



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Química

**TERPENOIDES DE ARTEMISIA MEXICANA
VAR. ANGUSTIFOLIA**

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

CARLOS ZETINA ROSALES

México, D. F.

1974



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



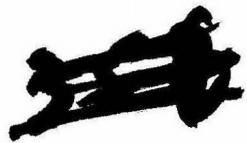
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

CLAS. Ferroc.
ADQ. 1974
FECHA M. J. 1970
PROC. _____



~~301~~ 348



QUIMICA

Jurado asignado originalmente:

PRESIDENTE: PROF. FRANCISCO GIRAL GONZALEZ.

VOCAL: PROF. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA.

SECRETARIO: PROF. ALFONSO ROMO DE VIVAR.

1er.SUPLENTE: PROF. ALFREDO ORTEGA HERNANDEZ.

2do.SUPLENTE: PROF. ROCIO FOZAS HORCASITAS.

Sitio donde se desarrollo el tema:

INSTITUTO DE QUIMICA.

Sustentante:

CARLOS ZETINA ROSALES.

Asesor del tema:

DR. ALFONSO ROMO DE VIVAR.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN EL INSTITUTO
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO, BAJO LA DIRECCION DEL DR. ALFONSO
ROMO DE VIVAR.

A MI MADRE

CON GRATITUD.

A MI FAMILIA.

CON AGRADECIMIENTO AL
DR. ALFONSO ROMO DE VIVAR.

A MIS AMIGOS.

"... quita los dolores que provienen de frío o flatulencia, es favorable al pecho, y cura los cólicos y los dolores de intestino. Agregándole quauhyetl o picietl fortalece las partes in ternas; alivia, instilado en la boca, a los in fantes que vomitan la leche o sufren empacho; abre las obstrucciones; mezclado con ecapatli o laurel de Indias cura a los relajados ..."

Francisco Hernández.

Hist. Nat. de N. E.

"Yo soy bueno, y como bueno
moriré de cara al sol ".

José Martí.

CONTENIDO

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

INTRODUCCION.

En el presente trabajo se describe el estudio químico del estafiate, planta herbácea que crece en estado silvestre en algunas regiones de nuestro país.

Aunque este trabajo se circunscribe al aspecto del aislamiento y de la determinación estructural de algunas de las sustancias provenientes de la planta, no es inútil hacer resaltar la importancia que han tenido las plantas mexicanas en el terreno de la medicina.

La medicina náhuatl¹ gozaba de gran prestigio en el México precolombino, por la gran variedad de plantas medicinales que se describían como remedio a un sinnúmero de enfermedades.

Francisco Hernández, médico viajero del rey de España en el siglo XVI, hace una recopilación abundantísima sobre flora y fauna de las tierras conquistadas. En el capítulo XXV del libro undécimo de su obra,² hace referencia al iztauhyatl o sal amarga, nombre con el que se conocía entonces al estafiate. Aparte de hacer la descripción de la planta, le atribuye virtudes de analgésico y de analéptico.

Maximino Martínez, ya recientemente, describe³ al estafiate como " planta herbácea, cenicienta y olorosa, como de un metro de altura, de hojas alternas, sésiles y tomentosas, de flores en cabezue la dispuestas en racimo. Florece de agosto a octubre. Crece en el valle de México, San Luis Potosí, Veracruz y Chihuahua". Informa también que en Chicontepec, Ver., se utiliza su infusión alcohólica como

remedio contra el reumatismo, y que en otros lugares se hace una infusión que se toma como estomáquico".

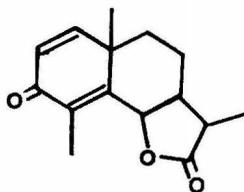
Igualmente, se ha dicho⁴ que esta planta ha sido utilizada como antihelmíntico. Esta propiedad se debe al hecho de que en las inflorescencias de la planta, la sumidad florida, se encuentra una sustancia llamada santonina, según el Prof. Río de la Loza.

Esta sustancia, de alto valor terapéutico, se ha venido obteniendo casi exclusivamente de *Artemisia maritima*, cuyos principales habitats se encuentran en Rusia, Turquestán y región sur de los Urales. Algunas consideraciones de orden terapéutico permitirán comprender la enorme importancia de dicho compuesto⁵.

Las propiedades antihelmínticas de la santonina han sido conocidas desde tiempos remotos. Es muy activa, administrada oralmente, como agente ascaricida, irritante a la membrana mucosa del hombre. En dosis excesivas puede causar perturbaciones visuales (comúnmente visiones coloridas, azules o amarillas), dolores de cabeza, náuseas y convulsiones. Sin embargo, las dosis terapéuticas se encuentran por debajo del rango tóxico.

Su acción es principalmente efectiva contra nematelmintos; éstos son expelidos aún vivos, por lo que se cree que la santonina no es directamente tóxica hacia los parásitos más bien, se piensa que la droga los irrita, de manera que emigran desde el intestino delgado hasta el colon, de donde son eliminados⁶.

Es posible observar una relación estructural muy estrecha entre la santonina y el sesquiterpeno denominado armexifolina, cuya estructura se propone en el presente trabajo en la parte teóri



Santonina

ca; lo mismo podría decirse para otras lactonas sesquiterpénicas de la clase de los santanólidos (v. más adelante, generalidades), también aisladas de plantas del género *Artemisia*.

De aquí la posibilidad de utilizar un compuesto proveniente de alguna *Artemisia* de nuestro país como intermediario potencial para la obtención de santonina.

Dentro del marco de la ciencia moderna, la farmacología ha sido orientada hacia el aislamiento, caracterización, determinación estructural y síntesis de compuestos que pueden ser usados en medicina para la curación o el tratamiento de enfermedades.

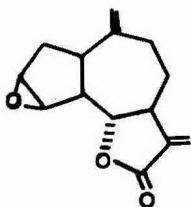
Una de las razones por la que se emprendió el estudio de esta planta, perteneciente a la tribu anthemidae de la familia de las compuestas, es el interés que presentan ciertas sustancias, obtenidas de plantas de la misma familia, como posibles agentes citotóxicos.

Recientemente se ha descrito⁷ la capacidad que poseen varios sesquiterpenos aislados de Compuestas, como inhibidores de tumores cancerígenos en tejidos humanos. Dichos compuestos requieren ciertas condiciones estructurales para lograr su acción, tales como la presencia de un anillo de lactona condensado en las posiciones

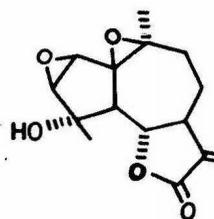
7 y 6 u 8 del biciclo fundamental, además de un grupo metileno exocíclico al carbonilo de la lactona.

El estafiate, *Artemisia mexicana* Willd., ya ha sido estudiado con anterioridad, habiéndose aislado sesquiterpenos de estructura novedosa.

Se ha descrito^B que *Artemisia mexicana* Willd. contiene dos guaianólidos: estafiatina y crisartemina A, y dos eudesmanólidos: douglanina y arglanina, aislados previamente de *Artemisia douglasiana* Bess.



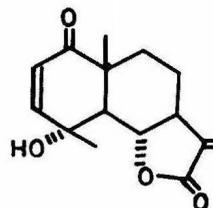
Estafiate



Crisartemina A

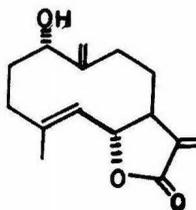


Douglanina

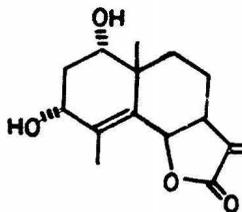


Arglanina

También se han encontrado un germacranólido y otro eudesmanólido (aislado como acetato), con las siguientes estructuras:



Artemorina



Armexina

De igual manera, ya ha sido descrito⁹ el análisis del aceite esencial de *Artemisia mexicana* Willd. Entre los principales componentes de la fracción volátil se han encontrado α y β felandrenos, limoneno, alcanfor y borneol.

El estafiate estudiado en este trabajo corresponde a *Artemisia mexicana* var. *angustifolia*, que a comparación de *Artemisia mexicana* Willd. resulta de hojas más pequeñas y se localiza en regiones más secas.

