

123  
5



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
CUAUTITLAN

ESTUDIO QUIMICO DE LA  
STEVIA SERRATA ROBINSON

T E S I S

Que para obtener el Título de:  
Q U I M I C O  
p r e s e n t a

JOSE GUILLERMO PENIFRES CARRILLO

1 9 7 9



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.

# I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- GENERALIDADES
- III.- PARTE TEORICA
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

## I. - INTRODUCCION

Los estudios realizados en el reino vegetal, y en particular sobre los metabolitos secundarios o productos naturales, se han enfocado hacia la obtención de compuestos que presenten actividad biológica y que ayuden a contrarrestar los males físicos que aquejan al hombre.

Es así como puede explicarse el gran auge que ha tenido esta rama de la Química, durante los últimos 20 años, influyendo más recientemente en el avance de la síntesis orgánica, en muchos países del mundo. A pesar de que se han logrado aislar muchas sustancias que presentan alguna actividad, no todas las que se han encontrado cumplen con este objetivo, que ocasionalmente puede ser alcanzado logrando modificaciones sobre la estructura original.

Un segundo objetivo básico, que se persigue con el aislamiento y caracterización de los productos naturales, es la clasificación quimiotaxonómica de las plantas; clasificación que, junto con la efectuada en Botánica, nos permite un conocimiento más completo sobre ellas. Consecuentemente, ahora no sólo se estudian las plantas de acuerdo a sus características físicas bien definidas, sino además, se relacionan por su contenido químico.

Teniendo en mente estas consideraciones, se efectuó el -

estudio químico de la planta silvestre Stevia serrata Robinson, cuya --  
clasificación botánica responde a:

Reino..... Vegetal  
División ..... Spermathophyta  
Subdivisión.... Angiospermae  
Clase..... Dicotyledoneae  
Orden ..... Synandrae  
Familia ..... Compuestas  
Tribu..... Eupatoriae  
Género ..... Stevia  
Especie ..... Serrata  
Variedad..... Robinson

El género al que pertenece la planta, es uno de los más -  
abundantes en todo el Continente Americano, teniéndose registradas, --  
hasta el momento, más de 150 especies de las cuales, la mayoría se -  
encuentra localizada en México, principalmente en el Valle de México y  
zonas vecinas.<sup>1</sup>

En el estudio químico de la Stevia serrata Robinson, se  
lograron aislar seis de sus componentes. Al analizarlos por métodos -  
químicos y espectroscópicos, dos de ellos se identificaron como las - -  
Cristininas I y III. A los otros cuatro productos aún no se les determi  
na su estructura, debido a las cantidades tan pequeñas que se lograron  
obtener.

## II. - GENERALIDADES

En el curso de los estudios realizados para lograr un mejor entendimiento sobre la materia viva, se ha obtenido una información vasta, específicamente en los vegetales se conocen los procesos primordiales para su subsistencia. En general, a estos procesos se les conoce como metabolismo primario. Además de esta primera actividad química, se crea un número de sustancias conocidas como productos naturales o metabolitos secundarios: terpenos, esteroides, acetogéninas y alcaloides. (Figura 1).<sup>2</sup>

De cientos de compuestos identificados como componentes del metabolismo primario, sólo unos pocos son material para la elaboración de los productos naturales que se conocen. Durante esta elaboración, los intermediarios propuestos pueden reaccionar espontáneamente, bajo las condiciones de la célula. Considerando esto como cierto, no todas las etapas serán enzimáticas y los productos naturales podrán ser solamente accidentes metabólicos.

### TERPENOS

La estructura de los terpenos se caracteriza por cadenas formadas por la unión "cabeza-cola" de unidades de isopreno - -

METABOLISMO PRIMARIO

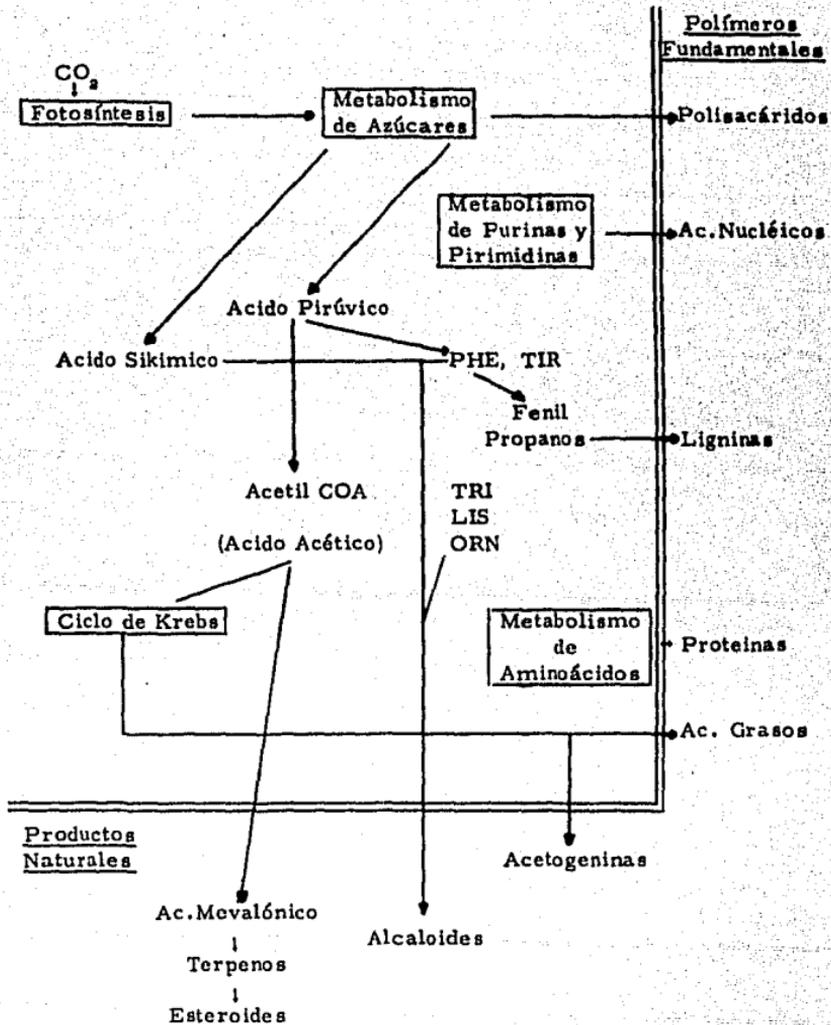
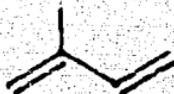
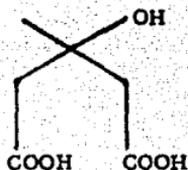


FIGURA 1

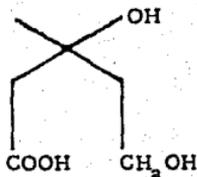


unidad que se forma a partir de la condensación ramificada de tres moléculas de ácido acético.



seguida de deshidratación y descarboxilación.

El metabolito central en la biosíntesis de terpenos, es el ácido mevalónico,



el cual, subsecuentemente da origen a los mono(10 átomos de carbono), sesqui(15), di(20), ses(25), tri(30) y politerpenos. (Figura 2).

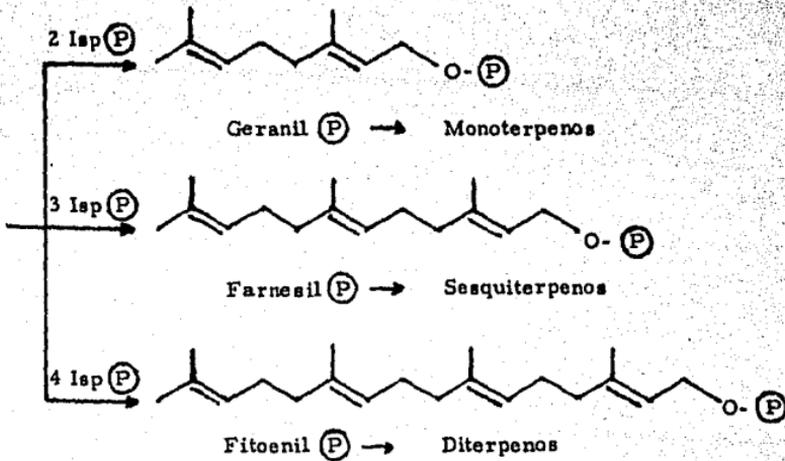
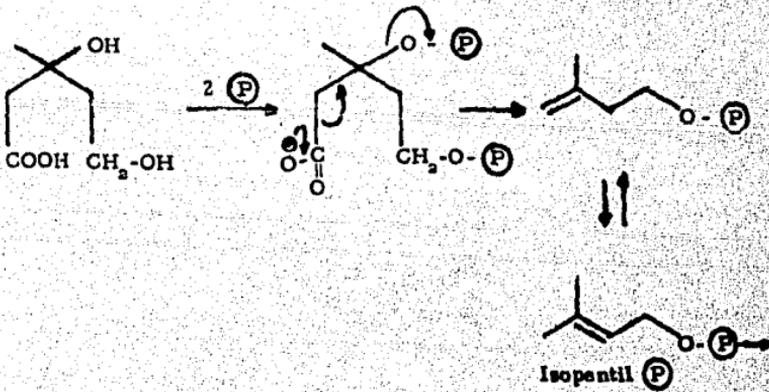


FIGURA 2

La mayoría de los sesquiterpenos son hidrocarburos olefínicos, y sus estructuras usualmente se encuentran en forma oxidada.

### LACTONAS SESQUITERPÉNICAS

Debido a la carencia de datos experimentales, generalmente se acepta que el trans,trans-farnesil pirofosfato, es metabolito requerido para la formación de ciclo deca-1,5-Dienos y que, por subsecuente ciclización y formación del grupo lactona y demás modificaciones oxidativas, da origen a los llamados germacranólidos,<sup>3</sup> en donde el subfijo "ólido", denota a la función lactona.

Los principales tipos de lactonas sesquiterpénicas obtenidas por esas ciclizaciones enzimáticas, se clasifican primariamente sobre la base de sus esqueletos carbocíclicos, como puede observarse en el esquema de la Figura 3,<sup>4</sup> en donde el grupo lactona puede estar fusionado en forma cis ó trans y en posición C<sub>8</sub>-C<sub>7</sub> ó C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>.

La biosíntesis de eudesmanólidos y guaianólidos probablemente envuelven una ciclización transanular, de los germacranólidos. Esto se realiza, mediante la conversión de un doble enlace del ciclodeca-1,5-dieno a su respectivo monoepóxido, que incrementa la especificidad de las reacciones posteriores de ciclización.<sup>5</sup> Dependiendo del lugar en donde ocurra la epoxidación, ocurrirá la ciclización intramolecular, ya sea para la formación de guaianólidos o de eudesmanólidos. (Figura 4).

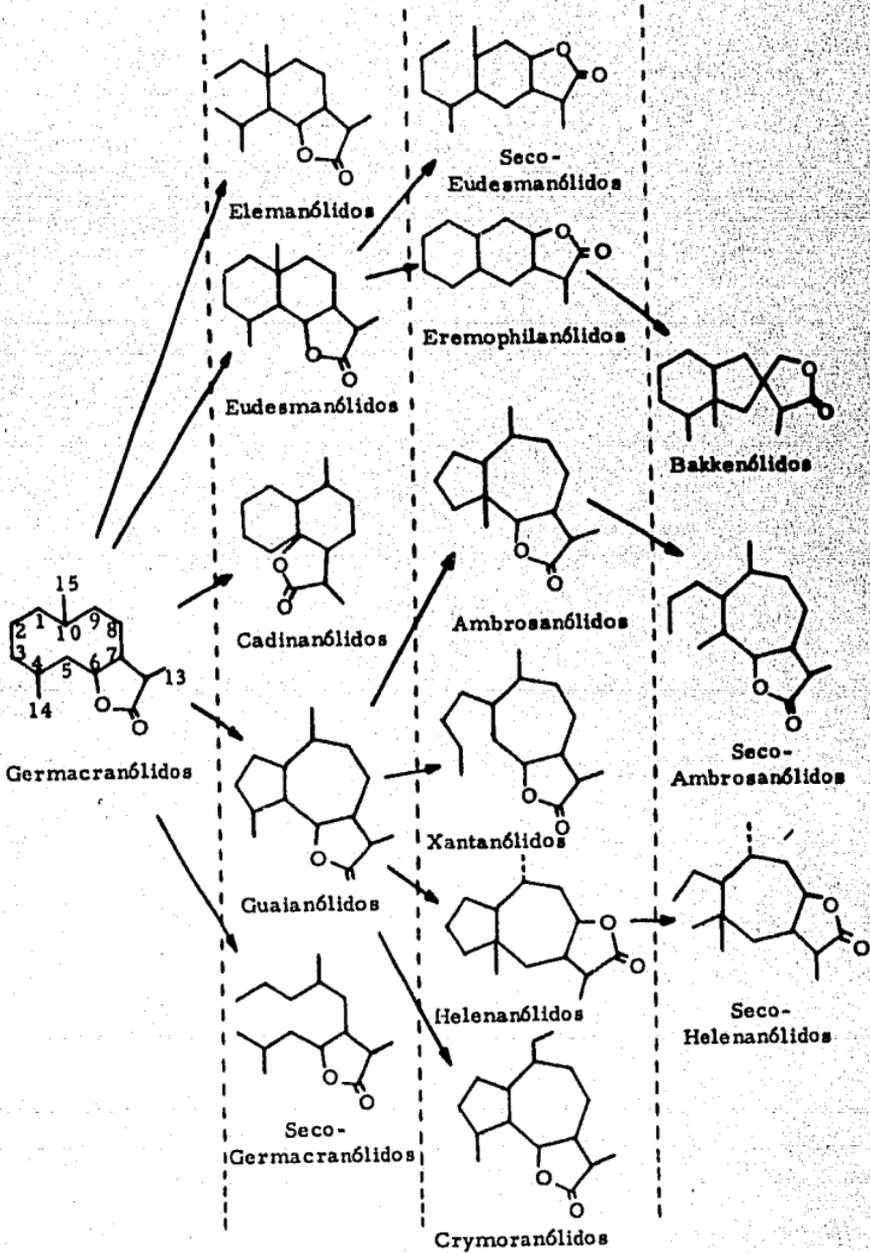


FIGURA 3

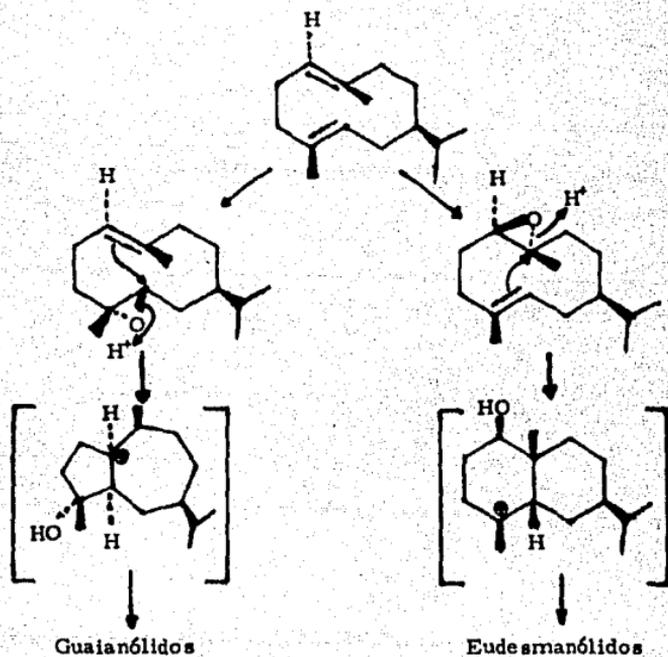


FIGURA 4

El desplazamiento del metilo de C<sub>4</sub> a C<sub>5</sub> en los guaianólidos, da origen a los pseudoguaianólidos. Los dos principales grupos de pseudoguaianólidos que se conocen, son los ambrosanólidos y los helenanólidos, siendo su diferencia la posición del metilo en el C<sub>10</sub>, siendo  $\beta$  en los primeros y  $\alpha$  en los últimos. Se cree que la formación de este tipo de compuestos, se origina siguiendo la secuencia que se presenta en la Figura 5.<sup>6</sup>

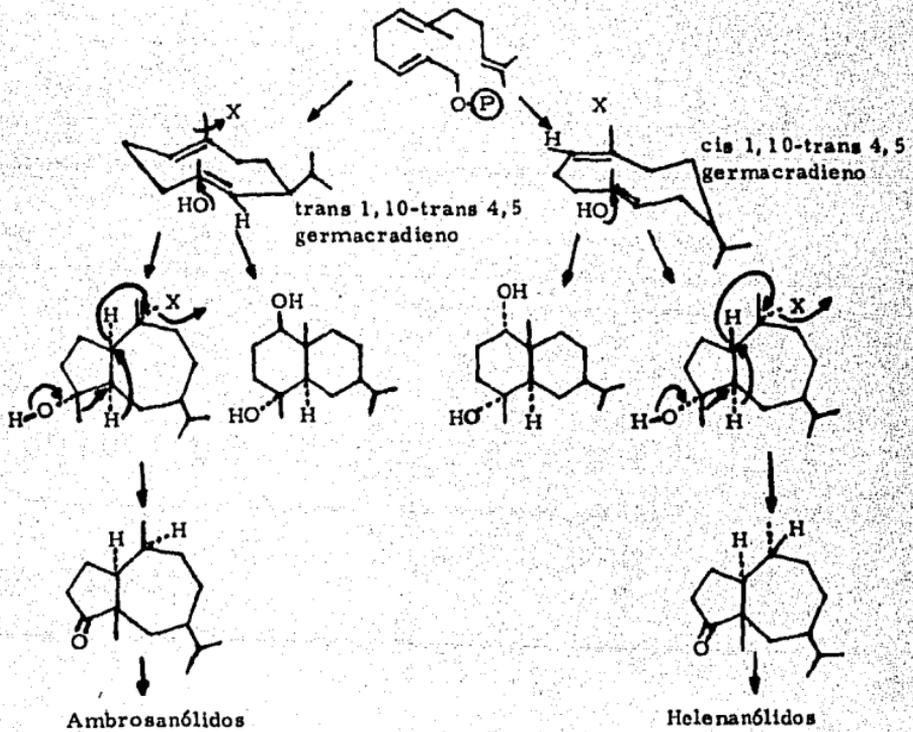


FIGURA 5

Hasta en la actualidad, compuestos del tipo de las lactonas sesquiterpénicas, se han aislado en un número aproximado de 1025,<sup>7</sup> teniendo como fuente fundamental a las plantas, de donde la gran mayoría pertenece a la familia de las Compuestas.<sup>8</sup>

El primer trabajo reportado, en que se tiene conocimiento del estudio químico de una planta, se efectuó en 1830, sobre una espe

cie que se usaba en la India, para combatir males intestinales. Este primer estudio fue realizado sobre una planta del género Artemisia, de la familia de las Compuestas, y se aisló la santonina (1).

Sin embargo, no fue sino hasta mediados de nuestro siglo, cuando estos estudios se llevaron a cabo en una forma sistemática, con el fin de encontrar principios activos de especímenes con características medicinales, pretendiendo además, establecer una Quimiotaxonomía de las especies estudiadas, para poder fijar una relación más íntima entre ellas.

Los resultados y observaciones de interés, obtenidos del estudio de estas plantas, se resumen a continuación:

La familia de las Compuestas, es una de las más ricas en el contenido de compuestos con estructuras del tipo mencionado anteriormente. De las trece tribus que componen a la familia de las Compuestas, en sólo una, la Tageteae, no se han encontrado lactonas sesquiterpénicas. Los componentes más abundantes son, principalmente, del tipo del germacrano y del gualano.

En general, una planta individual produce un sólo tipo de esqueleto, encontrándose sus excepciones, como en el caso de las Ambrosia psilostachya y A. confertiflora, que se sabe, elaboran 4 ó 5 tipos de estructuras. En estas excepciones, influye en forma radical la distribución geográfica de las plantas. En el caso de la Ambrosia confertiflora D.C., recolectada en Texas y zona central de México, se ais

laron pseudoguaianólidos, mientras que en muestras recolectadas en el Norte de México, se aislaron germacranólidos.<sup>9</sup> Otro ejemplo es el de la Helenium mexicanum, recolectada en el Estado de México, cuyo contenido varió considerablemente, de aquella recolectada en el Estado de Oaxaca.<sup>10</sup>

Los estudios realizados han dado gran información para poder establecer una interrelación genética existente entre plantas diferentes. La gran distribución de terpenoides encontrados en plantas que van más allá de la familia Compositae, indica que esas plantas contienen más sistemas enzimáticos específicos, que son responsables en la elaboración de este tipo de compuestos. Ejemplos pueden ser: el Taraxasterol (2), que se ha encontrado en plantas de hasta 8 diferentes familias y en 16 especies de 11 géneros de la familia de las Compuestas.<sup>11</sup> La eupatoriopicrina (3), se ha aislado de 4 géneros pertenecientes a la tribu Heleniae,<sup>12</sup> familia de las Compuestas, así como diversos casos más.<sup>13,14</sup>

Poca es la información con que se cuenta para determinar la acción dentro de la planta de este tipo de componentes. Se sabe, por ejemplo, que las lactonas sesquiterpénicas aisladas de Chrysanthemum parthenium y Ch. norifolium, actúan como cofactores, junto con el ácido indolacético, para el crecimiento de la raíz de la planta, y que actúan también como inhibidores de auxinas en el crecimiento de Avena. Se ha encontrado que cuando las condiciones de crecimiento de la planta

son más severas, requiere mayor cantidad de estos reguladores.

