

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ESTUDIOS EN PSEUDOGUAYANOLIDOS"

T E S I S

que para obtener el

GRADO ACADEMICO

de

DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

presenta el

Quím. e Ing. Quím.

PEDRO JOSEPH NATHAN

M E X I C O

-1966-



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTE TRABAJO SE REALIZO
EN EL
INSTITUTO DE QUIMICA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INTRODUCCION*

Continuando con los estudios de los extractos clorofórmicos de plantas de la familia de las compuestas, en el presente trabajo se hace un estudio químico de los constituyentes del Helenium aromaticum (Hook) Bailey y de la Ambrosia peruviana.

El Helenium aromaticum (Hook) Bailey**, es una planta amarga que crece en la parte central de Chile (4) y se conoce popularmente con el nombre "manzanilla del campo". La Ambrosia peruviana*** anteriormente clasificada como Ambrosia artemisifolia (5) se conoce con el nombre popular "altamisa" y crece en la meseta central de México.

Del H. aromaticum fueron aisladas helenalina, mexicanina I y dos nuevas sustancias para las que se proponen los nombres aromatina y aromaticina. De la A. peruviana se aisló una nueva lactona a la que se denominó peruvina.

En este estudio se establecen las estructuras y estereoquímica de tres nuevas lactonas: aromatina, aromaticina y peruvina, así como la estereoquímica de la mexicanina A.

* (1, 2, 3).

** Se agradece a la botánica Srita. Eugenia Navas (Universidad Católica de Santiago, Chile) la clasificación botánica de esta planta.

*** Se agradece al recientemente fallecido Dr. Faustino Miranda (Jardín Botánico, UNAM) la clasificación botánica de esta planta.

PARTE TEORICA

De las fracciones polares de la cromatografía del extracto clorofórmico del H. aromaticum se aisló una mezcla cristalina que fue separada en dos componentes por cristalización fraccionada. El producto más soluble fue identificado como helenalina (Ia) (6) y el menos soluble como mexicana I (IIa) (7). De las fracciones poco polares del cromatograma se aislaron dos lactonas isómeras con propiedades químicas y espectroscópicas muy semejantes. Estas han sido denominadas aromatina y aromaticina debido al nombre botánico de la planta H. aromaticum, de donde fueron aisladas. La fórmula empírica ($C_{15}H_{18}O_3$) y las características espectroscópicas de estas dos lactonas sugieren que sus estructuras están estrechamente relacionadas con la de la ambrosina (III) (8, 9, 10) como se demuestra posteriormente.

La existencia de lactonas sesquiterpénicas como la ambrosina (III) (10, 11, 12) y la coronopilina (IV) (13) en plantas del género Ambrosia es bien conocida. Por ello en este laboratorio se ha estudiado recientemente la constitución de la A. cumanensis de la cual se aisló y caracterizó a la cumanina (V) (14). Ahora se describen los resultados del estudio de la A. peruviana, de la cual se aisló de las fracciones poco polares una nueva lactona a la que se denominó peruvina.

La composición elemental de la peruvina ($C_{15}H_{20}O_4$) y sus características espectroscópicas sugieren una estrecha relación con la coronopilina (IV).

La aromatina es un producto cristalino p. f. 159-160°, $[\alpha]_D -6^\circ$,

Su espectro de absorción en el ultravioleta (λ max 215 m μ ; ϵ , 15000) y las bandas de su espectro de absorción en el infrarrojo en 1760 y 1660 (γ -lactona α - β no saturada) y en 1710 y 1578 cm^{-1} (ciclopentenona) indican la presencia de dos cromóforos: un grupo metileno exocíclico conjugado con una lactona y una ciclopentenona que son similares a los cromóforos presentes frecuentemente en las estructuras de algunos pseudoguayanólidos como la helenalina (Ia) (6) y la ambrosina (III) (8, 11). Lo anterior fue confirmado por las siguientes evidencias: la aromatina forma la dipirazolina (X) cuando es tratada con una solución etérea de diazometano. La curva de dispersión óptica rotatoria de la aromatina muestra un efecto de Cotton negativo del mismo tipo que la helenalina (Ia) (15) y la tenulina (VI) (15) y aunque este efecto es de menor amplitud en la aromatina, sugiere un cromóforo cetónico semejante, con la misma estereoquímica en la fusión de anillos. El espectro de resonancia magnética nuclear de la aromatina (IX) (16) (Fig. 1) indica la presencia de cuatro protones vinílicos. Dos señales cuádruples centradas en 7.56 ppm y en 6.09 ppm corresponden a los protones en C-2 y C-3, respectivamente, los cuales forman un sistema ABX (J_{AB} , 6; J_{BX} , 3 y J_{AX} , 3 cps) en el que X es el protón en C-1. Los protones del metileno exocíclico son responsables en el espectro de rmn de dos señales dobles centradas en 6.24 y en 5.66 ppm que forman entre sí un sistema AB en el que J , 2.5 cps. Una señal doble (J , 7 cps) centrada en 1.25 y una señal simple en 1.17 ppm corresponden a los metilos en C-10 y C-5, respectivamente. Una señal compleja centrada en 4.78 ppm indica que la lactona está cerrada a C-8 como en el caso de la helenalina (I) (6, 17).

La hidrogenación catalítica de la aromatina saturó la doble ligadura de la ciclopentenona, en tanto que la otra doble ligadura emigró quedando conjugada en forma endocíclica con el carbonilo de la lactona. Este comportamiento se observa frecuentemente en la hidrogenación de lactonas semejantes (6, 12, 14). La dihidroisoaromatina (VIII) obtenida en esta forma mostró un máximo en el ultravioleta en 218 m μ ; ϵ , 15800. El espectro de absorción en el infrarrojo mostró una banda ancha en 1740 (ciclopentanona y γ -lactona) y una banda en 1675 cm $^{-1}$ (doble ligadura C=C).

La estructura de la aromatina quedó establecida cuando la dihidroisoaromatina fue identificada como 6-desoxidihidroisohelenalina (VIII) preparada según el método usado por Herz (18) tratando el mesilato de tetrahidrohelenalina (VIIb) con 2,6 lutidina. Consecuentemente la estructura de la aromatina corresponde a la 6-desoxihelenalina (IX).

Cuando el aducto de aromatina y bencilmercaptano, sin previa purificación, fue desulfurado con níquel Raney, como en el caso de la mexicana I (IIa) (7), se obtuvo una mezcla aceitosa de la que por cromatografía, produjo una pequeña cantidad de un producto cristalino. Este producto fue identificado como hexahidroaromatina (XI). El grupo cetónico original de la aromatina se redujo a un alcohol secundario por medio del níquel Raney, ya que el espectro de absorción en el infrarrojo de XI muestra una banda en 3600 cm $^{-1}$ característica del grupo oxhidrilo y una banda en 1770 cm $^{-1}$ correspondiente a la γ -lactona.

Las fracciones aceitosas de la cromatografía de la que se aisló la hexahidroaromatina (XI) constituidas probablemente por una mezcla de epif-

meros de los alcoholes en C-4 fueron combinadas y oxidadas con trióxido de cromo.

La tetrahydroaromatina (XII) obtenida en esta forma muestra en el espectro de absorción en el infrarrojo una banda ancha en 1750 cm^{-1} (ciclopentanona y γ -lactona) y no muestra bandas de grupo oxhidrilo o de dobles ligaduras C=C.

La aromaticina es un producto cristalino p. f. $232-234^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}} +18^{\circ}$. La naturaleza de sus tres átomos de oxígeno y de las dos dobles ligaduras es semejante a los de la aromatina (IX). Lo anterior se deduce de los espectros de absorción en el ultravioleta ($\lambda_{\text{max}} 215\text{ m}\mu$; ϵ , 15500) y en el infrarrojo, que presenta bandas en 1760 y 1670 (γ -lactona α - β no saturada) y 1710 y 1585 cm^{-1} (ciclopentenona). La curva de dispersión óptica rotatoria de la aromaticina muestra un efecto de Cotton negativo semejante al de la aromatina (IX).

La aromaticina al igual que la aromatina forma la dipirazolina (XVI) cuando es tratada con una solución etérea de diazometano. Por bromación de la aromaticina se obtuvo el dibromoderivado (XIX) en el que el bromo se adicionó sobre la doble ligadura de la ciclopentenona, ya que el espectro de absorción en el ultravioleta muestra un máximo en $210\text{ m}\mu$; ϵ , 6100 (metileno exocíclico conjugado con una γ -lactona) y el espectro de absorción en el infrarrojo presenta bandas en 1755 (ciclopentanona y γ -lactona α - β no saturada) y 1670 cm^{-1} (doble ligadura C=C). El espectro de resonancia magnética nuclear de la aromaticina (XV) (16) (Fig. 2) muestra las mismas características que el de la aromatina (IX) (Fig. 1). Los hidrógenos en C-2

y C-3 del sistema ABX aparecen como dos señales cuádruples en 7.61 y en 6.09 ppm con J_{AB} , 6; J_{AX} , 3 y J_{BX} , 3 cps. Los protones del sistema AB del metileno exocíclico aparecen como dos señales dobles en 6.14 y en 5.50 ppm (J , 3 cps). El protón en C-8 muestra una señal característica (dos señales dobles laterales y una triple central) centrada en 4.50 ppm, que indica que la lactona está cerrada sobre este átomo de carbono. Los metilos en C-5 y C-10, respectivamente, originan una señal simple en 1.18 y una doble (J , 7 cps) en 1.26 ppm parcialmente sobrepuestas entre sí.

La hidrogenación catalítica de la aromaticina (XV) en presencia de Pd/C dio el dihidroisoderivado (XIV). Lo anterior se deduce de sus características espectroscópicas como en el caso de la hidrogenación de la aromatina (IX). El espectro de absorción en el infrarrojo de XIV muestra bandas en 1740 (γ -lactona y ciclopentanona) y en 1670 cm^{-1} (doble ligadura C=C) y el espectro de absorción en el ultravioleta (λ max 220; ϵ , 11000) indica la presencia de una doble ligadura en conjugación endocíclica con el carbonilo de la lactona.

La dihidroisoaromaticina fue idéntica a la 6-desoxidihidroisomexicanina I (XIV) obtenida por tratamiento con 2,6-lutidina del mesilato de desacetildihidroisotenulina (XIIIc). Consecuentemente, la estructura de la aromaticina debe de ser formulada como 6-desoximexicanina I (XV).