El desarrollo del trabajo permite apreciar las diferencias en composición entre esta variedad de *Artemisia mexicana* y las estudiadas anteriormente. Tanto del extracto clorofórmico como del aceite esencial, se aislaron sustancias de estructura distinta a las descritas en casos anteriores. No obstante, cabe advertir que solamente se estudiaron porciones específicas del extracto clorofórmico y del aceite esencial, además del hecho de que las sustancias estudiadas, provenientes de las flores y partes aéreas de la planta fueron aquellas que se presentaron lo suficientemente abundantes como para permitir su caracterización. Se ha visto que las variedades de *Artemisia*

mexicana contienen muchos componentes, y que éstos se presentan con una abundancia relativa bastante baja.

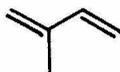
Se lograron aislar e identificar tres terpenoides de la planta, uno de los cuales no ha sido aún descrito en la literatura.

GENERALIDADES.

Los compuestos terpenoides pueden ser definidos como un grupo de productos naturales cuya estructura es susceptible de dividirse en unidades de isopreno. Se clasifican según el número de dichas unidades de isopreno¹⁰.

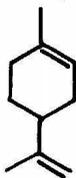
Monoterpenos	C ₁₀	2 unidades
Sesquiterpenos	C ₁₅	3 unidades
Diterpenos	C ₂₀	4 unidades
Sesterterpenos	C ₂₅	5 unidades
Triterpenos	C ₃₀	6 unidades.

Wallach, en 1887, propuso la llamada "regla del isopreno", según la cual los terpenos son formados por la unión "cabeza-cola", de unidades de isopreno¹¹.

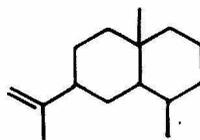


Isopreno: 2-metil,1,3 butadieno

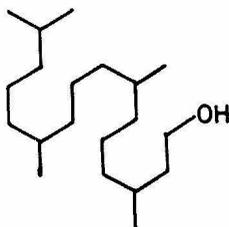
Ejemplos de esta disposición regular son los siguientes:



Limoneno



- Selineno



Fitol

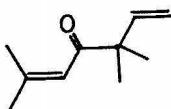
En los primeros años del estudio de los terpenos el hidrocarburo isopreno fue encontrado como producto de la descomposición pirolítica de muchos de ellos. Sin embargo, se sabe actualmente que los compuestos terpenoides no son derivados del isopreno en sí, puesto que éste no se presenta como tal en la naturaleza.

Con el tiempo, se descubrieron compuestos terpenoides cuya estructura no cumplía la regla del isopreno. Se pensó que dichos compuestos podían ser resultado de reajustes del esqueleto isoprenoide regular, seguidos de procesos de degradación de la molécula original, en los que se observaba la pérdida de uno ó más átomos de carbono.

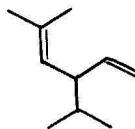
Las hipótesis mencionadas anteriormente se encuentran resumidas en la regla biogénética del isopreno. La regla toma en cuenta el hecho de que el compuesto formado en la planta, aunque haya sido originado a partir de un precursor isoprenoide regular, puede haber sufrido alteraciones posteriores en su estructura¹².

A pesar de que la mayoría de los terpenos naturales son formados por la unión inicial de unidades de isopreno en la disposición "cabeza-cola", existen algunas excepciones.

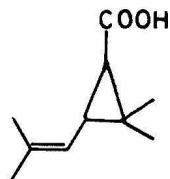
Pueden citarse varios ejemplos de estructuras de esta clase que corresponden a sustancias aisladas de diversas especies de la familia de las Compuestas¹².



Artemisia cetona



Hidrocarburo de santolina ssp.



Acido crisantémico

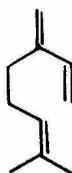
MONOTERPENOS.

Los monoterpenos han sido conocidos durante cientos de años como constituyentes de las fragancias que pueden obtenerse de hojas, flores y frutos de muchas plantas. Aunque algunos de ellos, tales como el alcanfor, se presentan en una forma suficientemente pura para permitir su cristalización, la mayoría se presenta bajo la forma de mezclas complejas, a menudo se sustancia isómeras que son difíciles de separar¹⁰.

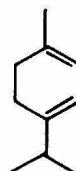
De los hidrocarburos que corresponden a C_{10} , es posible citar las siguientes variaciones estructurales.



Cimeno



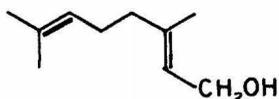
Mirceno

 α - Terpineno

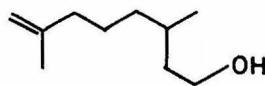
Camfeno

 α - Pineno

Los derivados alcohólicos y aldehídicos de los monoterpenos acíclicos se presentan en abundancia en los aceites esenciales y poseen olores más fragantes que los hidrocarburos. Ejemplos de estos derivados son los siguientes.



Geraniol



Citronelol

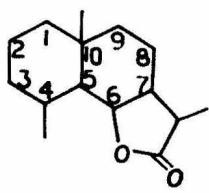
SESQUITERPENOS.-

Los sesquiterpenos son compuestos que ocurren en la naturaleza y que contienen quince átomos de carbono; pueden ser hidrocarburos cíclicos ó acíclicos, alcoholes, cetonas o lactonas. Con una o dos excepciones, su esqueleto carbonado puede formarse por la participación de tres unidades de isopreno.

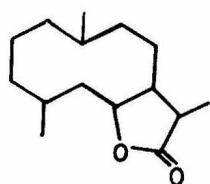
Desde hace más de un siglo se sabe que los sesquiterpenos son constituyentes de los aceites esenciales. El estudio de la constitución de estas sustancias ha avanzado notablemente debido al empleo de la técnica de la deshidrogenación, mediante la cual muchos de los compuestos son convertidos en sustancias aromáticas fácilmente identificables. ¹¹

Un grupo de sesquiterpenos que ha sido relacionado botánicamente, y del cual se puede hacer mención especial, es un grupo de lactonas ampliamente distribuidas entre las plantas de la familia Compositae. En estos compuestos una cadena lateral correspondiente a un radical isopropilo ha sido modificado hasta el estado de oxidación de un ácido carboxílico. Por otro lado, la introducción de un oxígeno al anillo proporciona el grupo hidroxilo con el cual reacciona el grupo carboxilo para formar el anillo de lactona.¹³

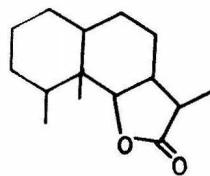
Estos compuestos derivan teóricamente de la unión de tres unidades de isopreno en disposición regular, aunque se encuentran algunos productos de transposición (p. ej., los pseudoquaianólidos). Parte del esqueleto es un anillo de metilbutenólido. Por deshidrogenación proporcionan derivados del naftaleno, como sucede con los del tipo eudesmanólido o selenanólido (a), germacranólido (b), eremofilanólido (c) y drimanólido (d), y los del tipo guaianólido(e) y pseudoquaianólido (ambrosanólido) (f), los cuales forman derivados del azuleno.



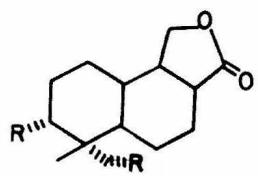
(a) Eudesmanólido
(Santanólido)



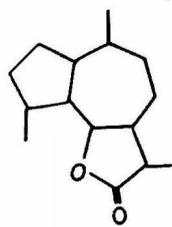
(b) Germacranólido



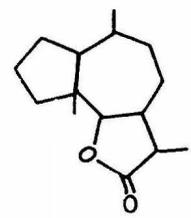
(c) Eremofilanólido



(d) Drimanólido



(e) Guaianólido



(f) Pseudoquaianólido
(Ambrosanólido)

Son sustancias de sabor amargo, que han sido poco estudiadas en su aspecto farmacológico. Normalmente son aisladas de plantas consideradas como medicinales, por lo que podría pensarse que fueran los agentes medicinales. Se ha hablado de su actividad citotóxica, relacionada con la presencia del grupo metileno en la posición alfa al carbonilo de la lactona.

TRITERPENOS.-

La estructura de los triterpenos indica que están formados por 30 átomos de carbono, y que teóricamente pueden ser construidos a partir de seis unidades de isopreno. Sin embargo, muchos otros compuestos cumplen sólo parcialmente con los requisitos apuntados, y son considerados como triterpenos. Entre ellos se incluyen el lanosterol y los ácidos fungoicos con 31 átomos de carbono, al igual que compuestos como alnusenona, friedelina y cerina, formados de manera anormal.

