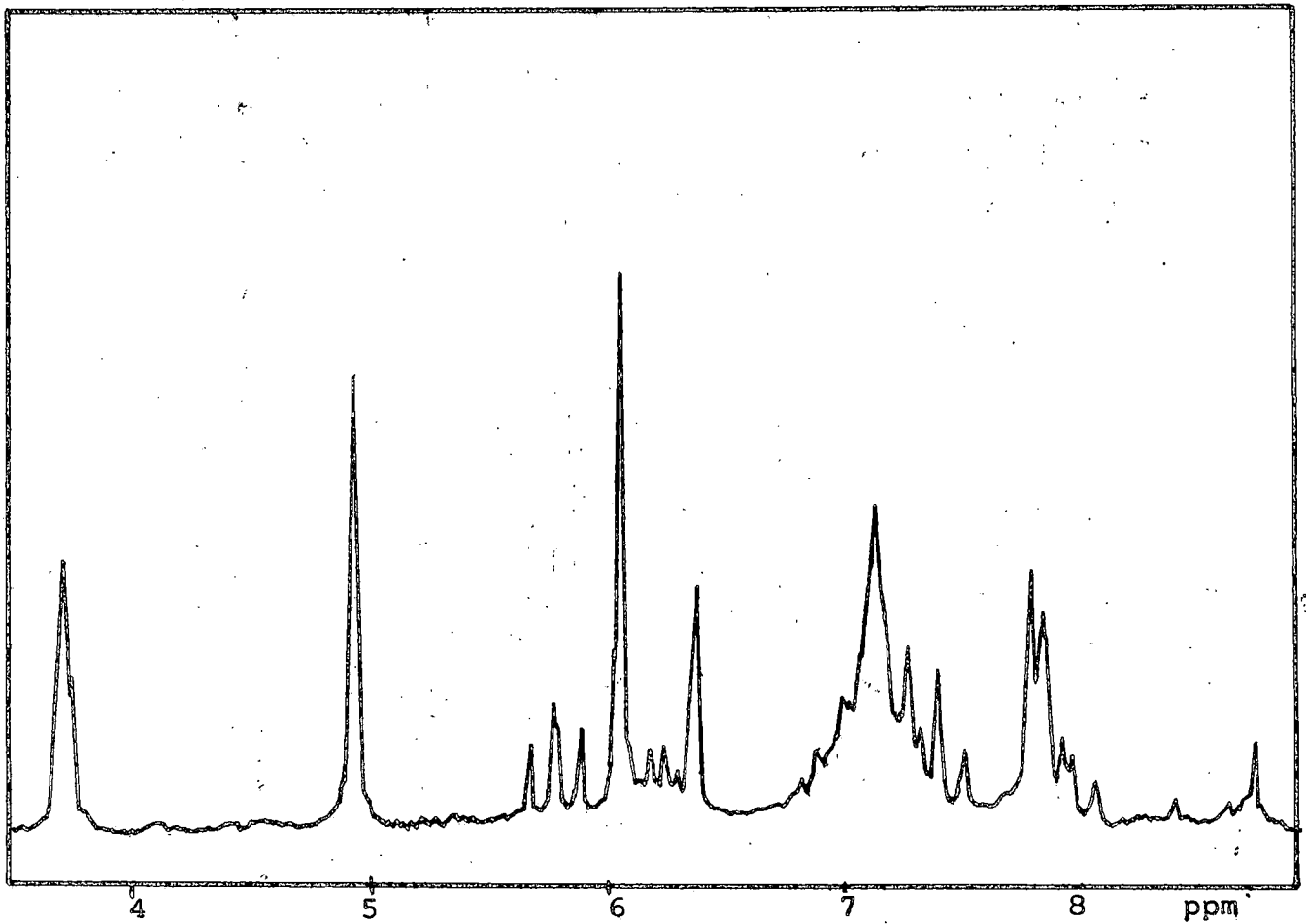
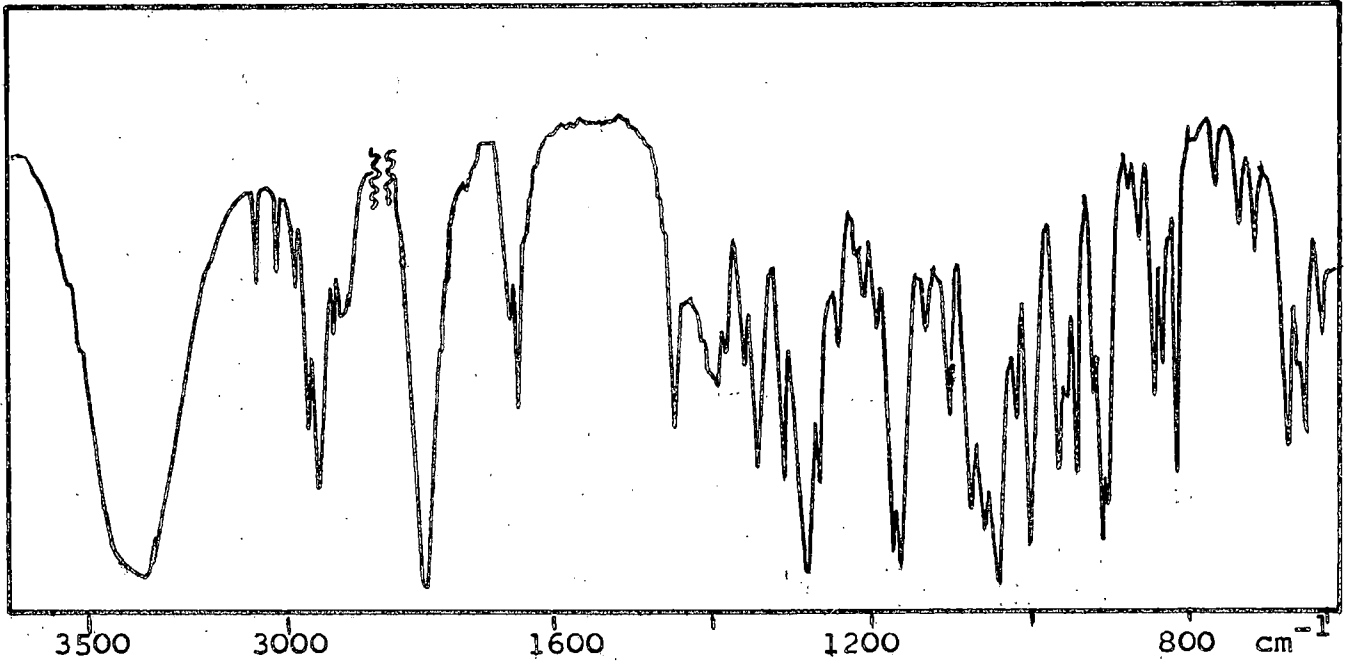
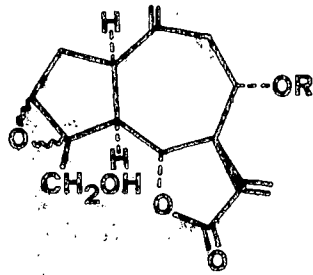


