

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Aislamiento y Estructura de la Zexbrevina
Un Nuevo Germacranolido**



QUIMICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
CARLOS GUERRERO RUIZ

1 9 6 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Aislamiento y Estructura
de la Zexbrevina
Un Nuevo Germacranolido

TESIS PROFESIONAL

CARLOS GUERRERO RUIZ

1 9 6 9

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

PRESIDENTE Dr. José Francisco Herrón Arellano

VOCAL Dr. Alfonso Romo de Vivar

SECRETARIO Profa. Ofelia Espejo Gonzalez

1er. SUPLENTE Dra. Elvira Santos Santos

2do. SUPLENTE Profa. Rocio Pozas Horcasitas

**Esta tesis se realizó bajo la dirección del Dr. Alfonso
Romo de Vivar
en el Instituto de Química de la Universidad Nacional
Autónoma de México.**

SUSTENTANTE : Carlos Guerrero Ruiz.

ASESOR DEL TEMA: Dr. Alfonso Romo de Vivar.

INTRODUCCION.

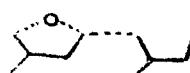
En la actualidad, se conocen una gran cantidad de sustancias de origen natural, que tienen formando -- parte de su estructura anillos de furano. Por lo general todos son terpenoides y pertenecen a uno u oéero modelo de los tres que se presentan para la formación del millo:



(1)

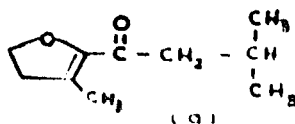


(2)



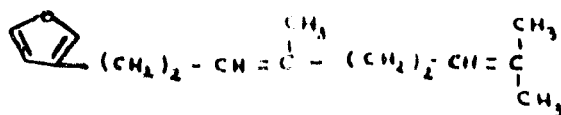
(3)

El primer compuesto furano isoprenoide que se estudió -ASAHIYA Y MURAYAMA- fué la elsholtziona¹ (a) - aislado de los aceites esenciales de la Elsholtzia -- cristata Willd, que correspondería al modelo (2).

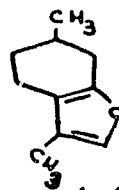


(a)

Para los modelos de formación (1) y (3), pueden verse la dendrolasina (b) y el mentofurano(c) respectivamente.

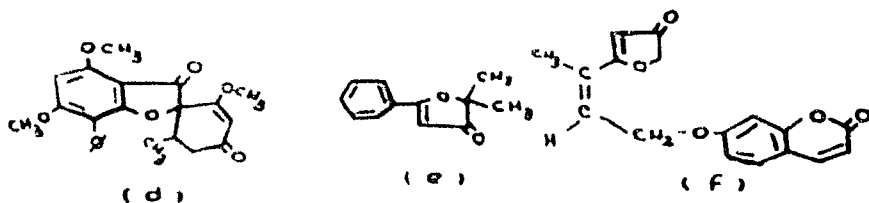


(b)



(c)

Las sustancias naturales que tienen formando parte de la molécula una (2H) furan 3ona son pocas, y en la literatura se encuentran citadas la griseofulvina² (d), la bulatenona³ (e) y la geiparvarina^{4,5} (f).



En el caso de la zexbrevina, que es el objeto del presente trabajo, la 2dihidro furan 3ona se encuentra formando parte del anillo de diez miembros de un germacranólido que pertenece al grupo de las lactonas -- sesquiterpénicas, y es la primera en su tipo.

En los germacranólidos⁹, la lactona puede estar cerrada a C-6 como en (g), ó a C-8 como en (h), además de poseer diversas funciones oxigenadas como : - oxidrilos, carbonilos, epoxidos, etc.



PARTE TEORICA.

La *Zexmenia brevifolia* perteneciente a la familia de las compuestas, es un pequeño arbusto de flor amarilla que crece en la sierra de Artenga Estado de Coahuila, de donde fué colectada en el mes de junio.

Del extracto alcohólico de la planta se aisló una sustancia cristalina con p.f. 217-218°C, cuyo análisis elemental corresponde para la fórmula bruta $C_{19}H_{22}O_6$, y a la que denominamos zexbrevina.

En el espectro de ultravioleta, presenta dos máximos de absorción: $\lambda_{\text{max.}} 210 \text{ m}\mu$ ($\epsilon=18615$) y $\lambda_{\text{max.}} 259 \text{ m}\mu$ ($\epsilon=11255$).

La absorción a $259 \text{ m}\mu$, se atribuye a un cromóforo formado por un grupo carbonilo conjugado con una doble ligadura enólica.

El máximo de absorción fuerte a $215 \text{ m}\mu$, corresponde al sistema conjugado de una γ -lactona con un metileno exocíclico, sumado a la absorción de un éster conjugado.

Las funciones que se deducen del espectro de ultra

violeta se confirman en el infrarrojo:

La absorción del carbonilo de la γ -lactona, aparece como una banda fuerte a 1760 cm^{-1} . El carbonilo -- conjugado con la doble ligadura enólica aparece como una banda fuerte a 1710 cm^{-1} ; por la posición de esta banda se deduce que debe encontrarse en un anillo de cinco miembros. La doble ligadura de este sistema, aparece como una banda fuerte a 1585 cm^{-1} . La existencia de una banda a 1690 cm^{-1} indica la presencia del ester. Dos bandas débiles a 1625 cm^{-1} y 1630 cm^{-1} , indican -- los dobles enlaces: uno, el conjugado con el carbonilo de γ -lactona, y el otro el conjugado con el carbonilo-- del ester.

