

Facultad de Ciencias Químicas

**U. N. A. M.**

**AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA DE LA HISTERINA  
UNA NUEVA LACTONA SESQUITERPENICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS**

PRESENTA EL QUIMICO

EUGENE ATHANAS BRATOEFF

MEXICO, D. F.

1966



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

AGRADEZCO A LA ORGANIZACION DE LOS  
ESTADOS AMERICANOS EL HABERME OTORG  
GADO UNA BECA QUE HIZO POSIBLE LA  
REALIZACION DE ESTE TRABAJO

## I N T R O D U C C I O N

El *parthenium hysterophorus* L. es una planta herbácea, amarga, común en la parte sureste de los Estados Unidos, Indias Occidentales y en la mayor parte de la República Mexicana. Tradicionalmente se ha utilizado su extracto como remedio popular contra enfermedades de la piel, neuralgias, anemia, etc.

Arny fue uno de los primeros investigadores que estudio el *Parthenium hysterophorus* L<sup>1</sup>. Extrajo la planta con alcohol y logró aislar una sustancia que no tenía propiedades de alcaloide ni de glucósido. A esta sustancia la nombró **partenina**.

Otra especie de *Parthenium* que se ha estudiado mucho es el *Parthenium argentatum* Gray, comunmente llamado guayule. Esta planta tiene una gran importancia debido a que contiene poli-isoprenos y se ha usado como materia prima para la producción de hule. Haagen y Smit aislaron de esta planta parteniol (un alcohol sesquiterpénico) en forma de su ester cinámico<sup>2</sup>.

El *Parthenium hysterophorus* L. que crece en Florida fue estudiado en 1962 por W. Herz et al<sup>3</sup>, quienes aislaron partenina, un miembro del grupo de los pseudoguayanólidos. En este instituto se emprendió su investigación con la idea de encontrar algún componente diferente, ya que se ha visto que algunas plantas de la familia de las comuestas que crecen en distintas regiones geográficas producen compuestos diferentes. Como ejemplo de esta diferencia en composición al variar la localización geográfica se pueden considerar las especies de *Helenium Mexicanum*<sup>4</sup>, *Iva Microcephala*<sup>5</sup> y *Chrisanthemum parthenium*<sup>6</sup>.

El *Parthenium hysterophorus* L<sup>+</sup>, colectado en el Valle de México (en los alrededores de la Ciudad Universitaria) no tuvo partenina,

---

<sup>+</sup>La planta fue clasificada por el Dr. Faustino Miranda del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México con el número de herbario 9138.

pero se aisló un nuevo pseudoguayanólido al que se llamó histerina<sup>++</sup>, además de ambrosina<sup>3</sup>, aislada anteriormente de *Ambrosia marítima* L. Este hecho podría ser una evidencia de la existencia de una relación genética entre las especies de *Parthenium* y *Ambrosia*.

En el presente trabajo se describe la forma en que se llegó a establecer la estructura y estereoquímica de la histerina mediante una correlación con la dihidroisoambrosina.

---

<sup>++</sup>El nombre histerina se derivó del nombre de la especie (*hysterophorus*).

## P A R T E   T E O R I C A

Al cromatografiar en alúmina el extracto clorofórmico del *Parthenium hysterophorus* L<sup>7</sup>, de las fracciones aluídas con bencenoacetato de etilo (80:20) se aisló un compuesto cristalino al que se denominó histerina.

La histerina tiene la fórmula  $C_{17}H_{24}O_5$ , un punto de fusión de  $168^\circ$  y  $[\alpha]_D^{20}$ ,  $-80^\circ$  (c, 1.0); tiene un grupo oxhidrilo confirmado por la formación del monoacetato lb, por oxidación al aldehído X, y por la presencia de una banda en  $3620\text{ cm}^{-1}$  en el espectro en el infrarrojo. Los cuatro oxígenos restantes están distribuidos en la siguiente forma: una  $\gamma$ -lactona (banda en  $1758\text{ cm}^{-1}$ ) conjugada con una doble ligadura exocíclica<sup>8,9,10</sup>, comprobada por los espectros en el ultravioleta ( $\lambda_{\text{max}}$ , 213 m $\mu$ ;  $\epsilon$ , 10000) y en el infrarrojo (bandas en 1660 y  $885\text{ cm}^{-1}$ ) y un grupo acetoxi (banda de carbonilo en  $1728\text{ cm}^{-1}$ ), véase Fig. .

La presencia de la doble ligadura se comprobó químicamente mediante una hidrogenación catalítica a alta presión (absorción de una mol de hidrógeno), obteniéndose la dihidrohisterina.

Cuando la histerina se hidrogena catalíticamente a presión ordinaria, la doble ligadura exocíclica emigra a la posición C-7, 11 formándose así la isohisterina. Esta doble ligadura tetrasustituida resiste la hidrogenación aún en condiciones muy drásticas, sigue estando conjugada con el carbonilo lactónico como la demuestra la fuerte absorción en el ultravioleta ( $\lambda_{\text{max}}$ , 222 m $\mu$ ;  $\epsilon$ , 15000). La isomerización de la doble ligadura exocíclica se observa en este tipo de lactonas sesquiterpénicas tales como la ambrosina<sup>3,9,11</sup>, helenalina<sup>12</sup>, mexicanina A<sup>12</sup>, partenina<sup>3</sup>, estafiatina<sup>13</sup> etc.

Se trató de elucidar el esqueleto básico de la histerina mediante una aromatización, método usado muy frecuentemente en la química de los sesquiterpenos. La deshidrogenación con selenio o paladio en carbón en diferentes condiciones dió un producto aceitoso de un color azul-verdoso, sugiriendo la presencia de algún azuleno, pero no -

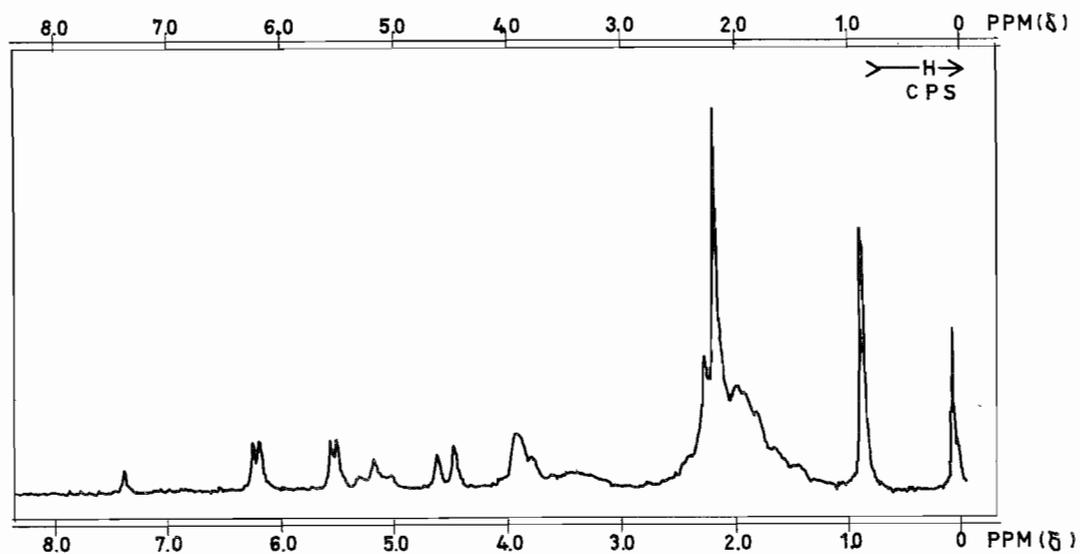
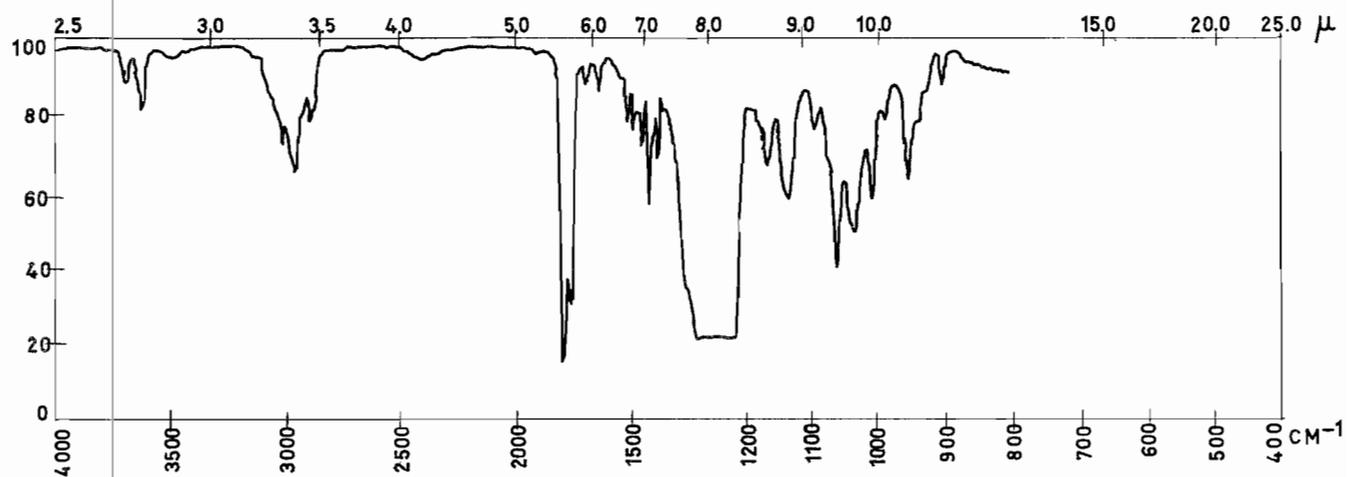
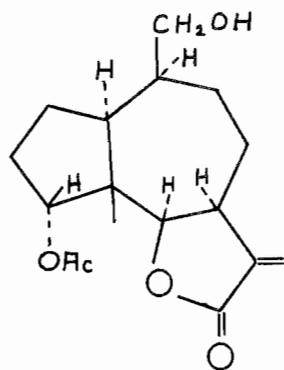
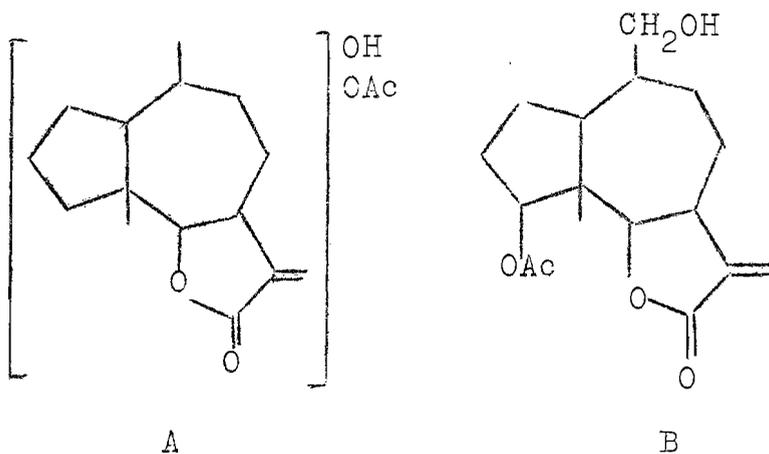


