

CIS Y TRANS -ISOSILVATICINAS DOS ISOACETOGENINAS DE LAS SEMILLAS DE ROLLINIA MEMBRANACEA

*Jairo Sáez, *Hilmer Granados, **Carlos Correa

RESUMEN

Una mezcla de dos acetogeninas bistetrahidrofuránicas no adyacentes de tipo cetolactona: 2,4-cis-isosilvaticina **1** y 2,4-trans-isosilvaticina **2**, se aislaron de las semillas de *Rollinia membranacea* (Annonaceae). Las estructuras se elucidaron basados en los datos de IR, ¹H, ¹³C-RMN y masas de los compuestos naturales y de sus derivados.

ABSTRACT

A mixture of two non adjacent bistetrahydrofuran ketolactone: 2,4-cis-isosilvaticine **1** and 2,4-trans-isosilvaticine **2**, were isolated from the seeds of *Rollinia membranacea* (Annonaceae). The structures were elucidated on the basis of IR, ¹H, ¹³C-RMN, and MS data of the natural compounds and their derivatives.

PALABRAS CLAVES:

- * *Rollinia membranacea*
- * Annonaceae
- * Isoacetogeninas
- * Isosilvaticina.

KEYWORDS:

- * *Rollinia membranacea*
- * Annonaceae
- * Isoacetogenins
- * Isosilvaticine.

INTRODUCCIÓN

Publicaciones anteriores sobre los trabajos realizados en la corteza de *Rollinia membranacea* (Annonaceae), se reporta el aislamiento de una serie de alcaloides de tipo isoquinolinico: reticulina, juzifina, liriodenina, anonaina, asimilobina, aristolactamas B y C, pallidina (1). Los estudios previos hechos sobre las raíces demostraron la presencia de acetogeninas bistetrahidrofuránicas adyacentes: rolliniastatinas 1 y 2, (2). A partir de las semillas se han aislado y publicado los lignanos magnolina y membrina, además acetogeninas epoxidadas como la tripoxirollina, diepomuricaninas A y B, dieporeticaninas 1 y 2, diepoxirollina; acetogeninas bistetrahidrofuránicas como la rioclarina, rolliniastatinas 1 y 2, rollinona, escuamocina, silvaticina y recientemente la rollimembrina (3,4,5).

Este trabajo presenta el aislamiento y la elucidación estructural de la mezcla de los

* Grupo Química de Plantas Colombianas, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia, A.A 1226 Medellín.

** Universidad EAFIT, A.A 3300, Medellín, Colombia.

isómeros *cis*-isilvaticina **1** y *trans*-isilvaticina **2** de las semillas de *Rollinia membranacea* (véase figura 1).

PARTE EXPERIMENTAL

Material vegetal

La planta fue colectada en el cañón de Río Claro, municipio de San Luis departamento de Antioquia. Un ejemplar se encuentra en el herbario Gabriel Gutiérrez Villegas de la Universidad Nacional de Medellín bajo el número 24140.

Extracción y purificación de las acetogeninas

Las semillas secas y molidas (1900 g) se extraen con metanol en soxhlet. El extracto metanólico presentó una importante toxicidad en larvas de *Artemia salina* y se fraccionó por partición líquido - líquido primero con *n*-hexano y luego con una mezcla de diclorometano - agua. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dejando un residuo de 144,5g.

La purificación de las acetogeninas se lleva a cabo por cromatografía flash (silica gel Merck 9385), seguida por fraccionamientos cromatográficos sucesivos en columna normal.

Cis-isilvaticina **1** y *trans*-isilvaticina **2**

UV λ_{\max} MeOH): 204, IR ν_{\max} cm^{-1} : 3440, 2900, 2840, 1765.

EM m/z 379(100), 361, 348, 309, 295, 280, 267, 249, 141 (véase figura 3).

RMN ^1H y RMN ^{13}C , 200 MHz, δ : Véase tabla 1 y figura 2

La mezcla de estereoisómeros de isilvaticina **1** y **2** se acetiló con anhídrido acético en piridina generando el derivado triacetilado **1a**.

