

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

NUEVAS LACTONAS EN EL GENERO ZINNIA

(δ y γ ELEMENOLIDAS)

T E S I S

que para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

(QUIMICA ORGANICA)

presenta la Química

EMMA MALDONADO JIMENEZ

M-53498

1980



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO BAJO LA DIRECCION
DEL DR. ALFREDO ORTEGA HERNANDEZ, EN EL
INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NA -
CIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

CONTENIDO

- I.- INTRODUCCION
- II.- GENERALIDADES
- III.- PARTE TEORICA A
- IV.- PARTE TEORICA B
- V.- RESUMEN
- VI.- PARTE EXPERIMENTAL
- VII.- ESPECTROS
- VIII.- BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

Las plantas de la familia de las compuestas se han caracterizado por su riqueza en lactonas sesquiterpénicas, estos compuestos son metabolitos secundarios que las plantas producen para muy diversos fines. La teoría más generalizada acerca de su función dentro de la planta, postula que son elaborados como defensa. Esta teoría se apoya en que un gran número de lactonas han mostrado tener actividad biológica in vivo e in vitro; las hay con actividad insecticida⁽²⁾, antimicrobiana⁽³⁾ alelopática⁽⁴⁾, alergénica⁽¹⁾, y citotóxica⁽⁵⁾. Esta última propiedad se ha explorado y se encontró que alguna poseen actividad antileucémica⁽⁶⁾ y anticancerígena⁽⁶⁾.

El notable avance en la investigación de estos compuestos en los últimos años, ha sido motivado por diversos factores, entre los que se pueden citar como primordiales:

- el interés suscitado por su ya mencionada actividad biológica, que los hace potencialmente útiles;
- el avance técnico que ha facilitado grandemente el trabajo del químico;
- el enfoque quimiotaxonómico que abre nuevas posibilidades en el campo de la botánica;

y una razón no menos importante:

- el natural impulso del hombre por conocer la naturaleza, -
aunque esto no siempre aporta resultados prácticos.

El género Zinnia pertenece a la familia Compositae; de él, sólo se han estudiado cinco especies: Zinnia acerosa (DC.) A. Gray; - -
Z. pauciflora (L.); Z. peruviana (L.) L.; Z. multiflora L. y - - -
Z. haageana Regel.

Con el afán de continuar el estudio de este género, se analizó la Z. juniperifolia (DC.) A. Gray y se revisaron las estructuras propuestas para algunas de las lactonas aisladas de Zinnia pauciflora L.

El presente trabajo se conforma por el análisis de los componentes sesquiterpénicos de estas dos especies de Zinnia.

II. - GENERALIDADES

El género Zinnia L., pertenece a la subtribu Zinniinae⁽⁷⁾, tribu Heliantheae, familia Compositae; cuenta sólo con 17 especies que pueden ser hierbas o arbustos pequeños, anuales o perennes⁽⁸⁾. Su distribución geográfica natural, abarca desde el sur de los Estados Unidos hasta Sudamérica, aunque se ha naturalizado en muchas partes del mundo debido a su gran adaptabilidad y también a que algunas especies son importantes en horticultura. Este género se divide según Torres⁽⁹⁾, en dos subgéneros: Diplothrix y Zinnia, estando el subgénero Zinnia formado por 2 secciones: Zinnia y Mendezia.

El subgénero Diplothrix se localiza en las regiones templadas del suroeste de los Estados Unidos y la región norte de México. Está constituido por 6 especies (Tabla I) de arbustos o subarbustos perennes.

El subgénero Zinnia abarca 11 especies que crecen en regiones de clima cálido y tropical de Norteamérica y América Central y sólo una especie es nativa de América del Sur. Las plantas que integran este subgénero, son hierbas anuales o perennes, agrupadas en 2 secciones: Zinnia y Mendezia. En la primera están comprendidas 3 especies, dos de las cuales (Z. elegans y Z. haageana) son las más importantes Zinnias cultivadas. En la sección Mendezia se agrupan las 8 especies restantes. (Tabla I).

TABLA I

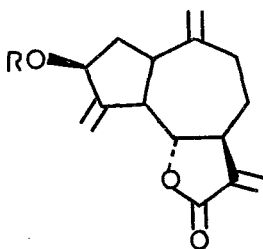
<u>ESPECIE:</u>	<u>DISTRIBUCION GEO- GRAFICA:</u>	<u>ALTITUD:</u>	<u>EPOCA DE FLO- RACION:</u>
<u>SUBGENERO DIPLOTHRIX</u>			
1.- <u>Z. acerosa</u> (DC.) A. Gray (1850)	Arizona, Nvo. México, Texas Chihuahua, Zacatecas, San - Luis Potosí, Sonora y Nuevo León.	780-1850	mzo - nov
2.- <u>Z. anomala</u> A. Gray (1850)	Texas, Zacatecas, Coahuila, y Nuevo León.	210-1500	abr - nov
3.- <u>Z. citrea</u> Torres (1960)	San Luis Potosí y Coahuila.	1080-2400	jun - oct
4.- <u>Z. grandiflora</u> Nutt (1891)	Kansas, Arizona, Texas, de Sonora a Coahuila, Durango y Zacatecas.	-----	abr - nov
5.- <u>Z. juniperifolia</u> (DC.) A. Gray (1850)	Coahuila, Zacatecas, San - Luis Potosí y Tamaulipas.	1350-2480	may - dic
6.- <u>Z. oligantha</u> I.M. Johnston (1940)	Chihuahua y Coahuila.	1250-1500	jun - oct
<u>SUBGENERO ZINNIA</u>			
<u>Sección Zinnia</u>			
7.- <u>Z. elegans</u> Jacq (1793)	Sinaloa, Durango, Guerrero.	Mayor de 1560	mzo - nov
8.- <u>Z. haageana</u> Regel (1861)	De Jalisco a Guerrero.	900-1210	jul - nov
(Sin.: <u>Z. augustifolia</u> sensu DC., <u>Z. mexicana</u> Hort ex Vilm., <u>Z. multiflora</u> sensu H.B.K.)			

Continuación TABLA I

<u>ESPECIE:</u>	<u>DISTRIBUCION GEOGRAFICA:</u>	<u>ALTITUD:</u>	<u>EPOCA DE FLO- RACION:</u>
9.- <u>Z. peruviana</u> (L.) L. (1759) (Sin.: <u>Z. multiflora</u> L., <u>Z. pauciflora</u> L.)	Desde el Sureste de Arizona, México, Centroamérica Colombia, Ecuador, Perú y Argentina.	Mayor de 3000	<u>NORTEAMERICA:</u> abr - oct <u>SUDAMERICA:</u> dic - may
<u>SUBGENERO ZINNIA</u>			
<u>Sección Mendezia</u>			
10.- <u>Z. augustifolia</u> H. B. K. (1820) (Sin.: <u>Z. linearis</u> Benth)	De Sonora y Chihuahua a Michoacán.	Menor de 2100	jul - ene
11.- <u>Z. bicolor</u> (DC.) Hemsley (1881)	De Nayarit a Guanajuato y San Luis Potosí.	1000-1500	jul - nov
12.- <u>Z. greggii</u> Robinson & Greenman (1896)	De Sinaloa a Michoacán.	1000-1560	jul - ene
13.- <u>Z. leucoglossa</u> Blake (1924)	Sinaloa.	Nivel del mar	nov - abr
14.- <u>Z. littoralis</u> Robinson & Breenman (1896)	Sinaloa.	100	ago - mzo
15.- <u>Z. maritima</u> H. B. K. (1820)	De Nayarit a Guerrero.	0-1200	jul - mzo
16.- <u>Z. purpussi</u> Brandege (1925)	Chiapas.	-----	-----
17.- <u>Z. tenella</u> B. L. Robinson (1907)	Durango, Zacatecas y Jalisco.	1500-2100	jul - dic

Se puede observar en la Tabla, que la mayoría de las especies son exclusivas de México y que la totalidad se puede localizar en - - - nuestro país.

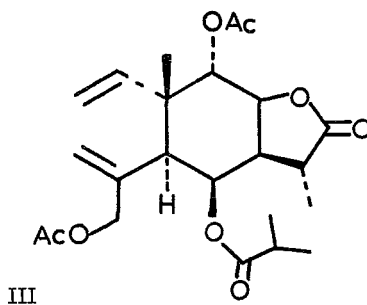
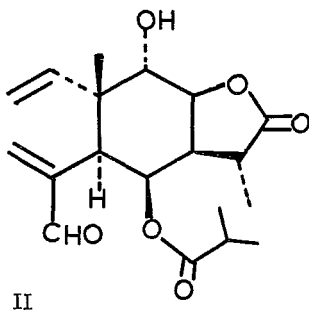
Sólo algunas especies se han estudiado químicamente. La primera de ellas fue la Zinnia acerosa (DC.) A. Gray⁽¹⁰⁾, de la que se -- aislaron dos guayanólidas, las zaluzaninas C (Ia) y D (Ib). La zaluzanina C, se había aislado previamente de las Zaluzanias augusta, triloba^(10a) y robinsonii, la zaluzanina D, sólo se aisló de Zaluzania triloba.



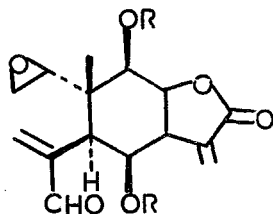
Ia R = H

Ib R = Ac

En el mismo artículo⁽¹⁰⁾ se describe el estudio de un nuevo lote de Zinnia acerosa, del que se aislaron dos nuevas lactonas sesquiterpénicas: la zinarosina (II) y la dihidrozinarosina (III), esta última aislada como diacetato.



La siguiente Zinnia estudiada, fue la Z. pauciflora (L.)⁽¹¹⁾, de la que se aislaron tres nuevas eleménolidas, las zinaflorinas I, II y III, a las que se asignaron las estructuras IVa, b y c, respectivamente.

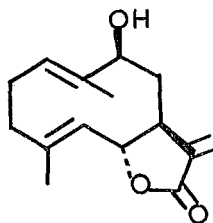


IVa R = R' = Ang

IVb R = H; R' = Ang

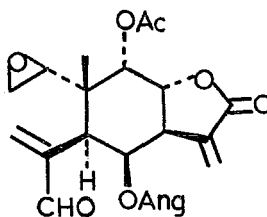
IVc R = Ac; R' = Meacr

De la Zinnia haageana Regel^(11a) se aisló haageanólida, una nueva germacranólida cuya estructura quedó establecida como IVd.



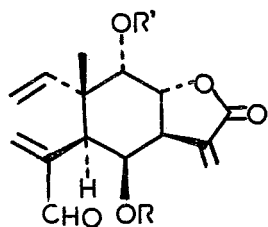
IVd

En un trabajo posterior⁽¹²⁾, Bohlman et al., describen el estudio de Zinnia acerosa, Z. peruviana y Z. multiflora. En él se corrige, en base a las constantes de acoplamiento, la estereoquímica de la zinaflorina II y se le asigna la mostrada en V.



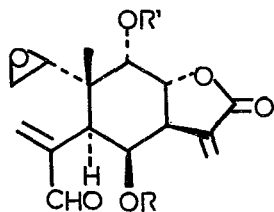
V

En el mencionado trabajo⁽¹²⁾ se informa que de la Zinnia multiflora L., se aislaron las zinnamultiflóridas VIa, b, c y d; las - -

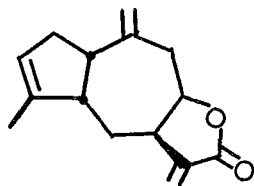


- VIa R = Ang; R' = H
 VIb R = Meacr; R' = H
 VIc R = H; R' = Ang
 VId R = H; R' = Meacr
 VIe R = Ang; R' = Ac
 VI f R = Ac; R' = Ang

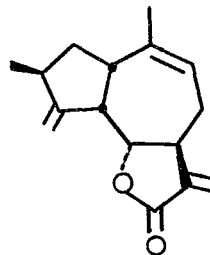
epoxizinnamultiflóridas VIIa, b, c y d; las guayanóolidas VIII, IXa y b y el pentaino X.



- VIIa R = Ang; R' = H
 VIIb R = Meacr; R' = H
 VIIc R = H; R' = Ang
 VIId R = H; R' = Meacr
 VIIe R = α -Mebu; R' = H
 VII f R = ibu; R' = H
 VIIg R = H; R' = α -Mebu
 VIIh R = H; R' = ibu



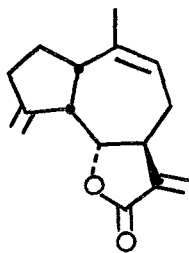
VIII



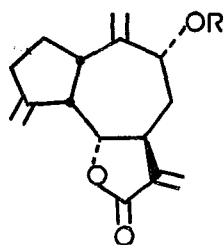
- IXa R = Senecioato
 IXb R = Ang



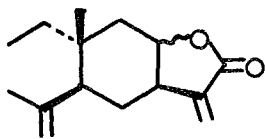
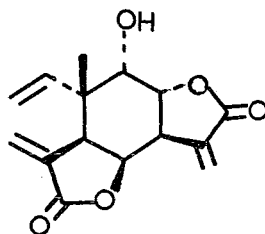
También se analizaron los componentes de Zinnia acerosa (DC.)⁽¹²⁾ sin que se encontraran los anteriormente descritos por Romo y su grupo⁽¹⁰⁾, en cambio se aislaron las guayanólidas IXa, XI, XIIa y b, - el pentaino X, las elemenólidas XIIIa y b, las epoxizinnamultiflóridas - - VIIe, f, g y h, y la zinniadilactona XIV.



XI

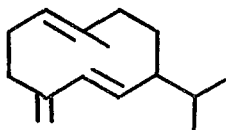


XIIa R = Senecioato
XIIb R = Ang

XIIIa 8 α HXIIIb 8 β H

XIV

De la Zinnia peruviana (L.) L., se aisló el germacrano XV junto con las guayanólidas IXa y b y las zinnamultiflóridas VIa, b, c, d, e y f.



XV

En cuatro de las cinco especies de Zinnia estudiadas, se encontraron eleménolidas muy relacionadas estructuralmente, hecho que es valioso desde el punto de vista quimiotaxonómico.

Se sabe que los elemenos pueden producirse mediante una reacción térmica (Cope) a partir de germacradienos⁽¹³⁾. En el caso de las eleménolidas descritas no sucede ésto, ya que para su aislamiento se emplearon condiciones suaves, además, la complejidad de su estructura descarta la posibilidad de que sean productos de transposición.

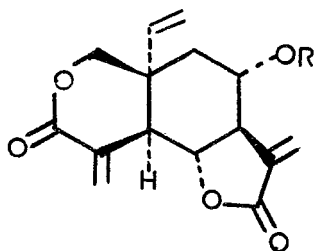
Las eleménolidas son, dentro del grupo de las lactonas sesquiterpénicas, de las que menos frecuentemente se encuentran en las plantas. Hasta 1978 se conocían sólo 29 de estos compuestos⁽¹⁴⁾. En 1979, con el trabajo de Bohlman⁽¹²⁾ su número se eleva a 44. Aún con ésto, todavía es importante la proporción (aprox. 15%) de eleménolidas aisladas de plantas pertenecientes a familias diferentes a la Compositae⁽¹⁴⁾. (Tabla II).

