

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



CORRELACION QUIMICA DE LA VIGUIESTENINA
CON ERIOFLOLINA Y ESTUDIO QUIMICO DE VI-
GUIERA STENOLOBA VARIEDAD CHIHUAHUENSIS

TESIS PROFESIONAL

JUAN RESENDIZ FERNANDEZ

México, D. F.

1977



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE QUÍMICA

... Tesis 1977
... [REDACTED] 89

... FECHA

... REC.
... 338

COMITÉ DE ADMINISTRACIÓN DE LA BIBLIOTECA
CON SEDE EN EL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
CORRELACION QUIMICA DE LA VIGUIESTENINA
CON ERIOFLORINA Y ESTUDIO QUIMICO DE VI-
GUIERA STENOLOBA VARIEDAD CHIHUAHUENSIS
JUAN RESENDIZ FERNANDEZ

QUIMICO

1977

PRESIDENTE : Dr. VICTOR M. CORONADO BRAVO
VOCAL : BERTHA SOTO DE VILLATORO
SECRETARIO : Dr. CARLOS GUERRERO RUIZ
1er SUPLENTE : SOCORRO SALAS TAVARES
2do SUPLENTE : NOE ROSAS ESPINOSA

Sitio donde se desarrolló el tema: Instituto de química
U N A M

Sustentante: Juan Reséndiz Fernández

Aesor: Dr. Carlos Guerrero Ruiz

INTRODUCCION

Los productos naturales de plantas han llamado la atención desde tiempo inmemorial debido a su aromaticidad ó a sus propiedades curativas. Tratando de conocer las características de los compuestos que impartían éstas propiedades se empezó el estudio químico de las plantas.

¹ Ruzicka, L. ayudó mucho al estudio de los productos naturales, ya que propuso que las estructuras básicas de éstas procedían de unidades de isopreno e incitó con esto a que muchos investigadores trabajaran productos naturales, tratando de demostrar o destruir la hipótesis.

Dentro de los productos naturales, se encuentran las lactonas sesquiterpénicas que actualmente son de gran interés debido a que muchas de ellas poseen actividad antileucémica y anticancerígena², que son dos graves problemas que en la actualidad se ha deseado erradicar. También, son de potencial importancia ya que existe interés en seguir empleándolas como modelos para estudios espectroscópicos, conformacionales, estereoquímicos, etc.

La actividad antileucémica y anticancerígena ha sido atribuida a la adición nucleofílica de grupos -SH presentes en las enzimas sobre la doble ligadura conjugada con el carboni-

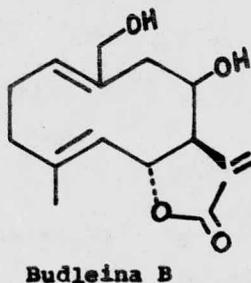
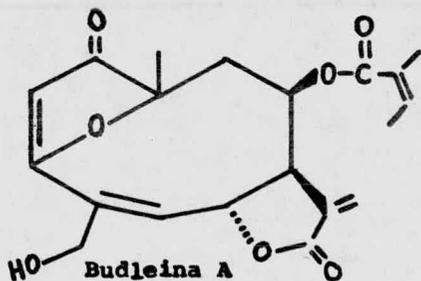
lo de la lactona, ya que ha sido demostrado en el laboratorio que las lactonas sesquiterpénicas con metileno exocíclico -- reaccionan con cisteína.³

Por otra parte, se ha demostrado que algunos grupos funcionales como ésteres insaturados y cetonas insaturadas incrementan sensiblemente la actividad biológica.³

El estudio de los productos naturales, no se ha encaminado solamente a la elucidación de estructuras nuevas, sino también nos proporciona un medio de clasificación de plantas o qui -- miotaxonomía. Este enfoque es el que se le ha querido dar al presente trabajo de tesis, ya que se revisa la composición -- química de la *Viguiera stenoloba* y se estudia además la variedad *chihuahuensis* de la misma especie.

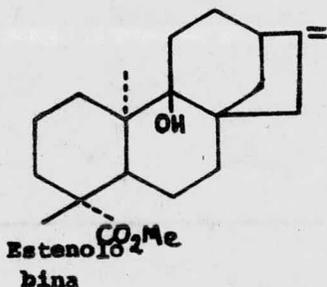
GENERALIDADES

Recientemente se ha estudiado la composición química de algunas plantas del género *Viguiera* que pertenece a la familia de las compuestas, una de ellas, la *Viguiera Buddleiaefor-*
mis⁴(D.C) Bent et Hook, se recolectó en el Km. 16 de la carretera México-Toluca, en época en que se encuentra en plena --- floración. Al hacer el estudio químico se encontraron dos -- substancias denominadas Budleina A y Budleina B. La Budleina A contiene esqueleto del germacrano y lactona cerrada en C-6, con un anillo de furenona y doble enlace C-4, C-5 cis. La Budleina B es un germacradieno, con lactona cerrada en C-6, pero - la estereoquímica de las dobles ligaduras no se ha determinado. A la substancia A se le puede clasificar dentro del sub-
 grupo de las heliangólidas.⁵



Otra especie estudiada, la Viguiera Augustifolia⁶ (HBK) Blake se recolectó en Cuautla, Mor. En su estudio químico, también se encontró Budleina A descrita anteriormente. Es notable que dos especies del mismo género contengan a la misma germacránolida.

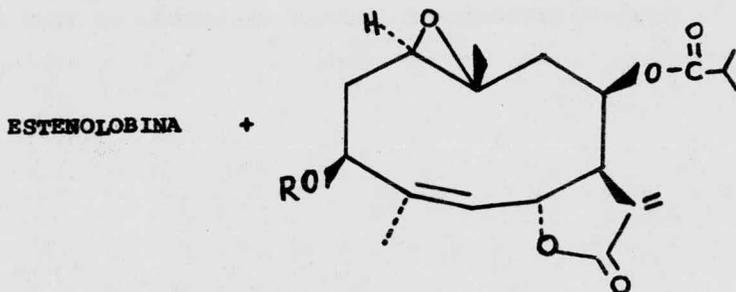
De la zona semidesértica de la república se ha estudiado a la Viguiera Stenoloba⁷ recolectada en el Km. 620 de la carretera México-Nuevo Laredo. En su estudio químico se encontraron dos diterpenos, uno con estructura básica de kaureno; llamado Estenolobina y al segundo no se le ha determinado su estructura.



DITERPENO NO IDENTIFICADO

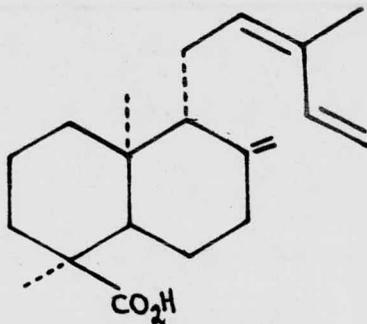
La misma Viguiera Stenoloba⁸ se recolectó en el Km. 700 de la carretera México-Nuevo Laredo en plena sierra de Arteaga, Coahuila. Este lugar es más húmedo que los alrededores y en su estudio químico se encontró Estenolobina y dos germacránolidas con lactona cerrada en C-6 y doble ligadura en C-4, C-5 cis. (heliangólidas como en la *buddleiaeformis* y la --

augustifolia)



R=H Desacetil viguiestenina
R=Ac Viguiestenina

Despues, se recolectó la Viguiera Stenoloba variedad chihuahuensis Butterwick en un lugar árido, en el Km 750 de la carretera México-Nuevo Laredo y se logró aislar ácido ózico que es un diterpeno con esqueleto base de labdano y que tiene un sistema diénico conjugado y un metileno exocíclico.

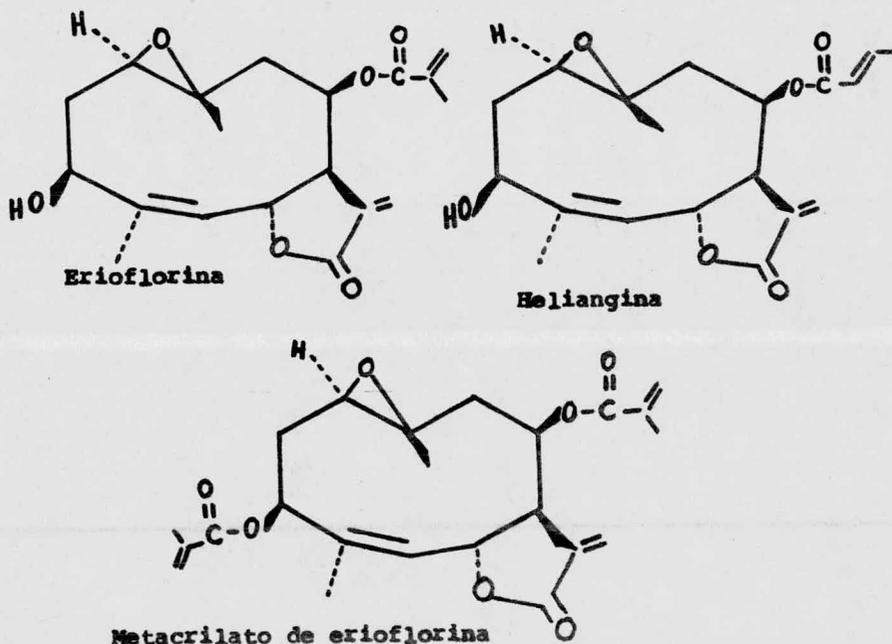


Una observación interesante es que en todas las especies de *Viguiera* a los que se les ha hecho estudio químico y que se han recolectado en lugares húmedos han producido germacránolidas con doble ligadura C-4, C-5 cis. (heliangólidas). Por otra parte, las plantas que se han recolectado en zonas áridas, en su estudio químico han proporcionado diterpenos. En la parte teórica se presenta la revisión de la estructura de la *Viguiestenina* y de la *desacetilviguiestenina*, así como el estudio químico de la variedad *chihuahuensis*.