No obstante la estrecha relación biológica entre los compuestos C_{30} y los esteroides, ciertas consideraciones de orden práctico justifican su estudio aparte.

Los triterpenos se encuentran en muchas plantas, ya en estado libre o en combinación con azúcares y con ácidos bajo la forma de ésteres. Una clase representativa y distribuida ampliamente es la de las saponinas, que por medio de hidrólisis ácida producen las agliconas correspondientes, denominadas sapogeninas.

La presencia de triterpenos en animales es algo limitada, aunque el escualeno y el lanosterol se presentan de manera abundante en el reino animal.

Al igual que en otros grupos de terpenos, las variaciones estructurales de los triterpenos derivan de la formación de anillos y de diversas sustituciones. Además del escualeno, cuya estructura es acíclica, han podido establecerse estructuras bi-, tri-, tetra-, penta- y hexacíclica.¹⁴

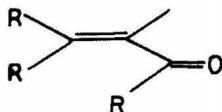
PARTE TEORICA. DISCUSION. RESULTADOS.

De un lote de estafiate (*Artemisia mexicana* var. *angustifolia*) recoletado casi al término de su ciclo de vida anual, se realizó la extracción del aceite esencial. La porción neutra de éste se separó en fracciones de distinta polaridad por medio de cromatografía sobre adsorbentes de sílice.

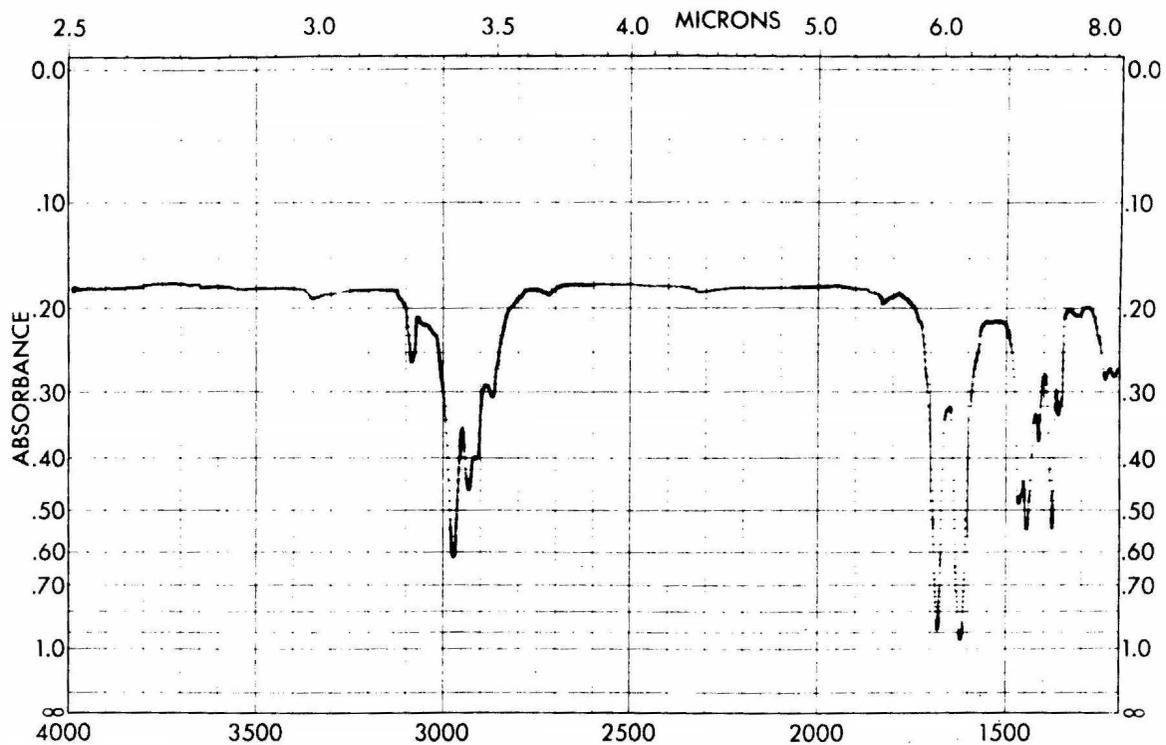
Una de las primera fracciones obtenidas por elución con disolventes polares, fue trabajada empleando cromatografía en fase de vapor. De ella se recogió únicamente el componente que se presentaba en mayor abundancia, ayudándose de métodos preparativos.

La sustancia purificada es un líquido extremadamente volátil, incoloro y de olor característico. Debido a su alta presión de vapor, no fue posible realizar mediciones físicas tales como densidad o índice de refracción. La determinación de su estructura se realizó en base a datos espectroscópicos.

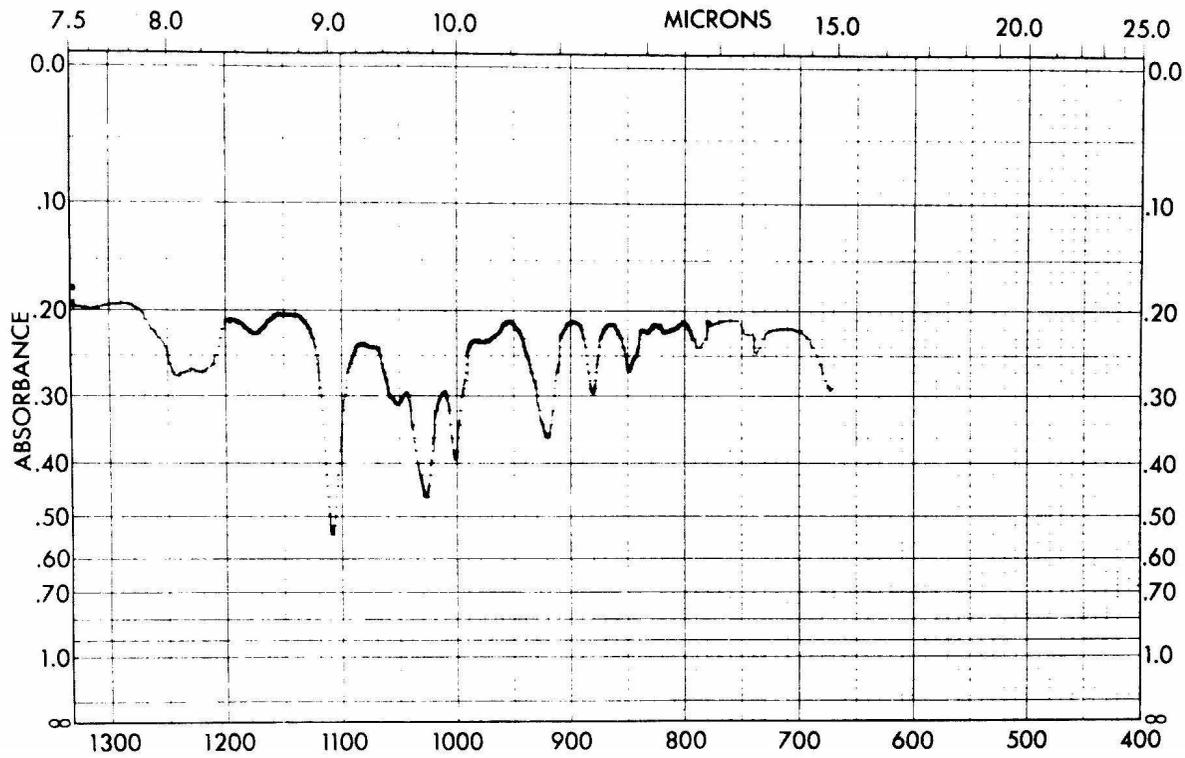
El espectro de IR mostró una absorción intensa en 1685 cm^{-1} correspondiente a un carbonilo de una cetona; ésta se encuentra insaturada en las posiciones α, β , lo que se confirma por la presencia de una banda de absorción intensa en 1620 cm^{-1} . Estos datos permiten suponer la existencia de un sistema del tipo:



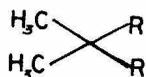
Seguidamente se procedió a determinar el espectro de RMN.



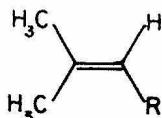
ESPECTRO DE IR DE ARTEMISIA-ISOCETONA.