TABLA II
ELEMENOLIDAS AISLADAS HASTA 1979

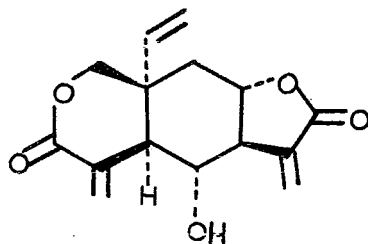
<u>COMPUESTO:</u>	<u>PLANTA:</u>	<u>FAMILIA:</u>	<u>REF.</u>
Vernolepina (XVI)	<u>Vernonia himenolepis</u> A. Rich	Compositae	15, 38
Vernomenina (XVIII)	<u>Vernonia himenolepis</u> A. Rich	Compositae	15, 38
Vernodalina (XVII)	<u>Vernonia amygdalina</u> Del	Compositae	16
Vernodalol (XIX)	<u>Vernonia anthelmintica</u>	Compositae	17
11(13)-dehidro melitensima (XX)	<u>Centaurea pullata</u>	Compositae	18
B-hidroxi isobutirato de 11(13)-dehidromeliten sina (XXI)	<u>Centaurea melitensis</u> L.	Compositae	20
B-hidroxi isobutirato de melitensina (XXIII)	<u>Centaurea melitensis</u> L.	Compositae	20
Melitensina (XXII)	<u>Centaurea melitensis</u> L.	Compositae	19
Miscandenina (XXIV)	<u>Mikania scandens</u> (L) Willd	Compositae	21
Temisina (XXV)	<u>Artemisia cina</u>	Compositae	22
Verafinina (XXVI)	<u>Verbesina aff coahuilensis</u> Gray	Compositae	23
Verafinina C (XXIX)	<u>Verbesina aff coahuilensis</u> Gray	Compositae	24
Zempoalina A (XXVIII)	<u>Verbesina aff stricta</u>	Compositae	25

Continuación TABLA II

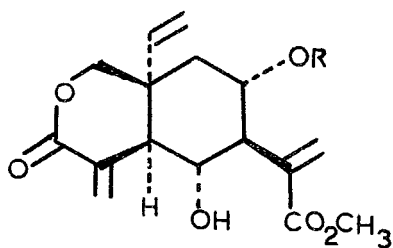
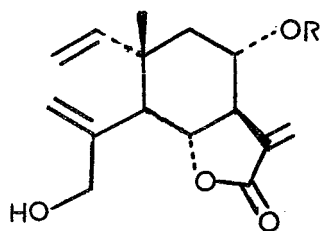
<u>COMPUESTO:</u>	<u>PLANTA:</u>	<u>FAMILIA:</u>	<u>REF.</u>
Zempoalina B (XXVII)	<u>Verbesina aff stricta</u>	Compositae	25
Zinaflorinas I, II y III (IVa, b y c)	<u>Zinnia pauciflora</u>	Compositae	11
Acerosina (II)	<u>Zinnia acerosa</u> (DC.) A. Gray	Compositae	10
Dihidrozinarosina (III)	<u>Zinnia acerosa</u> (DC.) A. Gray	Compositae	10
Zinnamultiflóridas (VIa - f), Epoxizinnamultiflóridas (VIIa - h), Zinniadilactona (XIV)	<u>Zinnia acerosa</u> (DC.) A. Gray <u>Zinnia peruviana</u> (L.) L. y <u>Zinnia multiflora</u> L.	Compositae	12
Micordilina (XXX)	<u>Mikania cordifolia</u> (LF.) Willd	Compositae	26
Callitrina (XXXI)	<u>Callitris collumellaris</u> F. Muell		27
Isolaserólida	<u>Laser trilobum</u> (L.) Borkh	Umbelliferae	28
Igalana (XXXIII)	<u>Inula grandis</u>	Compositae	29
Sericealactona (XXXIV)	<u>Neolitsea seriacea</u> Koidz	Laureaceae	30
Deoxisericealactona (XXXV)	<u>Neolitsea seriacea</u> Koidz	Laureaceae	30
Isolinderolactona	<u>Neolitsea aciculata</u> y <u>Lindera strichnifolia</u>	Laureaceae	31
Isogermafurenólida (XXXVII)	<u>Lindera strichnifolia</u>	Laureaceae	32
Hidroxiisogermafurenólida (XXXVIII)	<u>Lindera strichnifolia</u>	Laureaceae	33
Confertiflida (XXXIX)	<u>Eriophyllum confertiflorum</u> (DC.) A. Gray	Asteraceae	34



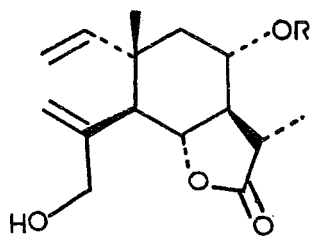
XVI R = H

XVII R = β -hidroxi Meacr

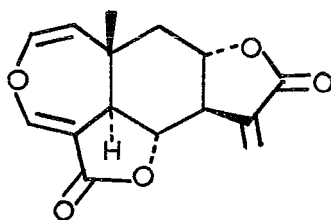
XVIII

XIX R = β -hidroxi Meacr

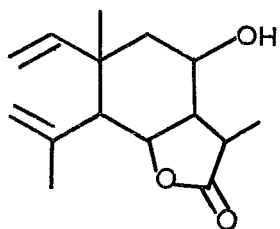
XX R = H

XXI R = β -hidroxi ibu

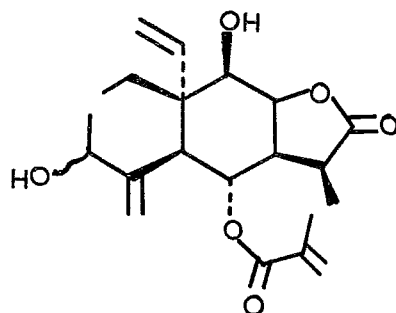
XXII R = H

XXIII R = β -hidroxi ibu

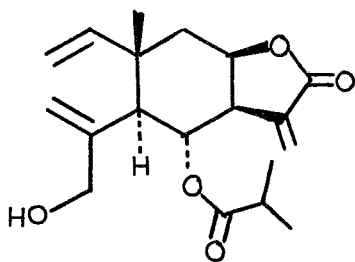
XXIV



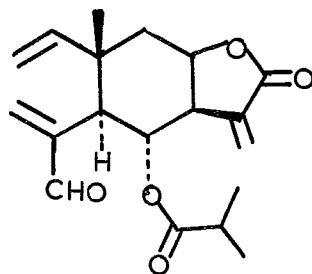
XXV



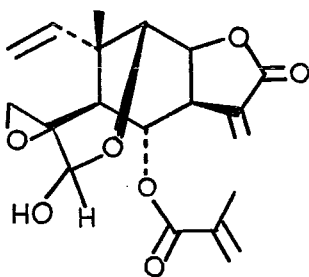
XXVI



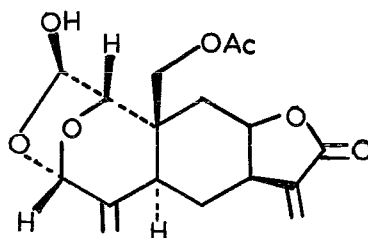
XXVII



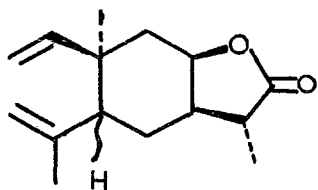
XXVIII



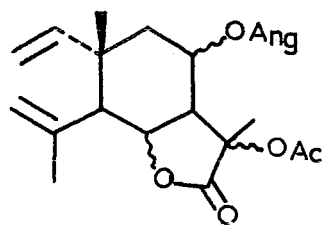
XXIX



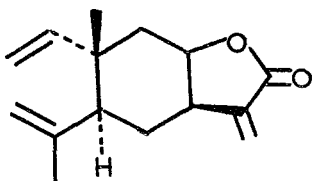
XXX



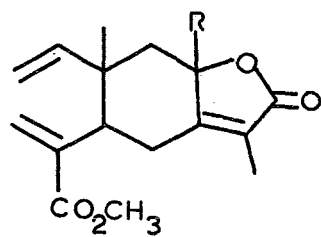
XXXI



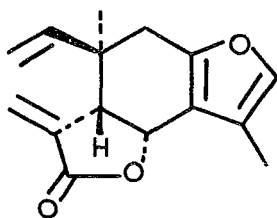
XXXII



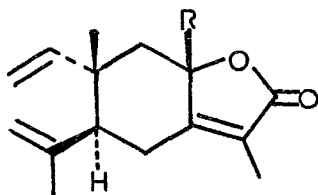
XXXIII



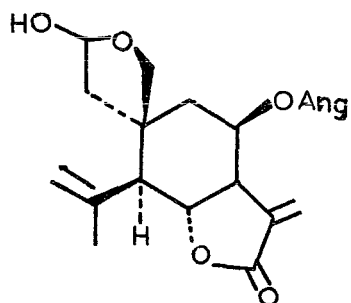
XXXIV R = OH
 XXXV R = H



XXXVI



XXXVII R = H
 XXXVIII R = OH



XXXIX

III. - PARTE TEORICA

A. - Zinnia juniperifolia (DC.) A. Gray

La Zinnia juniperifolia (DC.) A. Gray (Compositae), pertenece a la tribu Heliantheae, subtribu Zinninae, subgénero Diplothrix. Se recolectó en septiembre de 1978 en la región norte de la República Mexicana, en el lugar denominado Puerto México, 50 km al sur de la ciudad de Saltillo, Coahuila.

Por cromatografía del extracto clorofórmico se aisló una sustancia cristalina a la que se llamó juniperina. Esta sustancia posee las siguientes propiedades: $pf = 118-119^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{20} = + 32.66$ ($CHCl_3$); $\lambda_{MAX}^{(EtOH)} = 219$ nm, ($\epsilon = 20068$) y analiza para $C_{24}H_{30}O_9$.

En su espectro de RMN_($CDCl_3$) (I), se observa en 1.82 ppm un doblete ancho ($J = 1.5$ Hz; 3H) y en 1.92 ppm un doblete ancho ($J = 7$ Hz; 3H) que junto con la señal en 6.17 ppm (m; 1H) son característicos para un éster angélico⁽²⁾. También se puede ver un singulete en 1.56 ppm (6H), que por su desplazamiento se atribuye a dos metilos equivalentes -- unidos a un átomo de carbono base de función oxigenada. En 3 ppm se encuentra una señal ancha originada por el protón de un oxhidrilo, ya que -- desaparece al agregar D_2O . El IR (Espectro II), muestra una banda ancha correspondiente a OH en 3450 cm^{-1} . Estas señales se pueden atribuir a un

α -hidroxi isobutirato.

La Espectrometría de Masas de la juniperina muestra el ion molecular M^+ 462 acorde con la fórmula $C_{24}H_{30}O_9$ obtenida por análisis. La presencia de los dos ésteres antes mencionados es confirmada al observarse el pico base a m/z 83 que es característico del ion $CH_3CH=CCH_3C=O^+$ resultante de la fragmentación del angelato. También se observa la pérdida del ácido α -hidroxi isobutírico a m/z 358 ($M^+ - 104$) y el fragmento originado por la escisión del angelato y el α -hidroxi isobutirato a m/z 259 ($M^+ - 203$).

En el espectro de IR (II) aparece en 1690 cm^{-1} una banda que se asigna al carbonilo de un aldehído α, β no saturado y varias bandas para dobles ligaduras en 1655 , 1650 y 1645 cm^{-1} . La presencia de este sistema conjugado se confirma en RMN (I) ya que aparece la señal para el protón aldehídico en 9.35 ppm como un singulete, las señales para los protones vinílicos del sistema se observan en 6.25 ppm (s, 1H) y 6.71 ppm (s, 1H).

En 3.08 ppm se localiza una señal doble de doble (1H; $J = 3, 3.5\text{ Hz}$) y un multiplete que integra para dos protones en $2.5 - 3.0\text{ ppm}$. Estas señales pueden corresponder por su desplazamiento y multiplicidad, a protones base de un epóxido monosustituído (Sistema ABX).

En 1.16 ppm se encuentra un singulete que integra para tres protones y que se asigna a un metilo angular.

Con estos datos y por los antecedentes en el género Zi

nnia⁽¹⁰⁻¹²⁾, se propone que la juniperina posea el esqueleto del elemano -- (Figura 1), puesto que, dentro de todos los tipos de esqueletos de sesqui-

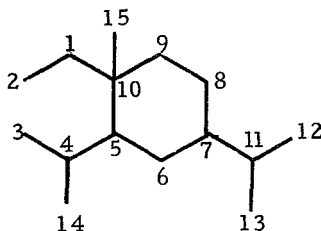


Figura 1

terpenos⁽³⁶⁾, es el único donde se pueden inscribir simultáneamente un epóxido monosustituido y un aldehído conjugado con un metileno terminal. (Figura 2).

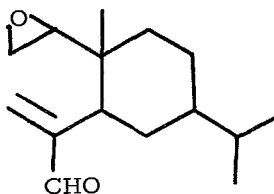


Figura 2

Además, aparece en RMN una señal en 3.43 ppm (d, $J = 3$ Hz; 1H) que se atribuye a H_E y parcialmente sobrepuesta a la anterior -- una señal múltiple (3.32 ppm) que se asigna a H_7 .

En la región de carbonilos del espectro de IR se puede ver una banda ancha que presenta dos máximos, uno en 1735 cm^{-1} causado por el éster saturado y otro en 1720 cm^{-1} originado por una δ lactona α, β no saturada. La señal para el carbonilo del angelato está sobrepuesta con --

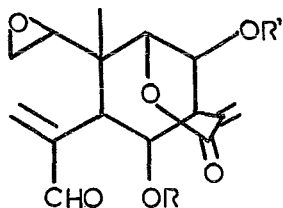
estas bandas.

En 5.94 y 6.76 ppm aparecen como singuletes las señales para los protones vinílicos del metileno conjugado con la δ lactona.

Las señales para los protones base de éster y de lactona se localizan en 5.47 ppm (dd; $J = 3.5, 2.2$ Hz); 4.96 ppm (dd; $J = 4, 3$ - Hz) y 4.62 ppm (dd; $J = 2, 2.2$ Hz).

De estas tres señales base de función oxigenada, la de campo más alto (4.62 ppm) se atribuye a la δ lactona, ya que se ha observado que en general, los ésteres cíclicos aparecen a campos más altos que los de cadena abierta. Además, se propone que la δ lactona esté cerrada a C_9 , puesto que es la única posibilidad de tener una señal para la base de esta función acorde con la multiplicidad observada.

Los datos espectroscópicos analizados permiten proponer para la juniperina, las estructuras 1 y 2.



