

BOLETIN DEL INSTITUTO DE QUIMICA U. N. A. M.

REDACCION:

DR. ALBERTO SANDOVAL L.

QUIM. HUMBERTO J. FLORES

Traductor: JORGE GIL L.

Dirección: Torre de Ciencias, Piso 11, Ciudad Universitaria.

Este boletín se publicó con la ayuda económica del Instituto Nacional de la Investigación Científica

VOL. VI

JULIO DE 1954

NUM. 1

Bol. Inst. Quim. Univ. Nal. Autón. Méx. VI, pág. 3-12 (1954).

AISLAMIENTO DE LA IRESINA, UNA NUEVA LACTONA SESQUITERPENICA *

*Carl Djerassi, Pasupati Sengupta * * *, J. Herrán y F. Walls.*

Contribución conjunta del Departamento de Química de la Universidad de Wayne, Detroit, Michigan y el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. * *

La *Iresine celosioides*, una mata que se encuentra comúnmente en el Distrito Federal, México, pertenece a la familia de las *Amarantáceas*, que casi no ha sido investigada desde el punto de vista químico. Se la conoce popularmente con el nombre de "tlatlancuaya" * * * * y los indígenas usan extractos de esta

* Traducido del *Journal of the American Chemical Society* 76, 2966 (1954), con permiso de los editores.

* * Estamos agradecidos a la Fundación Rockefeller por habernos proporcionado fondos para recolectar las plantas.

* * * Con una beca postdoctoral (1952-1953) Schenley en la Universidad de Wayne.

* * * * Según M. Martínez ("Catálogo de nombres científicos y vulgares de Plantas Mexicanas", Ediciones Botas, México, D. F., 1937), el nombre "tlatlancuaya" se refiere a diferentes especies de *Iresine*, según la localidad. En el Distrito Fede-

planta y de las especies *Iresine* para el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo el paludismo y la tifoidea (1).

Durante esta investigación, que confirmó la ausencia de alcaloides reportada anteriormente (2), se aisló un nuevo sesquiterpeno. Este trabajo se refiere a su caracterización preliminar.

El extracto alcohólico de la *Iresine celosioides*, después de dilución con agua y adición de acetato de plomo, produjo un precipitado voluminoso que fué desechado. Extrayendo repetidas veces el filtrado con cloroformo, y evaporando este disolvente, se obtuvo un residuo semicristalino que fué fácilmente purificado por cromatografía. La substancia pura y cristalina obtenida en esta forma mostró p.f. 140-142°, $[\alpha]^{28}_D + 21^\circ$, λ máx. 224 m μ (log. ϵ 4.16) (EtOH) y bandas marcadas en el infra rojo (Cf. Fig. 1) a 2.95, 5.71 y 5.92 μ . La fórmula empírica C₁₅H₂₂O₄ indica una estructura sesquiterpenoide y hemos llamado a esta nueva substancia "iresina" con la misma terminación "-ina" de las lactonas sesquiterpénicas santonina y artemisina. Con anhídrido acético a temperatura ambiente, la iresina forma un diacetato cuyo espectro en el infra rojo muestra la ausencia de grupos oxhidrilos. Además de las bandas a 5.70 y 5.92 μ , originalmente presentes en la iresina, ahora se observaron también las características bandas de acetato a 5.80 y 8.10 μ . La saponificación a temperatura ambiente con un álcali suave, regeneró la iresina, demostrándose así que dos de los átomos de oxígeno están presentes como grupos oxhidrilos. Puesto que la iresina no es afectada por el tetra-acetato de plomo, las funciones oxhidrilo no pueden ser vicinales.

Varias observaciones nos condujeron a la conclusión de que los dos átomos de oxígeno restantes, forman parte de un anillo lactónico. La iresina es soluble en solución diluida de hidróxido de sodio y no puede ser extraída con cloroformo, a menos que sea acidificada previamente. La banda de absorción en el infra rojo a 5.71 μ es típica de una lactona α , β -no saturada de cinco miembros (3), lo cual fué confirmado con varias reacciones co-

ral se trata de la *I. celosioides* que estudiamos en este trabajo. En Puebla es la *I. calea*, mientras que en Morelos se aplica a la *I. interrupta*.