Referente al género Stevia, pocas han sido las investigaciones destinadas a su estudio. El género cuenta con aproximadamente, 150 especies, de las cuales la mayoría crecen abundantemente en nuestro país. Los antecedentes de estudios químicos de especies de este género, se enlistan a continuación:

De la Stevia rhombifolia H.B.K., en 1967 se aisló la stevina (4).<sup>15</sup> De la S. serrata Cav., desde 1973 se han aislado varios de sus componentes, como lo son las Cristininas I, II y III (5-7),<sup>16, 17</sup> la Carmelina (8),<sup>18</sup> compuesto que es el epímero en el C del acetato de la dihidrochihuahuina, preparado en el laboratorio a partir de la Chihuahuina, aislada de la Ambrosia confertiflora. También se aisló el 6-acetil-7,8-dimetoxi-2,2-dimetilcromeno (9), en 1975 a partir de la planta cultivada.<sup>19</sup>

En 1974, de la S. berlandieri<sup>20</sup> se aisló el triacotano (10), el taraxasterol (2), sitosterol (11), y la 5,6-dihidroxi-7,8,4'-trimetoxiflavona (12).

En 1976, de la S. purpúrea se aislaron los compuestos: 1-bisabolona (13), 2,3-epoxi-2,3-dihidro-1-bisabolona (14); el germacrano D (15); la sacuranetina (16); y, la 5,7-dihidroxi-2-metilcromona (17).<sup>21</sup>

De la S. jaliscensis, estudiada en 1976, se aisló: el 9- $\beta$ -angeloiloxi-7- $\alpha$ -tiglinoiloxi-1-oxo- $\alpha$ -longipineno (18); el 7- $\alpha$ -an-

geloixi-9- $\beta$ -tiglioloxi-1-oxo- $\alpha$ -longipineno (19); y el ácido catabínico (20).

En 1977, del estudio de la S. salicifolia Cav., se aisló el stevinsol (21) y la 4', 7-dimetoxi Naringenina (22).<sup>22, 23</sup>

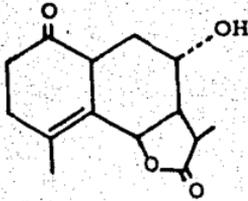
En el mismo año, de la S. paniculata Lag, se aislaron 4 glucósidos diterpénicos,<sup>24</sup> que, por hidrólisis enzimática dieron los correspondientes diterpenos (23-26).

En 1978, de la S. salicifolia Cav, variedad Typica Robinson, y de la S. salicifolia Cav, variedad Salicifolia, se obtuvieron dos diterpenos bicíclicos (27, 28) y dos flavononas (29, 30),<sup>25</sup> y, de la S. ovata Cav<sup>26</sup> cultivada, se aislaron los paniculósidos I - V (31 - 35), encontrados anteriormente en la S. paniculata.

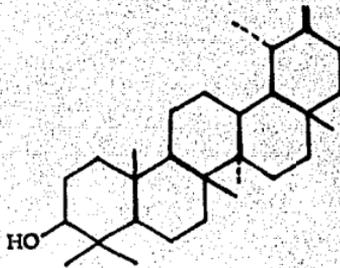
Uno de los estudios de mayor relevancia es el que se ha efectuado sobre la Stevia rebaudiana Bertoni, planta silvestre originaria de Paraguay. Las investigaciones sobre ella se iniciaron desde 1908 y en 1955, se informa del aislamiento de un glucósido diterpénico, el esteviósido (36),<sup>27</sup> principal componente químico de la planta, que posee un poder edulcorante de 300 veces más que aquel que presenta la sacarosa. Además, la planta contiene otros glucósidos diterpénicos, que son los rebaudiósidos A - E (37 - 41).<sup>28, 29</sup>

Estos compuestos, y principalmente el esteviósido, están siendo sujetos a un intenso análisis que abarca desde su cuantificación en diferentes épocas del año y condiciones para su mejor aprovecha

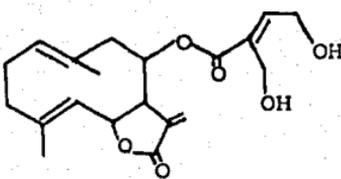
miento, hasta el análisis toxicológico, para concluir en el análisis económico para su explotación a nivel industrial.<sup>30-38</sup>



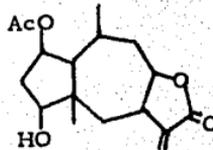
1



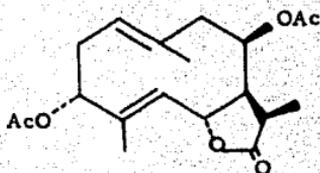
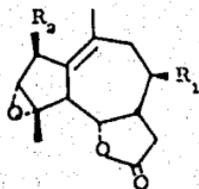
2



3



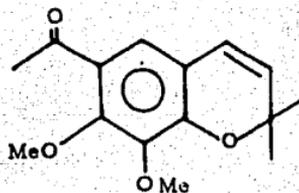
4



5)-  $R_1 = R_2 = \text{OAc}$

6)-  $R_1 = \text{OOC} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \quad R_2 = \text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

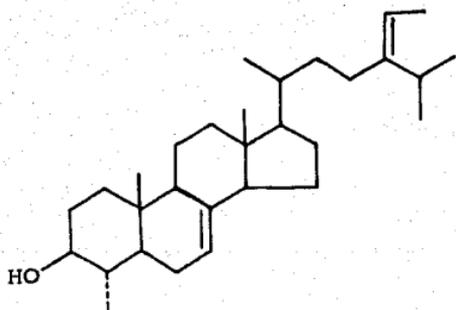
7)-  $R_1 = \text{OAc}$ ;  $R_2 = \text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$



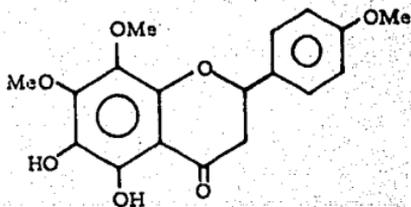
9

$\text{C}_{30} \text{H}_{52}$

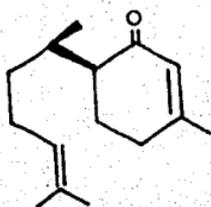
10



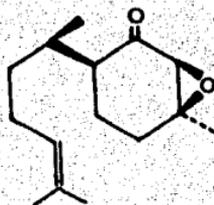
11



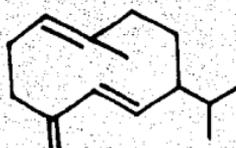
12



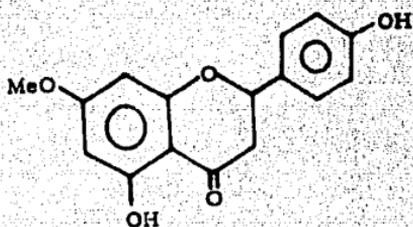
13



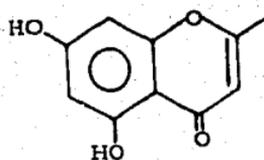
14



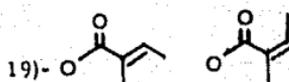
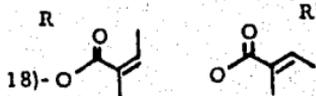
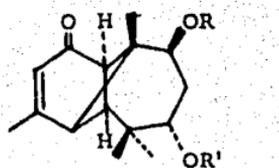
15

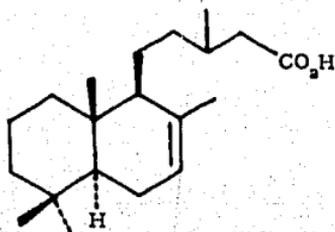


16

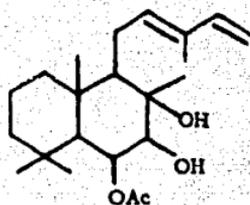


17

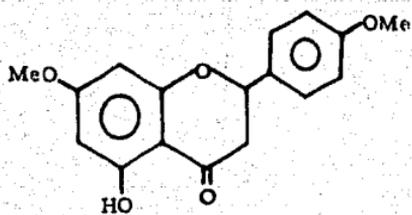




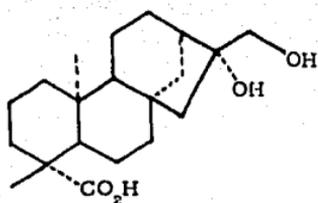
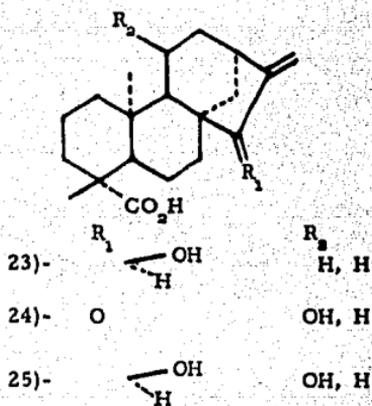
20



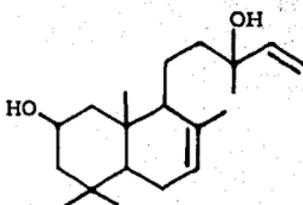
21



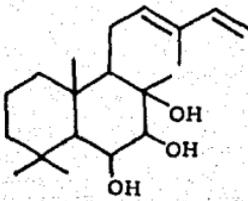
22



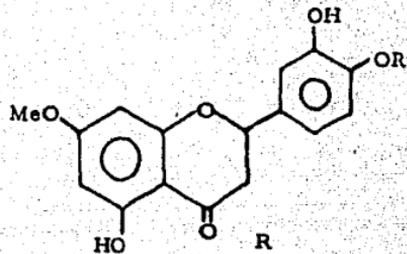
26



27

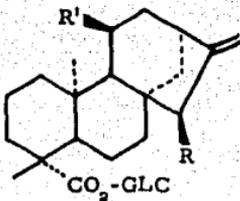


28

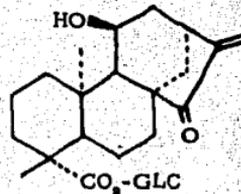


29)- H

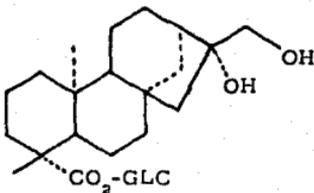
30)- Me



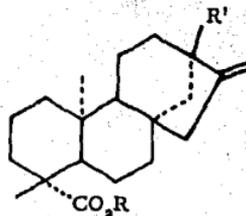
- |      |       |    |
|------|-------|----|
|      | R     | R' |
| 31)- | OH    | H  |
| 32)- | OH    | OH |
| 33)- | O-GLC | H  |



34



35



- |      |                                   |                                     |
|------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|      | R                                 | R'                                  |
| 36)- | GLC                               | -OGLC <sup>2</sup> <sub>1</sub> GLC |
| 37)- | GLC                               | -OGLC <sup>2</sup> <sub>5</sub> GLC |
|      |                                   | GLC                                 |
| 38)- | H                                 | -OGLC <sup>2</sup> <sub>5</sub> GLC |
|      |                                   | GLC                                 |
| 39)- | GLC                               | -OGLC <sup>2</sup> <sub>5</sub> RH  |
|      |                                   | GLC                                 |
| 40)- | GLC <sup>2</sup> <sub>1</sub> GLC | -OGLC <sup>2</sup> <sub>5</sub> GLC |
|      |                                   | GLC                                 |
| 41)- | GLC <sup>2</sup> <sub>1</sub> GLC | -OGLC <sup>2</sup> <sub>1</sub> GLC |

GLC: β- Glucopiranosil

RH: α- Rhamnopiranosil

Recientemente, se han realizado estudios reveladores sobre reacciones en fase heterogénea, usando como soporte y catalizador, la alúmina Woelm-200 ácida, básica, neutra y deshidratada, llegando a la obtención de productos que por reacciones en fase homogénea, su síntesis presentaba serias dificultades.

Estas investigaciones se basan principalmente, en reacciones de adición, oxidación, reducción, sustitución, eliminación, rearrreglos y descarboxilaciones. Este tipo de reacciones presentan la particularidad de efectuarse en condiciones muy suaves, como son: temperatura ambiente, tiempos muy cortos de reacción (1-24 horas), y uso de disolventes hidrocarbonados (éter etílico, comúnmente).<sup>36-44</sup>

En el caso de reacciones de sustitución, adición, oxidación y reducción, la experiencia ha mostrado que la alúmina usada, debe de haber sido empapada con el reactivo específico a la reacción, en un 4% del peso de aquella, lográndose así, los mejores resultados y rendimientos.

En las reacciones de reducción, se han usado metales soportados en alúmina como catalizadores en la hidrogenación de dobles enlaces, y el  $\text{NaBH}_4$  impregnado sobre alúmina neutra, ha sido usado para la reducción de grupos carbonilo, especialmente en moléculas sensitivas en medio básico. Las reacciones de reducción en fase heterogénea más notables, son:

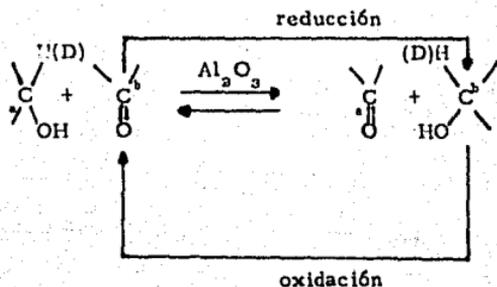
- 1)- Aldehidos  $\alpha, \beta$  insaturados, pueden ser reducidos limpia-

mente a su correspondiente alcohol alílico.

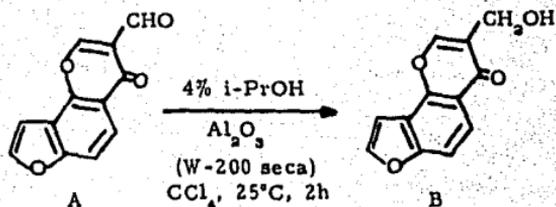
2)- Aldehidos, pueden ser reducidos aun en presencia de grupos cetona. Esto ha originado que, por ejemplo, se le nombre al 2-propanol/alúmina como el primer reactivo específico y efectivo para la reducción selectiva de grupos aldehido, aun en presencia de otros grupos carbonilo de cetona.

3)- Muchos grupos funcionales normalmente lábiles en medio ácido o básico ( $\text{NO}_2$ , alcoxi-carbonil, CN, cetonas, olefinas, ésteres carboxílicos, ioduros primarios y secundarios, bromuros), no se alteran bajo las condiciones de reacción.

La adición al carbonilo de un hidruro proveniente de un grupo OH secundario, se ha encontrado que ocurre intramolecularmente, en el caso de algunos ceto-alcoholes, e intermolecularmente, cuando el compuesto carbonílico y el compuesto alcohólico están presentes. Así, la reducción del carbonilo envuelve la transferencia de un hidruro. Esto ha sido establecido por el uso de compuestos deuterados y con el uso de ciclohexanol como donador de los iones hidruro.



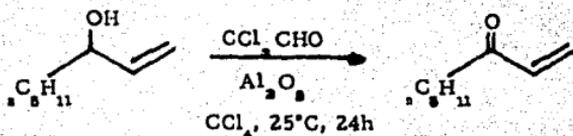
Un ejemplo de este tipo de reducciones es:



En cambio, el compuesto A en fase homogénea sufre la reducción del grupo aldehído y del doble enlace  $\alpha$ ,  $\beta$  con los reactivos: NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>/AlCl<sub>3</sub>, hidruro de diisobutilaluminio/THF y NaB(CN)H<sub>3</sub> en presencia de ácido, y fue inerte al triisopropóxido de aluminio.

Dentro de las reacciones de oxidación con alúmina de grupos OH secundarios a cetonas usando CCl<sub>3</sub>-CHO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (tipo Oppenauer) a temperatura ambiente, se menciona como un nuevo método sintético - que respeta grupos lábiles, tales como ioduros primarios, cloruros benclicos, ésteres metílicos, NO<sub>2</sub>, lactonas, éteres y dobles enlaces.

Ejemplo de este tipo de reacción:

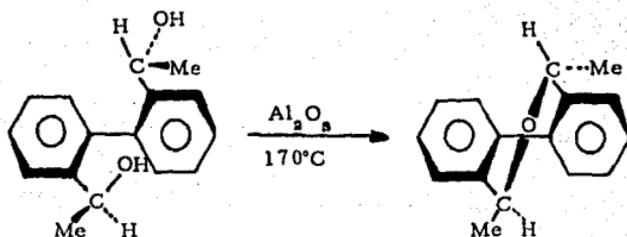


La quimiospecificidad del cloral/alúmina, se resume en los siguientes términos:

- 1)- Oxidación de grupos OH secundarios, respetando grupos OH primarios.
- 2)- Oxidación de grupos OH olefínicos a las correspondientes cetonas olefínicas.
- 3)- Oxidación de  $\beta$ -OH sulfuros y selenuros, a los correspondientes  $\beta$ -cetosulfuros y selenuros.

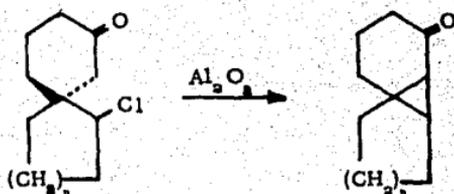
La alúmina cataliza reacciones de sustitución. Se han establecido sustituciones intramoleculares por nucleófilos heteroatómicos, sustituciones intramoleculares por átomos de carbono nucleófilos y sustituciones intermoleculares por nucleófilos heteroatómicos.

Dentro de las del primer tipo, se tiene por ejemplo:



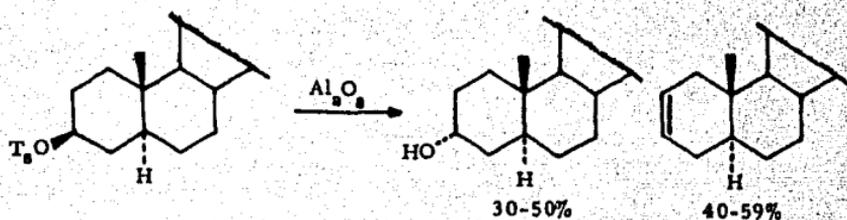
en donde se ha encontrado que, la reacción es estereoselectiva y de tipo concertado. Se sugiere que el papel de la alúmina, es el de facilitar la salida de un grupo OH, conforme la unión éter se forma. Otros ejemplos reportados, son las reacciones de desplazamiento intramolecular de gru por sulfonato, por grupos OH vecinos, para la formación de los correspondientes éteres cíclicos.

Las reacciones de sustitución intramolecular por átomos de carbono nucleofílicos, se ejemplifican además, con el siguiente caso:

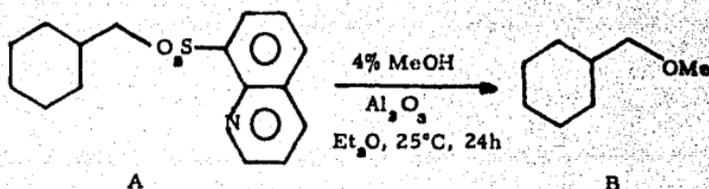


en donde el desplazamiento del ion cloruro, a partir de cloro-cetonas, se origina a partir de la relación estereoelectrónicamente favorable del gru po saliente y del ion enolato vecino, generado por la acción de la alúmina.

La sustitución intermolecular por nucleófilos heteroatómicos se efectua por la hidrólisis de grupos ésteres carboxílicos y sulfónicos:



La principal limitación sintética de este método es la cantidad sustancial del producto de eliminación. También se encuentra reportada la conversión del éster sulfónico (A), al éter metílico (B), empleando alúmina empapada con alcohol metílico:

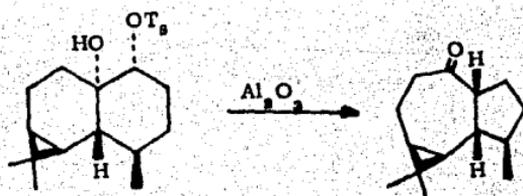


En las reacciones de eliminación, se efectúa la salida de grupos H-OH, H-OR, H-OAc, H-OTs, H-Halógeno y H-SO<sub>2</sub>R, promovida por la alúmina, para formar las olefinas correspondientes. Las ventajas prácticas de la alúmina Woelm para introducir dobles enlaces en compuestos lábiles y polifuncionales hará de este reactivo heterogéneo, una herramienta muy socorrida en la síntesis orgánica. Las principales desventajas de este método sintético, son:

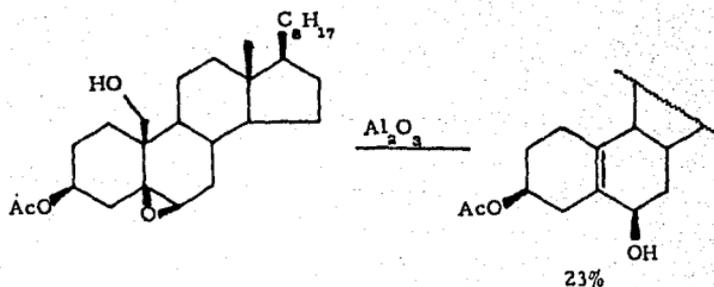
- 1)- Pobre control regioquímico en la formación de la olefina cuando dos isómeros posicionales son posibles.