1 R = Ang; R' = α -OH ibu

2 R = α -OH ibu; R' = Ang

Para discriminar entre H_a y H_b se efectuaron experimentos de doble y triple resonancia. Así, al irradiar la zona de 3.3 ppm (H_7 , 3.32 ppm, m; H_8 , 3.43 ppm, d, $J = 3$ Hz) la base de la lactona H_9 (dd; -

4.62 ppm; $J = 2, 2.2$ Hz) y la señal en 5.47 (dd, $J = 3.5, 2.2$ Hz) se simplifican a doblete con $J = 2.2$ Hz, la señal en 4.92 ppm (dd; $J = 4, 3$ Hz) se convierte en singulete ancho, ésto se debe a que las señales atribuidas a H_7 y H_8 están parcialmente sobrepuestas. Cuando son irradiadas si - multáneamente, la señal en 4.92 ppm se vuelve un singulete fino, lo que indica sin lugar a dudas que esta señal debe ser atribuida a H_8 y por lo - tanto, la señal en 5.47 ppm debe ser originada por H_8 .

Al examinar la estructura propuesta, se esperaría que la multiplicidad de H_8 fuese doblete, pero en este caso lo que se observa - es una señal doble de doble. Esta multiplicidad "anormal" se pueden explicar si existe un acoplamiento en M entre H_9 y H_5 ó H_7 . La magnitud - de este tipo de acoplamiento se sabe que es pequeña y raramente sobrepasa a los 2 Hz⁽³⁷⁾.

Los siguientes experimentos de doble y triple resonancia se hicieron para comprobar la aseveración anterior.

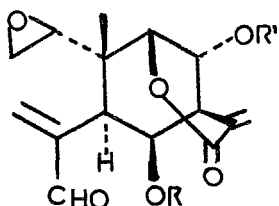
Al irradiar la frecuencia de H_7 , las señales para H_9 y H_8 se vuelven dobletes con $J = 2.2$ Hz, esta constante remanente debe ser producto del acoplamiento 8-9, perdiendo H_8 el acoplamiento de 3.5 Hz que tiene con H_7 y la base de la lactona (H_9) el de 2 Hz, que es el acoplamiento 4σ con H_7 . Cuando se irradió la señal de H_8 , la de H_9 se simplificó a doblete con $J = 2$ Hz (acoplamiento 4σ) y el multiplete debido a - H_7 se afinó, aunque no se pudo establecer su multiplicidad debido a la - sobreposición parcial con H_8 .

Por otra parte, se sabe que la formación de sesquiterpenos implica un proceso biogénico mediante el cual se fija la estereoquímica de algunos centros. En el caso de los elementos, la orientación del metilo en C_{10} es β y la de H_5 y H_7 es α ^(14, 28, 33). Además, para que exista un acoplamiento en M, los protones involucrados deben tener una orientación ecuatorial⁽³⁹⁾, por lo que la δ lactona debe ser $\text{cis } \beta$ diaxial. La estereoquímica de C_6 y C_8 se asignó en base a los ángulos diedros -- más probables para las constantes de acoplamiento observadas (Tabla III).

TABLA III

<u>J (Hz)</u>	<u>Angulo</u>
$H_5 - H_6 = 3$	$56^\circ \quad 6 \quad 115^\circ$
$H_6 - H_7 = 4$	$50^\circ \quad 6 \quad 120^\circ$
$H_7 - H_8 = 3.5$	$54^\circ \quad 6 \quad 117^\circ$
$H_8 - H_9 = 2.2$	$70^\circ \quad 6 \quad 110^\circ$

Los datos expuestos llevan a considerar que la juniperina - debe tener la estructura y estereoquímica mostradas en 3 ó 4.



3 R = Ang; R' = α -OH ibu

4 R = α -OH ibu; R' = Ang

La posición relativa de los ésteres se logró establecer -- cuando la juniperina se trató con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, obteniéndose una mezcla de dos productos que se separa por cromatografía en placa. El producto más polar es una sustancia cristalina con $\text{pf} = 159\text{-}161^\circ\text{C}$; $\lambda_{\text{MAX}} 221 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9193$).

Su espectro de IR (III) presenta una banda para oxhidrilo - en 3450 cm^{-1} . En la región de los carbonilos se observan dos máximos - en 1730 y 1715 cm^{-1} , correspondientes a la δ lactona y al angelato, en - 1650 cm^{-1} banda para doble ligadura.

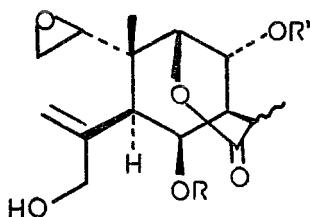
En el espectro de RMN (IV) no aparece ya la señal para el protón aldehídico y los protones vinílicos H_β y H_β' se tornan equivalentes dando una sola señal en 5.25 ppm (s; 2H). Se puede ver un sistema -- AB centrado en 4.05 ppm que corresponde al metileno alílico y base de alcohol en C_{14} . Además, ya no se observan las señales para los metilos del éster α -hidroxi isobutírico y la señal de H_β se desplaza a campo alto (3.96 ppm ; dd; $J = 3, 4 \text{ Hz}$; 1H). Este desplazamiento es típico para -

base de alcohol. La señal para el protón hidroxílico aparece como singulete ancho en 3.7 ppm, cuando se agrega D_2O esta señal desaparece. Lo anterior indica claramente la pérdida del éster.

El metileno exocíclico de la lactona también se reduce, - - pues no se observan ya las señales de los protones vinílicos, en cambio - se puede ver un doblete en 1.44 ppm, $J = 7$ Hz para el metilo en C_{11} . La señal para H_B se desplaza a 4.54 ppm (dd; $J = 2, 2.5$ Hz; 1H), H_D y H_E se vuelven equivalentes, dando un doblete en 2.62 ppm ($J = 4$ Hz; 2H).

El espectro de masas de este producto presenta el ion molecular M^+ 380, además se pueden observar fragmentos a m/z 362 ($M^+ - 18$); m/z 281 ($M^+ - 99$); m/z 83 (100%) y m/z 55. Los dos últimos corresponden a la fragmentación del angelato. No se observan los fragmentos correspondientes al α -hidroxi isobutirato.

El análisis elemental concuerda con la espectrometría de masas, para un compuesto $C_{20}H_{28}O_7$ al que se asigna la estructura 5.



5 R = H; R' = Ang

Las características de este tetrahidro derivado permiten - establecer que la estructura de la juniperina es la mostrada en 4.

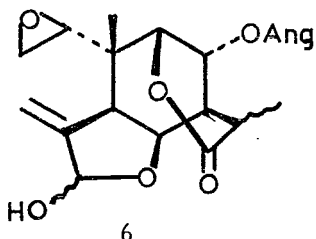
El segundo producto de la reacción es un aceite transparente, que no se logró caracterizar.

El producto 5 se sometió a una oxidación suave con MnO_2/C activado, obteniéndose un producto cristalino con $\text{pf} = 181-182^\circ\text{C}$, que analiza para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_7$ y está de acuerdo para el peso molecular de 378 encontrado por espectrometría de masas.

En el espectro de IR (V) se pueden observar las siguientes bandas de absorción: 3440 cm^{-1} oxhidrilo de alcohol; 1735 cm^{-1} δ lactona saturada; 1730 cm^{-1} éster no saturado.

En la RMN (Espectro VI) se observa que los protones vinílicos 3 y 3' se tornan no equivalentes, apareciendo como dos dobletes en 5.32 ppm (d; $J = 1\text{ Hz}$; 1H) y 5.48 ppm (d; $J = 1\text{ Hz}$; 1H). También se observa un multiplete en 5.58 ppm que integra para dos protones y que debe ser originado por H_8 base de angelato y por H_{14} base de hemiacetal.

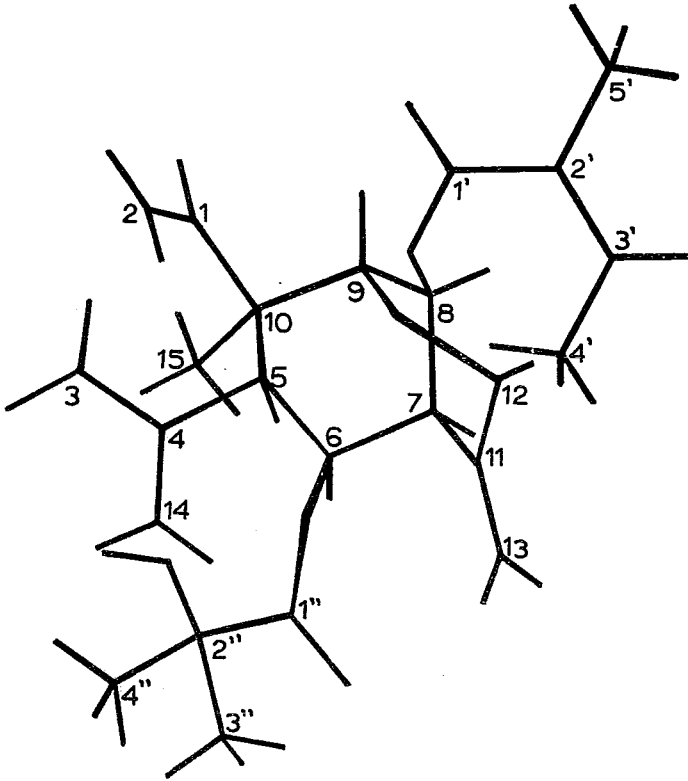
De acuerdo a los datos espectroscópicos expuestos, el dióxido de manganeso oxida el alcohol alílico en C_{14} a aldehído, sufriendo éste un ataque posterior por el oxhidrilo en C_6 para formar así el hemiacetal 6.



Las señales para el resto de los protones de este lactol, - son congruentes con la estructura propuesta. Las señales para los metilos vinílicos del angelato se observan en 1.92 ppm (d, ancho; $J = 1.5$ Hz 3H) y en 2.02 ppm (d, ancho; $J = 7$ Hz; 3H), el protón vinílico genera un cuarteto ancho en 6.18 ppm. La señal en 0.9 ppm (s, 3H) se debe al metilo angular en C_{10} . El metilo en C_{11} aparece como una señal doble ($J = 7$ Hz) en 1.62 ppm; H_1 base de epóxido se localiza en 3.18 ppm (t, $J = 3.6$ Hz). En 2.77 ppm se observa el doblete ($J = 3.6$ Hz; 2H) para los protones base de epóxido 2 y 2'; H_9 aparece en 4.61 ppm como un singulete ancho; H_7 , H_8 y H_{11} forman una señal compleja de 2.35 a 2.7 ppm.

En el espectro de masas se observa la pérdida del angelato a m/z 279 ($M^+ - 99$); la pérdida de agua a m/z 360 ($M^+ - 18$); la pérdida de agua y angelato a m/z 261 ($M^+ - 117$). El pico base m/z 83 corresponde al fragmento $CH_3CH=CCH_3C\equiv O^+$ del angelato.

La formación del lactol 6 confirma la estereoquímica asignada a C_6 en la juniperina, puesto que, cuando se construye el modelo Dreiding de la molécula (Figura 3), se observa que si el OH en C_6 fuera α , la distancia entre el oxígeno y C_{14} sería demasiado grande para que -

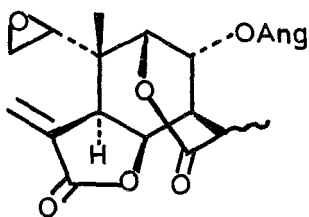
Figura 3

podiera ocurrir la reacción. Sin embargo, cuando el OH es β , cis con C_4 , el lactol se puede formar fácilmente.

Quando la oxidación se repitió en las mismas condiciones, pero dejando la reacción por más tiempo, se obtuvo una mezcla de dos -- productos, los cuales se separaron por cromatografía en placa preparativa. El producto más polar se identificó por cromatografía en placa fina y pf como el lactol 6. El otro producto de reacción (menos polar), es un -- aceite cuyo espectro de IR (VII) muestra en 1650 cm^{-1} banda para doble -- ligadura, en 1730 cm^{-1} éster α , β no saturado, 1740 cm^{-1} δ lactona y se observa ahora una banda intensa en 1780 cm^{-1} que se asignó a una γ lac-- tona α , β no saturada.

Muestra el espectro de RMN (VIII) dos singuletes en 6.37 y 5.86 ppm que se atribuyen a los protones vinílicos H_a y $H_{a'}$ de la γ lactona formada, cuya base H_b aparece en 4.48 ppm (dd; $J = 3, 6\text{ Hz}$; -1H). La señal para H_c se observa en 4.65 ppm (t; $J = 2\text{ Hz}$); el doble -- te de doblete en 5.52 ppm ($J = 2, 4\text{ Hz}$) corresponde a H_d . La señal pa-- ra H_1 aparece como triplete en 3.1 ppm ($J = 3\text{ Hz}$).

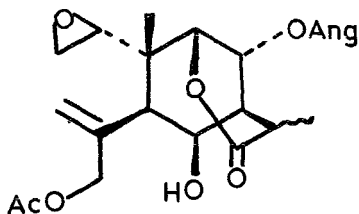
La espectrometría de masas presenta un ion molecular M^+ 376 para esta dilactona y la estructura que se le asigna es 7.



7

El lactol 6 se sometió a un tratamiento prolongado en las mismas condiciones de oxidación y se obtuvo la dilactona 7.

El diol 5 se acetiló con anh. acét./piridina a temperatura ambiente y se obtuvo el monoacetato alílico 8, en cuyo IR (Espectro IX) se observan bandas de absorción en 3450 cm^{-1} para oxhidrilo, 1730 cm^{-1} éster no saturado, 1740 y 1745 cm^{-1} carbonilos de acetato y δ lactona, 1650 cm^{-1} doble ligadura.



8

En el espectro de masas se observa el ion molecular M^+ 422. Se ven los picos correspondientes a la fragmentación del angelato m/z 55, m/z 83 (100%) y m/z 323 ($M^+ - 99$). En m/z 362 aparece el pico correspondiente a la pérdida de ácido acético ($M^+ - 60$) y en m/z 263

el causado por la pérdida de ácido acético y angelato (M^+ - 159).

La RMN (Espectro X) muestra el metilo del acetato en 2.08 ppm como un singulete, un sistema AB centrado en 4.59 ppm, atribuido al metileno alílico y base de acetato en C_{14} ; H_6 base de alcohol se encuentra como doblete de doblete en 3.98 ppm ($J = 3, 4$ Hz; 1H); H_3 y H_3' se presentan como singuletes anchos en 5.32 y 5.38 ppm. La base del angelato H_8 aparece en 5.72 ppm (dd; $J = 4, 3$ Hz; 1H). En 4.52 - ppm se puede ver la base de la lactona como doblete ancho ($J = 1.5$ Hz). H_1 se localiza como triplete en 3.02 ppm con $J = 3.8$ Hz. Aparecen varias señales sobrepuestas de 2.2 a 2.6 ppm.

Al metilo angular corresponde el singulete en 1.16 ppm (3H) y el doblete en 1.48 ppm ($J = 7$ Hz; 3H) se asigna al metilo en C_{11} .

Los datos obtenidos de los experimentos descritos, permiten establecer y comprobar la estructura propuesta para la juniperina (4). Además, el aislamiento de esta sustancia de la Zinnia juniperifolia (DC.) A. Gray, es importante desde el punto de vista quimiotaconómico, porque confirma la relación entre metabolito secundario-género, en este caso, elemenólida-Zinnia, y químicamente reviste interés, porque es la primera elemenólida aislada que posee una δ lactona α, β no saturada con fusión cis 7 - 9.

