

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO QUIMICO DEL
EUPATORIUM PETIOLARE MOC**

TESIS

Que para obtener el Título de

QUIMICO

presenta la Srta.

MARIA GARDUÑO FRANCO

MEXICO, D. F.

1979



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

LAB. TESIS 1979
N.º U. N. A. 138
FECHA _____
PRNC. _____
S. _____





FORMA C

Universidad Nacional
Autónoma de
México

(AUTORIZACION PARA ESCRIBIR DEFINITIVAMENTE EL TEMA REVISADO)

C. Director Gral. de Servicios Escolares
Universidad Nacional Autónoma de México,
P r e s e n t e .

Me permito comunicar a usted, que el tema de TESIS

Titulado: "ESTUDIO QUIMICO DEL EUPATORIUM PETIOLARE MOC"

que presenta: LA SRITA. MARIA GARDUÑO FRANCO

Pasante de la Carrera de: QUIMICO

Fué aceptado por el Jurado nombrado para dicho examen, el cual quedó inte -
grado en la siguiente forma:

Presidente Prof.: ALFONSO ROMO DE VIVAR

V o c a l " : HELIO FLORES RAMIREZ

Secretario " : LEOVIGILDO QUIJANO

1er. Suplente " : CARLOS ROMO MEDRANO

2o. Suplente " : FEDERICO GOMEZ GARIBAY

A t e n t a m e n t e
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU "
Cd. Universitaria D.F., a 5 de sep. de 1979

EL JEFE DEL DEPTO. DE PASANTES
Y EXAMENES PROFESIONALES.

QUIM.  JULIO TERÁN Z.

ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL INSTITUTO -
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUU
TONOMA DE MEXICO, BAJO LA DIRECCION DE -
LOS DOCTORES LEOVIGILDO QUIJANO Y JOSE S.
CALDERON PARDO.

A MIS PADRES,

A JULIA Y JOSE CARLOS.

CONTENIDO

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

INTRODUCCION

El diverso uso de las plantas, obedeció en un principio, a una observación puramente empírica; posteriormente surgió la clasificación sistemática, y de aquí, la posibilidad de conocer si especies del mismo género poseían las mismas propiedades tóxicas, curativas, psicotrópicas,^{1, 2} etc.

Una de las razones principales que induce la investigación de las plantas, es el aislamiento y elucidación estructural de nuevas sustancias que pueden llegar en un momento, a tener utilización práctica.

Continuando con el estudio sistemático del género Eupatorium, de donde han sido aislados diterpenos bicíclicos^{16, 17} y lactonas sesquiterpénicas,^{24, 25} se investigó el Eupatorium petiolare Moc., de donde se aisló un nuevo ácido diterpénico.

A continuación, describimos la determinación estructural de dos ácidos diterpénicos pertenecientes a la serie del labdano, con los cuales se correlacionó el nuevo compuesto aislado, con el fin de establecer su estructura y estereoquímica.

GENERALIDADES

ACIDO LABDANOLICO.

El ácido labdanólico fue aislado por primera vez en 1952 en forma de su éster metílico, de la fracción ácida de la goma española 1 abdano, obtenida del Cistus ladaniferus.³

Su estructura 1 fue establecida en base a reacciones de degradación, preparación de derivados y datos espectroscópicos en el IR y UV.⁴

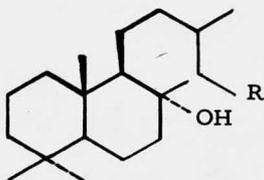
El éster metílico 1a de este hidroxí-ácido, mostró en su espectro en el IR una banda en 3560 cm^{-1} para oxhidrilo y una banda en 1738 cm^{-1} para carbonilo de éster. Por hidrólisis suave del hidroxí-éster 1a, se obtuvo el ácido libre 1 que fue caracterizado como su sal de ciclohexilamina.

Tomando en cuenta las condiciones de la reacción de metilación e hidrólisis del éster metílico 1a, se dedujo que el grupo carboxilo no estaba en la posición C-4 estéricamente impedida como en la mayoría de estos ácidos diterpénicos,^{5,6} donde el impedimento es causado por la orientación axial del grupo metilo en C-10.⁷

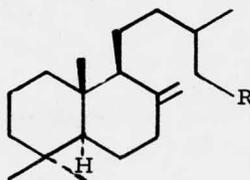
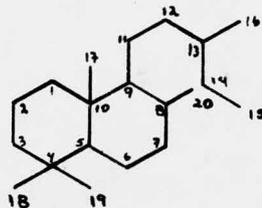
En cuanto a la naturaleza del grupo oxhidrilo, el tratamiento del labdanolato de metilo (1a) con ácido crómico, no mostró reacción alguna. La acetilación se llevó a cabo bajo condiciones vigo-

rosas, de lo que se concluyó que el grupo oxhidrilo debería ser terciario. En esta misma reacción se obtuvo el éster insaturado 4, por deshidratación del alcohol terciario.

Por otra parte, la reducción del hidroxí-éster 1a con hidruro de Litio y Aluminio, originó el diol 3, que al ser acetilado, dió origen a un mono acetato 7.



- (1) $R = CO_2H$
 (1a) $R = CO_2CH_3$
 (3) $R = CH_2OH$

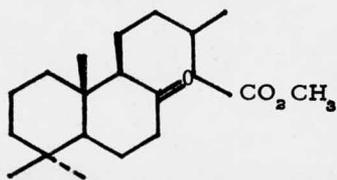
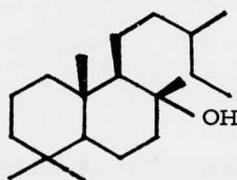
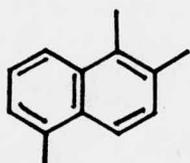
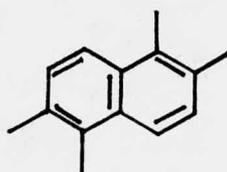


- (4) $R = CO_2CH_3$
 (6) $R = CH_2OH$

La deshidratación del hidroxí-éster 1a con oxícloruro de fósforo en piridina, originó un producto insaturado (4), que presentó -- bandas en el IR en 1645 cm^{-1} y 890 cm^{-1} correspondientes a un metileno exocíclico, lo cual fue confirmado por ozonólisis, obteniéndose for maldehído y el ceto-éster 5 que mostró en su espectro en el IR las - bandas en 1735 cm^{-1} para el carbonilo de éster y en 1712 cm^{-1} para - una ciclohexanona.