FIGURA 28

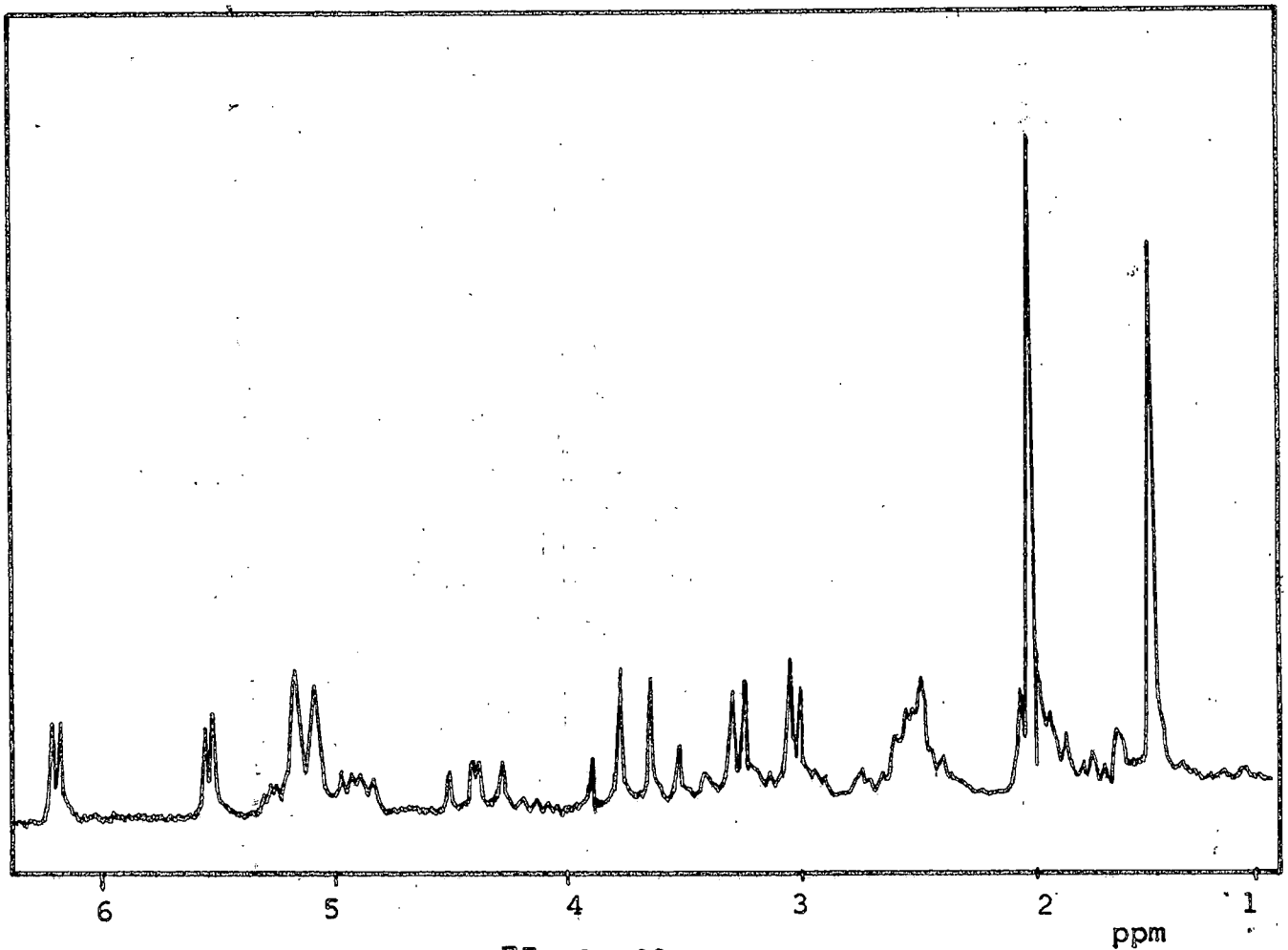
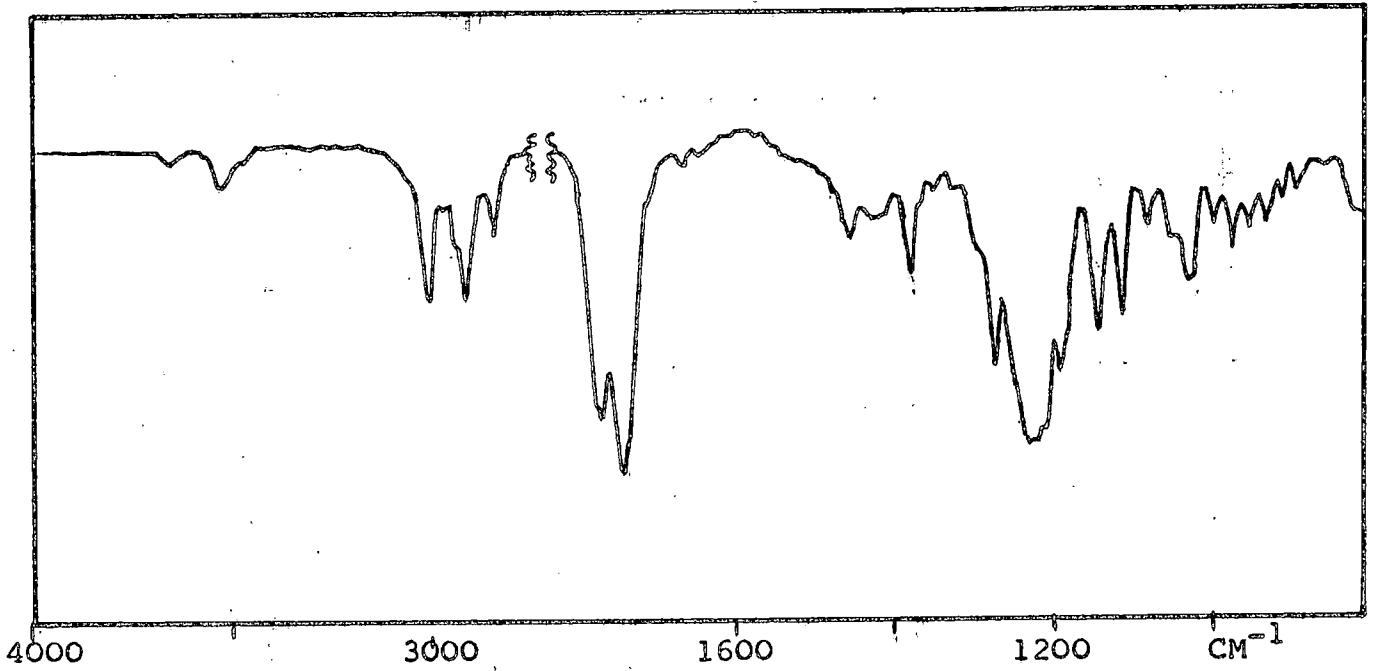
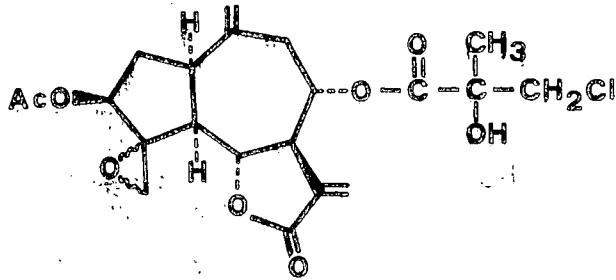