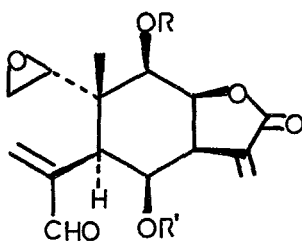
IV. - PARTE TEORICAB. - Zinnia pauciflora L.

En 1974 se estudió la Z. pauciflora L.⁽¹¹⁾, y se aislaron tres eleménólicas: las zinaflorinas I, II y III a las que fueron asignadas las estructuras 9a, b y c, con la estereoquímica que se muestra.

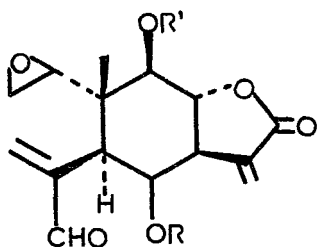
9a R = R' = Ang

9b R = H; R' = Ang

9c R = Ac; R' = Meacr



Los datos de RMN descritos para estas lactonas no están de acuerdo con la estereoquímica propuesta para los átomos de carbono 8 y 9, ya que se observa una $J_{7-18} = 3$ Hz que corresponde a una trans γ lactona y no a una cis, según la regla de Samek. La orientación del protón en C₉ debe ser β de acuerdo a la constante de acoplamiento observada $J_{8-9} = 4$ Hz. Estas modificaciones en la estereoquímica fueron hechas para la zinaflorina II en un trabajo recientemente publicado por Bohlmann⁽¹²⁾ pero se pueden extrapolar a la zinaflorina I, cuya espectroscopía es muy semejante (Tabla IV). Así, la estereoquímica de las zinaflorinas I y II queda finalmente establecida como 10a y b, respectivamente.



10a R = R' = Ang

10b R = Ang; R' = H

10c R = Ang; R' = Ac

En el mismo trabajo,⁽¹¹⁾ se describe la preparación del acetato de zinaflorina II. La reacción se efectuó usando anh. acét./piridina a temperatura del baño de vapor, por dos horas.

El producto así obtenido, es un acetato al que se atribuyó la estructura 10c. Sin embargo, la espectroscopía no está de acuerdo para esta estructura, ya que el IR no muestra la banda característica de γ lactona α, β no saturada que en el espectro de la zinaflorina II aparecía en 1775 cm^{-1} , observándose en cambio un engrosamiento de la banda en 1740 cm^{-1} .

En la RMN del acetato (Espectro XI), las señales asignadas a los protones 1, 2, 2', 3, 3', 5, 6 y 14 no se modifican respecto a las del producto original (Tabla IV), en cambio los desplazamientos, multiplicidad y constantes de acoplamiento del resto de los protones sufren cambios tan grandes que no pueden explicarse si se piensa en una esterificación normal. Cuando se compara este espectro (XI) con el de la juniperina (II), se observa que sólo difieren en la naturaleza de los ésteres. Esto hace pensar que la zinaflorina II al ser acetilada en las condiciones mencionadas, sufre una transposición para dar la 7-9 δ lactona, esto es,

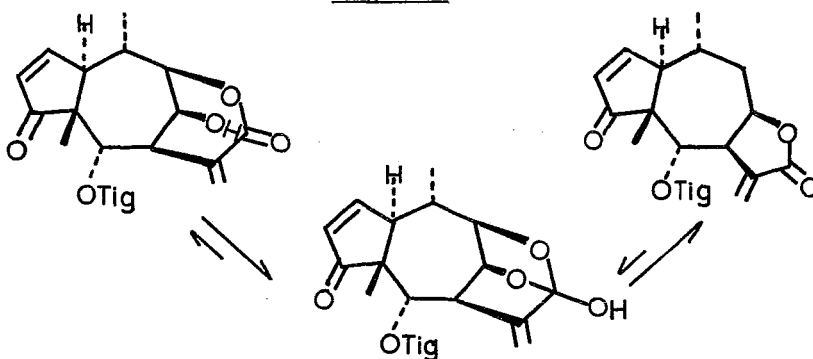
TABLA IV

Comp.	10a	10b	11	12	14	15
C ₁₀ CH _a	1.08 s	0.98 s	1.14 s	1.14 s	1.25 s	1.15 s
H _{1, 2, 2'}	2.43 2.89	2.58 3.07	2.47 3.07	2.50 3.08	2.65 3.12	2.66 3.12
H _{3, 3'}	6.21 s 6.59 s	6.18 s 6.58 s	6.20 s 6.56 s	6.25 s ancho 6.61 s ancho	5.16 s ancho 5.28 s ancho	5.26 s ancho 5.32 s ancho
H ₅	3.63 d J = 4	3.83 d J = 4	3.40 d J = 4	3.41 d J = 3	2.4 d J = 4	2.34 d J = 3
H ₆	5.25 dd J = 4, 2 Hz	5.41 dd J = 4, 2.5 Hz	5.00 dd J = 4, 3 Hz	5.03 dd J = 4, 3 Hz	5.49 t J = 4 Hz	5.03 dd J = 4, 3 Hz
H ₇	3.48 cd J = 3, 8	3.38 cd J = 3, 8	3.34 m	3.35 m	3.12	-----
H ₈	5.02 dd J = 4, 8.5	4.84 dd J = 4, 8	5.50 dd J = 4, 2.5	5.51 dd	5.54 m	5.52 m
H ₉	5.5 d J = 4	3.98 d J = 4	4.62 dd J = 2, 2.5	4.65 dd	4.62 dd J = 2, 1.5	4.52 dd J = 2.2, 2
H _{13, 13'}	5.81; d; J = 3 6.36; d; J = 3	5.68; d; J = 3 6.24; d; J = 3	5.86 s	5.88 s ancho 6.78 s ancho	1.45 d J = 7	1.45 d J = 7
H ₁₄	9.42 s	9.41 s	9.33 s	9.4 s	4.01 AB	4.46 AB
CH ₃ - Ang	2.0 m	1.94 m	2.05 m	-----	2.0 m	2.0 m
H - Ang	6.17	6.12	6.2	-----	6.16	6.16
CH ₃ - Ac	-----	-----	2.08 s	2.08 s	2.12 s	2.12 s; 2.08 s
CH ₃ - Meacr	-----	-----	-----	2.03	-----	-----
CH ₂ - Meacr	-----	-----	-----	5.88 y 6.20	-----	-----

un biciclo [3.3.1] en lugar del inicial [4.3.0].

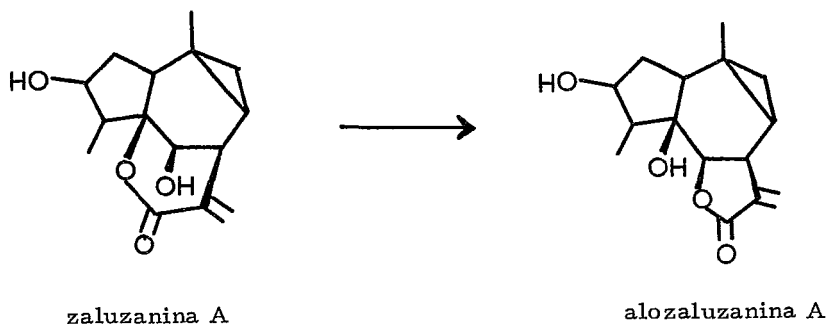
No se ha encontrado descrita en la literatura ninguna transposición de este tipo. Sin embargo, puede mencionarse como antecedente un trabajo publicado por Herz⁽⁴⁰⁾ donde ocurre la conversión inversa al dejar linearifolina B disuelta en CDCl_3 -Piridina- d_5 por cinco semanas a temperatura ambiente, obteniéndose una mezcla de linearifolinas A y B. Herz propone que la especie que cataliza la reacción sea un ácido débil, probablemente cloruro de piridonio, en la forma descrita en la Figura 4, ya que cuando se trata la linearifolina B con piridina únicamente, no ocurre la reacción, recuperándose totalmente el sustrato.

Figura 4



Una reacción similar se describe⁽⁴¹⁾ para la zaluzanina A cuando se trata con KOH/MeOH a reflujo, obteniéndose alozaluzanina A (Figura 5).

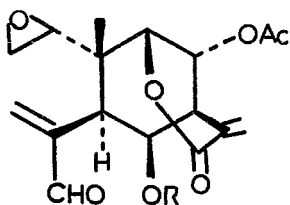
Figura 5



La transposición efectuada en la zinaflorina II es la inversa y en ésta hay inversión de la configuración en C_9 para formar la cis δ lactona.

De acuerdo a los cambios estructurales propuestos para el acetato de zinaflorina II, la señal en 4.62 ppm atribuida originalmente a H_8 , debe ser asignada a H_9 y la propuesta para H_9 (5.50 ppm) debe asignarse a H_8 . Ambas señales son dobletes de dobletes, ya que como en la juniperina H_9 está acoplado en M con H_7 , lo que se comprueba al efectuar experimentos de doble y triple resonancia. Al irradiar la señal para H_7 , las correspondientes a H_8 y H_9 se simplifican a doblete ($J = 2.5$ Hz). Cuando se irradia la frecuencia de H_8 , la señal de H_9 se colapsa a doblete ($J_{7-9} = 2$ Hz). La señal para H_9 se simplifica a singulete cuando se irradian simultáneamente las frecuencias de H_7 y H_8 .

Así la estructura del acetato de zinaflorina II debe ser 11.



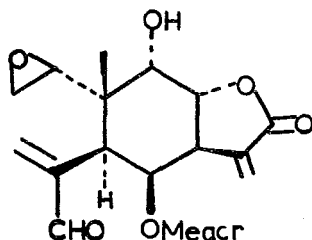
11 R = Ang

12 R = Meacr

La zinaflorina III se obtuvo de las aguas madres de la acetilación de una muestra impura de zinaflorina II y debido a la gran similitud de su espectroscopía con la del acetato de zinaflorina II, fue correlacionada con éste y se le atribuyó la estructura 9c. Como efectivamente, la RMN de ambos productos es idéntica, excepto en las señales del éster y puesto que tampoco presenta banda para γ lactona en el IR se le asigna la estructura 12.

Cuando se efectuaron experimentos de doble y triple resonancia para este compuesto, se observó el mismo patrón ya descrito para 4 y 11.

Como la zinaflorina III se obtiene después de un tratamiento donde el producto principal es una lactona transpuesta, es probable que ésta también sea un producto de transposición y que el verdadero producto natural sea el alcohol libre en C₉ (13), aunque también cabe la posibilidad de que sea una δ lactona natural como la juniperina.



13

Los espectros de RMN de ^{13}C (Tabla V) confirman la gran similitud entre la juniperina y el acetato de zinaflorina II. Las asignaciones se hicieron en base a desplazamientos químicos, multiplicidad y por comparación de los espectros. Algunas asignaciones son ambiguas, ya que no existen datos de ^{13}C RMN para este tipo de compuestos en la bibliografía.

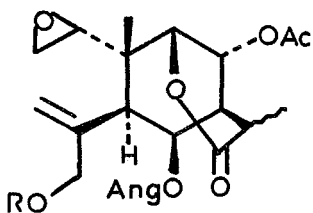
Cuando el acetato de zinaflorina II se trata con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ no se reduce el éster en C_6 como sucede en la juniperina, el producto de esta reacción es el tetrahidro derivado reducido en el aldehído y en el metileno exocíclico de la lactona. A este compuesto se atribuye la estructura 14, de acuerdo a los datos obtenidos (Tabla IV).

En el espectro de IR (XII) se observa una banda para alcohol en 3460 cm^{-1} ; en 1740 y 1720 cm^{-1} para los carbonilos de δ lactona saturada, éster α, β no saturado y éster saturado; en 1645 cm^{-1} aparece una banda para doble ligadura. En el espectro de RMN (Espectro XIII) no se observa la señal para el protón aldehídico, apareciendo en cambio un sistema AB centrado en 4.01 ppm y una señal ancha para el protón hidroxílico de 1.08 a 2.1 ppm . Los protones vinílicos 3 y $3'$ se des

TABLA V

<u>JUNIPERINA</u>			<u>ACETATO DE ZINAFLOLINA II</u>		
<u>Desplazamiento</u>	<u>Mult.</u>	<u>Asignación</u>	<u>Desplazamiento</u>	<u>Mult.</u>	
<u>Químico (ppm)</u>			<u>Químico (ppm)</u>		
54.87	d	C ₁	55.0	d	
43.96	t	C ₂	43.95	t	
139.59	t	C ₃ ó C _{1a}	138.84	t	
145.35	s	C ₄ ó C ₁₁	145.35	s	
29.68	d	C ₅ ó C ₇	29.58	d	
82.37	d	C ₆ ó C ₈	82.24	d	
43.14	d	C ₇ ó C ₅	43.47	d	
63.80	d	C _a ó C ₆	64.35	d	
77.66	d	C ₉	76.04	d	
43.06	s	C ₁₀	42.99	s	
131.56	s	C ₁₁ ó C ₄	131.56	s	
162.42	s	C ₁₂ ó C _{1'}	162.43	s	
133.76	t	C ₁₃ ó C _a	133.59	t	
193.08	d	C ₁₄	192.89	d	
13.34	c	C ₁₅	13.45	c	
166.41	s	C _{1'} ó C ₁₂	166.12	s	
126.76	s	C _{2'}	126.26	s	
140.77	d	C _{3'}	141.69	d	
20.27	c	C _{4'}	20.71	c	
15.89	c	C _{5'}	15.84	c	
175.86	s	C _{1''}	170.0	s	
72.34	s	C _{2''}	20.87	c	
27.46	c	C _{3''}			
27.16	c	C _{4''}			

plazan a campo alto, apareciendo como singuletes anchos en 5.18 y 5.26 ppm. No aparecen tampoco las señales para los protones vinílicos 13 y 13' y en la región de metilos se observa un doblete en 1.25 ppm con $J = 7$ Hz que se atribuye al metilo en C₁₁.



14 R = H

15 R = Ac

Cuando el compuesto 14 se trata con anh. acét.-piridina, se obtiene el diacetato 15, al que corresponde en espectro XIV y cuyas señales de RMN se describen en la Tabla IV.

V.- R E S U M E N

Fue aislada una nueva lactona sesquiterpénica de la Zinnia juniperifolia (DC.) A. Gray, a la que se llamó juniperina.

Se determinó la estructura y estereoquímica de la juniperina, que quedó establecida como 4.

La juniperina es la primera elemanólida que posee, en forma natural, una δ lactona cis 7-9.

El género Zinnia se ha caracterizado por su contenido de elemanólidas. El aislamiento de juniperina reafirma la relación Zinnia-elemanólida.

Se corrigió la estructura de la zinaflorina I, aislada de Z. pauciflora, en base a sus datos espectroscópicos.

Se propone que la zinaflorina II, también aislada de Z. pauciflora, sufre una transposición al ser acetilada, para dar una δ -lactona cis 7-9, por lo tanto, se asigna una nueva estructura para este derivado (11).