Como en el caso de la aromatina, la aromaticina dio origen al hexahidroderivado (XVII) cuando su aducto con bencilmercaptano se desulfuró con níquel Raney. El espectro de absorción en el infrarrojo de XVII mostró bandas en 3600 (oxhidrilo) y 1770 cm^{-1} (γ -lactona). La oxidación con trió

xido de cromo de la hexahidroaromaticina (XVII) proporcionó la tetrahydroaromaticina (XVIII) con p.f. 132-134^o. Su espectro de absorción en el infrarrojo muestra bandas en 1770 (γ -lactona) y 1740 cm^{-1} (ciclopentanona).

La peruvina (XX) es un producto cristalino p.f. 191-193^o, $[\alpha]_D +155^{\circ}$. Su espectro de absorción en el infrarrojo presenta una banda ancha en 1750 y una banda débil en 1655 cm^{-1} que corresponden a una ciclopentanona y a una γ -lactona α - β no saturada. Una banda en 3470 cm^{-1} indica la presencia de un grupo oxhidrilo. El espectro de absorción en el ultravioleta de la peruvina (XX) en 214 $\text{m}\mu$ (ϵ , 9200) y la formación de la pirazolina (XXI) obtenida por el método usual, demuestran la presencia de un grupo metileno exocíclico conjugado con una γ -lactona. El análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de la peruvina (XX) (Fig. 3) proporciona una confirmación adicional de este hecho. Dos señales dobles (J, 2.5 cps) centradas en 6.26 y 5.67 ppm corresponden a los protones vinflicos del grupo metileno exocíclico. Dos señales laterales dobles y una señal central triple en 5.02 indican que la lactona está cerrada en C-8 (6, 17) si se asume que la peruvina tiene el mismo esqueleto que la coronopilina (IV). La señal múltiple centrada en 4.85 corresponde al protón alílico. El grupo metilo terciario es responsable de una señal simple en 1.10 ppm y el metilo secundario origina una señal doble (J, 7 cps) centrada en 1.19 ppm.

De la hidrogenación catalítica de la peruvina (XX) con Pd/C al 10% solamente se pudo aislar la isoperuvina (XXII). Su espectro de absorción en el ultravioleta muestra un máximo en 219 $\text{m}\mu$ (ϵ , 15800) correspondiente a una doble ligadura en conjugación endocíclica con el carbonilo de

la lactona. El metilo vinflico de la isoperuvina (XXII) origina una señal simple en 1.86 en el espectro de resonancia magnética nuclear.

El grupo oxhidrilo en la peruvina (XX) debe de estar localizado en C-1 basándose en las siguientes evidencias: la peruvina se recuperó inalterada cuando se trató de acetilar en condiciones básicas. El tratamiento breve de la isoperuvina (XXII) con cloruro de tionilo en piridina dio origen a la mezcla de las anhidroisoperuvinas (XXIII) y (XXIV). La posición de la doble ligadura en ambos anhidroderivados es deducida del análisis de sus correspondientes espectros de resonancia magnética nuclear. El espectro de la lactona (XXIII) muestra una señal en 6.3 ppm que corresponde al protón vinflico en C-2. Esta señal es del mismo tipo que la mostrada en el espectro de la mexicanina A (XXXIV) (16) para el protón en C-2. El metilo vinflico en C-11 de la anhidroisoperuvina (XXIII) origina una señal simple en 1.92 y el metilo secundario en C-10 una señal doble (J, 7 cps) centrada en 1.3 ppm. Una señal simple en 1.2 ppm corresponde al grupo metilo terciario de XXIII. El espectro de resonancia magnética nuclear de la 1(10) anhidroisoperuvina (XXIV) no muestra señales correspondientes a protones vinflicos. Una señal simple en 1.86 (intensidad 6 protones) corresponde a los metilos vinflicos en C-10 y C-11. El metilo angular en C-5 exhibe una señal simple en 1.08 ppm. Los protones correspondientes a los cierres de las lactonas (XXIII) y (XXIV) en C-8 aparecen como señales múltiples en 4.75 y en 4.62 ppm, respectivamente.

La posición relativa del grupo cetónico en el anillo de cinco miembros quedó demostrada cuando la oxidación con bióxido de sel. de XXIV o

de la mezcla de los anhídrido derivados (XXIII) y (XXIV) produjo la dehidroanhidroisoperuvina (XXV). Sus características espectroscópicas confirman su estructura: el espectro de absorción en el ultravioleta presenta máximos de absorción en 215 (ϵ , 20500) y en 295 (13800) que corresponden respectivamente a la γ -lactona α - β no saturada y a la dienona. El espectro de absorción en el infrarrojo muestra bandas en 1760 (γ -lactona α - β no saturada), 1700 (ciclopentanona) y 1640 cm^{-1} (dobles ligaduras C=C). El espectro de resonancia magnética nuclear (Fig. 4) muestra dos señales simples en 2.19 y 1.93 ppm que corresponden a los metilos vinflicos en C-10 y C-11, respectivamente. Una señal simple en 1.11 ppm es debida al metilo angular en C-5. Una señal múltiple centrada en 4.71 ppm corresponde al protón del cierre de la lactona en C-8. En la zona de los protones vinflicos aparecen dos señales dobles (J, 8 cps) centradas en 8.17 y 6.28, que corresponden a los protones en C-2 y C-3, respectivamente. Estas señales dobles forman un sistema AB, debido a que no pueden formar un sistema ABX como en el caso de la aromatina (IX) (Fig. 1) o de la aromaticina (XV) (Fig. 2) ya que no hay protón X en C-1.

La dehidroanhidroisoperuvina (XXV) fue correlacionada con un derivado de la mexicanina A (XXXIV) (6) de la siguiente manera. La dihidromexicanina A (XXXVa) (6) fue tratada con cloruro de mesilo en piridina. La eliminación de los elementos del ácido metansulfónico en el mesilato (XXXVb), seguido por una oxidación con bióxido de selenio, dio un producto amarillo que fue idéntico a la dienona (XXV). Esta correlación y la secuencia de reacciones descritas para la transformación peruvina (XX) - de-

nona (XXV) combinada con las características espectroscópicas de los diversos intermediarios, demuestran que la estructura de la peruvina queda representada por la fórmula XX.

Cuando el producto crudo obtenido de la hidrogenación de la peruvina (XX) fue deshidratado con cloruro de tionilo y la mezcla resultante oxidada con bióxido de selenio, se obtuvo una mezcla de dehidroanhidroisoperuvina (XXV) y de dehidroanhidrodiidroperuvina (XXVI). El espectro de absorción en el ultravioleta de esta última sustancia muestra solamente el máximo de absorción en $296 \text{ m}\mu$ (ϵ , 12000) correspondiente a la ciclopentanonona doblemente no saturada. El espectro de resonancia magnética nuclear de la dehidroanhidrodiidroperuvina (XXVI) (Fig. 5) muestra a campo bajo dos señales dobles (J, 8 cps) centradas en 8.08 y 6.2 ppm que corresponden a los protones vinílicos del sistema AB de la ciclopentenona. En la zona de los metilos aparece una señal simple en 2.11 ppm que corresponde al metilo vinílico en C-10. Una señal doble (J, 7 cps) centrada en 1.17 ppm sobrepuesta con una señal simple en 1.20 ppm corresponden a los metilos en C-11 y C-5, respectivamente. El protón del cierre de la lactona en C-8 origina una señal múltiple centrada en 4.53 ppm.

La hidrogenación con catalizador de Adams de la dehidroanhidroisoperuvina (XXV) en ácido acético saturó las dobles ligaduras del cromóforo de la ciclopentadienona. La dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII) obtenida en esta forma muestra en el espectro de absorción en el ultravioleta ($\lambda \text{ max } 218 \text{ m}\mu$; ϵ , 16600) solamente el máximo correspondiente a la γ -lactona α - β no saturada. Su espectro de resonancia magnética nuclear

muestra el metilo vinylico en C-11 como una señal simple en 1.86 ppm y su metilo terciario en C-5 como una señal simple en 1.00 ppm sobrepuesto con la señal doble (J, 7 cps) del metilo secundario en C-10, el cual aparece en 1.07 ppm. Este producto fue correlacionado con un producto de transformación de la cumarina (V) aislada de la A. cumanensis (14).

La estructura de la cumarina fue probada independientemente de la siguiente manera: la reducción con hidruro de litio y aluminio de V seguida de una deshidrogenación con Pd/C al 10% produjo linderazuleno (XXIX). Esto fija los quince átomos de carbono y los 2 oxígenos de la lactona en la cumarina (V). Los oxhidrilos son vicinales pues V consume ácido periódico. La deshidratación de la cumarina (V) con bisulfato de potasio forma la cumarona (XXXI). La posición del grupo cetónico en la dihidrocumarona (XXXII) obtenida por hidrogenación catalítica de la cumarona (XXXI) fue demostrada por una oxidación de Baeyer-Villiger, que dio la dilactona (XXXIII) (14).

Como la dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII) fue idéntica a la isocumarona (XXVII) (14), esta correlación no sólo constituye una prueba estructural para la cumarina (V) (14) sino también para la peruvina (XX).

Cuando la peruvina (XX) se trata con ácido fórmico o con ácido clorhídrico en acetona, se obtiene un ácido carboxílico $C_{15}H_{20}O_4$. La estructura XXXa para el ácido peruvínico obtenido en esta forma se deduce de sus características espectroscópicas. Su espectro de absorción en el ultravioleta en 205 $m\mu$ (ϵ , 5540) indica la presencia de un ácido α - β no saturado y su espectro de absorción en el infrarrojo muestra bandas en 1740 (ciclopent

tanona), 1700 (ácido carboxílico α - β no saturado y 1625 cm^{-1} (doble ligadura C=C). Dos señales simples a campo bajo en el espectro de resonancia magnética nuclear del ácido peruvínico (XXXa) en 6.47 y 5.70 ppm corresponden a los protones del metileno α al carboxilo. Dos señales múltiples centradas en 4.41 y 2.98 ppm corresponden a los hidrógenos en C-8 y C-7, respectivamente. Una señal doble (J, 7 cps) centrada en 1.24 ppm es debida al metilo secundario en C-10. El metilo terciario en C-5 origina una señal simple en 1.1 ppm.

El éster metílico del ácido peruvínico (XXXb) se obtuvo por tratamiento breve del ácido (XXXa) con una solución etérea de diazometano. El espectro de resonancia magnética nuclear del éster (XXXb) (Fig. 6) muestra las mismas características que el espectro de XXXa. Solamente la señal en 10.27 ppm del protón del grupo ácido es substituída por una señal simple en 3.30 ppm que corresponde al grupo metilo del éster (XXXb). El éster (XXXb) fue recuperado inalterado después de tratamiento con anhídrido acético-piridina. El dihidroderivado de XXXb no cristalizó.

