

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

L I N A R I N A
UN NUEVO PSEUDOGUAYANOLIDO



INSTITUTO DE QUÍMICA
BIBLIOTECA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA LA QUIMICO
MARTHA AGUILAR MARTINEZ

MEXICO
1970



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.

Esta tesis se llevó a cabo en el Instituto de
Química de la Universidad Nacional Autónoma
de México, bajo la dirección del Dr. Alfonso
Romo de Vivar.

LINARINA, UN NUEVO PSEUDOGUAYANÓLIDO*

INTRODUCCION

El término pseudoguayanólido se ha aplicado a un gran número de lactonas sesquiterpénicas cuya característica común es un esqueleto de guayano anormal que resulta de la emigración, durante la biogénesis del grupo metilo de la posición C₄ a C₈ en el sistema del guayano.^{1, 2, 3} El gran número de sustancias de este tipo justifica su clasificación en un grupo diferente al de los guayanólidos. Todos los pseudoguayanólidos estudiados hasta la fecha han sido aislados de plantas pertenecientes a la familia de las Compuestas y se pueden dividir en dos grupos: aquellas cuya función lactona está cerrada en C₈ (grupo a) y las que la tienen cerrada en C₉ (grupo b). Los pseudoguayanólidos del grupo a han sido aislados de la tribu Heliantheae, géneros: Ambrosia, Iva y Parthenium; los del grupo b han sido aislados de la tribu Heleniae, géneros: Helenium, Gaillardia y Balduina.^{4, 5}

Los métodos espectroscópicos han sido una valiosa ayuda en la elucidación de la estructura de los pseudoguayanólidos. Los espectros de ultravioleta y de infrarrojo ofrecen una información preliminar muy importante en este campo. El estudio de resonancia magnética nuclear de estas sustancias⁶ ha conducido a la elucidación de la estructura correcta de los primeros miembros de la serie^{7, 8} que habían sido considerados como guayanólidos. Los

* Trabajo presentado en el VI Symposium Internacional sobre la Química de los Productos Naturales (Esteroides y Terpenos). México, D.F., abril de 1969).

pseudoguayanólidos muestran en este espectro una señal simple característica cerca de 1 ppm que corresponde al grupo metilo terciario en C_8 . Esta técnica también ha sido útil en la determinación de la orientación de la lactona.⁹ Cuando el grupo lactónico está orientado hacia C_8 , el hidrógeno unido a este átomo de carbono muestra acoplamiento únicamente con el protón en C_7 y es responsable de una señal doble en el espectro de rmn. En los pseudoguayanólidos que tienen la lactona cerrada a C_8 , la señal debida al hidrógeno en ese átomo de carbono aparece frecuentemente como una señal múltiple a cambio bajo. La complejidad de esta señal se debe al acoplamiento del hidrógeno en C_8 con los protones de C_9 y el protón de C_7 . Un refinamiento del método de rmn se obtiene por la técnica de doble resonancia que ha permitido establecer la estructura y estereoquímica de algunos pseudoguayanólidos^{10, 11} ya que frecuentemente permite establecer sin lugar a duda la posición relativa de algunas funciones.

La espectrometría de masas no ha sido muy aplicada a la determinación de estructuras en este campo.

Otros métodos ópticos como la dispersión óptica, rotatoria han sido muy útiles en la elucidación de la estereoquímica de los pseudoguayanólidos. La estructura y estereoquímica relativa de varios pseudoguayanólidos han sido determinadas por análisis de rayos X lo cual combinado con otros datos ha permitido establecer algunas configuraciones absolutas.^{12, 13}

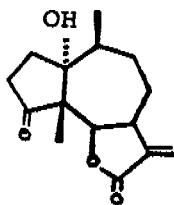
En el presente trabajo se estudió el Parthenium confertum, éste es una planta herbácea, amarga, que crece abundantemente en el norte de la República Mexicana. Se colectó en las cercanías de Linera, Nuevo León, en

mayo de 1968 y se trabajó de la manera usual dando un compuesto cristalino al que se le denominó Linarina.

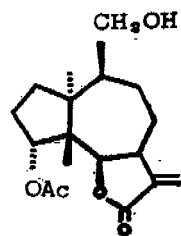
La linarina posee algunas características comunes a otros pseudoquayanólidos aislados de distintas especies del género Parthenium como la coronopilina¹⁴ (a), histerina¹⁵ (b) y tetraeurina A¹⁶ (c). La linarina, al igual que la coronopilina tiene un grupo oxhidrilo alfa en C₁, una cetona de cinco miembros y un metileno exocíclico conjugado con una lactona cerrada a C₅. El espectro de rmn de la linarina carece de la señal doble que corresponde al metilo secundario en C₁₀, este hecho había sido observado con anterioridad en la histerina, la cual posee en lugar del metilo en C₁₀, un hidroximetileno y en la tetraeurina A que tiene en ese lugar un acetoximetileno.

La linarina es el primer pseudoquayanólido descrito hasta la fecha en el que el sustituyente en C₁₀ forma parte de un anillo furánico que resulta aparentemente de una oxidación parcial de un grupo metilo secundario produciendo un puente de oxígeno de C₁₄ a C₃. La presencia de puentes étereos en pseudoquayanólidos ya había sido observada en el género Helenium puesto que la mexicana H¹⁷ (d) aislada del Helenium Mexicanum H.B.K. posee un anillo furánico con el oxígeno del éter unido al átomo de carbono en C₃ y a un grupo metileno sustituido en C₅.

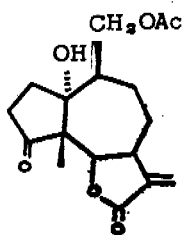
En el presente trabajo se describe la forma en que se llegó a establecer la estructura y estereoquímica de la Linarina mediante una correlación con la desacetil-tetraeurina A (11).