PARTE TEORICA

Corrección en la estructura de la Viguiestena

En trabajos recientes se han aislado y determinado la estructura a la heliangina⁹, erioflorina¹⁰ y metacrilato de erioflorina¹¹.

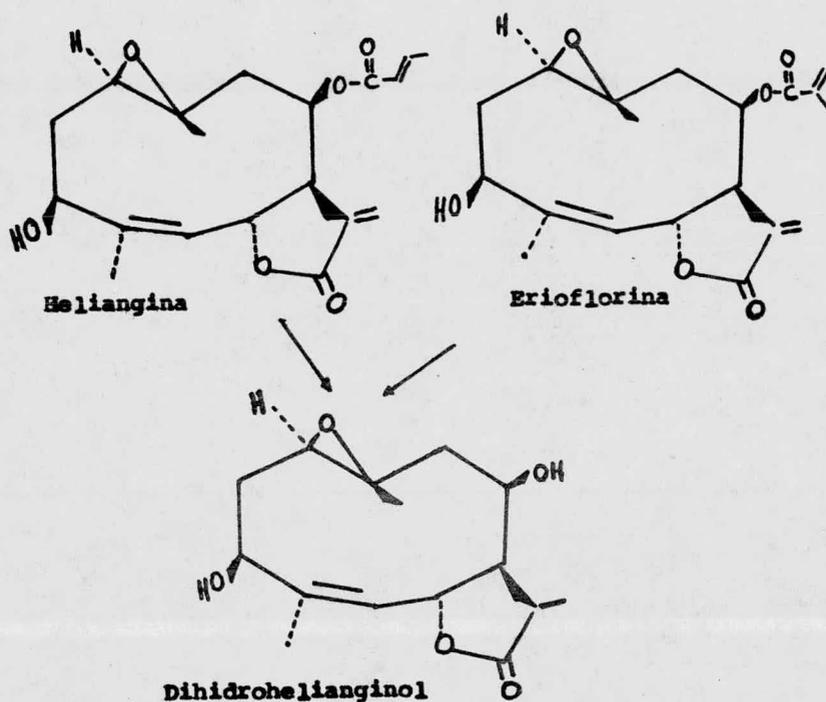


La estructura química de la heliangina se determinó por RMN en base al desplazamiento de las señales y de sus constantes de acoplamiento (J)

Compuesto	C ₁₁ -CH ₂	C ₄ -Me	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈ 4.28m
heliangina	5.7d (2.0) 6.3d (2.0)	1.9bs	5.3d (11)	6.5d (11)	-	
erioflorina	5.83d (2.0) 6.35d (2.0)	1.84d (0.5)	5.31bd	6.5dd (1,11)	-	-
metacrilato de erioflo- rina	5.72d (2.0) 6.2d (2.0)	1.9d (1.5)	6.2dd (1.5,11)	6.2dd (2,11)	2.9m	5.15m (4.5,2)

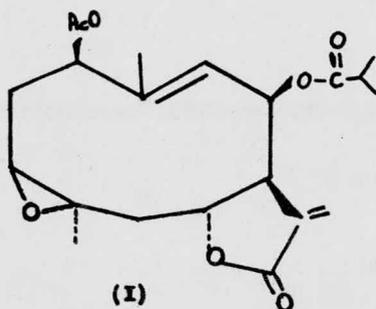
Además para comprobar la estructura de la heliangina, su derivado, el monocloroacetato de dihidroheliangina¹² se sometió a difracción de rayos-X.

Revisando los datos de resonancia para la heliangina y la erioflorina en la tabla anterior, se ve que la posición donde aparecen las señales y sus constantes de acoplamiento son muy similares e incluso se ha llegado a un derivado común, - el dihidrohelianginol. En consecuencia, estereoquímicamente la heliangina y la erioflorina son idénticas.



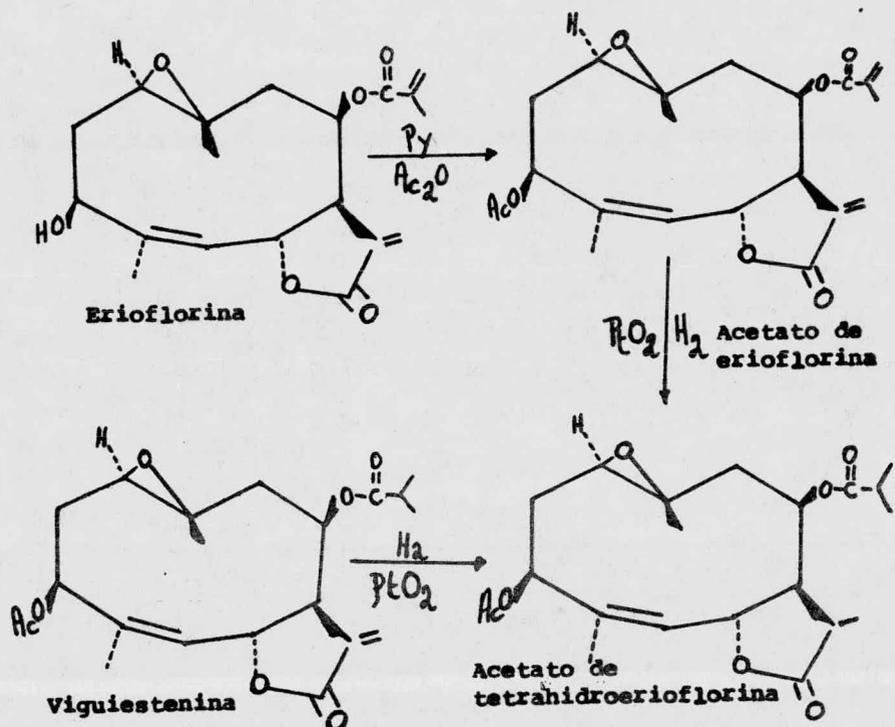
La deducción a que se llegó al hacer el estudio espectroscópico de la heliangina fue que la base de ester se desplaza más a campo alto que la base de lactona en RMN.

En principio, a la viguiestenina se le había asignado la estructura (I)⁸ en base al hecho de que la base de lactona - generalmente se desplaza más a campo alto que la base de ester.



Comparando las características de las señales en RMN. de la viguiestenina con las de la heliangina, se notó una enorme similitud, por lo que se pensó en la posibilidad de que la viguiestenina tuviera una distribución y estereoquímica de los grupos funcionales como los tiene la heliangina.

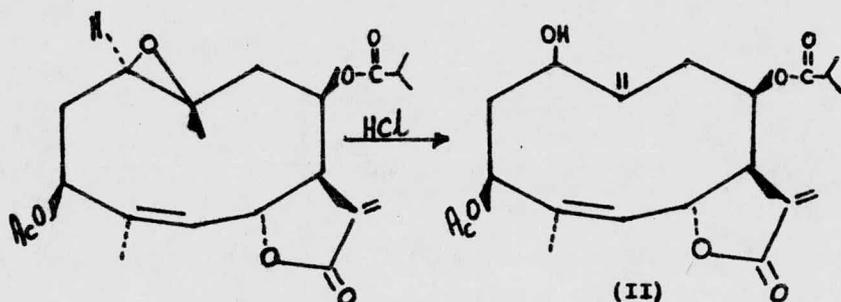
En un párrafo anterior se discutió el hecho de que la erioflorina se correlacionó químicamente con la heliangina, determinándose así la estereoquímica en todos los centros asimétricos de aquella. En nuestro laboratorio, entre otras sustancias se aisló la erioflorina de Viguiera Spherocephala emprendiéndose con esta sustancia una correlación química con la viguiestenina para lo cual se acetiló a la erioflorina (p.f.=210-8°C dec.) que correspondió con el reportado (210-12°C dec) y el acetato de erioflorina se hidrogenó para producir el acetato de tetrahydroerioflorina (p.f.=194-6°C).