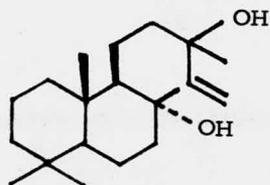
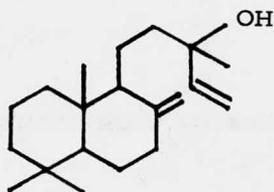
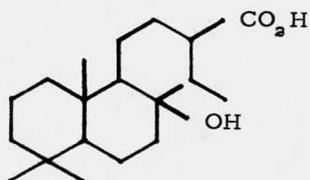
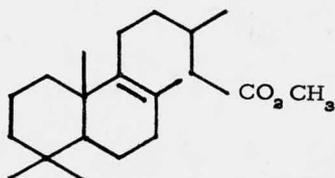
El ceto-éster 5 formó la oxima, pero no la 2,4 dinitro- fenil hidrazona, lo que indicó junto con los datos en el IR que la mo-- lécula contiene una ciclohexanona, estericamente impedida, cuyo impe- dimento sólo puede ser causado por la presencia de la cadena lateral en C-9 presente en este tipo de diterpenos bicíclicos.

En cuanto a la estereoquímica del grupo oxhidrilo, éste -- debe poseer una orientación ecuatorial, ya que la deshidratación del - - hidroxí-éster 1a, con POCl_3 / piridina dió como resultado la forma-- ción del doble enlace exocíclico. Esto se puede explicar en base a que las reacciones del tipo E_2 son, salvo excepciones, eliminaciones - - - trans, para lo cual se requiere que el protón que se elimina y el grupo saliente sean trans diaxial, ya que si éstos son cis (uno axial y otro - ecuatorial), no pueden ser movidos a posiciones favorables sin introdu- cir considerable tensión en el anillo, de lo que puede deducirse, que el complejo activado que conduce a la olefina trans, es considerablemente más estable que aquel que lleva a la olefina cis.⁷

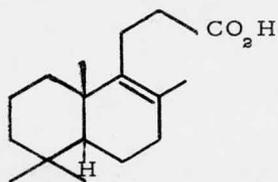
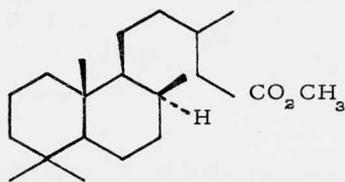
5789

Con el objeto de establecer el esqueleto fundamental del ácido labdanólico, el alcohol insaturado 6 obtenido al reducir el éster 4 con hidruro de Litio y Aluminio, fue deshidrogenado en presencia de platino-carbono como catalizador, lo que originó el 1:2:5 trimetil 8 y el 1:2:5:6 tetrametil naftaleno 9.

El aislamiento de estos dos compuestos, indujo a relacionar el ácido labdanólico 1 con el grupo de diterpenos tipificados por el sclareol 10⁸ y el manool 11^{9,10} y proponer las estructuras (1) ó (12) para el ácido labdanólico.

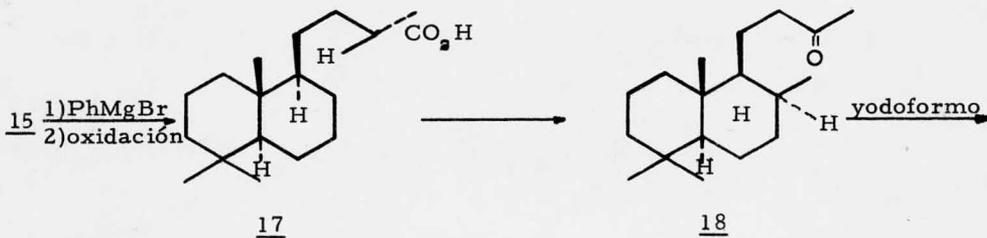
10111213

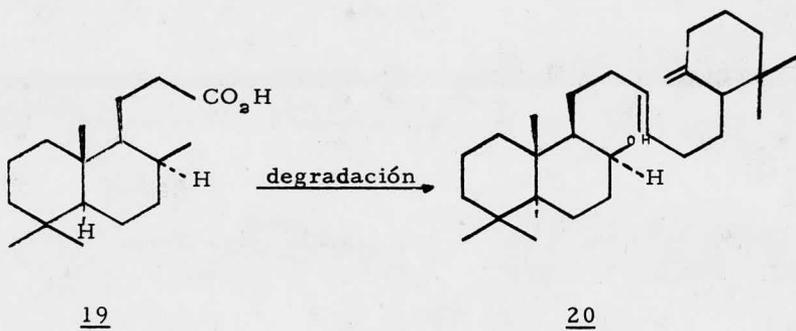
Cuando el éster insaturado 4 fue tratado con ácido sulfúrico, se obtuvo la isomerización del doble enlace exocíclico, obteniéndose un producto que mostró bandas en el IR para un doble enlace tetrasustituido en 1690 cm^{-1} y que fue formulado como 13. La hidrogenación de este compuesto, originó el compuesto 15; por otra parte, la hidrogenación del éster insaturado 4 produjo una mezcla de dos isómeros, uno líquido y otro sólido, de los cuales el isómero sólido resultó ser idéntico al compuesto 15. De esta manera, quedó demostrado que no ocurren rearrreglos en el esqueleto, durante la isomerización ácida.

1415

En cuanto a que el ácido labdanólico poseé la estructura 1 y no la 12, se demostró por degradación del producto saturado 15, por el Método de Barbier Wieland, mediante la siguiente secuencia de reacciones (17 - 20).

La oxidación del compuesto 16 con hipoyodito, produjo un compuesto cristalino con $pf = 141 - 43^\circ$, $[\alpha]_D + 10^\circ$, el cual fué idéntico (punto de fusión mixto, espectro de IR) al ácido 19 obtenido de la marrubina (16)^{11,12} y de la ambreina (20)¹³ quedando así establecida la configuración en los centros asimétricos, C-5, C-9, C-10, del ácido labdanólico.





De acuerdo con los datos obtenidos, se dedujo que el ácido labdanólico posee estructura y estereoquímica indicada en 1.

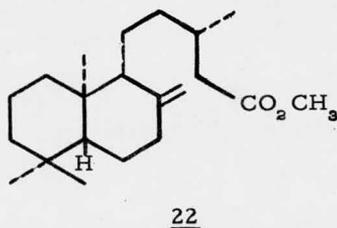
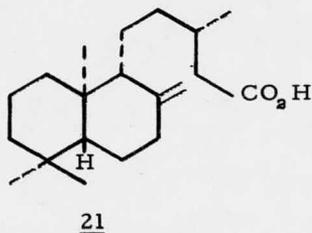
ACIDO EPERUICO.

El ácido eperuico 21 es un diterpeno bicíclico monocarboxílico, que fue aislado por primera vez en 1956 de la oleo-resina del árbol de la Wallaba (Eperua falcata). Este género tropical, se encuentra distribuido abundantemente en la Guayana Británica y dada su abundancia, fue analizado con miras a una posible utilización comercial.

