

Lignano Eurofuránicos en Corteza de *Virola Sebífera* (Aublet)

Juan C. Martínez V., Luis E. Cuca S. y Patricia Martínez M.

Departamento de Química. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

RESUMEN

Del extracto toluénico de la corteza de *Virola sebífera* (Myristicaceae), se aislaron e identificaron dos lignanos furofuránicos (3,7-dioxabicielo (3,3,0) octánicos), que correspondieron a la (+)-sesamina y (+)-kobusina. Las elucidaciones estructurales fueron realizadas por métodos espectroscópicos en correlación con datos de la literatura.

ABSTRACT

From the toluenic extract of stem bark of *Virola sebífera* (Myristicaceae), two furofuran lignans (3,7-Dioxabicyclo (3,3,0) octane): (+)-sesamin and (+)-kobusin, were isolated and characterized. Their structures were established by spectroscopic studies.

INTRODUCCION

La *Virola sebífera* es conocida en Colombia con una gran variedad de nombres populares, según la región donde se encuentra, tales como: "sangre de toro" en Santander, "guanabanillo" en Meta, "cabo de indio", "otaba" y "cuangare" en el Chocó. Esta especie es conocida en Venezuela con el sinónimo de *Virola venezuelensis*, y la grasa de sus semillas es utilizada para el tratamiento del reumatismo (1).

En estudios fitoquímicos, realizados con el fruto de esta especie, se han aislado además de acilresorcinoles (2) (3), un gran número de lignoides (veinticinco) de diferentes tipos: ocho 4-aryltetralonas (2) (4), cuatro 2,3-dibencilbutirolactonas (5), tres 3-arylindanonas (4), dos furofuranos (6), tres dibencilbutanos (6), una aritetralina (6), uno naftalénico (6) y uno dimérico (6). Los estudios realizados sobre la corteza (7) (8) se han orientado a la caracterización de alcaloides (triptaminas y β -carbolinas). En el presente trabajo, sobre la corteza, se describe la presencia de dos lignanos del tipo furofuránico: Sustancia A [(+)-sesamina 2] y sustancia B [(+)-kobusina 3].

RESULTADOS Y DISCUSION

Las absorciones en el espectro IR de la sustancia A (3077, 1603, 1498, 919 y 777 cm^{-1}) y de la sustancia B (3080, 1605, 1590, 1512, 1488, 928 y 808 cm^{-1}), junto con los λ_{max} , en la región UV (238 y 288 para A; 235 y 286 para B) indicaron la presencia de cromóforo aromático en sus estructuras. La aromaticidad fue corroborada en sus espectros de RMN¹H, por la presencia de los multipletes en δ 6.70-6.90, cuyas integraciones para 6H sugirieron la presencia de más de un anillo aromático en ambas sustancias.

Los espectros de RMN¹H de las sustancias A y B presentaron absorciones debidas a 8 protones alifáticos (dos oxibencílicos, dos metínicos y cuatro carbinólicos) característicos de un esqueleto tipo furofuránico **1**, tal como se aprecia en la tabla No. 1. En este tipo de lignanos, la unión de los anillos furánicos es *C/S*, por lo que los hidrógenos sobre los átomos de carbono 1 y 5 tienen la configuración *C/S* axial (13), en tanto que los grupos arilo pueden estar en forma axial o ecuatorial, originando tres tipos de estereoisómeros:

- Los dos grupos arilo ecuatoriales (diecuatoriales) **1a**
- Los dos grupos arilo axiales (dixial) **1b**
- Un grupo arilo ecuatorial y el otro axial (serie "epi") **1c**.

Cuando los dos grupos arilo son dixiales o diecuatoriales, la atribución de la estereoquímica en C-2 y C-6 es factible de hacer con el espectro de RMN¹H, pero si el compuesto es de la serie "epi" y los dos grupos arilo son diferentes es necesario recurrir al espectro de RMN¹³C. Al analizar los datos de la Tabla No. 1 se concluye que la estereoquímica de las sustancias A y B es la correspondiente a isómeros diecuatoriales.