Estamos agradecidos a la señorita Elizabeth Berlin y al profesor M. Martínez, por la identificación botánica del material recogido en el Distrito Federal.

loridas que damos en la parte experimental (4), y especialmente por la alta intensidad del máximo de absorción en el ultra violeta a $224 \text{ m}\mu$. Esta es precisamente la región en la que las

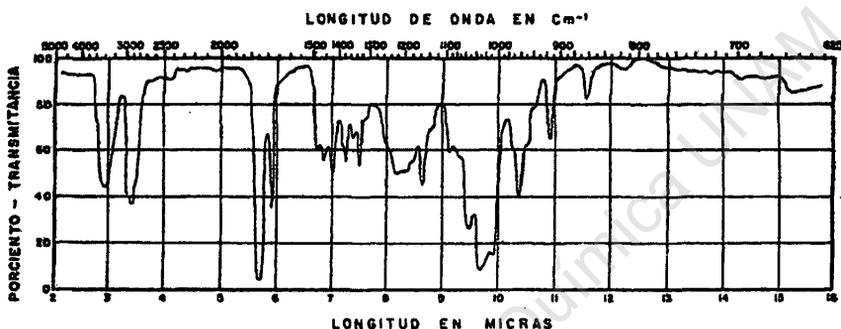
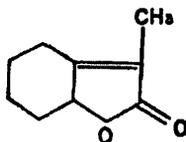


Fig. 1.- Espectros de absorción en el infra-rojo de iresina en solución de cloroformo (celdillas de 0.1 cm. de espesor).

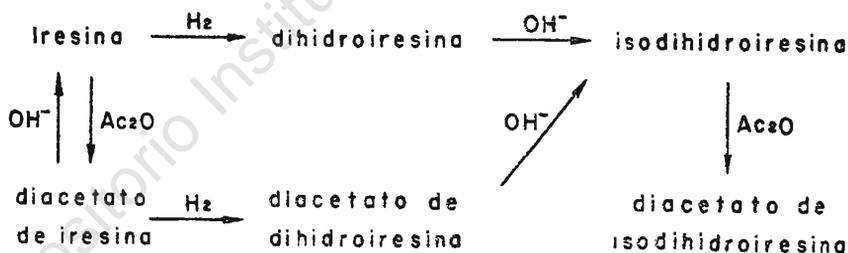
α,β -butenolidas no saturadas, muestran el máximo de absorción en el ultravioleta (5) y por lo tanto, las propiedades de la iresina en los espectros infra rojo y ultravioleta son perfectamente consistentes. Es interesante la posición de la banda en el infra rojo, que es bastante fuerte a 5.92μ (solución en cloroformo), que puede atribuirse a la doble ligadura en el anillo lactónico no saturado y que también se ha observado en la lactona del ácido 2-(2-hidroxiciclohexiliden)-propiónico (I) * [λ máx. 5.72 y 5.92μ (CHCl_3)].



I

* Estamos agradecidos al doctor W. G. Dauben (cf. ref. 4) de la Universidad de California por una muestra de esta lactona.

La iresina no dió color con tetranitrometano, pero consumió fácilmente un equivalente de hidrógeno en presencia de un catalizador de carbón paladizado, para producir un derivado dihidro, cristalino, el cual al ser acetilado da un diacetato. Las propiedades espectroscópicas de este compuesto confirman aún más la presencia de un anillo butenolido α,β -no saturado en la iresina. Por lo tanto, la dihidroiresina no mostró absorción selectiva en el ultravioleta, y el espectro en el infra rojo mostró una banda de carbonilo a 5.65μ (lactona de cinco miembros), pero no mostró ninguna banda de 5.92μ (debido a la doble ligadura original en la iresina). Es interesante observar que la hidrólisis básica del diacetato de dihidroiresina, no regeneró dihidroiresina (por analogía con la fácil reconversión del diacetato de iresina a iresina), sino que más bien produjo un isómero iso-dihidroiresina, caracterizado además por la formación de un diacetato. También fué posible obtener la iso-dihidroiresina directamente, por tratamiento básico de la dihidroiresina. La interrelación completa se resume en el esquema siguiente:



La conversión por catálisis básica de la dihidroiresina a isodihidroiresina **, puede deberse a la inversión del átomo de carbón adyacente a la función carbonilo de la lactona (ej. *trans*-hidrindanona \rightarrow *cis*-hidrindanona) suponiendo que el isómero inestable fué producido en la hidrogenación, o debido a una relactonización con otro grupo oxhidrilo. En el caso de la iresina, la relactoniza-

** Fué necesario acidificar siempre la mezcla de la reacción, antes de que el producto pudiera ser extraído con un disolvente orgánico.

ción podría ser inhibida por la doble ligadura. Esta última posibilidad, (a menos que vaya acompañada por una inversión), quedó excluida por el curso de la reducción de las tres lactonas con hidruro doble de litio y aluminio: la iresina y la dihidroiresina produjeron el mismo tetrol, * mientras que la isodihidroiresina produjo un isómero.

Puesto que la iresina contiene solamente una doble ligadura, debe poseer dos anillos, además del sistema butenólido. La naturaleza de este sistema cíclico y la forma de ligarse con la fracción lactona, debe descubrirse por dehidrogenación y por medio de otros experimentos de degradación que se están llevando a cabo actualmente.

PARTE EXPERIMENTAL * *

Aislamiento de la Iresina de la *Iresine celosioides*.

La planta fresca (30 kg.), recolectada cerca de la ciudad de México, fué secada al sol y después reducida a un polvo grueso y seco (4.52 Kg.). Se extrajo exhaustivamente todo el material con metanol de 80%, hirviéndolo durante períodos de 3 horas con disolvente fresco cada vez. Los extractos metanólicos combinados, se concentraron hasta un volumen de 2 litros, se diluyeron con 3 litros de agua, y después se trataron, agitando, con una solución acuosa de acetato de plomo hasta que no se formó más precipitado. Después de 2 horas, el precipitado fué centrifugado y desechado, y el líquido claro fué extraído varias veces con cloroformo o acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron secados con sulfato de sodio y evaporados. La iresina pura se pudo obtener del residuo semicristalino, después de repetidas recristalizaciones, pero con pérdidas que pudieron evitarse utilizando la cromatografía. El

* La reducción de la doble ligadura de la iresina durante la reducción con hidruro de litio aluminio no es excepcional. [Cf. W. G. Brown, *Organic Reactions*, 6, 481 (1951)].

* * Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones fueron determinadas en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol absoluto. Los espectros de absorción en el infra rojo fueron medidos con un espectrofotómetro de doble haz, Baird Associates. Los microanálisis fueron hechos en parte por el señor Joseph F. Alicino, Metuchen, New Jersey, y en parte por los señores R. Mullin y M. Papo (Universidad de Wayne).

residuo, disuelto en cloroformo, fué cromatografiado en 1.3 Kg. de alúmina activada (ALCOA grado F-20) y el producto fué eluído con cloroformo acetona. Reuniendo las fracciones cristalinas y recrystalizando de acetona-hexano, se obtuvieron 14.4 g. de cristales casi incoloros con p.f. 132-135°.

La recrystalización del mismo disolvente produjo la muestra analítica de la iresina en forma de placas incoloras con p.f. 140-142°, $[\alpha]_D^{28} + 21^\circ$, λ máx. 224 m μ log., ϵ 4.16 (EtOH); el espectro en el infra rojo (Fig. 1), muestra bandas a 2.95, 5.71 y 5.92 μ (cloroformo).*

Anál. Calc. para C₁₅H₂₂O₄: C, 67.64; H, 8.33; 2-(C)CH₃, 11.20; peso molecular, 266. Encontrado: C, 67.54; H, 8.36; (C)CH₃ (Kuhn-Roth), 11.44; peso molecular (Rast), 287.