Fig. 1 Espectros en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de la histerina Ia.

se pudo aislar un aducto cristalino con 1,3,5-trinitrobenceno. Esta dificultad en el proceso de aromatización se puede explicar de la manera siguiente: en la deshidrogenación, el grupo metilo en C-5 debe emigrar a C-4 para poder formar un azuleno. Es bien conocido que en la serie de los pseudoguayanólidos esta emigración del grupo metilo de C-5 a C-4 ocurre con mucha dificultad.

Debido a que todas las especies de Parthenium estudiadas hasta el presente han dado exclusivamente guayanólidos anormales<sup>3,14</sup>, con el anillo lactónico cerrado en C-6, se puede postular para la histerina la fórmula parcial A.



Los espectros de resonancia magnética nuclear de la histerina (Fig.1) y sus derivados (Tabla 1) comprobaron la fórmula parcial A y permitieron establecer las posiciones de los grupos oxhidrilo y acetoxi, como se indica en la fórmula B.

En la región de los protones vinílicos, el grupo metileno exocíclico conjugado con la lactona mostró dos dobletes (un protón para cada uno) centrados a 5.5 ppm ( $J=3.5$  cps) y a 6.2 ppm (el mismo valor de  $J$ , típico de protones vinílicos gem.). Estas señales desaparecen cuando la histerina se convierte en los dihidroderivados III o IV.

La orientación del anillo lactónico se determinó espectroscópicamente mediante resonancia magnética nuclear. En general, en las

lactonas sesquiterpénicas el anillo lactónico puede estar cerrado -- en C-8<sup>14</sup> o en C-6<sup>3,15</sup>. En el espectro de resonancia magnética nuclear la histerina y sus derivados presentan un doblete centrado a -- 4.5 ppm ( $J= 9$  cps, intensidad de un protón). Su desplazamiento químico es característico para el hidrógeno de un carbono unido al oxígeno etéreo de un grupo éster o una lactona. Este doblete proviene de la interacción con el proton en C-7. Si la lactona hubiera estado cerrado a C-8, el especto de resonancia magnética nuclear habría -- mostrado una señal compleja en la misma región.

En la región de los grupos metilo, la histerina mostró un -- singulete en 0.82 ppm (intensidad de tres protones), asignado al grupo metilo en C-5, un poco desplazado a campo alto debido al efecto de protección del grupo acetato<sup>16</sup>. Ninguna otra posición para este metilo en el anillo sesqueterpénico podría mostrar un singulete con este desplazamiento químico. En el espectro de resonancia magnética nuclear de la histerina no apareció el doblete correspondiente al grupo metilo en C-10, que es característico para la mayoría de los guayánolidos estudiados hasta el presente, pero en cambio apareció una señal en 3.88 ppm (intensidad de dos protones), característica del grupo hidroximetileno, Cuando este grupo oxhidrilo se esterifica, la -- señal se desplace a campo más bajo.

La presencia de un grupo acetoxi en la molécula de la histerina, indicada por el espectro en el infrarrojo, se comprobó mediante -- resonancia magnética nuclear. La señal en 2.1 ppm (intensidad de -- tres protones) es característica de un grupo  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ . Se asignó la -- posición C-4 para este grupo acetoxi, basándose en los argumentos siguientes: el hidrógeno unido a C-4 muestra un triplete centrado a -- 5.12 ppm (intensidad de un protón) y aún cuando es necesario tener -- mucha precaución al interpretar multipletes, en ninguna otra posición del esqueleto sesquiterpénico mostraría este grupo dicha señal. Los dos protones en C-3 no son equivalentes debido a que no hay rotación libre en este centro. Estos dos protones deberían interaccionar con el proton en C-4 formando dos dobletes (sistema  $\text{ABX}^{17}$ ), sin embargo, -- debido al pequeño valor de la constante de acoplamiento de los protones gem. en C-3, los dos dobletes no se pueden separar y se superpo--

nen, formando así un triplete. La ausencia de una señal más compleja comprueba que el átomo de carbono en C-5 está totalmente sustituido. Estos resultados espectroscópicos están completamente de acuerdo con la fórmula parcial B.

La estructura y estereoquímica de la histerina (fórmula la) se estableció químicamente de la manera siguiente: la naturaleza del grupo oxhidrilo primario se determinó mediante una oxidación con trióxido de cromo al aldehído X. Este producto se aisló con bajo rendimiento debido a la formación de productos de oxidación más avanzada. Se hicieron otros experimentos de oxidación con diferentes agentes oxidantes pero los resultados fueron poco satisfactorios.

El espectro de resonancia magnética nuclear de X (Fig. 2) mostró las mismas señales características de la histerina; apareciendo una nueva señal a 10 ppm (intensidad de un protón), confirmando la presencia del protón aldehído y la ausencia de la señal en 3.88 ppm, característica del grupo  $\text{CH}_2\text{-OH}$ .

El espectro en el infrarrojo de la dehidrohisterina (X) (Fig. 2) mostró las mismas señales principales que las de la histerina, no pudiéndose observar la banda correspondiente al grupo carbonilo del aldehído debido a la superposición de ésta con la del grupo carbonilo del acetato.

La deshidratación de la histerina con oxiclóruo de fósforo produjo la anhidrohisterina (IX), cuyo espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos nuevos singuletes en 4.77 y 5 ppm (con intensidad de un protón cada uno), característicos de un grupo metileno (Fig. 3). El singulete en 4.77 ppm está superpuesto parcialmente al doblete del hidrógeno en C-6, centrado en 4.65 ppm. El espectro en el infrarrojo de la anhidrohisterina mostró las mismas bandas principales que el de la histerina. En el espectro de la anhidrohisterina, la banda en  $1620\text{ cm}^{-1}$ , característica de la doble ligadura apareció mucho más intensa que en el de la histerina (Fig. 3).

El aislamiento de la ambrosina del *P. hystrophorus* ofreció una excelente posibilidad para la correlación de la estructura de la histerina con la de la ambrosina. Con este objeto se preparó la --

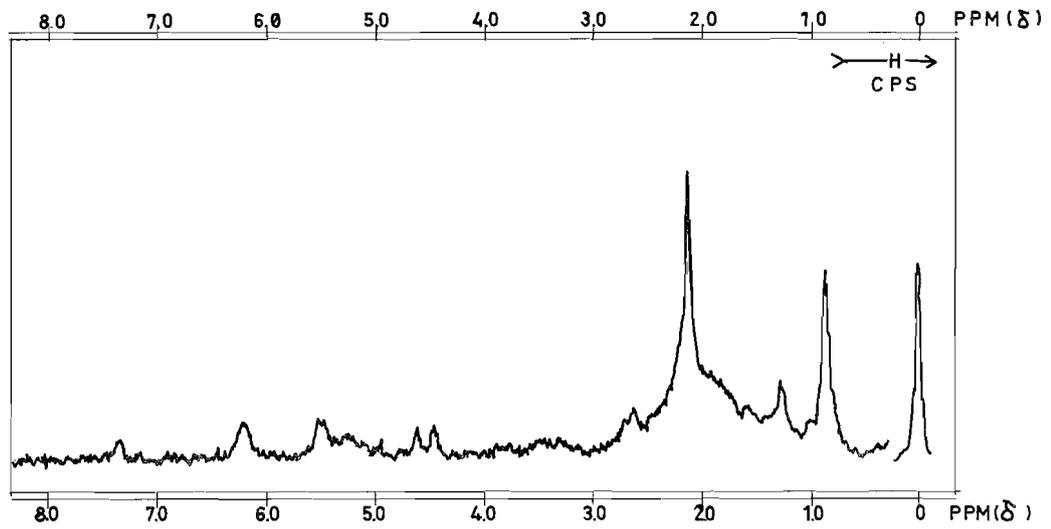
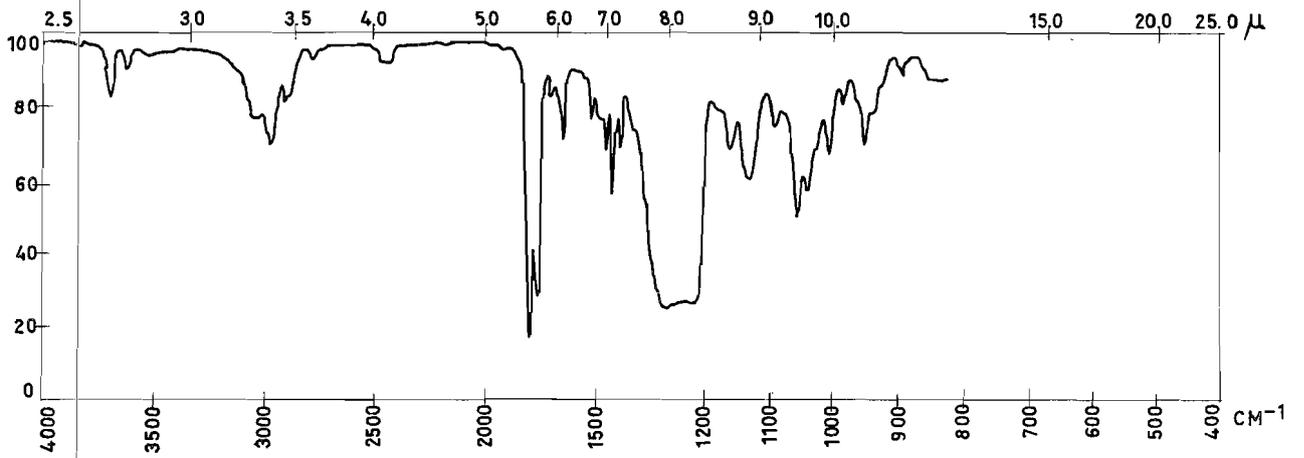
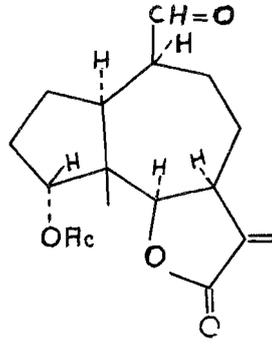


