UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

# ESTUDIO QUIMICO DE LA ARISTOLOCHIA TALISCANA (HUEYECPACTLI)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO

PRESENTA

LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

MEXICO, D.F. 1965

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**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.

# ESTUDIO QUIMICO DE LA ARISTOLOCHIA TALISCANA (HUEYECPACTLI)

## TESIS PROFESIONAL

LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

México, D. F. 1965

LA PRESENTE TESIS SE LLEVO A CABO EN EL INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, BAJO LA DIRECCION DE LOS DRES. JESUS ROMO ARMERIA Y JOSE - F. HERRAN ARELLANO.

A MIS PADRES

11955

1.- INTRODUCCION Y GENERALIDADES

2.- PARTE TEORICA

3.- PARTE EXPERIMENTAL

4.- CONCLUSIONES

5.- BIBLIOGRAFIA

# INTRODUCCION Y GENERALIDADES

El campo de la fitoquímica es probablemente uno de los mas interesantes de la química orgánica y ha llamado poderosamente la atención de muchos quimicos desde mucho tiempo atrás. El hecho de que muchas plantas presenten interesantes propiedades desde el punto de vista farmacológico, ha contribuído sin lugar a dudas a aumentar este interés.

En el Instituto de Quimica de la UNAM, se han realizado con regularidad estudios sobre diferentes plantas a las cuales se atribuyen propiedades medicinales diversas, llegándose a abarcar diferentes campos de la fitoquímica que han conducido al conocimiento de nuevos alcaloides, glucósidos, etc..

En la presente tesis se hizo el estudio químico de la raiz y rizomas de una planta recolectada en Tierra Colorada, Guerrero a la cual se le atribuyen algunas propiedades farmacológicas. La planta es conocida como HUEYECPACTLI y fué clasificada como ARISTOLOCHIA TALISCANA (x), perteneciente a la familia ARISTOLOCHIACEAE. El nombre indígena de la planta no ha sido encontrado en ninguno de los textos apropiados para el caso[1,2].

En la literatura se encuentra descrita como propiedad común para estas especies la de ser utilizadas como antídotos contra la mordedura de serpientes y otros animales venenosos[3] y esta creencia está bastante generalizada en México, Centro y Sudamérica[2,3]. Sin embargo, como dice M. Martínez en su libro "Las plantas medicinales de México"[2]: "la familia aunque abundante en este país, no ha sido estudiada correctamente, de manera que se carece de datos que confirmen si realmente son ciertas las propiedades que se le atribuyen". A las diferentes especies presentes aquí en México se les conoce como "guaces"[1]. Hernández[2] a es-

(x) La clasificación botánica de la planta fué hecha por el Sr. Javier Valdés del Departamento Botánico de la UNAM.

tas especies, no les atribuye las propiedades que se les dan. Ximénez[1], continuando el trabajo de Hernández sobre la flora mexicana, describe - seis especies de aristoloquias a las que llaman los indígenas genéricamente "TLACOPATLI" y hace referencias sobre el "TLACOPATLI de MALINALCO" con grandes propiedades medicinales, el "TOMAHUACTLACOPATLI" y el "PEHUAME"; es interesante hacer notar que él tampoco menciona su uso como antídoto en la mordedura de serpientes.

A la planta estudiada en esta tesis tampoco se le atribuyen las propiedades antes citadas; en cambio se dice que : "actúa como anestésico local, provoca el aborto, etc. (x). La planta es una hierba con las hojas en forma de corazón, la raíz es de color café y una vez molida es un polvo café amarillento con intenso olor aromático. Su sabor es ligeramente amargo y acre persistiendo por algún tiempo.

Debido a que los extractos metanólicos de la raíz dieron pruebas positivas de alcaloides, el objeto original de la tesis fué dirigido hacia el posible aislamiento de estos. Sin embargo, los resultados negativos alcanzados hicieron que se abandonara su estudio, trabajándose los otros extractos de la raíz y así se logró aislar algunos -- productos cristalinos. De los extractos bencénicos se aisló un sólido - amarillo cristalino, el cual por encontrarse en la mas alta proporción fué el preferido para su estudio químico. Los datos reunidos en esta -- tesis pretenden aclarar algunos de los puntos sobre la estructura de esta substancia cuyo estudio químico constituye el objeto de la tesis.

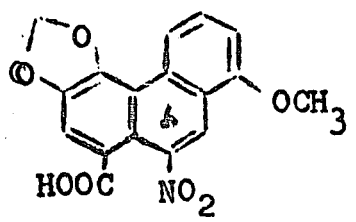
Aunque la bibliografía anterior a 1895, sobre el estudio químico y farmacológico de especies de aristoloquias es abundante[4], no fué sino hasta ese año en que se hizo un buen estudio. En ese año, O. - Hesse[5] al estudiar la Aristolochia Argentina, aisló un alcaloide al que

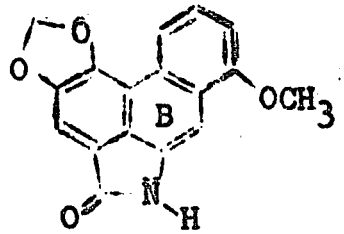
(x) No estando descritas las propiedades medicinales de la especie en - los libros sobre la flora mexicana, las antes citadas nos fueron proporcionadas por el Sr. Prof. Lucio Nava Hernández de Tierra Colorada, Guerrero, recolector de la planta estudiada.

llamó Aristoloquina, junto con un grupo de ácidos nitrogenados a los que llamó ácidos : aristínico, aristidínico, aristólico y aristolóquico; el último encontrándose en mayor proporción que los otros. Hesse le asignó al ácido aristolóquico la fórmula empírica $C_{17}H_{11}O_7N$ y observó que era idéntico a la aristoloquina de Pohl (1892), Ferguson (1887), Maisch (1885) y Peckolt (1884)[4].

De la Aristolochia Sipho, Castille[4] (1922) aisló el ácido aristolóquico de Hesse y comprobó la fórmula propuesta por éste. Al reducir el ácido aristolóquico con zinc y ácido acético, Castille aisló una nueva substancia cuyas soluciones presentaban intensa fluorescencia azul verdosa a la que asignó la fórmula $C_{17}H_{13}O_4N$. Entre 1922 y 1956 se describe de nuevo el aislamiento del ácido aristolóquico de otras especies de aristoloquia aunque no se logran avances sobre su estructura[4].

En 1956, Pailer et. al.[4] publicaron la estructura del ácido aristolóquico, identificándolo como el ácido 3-4 metilendioxi 8 metoxi 10 nitro 1 fenantroico (A). Es interesante hacer notar aquí la presencia del grupo nitro en el ácido aristolóquico, grupo que se ha encontrado muy poco en compuestos naturales. Durante la determinación de la estructura, Pailer et. al. aislaron el producto fluorescente de Castille corrigiéndole la fórmula a $C_{17}H_{11}O_4N$ y demostrando que era una lactama del tipo indicado en la fórmula (B) :




Posteriormente, Coutts et. al.[6] aislaron de Aristolochia Reticulata una substancia que consideraron tenía el anillo lactámico del producto sintético de Pailer y finalmente Tomita y Sasagawa[7] reportaron la aislación de Aristolochia Debilis, del mismo producto de Pailer al que lla-

maron Aristololactama (D).

Los datos que se presentan en esta tesis permiten identificar a una de las substancias aisladas de la raíz de la planta estudiada como una lactama del tipo de la Aristololactama y se propone una fórmula probable para ella. El estudio químico de esta Aristolochia, no -- permitió aislar ningún ácido, posiblemente debido a que estos (si existen en la planta) deben encontrarse en los extractos metanólicos, tal y como se han encontrado en las otras especies estudiadas[4,5,6,7].

# PARTE TEORICA

De los extractos hexánicos y bencénicos de la raíz se aislaron varios compuestos sólidos, los cuales se indican en la siguiente tabla :

TABLA # 1

| COMPUESTO | PUNTO DE FUSION | g. AISLADOS | % | EN EL EXTRACTO |
|---|---|---|---|---|
| FH-1 | 116-117° | 0.015 | 0.00016 | HEXANICO |
| FH-2 | 129-130° | 0.250 | 0.00270 | " |
| FH-3 | 168-169° | 0.040 | 0.00044 | " |
| F | 273-274° | 17.400 | 0.19000 | HEXANICO y BENCEN. |
| F-1 | 210-211° (d) | 0.300 | 0.00330 | BENCENICO |
| F-2 | 146-147° (x) | 1.500 | 0.01600 | HEXANICO Y BENCEN. |
| F-3 | 149-150° | 2.500 | 0.02700 | " " " |
| F-4 | 268-269° (d) | 0.075 | 0.00082 | BENCENICO |
| F-5 | 216-218° | 0.060 | 0.00066 | " |
| SITOSTEROL | 148-149° | 3.500 | 0.03800 | HEXANICO y BENCEN. |

Los porcientos se encuentran calculados con base a la raíz seca extraída (9.1 kg.).

## ESTUDIO QUIMICO DEL COMPUESTO F (I) :

El compuesto F (I) es un sólido amarillo que cristaliza de acetato de etilo ó cloroformo-metanol, en forma de agujas poco pesadas que se aglomeran fácilmente. La muestra analítica se preparó por sucesivas cristalizaciones de los disolventes anteriores, P.f. : 273-274°. Aunque poco soluble en los disolventes orgánicos comunes, sus soluciones presentan intensa fluorescencia verde. Analiza para $C_{18}H_{15}O_4N$

(x) Esta substancia mostró regularmente el punto de fusión indicado, pero en algunos casos ascendió el P.f. hasta 210° aunque sin fundir correctamente. Ambos productos presentan una sola mancha en cromatoplaca con el mismo Rf, sus espectros de I.R. solo difieren en algunas bandas en la región de las huellas digitales. Siendo como parece esta substancia un caroteno, es posible que se trate de isómeros[21].

y debe contener tres grupos metoxilo (Zeissel). En el U.V. presenta --- $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 244 mμ ( ε 38,900), 255 mμ (ε 35,480) y 298-299 mμ -------- ( ε 16,220). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 3450 $cm^{-1}$, 1690 -- $cm^{-1}$, 1650 $cm^{-1}$ y 1615 $cm^{-1}$.