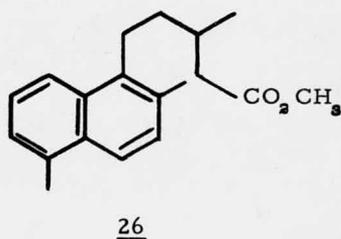
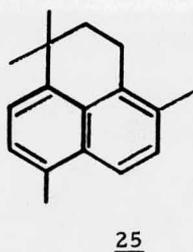
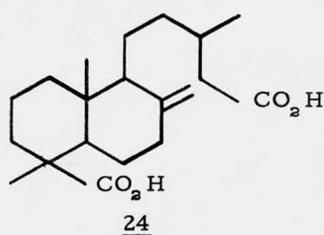
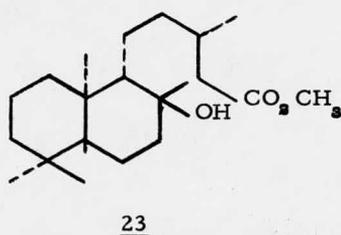
El análisis del éster metílico y de sus productos de reducción por métodos espectroscópico (IR y UV) y reacciones químicas, permitieron deducir la fórmula molecular de $C_{20}H_{34}O_2$ para el ácido original.

El espectro en el IR del ácido eperuico 21, mostró bandas para carbonilo de ácido en 1700 cm^{-1} y para dobles enlaces en 1640 y 890 cm^{-1} la absorción en el UV a $210\text{ m}\mu$, indicó que el doble enlace y el grupo carbonilo no están conjugados.

Las condiciones de reacción, tanto para la metilación, como para la hidrólisis del éster metílico, demostraron que el grupo carboxilo no estaba en la posición C-4 estéricamente impedida como en la mayoría de estos ácidos diterpénicos.^{5,6}



La naturaleza bicíclica del ácido eperuico 21 se obtuvo - por deshidrogenación del éster metílico 22 con selenio a 340° - 360° obteniéndose el 1:2:5 trimetil naftaleno 8. Bajo condiciones menos drásticas se obtuvieron otros dos derivados del naftaleno, el primero fué el - hidrocarburo 25 idéntico al obtenido en la degradación del ácido agático¹⁸, y el otro compuesto fué identificado como el éster 26.



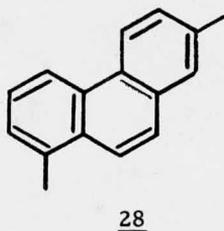
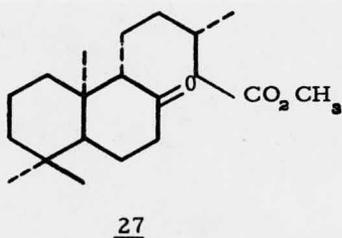
La ozonólisis del eperuato de metilo 22 originó el ceto - - éster 27, $C_{20}H_{34}O_3$ además de formaldehído y ácido fórmico, demostrando que el doble enlace es oxocíclico.

El ceto - éster 27 fué también el producto principal en la -

oxidación del éster - metílico 22 con permanganato de potasio. Mientras que en la deshidrogenación del éster - metílico 22 se obtuvieron derivados del naftaleno, la acción del selenio sobre el ceto éster 27 así como en el hidroxí - éster 23 dió lugar al 1:7 dimetil fenantreno 28, debido a la condensación del grupo carbonilo del ceto - éster, o en el caso del hidroxí - éster, a el catión formado durante la pirólisis, con el átomo de carbón α al metoxi carbonilo.

Esta reacción nos sugirió una relación con el grupo de diterpenos de los ácidos manool - agático.^{6,9}

En base a las reacciones anteriores y tomando en cuenta la relación con el ácido agático 22, se propuso la fórmula 21 para el ácido eperuico.



La posición del grupo carbonilo en el ácido eperuico así como la del metilo en el C-13 se estableció mediante la degradación de la cadena lateral del eperuato de metilo 22 por el método de Barbier Wieland, como en el caso del ácido labdanólico.⁴

En cuanto a la estereoquímica, se estableció por comparación de las constantes físicas, de los productos de degradación del ácido eperuico con la del ácido labdanólico observándose que ambos compuestos se convertían en antipodas en cuanto el centro asimétrico en C-13 era destruido.

Esto se confirmó al comparar las constantes físicas de las oximas obtenidas de los ceto - ésteres de los ácidos eperuico y 13 - epilabdanólico¹⁴ (pf, IR, RX) las que resultaron ser idénticas en todos - aspectos excepto en el signo de la rotación óptica, pero diferentes a los obtenidos para la oxima del ceto - éster del ácido labdanólico pf 188 - 199°, $[\alpha]_D + 53^\circ$ (piridina).

Por lo tanto los ceto - ésteres del ácido labdanólico y del ácido eperuico son antipodas excepto en C-13.

De esta manera quedó establecida y confirmada la estructura 21 para el ácido eperuico.

PARTE TEORICA:

El Eupatorium petiolare Moc, es una planta que pertenece a la familia de las compuestas, su altura varía entre 1.50 y 2.00 m, crece abundantemente en terrenos de Ciudad Universitaria, en donde fué recolectada. La planta se secó a temperatura ambiente y posteriormente se extrajo sucesivamente con hexano, cloroformo y metanol.

El extracto hexánico se separó en sus componentes sobre una columna de sílice, obteniéndose en las fracciones eluidas con benceno 100%, ácido kaurenico (II), 2 metoxi-6 hidroxibenzoato de bencilo (III) y un nuevo diterpeno perteneciente a la serie del labdano, al que se denominó ácido petiolárico (IV).

El ácido petiolárico es un líquido viscoso, cuyo espectro en el I.R. presentó una banda ancha de 3500 a 2400 cm^{-1} que indica la presencia de ácido; en 1730 cm^{-1} una banda correspondiente a un grupo carbonilo de éster; en 1700 cm^{-1} la absorción para carbonilo de ácido y en 1640 cm^{-1} y 890 cm^{-1} las bandas para metileno exocíclico.

En su espectro de resonancia magnética nuclear protónica, muestra en la región de los metilos, entre 0.8 y 1.0 ppm un grupo de señales sobrepuestas, que integran para 18 protones de lo cual puede inferirse la presencia de 6 metilos, 4 pertenecientes al núcleo diterpénico

del labdano y 2 que deben pertenecer a un grupo éster. En la región de los protones vinílicos se observan dos señales anchas en 4.5 y 4.85 ppm, que integran cada una para un protón, y fueron asignados a un metileno - exocíclico. En 5.09 ppm se observa un quintuplete con $J = 4\text{Hz}$ asignado al protón base de un éster, así como la señal en 9.18 ppm que desaparece cuando la solución se agita con D_2O confirmando la presencia del ácido.