Fig. 2 Espectros en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de la dehidrohisterina X.

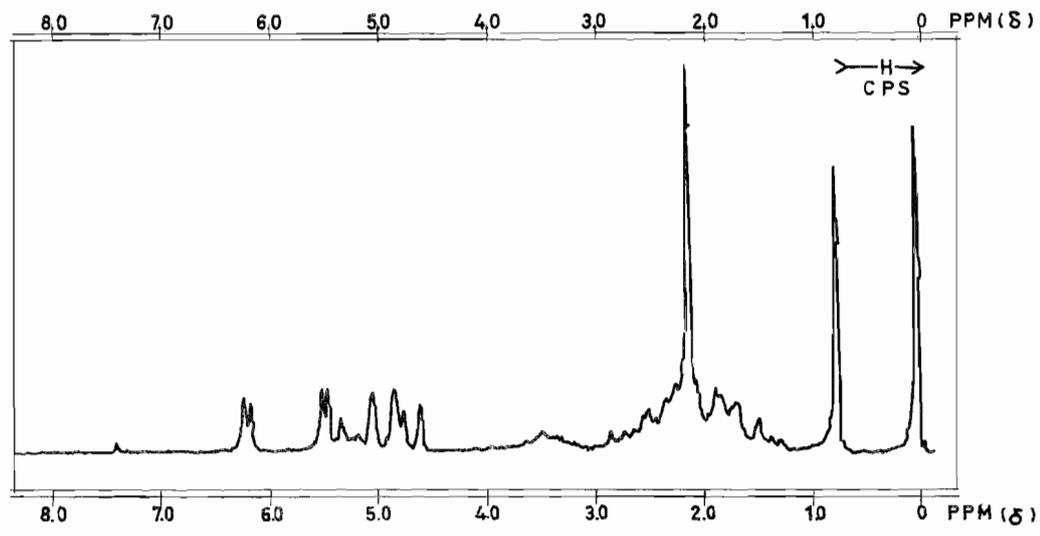
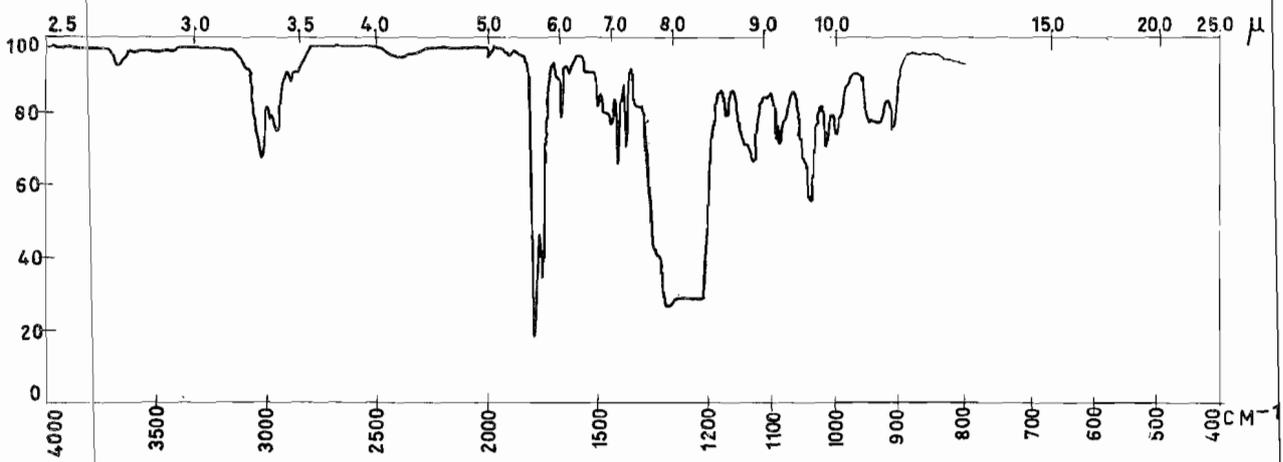
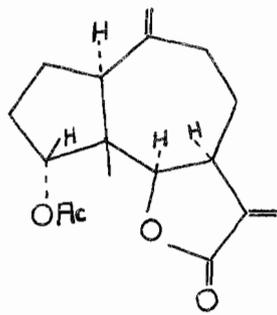


Fig. 3 Espectros en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de la anhidrotetracina IX.

anhidrohisterina (IX) que se hidrogenó catalíticamente con dióxido de platino en ácido acético, obteniéndose la desoxi-isohisterina (VII). El espectro de absorción en el ultravioleta de VII ( $\lambda_{\text{max}}$  222  $\mu$ ;  $\epsilon$ , 16000) es muy semejante al de la isohisterina. Por otra parte se trató de preparar la desoxi-isohisterina a partir de ambrosina (XI). Cuando la ambrosina se hidrogenó catalíticamente con dióxido de platino en ácido acético que contenía un poco de ácido perclórico, se obtuvo una mezcla de <sup>XIIa y</sup> XIIb. Este último es un isómero de la desoxi-isohisterina (VII). Los espectros en el infrarrojo de VII y XIIb son idénticos en la región de 3500-1300  $\text{cm}^{-1}$ , pero se observó una diferencia muy ligera en la región de las huellas digitales (Figs. 4 y 5).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos VII y XIIb son casi idénticos, con muy pocas diferencias en la región de los grupos metilo (Figs. 4 y 5). Ambos compuestos muestran un doblete centrado alrededor de 1.00 ppm con la misma constante de acoplamiento (vease tabla 1).

Estos resultados sugieren que los productos VII y XIIb son similares y difieren sólo en la estereoquímica de uno o más centros asimétricos.

La siguiente serie de reacciones mostró claramente que la única diferencia entre los compuestos VII y XIIb estaba en la configuración en el centro asimétrico C-4.

Cuando la desoxi-isohisterina se hidrolizó con bicarbonato de potasio y el alcohol resultante, sin ser aislado, se oxidó con anhídrido crómico en ácido acético, se obtuvo el compuesto VIII que resultó idéntico en todos aspectos a una muestra auténtica de la dihidroisoambrosina.

Esta serie de reacciones, que condujo a la correlación de la histerina con la ambrosina, estableció definitivamente que el esqueleto de la histerina es idéntico al de la ambrosina.

