

PRODUCTOS NATURALES DEL ZOAPATLE
(*Montanoa tomentosa* Cerv.)

Yolanda Caballero* y Fernando Walls

Contribución No. 319 del Instituto de Química.
Recibido, julio 9 de 1970.

Existe en México un arbusto conocido con el nombre de zoapatle, nombre que deriva del náhuatl, *cihuapatli*, de *cihuatl*, mujer y *patli*, remedio o medicina, o sea medicina para mujer, del que, desde tiempos precortesianos, se ha utilizado la infusión de las hojas por sus propiedades ocitóxicas, para adelantar el parto en las mujeres. Así, Fray Bernardino de Sahagún dice en sus libros:

“Hay una hierba medicinal que se llama cihuapatli; es mata,”
“tiene muchos virgultos tan altos como un estado; tiene”
“las hojas cenicientas, anchuelas y puntiagudas, tiene mu-”
“chas ramas, tiene las flores amarillas y otras blancas; hace”
“semilla como la semilla de los bledos; las hojas de esta”
“mata son provechosas, cocidas con agua, bien hervidas;”
“la mujer preñada que ya está para parir bebe esta agua”
“para parir bien, sin pena, luego le sale sangre y es señal”
“de que ya quiere salir la criatura; bebe otra poca y con”
“esto nace la criatura. Y las raíces de esta mata son del-”
“gadas y largas y muchas; en la sobre haz son negras y”
“dentro son amarillas. Tienen olor desabrido. Esta raíz mo”
“lida y cocida con agua tibia es provechosa al que tiene”

* Tomado en parte de una tesis que presentará la Quím. Yolanda Caballero a la Facultad de Química de la UNAM, para obtener el grado de Doctor en Química. Becada por la Dirección General del Profesorado de la UNAM.

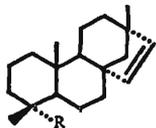
"cámaras de sangre; pueden la beber en ayunas y también"
"después de comer [y] el que la bebiese ha de comer cosas"
"templadas. En todas partes se hace esta hierba, en los cam-"
"pos, en las montañas y entre las casas."¹

Esta tradición ha atraído a numerosos investigadores a estudiar el zoapatle,² aun cuando los resultados obtenidos hasta la fecha no son claros, ni en cuanto a sus componentes, ni a su actividad farmacológica.

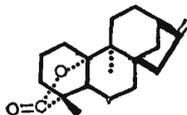
En la literatura química no se encontró ningún estudio de la raíz de la planta, por lo que se consideró interesante tratar de aislar de ella algunos productos naturales nuevos. Utilizando cromatografía en columna y cromatoplasas preparativas, se estudiaron los extractos etanólico, bencénico y hexánico. Se encontró que había un gran número de compuestos de muy difícil resolución; sin embargo, en los distintos experimentos, se pudieron aislar y caracterizar dos compuestos nuevos; el ácido monogínico 1a y una lactona 2 a la que se le dio el nombre de zoapatlina. Se aislaron también otros productos que ya han sido descritos: el ácido kaura-9 (11), 16-dien-19-óico 3;³ el monoginol 4a;⁴ el ácido kaurenoico 5a;⁵ ácidos palmítico y esteárico y un gran número de compuestos que a pesar de mostrar aspectos interesantes en las distintas determinaciones espectrométricas y de dar una sola mancha en cromatoplasas, eran, en realidad, mezclas complejas que se tuvieron que abandonar.

Ninguno de los extractos (etanólico, bencénico o hexánico) ni el ácido monogínico mostraron actividad ocitócica.* Tampoco se encontraron fracciones de tipo alcaloídico en general, ni el alcaloide que describe Berlín,^{2f} como componente de las hojas de Zoapatle.

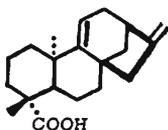
* Agradecemos al Dr. Saúl Villa, del Departamento de Genética y Biología Celular del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, las pruebas farmacológicas de estos productos. Utilizó úteros de rata, suspendidos en una solución Buffer adecuada y en atmósfera de oxígeno. A la solución se le agregó el equivalente de 250 µg del producto. No mostró actividad. Se lavó bien, se volvió a colocar el útero en la solución de Buffer. Se agregó una solución control de oxitocina, que provocó inmediatas contracciones. Se lavó una vez más y se agregaron 100 µg de producto. No habiendo reacción se lavó y se volvió a agregar la solución control, que produjo contracciones. Como resultado se afirma que los productos no tenían actividad ocitócica.



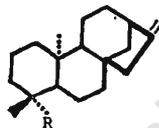
- 1a R = COOH
- 1b R = COOCH₃
- 4a R = H₂COH
- 4b R = H₃COCOCH₃



2



3



- 5a R = COOH
- 5b R = CH₃
- 5c R = CH₂OH

Acido monoginóico 1. Este ácido, que analiza para C₂₀H₃₀O₂ y en el espectro de masas da un valor M⁺ 302 (Fig. 1), muestra en el IR (Fig. 2) una banda a 750 cm⁻¹, que indica una doble ligadura; en la rmn (Fig. 3), muestra cuatro señales debidas a un sistema AB (doble ligadura disustituida, unida a dos átomos de carbono cuaternarios), y la presencia de tres grupos metilo unidos a carbonos cuaternarios.