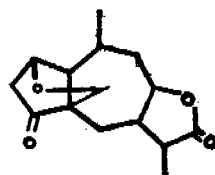
(a)



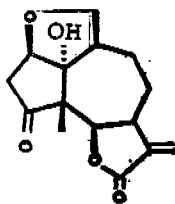
(b)



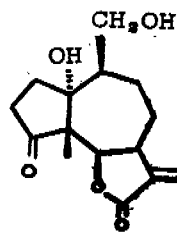
(c)



(d)



(1a)



(11)

PARTE TEORICA

Continuando con el estudio de lactonas sesquiterpénicas realizados en estos laboratorios se trabajó el *Parthenium confertum* colectado en lugares próximos a Linares, Nuevo León, del que se aisló un nuevo pseudoguayánólido al que se le denominó Linarina.

La linarina $C_{18}H_{28}O_5$, p.f. 152° , $[\alpha]_D^{25} -29.4$ (etanol), tiene un grupo oxhidrilo indicado por la presencia en el espectro de IR de una banda a 3650 cm^{-1} . Este grupo oxhidrilo terciario se supuso terciario ya que no se acetiló en condiciones suaves (anhídrido acético-piridina a 92°), sin embargo, cuando la linarina se trató con anhídrido acético y ácido p-toluensulfónico se obtuvo fácilmente el acetato (1b) ya que no mostró la banda en 3650 cm^{-1} , en cambio, apareció la banda de alargamiento carbón-oxígeno del acetato a 1210 cm^{-1} , lo que indica que se había efectuado la esterificación del oxhidrilo. No se observó la banda del carbonilo del éster ya que quedó incluida en una gruesa banda en 1760 cm^{-1} que se atribuye también a una γ -lactona y a una cetona de cinco miembros.

La linarina tiene una γ -lactona cerrada a C_6 conjugada con un grupo metileno exocíclico, como lo indica el espectro en el IR en el que se observa una banda a 1755 cm^{-1} para el carbonilo de la γ -lactona y bandas a 1660 y 875 cm^{-1} para la doble ligadura exocíclica conjugada con la γ -lactona. El espectro en el UV confirma la presencia de la γ -lactona conjugada con un metileno exocíclico, ya que presenta la absorción característica para este agrupamiento (λ máx. $212\text{ m}\mu$, ϵ , 7560). La linarina tiene el esqueleto fundamental de los pseudoguayánólidos ya que en su espectro de rnm se

observa una señal doble centrada en 5.12 ppm ($J = 5$ cps, intensidad un protón) que en la serie de los pseudoguayanólidos es característico para el protón en C_8 situado en el cierre de la lactona. Esta señal doble proviene únicamente de la interacción de dicho protón con el protón de C_7 ya que la posición C_8 está ocupada por un metilo en todos los pseudoguayanólidos.

En el espectro de rnm de la linarina (1 a) se observan en la región de los protones vinílicos las dos señales dobles características del metileno exocíclico conjugado con la γ -lactona, una centrada a 5.58 ppm y otra a 6.12 ppm (ambas con $J = 2$ cps). (Tabla I).

La presencia en la linarina (1a) de la doble ligadura conjugada se comprobó químicamente por la isomerización a conjugación endocíclica en las condiciones de hidrogenación catalítica a presión ordinaria usando como catalizador $Pd/CaCO_3$, dando origen a la Isolinarina (5), cuyo espectro en el ultravioleta muestra una fuerte absorción (λ máx. 220 $m\mu$; ϵ , 14631) característico de una doble ligadura endocíclica conjugada a la γ -lactona. Esta isomerización de la doble ligadura exocíclica es común en la química de lactonas sesquiterpénicas, sobre todo, en los pseudoguayanólidos cerrados a C_8 , siendo ya la doble ligadura cuaternaria resultante muy resistente a la hidrogenación aun en condiciones muy drásticas.

Se comprobó que la linarina (1a) posee el grupo lactónico cerrado a C_8 mediante irradiación del protón alílico (H_7) situado en 3.6 ppm, la señal doble correspondiente al protón sustituido en el átomo de carbono donde se cierra la lactona se simplifica, observándose una señal simple. Los protones del metileno exocíclico están acoplados con el hidrógeno en C_7 ya que

T A B L A I

Señales de RMN para la Linerina y sus derivados

Com- puesto	H-2	H-6	H-10	C ₈ Me	C ₁₀ CH ₂ OR	C ₁₁ CH ₃ =	C ₁₁ Me	C ₁ -OR	Mis.
1a	4.2 dd	5.12 d(J=5)		1.22 s	4.3 dd(J _{AB} =4.5) 3.6 dd(J _{BX} =4.5) (J _{AX} =6.0)	5.58 d(J=2) 6.12 d(J=2)			2.42 dd(J _A X'=4) 2.68 dd(J _B X'=1) C ₉ (J _A B'=10 cps)
2	8.3 d(J=6)	4.9 d(J=8)		1.28 s	4.08 d(J=7.5)	5.6 d(J=2) 6.3 d(J=2)		2.05 s -OAc	6.24 d(J=6) C ₉
3	8.18 d(J=6)	5.0 d(J=8)		1.25 s	4.12 d(J=7)	5.66 d(J=2.5) 6.33 d(J=3)			6.25 d(J=6) C ₉
4	6.09 t(J=2.5)	4.12 d(J=9)	2.43 m	1.24 s	4.24 d(J=10)		1.2 d(J=5)		2.88 d(J=2.5) 3.05 d(J=2.5) C ₉
1b	4.95 t(J=4.5)	5.0 d(J=8)		3.58 m		5.45 d(J=3.5) 6.24 d(J=3.5)			2.0 s -OAc en C ₁
5	3.58 t(J=9)	5.5 d(J=2)		1.08 s	4.41 t(J=9)		1.83 d(J=2)		
6	4.83 2 dd	5.58 d(J=2)		0.99 s	4.09 dd(J _{AB} =4) 3.4 dd(J _{AX} =3) (J _{BX} =5)		1.83 d(J=1.5)		2.3 dd(J _A B'=11) 2.82 dd(J _A X'=2) en C ₉ (J _B X'=4)
7	6.22 t(J=2.5)	4.51 c(J=2)		0.99 s	3.51 d(J=6)		1.85 d(J=1)		
8		4.69 c(J=1.5)		1.0 s	4.26 c(J=12)		1.83 d(J=1.5)		
9		5.41 d(J=2)	2.5 t(J=5)	0.73 s	4.16 2 dd (J=5.5)		1.83 d(J=2)		
10	6.23 t(J=2.5)	4.53 d(J=2)		1.0 s	4.01 d(J=8)		1.85 d(J=2)		
12		5.25 d(J=1.5)		0.58 s	3.5 m		1.7 d(J=1.5)		

en la irradiación las dos señales dobles se transforman en señales simples.