Los datos espectroscópicos de la zinaflorina III (aislada de Z. pauciflora) se revisaron y compararon con los de la juniperina y el acetato de zinaflorina II. En base a los resultados del análisis se asignó una nueva estructura (12), para esta lactona.

VI.- PARTE EXPERIMENTAL AISLAMIENTO DE JUNIPERINA (4)

La Zinnia juniperifolia (DC.) A. Gray, fue colectada 50 - km al sur de la ciudad de Saltillo, Coah., en septiembre de 1978.

8.2 kg de planta se molieron y extrajeron con hexano dos - veces a temperatura ambiente, obteniéndose 86 g de extracto. Posteriormente se extrajo la planta con CHCl_3 a temperatura ambiente, 2 veces y - se obtuvieron 141 g de extracto que fue fraccionado mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo inicialmente con benceno y aumentando la polaridad con AcOEt. La juniperina se aisló de las fracciones eluidas - con AcOEt 3-benceno 7. La cristalización de una mezcla acetona-hexano-éter isopropílico dió cristales 8.6 g con $\text{pf} = 118-20^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = + 32.66$; $\lambda_{\text{MAX}}^{219 \text{ nm}}$ ($\epsilon = 20068$); ν_{MAX} : 3450, 1735, 1720, 1690, 1655, 1650 y - - 1645 cm^{-1} . RMN 3.08 (dd, $J = 3, 3.5$, 1H) H_{11} ; 2.5 (m, 2H) H_8 y H_2 ; 6.25 (s, 1H) H_8 ; 6.71 (s, 1H) $\text{H}_{8'}$; 3.43 (d, $J = 3 \text{ Hz}$) H_8 ; 4.96 (dd, $J = 4, J = 3$) H_8 ; 3.32 (m, 1H) H_7 ; 5.47 (dd, $J = 3.5, J = 2.2$) H_8 ; 4.62 (dd, $J = 2, J = 2.2$) H_9 ; 1.16 (s, 3H) metilo en C_{10} ; 5.94 (s, 1H) H_{18} ; - 6.76 (s, 1H) $\text{H}_{13'}$; 9.35 (s, 1H) H_{14} ; 1.56 (s, 6H) gem dimetilo del α -hidroxi isobutirato; 1.82 (d ancho, $J = 1.5$, 1H) y 1.92 (d ancho, $J = 7$, 1H) metilos vinílicos del angelato; 6.17 (m, 1H) protón vinílico del ange-

lato. EM; M^+ 462; m/z 358 (M^+ - 104; m/z 363 (M^+ - 99); m/z 83 - (100%).

Análisis calculado para $C_{24}H_{30}O_9$: C, 62.32; H, 6.54; O, 31.41;

Encontrado: C, 62.12; H, 6.53; O, 31.23.

REDUCCION DE JUNIPERINA

Una solución de 443 mg de juniperina (4) en 10 ml de Me OH se enfrió en baño de hielo, se le adicionó con agitación, 1g de $NaBH_4$. Se dejó reaccionar por 10 minutos; se aciduló con ácido acético, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La solución orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, después con H_2O y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Se obtienen dos productos que se separan por cromatografía en placa preparativa (AcOEt 7-hexano 3, 3 veces). Se obtuvieron 240 mg del producto más polar (5), que cristalizó de acetona-éter isopropílico, con $pf = 159-161^\circ C$; λ_{MAX} 221 nm ($\epsilon = 9193$); ν_{MAX} ; 3450, 1730, 1715 y 1650 cm^{-1} . RMN, 2.62 (d, $J = 4$, 2H) H_2 y H_2' ; 5.25 (s, 2H) H_3 y H_3' ; 3.96 (dd, $J = 3$, $J = 4$, 1H) H_8 ; 5.74 (dd, $J = 3.6$, $J = 2$, 1H) H_8 ; 4.53 (dd, $J = 2$, $J = 2.5$, 1H) H_9 ; 1.14 (s, 3H) metilo en C_{10} ; 1.44 (d, $J = 7$, 3H) metilo en C_{11} ; 4.05 (AB, 2H) H_{14} y H_{14}' ; 1.87 (d ancho $J = 1.5$, 3H) y 1.98 (d ancho, $J = 7$, 3H) metilos vinílicos del anelato; 6.14 (c ancho, $J = 7$, 1H) protón vinílico del éster angélico. EM: M^+ 380; m/z 362 ($M - 18$); m/z 281 ($M - 99$) m/z 83 (100%).

Análisis calculado para $C_{20}H_{28}O_7$: C, 63.14; H, 7.42; O, 29.44;

Encontrado : C, 62.89; H, 7.37; O, 29.59.

El producto menos polar es un aceite del que se obtienen -
20 mg. Su estructura no fue determinada.

OXIDACION CON DIOXIDO DE MANGANESO

A 32.5 mg de (5) en 10 ml de $CHCl_3$ se agregaron 1.2g -
de MnO_2/C activado⁽⁴²⁾ recién preparado. La reacción se mantuvo a -
temperatura ambiente y con agitación, durante 3.5 horas. Se filtró a tra-
vés de celita, se concentró y cristalizó de $CHCl_3$ - hexano. Se obtuvieron
25.3 mg del lactol 6 con $pf = 181-182^\circ C$; ν_{MAX} : 3440, 1735, 1730 y 1650
 cm^{-1} . RMN; 3.18 (t, $J = 3.6, 1H$) H_1 ; 2.77 (d, $J = 3.6, 2H$) H_2 y $H_{2'}$; -
5.32 (d, $J = 1, 1H$) H_3 ; 5.48 (d, $J = 1, 1H$) $H_{3'}$; 4.36 (dd, $J = 4, J =$
3.5) H_4 ; 5.58 (m, 2H) H_5 y H_{14} ; 4.61 (s, ancho, 1H) H_6 ; 0.9 (s, 3H)
metilo en C_{10} ; 1.62 (d, $J = 7, 3H$) metilo en C_{11} ; 2.02 (d ancho, $J = 7, -$
3H) y 1.92 (d ancho, $J = 1.5, 3H$) metilos vinílicos del angelato. EM:
 M^+ 378; m/z 360 ($M - 18$); m/z 279 ($M - 99$); m/z 261 ($M - 117$); - -
 m/z 83 (100%).

Análisis calculado para $C_{20}H_{28}O_7$: C, 63.48; H, 6.93; O, 29.60;

Encontrado : C, 63.36; H, 6.96; O, 29.34.

OBTENCION DE LA DILACTONA (7)

5g de MnO_2/C activado se agregaron a una solución de - - 100 mg de (5) en 20 ml de CHCl_3 . La reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con agitación durante una semana. Se trabajó del mismo modo que la reacción anterior, obteniéndose una mezcla de productos de la que se separaron los dos más abundantes, por cromatografía en placa preparativa (AcOEt 25- CHCl_3 18-hexano 8). El producto más polar fue el lactol 6. El segundo producto aislado fue la dilactona 7. Aceite; ν_{MAX} : - 1780, 1740, 1730, 1650 cm^{-1} . RMN: 3.1 (t, $J=3$) H_1 ; 4.48 (dd, $J=3$, $J=6$) - H_8 ; 4.65 (t, $J=2$, 1H) H_9 ; 5.52 (dd, $J=2$, $J=4$) H_8 ; 5.86 (s, 1H) H_9 ; 6.37 (s, 1H) $\text{H}_{3,1}$; 0.98 (s, 3H) metilo en C_{10} ; 1.57 (d, $J=7$, 3H) metilo en C_{11} . EM: M^+ 376; m/z 277 ($\text{M} - 99$); m/z 83 (100%).

OBTENCION DEL ACETATO (8)

A 10.3 mg de (5) en 0.4 ml de piridina, se adicionaron - 0.4 ml de anhídrido acético. Se dejó reaccionar por 5 minutos. Se agregó agua y se extrajo con CHCl_3 . La solución orgánica se lavó con solución de HCl al 10%, después con solución saturada de NaHCO_3 y por último con agua. Se secó con Na_2SO_4 anhidrido y se obtuvo un aceite transparente. ν_{MAX} : 3450, 1745, 1740, 1730, 1650 cm^{-1} . RMN: 3.02 (t, $J=3.8$) H_1 ; 5.32 (s, 1H) H_9 ; 5.39 (s, 1H) $\text{H}_{3,1}$; 3.98 (dd, $J=3$, $J=4$) H_8

5.72 (dd, $J = 4$, $J = 3$) H_8 ; 4.52 (d ancho, $J = 1.5$) H_9 ; 4.59 (AB, 2H) - H_{14} y $H_{14'}$; 1.16 (s, 3H) metilo en C_{10} ; 1.48 (d, 3H) metilo en C_{11} . E.M., M^+ 422; m/z 323 ($M - 99$); m/z 362 ($M - 60$); m/z 83 (100%).

REDUCCION DEL ACETATO DE ZINAFLOMINA II

Una solución de 50 mg de (11) en 5 ml de MeOH se enfría en baño de hielo, se le agregan 100 mg de $NaBH_4$ y se deja reaccionar con agitación por 15 minutos. Se acidula con ácido acético, se concentra, se diluye con agua y se extrae con AcOEt. Se obtiene una mezcla de productos de la que se separa el tetrahidro derivado 14, mediante cromatografía en placa preparativa de sílice (AcOEt 3-hexano 2; dos veces).

ν_{MAX} 3460, 1740, 1720, 1645 cm^{-1} . RMN: 5.16 (s ancho, 1H) H_3 ; 5.28 (s ancho, 1H) H_8 ; 2.4 (d, $J = 4$) H_6 ; 5.49 (t, $J = 4$) H_8 ; 3.12 (m, 1H) - H_7 ; 5.54 (m, 1H) H_8 ; 4.62 (dd, $J = 2$, $J = 1.5$) H_9 ; 4.01 (AB, 2H) H_{14} y $H_{14'}$; 1.25 (s, 2H) metilo en C_{10} ; 1.45 (d, $J = 7$, 3H) metilo en C_{11} ; 2.12 (s, 3H) metilo del acetato. E.M., M^+ 392 ($PM - 30$); m/z 332 ($M - 60$); m/z 263 ($M - 159$); m/z 43 (100%); m/z 83; m/z 55.

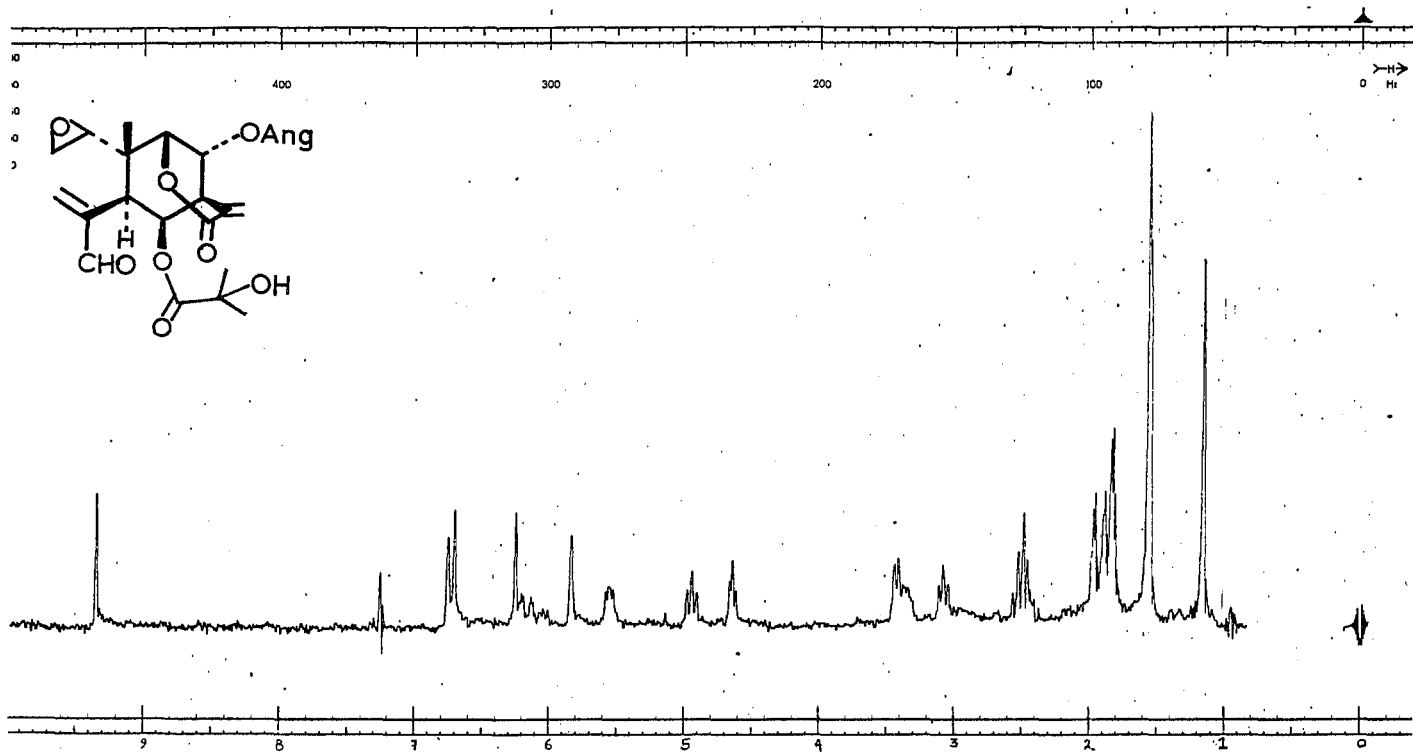
OBTENCION DEL DIACETATO (15)

A una solución de 11.4 mg de (14), en 0.5 ml de piridina, se agregaron 0.5 ml de anhídrido acético. La reacción se mantuvo a - -