En el espectro de R.M.N. se ve que la doble ligadura conjugada con el carbonilo de γ -lactona es un metileno exocíclico, como es frecuente en las lactonas -- sesquiterpénicas¹⁰, ya que los protones vinílicos de dicho metileno dan dos señales dobles características centradas a 5.74 ppm. y 6.34 ppm. ($J = 3\text{cps.}$), debidas a una interacción alílica.

La doble ligadura conjugada del ester, tiene que ser terminal para que explique la presencia de dos señales en el espectro, una centrada a 5.6 ppm. y otra a 6.0 ppm. La señal a 5.6 además de corresponder a uno

de los protones del metileno, incluye el protón vinylico que se sitúa en C-2 (1). El mismo espectro presenta en la región de metilos, una señal simple a 1.42 ppm. correspondiente a un metilo terciario desplazado a bajo campo debido a una función oxigenada unida al mismo átomo de carbono. Aparece a 1.41 ppm. una señal simple con ($J=7$ cps.) para un metilo secundario, y en esta misma región se ve una señal triple a 1.48 ppm. con ($J=1$ cps.) que se atribuye al metilo vinylico del ester. El protón en el cierre de la lactona aparece como una señal múltiple centrada a 4.5 ppm., y el protón base del ester produjo una señal múltiple a 5.18 ppm.

En el espectro de masas, se ve un pico de baja intensidad relativa a $m/e=346$ que corresponde al ión molecular, otro con intensidad relativa de 100% a $m/e=69$ para el grupo acilo del ester, y un pico de baja intensidad (M^+-69 a $m/e=277$) que corresponde a la xexbrevina (I) menos el grupo acilo.

Del análisis elemental y las evidencias espectroscópicas se deduce que la sustancia es un germacranólido. Dos de los átomos de oxígeno se encuentran en la lactona, y dos en el ester. Un quinto átomo de oxígeno está en forma de cetona en un anillo de cinco miembros conjugada con una doble ligadura enólica. El último átomo de oxígeno de la molécula está que está

unido a esta doble ligadura, y como no presenta las - propiedades químicas de oxidrilo, ya que no se acotila ni aparece como tal en el espectro de infrarrojo, debe estar en forma de un éter endólico (IR y UV) unido a C-3 y C-10. En estas condiciones el anillo formado - dentro de la estructura del germacrano corresponde a una (2H) furan 3ona, esto se comprueba por comparación con las 5 alquil (2H) furan 3onas⁶ preparadas sintéticamente, estas presentan las mismas características espectroscópicas a la 3(2H) furanona de la zexbrevina- (I).

La geiparvarina^{4,5} constituye un caso reciente en - el que aparece formando parte de la molécula una 3(2H) furanona, y sobre todo la dihidro geiparvarina muestra las mismas propiedades espectroscópicas del anillo.

Conociendo la situación de los átomos de oxígeno en la molécula, particularmente el que está en forma - de éter, se sitúa el metilo terciario en C-10, para -- que explique el singulete desplazado que presenta en - R.M.N., ya que un metilo sobre oxígeno tiene ese desplazamiento químico.

El metilo secundario que se ve en R.M.N., hasta - aquí solamente se puede situar en C-4 en base biogénica.

A pesar de conocer la identidad del ester como metacrilato, falta aclarar su posición, así como la posición del cierre de la lactona.

Cuando (I) se sometió a hidrogenación catalítica en metanol con Pd/C al 5%, se obtuvo la tetrahidro zexbrevina (II) con un p.f. 156-157°C.

La tetrahidro zexbrevina (II), mostró en el ultravioleta el máximo de absorción característica -- 260 m μ para el cromóforo formado por la cetona conjugada con la doble ligadura enólica de la 3(2H) furanona. La presencia de esta doble ligadura conjugada indica que los dos dobles enlaces que se saturaron son: -- uno el conjugado con el carbonilo de la lactona y el otro el conjugado con el carbonilo del ester, ya que desaparecen las señales de metileno exocíclico en el espectro de R.M.N.

El protón vinflico (en C-2) aparece en el espectro de R.M.N. como una señal doble centrada a 5.58 ppm. con (1:1 cps.), esta multiplicidad, así como la constante de acoplamiento, se deben a la interacción aliflica de dicho protón con uno solo que debe encontrarse en C-4, por lo tanto este átomo de carbono está trisubstituido, siendo uno de los substituyentes el metilo secundario que se había asignado en base biogénica.

Al hidrogenar la zexbrevina (I) exhaustivamente utilizando como catalizador PtO_2 prehidrogenado en ácido acético con trazas de ácido perclórico, se obtuvieron la hexahidro zexbrevina (III) y la octahidro zexbrevina (IV).

La hexahidro zexbrevina (III), ya no mostró en el infrarrojo la banda de la doble ligadura conjugada que mantenía la sustancia (II), y el carbonilo en C=1 aparece en este caso como una banda fuerte a 1725 cm^{-1} .

El espectro de R.M.N. reafirma que la doble ligadura se ha saturado, ya que desaparece la señal del protón vinílico y se origina una señal múltiple centrada a 3,52 ppm. que se atribuye al protón beta del ester en C-3.

La octahidro (IV) es el segundo producto de hidrogenación, también se obtiene a partir de la tetrahidro (II) por reducción con NaBH_4 , en donde este reactivo al mismo tiempo que reduce al grupo carbonilo satura la doble ligadura conjugada. La hexahidro (III) produce también (IV) por el mismo tipo de reducción.

El espectro de infrarrojo de (IV) no presenta bandas de dobles ligaduras ni la banda debida al carbonilo en C-1, y en su lugar se origina una a 3425 cm^{-1} característica de un grupo alcohol producido de la re-

ducción .