Por otro lado, se hidrogenó la viguiestenina para llegar a un derivado común, ya que los espectros de infrarrojo 1 y 2 - de la dihidroviguiestenina y del acetato de tetrahydroerioflorina resultaron idénticos.

El epóxido de la viguiestenina se comporta como el de la erioflorina, ya que se abren en medio ácido, en el espectro de infrarrojo (espectro 3) se observa una banda a 3450 cm^{-1} - que corresponde al alcohol secundario; a 1730 cm^{-1} la banda -

correspondiente al ester; a 1770 cm^{-1} la señal para la lactona α, β -insaturada y a 1650 cm^{-1} la banda correspondiente a dobles ligaduras.

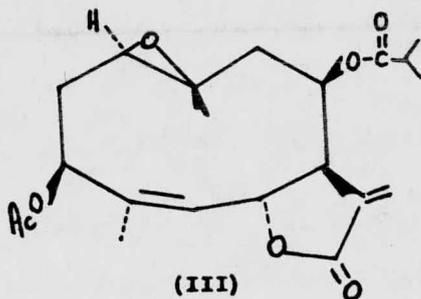


El derivado (II) hasta cierto punto es de importancia, ya que es un derivado no reportado en la literatura y que en algún momento pudiera servir para correlación química.

En el espectro de RMN de (II) (espectro 4) se observan cuatro metilos, dos de los cuales están centrados a 1.12 ppm $d(6H)J=7\text{ Hz}$; en 1.83 ppm está la señal del metilo vinílico y a 2.05 ppm la señal del metilo del acetato; en 4.05 ppm está la señal de la base del alcohol y aparece como una señal compleja debido a la interacción con los protones en C-2 e interacción con los protones del metileno que está en C-10; también aparecen dos señales complejas a 5.39 ppm y a 5.17 ppm --

que corresponden a los protones del metileno en C-10, que interactúan con la base del alcohol en C-1 y con los protones en C-9; y a 6.37ppm y 5.77ppm están las señales del metileno exocíclico conjugado con la lactona, y la multiplicidad de éstas señales se debe a la interacción con el protón en C-7; la señal para el protón base de lactona aparece como dos señales anchas centradas a 6.02ppm ya que interactúan con los protones en C-5 y en C-7; los protones en C-3 y C-8 deben estar en la señal compleja que se observa a 5.3ppm.

De acuerdo con la correlación química entre la erioflorina y la viguiestenina comprobada por espectroscopia en el infrarrojo, la viguiestenina tiene la estructura (III) que corresponde a una heliangólida como las demás lactonas aisladas de otras plantas del género Viguiera



Estudio de la *Viguiera stenoloba* var. *chihuahuensis*

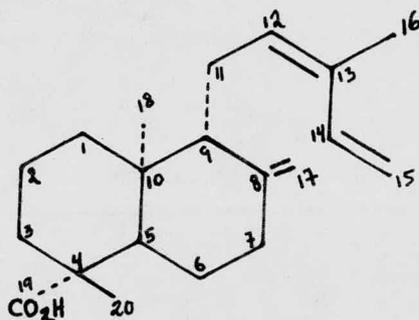
Al efectuar el estudio químico de la *Viguiera stenoloba* -- var. *chihuahuensis*, se encontró un diterpeno cuyos datos espectroscópicos corresponden al ácido ózico¹³; lo sobresaliente en este caso es que éste ácido (aislado y determinada su estructura química en la universidad de Ibadan, Ibadan, Nigeria) se aisló de *Daniellia Ogea* que pertenece a la familia de las leguminosas, aislandose ahora de una planta de la familia de las compuestas. No fue posible obtener una muestra auténtica del ácido ózico, por lo que describimos y comparamos las propiedades químicas y espectroscópicas del ácido aislado de la *Viguiera*.

En el espectro de infrarrojo (espectro 5) se observa una señal aguda e intensa a 1700cm^{-1} que corresponde a un carbonilo; a 1650cm^{-1} la señal debida a dobles ligaduras; a 900cm^{-1} la señal que corresponde a doble ligadura exocíclica.

En el espectro de ultravioleta (espectro 6) se observa una $\lambda_{\text{max.}} = 235\text{nm}$.

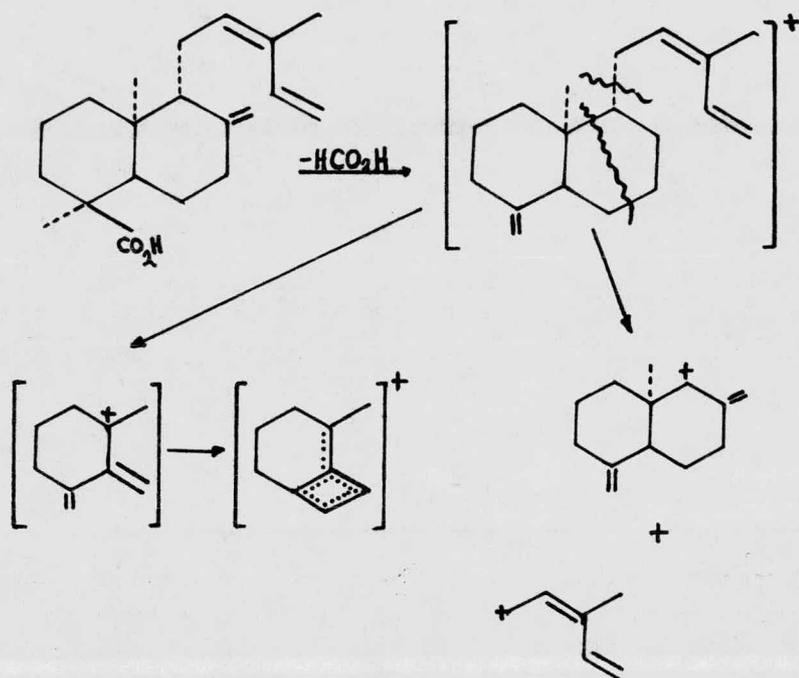
En el espectro de RMN (espectro 7) se pueden ver señales para tres metilos; un metilo angular, metilo en C-4 y metilo vinílico a 0.75ppm, 1.17ppm y 1.75ppm respectivamente; tam--

Bien se pueden observar señales para tres protones vinílicos, el que está en C-14 presenta un doblete de dobletes centrado a 6.83ppm ($J=11\text{Hz cis}$), ($J=18\text{Hz trans}$); entre 5 y 5.5ppm aparecen las señales que corresponden a los protones en C-15 y el de C-12; a 4.87ppm y a 4.55ppm aparecen las señales para el metileno exocíclico.



En el espectro de masas (espectro 7) se observan picos a m/e 302, 256, 175, 121 y 81 correspondientes al ión molecular y a los fragmentos iónicos (ya descritos en la literatura)¹³ a, b, c y d respectivamente, que se atribuyen a la fragmentación del ácido ózico y que enseguida se ilustra.

Todos los datos espectroscópicos pueden corresponder al ácido ózico o a su enantiómero el ácido comúnic¹⁴, el dato que fue definitivo para identificar nuestra sustancia como ácido ózico fue el valor y el signo de la desviación óptica.



$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{25^\circ} = -54^\circ$$

Para ácido de vigiera

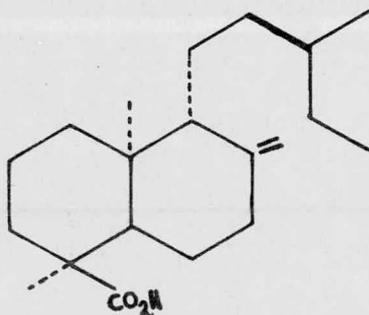
$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{25^\circ} = -47^\circ$$

Para ácido ózico

La hidrogenación con PtO_2 produce un derivado tetrahidrogenado, en el espectro de infrarrojo (espectro 8) todavía se puede apreciar la banda a 1650cm^{-1} que corresponde a una doble ligadura y a 1700cm^{-1} la banda para carbonilo.

En el espectro de RMN (espectro 9) se observan dos singuletes anchos, característicos para doble ligadura exocíclica a 4.85ppm y 4.56ppm y se observa un pico a 0.73ppm debido a metilo angular y a 1.12ppm el pico para el metilo en C-4.

De acuerdo con estos datos tenemos:



Que es un derivado no reportado en la literatura.

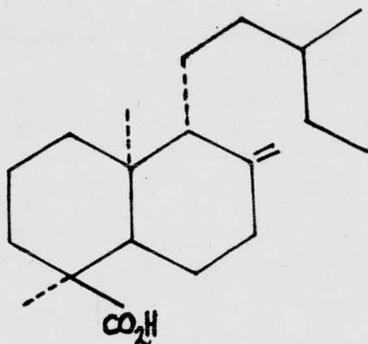
PARTE EXPERIMENTAL

La *Viguiera stenoloba* variedad *chihuahuensis* (compositae) se recolectó en Ramos Arizpe, Coahuila. En agosto de 1975, - se extrajeron 4970 gr. con cloroformo a reflujo durante 5 - horas; se concentró a sequedad, quedando un residuo que pesó 89 gr., se montó la columna en sílice en la forma usual, --- usándose 20 gr de sílice por gramo de extracto. La columna - se empezó a eluir con benceno 100% aumentandose gradualmente la polaridad con acetato de etilo hasta llegar a 100% de éste y se procedió a lavar la columna con acetona-metanol (95-5%).