FIGURA 29

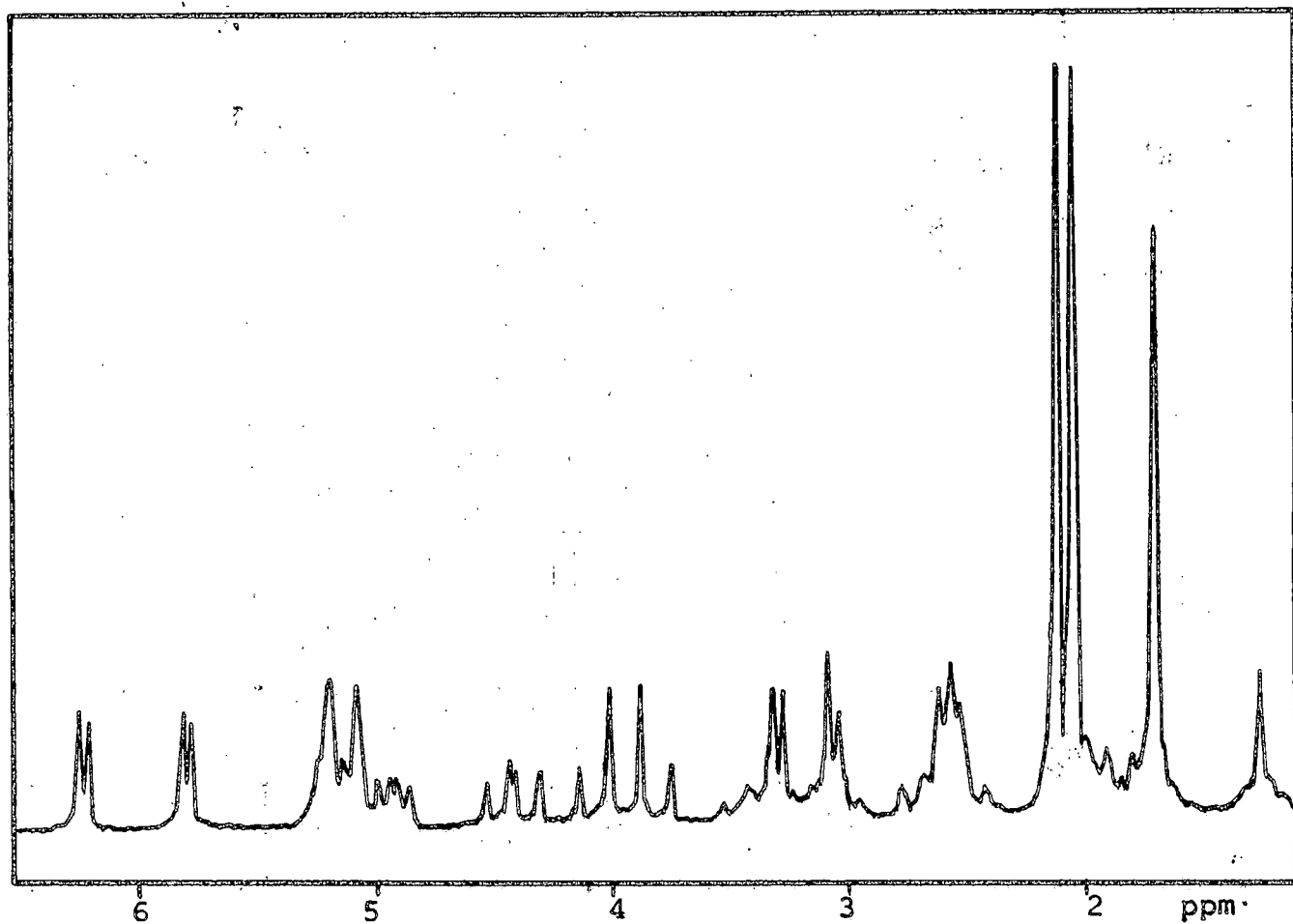
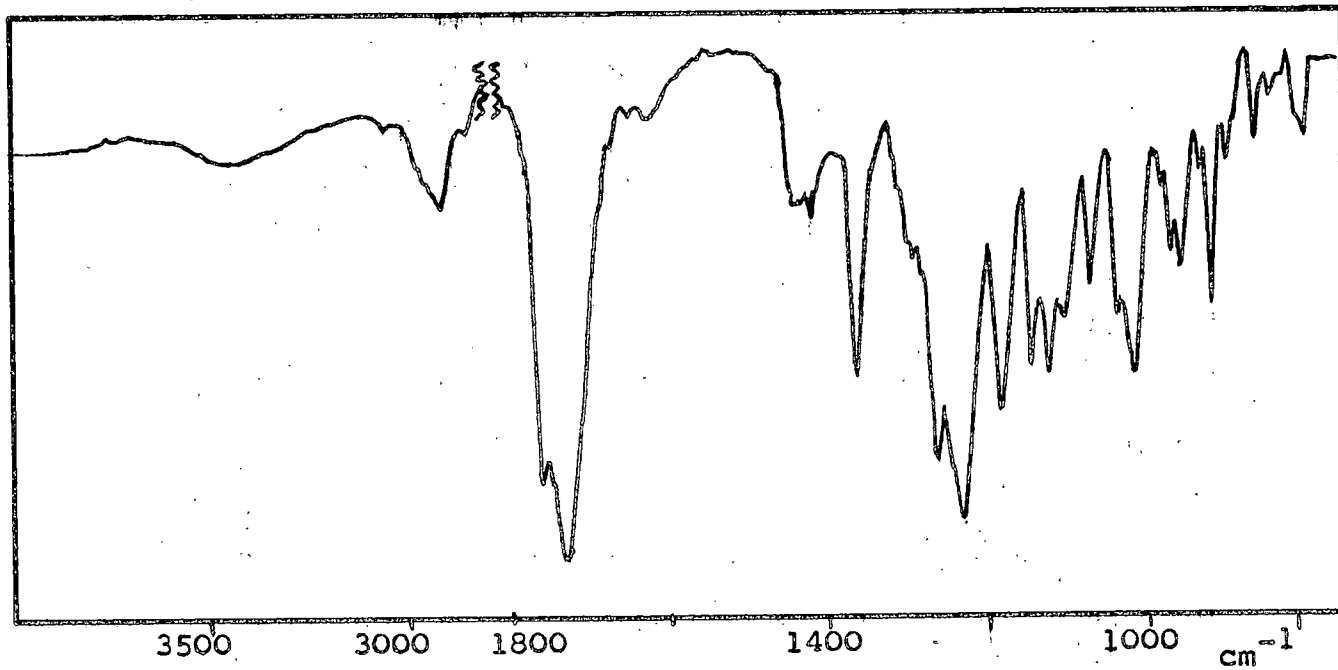
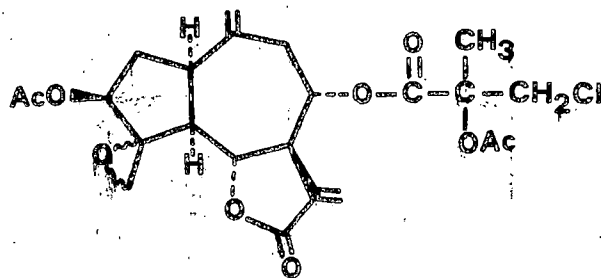