El espectro de masas del ácido petiolárico (IV) no presenta un ión molecular definido, sin embargo, se observan los fragmentos m/e 304 correspondiente a la pérdida de 102 unidades ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$), m/e 57, m/e 43 que sugieren la presencia de un éster saturado de cinco átomos de carbono.

De acuerdo con todos los datos espectroscópicos anteriores principalmente los de RMN, y el hecho de que este nuevo compuesto haya sido aislado de una planta del género Eupatorium, de donde han sido aislados diterpenos bicíclicos de la serie del labdano^{16,17} se propone la estructura siguiente para el ácido petiolárico IV.

La existencia del grupo ácido se comprobó químicamente al tratar el ácido petiolárico con una solución eterea de diazometano, - obteniéndose el correspondiente éster metílico IVa, en cuyo espectro en el I.R. ya no se observa la banda ancha de $3500 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ para oxhidrilo de ácido. En el espectro de RMN se observa una nueva señal en 3.4 ppm que integra para tres protones, la cual fué asignada al metilo - del grupo carbometoxi, así mismo desaparece la señal en 9.18 ppm correspondiente al protón del ácido.

El espectro de masas muestra un ión molecular M^+ 420 - que esta de acuerdo para la fórmula $C_{28}H_{44}O_4$.

La saponificación del ácido petiolárico (IV) con NaOH en metanol dió origen al hidroxí-ácido V, que es un sólido cristalino con $pf = 126 - 128^\circ$ que presentó en su espectro en el I.R. una banda ancha - de $3600 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ para oxhidrilo de ácido, en 3450 cm^{-1} la banda para oxhidrilo asociado, en 1700 cm^{-1} la absorción para carbonilo de ácido, en 1150 la banda para alcohol secundario y finalmente en 1640 y 890 cm^{-1} las bandas para un metileno exocíclico. Su espectro de RMN es - muy similar al del compuesto IV, presentando como única diferencia, - el desplazamiento a mayor campo de la señal para el protón base del al - cohool, la cual se observa en forma de un quintuplete en 4.16 ppm con - $J = 4 \text{ Hz}$.

El espectro de masas presentó el ión molecular M^+ 322, - además de los siguientes fragmentos de m/e $304 (M^+ - H_2O)$, 289 ---

(304 - CH₃), 154 (M - C₁₀H₁₆O₂), 135 (C₁₀H₁₆) 100%. De las aguas madres de la cristalización se logró aislar un ácido saturado, caracterizado en forma de su éster metílico, el cual fué identificado por sus datos espectroscópicos²³ como ácido isovaleriánico.

La esterificación del compuesto V con diazometano dió como producto el hidroxiéster VI, que presenta en su espectro en el I. R. - la banda en 1735 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo de éster; así mismo la resonancia protónica muestra una nueva señal en 3.6 ppm que integra para 3 protones, correspondiente al metilo del éster.

El número de insaturaciones presentes en la molécula se determinó por hidrogenación catalítica del hidroxí - éster VI, observándose en el espectro de masas del compuesto saturado IX el ión molecular M⁺ 338, mayor en dos unidades respecto al espectro del compuesto VI, haciendo notar que solo una molécula de hidrógeno fué adicionada.

El espectro de RMN del compuesto IX presenta de 0.81 - 1.0 ppm señales que integran para 5 metilos y la desaparición de las señales en 4.6 y 4.81 ppm asignadas al doble enlace exocíclico, así mismo en su espectro en el I. R. desaparecen las bandas en 1640 y 890 --- cm⁻¹.

La acetilación del hidroxí - éster VI con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente, produjo el correspondiente mono acetato VIII.

En el espectro en el I. R. ya no se muestra la banda en --

3450 cm^{-1} correspondiente al oxhidrilo del alcohol, demostrando así que se efectuó la reacción; en 1735 cm^{-1} aparece una banda para el carbonilo del acetato.

En el espectro de RMN la señal quintuple base del oxhidrilo secundario se desplazó de 4.16 ppm a 5.2 ppm debido a la protección paramagnética que ejerce el grupo carbonilo del acetato sobre dicho protón. En 2.0 ppm se observa la señal simple para el metilo del acetato.

En su espectro de masas se observa el ión molecular -- M^+ 378 que está de acuerdo para la fórmula $C_{23}H_{38}O_4$, así como el fragmento m/e 318 correspondiente a la pérdida de 60 unidades o sea una molécula de ácido acético, hecho que confirma la presencia del grupo acetato en el compuesto VIII.

Cuando el hidroxí - éster VI se hizo reaccionar con reactivo de Jones, condujo al ceto - éster VII que en su espectro en el I.R. - muestra una nueva banda en 1715 cm^{-1} para una ciclohexanona, así mismo se observa la desaparición de la banda en 3450 cm^{-1} correspondiente al oxhidrilo del alcohol. En el espectro de RMN desaparece la señal en 4.16 ppm correspondiente al protón base del alcohol secundario. En su espectro de masas se observa el ión molecular M^+ 334 que corresponde a la fórmula $C_{21}H_{34}O_3$.

Por ozonólisis del mono acetato VIII se obtuvo la ciclohexanona correspondiente (XII) como lo demuestra la banda en 1715 cm^{-1} - en su espectro en el I.R. comprobándose así la presencia del doble enlace exocíclico.

En el espectro de RMN desaparecen las señales en 4.6 y 4.81 ppm para los protones del doble enlace exocíclico. El espectro de masas muestra el ión molecular M^+ 380 que está de acuerdo para la fórmula $C_{22}H_{36}O_5$.

La estructura definitiva para el ácido petiolárico así como la determinación de su estereoquímica, se obtuvo por correlación con dos derivados del ácido labdanólico.⁴

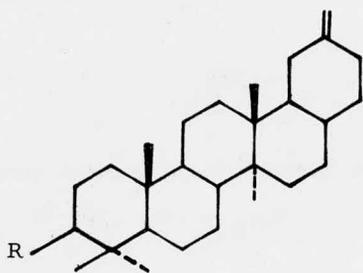
La posición y orientación del grupo oxhidrilo se dedujo en base a las constantes de acoplamiento (4 Hz) para la señal quintuple del protón base del alcohol, ya que este muestra una interacción ecuatorial - ecuatorial y otra axial - ecuatorial y que por lo tanto dicho protón debe ser axial y el grupo oxhidrilo, ecuatorial, quedando situado este último en la posición C-2, ya que en ninguna otra posición de la molécula se obtendría una señal de este tipo.