Cuando la coronopilina (IV) (13) (que tiene el cierre de la lactona en C-6) fue tratada con ácido sulfúrico en ácido acético, produjo el ácido coronopílico (XXVIII), que es un derivado naftalénico (19).

Una vez establecidas las estructuras de la aromatina (IX), aromática (XV) y peruvina (XX) es posible establecer también sus respectivas estereoquímicas.

Los resultados de la difracción con rayos X de la bromoisotenulina (20) y de la bromohelenalina (21) combinados con las evidencias de la

dispersión óptica rotatoria (15, 22) muestran que la bromoisotenulina y la bromohelenalina están convenientemente representadas en las fórmulas XXXVII y XXXVIII. Consecuentemente la estereoquímica de algunas lactonas correlacionadas con la tenulina (VI) quedan establecidas. La helenalina (Ia) difiere de la tenulina (VI) en los centros asimétricos en C-6 y C-8 (23) y su correlación es otra prueba de su estereoquímica. La mexicanina I (IIa) es un isómero de la helenalina (Ia) con los centros asimétricos en C_1 , C_5 , C_7 , C_8 y C_{10} orientados como en la tenulina (VI) y está representada por la fórmula IIa.

La estructura de la aromatina (IX) corresponde a la 6-desoxihelenalina y tiene por consiguiente la misma estereoquímica en C_1 , C_5 , C_8 y C_{10} . El centro asimétrico en C_7 debe de tener la misma configuración que en la helenalina (Ia) y otras lactonas recientemente correlacionadas (22).

A su vez la estructura de la aromática (XV) correspondió a la 6-desoximexicanina I con los mismos centros asimétricos en C_1 , C_5 , C_8 y C_{10} . Por razones biogénicas el centro asimétrico en C_7 debe de tener la misma orientación que en la mexicanina I (IIa).

Consecuentemente, la aromatina (IX) y la aromática (XV) tienen la misma fórmula estructural, y difieren solamente en el centro asimétrico en C-8. Como otras lactonas azulogénicas aisladas del género Helenium su cierre es a C-8.

El centro asimétrico en C-10 de la dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII) es idéntico al mismo centro de la peruvina (XX) ya que la hidrogenación de la 1-anhidroisoperuvina (XXIII) produce el mismo derivado

que la hidrogenación de la dehidroanhidroisoperuvina (XXV).

A la peruvina (XX) y a sus derivados, se les asigna una fusión de anillos trans como la representada en las fórmulas correspondientes ya que la peruvina (XX), la dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII) y la dihidrocumanona (XXXII) (14) poseen, en sus curvas de dispersión óptica rotatoria, un efecto de Cotton positivo, con amplitudes similares a las que muestran algunas lactonas como la tetrahidropartenina (12), la coronopilina (IV) (12) y la tetrahidrohelenalina (VIIa) (6, 12, 15) cuya estereoquímica en la fusión de anillos es conocida. El grupo metilo en C-10 debe de ser beta basándose en las siguientes consideraciones: es conocido que las hidrogenaciones catalíticas son cis, la hidrogenación de la dehidroanhidroisoperuvina (XXV) da la dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII), que también se obtiene por hidrogenación de la anhidroisoperuvina (XXIII) en la cual el centro asimétrico en C-10 de la peruvina (XX) no ha sido afectado y como el hidrógeno en C-1 es alfa en XXVII deducido de las curvas de dispersión rotatoria, el metilo angular en C-5, cuya orientación es beta, ejerce el control estérico de la hidrogenación de la dienona (XXV). Además, la dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII) difiere de la dihidroisoaromatina (VIII) y de la dihidroisoaromaticina (XIV) que tienen un metilo alfa en C-10. Las tres lactonas presentan la misma orientación en los centros asimétricos en la fusión de anillos y tienen además otros dos centros asimétricos (C-8 y C-10). Como las combinaciones $C_{10}^{-\alpha}$ con $C_8^{-\beta}$ (aromatina) y $C_{10}^{-\alpha}$ con $C_8^{-\alpha}$ (aromaticina) son conocidas, independientemente de la configuración en C-8, la peruvina (XX) tiene el metilo en C-10 con configuración be-

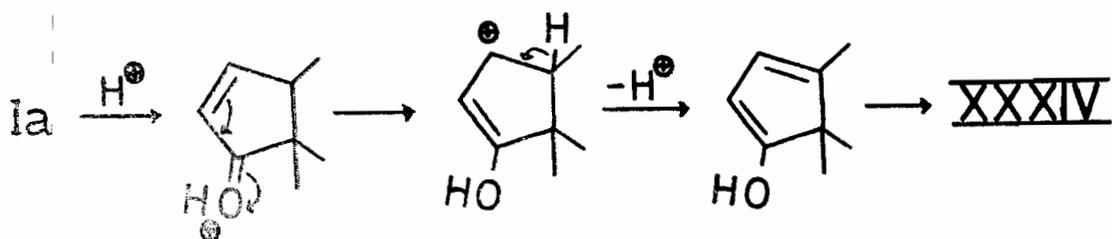
ta.

La estereoquímica del cierre de la lactona de la peruvina (XX) es igual al de la dienona (XXV) que deriva de ella. A su vez este centro está orientado igual que en la mexicanina A (XXXIV) que deriva de la helenalina (Ia) y cuya estereoquímica ha sido establecida por difracción con rayos X (21). La estereoquímica de XX en C-8 está basada en la estereoquímica de la mexicanina A, la cual es discutida más adelante. Razones biogénicas indican que el centro asimétrico en C-7 tiene la misma configuración que en otros pseudoguayanólidos (22).

La mexicanina A (XXXIV) que es uno de los constituyentes del H. mexicanum (24) ha sido obtenida también por tratamiento de la helenalina con ácido clorhídrico anhidro. Su formación había sido racionalizada (6) en términos de una transposición retroaldólica seguida de una condensación aldólica y cuyo resultado se interpretó como una inversión de la configuración en C-5, ya que la curva de dispersión óptica rotatoria de la tetrahidromexicanina A (XXXVI) muestra un efecto de Cotton débilmente negativo semejante al de algunas sapogeninas esteroidales (25).

Como la lactona (XXVII) deriva tanto de la peruvina (XX) como de la mexicanina A (XXXIV) y las reacciones descritas para obtener la dienona (XXV) no afectan el centro asimétrico en C-5, la mexicanina A (XXXIV) posee un grupo metilo β en C-5.

La transformación de la helenalina (Ia) a la mexicanina A (XXXIV) debe ahora ser reinterpretada en términos del mecanismo siguiente:



Consecuentemente los centros asimétricos en C_6 , C_7 , C_8 y C_{10} en la mexicanina A (XXXIV) deben de estar orientados como en la helenalina (Ia).

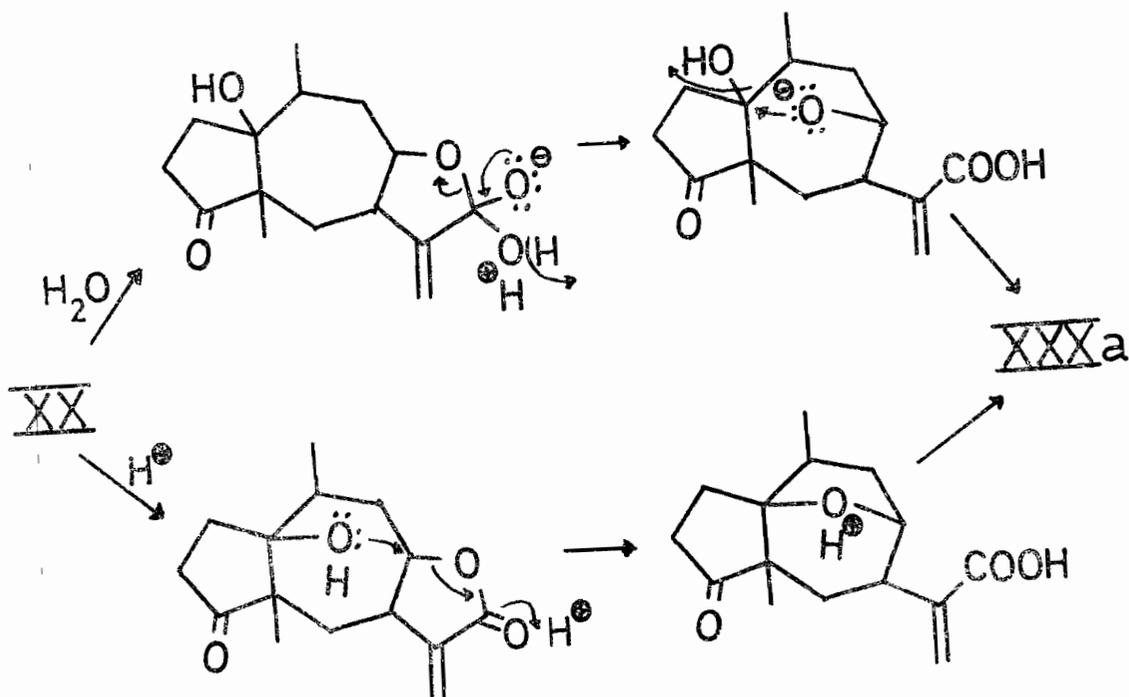
El efecto de Cotton débilmente negativo de la tetrahidromexicanina A debe de ser interpretado en términos de una fusión de anillos cis beta-beta.

El control estérico en la hidrogenación de la mexicanina A (XXXIV) para dar tetrahidromexicanina A (XXXVI) es ejercido preferentemente por el metilo en C-10 y no por el metilo en C-5.

Además, el curso de la hidrogenación se favorece ya que en algunos guayanólidos, se ha demostrado que la fusión 5-7 cis es más estable que la trans (26).

Debe además concluirse que los modelos de dispersión rotatoria 5-5 y 5-6 cis no son válidos para fusiones 5-7 cis, debido a que el anillo de siete miembros puede fácilmente tomar varias conformaciones. Consecuentemente el efecto de Cotton representa un promedio de las contribuciones de los diferentes conformeros.

