

204

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Química

TRANSFORMACIONES DE DIHIDROPEUDOIVALINA
AISLADA DE *Stevia tomentosa*

TESIS MANCOMUNADA

Que para obtener el Título de

Que para obtener el Título de

Q U I M I C O

presenta

LUCAS GODOY GONZALEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

I.-	Introducción	1-2
II.-	Generalidades	3-7
III.-	Parte Experimental	8-14
IV.-	Discusión	15-21
V.-	Conclusiones	24
VI.-	Bibliografía	25-26

INTRODUCCION

En nuestro país debido a la diversidad de condiciones climáticas, a las diferencias de altitud y naturaleza de sus terrenos, se produce una flora extraordinariamente variable en especies que se distinguen tanto por su taxonomía como por su composición química.

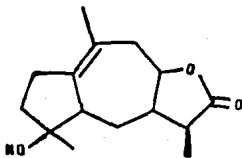
Se estima que existen alrededor de 500,000 especies de plantas de las cuales se han estudiado aproximadamente un 10%, deduciendo de esto, el gran potencial que tiene el reino vegetal como fuente de investigación.

Dentro de los estudios fitoquímicos sistemáticos realizados en México, destaca el realizado sobre lactonas sesquiterpénicas que desde 1960 hasta la fecha, han sido efectuadas (1) tanto por investigadores mexicanos como por investigadores extranjeros.

Es así como el objetivo del presente trabajo de tesis implica una contribución mediante el estudio de un espécimen de la flora nacional, específicamente *Stevia tomentosa* H.B.K. de la cual se logró aislar dihidropseudoivalina (I), una lactona sesquiterpénica del grupo del guayano con cierre a C-8, la previamente aislada por Hertz y colaboradores, de la especie *Iva microcephala* Nutt (2).

La estructura de esta lactona se determinó por métodos espectroscópicos. La comparación del producto aislado por Hertz (2), así como por una serie de transformaciones químicas tanto del pro-

ducto natural como de su epímero en C-11, el cual fue obtenido por tratamiento básico de la entidad original.



1

GENERALIDADES

Con los procesos biosintéticos que se llevan a cabo en las células vegetales, (figura 1) se inician las transformaciones primordiales para la obtención de energía, en general, al conjunto de éstos se le conoce como metabolismo primario (los metabolitos primarios son sustancias químicas, distribuidas uniformemente en los organismos vivos y, que de alguna manera, participan en forma directa con la actividad celular).

Además de esta primera actividad química, se crea un número de sustancias conocidas como metabolitos secundarios (componentes característicos de un género, familia o especie, cuyas estructuras son generalmente complejas; no intervienen en forma directa en el metabolismo celular, se desconoce de la mayoría en los organismos de donde han sido aislados, por eso se les ha llamado "productos terminales del metabolismo").

La división que existe entre metabolitos primarios y secundarios, no está bien definida, sin embargo es bien sabido que existen tres materiales principales para la biosíntesis de metabolitos secundarios, estos son:

- a) Acido Shikímico: precursor de compuestos aromáticos.
- b) Aminoácidos: dan lugar a antibióticos peptídicos y alcaloides.
- c) Acetil CoA: precursor poliacetileno, prostaglandinas, polifenoles, antibióticos macrocíclicos y los isoprenoí

des (terpenos, esteroides y carotenoides).

En este caso nos enfocaremos a la tercer vía que es por la cual se sintetizan los terpenoides.

Los terpenos se encuentran en la naturaleza con una gran diversidad de estructuras, pueden ser acíclicos ó cíclicos, y en general suelen ser polifuncionalizados.

La estructura de los terpenos, nos revela que en ellos, su esqueleto hidrocarbonado puede ser armado teóricamente por la unión de dos o más unidades de "isopreno" unidas cabeza-cola, aunque pueden encontrarse uniones cabeza-cabeza. Esto dio origen a la regla del isopreno (3).

Los terpenos se clasifican en base al número de unidades de isopreno que contiene la molécula.

<u>No. de Unidades de Isopreno</u>	<u>No. de Átomos de Carbono</u>	<u>Grupo</u>
1	5	Hemiterpenos
2	10	Monoterpenos
3	15	Sesquiterpenos
4	20	Diterpenos
5	25	Sesterpenos
6	30	Triterpenos
8	40	Tetraterpenos
n	5n	Politerpenos

Los sesquiterpenos son productos naturales con 15 átomos de carbono, formados por la unión de tres unidades de isopreno.

La mayoría de los sesquiterpenos son hidrocarburos olefinicos y sus estructuras usualmente se encuentran en forma oxidada. - El sesquiterpeno más sencillo y precursor de los demás sesquiterpenos es el farnesol (4).

Entre los sesquiterpenos destacan las lactonas sesquiterpénicas las cuales se consideran son formadas a partir de trans-trans farnesilo. Los principales tipos de lactonas sesquiterpénicas obtenidas por esas ciclizaciones enzimáticas, se clasifican primeramente sobre la base de sus esqueletos en forma *cis* o *trans* y en posición C₆-C₇ ó C₇-C₈.

Las lactonas sesquiterpénicas, son metabolitos secundarios característicos de la familia de las Compuestas que es una de las - mayores del reino vegetal, y que consta de aproximadamente 20,000 - especímenes. Con frecuencia las diferencias morfológicas entre especies son muy pequeñas por lo que algunas veces hay confusiones en su clasificación.

Las lactonas sesquiterpénicas tienen interesantes y variadas propiedades químicas y biológicas, tales como: antihelmínticas - (5), reguladores de crecimiento (6), inhibidores de tumores cancerosos, antileucémicos (7, 9, 10), etc.

El género *Stevia* se encuentra clasificado, como uno de los más abundantes en el Continente Americano y en especial en la zona central de México, de este género se han aislado una gran variedad de componentes con muy diferentes estructuras químicas (8).

Se estima que el número de especies del género *Stevia* está

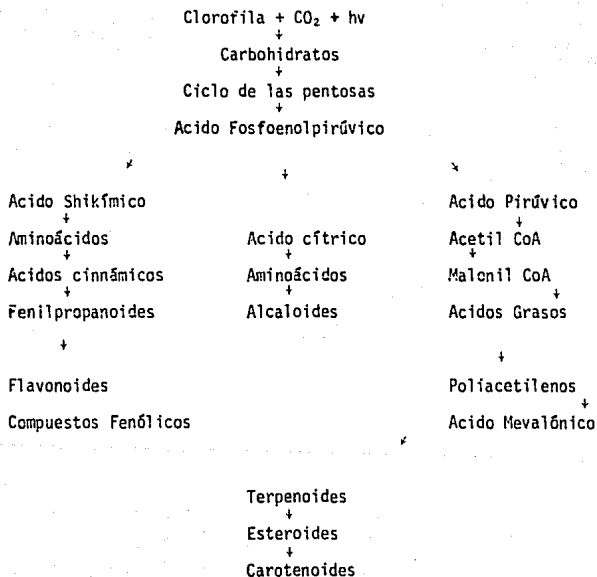
comprendido entre 150-300, de las cuales alrededor de 70 son endémicas de México.