En cuanto al ceto - éster VII este se redujo por el método de Wolff Kishner al compuesto X, al cual por tratamiento con diazometano produjo el deoxi - petiolarato de metilo Xa que en su espectro en el I. R. ya no presenta la absorción en 1715 cm^{-1} correspondiente a la ciclohexanona. Este último producto al ser hidrogenado catalíticamente condujo al compuesto XI que muestra en su espectro de RMN dos dobletes, -- uno centrado en 0.94 ppm y el otro en 0.87 ppm correspondientes a los metilos secundarios en las posiciones C-13 y C-8 respectivamente.

El producto saturado XI así obtenido resultó ser idéntico-

al enantio - labdan - 15 - olato de metilo XVII, $[\alpha]_D - 25^\circ$; (reportado - $[\alpha]_D - 24^\circ$).

Por otra parte la obtención de la oxima XVIII con $pf = 185 - 187^\circ$; $[\alpha]_D - 59^\circ$ resultó ser idéntica a la oxima reportada $pf = 188 - 190^\circ$; $[\alpha]_D - 78^\circ$ (dioxano)¹⁹ obtenida a partir del ácido 13 epi-labdanólico¹⁴ quedando de esta manera establecida de la estructura IV y la configuración en todos los centros asimétricos para el ácido petiolárico.

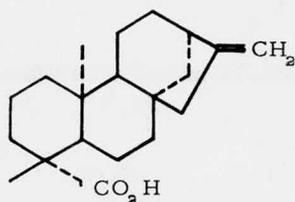


I; R = OH

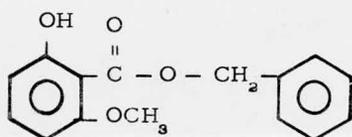
Ia; R = CH₃ - (CH₂)₁₄ CO₂ -

R = CH₃ - (CH₂)₁₆ CO₂ -

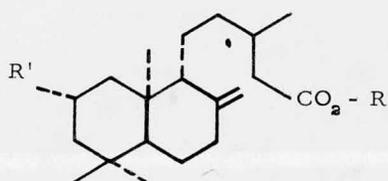
R = CH₃ - (CH₂)₁₈ CO₂ -



II

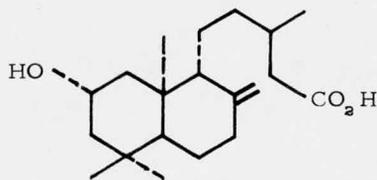


III

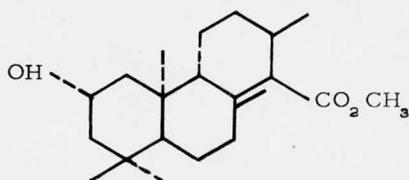


IV: R = H, R' = CH₃ - C(CH₃)₂ - CH₂ - C(=O) - O -

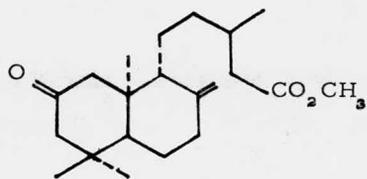
IVa: R = CH₃, R' = CH₃ - C(CH₃)₂ - CH₂ - C(=O) - O -



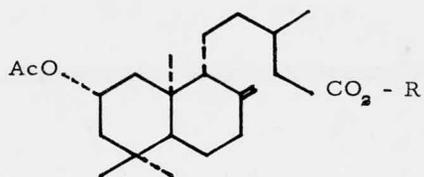
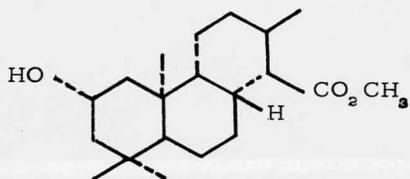
V



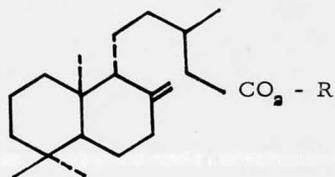
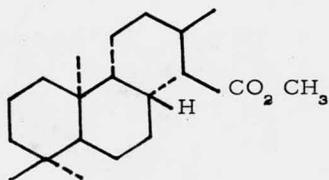
VI



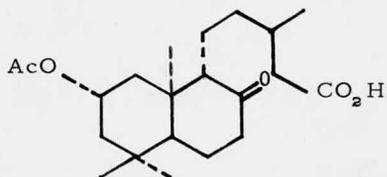
VII

VIII ; R = H
VIIIa; R = CH₃

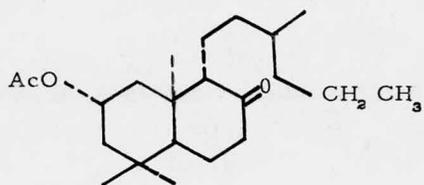
IX

X ; R = H
Xa; R = CH₃

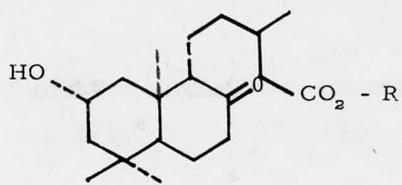
XI



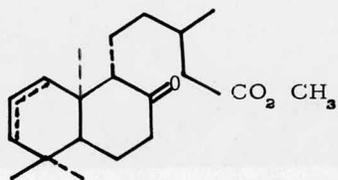
XII



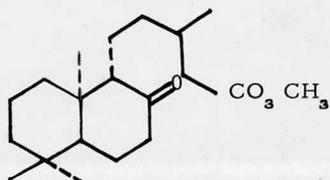
XIII



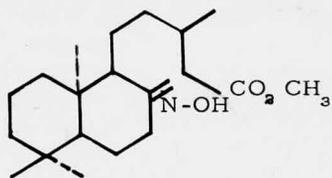
XIV; R = H

XV; R = CH₃

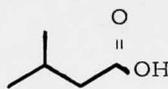
XVI



XVII



XVIII



XIX

PARTE EXPERIMENTAL:

El Eupatorium petiolare Moc., se colectó en terrenos de Ciudad Universitaria en marzo de 1977.

La parte aérea de la planta que comprende tallos, flores, y hojas se secaron a temperatura ambiente (1 Kg.) y se extrajeron 2 veces con hexano, cloroformo y finalmente con metanol, los extractos se concentraron a presión reducida, obteniéndose en todos los casos residuos viscosos de color verde oscuro. El extracto hexánico se trató con acetona, precipitando las grasas, que fueron separadas por filtración sobre celita, la solución se concentró dejando 177.6 g de residuo, el que se separó en sus componentes por medio de una cromatografía, sobre 2.5 Kg. de sílice.

*Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Johns y no están corregidos. Los espectros en el IR se determinaron en un Espectrómetro Perkin Elmer, modelo 337 ó 21, en película o en solución clorofórmica. Los espectros de RMN, se determinaron en un espectrómetro analítico de Varian, A-60A, en solución CCl_4 ó CDCl_3 ; los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm, referidos al tetrametil silano. Los espectros de las Masas se determinaron en un Espectrómetro Hitachi-Perkin-Elmer, modelo RMU-6D. Las rotaciones ópticas fueron observadas en un polarímetro Digital Perkin-Elmer modelo 241. Las cromatografías se efectuaron en sílica gel 70-320 y en cromatoplasmas de sílica gel 60 F254 de 20 x 20 cm y 2 mm de espesor. La pureza de los productos se siguió mediante cromatoplasmas de sílica gel F254 de 0.25 mm de espesor, usando como reveladores, la solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N ó vapores de I_2 .

De las fracciones eluidas con hexano-benceno (75:25) se obtuvieron 20g de una mezcla de ésteres del taraxasterol (Ia) de los cuales un gramo se saponificó con NaOH en metanol, obteniéndose taraxasterol (I) $pf = 256 - 7^\circ$, así como una mezcla de los ácidos palmítico, esteárico y araquídico que fueron identificados por espectrometría de masas, siendo el ión molecular (M^+ , 256) $C_{18}H_{32}O_2$ asignado al ácido palmítico, (M^+ , 285) $C_{18}H_{34}O_2$ al ácido esterárico y (M^+ 312) para el ácido araquídico $C_{20}H_{40}O_2$.

De las fracciones eluidas con benceno 100% se aislaron 100 mg de un sólido cristalino de $pf = 38^\circ - 9^\circ$ cuyos datos espectroscópicos, así como su peso molecular (M^+ 256) $C_{14}H_{14}O_4$ determinado por espectrometría de masas están de acuerdo para el éster 2-metoxi-6-hidroxibenzoato de bencilo (III) y ácido kaurenoico (II) $pf = 180 - 185^\circ$. En esta misma fracción se logró aislar un nuevo diterpeno al que se le asigno el nombre de ácido petiolárico IV, como un aceite, que presentó las siguientes constantes espectroscópicas: ν_{max} (película) 3500 - 2400 cm^{-1} (ácido), 1730 cm^{-1} (C = O, éster), 1700 cm^{-1} (C = O ácido), 1640 cm^{-1} y 890 cm^{-1} (metileno exocíclico), 1380 y 1390 cm^{-1} gem dimetilo. RMN, 0.8 - 1.0 ppm (18 H, 6 Me) en 4.5 y 4.85 ppm (metileno exocíclico), 5.18 (q, J = 4 Hz base del éster 9.18 ppm protón del ácido (desaparece con D_2O). m/e 304 ($M^+ - 102$), 289 ($M^+ - C_5H_{10}O_2 - CH_3$), 189 ($289 - C_5H_8O_2$), 135 ($C_{10}H_{15}$) 100%, además de m/e 57 y 43.

ESTERIFICACION DEL ACIDO PETIOLARICO.

Se disolvieron 100 mg del compuesto IV en 10 ml de éter etílico y se esterificaron con una solución etérea de diazometano. Finalizada la reacción (seguida por C.C.F.) se agregaron unas gotas de ácido acético, para eliminar el exceso de diazometano.

El producto crudo se purificó en media placa de sílice, - obteniéndose 90 mg del éster - metílico IVa. ν max (película) 2950 cm^{-1} (C-H), 1735 cm^{-1} (C = O éster) 1640 y 890 cm^{-1} (dobles enlaces). RMN: Señales sobrepuestas de 0.75 a 1.05 ppm (18H, 6 Me), 3.4 ppm - (s, metilo del éster), 4.59 y 4.9 ppm (metileno exocíclico), 5.2 ppm - (q, J = 4 Hz protón base del éster). M 318 ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$).

SAPONIFICACION DEL COMPUESTO IV

Se disolvieron 600 mg del compuesto IV en 50 ml de metanol y se agregaron 200 mg de NaOH disueltos en 1 ml de H_2O .

La mezcla de reacción se colocó a reflujo durante 4 horas siguiendo el desarrollo de ésta, por cromatografía en placa fina; una vez terminada la reacción se eliminó el disolvente hasta una tercera parte, se agregó agua y se aciduló con una solución de HCl al 10%, se extrajo repetidas veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua hasta

neutralidad, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente obteniéndose 200 mg del compuesto V (recristalizado de hexano - cloroformo), $\text{pf} = 126 - 128^\circ$. ν_{max} (CHCl_3), $3600 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ (ácido), 3450 cm^{-1} (OH, asociado), 1710 cm^{-1} ($\text{C} = \text{O}$ ácido), 1640 cm y 890 cm^{-1} (metileno exocíclico). RMN 0.90 - 1.0 ppm (12 H, 4 Me), 4.16 (q. $J = 4 \text{ Hz}$ base de alcohol) 4.5 y 4.82 (metileno exocíclico), señal en 6.23 ppm para el protón del ácido, (desaparece con D_2O . m/e M^+ 322 ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$) 304 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 289 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$), 154 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$), 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}$) 100%.

De las aguas madres de la cristalización se aislaron 300 - mg de ácido isovaleriánico, XIX el cual fué posteriormente metilado con una solución eterea de diazometano. El éster así obtenido fué purificado por destilación e identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los del original.^{2a}

ESTERIFICACION DEL COMPUESTO V

Se disolvieron 100 mg del compuesto V en 10 ml de éter - etílico y se esterificaron con una solución eterea de diazometano, preparada a partir de 100 mg de N-nitroso metil urea. Una vez finalizada la reacción se añadieron unas gotas de ácido acético para eliminar el exceso de diazometano. El disolvente se eliminó por destilación. El producto - crudo se purificó en placa de sílice obteniéndose 90 mg del compuesto VI: ν_{max} (película) 3450 cm^{-1} (OH asociado), 1730 cm^{-1} ($\text{C} = \text{O}$ éster), 1640

cm^{-1} y 890 cm^{-1} (metileno exocíclico), 1380 y 1390 cm^{-1} (gen-dimetilo) y 1050 cm^{-1} (OH secundario). RMN 0.918 (s, sobrepuesta para 2 metilos), 1.0 (s, metilo angular), 0.96 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{Me}-\text{C}_{13}$), 3.64 (s, --COOMe), 4.49 y 4.83 (metileno exocíclico), 4.12 (q, $J = 4 \text{ Hz}$ H-2 base del alcohol). m/e, M^+ 336 ($\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3$), 318 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 303 ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$), 217 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$), 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$) 100% .