Diversas reacciones de la iresina. La iresina no dió color con tetranitrometano y no reaccionó con semicarbazida ni con la 2,4 - dinitrofenilhidrazina. Dió un color rojizo en la reacción de Legal (6) comparada con la estrofantidina, mientras que la dihidroiresina no produjo color. Cuando se hicieron con la iresina las pruebas del nitroprusiato de sodio y del 2,6-diclorofenolindofenol, según las direcciones de Linstead (4), no se observaron cambios de color (al amarillo) hasta pH 13, de acuerdo con el comportamiento de los butenolidos α,β -no saturados. Disolviendo 25 mg. de iresina en 1 cc. de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, se encontraron aún más pruebas de la presencia de un anillo lactónico. La extracción con cloroformo de la solución alcalina fué negativa, pero la acidificación seguida de extracción con cloroformo, evaporación hasta sequedad y cristalización, produjo 20 mg. de iresina con p.f. 133-140° y mostró el mismo espectro en el infra rojo que la muestra original.

Diacetato de iresina. Una mezcla de 0.5 g. de iresina, 5 cc. de piridina y 5 cc. de anhídrido acético, se conservó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después fué vertida en un gran volumen de agua-hielo. Se recogió el precipitado (0.52 g. p.f. 124-125°) y se recrystalizó de metanol diluído; p.f. 126-127°.

* Al medirse con un aparato Perkin-Elmer de doble haz, estas bandas se encontraron a 1756 y 1691 cm.⁻¹

sin cambio después de sublimar a 190° y 0.4 mm., $[\alpha]^{28}_D + 16^{\circ}$
 λ máx. 224 $m\mu$, log. ϵ 4.06 (EtOH), λ máx. 5.70 (lactona), 5.80
 (acetato), 5.92 (doble ligadura) y 8.1 μ (acetato) (CHCl_3).

Anál. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 65.12; H, 7.48; 2- CH_3CO , 25.14.
 Encontrado: C, 65.59; H, 7.66; CH_3CO , 24.65.

Saponificando durante 20 horas con una solución de hidróxido de potasio metanólico al 5%, a temperatura ambiente, acidificando y extrayendo con cloroformo, se obtuvo iresina, identificada por el p.f. mixto y por el espectro en el infra rojo.

Dihidroiresina. Una solución de 0.5 g. de iresina en 50 cc. de acetato de etilo, fué agitada en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica, con 100 mg. de catalizador de carbón paladizado al 5%. Se absorbió una molécula de hidrógeno en 15 minutos, después de lo cual se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente hasta sequedad y se cristalizó el residuo de hexano-acetona, obteniéndose 0.41 g. con p.f. $136-140^{\circ}$. Dos recrystalizaciones del mismo par de disolventes elevó el p.f. a $147-148^{\circ}$, $[\alpha]^{28}_D + 5^{\circ}$, sin absorción selectiva en el ultra violeta. El espectro en el infra rojo mostró bandas a 2.85 y 5.65 μ , pero estuvo ausente la banda en 5.92 μ encontrada en la iresina y atribuída a la doble ligadura. Después de secar a 100° y 0.01 mm. durante 30 horas, el punto de fusión fué de $173-175^{\circ}$ (Kofler).

Anál. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 67.13; H, 9.01.
 Encontrado: C, 67.51; H, 9.28.

El diacetato de dihidroiresina fué obtenido con un rendimiento de casi 90% por acetilación de la dihidroiresina con anhídrido acético-piridina o por hidrogenación catalítica del acetato de iresina. p.f. $210-212^{\circ}$ (de metanol), $[\alpha]^{25}_D + 8^{\circ}$, λ máx. 5.64, 5.79 y 8.1 μ (CHCl_3).