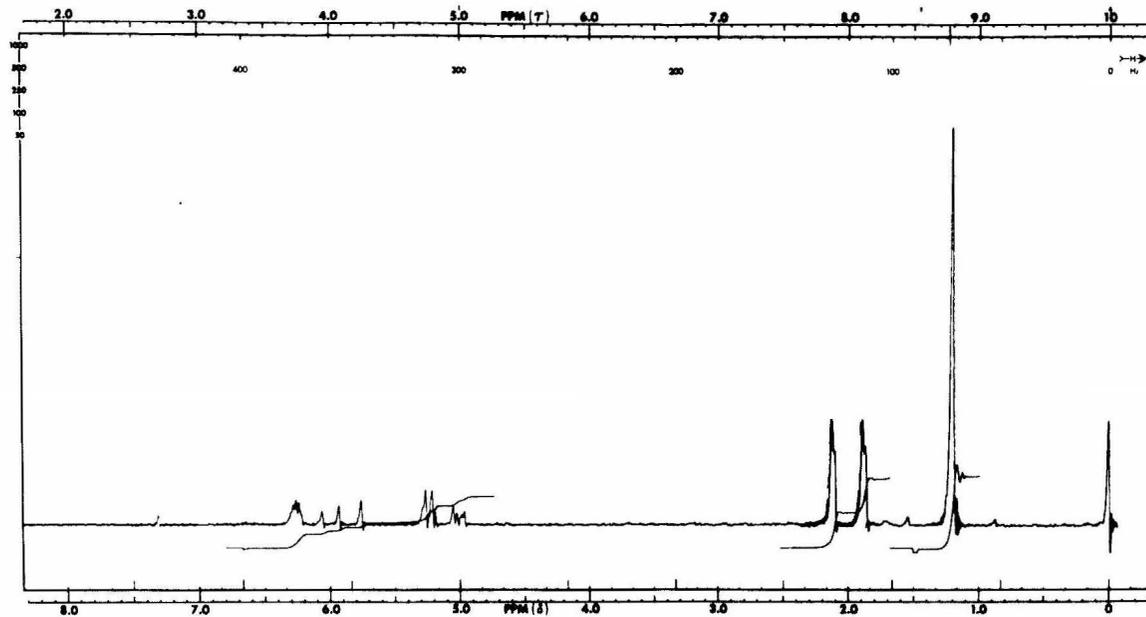


En 1.2 ppm, aproximadamente, se encuentra centrada una señal sencilla cuya integración está calculada para 6 protones, y que se atribuye a los protones de un gem dimetilo:



En 1.89 y 2.12 ppm, aproximadamente, se encuentran centradas dos señales dobles, cada una de las cuales integra para tres protones; estas señales fueron asignadas a dos metilos vinílicos. El hecho de que estas dos señales presenten diferente valor de desplazamiento químico, además de que cada una de ellas se encuentre desdoblada a su vez, permite suponer la existencia de interacciones entre los protones de los metilos y un protón vinílico situado en el extremo opuesto de la doble ligadura. Las diferencias en desplazamiento químico se deben a interacciones transoides y cisoides entre los grupos arriba mencionados, correspondiendo la señal desplazada a campo más bajo a la interacción trans. Las constantes de acoplamiento son de 1 cps para la interacción con el metilo cis y de 2 cps para la interacción con el metilo trans. De aquí se deduce:

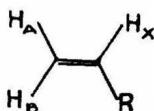




ESPECTRO DE RMN DE ARTEMISIA-ISOCETONA.

En 6.3 ppm, aproximadamente, se observa una señal sencilla asignada al protón vinylico del que se acaba de hacer mención. El valor del desplazamiento químico observado, en un campo tan bajo, es debido a la influencia de un grupo carbonilo en posición alfa a este sistema insaturado (v. espectro de IR).

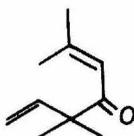
En 6.0 ppm, aproximadamente, se observa un conjunto de cuatro señales, que se asignan a un sistema ABX. La constante de acoplamiento medida para la interacción AX, ciside, es de 10 cps. Estos datos concuerdan para un sistema del tipo:



El sistema múltiple que se observa en 5.3 ppm, podría atribuirse en parte a la interacción de los protones AB del sistema mencionado.

El espectro de masas de la sustancia indica un ion molecular de m/e 152.

Con todos estos datos, es posible asignar la siguiente estructura a la sustancia I.



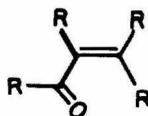
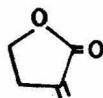
I. Artemisia-isocetona

Es este un caso de unión irregular entre dos unidades de isopreno, del cual deriva teóricamente. Se identificó plenamente al comparar su espectro de IR con el descrito en la literatura para Artemisia-isocetona¹⁵, los que resultaron idénticos.

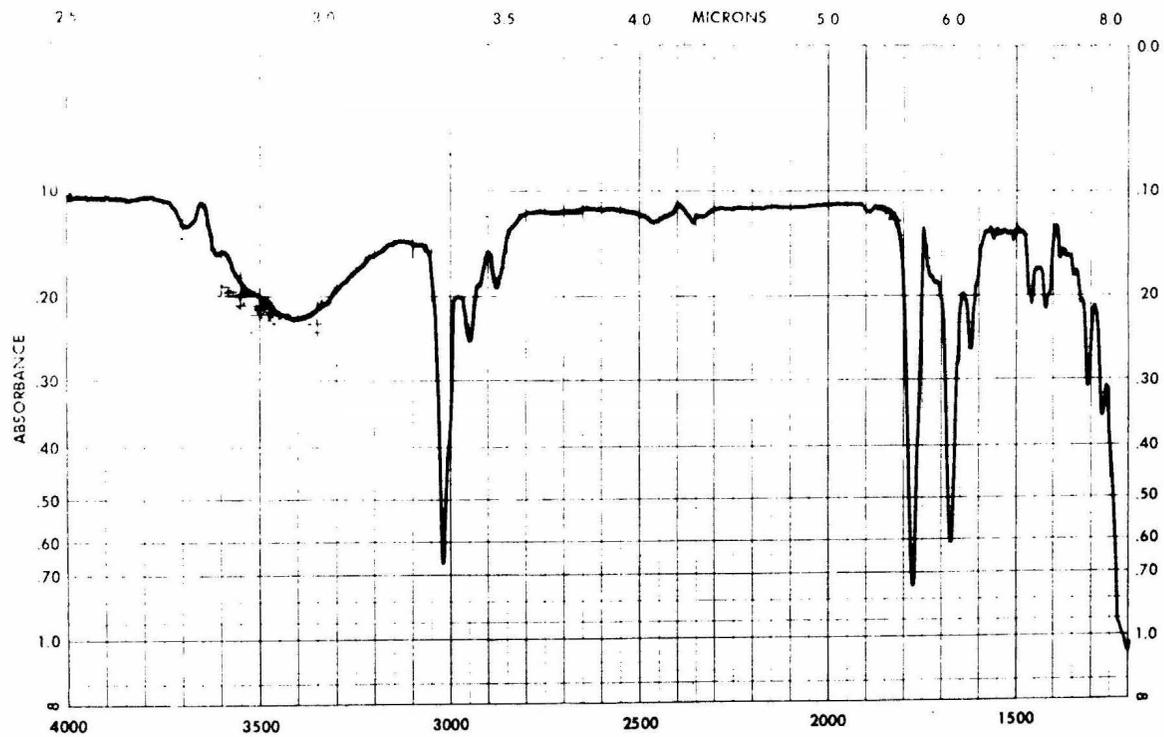
En la cromatografía del extracto clorofórmico de la misma planta, de las fracciones eluidas con 20% de acetato de etilo y 80% benceno, se aisló una sustancia cristalina de p.f. 207-89°C, sesquiterpene llamado armexifolina, de FM 262, y cuyo análisis elemental corresponde a $C_{15}H_{18}O_4$.

En el espectro de IR se observa una banda de absorción en 1770 cm^{-1} , característica para una lactona de cinco miembros. También se observa una banda de absorción en 1675 cm^{-1} , que corresponde al carbonilo de una cetona conjugada. En 3400 cm^{-1} , se puede observar una banda de absorción correspondiente a un grupo hidroxilo.