La planta utilizada en este estudio fué clasificada botánicamente de la siguiente manera:

Reino	Vegetal
División	Spermatophita
Subdivisión	Angiosperma
Clase	Dicotyledonea
Orden	Sinandrae
Familia	Compuestas
Tribu	Eupatoriae
Género	Stevia
Especie	tomentosa

El objetivo de este trabajo fué aislar e identificar algunos de los metabolitos secundarios presentes en la *Stevia tomentosa*, llegando a aislar una lactona sesquiterpénica (I) de la cual se elucidó su estructura, mediante transformaciones químicas y métodos espectroscópicos comunes: IR, RMN¹H, EMIE, UV, RMN ¹³C, así como por su análisis elemental y su rotación óptica.

ESQUEMA GENERAL DEL ORIGEN DE LOS PRODUCTOS NATURALES



Esquema No. 1

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Jones y no están corregidos. La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por medio de cromatoplasmas de sílica F-254; utilizando como reveladores, disolución de sulfato cérico al 1% en H₂SO₄ 2N y vapores de Iodo. Los microanálisis fueron efectuados en Bonn, Alemania. Los espectros de UV (11) se determinaron en etanol al 95% y metanol en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 307. Los espectros de IR (12, 13) se determinaron en un aparato Perkin Elmer modelo 283-1257 utilizando las técnicas de película y disolución con cloroformo. Los espectros de masas (14) se determinaron en un espectrómetro de masas Hewlett Packard HP 5985-B, mediante la técnica de impacto electrónico a 70 eV.

Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C (15, 16) se determinaron en espectrómetros Varian A-60, Varian A-100 y/o Varian FT-80; los desplazamientos químicos están dados en ppm, referidos al tetrametilsilano como referencia interna, los patrones de acoplamiento se indican de la siguiente manera: mc = señal múltiple compleja, sa = señal simple ancha, d = señal doble, s = señal simple, qs = señal quintuple sobrepuesta, dd = señal doble de doble; la determinación de la rotación óptica se realizó en un polarímetro digital Perkin Elmer modelo 241.

La *Stevia tomentosa* H.B.K. es una planta perenne que pertenece a la familia de las Compuestas, fue colectada, en el kilóme-

tro 63.5 de la carretera México-Querétaro, a 2.5 kilómetros del poblado de Tepeji del Rfo, una vez colectada se secó a temperatura ambiente, debidamente triturada y extendida durante 15 días; el material así tratado pesó 26 kilogramos. Esta, se sometió a reflujo con etanol durante cuatro horas, el extracto resultante se concentró, se le adicionó agua y posteriormente se le hicieron tres extracciones con cloroformo, quedando así un extracto, cuyo peso fué de 218 gramos. Al extracto se le eliminaron las ceras con acetona, la suficiente cantidad para tener una densidad adecuada (ca 400 ml.), se calentó a ebullición enfriándose bruscamente en un baño de hielo seco/acetona, se filtró y a la disolución así obtenida se le eliminó el disolvente.

A este extracto final se le hizo una percolada con dos columnas de alúmina utilizando como eluyente el sistema AcOEt/Bz (8:2). De las fracciones menos polares se obtuvieron 101 gramos de muestra impura, posteriormente identificada como dihidropseudoivalina (I). A esta fracción que contiene 1, se purificó en una columna, empleando 750 gramos de sílice y como eluyente el sistema AcOEt/Bz (6:4), obteniéndose 20 gramos de producto puro; dicho producto se conservó en refrigeración, ya que a temperatura ambiente se descompone. Aceite; $C_{15}H_{22}O_3$; C 71.00%, H 8.81%, O 21.00% $[\alpha]_D = 145^\circ$ (MeOH, c; 100); UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 208 (3.552); IR ν cm^{-1} (película): 3450 cm^{-1} (OH), 3005 cm^{-1} (=), 1755 cm^{-1} (γ lactona); RMN 1H (100 MHz, $CDCl_3$ /TMS), δ ppm: s 1.00 (3H, Me-15), d 1.18 (3H, J=1 Hz, Me-13), s 1.3 (3H, Me-14), sa 2.82 (1H, OH-4),

mc 4.63 (1H, H-8); EMIE (70 ev) m/z (ab.rel): 250 M⁺ (3), 282 M⁺ - H₂O (2.5), 217 M⁺-H₂O-Me (2.0); RMN-¹³C (Tabla No. 1).

Epímero de dihidropseudoivalina [II] (17). A una disolución metanólica con 2.2 gramos de dihidropseudoivalina, se trató con 100 ml de disolución saturada de K₂CO₃ en metanol, en un matraz de bola de 200 ml con agitación constante y calentando ligeramente; se siguió la evolución de la reacción por ccf, la reacción completa se realizó en 2 horas. Una vez terminada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida, se filtró y se procedió a su purificación en una columna de sílice utilizando como eluyente el sistema AcOEt/Bz (8:2), cristalizó en una mezcla de AcOEt/Hexano, el rendimiento de la reacción fué del 86%. Cristales blancos; C₁₃H₂₂O₃; C 71.71%, H 8.85%, O 19.45%, P.f 137.5°C; [α]_D²⁰-74.5 (MeOH, c:100); UV (EtOH), λ max nm, (log ε):210 (3.515); IR cm⁻¹ (película):3470 (OH), 2980(=), 1760 (γ lactona); RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃/TMS) δ ppm: s 1.05 (3H, Me-15), d 1.28 (3H, J=1Hz, Me-13), sa 1.65 (3H, Me-14), s 1.85 (1H, D₂O, OH), mc 4.68 (1H, H-8); EMIE (70 ev) m/z (ab.rel): 250 M⁺ (6.45), 235 M⁺-Me (1.6), 232 M⁺-H₂O (4.0), 217 M⁺-Me-H₂O (3.2); RMN-¹³C (Tabla No. 2).