La transformación de la peruvina (XX) al ácido peruvínico (XXXa), puede ser representada básicamente en las dos formas siguientes:

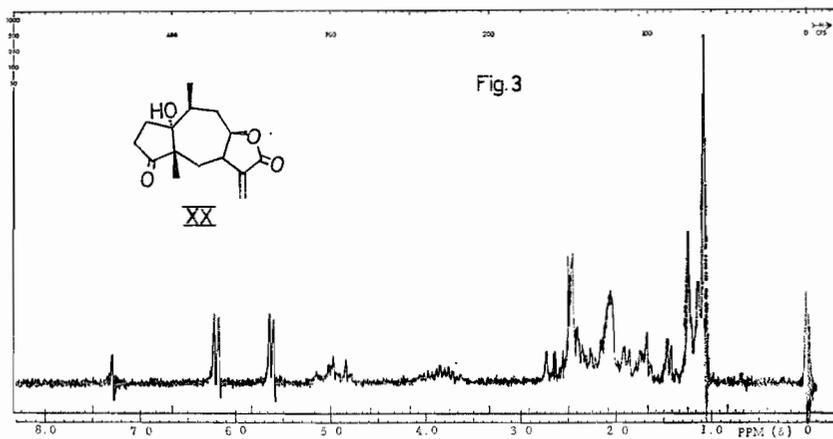
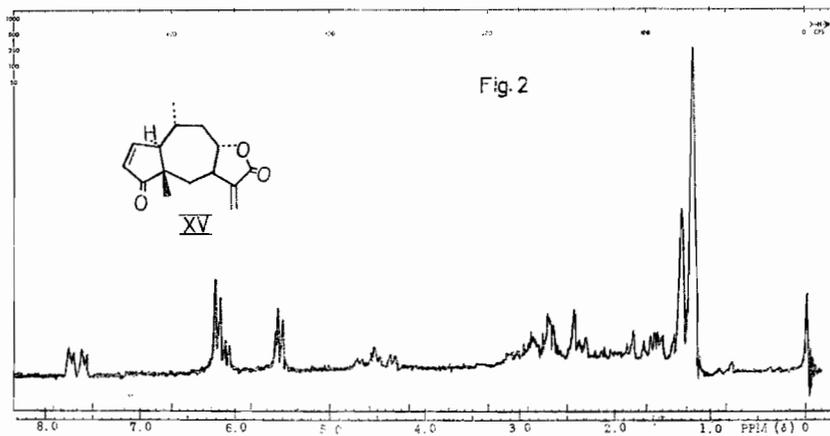
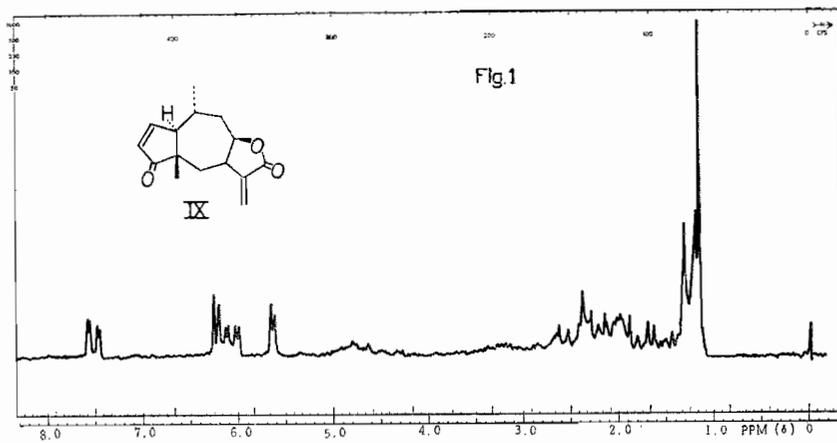


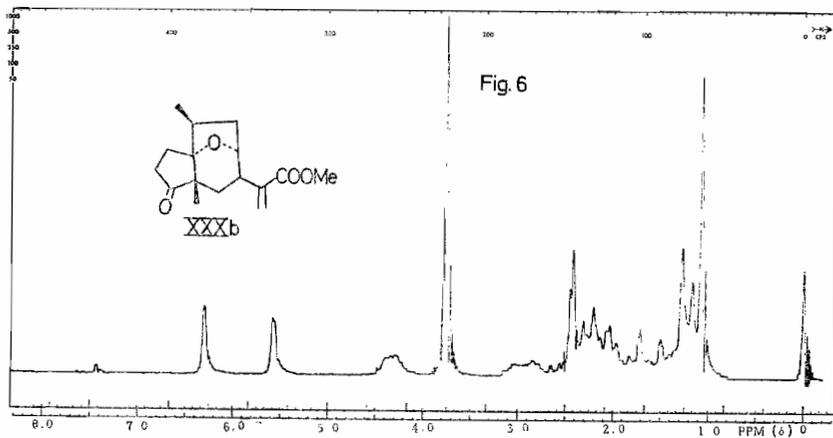
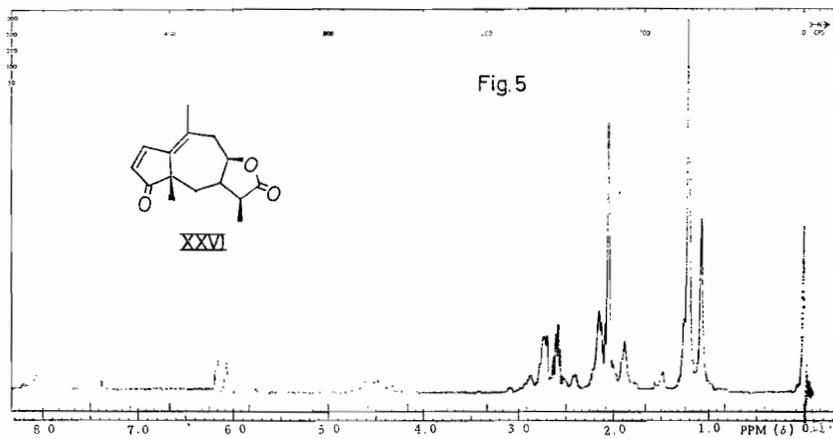
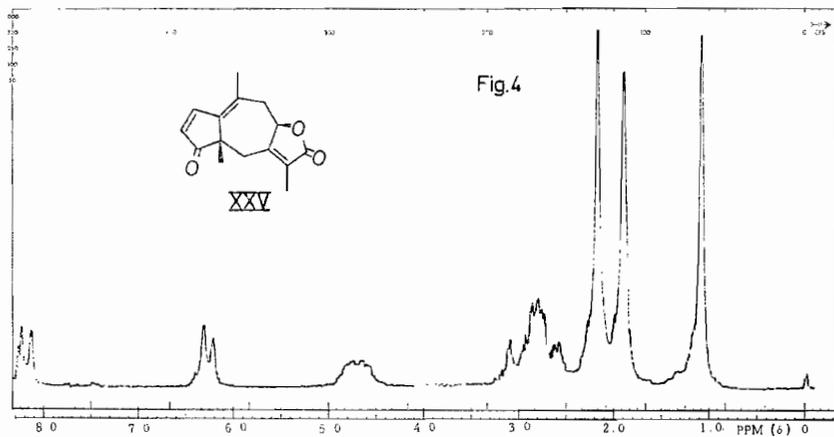
De los dos mecanismos anteriores, el segundo parece ser más probable dadas las condiciones en las que se efectúa la reacción (ver parte experimental). Por lo tanto, tentativamente se asigna al puente etéreo del ácido peruvínico, la estereoquímica indicada en la fórmula XXX.

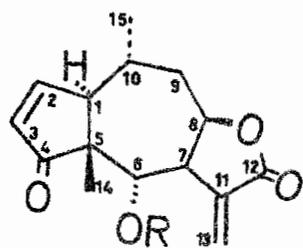
La estereoquímica de la mexicanina C (XXXIX) se estableció basándose en las siguientes consideraciones (22): la desulfuración del aducto de la helenalina (Ia) con bencilmercaptano dio dihidromexicanina C - - (XLa), la cual difiere de la tetrahydrohelenalina (VIIa) obtenida por hidrogenación catalítica de la helenalina (Ia) en la estereoquímica del centro asimétrico en C-11 (22). La desacetildihidroisotenulina (XIIIa) ha sido obtenida por desulfuración del aducto de mexicanina I (IIa) con bencilmercaptano (7). Es conocido que la dihidromexicanina C (XLa), la dihidroisotenulina (XIIIb) y la desacetildihidroisotenulina (XIIIa) poseen la misma orientación en el centro asimétrico en C-11 (22). Consecuentemente los hexahi-

dro y tetrahydroderivados de la aromatina (XI) y (XII), los de aromaticina (XVII) y (XVIII) y la dihidromexicanina C (XLa) deben de tener la misma configuración en C-11, ya que han sido obtenidos por el mismo método.

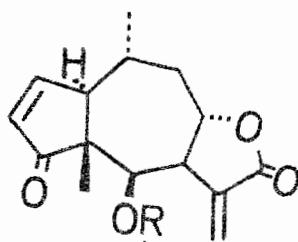
Es de particular interés comentar que la helenalina (Ia) y la mexicana I (IIa) han sido aisladas con anterioridad (7) del H. mexicanum colectado en Oaxaca. De dicha planta no pudieron ser aisladas las otras lactonas presentes en el H. mexicanum, [mexicaninas A (XXXIV) (6, 24, 27), B (24, 27), C (XXXIX) (22, 24, 27), D (XLI) (6, 24, 27), E (XLII) (27, 28), F (27), G (27) y H (XLIII) (27, 29)] particularmente la mexicana E (XLII) que se encuentra en una proporción relativamente grande durante todo el ciclo vital de la planta. Consecuentemente es deseable que se efectúe una revisión botánica del H. mexicanum que crece en Oaxaca, ya que desde el punto de vista químico es más semejante al H. aromaticum.