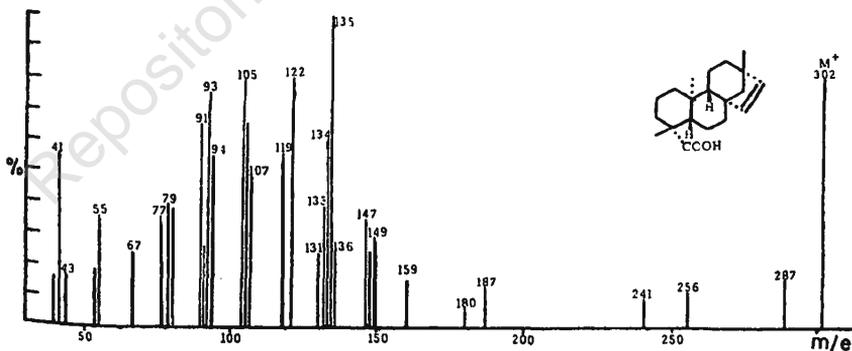


Figura 1

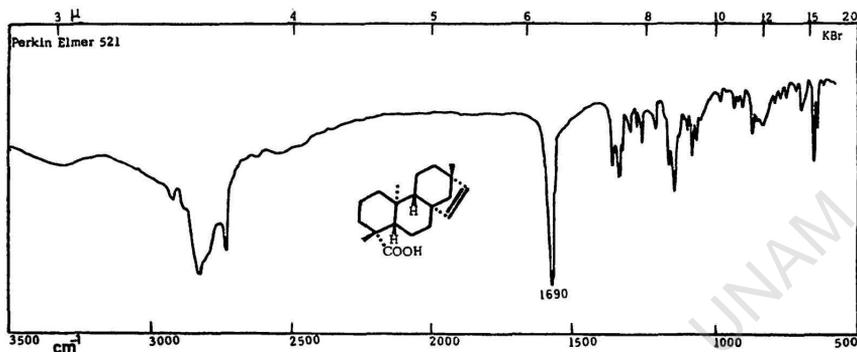


Figura 2

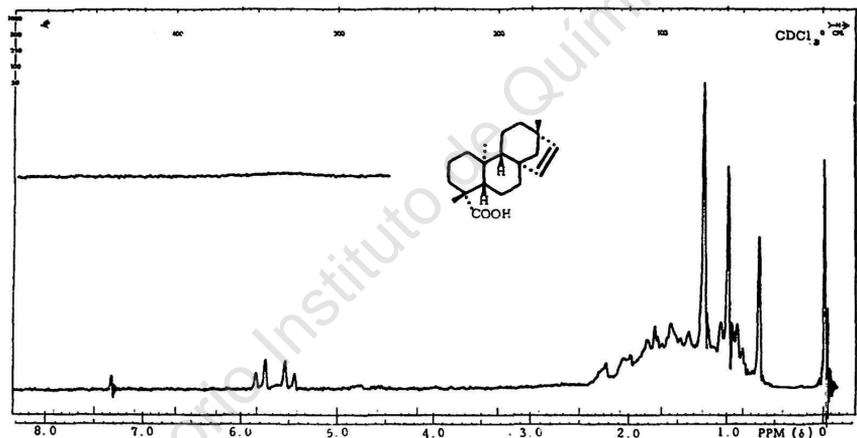


Figura 3

Por esterificación con diazometano se obtuvo el *monoginoato de metilo 1b* ya descrito (IR, Fig. 4), que en la rmn (Fig. 5), muestra cuatro señales (J, 5.5), correspondientes a los hidrógenos olefínicos; EM (Fig. 6), M^+ 316. Análiza para $C_{21}H_{32}O_2$.

La reducción del ácido 1 o de su éster 1b con $LiAlH_4$, condujo a la obtención del alcohol 4a, $C_{20}H_{32}O$ (IR, Fig. 7, rmn, Fig. 8;

* Agradecemos al Dr. J. R. Hanson, de la Universidad de Sussex, Inglaterra, el habernos enviado una copia del IR del monoginoato de metilo.

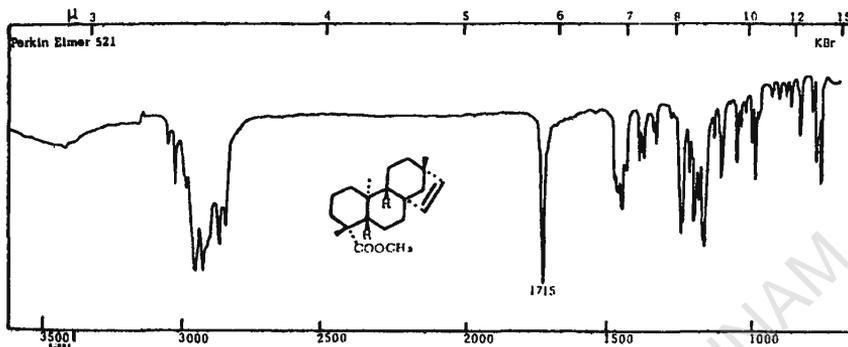


Figura 4

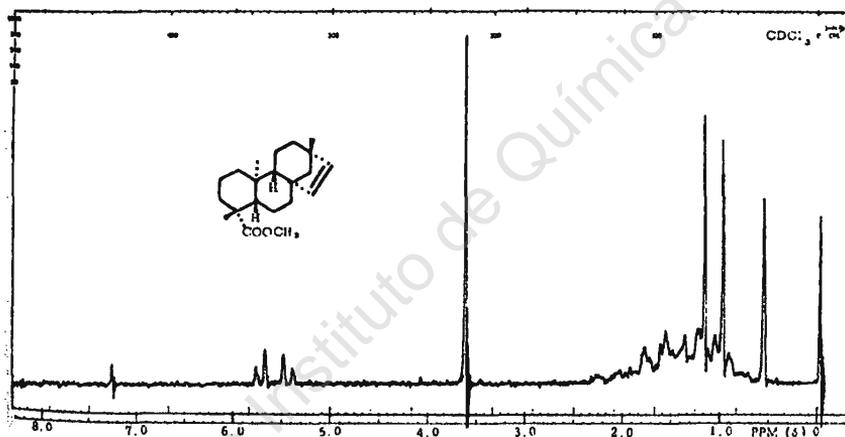


Figura 5

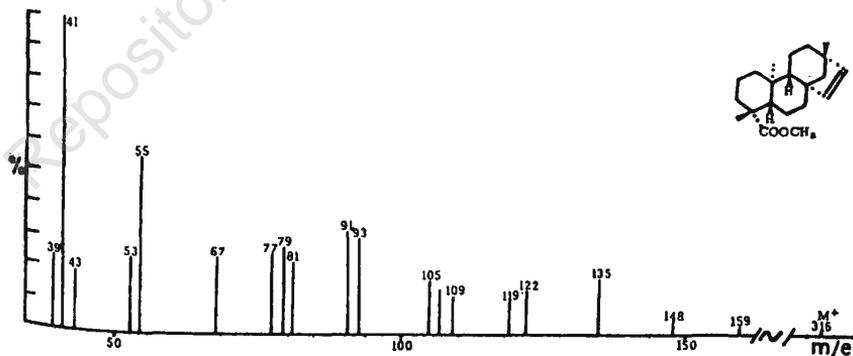


Figura 6

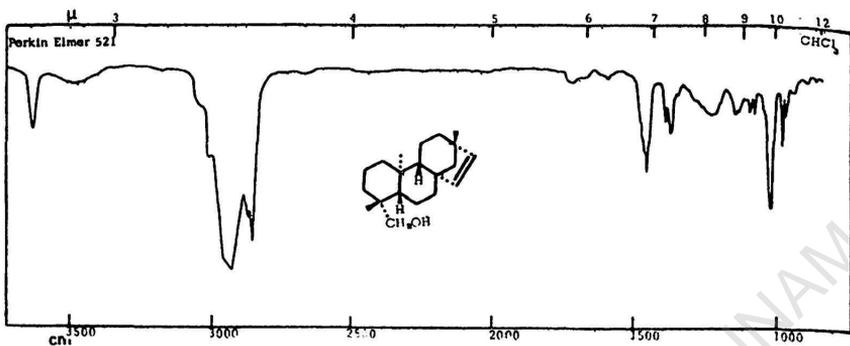


Figura 7

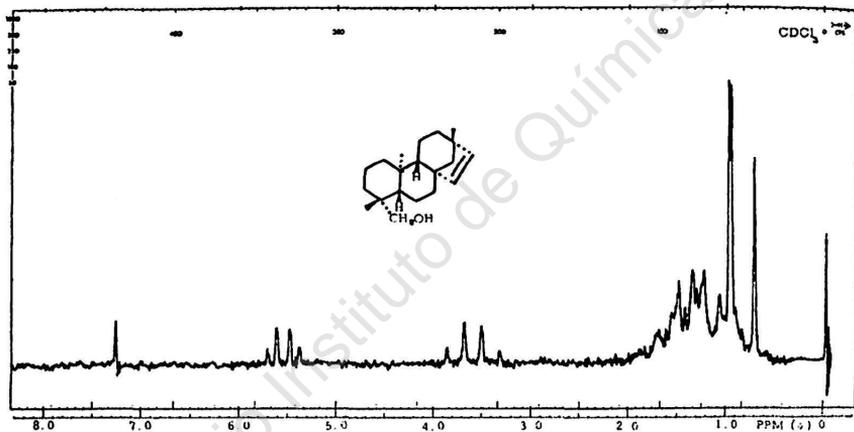


Figura 8

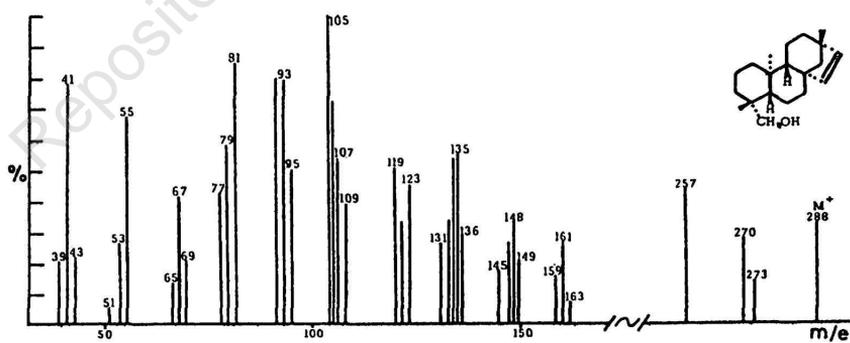


Figura 9

EM, Fig. 9), cuyas constantes coinciden con las descritas por Kapadi y Dev,^{4a} para un alcohol que denominaron monoginol, de donde se ha derivado el nombre para el ácido 1. La comparación directa con una muestra auténtica,* mostró la identidad de ambos productos. Por acetilación se obtuvo el acetato correspondiente 4b cuyas constantes también coinciden con las descritas;⁴ IR, Fig. 10; rmn, Fig. 11; EM, Fig. 12.