16, 19, 24 - Triacetil-Isosilvaticina **1a**

UV λ_{\max} MeOH): 204, IR ν_{\max} cm^{-1} : 2900, 1765, 1740, 1715.

EM m/z 704, 644, 566, 491, 361, 348, 309(100), 295, 280, 267, 249, 141.

RMN ^1H y RMN ^{13}C , 200 MHz, δ : 0,87 (t, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,62 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 3,87 (m, 3H); 4,35 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,90 (m, 2H).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La mezcla de estereoisómeros purificada por cromatografía en columna, presenta en su espectro IR absorciones fuertes a 1765 cm^{-1} atribuida a un grupo carbonilo de γ -lactona saturada, así como también bandas de una molécula alifática polialcohólica a 3440 y 2840 cm^{-1} . La ausencia de coloración con el reactivo de Kedde, específico para γ -lactona α,β -insaturada y la débil absorción en el ultravioleta para este compuesto, confirman la presencia de un fragmento γ -lactona saturado.

Los espectros de masas tanto en ionización química SMICNH₃ (m/z 656 [M+NH₃]⁺ como SMFAB obtenido después de adicionar LiCl a la matriz (*m*-NBA, m/z 645 [M+Li]⁺), permitieron establecer el peso molecular de 638 para la fórmula bruta de C₃₇H₅₆O₉. La obtención del derivado triacetilado **1a**, sugiere la presencia de tres grupos hidroxilos.

El examen de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C muestra que se trata de una acetogenina de tipo bistetrahidrofuránica no adyacente (7). Un sistema 2-acetonil butirolactona saturado se hace evidente por la presencia de un singlete a 2.12 ppm característico del metilo de un grupo propanona, además siete protones geminales con funciones oxigenadas están incluidos en dos multipletes a δ 3.42 y δ 3.85 que son característicos de un sistema bistetrahidrofuránico no adyacente trihidroxilado (7) (véase figura 1).

El espectro de RMN ^{13}C presenta dos zonas de resonancias fundamentales: una entre 79-82 ppm de carbonos metínicos furánicos y la otra alrededor de 72-74 ppm para carbonos metínicos alcohólicos. Es de destacar también una señal a 205.42 ppm para el grupo carbonilo de cetona alifática (véase tabla 1).

Las señales de los protones 2, 3, 4 y 35 así como de los carbonos 1, 2, 4 y 35 aparecen dobles en los espectros respectivos; esto indica que existen dos diastereoisómeros a nivel de los centros asimétricos en C-2 y C-4 (8) (véase figura 2).

La tabla 1 presenta todas las asignaciones de las señales de los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C para los estereoisómeros cis y trans asignadas por comparación con los estereoisómeros de síntesis de tipo 2-acetonil-4- γ -butirolactona (9).

La ubicación sobre la cadena alifática de los ciclos tetrahidrofuránicos se determinó mediante el análisis detallado de los espectros de masas. Los fragmentos m/z 379 ($397-\text{H}_2\text{O}$), y m/z 283 del derivado acetilado, sugieren la presencia de un grupo hidroxilo adyacente a un ciclo

tetrahidrofurano de tipo bullatacinona (7) y en la silvaticina 3 (6) (véase figura 1). asignación esta que es confirmada por los fragmentos m/z 339 y 309. La figura 3 presenta los principales fragmentos del compuesto 1.

Los valores de RMN ^{13}C de las isosilvaticinas 1 y 2 a nivel de los centros quirales C-12, C-15, C-16, C-20, C-23 y C-24 son similares a los de la silvaticina 3 (6,7) cuya configuración relativa es *trans/treo/treo/cis/eritra* y sus derivados acetilados resuenan de manera idéntica a δ 2.05 y δ 2.09; por lo que se postula para las isosilvaticinas 1 y 2 la misma configuración relativa C15/C16 *treo*, C19/C20 *treo* C20/C23 *cis* y C23/C24 *eritra*.

