



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO FITOQUIMICO DE VISMIA
BACCIFERA**

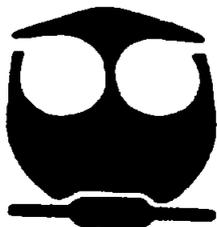
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMÁCEUTICA BIOLÓGICA

P R E S E N T A :

YADIRA ALEJANDRA RAMIREZ ALVAREZ



MEXICO, D.F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

m340792



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.

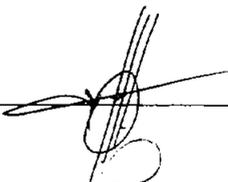
Jurado asignado:

Presidente	Prof. Yolanda Caballero Arroyo
Vocal	Prof. María Isabel Aguilar Laurents
Secretario	Prof. Ricardo Reyes Chilpa
1er sup.	Prof. Martha Aguilar Martínez
2do sup.	Prof. Isabel del Carmen Rivero Cruz

Sitio donde se desarrolló el tema: Departamento de Productos Naturales, Laboratorio 1 – 4 del Instituto de Química, UNAM.

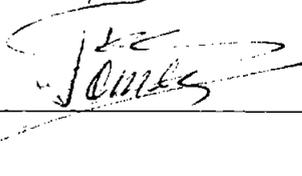
Asesor de tesis

Dr. Ricardo Reyes Chilpa

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a horizontal stroke, positioned above a horizontal line.

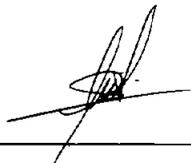
Supervisor Técnico

Dr. Federico Gómez Garibay

A handwritten signature in black ink, featuring a large 'F' and 'G' with a horizontal stroke, positioned above a horizontal line.

Sustentante

Yadira Alejandra Ramírez Álvarez

A handwritten signature in black ink, with a large 'Y' and 'R' and a horizontal stroke, positioned above a horizontal line.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recreacional.

NOMBRE: Yudica Alejandra Ramirez Alvarez

FECHA: 3-11-05

FIRMA: [Signature]

DEDICATORIAS

❖ A MIS PADRES

Tengo mucho que agradecerles, sé que este espacio es muy corto, pero les doy las gracias por darme la oportunidad de salir adelante a base de todos sus esfuerzos, también me costó trabajo, pero finalmente me queda la satisfacción de tenerlos conmigo para compartir mis triunfos con ustedes. Gracias por darme buenos ejemplos, por guiarme y empujarme cuando fue muy difícil. Les debo todo lo que soy porque sin su apoyo jamás lo hubiera logrado.

Mamá, Papá, los quiero mucho, nunca dejen de quererme, su amor lo necesito para seguir adelante.

❖ A MI HERMANA

Erika, gracias por tu ayuda, sabes bien que sin tu presencia hubiera sido muy difícil, gracias por regañarme, fue necesario; me hiciste entender muchas cosas que sólo tu pudiste decir por la nobleza que habita en tu corazón, gracias por ser mi hermana y amiga. Tu apoyo fue y seguirá siendo vital en mi vida. Mil gracias bebé.

❖ A ISRAEL

No puedo creer todo este tiempo, tú fuiste el causante de que se realizaran todos los proyectos más importantes en esta etapa de mi vida. Gracias por impulsar todo esto, por ayudarme a la realización práctica de este trabajo, no figuras con ningún crédito, pero sabes bien que lo tienes. También te doy las gracias por darme tu desinteresado apoyo, por secar mis lágrimas y consolarme cuando más desesperada me hallaba, por confiar, hacerme reír y estar a mi lado cuando más lo necesitaba. Espero contar con tu hombro siempre. Te amo.

❖ A MIS ABUELOS MATERNOS

Abuelita, gracias por tu cariño, desde niña te llevo en mi corazón. Siempre estás en mi mente tanto tú como mi Abuelito y mi Tío Luis que bien sabes que están presentes dentro de cada uno de nosotros que los queremos aún. Te dedico un pequeño trabajo de una parte de mi vida. Gracias por tu gran fortaleza, tu has sido un gran ejemplo para los débiles de corazón. Te quiero mucho Abuelita.

❖ A LA MEMORIA DE...

A la memoria de mi Abuelito Miguel Álvarez y mi Tío Luis Álvarez que en paz descansen, a quienes llevo en mi corazón por toda la bondad y cariño que me dieron desde niña.

❖ A MAMI

Mami, mamita linda y hermosa, no sé como un ser humano puede guardar tanta nobleza, dulzura y amor para todos, nunca voy a olvidar toda la ternura que me diste cuando más la necesitaba, gracias por toda tu ayuda y tus cuidados, te quiero mucho. Te dedico un pequeño esfuerzo más en mi vida, gracias por todos tus buenos consejos, tus cariños de siempre, tu buen y noble corazón, ejemplo para todos.

❖ A MI TÍA FERNANDA

Tía, talvez yo no soy santo de tu devoción, pero quiero que sepas que te agradezco mucho todos los buenos consejos desde niña y la ayuda que me diste cuando más lo necesitaba, este pequeño trabajo te lo dedico a ti por todo lo bueno que has y sigues aportando a mi vida. Te quiero mucho.

❖ AL DR. GARIBAY

No tengo palabras para expresar el orgullo que tengo de haber compartido momentos inolvidables a su lado, gracias por darme la oportunidad de realizar mi Servicio Social y Tesis con usted, no sabe que dolor nos causa a muchos que se retire, pero su labor se queda como ejemplo para todos los que conocimos su trabajo. Gracias por toda la confianza que me brindó, así como también, el tiempo que dedicó a escucharme y entenderme. Sus consejos se quedan en mi corazón. Aún cuando en este trabajo sólo haya figurado como supervisor técnico por cuestiones administrativas, sabe perfectamente que usted fue mi primer asesor.

❖ DR. REYES CHILPA

Gracias por toda su paciencia, por el tiempo invertido, por darme la oportunidad de participar en este proyecto tan importante, así mismo, le agradezco el haberme apoyado para que me concedieran la beca que fue de gran ayuda. También el permitirme tomar clases con usted para despejar las telarañas en cuanto a

espectroscopía se refiere. Por último esta tesis nunca hubiera tenido fin sin su valioso apoyo. Me quedo con el gran orgullo de haber sido asesorada por usted, muchas gracias.

❖ **DRES. TIRSO RÍOS Y LEOVIGILDO QUIJANO**

Gracias por dejarme conocer a maravillosas personas como ustedes, jamás olvidaré los momentos que compartimos tan agradables en convivios y desayunos, por toda su ayuda y buenos consejos y por las veces que me permitieron tomar los puntos de fusión y las bromas que siempre me hacían reír, los aprecio en verdad.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis se realizó con una beca proporcionada por DGAPA - UNAM proyecto IN 207301 - 3 Búsqueda de compuestos de origen vegetal con posible actividad inhibitoria de la Transcriptasa Reversa del Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo - 1 (VIH - 1).

A mis amigas de siempre: Nallely, Jael, Blanca, Elizabeth y Mariana.
Gracias por sus buenos deseos y su compañía tanto en buenos como malos momentos, espero que nuestra amistad nunca se acabe.

A mis amigos de la Facultad: Rubén, Sandy, Gaby, Tere, Lizzette, Mayra y Lorena.
Gracias a todos ustedes por sus buenos consejos y por compartir bellos momentos los cuales nunca voy a olvidar.

A la Dra. Yolanda Caballero Arroyo y a la Dra. María Isabel Aguilar Laurents, por su valiosa aportación a la corrección de este trabajo.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
GENERALIDADES	2
PARTE EXPERIMENTAL	19
PARTE TEÓRICA	28
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de Etilo
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Cat.	Catalizador
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
d	Doblete
dd	Doble de doble
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	Acrecentamiento sin Distorsión por Transferencia de Polarización.
δ	Desplazamiento químico
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de Masas
HCl	Ácido clorhídrico
HMBC	Espectroscopia de Correlación Heteronuclear ¹ H – ¹³ C Bidimensional a Larga Distancia
HMQC	Espectroscopia de Correlación Heteronuclear ¹ H – ¹³ C Bidimensional
HR-FAB-ME	Espectrometría de Masas mediante Bombardeo Rápido de Átomos de Alta Resolución.
EM-IE	Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K. B.	Carcinoma Epidermoide Oral Humano
KBr	Bromuro de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
λ	Longitud de Onda
L. T.	Líneas Tumorales humanas
m/z	Relación masa-carga
M ⁺	Ión molecular
NaOH	Hidróxido de sodio
msnm	metros sobre el nivel del mar
Pd	Paladio
P388	Línea Celular Tumoral de Leucemia
p. f.	Punto de fusión
pyr-D5	Piridina deuterada
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
Rh	Rhamnosa
TMS	Tetrametilsilano
t	Triplete
YMC	Silica Gel C18 (ODS-A 120-130/70)

INTRODUCCIÓN

Como es sabido, las plantas son una alternativa curativa empleada desde hace mucho tiempo. Actualmente, se siguen empleando, pero para ello es necesario hacer estudios detallados sobre los componentes que son causantes de diferentes efectos. En nuestro país, el interés por un mejor aprovechamiento de las fuentes renovables explica la persistente investigación desarrollada con plantas; investigación que se estimula debido a la gran variedad de flora que ofrece el territorio.

México es el tercer país más grande de América Latina, después de Brasil y Argentina. Tiene una extensión de 1 972 547 km², de los cuales la superficie forestal, zonas semiáridas, arbustos y tierras deforestadas cubren casi el 70% de la superficie del país. La vegetación de México tiene una importancia ambiental relevante, no sólo para el país sino para el mundo. Con más de 50 millones de hectáreas de bosques, de los cuales la mitad son bosques tropicales mixtos y la otra mitad bosques templados, cuenta con una extraordinaria riqueza de flora y fauna. En virtud de su localización donde diversos ecosistemas, templado, subtropical y tropical se combinan, con un amplio rango de altitudes y precipitación. De hecho, México tiene 32 tipos de macrovegetación variando desde desiertos hasta vegetación alpina y selvas tropicales.¹

La Fitoquímica, es una disciplina que se encarga del estudio de los metabolitos de origen vegetal y las propiedades de estos. La fitoquímica se ha beneficiado de los últimos avances en las técnicas de aislamiento, síntesis y espectroscopia, lo cual permite progresar a un paso más acelerado. Una de las principales actividades del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, es en el estudio de varias especies vegetales, entre las que se encuentran las del género *Vismia*, perteneciente a la familia Clusiaceae (=Guttiferae).

La familia Clusiaceae, crece en regiones tropicales de México, así como en Centro y Sudamérica, son especies de hojas anchas que se pueden encontrar en ecosistemas de Bosque Tropical Siempreverde.¹ El motivo por el cual se estudian plantas de la familia Clusiaceae es porque se ha demostrado que son valiosas fuentes de productos naturales que pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades malignas e infecciosas, como el VIH, el cáncer y contra tripanosomas que causan el mal de chagas.^{2, 23 y 24.} Cabe señalar que también son usadas como medicina popular para aliviar diversas enfermedades de la piel y como colorante.

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo el aislamiento y determinación estructural de los metabolitos secundarios presentes en esta especie a fin de continuar la búsqueda de compuestos con una posible actividad inhibitoria contra la Transcriptasa Reversa del Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo - 1 (VIH - 1).