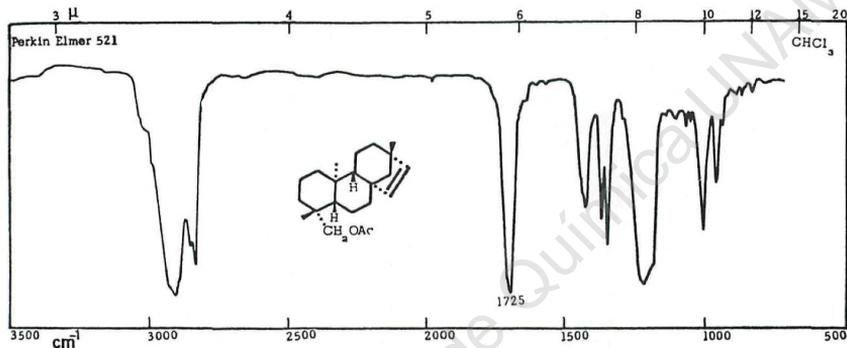


Figura 10

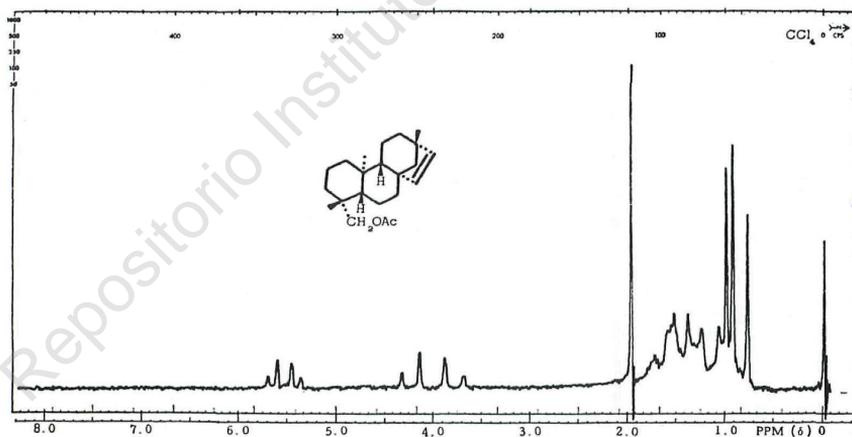


Figura 11

* Agradecemos al Dr. Sukh Dev, del Laboratorio Nacional de Química de Poona, India, haber proporcionado una muestra de monoginol con la que se hicieron las comparaciones.

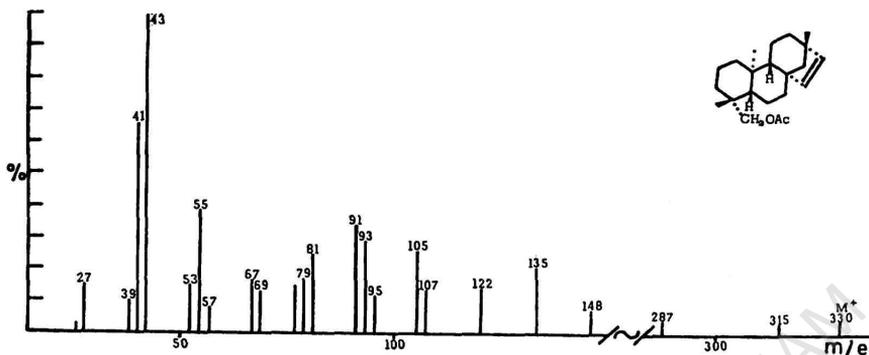


Figura 12

Por hidrogenación catalítica del ácido monogónico 1, se obtuvo el derivado dihidro. IR, Fig. 13; rmn, Fig. 14; EM, Fig. 15.

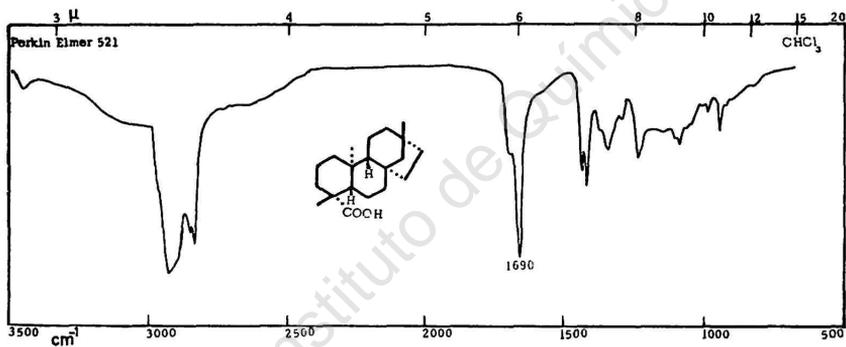


Figura 13

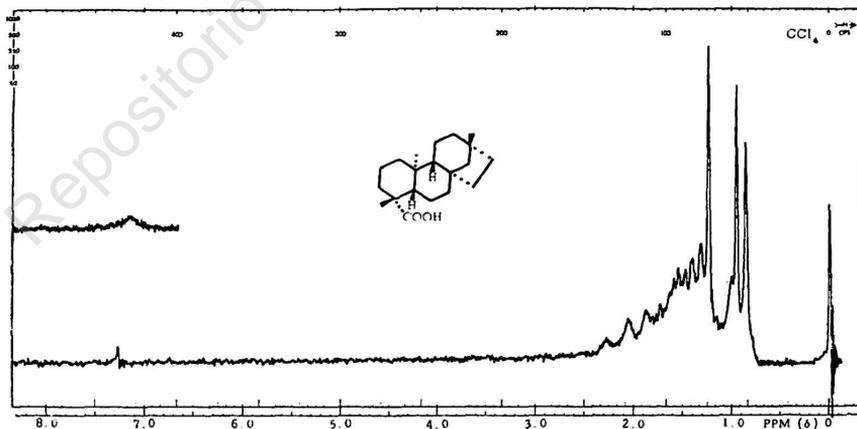


Figura 14

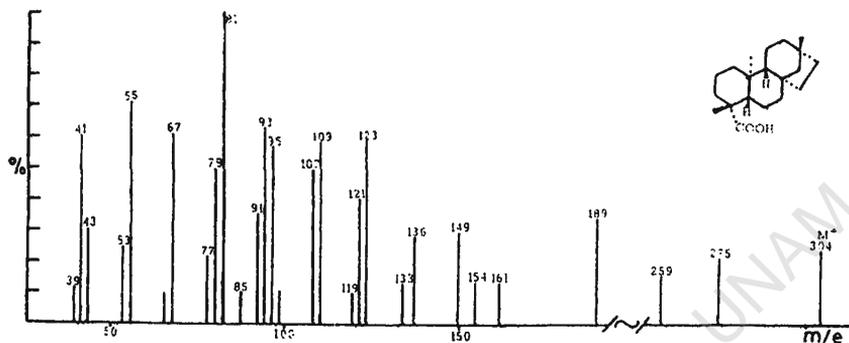


Figura 15

Zoapatlina 2. Esta lactona, que analiza para $C_{20}H_{28}O_2$, y que se obtuvo de las fracciones eluidas con benceno, mostró en el IR (Fig. 16), una banda a 880 cm^{-1} (metileno exocíclico) y otra a 1765 (lactona de 5 miembros). En la rmn (Fig. 17) se confirma la presencia del metileno exocíclico, y dos metilos cuaternarios.