En las fracciones eluidas con benceno cristalizó una substancia con p.f.=140-2 °C, con una ν_{max} a 1700cm^{-1} (carbonilo); -- 1650cm^{-1} (doble ligadura); 910cm^{-1} (doble ligadura exocíclica).

HIDROGENACION DE ACIDO OZICO

Se colocaron en un matraz de hidrogenación 100mg de ácido ózico con 20mg de PtO_2 5% y 15 ml de metanol y se sometió a - hidrogenación hasta que ya no absorbió más hidrógeno, se filtró sobre celita para eliminar el catalizador y se evaporó a sequedad, se cristalizó con eter isopropílico. p.f.=137-9°C. 1650cm^{-1} , doble ligadura; 1700cm^{-1} banda para carbonilo.



HIDROGENACION DE VIGUIESTENINA

Se colocaron en un matraz de hidrogenación 500mg de viguiestenina con 100mg de PtO_2 y 50 ml de metanol, se pusieron a hidrogenar a temperatura y presión ordinaria, se retiró el matraz de hidrogenación cuando se notó que ya no absorbía más de 95 ml de H_2 , se filtró sobre celita para eliminar el catalizador y se cristalizó con eter isopropílico, se recristalizó con acetona-eter isopropílico a una sola mancha. p.f.=210-14°C; 388 mg, ν_{max} 1716 cm^{-1} , ester; 1746 cm^{-1} lactona α,β -insaturada; 1660 cm^{-1} , doble enlace; 1410-1425 cm^{-1} gem dimetilo.

ACETILACION DE ERIOFLORINA

Se pusieron a reaccionar 46.5 mg de erioflorina con un ml.

de piridina y un ml. de anhídrido acético a temperatura y presión ordinaria durante 21 horas, después se le agregó agua, y después de un tiempo se extrajo con cloroformo 3 veces y la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl al 20%, solución saturada de NaHCO_3 y agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó con éter isopropílico y se recrystalizó con acetona-éter isopropílico. - p.f.=210-18°C; 24.1 mg.

HIDROGENACION DEL ACETATO DE ERIOFLORINA

Se pusieron a hidrogenar 24.1 mg de acetato de erioflorina - con 4.82 mg de PtO_2 y 10 ml de metanol durante 15 horas a temperatura y presión ordinaria, después se filtró sobre celita - para eliminar el catalizador y se evaporó a sequedad, el residuo se cristalizó con éter isopropílico y se recrystalizó con acetona-éter isopropílico. p.f.=194-6°C; $\nu_{\text{max.}}$ 1770 cm^{-1} y 1730 cm^{-1} para lactona α, β -insaturada y éster respectivamente.

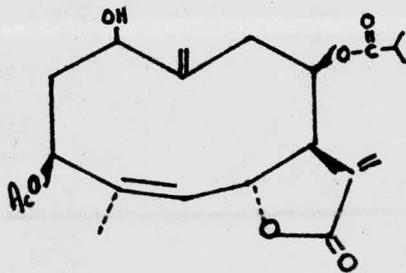
APERTURA DE EPOXIDO DE VIGUIESTENINA

Una solución de 150 mg de viguiestenina en una mezcla de 15 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de HCl conc. se dejaron reaccionar a temperatura y presión ordinaria durante una hora, después

se le agregó Na_2CO_3 al 20% hasta $\text{pH}=7$, se eliminó el T.H.F. - al vacío y la parte orgánica se extrajo con cloroformo 3 veces. Se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a sequedad quedando un residuo amarillo-café que cristalizó con éter isopropílico; 48 mg; p.f.= $142-4^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7$	calc.	C:64.27	enc.	C:64.25
		H: 7.19		H: 7.17

Bandas en I.R. 3450 cm^{-1} ; 1770 cm^{-1} y 1660 cm^{-1}



Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Para las cromatografías en columna se utilizó sílica-gel 60 Merck (30-70 mesh ASTM), para las de placa fina, cromatoplasas Merck de sílice F-254 de 10 por 5 cm.

Los espectros de RMN. fueron determinados por el Dr Eduardo Díaz, Quím. Efren Rojas e Ing. Quím. Raymundo Saucedo, en un espectrómetro Varian A-60 en solución de deuterocloroformo --- usando como referencia tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos están expresados en ppm.

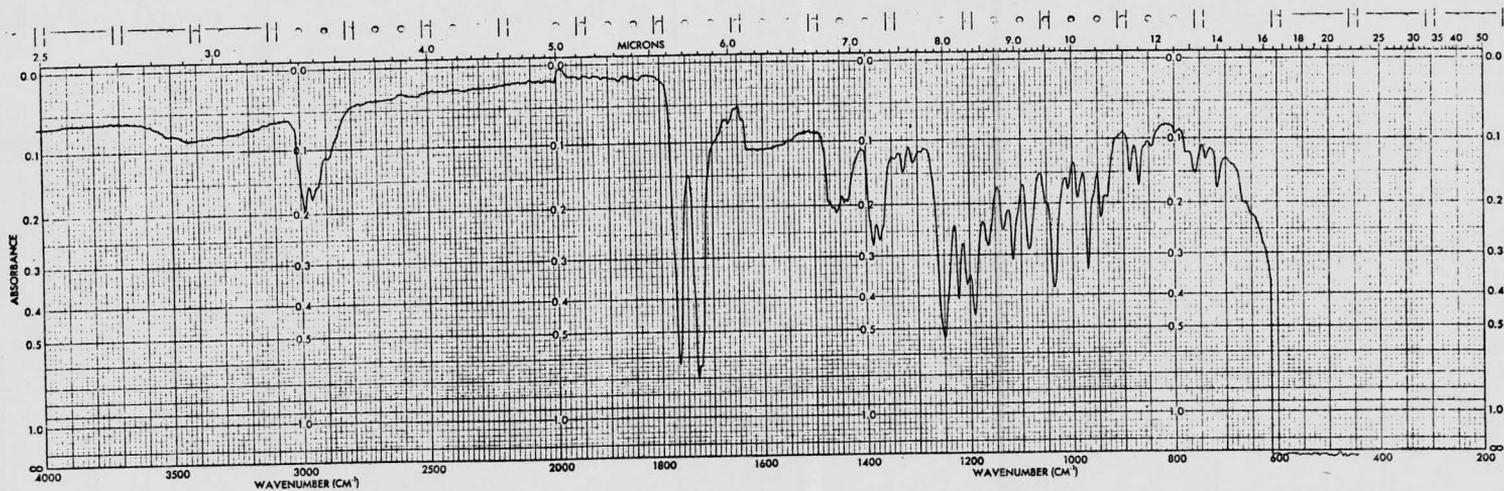
Los espectros de masas fueron determinados por el Dr Eduardo Cortes y el M en C. Rene Miranda en un espectrómetro de masas Hitachi Perkin Elmer RMU 6D.

Los espectros de IR. fueron corridos en cloroformo y en pastilla de KBr por el Quím. Noe Rosas, en un espectrofotómetro - Perkin-Elmer modelo 337 y están expresados en cm^{-1} .

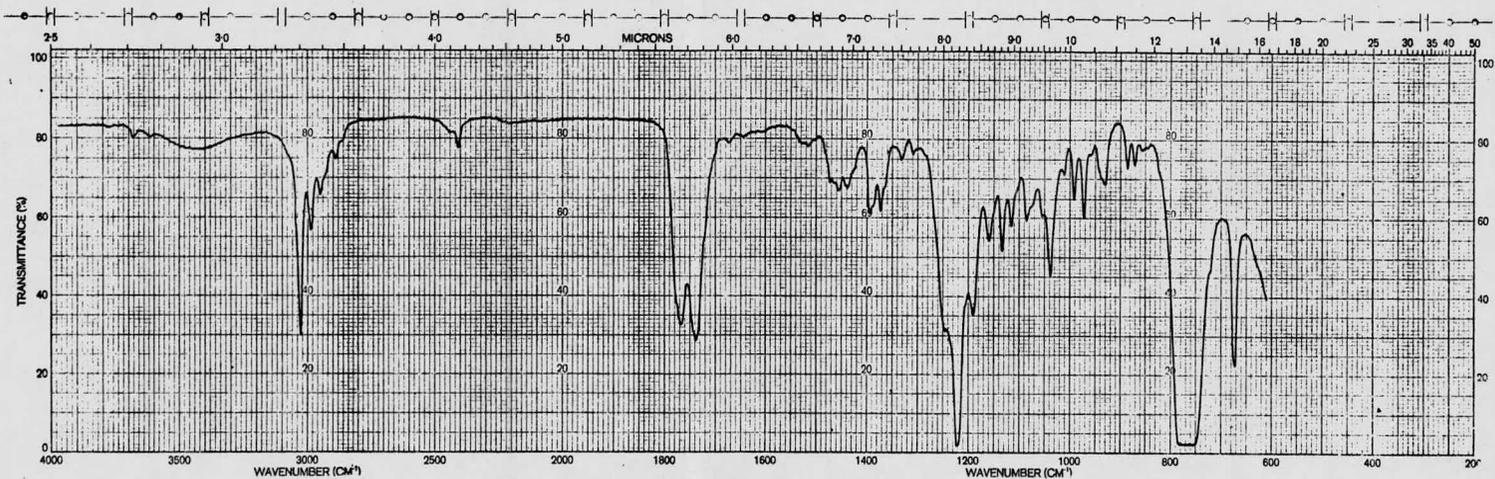
Los espectros de UV. también los determinó el Quím. Noe Rosas, usando como disolvente etanol al 90% en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 202.