2)- Pobre control estereoquímico cuando alquenos cis y trans, son posibles.

La alúmina puede actuar como una base o un ácido, o como un medio polar, para originar reorganizaciones moleculares en muchos diferentes tipos de compuestos orgánicos. Por ejemplo:



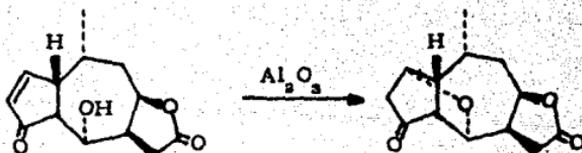
En reacciones de descarboxilación, se encuentra reportado un procedimiento suave para la descarboxilación de  $\beta$ -ceto ésteres - sensibles, usando alúmina en reflujo con 1.5% de dioxano acuoso.



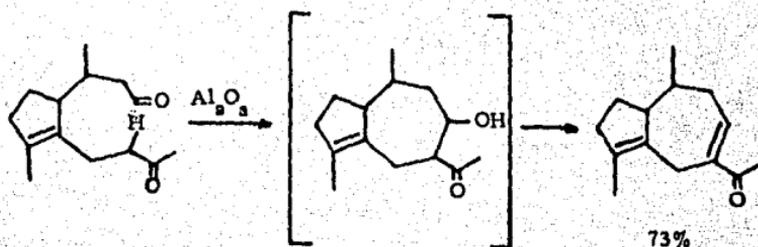
Para el caso de reacciones de adición, éstas se han dividido según el fenómeno ocurrido, como:

- adición intramolecular de grupos OH,
- adición intramolecular de grupos CH ácidos, y
- adición intermolecular de grupos OH y otros grupos heteroátomo-H.

En el primer caso, la adición de grupos OH es inducida sobre carbonilos aislados o conjugados a un doble enlace. La intramolecularidad de estas reacciones es una característica crítica, ya que la adición de alcoholes a alquenos o a compuestos carbonílicos  $\alpha, \beta$  insaturados, no han sido observadas, comparadas con las promovidas con la alúmina. Por ejemplo:

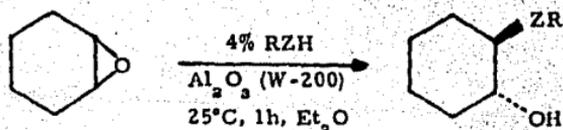


Las adiciones intramoleculares de grupos CH ácidos, se basan en el hecho de que algunas formas de alúmina son suficientemente básicas para provocar la enolización de cetonas. Cuando un segundo grupo carbonilo está presente en la misma molécula, se efectúa la adición intramolecular del átomo de carbono del enol (o ion enolato) al grupo carbonilo no enolizado, para producir la reacción de carbociclización. Por ejemplo:



Las reacciones de epóxidos con alúmina empapada con diversos agentes nucleofílicos para producir los correspondientes alcoholes  $\beta$ -funcionales, son el caso más favorable para las reacciones de adición intermolecular de grupos OH y otros grupos heteroátomo-H.

En general, se puede plantear:

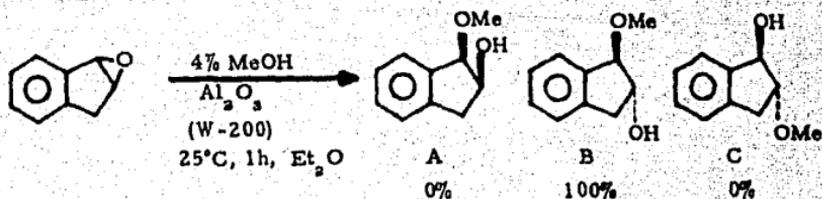


en donde ZR = OMe, OCH<sub>2</sub>Ph, SEt, SPh, SePh, HNBu-n,  OAc, OCH<sub>2</sub>CH::CH<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, HNPh.

La función de la alúmina, probablemente se deba a que los sitios de acción disponibles sobre su superficie actúan como un ácido y base de Lewis, que se manifiestan inhibiendo los primeros con piridina y los segundos con tetracianoetileno. En estas condiciones las reacciones no se efectúan.

El tipo de reacción sugerido, es de  $SN_2$ , ya que son, en general, altamente estereoespecíficas (trans) y regioselectivas y con pocas, o sin transposiciones o interacciones transanulares, lo que implica la no existencia de iones carbonio.

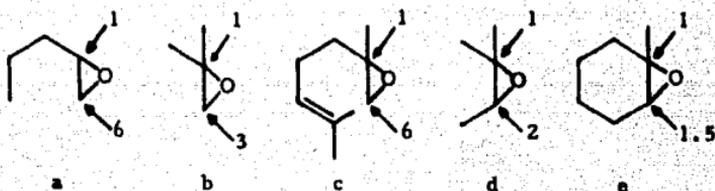
En el caso de la reacción del óxido de indeno con alúmina empapada con metanol, se tiene:



La obtención selectiva del isómero B (trans-1-metoxi-2-indanol) (en fase homogénea usando metanol/HCl, se obtienen solamente los isómeros B y C en una relación de 1:1), está soportada por un mecanismo vía  $SN_2$  - con una apertura electrofílica del epóxido, asistida por el metanol en el estado de transición. Los sitios ácido de Lewis de la alúmina aparente mente ofrecen también una asistencia electrofílica para la apertura del epóxido, además de que los sitios base de Lewis de la alúmina, activan sinérgicamente al metanol. Si la alúmina actuara como base para activar al metanol para su conversión a metóxido, se formaría además, el regioisómero C, debido al ataque del metóxido al átomo de carbono no - bencílico del epóxido.

En la apertura de epóxidos no simétricos usando alúmina

empapada con metanol, se observó que el ataque del nucleófilo se realiza preferentemente al átomo de carbono menos sustituido del oxirano, así como las magnitudes de regioselectividad, indicadas por los números, en las figuras a, b, c, d, e.

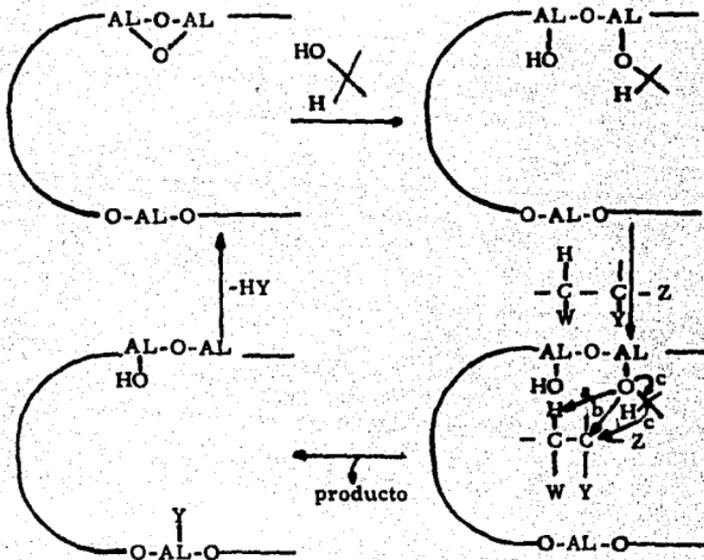


La baja regioselectividad de d y e, sugiere que el mecanismo no es en extremo  $SN_2$ , ni en extremo  $SN_1$ , ya que las reacciones en fase homogénea del tipo  $SN_1$  (alcoholólisis catalizada en medio ácido), dan principalmente éteres terciarios derivados de los iones carbocation terciarios, mientras que las del tipo  $SN_2$  (alcóxido alcohólico) originan éteres secundarios.

Todas las reacciones catalizadas por alúmina han originado la inquietud de conocer más a fondo la forma en que influye sobre los procesos descritos. En este aspecto, puede considerarse que la alúmina probablemente disminuye la entropía de activación cuando un sustrato y un reactivo está adsorbidos cerca uno del otro y en una orientación apropiada para la reacción química. Es decir, que la adsorción de electrófilos orgánicos (epóxidos, tosilatos, etc.,) a la alúmina empapada con RZH, aproxima al nucleófilo con el electrófilo. Esta yuxtaposi-

ción y la basicidad pronunciada del nucleófilo, produce una reacción química bajo condiciones suaves.

Para esto, se plantean posibles vías de reacciones sobre alúmina, esquematizadas en la figura siguiente.



<u>Posibilidades</u>	<u>Vfa</u>	<u>Tipo de Reacción</u>
CASO I	a	Raramente observada
W, Y=O; Z=H (epóxidos)	b	Adición
	c	No observada
CASO II	a	Enolización
W=H; Y, Z=O	b	Raramente observada
(aldehidos y cetonas)	c	Reducción-Oxidación
CASO III	a	Eliminación
Y=OH, OR, OTs, halógeno	b	Sustitución
	c	No observada.

La alúmina activa conteniendo anillos Al-O-Al algo tensionados, rompe enlaces heteroátomo-H de alcoholes y de aminas primarias y secundarias con la unión del alcóxido resultante y grupos amida a su superficie. Debido a la suavidad de las reacciones, parece razonable invocar a la activación del sustrato por coordinación de su heteroátomo Y a uno de los átomos de aluminio ácidos expuestos sobre la superficie de la alúmina. Las posibles vías de reacción a, b, c, de la figura anterior, se exponen para epóxidos, compuestos carbonílicos y buenos grupos salientes. Esta figura del juego de la alúmina como templador y activador del sustrato y reactivo, se asemeja a los modelos químicos modernos de la función de algunas enzimas.

Resumiendo las principales características de este reactivo en fase heterogénea, tenemos que:

- 1)- Dadas las condiciones de reacción, no afecta a grupos lábiles;
- 2)- Las reacciones que se efectúan son regioselectivas, estereoespecíficas y quimioespecíficas;
- 3)- Las reacciones son de tipo concertado, sin que se efectúen reorganizaciones moleculares o interacciones transanulares;
- 4)- La separación del producto obtenido es relativamente fácil, involucrando la mayoría de las veces, solamente filtración y evaporación del disolvente.

Dentro de esta línea de soportes y catalizadores se considera aquí, por primera vez, al TONSIL, arcilla bentonítica explotada --

en México, principalmente en los estados de Tlaxcala, Morelos y Durango, y cuya composición química es la de un hidrosilicato de aluminio - con algún contenido de óxidos de fierro, magnesio y carbonato de calcio.<sup>46</sup>

El mineral natural molido, es sometido a un tratamiento con un ácido mineral,  $\text{HCl}$  ó  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , eliminando de esta forma, impurezas tales como carbonato de calcio y óxidos de fierro y magnesio. El producto obtenido es lavado y extraído, conteniendo finalmente, de 0.2 a 0.3% de ácido residual.

Hay diversos tipos de TONSIL, obtenidos según el tratamiento y condiciones a que se somete la arcilla natural, como puede verse en la Tabla I.<sup>46</sup> La estructura del hidrosilicato obtenido, presenta una porosidad mayor que la de la materia prima, lográndose así una superficie interior muy elevada y activa a la adsorción, particularidad que es aprovechada a nivel industrial en procesos de decoloración y purificación de aceites comestibles, ceras y grasas, jabones, azufre y otros productos orgánicos por la vía del método de contacto, lográndose una gran eficiencia en las operaciones realizadas. Para el caso requerido de decoloración y purificación, existe un tipo de TONSIL, que de acuerdo con las condiciones de trabajo, ofrece los mejores resultados. (Tabla II).<sup>47</sup>

Hasta el momento, los usos del TONSIL se plantean en los ya descritos, aunque el potencial de investigación sobre él, se abre am-

pliamente, al encontrársele características de reactivo en fase heterogénea, lo que puede redundar en el favorecimiento del trabajo de laboratorio en la síntesis orgánica. Las condiciones suaves en que se efectúan las reacciones, hasta el momento estudiadas, dan productos que anteriormente no habían sido posible obtener por reacciones en fase homogénea, ya que el TONSIL, al igual que la alúmina, no afecta a grupos lábiles inestables en medio ácido o básico, como los que se presentan en las moléculas trabajadas.

TABLA I

Especificaciones:	"A"	T O L-80	N S I Optimum	L: Op. Extra
Densidad aparente (g/ml)	0.495	0.495	0.490	0.500
Contenido de humedad %	7.5	7.5	8.5	8.5
Acidez %	0.0	0.007	0.018	0.225
Velocidad de filtrado (min)	1' 15"	1' 10"	1' 00"	0' 45"
Retención de aceite %	37.5	37.5	38.5	38.5
pH	6.8	6.0	3.5	3.0
Retiene la malla 100%	1.6	1.5	1.5	1.4
Retiene la malla 150%	7.8	8.0	7.9	8.0
Retiene la malla 200%	17.7	17.6	17.8	17.5
Retiene la malla 230%	24.1	24.1	24.1	24.2
Retiene la malla 325%	38.5	38.3	38.1	38.2
Sílice (SiO <sub>2</sub> ) %	73.5	65.4	71.5	72.5
Alúmina (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) %	11.1	15.2	13.5	13.0
Hierro (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) %	4.8	5.1	4.5	5.0
Oxido de Magnesio (MgO) %	-	-	1.2	1.5
Oxido de Calcio (CaO) %	2.5	4.0	2.3	0.8
Producto por calcinación %	7.3	8.7	7.0	7.2

**TABLA II**  
**CONDICIONES DE BLANQUEO PARA ACEITES,**  
**GRASAS Y PARAFINAS**  
 (a presión normal)

<b>PRODUCTO</b>	<b>Temperatura recomenda-- ble (°C)</b>	<b>Tiempo de contacto (min)</b>	<b>Tipo de Clarificante TONSIL</b>
<b><u>Aceites</u></b>			
Aguacate Palta	80-85	20-30	Optimum
Ajonjolí Sésamo	80	20	"A"
Algodón	85-98	20-30	Optimum
Cacahuete	80-85	20	L-80
Cártamo	85-90	20	L-80
Coco	90	20-30	Optimum
Girasol Mirasol	90	20	Optimum
Linaza Lino	90	20	L-80
Maíz Milho	85-90	20	"A" y L-80
Olivo	80-85	20	"A" y L-80
Pescado	90-95	30	Optimum L-80
Soya	90-95	20-30	Optimum L-80
Mineral	230	30	L-80 Optimum
<b><u>Grasas y parafinas</u></b>			
Sebo	90-95	30	Optimum Extra
Parafina Cera	110-120	30	Optimum Extra

La actividad de los clarificantes sube en el siguiente orden:

"A", L-80, Optimum y Optimum Extra.

### III. - PARTE TEORICA

Al cromatografiar en sílice el extracto metanólico de la Stevia serrata Robinson, de las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo 70:30, se logró aislar seis de sus componentes, cuatro cristalinos y dos aceites. Dos de ellos se trabajaron e identificaron como Cristinina I y Cristinina III, por análisis espectroscópico y químico. Estas sustancias habían sido previamente aisladas de la Stevia serrata Cav.<sup>16, 17</sup>

Durante la purificación de la Cristinina III, se empleó una columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria el TONSIL (Tonsil Optimum Extra), debido a las propiedades conocidas como buen absorbente de impurezas de aceites y dada la dificultad de obtener la muestra totalmente pura. Durante esta operación se utilizó presión reducida para lograr una elución más rápida de la muestra, originando el rompimiento del empacado de la columna, obligando a extraer el compuesto a purificar. Transcurridos 30 minutos desde la adición del producto a la columna, hasta la extracción de él, se observó por cromatografía en capa fina, que éste había reaccionado, produciendo un compuesto de mayor polaridad y cristalino, llamado Cristinina III-D (esquema 1).

Para poder establecer la estructura de este producto de reacción, primero se establecen las características físicas y espectros

cópicas de la Cristinina III.

La Cristinina III (Esquema 1), se aisló como un aceite denso; presenta una  $[\alpha]_D^{20} = +28.3^\circ$ , una  $\lambda_{\text{MAX}}/\text{EtOH} = 205 \text{ nm} (\epsilon = 9230)$ , y un análisis elemental de acuerdo para  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_7$ .

El espectro de I.R. (Espectro 1), presenta bandas en 2950 y 2920  $\text{cm}^{-1}$  características de estiramiento asimétrico de  $\text{C}-\text{CH}_2$  y  $\text{C}-\text{CH}_2-$ ; en 1785  $\text{cm}^{-1}$  para grupo  $\gamma$  lactona; en 1740  $\text{cm}^{-1}$  para acetato e isovaleriato; y en 1000  $\text{cm}^{-1}$  para grupo epóxido.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 2), los desplazamientos observados están de acuerdo con los reportados en la literatura 5.82 ppm, señal simple ancha asignada a  $\text{H}_2$ , que con reactivo de desplazamiento surge como una señal cuádruple debido a las interacciones que presenta con  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_9$  y  $\text{H}_{10}$ . En 5.31 ppm se observa un doblete asignado a  $\text{H}_8$ , acoplado con  $\text{H}_9$  y  $\text{H}_{10}$ . En 4.32 ppm se encuentra un triplete asignado a  $\text{H}_5$ , acoplado con  $\text{H}_6$  y  $\text{H}_7$ . En 3.65 ppm se observa una señal doble muy poco definida, provocada por  $\text{H}_3$  acoplado con  $\text{H}_9$  y  $\text{H}_{10}$ , tratándose entonces de una señal doble. A 3.21 ppm se encuentra un doblete ancho asignado a  $\text{H}_6$ , que se encontró está acoplándose con  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_9$  y  $\text{Me}_{12}$ . En la región de 2.8 - 2.4 ppm se observa un multiplete poco definido, en donde se han asignado las señales para  $\text{H}_{11}$  y el H con base en el metino del grupo isovaleriato. La señal originada por los hidrógenos del acetato se observa como un singulete en 2.02 ppm. En 1.63 ppm se observa una señal sim-

ple, que con reactivo de desplazamiento se resuelve como dos singuletes, asignados a  $\text{Me}_{15}$  y  $\text{Me}_{14}$ , estando la primera desplazada hacia campo más bajo. En 1.18 ppm se observa un doblete, que al resolverse con reactivo de desplazamiento, se determina como dos dobletes independientes, asignados a 2'Me, desplazado a campo más bajo y acoplado con el hidrógeno del metino del grupo isovaleriato, y a  $\text{Me}_{18}$ , acoplado con  $\text{H}_{11}$ .

Estudiando el espectro por impacto electrónico (Espectro-3), se encuentra una  $\text{M}^+$  en m/e 406, que está de acuerdo con el análisis elemental para una fórmula condensada de  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_7$ . Presenta un pico base en m/e 57 proveniente de la fracción hidrocarbonada del éster isovaleriato, y como picos con mayor abundancia a m/e 346 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH}$ ), m/e 249 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2 - \text{C}_8\text{H}_6\text{O}$ ), m/e 244 ( $\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ ), m/e 189 (249-AcOH) y m/e 85 ( $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$ ). Se propone el patrón de fragmentación para estos picos en el Esquema 3.<sup>48, 49</sup>

El producto de reacción de la Cristinina III, Cristinina III-D, con tonsil, se propone sea el producto de la apertura de la función epóxido, por el nucleófilo OH proveniente del tonsil, originando el diol de la Cristinina III. Este compuesto se aisló como un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 169-71°C (con descomposición), con una  $[\alpha]_D^{25} = -56.96^\circ$  y una  $\lambda_{\text{máx}}/\text{EtOH} = 213 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 4486$ ). El cambio notable en el valor de la rotación óptica, comparado con el que presenta la Cristinina III, se atribuye a la formación de los dos nuevos centros asimétricos en

$C_3$  y  $C_4$ . El análisis elemental está de acuerdo para  $C_{22}H_{22}O_8$ ; es decir, la introducción de una molécula de agua a la muestra III.

El espectro de I.R. (Espectro 5), presenta bandas en  $3450\text{ cm}^{-1}$  asignada al estiramiento O-H, formando puentes de hidrógeno;  $1150\text{ cm}^{-1}$  y  $1090\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes al estiramiento C-O para alcoholes terciarios y secundarios, respectivamente. No se observa banda en  $1000\text{ cm}^{-1}$  característica de grupo epóxido. Las bandas para  $\gamma$  lactona y los grupos acetato e isovalerato no sufren modificación.

En el espectro de RMN - $^1\text{H}$  (Espectro 6), se observa una señal simple en 3.16 ppm que integra para dos hidrógenos y con agua deuterada desaparece, comprobando la existencia de grupos OH. La señal provocada por  $H_3$  ahora aparece como un doblete en 3.95 ppm que por doble resonancia (Espectro 18), irradiando  $H_2$ , se convierte en un singulete indicándonos de esta forma el acoplamiento entre ambos protones. Esta señal doble presenta una  $J = 5\text{ Hz}$ , valor adecuado sólo si  $H_3$  y  $H_2$  tienen la misma orientación; se asigna, por lo tanto, el H y el OH en el  $C_3$  como alfa y beta, respectivamente. Cómo se observa el desplazamiento de  $H_3$  se encuentra a campo más bajo que en la muestra III. Este corrimiento es causado por el efecto de desprotección electrónica ocasionado por el grupo OH en el  $C_3$ , efecto que se nota también en el desplazamiento de  $H_2$ , encontrándose ahora a 5.92 ppm. Dada la orientación del grupo OH en  $C_4$ , provoca un efecto de protección electrónica hacia el  $Mn_{14}$ , en donde la señal de estos hidrógenos se encuentra

ahora en 1.55 ppm, mientras que la señal para  $\text{Me}_{15}$  permanece en 1.65 ppm, resolviéndose de esta forma las señales superpuestas que se encuentran en el espectro de la muestra III. Este mismo grupo modifica también el desplazamiento de  $\text{H}_8$ , que ahora se encuentra centrado en 4.71 ppm.