Los sustituyentes de los anillos aromáticos de las sustancias A y B fueron determinados en sus espectros de RMN¹H y de masas. En el espectro de RMN¹H de las sustancias A aparece una señal singlete en δ 5.92 (integra para 4H) atribuible a dos grupos metilenodioxi equivalentes y en su espectro de masas los iones fragmentarios en m/z 149 (100%) y 150 (34.1%) evidencian la presencia de grupos piperonilo (15). En el espectro de RMN¹H de la sustancia B aparecen singletes en δ 3.85 y 3.87 (cada uno integra para 3H) atribuibles a dos grupos metoxi aromáticos (ausentes en el espectro de la sustancia A) y una señal singlete en δ 5.90 (integra para 2H) atribuible a un grupo metilenodioxi, lo cual sugiere la presencia de un grupo veratriilo y un grupo piperonilo, que se confirman en su espectro de masas por los picos en m/z 165 (64.5%), 166 (33.3%) y en m/z 149 (89.2%), 150 (31.7%), debidos a iones fragmentarios $\text{ArC}\equiv\text{O}^+$ y ArCHO^+ (11) (14). Por tanto la sustancia A tendrá la estructura **2** y la sustancia B la estructura **3**, que corresponden a sustancias conocidas con los nombres de sesamina y kobusina (o piperitol), respectivamente.

Una confirmación de la estereoquímica se hizo por RMN¹³C examinando, en compuestos modelo, los rangos de desplazamiento químico de los carbonos 1 y 5-, 2 y 6-, 4 y 8- (Tabla No. 2), que son sensibles a los cambios de estereoquímica en C-2 y C-6, pero no a los cambios de grupos arilo. También se tuvieron en cuenta los desplazamientos químicos de los carbones 1' y 1'', que son distintos si el grupo aromático es axial o ecuatorial como también si se trata de piperonilo o veratriilo. Para mayor seguridad todas las asignaciones se realizaron con la ayuda de espectros tomados con la secuencia de pulso APT (16) (Attached Proton Test), en reemplazo del espectro parcialmente desacoplado (off resonance) que presentaba mucha superposición de señales. En las Figuras 1 y 2 se observa este tipo de espectro para las sustancias A y B, siendo lo característico el que las señales con fase positiva son debidas a carbonos cuaternarios ó a CH_2 , mientras que las de fase invertida son de grupos CH ó CH_3 .

TABLA No. 1. DESPLAZAMIENTO QUIMICO EN RMN¹H PARA HIDROGENOS ALIFATICOS DE PATRONES DE LIGNANOS
EUROFURANICOS* Y DE LAS SUSTANCIAS A Y B.

Tipo de hidrógeno	Isómeros di-equatoriales	Isómeros diaxiales	Isómeros "Ep1"	Sustancia A	Sustancia B
H-1, H-5 metínicos (-CH-CH ₂ -0-)	3.00 - 3.20 (2H) m	3.00 - 3.25 (2H) m	2.80-2.95 (1H) m 3.80-3.35 (1H) m	3.05 (2H) m	3.10 (2H) m
H-4, H-8 metilénicos (-CH-CH ₂ -0-)	3.80 - 4.00 (2H) dd(J = 9 y 3.5) 4.20 - 4.35 (2H) dd(J = 9 y 7.5)	3.40 - 3.65 (2H) m	3.25-3.45 (1H) m 3.70-3.95 (2H) m	3.85 (2H) dd(J=9 y 3) 4.25 (2H) dd(J=9 y 7) m	3.70-4.00(2H) m** dd(J=9 y 7) 4.25 (2H) dd(J=9 y 7)
H-2, H-6 Oxibencénicos (Ar-CH-0-) CH	4.65 - 4.75 (2H) d (J = 4.5)	4.85 - 4.98 (2H) d (J = 5)	4.30-4.45 (1H) d (J = 7) 4.75-4.85 (1H) d (J = 5)	4.70 (2H) d (J=4.5)	4.70 (2H) d (J = 4.5)

* Los datos corresponden a un rango de valores extremos de δ en ppm, dentro del cual aparece el centro de gravedad de la señal, tomado de patrones de la literatura (9)(10)(11)(12). El solvente utilizado fue CDCl₃ y las constantes de acoplamiento están en Hz; m= multiplete, d = doblete y dd = doble doblete.