En el espectro de rmn de la linarina (1 a) se observa en la región de los grupos metilo, una señal simple centrada en 1.22 ppm (intensidad tres protones) que fue asignada al grupo metilo en C_9 . Está ausente la señal doble correspondiente al grupo metilo en C_{10} , característico de los guayánolidos y pseudoguayánolidos estudiados hasta ahora, se observan en cambio las señales correspondientes a un metileno que forma parte de un sistema ABX. El primer doblete de dobletes está centrado en 4.3 ppm y corresponde al protón H_A ($J_{AX} = 6$ cps; $J_{AB} = 4.5$ cps); el segundo doblete de dobletes correspondiente al protón B, se observa en 3.6 ppm ($J_{AB} = 4.5$ cps; $J_{BX} = 4.5$ cps) como un triplete debido a que $J_{AB} = J_{BX}$. Los protones A y B no son equivalentes y forman parte de un metileno unido a un átomo de oxígeno puesto que sus señales aparecen desplazadas a un campo menor que aquel en donde generalmente aparecen los metilenos $C-CH_2-C$. La señal para H_X (H_{10}) es muy compleja y no se observa claramente ya que además de interaccionar con los protones A y B interaccionan con los del metileno en C_9 .

Cuando H_X se irradió las señales para los protones del metileno se simplificaron apareciendo como dos señales dobles, una de ellas centrada en 3.68 ppm ($J = 4.5$ cps) correspondiente a H_A y la otra centrada en 4.38 ppm ($J = 4.5$ cps) correspondiente a H_B .

La presencia del anillo furánico cerrado a C_2 se comprobó por la aparición, en el espectro de rmn de la linarina (1a), de un doblete de dobletes, correspondiente a un patrón de acoplamiento A'B'X', perteneciente al protón H_X (H_2) en 4.2 ppm ($J_{A'X'} = 4$ cps; $J_{B'X'} = 1$ cps) desplazado a campo bajo por ser base del puente de éter. El doblete de doblete perteneciente al pro

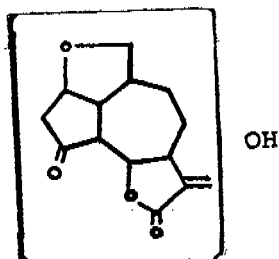
tón H_A , apareció en 2.42 ppm ($J_{A'B'} = 10$ cps ; $J_{A'X'} = 4$ cps), y el del protón H_B , en 2.68 ppm ($J_{A'B'} = 10$ cps ; $J_{B'X'} = 1$ cps). Estas señales corresponden al metileno en C_9 y aparecen desplazadas a campo bajo por ser alfa al carbonilo situado en C_4 . Cuando el protón $H_{X'}$, se irradió, los dos dobletes de doblete de los protones A' y B' se simplificaron y se observan como dos señales dobles localizadas en 2.37 ppm y en 2.68 ppm, ambas con la misma constante de acoplamiento (10 cps); como la relación $J/\Delta v$ para estas señales aumenta, las intensidades de las líneas centrales crecen dando la apariencia de un cuádruplete. (Fig. 1).

El anillo furánico podría estar cerrado C_8 en vez de estar cerrado a C_2 , pero se eliminó esta posibilidad debido a que la señal que le correspondía al protón en C_8 sería más compleja que la observada, porque estaría formando parte de un sistema ABMX con los protones del metileno en C_9 y el protón alílico en C_7 . Al irradiar el protón H_7 , no se registró cambio alguno en las señales pertenecientes a $H_{X'}$. Además, el desplazamiento químico de los protones A y B del metileno en C_9 estaría a campo más alto que el observado.

Si el cierre del puente de éter estuviera en la posición C_8 , el protón H_X en esta posición interactuaría con los protones H_A y H_B del metileno en C_9 y con el protón H_M en C_{10} y se observaría un sistema de acoplamiento ABMX, al irradiar el protón en C_{10} se hubieran simplificado las señales correspondientes a H_X ; sin embargo, cuando esto se hizo, no se observó ningún cambio, eliminándose con esto la posibilidad de que existiera un puente de éter de cuatro miembros en la linarina.

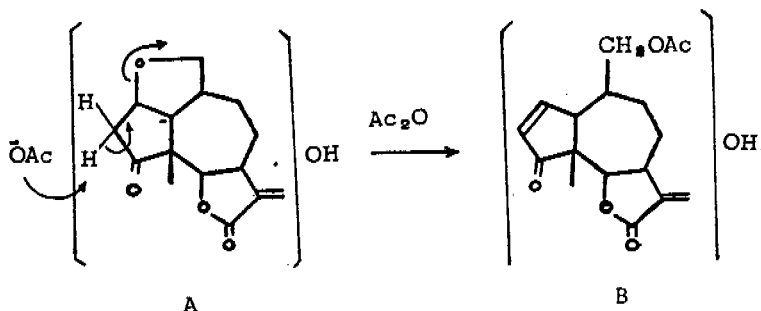
Basados en la discusión anterior podemos deducir para la linarina la fórmula parcial A, en la cual queda por determinarse la posición del grupo ox-

hidrilo terciario :