Acetilación de dihidropseudoivalina [III] (19). A una disolución de 1 gramo de dihidropseudoivalina en 70 ml de acetato de isopropenilo se le adicionaron cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico; la reacción se llevó a cabo a una temperatura de -

50°C, con agitación constante durante 90 minutos. Cuando la reacción se dió por terminada, (ccf: SiO₂, Hexano-AcOEt 7:3) el producto se extrajo con AcOEt, y se purificó en una columna empacada con sílice (200 g), utilizando como eluyente el sistema Hexano/AcOEt - (7:3), se procedió a su cristalización con una mezcla de Hexano/ - AcOEt, el rendimiento de la reacción fué de 62.3%. Cristales blancos; C₁₇O₂4O₄; C 69.85%, H 8.31%, O 21.91%, P. f 68.5°C; $[\alpha]_D^{25} = +180$ (MeOH, c: 100) UV (MeOH) λ max nm (log ϵ): 206 (3.8175); IR ν cm⁻¹ (película) 2990 (=), 1760 (γ lactona), 1725 (ester); RMN-¹H - (100 MHz, CDCl₃/TMS) δ ppm: d 1.27 (3H, Me-13), s 1.33 (3H, Me-14), s 2.20 (3H, MeCO), mc 4.6 (1H, H-8); EMIE (70 ev) (ab. rel): 233 M⁺-AcO (8.54), 232 M⁺-AcOH (52.13), 43 Ac⁺ (100); RMN-¹³C (Tabla No. 1).

Acetato de epímero de dihidropseudoivalina [IV] (20). A una disolución de 600 mg. de epímero (II) en 18 ml. de acetato de isopropenilo se le adicionaron cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico; se llevó a cabo la reacción a una temperatura de 50°, con agitación magnética constante durante 40 minutos. Cuando la reacción - llegó a su término, (ccf, SiO₂, H-AcOEt; 7:3) el producto se extrajo con AcOEt, éste se purificó en una columna empacada con 100 gramos - de sílice y como eluyente se empleó el sistema de H/AcOEt, (7:3), se procedió a su cristalización con una mezcla de Hexano/AcOEt, el rendimiento de la reacción fué de 98.1%. Cristales blancos; C₁₇H₂₄O₄; C 69.66%, H 8.24% O 22.0%, P. f 154°C; $[\alpha]_D^{25} = -101.9$ (MeOH, c:100); - UV (EtOH) λ max nm (log ϵ): 208 (3.4505); IR ν cm⁻¹ (película) 2990 -

(=), 1770 (γ lactona), 1730 (éster); RMN- ^1H (100 MHz, CDCl_3/TMS), δ ppm: s 1.25 (3H, Me-15), d 1.17 (3H, Me-13), sa 1.65 (3H, Me-14), s 1.99 (3H, MeCO), mc 4.6 (1H, H-8); EMIE (70 ev) m/z (ab.rel): 232 M^+-AcO (60.8), 217 $\text{M}^+-\text{AcO}-\text{Me}$ (5), 43 M^+-Ac (52.2); RMN- ^{13}C (Tabla No. 2).

Hydrogenación de dihidropseudoivalina [V] (20). Una solución de 1 gramo de dihidropseudoivalina (I), en 100 ml de AcOEt con 200 mg de Pd/C al 10% como catalizador, se le pasó una corriente de hidrógeno (76.25 moles) con agitación constante durante 24 horas, para purificar el producto se cromatografió en placas preparativas de sílice, empleando como eluyente el sistema Bz/AcOEt (9.5:0.50); el producto se extrajo con cloroformo y se filtró sobre celita para posteriormente ser cristalizado de Hexano, el rendimiento fue del 58.6%. Cristales blancos; $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3$; C 76.86%, H 9.98%, O 3.83%, P.f 93°C; $[\alpha]_D^{20} = +81.70$ (MeOH, c:100); UV (MeOH) λ max nm (log ϵ): 208 (3.710); IR ν cm^{-1} (película): 2970 (OH), 1755 (γ lactona); RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3/TMS) δ ppm: d 0.99 (3H, Me-14), s 1.05 (3H, Me-15), s 1.15 (3H, Me-13), s 2.1 (1H, OH-4), mc 4.6 (1H, H-8); EMIE (70 ev) m/z (ab.rel): 234 M^+ (53.7), 219 M^+-15 (25.5).

Oxidación con reactivo de Jones de dihidropseudoivalina [VI] (21). Una solución de 1.3 gramos de (I), en 40 ml de acetona, se enfrió en un baño de hielo-sal; manteniendo una temperatura de 0°C, posteriormente se le añadió reactivo de Jones gota a gota con -

agitación magnética constante, ocupándose un volumen de reactivo de 2.4 ml se filtró, los sólidos que quedan en el papel se lavaron con cloroformo, la mezcla obtenida se separó y se purificó en placas preparativas de sílice utilizando como eluyente el sistema AcOEt/Bz (1:1), el producto se extrajo con cloroformo; cristalizó de una mezcla de AcOEt/Hexano, el rendimiento de 47.9%; Cristales blancos; - $C_{15}H_{20}O_4$; C 68.31%, H 7.66%, O 24.24%, P. f 62.5°C; $[\alpha]_D^{25} = +133.20$ (MeOH c:100); UV (MeOH) λ max nm (log ϵ) 245 (3.994); IR ν cm^{-1} (película) 2980 (=), 1760 (γ lactona), 1715 (CH_3-CO), 1660 (C=C C-O); RMN- 1H (100 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ ppm: d 1.3 (3H, Me 13), 2.08 (3H, Me 15), s 2.12 (3H, Me-14), qs 2.5 (1H, H-9), mec 4.62 (1H, H-8); EMIE (70 ev) m/z (ab.rel), 264 M^+ (3.3), 246 $M^+ - H_2O$ ppm: d 1.2 (3H, J = 7 Hz, Me-13), s 2.05 (3H, Me-15), s 2.05 (3H, Me-15), s 2.12 (3H, Me-14), mec 4.6 (1H, H-8); EMIE (70 ev) m/z (ab.rel) 264 M^+ (2.23), 221 $M^+ - MeCO$ (3.73), 43 $MeCO^+$ (100); RMN- ^{13}C (Tabla No. 1).

Oxidación con reactivo de Jones del epímero de dihidropseudo-ivalina [VII] (21). Una disolución de 100 mg. del epímero II en 10 ml de acetona se enfrió en un baño de hielo sal, manteniéndolo a una temperatura de 0°C con agitación constante; se le adicionó reactivo de Jones gota a gota empleando un volumen de 0.45 ml, una vez llevada a cabo la reacción se decantó la solución y el residuo se lavó varias veces con acetona, se evaporó la acetona y se extrajo el producto con cloroformo; el producto resultante se purificó en placas preparativas de sílice empleando como eluyente el sistema AcOEt/Bz (5:5); el pro--

ducto principal se extrajo con cloroformo y AcOEt, el rendimiento de la reacción fué de 62.2%. Cristales blancos; $C_{15}H_{20}O_4$; C 67.82, H 7.61%, O 24.47%; p. f. 82.5°C; $[\alpha]_D^{25} = -78.57$; UV (MeOH) λ max nm (log ϵ): 245 (3.876); IR ν cm^{-1} (película): 2960 (=) 1765 (γ lactona), 1645 (MeC=O), RMN- 1H 100 MHz, $CDCl_3/TMS$ δ ppm: d 1.3 (2H, Me-13), s 2.08 (3H, Me-15), s 2.12 (3H, Me-14), qs 2.5 (1H, H-11) simplificado por irradiación de H-13, dd 2.6 (2H, H-9), mc 4.62 (1H, H-8); EMIE (70 ev) m/z (ab.rel): 264 M^+ (93.3), 246 $M^+ - H_2O$ (15), 221 $M^+ MeCO$ (15), 43 $MeCO^+$ (15), 43 $MeCO^+$ (100); RMN- ^{13}C (Tabla No. 2).