GENERALIDADES

1. Género *Vismia*

La familia Clusiaceae (Guttiferae), incluye arbustos o árboles que crecen en ecosistemas de Bosque Tropical Siempreverde. Comprende alrededor de 50 géneros y 1200 especies son plantas que se encuentran distribuidas comúnmente en regiones tropicales del Centro y Sudamérica. Recientemente la familia de esta planta ha recibido atención por la presencia de algunas especies de compuestos bioactivos como cumarinas, flavonoides, antraquinonas, benzofenonas y xantonas, las cuales muestran actividad citotóxica contra células humanas de tumor o inhibiendo efectos citopáticos del Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH - 1) *in vitro*.

FITOQUÍMICA DEL GÉNERO *Vismia*

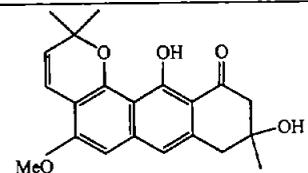
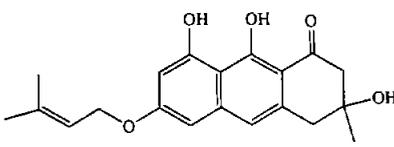
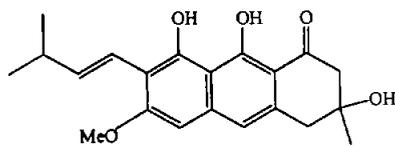
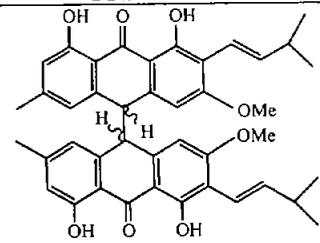
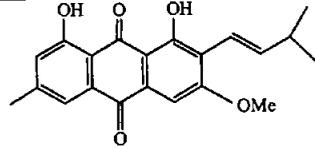
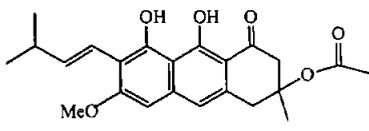
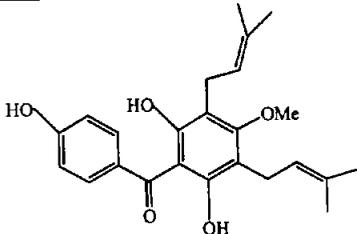
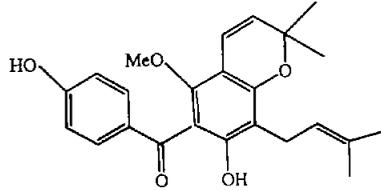
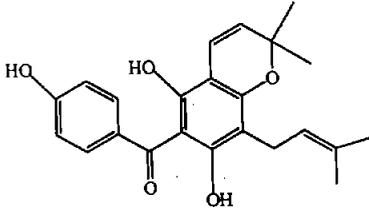
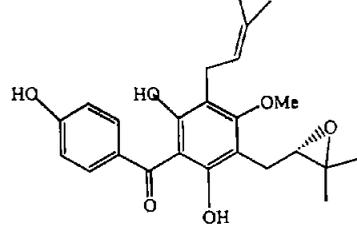
Dentro de la familia Clusiaceae se encuentran especies del género *Vismia* en las que se han encontrado gran variedad de compuestos con actividad biológica provenientes de hojas, corteza, raíz y frutos. En la tabla 1 se encuentra cada especie estudiada detallando los compuestos aislados naturalmente, parte de la que fueron aislados, actividad biológica y uso de la planta como medicina popular. En la tabla 2 se muestran las estructuras de los compuestos obtenidos naturalmente conforme la numeración de la tabla 1; en la tabla 3 se mencionan los compuestos obtenidos por transformaciones químicas a partir de un compuesto natural y en la tabla 4 las estructuras de los compuestos producto de transformaciones químicas conforme la numeración de la tabla 3.

Tabla 1. Productos Naturales aislados del género <i>Vismia</i>			
<i>Vismia baccifera</i>: Hoja fresca y Fruto*		Usos: Savia (purgante fuerte), Fruto (conservante) y Corteza (febrífugo)	
Compuesto	Tipo de compuesto	Actividad Biológica	Ref.
1	Antranona	Citotóxico vs. L.T.	5
2	Antranona	KB y P388	5
3	Antranona	“	5
4	Biantrona		5 y 6
5	Antraquinona		5, 6 y 19
6	Antranona*		6
1	Antranona*		5 y 6
<i>Vismia cayannensis</i>: Hoja			
7	Benzofenona	Anti-VIH - 1	7
8	Benzofenona	Inactivo	7
9	Benzofenona	Inactivo	7
10	Benzofenona	Inactivo	7
11	Antraquinona		6 y 8
12	Triterpeno		8
13	Esteroides		8
14	Lupano		8

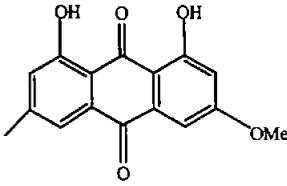
<i>Vismia decplens</i>: Fruto			
15	Benzofenona		9
16	Benzofenona		9
17	Benzofenona		9
<i>Vismia guaramirangae</i>: Corteza y raíz*			
18	Antrona		10
19	Antraquinona		10
20	Antraquinona		10
11	Antraquinona		10 y 8
21	Antraquinona		10
22	Esteroides		10
23	Lignano		10
24	Lignano		10
15	Benzofenona*		11
25	Benzofenona*		11
26	Antrona*		11
27	Xantona*		11
28	Xantona*		11
29	Xantona*		11
30	Xantolignano*		11
31	Xantolignano*		11
32	Xantolignano*		11
33	Xantolignano*		11
34	Xantolignano*		11
35	Xantolignano*		11
36	Xantolignano*		11
37	Xantolignano*		11
38	Xantolignano*		11
<i>Vismia guianensis</i>: Hoja		Uso: tónico sanguíneo	
39	Benzofenona	Inactivo vs L.T. KB	12
40	Benzofenona	Rompe cadenas de ADN	12
41	Benzofenona	Inactivo vs L.T. KB	12
42	Benzofenona	Citotóxico vs. L.T. KB	12
43	Benzofenona	"	12
44	Benzocumarina	"	12
45	Benzocumarina	"	12
<i>Vismia guineënsis</i>: Raíz y hoja*		Usos: Corteza y raíz para enfermedades de la piel (dermatitis, herpes, sarna, lepra, sífilis y eccema)	
46	Benzofenona*	Antimalárico	13
47	Antraquinona		14
48	Antraquinona		14
49	Xantona		14
50	Xantona		14
51	Xantona		14
52	Antraquinona	Antimitótico	14

53	Xantona		14
54	Antraquinona		14
55	Xantona		14
56	Xantona		14
<i>Vismia japurensis</i>: Corteza			
5	Antraquinona		8
57	Antraquinona		8
13	Esteroides		8
58	Esteroides		8
59	Esteroides		8
<i>Vismia jefensis</i>: Hoja fresca			
2	Antranona	Citotóxico vs. L.T. KB	5
3	Antranona		5
<i>Vismia latifolia</i>: Tallo			
13	Lupano		15
58	Esteroides		15
59	Esteroides		15
60	Esteroides		15
61	Lupano		15
<i>Vismia macrophylla</i>: Hoja fresca			
62	Antrona	Citotóxico vs. L.T. KB	5
63	Antrona		5 y 19
64	Antrona		5 y 19
65	Antrona		5
66	Antrona		5
<i>Vismia martiana</i>: Tallo, hoja*			
67	Antraquinona		16
20	Antraquinona*		16
58	Esteroides*		16
<i>Vismia parviflora</i>: Fruto, tallo*		Usos: Tallo (Fuerte purgante) y Corteza (Tónico y febrífugo)	
68	Xantona		17
29	Xantona*		17
19	Antraquinona*		17
20	Antraquinona		17
67	Antraquinona		17
5	Antraquinona		17 y 19
<i>Vismia reichardtiana</i>: Hoja		Usos: Fuerte purgante, colorante, enfermedades de la piel.	
5	Antraquinona		18 y 19
11	Antraquinona		18
69	Benzoquinona		18
19	Antraquinona		18

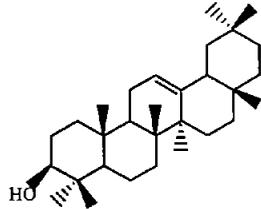
Tabla 2. Estructuras de compuestos aislados del género *Vismia*

 <p>1 Vismiona B</p>	 <p>2 Diacetilvismiona H</p>
 <p>3 Diacetilvismiona A</p>	 <p>4 Divismiaquinona</p>
 <p>5 Vismiaquinona A</p>	 <p>6 Vismiona A</p>
 <p>7 Vismiafenona D</p>	 <p>8 Vismiafenona E</p>
 <p>9 Vismiafenona F</p>	 <p>10 Vismiafenona G</p>

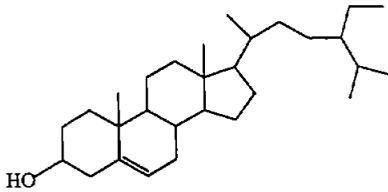
Continuación...



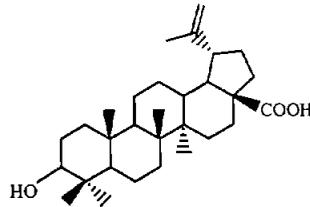
11 Physcion



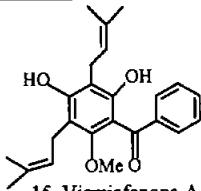
12 β - Amitrina



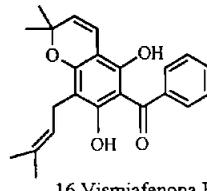
13 Sitosterol



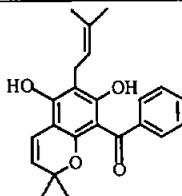
14 Ácido betulínico



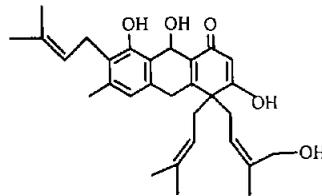
15 Vismiafenona A



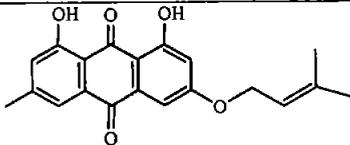
16 Vismiafenona B



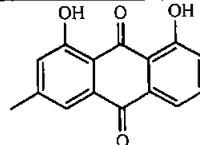
17 Isovismiafenona B



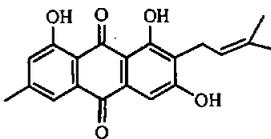
18 γ - hidroxiferruginina A



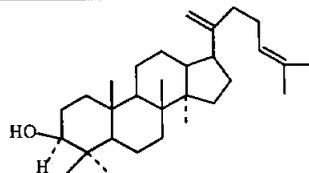
19 Madagascina



20 Ácido crisofánico

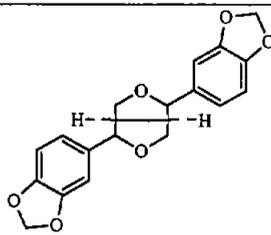
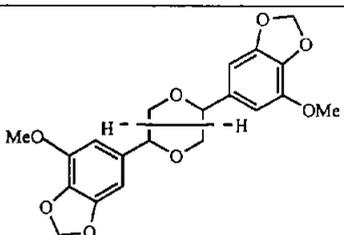
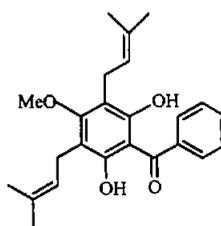
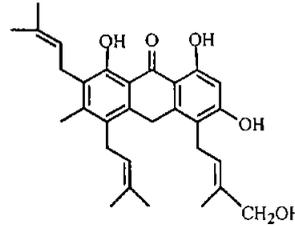
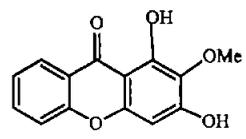
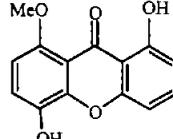
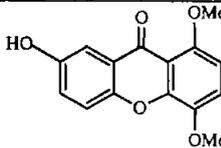
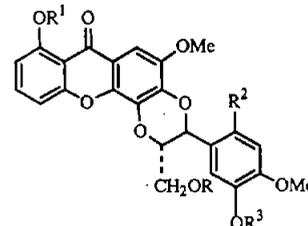


21 2- Isoprenilemodin

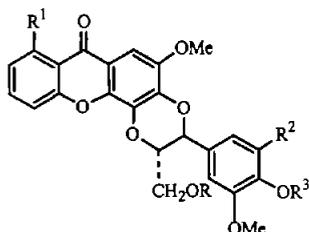


22 Dammaradienol

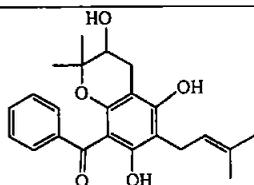
Continuación...