Se ha postulado que las isoacetogeninas se forman como artefactos durante el proceso de purificación de las acetogeninas por tranlactonización en medio básico, pero también puede ocurrir en la planta a nivel enzimático (10,11,12). La mezcla de las isosilvaticinas 1 y 2 había sido obtenida hasta ahora solo por hemisíntesis (13).

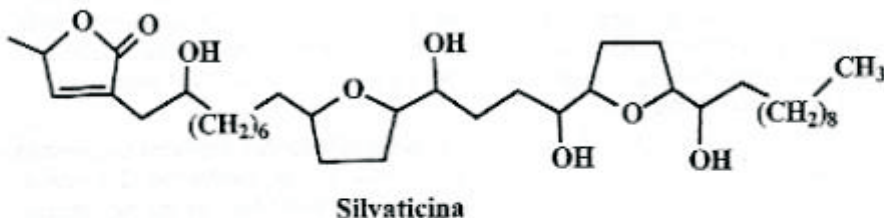
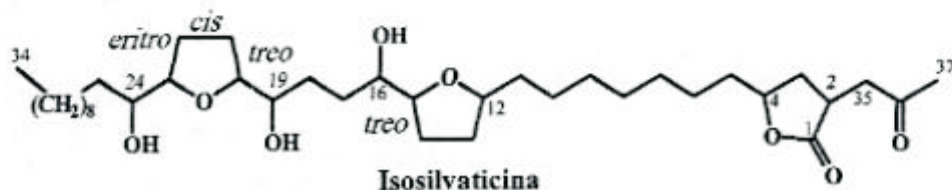
AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la ayuda financiera otorgada por el programa BID-Colciencias-Universidad de Antioquia.

Fecha de Recepción: 6 - 10 - 98

Fecha de aceptación: 18- 11 - 98

Figura 1:
Estructuras de la Silvaticina 3 e Isosilvaticinas 1 y 2 de *R. membranacea*.



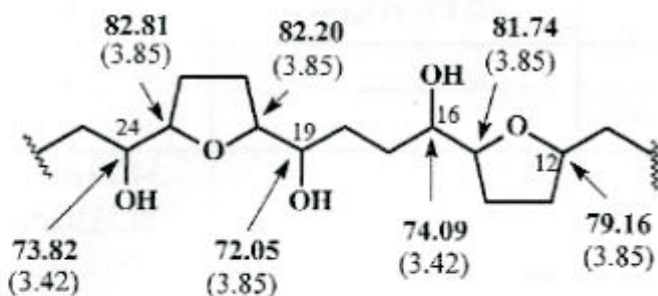
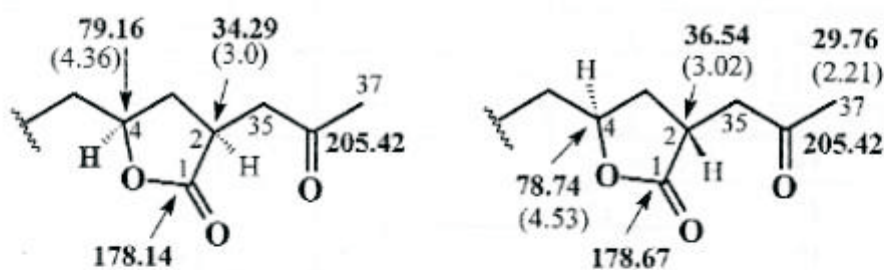
Jairo Sáez, Hillmer Gramados, Carlos Correa

CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION
DE MEDICAMENTOS, PRODUCTOS NATURALES
Y ALIMENTOS DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

(CIDUA)

Ofrece información actualizada, científica y especializada
sobre medicamentos, productos naturales y alimentos,
a los profesionales o entidades que forman parte del área
de la salud y a todas las personas interesadas.