Es importante señalar que los desplazamientos de los demás protones permanecen sin modificación notable con respecto a los observados en el espectro de la muestra III, indicándonos de esta forma, que el resto de la molécula no sufrió cambio alguno en su constitución y estereoquímica.

Por espectrometría de masas (Espectro 7), se observa un  $\text{M}^+$  de  $m/e$  424, que está de acuerdo con el análisis elemental para una fórmula condensada de  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8$ . Muestra un pico base en  $m/e$  57 ( $\text{C}_4\text{H}_9$ ) y como picos más abundantes a  $m/e$  304 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2 - \text{H}_{20}$ ),  $m/e$  244 (304-AcOH),  $m/e$  189 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2 - \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2 - \text{AcOH}$ ),  $m/e$  85 ( $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$ ) y  $m/e$  43 ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ ). Es notable la similitud que existe entre la abundancia de los iones mencionados con aquellos correspondientes en la muestra III. Se propone el patrón de fragmentación en el Esquema 4.

La muestra III-D fue sometida a acetilación, dando el producto III-A, que es un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 165-67°C, con una  $[\alpha]_D = -85.55^\circ$ , una  $\lambda_{\text{MAX}}/\text{EtOH} = 210 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 6563$ ), el análisis elemental correspondiente a  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_9$ , indicándonos que se-

lamente se efectuó la acetilación de uno de los grupos OH de III-D.

En el espectro de I.R. (Espectro 9), se muestra una - - banda en  $3450\text{ cm}^{-1}$  causada por el grupo OH presente en la molécula. No se observa banda en  $1090\text{ cm}^{-1}$  causada por el estiramiento C-O para un grupo OH secundario, mostrándonos de esta forma que el sitio de acetilación fue sobre el OH en el  $C_3$  de la muestra III-D. Las demás señales observadas son las que se presentan en el Espectro 5.

En la RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 10), se observa en 2.84 ppm - una señal dentro de un multiplete, que con agua deuterada se afina notablemente, indicándonos la presencia del grupo OH. La señal doble para  $H_a$  se observa desplazada a 5.27 ppm, encimada con la de  $H_b$ , desplazamiento a más bajo campo que en la muestra III-D, debido al efecto de - - desprotección del grupo acetato en  $C_3$ , mayor que el observado para el grupo OH en el espectro 6. El desplazamiento nos indica que el  $C_3$  soporta el nuevo grupo acetato en la molécula. Se observan dos singuletes en 2.07 ppm y 2.06 ppm, causados por los grupos acetato en  $C_2$  y  $C_4$ , - respectivamente, reafirmando el hecho de que solamente un grupo OH - de la muestra III-D se acetiló. Las demás señales permanecen con desplazamientos muy semejantes a los observados en la muestra III-D, lo que indica que el resto de la molécula no sufrió cambio.

Por espectrometría de masas (Espectro 11), se determina un  $M^+$  de 466, que está de acuerdo con el análisis elemental para - - una fórmula condensada de  $C_{24}H_{34}O_9$ . Presenta un pico base en  $m/e$  -

43 ( $C_8H_8O$ ), y como picos más abundantes a  $m/e$  304 ( $M^+ - AcOH - C_8H_{10}O_2$ ),  $m/e$  244 ( $304 - AcOH$ ),  $m/e$  216 ( $244 - CO$ ),  $m/e$  189 ( $406 - C_8H_8O_2 - AcOH - C_8H_8O$ ),  $m/e$  85 ( $C_8H_8O$ ),  $m/e$  57 ( $C_4H_9$ ). Se propone el patrón de fragmentación en el Esquema 5.

De la planta se aisló también la Cristinina I (Esquema 2), la cual se sometió a reaccionar con TONSIL, para observar los resultados. Estos fueron similares a los obtenidos con la Cristinina III.

La Cristinina I, se aisló como un sólido cristalino blanco con punto de fusión de  $155-56^\circ C$ , que está de acuerdo con la muestra de referencia empleada del mismo compuesto aislado de la Stevia serrata - Cav. Presenta una  $[\alpha]_D = +19.72^\circ$ , una  $\lambda_{MAX}/EtOH = 215 \text{ nm}$  ( $\epsilon=2270$ ), y un análisis elemental de acuerdo para  $C_{18}H_{24}O_7$ .

El espectro de I.R. (Espectro 13), muestra bandas en  $2970$  y  $2930 \text{ cm}^{-1}$ , para el estiramiento  $C-CH_3$  y  $C-CH_2-$ ; en  $1775 \text{ cm}^{-1}$  para el grupo  $\gamma$  lactona; en  $1735 \text{ cm}^{-1}$  para el grupo acetato y en  $1000 \text{ cm}^{-1}$  para la función epóxido.

En la RMN- $^1H$  (Espectro 14), se encuentra que los valores de desplazamiento están de acuerdo con los reportados en la literatura: señal múltiple para  $H_2$  en  $5.78 \text{ ppm}$ , acoplado con  $H_3$ ,  $H_8$ ,  $H_9$  y  $H_{10}$ ; en  $5.23 \text{ ppm}$ , una señal doble para  $H_6$ , acoplado con  $H_9$  y  $H_{10}$ . Para  $H_8$  se observa una señal triple, centrada en  $4.30 \text{ ppm}$ , acoplándose con  $H_6$  y  $H_7$ . En  $3.64 \text{ ppm}$  se observa un doblete muy poco definido, -

asignado a  $H_2$ , acoplado con  $H_3$  y  $H_5$ , tratándose en realidad de una señal doble. En 3.20 ppm se encuentra un doblete ancho asignado a  $H_5$ , acoplado con  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_6$  y  $Me_{16}$ . En la región de 2.90 - 2.20 ppm se observa una señal múltiple en donde se han asignado, usando reactivo de resplazamiento, las señales correspondientes a  $H_9$ ,  $H_{10}$ ,  $H_{11}$  y  $H_7$ . En 2.08 ppm se observan dos singuletes provocados por los hidrógenos de los acetatos en  $C_2$  y  $C_8$ , respectivamente. A 1.60 ppm hay una señal simple, que con reactivo de desplazamiento resuelve en dos singuletes, provocados por  $Me_{18}$  y  $Me_{14}$ , estando la señal del primero desplazada a campo más bajo. En 1.18 ppm se observa una señal doble ocasionada por  $Me_{18}$ , acoplándose con  $H_{11}$ .

El espectro por impacto electrónico (Espectro 15), muestra un  $M^+$  de m/e 364, que está de acuerdo con el análisis elemental para una fórmula condensada de  $C_{19}H_{24}O_7$ . Presenta un pico base en m/e 321 ( $M^+ - Ac$ ), y como picos con mayor abundancia a m/e 249 ( $M^+ - AcO - C_3H_4O$ ), m/e 244 ( $M^+ - AcOH - AcOH$ ), m/e 189 (249 - AcOH). Se propone el patrón de fragmentación en el Esquema 6.

La reacción de la Cristinina I con TONSIL, dió como producto a la muestra I-D (Esquema 2), un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 199-200°C (con descomposición), con una  $[\alpha]_D = -77.27^\circ$  y una  $\lambda_{MAX}/EtOH = 212 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 4976$ ).

El cambio en la rotación óptica, en comparación con el -

valor observado para la muestra I, se sugiere sea debido al mismo efecto que en la muestra III-D. Presenta un análisis elemental de acuerdo para  $C_{19}H_{20}O_2$ , o sea, la introducción de una molécula de agua a la muestra I.

El espectro de I.R. (Espectro 17), muestra bandas en:  $3450\text{ cm}^{-1}$  característica de estiramiento asimétrico de grupos OH formando puentes de hidrógeno;  $1140\text{ cm}^{-1}$  y  $1085\text{ cm}^{-1}$ , causadas por el estiramiento C-O para grupos OH terciarios y secundarios, respectivamente. No se observa banda en  $1000\text{ cm}^{-1}$  característica de grupo epóxido. Las demás bandas que se observan, corresponden a las que se encuentran en el espectro de la muestra I.

En la RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 18), se observan los siguientes cambios: aparece una señal simple en 2.75 ppm que integra para dos hidrógenos, que con agua deuterada desaparece, comprobándose la existencia de grupos OH. La señal para  $H_3$  se observa como un doblete, que por doble resonancia, desacoplando a  $H_2$ , se observa como un singulete, desplazado a 3.95 ppm. La señal doble presenta una  $J = 5$  Hz, valor adecuado sólo si  $H_3$  y  $H_2$  tienen la misma orientación; por lo tanto, se asigna que el H y el grupo OH en el  $C_3$  se encuentran alfa y beta, respectivamente. El desplazamiento de  $H_3$  observado, se nota está a campo más bajo que en la muestra I, debido al efecto de desprotección electrónica ejercido por el grupo OH en  $C_3$ , efecto que altera también el desplazamiento de  $H_2$ , encontrándose ahora en 5.95 ppm.

Según la orientación del grupo OH en  $C_4$ , provoca un efecto de protección electrónica hacia el  $Me_{14}$ , en donde la señal provocada por estos hidrógenos se encuentra ahora en 1.57 ppm, mientras que el singulete para  $Me_{18}$  permanece en 1.64 ppm. Las demás señales del espectro no sufren alguna alteración notable con respecto al espectro de la muestra I.

En el espectro de masas (Espectro 19), el ion molecular  $M^+$  se encuentra en  $m/e$  382, que está de acuerdo con el análisis elemental para una fórmula condensada de  $C_{19}H_{28}O_8$ . Presenta el pico base en  $m/e$  262 ( $M^+ - AcOH - AcOH$ ) y como picos de mayor abundancia a  $m/e$  304 ( $M^+ - H_2O - AcOH$ ),  $m/e$  244 ( $304 - AcOH$ ),  $m/e$  189 ( $M^+ - H_2O - AcO - C_3H_4O - AcOH$ ),  $m/e$  43 ( $C_3H_3O$ ),  $m/e$  18 ( $H_2O$ ). Se propone el patrón de fragmentación de estos iones en el Esquema 7.

La acetilación de I-D, originó el compuesto I-A (Esquema 2), obtenido como un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 235-38°C, con una  $[\alpha]_D^{20} = -118.86^\circ$ , una  $\lambda_{MAX}/EtOH = 210$  nm ( $\epsilon = 6228$ ), y un análisis elemental de acuerdo para  $C_{21}H_{28}O_9$ , que indica que la acetilación se efectuó sobre uno de los grupos OH, solamente.

En el espectro de I.R. (Espectro 21), se observan bandas en:  $3460\text{ cm}^{-1}$  para OH formando puentes de hidrógeno. La banda en  $1085\text{ cm}^{-1}$  se modifica notablemente, indicándonos la desaparición del grupo OH secundario, lugar en donde se acetiló la muestra I-D. Las demás señales son las que se observan en el espectro de la muestra

I-D.

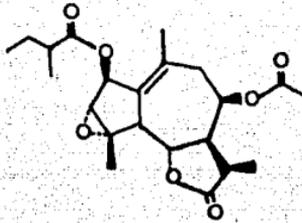
En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 22), hay los siguientes cambios: desaparece la señal en 2.75 ppm observada en el espectro de la muestra I-D originada por los grupos OH. En el multiplete entre 2.90 - 2.20 ppm se observa una señal en 2.87 ppm que con agua deuterada se afina considerablemente, indicando la existencia de un grupo --OH. La señal doble para  $\text{H}_\beta$  se encuentra ahora desplazada a 5.18 ppm debido al efecto de desprotección electrónica del grupo acetato que sostiene el  $\text{C}_\beta$ , efecto que se observa también en el desplazamiento de  $\text{H}_\alpha$ , -- ahora en 6.15 ppm. En la región de 2.08 - 2.00 ppm hay tres singuletes, de los tres grupos acetato en  $\text{C}_2$ , a 2.08 ppm;  $\text{C}_\beta$ , a 2.06 ppm; y  $\text{C}_\alpha$ , a 2.00 ppm, comprobándose que la acetilación se efectuó sobre -- uno de los grupos OH. Las demás señales no sufren cambio considerable en su desplazamiento, con respecto a aquellos observados para la -- muestra I-D.

En el espectro de masas (Espectro 23), se nota un ion molecular de m/e 424, que está de acuerdo con el análisis elemental para una fórmula condensada de  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_9$ . Presenta el pico base en m/e 244 ( $\text{M}^+$  -AcOH-AcOH-AcOH) y como picos de mayor abundancia a 304 ( $\text{M}^+$  -AcOH-AcOH), m/e 264 (304-AcOH), m/e 216 (244-CO), m/e 189 ( $\text{M}^+$  -AcOH-AcO-AcOH- $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$ ). Se propone el patrón de fragmentación para estos iones en el Esquema 8.

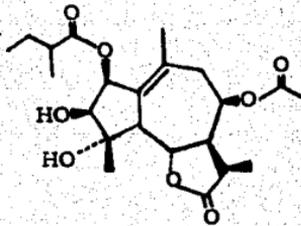
Con los argumentos presentados, se concluye que las estructuras representadas en los Esquemas 1 y 2, son las correctas. Bajo esta aseveración, se concluye también, que el TONSIL es un nuevo reactivo que reacciona con grupos epóxido en forma estereoespecífica -- (trans) y regioselectiva, respetando grupos lábiles como ésteres carboxílicos, lactonas y olefinas tetrasustituidas. Esto genera un campo de investigación sobre el TONSIL para futuros usos como reactivo en síntesis orgánica.

El potencial que presenta el TONSIL, es semejante al observado en la alúmina y se considera que podrá efectuar transformaciones orgánicas selectivas difíciles de realizar en fase homogénea, así mismo, puede originar investigaciones en las siguientes áreas:

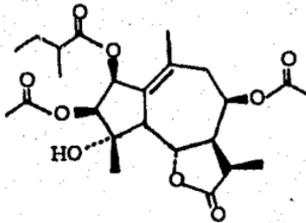
- a)- El empleo del TONSIL como catalizador, especialmente en reacciones a gran escala.
- b)- Entendimiento de las propiedades físicas y químicas de la superficie de estos sólidos para preparar soportes adecuados para cromatografía.
- c)- Lograr modificaciones deliberadas en su constitución, para obtener diversas reacciones químicas.
- d)- Formación de enlaces C-C vía reacciones intermoleculares sobre la superficie de estos sólidos.
- e)- Protección selectiva de un grupo funcional doblemente contenido en la misma molécula por adsorción selectiva sobre la superficie del soporte.
- f)- Modificación de la reactividad de varios reactivos conocidos, poniéndolos en contacto con los soportes.