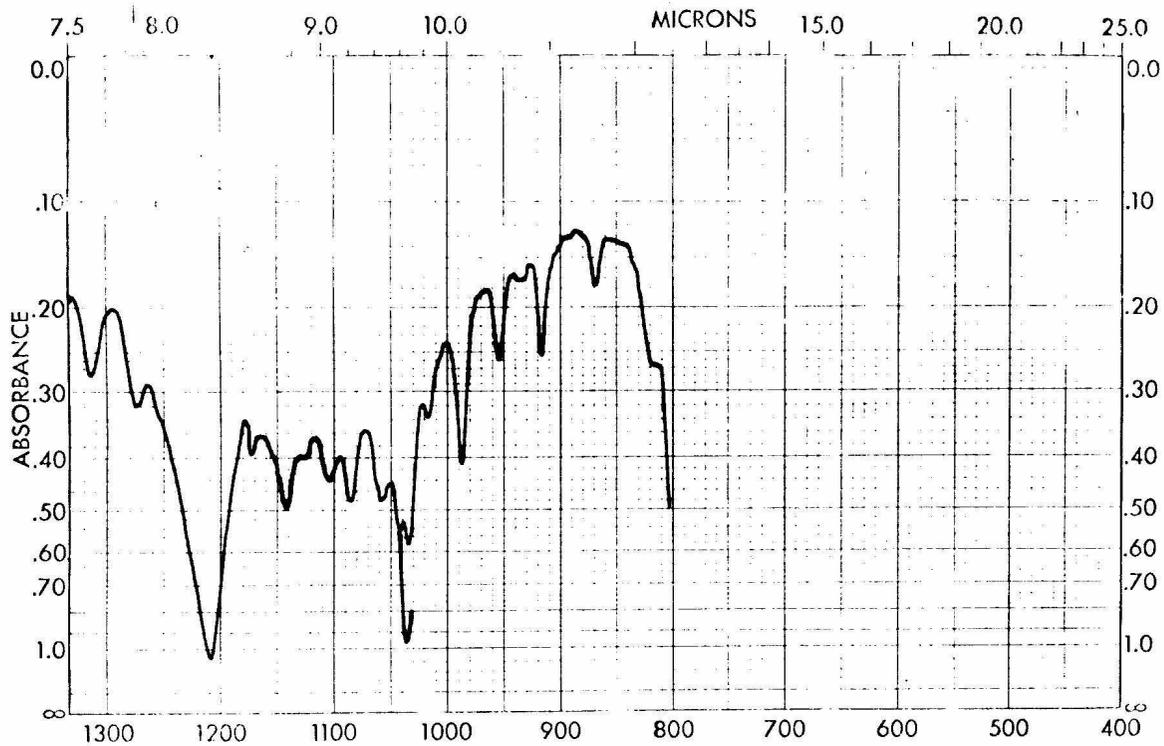
El espectro de UV presenta dos máximos de absorción en 215 y 242 nm, aproximadamente, $\epsilon = 8384$, $\epsilon = 12183$, asignados a sistemas cromóforos de lactona y cetona conjugadas, respectivamente. Estos datos concuerdan para los siguientes sistemas:

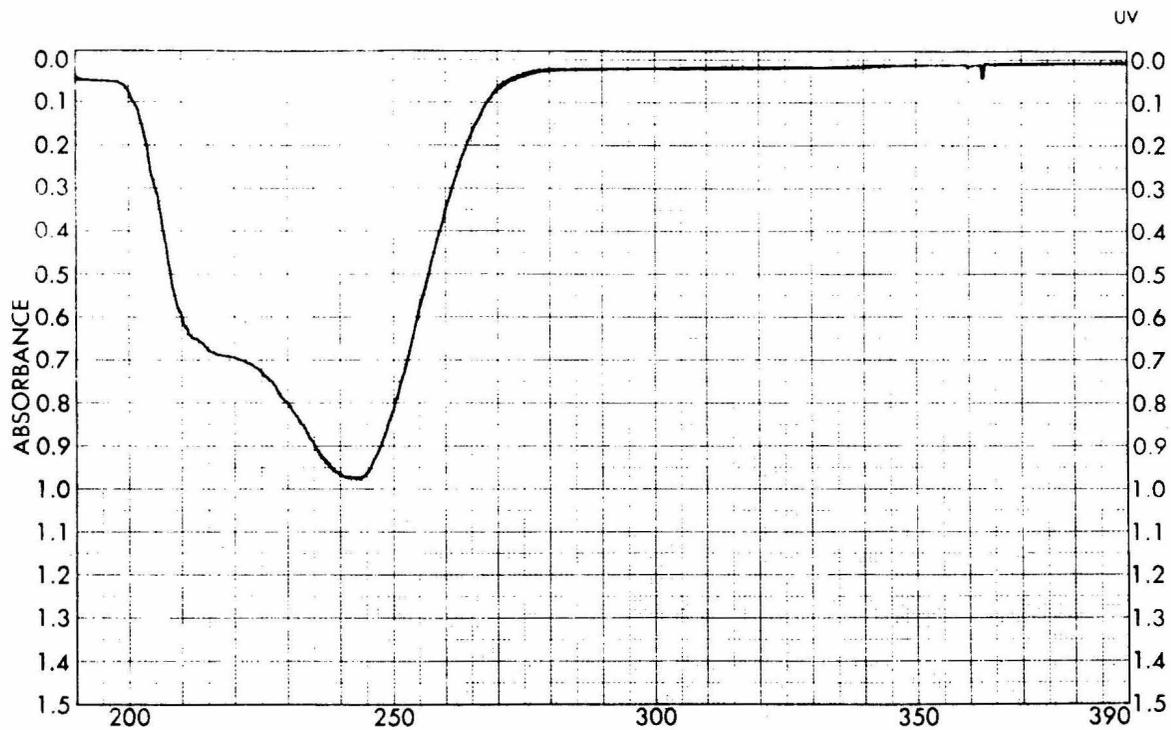


En el espectro de RMN de la sustancia se observa una señal sencilla centrada en 1.25 ppm, y que integra para tres protones. Esta señal se asigna a los protones de un metilo angular, es decir, que

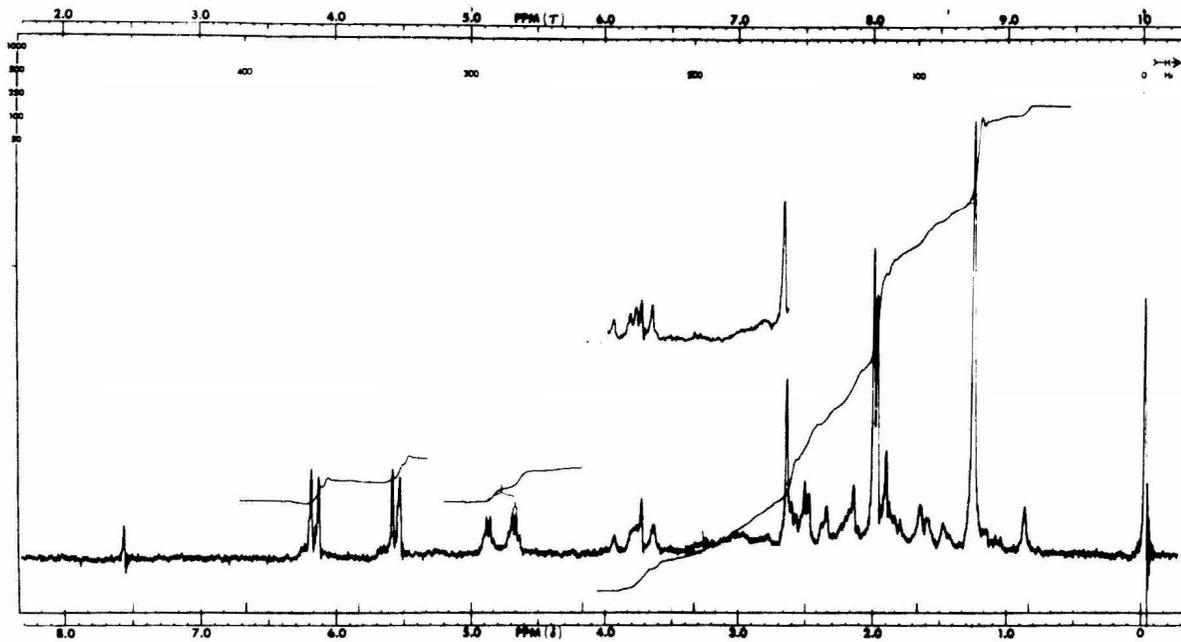


ESPECTRO DE IR DE ARMEXIFOLINA.