DISCUSION

De la cromatografía en sílica gel del extracto cloroformico de *Stevia tomentosa* H.B.K. eluida con AcOEt/Bz, se obtuvo un producto muy inestable que presenta las siguientes características: - Aceite, análisis elemental, $C_{15}H_{22}O_3$, C 71.00%, H 8.81%, O 21.00%; que es congruente para un peso molecular de 250 g/mol correspondiente al ión molecular por espectrometría de masas, así mismo se presenta un pico m/z 232 (2.5) que corresponde a la pérdida de agua a partir del ión molecular, también se observa un fragmento m/z 217 (20) que se asignó para la pérdida de agua y subsecuente pérdida de un grupo metilo. El espectro de UV muestra una λ max de absorción en 208 nm con un coeficiente de extinción de 3571 característico para una doble ligadura. El espectro de IR muestra primeramente una banda de absorción en 3450 cm^{-1} que se asignó a un oxidrilo asociado de un alcohol, una banda fina en 3005 cm^{-1} la cual se asignó a una doble ligadura, y finalmente una banda a 1755 cm^{-1} característica de una γ lactona. En su espectro de RMN- ^1H destaca la presencia de una señal múltiple compleja en 4.68 ppm la cual es característica para un protón base de lactona que corresponde a la posición 8, centrada en 2.82 ppm hay una señal simple ancha que se intercambia con agua deuterada la que se asignó al protón de oxidrilo, también se vé en 1.18 ppm la presencia de una señal doble con $J=1\text{ Hz}$ que integra para tres protones que fué asignada al metilo de la posición 13, a 1.3 ppm hay una señal simple que integra para tres protones, -

que se asignó al metilo vinflico de la posición 14, finalmente se observa la presencia de una señal simple que integra también para tres protones y es asignada para el metilo de la posición 15. En base a las propiedades físicas así como de las características espectroscópicas de este compuesto y, por ende por correlación con la dihidropseudoivalina reportada por Hertz et al (2), inequívocamente se puede decir que la estructura de la entidad química aislada corresponde a la dihidropseudoivalina, estructura que se complementa con su espectro de RMN-¹³C presentado en la Tabla No. 1.

Es necesario mencionar que la estructura del producto natural, se logró establecer no sólo por su espectroscopía y por correlación con la lactona de Hertz (2) sino también se concluyó en ella por apoyo de una serie de transformaciones químicas que a continuación se discuten:

La dihidropseudoivalina se epimerizó cuando a ésta se le trató con una disolución de K₂CO₃ en metanol, obteniéndose un producto en forma de cristales blancos; cuyo análisis elemental al igual que su peso molecular son congruentes con el fragmento de m/z 250 que corresponde al ión molecular de la entidad química en cuestión, así mismo en su espectro de masas aparece el fragmento a m/z 232 (1.6) que corresponde a pérdida de agua a partir del ión molecular, también se reconoce un fragmento de m/z 217 (3.2) que es congruente para pérdida de agua y posterior pérdida de un metilo; su espectro en el UV presenta una λ max de absorción en 210 nm con un coeficiente de extinción de 3277 característico para una doble liga

dura; su espectroscopía en el infrarrojo exhibió bandas características; una en 3470 cm^{-1} que se asignó a un oxidrilo asociado, de un alcohol, otra banda en 2980 cm^{-1} que corresponde a una doble ligadura así como una banda en 1760 cm^{-1} , característica de una γ lactona. En su espectro de RMN^1H destaca la presencia de una señal múltiple compleja en 4.68 ppm la cual corrobora la presencia de una γ lactona que corresponde al protón base de la posición 8, también se presenta una señal simple en 1.85 ppm que intercambia con agua deuterada la que inequívocamente se asigna a el oxidrilo de un alcohol, lo cual es congruente con el fragmento $m/z\text{ M}^+-18$ en espectrometría de masas y la banda en 3470 cm^{-1} de su espectro de infrarrojo. También en su espectro de RMN^1H se observó una señal en 1.65 ppm característica para un metilo de tipo vinílico que corresponde al de la posición 14; resalta del espectro de RMN^1H particularmente una señal doble en 1.28 ppm con $J=1\text{ Hz}$ que integra para tres protones ($\text{Me}-13$), la cual está desplazada a campo más alto con respecto al compuesto original lo que necesariamente implica un cambio en el ambiente químico y en consecuencia ello justifica la epimerización, por último en el espectro de RMN^1H de esta entidad química se presenta una señal simple que integra para tres protones que fué asignada al metilo de la posición 15. El aspecto estructural de esta entidad epimérica se complementa con su espectroscopía de RMN^{13}C (Tabla No. 2).

Cuando la dihidropseudoivalina se trató con acetato de isopropenilo y ácido p-toluensulfónico, el producto obtenido fué el --

acetato correspondiente, como cristales blancos; cuyo análisis elemental encontrado C 69.85% H 8.31%, O 21.91% es congruente con la fórmula condensada $C_{17}H_{24}O_4$ y con su espectro de masas que presenta un pico m/z 233 M^+-AcO (2.54) que se relaciona al ión molecular de la entidad química en cuestión; así mismo, presenta fragmentos m/z 232 (52.13) que se adjudica a pérdida de ácido acético a partir del ión molecular, también se observa el pico base m/z 43 (100) que corresponde de manera característica al fragmento Ac^+ ; su espectro UV presenta una λ max de absorción en 206 nm con un coeficiente de extinción de 5236; en el de IR muestra bandas en: 2990 cm^{-1} que se asigna a una doble ligadura, en 1760 cm^{-1} la banda de absorción característica de una lactona, una nueva banda en 1725 cm^{-1} que se asignó a un ester desapareciendo de manera obvia la banda correspondiente para el oxidrilo. En RMN^1H destaca la presencia de la señal múltiple compleja a 4.6 ppm que como se ha observado en el transcurso del texto corresponde para el protón base de lactona de la posición 8, en 2.20 aparece una señal simple que corresponde a tres hidrógenos del grupo $MeCO$, en 1.65 ppm aparece una señal simple ancha que corresponde a tres protones del metilo 14, a 1.33 asignamos una señal simple ancha que integra para tres protones del metilo 15 y por último una señal doble que integra para tres protones que corresponden al metilo 13. Se complementa la estructura por medio de su espectro de $RMN^{13}C$ que se describe en la Tabla No. 1.