FIGURA 30

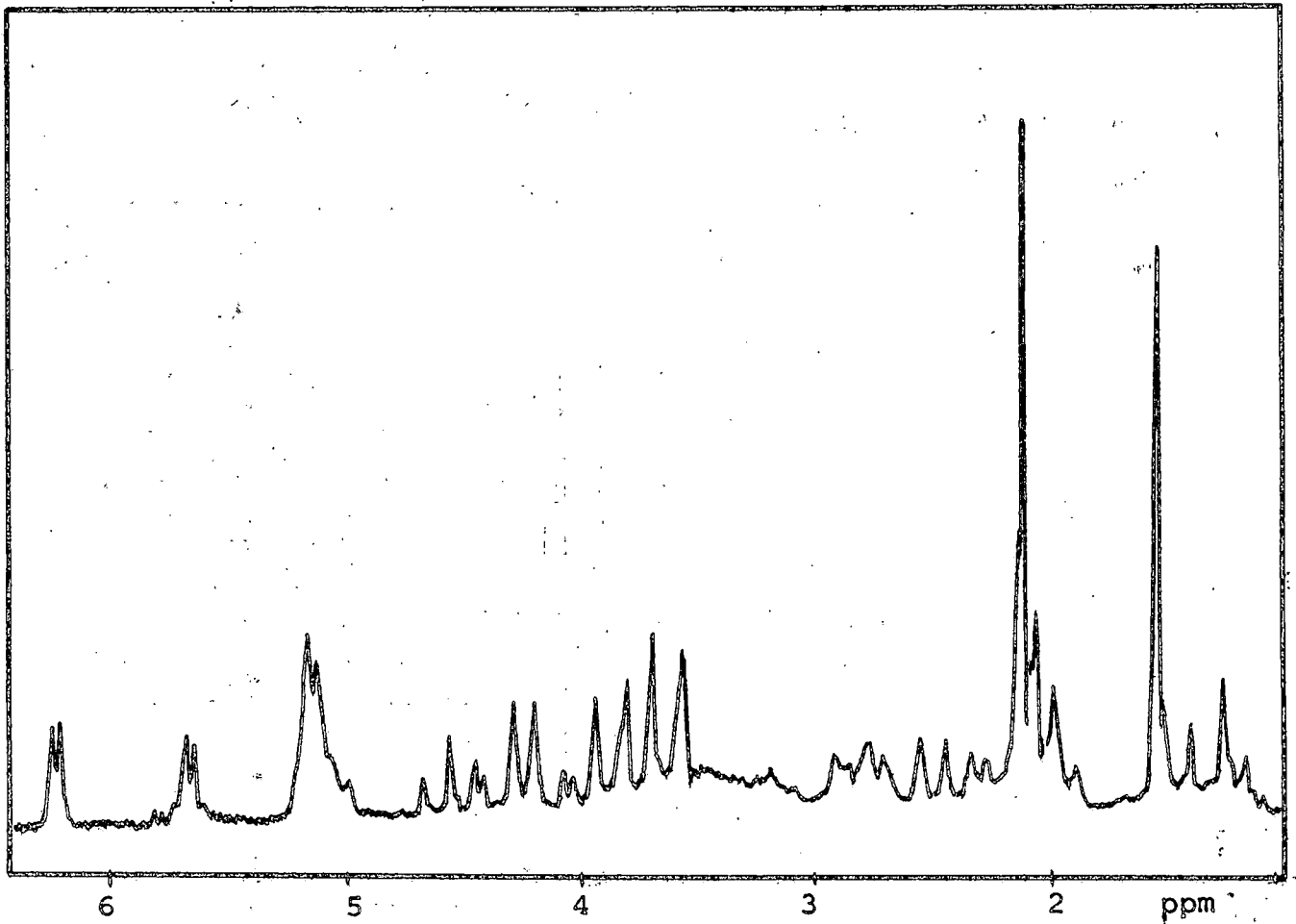
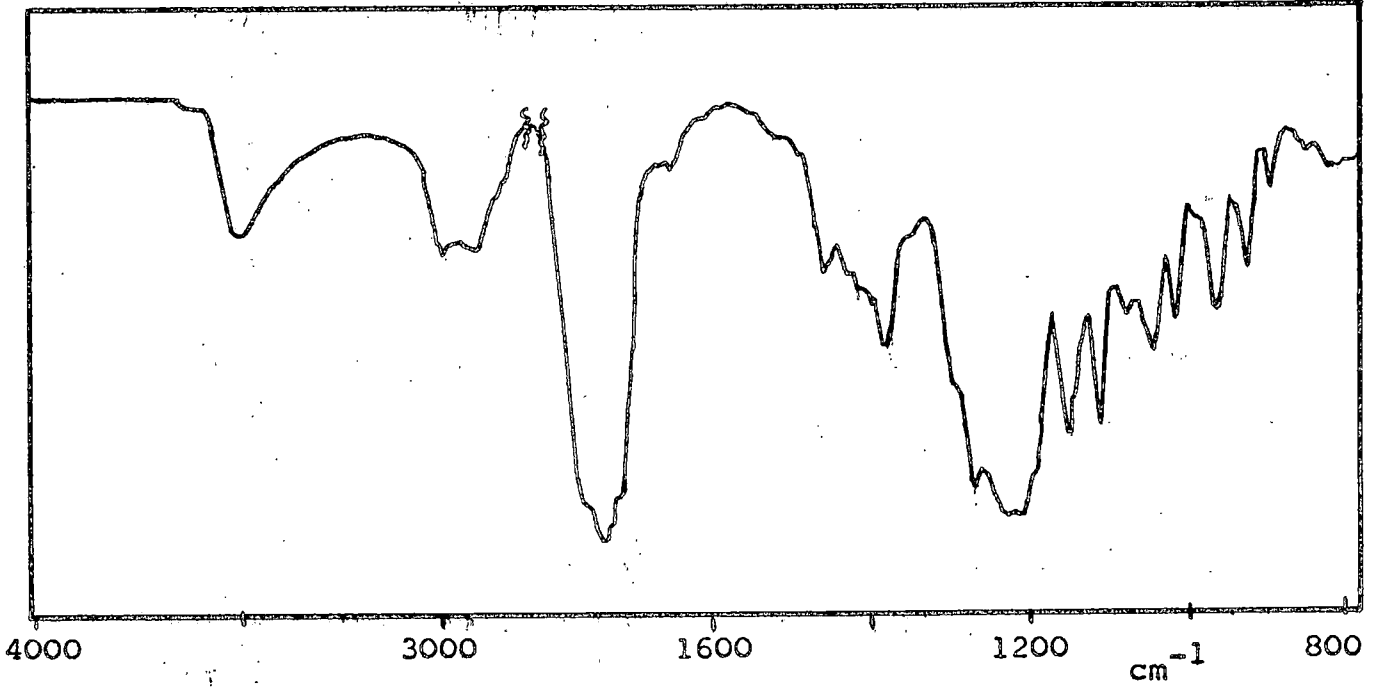
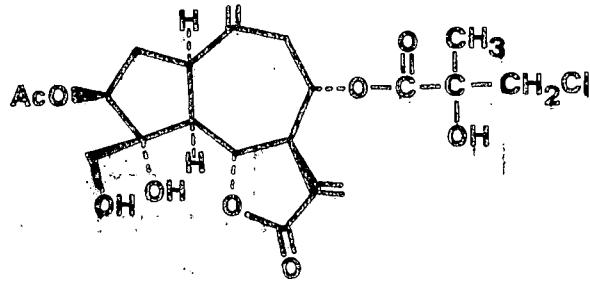