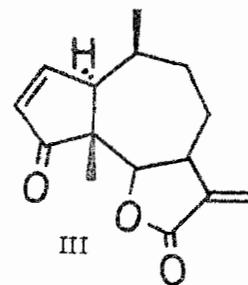




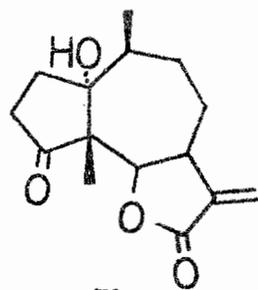
I a: R = H
b: R = Ac



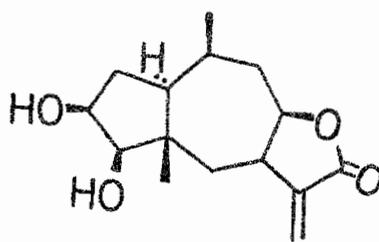
II a: R = H
b: R = Ac



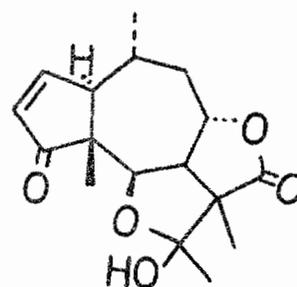
III



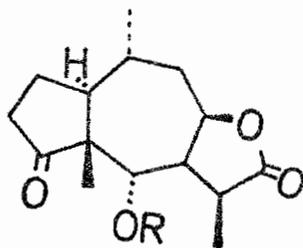
IV



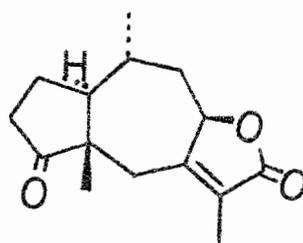
V



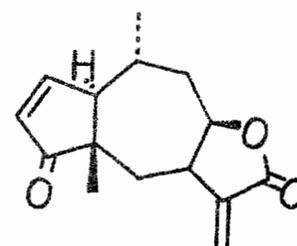
VI



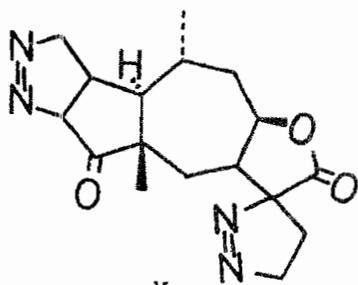
VII a: R = H
b: R = SO₂Me



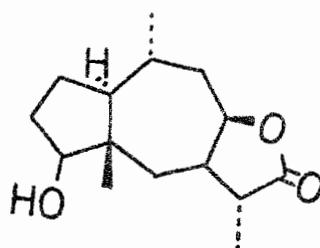
VIII



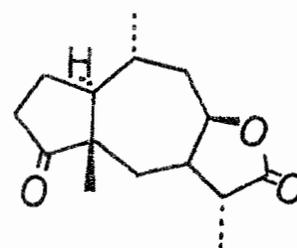
IX



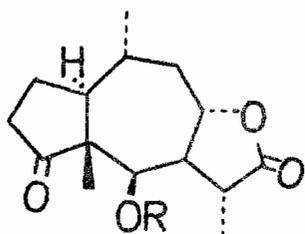
X



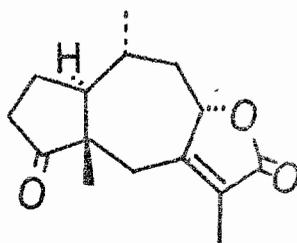
XI



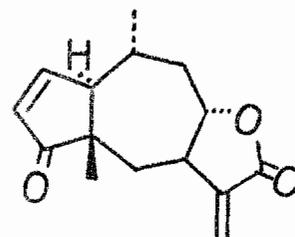
XII



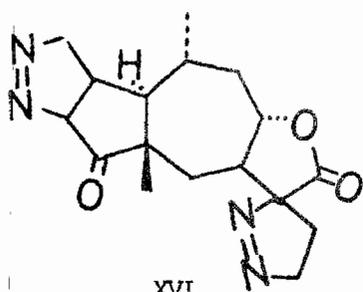
XIII a: R = H
 b: R = Ac
 c: R = SO₂Me



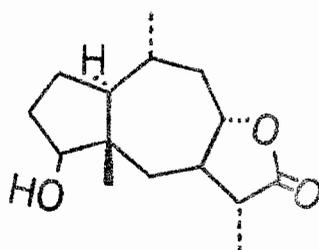
XIV



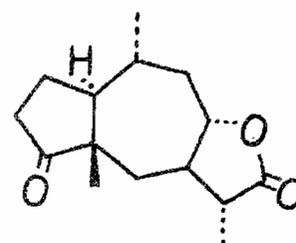
XV



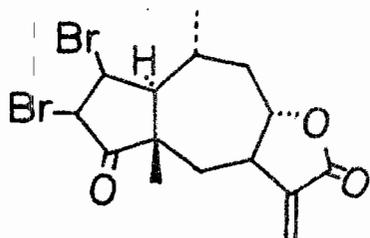
XVI



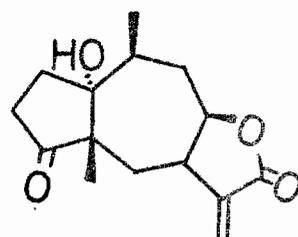
XVII



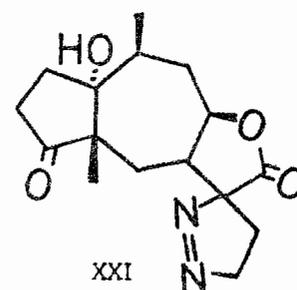
XVIII



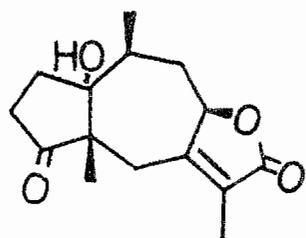
XIX



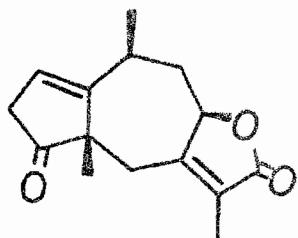
XX



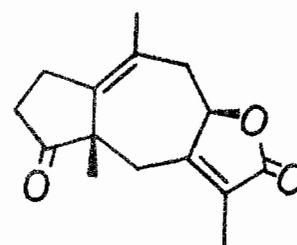
XXI



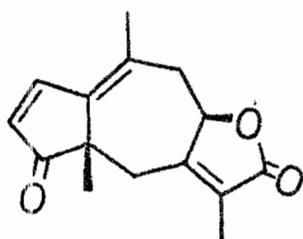
XXII



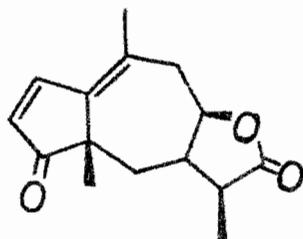
XXIII



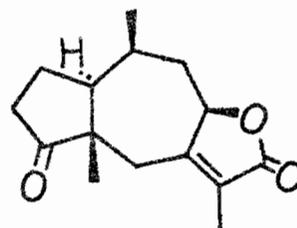
XXIV



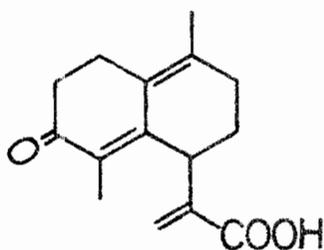
XXV



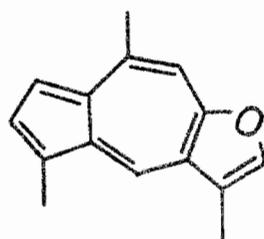
XXVI



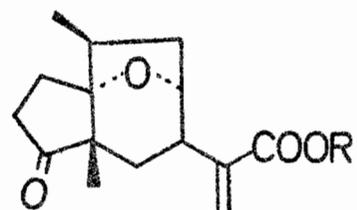
XXVII



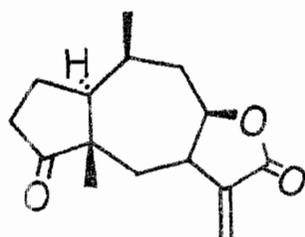
XXVIII



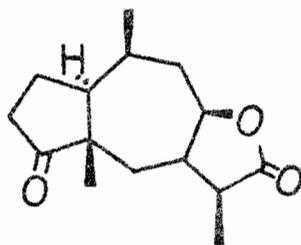
XXIX



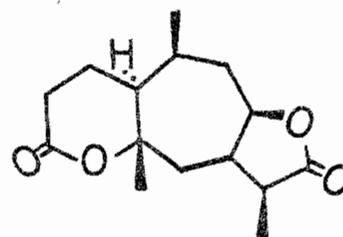
XXX a: R = H
b: R = Me



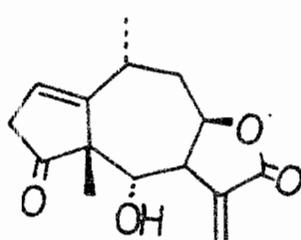
XXXI



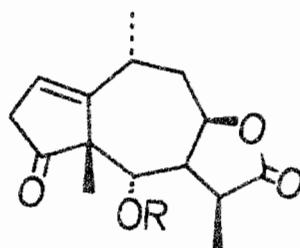
XXXII



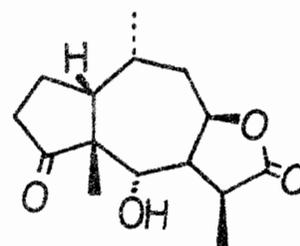
XXXIII



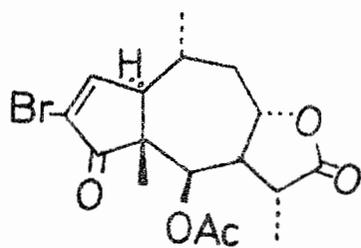
XXXIV



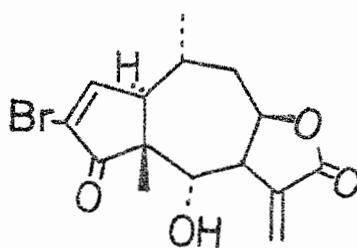
XXXV a: R = H
b: R = SO₂Me



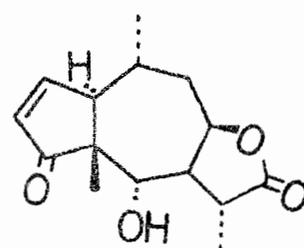
XXXVI



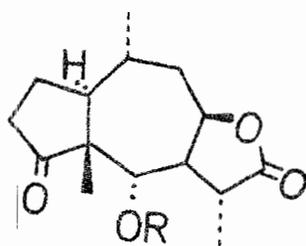
XXXVII



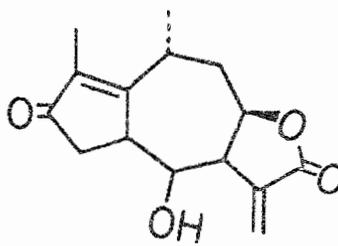
XXXVIII



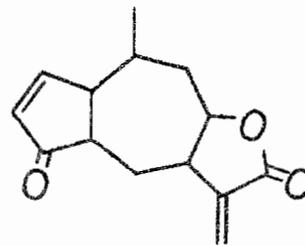
XXXIX



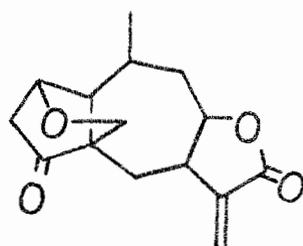
XL a: R = H
b: R = Ac



XLI



XLII



XLIII

PARTE EXPERIMENTAL*

Aislamiento de las lactonas. El H. aromaticum fue colectado en las inmediaciones de Santiago, Chile en noviembre y diciembre (al final de la primavera). La planta secada al aire (500 g), se molió e hirvió a reflujo con 3 l de cloroformo durante 8 h. La extracción se repitió cuatro veces y los extractos clorofórmicos combinados se evaporaron a sequedad. El residuo (55 g) se disolvió en 700 ml de etanol y esta solución se mezcló con otra de 30 g de acetato de plomo en 1.1 l de agua. La mezcla se dejó reposar durante 3 h a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo la solución clara se decantó del residuo negro semisólido, diluyó con agua (2 l) y se extrajo tres veces con cloroformo (1 l). Los extractos clorofórmicos se reunieron y después de secarlos sobre Na_2SO_4 anh. se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso (31 g) disuelto en benceno-hexano 3:1 se cromatografió en alúmina (600 g). Algunas fracciones eluidas con benceno-hexano 3:1 y