 <p>23 Sesamina</p>	 <p>24 5 - 5' Dimethylsesamina</p>																																				
 <p>25 Vismiafenona C</p>	 <p>26 γ - hidroxiantrona A</p>																																				
 <p>27 1,3-dihidroxi-2-metoxi-xantona</p>	 <p>28 1,5-dihidroxi-8-metoxi-xantona</p>																																				
 <p>29 1,7-dihidroxi-4-metoxi-xantona</p>																																					
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> <th>R¹</th> <th>R²</th> <th>R³</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>(Cadensina A)</td> </tr> <tr> <td>31</td> <td>Ac</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>Ac</td> <td>(Diacetilcadensina A)</td> </tr> <tr> <td>32</td> <td>Ac</td> <td>Ac</td> <td>H</td> <td>Ac</td> <td>(Triacetilcadensina A)</td> </tr> <tr> <td>33</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>OMe</td> <td>H</td> <td>(Cadensina B)</td> </tr> <tr> <td>34</td> <td>Ac</td> <td>Ac</td> <td>OMe</td> <td>Ac</td> <td>(Triacetilcadensina B)</td> </tr> </tbody> </table>		R	R ¹	R ²	R ³		30	H	H	H	H	(Cadensina A)	31	Ac	H	H	Ac	(Diacetilcadensina A)	32	Ac	Ac	H	Ac	(Triacetilcadensina A)	33	H	H	OMe	H	(Cadensina B)	34	Ac	Ac	OMe	Ac	(Triacetilcadensina B)
	R	R ¹	R ²	R ³																																	
30	H	H	H	H	(Cadensina A)																																
31	Ac	H	H	Ac	(Diacetilcadensina A)																																
32	Ac	Ac	H	Ac	(Triacetilcadensina A)																																
33	H	H	OMe	H	(Cadensina B)																																
34	Ac	Ac	OMe	Ac	(Triacetilcadensina B)																																

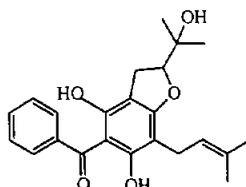
Continuación...



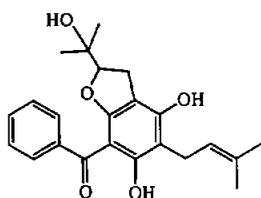
	R	R ¹	R ²	R ³	
35	Ac	H	H	Ac	(Diacetilkielcorina)
36	H	OH	OMe	H	(Cadensina C)
37	Ac	OH	OMe	Ac	(Diacetilcadensina C)
38	Ac	OAc	OMe	Ac	(Triacetilcadensina C)



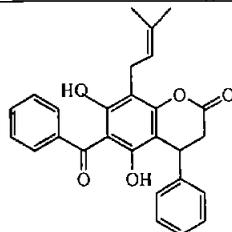
39 Vismiaguianona A



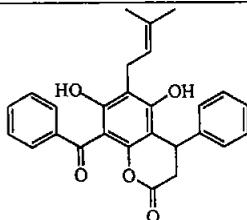
40 Vismiaguianona B



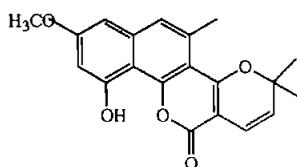
41 Vismiaguianona C



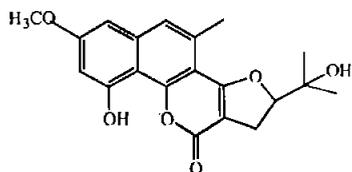
42 Vismiaguianona D



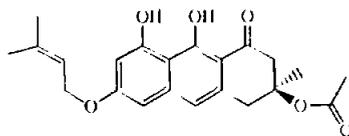
43 Vismiaguianona E



44 Vismiacumarina A

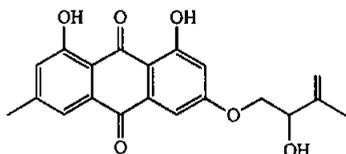


45 Benzocumarina B

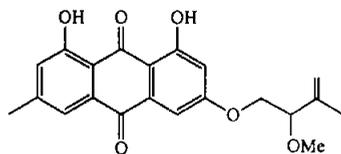


46 Vismiona H

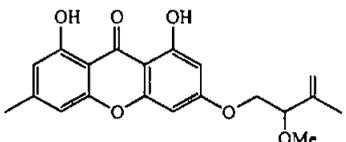
Continuación...



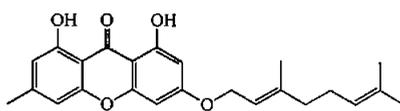
47 3-O-(2-hidroxi-3-metilbut-3-enil)-emodin



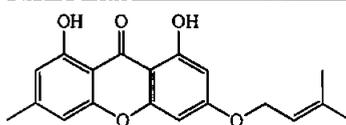
48 3-O-(2-metoxi-3-metilbut-3-enil)-emodin



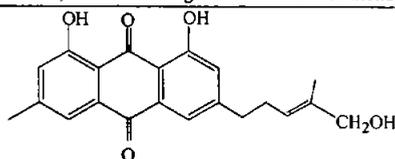
49 1,8 - dihidroxi-3-isopreniloxi-6-metilxantona



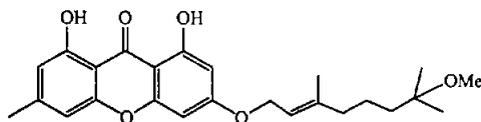
50 1,8-Dihidroxi-3-geraniloxi-6-metilxantona



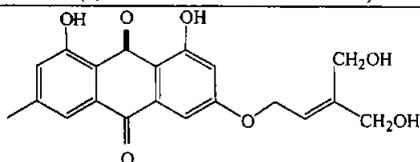
51 1,8-Dihidroxi-3-isopreniloxi-6-metilxantona



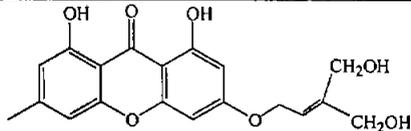
52 3-O-(E-3-hidroximetilbut-2-enil)-emodin



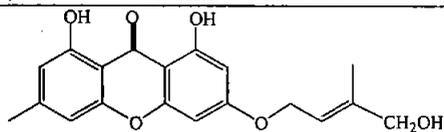
53 1,8-Dihidroxi-3-(3,7-dimetil-7-metoxioct-2-eniloxi)-6-metilxantona



54 3-O-(3-hidroxi-4-hidroxibut-2-enil)-emodin

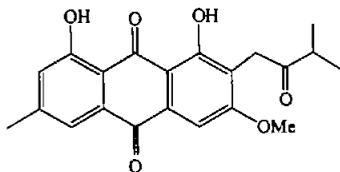


55 1,8-Dihidroxi-3-hidroxi-4-hidroxibut-2-eniloxi-6-metilxantona

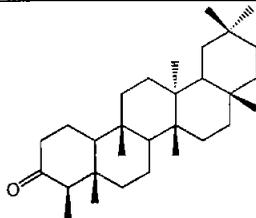


56 1,8-Dihidroxi-3-(3-hidroxi-4-hidroxibut-2-eniloxi)-6-metilxantona

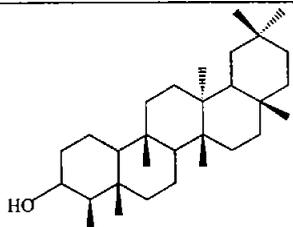
Continuación...



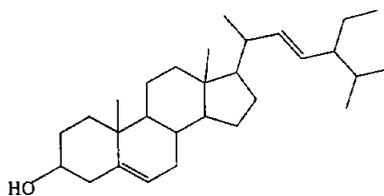
57 Physcion 1C



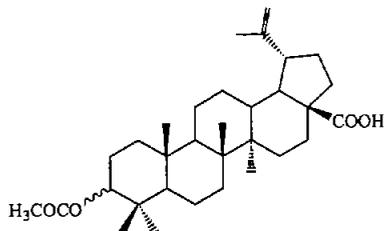
58 Friedelino



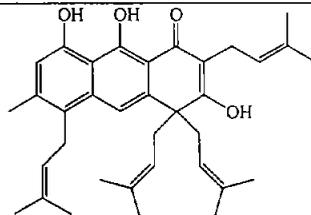
59 3 β -ol-friedelano



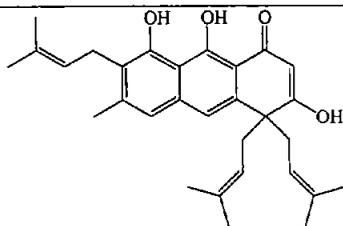
60 Estigmasterol



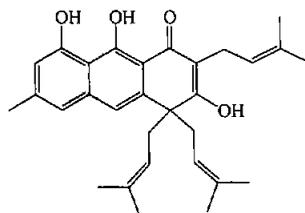
61 Acetato del ácido α betulfinico



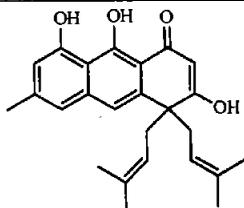
62 Ferruginina C



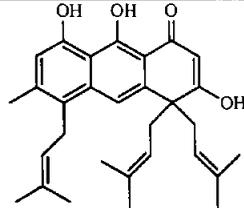
63 Ferruginina A



64 Ferruginina B



65 Vismina



66 Harunganina

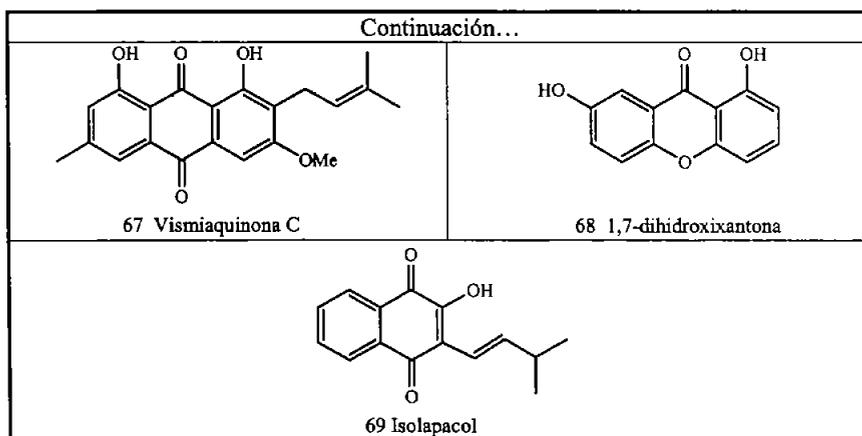
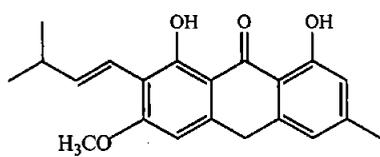