INFORMES: 210 54 55

Figura 2: Principales asignaciones de RMN-¹H y RMN-¹³C (δ ppm)Fragmento Bis-TIIF no Adyacente para 1 y 2

Fragmentos de las Cis y Trans metil lactonas

Figura 3: Principales Fragmentos de las Isosilvaticinas 1 y 2

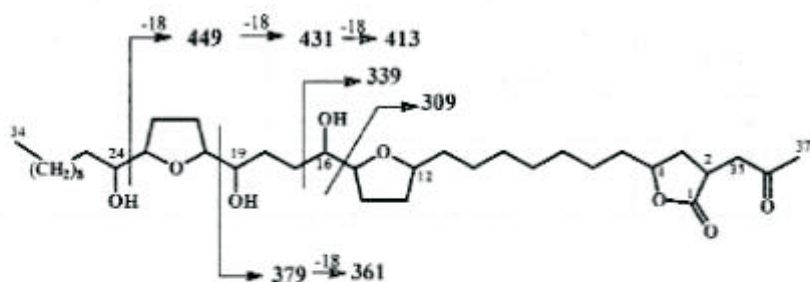


TABLA 1:
Datos de RMN-¹H y RMN-¹³C de las isosilvaticinas 1 y 2

Carbon	RMN- ¹ H (ppm)	RMN- ¹³ C (ppm)
1	—	178.14cis 178.67 trans
2	3.0 cis 3.02 trans	34.29 cis 36.54 trans
3		35.39
4	4.36 cis 4.53 trans	79.16 cis 78.74 trans
5		33.05
12	3.85	79.16
11-13-14-17	1.25 - 1.95	
18-21-22-25-23	1.25 - 1.95	
15	3.85	81.74
16	3.42	74.09
19	3.85	72.05
20	3.85	82.20
23	3.85	82.81
24	3.42	73.82
34	0.88	13.93
35a	2.73 cis 2.70 trans	44.02 cis
35b	3.06 cis 3.09 trans	43.57 trans
36		205.42
37	2.21	29.76

BIBLIOGRAFÍA

1. SAEZ Jairo, RODRIGUEZ Licenia, MARTINEZ Alejandro, (1993) *Química Actualidad y Futuro*, 2: 90.
2. SAEZ Jairo, GRANADOS Hillmer, CARDONA Wilson, (1993) *Química Actualidad y Futuro*, 2: 106.
3. SAEZ Jairo, SAPHAZ Sevser, VILLAESCUSA Lucinda, HOCQUEMILLER Reynald, CAVÉ André, CORTES Diego, (1993) *Journal of Natural Product*, 56: 351.
4. SAEZ Jairo, SAPHAZ Sevser, HOCQUEMILLER Reynald, CAVÉ André, CORTES Diego, (1993) *Natural Product Letters*, 2: 301.
5. GONZALEZ C., TORMO J., BERMEJO A., ZAFRA-POLO M.C., ESTORNELLE E., CORTES D., (1997) *Bioorg. Med. Letters*, 7: 1113.
6. FANG X-P, RIESER M.J., GU Z.M., ZHAO G.X., McLAUGHLIN J.L. (1993) *Phytochem. Analysis*, 4: 27.
7. MICOLAJCZAK, K.J., MADRIGAL R.V., RUPPRECHT J.K., HUI Y.H., LUI Y.M., SMITH D.L., McLAUGHLIN J.L., (1993) *Experientia* 46: 324.
8. CORTES Diego, FIGADERE Bruno, CAVÉ André, (1993) *Phytochemistry* 32: 1467.
9. FANG X-P, RIESER M.J., GU Z.M., MIESBAUER L.R., McLAUGHLIN J.L., (1993) *Tetrahedron* 49: 747.
10. HOYE T.R., HANSON P.R., (1991) *J. Org. Chem.*, 56: 5092.
11. DURET P., LAURENSA, HOCQUEMILLER R., CORTES D., CAVÉ A., (1994) *Heterocycles*, 39:741
12. WOO M.H., CHO K., ZHAN Y., GU M., McLAUGHLIN Jerry, (1995) *Journal of Natural Products*, 58:1533.
13. SAEZ Jairo, SAPHAZ Sevser, HOCQUEMILLER Reynald, CAVÉ André, CORTES Diego, (1997) *Journal of Natural Products*, 60:199.