ESPECTRO DE UV DE ARMEXIFOLINA.



ESPECTRO DE RMN DE ARMEXIFOLINA.

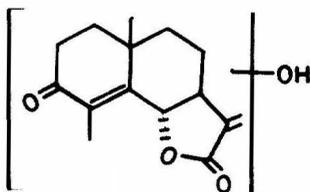
En 4.78 ppm se encuentra centrada una señal doble, que se asigna al protón base de lactona (H_6). La duplicidad se debe a la interacción con H_7 . Cada una de las señales de este par se encuentra desdoblada, lo que se explica por la interacción homoalílica con los protones del metilo vinílico. Como puede apreciarse, estos datos descartan la posibilidad de que el anillo de lactona esté fusionado a otros átomos de carbono que no sean C_6 y C_7 .

El valor tan grande que se observa para la constante de acoplamiento de la señal centrada en 4.78 ppm ($J = 12$ cps), da indicios sobre la estereoquímica de las uniones de la lactona a la cadena hidrocarbonada que forma el resto de la molécula; para una fusión cis se espera un valor de constante de acoplamiento de aproximadamente 5.5 cps.

La presencia de un grupo hidroxilo se ve confirmada en el espectro de RMN, ya que al añadir D_2O a la sustancia desaparece una señal múltiple que se encontraba aproximadamente en 3.2 ppm, además de que se simplifica otra señal múltiple centrada en 3.75 ppm, y que posiblemente corresponda al protón en la base del grupo hidroxilo.

En el caso de esta sustancia no fue posible determinar la posición del grupo hidroxilo, ya que se contaba con material poco abundante.

Reuniendo los datos presentados anteriormente, se propone para la sustancia II la siguiente estructura parcial:



II. Armexifolina

Geissman y Lee reportaron en 1970¹⁶ una sustancia denominada Ludovicina C, aislada de *Artemisia ludoviciana* ssp. mexicana, de p.f. = 193-50°C. Tanto la fórmula mínima como el peso molecular (m/e) coinciden con los encontrados para la sustancia II (C₁₅H₁₈O₄ y m/e 262).

Estos autores proponen para su compuesto la siguiente estructura:



La sustancia II, para la que se propone la denominación de armexifolina, es distinta a Ludovicina C por la diferencia evidente en el punto de fusión (aprox. 130°C de diferencia), además de otras diferencias que se pudieron constatar entre los valores de algunas señales en el espectro de RMN de un compuesto y otro.

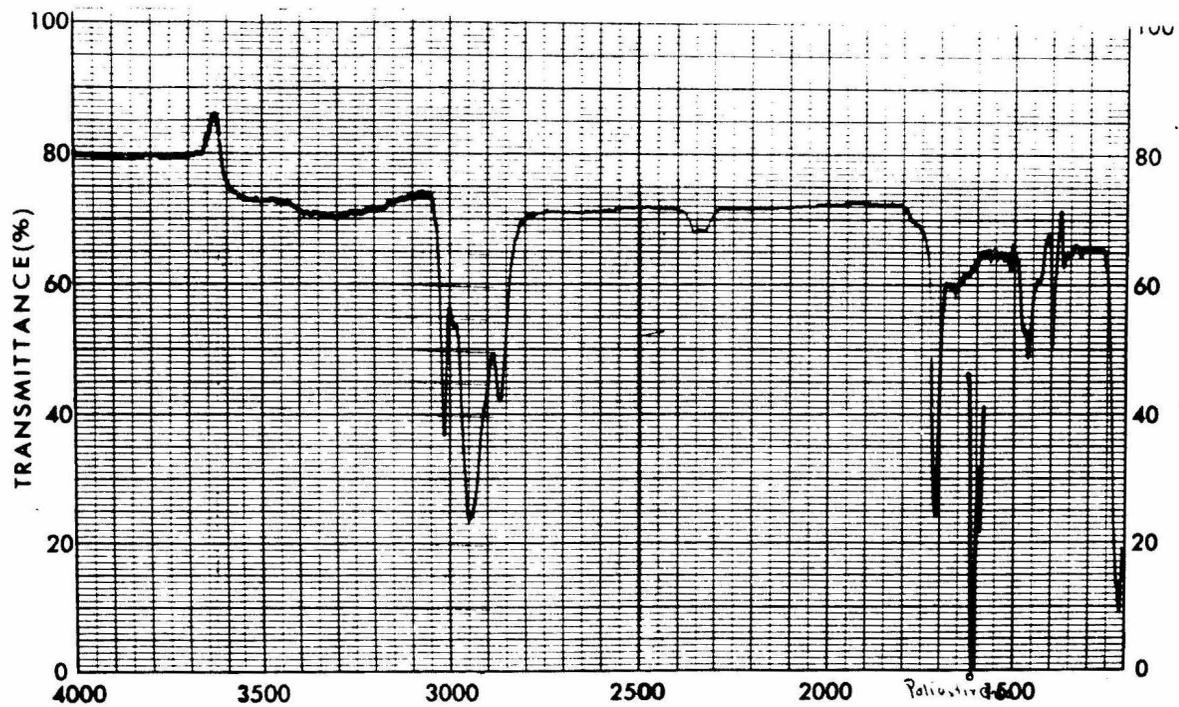
Puede afirmarse que el grupo hidroxilo de II tampoco se en-

cuentra sobre la posición C_2 , por la influencia que ejercería el carbonilo de la cetona en C_3 sobre el protón base del hidroxilo el cual se vería desplazado a campo más bajo.

Descartadas estas posibilidades, puede pensarse que el hidroxilo se encuentra en 3 probables localizaciones: sobre C_1 , como el epímero de Ludovicina C, y sobre C_8 o C_9 , siendo la última posición la menos probable, en base a consideraciones de orden biogénico.

De la cromatografía de un extracto clorofórmico de la misma planta, de las fracciones menos polares (eluidas con 10% hexano y 90% benceno), se obtuvieron 50 mg de un compuesto cristalino de p.f. = 263-49°C. En el espectro de IR se observa una banda absorción en 1715 cm^{-1} , correspondiente a una cetona saturada en las posiciones α y β , que se localiza en un anillo de seis miembros, también se observa una banda de absorción en 1390 cm^{-1} , característica para la frecuencia de "bending" C-H de un gem dimatilo.

En el espectro de RMN no se observan señales desplazadas a campos bajos. Se hace notable, igualmente, la ausencia de señales para protones vinílicos, y para protones base de alcohol, éster o eter. En cambio, se observa un conjunto de señales muy complicadas en la región de 0.7-2.3 ppm. lo que hace pensar en un sistema saturado con un número elevado de átomos de carbono, como podría ser el de un esteroide o triterpeno.

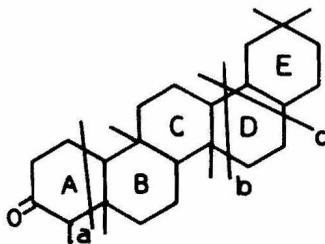


ESPECTRO DE IR DE FRIEDELAN-3-ONA.

Para lograr la identificación de esta sustancia se determinó el espectro de masas y se compararon los valores para varios de los fragmentos abundantes con datos de literatura.