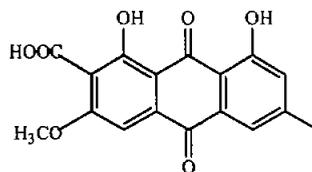
Tabla 3. Compuestos obtenidos por transformaciones químicas del género *Vismia*

<i>Vismia baccifera</i>		
Compuesto	Tipo de Compuesto	Ref.
3	Antranona	5 y 6
5	Antraquinona	5, 6 y 19
11	Antraquinona	6
70	Antrona	6
71	Antraquinona	6
72	Antraquinona	6
73	Antranona	6
74	Antraquinona	6
75	Biantronas	6
<i>Vismia decipiens</i>		
76	Dicromano	9
77	Cromeno	9
78	Dicromeno	9
79	Cromeno	9
80	Cromeno	9
<i>Vismia guaramirangae</i>		
81	Xantolignano	11
<i>Vismia martiana</i>		
82	Antrona	16
83	Antraquinona	16

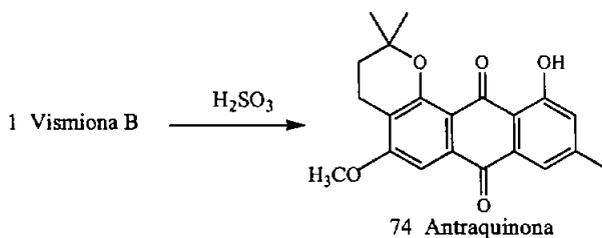
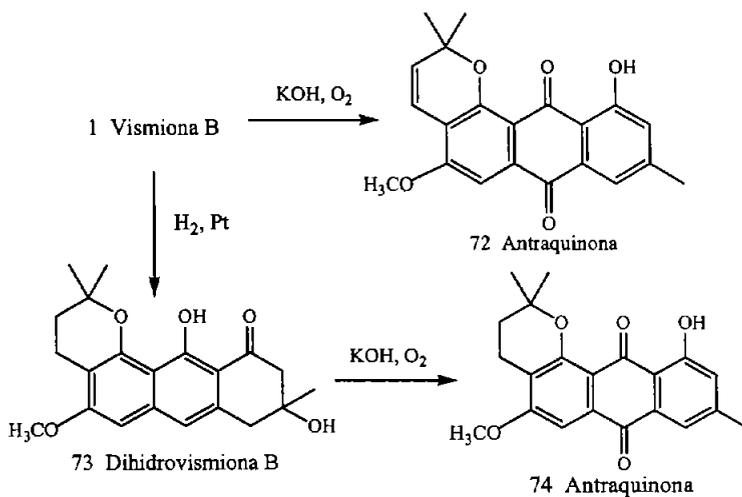
Tabla 4. Estructuras de compuestos obtenidos por transformaciones químicas del género *Vismia*



70 Antrona

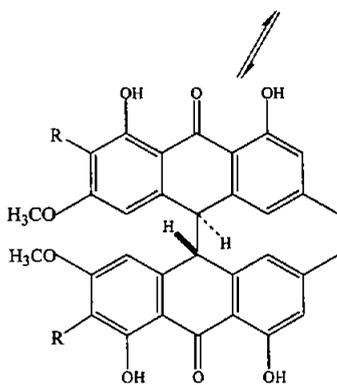
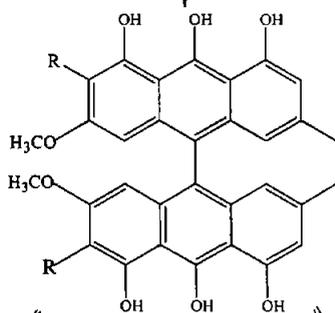


71 Antraquinona

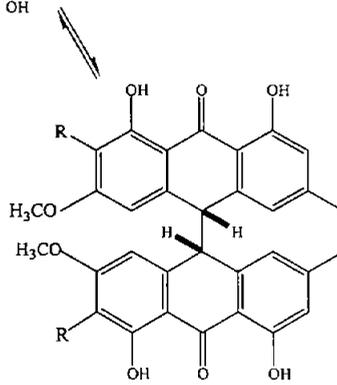


Continuación...

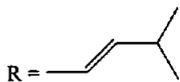
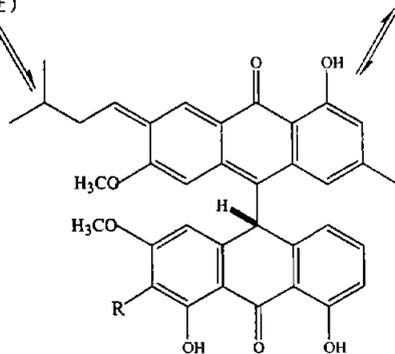
70 Antrona



Forma (±)

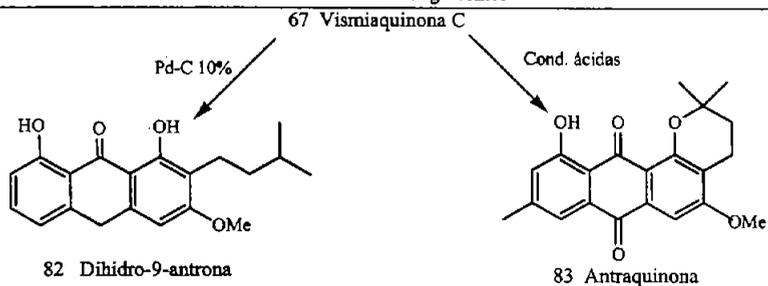
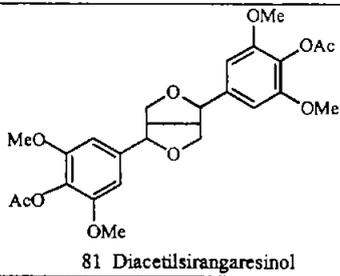
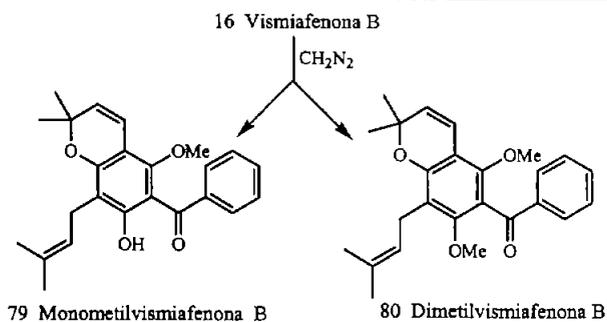
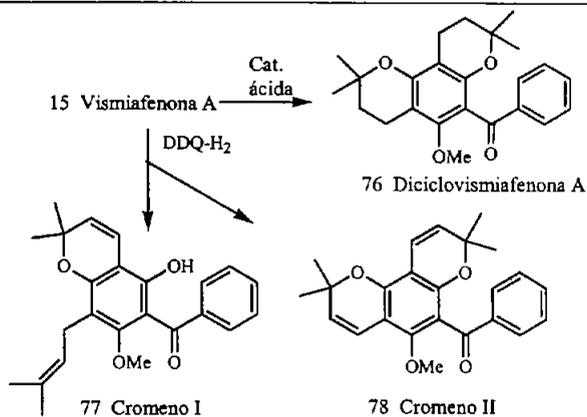


Forma - meso



75 Biantrona

Continuación...



2. *Vismia baccifera*

Fitoquímica

Vismia baccifera ha sido estudiada químicamente. De las hojas se han aislado antranonas (1 – 3), biantronas (4) y antraquinonas (5). De los frutos se ha aislado 2 antranonas (1 y 6).

Actividad Biológica

De los compuestos aislados (1 – 3) de *Vismia baccifera* se ha demostrado que poseen una actividad citotóxica contra Líneas Tumorales de KB (Carcinoma Epidermoide Oral Humano) y P388.

Adicionalmente se ha reportado que el extracto ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 1:1) de las hojas y tallos inhiben la actividad de la enzima Transcriptasa Reversa del Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH -1) en 57.8 % y 62.4%.²⁰

Por este motivo nos interesó aislar algunos de sus componentes químicos para posteriormente evaluar el grado de actividad biológica contra el VIH – 1.

IDENTIFICACIÓN

Vismia baccifera (L.) Triana. & Planch.

FAMILIA: Clusiaceae (Guttiferae)³

NOMBRES COMUNES: Pinta mozo, achiote, sangrillo.

Es un árbol de 5-7 m de altura y de 5 a 10 cm. de diámetro. Tronco ramificado a baja altura. Corteza externa de color marrón-rojizo, lenticelada. Ramitas terminales cilíndricas y con pelos ferrugíneos. El desprendimiento de cualquier parte de la planta produce el flujo de un exudado anaranjado. Florece y fructifica durante gran parte del año, crece a bajas elevaciones, en climas húmedos o muy húmedos. (Fig. 1)



Figura 1. Aspecto del árbol

Flor:

Paniculas terminales de flores color café. (Fig. 2)

Corteza y madera:

Color pardo gris. Secreta látex al hacer un corte. (Fig. 3)

Fruto:

Bayas ovoides, de 0.8-1.5 cm. de largo. Secreta látex anaranjado si se le hace un corte. (Fig. 4 (a) y (b)).