** Señal emascarada por las de grupos metoxi.

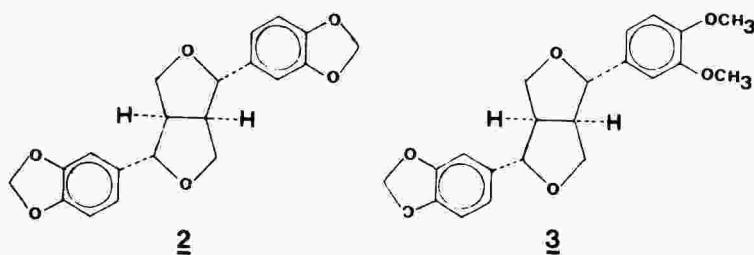
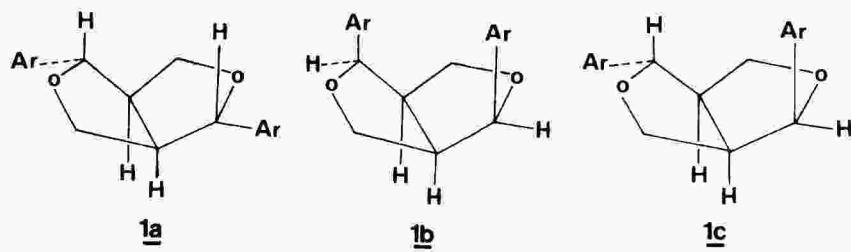
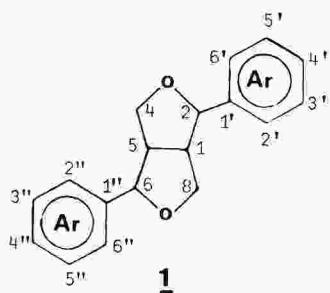


TABLA No. 2. RANGOS DE DESPLAZAMIENTO QUIMICO EN RMN¹³C PARA LOS CARBONOS ALIFATICOS Y LOS CARBONOS 1'-Y 1" DE LIGNANOS EUROCINNAMICOS*.

Carbono	Arilo ecuatorial	Arilo axial	Sustancia A	Sustancia B
1 y 5	54.0 - 54.8	49.5 - 50.3	54.34	54.29 54.47
2 y 6	85.7 - 87.7	81.8 - 84.0	85.84	85.74 85.83
4 y 8	70.8 - 71.9	68.7 - 69.6	71.68	71.75
1' y 1" Piperonilo	134.9 - 135.6	132.6	135.20	135.46
1' y 1" Veratriolo	133.5 - 134.1	130.8 - 131.4	-	134.07

* Todos los datos están en ppm a campo bajo del TMS y corresponden a valores extremos, tomados de ejemplos conocidos (11) (15).