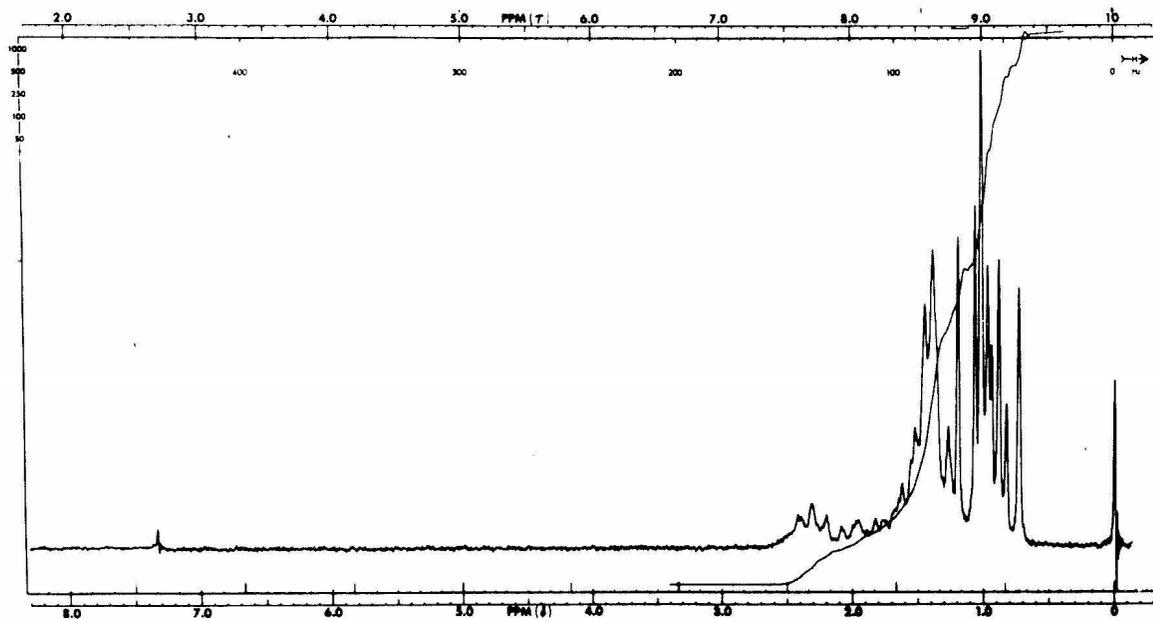
El espectro de masas indicó un ion molecular M^+ , m/e 426, además de un pico base m/e 69. El valor de M^+ corresponde al del peso molecular de la sustancia, valor que concuerda con una fórmula mínima de $C_{30}H_{50}O$.

Budzikiewicz et al, han descrito¹⁷ patrones de fragmentación para diversos triterpenoides, entre los cuales se encuentran los derivados del friedelano. Entre estos derivados, fue posible identificar la friedelina o friedelan-3-ona, cuyo patrón de fragmentación se muestra a continuación:



Los valores para los iones resultantes de cada uno de los mecanismos se resumen en la siguiente tabla:

Tipo de mecanismos	m/e
a	341
b	273
c	302



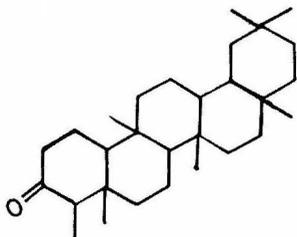
ESPECTRO DE RMN DE FRIEDELAN-3-ONA.

Cuando se rompe la molécula por el mecanismo a, se originan dos iones, uno resultante de parte del anillo A y el otro de los restantes anillos; se observa que cada uno de estos iones sufre, a su vez, la pérdida de un átomo de hidrógeno adicional¹⁵, por lo que se presentan valores impares de m/e. Uno de los iones podría corresponder a m/e 83; a partir de éste, y por pérdida de un radical $-CH_2-$ (14 unidades de peso atómico), podría originarse el pico base, m/e 69. El otro fragmento correspondería a m/e 341.

Por el mecanismo b, se obtendrían nuevamente dos iones, uno formado por los anillos A, B y C, y el otro por los anillos D y E. Para el primero de estos iones, m/e 273, y para el segundo m/e 151.

El mecanismo de fragmentación c sí origina iones de m/e par. Estos iones corresponden a m/e 302 y m/e 124.

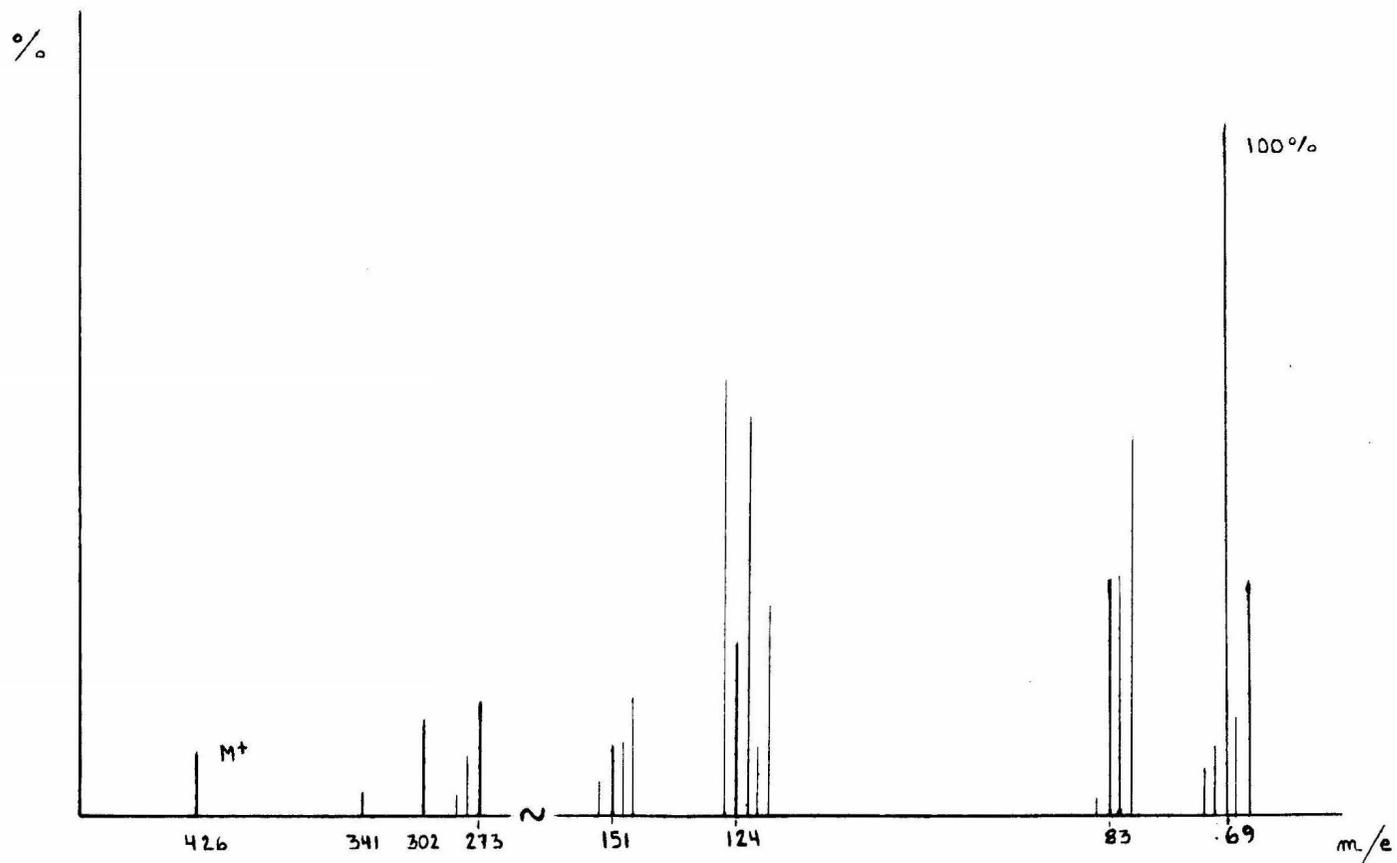
Todos estos datos son fácilmente observables en el espectro de masas de la sustancia III. En base a la similitud entre los puntos de fusión descritos y obtenido, se propone para III la siguiente estructura:



III. Friedelan-3-ona

Una evidencia adicional para la confirmación de la estructu-

ESPECTRO DE MASAS DE FRIEDELAN-3-DNA.



ra de III, la proporciona un informe sobre el espectro de RMN de varios triterpenos pentacíclicos¹⁸. En él se anota que, de los triterpenos que ocurren en la naturaleza, la friedelan-3-ona es el único caso que presenta una absorción para el metilo angular inferior a 0.775 ppm, lo cual puede apreciarse en el espectro de RMN de III. (La señal se encuentra centrada en 0.703 ppm, aproximadamente).

PARTE EXPERIMENTAL.

En el mes de septiembre de 1973 se colectó un lote de estafiate (*Artemisia mexicana* var. *angustifolia*), aproximadamente en el km 70 de la carretera México- Nuevo Laredo, en el estado de Hidalgo.