La octahidro (IV) por tratamiento con anhídrido-acético en piridina da el correspondiente acetato (V), en cuyo espectro de infrarrojo ya no se observa banda de oxidrilo libre, y la banda del carbonilo del acetato aparece superpuesta con la banda del ester ya existente a 1740 cm^{-1} .

El espectro de R.M.N. muestra la señal del acetato como singulete a 2.1 ppm., y el protón de la base se superpone con el protón base de la lactona en una señal múltiple a 4.88 ppm.

Cuando la hexahidro zexbrevina (III) se trata a temperatura ambiente con K_2CO_3 en metanol, se obtiene exclusivamente la hexahidro zexbrevina saponificada (VI) en bajo rendimiento. (VI) también se produjo al tratar (III) con metóxido de sodio. Este experimento se efectuó con el objeto de abrir el puente estereopor medio de una reacción de eliminación.

El producto de saponificación (VI), con p.f. 208-209°C mostró en el espectro de infrarrojo la banda de oxidrilo a 3610 cm^{-1} y desaparece la ocasionada por el ester antes de saponificar.

El espectro de R.M.N. en este caso ya no muestra las señales dobles debidas a los dos metilos secunda-

raos del ester, y la señal del protón del oxidrilo se encuentra a 3.2 ppm. en una señal múltiple que se simplifica al adicionar agua pesada. La señal base de este oxidrilo se localiza en un multiplete situado a 4.22 ppm. en el que se sobreponen la señal del protón base de la lactona, y la señal del protón base del ester.

En el caso en que la reacción de saponificación de (III) se hace con KHCO_3 en metanol a temperatura ambiente, se obtiene una mezcla de dos productos, uno la hexahidro zexbrevina (VI), y (VII) en menor cantidad.

El espectro de R.M.N. de (VII) muestra las señales de los metilos secundarios como lo hace el compuesto (III), esto indica que parte de la substancia no se saponifica y que solamente sufre isomerización. En base a lo anterior se pensó que (VII) podría corresponder a un epímero de (III), y que con estudios posteriores se confirmó que se trataba de la 11 opi hexahidro zexbrevina.

La hexahidro zexbrevina saponificada (VI) da el correspondiente acetato (IX) con buen rendimiento cuando es tratada con anhídrido acético en piridina en condiciones suaves.

El acetato (IX) tiene un p.f. 198-200°C, y en el-

infrarrojo exhibe la absorción del carbonilo del acetato en una banda ancha y fuerte a 1770 cm^{-1} , en la que se encuentran además las absorciones del carbonilo de la lactona y la del grupo cetona.

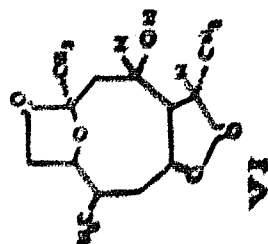
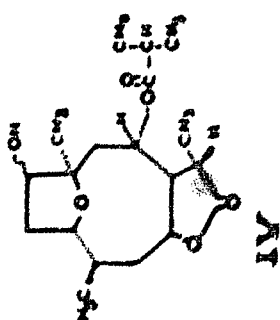
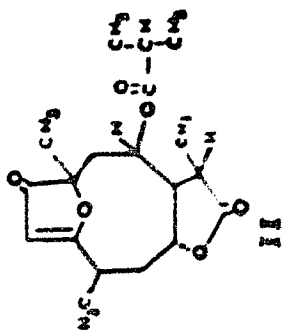
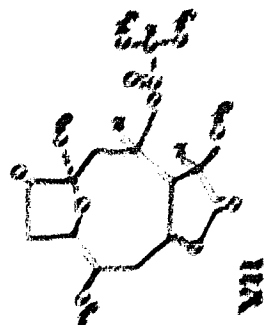
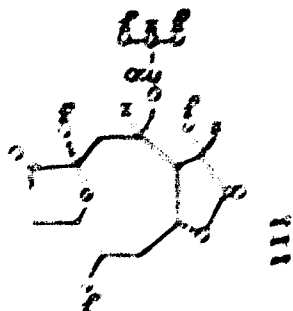
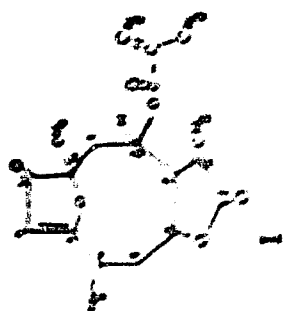
La señal de los protones del grupo acetilo aparecen en el espectro de R.M.N. como un singulete a 2.05 ppm., los protones base del eter en C-3 y base de la lactona están juntos en una señal múltiple centrada a 5.0 ppm., la señal del protón base del acetato se asigna a un multiplete centrado a 5.25 ppm. que se origina al acetilar (VI).

La hexahidro zexbrevina saponificada (VI), al ser tratada con reactivo de Jones en acetona produce el correspondiente derivado oxidado (VIII) en buen rendimiento con p.f. $117-118^{\circ}\text{C}$.

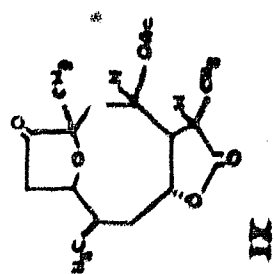
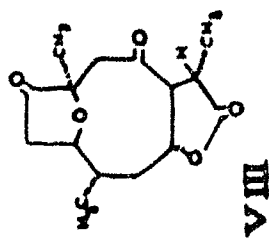
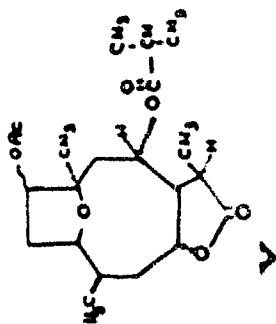
La cetona (VIII) mostró en el infrarrojo las siguientes bandas: a 1710 cm^{-1} para un grupo cetona en anillo grande, a 1750 cm^{-1} para carbonilo en anillo chico (En C-1), y a 1770 cm^{-1} para la lactona.