ESQUEMA 1

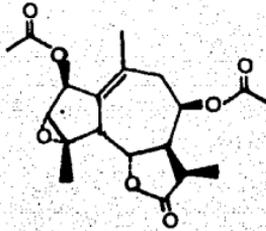
III



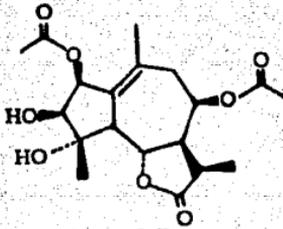
III-D



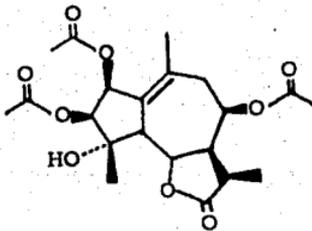
III-A

ESQUEMA 2

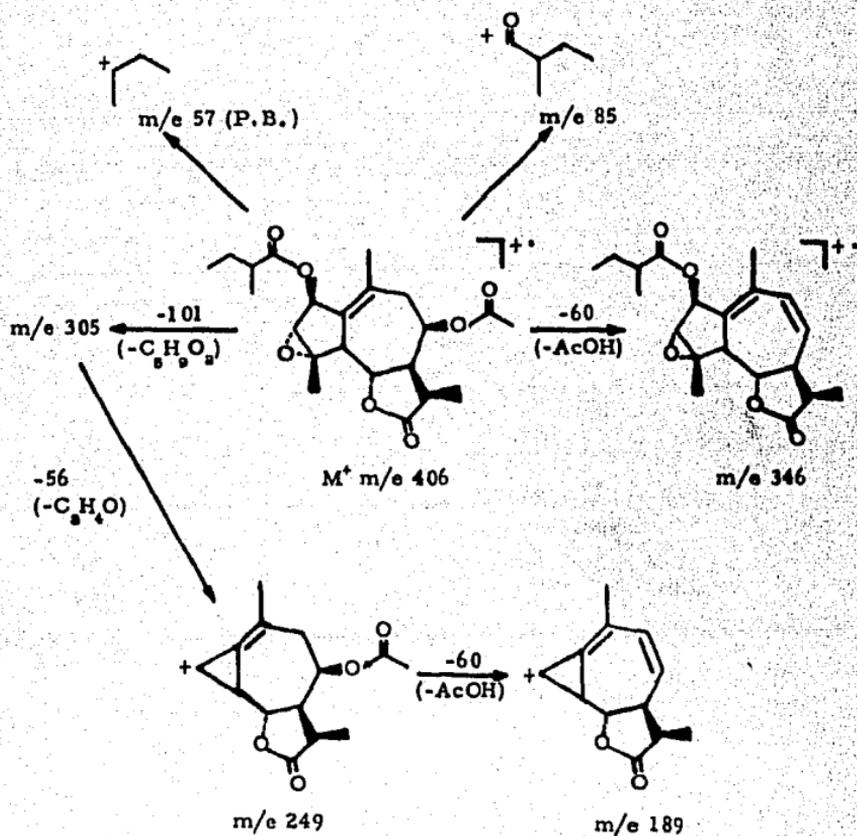
I



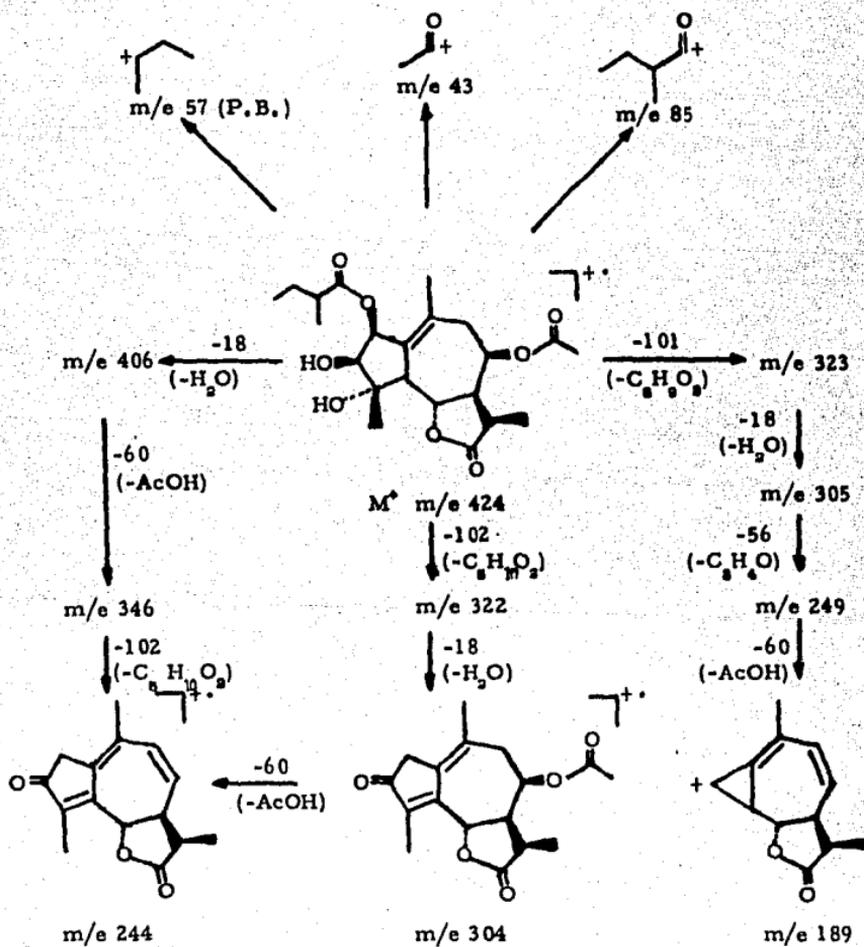
I-D



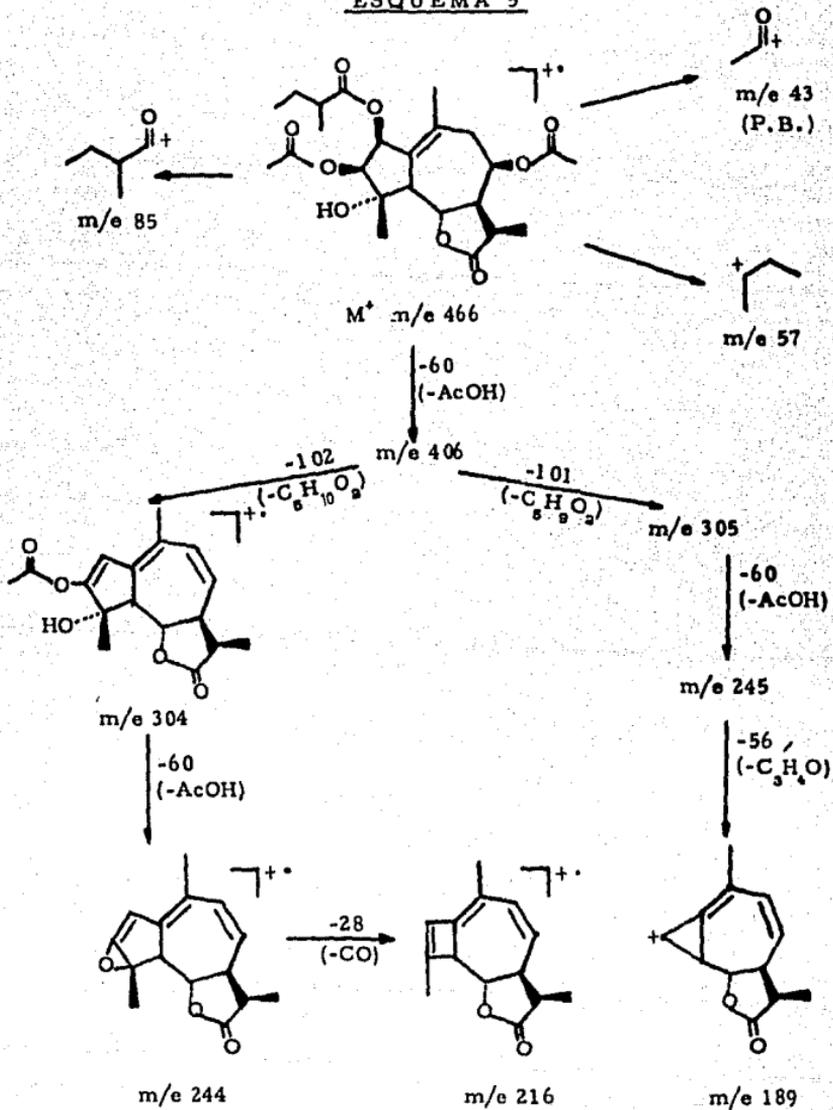
I-A

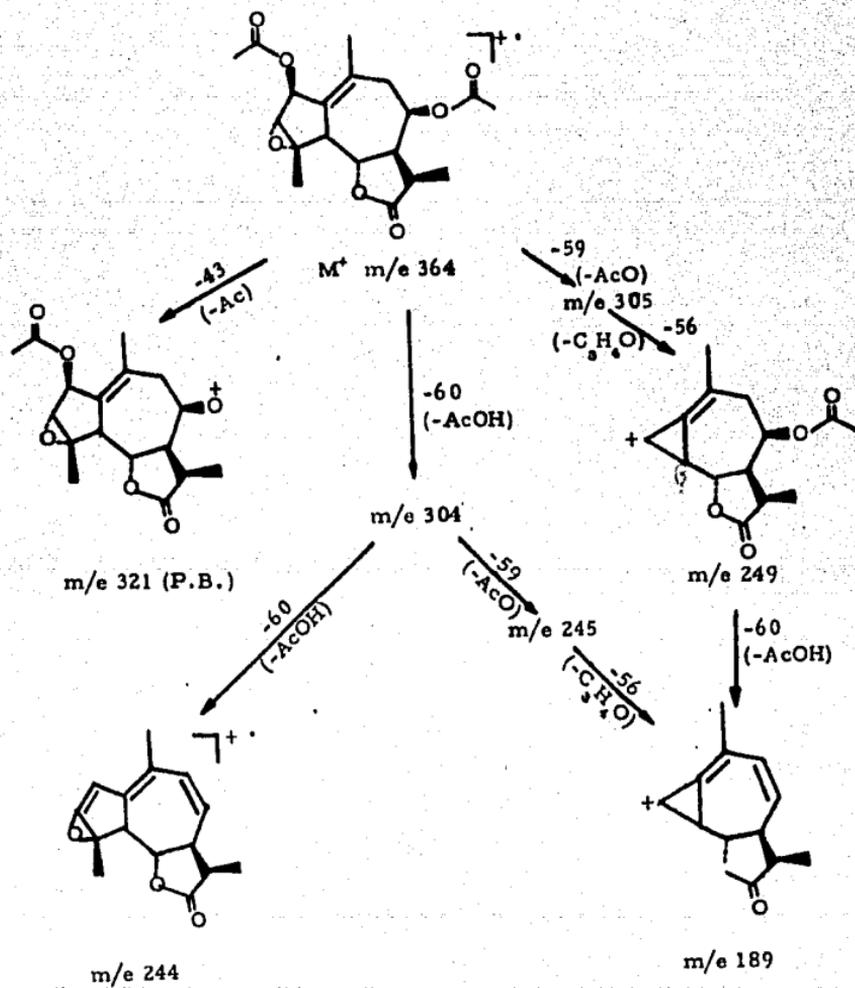
ESQUEMA 3

## ESQUEMA 4

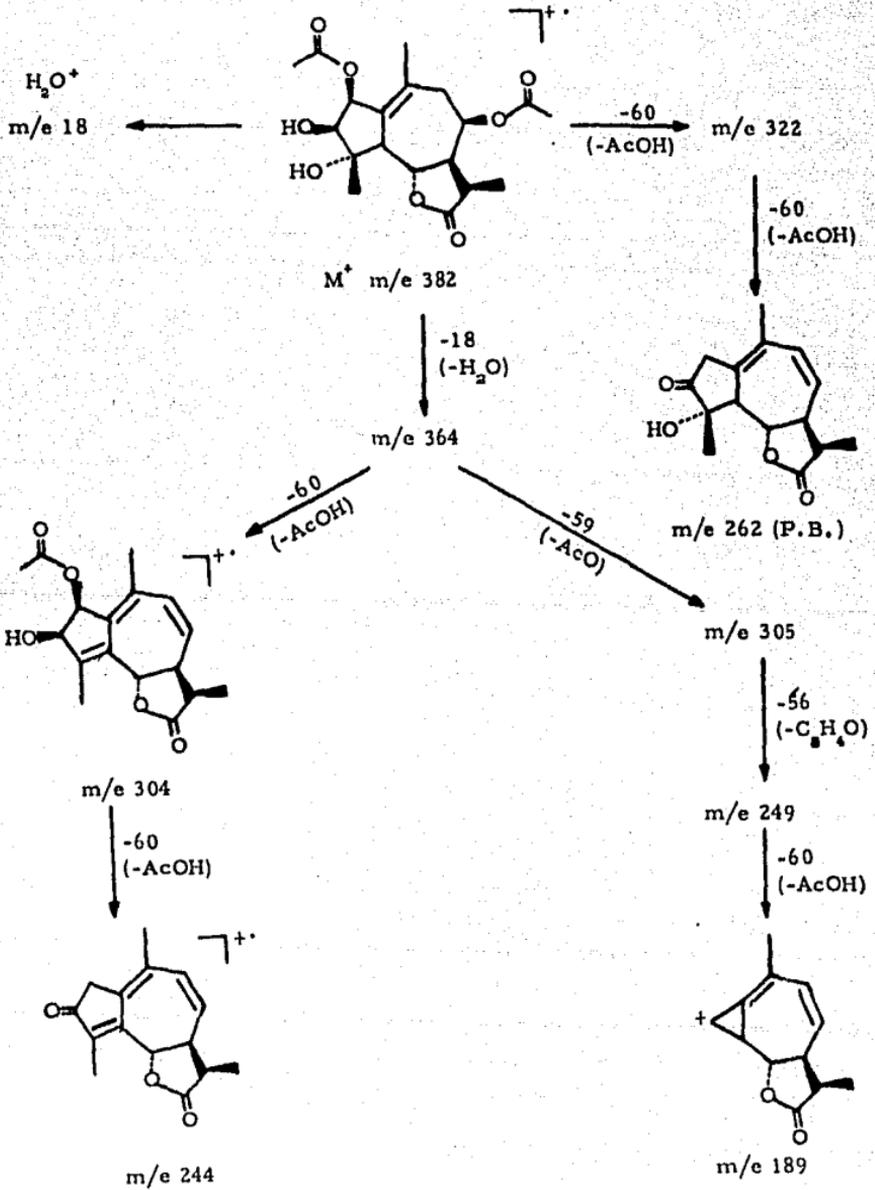


## ESQUEMA 5

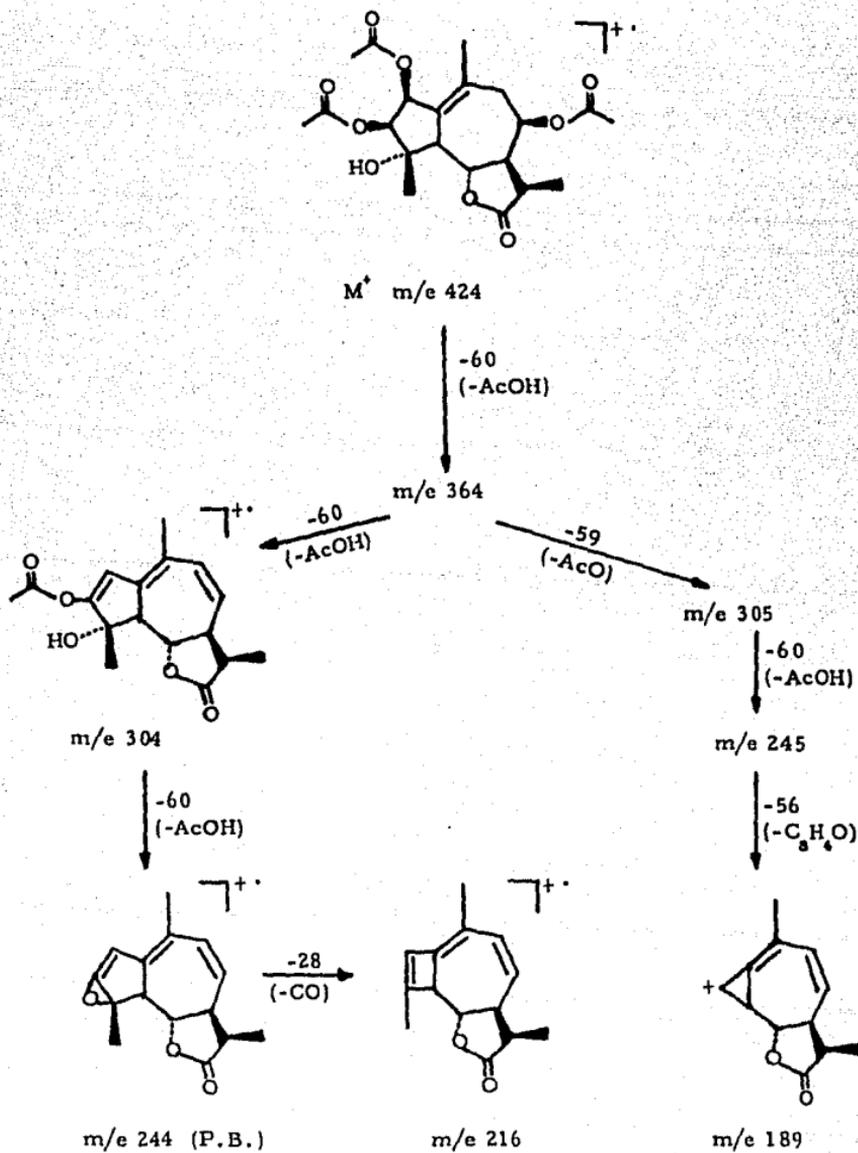


ESQUEMA 6

## ESQUEMA 7



## ESQUEMA 8



#### IV. - PARTE EXPERIMENTAL\*

La recolección de la Stevia serrata Robinson se efectuó en el mes de agosto de 1977, en el kilómetro 68 de la carretera México-Querétaro.

La planta fue picada y secada, obteniéndose 8 kg en peso seco. En esta forma se sometió a un proceso de extracción con etanol a reflujo, por tres veces, durante un total de 20 horas. El extracto obtenido se concentró y trató con cloroformo y agua, usando embudo de separación, desechándose la fase acuosa. El extracto cloroformico se concentró, obteniéndose un peso de 405g. Este material se separó por medio de una extracción líquido-líquido con metanol y hexano, durante 20 horas, obteniéndose 100g de extracto hexánico y 305g de ex-

\* Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti y no están corregidos. Las cromatografías se efectuaron en sílica-gel 0.2-0.5 mm la pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió a base de cromatoplasmas de sílica-gel F-54, utilizando como reveladores: sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N. Los microanálisis fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania. Los espectros de UV se determinaron en etanol al 95% en un espectrofotómetro Perkin Elmer 202 y los espectros de IR en un espectrofotómetro de doble haz - Perkin-Elmer, Mod. 337, utilizando cloroformo como disolvente, KBr - si fue pastilla y nujol si fue en mull. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro de masas AEI-MS 30, a 75 ev. Los espectros de RMN se determinaron en los espectrómetros Varian A-60 y Varian HA-100. Los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametilsilano como referencia interna. La determinación de Rotación Óptica se realizó en un Polarímetro Digital Perkin-Elmer, Modelo 241.

tracto metanólico. Este último fue sometido a una extracción líquido-líquido, con acetato de etilo y agua durante 10 horas. El extracto orgánico obtenido se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, obteniéndose un peso de 156g. Este último material fue sometido a cromatografía en columna de sílice, empezando a eluir con benceno e incrementando la polaridad con acetato de etilo hasta 100% eluyendo finalmente, con metanol. De esta forma se obtuvieron 13 fracciones globales. La fracción VII, obtenida de la elución benceno-acetato de etilo 70:30, se recromatografió en columna de sílice, aislándose seis componentes de la planta, de los cuales, dos se purificaron por placa preparativa de sílice, usando sistemas de hexano-acetato de etilo, y se identificaron por análisis químico y espectroscópico, como Cristinina I y Cristinina III.

La Cristinina III, se aisló como un aceite denso (3.0g).

Análisis Elemental calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$  :

C, 65.01%; H, 7.44; O, 27.55 (99.99%)

Análisis Elemental encontrado: C, 64.55%; H, 7.42; O, 27.67 (99.64%)

$[\alpha]_D = +28.3^\circ$ . Espectroscopía: I.R. (Espectro 1):  $2950\text{ cm}^{-1}$  y  $2920\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{CH}_3$  y  $\text{C}-\text{CH}_2-$ );  $1785\text{ cm}^{-1}$  (grupo lactona);  $1740\text{ cm}^{-1}$  (grupo acetato e isovalerato);  $1000\text{ cm}^{-1}$  (grupo epóxido). RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 2): 5.82 ppm (m,  $\text{H}_2$ ); 5.31 ppm (d,  $\text{H}_8$ ); 4.32 ppm (t,  $\text{H}_9$ ); 3.21 ppm (d,  $\text{H}_3$ ); 2.02 ppm (s, OAc); 1.63 ppm (s,  $\text{Me}_{14}$ ; s,  $\text{Me}_{18}$ ). Masas (Espectro 3):  $\text{M}^+$  m/e 406; pico base m/e 57 ( $\text{C}_4\text{H}_9$ ). U.V. (Espectro 4):

$\lambda_{\text{MAX}}/\text{EtOH} = 205\text{ nm}$  ( $\epsilon = 9230$ ).

Durante la purificación de esta muestra, se efectuó una cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria el Tonsil - Optimum Extra y como fase móvil inicial, benceno, requiriendo el empleo de presión reducida, para lograr una elución rápida, lo que ocasionó el rompimiento del empacado de la columna. Por esto, la muestra se extrajo con metanol y por cromatografía en capa fina se observó que aparecía un producto de reacción de mayor polaridad. Así, una pequeña muestra de la Cristinina III, se puso a reaccionar con el tonsil, y al cabo de tres horas se observó un producto de reacción. Esta operación se realizó nuevamente, utilizando mayor cantidad de Cristinina III.

La Cristinina III (185 mg), se disolvió en 20 ml de benceno, se agregaron 7g de Tonsil Optimum Extra y se agitó a temperatura ambiente 110 horas, obteniéndose 110 mg del diol III-D, para un rendimiento del 58% del material puro, obteniéndose además, material recuperado de la muestra III. Con el objeto de hacer reproducible la reacción, ésta se repitió cuatro ocasiones más, variando levemente las condiciones (cantidad de tonsil y tiempo de reacción), obteniéndose los mismo resultados.

El producto III-D se obtuvo como un sólido cristalino - blanco al cristalizarlo de cloroformo-hexano; dió un punto de fusión de: 169-71°C (con descomposición).

Análisis Elemental calculado para  $C_{23}H_{32}O_8$  :

C, 62.26%; H, 7.54%; O, 30.18 (99.98%)

Análisis Elemental encontrado: C, 60.68%; H, 7.63; O, 29.72 (98.03%)

$[\alpha]_D = -56.96^\circ$ . Espectroscopía: I. R. (Espectro 5),  $3450\text{ cm}^{-1}$  (estiramiento O-H formando puentes de hidrógeno);  $1150\text{ cm}^{-1}$  (estiramiento C-O para grupo OH terciario);  $1090\text{ cm}^{-1}$  (estiramiento C-O para grupo O-H secundario);  $1775\text{ cm}^{-1}$  (lactona);  $1730\text{ cm}^{-1}$  (grupos acetato e isovalerato). RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 6), 3.16 ppm (s, OH); 5.92 ppm (m,  $\text{H}_2$ ); 4.71 ppm (t,  $\text{H}_8$ ); 3.94 ppm (d,  $\text{H}_3$ ); 1.65 ppm (s,  $\text{Me}_{12}$ ); 1.56 ppm (s,  $\text{Me}_{14}$ ). Masas (Espectro 7),  $M^+$  m/e 424; pico base m/e 57 ( $\text{C}_4\text{H}_9$ ). U. V. (Espectro 8),  $\lambda_{\text{MAX}}/\text{EtOH} = 213\text{ nm}$  ( $\epsilon = 4486$ ).

La acetilación de III-D (120 mg), se realizó con 5 ml de anhídrido acético y 0.6 ml de piridina a temperatura ambiente, durante 18 horas, extrayendo el producto con acetato de etilo, lavando con acetato de cobre y agua; se obtienen 126 mg de la muestra III-A, con un rendimiento del 96% del producto puro.

La muestra III-A se obtuvo como un sólido cristalino blanco al cristalizarlo de cloroformo-hexano; dió un punto de fusión de:  $165-67^\circ\text{C}$ .

Análisis Elemental calculado para:  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_9$

C, 61.80%; H, 7.29; O, 30.90 (99.99%)

Análisis Elemental encontrado: C, 61.67%; H, 7.27; O, 30.85 (99.79%)

$[\alpha]_D = -85.55^\circ$ . Espectroscopía: I. R. (Espectro 9),  $3450\text{ cm}^{-1}$  (OH);  $1148\text{ cm}^{-1}$  (C-O para grupo OH terciario);  $1770\text{ cm}^{-1}$  (lactona);  $1735\text{ cm}^{-1}$  (grupos acetato e isovalerato). RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 10), 2.56 ppm

(s, OH); 2.07 ppm (s, OAc<sub>9</sub>); 2.06 ppm (s, OAc<sub>8</sub>); 5.27 ppm (d, H<sub>9</sub>).

Macas (Espectro 11), M<sup>+</sup> m/e 466; pico base m/e 43 (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O). U. V.

(Espectro 12), λ<sub>MAX</sub>/EtOH = 210 nm (ε = 6563).

La Cristinina I se aisló como un sólido cristalino blanco (800 mg), al cristalizarlo de acetona-éter isopropílico; dió un punto de fusión de 155-56°C.

Análisis Elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>

C, 62.62%; H, 6.64; O, 30.76 (100.02%)

Análisis Elemental encontrado: C, 62.54%; H, 6.61; O, 30.47 (99.62%)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +19.72°. Espectroscopía: I. R. (Espectro 13), 2970 cm<sup>-1</sup> y 2930 cm<sup>-1</sup> (estiramiento asimétrico para C-CH<sub>3</sub> y C-CH<sub>2</sub>-); 1775 cm<sup>-1</sup> (lactona); 1735 cm<sup>-1</sup> (acetato); 1000 cm<sup>-1</sup> (grupo epóxido). RMN-<sup>1</sup>H (Espectro 14), 5.78 ppm (m, H<sub>2</sub>); 5.23 ppm (d, H<sub>9</sub>); 4.30 ppm (t, H<sub>8</sub>); 3.64 -

ppm (d,  $H_2$ ); 2.08 ppm (s,  $OAc_2$ ); 2.00 ppm (s,  $OAc_2$ ); 1.60 ppm (s,  $Me_{14}$ ; s,  $Me_{15}$ ). Masas (Espectro 15),  $M^+$  m/e 364; pico base m/e 321 ( $M^+-Ac$ ). U.V. (Espectro 16),  $\lambda_{MAX}/EtOH = 215 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 2270$ ).

La muestra I (150 mg), se disolvió en 20 ml de benceno a gregándole 5g de Tonsil Optimum Extra, agitando a temperatura ambiente, durante 70 horas. Se obtuvieron 90 mg del producto puro I-D. Con el objeto de hacer reproducible la reacción, se repitió tres veces más, variando condiciones (cantidad de tonsil y tiempo de reacción), obteniéndose los mismos resultados, para un rendimiento del 57%. Se obtiene además, producto recuperado de la muestra I.