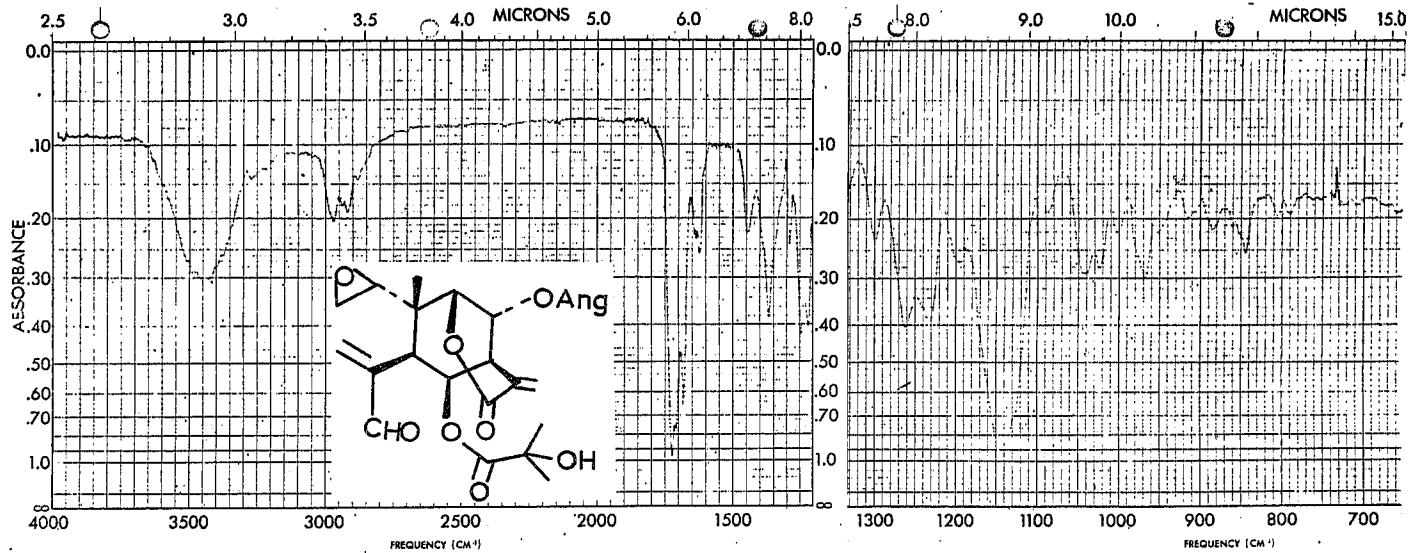
temperatura ambiente 15 minutos. Se agregó agua y se trató de la manera usual. El producto obtenido fue el diacetato (15). Aceite; ν_{MAX} : 1745, - - 1730, 1650 cm^{-1} . RMN: 1.15 (s, 3H) metilo en C_{10} ; 5.26 (s ancho, 1H) - H_3 ; 5.32 (s ancho, 1H) H_1 ; 2.34 (d, $J = 3$) H_8 ; 5.03 (dd, $J = 4$, $J = 3$) H_6 ; 5.52 (m, 1H) H_8 ; 4.52 (dd, $J = 2$, $J = 2.2$) H_9 ; 4.46 (AB, 2H) H_{14} y H_{14} ; 1.45 (d, $J = 7$; 3H) metilo en C_{11} ; 2.08 (s, 3H) y 2.12 (s, 3H) metilos de los acetatos.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. Las cromatografías en columna se efectuaron en Gel de Sílice 60 Merck (70-230 mesh ASTM). La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por cromatoplasmas de Gel de Sílice - Merck F-254, utilizando como revelador sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N y luz ultravioleta. Los espectros de IR fueron determinados en espectrofotómetros Perkin-Elmer, Modelos 337 ó 21, usando la técnica de película. Los espectros de UV se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo 202. Los espectros de Masas se determinaron en un espectrómetro Hitachi-Perkin-Elmer RMU 6 D de doble foco. Los espectros de RMN de ^1H se efectuaron en un espectrómetro Varian HA-100 D, los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametilsilano como referencia interna. Los experimentos de doble resonancia se efectuaron en un espectrómetro Varian HA-100D con audio osciladores-Hewlett Packard, Modelos 200 AB y 200 CD. Los espectros de RMN de ^{13}C se efectuaron en un espectrómetro Varian FT-80 A, los desplazamientos - están dados en ppm referidos al tetrametilsilano como referencia interna. Los análisis elementales fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher en - Bonn, RFA.