- 1.- Kuzicka, L. History of the Isoprene Rule., Proc. Chem. Soc., 341-60 (1959).
- 2.- Kupchan, M.S., Trans. N.Y. Acad. Sci., 32, 85 (1970).
- 3.- Kupchan, M.S. et al, Science., 168, 376 (1970).
- 4.- Romo de Vivar, A. Phytochem. in press.
- 5.- Rogers, D., Moss, G.P. and Neidle, S., J.C.S. Chem. Commun., 142(1972).
- 6.- Guerrero, C., Santana, M. y Romo, J., Rev. Latinoamer. Quím., 7, 1, 41-2 (1976).
- 7.- Cuevas, A.L. et al., Rev. Latinoamer. Quím., 3, 22-7 (1972).
- 8.- Guerrero, C. et al. Rev. Latinoamer. Quím., 4, 118-26 (1973).
- 9.- Morimoto, H., Sanno, Y. and Oshio, H., Tetrahedron. 22, 3173-9 (1966).
- 10.- Torrance, J.S., Geissman, A.T. and Chedekel, R.M. Phytochem., 8, 2381-92(1969).
- 11.- Gnecco, S., Poyser, P.J., Silva, M., Sammes, G.P. and Tyler, W.T., Phytochem., 12, 2469-77 (1973).
- 12.- Nishikawa, M., Kamiya, K., Takabatake, A., Oshio, H., Tomiie, Y and Nitta, I., Tetrahedron., 22, 3601-6 (1966).

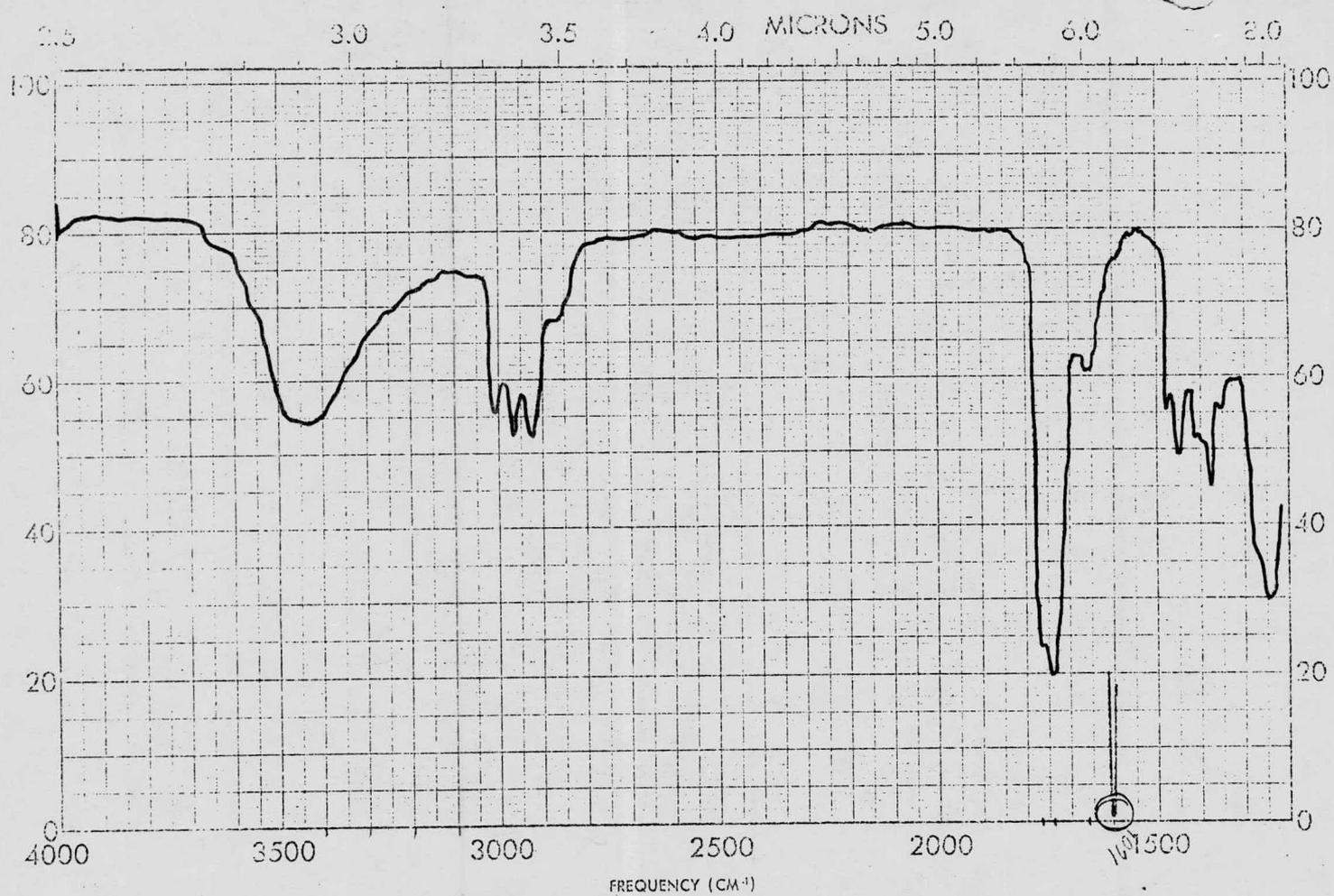
- 13.- Bevan, L.W.C., Ekong, U.E.D. and Okogun, I.J., J. Chem. Soc. (C), 1063-6(1968).
- 14.- Bevan, L.W.C., Ekong, U.E.D. and Okogun, I., J. Chem.-- Commun., 2, 44-5(1966).