El espectro de R.M.N. de (VIII) se estudió ampliamente con el método de desacoplamientos en un aparato H-A 100 de alta resolución. Para determinar la esteoquímica y conformación de la estructura, se hace -

Esquema de Reacciones



+



uso de la curva de Karplus, esta relaciona la constante de acoplamiento J con el ángulo dihedro existente entre dos protones vecinos que esten interaccionando.

La curva de Karplus señala un valor de J para dos ángulos posibles, de los cuales se escoge el que esté más de acuerdo con los apreciados en un modelo dreidig armado con su estereoquímica basada en el espectro de R.M.N.

El espectro de R.M.N. de (VIII) presenta una señal doble de doble centrada a 3.9 ppm. debida al protón Hc (figura 1 y tabla 1) que interacciona con Hb con una ($J=10$ cps.) y con Hj con una ($J=11$ cps) La señal de Hc indica que solamente interacciona con esos dos protones , entonces en el átomo vecino no hay protones (C-8), por lo que se asigna la posición de la tetona en ese átomo de carbono. De la magnitud de la constante de acoplamiento J que presenta la señal, se deduce que Hc está en una posición trans con respecto a los dos protones con que interacciona, Hc con Hb forma un ángulo dihedro de 142° y con Hj uno de 146° . El desplazamiento de la señal a menor campo se debe a que Hc se encuentra cerca del átomo de oxígeno etereo, y solamente se logra cercanía entre ambos átomos cuando Hc es α , por lo tanto Hb es β y el cierre de la

lactona α , Hf en β y el metilo en C-11 es α .

Al arreglar la estructura de tal manera que el oxígeno del eter esté cerca de Hc y explique su desplazamiento, el metilo terciario en C-10 solamente puede ser α , siendo esta la estereoquímica que se le asigna.

Se confirma la posición del carbonilo cetónico en C-8, por la señal que dan los protones Hg de C-9 que aparecen en el espectro como una señal simple a 2.7 ppm. solamente se explica esta señal si dichos protones se encuentran aislados.

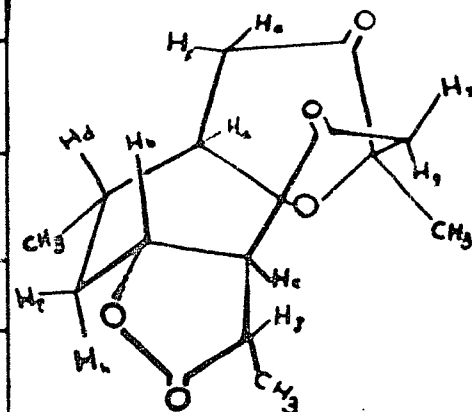
El protón Hb base de la lactona produce una señal doble de doble de doble centrada a 4.33 ppm. debida a la interacción con los siguientes protones: Con He con ($J=10$ cps.) para ángulo de 142° , con Hi con ($J=3.5$ cps.) para ángulo de 54° y con Hh con ($J=3.5$ cps.) para ángulo de 54° .

La señal de Hi aparece a 1.75 ppm. y Hh a 2.02 ppm.

Hd aparece como señal múltiple centrada a 2.9 ppm. debida a la interacción con los siguientes protones: Con Ha ($J=4$ cps.) formando ángulo de 51° , con Hi ($J=8$ cps.) ángulo de 26° , con Hh ($J=2$ cps.) ángulo de 65° , y con el metilo ($J=7$ cps.).

Ha origina una señal doble de doble centrada a 4.59 ppm. debida a las interacciones con: Hd ($J=4$ cps.),-

Desplazamiento ppm	Acoplamiento con H _a	Multiplicidad	τ Menor de 90°	τ Mayor de 90°
$\delta_{H_a} = 7.59$	$J_{H_a H_c} = 9.2$ $J_{H_a H_f} = 5.5$ $J_{H_a H_d} = 4$	d, d, d	$\frac{16}{12}$ <u>51</u>	$\frac{139}{126}$ <u>120</u>
$\delta_{H_b} = 4.33$	$J_{H_b H_c} = 10$ $J_{H_b H_f} = 3.5$ $J_{H_b H_h} = 3.5$	d, d, d	$\frac{0}{54}$ <u>54</u>	$\frac{142}{118}$ <u>118</u>
$\delta_{H_e} = 3.9$	$J_{H_e H_b} = 10$ $J_{H_e H_d} = 11$	d, d	$\frac{0}{0}$	$\frac{132}{144}$
$\delta_{H_d} = 2.9$	$J_{H_d H_a} = 4$ $J_{H_d H_f} = 8$ $J_{H_d H_h} = 2$ $J_{H_d CH_3} = 7$	Multiplic	$\frac{51}{26}$ <u>65</u>	$\frac{120}{135}$ <u>110</u>
$\delta_{H_c} = 2.77$	$J_{H_c H_e} = 9.2$ $J_{H_c H_f} \text{ geom.} = 19$	d, d	$\frac{16}{0}$	$\frac{139}{0}$
$\delta_{H_f} = 2.4$	$J_{H_f H_c} = 5.5$ $J_{H_f H_e} = 19$	d, d	$\frac{42}{0}$	$\frac{126}{0}$
$\delta_g = 2.7$		s		
$\delta_{H_h} = 2.02$	$J_{H_h H_b} = 3.5$ $J_{H_h H_d} = 2$ $J_{H_h H_f} = 17$	d, d, d	$\frac{59}{65}$ <u>65</u>	$\frac{118}{110}$ <u>110</u>
$\delta_i = 1.75$	$J_{H_i H_h} = 17$ $J_{H_i H_d} = 8$ $J_{H_i H_b} = 9.6$	---	$\frac{26}{59}$ <u>59</u>	$\frac{135}{110}$ <u>110</u>
$\delta_{CH_3-C_7} = 1.27$	$J = 7$	d		
$\delta_{CH_3-C_8} = 1.3$		s		
$\delta_{CH_3-C_9} = 0.95$	$J = 7$	d		