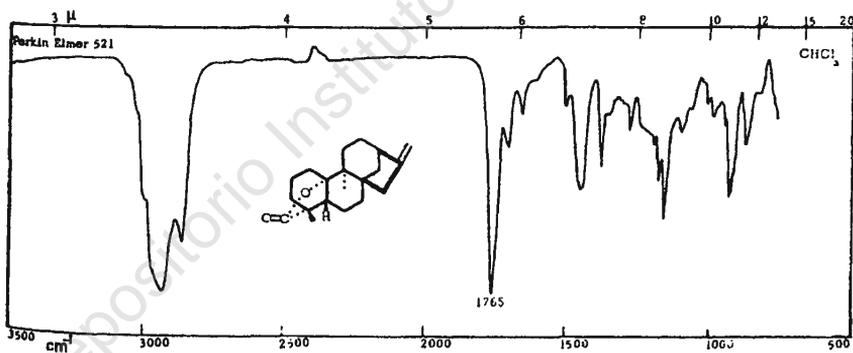


Figura 16

Por oxidación con $OsO_4 \cdot H_2O_2$, se obtuvo una cetolactona que por su infrarrojo (Fig. 18), se ve que el anillo al que estaba unido el metileno exocíclico, era de cinco miembros. El PM por espectro de masas (Fig. 19) fue de 302 y la rmn (Fig. 20) ya no presentó las dos señales de hidrógenos olefínicos, y presentó dos metilos cua-

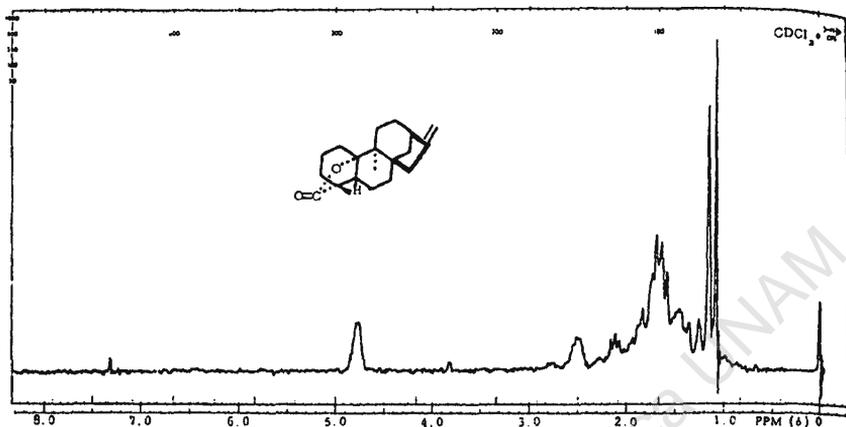


Figura 17

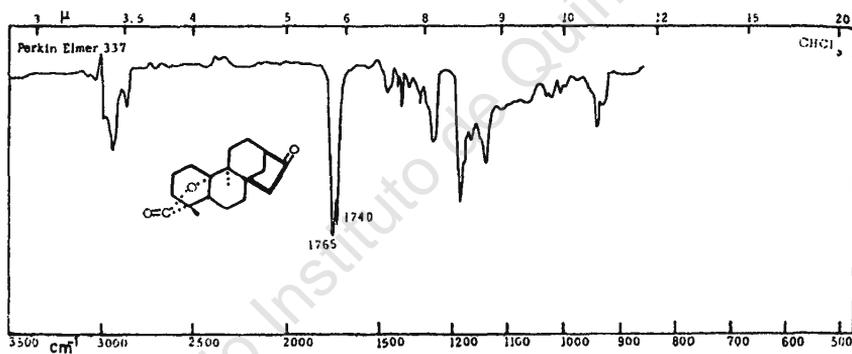


Figura 18

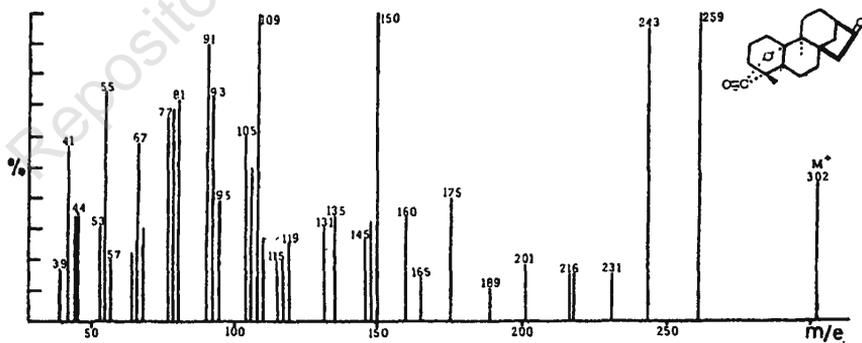


Figura 19

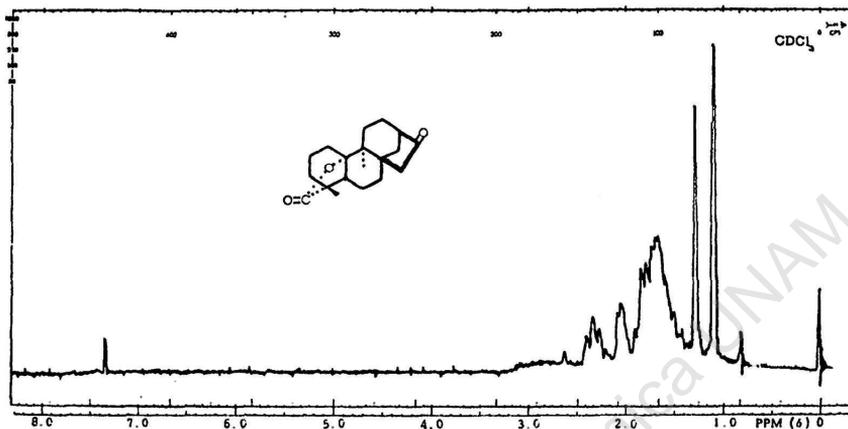


Figura 20

ternarios a 1.08 y 1.25 ppm. En el espectro de rmn de la zoapatlina (Fig. 17), no se observa ninguna señal atribuible a un hidrógeno unido a un átomo de carbono en el cual estuviera insertado, también, el oxígeno del éter de la lactona, con lo que se puede eliminar la posibilidad de que la lactona esté formada con un alcohol primario o uno secundario. En cambio, se encuentra gran similitud en los fragmentos que se obtienen en los espectros de masas de la zoapatlina (Fig. 21) y del ácido kaura-9(11),16-dien-19-oico (Fig. 22), lo cual indica una gran similitud en sus moléculas.