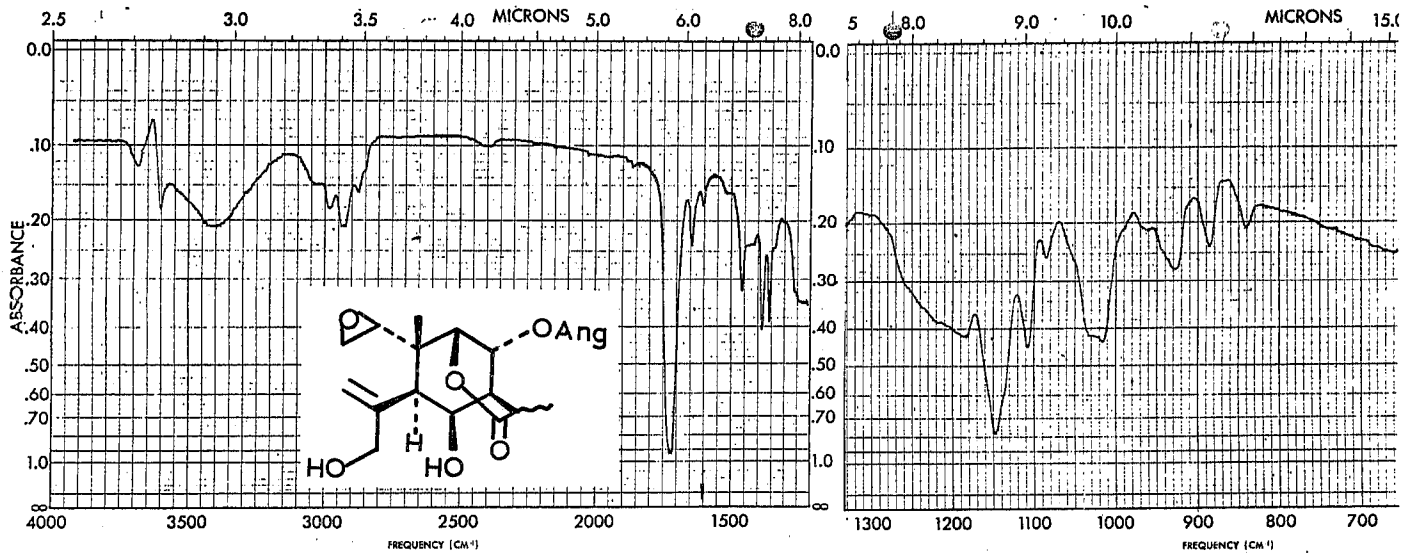
VII.- ESPECTROS



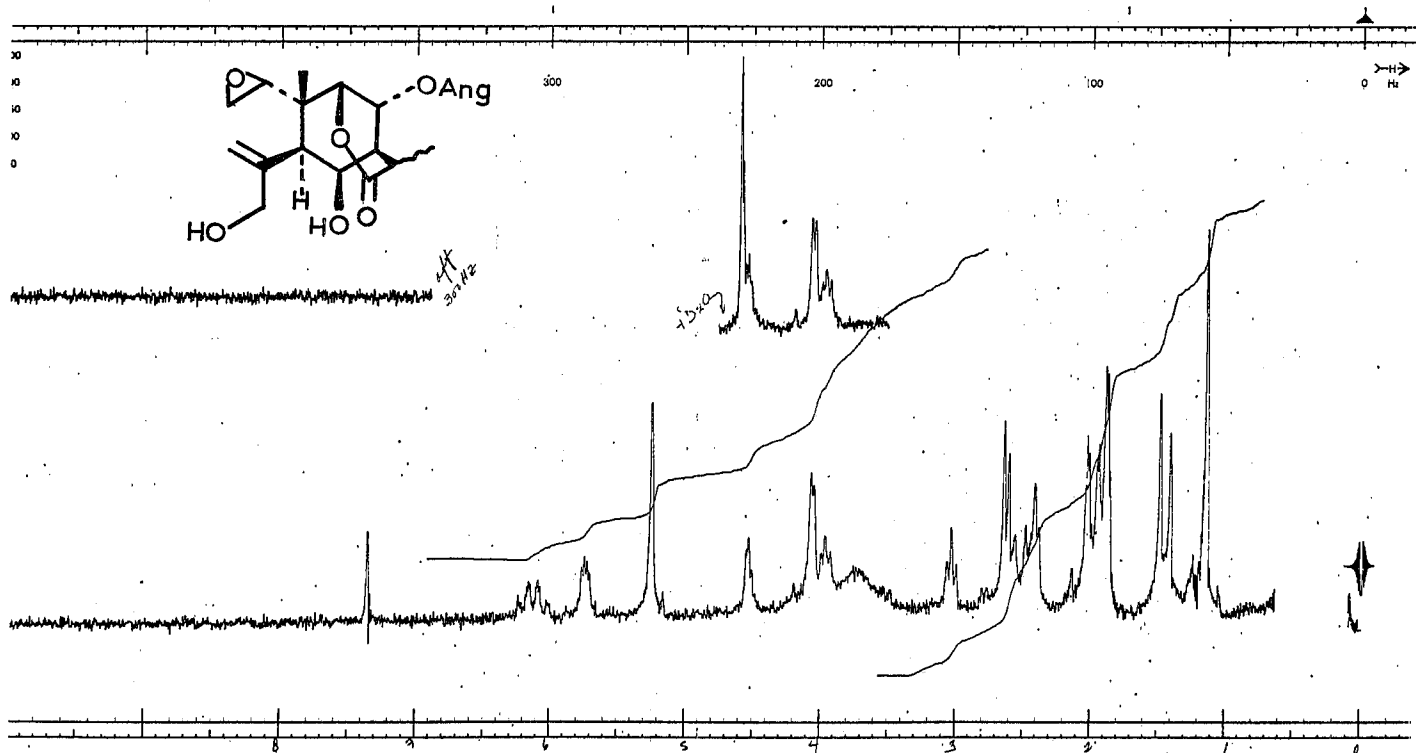
ESPECTRO I



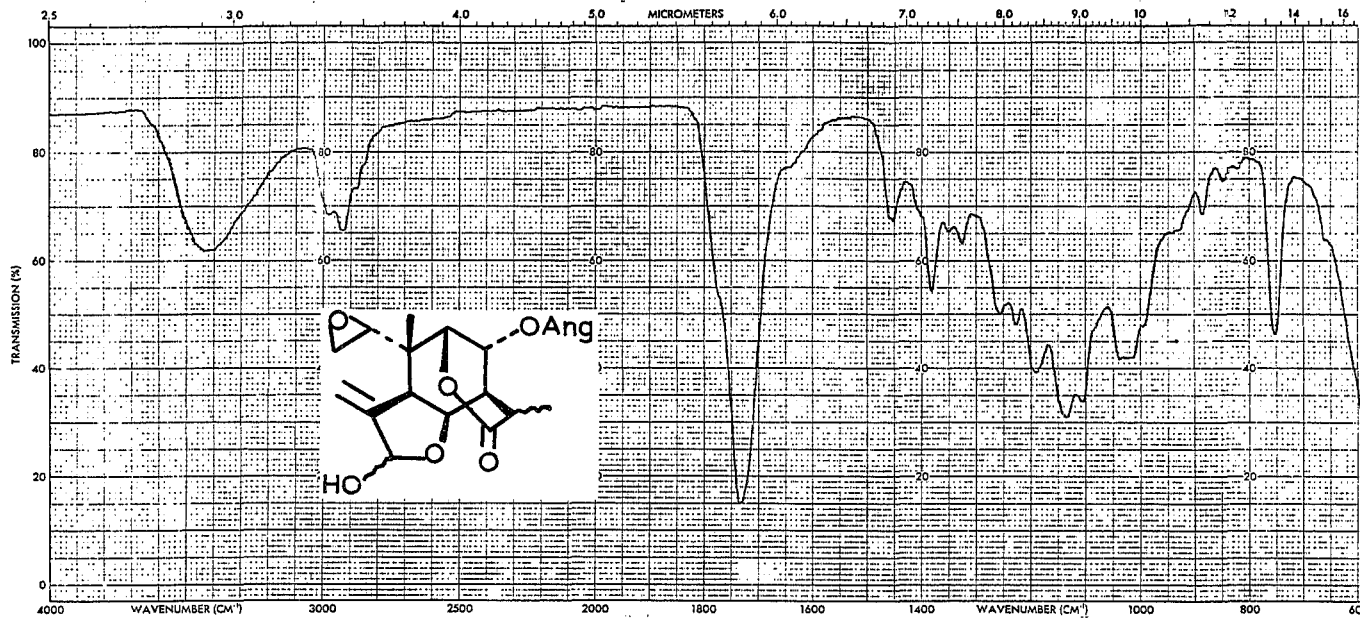
ESPECTRO II



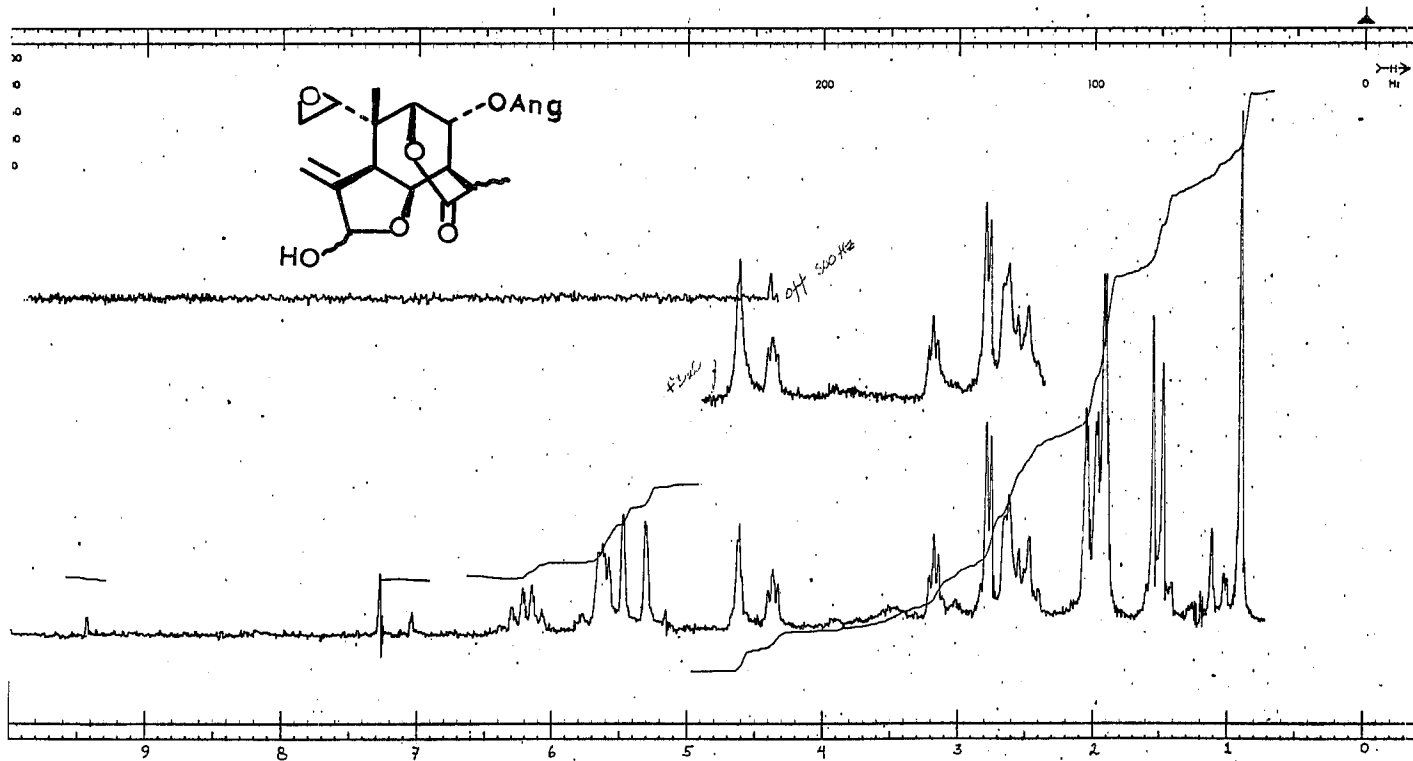
ESPECTRO III



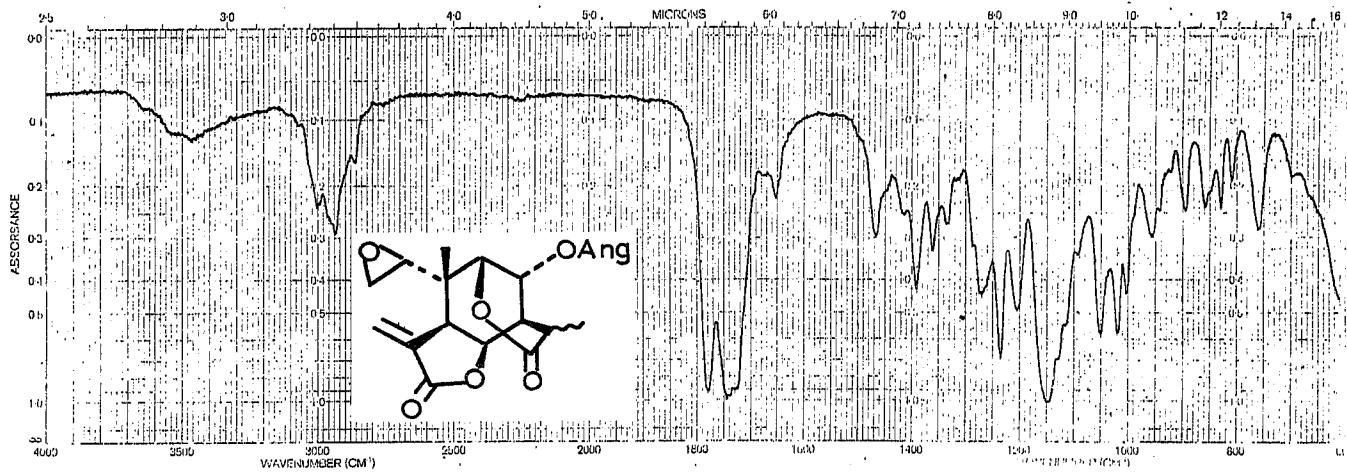
ESPECTRO IV



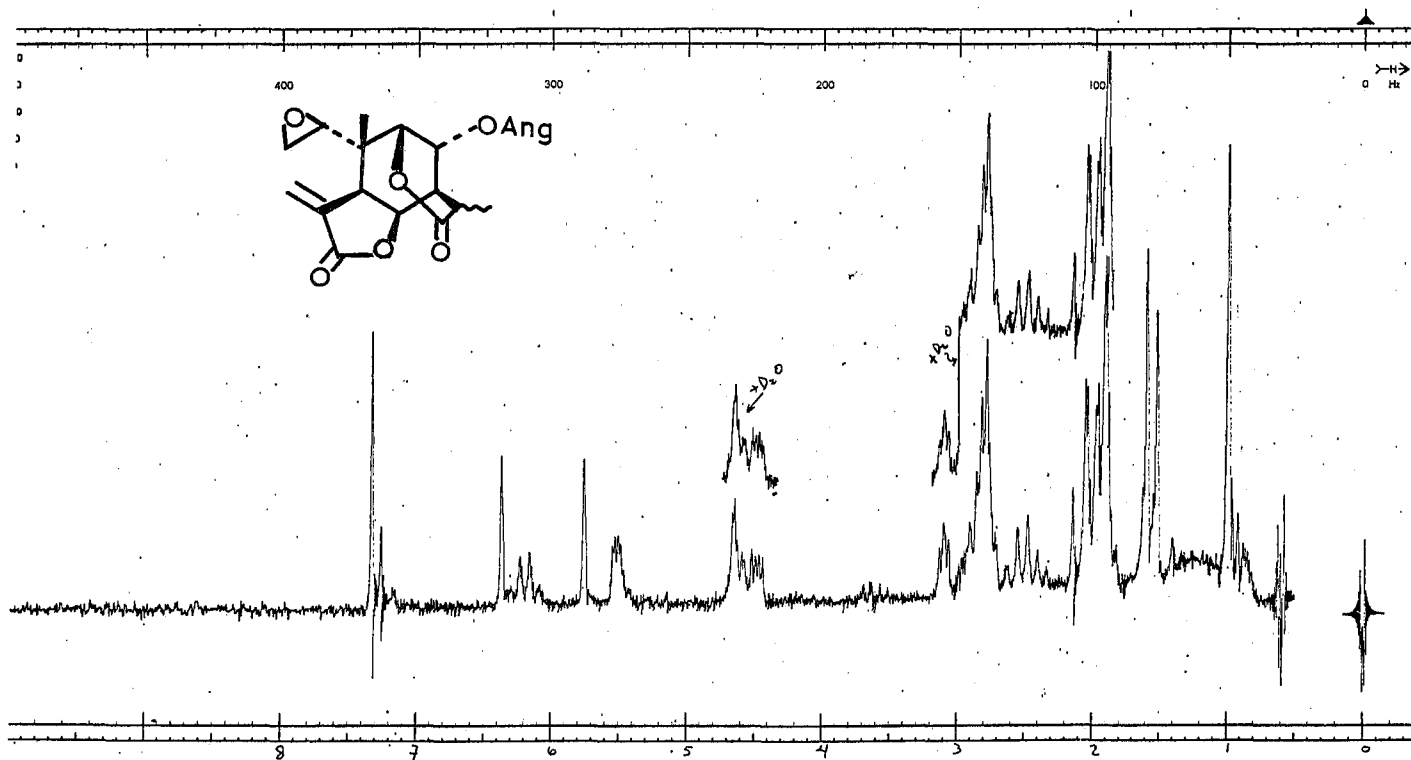
ESPECTRO V



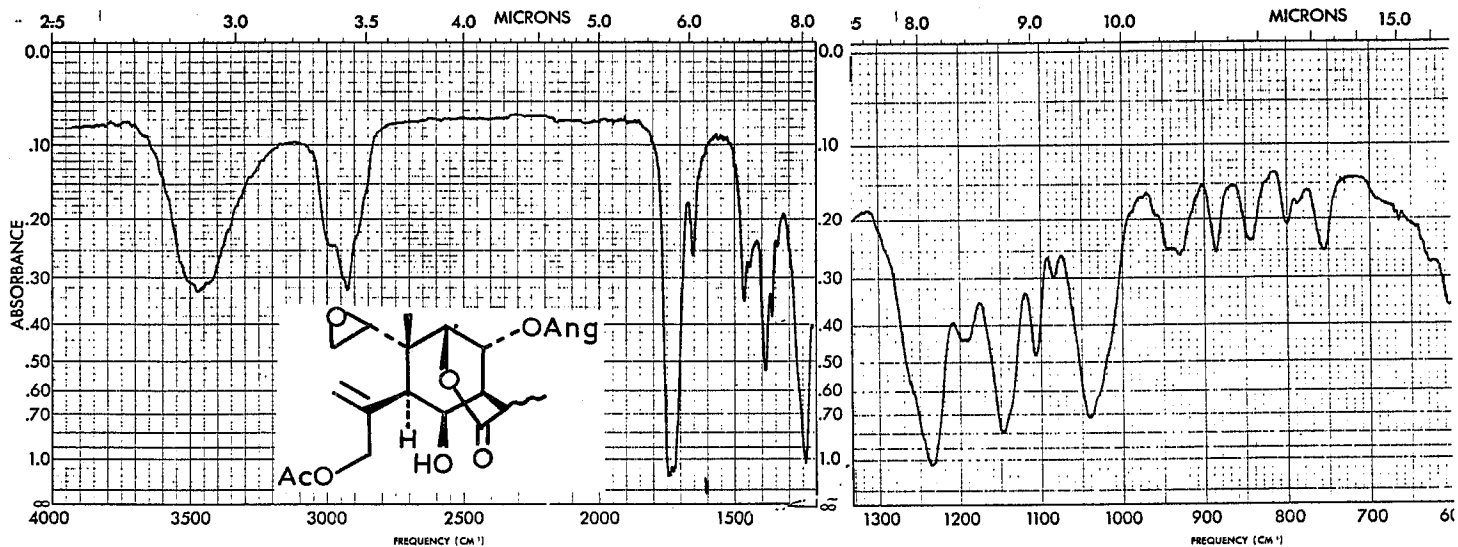
ESPECTRO VI



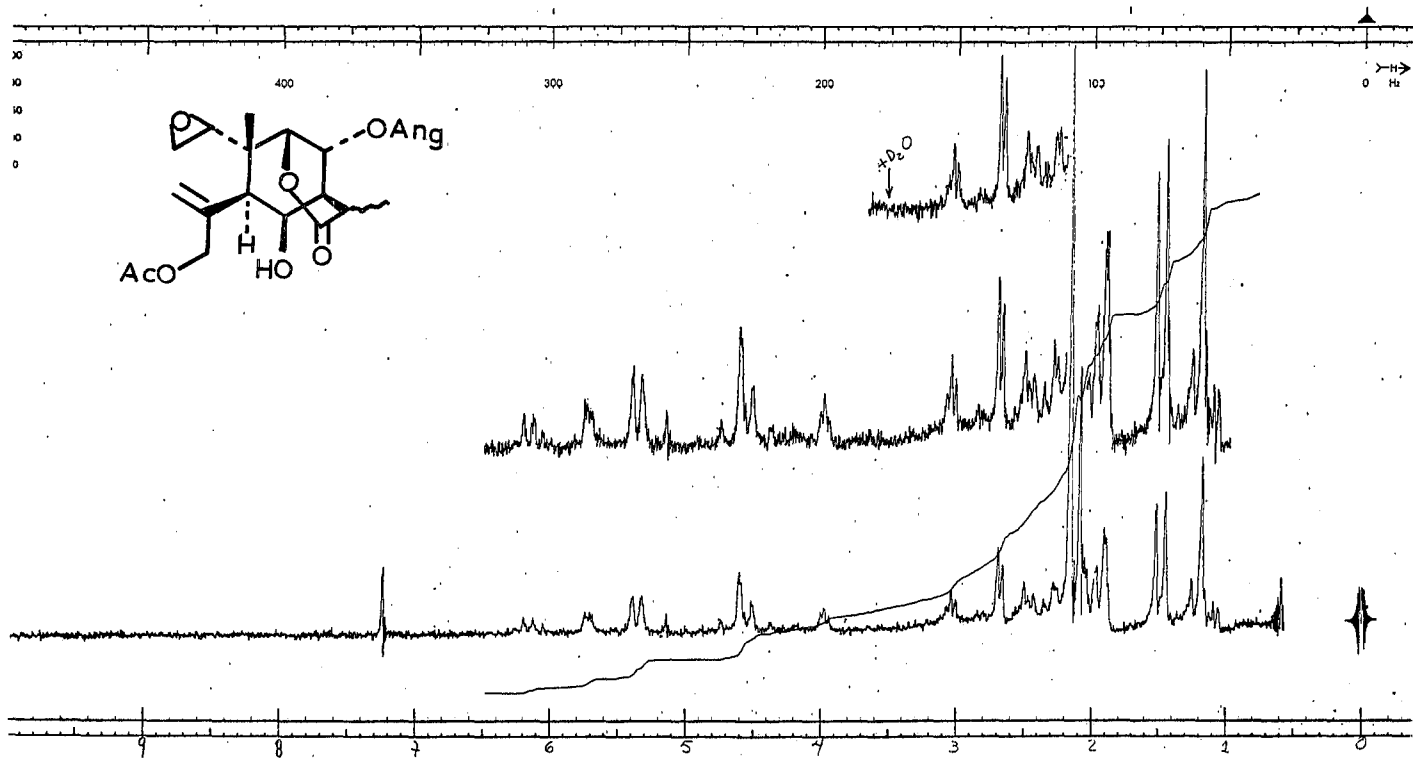
ESPECTRO VII



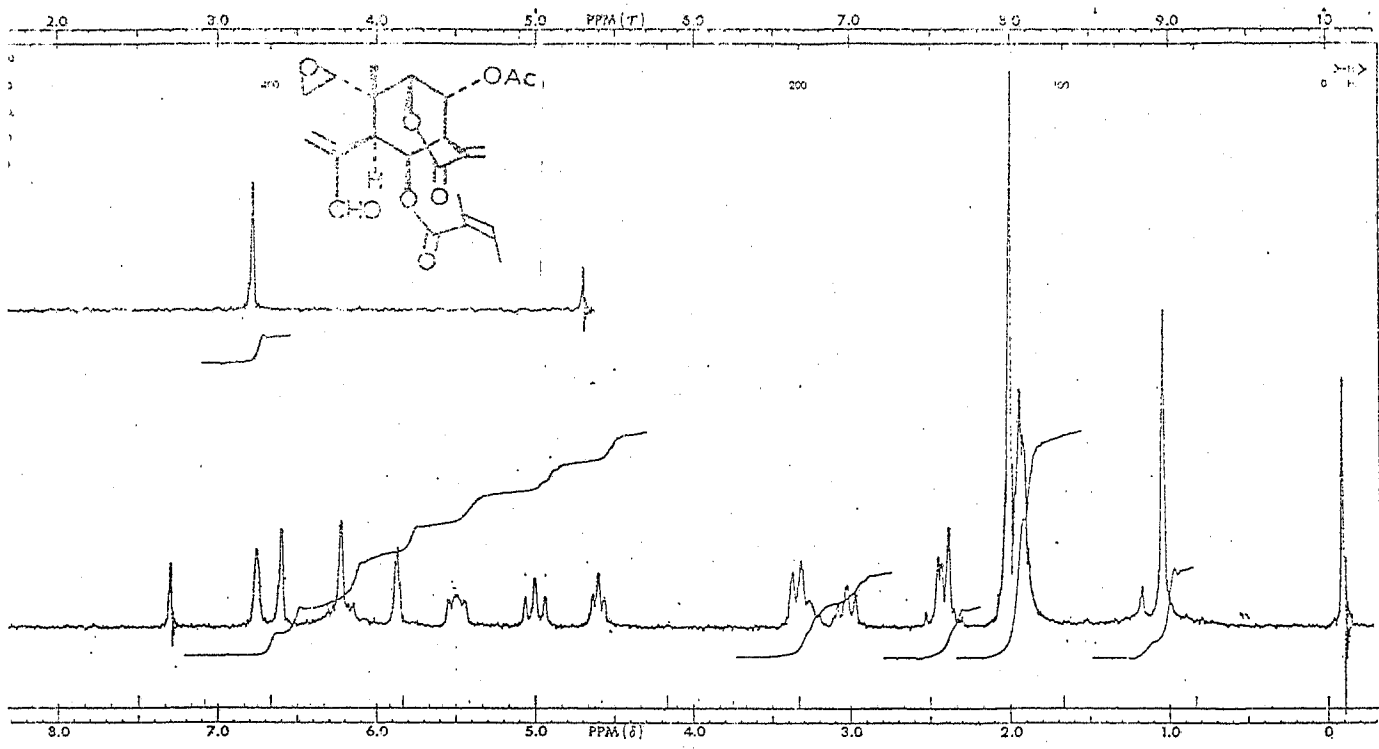
ESPECTRO VIII



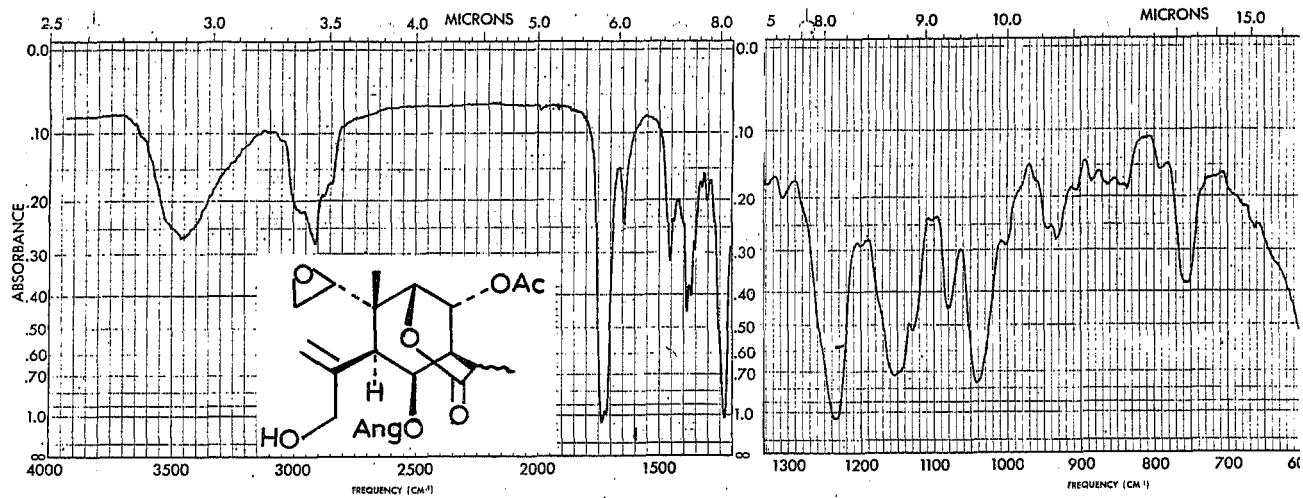
ESPECTRO IX



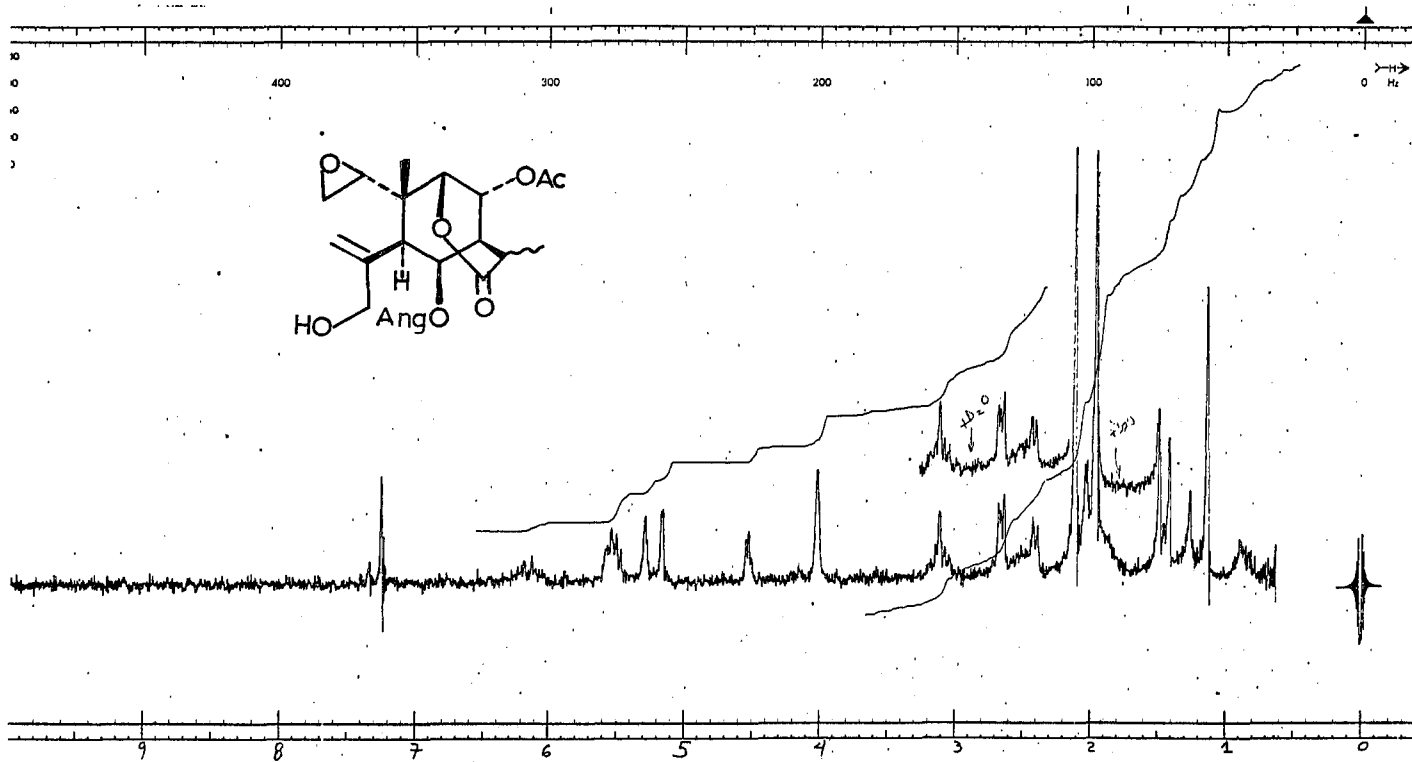
ESPECTRO X



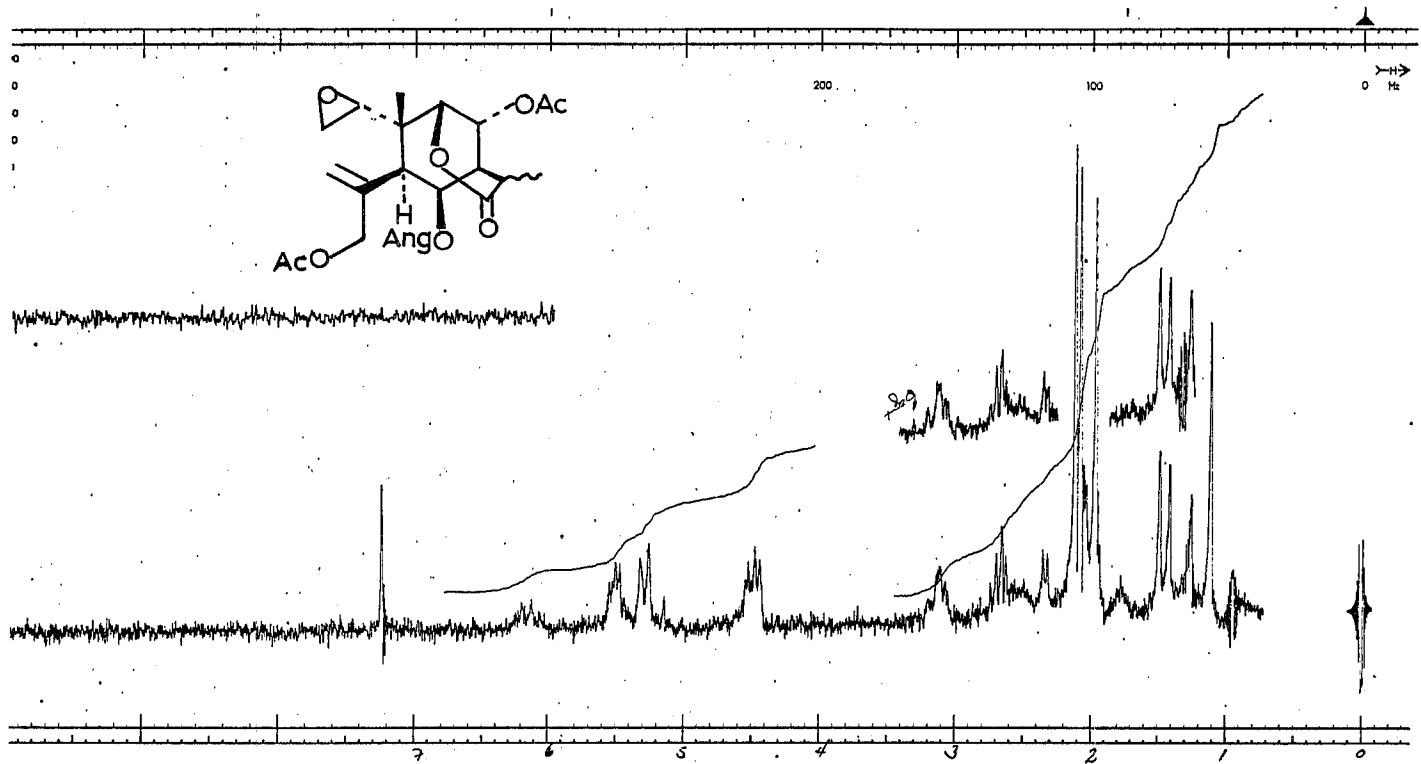
ESPECTRO XI



ESPECTRO XII



ESPECTRO XIII



ESPECTRO XIV

VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rodríguez, E., Rev. Latinoamer. Quím., 8, 56 (1977),
Kupchan, S.M. and Shubert, R.M., Science, 185, 791 (1974).
- 2.- Betkouski, M. and Mabry, J.T., Rev. Latinoamer. Quím., 6, 191 (1975).
- 3.- Mathur, S.B., García Tello, P., Fermín, C.M. and
Mora Arellano, V., Rev. Latinoamer. Quím., 6, 201 (1975).
- 4.- Sequeira, L., Hemingway, R.J. and Kupchan, S.M.,
Science, 161, 786 (1968).
- 5.- Ver p. ej. Kupchan, S.M., Kelsey, J.B., J.B., Murayama, M.
and Cassady, J.M., Tetrahedron Letters, 31, 3517 (1968),
Kupchan, S.M., Enkin, M.A. and Thomas, A.M.,
J. Med. Chem., 14, 1147 (1971).
- 6.- Pettit, G.R. and Cragg, G.M., Experientia, 29, 781 (1973).
- 7.- Heywood, V.H., Harborne, J.B. and Turner, B.L.,
The Biology and Chemistry of the Compositae, Acad. Press. London.
1977.
- 8.- Metcalf, H.N. and Sharma, J.M., Econ. Bot., 25, 169 (1971).
- 9.- Torres, A.M., Brittonia, 15, 1 (1963).
- 10.- Romo, J., Romo de Vivar, A., Ortega, A., Dfáz, E. y Cariño, M.A.,
Rev. Latinoamer. Quím., 2, 24 (1971).
- 10a.- Romo de Vivar, A., Cabrera, A., Ortega, A. y Romo, J.,
Tetrahedron, 23, 3903 (1967).
- 11.- Quijano, L., Ortega, A., Rfios, T. y Romo de Vivar, A.,
Rev. Latinoamer. Quím., 6, 94 (1975).

- 11a.- Kisiel, W., *Phytochem.*, 17, 1059 (1978).
- 12.- Bohlmann, F., Zdero, C., King, R.M. und Harold, R.,
Phytochem., 18, 1343 (1979).
- 13.- Rao, A.S., Sadgopal, A.P. and Bhatacharyya, S.C.,
Tetrahedron, 13, 319 (1961).
- 14.- Fischer, N.J., Olivier, E.J. and Fischer, H.D.,
Department of Chemistry, Louisiana State University,
- 15.- Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Werner, D. and Karim, K.,
J. Am. Chem. Soc., 90, 3596 (1968).