Anál. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$ C, 64.75; H, 8.01;
 2- CH_3CO , 25.00
 Encontrado: C, 64.53; H, 8.18;
 CH_3CO , 25.13

Isodihidroiresina. (a) De dihidroiresina. Se conservó durante 24 horas a temperatura ambiente una solución de 100 mg. de dihidroiresina (p.f. 138-140°) en 2 cc. de metanol conteniendo 100 mg. de hidróxido de potasio. Después de acidificar con ácido clorhídrico diluido y frío, el producto fué extraído con cloroformo, el extracto fué lavado con agua, secado y evaporado, dando un rendimiento de 80 mg., p.f. 204-206°. Una recrystalización de hexano-cloroformo elevó el p.f. a 207-208° sin rotación óptica perceptible, λ máx. 2.85 y 5.65 μ (CHCl_3), con marcadas diferencias al comparar con dihidroiresina.

Anál. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 67.13; H, 9.01.
Encontrado: C, 67.07; H, 9.01.

(b) *Del diacetato de dihidroiresina.* Se trataron 50 mg. de diacetato de dihidroiresina con hidróxido de potasio metanólico, exactamente en la forma descrita en (a) con la única diferencia de aumentar el número de horas a 48. El procedimiento usual produjo 30 mg. de cristales con p.f. 204-206°, que se elevaron a 207-208° después de recrystalizar. Se estableció la identidad con una muestra preparada según (a) comparando el espectro en el infra rojo y el punto de fusión mixto.

Diacetato de iso-dihidroiresina. La acetilación de 90 mg. de isodihidroiresina con anhídrido acético-piridina, seguida de recrystalización de metanol, produjo 85 mg. del acetato con p.f. 170-172°, sin rotación perceptible, λ máx. 5.65, 5.80 y 8.1 μ (CHCl_3).

Anál. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C, 64.75; H, 8.01; 2- CH_3CO , 25.00
Encontrado: C, 64.88; H, 8.03; CH_3CO , 24.66

Reducción de la iresina con hidruro de litio y aluminio. Una solución de 0.52 g. de iresina en 20 cc. de tetrahydrofurano fué agregada gota a gota y enfriando, a una suspensión de 1 g. de hidruro de litio y aluminio en 25 cc. de tetrahydrofurano. Después de dejarla durante una hora a temperatura ambiente, se reflujo la mezcla durante 5 horas y se le agregó agua gota a gota para descomponer el reactivo y cualquier complejo que se

hubiera formado, se secó la mezcla agregando sulfato de sodio anhidro, se removieron por centrifugación los sólidos precipitados junto con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente al vacío. Triturando el residuo con acetona se obtuvieron 0.16 g. de cristales (p.f. 195-205°) y el resto (0.25 g.) en forma de un aceite (sin banda de absorción de carbonilo en el espectro en el infra rojo) que resistió todos los intentos para cristalizarlo. El sólido se recrystalizó varias veces, de metanol-acetona elevándose el p.f. a 212-216°, sin depresión al mezclar con una muestra del tetrol preparado por reducción de la dihidroiresina. λ máx. 3.05 μ (Nujol).

Reducción de la dihidroiresina con hidruro de litio y aluminio.

La dihidroiresina (0.5 g.) fué reducida exactamente en la misma forma que la iresina y produjo 0.15 g. de cristales con p.f. 206-212°. Una recrystalización de metanol-acetona produjo la muestra analítica del tetrol con p.f. 212-216°, λ máx. 3.05 μ (Nujol). Los límites del punto de fusión no pudieron ser reducidos más, a pesar de varias recrystalizaciones adicionales.

Anál. Calc. para $C_{15}H_{28}O_4$: C, 66.14; H, 10.36

Encontrado: C, 66.45; H, 10.13

La acetilación con anhídrido acético-piridina en la forma acostumbrada produjo el tetra-acetato en forma de aceite incoloro que no pudo ser cristalizado. Se destiló una muestra para análisis a 150° (temperatura del baño) y 0.5 mm.: λ máx. 5.78 y 8.1 μ ($CHCl_3$).