(VIII)

fig. 1

HA-100 en $DCCl_3$.
TMS ref. Interna.

con Hf ($J=5.5$ cps.) con ángulo calculado de 126° , y -
con He ($J=9.3$ cps.) para ángulo de 16° .

He interacciona con Ha y Hf, y produce una señal --
doble de doble a 2.77 ppm, y Hf interacciona con Ha y --
He para originar la señal doble de doble a 2.4ppm.

El conocimiento de los centros asimétricos de (VIII)
por medio del estudio de este espectro de R.M.N., nos -
conduce al conocimiento de algunos de los centros asimé-
tricos de la zexbrevina (I), así, la fusión del anillo-
de la γ lactona es trans, siendo α la unión C-4 del cie-
rre. El metilo en C-11 queda definido como α .

Como se conoce que el metilo en C-11 de (VIII) es α
y como este compuesto fué obtenido por saponificación -
de (III) seguido de oxidación, se deduce que el compue-
to (III) tiene el metilo en C-11 orientado a β y que en-
te se epimerizó en la saponificación dando el compuesto
termodinámicamente más estable.

La estereoquímica del metilo secundario en C-4 de -
la zexbrevina (I) se determina en base a la señal que -
en R.M.N. presenta el protón vinílico en C-2 por interac-
ción alílica con el protón de C-4 de la tetrahidro zex-
brevina (II), que es una señal doble centrada a 6.64ppm.
($J=1.2$ cps.), para esta constante de acoplamiento el
ángulo que debe formar el protón en C-4 con el plano de

la doble ligadura, es aproximadamente 40° , y al colocar al átomo de hidrógeno en esas condiciones, el metilo secundario queda en posición α en el modelo.

Al conocer la posición relativa de la cetona en (VIII), se determina la posición del ester en la sexobrevina (I) en el mismo átomo de carbono (C-8). --- Sin embargo podría pensarse que al saponificar (III) se presentara el fenómeno de relactonización, en otras palabras que el ester estuviese originalmente en C-6 y la lactona cerrada a C-8, y que al tratar con base el ester se saponificara cerrandose la lactona a C-6 dejando el oxidrilo libre en C-8. Como el producto de saponificación de (III) siempre es el mismo en diferentes condiciones, la posición más probable para el ester es C-8.

Para conocer la estereoquímica del ester en la sexobrevina (I), se determinó la configuración absoluta -- del oxidrilo en la exahidro zexbrevina saponificada -- (VI) por el método de Horeau⁸, que consiste en la esterificación del grupo oxidrilo con anhídrido α fenil butírico racémico $[\alpha]_D^{20} 0$ sea que este está constituido por una molécula de ácido de configuración absoluta S, y otra de configuración absoluta R.

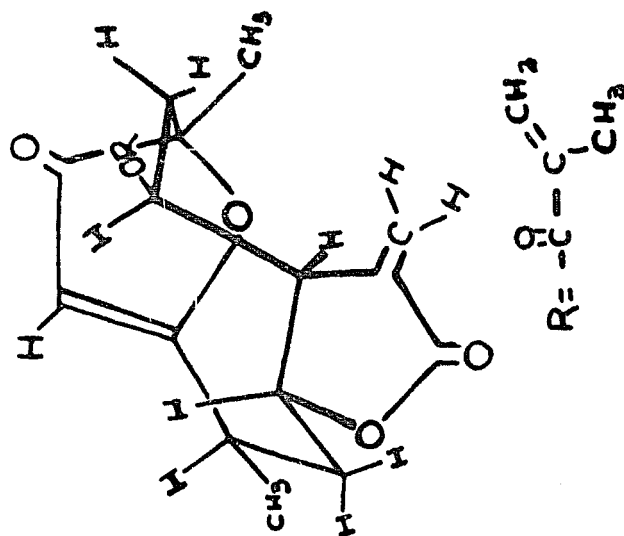
La configuración absoluta del oxidrilo puede cono-

ceras, ya que la reacción de esterificación es estereoselectiva, ó sea, que si el átomo de carbono que soporta al oxidrilo es de configuración absoluta R, este se esterifica exclusivamente con el ácido R del anhídrido, dejando libre el ácido S; y si el átomo de carbono que soporta al oxidrilo es de configuración absoluta S, reacciona solamente con el ácido S dejando libre al ácido R.

En la reacción de esterificación de (VI), el ácido que no reaccionó dió una lectura negativa en el polarímetro, lo que indica que se trata del ácido α fenilbutírico R. Entonces el ácido que esterificó es el ácido α fenilbutírico S, y por lo tanto el oxidrilo está sobre un átomo de carbono de configuración absoluta S. En el modelo tridimensional de la molécula el átomo de carbono asimétrico que soporta al oxidrilo es S, cuando este es α , y por lo tanto el ester en la zex-brevina (I) es también α .

Con la determinación de la estereoquímica de este grupo funcional, se tiene la estructura y la estereoquímica total de la sustancia.