OXIDACION DEL COMPUESTO VI

Se disolvieron 100 mg del compuesto VI en 10 ml de acetona y la solución se enfrió entre $0-5^\circ$, posteriormente se agregó gota a gota una solución de reactivo de Jones agitando hasta la persistencia del color amarillo verdoso, se siguió el curso de la reacción por CCF; una vez finalizada ésta, se diluyó con agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con Na_2SO_4 , eliminándose el disolvente por destilación. Obteniéndose 100 mg del ceto éster. VII. ν max (película) 1715 cm^{-1} (C-O cetona), 1740 cm^{-1} (C = O éster), 1640 y 890 cm^{-1} (metileno exocíclico). RMN 0.70 , 0.85 , 1.06 (s. Me), 0.93 (d, $J = 6 \text{ Hz}$ Me - C_{13}), 3.64 (s, Me del éster), 4.54 y 4.88 (metileno exocíclico). m/e M^+ 334 ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$), 319 ($M^+ - \text{CH}_3$), 303 ($M^+ - \text{OCH}_3$), 236 ($M^+ \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 151 100% .

ACETILACION DEL COMPUESTO V

Se disolvieron 100 mg del compuesto V en 0.5 ml de piridina y se agregó 0.5 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó en baño de vapor por espacio de 15 min. y posteriormente se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalizada la reacción (se siguió por CCF.) se eliminó la piridina al alto vacío y el producto de acetilación se purificó en placa preparativa de sílice obteniéndose 80 mg de un sólido $[\alpha]_D = -40.8^\circ$ (7.6 mg/ml, CHCl_3) que fué identificado como el compuesto VIII. ν max (película), 1730 cm^{-1} (C=O éster) 1700 cm^{-1} (C=O ácido), 1640 y 890 cm^{-1} (metileno exocíclico). RMN 0.88, 0.92 1.0 (s - Me) 0.98 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, Me- C_{13}), 2.1 (s, Me del acetato), 4.49 y 4.85 (protones vinílicos), 5.12 (q, $J = 4 \text{ Hz}$ - H - 2 base del acetato). m/e M 364 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$), 304 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}_2\text{H}$), 289 ($\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{CH}_3$), 189 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$), 135 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}$) 100%.

METILACION DEL COMPUESTO VIII

El producto VIII (80 mg) se disolvió en éter etílico y posteriormente se metiló con una solución etérea de diazometano, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, obteniéndose 75 mg del acetato VIIIa. ν max (película) 1730 cm^{-1} (C=O éster), 1640 cm^{-1} y 890 cm^{-1} (metileno exocíclico). RMN 0.87, 0.91 (s. - Me) 0.98 (s - 2 Me), 0.97 (d, $J = 7 \text{ Hz}$ - Me C_{13}), 2.1 (s, Me del acetato) 3.66 (s, CO_2Me), 4.49 y

4.87 (protones vinílicos) 5.2 ($J = 4\text{Hz}$, H - 2 base del acetato). m/e - M^+ 378 ($C_{23}H_{38}O_4$), 318 M^+ - CH_3 - CO_2H) 303 (M^+ - AcOH - CH_3) m/e - 189 (303 - $C_8H_{10}O_2$), m/e 43 (CH_3 - C^+ - O) 100%.

REDUCCION DEL COMPUESTO VII

Se disolvieron 100 mg del ceto - éster VII en 3 ml de etilenglicol, se agregaron 250 mg de hidrato de hidrazina y 350 mg de KOH; la mezcla de la reacción se calentó por espacio de 1 hora a 230° , posteriormente la mezcla de reacción se vertió sobre agua, se aciduló con una solución de HCl al 10% y se extrajo repetidas veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se eliminó por destilación y el producto así obtenido X (20 mg) se metiló con una solución etérea de diazometano lográndose obtener 20 mg de un líquido viscoso, que se identificó como Xa. ν max (película) 2930 cm^{-1} (C - H), 1740 cm^{-1} (C = O de éster), 1640 cm^{-1} y 890 cm^{-1} (dobles enlaces).

HIDROGENACION DEL COMPUESTO VI

Se disolvieron 50 mg del hidro-éster VI en 50 ml de acetato de etilo y se hidrogenaron en presencia de 5 mg de paladio-carbono hasta que el compuesto no absorbió más hidrogeno. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó por destilación. El producto crudo se purificó en placa de sílice obteniéndose 30 mg del producto -

saturado IX. ν max (película) 3450 cm^{-1} (CH - asociado), 2950 cm^{-1} -- (C - H), 1735 cm^{-1} (C = O éster). M^+ 338 ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3$).

HIDROGENACION DEL COMPUESTO X

Se disolvieron 20 mg de X en 50 ml de acetato de etilo y se hidrogenaron en presencia de 5 mg de paladio carbón siguiendo el procedimiento del compuesto anterior, para obtener 11 mg del producto XI. ν max (película) 2940 cm^{-1} (C - H), 1740 cm^{-1} (C = O de éster), 1380 y 1390 cm^{-1} (gem-dimetilo). RMN 0.81, 0.96 (s, Me), 0.83 (d, J = 7 Hz, Me - C_8), 0.93 (d, J = 7 Hz Me - C_{1a}), 3.65 (s, COOMe). m/e M 320 ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_2$); $[\alpha]_D^{25}$ - 25° (0.8 mg/ml, CHCl_3)

OZONOLISIS DEL COMPUESTO VIII

Se disolvieron 700 mg del acetato VIII en 35 ml de cloroformo y se enfrió a -70°C (hielo seco-acetona). Se pasó una corriente de ozono hasta que la solución tomó coloración azul. Al ozónido así formado se le agregaron 20 mg de trifenil fosfina, eliminándose posteriormente el disolvente por evaporación. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice, obteniéndose 300 mg del compuesto XII. ν max (CHCl_3), 1740 cm^{-1} (C = O éster), 1715 cm^{-1} (C = O acetona), 1700 cm^{-1} (C = O ácido). RMN 0.91, 0.92, 1.03 (s, Me), 1.0 (d, J = 8 Hz, Me - C_{1a}), 4.18 (q, J = 4 Hz, base del acetato), señal 9.1

ppm para el protón del ácido, desaparece con D_2O .

METILACION DEL COMPUESTO XII

El producto XII (300 mg) se disolvió en 15 ml de éter etílico y se metiló con una solución etérea de diazometano siguiendo el proceso anteriormente descrito, obteniéndose 300 mg de un aceite incoloro que se identificó como el compuesto XIII. ν max (película) 1740 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} (C = O cetona). RMN 0.90, 0.95, 1.0, 1.1 (s, Me), 0.99 (d, J = 6 Hz, Me - C-13) 2.0 (s, Me-acetato), 3.62 (s, CO_2 Me) 5.18 (q, J = 4 Hz - base del acetato). m/e, M 380 ($C_{22}H_{36}O_5$), 177 100%.