Anál. Calc. para $C_{23}H_{36}O_8$: C, 62.71; H, 8.24; 4- CH_3CO , 38.74

Encontrado: C, 62.49; H, 8.31; CH_3CO , 37.91

Reducción de la isodihidroiresina con hidruro de litio y aluminio. La reducción de 0.5 g. de isodihidroiresina con el mismo procedimiento descrito anteriormente para la dihidroiresina y la iresina, produjo 0.24 g. de tetrol cristalino por p.f. 130-132°, elevado a 136-140° después de recrystalizar de acetona-hexano: λ máx. 2.95 y 3.1 μ (Nujol).

Anál. Calc. para $C_{15}H_{28}O_4$: C, 66.14; H, 10.36

Encontrado: C, 65.57; H, 10.08.

RESUMEN

Se aisló un nuevo sesquiterpeno tricíclico $C_{15}H_{22}O_4$, ahora llamado iresina, de la planta mexicana *Iresine celosioides*. Dos de los átomos de oxígeno están presentes en forma de grupos oxhidrilos fácilmente acetilables, mientras que los otros átomos de oxígeno se encuentran en un anillo lactónico α,β -no saturado de cinco miembros.

SUMMARY

From the Mexican plant *Iresine celosioides* there was isolated a new tricyclic sesquiterpene $C_{15}H_{22}O_4$, now named iresin. Two of the oxygen atoms are present as easily acylable hydroxyl groups while the other oxygen atoms are involved in an α, β -unsaturated five-membered lactone ring.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cf. M. MARTÍNEZ, "Las Plantas Medicinales de México", Ediciones Botas, México, D. F., 1944. 3a. edición, p. 285.
- (2) F. VILLASEÑOR, *Anal. Inst. Médico Nacional (México)*, 6, 193 (1903).
- (3) Cf. J. F. GROVE y H. A. WILLIS, *J. Chem. Soc.*, 877 (1951).
- (4) Cf. F. A. KUEHL, R. P. LINSTAD y B. A. ORKIN, *ibid.*, 2213 (1950).
- (5) *Inter al.*, L. J. HAYNES y E. R. H. JONES, *ibid.*, 954 (1946); D. D. E. NEWMAN y L. N. OWEN, *ibid.*, 4721 (1952); W. G. DAUBEN y P. D. HANCE, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3352 (1953).
- (6) Cf. W. D. PAIST, E. R. BLOUT, F. C. UHLE y R. C. ELDERFIELD, *J. Org. Chem.*, 6, 273 (1941).

Bol. inst. quím. univ. n. autón. Méx. VI, pág. 3-12 (1954)

AISLAMIENTO DE LA IRESINA, UNA NUEVA LACTONA SESQUITERPENICA

Carl Djerassi, Pasupati Sengupta, J. Herrán y F. Walls.

RESUMEN

Se aisló un nuevo sesquiterpeno tricíclico $C_{15}H_{22}O_4$, ahora llamado iresina, de la planta mexicana *Iresine celosioïdes*. Dos de los átomos de oxígeno están presentes en forma de grupos oxhidrilos fácilmente acetilables, mientras que los otros átomos de oxígeno se encuentran en un anillo lactónico α,β -no saturado de cinco miembros.

Traducido del Journal of American Chemical Society 76, 2956 (1954), con permiso de los editores.

Bol. inst. quím. univ. n. autón. Méx. VI, pág. 3-12 (1954).

THE ISOLATION OF IRESIN, A NEW SESQUITERPENE LACTONE

Carl Djerassi, Pasupati Sengupta, J. Herran and F. Walls.

SUMMARY

From the Mexican plant *Iresine celosioides* there was isolated a new tricyclic sesquiterpene $C_{15}H_{22}O_4$, now named iresin. Two of the oxygen atoms are present as easily acylable hydroxyl groups while the other oxygen atoms are involved in an α,β -unsaturated five-membered lactone ring.

Translated into Spanish from *The Journal of the American Chemical Society* 76, 2966 (1954), with permission from the Editors.