A

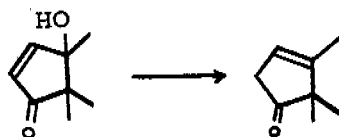
La posición del éter se comprobó definitivamente cuando al tratar la linarina con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio se obtuvo 14-acetoxipartenina (2) cuyo espectro de rnm mostró claramente dos dobles característicos de un sistema AB localizados en 6.24 ppm ($J = 6$ cps, intensidad un protón) y en 8.3 ppm ($J = 6$ cps, intensidad un protón) que corresponde a los protones vlnflicos en C_3 y en C_8 , respectivamente, estando más desplazado este último por ser beta al carbonilo en C_4 . Las señales asignadas al metileno del anillo furánico desaparecieron mostrando en su lugar una señal doble en 4.08 ppm ($J = 7.5$ cps, intensidad dos protones) que corresponde al acetoximetileno en C_{10} , aparece también una señal simple en 2.05 ppm (intensidad tres protones) debido al metilo del grupo acetato. Esta es una reacción de eliminación en donde la base, en este caso el acetato, sustrae un protón, alfa al carbonilo, formándose una doble ligadura al ser eliminado el oxígeno etéreo, éste se acetiló en presencia de anhídrido acético produciendo un acetato primario. (Fórmula parcial B):



De lo anterior se dedujo que el oxhidrilo terciario ocupa la posición C_1 , ya que si existiera un protón en esa posición se hubiera observado en el espectro de rnm del compuesto (2), un sistema ABX por interacción de dicho protón con los protones vinílicos de la doble ligadura conjugada con la cetona.

La posición del oxhidrilo en C_1 quedó establecida definitivamente cuando este grupo se eliminó al tratar 14-acetoxipartenina (2) con polvo de zinc en ácido acético obteniéndose el producto (4), en el que además se saturó el metileno exocíclico como lo indica la desaparición de los dobletes característicos a campo bajo en su espectro de rnm y la aparición de un nuevo doblete a 1.2 ($J = 5$ cps) que corresponde al metilo en C_{11} .

La sustancia (4) contiene una doble ligadura en las posiciones $C_1 - C_2$ indicada por las señales en su espectro de rnm: un triplete en 6.09 ppm ($J = 2.5$ cps) correspondiente al hidrógeno vinílico en C_2 y dos dobletes en 2.88 ppm ($J = 2.5$ cps) y 3.05 ppm ($J = 2.5$ cps) debidos a los protones en C_3 . Para que pudiera efectuarse esta reacción de eliminación se necesitó que el compuesto (2) tuviera una gamma-hidroxicetona, alfa-beta no saturada:



Todos los intentos para abrir el éter cíclico de la linarina en medio ácido o en medio básico fallaron debido a que en estas condiciones la reacción es reversible. Esto se comprobó cuando al hidrolizar el compuesto (2) con ácido clorhídrico, se regeneró el anillo de tetrahidrofurano de la linarina (1a) con buen rendimiento.

Como subproducto de la reacción de linarina (1a) con acetato de sodio en anhídrido acético se obtuvo el diacetato correspondiente (3) en el cual el oxhidrilo terciario de la linarina bajo estas condiciones se acetiló. La hidrogenación de la 14-acetoxi-partenina (2) produjo con buen rendimiento 14-acetoxi-iso-coronopilina (9). En el espectro de IR de esta sustancia, se observa la presencia de una doble ligadura tetrasustituída y de una cetona saturada de cinco miembros. En el espectro de rnm apareció en la región de metilos un doblete en 1.83 ppm ($J = 2$ cps) correspondiente al metilo vinflico en C_{11} , desaparecieron las dos señales dobles a campo bajo correspondientes a los protones olefínicos en C_8 y C_9 observados en la 14-acetoxi-partenina (2), confirmándose de esta manera que por hidrogenación de (2) fácilmente se satura la doble ligadura del anillo de cinco miembros en tanto que el metileno exocíclico se isomerizó pasando la doble ligadura a la posición endocíclica.

El anillo furánico en la linarina tiene configuración beta en C_8 y en C_{10} y el oxhidrilo terciario en C_1 tiene orientación alfa. Esto se comprobó

cuando al tratar 14-acetoxi-iso-coronopilina (9) con cloruro de tionilo, el oxhidrilo terciario se deshidrató con el protón de C_2 dando una doble ligadura entre C_1 y C_2 , obteniéndose 14-acetoxi-anhidro-iso-coronopilina (10) en preferencia al producto con la doble ligadura C_1-C_{10} . Sabiendo que ésta es una reacción de eliminación trans se supone que el hidrógeno en C_{10} y el oxhidrilo debieron estar en posición cis y con el acetoximetileno beta forzando la deshidratación hacia el anillo de cinco miembros. Esto es evidente ya que en su espectro de rnm aparece una señal doble en 6.23 ppm ($J = 2.5$ cps) que corresponde al hidrógeno vinflico situado en C_2 . Si la doble ligadura se hubiera formado entre C_1-C_{10} , no aparecería el hidrógeno vinflico (H_2), en cambio se hubiera notado un desplazamiento a campo bajo del acetoximetileno sobre la doble ligadura.

La estereoquímica de la linarina se estableció por correlación con desacetil-tetraneurina-A (11). Cuando el metileno exocíclico de éste compuesto se isomerizó en atmósfera de hidrógeno con Pd/C a la posición endocíclica dio lugar a un compuesto idéntico a la sustancia (12) de la serie linarina. El compuesto (12), mostró ser 14-hidroxi-iso-coronopilina idéntica al producto obtenido de la hidrólisis ácida del 14-acetoxi-iso-coronopilina (9) de la serie linarina. Al comparar directamente los dos productos no se observó depresión en el punto de fusión mixto y los espectros de IR resultaron idénticos. Esta correlación establece la estereoquímica en todos los centros asimétricos de la linarina con la tetraneurina-A con excepción de la posición C_7 , pero se puede suponer que la cadena en esta posición posee orientación beta ya que este es el caso en todas las lactonas sesquiterpénicas conocidas a la fecha. Así, la estereoquímica de la linarina se estable-

ció como (1a).

La hidrólisis básica en condiciones suaves (bicarbonato de potasio) del compuesto (10) produjo una mezcla de tres productos interesantes, uno de ellos es, simplemente el producto de saponificación (7), el que cristalizó directamente de la mezcla con un p.f. 223-225°. Esta sustancia presentó en el espectro de IR una banda en 3640 cm^{-1} debida al oxhidrilo primario en la posición C_{14} . Se observó además una banda ancha en 1760 cm^{-1} debida a la γ -lactona y a la cetona de cinco miembros beta gama-no saturada y en 1680 cm^{-1} apareció la banda correspondiente a las dobles ligaduras.