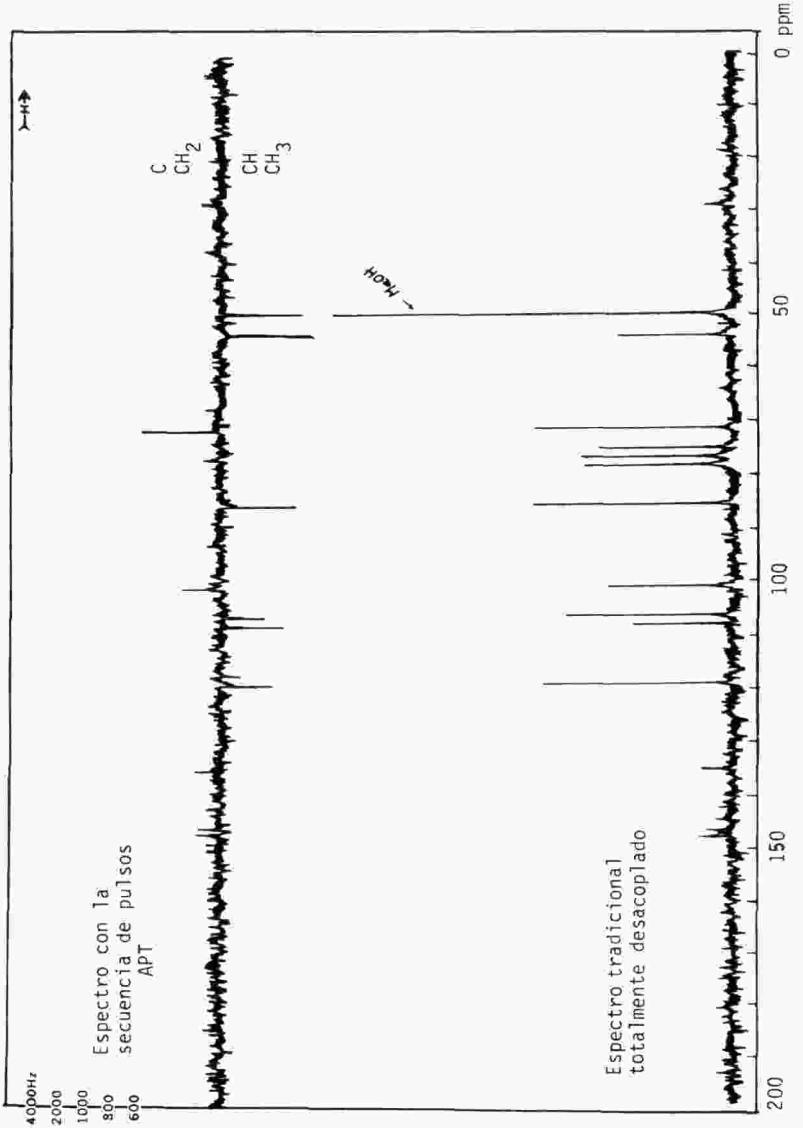


FIGURA 1. Espectros de RMN¹³C de la Sustancia A en CDCl₃ con adición de metanol.