Hojas:

Simples y opuestas, de forma lanceolada y margen entero. Verde oscuro por el haz y café claro (ferruginea) por el envés, 9-16 cm. de largo y de 3-10 cm. de ancho, ovado-elípticas, con ápice acuminado, bordes enteros, base redondeada o truncada, tienen puntos glandulares negros, visibles con una lupa. Pecíolo corto, ligeramente acanalado en la parte superior. Secretan látex en el pecíolo cuando se arrancan. (Fig. 4 (c) y (d))

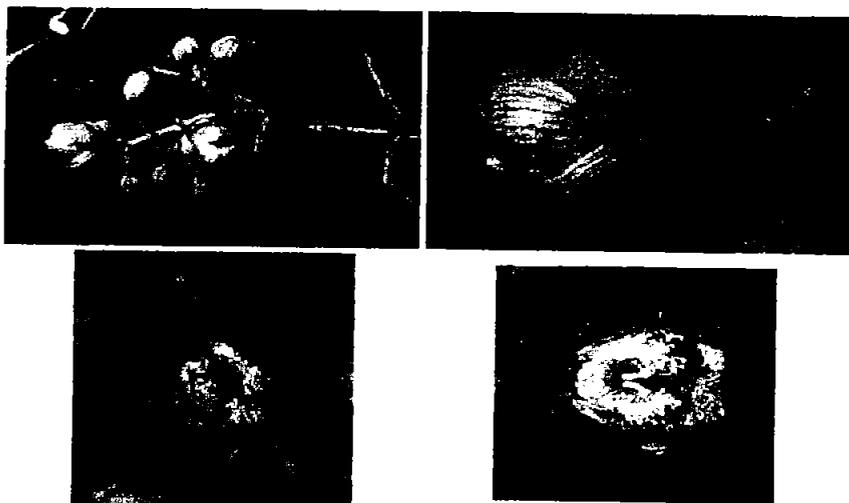


Figura 2. Aspecto de la inflorescencia



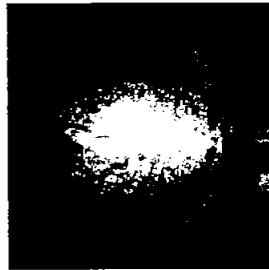
Figura 3. Corteza



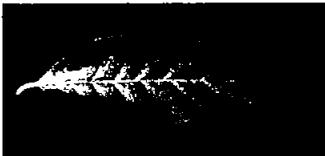
Figura 4. Aspecto de la infratescencia



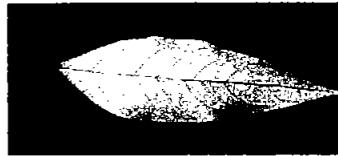
(a) Corte transversal



(b) Corte longitudinal



(c) Haz



(d) Eavés

Distribución geográfica:

Vismia baccifera esta ampliamente distribuida desde México hasta Centro América (Fig. 5). Se encuentra desde los bosques secos (300-700 msnm) hasta los bosques lluviosos en las vertientes del Pacífico y Océano Atlántico.⁴

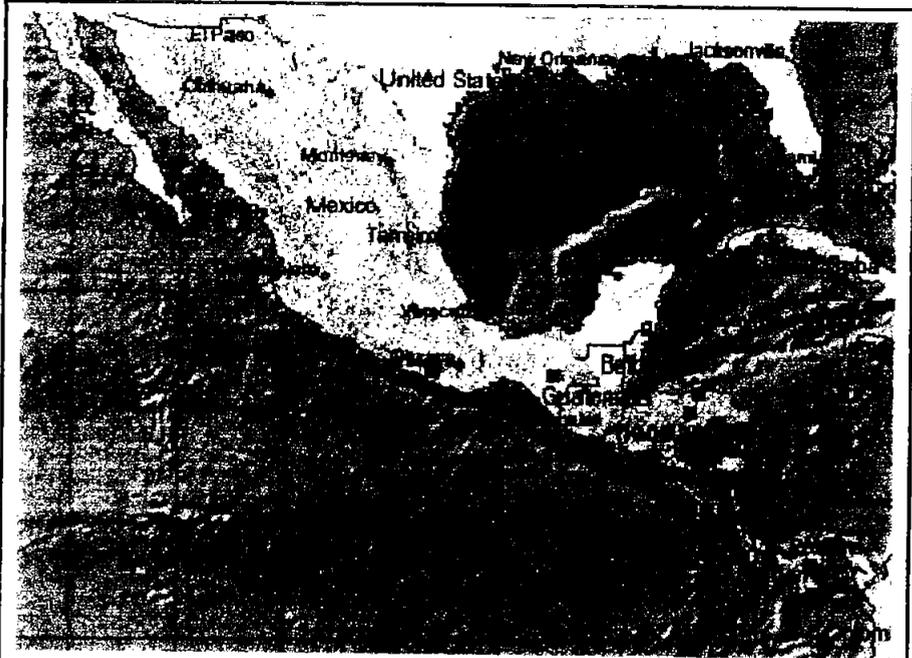


Figura 5
Tomado de Missouri Botanical Garden⁴

PARTE EXPERIMENTAL

Vismia baccifera fue colectada en el poblado "La Esperanza", estado de Oaxaca (entre Valle Nacional y Tuxtepec), en Junio del 2001. El material de estudio fue identificado por el Biol. Lucio Lozada de la Facultad de Ciencias de la UNAM. Una muestra se encuentra resguardado en el Herbario del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS Lozada 2426). Es una planta perenne perteneciente a la familia Clusiaceae.

1. Extracto de Diclorometano (DCM)

Se estudió un extracto de *Vismia baccifera*, el cual fue obtenido por la maceración de las hojas en una mezcla de DCM/MeOH 1:1. Después de evaporar el disolvente se obtuvo un sólido de color oscuro de 153.12 g, con olor a té de manzanilla, al cual se le realizaron pruebas de solubilidad, encontrándose que era parcialmente soluble con MeOH y H₂O. Así mismo, se observó que era un poco más soluble al calentarlo.

Se realizaron varias pruebas de disolución con 5 muestras de 10 g del extracto disolviéndose en una mezcla de MeOH/H₂O 1:9. La primera y la segunda muestras se agitaron y calentaron para una mejor disolución, se dejaron enfriar y se filtraron al vacío obteniendo un filtrado amarillo claro y un precipitado insoluble café oscuro. La tercera muestra tuvo el mismo tratamiento, solo que el filtrado no fue trabajado inmediatamente, se dejó reposando por 18 horas, observando la formación de precipitados café claro. Estos se separaron por filtración al vacío, el filtrado se dejó en reposo por 24 horas y de nuevo aparecieron precipitados café claro, que se separaron de la misma forma y se juntaron para un posterior tratamiento. La 4ª y 5ª muestras fueron tratadas como la 3ª. Resultando una parte insoluble y un filtrado. Este último no formó precipitados, aunque se dejó reposando una semana.

1.1 PARTES INSOLUBLES

Los precipitados obtenidos de cada una de las 5 muestras de *Vismia* se reunieron. Se realizaron pruebas de solubilidad, observando que eran solubles en acetona y en MeOH. La mitad se disolvió con acetona registrándose como Precipitados Solubles en Acetona (PSA), la otra mitad se disolvió con MeOH registrándose como Precipitados Solubles en Metanol (PSM).

1.1.1 PRECIPITADO SOLUBLE EN ACETONA (PSA)

Se empacó una columna con 25 g de Silica-gel (70/230) y se aplicaron 10 g del material. Se comenzó a eluir con diferentes mezclas de disolventes, siendo éstas hexano, hexano/DCM, DCM, DCM/AcOEt y AcOEt/MeOH. Se colectaron fracciones de 100 ml y se concentraron por destilación al vacío. Una vez eliminado el disolvente se analizó cada fracción por cromatografía en capa fina para observar las fracciones que presentaban la misma mezcla de compuestos. De este material se lograron aislar 3 compuestos diferentes: Vismiaquinona A (I), 3β-ol-friedelano (II) y el 1-hidroxi-6-metoxi-7,8-(3',3'-dimetilpirano) antraquinona (III).

AISLAMIENTO DE VISMIAQUINONA A (I)

Las primeras 6 fracciones eluidas con hexano fueron incoloras. Las fracciones 7 - 17 eluidas con hexano presentaron una coloración rojo - naranja. De la fracción 7 cristalizaron agujas muy finas de color rojo, las cuales presentaron un p.f. de 196-198 °C. Se determinó su estructura a través de difracción de Rayos X. Dichos cristales resultaron ser un compuesto llamado Vismiaquinona A (I). Este compuesto se obtuvo a lo largo de las fracciones 7 - 17 siendo la fracción número 7 la que presentó el mejor rendimiento en cuanto a la cantidad y pureza se refiere, así mismo este compuesto volvió a aparecer durante las fracciones 32 - 35.

AISLAMIENTO DEL 3 β - OL - FRIEDELANO (II)

La fracción número 10 presentó una mezcla múltiple de cristales de color amarillo, naranja y rojo, dicha mezcla resultó contener Vismiaquinona A (I), así mismo se encontraron unos cristales diminutos incoloros a los cuales se les determinó su estructura por difracción de Rayos X, siendo éstos un triterpeno llamado 3 β - ol-friedelano (II), con un p. f. de 240 - 243 °C.

AISLAMIENTO DE 1-HIDROXI-6-METOXI-7,8-(3',3'-DIMETILPIRANO)ANTRAQUINONA (III)

Las fracciones 13 - 40 presentaron una mezcla de sólidos de color rojo, amarillo y naranja, que al analizarlos por una cromatografía en capa fina se observó que contenían a la Vismiaquinona A (I) y otro compuesto de color naranja de mayor polaridad. Por ello se realizó una placa preparativa de Silica - gel de (2 mm) logrando separar una fracción de color amarillo claro, a la cual después de evaporar el disolvente dejó cristales de color ámbar con un p. f. de 186 - 188 °C. Se determinó su estructura por difracción de Rayos X.

1.1.2 PRECIPITADO SOLUBLE EN METANOL (PSM)

Se empacó una columna con 25 g de Silica-gel (70/230) y se colocó una parte del extracto de metanol sin disolver, se comenzó a eluir con diferentes mezclas de disolventes, siendo estas hexano, hexano/DCM, DCM, DCM/AcOEt y AcOEt/MeOH. Se colectaron fracciones cada 100 ml y se concentraron por destilación al vacío. Una vez eliminado el disolvente se analizó cada fracción por cromatografía en capa fina. De este extracto se logró aislar nuevamente el compuesto llamado Vismiaquinona A (I). Cabe señalar que este fue el único compuesto que se logró obtener del PSM, pero con un rendimiento mucho menor respecto al obtenido con PSA.

FILTRADO

1.2.1 AISLAMIENTO DE Taxifolin 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ASTILBINA) (IV)

A los precipitados que resultaron de la filtración de la 3ª muestra con un p. f. de 180-183 °C, se les asignó la clave 2PP1D. Se les realizó la espectroscopía pertinente permitiendo

deducir su estructura como la del compuesto llamado Taxifolin 3-O- α -L-rhamnosido (Astilbin) (IV); los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , se realizaron en piridina deuterada (Pyr-D₅), mientras que los reportados se registraron en acetona deuterada (Me₂CO-d₆)²¹.

EXTRACCIONES ÁCIDO - BASE

A cada filtrado obtenido de las 5 muestras trabajadas, se realizaron múltiples extracciones ácido - base. Se disolvió el extracto en una mezcla de AcOEt/H₂O, lavándose 3 veces con AcOEt, se juntaron las fases orgánicas para obtener compuestos ácidos, básicos y neutros como sigue:

1.3.1 COMPUESTOS BÁSICOS

Se agregaron a la fase orgánica 50 mL de HCl 5% (3 veces). La fase orgánica fue reservada para posterior tratamiento de los compuestos ácidos y neutros que se mencionarán en los incisos 1.3.2 y 1.3.3 respectivamente.

La fase acuosa fue llevada a pH neutro con NaOH al 10% y posteriormente lavada 3 veces con 50 mL de AcOEt. La fase orgánica resultante se lavó 3 veces con 50 mL de H₂O, posteriormente fue concentrada en el rotaevaporador.

Después de tener los compuestos básicos de las 5 muestras, estos se analizaron por medio de cromatografía en capa fina concluyendo que eran iguales; por ello, se reunieron obteniendo así un residuo que pesó 200 mg. Como este residuo mostraba una impureza, los compuestos básicos fueron purificados con DCM en caliente y posteriormente por cromatografía en columna con 25 g de Silica-gel (70/230). Se comenzó a eluir con diferentes mezclas de disolventes, siendo éstas hexano, hexano/DCM, DCM, DCM/AcOEt y AcOEt/MeOH. Se colectaron fracciones de 100 mL y se concentraron por destilación al vacío. Una vez eliminado el disolvente se analizaron por cromatografía en capa fina, para observar las fracciones que presentaban la misma mezcla de compuestos. Al concentrar las fracciones en un rotaevaporador, se obtuvieron unos sólidos de los cuales se pudo identificar mayoritariamente a la rhamnosa en mezcla con otros componentes.