Un kilogramo de la sumidad florida de este lote fue macerado y sometido a extracciones etanólicas en caliente. Los extractos alcohólicos fueron concentrados a la mitad de su volumen, y posteriormente fueron defecados mediante la adición de acetato de plomo. Después de una noche de reposo, se procedió a la filtración de los lodos. El filtrado procedente de esta operación fue extraído varias veces con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y después fue secada con sulfato de sodio anhidro. Después de evaporado todo el disolvente se obtuvo un extracto que pesó 28.5 gr.

El extracto fue cromatografiado en una columna empacada con 570 gr de alúmina. La elución de los componentes se comenzó con un sistema de 10% hexano-90% benceno.

De las fracciones eluidas con 20% de acetato de etilo y 80% de benceno, se obtuvieron 103 mg de un sólido cristalino e incoloro, de p.f.=191-3°C. Por recristalización de éter isopropílico se elevó el punto de fusión a 207-8°C. Esta sustancia corresponde, por interpretación de datos espectroscópicos y por resultado de análisis elemental, al compuesto II, sesquiterpeno aún no descrito en la bibliografía. Armexifolina (II) cristales incoloros de éter isopropílico,

p.f. = 207-80°C; λ max: 215nm. (ϵ = 8384) y 242 nm (ϵ = 12183); IR: 3400, 1770, 1675 cm^{-1} ; RMN: 1.25 ppm (s, 3H), 2.0 ppm (d, 3H, J = 1.5 cps), 4.78 ppm (d, H, J = 12 cps), 5.85 ppm (d, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 68.68%; H, 6.92%; O, 24.4%. Análisis encontrado: C, 68.59%; H, 7.03%; O, 24.53%. Peso molecular (det. por espectro de masa), 262.

De un segundo lote de la planta colectado el 16 de noviembre de 1973 en el mismo lugar, se obtuvo, por el procedimiento descrito anteriormente, un extracto clorofórmico que pesó 77gr.

El extracto se cromatografió en una columna empacada con 1.540 kg de alúmina, comenzándose la elución con un sistema 10% hexano-90% benceno. De la fracciones menos polares se obtuvieron 50 mg de un compuesto cristalino de p.f. = 263-40°C, que fue identificado por datos de espectro de masas, como la sustancia III descrita en la parte teórica. Friedelan-3-ona (III), cristales incoloros p.f. = 263-40°C; IR: 1715, 1390 cm^{-1} ; RMN: 0.703 ppm (s, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_3$). PM (espectro de masa) 426; EM: m/e 341, m/e 273, m/e 302.

Cinco kilogramos de la planta todavía fresca, pertenecientes al mismo lote recolectado en el mes de noviembre de 1973, fueron sometidos a un arrastre de vapor de agua, con el objeto de atrapar la fracción volátil. Seguidamente se realizó una extracción con éter etílico. Se agregó NaOH y después HCl, para separar fracciones neutra y ácida. Una nueva extracción con éter separó la fracción neutra la cual produjo un peso de 43.3 gr de aceite esencial.

El aceite se sometió a una percolación en una columna empacada con 1.3 kg de sílice, con el objeto de separar hidrocarburos

de compuestos oxigenados. Se empleó hexano como disolvente de menor polaridad y acetato de etilo como disolvente más polar.

La cantidad de hidrocarburos presentes resultó mínima, por lo que se procedió a trabajar las fracciones polares. Las dos primeras fracciones resultantes de la percolación con acetato de etilo - fueron reunidas, con un peso total de 16 gr, y se recromatografiaron en una columna empacada con 480 gr de sílice. Se obtuvieron cinco fracciones, cada una de las cuales contenía alrededor de cinco componentes, según reveló la cromatografía en placa fina.

De estas nuevas fracciones, la primera (que fue eluida con disolventes de baja polaridad) fue resuelta utilizando cromatografía en fase de vapor. Se empleó una columna de Cu, de 3m x 3/16", empacada con Carbowax 20M como fase estacionaria, sobre un soporte de --- Chromosorb aw 80/100. La columna se trabajó a 200°C. Se utilizó N₂ como gas transportador, con un flujo de 30 ml/min.

Por métodos preparativos de cromatografía en fase de vapor se separó únicamente el componente más abundante de la mezcla, correspondiente a un 95% de la fracción entera. Por ayuda de métodos espectroscópicos, al igual que por comparación con datos de la literatura se identificó este compuesto como I, descrito en la literatura (v. - parte teórica). Artemisia isocetona (I), líquido incoloro muy volátil; IR: 1685, 1620 cm⁻¹; RMN: 1.2 ppm (s, 6H); 2.0 ppm (d, 6H, J=1.5 cps); 6.0 ppm (c, 3H, J_{AX}=10cps); 6.3 ppm (s, H, J= 1.5 cps). PM (espectro de masa) 152.

1.- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

2.- Los microanálisis fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania.

3.- Los espectros de UV e IR fueron determinados por el Químico Noé Rosas, los primeros en EtOH al 95% en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 202 y los IR en un espectrofotómetro de doble haz modelo 337 en solución clorofórmica.

4.- Los espectros de masa fueron determinados por el M. en C. Eduardo Cortés en un espectrómetro de masas Hitachi-Perkin Elmer RMU 6D de doble foco, a 75 ev.

5.- Los espectros de RMN fueron determinados por el M. en C. Eduardo Díaz en un espectrómetro Varian A-60. Los desplazamientos químicos están dados en ppm referidos al tetrametil-silano como referencia interna.

6.- Los cromatogramas de la cromatografía en fase de vapor fueron determinados en un aparato Varian Aerograph modelo 1525-8, con generador de hidrógeno Elhygen Generator.

CONCLUSIONES.

Se realizó el estudio químico del extracto clorofórmico del estafiate (*A. mexicana* var. *angustifolia*) y de una fracción del aceite esencial del mismo. Se aislaron y caracterizaron tres componentes terpenoides: artemisia isocetona, monoterpeno; armexifolina, sesquiterpeno aún no descrito en la literatura, y friedelen-3-ona, triterpeno.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- López Austin, A.
Textos de medicina náhuatl.
S.E.P.
México (1971)
- 2.- Hernández, F.
Historia natural de Nueva España.
Vol. II. Libro undécimo. Cap. XXV
UNAM.
México (1959)
- 3.- Martínez, M.
Las plantas medicinales de México.
4^a ed.
Ed. Botas
México (1959)
- 4.- Sánchez-Viesca, F. y Romo, J. Tetrahedron 19, 1285.
- 5.- Burger, A, Ed.
Medicinal Chemistry
2^a ed.
Interscience
Nueva York (1960)
- 6.- Goodman, L. y Gilman, A.
The pharmacological basic of therapeutics
Mac Millan.
N.Y. (1941)

- 7.- Kupchan, S.M. et al. J. Org. Chem. 34 12 3908(1969)
- 8.- Romo, J. et al. Recent advances in phytochemistry, vol.6, 21-28(1973).
- 9.- Manjarrez, A. y Medina, F. Can. J. Chem. 42,2085-88(1964)
- 10.- Newman, A.A., Ed.
Chemistry of terpenes and terpenoids
Academic Press
Londres(1972).
- 11.- Pinder, A.R.
The chemistry of the terpenes
J. Wiley
Nueva York (1960)
- 12.- Geissman, T.A. y Crout, D.H.G.
Organic Chemistry of secondary plant metabolism
Freeman, Cooper & Co.
San Francisco(1969)
- 13.- Domínguez, X.A.
Métodos de investigación fitoquímica.
Ed. Limusa.
México (1973)
- 14.- Haagen-Smit, A.J. y Nimmo, C.C.
Isoprenoid compounds, en
Florkin, M. y Stotz, E.H., Ed.
Comprehensive Biochemistry
Vol. 9
Elsevier
Amsterdam (1963)

- 15.- Yamaguchi, K.
Spectral Data of Natural Products
Vol. I, pag. 395
Elsevier
Nueva York (1970)
- 16.- Geissman, T.A. y Lee, K.H. Phytochem., 9, 403-8 (1970)
- 17.- Budzikiewicz, H., Djerassi, C. y Williams, D.H.
Structure elucidation of natural products by mass
spectrometry.
Vol. II: Steroids, terpenoids, sugars and miscellaneous
classes.
Holden-Day.
San Francisco (1964)
- 18.- Shamma, M. et al. J. Org. Chem. 27, 4512-17 (1962).