Zexbrevina I



PARTE EXPERIMENTAL.

AISLAMIENTO DE LA ZEXBREVINA (I).

9.4 Kg. de la planta seca y molida, se extrajeron con 10 l. de etanol a reflujo por 8 hs. aproximadamente, -este proceso se repitió tres veces- el extracto alcohólico se concentró a la mitad de su volumen por destilación, y el concentrado se trató con una solución acuosa de acetato de plomo hasta que no hubo precipitación. Así el extracto, se dejó en reposo por una noche y se filtró sobre celita ayudando con vacío. El filtrado se concentró a la mitad del volumen por destilación, se dejó enfriar y se extrajo con cloroformo. La solución clorofórmica se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y el cloroformo se eliminó por destilación a sequedad. Quedaron 120.5 g. del extracto de

NOTA.-

Los espectros de ultravioleta (UV) se determinaron en etanol de 96% en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 202 y 350 y los espectros de infrarrojo (IR) en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 21, 337 y 520, y los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron determinados por el Quím. E. Díaz en un aparato analítico Varian A-60A, en solución de deutero cloroformo utilizando tetrametil silano como referencia interna. Los espectros de masas fueron determinados por el Quím. E. Cortés en un aparato Hitachi Perkin-Elmer modelo RMU-6D.

Los microanálisis fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher de Bonn Alemania. Las cromatografías se efectuaron con alúmina Alcoa grado F-20 de 80 a 200 mallas 6 - en sílice Grace Davison Chemical, grado 922.

la planta, los que se cromatografiaron en 2.5 Kg. de -
alúmina (lavada con acetato de etilo).

En las fracciones eluidas con la mezcla de benceno
85.6-hexano 15%, cristalizó la zexbrevina (I) de eter -
etilico con p.f. 211-214°C (3.8 g.). Por recromato--
grafia se reunieron 11g. La muestra analítica se obtu-
vo por recristalización de acetona-eter isopropilico -
con p.f. 217-218°C. λ_{max} . 210 μ (ϵ 18615), λ_{max} .
259 μ (ϵ 11255), ν_{max} . 1760 cm^{-1} (γ lactona), --
1710 cm^{-1} (cetona conjugada), 1690 cm^{-1} (carbonilo-
conjugado del ester), 1625 y 1630 cm^{-1} (dobles liga-
duras), 1585 cm^{-1} (doble ligadura conjugada con cetona).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C- 65.88,
H-6.40, O-27.72

Encotrado: C- 65.87 , H- 6.41, O- 27.82.

$[\alpha]_D^{27} + 41$ (C.- 1.02, en cloroformo).

TETRAHIDRO ZEXBREVINA (II).

2.75 g. de zexbrevina (I) se disolvieron en 100 ml.
de metanol y se agregaron 300 mg. de Pd/C al 5%, la --
mezcla se sometió a hidrogenación hasta saturación , -
después de efectuada la reacción el catalizador se fil-
tró sobre celita, se evaporó el metanol del filtrado -
y cristalizó la tetrahidro zexbrevina (II) de acetona
-eter isopropilico (1.63 g.) p.f. 154-157°C. se re--

cristalizó del mismo sistema de disolventes para análisis elemental p.f. $156-157^{\circ}\text{C}$ λ_{max} . $260 \text{ m}\mu$ (ϵ : 12449).-
max. 1770 cm^{-1} (γ lactona), 1735 cm^{-1} (carbonilo - del ester) 1705 cm^{-1} (cetona conjugada), 1600 cm^{-1} (doble ligadura).

Análisis elemental calculado para: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$ C- 65.12 ,
H-7.48, O-27.40.

Encontrado: C-65.29, H-7.35, O-27.42.

HEXAHIDRO ZEXBREVINA (III) Y OCTAHIDRO ZEXBREVINA (IV).

Para efectuar la hidrogenación, se prehidrogenó catalizador de Adams (Pt_2O , 100mg.) en 50 ml. de ácido acético que contenía 3 gotas de ácido perclórico. Cuando el catalizador dejó de consumir hidrógeno, se adicionaron 2 g. de zexbrevina (I), que consumieron 625 ml. de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró eliminándose así el catalizador, al filtrado se le adicionaron unos 2 g. de Na_2CO_3 sólido y se concentró a rotavapor a la tercera parte del volumen, a este concentrado se le agregó agua fría y cristalizó la hexahidro zexbrevina (1.5 g.) con un p.f. $120-125^{\circ}\text{C}$. La muestra analítica se obtuvo por recristalización de acetona eter isopropílico p.f. $125-127^{\circ}\text{C}$. max. 1755 cm^{-1} (γ lactona) 1725 cm^{-1} . (cetona en anillo decinco miembros).

Análisis calculado para: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$. C-64.75, H-8.01 ,
O-27.24.

Encontrado: C-64.81, H-8.09, O-27.16.



Las aguas madres se extrajeron con cloroformo, y el extracto cloroformico se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10%, después con agua a pH neutro, y por último se secó con Na_2SO_4 anh. y se filtró. Al evaporar el cloroformo, quedó un residuo aceitoso que por cromatopla (eluida con benceno-acetato de etilo 1:1) revelada con sulfato cérico amónico al 5%, presentó dos manchas.