Una sola banda en la región de 3450 $cm^{-1}$ es característico de un agrupamiento OH ó NH[8]. Un agrupamiento $NH_2$ (de amina primaria ó amida no substituída), absorbe también en el I.R. en esa región, pero normalmente son dos las bandas presentadas[8]; el hecho anterior hace poco probable su existencia en nuestra substancia. La región de 1690 $cm^{-1}$ es característico del grupo $>C = O$, que en este caso puede corresponder a substancias tales como : aril cetonas, quinonas, aldehidos aromáticos, amidas, lactamas de cinco ó seis miembros, etc.[8]. Las bandas a 1650 y 1615 $cm^{-1}$ podemos asignarlas provisionalmente a dobles ligaduras.

El color de la substancia, sumado a los datos espectroscópicos de U.V. e I.R., indican una fuerte conjugación en ella[9] y si tomamos en consideración que de sus 15 hidrógenos, 9 forman parte de los tres metoxilos, se observa el bajo contenido de hidrógeno restante en comparación con la cantidad de carbono. Este hecho indica una estructura aromática y posiblemente polinuclear. Si restamos a la fórmula de -- nuestra substancia los tres metoxilos que tiene y le sumamos ahora los tres hidrógenos que en su lugar ocuparían en el núcleo fundamental de F nos queda :

$$C_{18}H_{15}O_4N - C_3H_9O_3 = C_{15}H_6ON + 3\ H = C_{15}H_9ON$$

La substancia F no se hidrogena con catalizador de paladio-carbono en acetato de etilo, lo cual nos indica la ausencia de grupos hidrogenables en las condiciones empleadas (por ejemplo olefinas). No dá las pruebas características de un grupo $>C = O$ aldehídico ó cetónico (oxima, 2-4 dinitro fenilhidrazona) recuperándose inalterada aún - en las condiciones mas enérgicas empleadas. No dá las pruebas de Schiff

ó Tollens, ni la del yodoformo. La substancia F es insoluble en ácidos y álcalis lo cual indica la ausencia de grupos COOH, OH fenólico y nitrógeno amínico. No tiene $C-CH_3$ (Kuhn-Roth), $N-CH_3$ y tampoco dá color con cloruro fórrico.

La insolubilidad de F en los disolventes comúnmente empleados para la espectroscopía de R.M.N. impidieron que se pudiera obtener su espectro.

Si la substancia F se acetila en condiciones normales (piridina anhidra, anhidrido acético, dos horas al baño de vapor), se obtiene un derivado monoacetilado (II) $C_{20}H_{17}O_5N$ (agujas amarillas de acetato de etilo-metanol), P.f. : 236-237°. En el U.V. absorbe a $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 244 mμ (ε 21,380) y 292 mμ (ε 7,762). En el I.R. presenta $\nu_{máx.}$ (en KBr) : 1725 $cm^{-1}$, 1690 $cm^{-1}$, 1640 $cm^{-1}$ y 1610 $cm^{-1}$. También en este caso la insolubilidad de la substancia impidió hacer la espectroscopía de R.M.N.. El análisis elemental del derivado acetilado, así como el índice de acetilos indican que solo un grupo acetilo ha sido agregado a F debiendo existir por lo tanto, un grupo OH ó NH, ya que si se tuviera el agrupamiento $NH_2$ el monoacetato dejaría un grupo NH, identificable por su espectro en el I.R. (absorción alrededor de 3450 $cm^{-1}$)[8] no se observa esta banda en el derivado acetilado. Por otro lado, el tratamiento enérgico de F con anhidrido acético a reflujo produce el mismo derivado monoacetilado, cuando que se podría esperar la formación de un diacetato[10]. El que la acetilación haya sido hecha sobre un OH fenólico es poco probable pues es característica la banda en el I.R. del $>C=O$ de acetato de un fenol en 1770-1760 $cm^{-1}$ [8] y además se podría esperar que F diera reacciones de fenoles (con cloruro fórrico por ejemplo) y fuera soluble en álcalis. Es de esperar entonces que el hidrógeno acetilado corresponda a un OH alcóholico ó a un NH.

La substancia F se metila con sulfato de dimetilo en a-

cetona en presencia de carbonato de potasio sólido anhidro, para dar un derivado monometilado (III) $C_{19}H_{17}O_4N$ (agujas amarillas muy largas, de cloroformo-metanol), P.f. : 196°. En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 246 mμ ( ε 41,690), 255mμ ( ε 38,020) y 300mμ ( ε 14,790). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1685 $cm^{-1}$, 1645 $cm^{-1}$ y 1615 $cm^{-1}$. Se puede observar que ha desaparecido la banda de absorción en 3450 $cm^{-1}$ que existía en el espectro de I.R. de F, por lo que podemos suponer que es el mismo hidrógeno el que puede ser acetilado y metilado como es evidente por los datos del I.R.. Un grupo OH alcóholico no puede ser metilado en las condiciones empleadas, mientras que un agrupamiento NH cumple con ambas reacciones. Siendo F insoluble en ácidos minerales es poco probable que el grupo NH pertenezca a una amina y si tomamos en consideración lo inerte del grupo $>C = O$ hasta ahora, podemos pensar que estamos frente a una amida monosubstituída ó una lactama. El hecho de pensar que en F existe un grupo $>C = O$ (no considerado hasta ahora mas que como probable por los datos del I.R.), elimina también la posibilidad de un grupo OH de cualquier tipo en F, ya que los tres oxígenos de los metoxilos y el del $>C = O$ constituyen los cuatro que tiene el compuesto F.

En la R.M.N. el derivado metilado presenta : un singulete en 3.28 p.p.m. que integra para tres protones; tres singuletes a 3.90, 3.95 y 4.00 p.p.m. que integran para tres protones cada uno; grupo de señales en : 6.80, 6.94, 7.12, 7.35, 7.48 y 7.54 p.p.m. que integran para cuatro protones y finalmente un doblete en 8.62 p.p.m. (J = 8 c.p.s.) que integra para un protón; (TOTAL = 17 PROTONES). Los singuletes en 3.90, 3.95 y 4.00 p.p.m. que integran para tres protones cada uno, son asignables a tres grupos metoxilo; el grupo de señales entre 6.80 y 7.54 p.p.m. pueden hacerse responsables a protones aromáticos y finalmente el doblete a 8.62 p.p.m. lo hemos asignado también a un pro-

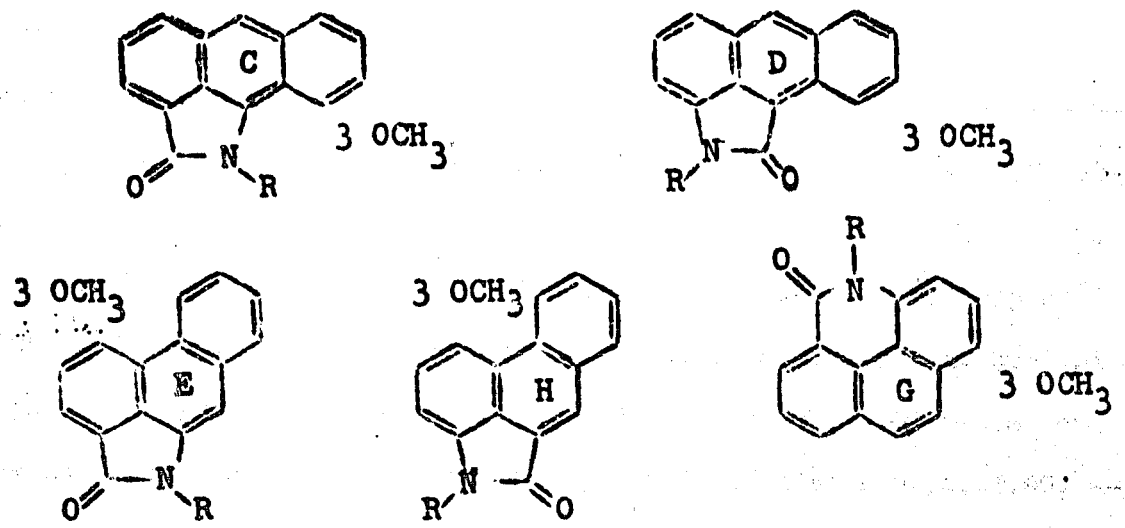
tón aromático pero diferente a los demás (página 15). El singulete a — 3.28 p.p.m. que integra para tres protones lo hemos asignado al $N-CH_3$.

El derivado metilado (III) contiene los mismos tres metoxilos que el compuesto original (Zeissel); además cuando se trata con ácido yodhídrico en ácido acético, en condiciones enérgicas, pierde los metoxilos para dar el compuesto fenólico libre (IV) que dá color verde con cloruro férrico y es soluble en solución diluída de hidróxido de sodio dando color rojo a esta solución. El compuesto fenólico (IV) es poco estable lo que impidió que se pudiera obtener al estado puro. Sin embargo, forma con facilidad un triacetato (V) $C_{22}H_{17}O_7N$ (agujas pequeñas verde amarillentas, de cloroformo-metanol), P.f. : 282-284° (con descomposición). En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 228 mμ ( ε 20,890), 248 mμ ( ε 23,440), 290 mμ ( ε 13,490), 339 mμ ( ε 3,236) y 381 mμ ( ε 4,074). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en KBr) : 1765 $cm^{-1}$, 1695 $cm^{-1}$, 1645 $cm^{-1}$ y . 20 $cm^{-1}$. El análisis elemental y el índice de acetilos de esta substancia indican que tres grupos acetilo están presentes en ella y este hecho demuestra definitivamente que tanto en F como en su derivado metilado, existen tres metoxilos y por lo tanto en la metilación de F se obtuvo un grupo metilado que no es afectado por el tratamiento con ácido yodhídrico, específicamente el nitrógeno.