Debido a que los centros asimétricos de la ambrosina son conocidos, esta correlación permite establecer también la configuración de los asimétricos en C-1, C-5, C-6 y C-7 de la histerina, que deben ser idénticos a los de la ambrosina, componente - - - -

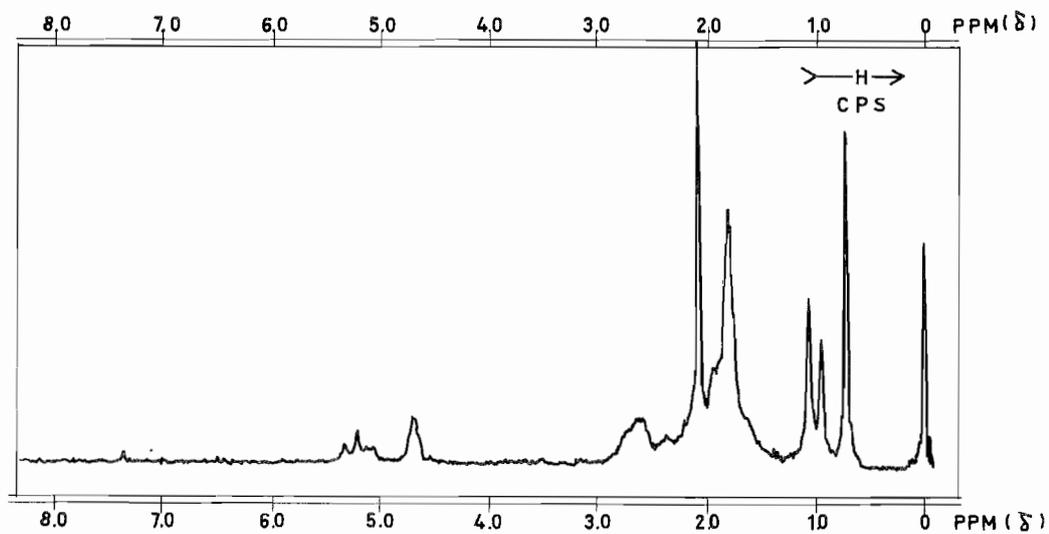
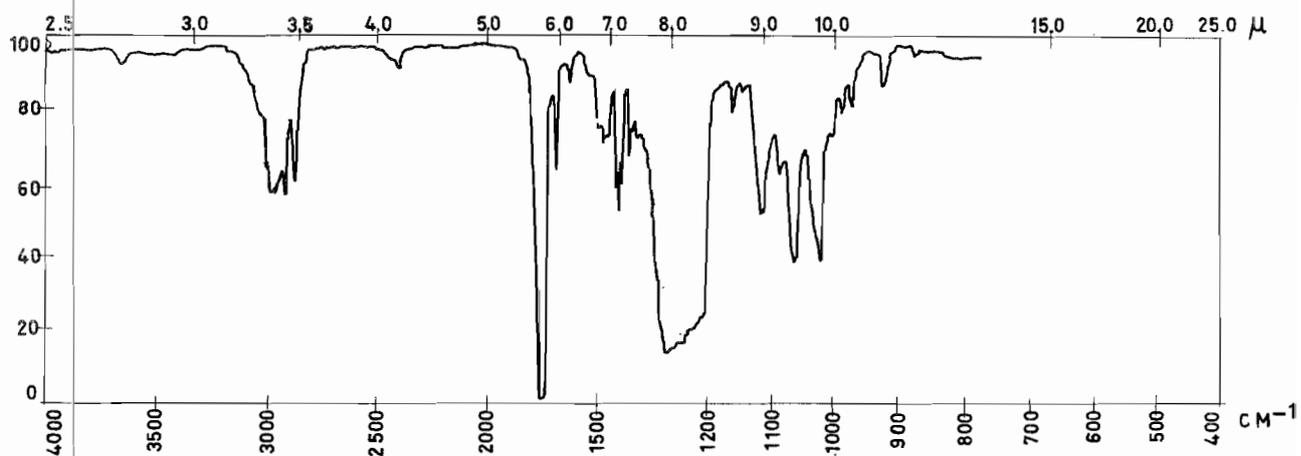
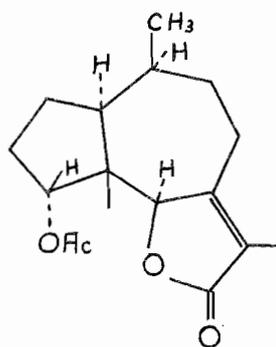


Fig. 4 . Espectros en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de la desoxiisohisterina VII.



principal de la Ambrosia marítima L<sup>9</sup>. Para tener la estereoquímica total de la histerina resta solo establecer la configuración de los centros asimétricos en C-4 y C-10.

El grupo metilo en C-5 de la ambrosina tiene configuración  $\beta$ . Cuando este compuesto (XI) se hidrogenó catalíticamente para reducir el grupo carbonilo en C-4, el hidrógeno debió atacar la molécula por el lado que ofrece menor impedimento estérico. Construyendo el modelo Dreiding de la ambrosina (XI) se ve claramente que es el lado opuesto al grupo metilo el que presenta menor impedimento estérico, por lo tanto el grupo carbonilo se redujo formándose un oxhidrilo con configuración  $\beta$ , compuesto XIIa. La acetilación de este grupo oxhidrilo con anhídrido acético en piridina formó el derivado acetoxi XIIb. Cuando la dihidroisoambrosina VIII se redujo con NaBH<sub>4</sub>, se obtuvo el derivado 4-hidroxi XIIa que, acetilado con anhídrido acético y piridina, dió un producto cristalino idéntico en todos aspectos a XIIb.

La diferencia entre VII y XIIb se puede explicar considerando la estereoquímica de ambos productos. El grupo acetoxi en C-4 de XIIb, como se dijo anteriormente, debe tener una configuración  $\beta$ , por lo tanto el correspondiente grupo acetoxi del compuesto VII, siendo epímero en este centro, debe tener una configuración  $\alpha$ .

Para poder determinar la configuración del centro asimétrico en C-10 de la histerina, se hizo un intento de convertir el grupo -CH<sub>2</sub>OH en esta posición en un grupo metilo, sin cambiar la configuración del centro asimétrico. El tosilato de la histerina (1c) se hizo reaccionar con bencil mercaptano y el producto resultante se trató con Ni Raney, obteniéndose una mezcla compleja (cromatografía en placa delgada) de la cual no se pudo aislar o identificar ningún producto.

Como se indicó anteriormente, la hidrogenación catalítica de la histerina (1a) a presión ordinaria produjo la isohisterina, compuesto que siguió mostrando en los espectros de RMN, en el infrarrojo y ultravioleta la existencia de una doble ligadura (Fig 6). La hidrogenación catalítica de la doble ligadura exocíclica

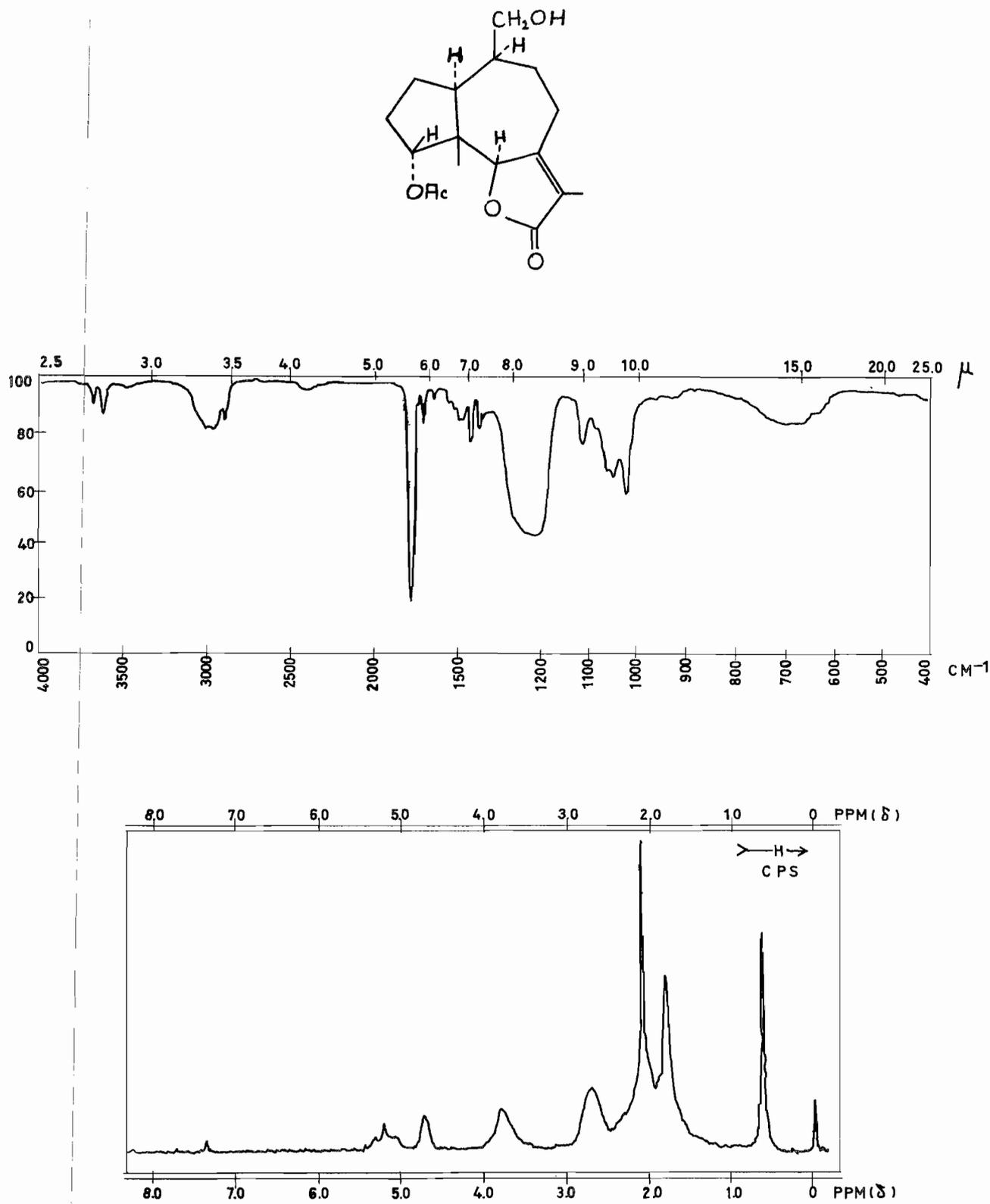


Fig. 6 Espectros en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de la isohisterina II.