1.3.2 COMPUESTOS ÁCIDOS

Las fases orgánicas de las 5 muestras fueron tratadas con 50 mL de NaOH al 10 % y las fases acuosas finales se llevaron a pH de 7 con HCl al 10%.

Al compararlos por medio de una cromatografía en capa fina, resultaron ser iguales, por lo tanto, se reunieron y se concentraron en el rotaevaporador obteniendo 800 mg. de compuestos ácidos impuros de una consistencia resinosa, los cuales fueron purificados con DCM en caliente. Una parte de la mezcla de compuestos ácidos fue tratada por medio de una reacción de acetilación. Los productos tuvieron un p. f. de 125-130 °C y finalmente se realizó la espectroscopia pertinente, caracterizándose a la rhamnosa como componente mayoritario de la mezcla.

AISLAMIENTO DE LOS COMPUESTOS (V) Y (VI)

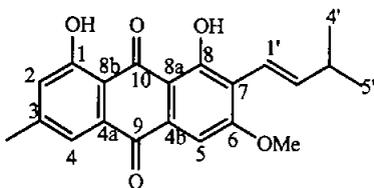
Los compuestos ácidos obtenidos a través de las múltiples extracciones del extracto de *Vismia* se purificaron con DCM en caliente, posteriormente se colocaron en una columna cromatográfica de gel YMC y se eluyó la columna con una mezcla de CH₃CN/H₂O (8:2), esto nos permitió aislar 3 compuestos, en donde el compuesto que se encontró en mayor proporción fue el Taxifolin 3-O- α -L-rhamnósido (Astilbina) (IV) posteriormente se logró aislar el Quercetin 3-O- α -L-rhamnósido (Quercitrina) (V) y finalmente en menor proporción logramos aislar el Kaempferol 3-O- α -L-rhamnósido (Engeletina o Afzelina) (VI).

1.3.3 COMPUESTOS NEUTROS

Después de tratar la fase orgánica con NaOH al 10 % (inciso anterior), esta fue lavada con H₂O, resultando una fase orgánica con compuestos neutros (15 mg), los cuales presentaron una mezcla muy difícil de separar en cromatografía de capa fina, por lo cual no fueron identificados.

IDENTIFICACIÓN

COMPUESTO I



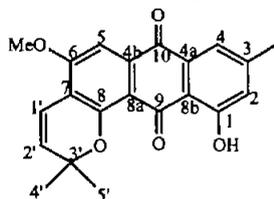
Vismiaquinona A (I)

Agujas finas color rojo, p. f. = 196 – 198 °C. Reportado 197 – 198 °C (Nagem et al, 1997). IR (KBr); ν_{\max} (cm⁻¹): 2952, 2863 (C-H), 1625 (C=O), 1598, 1558, 1480 (C=C), 1295 (C-O) y 674. EM (IE) 70 ev: m/z 352 (74%) [M]⁺ en concordancia con la fórmula molecular C₂₁H₂₀O₅ a 309 (100%) M⁺-C₃H₇, 337 (40%) [M⁺ - Me], 323 (12%), 297 (53%), 267 (12%), 161 (10%), 125 (7%)

TABLA 5	
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS)	
H	δ (ppm)
1	-
2	7.42 d (J=2.3 Hz)
3	-
4	7.64 d (J=2.9 Hz)
4a	-
4b	-
5	6.91 s
6	-
7	-
8	-
8 ^a	-
8b	-
9	-
10	-
1'	6.66 dd (J=1.17 y 16.1 Hz)
2'	6.92 dd (J=7.3 y 16.1 Hz)
3'	2.46 m
4'	1.13 d (J=6.7 Hz)
5'	1.13 d (J=6.7 Hz)
OH	12.96 s; 11.96 s
Me-3	2.45 s
OMe	4.04

IDENTIFICACIÓN

COMPUESTO III



1-hidroxi-6metoxi-7,8-(3',3'-dimetilpirano)
antraquinona (III)

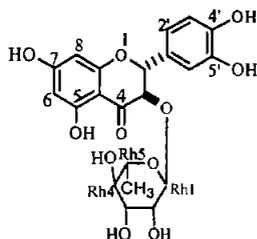
Cristales color ambar, p.f. 186 – 188 °C. Reportado p. f. 188 – 189 °C. (Delle Monache, 1979).

IR (KBr); ν_{\max} (cm⁻¹): 3439 (OH), 2926,2856 (C-H),1731 (C=O), 1633,1568 (C=C), 1271, 1126 (C-O).

TABLA 6	
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ /TMS)	
H	δ (ppm)
1	-
2	7.06 d _{ancho} (J=2.4 Hz)
3	-
4	7.56 d _{ancho} (J=2.7 Hz)
4a	-
4b	-
5	7.43 s
6	-
7	-
8	-
8 ^a	-
8b	-
9	-
10	-
1'	6.73 d (J=9.9 Hz)
2'	5.83 d (J=10.2 Hz)
3'	-
4'	1.57 s
5'	1.57 s
OH-1	13.19 s y 13.07 s
Me-3	2.42 s
OMe	4.01 s

IDENTIFICACIÓN

COMPUESTO IV



Taxifolin 3-O- α -L-rhamnosido (IV)

Astilbin

Polvo color café claro, p.f. 180 – 183 °C. Reportado p. f. 181 -183 °C. (Tschesche, 1979).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ): 205 (4.921), 249 (0.669) y 290 nm (2.091).

HR-FAB-MS (modo positivo): Experimental m/z 473.1057, calculado 473.1060 (C₂₁ H₂₂ O₁₁ Na) P. M. 473.1060. FAB-MS m/z: 451 (M⁺ +1), 305, 303, 154 (100%), 136.

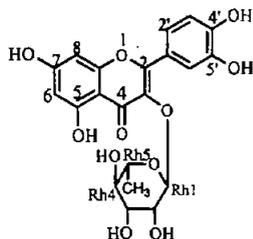
IR (KBr); ν_{max} (cm⁻¹): 3397 (OH) ancha, 2923 (C-H), 1644 (C=O), 1602, 1514 (C=C), 1471, 1365 (CH₃), 1067 (C-O), 819.

TABLA 7

	$\delta^1\text{H}/500 \text{ MHz (pyr-D}_5\text{)}$	$\delta^{13}\text{C}/125 \text{ MHz}$	HMBC
H	Ppm	Ppm	
2	5.42 d (J=10.5 Hz)	83.29	H6'-(² J), H2'-(² J) y H3-(² J)
3	5.13 d (J=10.5 Hz)	77.12	Rh1-(² J) y H2-(² J)
4	----	195.48	H3-(² J) y H2-(² J)
4a	----	no observado	----
5	----	163.39	H6-(² J)
6	6.29 d (J=2.5 Hz)	96.12	H8-(² J)
7	----	168.69	H8-(² J) y H6-(² J)
8	6.42 d (J=3 Hz)	97.37	H6-(² J)
8a	----	165.11	H8-(² J)
1'	----	128.32	H3'-(² J), H2-(² J) y H3-(² J)
2'	7.13 dd (J=2 y 8 Hz)	119.79	H2-(² J) y H6'-(² J)
3'	7.17 d (J=8 Hz)	116.39	----
4'	----	147.37	----
5'	----	148.11	----
6'	7.60 d (J=2 Hz)	115.86	----
Rh1	4.98 s	102.19	H3-(² J)
Rh2	4.42 dd (J=1.5 y 3 Hz)	71.73	----
Rh3	4.59 dd (J=3 y 9.5 Hz)	72.58	Rh2-(² J)
Rh4	4.27 t (J=9.5 Hz)	73.87	----
Rh5	5.06 dq (J=6.5 y 9.5 Hz)	70.54	Rh4-(² J)
CH ₃	1.68 d (J=6.5 Hz)	18.59	----
OH	12.52 s	---	----

IDENTIFICACIÓN

COMPUESTO V



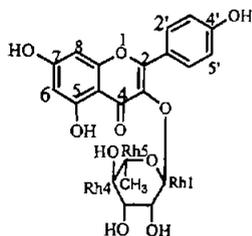
Quercitrin 3-O- α -L-rhamnosido (V)
Quercitrin

HR-FAB-MS (modo positivo): Experimental m/z: 471.0909 (C₂₁H₂₀O₁₁Na), calculado para 471.0915.

TABLA 8		
	$\delta^1\text{H}/500\text{ MHz (pyr-D5)}$	$\delta^{13}\text{C}/125\text{ MHz}$
H	Ppm	ppm
2	----	157.1
3	----	158.1
4	----	193.0
4a	----	162.9
5	----	99.7
6	6.65 d (J= 2 Hz)	94.5
7	----	79.0
8	6.69 d (J= 2 Hz)	99.7
8a	----	165.9
1'	----	136.0
2'	7.70 dd (J= 2 y 8 Hz)	122.1
3'	7.30 d (J= 8 Hz)	116.0
4'	----	147.3
5'	----	150.2
6'	8.01 d (J= 2 Hz)	117.0
Rh1	6.26 s	104.0
Rh2	5.06 s	71.99
Rh3	4.63 d (J= 7.3 Hz)	72.50
Rh4	4.27 t (J= 9 Hz)	73.3
Rh5	4.37 dq (J= 6 y 9 Hz)	71.95
CH ₃	1.70 d (J= 6.1 Hz)	18.3
OH	13.36 s	--

IDENTIFICACIÓN

COMPUESTO VI



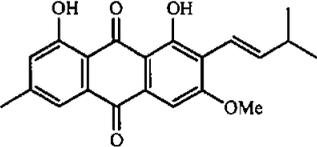
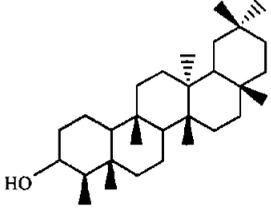
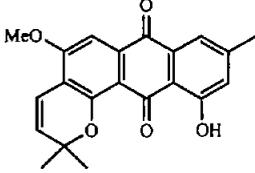
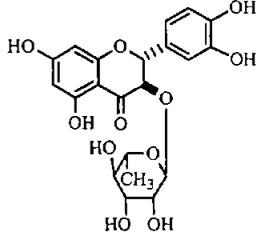
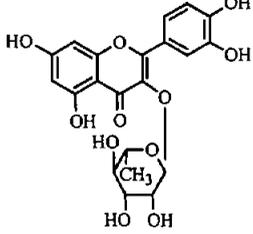
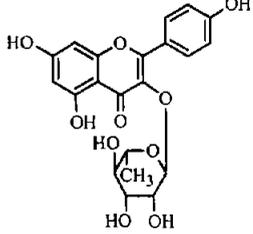
Kaempferol 3-O- α -L-rhamnosido (VI)

Engeletin o Afzelin

TABLA 9		
H	$\delta^1\text{H}/500\text{ MHz (pyr-D5)}$	$\delta^{13}\text{C}/125\text{ MHz}$
	Ppm	ppm
2	----	157.7
3	----	157.9
4	----	no observado
4a	----	121.8
5	----	162.9
6	6.30 d (J= 2 Hz)	94.5
7	----	179.2
8	6.69 d (J= 2 Hz)	99.7
8a	----	165.8
1'	----	136.0
2'	7.23 d (J= 9 Hz)	131.4
3'	6.71 dd (J= 4.8 y 7 Hz)	116.3
4'	----	161.6
5'	6.71 dd (J= 4.8 y 7 Hz)	116.3
6'	8.06 d (J= 8.5 Hz)	131.4
Rh1	6.30 d (J=1.5 Hz)	103.8
Rh2	5.08 dd (J=1.5 y 3.3 Hz)	71.95
Rh3	4.58 d (J=3.3 y 9.1 Hz)	72.50
Rh4	4.26 t (J= 9 Hz)	73.20
Rh5	4.15 dq (J= 9 y 6 Hz)	71.91
CH ₃	1.44 d (J= 6 Hz)	18.2
OH	13.34 s	---

PARTE TEÓRICA

Del extracto de ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 1:1) de las hojas de *Vismia baccifera* se aislaron 2 antraquinonas, la Vismiaquinona A (I=5) y la 1-hidroxi-6-metoxi-7,8-(3',3'-dimetilpirano)antraquinona (III=72), así como un terpeno 3 β -ol-friedelano (II) y 3 flavonoides glicosilados Taxifolin 3-O- α -L-rhamnosido (Astilbin) (IV), Quercetin 3-O- α -L-rhamnosido (Quercitrin) (V), Kaempferol 3-O- α -L-rhamnosido (Engeletin o Afzelin) (VI).