El producto I-D se obtuvo como un sólido cristalino blanco al cristalizarlo de acetona-hexano; dió un punto de fusión de 199-200°C (con descomposición).

Análisis Elemental calculado para  $C_{19}H_{28}O_9$

C, 59.74%; H, 6.86; O, 33.50 (100.10%)

Análisis Elemental encontrado: C, 59.36%; H, 6.89; O, 33.43 (99.68%)

$[\alpha]_D^{20} = -77.27^\circ$ . Espectroscopía: I.R. (Espectro 17), 3450  $cm^{-1}$  (estiramiento O-H formando puentes de hidrógeno); 1140  $cm^{-1}$  (estiramiento C-O para grupo OH terciario); 1085  $cm^{-1}$  (estiramiento C-O para grupo OH secundario); 1770  $cm^{-1}$  (lactona); 1735  $cm^{-1}$  (acetato). RMN- $^1H$  (Espectro 18), 2.75 ppm (s, OH); 5.95 ppm (m,  $H_2$ ); 5.27 ppm (d,  $H_3$ ); 4.70 ppm (t,  $H_4$ ); 3.95 ppm (d,  $H_5$ ); 1.65 ppm (s,  $Me_{15}$ ); 1.57 ppm (s,  $Me_{14}$ ). Masas (Espectro 19)  $M^+$  m/e 382; pico base m/e 262 ( $M^+$

-AcOH-AcOH). U.V. (Espectro 20),  $\lambda_{\text{MAX}}/\text{EtOH} = 212 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 4976$ ).

La acetilación de 1-D (118 mg) se efectuó con 5 ml de anhídrido acético y 0.6 ml de piridina, durante 18 horas, a temperatura ambiente, extrayendo el producto con acetato de etilo, lavando con acetato de cobre y agua. Se obtuvieron 128 mg de la muestra I-A, con un rendimiento del 98% del producto puro.

La muestra I-A se obtuvo como un sólido cristalino blanco al cristalizarlo de cloroformo-éter isopropílico; tiene un punto de fusión de 235-38°C.

Análisis Elemental calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_9$

C, 59.43%; H, 6.60; O, 33.96 (99.99%)

Análisis Elemental encontrado: C, 59.47%; H, 6.59; O, 33.84 (99.90%)

$[\alpha]_D = -118.86^\circ$ . Espectroscopía: I.R. (Espectro 21),  $3460 \text{ cm}^{-1}$  (estiramiento O-H);  $1775 \text{ cm}^{-1}$  (lactona);  $1740 \text{ cm}^{-1}$  (acetato);  $1140 \text{ cm}^{-1}$  (estiramiento C-O para grupo OH terciario). RMN  $^{-1}\text{H}$  (Espectro 22), 2.71 ppm (s, OH); 6.15 ppm (m,  $\text{H}_2$ ); 5.31 ppm (d,  $\text{H}_3$ ); 4.76 ppm (t,  $\text{H}_4$ ); 5.18 ppm (d,  $\text{H}_5$ ); 2.08 ppm (s,  $\text{OAc}_6$ ); 2.06 ppm (s,  $\text{OAc}_7$ ); 2.00 ppm (s,  $\text{OAc}_8$ ). Masas (Espectro 23),  $\text{M}^+$  m/e 424; pico base m/e 244 ( $\text{M}^+$ -AcOH-AcOH-AcOH). U.V. (Espectro 24),  $\lambda_{\text{MAX}}/\text{EtOH} = 210 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 6228$ ).

## V.- CONCLUSIONES

- 1.- De la Stevia serrata Robinson, se aislaron los componentes químicos: Cristinina I y Cristinina III, aislados anteriormente de la Stevia serrata Cav. La presencia de estos compuestos en ambas variedades, muestra una relación quimiotaxonomica entre ellas.
- 2.- Las reacciones en fase heterogénea de la Cristinina I y Cristinina III con TONSIL bajo condiciones suaves, produce la apertura del grupo epóxido para producir el diol en ambos compuestos, con buenos rendimientos.
- 3.- El Tonsil Optimum Extra, agente decolorante y purificador de aceites, grasas y otros compuestos orgánicos, puede utilizarse como reactivo estereoespecífico (trans) y regioselectivo en la apertura de epóxidos, que no altera grupos lábiles como ésteres carboxílicos, grupos lactona y olefinas tetrasustituidas. Dadas las propiedades de la arcilla bentonítica, se abre un campo muy amplio de investigación, comparable con el realizado con la alúmina Woelm-200.
- 4.- Siendo el precio comercial del Tonsil Optimum Extra, de \$7.20 el kilogramo, y usando 5-7g por mmol de compuesto en cada opera-

ción, se obtiene un gasto de reactivo, de \$ 3.60 - \$ 5.04 por reacción; valor mucho más económico que si se utilizara alúmina - - - (\$6.70 - \$8.75 por reacción).

- 5.- La variación en las condiciones de reacción, temperatura principalmente, puede determinar un aumento en los rendimientos obtenidos y disminuir los tiempos de reacción.
- 6.- El uso del TONSIL como reactivo, en fase heterogénea, puede generar patentes, como en el caso de su empleo en cromatografía en columna.

VI.- BIBLIOGRAFIA

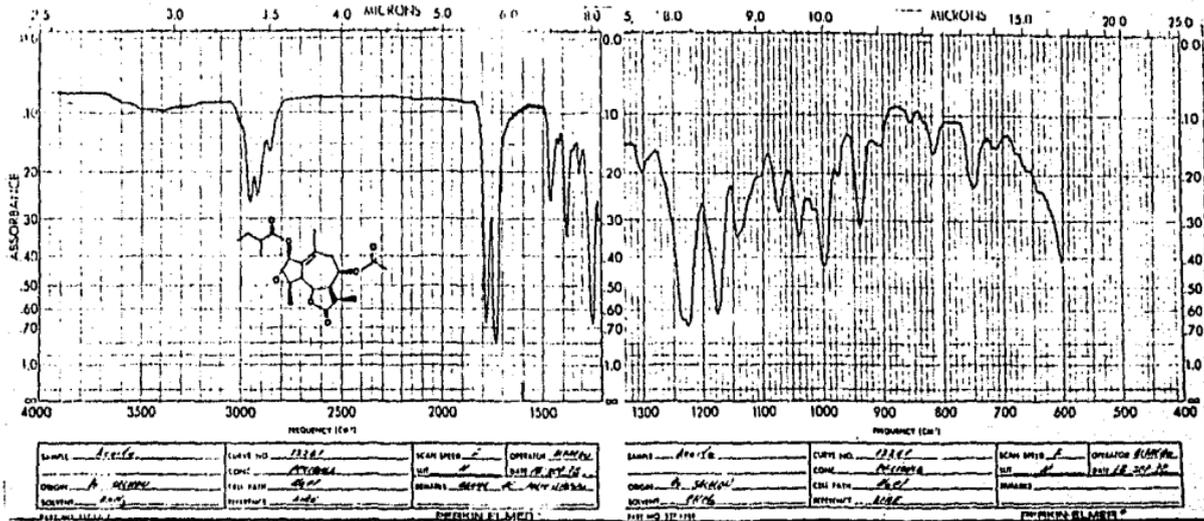
- 1.- Matuda, Eizi  
Boletín de la Sociedad Botánica de México, No.23, 55-83.
- 2.- Hendrickson, J.  
"The Molecules of Nature",  
W.A. Benjamin, Inc., Massachusetts, 1973.
- 3.- Fischer, N.; Wiley, R.; Perry, D.  
Rev. Lat. Quím., 7, 87 (1976).
- 4.- Rodríguez, E.; Towers, G.; Mitchell, J.  
Phytochemistry, 15, 1573 (1976).
- 5.- Fischer, N.  
Rev. Lat. Quím., 9, 41 (1978).
- 6.- Romo de Vivar, A.  
Rev. Lat. Quím., 8, 63 (1977).
- 7.- Romo de Vivar, A.  
"Fronteras de la Investigación en la Química de  
Productos Naturales". Curso,  
COFAA, IPN. México, D.F., 1979.
- 8.- González, A.; Bermejo, J.; Massanet, G.  
Rev. Lat. Quím., 8, 176 (1977).
- 9.- Rodríguez, E.  
Rev. Lat. Quím., 8, 56 (1977).
- 10.- Romo de Vivar, A.; Romo, J.  
Bol. Inst. Quím., UNAM, XIII, 29 (1961),  
JACS, 83, 2326 (1961).

- 11.- Dutta, C.P.; Ray, L.P.; Roy, D.N.  
Phytochemistry, 11, 2267 (1972).
- 12.- Geissman, T.A.; Atala, S.  
Phytochemistry, 10, 1075 (1971).
- 13.- Herz, W.; Rohde, W.; Rabindran, K.;  
Jayaraman, P.; Viswanathan, N.  
JACS, 84, 3857 (1962).
- 14.- Herz, W.; Romo de Vivar, A.; Romo, J.; Viswanathan, N.  
JACS, 85, 19 (1963).
- 15.- Ríos, T.; Romo de Vivar, A.; Romo, J.  
Tetrahedron, 23, 4265 (1967).
- 16.- Salmón, M.; Díaz, E.; Ortega, A.  
Journal of Organic Chemistry, 38, 1759 (1973).
- 17.- Salmón, M.; Díaz, E.; Ortega, A.  
Rev. Lat. Quím., 8, 172 (1977).
- 18.- Salmón, M.; Ortega, A.; Díaz, E.  
Rev. Lat. Quím., 6, 45 (1975).
- 19.- Kohda, H.; Yamazaki, K.; Tanaka, O.  
Phytochemistry, 15, 846 (1976).
- 20.- Domínguez, X.; González, A.; Zamudio, M.; Garza, A.  
Phytochemistry, 13, 2001 (1974).
- 21.- Bohlmann, F.; Zdero, Ch.; Schöneweiss, S.  
Chem. Ber., 109, 3366 (1976).
- 22.- Bohlmann, F.; Zdero, Ch., Grenz, M.  
Chem. Ber., 110, 1034 (1977).
- 23.- Martínez, R.  
"Stevensol, metabolito secundario aislado de -

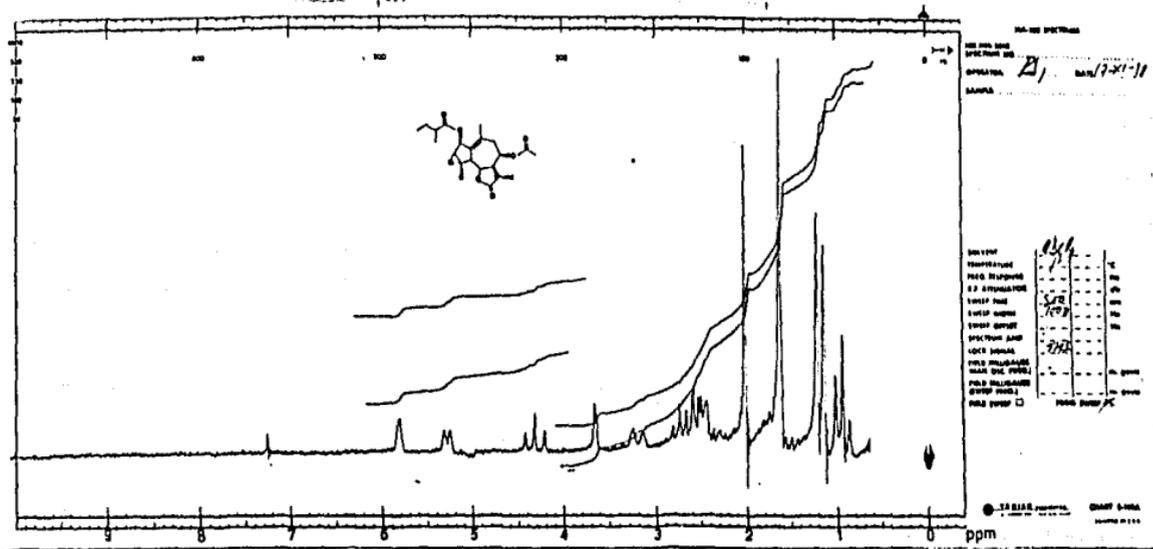
- Stevia nelsonii Robinson",  
Tesis de Maestría, UNAM, (1977).
- 24.- Kohda, H.; Tanaka, O.; Nishi, K.  
Chem., Pharm. Bull, 24, 1040 (1977).
- 25.- García, C. L.  
"Estudio Fitoquímico de Stevia salicifolia Cav., variedad  
Typica Robinson y variedad Salicifolia",  
Tesis de Licenciatura, UNAM, (1978).
- 26.- Kaneda, N.; Kohda, H.; Yamazaki, K.;  
Tanaka, O; Nishi, K.  
Chem. Pharm. Bull., 26, 2266 (1978).
- 27.- Wood, H.; Allerton, R.; Diehl, H.; Fletcher, H.  
Journal of Organic Chemistry, 20, 875 (1955).
- 28.- Kohda, H.; Kasai, R.; Yamazaki, K.;  
Murakami, K.; Tanaka, O.  
Phytochemistry, 15, 981 (1976).
- 29.- Sakamoto, I.; Yamazaki, K.; Taraka, O.  
Chem. Pharm. Bull., 25, 3437 (1977).
- 30.- Matsumi, S.  
Chem. Abstr., 81, 150346d (1974).
- 31.- Morita, T.; Morita, E.; Fujita, I.  
Chem. Abstr., 87, 132256t (1977).
- 32.- Sakamoto, I.; Kohda, H.; Murakami, K.; Tanaka, O.  
Chem. Abstr., 84, 101729j (1976).
- 33.- Mitsuhashi, H.; Veno, J.; Sumita, T.  
Chem. Abstr., 84, 86764w (1976).
- 34.- Akashi, H.; Yokoyama, Y.; Osada, M.

- Chem. Abstr., 83, 5377b (1975).
- 35.- Akashi, H.; Yokoyama, Y.  
Chem. Abstr., 84, 42114e (1976).
- 36.- Strobach, D.R.; Boswell, G.A.  
Journal of Organic Chemistry, 36, 818 (1971).
- 37.- Posner, G.; Rogers, D.  
JACS, 99, 8208 (1977).
- 38.- Posner, G.H.; Rogers, D.  
JACS, 99, 8214 (1977).
- 39.- Posner, G.H.; Gurría, G.; Babiak, K.  
Journal of Organic Chemistry, 42, 3173 (1977).
- 40.- Posner, G.H.; Perfetti, R.; Runquist, A.  
Tetrahedron Letters, 39, 3499 (1976).
- 41.- Posner, G.H.; Runquist, A.; Chapdelaine, M.  
Journal of Organic Chemistry, 42, 1202 (1977).
- 42.- Posner, G.H.; Rogers, D.; Kinzig, Ch.; Gurría, G.  
Tetrahedron Letters, 42, 3597 (1975).
- 43.- Posner, G.H.; Runquist, A.  
Tetrahedron Letters, 42, 3601 (1975).
- 44.- Posner, G.H.  
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 17, 487 (1978).
- 45.- "Tierras decolorantes superactivas",  
Tonsil Mexicana, S.A., de C.V., Puebla, Méx.
- 46.- "Especificaciones Productos Tonsil",  
Química SUMEX, S.A. de C.V., Méx., D.F., 1979.

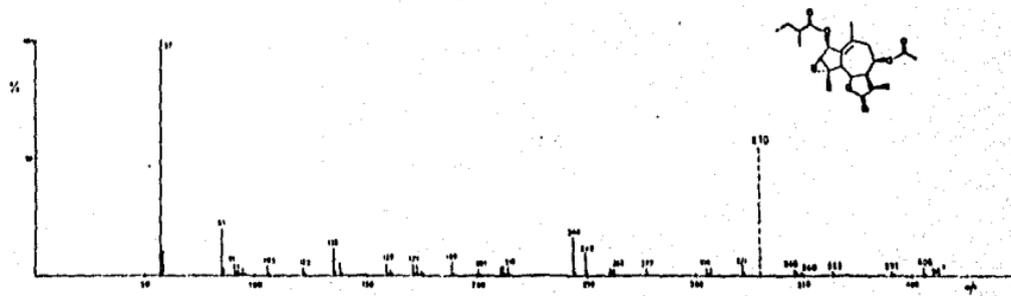
- 47.- "Condiciones de blanqueo para aceites, grasas y parafinas",  
Química SUMEX, S.A. de C.V.,  
Méx., D.F., 1979.
- 48.- Cortés, E.; Miranda, R.; Romo, J.  
Rev. Lat. Quím., 8, 39 (1977).
- 49.- Cortés, E.; Romero, M.; Romo, J.  
Rev. Lat. Quím., 8, 166 (1977).
- 50.- Silverstein, R.; Bassler, C.; Morrill, T.;  
"Spectrometric Identification of Organic Compounds",  
3rd. Edition,  
John Wiley & Sons, Inc.,  
New York, 1974.



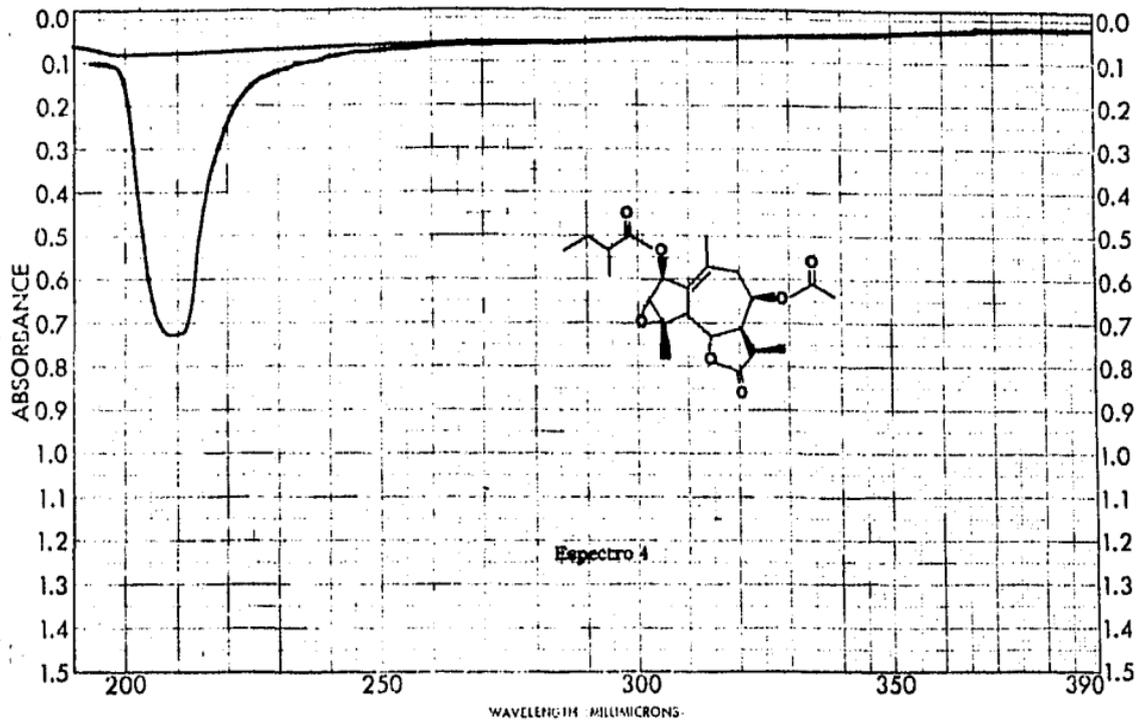
Espectro 1



Espectro 2



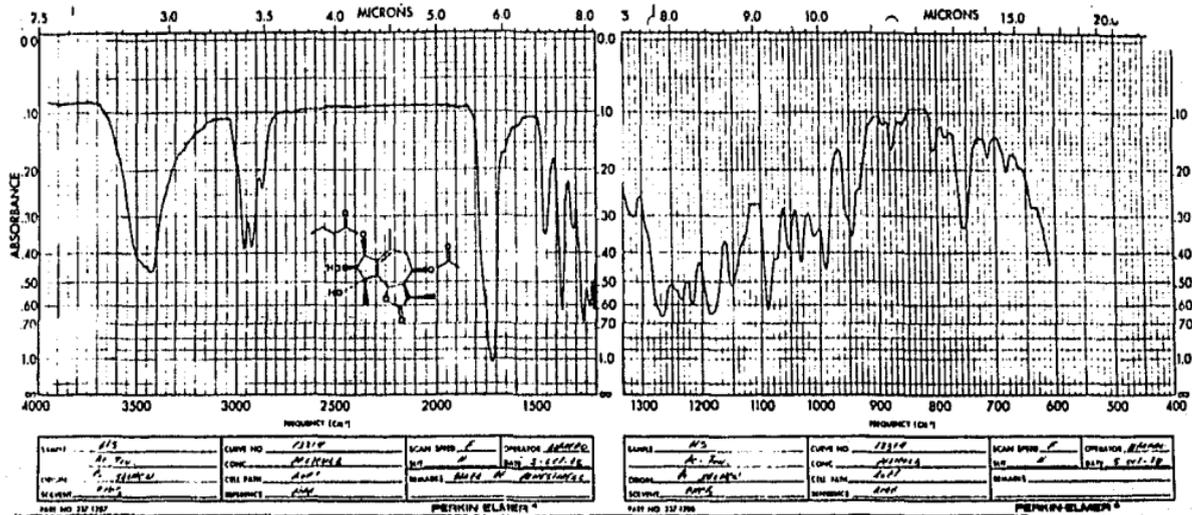
Espectro 3



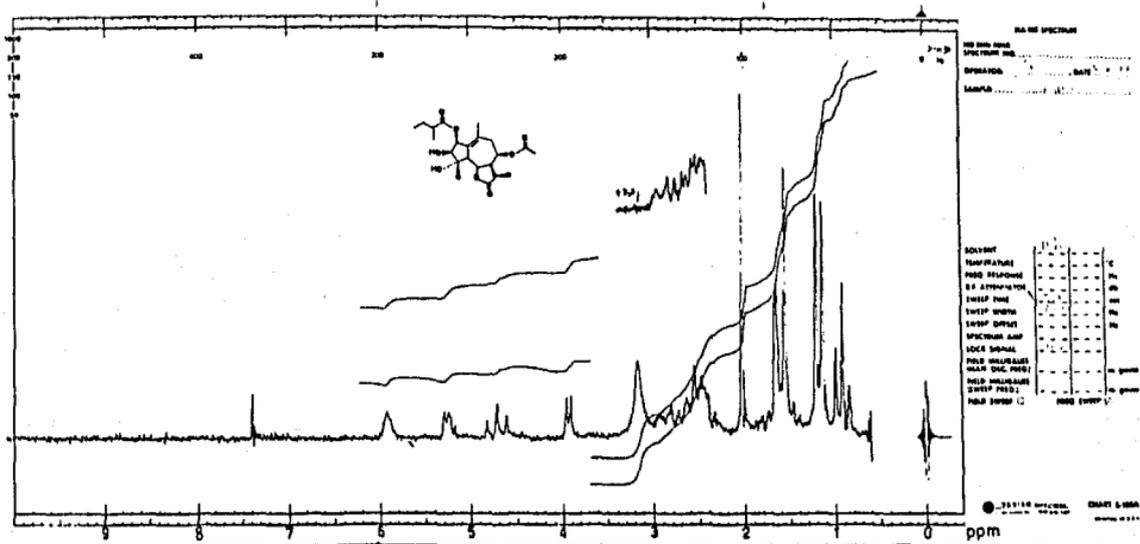
SAMPLE	ACEITE	CURVE NO.	5767	SCAN SPEED	1000	OPERATOR	ALFARO
ORIGIN	Dr. SALMON	CONC.	3.5mg/10ml	SLIT	25μ	DATE	18-SEP-78
SOLVENT	Etolol	CELL PATH	0.4470	REMARKS	Divicion 0.7ml/5ml		
		REFERENCE	Etolol		To, RAPIDO		