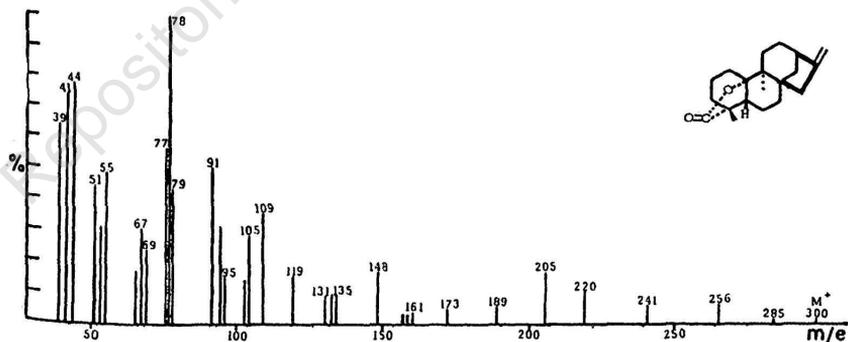


Figura 21

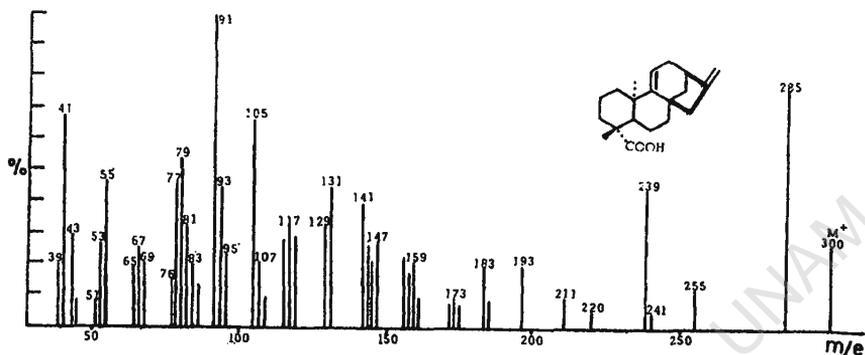


Figura 22

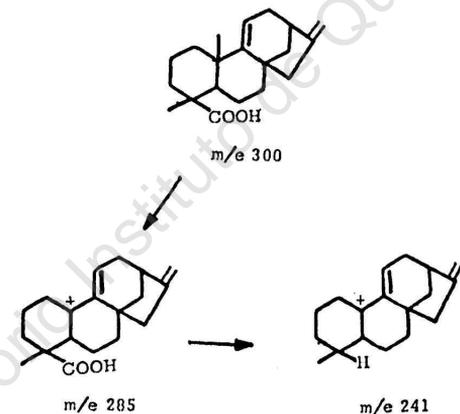
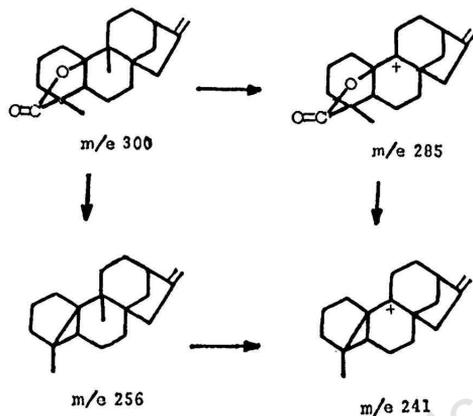
Por aromatización con zinc se obtuvieron una serie de zonas fluorescentes en las cromatoplasmas, una de las cuales se identificó como 1-metilfenantreno.^{7*} Aun cuando el espectro de masas dio un valor para M^+ 192, correcto para este compuesto, mostró ligeras impurezas de homólogos superiores de pesos moleculares 14, 28 y 42 unidades más altos.

La identificación de este anillo sitúa la posición de 15 de los 20 átomos de carbono. El espectro en el IR de la zoapatlina (Fig. 16) no muestra la presencia de metilos gemelos. Ya que hay antecedentes de lactonas diterpénicas con el puente cerrado en C-10, como la rosenolactona,⁸ se consideró la estructura 2 para la zoapatlina.

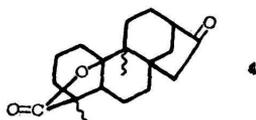
Se pueden postular mecanismos de ruptura bajo el impacto electrónico, semejantes para la zoapatlina 2 y el ácido kaura-9 (11), 16-dien-19-oico 3. (Esquema I).

La cetolactona obtenida por oxidación de zoapatlina con $OsO_4 \cdot H_2O_2$, se puede postular con una estructura 6, o sea la norcetolactona derivada de la zoapatlina. Hay antecedentes en la literatura,⁹ en los que ese reactivo forma ácido peroxiósímico que reacciona con una olefina (en este caso el metileno exocíclico), for-

* Se agradece al Centro de Estudios Nucleares de Grenoble, Francia, el envío de un ejemplar de la tesis doctoral de K. Persaud en la que está descrito éste y otros homólogos del fenantreno, y al Dr. K. D. Bartle, de la Universidad de Leeds, el envío de una pequeña muestra de 1-metilfenantreno.



mando un complejo que en presencia de H_2O_2 se oxida, produciendo la ruptura de la unión C-C, dando lugar a la formación de la cetolactona 6.



La DOR de la norcetolactona 6* (Fig. 23), muestra una fuerte rotación entre 309 y 320 $m\mu$ debida a la transición $n \rightarrow \pi$ del grupo carbonilo, mostrando un efecto de Cotton positivo. Se puede apreciar también, a 227.5 $m\mu$, el inicio de un efecto de Cotton negativo debido al grupo lactónico cuya absorción ocurre entre 225 y 230 $m\mu$.

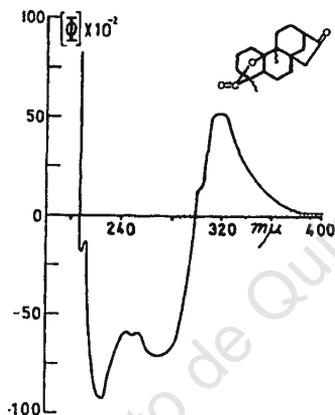


Figura 23

El DC** de la norzoapatlina 6 (Fig. 24) mostró, como en el caso de la DOR, un efecto de Cotton positivo. Mediante el estudio de esta curva, se puede determinar la estereoquímica de la unión de los anillos C y D. Comparando esta curva con la de la norcetona del filocladeno¹⁰ se fija la configuración α del sustituyente en C-9, y de ello se deduce que el grupo metilo, antes de que migrara, debió tener configuración α , con lo que se establece el esqueleto del kaureno 5b como precursor de la norcetolactona. Por razones biogénéticas, se llegó a la estructura 2 para la zoapatlina, en la que solamente falta determinar la configuración α o β para el anillo lactónico.

* Agradecemos al Méd. Cir. Jesús Calderón, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, haber determinado esta dispersión rotatoria.

** Agradecemos al Prof. Guy Ourisson, de la Universidad de Estrasburgo, la determinación del dicroísmo circular.

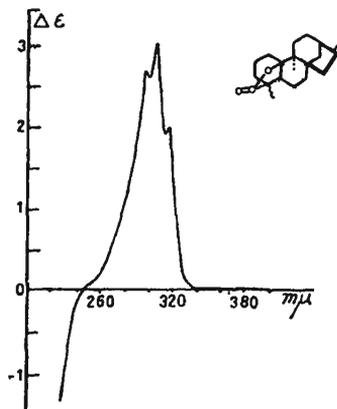


Figura 24

Aplicando la regla de los octantes¹¹ a las dos configuraciones, tomando en cuenta que el factor fundamental que determina el efecto de Cotton en una lactona es su quiralidad,¹² se tiene que en la configuración α , los sustituyentes en los carbonos 3, 4 y 10 no contribuyen por estar sobre los planos que bisectan los octantes (Fig. 26); el efecto del sustituyente en 5 cancela aproximadamente al efecto del metilo en 4, y lo mismo pasa con el sustituyente en 6 y el metilo en 9. Quedan los sustituyentes en los carbonos 1 y 2 que se encuentran en el sector negativo y se debe esperar un efecto de Cotton negativo.