La separación de las dos sustancias se hizo en una cromatopla resuelta en el sistema de disolventes arriba aludida. El lugar en que aparecieron las manchas después de revelar, se tomaron como base para cortar las porciones en que se encuentra cada una de las sustancias, las que se extrajeron con cloroformo. La menos polar correspondió a la hexahidro zexbrevina (III) — (50 mg.) y la otra correspondió a la octahidro zexbrevina (IV) (40 mg.) con p.f. 175–177°C. Se recrystalizó de acetona eter isopropilico para análisis elemental — p.f. 180–182°C. ν_{max} 3625 cm^{-1} (oxidrilo libre), — 1760 cm^{-1} (γ lactona), 1725 cm^{-1} (carbonilo del ester). Análisis calculado para: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6$, C-64.30, H-8.53, O-27.09.

Encontrado: C-64.30, H-8.63, O-27.38.

OCTAHIDRO ZEXBREVINA (IV) POR REDUCCION DE TETRAHIDRO (II)
CON NaBH_4

600 mg. de tetrahidro zexbrevina (I), se disolvieron

en 15 ml. de metanol. Por separado se disolvieron 600 mg. de NaBH_4 en la misma cantidad de metanol. Las dos soluciones se enfriaron en un baño de hielo, y frías se mezclaron, la reacción se dejó en reposo en el baño de hielo 5 min. después 10 min. a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se aciduló con ac. acético y se extrajo con cloroformo, este se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10% y con agua a pH neutro. Al evaporar el disolvente quedó un aceite que cristalizó de eter isopropílico (380 mg.) con p.f. $180-182^\circ\text{C}$. - El espectro de infrarrojo fue idéntico al de la octahidro zexbrevina (IV).

OCTAHIDRO ZEXBREVINA (IV) POR REDUCCION DE HEXAHIDRO (III) CON NaBH_4 .

Se disolvieron 200 mg. de hexahidro zexbrevina en 5 ml. en un maras, y en otro se disolvieron 200 mg. - de NaBH_4 , las dos soluciones se enfriaron en un baño de hielo, y frías se mezclaron. La mezcla se dejó en reposo en frío 5 min. y 10 a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo se aciduló con ac. acético, se adicionó agua y se extrajo con cloroformo. La fracción cloroformica se lavó con solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% después con agua y se secó con Na_2SO_4 anh., este se eliminó por filtración y el cloroformo por evaporación. Quedó un aceite que cristalizó de eter etílico - hexano (25 mg.) La substancia correspondió a la octahidro zexbrevina, ya que el espectro de IR fue idéntico.

HEXAHIDRO ZEXBREVINA SAPONIFICADA (VI) CON K_2CO_3 .

500 mg. de hexahidro zexbrevina (III) se disolvieron en 10 ml. de metanol, por separado se disolvió la misma cantidad de K_2CO_3 en la misma cantidad de agua. Las soluciones se mezclaron y se dejó la reacción a temperatura ambiente 8 hr. en reposo. Cuando este tiempo pasó se efectuó una extracción con cloroformo, la fracción clorofórmica se lavó, secó y filtró, y el disolvente se evaporó. Cristalizó la sustancia (175mg) con un p.f. 207-208°C. Por recristalización de acetona eter isopropílico se obtuvo la muestra analítica - p.f. 208-210°C. ν max. 3610 cm^{-1} (grupo oxidrilo libre) 1760 cm^{-1} (banda con inflexión de la γ -lactona más cetona en anillo de cinco miembros).

Análisis calculado para: $C_{15}H_{22}O_5$ C-63.81, H-7.86, O-28.33.

Encontrado: C-63.52, H-7.95, O-28.23.

HEXAHIDRO ZEXBREVINA SAPONIFICADA (VI) CON MeONa.

100 mg. de hexahidro zexbrevina (III) se disolvieron en 10 ml. de metanol, y por separado se disolvieron 100mg. de sodio metálico en la misma cantidad de disolvente. Hechas las soluciones se mezclaron, y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 30 min. Después de este tiempo se adicionó ac. acético a neutralidad. Para aislar la sustancia orgánica se extrajo con cloro-

forme, y la fracción clorofórmica se lavó con agua se secó y el disolvente se evaporó. Cristalizó la hexahidro zembrevina saponificada (50 mg.) con p.f. 208-209°C. El espectro de infrarrojo fue idéntico al de la sustancia de la reacción con Na_2CO_3 .

11 EPI HEXAHIDRO ZEMBREVINA (VII) POR SAPONIFICACION DE HEXAHIDRO (III) CON KHC_3 .

200 mg. de hexahidro zembrevina (III) se disolvieron en 10 ml. de metanol. Aparte se disolvieron 200mg. de KHC_3 en agua utilizando la mínima cantidad, esta solución acuosa se unió a la metanólica, y se dejó en reposo por 48 hs. Después de este tiempo se extrajo la solución con cloroformo, la solución clorofórmica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó el disolvente. Quedó un aceite (175 mg.) que por cromatoplaaca eluida con benceno- acetato de etilo 1:1 presentó tres manchas.

Para efectuar la separación, se utilizó una cromatoplaaca preparada con sílice, la que se resolvió con la mezcla de disolventes 1:1 y se reveló con solución acuosa de sulfato córico amónico. Después de dividir la placa de acuerdo con la posición de las sustancias se desprendió la sílice y se extrajo cada porción con acetona.

La 11 epi hexahidro zembrevina que es la substan-

cía menos polar tuvo un p.f. 148-150°C. La que le siguió en polaridad correspondió a una parte de producto recuperado y la más polar fue producto saponificado.

La 11 epí hexahidro sexbrevina (VII) se recristalizó de acetona hexano para análisis elemental p.f.- 153-154°C.

Análisis calculado para: $C_{19}H_{28}O_8$, C-64.75, H-8.01 O-27.24.

Encontrado : C-64.84 , H-8.6, O- 27.18.

ACETATO DE OCTAHIDRO SEXBREVINA (V).