En forma análoga cuando se acetiló el efímero de dihidropseudoivalina (IV) con una disolución de acetato de isopropenilo y

ácido PTS como catalizador se obtuvo como producto unos cristales blancos, cuya rotación óptica resultó de valor negativo, lo cual implica una marcada diferencia respecto al análogo de dihidropseudo--ivalina ya que para este último el valor fué positivo; el análisis elemental es obviamente consistente con su correspondiente estereoisómero $C_{17}O_{24}O_4$; C 69.66%, H 8.24%, O 22.0%; este análisis es congruente con el respectivo espectro de masas que presenta un pico m/z 232 (60.8) el cual es consistente para el fragmento M^+-AcO , además se manifiesta el pico m/z 43 (52.2) clásico para derivados acetilados; su espectroscopía en el UV muestra una λ max de absorción esperada en 208 nm con un coeficiente de extinción de 2822; en su espectro de IR al igual que el del isómero aparecen bandas de absorción en 2990 cm^{-1} asignable para doble ligadura y aparece la banda característica en 1770 cm^{-1} de una lactona, apareciendo también en 1730 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo del acetato. El espectro de RMN^1H de este producto de acetilación presenta un protón común a su estereoisómero, como lo es la señal múltiple compleja que es la base de la γ lactona, igualmente la presencia de la señal simple en 2 ppm, la cual integra para tres protones que inequívocamente queda asignada para el metilo del acetato lo cual se confirma por la ausencia de la señal correspondiente al protón del oxidrilo; de este espectro de RMN^1H destaca particularmente la señal doble con $J=L$ Hz que se asigna a los protones del metilo en posición 13 - ya que está centrada en ca 1.17 ppm, es decir, se encuentra desplazada a campo más alto con respecto al acetato del producto natural

(1.27 ppm) la que nos permite una vez más confirmar la epimerización del producto natural. En la Tabla No. 1 se presenta al igual que con los compuestos anteriores la asignación de las señales correspondientes al espectro de RMN^{13}C del acetato del epímero de la dihidropseudoivalina, espectro que evidentemente es congruente con todos sus datos espectroscópicos.

Para efecto de corroborar la presencia de la doble ligadura en el producto natural aislado, se procedió a la hidrogenación de ésta, mediante el paso de una corriente de hidrógeno utilizando Pd/C como catalizador y AcOEt como disolvente. Después de un tratamiento común se obtuvo un producto cristalino el cual por espectrometría de masas presenta un pico m/z 234 (53.7) que corresponde al ión molecular y por ende es congruente con el peso molecular esperado, el cual se diferencia apropiadamente con dos unidades con respecto a I con lo que resalta la absorción de una mol de H_2 la cual está de acuerdo con la presencia de una insaturación. De su espectroscopía en el infrarrojo destaca la ausencia de la banda de absorción característica para insaturación pero sin embargo siguen presentes las bandas en 2970 y 1755 cm^{-1} que corresponden al oxidrilo y a la γ lactona respectivamente. En RMN^1H destaca una vez más la presencia de la señal múltiple compleja en 4.6 ppm la cual se asignó para el protón base de γ lactona con cierre a δ , también se presenta una señal simple a 2.1 ppm la cual se asigna para un oxidrilo, en 1.15 se presenta una señal doble que es asignada para tres protones del metilo 13, también en 1.05 ppm se asigna para tres protones del

metilo de la posición 15 y finalmente en 0.99 ppm características para un metilo de tipo vinílico que corresponde al de la posición 14.

Finalmente tanto I como II fueron por separado sometidos a un tratamiento común, con reactivo de Jones, de este tratamiento se obtuvieron los productos respectivos ambos en forma cristalina VI y VII. Estos productos en su correspondiente espectro de masas presentan un pico 2 que inequívocamente pertenecen al ión molecular m/z - 264 (2.23) y m/z 264 93.3, de manera respectiva VI y a VII. Los mismos espectros de masas presentan cada uno dos picos netamente comunes entre sí, los cuales implican un fragmento con pérdida de MeCO y un pico para el fragmento MeCO^+ respectivamente (m/z 221 (3.73) - VI, m/z (221 (15) VII y m/z 43 (100) tanto para VI como para VII). La espectroscopía en el infrarrojo presenta también bandas, comunes para ambos esteroisómeros en las regiones de 1760 y 1700 cm^{-1} que - de manera respectiva corresponden para carbonilo de y lactona y carbonilo de cetona.

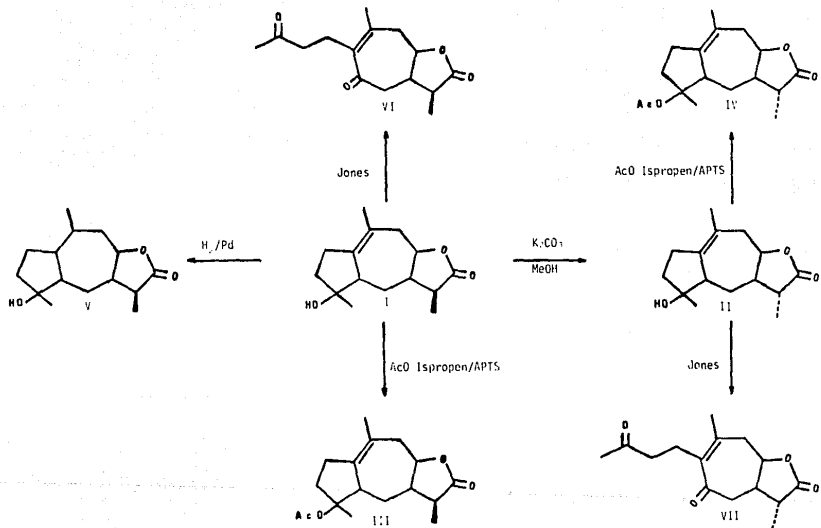
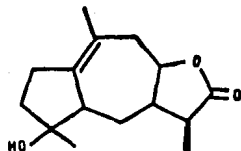
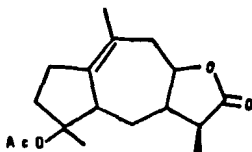


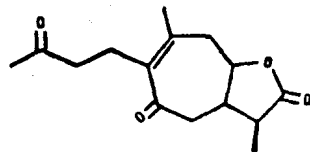
Tabla No. 1



C	δ	m
1 ...	138.4 ...	s
2 ...	23.0 ...	t
3 ...	27.9 ...	t
4 ...	79.7 ...	s
5 ...	53.1 ...	d
6 ...	37.4 ...	t
7 ...	38.4 ...	d
8 ...	80.7 ...	d
9 ...	39.0 ...	t
10 ...	123.1 ...	s
11 ...	180.5 ...	s
12 ...	40.8 ...	d
13 ...	21.6 ...	c
14 ...	13.0 ...	c
15 ...	21.6 ...	c
16
17