Para demostrar que en el compuesto fenólico libre (IV) no hubo transposición durante su formación, se metiló empleando el sulfato de dimetilo en acetona en presencia de carbonato de potasio sólido anhidro, regenerándose de esta forma de nuevo el derivado metilado (III) de F, identificado por P.f. solo y en mezcla con una muestra auténtica del derivado metilado, así como por comparación de sus espectros en el I.R..

Se ha demostrado entonces que tanto la acetilación como la metilación han sido efectuadas sobre el nitrógeno y se ha indicado -

tructuras del fenantreno ó antraceno y en consecuencia podemos esperar para F cualquiera de las siguientes estructuras lactámicas (R = H) :

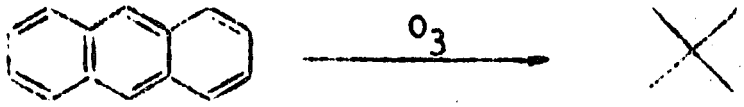



Cualquiera de las estructuras anteriores nos explica las reacciones efectuadas hasta este punto. El tratamiento con anhidrido acético produce el N-acetato de la lactama (R = $CH_3$- CO) y la metilación produce el N-metil derivado (R = $CH_3$). La estructura de N-acetil lactama se encuentra de acuerdo con el espectro de I.R. para el acetil derivado de F, que presenta absorciones a 1725 y 1690 $cm^{-1}$, que son las esperadas para la absorción de los grupos $>C = O$ de N-N diacil aril aminas[10,11,12].

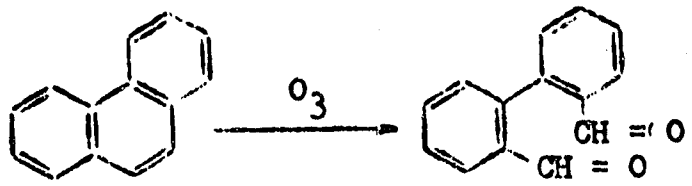
Si se piensa en las estructuras anteriores, es obvio que el producto de reducción con hidruro doble de litio y aluminio es una bencilamina cíclica y siendo estas hidrogenolizables, se pensó efectuar esta reacción sobre tales productos. Se siguió el método de Walls y Caballero[13], aislándose un producto amarillo café cristalino que, sin embargo, es extraordinariamente inestable y por ello no se pudo caracterizar. La inestabilidad del producto es tal, que en menos de un minuto su solución cloroformica ó en tetracloruro de carbono (originalmente amarilla) cambia a un color violeta azulado. Igualmente al ser aplicado sobre una cromatoplaca de sílice, se intensifica su color y eluída sobre ella dá una numerosa serie de manchas.

Las estructuras antracénicas C y D fueron eliminadas como consecuencia de la interpretación dada a la siguiente reacción. Al - someter el N-metil derivado de F a ozonolisis en condiciones suaves --- (disuelta en acetato de etilo y enfriada a - 70°), se aisló un sólido - incoloro neutro cuyo análisis elemental corresponde a la fórmula ------ $C_{19}H_{17}O_6N$ (prismas, de acetona-hexano), P.f. : 195-196°. En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 234 mμ ( ε 37,150) y 326 mμ ( ε 7,943). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en KBr) : 1775 $cm^{-1}$, 1710 $cm^{-1}$, 1690 $cm^{-1}$, 1615 $cm^{-1}$ y 1595 $cm^{-1}$. En la R.M.N. se observa : singulete a 3.00 p.p.m. que integra para tres protones; tres singuletes a 3.63, 3.98 y 4.00 p.p.m. que integran para tres protones cada uno; grupo de señales a 6.78, 6.90, -- 7.07, 7.19, 7.42, 7.47, 7.60 y 7.72 p.p.m. que integran para cuatro protones y finalmente un singulete a 10.50 p.p.m. que integra para un protón (TOTAL = 17 PROTONES).

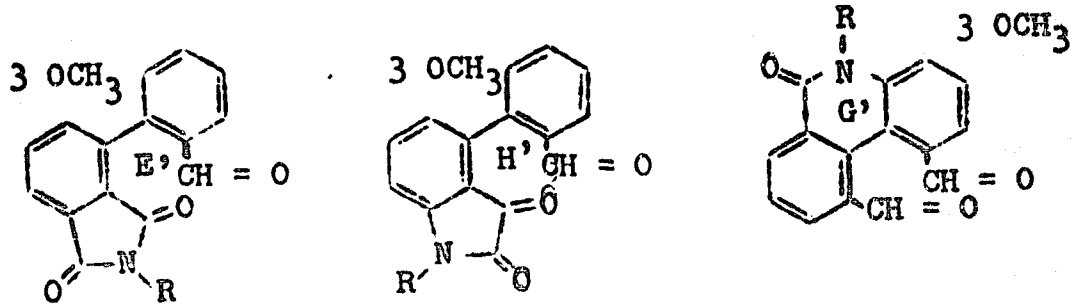
Del análisis elemental del producto de ozonólisis se observa que solo una doble ligadura ha sido la rota en este tratamiento y como esta nueva substancia es incolora a diferencia del producto de que provino que es amarillo, esto nos conduce a suponer que ha sido rota una doble ligadura que se encuentra en una posición tal que se ha perdido conjugación en la estructura de F. Aunque tanto para el antraceno como para el fenantreno, son las posiciones 9-10 las reactivas, es bién - sabido que la molécula de antraceno no puede ser ozonizada en las condiciones utilizadas en esta experiencia :




Por el contrario, una anillación fenantrénica estaría de acuerdo con el hecho de que la doble ligadura 9-10 fuera rota y además con la pérdida de color (conjugación) :




La reacción anterior nos elimina entonces las estructuras C y D y nos quedan para F las tres restantes E, H y G.(R = H). Consideremos ahora los productos de ozonólisis para cada una de las estructuras restantes. Con base a la reactividad de la doble ligadura 9-10 - del fenantreno obtendríamos :




La substancia representada por la fórmula E daría como producto de ozonólisis suave la substancia representada por la fórmula E' que presenta un grupo aldehido y una anillación del tipo de la ftalimida. El compuesto H dejaría como producto de ozonólisis suave la substancia representada por la fórmula H' que tiene un grupo aldehido por un lado y -- por el otro la anillación de la isatina. Finalmente la estructura G -- produciría un compuesto del tipo representado por la fórmula G' que -- tendría dos grupos aldehido no alterándose el anillo lactámico.

De las tres estructuras anteriores es la H' la que de - inmediato debe ser eliminada, ya que debe ser un compuesto colorido -- puesto que la misma isatina lo es (un sólido de color rojo anaranjado) y es de esperar que el substituyente fenílico aumente la intensidad del color, pues está aumentando la conjugación[9]. Además el espectro en el I.R. del producto de ozonólisis elimina también la posibilidad de que provenga de H ó G ya que los espectros en el I.R. de substancias del --

tipo de isatinas (H') ó una lactama del tipo de G' difieren totalmente del observado para el producto de ozonólisis[14]. Este presenta un espectro en el I.R. en la región carbonílica característico de una imida del tipo de la ftalimida[14]. La estructura E es la única que puede producir una ftalimida durante la ozonólisis suave y por lo tanto es la mas probable de las tres estructuras. El espectro de R.M.N. del producto de ozonólisis, aunque no puede diferenciar entre las estructuras E' y H' si elimina de inmediato la estructura G' ya que esta debería dar solo tres protones aromáticos y dos protones aldehídicos, mientras que el producto de ozonólisis presenta cuatro protones aromáticos y un solo protón aldehídico (como E' y H').

Se comprueba la presencia de un grupo aldehido en el producto de ozonólisis, por el hecho de que forma una monooxima $C_{19}H_{18}O_6N_2$ (prismas incoloros, de acetona-hexano), P.f. : 210-211° (x). El espectro en el I.R. de la monooxima, presenta todavía las absorciones correspondientes a los grupos carbonílicos de la ftalimida en 1775 y 1710 $cm^{-1}$, pero ha desaparecido la banda en 1690 $cm^{-1}$. El producto de ozonólisis mostró especial dificultad para ser oxidado y así se recuperó inalterado al someterlo a agitación con óxido de plata seco en tetrahidro furano anhidro durante 44 horas. Sin embargo, con ácido crómico en ácido acético fué posible aislar el ácido con bajos rendimientos, $C_{19}H_{17}O_7N$ (sólido blanco, de benceno), P.f. : 222-223°. En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 220 mμ (ε 28,840), 244 mμ (ε 37,150) y 282 mμ (ε 4,074). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 3300 $cm^{-1}$ (banda ancha), 1770 $cm^{-1}$, 1740 $cm^{-1}$, 1710 $cm^{-1}$, 1625 $cm^{-1}$, 1595 $cm^{-1}$ y 1580 $cm^{-1}$. El hecho de formar una monooxima y que el producto de oxidación con ácido crómico sea un ácido monocarbonílico elimina definitiva-

(x) El punto de fusión de esta substancia fué de 232-234° cuando cruda y bajó a 210-211° desde la primera cristalización.

mente la estructura C' como correspondiente al producto de ozonolisis.