Tabla 10. Compuestos aislados de <i>Vismia baccifera</i>	
 <p>Vismiaquinona A (I)</p>	 <p>3 β-ol-friedelano (II)</p>
 <p>1-hidroxi-6-metoxi-7,8-(3',3'-dimetilpirano)antraquinona (III)</p>	 <p>Taxifolin 3-O-α-L-rhamnosido (IV)</p>
 <p>Quercitrin 3-O-α-L-rhamnosido (V)</p>	 <p>Kaempferol 3-O-α-L-rhamnosido (VI)</p>

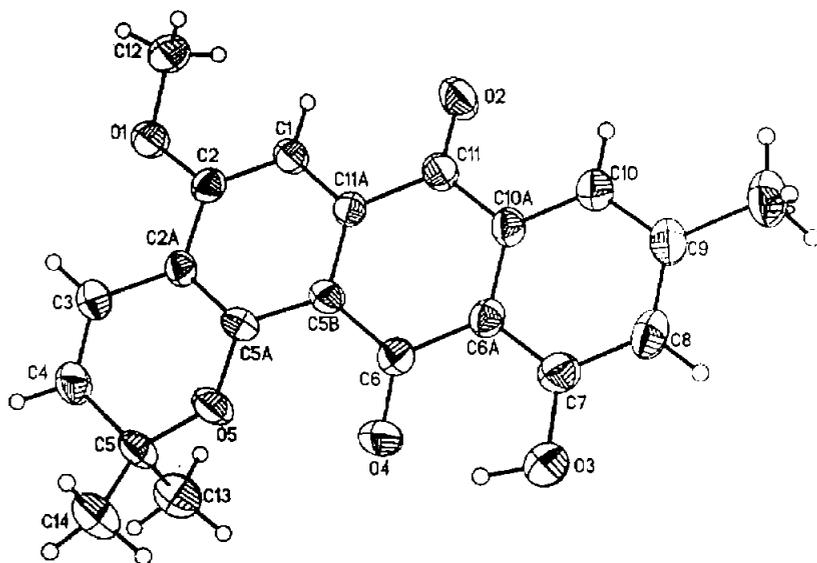
Cabe señalar que con excepción de la Vismiaquinona A, ninguno de los compuestos restantes ha sido reportado en estudios químicos previos de esta especie^{5,6 y 19}. Dichos estudios se realizaron con material botánico colectado en el Parque Nacional "Altos de Campana"⁵ y Mérida (Venezuela)⁶.

1-HIDROXI-6-METOXI-7,8-(3',3'-DIMETILPIRANO)ANTRAQUINONA (III)

El compuesto 1-hidroxi-7,8-(3',3'-dimetilpirano) antraquinona (III) se aisló con bajo rendimiento del extracto $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, como cristales de color ámbar de p. f. 186 – 188 °C. Su espectro de IR mostró bandas de absorción en 3439 cm^{-1} para grupos OH, 2926 2856 cm^{-1} para C-H y 1731 cm^{-1} para carbonilo. Su espectro de RMN ^1H (Espectro 1), mostró en la región de los protones aromáticos dos señales dobles en 7.06 y 7.56 ($J = 2.4$ y 2.7 Hz) que indicaron dos protones aromáticos con acoplamiento meta y que se asignaron a los hidrógenos H_2 y H_4 respectivamente; también se observó una señal simple en 7.43 para el H-5.

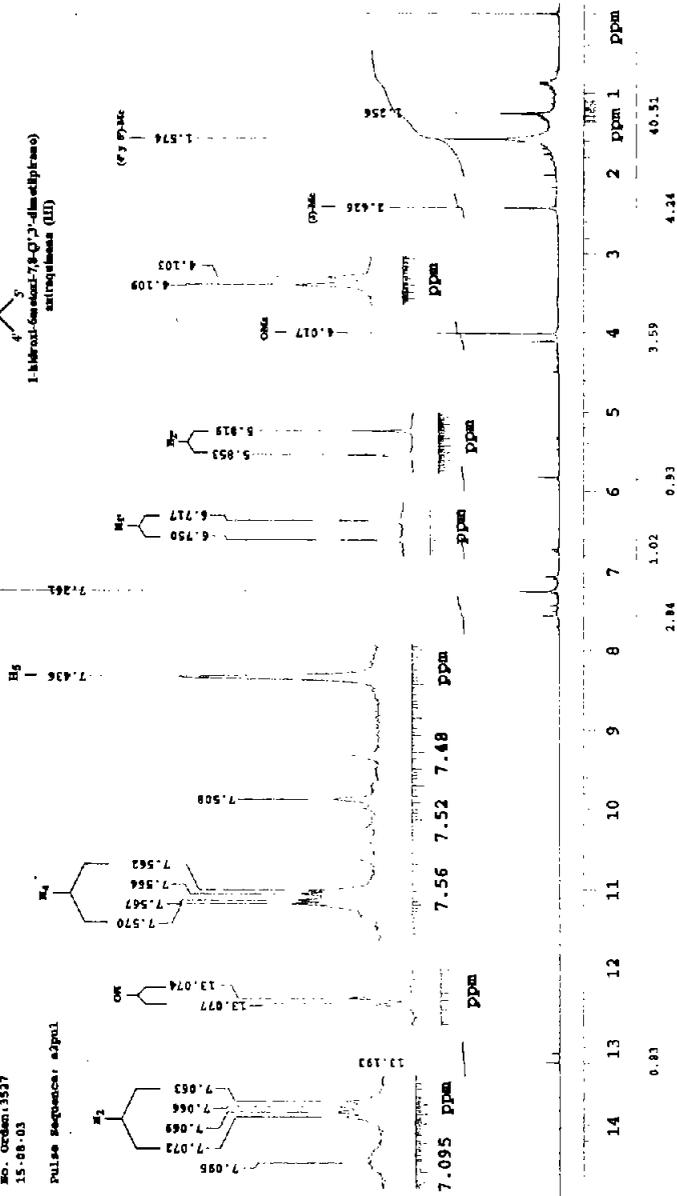
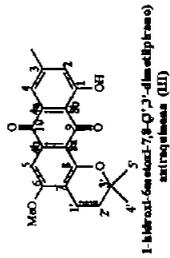
Los anteriores datos sugirieron el esqueleto de una antraquinona, la cual está sustituida por dos hidroxilos que forman puentes de hidrógeno con carbonilo por las señales en 13.19 s y 13.07 s ppm, así como por un metilo unido a el anillo aromático con base en la señal en 2.42 s. La presencia de un grupo metoxilo y un anillo de metilpirano unidos a la antraquinona se evidenció por una señal simple en 4.01 ppm, así como por dos señales dobles, ambos con $J = 10 \text{ Hz}$, en 6.73 y 5.83 ppm, respectivamente.

Los datos de RMN ^1H , así como el p. f. fueron muy similares a los ya descritos para este compuesto⁶. La estructura del compuesto además fue comprobada por el estereodiagrama obtenido por difracción de Rayos X (Fig.6). Esta es la 1ª vez que se reporta el compuesto III como producto natural. Previamente, sólo había sido obtenido por hemisíntesis a partir de la Vismiona B con KOH y O_2 (ver Tabla 4)⁶.



Instituto de Química UFMG 92
 Dr. Fernando Gomes/Tedira R.
 Caixa:PI 13-40
 CMC13
 Varian unity 300MHz-C
 1B
 Mo. Ordem:3527
 15-08-03

Pulse sequence: zgpg30



ESPECTRO 1. RMN ¹H DE 1 - HIDROXI - 3 - METOXI - 7,8 - (3'3' - DIMETILPIRANO) ANTRAQUINONA (III) 300 MHz / CDCl₃-TMS

VISMIAQUINONA A (I)

La Vismiaquinona A (I) se obtuvo con bajos rendimientos de diversas fracciones del extracto de CH_2Cl_2 - MeOH. Los espectros de RMN ^1H e IR fueron similares a los previamente descritos para el compuesto III indicando que se trata de una antraquinona. Sin embargo no se observó el anillo de dimetilpirano, sino una cadena de Δ - isopentenil con base en las señales en 6.6 dd ($J = 1.7$ y 16.1 Hz), 6.92 ($J = 7.3$ y 16.1 Hz) para los H_1' y H_2' , así como 2.46 m y 1.13 d ($J = 6.7$ Hz) para el H_3' y los metilos 4 y 5'.

La fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5$ de la estructura propuesta fue congruente con el ión molecular observado en el espectro de masas (m/z 352).

La estructura de la Vismiaquinona A se corroboró por difracción de Rayos X (Fig. 7). Este compuesto ya había sido aislado de *Vismia parviflora* (Clusiaceae) y sus datos espectroscópicos concordaron con los descritos por Nagem, (1997).