- 16.- Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Werner, D. and Karim, K.,
J. Org. Chem., 34, 3908 (1969).
- 17.- Asaka, Y., Yubota, T. and Bulkarni, A.B.,
Phytochem., 16, 1838 (1977).
- 18.- González, A.G., Arteaga, J.M. and Bretón, J.L.,
Anal. Quím., 70, 74 (1974).
- 19.- González, A.G., Arteaga, J.M. and Bretón, J.L.,
Anal. Quím., 70, 158 (1974).
- 20.- González, A.G., Arteaga, J.M. and Bretón, J.L.,
Phytochem., 14, 2039 (1975).
- 21.- Herz, W., Subramanian, P.S., Santhanom, P.S., Aota, K.
and Hall, A.L., *J. Org. Chem.*, 35, 1453 (1970).
- 22.- Asakina, Y. and Ukita, T., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 74B,
452 (1971).
- 23.- Guerrero, C., Martínez, M., Díaz, E. y Romo de Vivar, A.,
Rev. Latinoamer. Quím., 6, 53 (1975).
- 24.- Guerrero, C., Iriarte, A., Díaz, E. y Taboada, J.,
Rev. Latinoamer. Quím., 6, 119 (1977).

- 25.- Ortega, A., Martínez, R. y Romo de Vivar, A.,
Rev. Latinoamer. Quím., 8, 166 (1977).
- 26.- Herz, W., Subramanian, P.S., Murari, R., Dennis, N. and
Blount, J.F., J. Org. Chem., 42, 1720 (1977).
- 27.- Brecknell, D.L. and Carman, R.M., Tetrahedron Letters, 73 (1978).
- 28.- Holub, M., Groote, R. and Herout, V.,
Collect. Czech. Chem. Comm., 33, 2911 (1968).
- 29.- Khim. Prir. Soedin, 6, 508 (1970), citado en ref. 14.
- 30.- Hayashi, S., Hayashi, M. and Matura, T.,
Tetrahedron Letters, 22, 2647 (1968).
- 31.- Takeda, K., Horibe, I., Teraoka, M. and Minato, H.,
J. Chem. Soc. (C) 1491 (1969).
- 32.- Takeda, K., Horibe, I. and Minato, H.,
J. Chem. Soc. (C) 569 (1968).
- 33.- Takeda, K., Horibe, I. and Minato, H.,
J. Chem. Soc. (C), 1142 (1970).
- 34.- Saitoh, T., Geissman, T.A. and Wadell, T.G.,
Rev. Latinoamer. Quím., 2, 69 (1971).
- 35.- Yoshioka, H., Mabry, T.J. and Timmermann, B.N.,
Sesquiterpene Lactones. Chemistry, NMR and Plant Distribution.
University of Tokio, Press. 1973.
- 36.- Devon, T.K. and Scott, A.I.. Handbook of Naturally Occurring
Compounds, Vol. II. Terpenes, Acad. Press Inc., London. 1972.
- 37.- Barfield, M.J., Chem. Phys., 41, 3825 (1964).
- 38.- Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Werner, D.
and Karim, K., J. Org. Chem., 34, 3903 (1969).

- 39.- Booth, H. in *Progress in NMR spectroscopy*, Vol. 5,
Helmsley, J.W., Feeney, J. and Sutcliffe, L.H., edits.,
Pergamon Press.
- 40.- Herz, W., Aota, K. and Hall, A.L.,
J. Org. Chem., 35, 4117 (1970).
- 41.- Romo, J., Romo de Vivar, A. y Nathan, P.J.,
Tetrahedron, 23, 29 (1967).
- 42.- Carpiño, L.A., *J. Org. Chem.*, 35, 3971 (1970).