El espectro de rnm confirma lo anterior ya que se observa una señal doble en 3.51 ppm ($J = 6\text{ cps}$, intensidad dos protones) del hidroximetileno en C_{10} y una señal triple en 6.22 ppm ($J = 2.5\text{ cps}$) del protón vinflico en C_8 y la desaparición de la señal simple en 2.02 ppm correspondiente al metilo del acetato. Las aguas madres de la saponificación se separaron por cromatografía obteniéndose dos sustancias más (6) y (8).

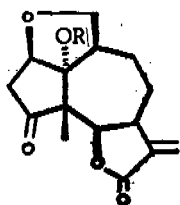
El compuesto (6) debe haberse formado por medio de una emigración previa de la doble ligadura en C_1-C_2 a la posición C_8-C_9 , ya que en este lugar queda conjugada con la cetona localizada en C_4 . Sobre este sistema de cetona alfa-beta-no saturada se adiciona con facilidad el alcohol primario proveniente de la saponificación del grupo acetoxi en C_{14} produciendo así la sustancia (6) (p.f. 155-156°) la que muestra en el IR bandas superpuestas en 1760 cm^{-1} que corresponden a una cetona en anillo de cinco miembros y a una γ -lactona y una banda adicional en 1675 cm^{-1} de doble ligadura. En el espectro de rnm aparecieron dos dobletes de doblete, uno de ellos corres-

pondiente al protón H_A centrado en 3.4 ppm ($J_{AB} = 4$ cps ; $J_{AX} = 3$ cps) y otro en 4.09 ppm ($J_{AB} = 4$ cps ; $J_{BX} = 5$ cps) correspondiente al protón B. Los protones A y B en C_{10} no son equivalentes y forman parte de un metileno unido a un átomo de oxígeno formando, como en el caso de la linarina (1a), un puente de éter con el carbón C_9 . La señal para el protón H_{10} es muy compleja y no se observa claramente.

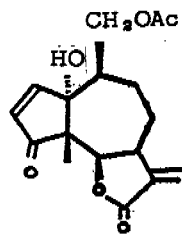
La presencia del anillo furánico cerrado a C_2 se comprobó nuevamente por la aparición en el espectro de rmn del compuesto (6), de dos dobletes de doblete correspondientes a un patrón de acoplamiento A'B'M'X', perteneciente al protón H_X , (H_2) centrado en 4.83 ppm desplazado a campo bajo por ser base del puente de éter, la complejidad en las señales para este protón se debe a que además de la interacción con los protones H_A y H_B correspondientes al metileno C_3 , interacciona con el protón situado en C_1 . El doblete de doblete perteneciente al protón H_A , apareció en 2.3 ppm ($J_{A'B'} = 11$ cps ; $J_{A'X'} = 2$ cps) y el del protón H_B , en 2.82 ppm ($J_{A'B'} = 11$ cps ; $J_{B'X'} = 4$ cps). Estas señales corresponden al metileno en C_3 y aparecen desplazadas a campo bajo por ser alfa al carbonilo situado en C_4 .

El compuesto (8) fue el más polar, siendo parecido al compuesto (7), pero en (8) la doble ligadura C_1-C_2 se isomerizó a la posición C_1-C_{10} , formando una olefina cuaternaria muy estable. La isomerización de la doble ligadura puede explicarse fácilmente sabiendo que una doble ligadura se estabiliza no sólo por conjugación sino también por la presencia de grupos alquilo, de manera que una olefina será más estable cuando mayor sea el número de grupos alquilo unidos a los átomos de carbono que soportan la doble ligadura. El compuesto (8) (p.f. 180-183°) mostró en el espectro de IR una ban-

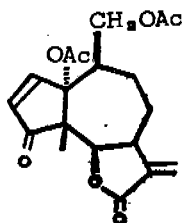
da en 3610 cm^{-1} correspondiente al oxhidrilo primario en C_{14} . Se observaron además, bandas en 1760 y 1720 cm^{-1} de γ -lactona y de cetona de cinco miembros y en 1680 cm^{-1} apareció una banda que se atribuye a dobles ligaduras. El espectro de rmn no muestra señales correspondientes a hidrógenos vinílicos. La señal del hidroximetileno aparece como una señal cuádruple muy desplazada a campo bajo en 4.26 ppm ($J = 12\text{ cps}$) indicando que dicho grupo se encuentra sobre la doble ligadura cuaternaria recién formada.