PART NO. 202-15111

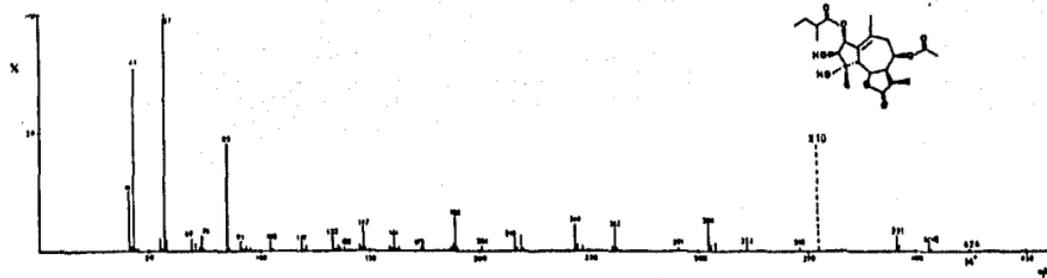
PERKIN-ELMER



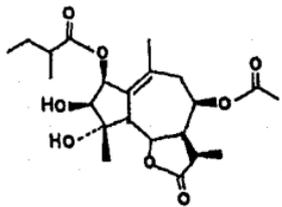
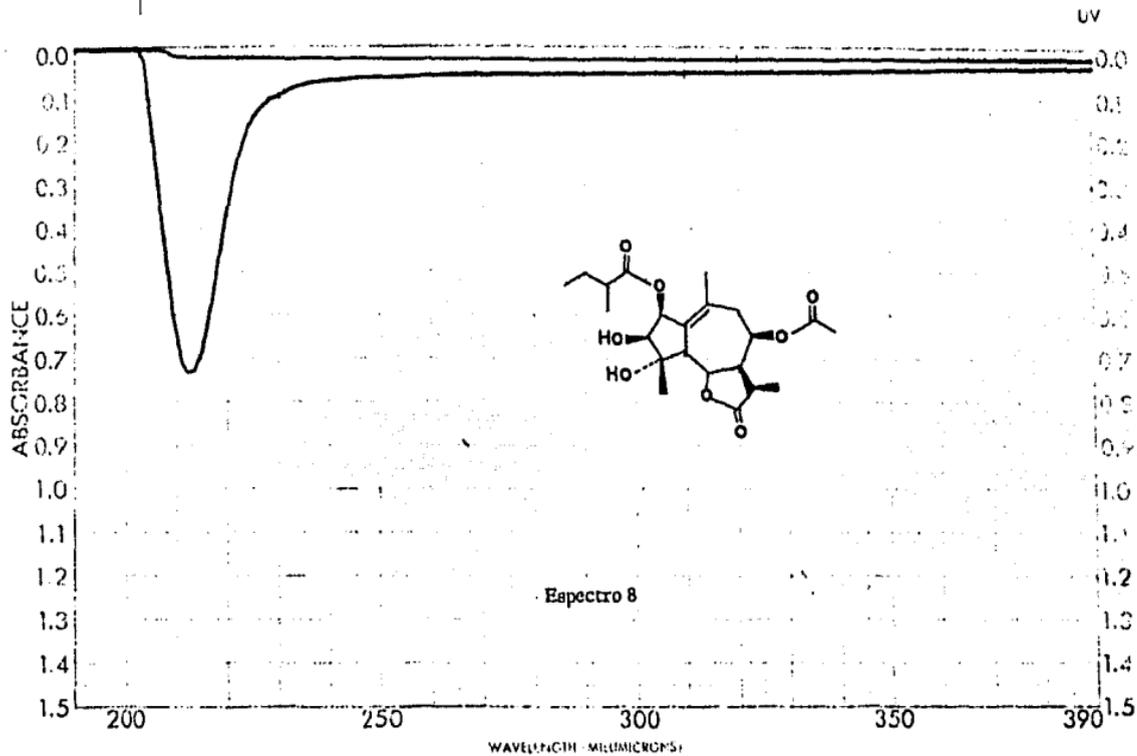
Espectro 5



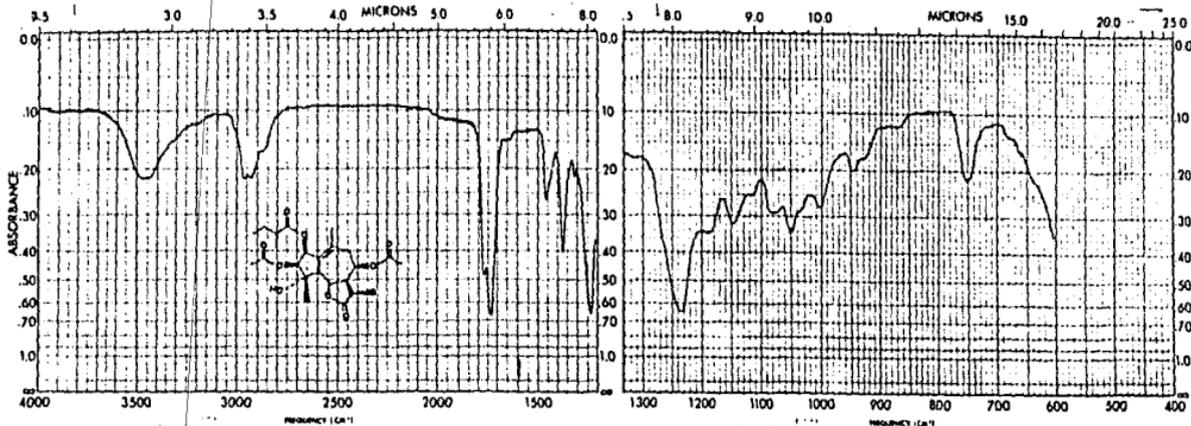
Espectro 6



Espectro 7



SAMPLE	MSL	CURVE NO.	3710	SCAN SPEED	1000	OPERATOR	ALVARO
ORIGIN	A. SERRA	CONC.	2.0 mg/ml	SLIT	25 mic	DATE	12-JAN-79
SOLVENT	EtOH	CELL PATH	QUARTZ	REMARKS	WAVELENGTH: 6.5 cm/1000 I <sub>0</sub> 10000		



SAMPLE <u>Ac 6/6</u>	CURVE NO. <u>1112</u>	SCAN SPEED <u>F</u>	OPERATOR <u>ALLEN</u>
NO. <u>436</u>	COND. <u>PERMAN</u>	NO. <u>4</u>	DATE <u>24 Nov 58</u>
SOURCE <u>D₂ SALINE</u>	CELL PATH <u>NaCl</u>	REMARKS <u>Ac 6/6</u>	
SCHEM. <u>1082</u>	APPROVED <u>ALLEN</u>		

PART NO 517 1217

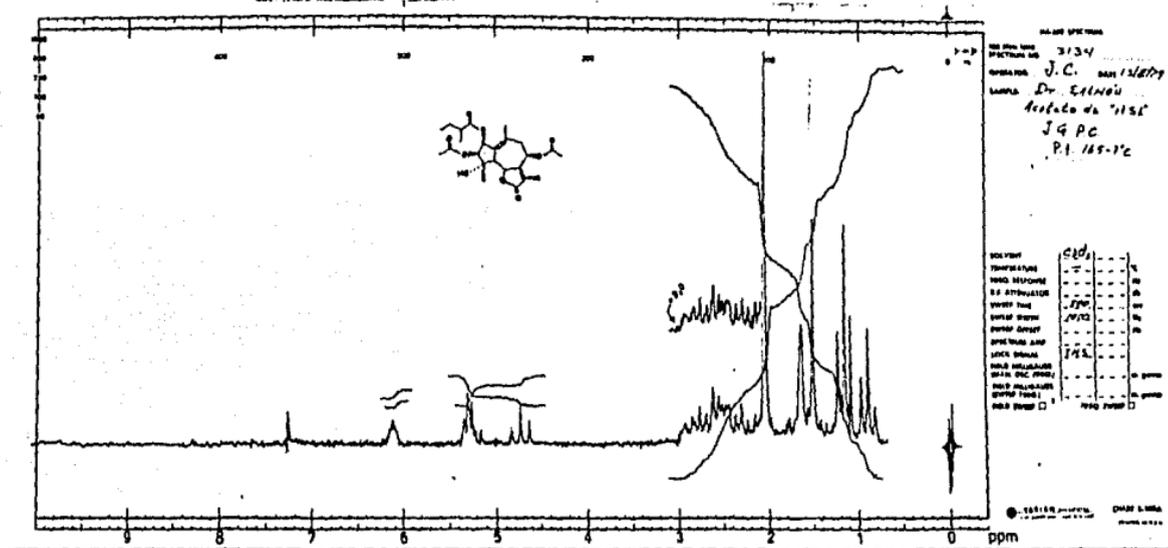
PERKIN ELMER 5

SAMPLE <u>Ac 6/6</u>	CURVE NO. <u>1133</u>	SCAN SPEED <u>F</u>	OPERATOR <u>ALLEN</u>
NO. <u>436</u>	COND. <u>PERMAN</u>	NO. <u>4</u>	DATE <u>24 Nov 58</u>
SOURCE <u>D₂ SALINE</u>	CELL PATH <u>NaCl</u>	REMARKS <u>Ac 6/6</u>	
SCHEM. <u>1082</u>	APPROVED <u>ALLEN</u>		

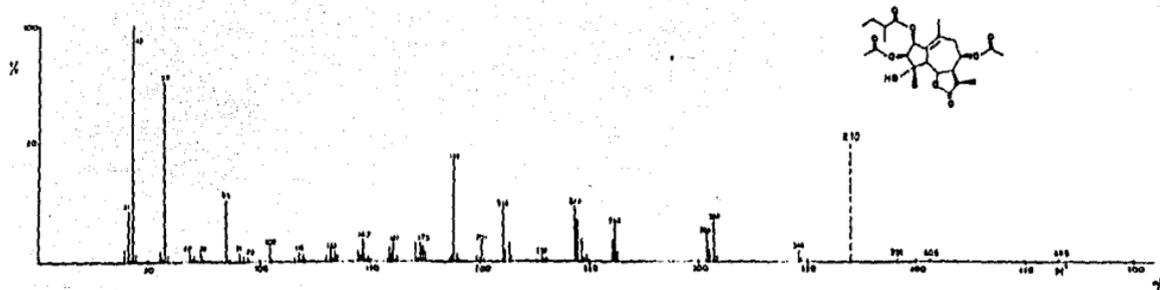
PART NO 517 1218

PERKIN ELMER 5

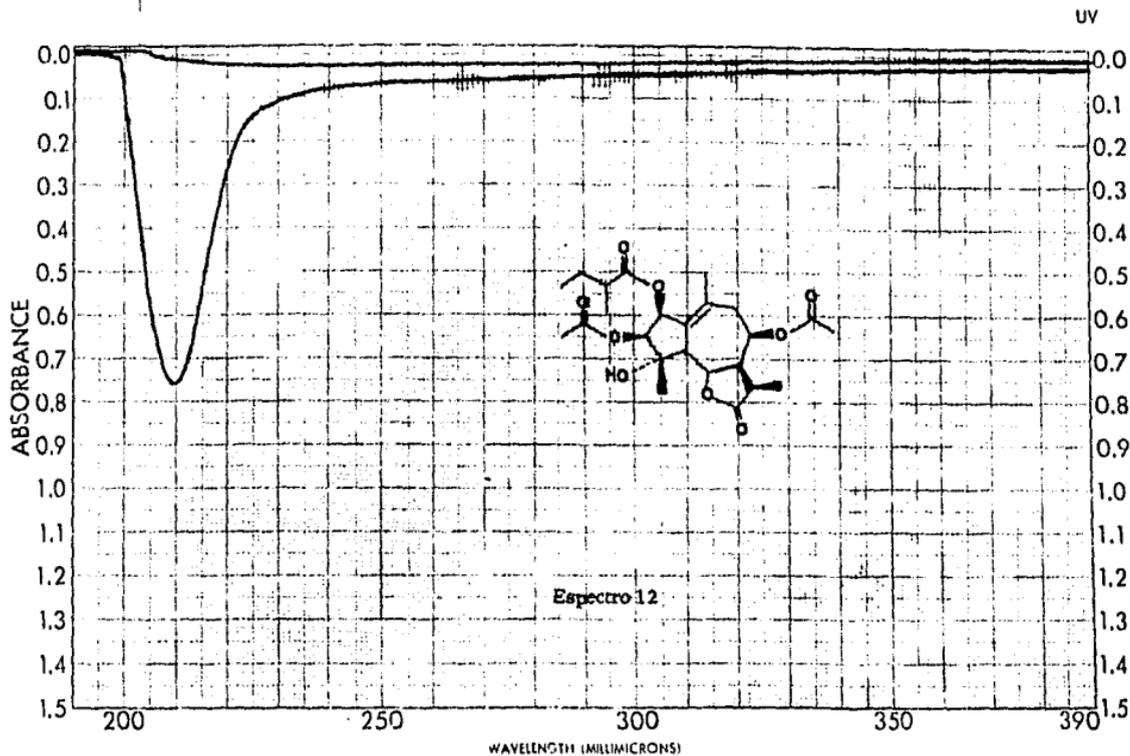
Espectro 9



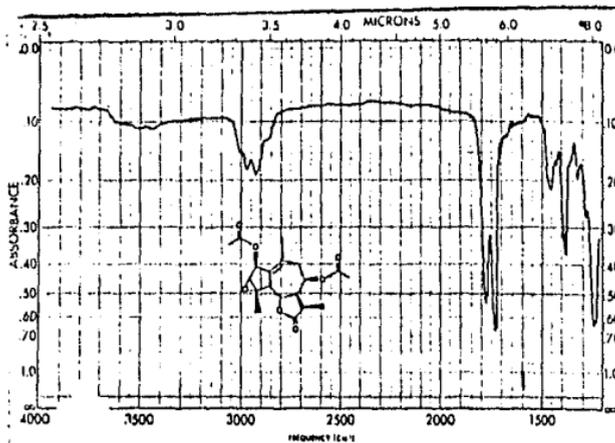
Espectro 10



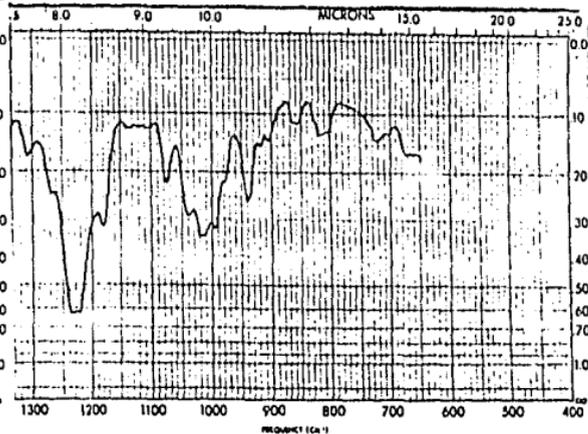
Espectro 11



SAMPLE <i>Acetato ASL</i>	CURVE NO. <i>5944</i>	SCAN SPEED <i>S</i>	OPERATOR <i>ALBERTO</i>
ORIGIN <i>P. SHAW</i>	CONC. <i>0.27 mg/ml</i>	SLIT <i>25 μ</i>	DATE <i>2-8-60-79</i>
SOLVENT <i>EtOH</i>	CELL PATH <i>0.01170 cm</i>	REMARKS <i>INSTRON: 1.0 ml / 5 ml</i>	<i>To RAPID</i>
REFERENCE <i>EtOH</i>			



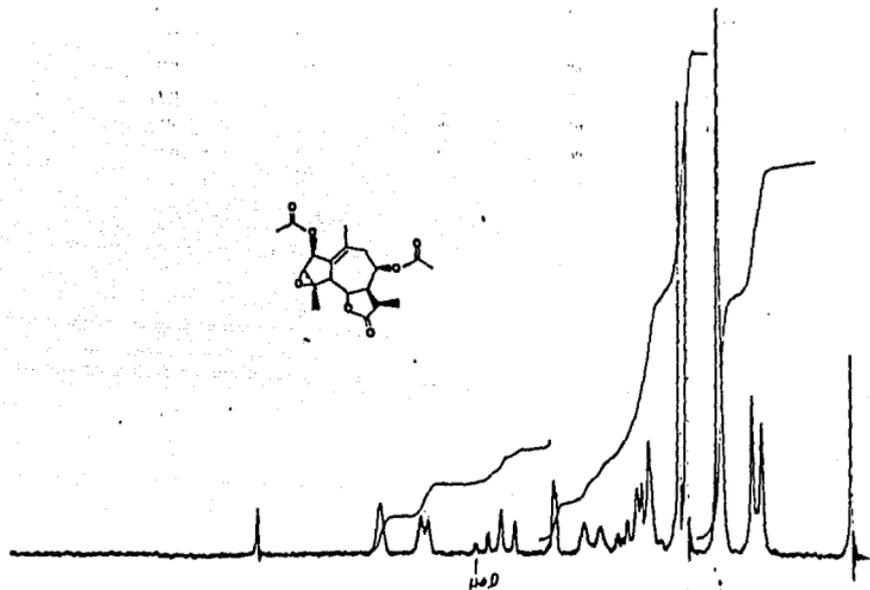
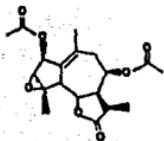
LABS: <u>PERKIN-ELMER - CORP.</u>	CUSTOMER NO: <u>11847</u>	SCALE SPEED: <u>f</u>	OPERATOR: <u>SP/112</u>
INSTR: <u>IRP-C</u>	LENS: <u>GERMANY</u>	NO: <u>11</u>	DATE: <u>22-June-58</u>
OPCM: <u>DR. SALAMON</u>	CELL PATH: <u>NaCl</u>	REMARKS:	
SOLVENT: <u>CCl₄</u>	REFERENCE: <u>DMG</u>		



LABS: <u>PERKIN-ELMER - CORP.</u>	CUSTOMER NO: <u>11847</u>	SCALE SPEED: <u>f</u>	OPERATOR: <u>SP/112</u>
INSTR: <u>IRP-C</u>	LENS: <u>GERMANY</u>	NO: <u>11</u>	DATE: <u>22-June-58</u>
OPCM: <u>DR. SALAMON</u>	CELL PATH: <u>NaCl</u>	REMARKS:	
SOLVENT: <u>CCl₄</u>	REFERENCE: <u>DMG</u>		