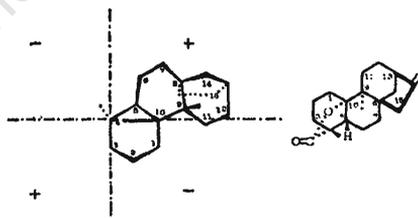


Figura 26

En el caso de la configuración β , (Fig. 27), los sustituyentes en 3, 4 y 10 no contribuyen por estar sobre los planos que bisectan a los octantes. La contribución del sustituyente en 2 (sector po-

sitivo) anula a la del C 6 (sector negativo). La contribución más fuerte se debe a los sustituyentes en 1 y 2 que caen en el sector positivo, de lo que se espera un efecto de Cotton positivo.

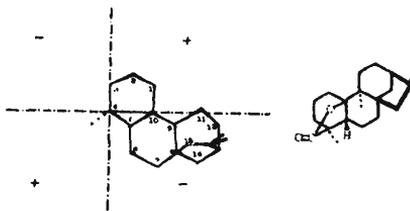


Figura 27

Al determinar la DOR de la zoapatlina, se encontró un efecto de Cotton negativo (Fig. 28), de lo cual se establece la estructura 2 para la zoapatlina.

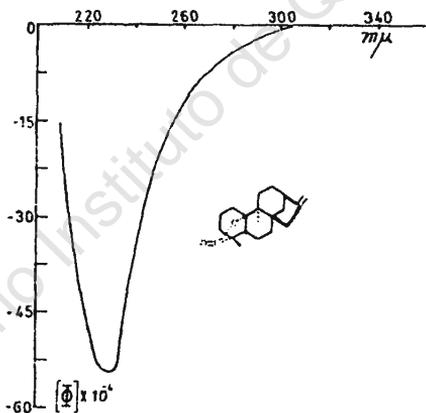


Figura 28

Este producto tiene gran interés, tanto desde el punto de vista biogenético, como del bioquímico funcional de la planta, ya que es posible que constituya un intermediario en la biosíntesis de las giberelinas,¹³ sustancias que actúan como hormonas vegetales y regulan el crecimiento y desarrollo de las plantas. Aun cuando el ácido giberélico difiere de los otros diterpenos tetracíclicos) por

poseer un anillo B de 5 miembros, se ha podido demostrar que su precursor es el kaureno¹⁴ y el ácido kaurenóico,¹⁵ que también se encontró en el extracto de la raíz de zoapatle.

PARTE EXPERIMENTAL*

Extracto etanólico. Se colectaron 3.9 Kg de raíz de Zoapatle (*Montanoa tomentosa* Cerv.)** dentro de la Ciudad Universitaria, donde crece abundantemente, y se extrajeron por ebullición durante 8 horas con 10 l de EtOH. Se filtró y evaporó a sequedad, obteniéndose 160 g de residuo café. En 800 g de sílice se cromatografiaron 75 g del residuo, empezando a eluir con hexano y aumentando poco a poco la polaridad del eluyente con cantidades cada vez más grandes de benceno. Cada fracción se estudiaba en cromatoplacas, en donde se observaba, en general, una mancha continua al revelar con el reactivo usual.* Al llegar a las fracciones de benceno 100, en la cromatoplaça se observó una mancha definida. El residuo de estas fracciones se cromatografió 15 veces en cromatoplacas preparativas de sílice, cortando la zona principal y desechando la cabeza y cola de la mancha, lográndose así obtener un residuo puro del que cristalizaron 800 mg de ácido monoginóico 1a, p. f. 180°, $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$; IR, Fig. 2; rmn, Fig. 3; EM, Fig. 1.

Monoginoinato de metilo 1b. A 200 mg de ácido monoginóico disueltos en éter, se les añadió un exceso de solución etérea de diazometano y se dejó durante la noche. Se obtuvo un sólido que se recrystalizó de metanol; p. f. 108-110°; IR, Fig. 4; rmn, Fig. 5; EM, Fig. 6. Las constantes coinciden con las descritas.^{4c}

Monoginoinol 4a. Si a 2 m moles de ácido monoginóico (604 mg), o de monoginoinato de metilo (632 mg), se les añaden 228 mg de LiAlH_4 en THF, y la mezcla se calienta a ebullición durante 20 horas, después de proceder como es costumbre, se obtiene un residuo sólido que se purifica por cromatoplaça preparativa. Se ob-

** Ver nota en la página 24.

** Agradecemos al Dr. Teófilo Herrera del Instituto de Biología de la UNAM, la clasificación de la planta.

tienen 230 mg de 4a; p. f. 118-120°; IR, Fig. 7; rmn, Fig. 8; EM, Fig. 9; M^+ 288. Analiza para $C_{20}H_{32}O$; PM, 288.46. Las constantes coinciden con las descritas y son idénticas por comparación directa.^{4a}

Acetato de monoginól 4b. Por acetilación con Ac_2O -piridina se obtuvo el acetato 4b,⁴ IR, Fig. 10; rmn, Fig. 11; EM, Fig. 12, M^+ 330. Calculado para $C_{22}H_{34}O_2$, PM, 330.49.

Ácido dihidromonoginólico. Se hidrogenaron 200 mg de ácido monoginólico 1a, disueltos en AcOEt, con 50 mg de PtO_2 , durante tres horas. Se obtuvieron 184 mg del derivado dihidro, P. F. 176-177°. IR, Fig. 13; rmn, Fig. 14; EM, Fig. 15.

Extracto bencénico. Se extrajeron 10 Kg de raíces con 18 l de benceno calentándolos a ebullición durante 10 horas. Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 135 g de residuo café, que se suspendió en solución diluida de NaOH y se extrajo en forma continua con éter en un aparato Sandoval.¹⁶ Una vez extraída toda la fracción neutra, la fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo nuevamente con éter en el mismo aparato.

Por evaporación del extracto de la fracción ácida, se obtuvieron 25 g de residuo, que se cromatografió en 500 g de sílice. De las fracciones eluidas con H-B 1-1, se obtuvo primero ácido monoginólico 1a (10 g); en las siguientes se obtuvieron 4 g de una mezcla de ácidos monoginólico y kaura-9(11),16-oico 3. Este último se obtuvo puro mediante cristalizaciones fraccionadas (500 mg); p. f. 154-156°; IR, Fig. 29; rmn, Fig. 30; EM, Fig. 22; M^+ 300.