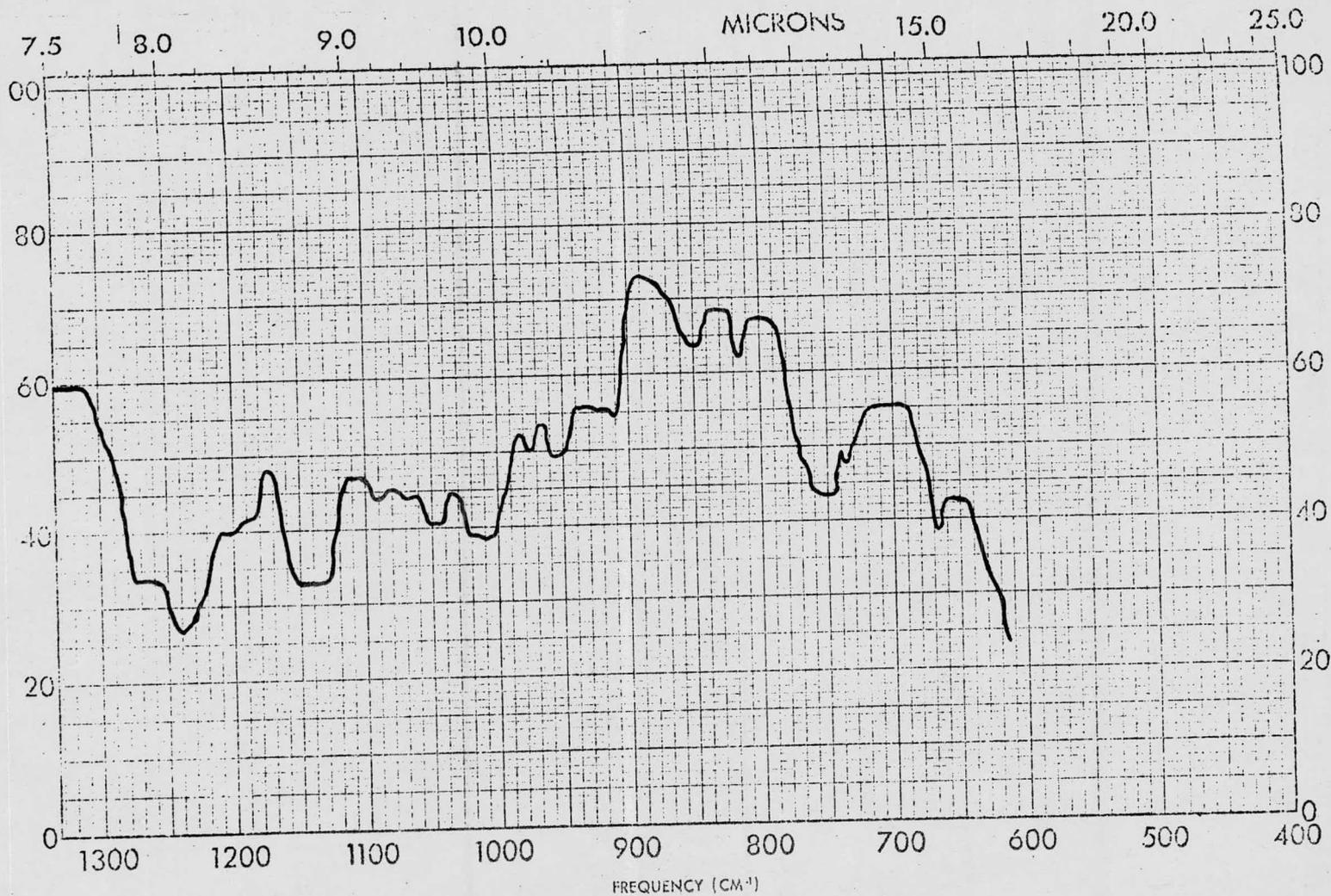
espectro 1

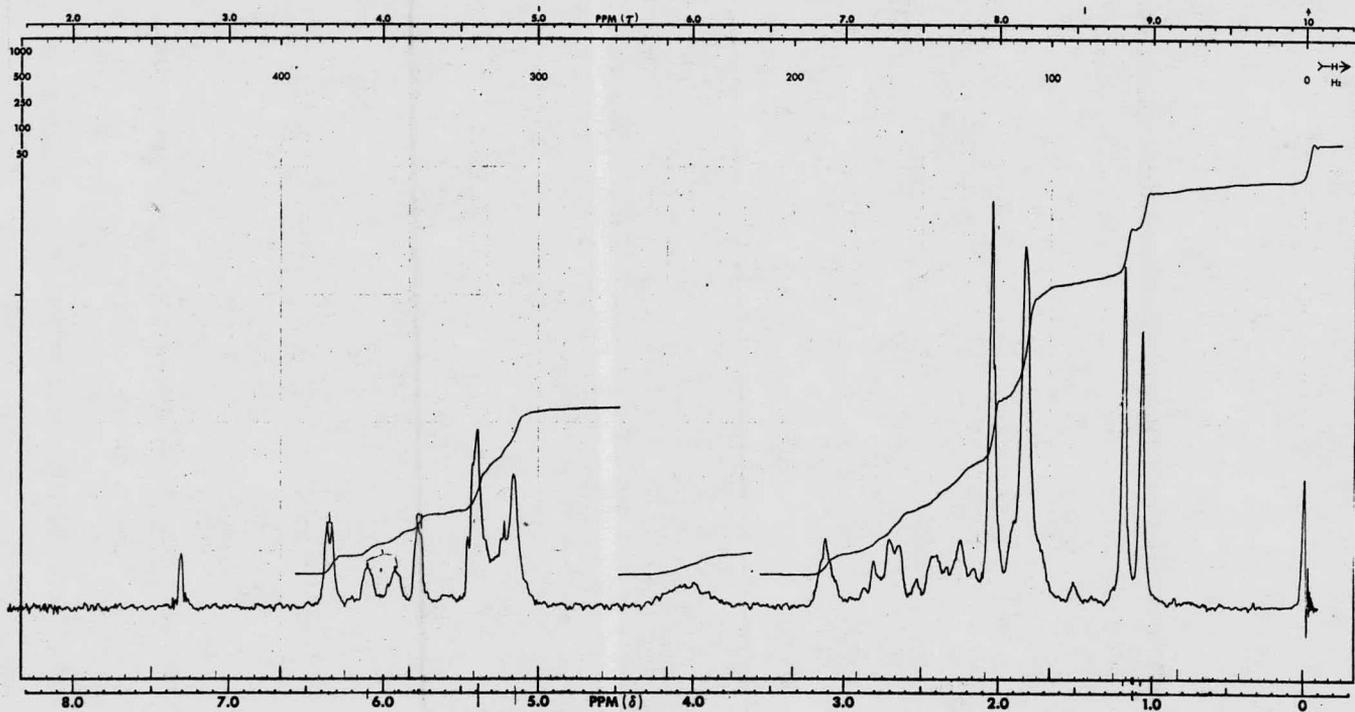


espectro 2

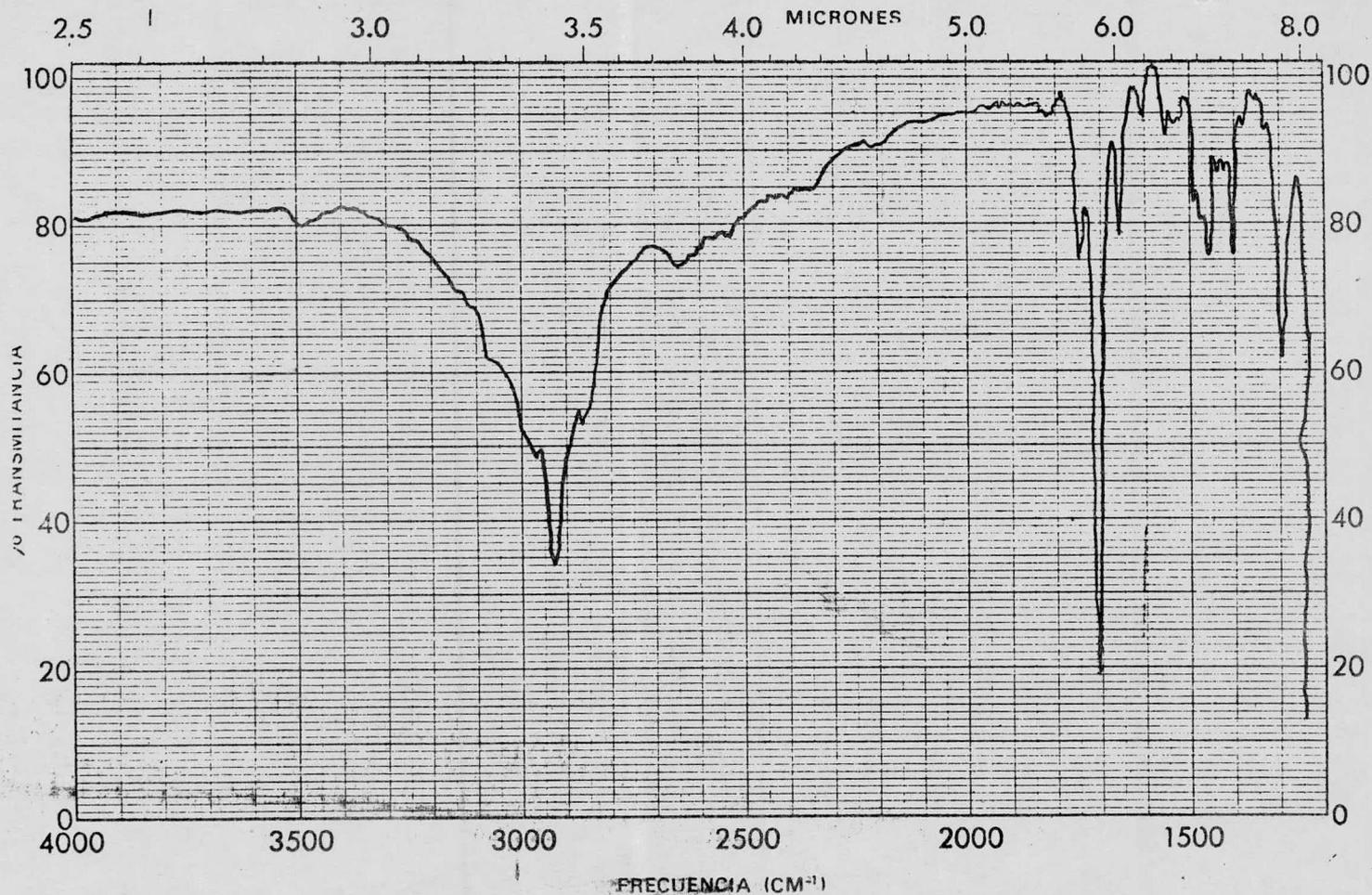