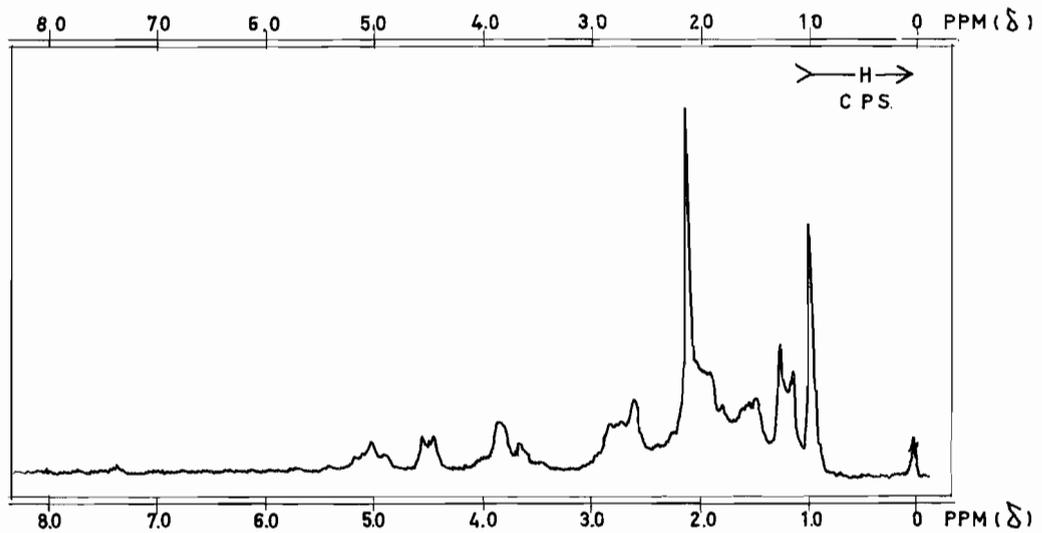
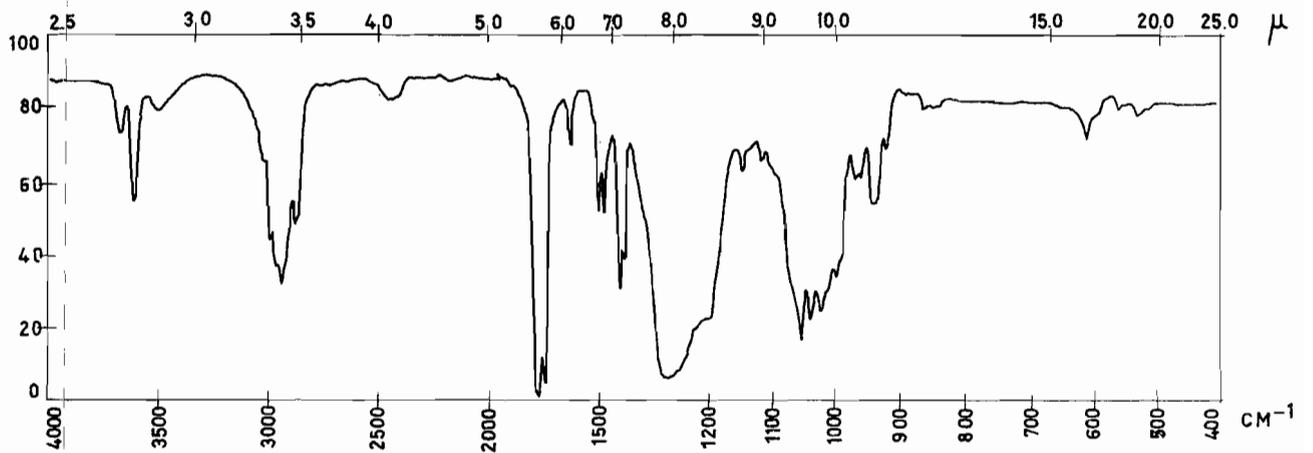
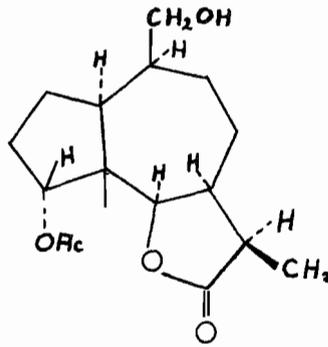


Fig. 7 Espectros en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de la dihidrohisterina III.

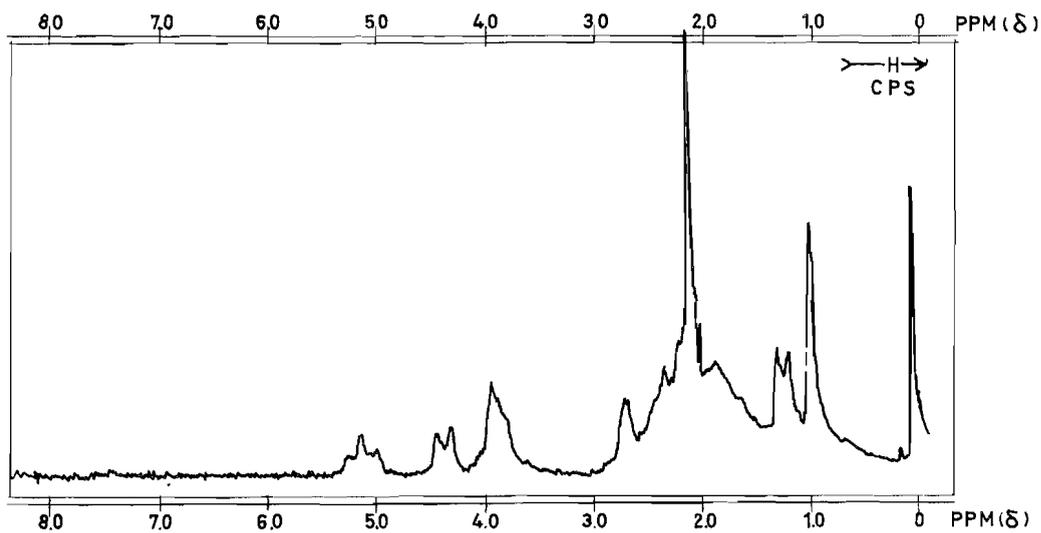
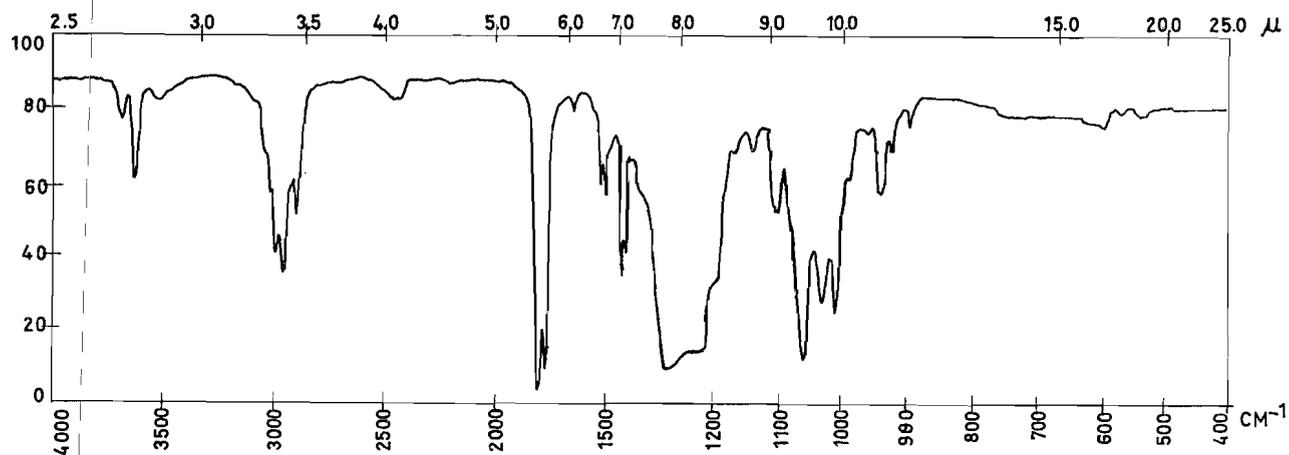
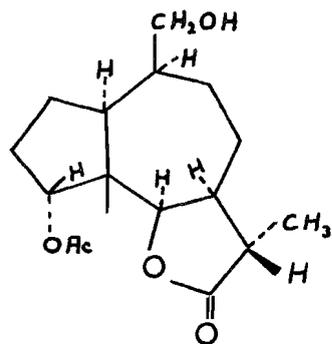


Fig. 8 Espectros en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de la dihidrohisterina IV.

ca de la histerina se llevó a cabo con dióxido de rutenio a presión y temperatura elevadas. La dihidrohisterina (III) así obtenida mostró en el espectro de resonancia magnética nuclear un nuevo doblete centrado en 1.15 ppm ( $J = 6.5$  cps) característico del nuevo grupo metilo en C-11 (Fig. 7).

La saturación de la doble ligadura exocíclica se pudo llevar a cabo también mediante una adición de Michael con bencil mercaptano. La desulfuración del producto resultante con Ni Raney dió producto - IV, un estereoisómero de la dihidrohisterina (III). Así pues, cuando se reduce el metileno exocíclico de la histerina, según el método empleado se forman los dihidroderivados III o IV, que difieren en la estereoquímica del nuevo centro asimétrico en C-11. Los espectros de resonancia magnética nuclear y en el infrarrojo de estos dos estereoisómeros de la dihidrohisterina son prácticamente idénticos (Figs 7 y 8).

Una configuración adicional de que III y IV son estereoisómeros se obtuvo cuando la dihidrohisterina III se calentó con metóxido de sodio, epimerizándola a la dihidrohisterina IV. Cuando el compuesto IV se sometió al mismo tratamiento se recuperó el producto inalterado, lo cual indica que la dihidrohisterina III es el producto de control cinético y la dihidrohisterina IV el de control-termodinámico.

El modelo Dreiding de la dihidrohisterina IV muestra claramente que este producto es más estable que el estereoisómero III debido a que el grupo metilo en C-11 tiene una configuración  $\alpha$  que presenta menos interacción estérica que el mismo grupo con la configuración  $\beta$  (dihidrohisterina III).