* Los puntos de fusión no están corregidos, las rotaciones se determinaron en tubo de 1 dm a la línea D del sodio (589 m μ) en solución clorofórmica, a menos que se especifique lo contrario. Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en solución de CHCl_3 en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 21 de doble haz empleando celdas de NaCl y los espectros de absorción en el ultravioleta en un espectrofotómetro Beckman DK-2 en solución de etanol de 96°. Los espectros de resonancia magnética nuclear los determinó E. Díaz en un espectrómetro analítico Varian - - A-60 utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. -- Los espectros de masas los determinó E. Cortés en un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer RMU-6D a 70 eV. Las curvas de dispersión rotatoria fueron determinadas en un espectropolarímetro Rudolph. Los microanálisis y las determinaciones de pesos moleculares por el método de Rast fueron hechos por el Dr. Franz Pascher, Bonn, Alemania. Las cromatografías se efectuaron en alúmina activada Alcoa F-20 lavada con AcOEt y secada al vacío a 100°. La pureza de las sustancias se verificó por cromatografía en capa delgada de sílice G de Merck, revelando con vapores de I_2 o con solución de sulfato cérico en ácido sulfúrico diluido.

4:1 cristalizaron. Las fracciones cristalinas se combinaron y recrystalizaron de acetona dando 450 mg de aromaticina (XV) p.f. 225-229°. Las aguas madres dieron 110 mg más, con p.f. 210-212°. La muestra analítica se obtuvo por repetidas cristalizaciones de acetona como prismas con p.f. 232-234°, $[\alpha]_D +18^\circ$, λ max 215, 320 m μ ; ϵ , 15500, 50; ν max 1760 (γ -lactona), 1710 (ciclopentenona), 1670 y 1585 cm $^{-1}$ (dobles ligaduras C=C).

Dispersión rotatoria (en dioxano): $[\alpha]_{400} -175^\circ$; $[\alpha]_{375} -510^\circ$; $[\alpha]_{370} -565^\circ$; $[\alpha]_{365} -510^\circ$; $[\alpha]_{330} +835^\circ$.

Anál. calc. para C₁₅H₁₈O₃: C, 73.15; H, 7.37; O, 19.48; PM, 246.

Encontrado: C, 72.88; H, 7.35; O, 19.52; PM, 274 (Rast).

Las aguas madres de las cristalizaciones de la aromaticina (XV) fueron cristalizadas de éter-hexano dando 360 mg de aromatina (IX) p. f. 158-159°. La muestra analítica mostró p.f. 159-160° (agujas de acetona-hexano), $[\alpha]_D -6^\circ$, λ max 215, 320; ϵ , 15500, 50; ν max 1760 (γ -lactona), 1710 (ciclopentenona), 1660 y 1578 cm $^{-1}$ (doble ligadura C=C). Dispersión rotatoria (en dioxano): $[\alpha]_{400} -296^\circ$; $[\alpha]_{265} -685^\circ$; $[\alpha]_{360} -740^\circ$; $[\alpha]_{350} -370^\circ$; $[\alpha]_{330} +860^\circ$. PM, 246 (masas).

Anál. calc. para C₁₅H₁₈O₃: C, 73.15; H, 7.37; O, 19.48; PM, 246.

Encontrado: C, 72.89; H, 7.25; O, 19.33; PM, 267 (Rast).

Las fracciones eluidas con benceno y benceno-cloroformo 5:1, 4:1 y 3:1 cristalizaron, se reunieron y recrystalizaron de metanol, dando 1.015 g de mexicanina I (IIa) p.f. 260-263°, $[\alpha]_D +57^\circ$ (en piridina), λ max 215, 319; ϵ , 15500, 48. El punto de fusión de mezcla con una muestra auténtica (7) no dio depresión y sus espectros de absorción en el infrarrojo

Falta

Página 27

nas eluidas con benceno y con éter-cloroformo 1:1 se combinaron y recristalizaron de acetona-éter dando 4.3 g de peruvina (XX) con p.f. 168-170^o*, $[\alpha]_D +153^{\circ}$; λ max 214 m μ ; ϵ , 9200, ν max 3470 (oxhidrilo), 1750 (ciclopentanona y γ -lactona) y 1655 cm⁻¹ (doble ligadura C=C); dispersión rotatoria (en dioxano): $[\alpha]_{400} +590^{\circ}$; $[\alpha]_{320} +1108^{\circ}$; $[\alpha]_{315} +1230^{\circ}$; $[\alpha]_{310} +1364^{\circ}$; $[\alpha]_{307.5} +1364^{\circ}$.

Anál. calc para C₁₅H₂₀O₄: C, 68.16; H, 7.63; O, 24.21.

Encontrado: C, 68.04; H, 7.55; O, 24.28.

Dipirazolina de aromatina (X). A una solución de 150 mg de aromatina (IX) en 20 ml de metanol, se le agregó una solución etérea de diazometano (preparada a partir de 1 g de N-nitroso, N-metil urea). La dipirazolina (X) empezó a cristalizar al cabo de unos minutos. Después de 3 h de reposo el exceso de diazometano se destruyó con unas gotas de ácido acético y el precipitado cristalino se colectó por filtración, obteniéndose 110 mg de producto con p.f. 150-151^o desc.; $[\alpha]_D +686^{\circ}$ (en piridina); ν max 1780 (γ -lactona) y 1750 (ciclopentanona).

Anál. calc. para C₁₇H₂₂O₃N₄: C, 61.80; H, 6.71; O, 14.53; N, 16.96.

Encontrado: C, 61.73; H, 6.72; O, 14.53; N, 16.94.

Dihidroisoaromatina (VIII). Una solución de 400 mg de aromatina (IX) disueltos en 50 ml de acetato de etilo se hidrogenaron con 80 mg de

* Este material mostró estar puro por cromatografía. Recristalizaciones o cromatografía cuidadosa no elevó su p.f. Sin embargo, de algunas fracciones del cromatograma del extracto se obtuvo una pequeña cantidad de un producto p.f. 191-193^o que fue identificado como peruvina (XX) por los métodos usuales. La pirazolina (XXI) y el ácido (XXXa) preparados con esta muestra fueron idénticos a los obtenidos con el material de bajo punto de fusión. Los rendimientos son comparables.

Pd sobre C al 10%. El consumo de hidrógeno cesó después de 2 h, el catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso cristalizó de acetona-hexano dando 85 mg de agujas prismáticas p.f. 139-141^o; $[\alpha]_D +33.8^o$, λ max 218, 290 m μ ; ϵ , 15800, 49; ν max 1740 (ciclopentanona y γ -lactona α - β no saturada) y 1675 cm⁻¹ (dobles ligaduras C=C).

Anál. calc. para C₁₅H₂₀O₃: C, 72.55; H, 8.12; O, 19.33.

Encontrado: C, 72.31; H, 8.15; O, 19.37.

Mesilato de tetrahidrohelenalina (VIIb). Una mezcla de 1.35 g de tetrahidrohelenalina (VIIa) (6) y 2 ml de cloruro de metansulfonilo en 10 ml de piridina anhidra se dejó en reposo por la noche a 4^o C. La solución se vertió sobre hielo y extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica fue lavada con solución acuosa al 10% de HCl, agua, solución saturada de NaHCO₃ y nuevamente con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporó a sequedad al vacío y el residuo aceitoso disuelto en benceno se cromatógrafió en 20 g de alúmina. Las fracciones cristalinas eluidas con benceno se combinaron y recrystalizaron de acetona-hexano dando 850 mg de prismas con p.f. 126-127^o; $[\alpha]_D +91^o$, ν max 1770 (γ -lactona) y 1740 cm⁻¹ (ciclopentanona).

Anál. calc. para C₁₆H₂₄O₆S: C, 55.77; H, 7.02; O, 27.91; S, 9.30.

Encontrado: C, 55.63; H, 7.18; O, 27.95; S, 9.33.

6-Desoxidihidroisohelenalina (VIII). Una solución de 700 mg del mesilato de tetrahidrohelenalina (VIIb) en 8 ml de 2,6-lutidina se hirvió a reflujo durante 24 h. Después de verter sobre agua fría se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con solución acuosa de HCl

al 10% y agua y después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad obteniéndose un residuo semicristalino que se pasó por 10 g de alúmina. Las fracciones cristalinas eluidas con benceno y benceno-éter se combinaron y recrystalizaron de acetona-hexano dando 175 mg de agujas prismáticas p.f. 139-140°; $[\alpha]_D +33.4^\circ$; λ max 218, 286; ϵ , 16200, 83. El punto de fusión de mezcla con una muestra de dihidroisooaromatina (VIII) no dio depresión y sus espectros de absorción en el infrarrojo fueron idénticos.

Dipirazolina de aromaticina (XVI). Una solución de 150 mg de aromaticina (XV) en 30 ml de metanol se trató con una solución etérea de diazometano como en el caso anterior. La dipirazolina (XVI) cristalizó después de algunos minutos. Por recrystalización de cloroformo-hexano se obtuvieron 135 mg de prismas p.f. 192-194° desc; $[\alpha]_D +308.7^\circ$ (en piridina); ν max 1780 (γ -lactona) y 1748 cm^{-1} (ciclopentanona).

Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_4$: C, 61.80; H, 6.71; O, 14.53; N, 16.96.