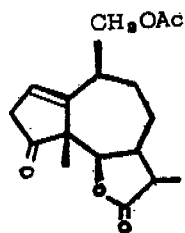
1a, R = H
1b, R = Ac



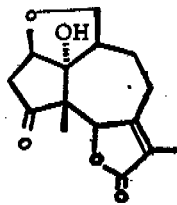
2



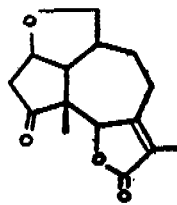
3



4



5



6

fig. 2

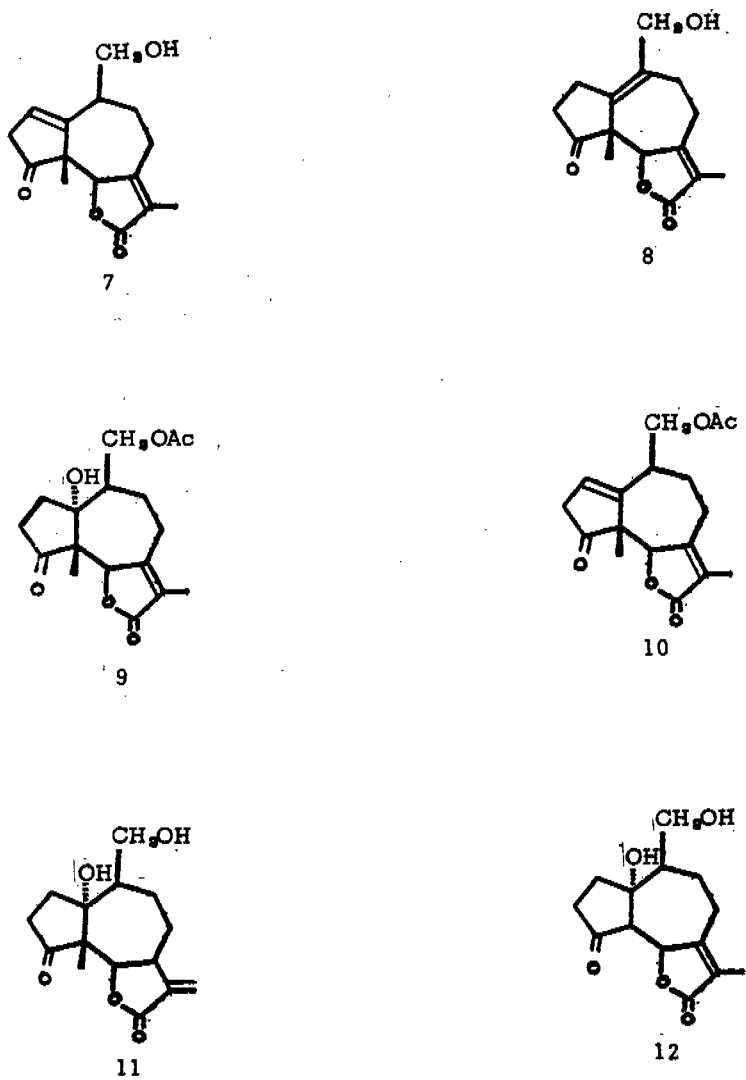
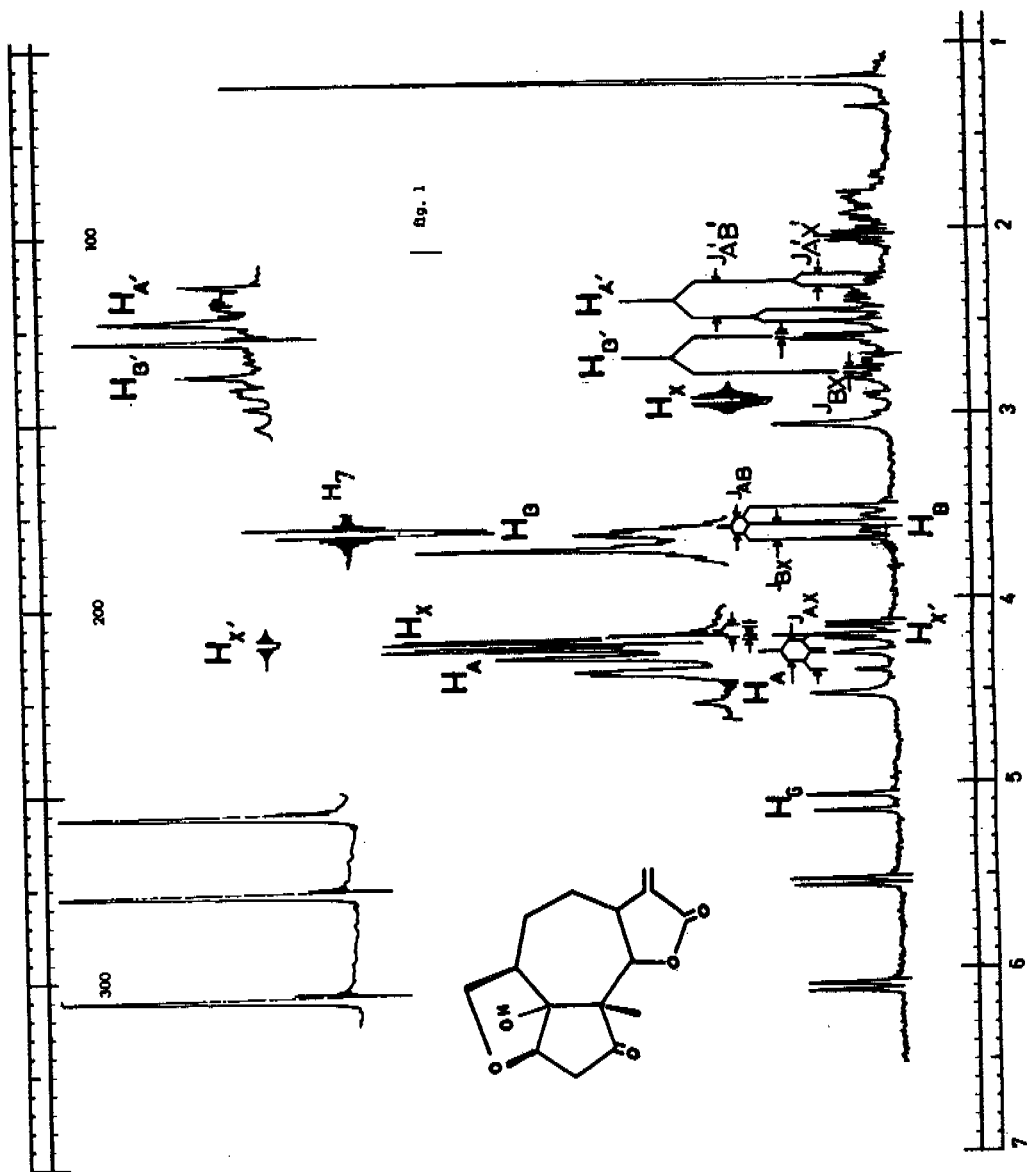


fig. 3



PARTE EXPERIMENTAL*

Aislamiento de linarina (1a)..- El Parthenium confertum se colectó en las cercanías de Linares, Nuevo León, a lo largo de la carretera México-Laredo en mayo de 1968. La planta total (349 g) se extrajo dos veces con etanol, los extractos se reunieron y concentraron hasta un volumen aproximado de tres litros, a esta solución se adicionaron 20 g de acetato de plomo disueltos en tres litros de agua destilada, se dejó reposar durante una noche para que la precipitación de los lodos fuera completa, posteriormente la solución se filtró al vacío sobre celita. El filtrado se concentró a presión reducida aproximadamente a la mitad de su volumen, se dejó enfriar y se extrajo con cloroformo; la solución clorofórmica se secó sobre sulfato de sodio y concentró hasta sequedad, obteniéndose un residuo aceitoso (21 g). Este se disolvió en benceno y se cromatógrafió sobre 500 g de alúmina ALCOA F-20 previamente lavada con acetato de etilo. Las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo 1:1 y acetato de etilo se reunieron, concentraron y cris

* Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron determinados por el Sr. Eduardo Díaz en un espectrómetro Varian A-60A en solución de CDCl_3 , usando tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm como valores δ (c/s, 60). Los espectros de resonancia magnética nuclear de las sustancias (1a) y (6) fueron corridos en un aparato Varian H-100, en solución de acetona y cloroformo deuterados, respectivamente. Los p.f. no están corregidos. Los análisis fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher, Bonn, Alemania. Los espectros ultravioleta se determinaron en etanol al 95% en un espectrofotómetro Beckman DK2. Los espectros infrarrojos se hicieron en CHCl_3 en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de doble haz. Se midieron las rotaciones en solución de etanol a 28° C.

talizaron de acetona-cloroformo produciendo 2.09 g de linarina, p.f. 146-148° C. La recristalización de acetona-cloroformo subió el p.f. a 150-152° C; $[\alpha]_D^{25}$ (EtOH) -29.4°; λ máx. 212; ϵ , 7561; ν máx. en cloroformo: 3585, 1755, 1660, 1600, 875 cm^{-1} ; ν máx. en nujol: 3650, 3350, 1635, 1660, 1760, 1740 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_8$: C, 64.73; H, 6.52; O, 28.75.

Encontrado: C, 64.42; H, 6.57; O, 29.01.

Tratamiento de linarina con anhídrido acético y acetato de sodio.-

La linarina (10 g) se disolvió en anhídrido acético (50 ml) adicionándose acetato de sodio (10 g), la mezcla se hirvió a reflujo durante dos y media horas. La mezcla de la reacción se vertió sobre hielo con agua y se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio en agua hasta pH 7. La solución se secó y concentró, al adicionar éter cristalizaron (5.6 g) del compuesto (2). La muestra pura se obtuvo por recristalización de acetona-éter con p.f. 143-144°; λ máx. 213 $\text{m}\mu$; ϵ , 20,887; ν máx. 1760, 1730, 1590 1225, 890 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_8$: C, 63.74; H, 6.29; O, 29.97.

Encontrado: C, 63.54; H, 6.19; O, 30.03.

Diacetato de 14-hidroxi parthenina.- Una solución de linarina (1 g) en anhídrido acético (10 ml) se trató con acetato de sodio (1 g) y reflujo durante cinco horas, trabajándose en la forma descrita en el experimento anterior. El aceite residual se cromatografió sobre alúmina ALCOA F-20.

De las fracciones bencénicas se obtuvieron 160 mg del compuesto (3), p.f. 144-145° C, la muestra analítica se obtuvo por recristalización de

acetona-cloroformo con un p.f. 144-145° C. λ máx. 213 m μ ; ϵ , 19,337; ν máx. 1760, 1730, 1660, 1230 cm⁻¹.

Anál. calc. para C₁₉H₂₂O₇: C, 63.20; H, 6.08; O, 30.70.

Encontrado: C, 62.97; H, 6.12; O, 30.91.

Tratamiento de (3) con zinc.- Una solución de diacetato de 14-hidroxi-parthenina (3) (500 mg) en ácido acético (25 ml) se trató con polvo de zinc (3 g) hirviéndose a reflujo durante 18 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio en agua, se secó y concentró, el producto de eliminación (4) (260 mg, p.f. 167-170°) cristalizó cuando se adicionó éter etílico. Por medio de una recrystalización de acetona-éter isopropílico subió el p.f. de la sustancia (4) a 169-170° C. ν máx. 1760, 1740, 1670, 1240.

Anál. calc. para C₁₇H₂₀O₅: C, 66.65; H, 7.24; O, 26.11.

Encontrado: C, 66.82; H, 7.25; O, 26.14.

Acetil linarina (1b).- Una solución de linarina (500 mg) en anhídrido acético (10 ml) se trató con ácido p-toluensulfónico (200 mg). La mezcla de la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en agua y extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. La solución clorofórmica se secó y concentró; por adición de éter isopropílico cristalizaron 320 mg de (1b) p.f. 180° C. Después de algunas recrystalizaciones de acetona-éter isopropílico el p.f. subió a 200-205° C. ν máx. 1760, 1210 cm⁻¹.

Anál. calc. para $C_{17}H_{20}O_8$: C, 63.74; H, 6.29; O, 29.97.

Encontrado: C, 63.60; H, 6.30; O, 29.97.

Isolarina (5).- Una solución de linarina (1 g) en metanol (40 ml) se hidrogenó con Pd/CaCO₃ (100 mg). Después de cuatro horas la solución filtrada se evaporó a presión reducida y el residuo, después de la cristalización de acetona-éter produjo 850 mg de (5) p.f. 218-220°. La muestra analítica se obtuvo por recristalización de acetona-éter con p.f. 228-230° C. λ máx. 220 m μ ; ϵ , 14,630; ν máx. 3580, 1750, 1660 cm⁻¹.

Anál. calc. para $C_{15}H_{18}O_8$: C, 64.73; H, 6.52; O, 28.75.

Encontrado: C, 64.64; H, 6.50; O, 28.92.

14-Acetoxi-iso-cronopilina (9).- Una solución de 14-acetoxiparthina (2) (1 g) en metanol (50 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/CaCO₃ (100 mg). Cuando cesó la absorción de hidrógeno el catalizador se filtró, al evaporarse el disolvente se obtuvieron (850 mg) de (9), p.f. 190-193°, una recristalización de acetona-éter subió el p.f. a 200-202°. ν máx. 3600, 1760, 1680, 1245 cm⁻¹.

Anál. calc. para $C_{17}H_{22}O_8$: C, 63.34; H, 6.88; O, 29.78.

Encontrado: C, 63.21; H, 6.94; O, 29.84.