Espectro 13

1000  
 900  
 800  
 700  
 600  
 500  
 400  
 300  
 200  
 100  
 0



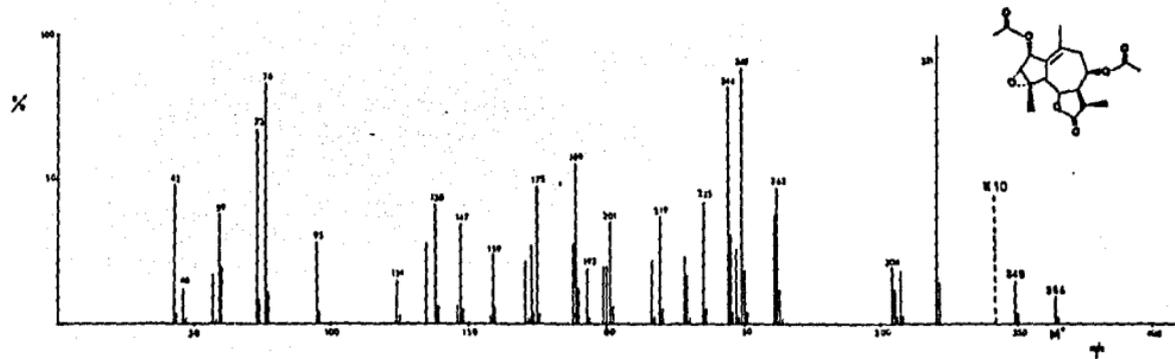
1000  
 900  
 800  
 700  
 600  
 500  
 400  
 300  
 200  
 100  
 0

ESPECTRO

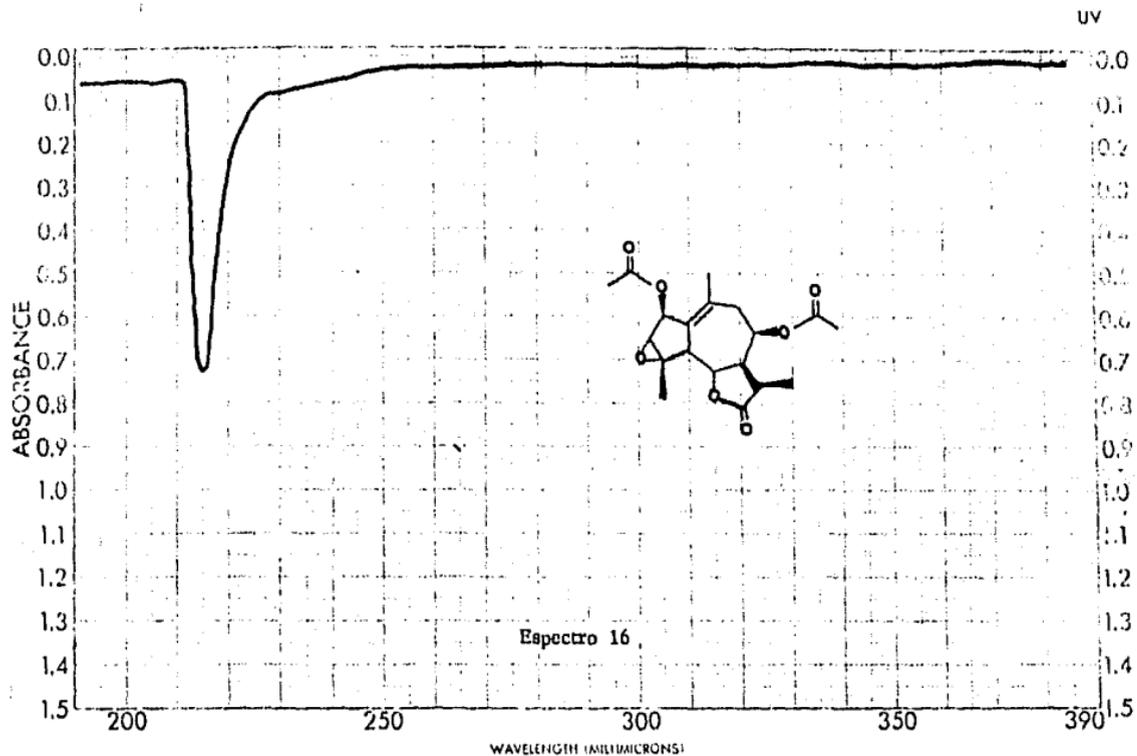
SPECIES / FILM 10 X 18  
 THICK 0.1  
 EXPOSURE 005  
 SPEED 5  
 NOTED GAIN 40  
 EXPOSURE 0

*Stenis Santa Robinson*  
*Chile, Xileña 1 Goulton*  
 CDCG

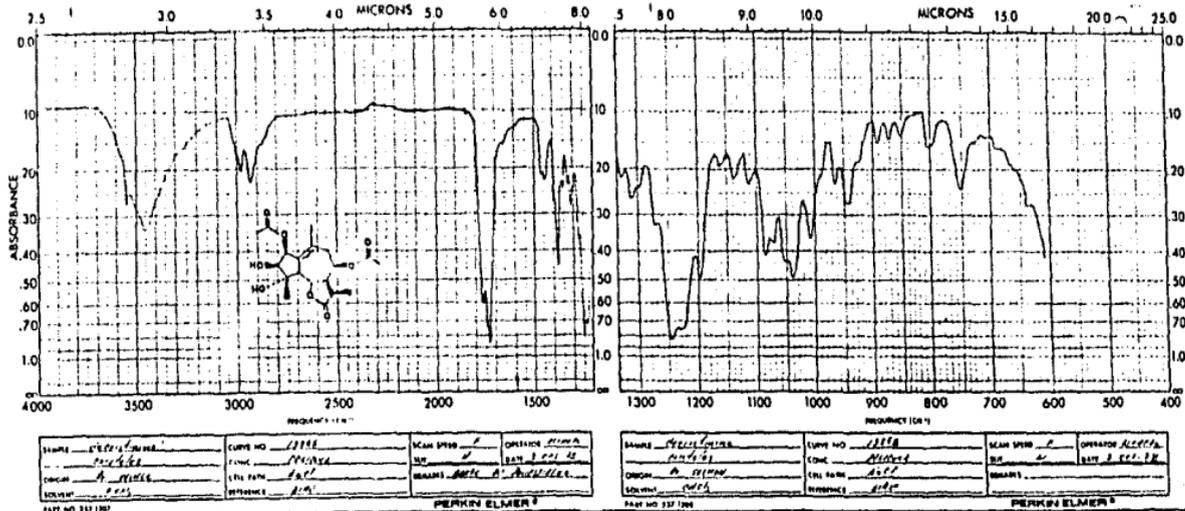
DATE 26/6/55  
 TIME 10:45



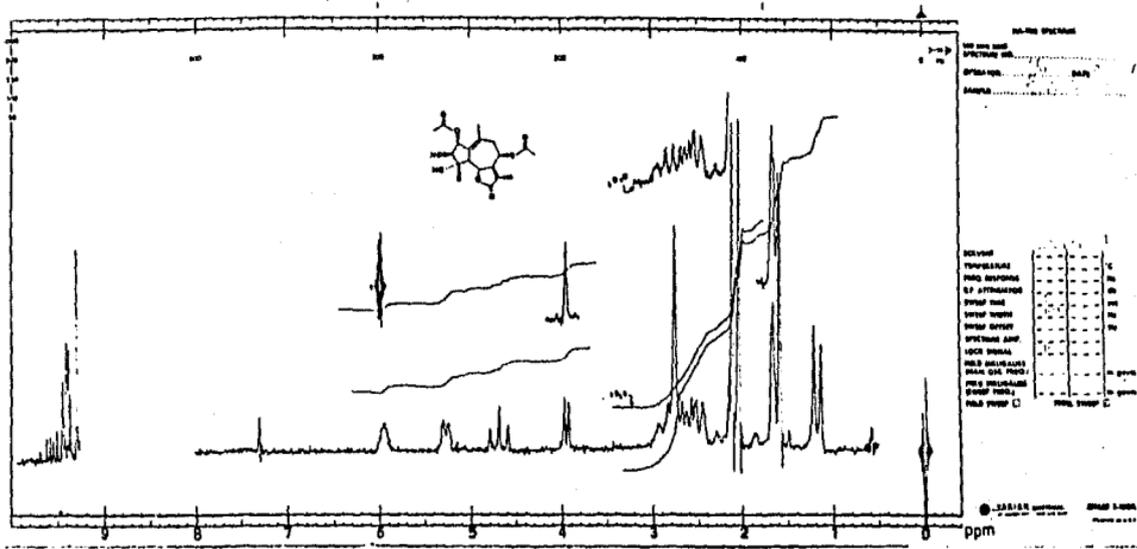
Espectro 15



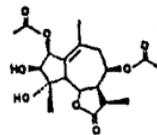
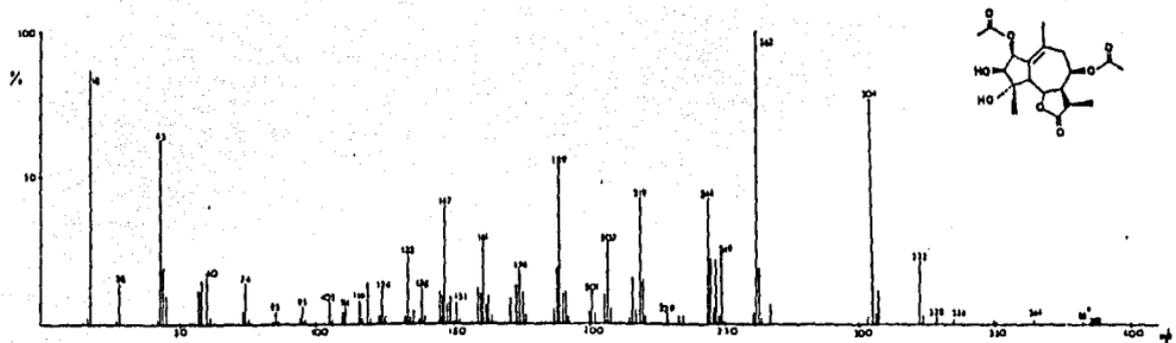
SAMPLE	CURVE NO.	SCAN SPEED	OPERATOR
ORIGIN	CONC.	SLIT	DATE
SOLVENT	CELL PATH	REMARKS	
	REFERENCE		



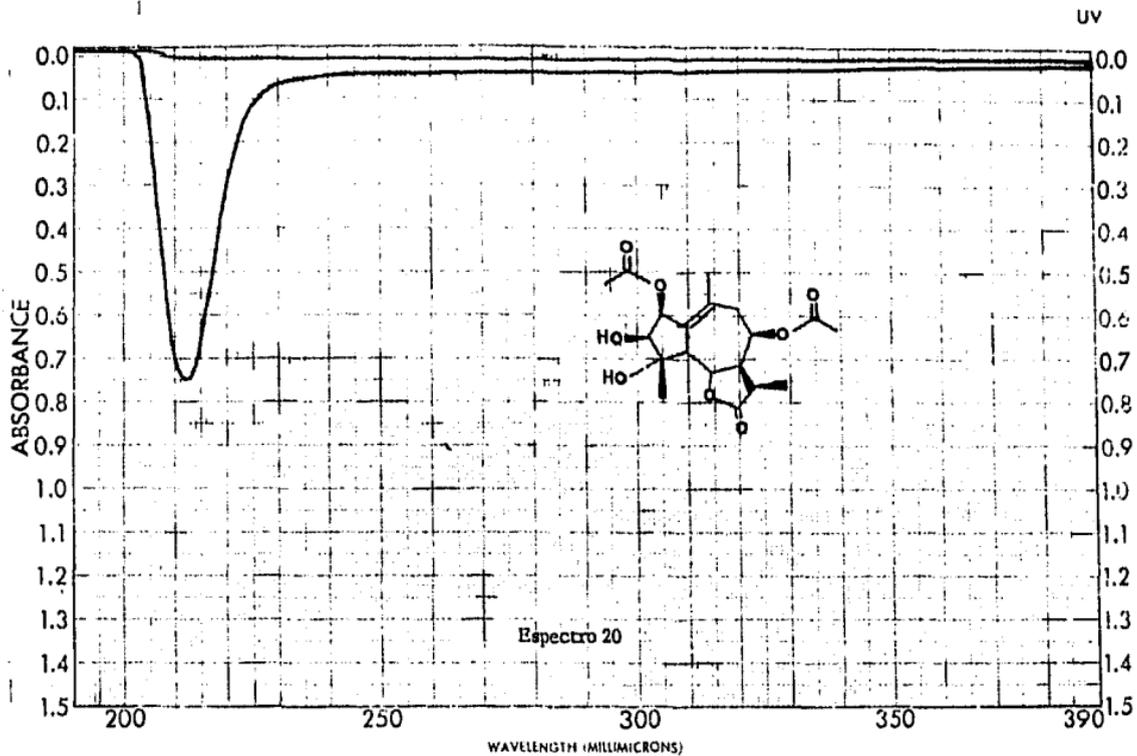
Espectro 17



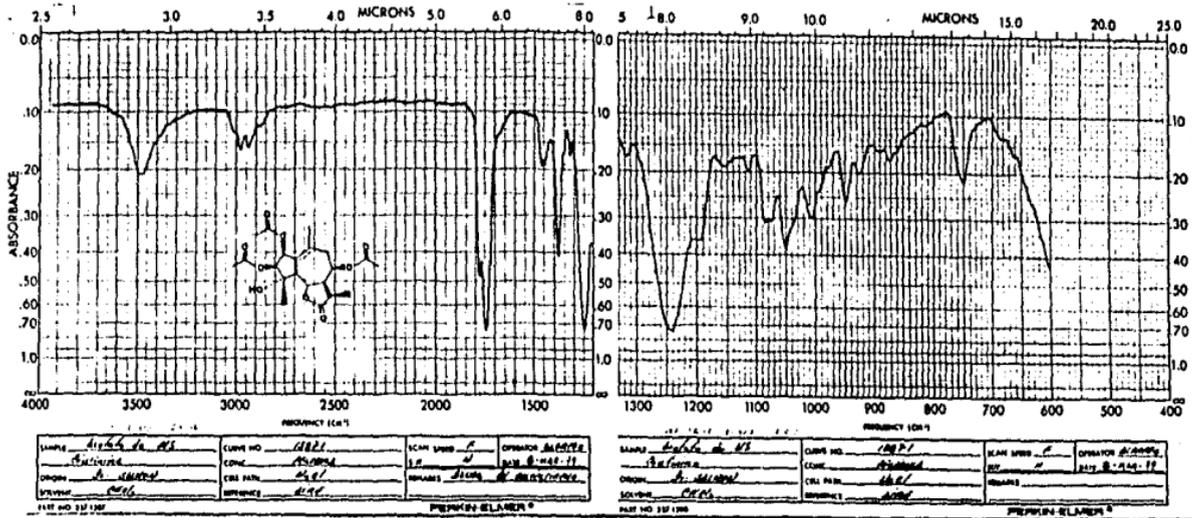
Espectro 18



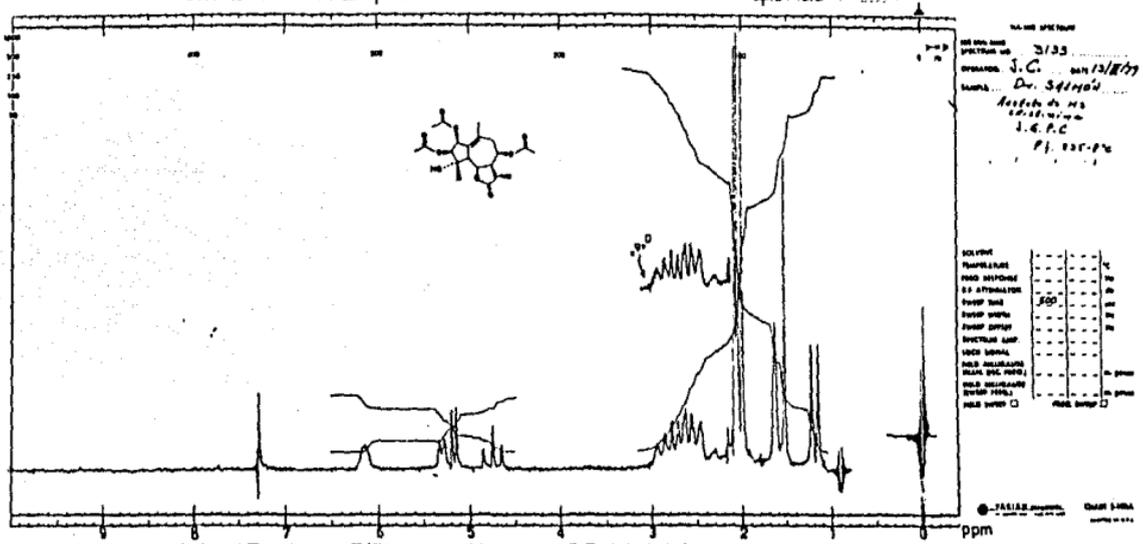
Espectro 19



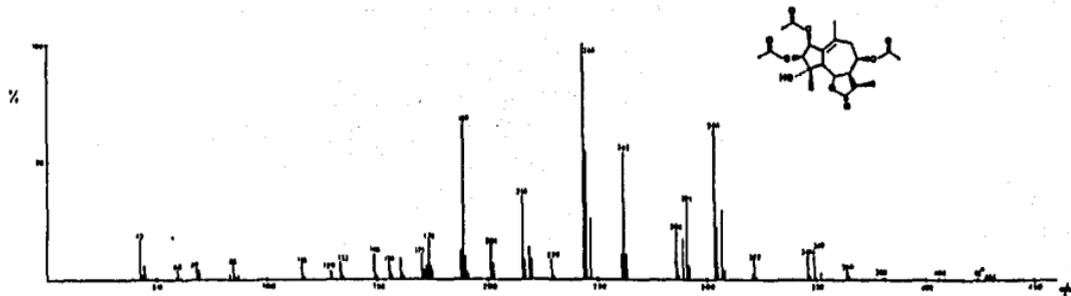
SAMPLE <i>MS</i>	CURVE NO. <i>5941</i>	SCAN SPEED <i>1600</i>	OPERATOR <i>ALBERTO</i>
ORIGIN <i>A. SANCHEZ</i>	CONC. <i>2.0 mg/10ml</i>	SLIT <i>25 μm</i>	DATE <i>17 JUN 79</i>
SOLVENT <i>FLM</i>	CELL PATH <i>0.1270</i>	REMARKS <i>ANALYSIS: 1.2 ml / ml</i>	
	REFERENCE <i>FLM</i>	<i>Jo, RUBAN</i>	



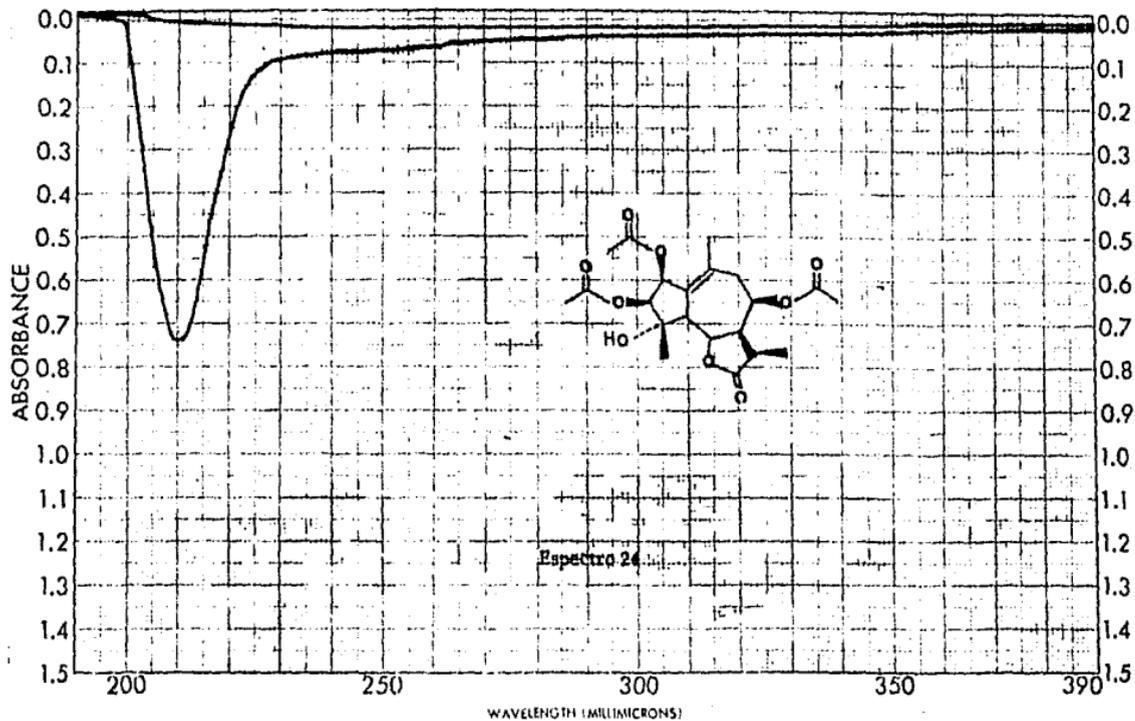
Espectro 21



Espectro 22



Espectro 23



SAMPLE <i>Acetato AS MS I</i>	CURVE NO. <i>594B</i>	SCAN SPEED <i>S</i>	OPERATOR <i>ALFARO</i>
ORIGIN <i>A. SARRON</i>	CONC. <i>3.6 mg / 10 ml</i>	SLIT <i>25 μm</i>	DATE <i>R. 11-75</i>
SOLVENT <i>EtOH</i>	CELL PATH <i>QUARTZ 1 cm</i>	REMARKS <i>PROLON 0.7 ml / 5 ml</i>	
REFERENCE <i>EtOH</i>			