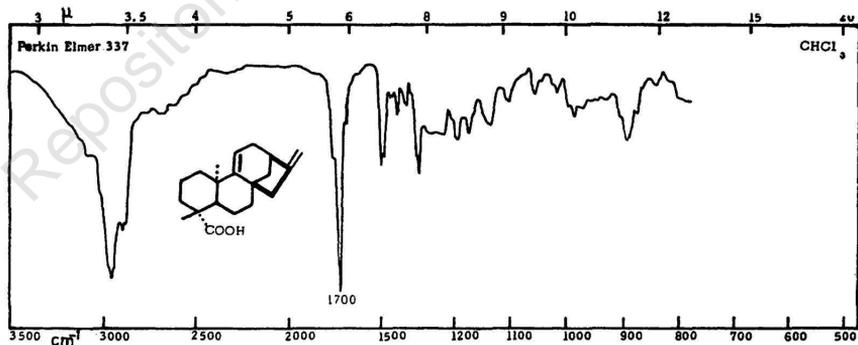


Figura 29

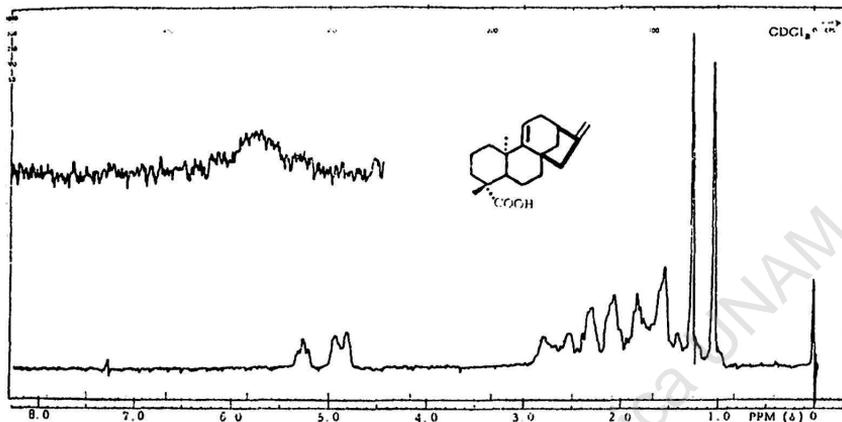


Figura 30

Calculado para $C_{20}H_{28}O_2$, PM 300.42. Las constantes coinciden con las descritas en la literatura por Brieskorn y Pöhlmann.³

No fue posible aislar ningún compuesto de la fracción neutra, debido a que contenía mezclas inseparables.

Extracto hexánico. Se extrajeron con hexano 7 Kg de raíces. Se evaporó el disolvente y el extracto se separó en fracción ácida (35 g) y neutra (130 g) en igual forma que la descrita anteriormente. Cristalizando la fracción ácida de B-MeOH, se obtuvieron 8.5 g de cristales de la mezcla de ácidos monoginólico 1a (70%) y kaurenólico 5a (30%), que no se pudieron separar por cristalización fraccionada, por lo que se esterificaron con diazometano 1.2 g de la mezcla. Cristalizó un poco de monoginoato de metilo 1b (250 mg), pero el resto siguió como mezcla que no se pudo separar por cromatografía en columna o en cromatoplaça.

Monoginol 4a y kaurenol 5c. A 1.2 g de la mezcla, disueltos en THF, se le agregaron 240 mg de $LiAlH_4$, calentando a ebullición durante 15 horas. Después de proceder en la forma usual, se purificaron 150 mg de la mezcla en cromatoplaças preparativas de sílice impregnadas con 20% de $AgNO_3$,¹⁷ desarrollando con B-AcOEt 95-5, dejando secar la placa y volviéndola a revelar cinco veces con la misma mezcla, lográndose así separar el monoginol 4a (60 mg) y el kaurenol 5c (35 mg). Este último se purificó por sublimación

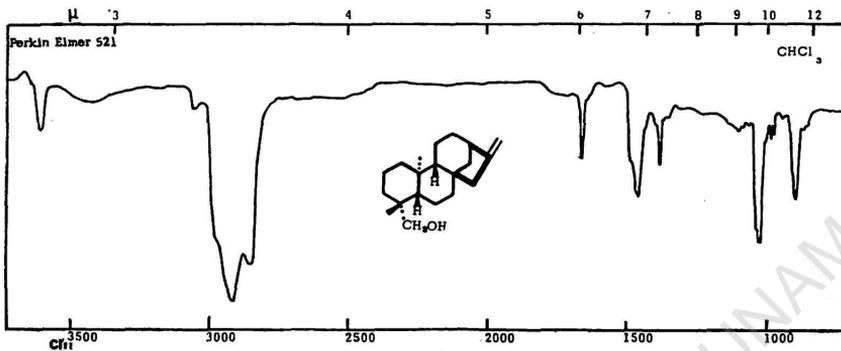


Figura 31

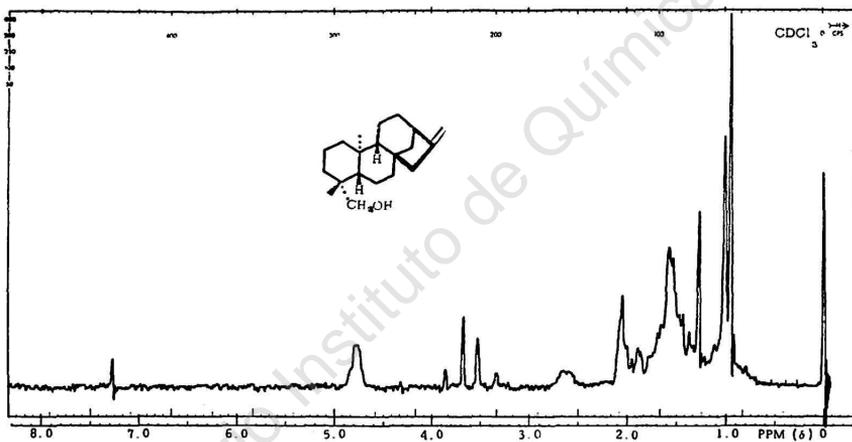


Figura 32

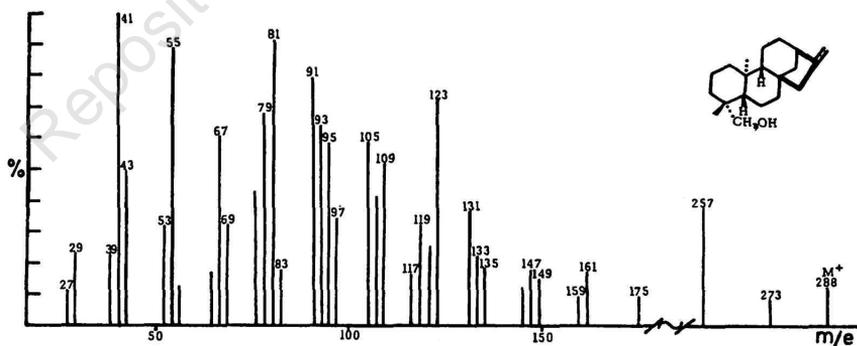


Figura 33

a 120° y 0.01 mm y luego en cromatoplaça; p. f. 138-140°; IR, Fig. 31; rmn, Fig. 32; EM, Fig. 33, M⁺ 288. Calculado para C₂₀H₃₀O₂, 288.46. Los datos coinciden con los descritos para el kaurenol¹⁸ de lo que se deduce que el ácido original era el kaurenóico 5a.

La fracción neutra del extracto hexánico (35 g), se cromatografió en 700 g de alúmina. De las primeras fracciones eluidas con B 100, se obtuvieron 8 g de monoginol 4a que se identificó por comparación con el obtenido por reducción del ácido monoginóico. De las siguientes fracciones de B 100, se obtuvieron 2 g de producto que, por cristalización de B-H dio 80 mg de zoapatlina 2, que se purificó en cromatoplaças y por recristalización de acetona-hexano, obteniéndose 150 mg de producto puro, p. f. 168-169°; [α]_D²⁰ -26.4°; IR, Fig. 16; rmn, Fig. 17; EM, Fig. 21, M⁺ 300. Analiza para C₂₀H₃₀O₂. Las aguas madres de la primera cristalización se recromatografiaron en 100 g de alúmina. De las fracciones obtenidas con B-H 75-25, se obtuvieron 100 mg más de zoapatlina.