HIDROLISIS DEL ACETATO XII

A 300 mg del compuesto XII, disueltos en 50 ml de metanol, se les agregó 100 mg de NaOH disueltos en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante media hora, al cado de la cual se eliminó el disolvente a una tercera parte de su volumen original, se agregó agua y se aciduló con una solución de HCl al 10%, se extrajo repetidas veces con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, el disolvente se eliminó por destilación, obteniéndose 290 mg del compuesto XIV. pf = $152 - 4^\circ C$. ν max (película) 3450 cm^{-1} - (OH, alcohol), 1700 cm^{-1} (C = O ácido), 1715 cm^{-1} (C = O cetona). RMN 0.91, 0.92, 1.03 (s, Me), 1.01 - (d, J = 7 Hz, Me - C13), 4.18 (q, J =

4 Hz, H-2 base del alcohol), en 4.18 ppm para el protón del ácido, desapa-
parece con D_2O . $m/e M$ 322 ($C_{18}H_{30}O_4$).

METILACION DEL COMPUESTO XIV

Se disolvieron 290 mg del compuesto XIV en 20 ml de éter
etílico y se metilaron con solución de disometano, obteniéndose 290 mg -
del producto XV. ν max (película), 3450 cm^{-1} (OH - alcohol) 2900 cm^{-1}
(C - H, 1740 cm^{-1} (C = O éster), 1715 cm^{-1} (C = O cetona).

DESHIDRATACION DEL COMPUESTO XV

Se disolvieron 290 mg del compuesto XV en 0.5 ml de pi-
ridina colocando la solución en baño de hielo, Se adicionó cloruro de me-
silo gota a gota, siguiendo el curso de la reacción C.C.F. Una vez termi-
nada, se eliminó la piridina a presión reducida y el producto se purificó
en placa de sílice obteniéndose 150 mg del compuesto XVI. ν max (pelí-
cula) 2940 cm^{-1} (C - H), 1740 cm^{-1} (C = O éster) 1715 cm^{-1} (C = O ceto-
na). RMN 0.71, 0.78, 1.01 (s, Me), 0.96 (d, J = 7 Hz, Me - C13), 3.6:
(s, COOMe), 5.4 (s, dobles enlaces). $m/e M$ 320 ($C_{20}H_{32}O_3$).

HIDROGENACION CATALITICA DEL COMPUESTO XVI

Se disolvieron 150 mg de XVI en 50 ml de acetato de eti-
lo y se hidrogenaron en presencia de 20 mg de Pd/C hasta que el com--

puesto no absorbió más hidrogeno. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó por destilación. El producto crudo se purificó en placas de sílice obteniéndose 120 mg del compuesto XVII. ν max (película), 2900 cm^{-1} (C - H), 1740 cm^{-1} (C = O éster), 1710 cm^{-1} (C = O cetona). m/e M 322 ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$).

OBTENCION DE LA OXIMA XVIII

Se disolvieron 120 mg de la cetona XVII en 0.5 ml de piridina y se mezclaron con 100 mg de clorhidrato de hidroxil amina y 2 ml de etanol, se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas en baño de vapor. El disolvente se eliminó al alto vacío. Los cristales se lavaron con agua helada haciéndose la recrystalización de etanol - agua, y obteniéndose 50 mg de la oxima XVIII pf - 185 - 187°; $[\alpha]_D = 59.5^\circ$ (Rep. pf = 188 - 190°; $[\alpha]_D = 78^\circ$ (dioxano)).

ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL INSTITUTO -
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AU-
TONOMA DE MEXICO, BAJO LA DIRECCION DE -
LOS DOCTORES LEOVIGILDO QUIJANO Y JOSE S.
CALDERON PARDO.

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

- I. - Se continuó el estudio sistemático del género *Eupatorium* siendo - objeto del presente estudio el *Eupatorium petiolare* Moc.
- II. - Del extracto hexánico de la planta se aisló un nuevo diterpeno co-- rrespondiente a la serie del labdano al que se denominó ACIDO - PETIOLARICO
- III. - Se determinó la estructura y la estereoquímica del nuevo diperte-- no en base a sus datos espectroscópicos y transformaciones quí-- micas por correlación con compuestos conocidos.
- IV. - Se determinaron las características físicas y espectroscópicas de los compuestos aislados y de los derivados preparados .

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Kupchan, S. M. et al., J. Org. Chem., 34(12), 3876, (1969)
- 2.- Kupchan, S. M. et al., J. Amer. Chem. Soc., 93(19), 4914, (1971)
- 3.- Montero, Ion, 12, 565, (1951) (Chem. abs. 46,6331, (1952)
- 4.- J.D. Cocker, T.G. Halsall, J. Chem. Soc., 4262, (1965)
- 5.- W. Herz, R.P. Sharma, J. Org. Chem. 41 (6), 1015, (1976)
- 6.- Ruzicka and Hosking, Annalen, 469,(1929)
- 7.- E.S. Gould, Mecanismos y Estructuras en Química Orgánica; pag.
521 Kapelus, Buenos Aires.
- 8.- Volmar and Jermstad, Compt. rend. 186, (1928)
Ibid; 517, (1928).
- 9.- Hosking and Brandt, Ber. 68, 1311, (1935)
- 10.- Hosking and Brandt, New Zealand J. Sci. Tech. 17, 755, (1936)
- 11.- Harms, Arch. Pharm. 83, 144, (1842)
- 12.- Harms, Arch. Pharm. 116, (1851)
- 13.- Mercier and Mercier Compt. rend. 195, 1102, (1932)
- 14.- Bory and Lederer, Croat. Chem. 29, 157, (1957)
- 15.- F.E. King, G. Jones, J. Chem. Soc., 658 (1955)
- 16.- Hernández Celis, Antonio S.
Tesis (Licenciatura).
U.A.P. (1978).

- 17.- Macías Díaz Gerardo
Tesis(Licenciatura)
U.A.P. (1978).
- 18.- K. Nakanishi, T. Goto, S. Natori, S. Nozoe; Natural Products --
Chemistry Vol. 1.
- 19.- C.A. Henrick, P.R. Jefferies, Tetrahedron, 47, 3475, (1964)
- 20.- P. Joseph Nathan y E. Díaz Torres
Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear
Editorial Limusa-Wiley, S.A.
México (1970).
- 21.- Fred. W. McLafferty
Interpretación de los Espectros de Masas
Editorial Reverté, S.A.
México (1970)
- 22.- W. Simmon y T. Clerck
Alucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos
Espectroscópicos
Editorial Alhambra
- 23.- The Sadtler Standard Spectra, Espectro
- 24.- Garduño Cruz José Trinidad
Tesis (Licenciatura)
UNAM (1979)

- 25.- S.M. Kupchan, J.E. Kelsey, M. Murayama y J.M. Cassady, --
Tetrahedron Letters 31, 3517-20 (1968)