Esta epimerización del grupo metilo en C-11 se ha observado también en otras lactonas sesquiterpénicas. El grupo metilo en C-11 de la tetrahidrohelenalina tiene una configuración  $\beta$  y cuando esta sustancia se trata con una base ocurre una epimerización en este centro asimétrico obteniéndose la dihidromexicanina C<sup>18,19</sup>, en la cual el grupo metilo cambia su configuración a la configuración  $\alpha$  más estable.

La anhídridohisterina (V) se obtuvo mediante una - - -

deshidratación con oxícloruro de fósforo a partir de cualquiera de los dos estereoisómeros de la dihidrohisterina. Cuando la anhidrodihidrohisterina (V) se trató con ozono, se obtuvo una cetona en C-10 (producto VI). En el espectro en el infrarrojo el compuesto VI mostró la existencia de un nuevo grupo carbonilo como una inflexión en la región de  $1720\text{ cm}^{-1}$  y en el espectro de resonancia magnética nuclear desaparecieron las señales de los protones vinílicos en 4.82 y 5.05 ppm, originalmente presentes en V.

El estudio del espectro de masas de la histerina permitió comprobar, además del peso molecular, también algunas características estructurales.

La señal que corresponde al ion molecular de la histerina 310 (M) es muy pequeña, esto es típico de compuestos que contienen grupos oxhidrilo. El pico base de m/e 28 representa la eliminación de monóxido de carbono. El pico de m/e 31 que tiene una intensidad de aproximadamente 30 % del pico base, representa el fragmento  $\text{CH}_2\text{-OH}$  comprobando definitivamente la existencia del alcohol primario en la molécula de la histerina. La existencia de un grupo acetoxi se comprueba por el pico de m/e 43 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), teniendo una intensidad de 80 % del pico base. El pico de m/e 44 puede corresponder a un grupo acetilo más un hidrógeno (transferencia de un hidrógeno), característico para acetatos, o bien a la descarboxilación de la lactona. El pico con masa 18 es también muy fuerte y representa la eliminación de una molécula de agua, correspondiente al pico de m/e 292 (M-18).

En la Fig. 9 se reproduce el espectro de masas de la histerina, en el que se ha tomado como pico base el de masa 55 que probablemente representa el fragmento  $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_3$ . Los otros picos con masas de 249, 205, 161, 105, 90 etc. son fragmentos provenientes del esqueleto sesquiterpénico.

Las evidencias químicas presentadas han demostrado que el esqueleto fundamental de la histerina y la configuración de los centros asimétricos en C-1, C-5, C-6 y C-7 son los mismos que los de la ambrosina, pero no permiten determinar la configuración del centro asimétrico en C-10. Basándose en consideraciones biogénicas es posible asignar la configuración  $\beta$  al grupo hidroximetileno en este centro, o sea, la misma configuración que tiene la ambrosina y otros

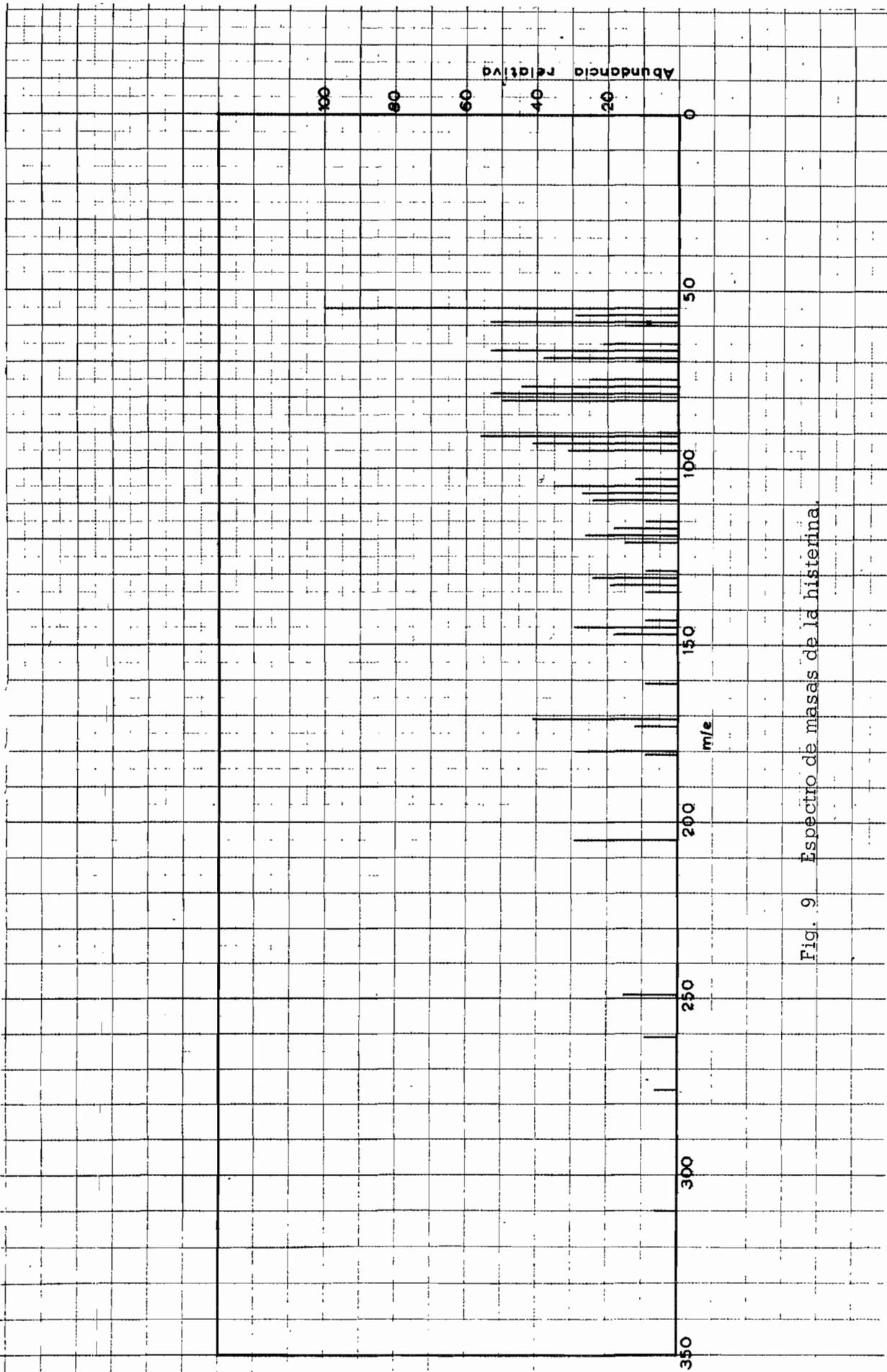


Fig. 9 Espectro de masas de la histamina.

pseudoguayanólidos, tales como la partenina y la coronopilina<sup>5</sup>, aislados de otras especies de Parthenium. Por lo tanto, la estructura y la configuración de la histerina está representada por la fórmula Ia (vease tabla 2).

## PARTE EXPERIMENTAL\*

Aislamiento de la histerina la. El *Parthenium hysterophorus* L. se colectó en los alrededores de la Ciudad Universitaria, en el mes de septiembre, cuando estaba en flor. La planta, desprovista de raíces se dejó secar a temperatura ambiente. Una vez seca y molida (1.6 kg) se extrajo con cloroformo en un extractor Soxhlet durante 24 horas. El extracto se evaporó a sequedad, dejando un residuo oscuro. Este se disolvió en 1000 ml de etanol y se le agregó una solución de 20 g. de acetato de plomo disueltos en 1000 ml de agua conteniendo 2 ml de ácido acético. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La solución amarilla se filtró y el filtrado se concentró al vacío a un volumen de 300-500 ml. Este se destiló con arrastre de vapor para eliminar los aceites esenciales y el residuo se extrajo tres veces con cloroformo. La solución clorofórmica se secó, filtró y evaporó al vacío hasta sequedad, dejando un residuo de 51.6 g. Este se disolvió en 2000 ml de benceno y se cromatografió sobre 1 kg de alúmina (Alcoa-F-20), lavada previamente con acetato de etilo. Con benceno puro se eluyeron 2 g de ambrosina\*\*. Una mezcla de acetato de etilo-benceno (80:20) eluyó la histerina cruda. Esta se recrystalizó de éter isopropílico, obteniéndose 7.6 g de un producto blanco cristalino (rendimiento 0.4%) con p. f. de 166-168°;  $[\alpha]_D^{20}$  (c, 1.0);  $\nu_{max}$ . 3620, 1728, 1660, 1245 y 885  $cm^{-1}$ .  $\lambda_{max}$  213 m $\mu$ ;  $\epsilon$ , 10000.

\* Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler y no están corregidos. Los espectros en el infrarrojo se determinaron en solución clorofórmica en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de doble haz. Los espectros de absorción en la región del ultravioleta se determinaron en etanol al 95% en un espectrofotómetro Beckman DK-2. El espectro de masas fue determinado por E. Cortés en un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer RMU-6D a 70 e. v. Las rotaciones se determinaron en cloroformo a 23°. Los microanálisis elementales los realizó el Dr. Franz Pascher de Bonn, Alemania.