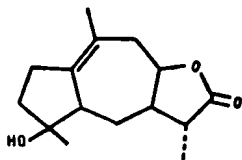


o	δ	m
...	136.7 ...	s
...	23.2 ...	t
...	28.1 ...	t
...	88.5 ...	s
...	51.5 ...	d
...	35.9 ...	t
...	38.6 ...	d
...	80.3 ...	d
...	37.3 ...	t
...	123.5 ...	s
...	180.0 ...	s
...	40.8 ...	d
...	21.9 ...	c
...	12.8 ...	c
...	22.1 ...	c
...	170.3 ...	s
...	18.1 ...	c

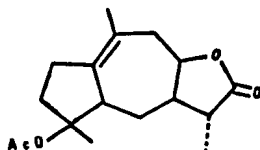


δ	m
...	138.9 ... s
...	23.2 ... t
...	37.7 ... t
...	208.2 ... s
...	201.6 ... s
...	42.5 ... t
...	37.0 ... d
...	76.4 ... d
...	39.2 ... d
...	143.5 ... s
...	177.9 ... s
...	38.2 ... d
...	23.5 ... c
...	10.3 ... c
...	29.7 ... c
...	...
...	...

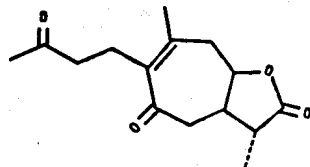
Tabla No. 2



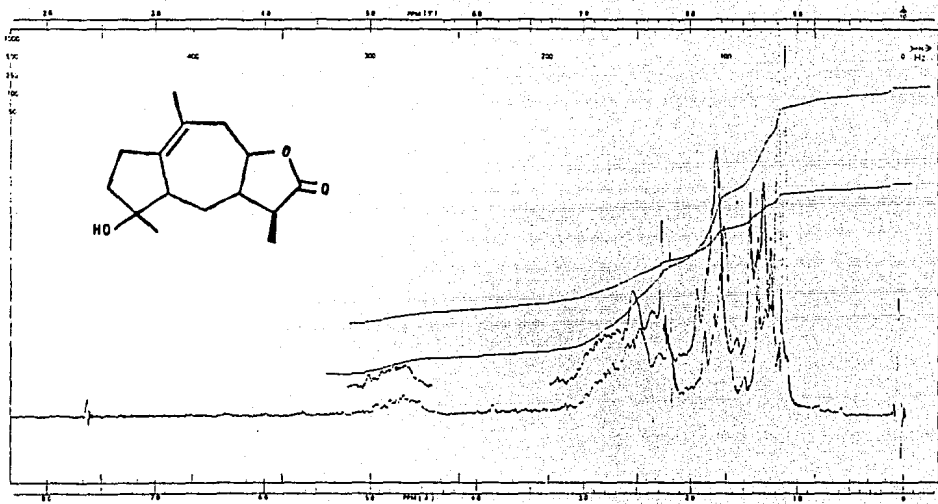
C	δ	m
1 ...	137.6 ...	s
2 ...	26.3 ...	t
3 ...	28.0 ...	t
4 ...	79.1 ...	s
5 ...	52.6 ...	d
6 ...	35.3 ...	t
7 ...	39.1 ...	d
8 ...	79.7 ...	d
9 ...	39.0 ...	t
10 ...	123.4 ...	s
11 ...	179.4 ...	s
12 ...	45.6 ...	d
13 ...	20.9 ...	c
14 ...	13.5 ...	c
15 ...	21.5 ...	c
16
17



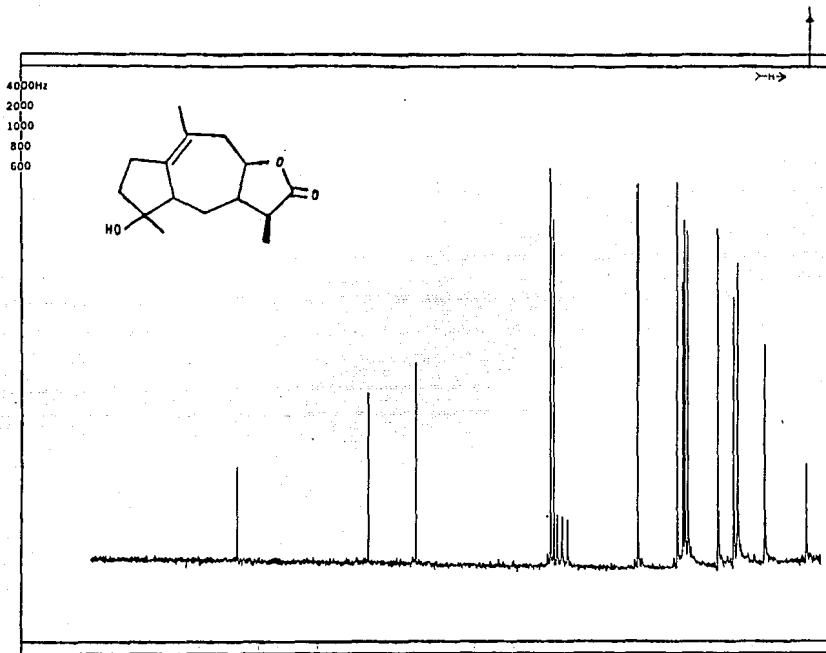
δ	m
... 135.3 ...	s
... 26.7 ...	t
... 28.5 ...	t
... 87.5 ...	s
... 81.7 ...	d
... 35.4 ...	t
... 39.1 ...	d
... 79.3 ...	d
... 35.4 ...	d
... 124.3 ...	s
... 178.9 ...	s
... 45.4 ...	d
... 21.8 ...	c
... 13.5 ...	c
... 22.0 ...	c
... 170.3 ...	s
... 17.4 ...	s



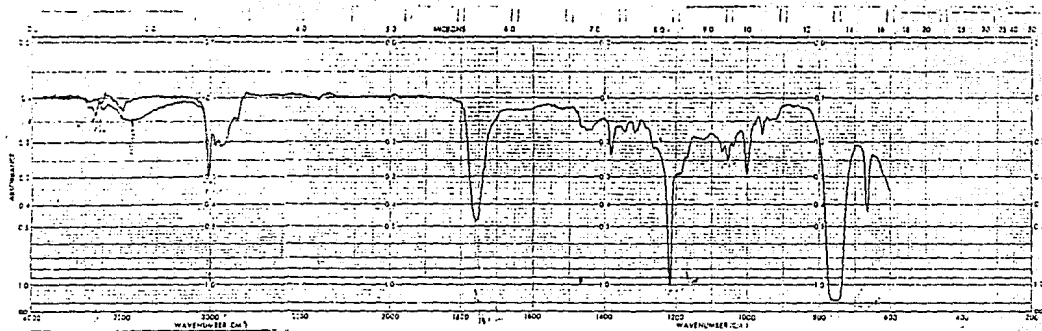
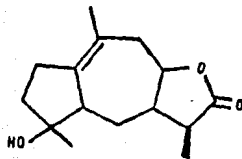
δ	m
... 139.5 ...	s
... 23.3 ...	t
... 42.5 ...	t
... 207.9 ...	s
... 199.1 ...	s
... 44.4 ...	t
... 39.9 ...	d
... 77.6 ...	d
... 38.8 ...	t
... 147.8 ...	s
... 178.0 ...	s
... 40.5 ...	d
... 24.4 ...	c
... 14.8 ...	c
... 29.7 ...	c
...
...



ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR PROTONICA
DIHIDROSEUDOIVALINA

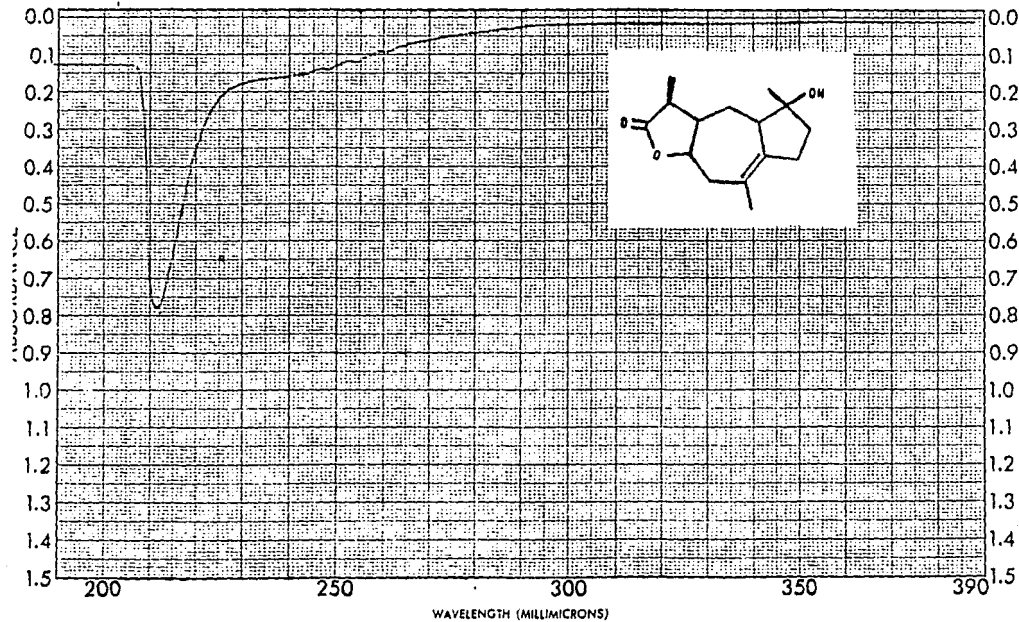


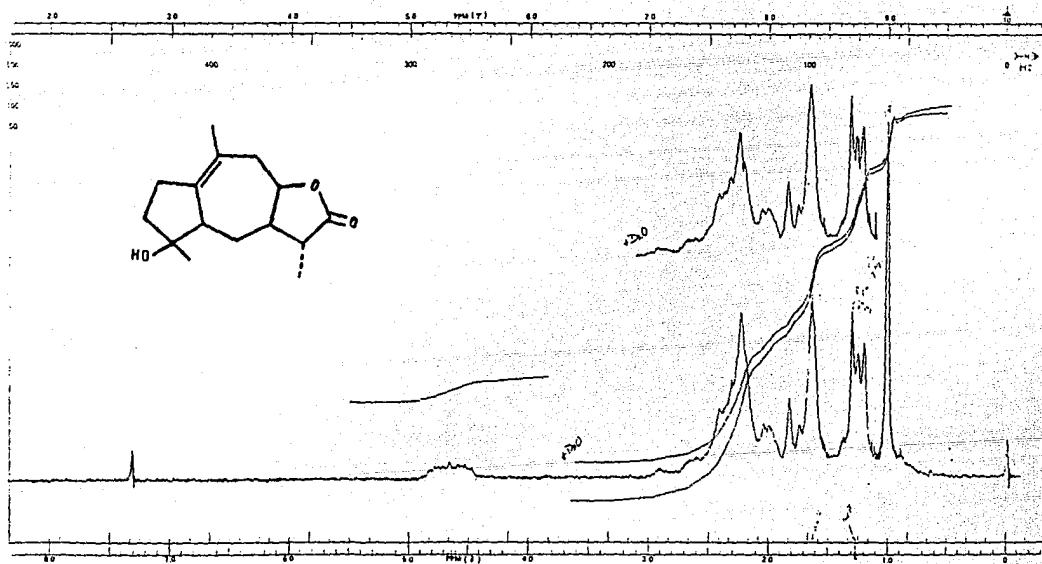
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE CARBONO 13 DE
DIHIDROSEUDOVALINA



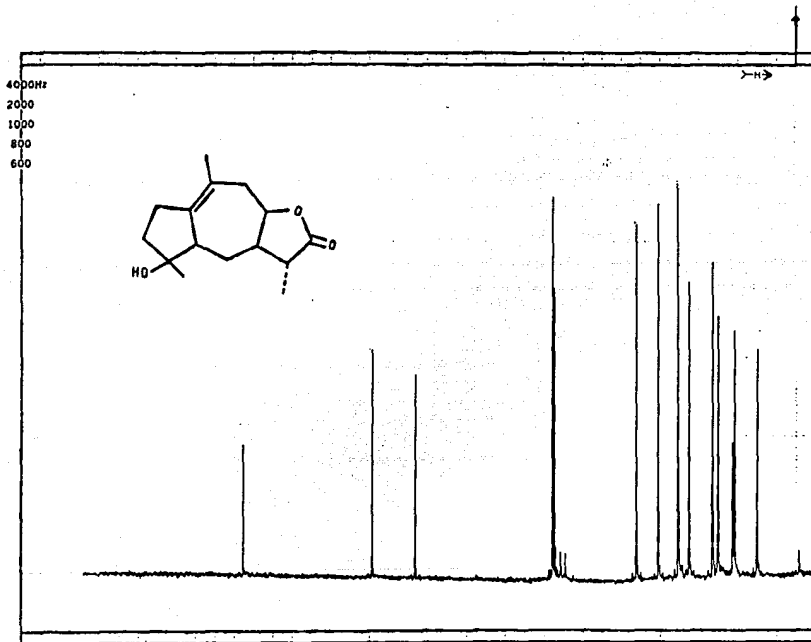
ESPECTRO DE ABSORCION EN EL INFRARROJO DE DIHIROPSEUDOIVALINA DETERMINADO EN PELICULA