100 mg. de octahidro sexbrevina (IV), se disolvieron en 1 ml. de piridina y se adicionó además 1 ml. de anhídrido acético, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y en reposo por 48 hs. Cuando transcurrió este tiempo la mezcla se vertió en agua y se dejó así durante una hora con objeto de hidrolizar el anhídrido acético remanente. Al terminar la hidrólisis se extrajo con cloroformo, se lavó la fracción clorofórmica con sol. de HCl al 20%, con solución de $NaHCO_3$ al 10% sucesivamente y por último con agua a pH neutro, ya neutra la solución se secó con Na_2SO_4 anh. se filtró y se evaporó el cloroformo. Se obtuvo un aceite (80 mg.) transparente que no cristalizó. ν_{max} . 1760 cm^{-1} (γ lactona) , 1740 cm^{-1} (banda con inflexión para el acetato más el ester).

ACETATO DE HEXAHIDRO ZEBREVINA SAPONIFICADA (IX).

100 mg. de hexahidro zebrevina saponificada (VI) , se disolvieron en 5 ml. de piridina, a esta solución se le adicionó 1 ml. de anhídrido acético y se dejó la reacción en reposo durante 22 hs. a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. Se lavó sucesivamente la solución cloroformica con ac. clorhídrico al 10%, con solución de Na_2CO_3 al 10% y con agua hasta pH neutro. Se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y se eliminó el disolvente. Se obtuvo el acetato (50 mg.) -- con p.f. 198-200°C. La muestra analítica se obtuvo por-recristalización de acetona-éter isopropílico. p.f. 198-200°C. ν_{max} 1760 cm^{-1} (banda ancha para γ -lactona, acetato, cetona en anillo de cinco miembros).

Análisis calculado para : $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$, C-62.95, H- 7.46
O-29.59.

Encontrado: C-63.91, H-7.33, O-29.47.

COMPUESTO OXIDADO DE LA HEXAHIDRO ZEBREVINA SAPONIFICADA (VIII).

130 mg. de hexahidro zebrevina saponificada (VI)- se disolvieron en 5 ml. de acetona y se agregó gota a gota reactivo de Jones hasta que persistió un color café amarillento, se dejó la reacción en reposo a temperatura ambiente 2.5 hs. Al pasar este tiempo la mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloroformo, la solución cloroformica se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y

se eliminó el disolvente por evaporación. Cristalizó - la substancia (95 mg.) con p.f. 105-106°C. La muestra - analítica se obtuvo por recristalización de acetona - etilico p.f. 117-118°C. ν max. 1775 cm^{-1} (γ lactona) 1755 cm^{-1} (cetona en anillo de cinco miembros), 1710 cm^{-1} (cetona en anillo grande).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$, C-64.27, H-7.19, O- 28.54.

Encontrado: C-63.98, H-7.19, O-28.61.

DETERMINACION DE LA CONFIGURACION ABSOLUTA DEL GRUPO
OXIDRILLO EN LA HEXANIDRO ZEXBREVINA SAPONIFICADA (VI)
POR EL METODO DE MOREAU.

Una solución de 145,4 mg. de anhídrido α -fenil butírico (4.69×10^{-4} moles.) y 50 mg. de hexahidro zexbrevina saponificada (VI) (1.77×10^{-4} moles.) en 3 ml. de piridina, se dejó a temperatura ambiente por una noche. El exceso de anhídrido se destruyó con la adición de - dos ml. de agua dejando en reposo 6 hs. La solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato se lavó con agua, con tres porciones de 10 ml. de una solución de NaHCO_3 al 5% y por último con agua, los extractos acuosos se reunieron, se lavaron con cloroformo y - se acidificaron con una solución 1N de H_2SO_4 en exceso. La solución acidificada se extrajo con cloroformo, y este extracto se lavó con agua, se secó y al evaporar el

disolvente quedaron 105 mg. de ácido α fenil butírico.

$[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$. Teórico $[\alpha]_D^{25} = -95.6^\circ / [2 (2.64) - 1] = -22.5^\circ$. El rendimiento óptico fue $-1.2 / -22.5 \times 100 = 53.3\%$.

La fracción neutra de acetato de etilo se lavó con agua, se secó y se evaporó el acetato de etilo - dejó 60 mg. del fenil butirato que se comprobó con su espectro de R.I.N.

BIBLIOGRAFIA

1.- NATURALLY OCCURRING OXIGEN RING COMPOUNDS.

P.M. Dean.

Butterworths, London (1963).

2.- John Frederick Grove, J. Mc. Millan, T.P.C. Mulholland and M.A. Thorold Rogers. J. Chem. Soc. 3959 (1952).

3.- Freudenberg, K. Harkin, J.M. Reichert, W. and Fukuzumi, T. Chem. Ber. 91 (1958).

4.- R.M. Carman, P.N. Lahey and J.K. Mc. Leod. Aust. J. of Chem. 20, 1957-60 (1967).

5.- P.N. Lahey and J.K. Mc. Leod. Aust. J. of Chem. 20, 1943 (1967).

6.- G. Cannati and A. Ricca. Tetrahedron Letters N°4, 327-330 (1967).

7.- APPLICATIONS OF NMR SPECTROSCOPY IN ORGANIC CHEMISTRY. Bhacca and Williams.

Holden-Day, INC. SN. Francisco, London, Amsterdam. (1964).

8.- W. Herz and H. B. Kagan. J. Org. Chem. 32, 216-218 (1967).

9.- GUAIANOLIDES AND GERMACRANOLIDES. František Šorm and Ladislav Dolejš. HERMANN, PARIS. (1965).



Avenida Constituyente 1218,
México 13, D. F. Tel. 73-22-41