Encontrado: C, 61.57; H, 6.85; O, 14.53; N, 16.89

2,3-Dibromodihidroaromaticina (XIX). Una solución de 200 mg de aromaticina (XV) disueltos en 8 ml de ácido acético glacial se trataron con una solución de bromo al 5% en ácido acético glacial hasta persistencia de un color anaranjado pálido. La solución se diluyó con agua y extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con agua, solución acuosa de NaOH al 5% y agua nuevamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a un pequeño volumen. Por adición de hexano cristalizó el dibromoderivado (XIX) con p.f. 143-144° desc. Por recrystalización de acetona-hexano se obtuvo

ron agujas prismáticas p.f. 144-145^o desc; $[\alpha]_D -69^{\circ}$, λ max 210, 322 m μ ; ϵ , 6100, 96; ν max 1755 (γ -lactona y ciclopentanona) y 1670 cm⁻¹ (doble ligadura C=C).

Anál. calc para C₁₅H₁₈O₃Br₂: C, 44.34; H, 4.46; O, 11.81; Br, 39.38.

Encontrado: C, 44.45; H, 4.56; O, 11.88; Br, 39.59.

Dihidroisocaromaticina (XIV). 400 mg de aromaticina (XV) se hidrogenaron en igual forma que la aromatina (IX). Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 280 mg de agujas prismáticas con p.f. 130-133^o. La muestra analítica se obtuvo por sucesivas recristalizaciones de acetona-hexano. Mostró p.f. 132-133^o; $[\alpha]_D +176^{\circ}$; λ max 220, 291 m μ ; ϵ , 11000.45; ν max 1740 (ciclopentanona y γ -lactona) y 1670 cm⁻¹ (doble ligadura C=C).

Anál. calc para C₁₅H₂₀O₃: C, 72.55; H, 8.12; O, 19.33.

Encontrado: C, 72.79; H, 8.20; O, 19.43.

Mesilato de desacetildihidroisotenulina (XIIIc). Una solución de 500 mg de desacetildihidroisotenulina (XIIIa) obtenida por desulfuración del aducto con bencilmercaptano de la mexicanina I (IIa) (7) se mesiló como en el caso de la tetrahidrohelenalina (VIIa). Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 370 mg con p.f. 190-192^o. Sucesivas cristalizaciones de los mismos disolventes elevaron el p.f. a 196-197^o desc; $[\alpha]_D +90.8^{\circ}$, ν max banda ancha con picos en 1740 y 1700 cm⁻¹ (γ -lactona y ciclopentanona).

Anál. calc. para C₁₆H₂₄O₆S: C, 55.77; H, 7.02; O, 27.91; S, 9.30.

Encontrado: C, 55.56; H, 7.09; O, 28.09; S, 9.17.

6-Desoxidihidroisomexicanina I (XIX). Una solución de 250 mg del mesilato de desacetildihidroisotenulina (XIIIc) en 10 ml de 2,6-lutidina, se hirvió a reflujo durante 24 h. Se vertió sobre 60 ml de solución de HCl al 20% y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, seccó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad obteniéndose un aceite que se cromatógrafió a través de 3 g de alúmina. Las fracciones eluías con benceno-hexano 1:1, 2:1 y 3:1 cristalizaron. Estas se combinaron y recrystalizaron de acetona-hexano dando 70 mg de agujas prismáticas p. f. 135-136°; $[\alpha]_D +179.5^\circ$; λ max 221, 285 m μ ; ϵ , 14400, 58. El punto de fusión de mezcla con una muestra de dihidroisoaromaticina (XIV) no dio depresión y sus espectros de absorción en el infrarrojo fueron idénticos. Anál. calc. para C₁₅H₂₀O₃: C, 72.55; H, 8.12; O, 19.33. Encontrado: C, 72.45; H, 8.32; O, 19.48.

Hexahidroaromatina (XI). A una solución de 300 mg de aromática (IX) en 25 ml de benceno se agregaron 1 ml de bencilmercaptano y 1 ml de piperidina. La mezcla se refluó durante 6 h, se enfrió, lavó con solución acuosa de HCl al 10%, agua, solución acuosa de NaOH al 5% y agua nuevamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar a sequedad, se obtuvo un aceite que disuelto en 60 ml de etanol se mezcló con 5 g de níquel Raney recientemente preparado (30) y la mezcla se hirvió a reflujo durante 16 h. El níquel se separó por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso disuelto en hexano-benceno, 4:1 se cromatógrafó en 6 g de alúmina. Las fracciones semicristalinas eluías con benceno con 30, 20 y 10% de hexano se combinaron y recrystalizaron de

acetona-éter dando 70 mg de prismas con p.f. 172-174°; γ max 3600 (oxhidrilo) y 1770 cm^{-1} (γ -lactona).

Anál. calc para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 71.39; H, 9.59; O, 19.02.

Encontrado: C, 71.13; H, 9.44; O, 19.29.

Tetrahidroaromatina (XII). Las fracciones aceitosas de la cromatografía anterior y las aguas madres de la cristalización de la hexahidroaromatina (XI) se combinaron y evaporaron a sequedad. Los 190 mg que constituyeron el residuo, disueltos en 8 ml de ácido acético se mezclaron con una solución de 160 mg de anhídrido crómico en 1 ml de agua y 3 ml de ácido acético. Después de reposar durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua y extrajo con cloroformo lavando la capa orgánica con agua, solución acuosa de NaOH al 5% y agua nuevamente. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. El residuo aceitoso no cristalizó ni aun después de ser destilado al vacío. $[\alpha]_D + 121^\circ$; γ max una banda ancha en 1750 cm^{-1} (γ -lactona y ciclopentanona) y no muestra absorción en la zona de los oxhidrilos.

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 71.97; H, 8.86; O, 19.17.

Encontrado: C, 71.74; H, 9.11; O, 19.26.

Hexahidroaromaticina (XVII). Una solución de 300 mg de aromaticina (XV) se trató con bencilmercaptano y piperidina como en el caso de la aromaticina (IX). El aducto obtenido en esta forma se desulfuró siguiendo el método previamente descrito. La hexahidroaromaticina (XVII) cristalizó de éter-hexano dando 130 mg de prismas p.f. 128-131°. Sucesivas recristalizaciones de acetona-hexano elevaron el p.f. a 140-142°; $[\alpha]_D + 49^\circ$; γ max

3600 (oxhidrilo) y 1770 cm^{-1} (γ -lactona).

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 71.39; H, 9.59; O, 19.02.

Encontrado: C, 71.27; H, 9.48; O, 19.07.

Tetrahidroaromaticina (XVIII). Una solución de 60 mg de hexahidroaromaticina (XVII) en 4 ml de ácido acético se trató con 60 mg de anhídrido crómico en 0.3 ml de agua y 2 ml de ácido acético. La mezcla se procesó en igual forma que la oxidación de la hexahidroaromaticina (XI). Se obtuvieron 45 mg de tetrahidroaromaticina (XVIII) como agujas largas de acetona-hexano con p.f. $132-134^\circ$; $[\alpha]_D +175^\circ$; $\lambda_{\text{max}} 1770$ (γ -lactona) y 1740 cm^{-1} (ciclopentanona) y no mostró absorción correspondiente a grupo oxhidrilo.

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 71.97; H, 8.86; O, 19.17.

Encontrado: C, 71.73; H, 8.93; O, 19.19.

Pirazolina de peruvina (XXI). Una solución de 100 mg de peruvina (XX) en 5 ml de metanol se trató con una solución etérea de diazometano y se dejó reposar por la noche a 4° . El disolvente se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se cristalizó de acetona-hexano obteniéndose 45 mg de agujas p.f. 150° desc; $[\alpha]_D +347^\circ$; $\lambda_{\text{max}} 322\text{ m}\mu$; ϵ , 190.

Anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 62.72; H, 7.24; O, 20.89; N, 9.14.

Encontrado: C, 62.87; H, 7.13; O, 21.15; N, 9.07.

Isoperuvina (XXII). Una solución de 1 g de peruvina (XX) en 40 ml de acetato de etilo, se hidrogenó por la noche con 100 mg de Pd sobre C al 10%. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de acetona-éter dando 410 mg de isoperuvina.

vina con p.f. 208-210°. Sucesivas recristalizaciones de acetona-éter elevaron el p.f. a 221-222°; $[\alpha]_D +79^\circ$; λ max 219 m μ ; ϵ , 15800; ν max 3400 (oxhidrilo), 1750 (γ -lactona), 1730 (ciclopentanona) y 1670 cm⁻¹ (doble ligadura C=C).

Anál. calc. para C₁₅H₂₀O₄: C, 68.16; H, 7.63; O, 24.21

Encontrado: C, 68.04; H, 7.48; O, 24.06.

Deshidratación de isoperuvina (XXII). Una solución de 1.7 g de isoperuvina (XXII) en 15 ml de piridina anhidra se trató a 0° con 2 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se dejó reposar durante 10 min con enfriamiento externo. Se vertió sobre hielo y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico y con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad al vacío. Del residuo por repetidas cristalizaciones de acetona-éter se obtuvieron 370 mg de 1(10)-anhidroisoperuvina (XXIV) con p.f. 156-158°; $[\alpha]_D -84^\circ$; λ max 216 m μ ; ϵ , 15500; ν max 1750 (ciclopentanona y γ -lactona) y 1680 cm⁻¹ (dobles ligaduras C=C).

Anál. calc. para C₁₅H₁₈O₃: C, 73.15; H, 7.37; O, 19.49.

Encontrado: C, 73.16; H, 7.43; O, 19.44.

De las aguas madres por repetidas cristalizaciones de acetona-hexano se obtuvieron 190 mg de 1-anhidroisoperuvina (XXIII) con p.f. 105°; $[\alpha]_D -30.5^\circ$; λ max 217 m μ ; ϵ , 15400; ν max 1750 (ciclopentanona y γ -lactona) y 1680 cm⁻¹ (dobles ligaduras C=C)

Anál. calc. para C₁₅H₁₈O₃: C, 73.15; H, 7.37; O, 19.48.

Encontrado: C, 73.21; H, 7.26; O, 19.67.

Dehidroanhidroisoperuvina (XXV). Una solución de 150 mg de 1(10)-anhidroisoperuvina en 8 ml de ácido acético se trató con 150 mg de bióxido de selenio durante 20 min sobre el baño de vapor. Se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. El residuo disuelto en benceno se pasó por alúmina. Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 60 mg de prismas amarillo pálido con p.f. 197-200°; $[\alpha]_D -178^\circ$; λ max 215, 295 m μ ; 20500, 13800; ν max 1760 (γ -lactona), 1700 (ciclopentenona) y 1640 cm^{-1} (doble ligadura C=C).

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 73.75; H, 6.60; O, 19.65.

Encontrado: C, 73.69; H, 6.77; O, 19.58.

La mezcla de anhidroisoderivados (XXIII) y (XXIV) (300 mg), obtenida de la deshidratación de isoperuvina (XXII), fue tratada con 300 mg de bióxido de selenio, dando 100 mg de la dienona (XXV) con p.f. 195-197°.