espectro 3

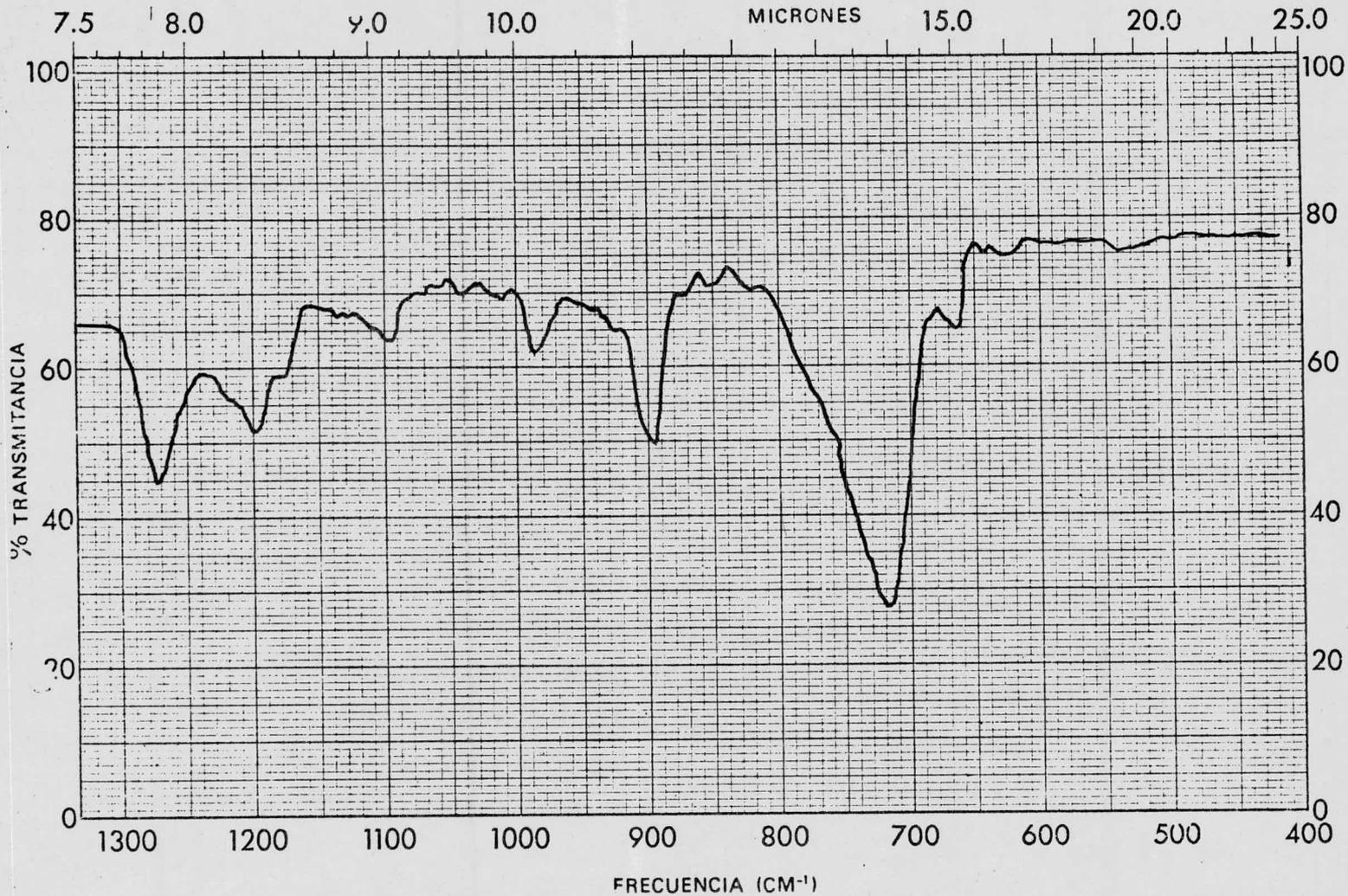


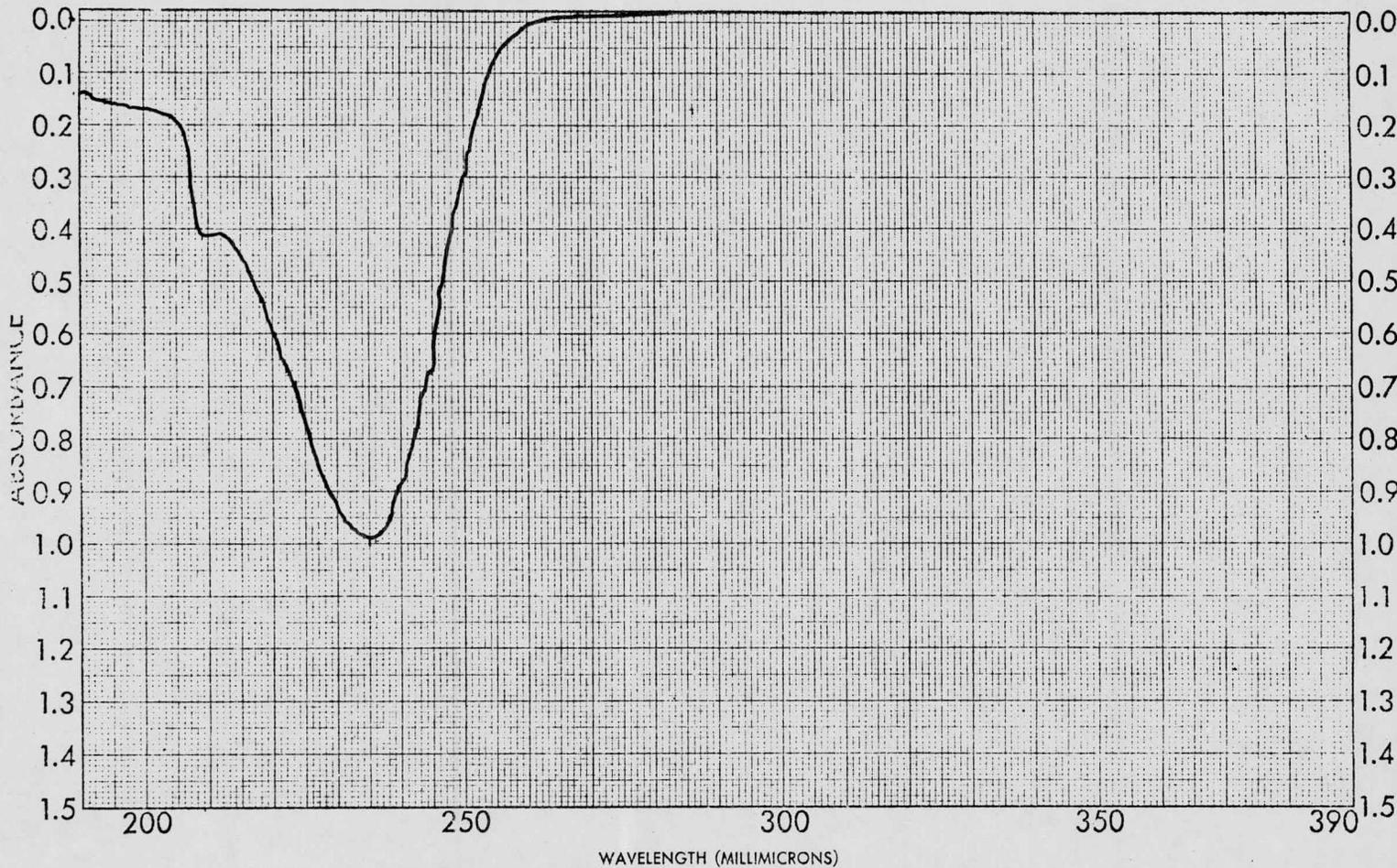


espectro 4

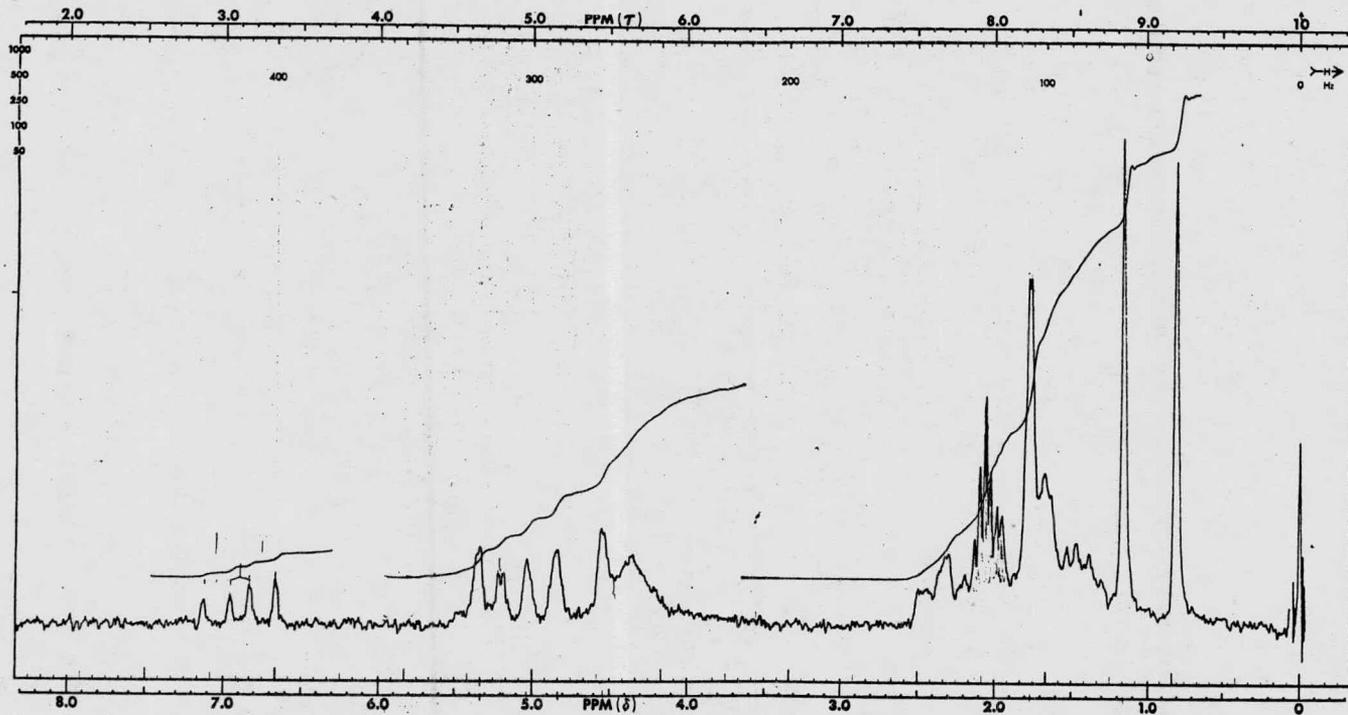