UV

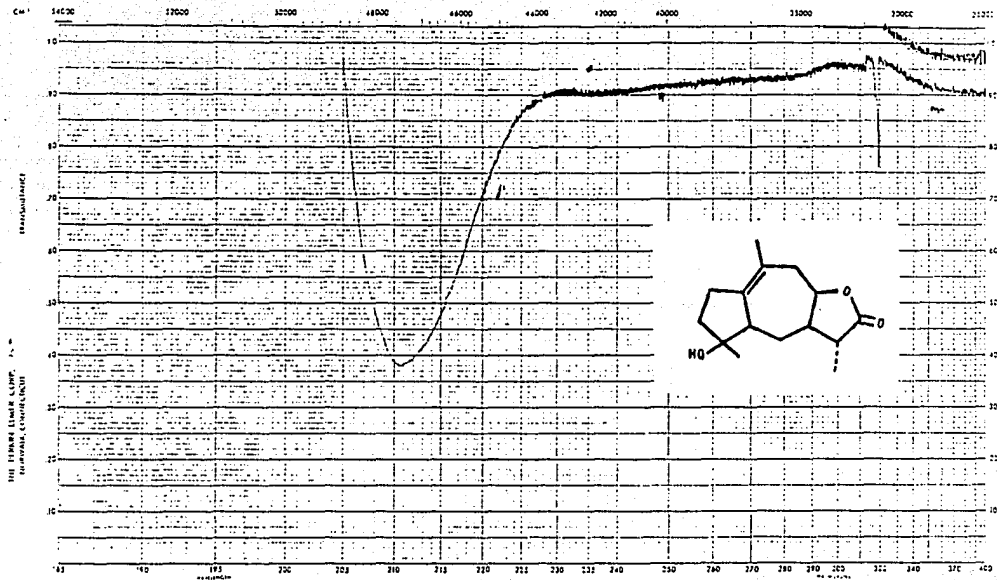




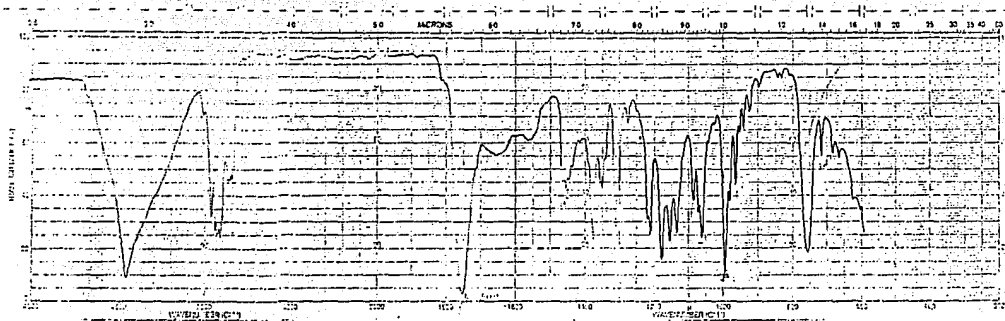
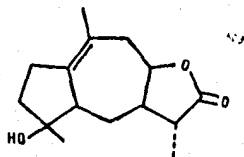
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR PROTONICA DE EPIMERO DE DIHIDROSEUDOVALINA



ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE CARBONO 13 DE EPIMERO DE
DIHIDROSEUDOIVALINA



ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DE EPÍMERO DE DIHIDROPSUDOVALINA
 DETERMINADO EN METANOL



ESPECTRO DE ABSORCION EN EL INFRARROJO DE EPIMERO DE DIHIPROSEUDOVALINA
DETERMINADO EN PELICULA

CONCLUSIONES

1. Se describe el aislamiento de dihidropseudoivalina de *Stevia tomentosa* H.B.K
2. El producto natural aislado se identificó por métodos espectroscópicos tradicionales y por comparación con la espectroscopía del producto previamente aislado por el Dr. W. Hertz, A. Romo de Vivar y colaboradores (2).
3. Los grupos funcionales postulados para I por los métodos espectroscópicos, fueron confirmados, mediante una serie de transformaciones químicas tanto del producto natural como de su epímero formado mediante un tratamiento básico de I.
4. El producto aislado de *Stevia tomentosa* H.B.K. fue como ya se mencionó previamente aislado de *I. microcephala* Nutt, resaltando que entre los dos especímenes no existe relación alguna.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Romo de Vivar, Ciencia, (1981), 32, 163-189.
2. W. Hertz, A. Romo de Vivar, M. V. Lakshimikathan, J. Org. Chem., (1965), 30, 118-122.
3. T. W. Goodwin, E. I. Mercer, Introduction to Plant Biochemistry, Pergamon Press, (1972), New York.
4. L. Sequeira, R. J. Hemingway, Science, (1968), 161, 786.
5. E. Rodríguez, G. H. N. Towers, J. C. Mitchell, Phytochemistry, (1976), 15, 1573-1580.
6. S. B. Marthur, P. García, Rev. Latinoamer. Quím., (1975), 6, 201-210.
7. E. Rodríguez, Rev. Latinoamer. Quím., (1977), 8, 56-62.
8. T. W. Matuda, E. Etzi, Bol. Soc. Bot. Mex., (1958), 23, 55-83.
9. S. M. Kupchan, J. E. Kelsey, M. Maruyama, J. M. Cassady, J. C. Hemingway, J. R. Know, J. Org. Chem., (1969), 34, 3876-3879.
10. W. Hertz, K. Aota, A. L. Hall, A. Srinirasan, J. Org. Chem.,
11. P. Laszlo, P. Stang, Organic Spectroscopy Principles and Applications, Pergamon Press, (1975), New York.

12. R. M. Silverstein, C. G. Bassler, T. C. Morrill, Spectrometric Identification of Organic Compounds, John Wiley Sons, Inc. (1974), New York.
13. K. Nakanishi, P. H. Salomon, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden Day Inc., (1977), New York.
14. F. W. McLafferty, Mass Spectrometry of Organic Ions, Academic Press, (1963), New York.
15. P. Joseph-Nathan, E. Dfaz, Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear, Limusa Wiley, (1970), México.
16. G. C. Levy, G. L. Nelson, Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13, Ediciones Ballarta, S. A., (1976), New York.
17. J^oMarch, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. McGraw-Hill Koga Kusha, Ltd., (1977), New York.
18. M. Salmón, G. Penieres, R. Miranda, C. Alvarez, J. Heterocyclic Chem., (1981), 18, 1945-1976.
19. A. Romo de Vivar, M. Aguilar, Tetrahedron, (1970), 26, 2275-2280
20. W. Herz, G. Hogenaver, A. Romo de Vivar, J. Org. Chem., (1964), 29, 1700-1703.
21. W. Hertz, J. Poplawski, J. Org. Chem., (1975), 40, 199-205.