FIGURA 31

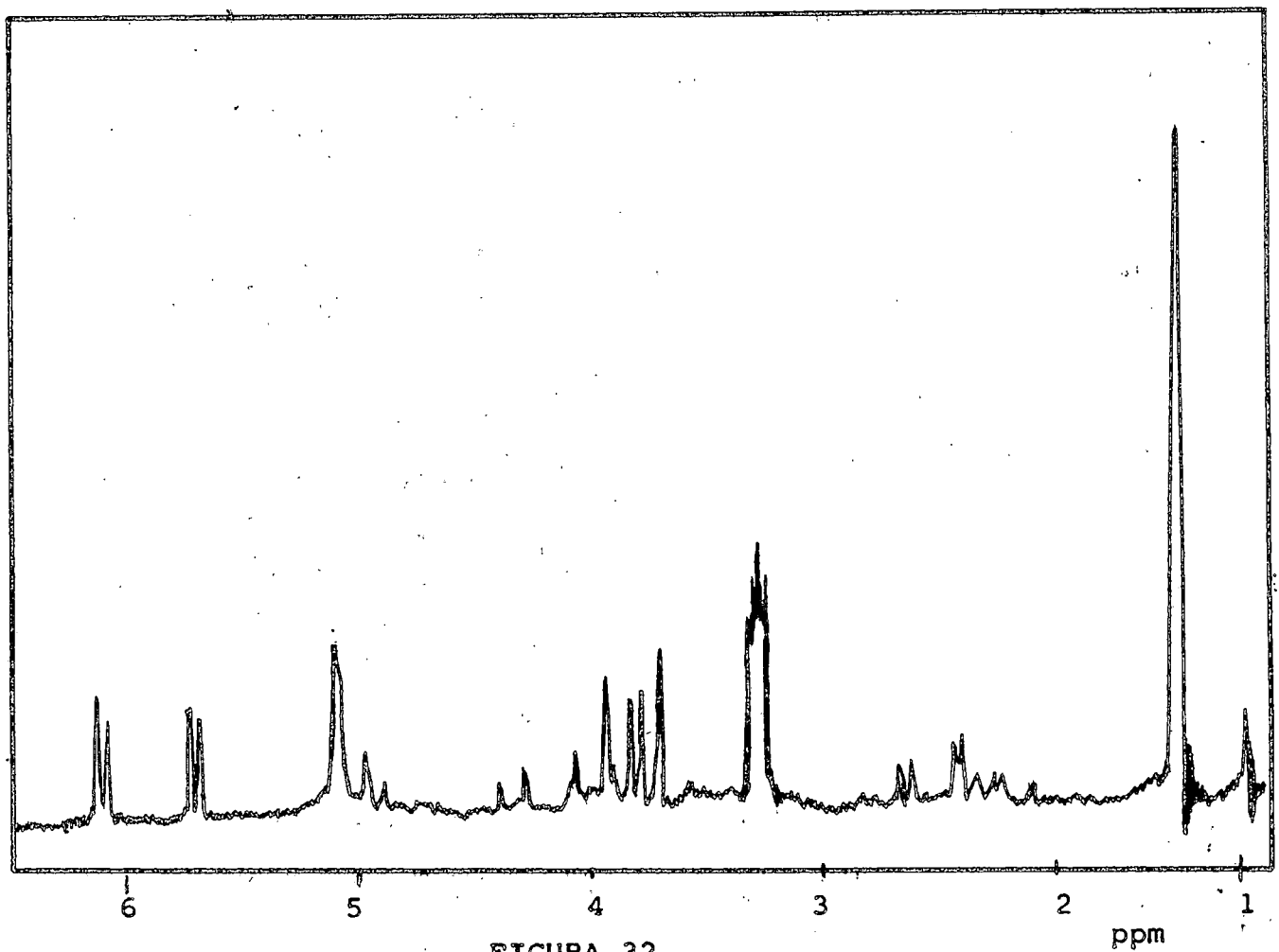
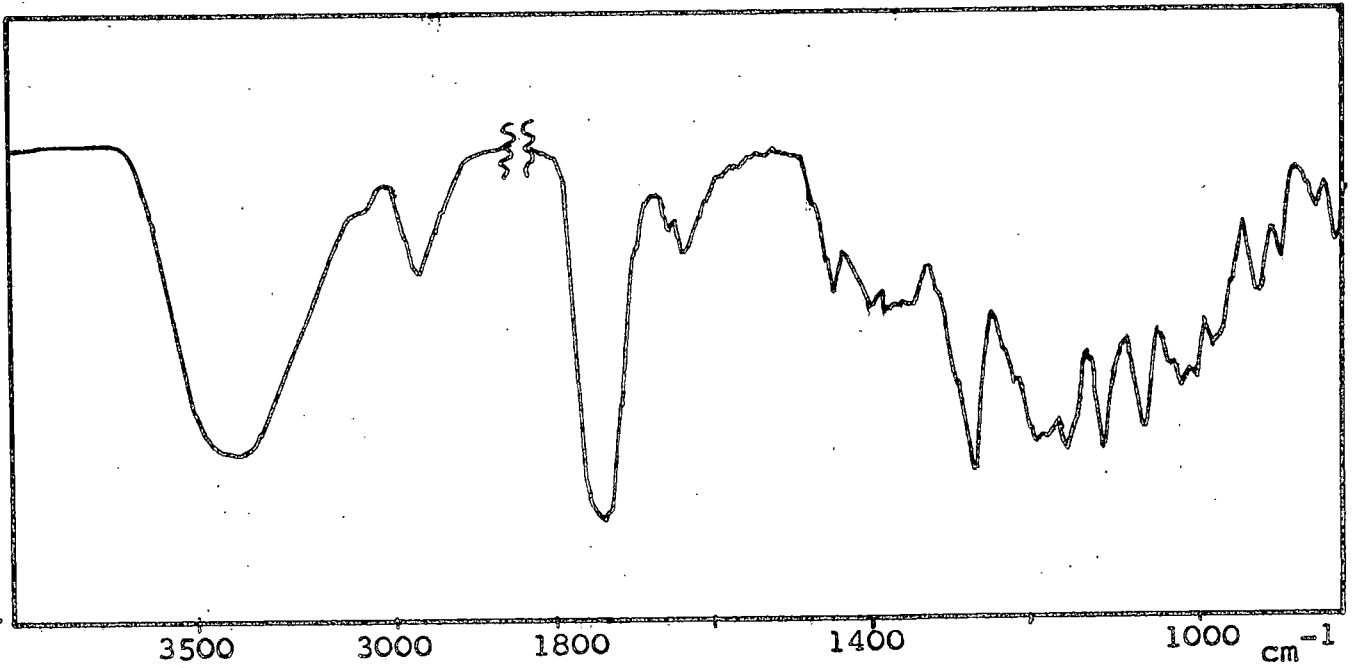
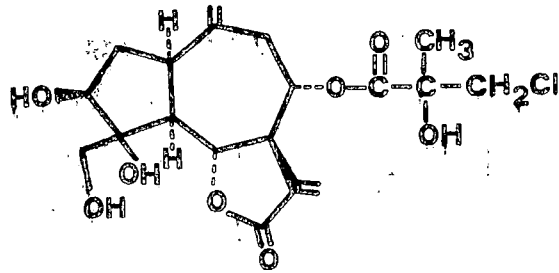