14-Acetoxi-anhidro-iso-coronopilina (10).- Una mezcla de 850 mg del compuesto (9) en 10 ml de piridina y 2 ml de cloruro de tionilo se mantuvieron a 5° C durante 5 minutos, posteriormente la mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó, secó y evaporó. El residuo cristalizó de acetona-éter, produciendo 425 mg p.f. 155-157° C. Las recristalizaciones sucesivas usando la misma mezcla de

disolventes aumentaron el p.f. a 174-176° C. ν máx. 1765, 1680, 1245 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 67.09; H, 6.62; O 26.29.

Encontrado: C, 67.27; H, 6.64; O, 26.24.

Saponificación de 14-acetoxi-anhidro-iso-coronopilina (10).- Una mezcla del compuesto (10) (240 mg) en metanol (30 ml), bicarbonato de sodio (240 mg) en agua (5 ml) se mantuvieron a temperatura ambiente durante 16 horas, después de este tiempo se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. El aceite residual se cromatografió en alúmina ALCOA F-20 produciendo los compuestos (6), (7) y (8).

El compuesto (6) (40 mg) se recrystalizó de acetona-éter, p.f. 155-156°. ν máx. 1760, 1675 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 68.68; H, 6.92; O, 24.40.

Encontrado: C, 68.43; H, 7.03; O, 24.33.

El compuesto (7) se aisló en un 41.6% de rendimiento (100 mg) con p.f. 217-222° C, una recrystalización de acetona-éter isopropílico subió el p.f. a 223-225° C. ν máx. 3640, 1760, 1680 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 68.68; H, 6.92; O, 24.40.

Encontrado: C, 68.83; H, 6.84; O, 24.27.

El compuesto (8) (15 mg) p.f. 175-180° C se obtuvo de las fracciones eluidas con cloroformo-metanol (20:1). (8) es una sustancia amarilla, que después de cristalizarla de acetona-éter, subió el p.f. a 180-183° C. ν máx. 3610, 1760, 1720, 1680 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 68.68; H, 6.92; O, 24.40.

Encontrado: C, 68.46; H, 6.87; O, 24.21.

Hidrólisis de 14-acetoxipartenina (2).- Una solución del compuesto (2) (400 mg) en metanol (20 ml) con ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se hirvió a reflujo durante 20 minutos, diluyó con agua, concentró a presión reducida y extrajo con cloroformo. El producto cristalino (175 mg) p.f. 142-143° C se identificó como linarina por comparación directa.

14-Hidroxi-iso-coronopilina (12).- Una solución de desacetiltetra neurina A (11) (15 mg) en metanol (20 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/C (10 mg) hasta que la absorción de hidrógeno cesó. Después de filtrar y evaporar a sequedad la solución, se obtuvieron (9 mg) p.f. 223-224° C, identificándose como 14-hidroxisocoronopilina (12) por p.f. mixto e IR.

14-Hidroxi-iso-coronopilina (12).- Una solución de 800 mg del compuesto (9) en 40 ml de metanol se hirvieron a reflujo con 4 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 20 minutos, después se adicionó agua y concentró, el residuo se disolvió en una mezcla de acetona-cloroformo cristalizando 410 mg de una sustancia con p.f. 210-212° C. Por recristalizaciones sucesivas subió el p.f. a 223-225° C. ν máx. 3480, 3340, 1750, 1660 cm^{-1} .

Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 64.27; H, 7.19; O, 28.54.

Encontrado: C, 64.46; H, 7.25; O, 28.31.

14-Acetoxi-iso-coronopilina (9).- Una solución de 15 mg de 14-hidroxisocoronopilina (12) en 1 ml de piridina, se trató con 1 ml de anhídrido acético durante 60 minutos en baño de vapor. La mezcla de reacción se vertió en agua y extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico y agua hasta neutralidad. La solución clorofórmica se secó y concentró. El producto cristalizó de acetona-éter (12 mg), p.f. 200-202° C, identificándose como 14-acetoxisocoronopilina por comparación directa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hendrickson, J. B. Tetrahedron 7, 82 (1959).
- 2.- Richards, J. H. and J. B. Hendrickson. The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins. New York. Benjamin 1964.
- 3.- Ruzicka, L. Experientia 9, 357 (1953).
- 4.- Romo, J. and Romo de Vivar A. The Pseudoguayanolides. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe XXV, 90-130 (1967).
- 5.- Sorm, F. and L. Dolejs. Guaianolides and Germacranolides. El Lederer. Chimie des Substances Naturelles. Paris.
- 6.- Díaz, E., P. Joseph-Nathan, A. Romo de Vivar y J. Romo. Bol.Inst. Quím.Univ.NacI.Autón.Méx. 17, 122 (1965).
- 7.- Herz, W., H. Watanabe, M. Miyazaki and Y. Kishida. J.Amer.Chem.Soc. 84, 2601 (1962).
- 8.- Herz, W., M. Miyazaki and Y. Kishida. Tetrahedron Letters 1961, 82.
- 9.- Herz, W., A. Romo de Vivar, J. Romo and N. Viswanathan. J.Amer.Chem.Soc. 85, 19 (1963).
- 10.- Herz, W., S. Rajappa, M. V. Lakshmikantham and J. J. Schmid. Tetrahedron 22, 693 (1966).
- 11.- Herz, W., S. Rajappa, S. K. Ray, J. J. Schmid and R. N. Mirrington. Tetrahedron 22, 1907 (1966).
- 12.- Emerson, M. T., C. N. Caughlan and W. Herz. Tetrahedron Letters 1964, 621.
- 13.- Rogers, D. and Mazhar-ul-Haque. Proc.Chem.Soc. (London), 1963,92
- 14.- Herz, W. and G. Högenauer. J.Org.Chem. (USA) 26, 5011, (1961).
- 15.- Romo de Vivar A., E. A. Bratoeff and T. Ríos. J.Org.Chem. (USA) 31, 673 (1966).

- 16.- H. Ruesch and T. Mabry. Tetrahedron 25, 805-811 (1969).
- 17.- Romo de Vivar A. y J. Romo. Ciencia (Méx.) 21, 33 (1961).