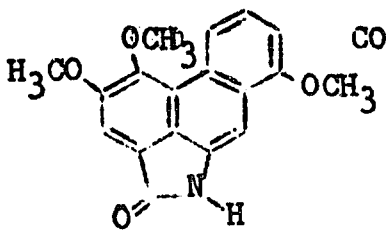
Se ha eliminado pues la estructura C' y se ha indicado que la E' es poco probable porque debe ser un compuesto colorido mientras que el producto de ozonólisis es incoloro. Sin embargo, la reacción que condujo definitivamente a la estructura E' para el producto de ozonólisis fué la hidrólisis en medio alcalino. Cuando se sometió el producto de ozonólisis a esa reacción se obtuvo un aceite que no pudo ser purificado, pero cuyo espectro en el I.R. presenta las bandas características de un anhidrido del tipo del anhidrido ftálico[8] (bandas de absorción a 1845 y 1770 $cm^{-1}$). Ni la estructura H' ni ninguna otra pueden explicar la formación del anhidrido del tipo obtenido. El producto de ozonólisis queda entonces representado por la fórmula E' (página 13) y F tiene el núcleo fundamental de E (página 11, R = H).

La estructura indicada para F nos permite explicar la naturaleza del protón fuera del campo observado en el espectro de R.M.N. del derivado N-metilado (página 11, estructura E, R = $CH_3$). Ese protón puede ser asignado al protón aromático vecino al grupo $>C = O$, ya que en tal estructura es el único que puede ser interaccionado por el grupo $>C = O$ que debe ser el causante del desplazamiento del protón fuera del campo. En la literatura se encuentran algunos ejemplos análogos al ya indicado.[15].

Los intentos por degradar a F mediante reacciones de oxidación, con objeto de tratar de identificar algún producto homogéneo de degradación, que permitiera fijar las posiciones relativas de los metoxilos en la molécula resultaron infructuosos. Así en algunos casos se recuperaba la substancia inalterada, en otros no se podían aislar productos y finalmente hasta se llegaron a aislar productos que no eran de degradación, sino cuya fórmula empírica contenía un número mayor de átomos de carbono. Así cuando se trató el compuesto F con ácido crómico

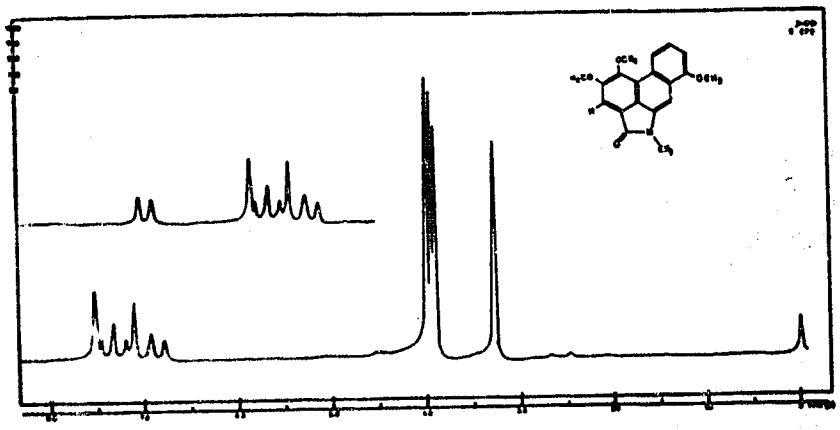
en ácido acético en frío, se aisló un producto que no funde ni a 310° es muy insoluble en los disolventes orgánicos comunes, en ácidos y álcalis y ha demostrado ser bastante estable a tratamientos enérgicos de oxidación como lo demuestra el hecho de que se obtenga también durante el tratamiento de F con ácido crómico en ácido acético en caliente. Debido a su insolubilidad, se prefirió metilarlo para lo cual se siguió el mismo procedimiento ya indicado, aislándose un sólido amarillo cristalino cuya fórmula empírica es $C_{20}H_{17}O_4N$ y su índice de metoxilos indica que existen tres de ellos en esta substancia, la cual funde a 342-344° con descomposición. En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 250 mμ (ε 28,180), 260 mμ (ε 26,300), 290 mμ ( ε 12,020) y 302 mμ (ε 11,750). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en KBr) : 1700 $cm^{-1}$, 1630 $cm^{-1}$ y 1610 $cm^{-1}$.

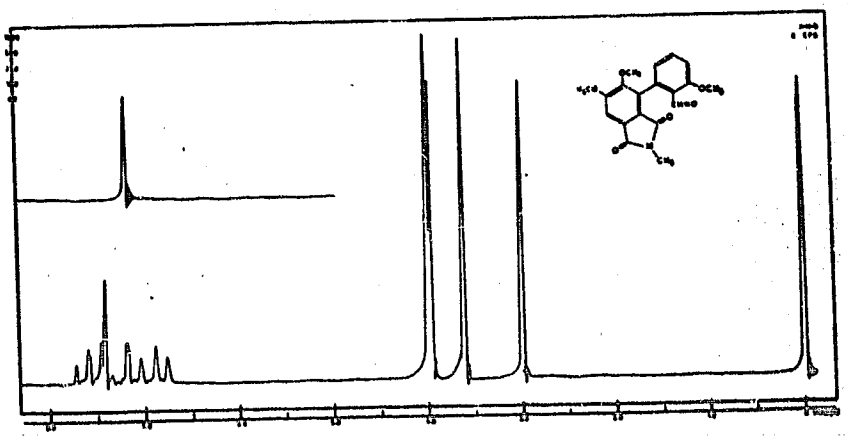
La falta de datos impide entonces que se pueda proponer la estructura correcta de F. Sin embargo, biogenéticamente se puede esperar que las posiciones de los grupos metoxilo en F se encuentren en las mismas posiciones que los substituyentes en el ácido aristolóquico. Consecuentemente se puede proponer como estructura probable para F la siguiente (E-I) :

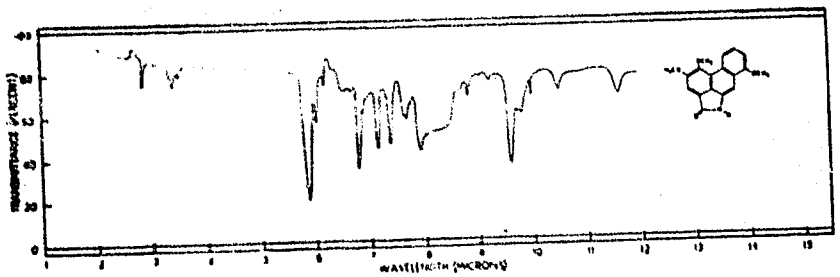


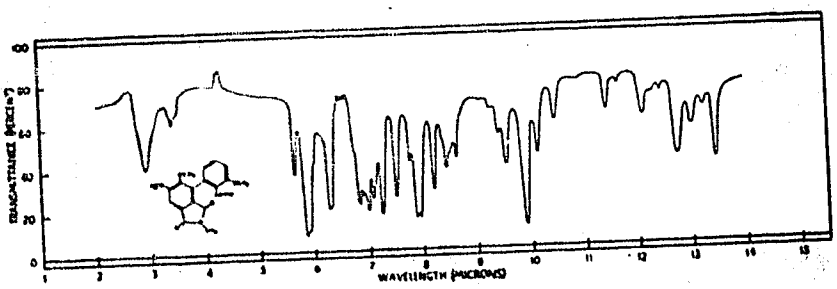

COMPUESTO F

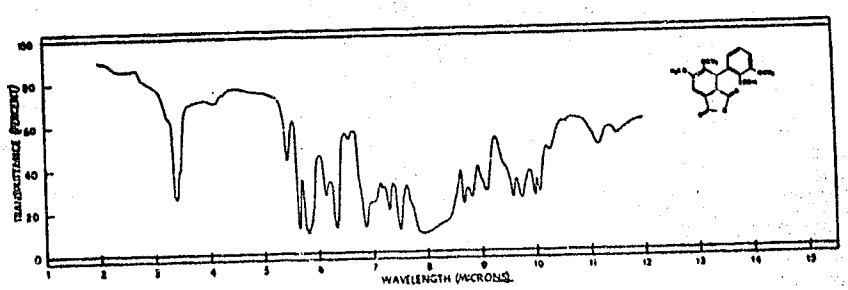
El que las posiciones de los grupos metoxilo en F sean las indicadas en la fórmula (E-I), parece ser apoyado por el hecho que siempre se ha aislado ácido aristolóquico de las especies de aristoloquias estudiadas, y cuando se aisló otra substancia (ácido debílico de Aristolochia Debilis), ésta mostró ser el homólogo superior del ácido aristolóquico con los substituyentes en las mismas posiciones[16]. Es entonces muy probable la fórmula propuesta aunque por supuesto deberá probarse.