FIGURA 32

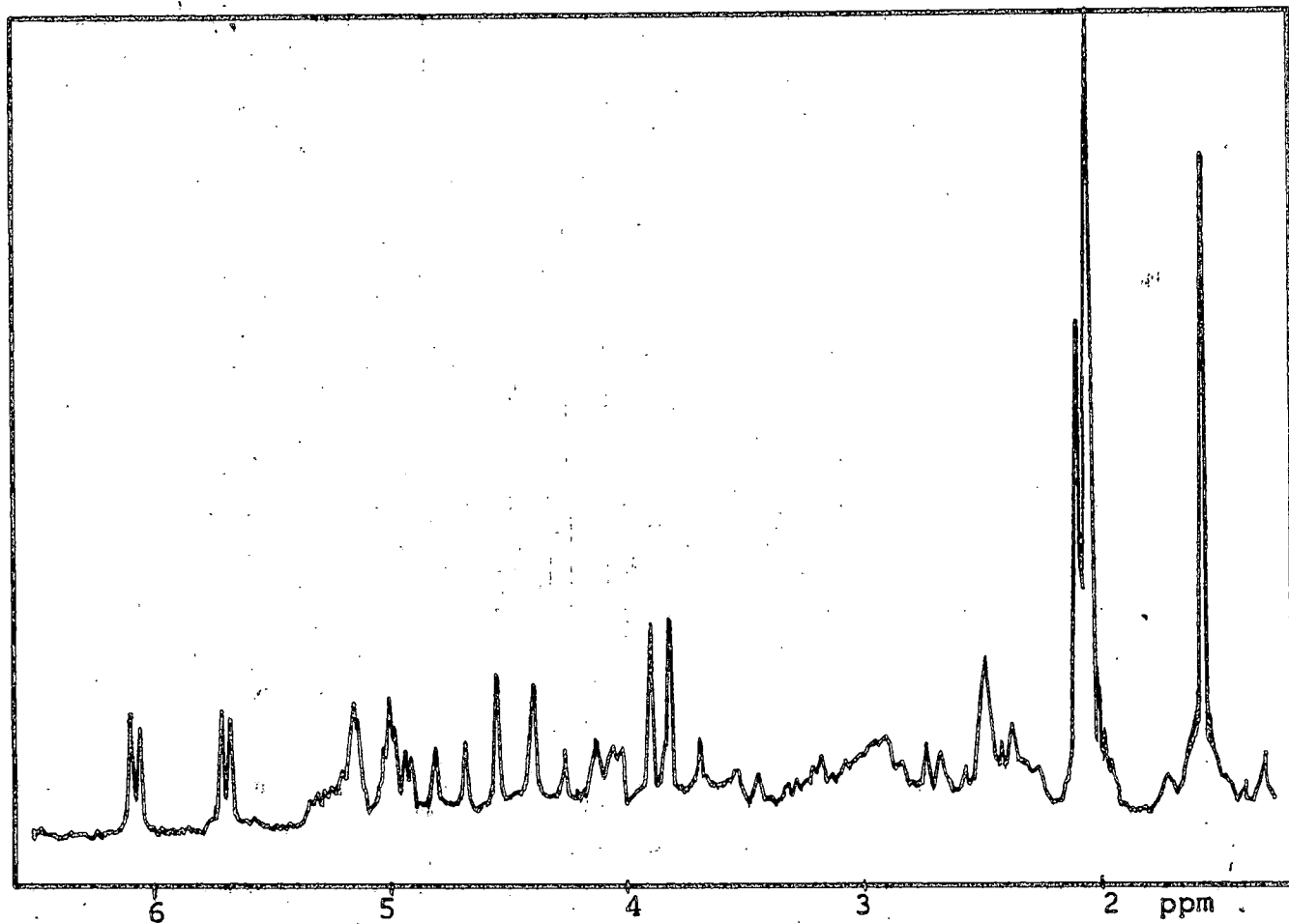
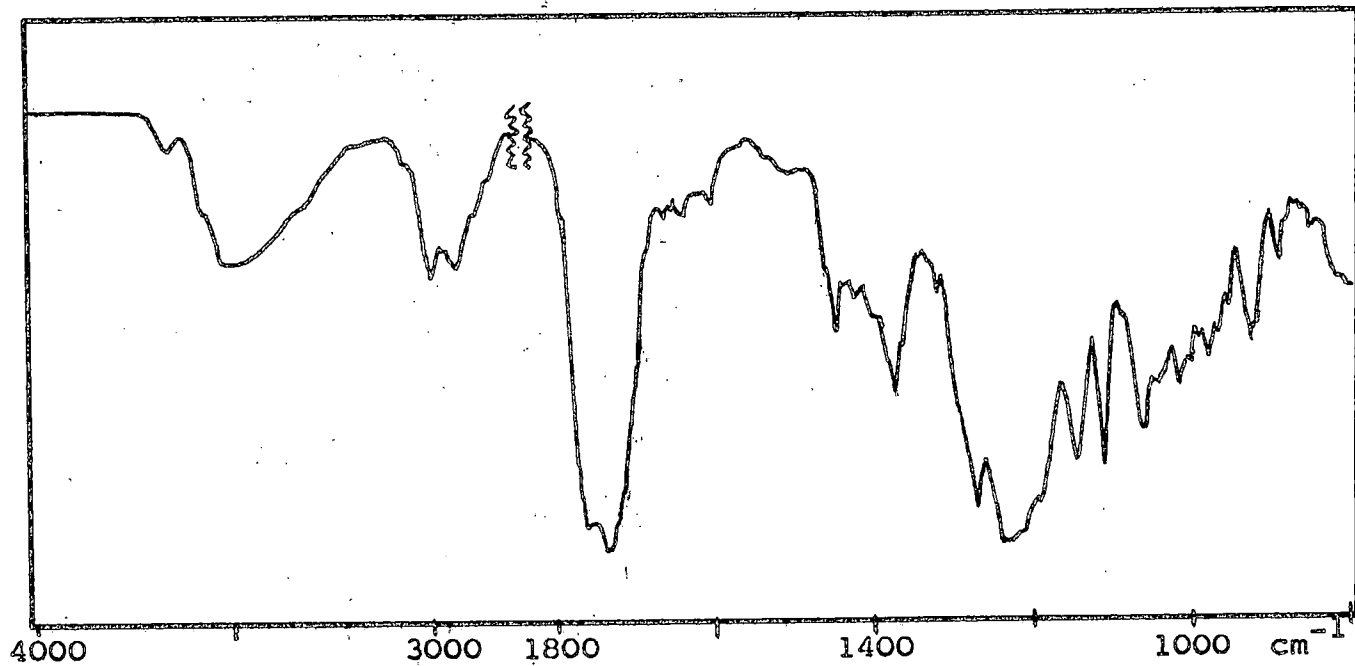
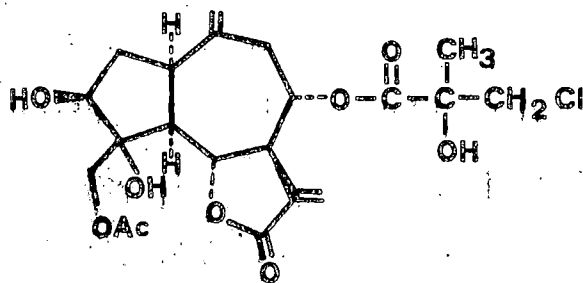