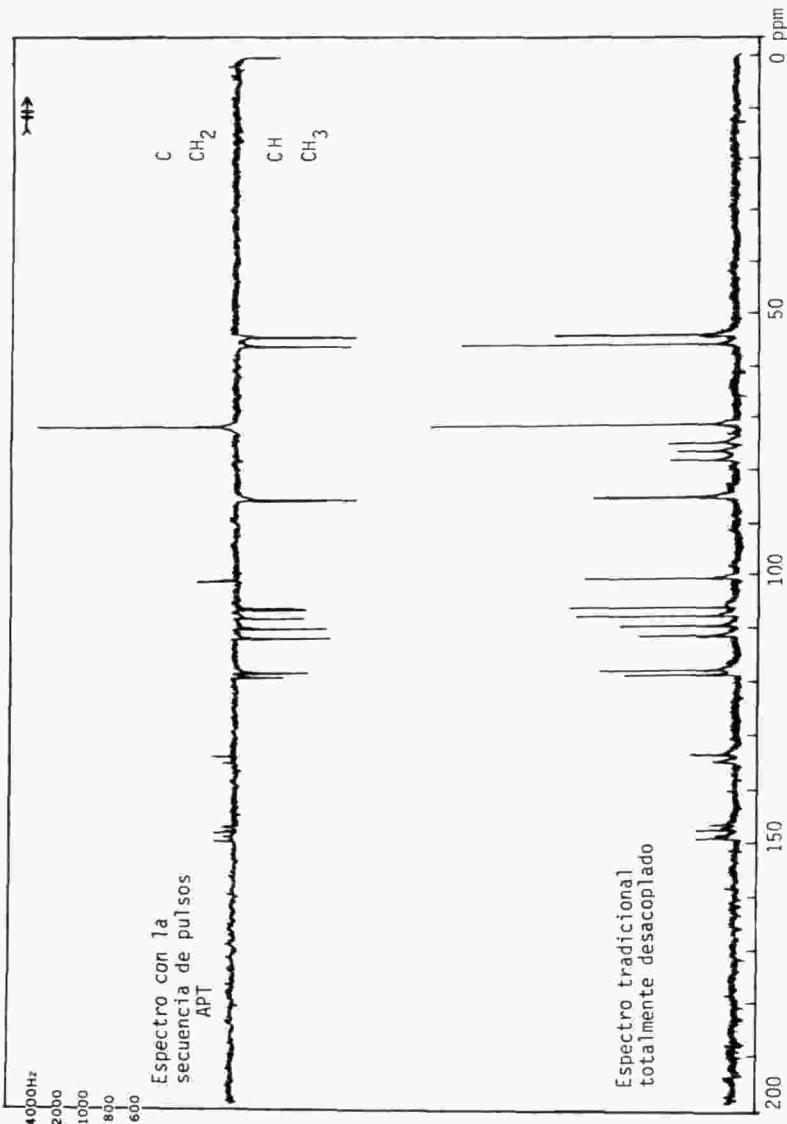


FIGURA 2. Espectros de RMN¹³C de la Sustancia B en CDCl₃

PARTE EXPERIMENTAL

Equipo. Los espectros fueron tomados en los siguientes equipos: UV en un espectrofotómetro Beckman-25, en solución metanólica; IR en un Perkin Elmer-467 y en un Perkin Elmer-1330; EM en un Shimadzu-GEMS-9020-DF; RMN¹H en un Perkin Elmer R-12 y un Varian-EM-360; RMN¹³C en un Varian FT80 y la rotación óptica en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241. Para todas las cromatografías se utilizó sílica-gel.

Aislamiento de los constituyentes. El material vegetal corresponde a la corteza de *Virola sebifera* (Myristicaceae). Fue recolectado por Roberto Jaramillo M., Juan C. Martínez V. y Luis E. Cuca S. en San Martín (Departamento del Meta), márgenes del caño Camoa a 450 metros de altura sobre el nivel del mar. La planta fue determinada por el Biólogo Roberto Jaramillo M. del Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia. Una muestra testigo se encuentra en el Herbario Nacional Colombiano con la sigla COL 272450.

La corteza seca y molida (2684 g) se extrajo con tolueno en soxhlet y después de haber retirado el solvente, a presión reducida, se obtuvo una pasta carmelita (28 g) que se sometió a cromatografía en columna (CC) en sílica gel (590 g), eluyendo con tolueno-Acetato de etilo (de polaridad creciente), obteniéndose cuatro fracciones: I (95:5), II (9:1), III (85:15) y IV (8:2). La fracción I (5460 mg) estaba constituida por ésteres alifáticos; la fracción II (3630 mg) se purificó por CC eluyendo con diclorometano-acetona (98:2) y se obtuvo la sustancia A (600 mg) que se identificó como (+)-sesamina; la fracción III (1770 mg) estaba constituida por grasas y esteroides; la fracción IV (2290 mg) se purificó por CC eluyendo con diclorometano-acetona (92:8) obteniéndose la sustancia B (430 mg) que se identificó como (+)-kobusina.

Sustancia A. (+)-sesamina. Sólido ligeramente amarillo, pf 117-118°C (CHCl₃). [α]_D²⁰ + 61.60 (C 0.10 en CHCl₃), PM 354 (C₂₀H₁₈O₆ por EM, RMN¹H y ¹³C); UV, $\lambda_{\text{metanol}}^{\text{máx.}} \text{nm} (\epsilon)$: 238 (9930), 288 (8860); IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3077, 1603, 1498, 1440, 1249, 1055, 919, 777; RMN¹H (60 MHz, CDCl₃, TMS, δ): 3.05 (2H, m, CH-CH₂-O-), 3.85 (2H, dd, J = 9 y 3 Hz, β-CH-O-), 4.25 (2H, dd, J = 9 y 7 Hz, α-CH-O-), 4.70 (2H, d, J = 4.5 Hz, Ar-CH-O-), 5.92 (4H, s, -OCH₂O-), 6.70-6.90 (6H, m, Ar-H); RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 147.80 (C-4', C-4''), 146.90 (C-3', C-3''), 135.20 (C-1', C-1''), 119.23 (C-6', C-6''), 108.06 (C-5', C-5''), 106.41 (C-2', C-2''), 100.92 (-OCH₂O-), 85.84 (C-2, C-6), 71.68 (C-4, C-8), 54.34 (C-1, C-5); EM m/z (%): [M + 2]⁺ 356 (3.9), [M + 1]⁺ 355 (22.4), M⁺ 354 (51.3), 203 (22.2), 178 (12.4), 161 (41), 150 (34.1), 149 (100), 135 (50), 131 (32), 122 (27), 121 (15).