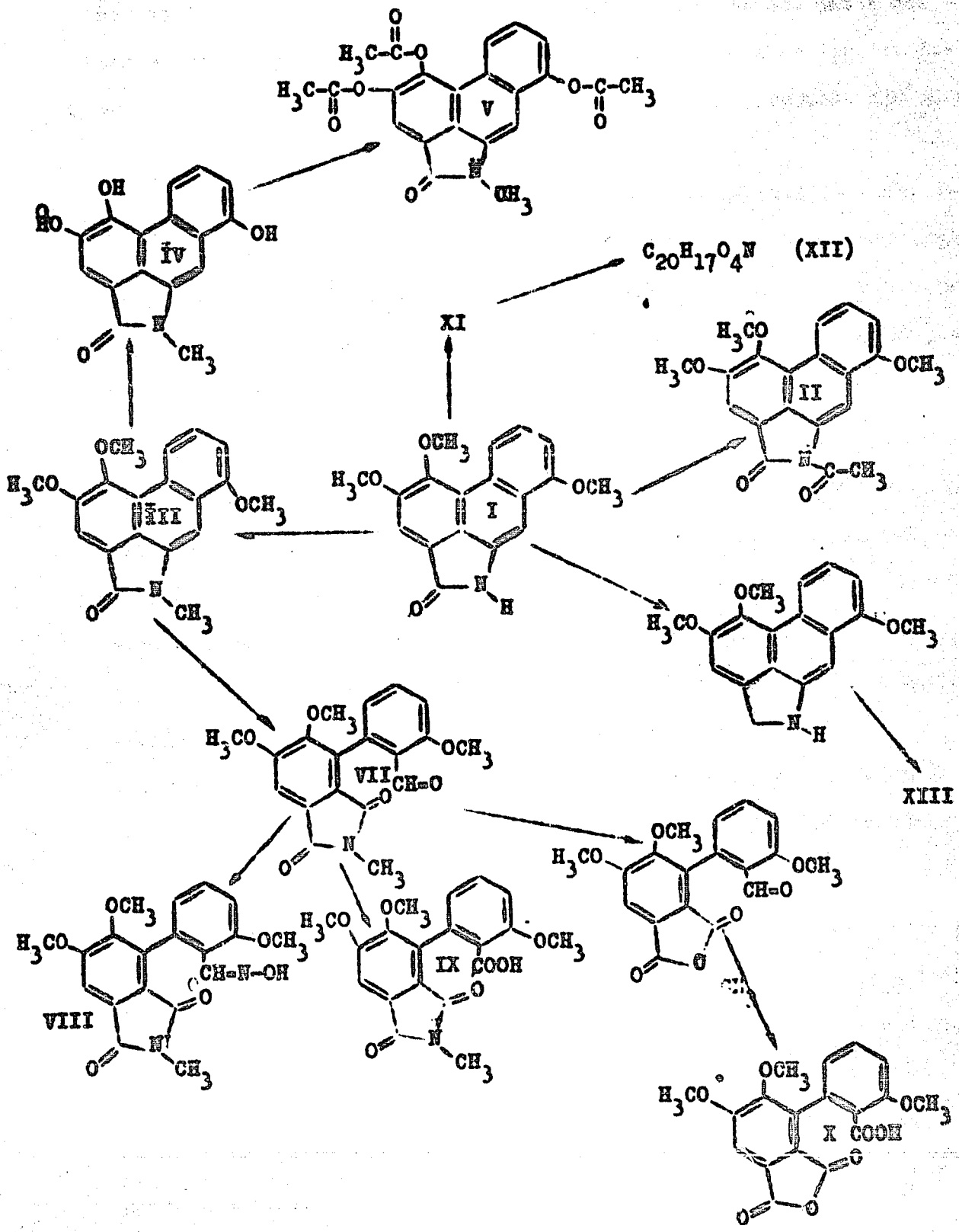



WAVELENGTH (MICRONS)


TRANSMITTANCE (PERCENT)
WAVELENGTH (MICRONS)


TRANSMITTANCE (PERCENT)
WAVELENGTH (MICRONS)

# ESQUEMA DE REACCIONES



# P A R T E  E X P E R I M E N T A L

## 1.- METODO DE EXTRACCION DE LA RAIZ :

9.1 kg. de la raiz molida fueron extraídas en porciones de 150-170 g. en un extractor de Soxhlet con hexano, hasta que los extractos presentaban solo un color ligeramente amarillo. El disolvente se eliminó por destilación en el rotavapor, dejando 430 g. de un aceite rojo como residuo.

En el mismo aparato se extrajo de nuevo a la raiz, ahora con benceno, durante 12 horas. Los extractos de color café rojizo que presentan fluorescencia verde, se concentraron en el rotavapor dejando 143 g. de un residuo sólido pastoso de color café rojizo y olor aromático.

A).- TRATAMIENTO DEL EXTRACTO HEXANICO : 130 g. del residuo obtenido fueron cromatografiados sobre alúmina F-20 (relación 1 a 20) para lo cual se disolvió ese residuo en una mezcla de benceno-hexano (relación 40 a 60 en volumen). Una pequeña porción (2 g.) permaneció insoluble, separándose por filtración y trabajándose por separado.

Se separaron fracciones de 300-400 ml. de la cromatografía, aislándose los siguientes compuestos :

(a) Con benceno 40 %- hexano 60 % se aislaron 46 g. de un material pastoso de color azul verdoso, que con el tiempo adquirió un color verde sucio. Por su espectro de I.R. parece ser un hidrocarburo ya

Los puntos de fusión fueron determinados en un bloque de Kofler y no están corregidos. Los espectros en el ultravioleta se hicieron en etanol de 96°, en un espectrofotómetro Beckmann DK-2. Los espectros de absorción en el infrarojo fueron tomados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 21-C de doble haz. Los espectros de resonancia magnética nuclear en un espectrómetro analítico Varian A-60 utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametil silano como referencia interna; estas determinaciones fueron hechas por el Q. Eduardo Díaz T.. Las rotaciones se hicieron en solución clorofórmica. Las cromatografías fueron hechas con alúmina Aloca F-20 y Woelm neutra grado 1. Los microanálisis fueron hechos por el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania.

que muestra fuertes bandas a 2940 y 2880 $cm^{-1}$. Esta substancia no ha sido estudiada.

(b) Con benceno 50 %- hexano 50 % se aislaron 15 mg. de un sólido blanco cristalino, P.f. : 116-117° (agujas, de metanol). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1720 $cm^{-1}$, 1660 $cm^{-1}$ y 1600 $cm^{-1}$. Su espectro de R.M.N. presenta un grupo complejo de señales entre 0.43 y 2.50 p.p.m. que integra para un total de 30-32 protones, siendo posible distinguir aquí señales en 0.88, 1.00 y 1.08 p.p.m.. Además se tienen señales a : 2.69 p.p.m. que integra para un protón, 4.80 p.p.m. que integra para dos protones y 9.88 p.p.m. que integra para un protón. La substancia debe tener así en total de 34 a 36 protones. No se tiene su análisis elemental.

(c) Con benceno 80 %- hexano 20 % se aislaron 32.5 g. de un aceite de color rojo que no ha sido estudiado.

(d) Con benceno 80 %- hexano 20 % se aislaron 1.1 g. de un sólido rojo amorfo (F-2), P.f. : 146-147° (de metanol) que analiza para $C_{26}H_{32}O_6$ :

Calculado para $C_{26}H_{32}O_6$ : C : 70.91 %, H : 7.27 %, O : 21.82 %

Encontrado : C : 71.24 %, H : 7.17 %, O : 21.84 %

En el U.V. absorbe a, $\lambda^{etanol}_{máx.}$ : 238 mμ ( ε 7,079), 300 mμ ( ε 3,981) y 404 mμ ( ε 60,260).

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1695 $cm^{-1}$, 1615 $cm^{-1}$ y 1590 $cm^{-1}$.

Esta substancia es un ester metílico ya que es saponificada para dar un ácido $C_{25}H_{30}O_6$, P.f. : 263-264° (sólido amorfo, de metanol), el cual regenera F-2 por esterificación con diazometano :

Calculado para $C_{25}H_{30}O_6$ : C : 70.82 %, H : 6.92 %, O : 22.38 %

Encontrado : C : 70.42 %, H : 7.04 %, O : 22.53 %

El color rojo de la substancia y el hecho que dé positivas algunas reacciones coloridas para carotenos[17], nos hacen pensar que

F-2 es un caroteno del tipo de la bixina ó crocetina que ya han sido -- aislados de las raices de aristoloquias[18].

(e) Con benceno 80 %- hexano 20 % se aislaron 250 mg. de cristales incoloros, P.f. : 129-130° (de acetona-hexano).$[\alpha]_D$ : -6.1°. En el U.V. - absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 236 mμ ( ε 9,333) y 288 mμ ( ε 9,120). En el I.R. presenta, $\nu_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 3640 $cm^{-1}$ y 1610 $cm^{-1}$.

El espectro en el I.R. de esta substancia, aunque parecido al del sitosterol, difiere en algunas bandas en la región de las huellas digitales y se tienen algunas pruebas que hacen pensar que son dos substancias diferentes. El sitosterol por ejemplo es soluble en hexano, mientras que esta substancia (a la que se ha llamado FH-2) no lo es. Por otro lado la diferencia de puntos de fusión es evidente y el punto de - fusión mixto abate claramente. Esta substancia dá positiva la prueba de Liebermann-Burchard[19] para 3-hidroxi esteroles insaturados. No se tiene el espectro de R.M.N. ni el análisis elemental de esta substancia.

(f) Al eluir con benceno 90 %- hexano 10 %, se aislaron 2.2 g. de sitosterol; identificado por su punto de fusión, punto de fusión mixto con - una muestra auténtica y por su espectro de I.R..

(g) Al eluir con benceno 90 %- hexano 10 %, se aislaron 900 mg. de un - sólido incoloro (F-3), P.f. : 149-150° (de acetona-hexano) que analiza para $C_{20}H_{16}O_6$ :

Calculado para $C_{20}H_{16}O_6$ : C : 68.18 %, H : 4.58 %

Encontrado : C : 68.01 %, H : 4.67 %

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 238 mμ ( ε 14,790) y 334 mμ ( ε 16,980).

En el I.R. presenta, $\nu_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 2900 $cm^{-1}$, 2780 $cm^{-1}$, 1745 $cm^{-1}$, 1645 $cm^{-1}$, 1620 $cm^{-1}$ y 1605 $cm^{-1}$.