FIGURA 33

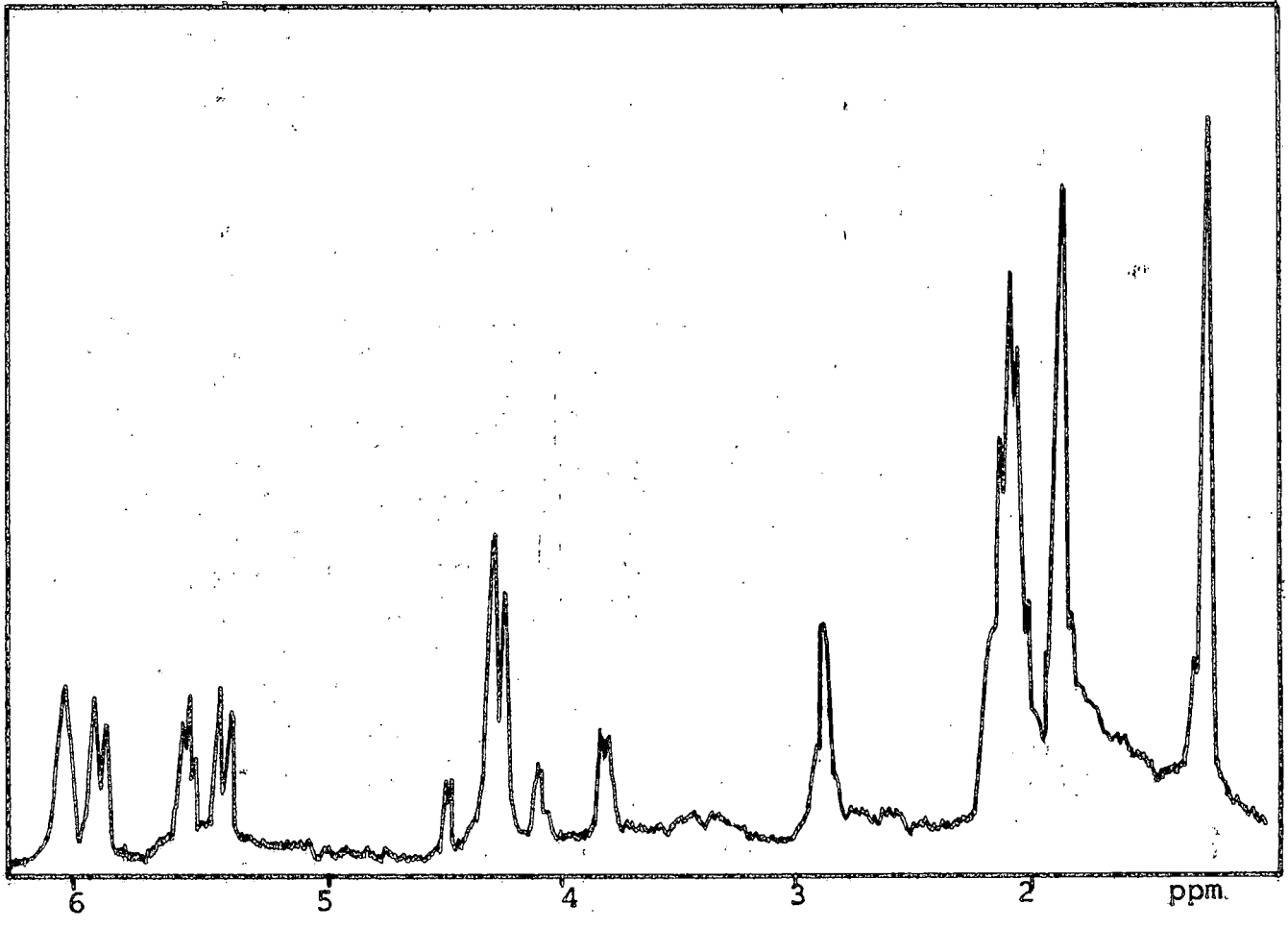
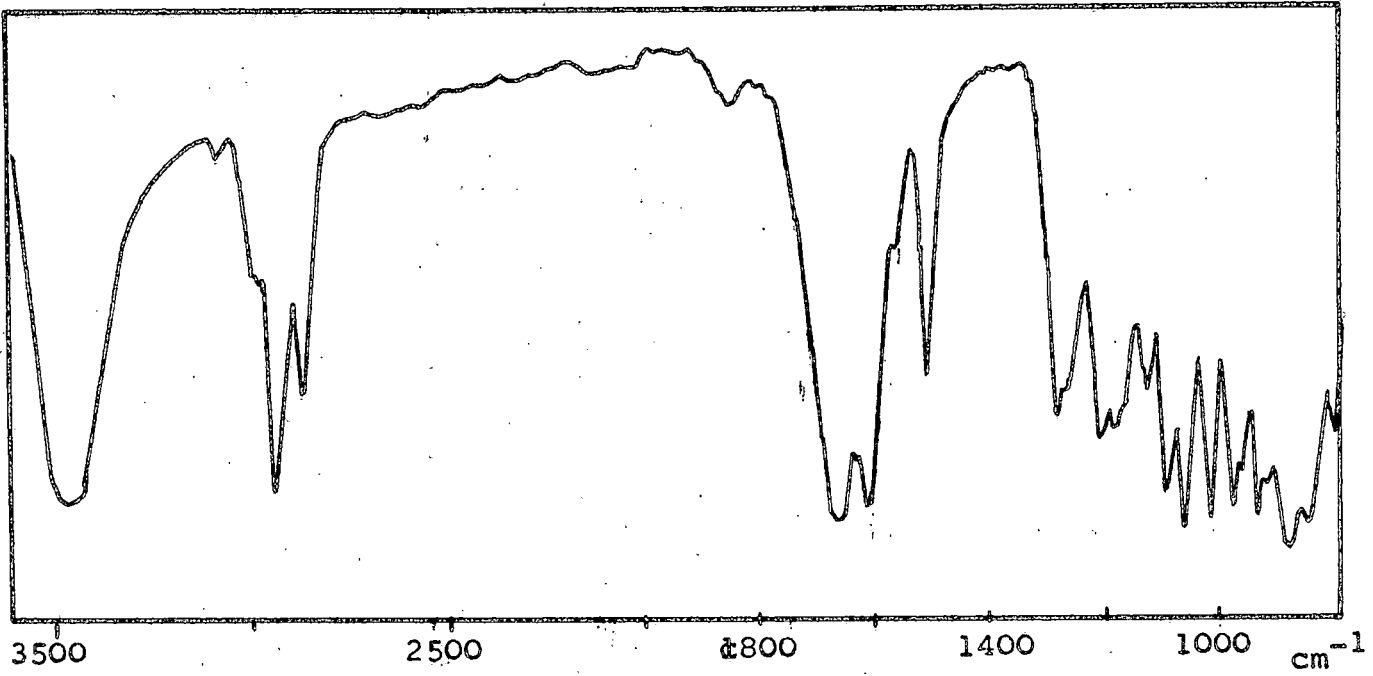
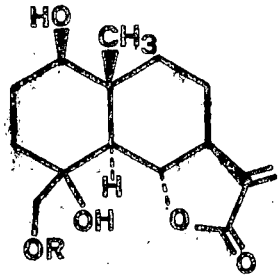


FIGURA 34

La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado
por los Drs. Antonio Gonzalez Gonzalez (Presidente); Dr.
Becú Cabo Tóme (Vocal); Dr. Walfredo Kildjret de la Tóme
(Vocal); Dr. Antonio Cessa Colau (Vocal) y Dr. Jaime
Brunojo Barua (Secretario).

Merced la calificación de Sobresaliente "cum laude"

La Laguna, 5 de Noviembre de 1977