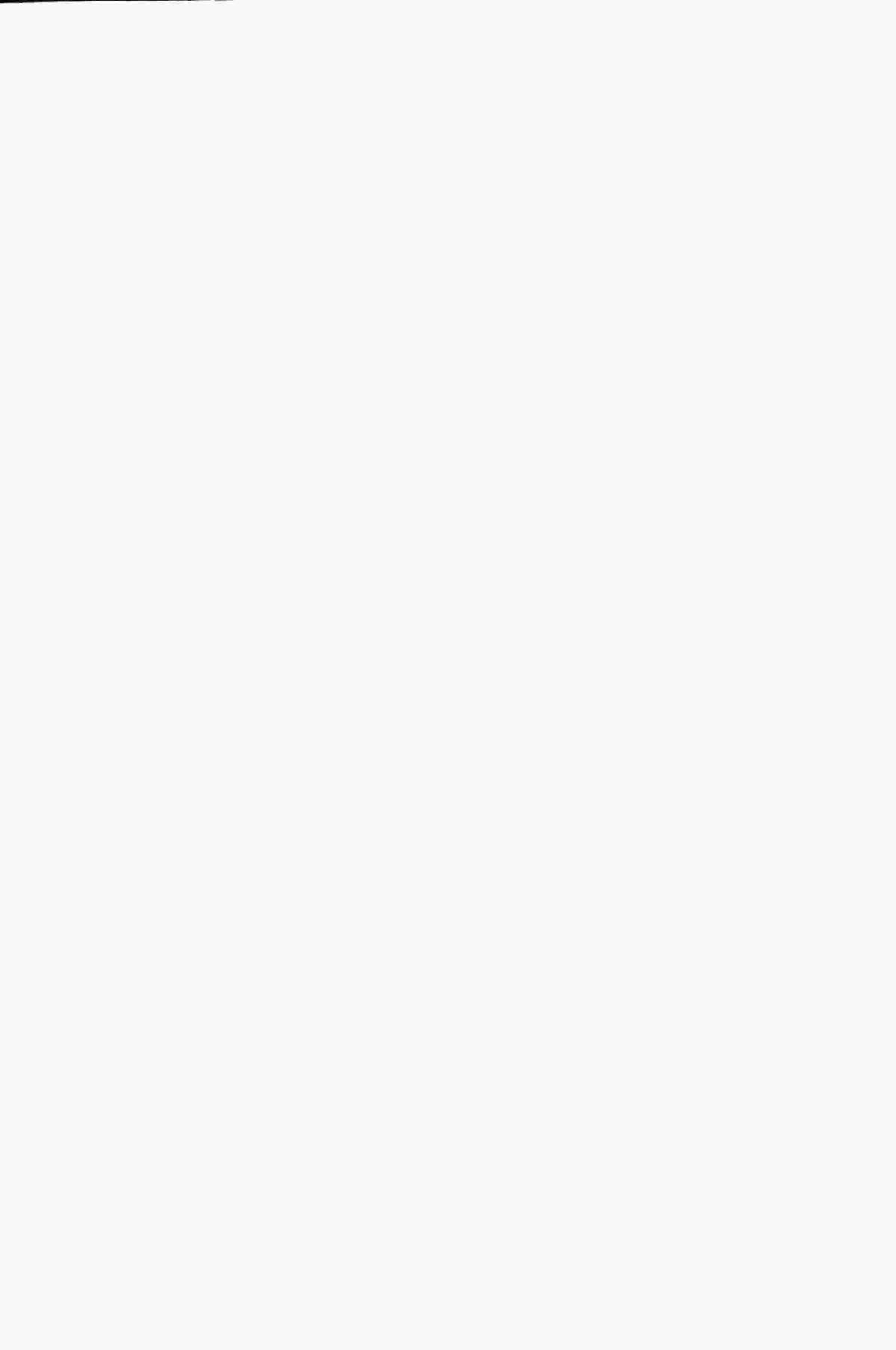
Sustancia B, (+)-kobusina. Sólido amorfo ligeramente amarillo, pf 50-60 (CHCl₃). [α]_D²⁰ + 31.25° (C 0.10 en CHCl₃, PM 370 (C₂₁H₂₂O₆ por EM, RMN¹H y ¹³C). UV $\lambda_{\text{metanol}}^{\text{máx.}} \text{nm} (\epsilon)$: 235 (13480), 286 (6620). IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3080, 1605, 1590, 1512, 1488, 1440, 1250, 928, 808. RMN¹H (60 MHz, CDCl₃, TMS, δ): 3.10 (2H, m, -CH-CH₂-O-), 3.70-4.00 (2H, m, β-CH-O-), 3.85 (3H, s, CH₃O-), 3.87 (3H, s, CH₃O-), 4.25 (2H, dd, J = 9 y 7 Hz, α-CH-O-), 4.70 (2H, d, J = 4.5 Hz, Ar-CH-O-), 5.90 (2H, s, -OCH₂O-), 6.70-6.90 (6H, m, Ar-H). RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 149.62 (C-4'), 149.06 (C-3'), 148.04 (C-4''), 147.28 (C-3''), 135.46 (C-1''), 134.07 (C-1'), 119.22 (C-6''), 118.32 (C-6'), 111.93 (C-5'), 110.07 (C-2'), 108.11 (C-5''), 106.47 (C-2''), 100.98 (-OCH₂O-), 85.83 (C-6)^a, 85.74 (C-2)^a, 71.75 (C-4, C-8), 56.11 (CH₃O-), 54.47 (C-5)^b, 54.29 (C-1)^b, los valores con las letras a y b son intercambiables. EM m/z (%): [M + 2]⁺ 372 (4.0), [M + 1]⁺ 371 (24.2), M⁺ 370 (100), 339 (11.2), 219 (11.8), 204 (9.4), 203 (21.5), 177 (54.0), 166 (33.3), 165 (64.5), 161 (37.4), 151 (39.5), 150 (31.7), 149 (89.2), 135 (58.5), 131 (24.8), 122 (24.1), 121 (14.8).