En la R.M.N. presenta : multiplete con señales en 2.34, 2.51, 2.59, 2.74, 2.85, 2.93, 3.09 y 3.17 p.p.m., que integran para dos

protones; señal a 3.72 p.p.m. que integra para un protón; singulete a 4.22 p.p.m. que integra para un protón; singulete a 4.29 p.p.m. que integra para un protón; singulete a 5.92 p.p.m. que integra para dos protones; singulete a 6.04 p.p.m. que integra para dos protones; singulete a 6.67 p.p.m. que integra para tres protones y finalmente un grupo de señales en 6.93, 7.03, 7.30, 7.47 y 7.50 p.p.m. que integra para cuatro protones (TOTAL = 16 PROTONES).

Esta substancia no se acetila y tampoco forma derivados carbonílicos. Por pruebas que no se discuten en esta tesis se sabe que esta substancia es una lactona, que está de acuerdo con el hecho de que ya se hayan aislado compuestos de este tipo en otras especies[20].

(h) En la elución con benceno 80 %- éter 20 % se aislaron 40 mg. de un sólido blanco cristalino, P.f. : 168-169° (de cloroformo-metanol). $[\alpha]_D$ -106°. En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 288 mμ( ε 107). En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 3600 $cm^{-1}$, 3490 $cm^{-1}$ y 1645 $cm^{-1}$.

Esta substancia dá negativa la prueba de Liebermann-Burchard[19]. No se tiene el análisis elemental de esta substancia y tampoco su espectro de R.M.N..

(i) Finalmente al eluir con benceno 70 %- éter 30 % se obtuvieron 850 mg. de un sólido amarillo, P.f. : 272-273°, idéntico al compuesto F que se describe posteriormente (página 26).

El residuo que se separó por filtración antes de iniciar la cromatografía anterior, se disolvió en caliente en benceno y se cromatografió sobre alúmina F-20 (relación 1 a 30). De esta nueva cromatografía se aislaron 600 mg. del compuesto F-3 (al eluir con benceno 100%) y 275 mg. del compuesto F al eluir con benceno 80 %- cloroformo 20 %.

B).- TRATAMIENTO DEL EXTRACTO BENCENICO.- El residuo obtenido (143 g.) fué cromatografiado sobre alúmina F-20 (relación 1 a 30), separándose 10.8 g. de una porción insoluble en benceno por filtración.

De la cromatografía se fueron separando fracciones de 300-400 ml., aislándose los siguientes compuestos :

(a) Con benceno 100 % se aislaron 75 mg. de un sólido blanco, P.f. : 268-269° (con descomposición), el cual solo se ha podido obtener como un sólido amorfo que se separa al concentrar su solución clorofórmica. En el I.R. presenta, $\tilde{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1730 $cm^{-1}$, 1595 $cm^{-1}$ y 1575 $cm^{-1}$. No se tiene el análisis elemental de esta substancia, ni tampoco su espectro de R.M.N.. Se le ha llamado F-4.

(b) Con benceno 100 % se aislaron en las primeras fracciones 22 g. de aceites de olor agradable, cuyo color fué cambiando del amarillo claro al anaranjado y rojo.

(c) También con benceno 100 % se aislaron pequeñas cantidades (400 mg.) del compuesto rojo F-2 ya descrito (página 21), 1 g. del compuesto F-3 (página 22) y 1.3 g. de sitosterol.

(d) En la elución con benceno 90 %- éter 10 %, se aislaron 60 mg. de un sólido blanco cristalino, P.f. : 216-218° (de acetona), al cual se le ha llamado F-5. Su espectro en el I.R. presenta, $\tilde{\nu}_{máx.}$ (en KBr) : 1650 $cm^{-1}$ y 1625 $cm^{-1}$. No se tiene el análisis elemental ni el espectro de R.M.N. de esta substancia.

(e) En la elución con benceno 60 %- éter 40 % se aislaron 13.8 g. del compuesto F (página 26).

(f) Al lavar la columna con acetona y metanol se separa un sólido café amorfo (22 g.) que no ha sido estudiado.

El sólido café amarillento que se separó por filtración antes de iniciar la cromatografía de los extractos bencénicos se trabajó de la siguiente forma. Por su insolubilidad no fué posible cromatografiarlo y por ello se decoloró primero con carbón activado en solución clorofórmica, obteniéndose así una solución amarilla con fluorescencia verde de la cual se separa un sólido cristalino al cambiar el -

cloroformo por metanol. Este sólido obscurece parcialmente entre 185-190° y funde entre 220-240°. Los intentos de purificación de este material por cristalizaciones no probó ser conveniente ya que se obtenía siempre la misma mezcla. Sin embargo, dejando reposar por largo tiempo las aguas madres de estas cristalizaciones (de etanol), se pudo separar una pequeña cantidad de una substancia blanca cristalina (300 mg.) a la que se llamó F-1. Esta substancia funde con descomposición a 210-211° y analiza para $C_{20}H_{18}O_6N_2S$ (agujas de metanol) :

Calculado para $C_{20}H_{18}O_6N_2S$ : C : 57.95 %, H : 4.35 %, O : 23.18 %, N : 6.76 %, S : 7.75 %, Peso molecular (414):

Encontrado : C : 57.92 %, H : 4.46 %, O : 22.99 %, N : 6.54 %, S : 7.35 %, Peso molecular (Rast) : 440

Las pequeñas cantidades de que se dispuso de esta substancia, no permitió un buen estudio de ella. Sin embargo, cuando se trata con hidróxido de potasio en metanol en frío, es posible aislar de la mezcla de reacción un sólido amarillo que ha sido identificado como F. Este simple hecho ya logra un avance grande sobre el conocimiento de su estructura, puesto que a F ya se le ha propuesto una probable estructura (página 16).

A consecuencia de las dificultades presentadas para el aislamiento de F-1, se buscó otra forma de poder aprovechar este residuo. Se vió finalmente que de aquí se podía aislar el compuesto F en forma de su N-metil derivado para lo cual se siguió el siguiente procedimiento. 9 g. del sólido amarillo se trataron (en pequeñas porciones) con 50 g. de carbonato de potasio sólido anhidro y 75 ml. de sulfato de dimetilo, en 1500 ml. de acetona. Se dejó calentando a reflujo por espacio de 10 horas, se le agregaron 25 ml. mas de sulfato de dimetilo y el tiempo de calentamiento se prolongó por 12 horas mas. Parte de la acetona se eliminó por evaporación cuidadosa en el rotavapor, se le a-

gregó agua, solución al 10 % de hidróxido de sodio y se dejó hervir en el baño de vapor para quitar el resto de la acetona. Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se destiló en el rotavapor. Quedaron como residuo 8.5 g. de un aceite obscuro de olor desagradable que se cromatografió sobre alúmina F-20 (relación 1 a 20) disuelto en benceno. Al eluir con este mismo disolvente se aislaron 2.6 g. del N-metil derivado de F.

2.- ESTUDIO QUIMICO DEL COMPUESTO F (I) :

La substancia como ya se ha indicado, fué aislada tanto de los extractos hexánicos como bencénicos. Se presenta en forma de agujas amarillas que se aglomeran fácilmente, es poco soluble en los disolventes orgánicos comunes, mostrando sus soluciones intensa fluorescencia verde. Cristalizada de acetato de etilo, se obtuvo la muestra analítica, P.f. : 272-273° :

Calculado para $C_{18}H_{15}O_4N$ : C : 69.89 %, H : 4.89 %, O : 20.69 %, N : 4.53 %, Indice de metoxilos : 30.06 % (tres metoxilos).

Encontrado : C : 70.24 %, H : 4.97 %, O : 20.37 %, N : 4.56 %, Indice de metoxilos : 29.24 %

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 244 mμ (ε 38,900), 255 mμ (ε 35,480) y 298-299 mμ ( ε 16,220).

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 3450 $cm^{-1}$, 1690 $cm^{-1}$, 1650 $cm^{-1}$ y 1615 $cm^{-1}$.

N-ACETATO DE F (II) :

100 mg. de F se disolvieron en caliente en 2 ml. de piridina anhidra, se le añadieron 1.5 ml. de anhidrido acético y se dejó en el baño de vapor por espacio de cuatro horas. Se vertió el producto de reacción en hielo, se dejó reposar durante una hora y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución al 10 % de ácido clor-

hídrico, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor dejándo como residuo 95 mg. de un sólido amarillo cristalino. Por cristalizaciones de acetato de etilo-metanol, se obtuvo la muestra análitica, P.f. : 236-237° :

Calculado para $C_{20}H_{17}O_5N$ : C : 68.37 %, H : 4.88 %, O : 22.77 %, Indice de acetilos : 12.25 % (un acetilo).

Encontrado : C : 68.68 %, H : 4.70 %, O : 22.48 %, Indice de acetilos : 10.10 %.

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 244 mμ (ε 21,380), --- 292 mμ (ε 7,762).

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en KBr) : 1725 $cm^{-1}$, 1690 - $cm^{-1}$, 1640 $cm^{-1}$ y 1610 $cm^{-1}$.

METILACION DE F (III) :

200 mg. de F se suspendieron en 30 ml. de acetona, se le agregaron 2 g. de carbonato de potasio sólido anhidro y 2 ml. de sulfato de dimetilo. Se calentó a reflujo la mezcla por espacio de 8 horas, se le agregó 1 ml. mas de sulfato de dimetilo y se completó el tiempo - de calentamiento a 22 horas. Parte de la acetona se evaporó en el baño de vapor, se diluyó con agua, se le agregó solución al 10 % de hidróxido de sodio y se dejó en el baño de vapor hasta eliminar en su totalidad la acetona. El sólido que se separó se extrajo con cloroformo, se - lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor, dejándo 200 mg. de un sólido amarillo cristalino como residuo. Por cristalizaciones de cloroformo metanol se obtuvo la muestra análitica como agujas amarillas muy largas, P.f. : 196° :

Calculado para $C_{19}H_{17}O_4N$ : C : 70.57 %, H : 5.31 %, O : 19.79 %, --- N : 4.33 %, Indice de metoxilos : 28.79 % (tres metoxilos)

Encontrado : C : 70.33 %, H : 5.70 %, O : 19.84 %, N : 4.30 %, Indice de metoxilos : 29.30 %

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 246 mμ ( ε 41,690), 255 mμ ( ε 38,020) y 300 mμ ( ε 14,790).