TABLA 1

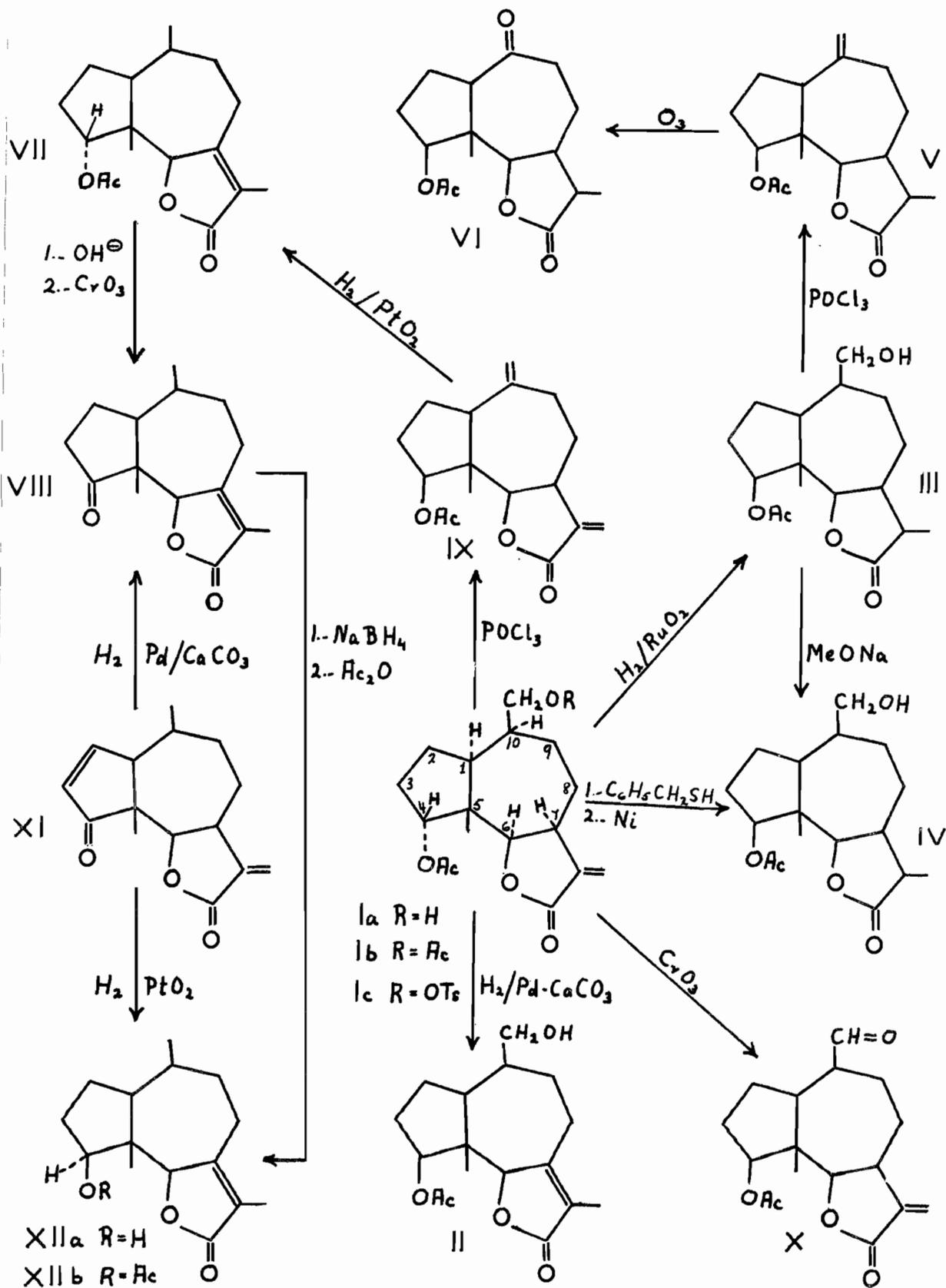
## RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE LA HISTERINA Y SUS DERIVADOS

Compuesto	H <sub>4</sub>	H <sub>6</sub>	C <sub>4</sub> -OAc	C <sub>5</sub> -Me	C <sub>10</sub> -CH <sub>2</sub> OR	C <sub>10</sub> -CH <sub>2</sub> =	C <sub>11</sub> =CH <sub>2</sub> =	C <sub>11</sub> -Me	Misc.
1a	5.12tr	4.5d(J=9)	2.1	0.82	3.88br	-	5.5d(J=3.5) 6.2d(J=3.5)	-	-
1b	5.15tr	4.5d(J=9)	2.08	0.85	4.35br	-	5.5d(J=3.5) 6.15d(J=3.5)	-	-
11	5.12tr	4.7	2.1	0.58	3.7br	-	-	1.8	-
111	5.0tr	4.5d(J=7)	2.1	0.9	3.7br	-	-	1.15d(J=6.5)	-
1V	5.1tr	4.34d(J=8)	2.1	0.92	3.88br	-	-	1.18d(J=6.5)	-
V	5.24tr	4.62d(J=6)	2.1	0.88	--	4.82 5.02	-	1.18d(J=6.5)	-
V1	5.12tr	4.72d(J=5)	2.1	0.92	-	-	-	1.18d(J=6.5)	-
V11	5.2tr	4.7	2.05	0.7	-	-	-	1.77	C <sub>10</sub> -Me 1:00d(J=7)
1X	5.3tr	4.65d(J=9)	2.1	0.73	-	4.77 5.00	5.45d(J=3.5) 6.15d(J=3.5)	-	-
X	5.27tr	4.53d(J=9)	2.12	0.88	-	-	5.5d(J=3.5) 6.2d(J=3.5)	-	CHO 10.1
X11b	5.3tr	4.78	2.08	0.75	-	-	-	1.80	C <sub>10</sub> -Me 1.08d(J=7)

Los espectros de resonancia magnetica nuclear fueron determinados en deutero cloroformo por el Sr. Eduardo Diaz utilizando un espectrofotómetro Varian A-60. Se usó tetrametilsilicio como referencia interna. los valores estan dados en p.p.m. Los singuletes no estan marcados, los multipletes estan indicados como sigue: d-doblete, br-singulete ancho o un doblete mal definido, tr-triplete mal definido. Constante de acoplamiento J dada en c.p.s.

Tabla 2

Esquema de reacciones de la histerina y sus derivados



Anal. Calc. para  $C_{17}H_{24}O_5$ : C, 66.21; H, 7.84; O, 25.95.  
Encontrado C, 66.03; H, 7.92; O, 26.05.

Acetato de histerina lb. La histerina (la) (100 mg) se disolvió en anhídrido acético (1 ml) y piridina (1 ml). La solución se calentó durante 1 hora en el baño de vapor, se vertió en agua y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto crudo se recristalizó de acetato de etilo-hexano obteniéndose 70 mg del acetato de histerina con p. f. de 115-117°;  $[\alpha]_D -77.2^\circ$  (c, 1.0);  $\nu_{max}$ . 1758, 1728, 1660, 1245 y 885  $cm^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $C_{19}H_{26}O_6$ : C, 65.12; H, 7.48; O, 27.40.  
Encontrado: C, 64.95; H, 7.42; O, 27.64.

Tosilato de histerina (lc). A una solución fría de histerina (100 mg) en piridina anhidra (2 ml) se le añadió cloruro de p-toluen-sulfonilo (90 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 42 horas. El producto de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El producto crudo se recristalizó de acetona-éter isopropílico, obteniéndose 110 mg del tosilato de histerina con p. f. de 143°;  $[\alpha]_D -72.2^\circ$  (c, 1.0);  $\nu_{max}$ . 1758, 1728, 1660 y 885  $cm^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $C_{24}H_{30}O_7S$ ; C, 62.32; H, 6.54; O, 24.22; S, 6.92  
Encontrado: C, 62.22; H, 6.64; O, 24.06; S, 6.83

Isohisterina (ll). Una solución de histerina (1000 mg) en etanol (25 ml), se hidrogenó con 100 mg de Pd/CaCO<sub>3</sub> en condiciones normales durante 24 horas.

El catalizador se filtró y la solución se evaporó a sequedad dejando un producto blanco cristalino con p. f. de 135°. Por recristalización de acetona éter isopropílico se elevó el p. f. a 146° (rendimiento 800 mg);  $[\alpha]_D -29^\circ$  (c, 1.0);  $\lambda_{max}$ . 220  $\mu$ ;  $\epsilon$ , 15600;  $\nu_{max}$ . 3620, 1748, 1660 y 1250  $cm^{-1}$ .

Se agradece al Dr. Werner Herz la comparación de este producto con una muestra auténtica de ambrosina.

Anál. Calc. para  $C_{17}H_{24}O_5$ : C, 66.21; H, 7.84; O, 25.95.

Encontrado: C, 66.19; H, 7.87; O, 25.51

Dihidrohisterina (III). Una solución de histerina (5 g) en etanol (100 ml) se hidrogenó a  $40^\circ$  y 1600 lbs./pulgada<sup>2</sup> en presencia de 0.5 g de dióxido de rutenio durante 24 horas. El catalizador se filtró y la solución se evaporó a sequedad dando un producto aceitoso. Este se cristalizó de éter-hexano; rendimiento, 725 mg de dihidrohisterina con p. f. de  $99-100^\circ$ . Las aguas madres se concentraron y se cromatografiaron sobre alúmina (Alcoa F-20). Una mezcla de benceno-éter (80:20) eluyó 1.33 g de dihidrohisterina con p. f. de  $105^\circ$ ;  $[\alpha]_D -27^\circ$  (c, 1.0);  $\nu_{max}$ . 3600, 1748, 1720 y  $1250\text{ cm}^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $C_{17}H_{26}O_5$ : C, 65.78; H, 8.44; O, 25.78

Encontrado: C, 65.55; H, 8.55; O, 25.54.