espectro 5





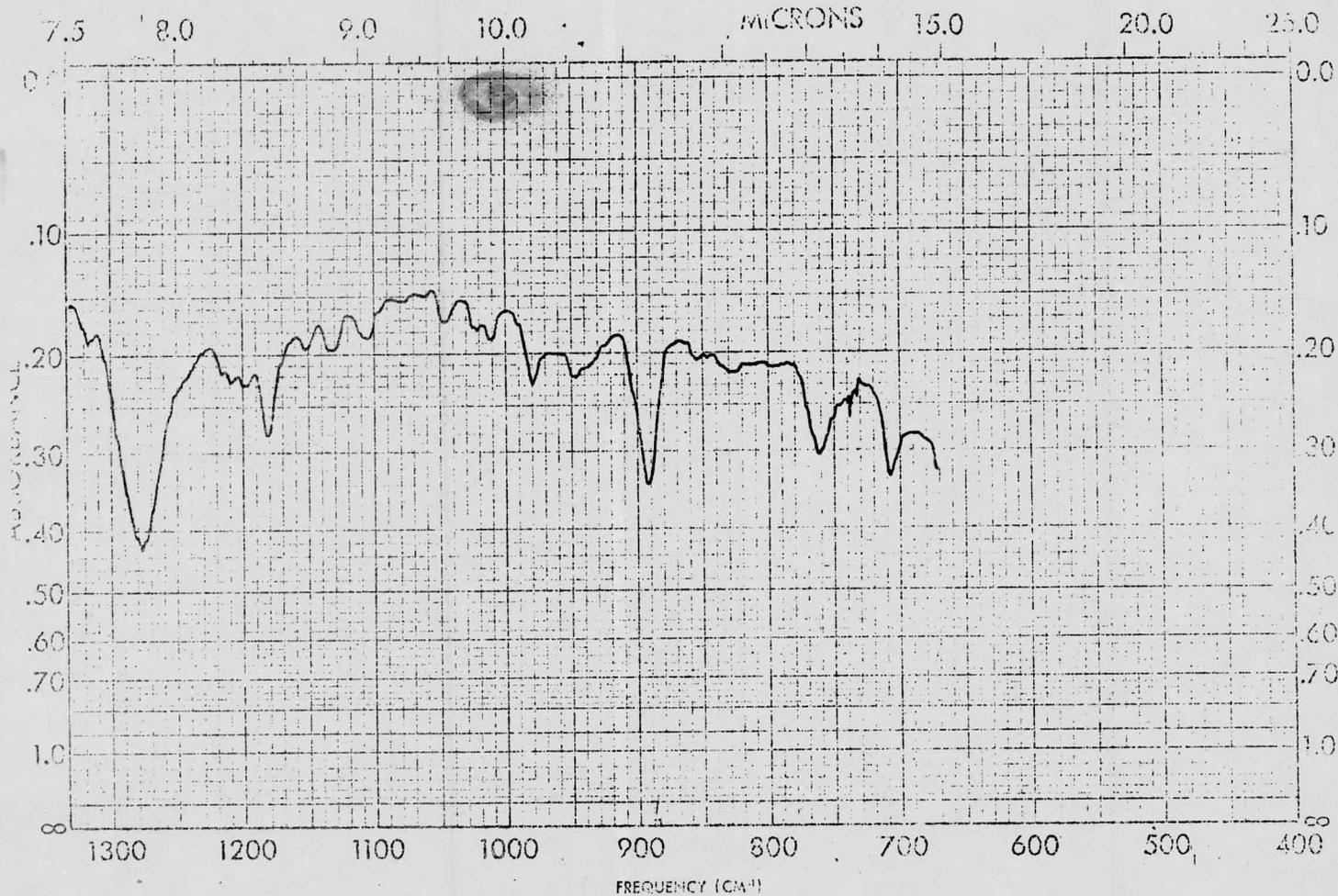
espectro 6

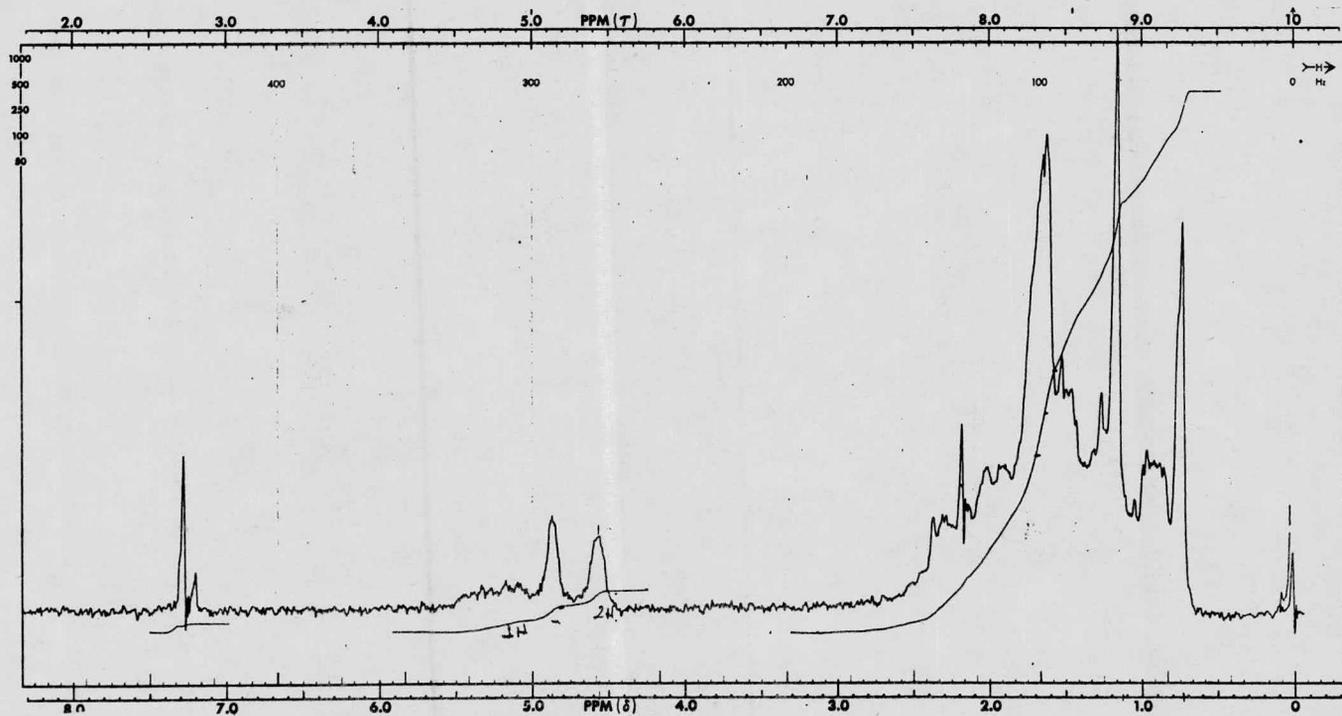


espectro 7



espectro 8





espectro 9