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1685 $cm^{-1}$, 1645 $cm^{-1}$ y 1615 $cm^{-1}$.

Su espectro de R.M.N. presenta : singuletes a 3.28, 3.90, 3.95 y 4.00 p.p.m., que integran para tres protones cada uno; señales a 6.80, 6.94, 7.12, 7.35, 7.48 y 7.54 p.p.m., que integran para cuatro protones y finalmente un doblete a 8.62 p.p.m. (J = 8 c.p.s.) que integra para un protón (TOTAL = 17 PROTONES).

DESMETOXILACION DE N-METIL F (IV) :

500 mg. de N-metil F (III), se disolvieron en caliente en 35 ml. de anhidrido acético; se dejó enfriar en un baño de hielo, se le agregaron cuidadosamente 20 ml. de ácido yodhídrico al 48 % y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se dejó enfriar, se vertió en hielo, se dejó reposar durante 30 minutos, se filtró el sólido que se separó, se lavó con agua y se dejó en el desecador durante 48 horas. El sólido amarillo café obtenido (450 mg.), llega a 310° sin fundir empezando a descomponer a 270°. Dá color verde con cloruro férrico y es soluble en álcalis dando soluciones de color rojo. No pudiendo obtenerse pura esta substancia, se utilizó directamente para la siguiente reacción.

ACETILACION DEL PRODUCTO DE DESMETOXILACION DE N-METIL F (V) :

100 mg. del producto de desmetoxilación (IV) se disolvieron en 2 ml. de piridina anhidra y a la solución café así obtenida se le agregaron 1.5 ml. de anhidrido acético desapareciendo instantáneamente ese color y quedando la solución amarilla con fluorescencia verde. Se dejó durante 7 horas en el baño de vapor, se vertió en hielo, se dejó reposar a temperatura ambiente 30 minutos y se extrajo con clo-

roformo. La fase orgánica se lavó con solución al 10 % de ácido clorhídrico, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor, obteniéndose 90 mg. de un sólido amarillo verdoso que cristalizado de cloroformo-etanol produjo la muestra analítica, agujas pequeñas verde amarillentas, P.f. : 282-284° (con descomposición) :

Calculado para $C_{22}H_{17}O_7N$ : C : 64.86 %, H : 4.21 %, O : 27.50 %, N : 3.44 %, Indice de acetilos : 31.69 % (tres acetilos)

Encontrado : C : 64.70 %, H : 4.30 %, O : 27.78 %, N : 3.37 %, Indice de acetilos : 31.86 %

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 228 mμ (ε 20,890), 248 mμ (ε 23,440), 290 mμ (ε 13,490), 339 mμ (ε 3,236) y 381 mμ (ε 4,074).

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1765 $cm^{-1}$, 1695 $cm^{-1}$, 1645 $cm^{-1}$ y 1620 $cm^{-1}$.

METILACION DEL PRODUCTO DE DESMETOXILACION DE N-METIL F :

150 mg. del producto desmetoxilado (IV), se suspendieron en 30 ml. de acetona, se le agregaron 2 g. de carbonato de potasio sólido anhidro y 2 ml. de sulfato de dimetilo, calentándose la mezcla de reacción a reflujo durante 13 horas. Se le agregaron 0.5 ml. mas de sulfato de dimetilo y se completó el calentamiento de reflujo a 37 horas. El producto de la reacción fué trabajado de la forma usual, obteniéndose 120 mg. de un sólido café amarillento, el cual se cromatografió sobre alúmina Woelm (relación 1 a 20) disuelto en benceno, aislándose de esta forma 110 mg. de un sólido amarillo cristalino, en la elución con benceno 100 %. Cristalizado de cloroformo-metanol, mostró un P.f. de 194-196° y demostró ser idéntico al N-metil derivado de F (III) por comparación directa con una muestra auténtica en punto de fusión -

mixto y espectros en el I.R..

REDUCCION CON HIDRURO DOBLE DE LITIO Y ALUMINIO DE F (VI) :

200 mg. de F (I) se disolvieron en caliente en 125 ml. de tetrahidro furano anhidro (recién destilado sobre hidruro doble de litio y aluminio), se le agregaron 300 mg. de hidruro doble de litio y aluminio y se calentó a reflujo por espacio de 5 horas. La solución, originalmente amarilla, cambió a verde esmeralda al agregar el hidruro, pero luego fué cambiando progresivamente a verde obscuro, rojo y café rojizo. Una vez fría la mezcla de reacción, el exceso de hidruro se descompuso con acetato de etilo, se filtró el sólido separado lavándose con acetato de etilo y los liquidos filtrados se concentraron en el rotavapor. Se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor. Se obtuvo como residuo 180 mg. de un sólido café rojizo amorfo, que empieza a obscurecer a 110° y funde con descomposición entre 170-175°. Esta substancia no pudo ser purificada por ninguno de los procedimientos usuales (cristalización fraccionada, cromatografía, preparación de derivados, etc.), utilizándose para la siguiente reacción.

HIDROGENOLISIS DEL PRODUCTO DE REDUCCION CON HIDRURO DOBLE DE LITIO Y ALUMINIO DE F (XIII) :

75 mg. del producto de reducción (VI) se suspendieron en 15 ml. de etanol destilado, se le agregaron 100 mg. de catalizador de paladio-carbono al 10 % y 0.8 ml. de hidrazina al 95 % en 0.3 ml. de agua (24 milimoles de hidrazina). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por espacio de 6 horas, se filtró a través de celita y la solución amarilla filtrada se evaporó a sequedad en el rotavapor dejando como residuo 60 mg. de un sólido café amarillento que empieza a obscurecer a 100° y aumenta progresivamente hasta fundir a 150-155° con des-

composición. Al cristalizar de metanol el producto, el P.f. subió a -- 170-172° (con descomposición).

OZONOLISIS DE N-METIL F (VII) :

400 mg. de N-metil F (III) se disolvieron en caliente - en 50 ml. de acetato de etilo, se enfrió la solución a -70° con un baño de hielo seco y acetona y se le hizo pasar una corriente de oxígeno ozonizado durante 8 minutos en un aparato Welsbach. En los primeros 4 minutos el color amarillo de la solución cambió a rojo anaranjado, desapareciendo apreciablemente la fluorescencia verde de la solución. -- Posteriormente la solución se hizo mas obscura y finalmente tomó un color amarillo verdoso claro. Se interrumpió el paso de oxígeno ozonizado, se hizo pasar enseguida una corriente de aire durante 10 minutos y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con solución al 5 % de hidróxido de sodio y finalmente con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor, obteniéndose de esta forma 210 mg. de un residuo amarillo claro que cristalizado de acetona hexano produjo la muestra analítica, prismas incoloros, P.f. : 195- -- 196° :

Calculado para $C_{19}H_{17}O_6N$ : C : 64.22 %, H : 4.82 %, O : 27.02 %, --- N : 3.94 %

Encontrado : C : 64.32 %, H : 4.84 %, O : 26.73 %, --- N : 4.20 %

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 234 mμ ( ε 37,150) y - 326 mμ ( ε 7,943).

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en KBr) : 1775 $cm^{-1}$, 1710 $cm^{-1}$, 1690 $cm^{-1}$, 1665 $cm^{-1}$ y 1595 $cm^{-1}$.

En la R.M.N. presenta : singuletes a 3.00, 3.63, 3.98 y 4.00 p.p.m. que integran para tres protones cada uno; señales a 6.78,

6.90, 7.07, 7.19, 7.42, 7.47, 7.60 y 7.72 p.p.m., que integra para cuatro protones y finalmente un singulete a 10.50 p.p.m. que integra para un protón (TOTAL = 17 PROTONES).

OXIMA DEL PRODUCTO DE OZONOLISIS DE N-METIL F (VIII) :

40 mg. del producto de ozonolisis (VII), 50 mg. de clorhidrato de hidroxilamina y 5 gotas de piridina anhidra se calentaron a reflujo durante 5 horas en 12 ml. de etanol destilado. El disolvente se destiló en el rotavapor, se diluyó el residuo con agua y se filtró la oxima. Se lavó con solución diluída (al 5 %) de ácido clorhídrico, luego con agua y se dejó en un desecador durante 48 horas. Se obtuvieron así 40 mg. de un sólido incoloro, P.f. : 232-234°. Después de varias cristalizaciones de acetona-hexano se obtuvo la muestra analítica en forma de prismas incoloros, P.f. : 210-211° (ver página 14) :

Calculado para $C_{19}H_{18}O_6N_2$ : C : 61.61 %, H : 4.91 %, O : 25.92 %, N : 7.56 %

Encontrado : C : 61.56 %, H : 5.30 %, O : 25.72 %, N : 7.58 %

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en KBr) : 1775 $cm^{-1}$, 1710 $cm^{-1}$, 1615 $cm^{-1}$, 1595 $cm^{-1}$ y 1580 $cm^{-1}$.