Norcetona de la zoapatlina 6. Se suspendieron 100 mg de zoapatlina 2 en acetona destilada de P₂O₅ y se le agregaron 0.5 ml de reactivo 2 × 10⁻⁵ molar de OsO₄ en alcohol terbutílico⁹ y 2.5 ml de perhidrol al 30%, dejando la mezcla durante 72 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se filtró a través de celita. Se evaporó la solución y el residuo se purificó en cromatoplaças de sílice, desarrollando con B-AcOEt 95-5, dejando secar la placa y volviéndola a desarrollar ocho veces seguidas. Se observaron así dos zonas claramente marcadas: la inferior de una mezcla de productos y la superior que correspondió a la norcetona 6 (15 mg); p. f. 178-180°; IR, Fig. 18; EM, Fig. 19, M⁺, 302. Calculado para C₁₉H₂₆O₃, PM 302.44; rmn, Fig. 20.

La mezcla más polar (54 mg) se disolvió en metanol y se oxidó con HIO₄, dejando la reacción durante 4 días a temperatura ambiente. Se extrajo con AcOEt y el residuo de la capa orgánica se purificó en cromatoplaça preparativa, obteniéndose de la zona menos polar 7 mg más de norcetona de la zoapatlina 6.

Aromatización de la norcetona 6. Se aromatizaron con polvo de zinc 6 mg de norcetona de la zoapatlina 6 en un tubo cerrado, calentando a 320° durante 24 horas. La mezcla se lavó con clo-

roformo y el extracto se purificó en cromatoplasacas de sílice. En luz ultravioleta se distinguían tres zonas fluorescentes. De la zona intermedia se aislaron 1.3 mg de 1-metilfenantreno, identificado por su UV (Fig. 34) y por su EM (Fig. 35), M^+ 192, que se comparó con una muestra auténtica.

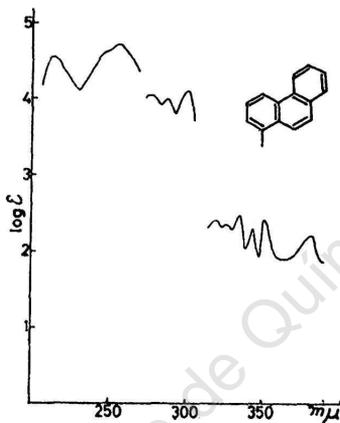


Figura 34



Figura 35

RESUMEN

Se estudiaron por medio de cromatografía varios extractos preparados con la raíz de un arbusto mexicano llamado "zoapatle" (*Montanoa tomentosa* Cerv.). Ninguno mostró actividad ocitócica. Se encontraron en los extractos varias sustancias que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, como el ácido kaurenico, el kaureno, ácidos grasos, etc. Entre un gran número de sustancias que no se han identificado aun, se pudieron aislar en forma pura a dos de ellas. Estos compuestos se han identificado y sus fórmulas se han establecido por medio de procesos degradativos, como el ácido monoginónico (cuyo éster metílico ya era conocido), y una lactona sesquiterpénica, a la que se denominó "zoapatlina". Se ha demostrado que la estructura de esta última es la 2, cuya configuración absoluta se determinó por medio de medidas de dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular.

ABSTRACT

Various extracts prepared from the roots of the native Mexican shrub "zoapatle" (*Montanoa tomentosa* Cerv.), have been subjected to chromatographic study. None of the extracts displayed oitocic activity. A number of common substances which are widely distributed in nature, such as kaurenioic acid, kaurene, fatty acids, etc., are found to occur in the extracts. Two, amongst many as yet unidentified components, have been isolated in the pure state. These compounds have now been characterized and established by means of degradative procedures to have, respectively, the structures of monoginoic acid (methyl ester previously known) and a sesquiterpene lactone, which was named "zoapatlina". The latter has been shown to have the structure of 2 and its absolute configuration determined by ORD and CD measurements.

BIBLIOGRAFIA

1. Fray Bernardino de Sahagún, Historia General de las Cosas de la Nueva España, Tomo XI, "De las propiedades de los animales, aves, peces, ár-

- boles hierbas, flores, metales y piedras preciosas y de los colores." México, 1560. Cf. Edición Porrúa, México, D. F., 1956.
- 2a. F. Cota, *Anales del Instituto Médico Nacional*, 23 (1897).
 - b. A. Reza, *Ibid.*, 43 (1897).
 - c. P. García Peña, *Ibid.*, 71 (1897).
 - d. G. García Colín, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 18, 876 (1929); Cf. *Chem. Abstr.*, 23, 5510^a (1929).
 - e. R. Terrés, *Rev. Sudamericana Endocrinol. Inmunol. Quimioterap.*, 14, 323 (1931); Cf. *Chem. Abstr.*, 25, 4623^a (1931).
 - f. J. Berlín, Tesis Profesional, Escuela Nacional de Ciencias Químicas de la UNAM, 1944.
 3. C. H. Brieskorn y E. Pöhlmann, *Chem. Ber.*, 102, 2621 (1969).
 - 4a. A. H. Kapadi y S. Dev, *Tetrahedron Lett.*, 1171, 2751 (1964).
 - b. R. D. H. Murray y R. McCrindle, *Chem. and Ind.*, 500 (1964).
 - c. J. R. Hanson, *Tetrahedron*, 23, 793 (1967).
 5. J. R. Cannon, P. W. Chow, P. R. Jefferies y G. V. Mecham, *Aust. J. Chem.*, 19, 861 (1966).
 6. R. Daniels y F. L. Fischer, *J. Org. Chem.*, 28, 320 (1963).
 7. K. Persaud, *Chem. Abstr.*, 65, 16919b (1966).
 - 8a. B. Achilladelis y J. R. Hanson, *Chem. Commun.* 488 (1969).
 - b. M. R. Cox, G. A. Ellestad, A. J. Hannaford, I. R. Wallwork y W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 7257 (1965).
 - c. C. G. de Grazia, W. Klyne, P. M. Scopes, D. R. Sparrow y W. B. Whalley, *Ibid.*, (C), 896 (1966).
 9. N. A. Milas, J. H. Tripagnier, J. T. Nalay y M. I. Iliopulos, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 4730 (1959).
 10. A. I. Scott, F. McCarty, F. Comer, S. A. Sutherland y D. W. Young, *Tetrahedron*, 20, 1339 (1964).
 11. J. P. Jennings, W. Klyne y P. M. Scopes, *J. Chem. Soc.*, 7211 (1965).
 12. A. F. Beecham, *Tetrahedron Lett.*, 3591 (1968).
 - 13a. J. E. Graebe, D. T. Dennis, C. D. Upper y C. A. West, *J. Biol. Chem.*, 240, 1847 (1965).
 - b. J. R. Hanson y A. F. White, *Chem. Commun.*, 410 (1969).
 - c. K. C. Jones, Ch. A. West y B. O. Phinney, *Phytochemistry*, 7, 283 (1968).
 14. A. J. Verbiscar, G. Cragg, T. A. Geissman y B. O. Phinney, *Phytochemistry*, 6, 807 (1967).
 - 15a. M. Katsumi, B. O. Phinney, P. R. Jefferies y C. A. Henrick, *Science*, 144, 849 (1964).
 - b. T. A. Geissman, A. J. Verbiscar, B. O. Phinney y G. Cragg, *Phytochemistry*, 5, 933 (1966).
 16. A. Sandoval, *Este Boletín*, XI, 25 (1963).
 17. C. B. Barret, M. S. J. Dallas y F. B. Padley, *Chem. Ind.* (London), 1050 (1962); L. J. Moris, *Ibid.*, 1238 (1962).
 18. R. H. B. Galt y J. R. Hanson, *ibid.*, 837 (1964).