Epi-Dihidrohisterina (IV). A una solución de histerina (600 mg) en benceno (50 ml) se añadieron 2 ml de piperidina y 2 ml de bencil mercaptano. La mezcla se hirvió a reflujo durante 16 horas. La solución se dejó enfriar, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso se disolvió en 60 ml de etanol y a esta solución se añadieron 10 g de Ni Raney. La mezcla se hirvió a reflujo durante 17 horas, el catalizador se filtró y el etanol se evaporó dejando un residuo sólido que se cristalizó de acetona-éter isopropílico, obteniéndose 260 mg de epi-dihidrohisterina con p. f. de  $142-143^\circ$ ;  $[\alpha]_D -68^\circ$  (c, 1.0);  $\nu_{max}$ . 3620, 1748, 1720 y  $1250\text{ cm}^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $C_{17}H_{26}O_5$ : C, 65.78; H, 8.44; O, 25.78.

Encontrado: C, 65.91; H, 8.27; O, 26.24.

Epimerización de la dihidrohisterina (III). Una solución de dihidrohisterina (III) (500 mg) en metanol (5 ml) y 0.2 g de sodio, se hirvió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se aciduló con ácido acético y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó a sequedad. El producto crudo se recristalizó de éter isopropílico, obteniéndose 135 mg de cristales blancos con p. f. de  $139-142^\circ$ . No hubo depresión en el punto de fusión mixto de este compuesto con la epidihidrohisterina (IV). Los espectros en el infrarrojo de los --

dos compuestos fueron idénticos.

Anhidrodihidrohisterina (V) A una solución de dihidrohisterina (III), (300 mg) en piridina anhidra (5 ml) se añadieron 0.5 ml de oxiclóruo de fósforo (recién destilado). La mezcla se calentó en el baño de vapor durante 6 horas. Esta se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se se-  
có y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se cristalizó de éter-hexano, obteniéndose la anhidrodihidrohisterina (165 mg) con p. f. de 110-111°;  $[\alpha]_D^{25} -24^\circ$  (c, 1.0);  $\nu_{\max}$ . 1725, 1720, 1640, 1225 y 895  $\text{cm}^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 69.83; H, 8.27; O, 21.89.  
Encontrado: C, 69.64; H, 8.39; O, 22.23.

Ozonólisis de la anhidrodihidrohisterina (V). Una solución de 110 mg de anhidrodihidrohisterina (V) en 20 ml de metanol se ozonizó a - 70°. El ozónido obtenido se descompuso catalíticamente -- con 50 mg de Pd/CaCO<sub>3</sub>. El catalizador se filtró y la solución se -- evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de acetona-éter isopropílico dando 75 mg del producto VI con p. f. de 175-177°;  $[\alpha]_D^{25} -73^\circ$  (c, 1.0);  $\nu_{\max}$ . 1760, 1720, 1700 y 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$ : C, 65.29; H, 7.54; O, 27.17.  
Encontrado: C, 65.01; H, 7.41; O, 26.98.

Anhidrohisterina (IX). A una solución de histerina (900 mg) en piridina anhidra (15 ml) se añadieron 1.4 ml de oxiclóruo de fósforo. La mezcla se calentó en el baño de vapor durante 6 horas. Esta se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. -- La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de éter-hexano, obteniéndose la anhidrohisterina (615 mg) con p. f. de 96-97°;  $[\alpha]_D^{25} -100^\circ$  (c, 1.0);  $\nu_{\max}$ . 1660, 1245 y 885  $\text{cm}^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C, 70.32; H, 7.64; O, 22.04.  
Encontrado: C, 70.01; H, 7.48; O, 21.92.

Desoxi-isohisterina (VII). Una solución de anhidrohisterina (720 mg) en ácido acético (30 ml) se hidrogenó con 70 mg de dióxido-

de platino en condiciones normales durante 5 horas. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó hasta un volumen pequeño. Se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y evaporó a sequedad, dando la desoxi-isohisterina (410 mg) con p. f. de 91-92°. Se recrystalizó de éter isopropílico-hexano y el punto de fusión subió a 103-104°;  $[\alpha]_D^{25} -15.6^\circ$  (c, 1.0);  $\lambda_{max}$ . 222 m $\mu$ ;  $\epsilon$ , 16000;  $\nu_{max}$ . 1748, 1660 y 1225 cm $^{-1}$ .

Anál. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>: C, 69.83; H, 8.27; O, 21.89.

Encontrado: C, 69.80; H, 8.30; O, 21.83.

Dihidroisoambrosina (VIII) a partir de histerina. Una solución de desoxi-isohisterina (100 mg) y bicarbonato de potasio (100 mg) en metanol (20 ml) se hirvió a reflujo durante 45 minutos. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se aciduló con ácido acético. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad dando un producto aceitoso que no cristalizó. Este alcohol crudo se disolvió en 6 ml de ácido acético y a esta solución se añadió con agitación una solución de 100 ml de trióxido de cromo en 2 ml de agua. La agitación se continuó durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y evaporó a sequedad. El residuo se recrystalizó de acetato de etilo-éter isopropílico obteniéndose la dihidroisoambrosina (20 mg) con p. f. de 165°;  $[\alpha]_D^{25} -9.3^\circ$  (c, 1.0). Este compuesto se comparó con una muestra auténtica de dihidroisoambrosina y resultaron idénticos en todos aspectos.

4-Epi-desoxi-isohisterina (XIIb). Una solución de 200 mg de ambrosina en 15 ml de ácido <sup>acético</sup> y 2 gotas de ácido perclórico se hidrógeno con 20 mg de dióxido de platino en condiciones normales durante 24 horas. El catalizador se filtró, el filtrado se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El residuo aceitoso se acetiló en la forma usual, obteniéndose la 4-epi-desoxi-isohisterina (85 mg) con p. f. de 93-95°. En las aguas madres (90 mg) quedó aproximadamente 70% de la 4-epi-desoxi-isohisterina (cromatografía en capa delgada).

Dehidrohisterina (X). A una solución fría de histerina - - (310 mg) en piridina anhidra (10 ml) se añadió con agitación gota a gota una solución de 210 mg de trióxido de cromo en 15 ml de piridina. La agitación se continuó durante 6 horas a 37°. El exceso de oxidante se destruyó con 10 ml de metanol y los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El residuo se recrystalizó de éter isopropílico, obteniéndose 95 mg de dehidrohisterina (X) con p. f. de 154-155°;  $[\alpha]_D^{25} -65.5^\circ$  (c, 1.0);  $\lambda_{max}$ . 213 m $\mu$ ;  $\epsilon$ , 10000;  $\nu_{max}$ . 2860, 1710, 1245 y 885  $cm^{-1}$ .

Anál. Calc. para  $C_{17}H_{22}O_5$ : C, 66.65; H, 7.24; O, 26.11.

Encontrado: C, 65.94; H, 7.26; O, 26.93.

4-Epi-desoxi-isohisterina (XIIb) a partir de dihidroisoambrosina (VIII). A una solución de dihidroisoambrosina (280 mg) en metanol (15 ml) se añadieron 250 mg de  $NaBH_4$ . La mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas. El producto de reacción se aciduló con ácido acético y los disolventes se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El residuo aceitoso se acetiló en la forma usual. El producto de acetilación se cromatografió sobre alúmina (Alcoa F-20), obteniéndose 180 mg de 4-epi-desoxi-isohisterina (XIIb). Este compuesto se comparó con una muestra de 4-epi-desoxi-isohisterina obtenida por hidrogenación catalítica de la ambrosia y se encontraron idénticas en todos aspectos.

REFERENCIAS

- 1.- H. V. Arny, J. Pharm., 121 (1890); 169 (1897)
- 2.- A. J. Haagen, Smit and C. T. O. Fong, J. Am. Chem. Soc., 70,--  
2075 (1948)
- 3.- W. Herz, H. Watanabe, M. Miyazaki and Y. Kishida, J. Am. Chem. -  
Soc., 84, 2601 (1962)
- 4.- E. Domínguez and J. Romo, Tetrahedron 19, 1415 (1963)
- 5.- W. Herz, G. Hoegenauer and A. Romo de Vivar, J. Org. Chem., 29,  
1700 (1964)
- 6.- M. Soucek, V. Herout and F. Sorm, Coll. Czech. Chem. Comm., 26,  
803 (1961)
- 7.- W. Herz, R. B. Mitra, K. Rabindran and W. A. Rohde, J. Am. Chem.  
Soc., 81, 1481 (1959)
- 8.- G. Büchi and D. Rosenthal, J. Am. Chem. Soc., 78, 3860 (1956)
- 9.- W. Herz, R. B. Mitra and P. Jayaraman, J. Am. Chem. Soc., 81,--  
6061 (1959)
- 10.- F. Sorm, M. Suchy and V. Herout, Coll. Czech. Chem. Comm., 24,  
1548 (1959)
- 11.- L. Bernardi and G. Büchi, Experientia 13, 466 (1957)
- 12.- W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo and Viswanathan, J. Am. Chem.  
Soc., 85, 19 (1963)
- 13.- F. Sánchez-Viesca and J. Romo, Tetrahedron 19, 1285 (1963)
- 14.- W. Herz, K. Ueda and S. Inayama, Tetrahedron 19, 483 (1963)
- 15.- W. Herz and G. Hoegenauer, J. Org. Chem., 26, 5011 (1961)
- 16.- Baccia and Williams, Applications of NMR spectorscopy in Organic  
Chemistry. Holden-Day, page 78 (1964)
- 17.- L. M. Jackman, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spec-  
troscopy in Organic Chemistry. Pergamon Press, page 90 (1959)
- 18.- A. Romo de Vivar and J. Romo, Chem and Ind., 882 (1959)
- 19.- W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo and N. Viswanathan, Tetrahe--  
dron 19, 1359 (1963)