OXIDACION CON ACIDO CROMICO DEL PRODUCTO DE OZONOLISIS DE N-METIL F (IX) :

300 mg. del producto de ozonolisis (VII) se disolvieron en caliente, en 20 ml. de ácido acético, se dejó enfriar en un baño de hielo y se le agregó lentamente una solución también fría de 300 mg. de anhidrido crómico disueltos en 0.5 ml. de agua y 2 ml. de ácido acético. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 22 horas a 4°, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y de nuevo con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el

rotavapor, obteniéndose 225 mg. de un sólido amarillento que cristalizado de acetona-hexano produjo prismas incoloros correspondientes al producto recuperado, identificado por punto de fusión mixto y espectros en el I.R..

Los extractos obtenidos con la solución saturada de bicarbonato de sodio, se acidularon con ácido clorhídrico, se extrajeron con cloroformo, se lavó la fase orgánica con abundante agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor. El residuo gomoso obtenido se disgregó con pentano obteniéndose de esta forma 40 mg. de un sólido blanco amarillento. La muestra analítica se obtuvo de benceno, P.f. : 222-223° :

Calculado para $C_{19}H_{17}O_7N$ : C : 61.46%, H : 4.58 %, O : 30.19 %, N : 3.77 %.

Encontrado : C : 61.75 %, H : 4.56 %, O : 30.00 %, N : 3.34 %

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 220 mμ ( ε 28,840), 244 mμ ( ε 37,150) y 282 mμ ( ε 4,074).

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 3300 $cm^{-1}$, 1770 $cm^{-1}$, 1740 $cm^{-1}$, 1710 $cm^{-1}$, 1625 $cm^{-1}$, 1595 $cm^{-1}$ y 1580 $cm^{-1}$.

HIDROLISIS ALCALINA DEL PRODUCTO DE OZONOLISIS DE N-METIL F :

70 mg. del producto de ozonolisis (VII) se disolvieron en 10 ml. de etanol, se le agregaron 200 mg. de hidróxido de potasio disueltos en 0.5 ml. de agua y 10 ml. de etanol y se calentó a reflujo por espacio de 8 horas. El disolvente se destiló en el rotavapor, se diluyó el residuo con agua, se extrajo con cloroformo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor sin dejar residuo alguno.

La solución alcalina se acidulé con ácido clorhídrico, se extrajo con cloroformo, se lavó con agua la fase orgánica, se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor. Quedó como residuo un material gomoso que no pudo ser cristalizado.

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1850 $cm^{-1}$, 1770 $cm^{-1}$, 1720 $cm^{-1}$, 1695 $cm^{-1}$, 1620 $cm^{-1}$ y 1580 $cm^{-1}$.

Existiendo la posibilidad que parte del aldehido hubiera sufrido reacción de Cannizzaro por el tratamiento alcalino, el producto de la reacción anterior fué oxidado con ácido crómico.

OXIDACION CON ACIDO CROMICO DEL PRODUCTO DE LA HIDROLISIS ALCALINA DEL PRODUCTO DE OZONOLISIS DE N-METIL F (X) :

El producto obtenido en la reacción anterior, se disolvió en 2 ml. de ácido acético, se enfrió en un baño de hielo y se le agregó lentamente una solución también fría, de 60 mg. de anhidrido crómico disueltos en 0.5 ml. de agua y 1.5 ml. de ácido acético. Se dejó reposar la mezcla de reacción durante 1 hora en un baño de hielo, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con abundante agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor; se obtuvo de esta forma un producto gomoso que no pudo ser purificado.

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1850 $cm^{-1}$, 1770 $cm^{-1}$, 1725 $cm^{-1}$, 1620 $cm^{-1}$ y 1580 $cm^{-1}$.

TRATAMIENTO CON ACIDO CROMICO DE F (XI) :

300 mg. de F se disolvieron en caliente, en 60 ml. de ácido acético, se enfrió en un baño de hielo y se le agregó con agitación una solución también fría de 200 mg. de anhidrido crómico disueltos en 0.5 ml. de agua y 5 ml. de ácido acético. Aproximadamente a la mitad de la adición de la solución acética de ácido crómico, desapareció totalmente la fluorescencia verde de la solución y empezó a separarse un sólido. Una vez terminada la adición se continuó la agitación durante 30 minutos mas, siempre en frío. El producto de la reacción se

vertió en agua y el sólido separado se filtró, se lavó con agua y se dejó en el desecador durante 48 horas (150 mg.). La substancia así obtenida es un polvo café anaranjado que no funde ni a 310°, siendo bastante insoluble en los disolventes orgánicos comunes, con excepción de la piridina y la N-N dimetil formamida.

La solución acuosa filtrada, se extrajo con bastante cloroformo, se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio, luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló el disolvente en el rotavapor. El residuo obtenido (50 mg.), se precipitó varias veces al concentrar su solución clorofórmica, obteniéndose el sólido café anaranjado ya descrito.

METILACION DEL PRODUCTO DE TRATAMIENTO CON ACIDO CROMICO DE F (XII)

100 mg. del producto de la reacción anterior, se suspendieron en 40 ml. de acetona; se le agregó 1 g. de carbonato de potasio sólido anhidro y 1 ml. de sulfato de dimetilo. Se calentó la mezcla a reflujo por espacio de 15 horas, se le agregó 0.5 ml. mas de sulfato de dimetilo y se completó el tiempo de calentamiento a reflujo a 32 horas. Trabajado el producto de la reacción de la forma usual, se obtuvieron 70 mg. de un sólido amarillo que cristalizado de cloroformo-metanol produjo la muestra analítica, P.f. : 340-342° (con descomposición) :

Calculado para $C_{20}H_{17}O_4N$ : C : 71.63 %, H : 5.11 %, O : 19.09 %, N : 4.18 %, Indice de metoxilos : 27.76 % (tres metoxilos), P.M. : 335

Encontrado : C : 71.75 %, H : 5.18 %, O : 18.95 %, N : 4.12 %, Indice de metoxilos : 28.07 %, P.M. (Rast) : 350

En el I.R. presenta, $\bar{\nu}_{máx.}$ (en $CHCl_3$) : 1700 $cm^{-1}$, 1630 $cm^{-1}$ y 1610 $cm^{-1}$.

En el U.V. absorbe a, $\lambda_{máx.}^{etanol}$ : 250 mμ ( ε 28,180), 260 mμ ( ε 26,300), 290 mμ ( ε 12,020) y 302 mμ ( ε 11,750).

# C O N C L U S I O N E S

1.- El estudio químico de la ARISTOLOCHIA TALISCANA (HUEYECPACTLI), -- permitió aislar los compuestos indicados en la tabla # 1 (página - 5).

2.- De los compuestos sólidos aislados, para uno de ellos (F) se pro-- pone una fórmula probable (página 16). El estudio químico de esta substancia constituye el objeto de esta tesis.

3.- Se indican además algunas reacciones practicadas sobre las otras - substancias, encontrándose que F-1 está relacionado con el compues- to F (página 25); que el compuesto F-2 es un ester metílico de ti- po carotenoide (página 21); que el compuesto F-3 es una lactona -- (páginas 22-23) y que el compuesto FH-2 es un esterol (página 22).

4.- Finalmente se identificó sitosterol tanto en los extractos hexánicos como bencénicos.

# B I B L I O G R A F I A


1.- Maximino Martínez. Las plantas medicinales de México. Cuarta edición Ediciones Botas. México D.F.. 268-276 (1959).

2.- Francisco Hernández. Historia de las plantas de Nueva España. Imprenta Universitaria. México D.F.. Tomos I y II (1943).

3.- José Ramirez. Las aristoloquias medicinales. Anales del Instituto Médico Nacional. México D.F.. Tomo VIII, 16 (1891).

4.- M. Pailer, L. Belohlav y E. Simonitsch. Monatsh. 87, 249 (1956)

5.- O. Hesse. Ber. 29, 38 (1896).

6.- R.T. Coutts, J.B. Stenlake y W.D. Williams. J. Chem. Soc. 4120 (1957)

7.- H. Tomita y S. Sasagawa. Yakugaku Zasshi. 79, 973 (1959); 79, 1470 (1959), C.A. 53, 21841 d (1959) y 54, 6688 i (1960).

8.- L.J. Bellamy. The infrared spectra of complex molecules. John Wiley & Sons Inc.. New York. 65, 96, 132-133, 182, 206-207, 250-251 (1958)

9.- A.E. Gillam y E.S. Stern. An introduction to electronic absorption spectroscopy in organic chemistry. E. Arnold Publishers. London. 78-88 (1957).

10.- J.F. Grove, P.W. Jeffs y D.W. Rustidge. J. Chem. Soc. 1956 (1956).

11.- M.M. Robison y B.L. Robison. J. Org. Chem. 21, 1337 (1956).

12.- B. Witkop y J.B. Patrick. J. Am. Chem. Soc.. 74, 3861 (1952).

13.- F. Walls o Y. Caballero. Bol. Inst. Quim. Univ. Nac. Autón. Méx. XV, 74-84 (1963).

14.- Catálogos Sadtler. Espectros # 2214, 6635, 10383, 13262, 13263

15.- Catálogos de la Varian. Espectros # 594 y 621.

16.- Kwang-Fang To'eng y Yung-T'ang K'o. Yao Hsüeh Hsüeh Pao. 6, 316 (1958). C. A. 53, 12256 (1959).

17.- P. Karrer y E. Jucker. Carotenoids. Elsevier Publishing Company Inc.. London. 7,

18.- P. Dumont. J. Pharm. Belg. 12, 475 (1957); 13, 3 (1958). C. A. 52, 13882 (1958).

19.- L.F. Fieser y M. Fieser. Natural products related to phenanthrene. Third edition. Reinhold Publishing Corporation. New York. 100 (1949)

20.- J.H. Steele, J.B. Stenlake y W.D. Williams. J. Chem. Soc. 3289 (1959).