Dehidroanhidrohidroperuvina (XXVI). El producto crudo obtenido de la hidrogenación de la peruvina (XX) se deshidrató con cloruro de tionilo. En un experimento típico, 1 g de la mezcla de dihidroperuvina e isoperuvina (XXII) disueltos en 10 ml de piridina se trataron con 1 ml de SOCl_2 procesando la reacción como en el caso anterior. Los 690 mg del producto crudo obtenido en esta forma se disolvieron en 10 ml de ácido acético glacial y se oxidaron con 700 mg de bióxido de selenio como en el caso anterior. Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 190 mg de un producto p.f. 193-195° que fue identificado por los métodos usuales como de-

hidroanhidroisoperuvina (XXV).

De las aguas madres de XXV se obtuvieron por cristalización de los mismos disolventes 50 mg de dehidroanhidrohidroperuvina (XXVI) como prismas amarillos con p.f. 154-158°, $[\alpha]_D +77^\circ$; λ max 296; ϵ , 12000; ν max 1770 (γ -lactona), 1700 (ciclopentenona) y 1660 cm^{-1} (dobles ligaduras C=C).

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 73.15; H, 7.37; O, 19.48.

Encontrado: C, 73.43; H, 7.30; O, 19.36.

Dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII). Una solución de 300 mg de dehidroanhidroisoperuvina (XXV) en 20 ml de ácido acético se hidrógeno con 50 mg de bióxido de platino hasta que cesó el consumo de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad al vacío. Por cristalización del residuo de acetona-hexano se obtuvieron prismas p.f. 166-169°; $[\alpha]_D +81^\circ$; λ max 218 $\text{m}\mu$; ϵ , 16600; ν max 1750 (ciclopentanona y γ -lactona) y 1680 cm^{-1} (doble ligadura C=C); dispersión rotatoria (en dioxano); $[\alpha]_{400} +344^\circ$; $[\alpha]_{330} +1811^\circ$; $[\alpha]_{322.5} +2925^\circ$; $[\alpha]_{317.5} +2475^\circ$.

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 72.55; H, 8.12; O, 19.33.

Encontrado: C, 72.29; H, 7.82; O, 19.56.

La hidrogenación de 150 mg de 1-anhidroisoperuvina (XXIII) en 30 ml de ácido acético con bióxido de platino en las condiciones previamente descritas dio 70 mg de la lactona (XXVII) con p.f. 167-169° que fue identificada por los métodos usuales con el producto de la hidrogenación de la dehidroanhidroisoperuvina (XXV).

La dehidroanhidrotetrahidroisoperuvina (XXVII) no dio depresión en el punto de fusión de mezcla con una muestra de isocumanona (XXVII) obtenida por deshidratación con bisulfato de potasio de la isocumanina (14) y sus espectros de absorción en el infrarrojo fueron idénticos.

Acido peruvínico (XXXa). Una solución de 70 mg de peruvina (XX) en 6 ml de acetona se dejó en reposo durante la noche con 5 gotas de HCl conc. El disolvente se evaporó al vacío y en frío a pequeño volumen, el residuo se diluyó con agua, obteniéndose un precipitado cristalino que fue filtrado, lavado con agua y recristalizado de metanol-éter, obteniéndose prismas con p. f. 220° ; solubles en NaHCO_3 aq; $[\alpha]_{\text{D}} +60^{\circ}$; λ max 205 m μ ; ϵ , 5540; ν max 3140 y 1700 (ácido carboxílico α - β no saturado), 1740 (ciclopentanona) y 1625 cm^{-1} (doble ligadura C=C).

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 68.16; H, 7.63; O, 24.21.

Encontrado: C, 68.03; H, 7.87; O, 24.46.

Una solución de 150 mg de peruvina (XX) en 8 ml de ácido fórmico al 98% se hirvió a reflujo durante 3 h. Se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de acetona-éter dando 90 mg de prismas con p. f. $217-220^{\circ}$. El punto de fusión de mezclas con una muestra del ácido peruvínico (XXXa) obtenido anteriormente no dio depresión y sus espectros de absorción en el infrarrojo son idénticos.

Ester metílico del ácido peruvínico (XXXb). Se obtuvo en rendimiento prácticamente cuantitativo por tratamiento breve del ácido (XXXa) con una solución etérea de diazometano. Cristalizó en prismas de éter-hexano

con p.f. 98° ; $[\alpha]_D +58^{\circ}$; λ max 202 m μ ; ϵ , 7470; ν max 1750 (ciclopentanon), 1725 (éster α - β no saturado) y 1635 cm^{-1} (doble ligadura C=C).

Anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 69.04; H, 7.97; O, 22.99.

Encontrado: C, 69.09; H, 8.03; O, 22.89.

Desoxidehidroisomexicanina A (XXV). A una solución de 350 mg de dihidromexicanina A (XXXVa) (6) en 6 ml de piridina anhidra, enfriada exteriormente se agregó 1 ml de cloruro de metansulfonilo. La mezcla se dejó reposar 3 h a temperatura ambiente, se vertió sobre agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl al 10% y con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad al vacío. El residuo aceitoso disuelto en 5 ml de γ -colidina se hirvió a reflujo durante 8 h. Se vertió sobre agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl al 10% y con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. Los 180 mg que constituyeron el residuo aceitoso se disolvieron en 5 ml de ácido acético glacial, se le agregaron 180 mg de bióxido de selenio en polvo, la mezcla se calentó durante 20 min al baño de vapor, se diluyó con agua y extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH al 5% y con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de acetona-éter en prismas amarillos con p.f. 193-195 $^{\circ}$; $[\alpha]_D -174^{\circ}$; λ max 214, 295 m μ ; ϵ , 19000, 13200. El punto de fusión de mezclas con una muestra de dehidroanhidroisoperuvina (XXV) no dio depresión y sus espectros de absorción en el infrarrojo fueron idénticos.

Dihidromexicanina C. A una solución de 1 g de helenalina (Ia) en 80 ml de benceno se agregaron 3 ml de bencilmercaptano, 3 ml de piperidina y la mezcla se reflujo durante 6 h. La solución bencénica se lavó con solución acuosa de HCl al 10%, agua, solución acuosa de NaOH al 5% y con agua nuevamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. El residuo aceitoso disuelto en 100 ml de etanol se hirvió a reflujo durante 18 h en presencia de 10 g de níquel Raney recientemente preparado (30). El sólido se separó por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de eter dando 305 mg de prismas con p. f. 161-164°. Sucesivas recristalizaciones de acetona-hexano elevaron el p. f. a 172-174°; $[\alpha]_D +115.3^\circ$. El punto de fusión de mezcla con una muestra autentica de dihidromexicanina C (XLa) (22) no dió depresión y sus espectros de absorción en el infrarrojo son identicos.

El acetato (piridina-anhidrido acético, 1 h al baño de vapor) mostró p. f. 117-118°; $[\alpha]_D +116^\circ$. Fué identificado con una muestra autentica del acetato de dihidromexicanina C (XIb) por los métodos usuales.

BIBLIOGRAFIA

- 1).- J. Romo, P. Joseph-Nathan y F. Dfaz A. , Chem. and Ind., 1839 (1963).
- 2).- J. Romo, P. Joseph-Nathan y F. Dfaz A. , Tetrahedron, 20, 79 (1964).
- 3).- P. Joseph-Nathan y J. Romo, Tetrahedron, (en prensa).
- 4).- Carlos Muños Pizarro. Sinopsia de la Flora Chilena, Ediciones de la Universidad de Chile, Santiago, 1959.
- 5).- Maximino Martínez. Las Plantas Medicinales de México, Ediciones Botas, México, 1939.
- 6).- W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo y N. Viswanathan, J. Am. Chem. Soc. , 85, 19 (1963).
- 7).- E. Dominguez y J. Romo, Tetrahedron, 19. 1415 (1963).
- 8).- L. Bernardi y G. Büchi, Experientia, 13, 466 (1957).
- 9).- Abu-Shady y T.O. Soine, J. Am. Pharm. Assoc. , 42, 387 (1953).
- 10).- F. Sorm, M. Suchy y V. Herout, Coll. Czechoslav. Chem. Commun. , 24, 1548 (1959).
- 11).- W. Herz, M. Miyazaki and Y. Kishida, Tetrahedron letters, 82 (1961).
- 12).- W. Herz, H. Watanabe, M. Miyazaki y Y. Kishida, J. Am. Chem. Soc. , 84, 2601 (1962).
- 13).- W. Herz y G. Högenhauer, J. Org. Chem. , 26, 5011 (1961).
- 14).- J. Romo, P. Joseph-Nathan y G. Siade, Tetrahedron, (en prensa).
- 15).- C. Djerassi, J. Osiecki y W. Herz, J. Org. Chem. , 22, 1361 (1957).
- 16).- E. Dfaz, P. Joseph-Nathan, A. Romo de Vivar y J. Romo, Bol. inst. qufm. univ. nal. autón. Méx. , XVII, 122 (1965).

- 17). - W. Herz, W. A. Rohde, K. Rabindran, P. Jayaraman y N. Viswanathan, J. Am. Chem. Soc., 84, 3857 (1962).
- 18). - W. Herz, P. Jayaraman y H. Watanabe, J. Am. Chem. Soc., 82, 2276 (1960).
- 19). - T. A. Geissman y J. Turley, J. Org. Chem., 29, 2553 (1964).
- 20). - D. Rogers y Mazhar-ul-Haque, Proc. Chem. Soc., 92 (1963).
- 21). - M. T. Emerson, C. N. Caughlan y W. Herz, Tetrahedron letters, 621 (1964).
- 22). - W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo y N. Viswanathan, Tetrahedron, 19, 1359 (1963).
- 23). - W. Herz y R. B. Mitra, J. Am. Chem. Soc., 80, 4876 (1958).
- 24). - A. Romo de Vivar y J. Romo, Chem. and Ind., 882 (1959).
- 25). - C. Djerassi, R. Riniker y B. Riniker, J. Am. Chem. Soc., 78, 6362 (1956).
- 26). - W. Herz y K. Ueda, J. Am. Chem. Soc., 83, 1139 (1961).
- 27). - A. Romo de Vivar y J. Romo, Ciencia (Méx.), 21, 33 (1961).
- 28). - J. Romo, A. Romo de Vivar y W. Herz, Tetrahedron, 19, 2317 (1963).
- 29). - J. Romo, A. Romo de Vivar y P. Joseph-Nathan, Tetrahedron letters.
(en prensa).
- 30). - Org. Syntheses, 21, 15 (1941).