AGRADECIMIENTOS

Manifestamos nuestros agradecimientos a las instituciones y personas que prestaron su ayuda en la realización del trabajo: al Departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia, al Proyecto Multinacional de Química (O.E.A.) y al CINDEC-UN (PI-1303-118) por los aportes financieros; al Doctor Alfredo Usbilaga de la Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela) por el registro de los espectros de RMN¹³C.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHULTES, R.E. y HOLMSTEDT, B., *Lloydia*, 34, 61 (1971).
2. LOPES, L.M.X., YOSHIDA, M. y GOTTLIEB, O. R., *PHYTOCHEMISTRY*, 21, 751 (1982).
3. LOPES, L.M.X., YOSHIDA, M. y GOTTLIEB, O. R., *Phytochemistry*, 24, 533 (1985).
4. LOPES, L.M.X., YOSHIDA, M. y GOTTLIEB, O. R. *Phytochemistry*, 23, 2021 (1984).
5. LOPES, L.M.X., YOSHIDA, M. y GOTTLIEB, O. R. *Phytochemistry*, 22, 1516 (1983).
6. LOPES, L.M.X., YOSHIDA, M. y GOTTLIEB, O. R., *Phytochemistry*, 23, 2647 (1984).
7. COROTHIE, E. y NAKANO, T., *Planta Médica*, 17, 184, (1969).
8. KAWANISHI, K., UHARA, Y. y HASHIMOTO, Y., *Phytochemistry*, 24, 1773 (1985)
9. BRIGGS, R. H., CAMBIE, R.C. y COUCH, R.A.F., *J' Chem. Soc. (C)*, 3042 (1968).
10. RUSELL, G.B. y FENEMORE, P. G., *Phytochemistry*, 12, 1797 (1973).
11. PELTER, A., WARD, R.S., VENKATA, E. y SASTRY, K.V., *Tetrahedron*, 32, 2783 (1976).
12. McRAE, W.D. y TOWERS, G.H.N., *Phytochemistry*, 24, 561 (1985).
13. ERDTMAN, H. y GRIPENBERG, J., *Acta Chim. Scand.*, 1, 71 (1947).
14. PELTER, A., *J. Chem. Soc. (C)*, 1376 (1967).
15. PELTER, A., WARD, R.S. y NISHINO, C., *Tetrahedron Letters*, 4173 (1977).
16. PATT, S.L. y SHOOLERY, J.N., *J. Magn. Reson.*, 46, 535 (1982).



**Esta obra se terminó de imprimir
el día 28 de Febrero de 1987
en los talleres gráficos de la Empresa
Editorial Universidad Nacional
Bogotá, Colombia**