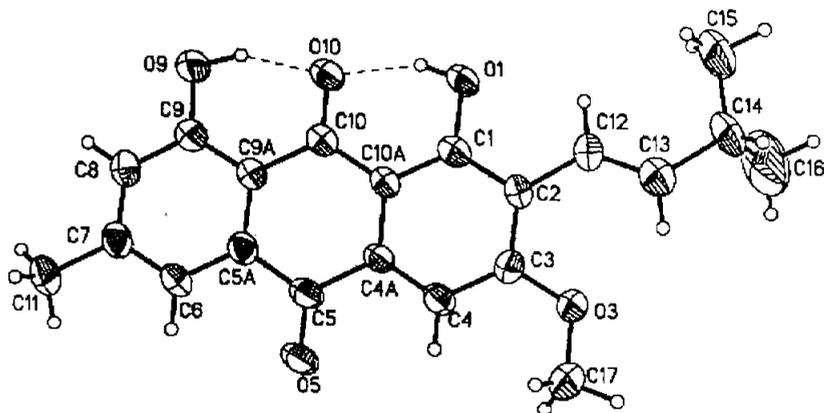


Figura 7. Estereodiagrama por Difracción de Rayos X del Vismiaquinona (I)

3 β - OL - FRIEDELANO (II)

Este triterpeno se aisló en cantidades traza del extracto de CH_2Cl_2 - MeOH, en forma de agujas transparentes finas, con un p.f. $240 - 243$ $^\circ\text{C}$, y ha sido previamente aislado de *Bridelia tulasneana* (Euphorbiaceae), su estructura se corroboró por difracción de Rayos X (Ver fig. 8)

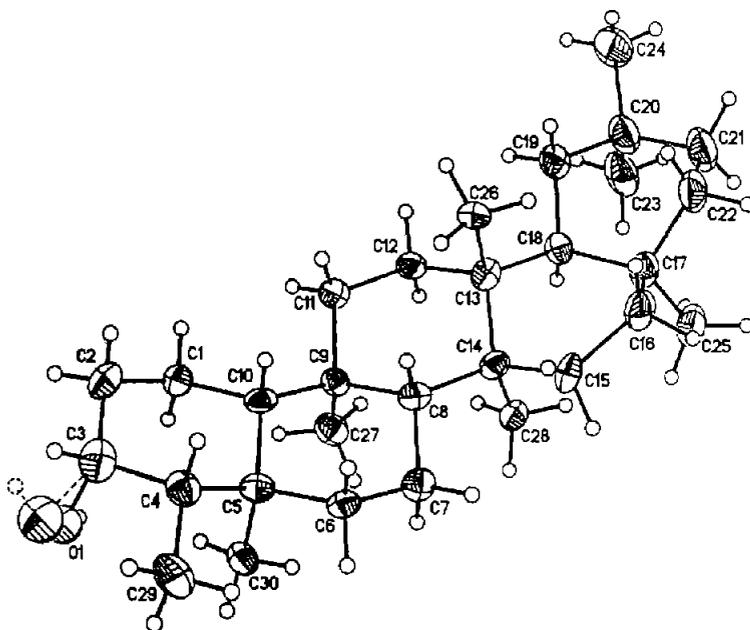


Figura 8. Estereodiagrama por Difracción de Rayos X del 3 β - OL - Friedelano (II)

TAXIFOLIN 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ASTILBIN) (IV)

La Taxifolin 3-O- α -L-rhamnosido (Astilbin) (IV) se obtuvo como un sólido de color café claro, con un p. f. 181 - 183 °C. Éste compuesto se obtuvo con abundancia en relación a los ya obtenidos. Su estructura se dedujo principalmente de sus espectros de IR, UV, RMN ^1H y RMN ^{13}C , de acuerdo a los siguientes datos. El espectro de IR mostró bandas para grupos OH y carbonilo en 3397 y 1644 cm^{-1} , respectivamente.

El espectro de RMN ^1H (Espectro 2), sugirió el esqueleto de una flavanona, con base en las señales en 5.42 d y 5.13 d, ambas con $J = 10.5$ Hz, las cuales se asignaron a los protones H-2 y H-3 respectivamente del anillo C del flavonoide. En la región de los protones aromáticos se observan señales para 2 protones en 6.29 y 6.42 ppm, ambas señales dobles acopladas con $J = 2.5$ ppm, indicando que se encuentran en posición meta, las cuales se asignaron a los H-6 y H-8, respectivamente del anillo A del flavonoide. También se observan señales para 3 protones aromáticos en 7.13 dd ($J = 2$ y 8 Hz), 7.17 d ($J = 8$ Hz) y 7.60 d ($J = 2$ Hz), las cuales se asignaron a los H-2', H-3' y H-6', respectivamente, en el anillo B. Dicho anillo está sustituido en C-5 por un grupo hidroxilo, el cual se observa como una señal simple en 12.52 ppm; dicho desplazamiento químico sugiere que está formando un puente de hidrógeno con el carbonilo en C-4.

Las señales para los carbonos de los anillos A y B del flavonoide, del espectro de ^{13}C (Espectro 3), se observaron en la región de los protones aromáticos (96.1 -168.6 ppm) mientras que C-2 y C-3 se ubicaron en (83.2 y 77.1 ppm). Las señales para los C-2 y C-5 de la rhamnosa aparecieron en la región de carbonos unidos a oxígeno (70.5 - 73.8 ppm), mientras que C-1 apareció en 102.1 ppm. La rhamnosa debe estar unido al oxígeno en C-3 con base en el acoplamiento a tres enlaces observado en el experimento HMBC (Espectro 4), entre el C-3 y el H-1 de la rhamnosa.

El flavonoide debe estar sustituido en la posición 3 por un residuo de rhamnosa, con base en las señales en 4.98 s, 4.42 dd ($J = 1.5$ y 3 Hz), 4.59 dd ($J = 3$ y 9.5 Hz), 4.27 t ($J = 9.5$ Hz), 5.06 dq ($J = 6.5$ y 9.5 Hz), asignados a los H-1 a H-5. El metilo de la rhamnosa se observó como una señal doble en 1.68 ppm ($J = 6.5$ Hz) evidenciando el acoplamiento con el H-5.

El espectro de ^{13}C mostró señales para 21 carbonos, de los cuales 13 fueron metino y 1 metilo. También se observó la señal característica para 1 carbonilo en 195.4 ppm y para 5 carbonos cuaternarios. La mayor parte de los carbonos se observaron en la región aromática (96.1 - 168.1 ppm) y en la región de carbonos unidos a oxígeno (70 - 83 ppm).

Los anteriores datos permitieron proponer la estructura IV. El espectro de masas (FAB) fue congruente con la fórmula mínima estimada ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$) pues demostró el ión $\text{M}^+ + 1$ en m/z 451. La estructura propuesta concuerda con la del compuesto Taxifolin 3-O- α -L-rhamnosido (Astilbin) (IV), previamente descrito y aislado de *Eucryphia cordifolia* (Eucryphiaceae) (Teschesche, 1979).

QUERCETIN 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (QUERCITRIN) (V)

La separación cromatográfica en gel YMC de los compuestos ácidos permitieron obtener en cantidades reducidas el compuesto V. Después de analizar sus datos espectroscópicos de ^1H RMN, ^{13}C RMN y EM (FAB) se concluyó que su estructura era similar a la del compuesto IV. Esto es, se trataba de un flavonoide sustituido en la posición 3 con un residuo de rhamnosa. Sin embargo, el espectro de ^{13}C RMN indicó que se trataba de una flavona en vez de una flavanona con base en las señales en 157.1 y 158.1 para C-2 y C-3 respectivamente en concordancia y a diferencia del compuesto IV, no se observaron los dobletes característicos para H-2 y H-3 en el espectro de RMN ^1H .

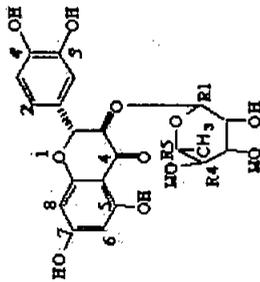
El patrón de sustitución del esqueleto de la flavona V fue idéntico al del compuesto IV. El espectro de masas (FAB + Na) permitió corroborarla estructura propuesta debido a que presentó el ión m/z en 471, en el cual está de acuerdo con la fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{11}\text{Na}$. La estructura propuesta corresponde a la del compuesto Quercetin 3-O- α -L-rhamnosido (Quercitrin) (V), previamente descrita y aislada de *Metasequoia glyptostroboides* (Markham, 1978).

KAEMPFEROL 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ENGELETINA O AFZELIN) (VI)

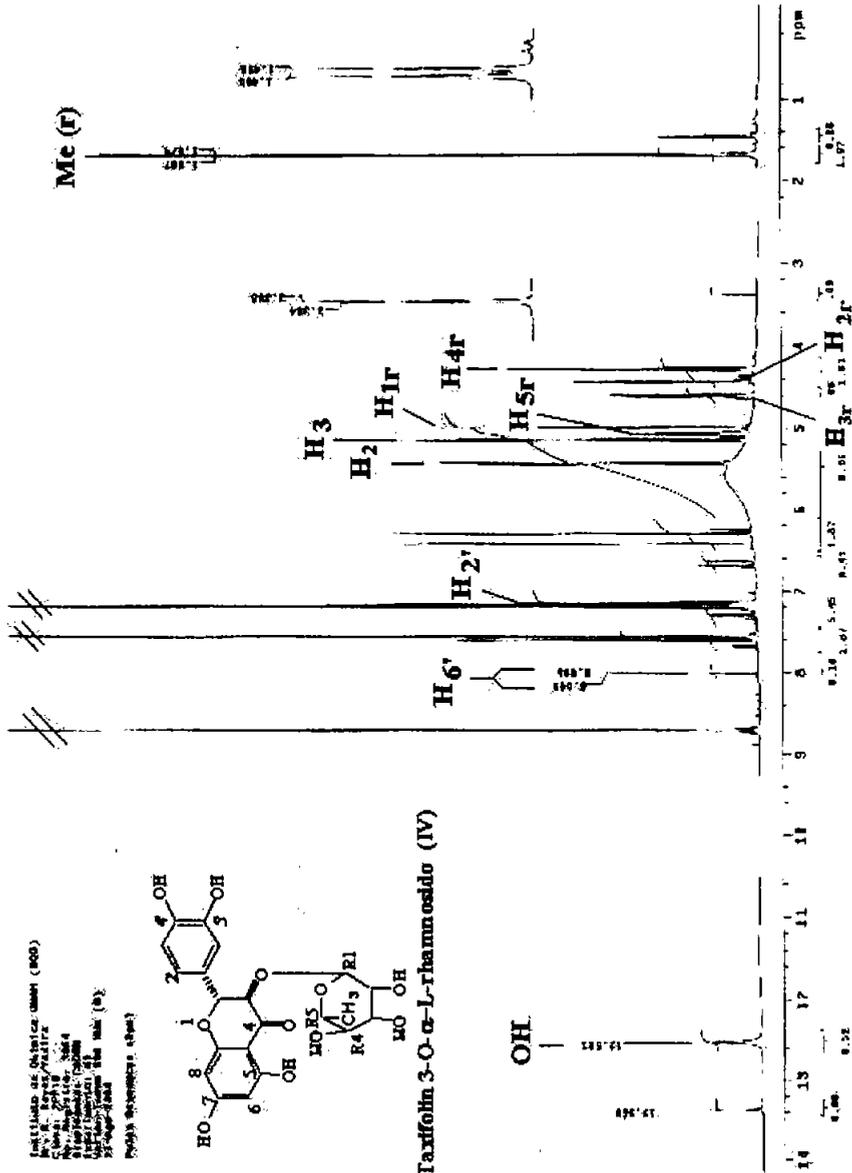
Los espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN del compuesto VI fue similar a los del compuesto V, indicando que se trataba de una flavona sustituida en la posición 3 por un residuo de rhamnosa. Sin embargo, a diferencia del compuesto V, sólo presenta como sustituyente en el anillo B un hidroxilo en la posición 4'. Esto se apreció en el espectro de ^1H RMN por la señal doble de doble para dos hidrógenos 3' y 5' en 6.71 ppm ($J = 4.8$ y 7 Hz), así como para el H-2' en 7.23 d ($J = 9$ Hz) y H-6' en 8.06 d ($J = 9$ Hz).

La estructura propuesta corresponde a la del compuesto Kaempferol 3-O- α -L-rhamnosido (Engeletina o Afzelin) (VI), previamente descrita y aislada de *Eucryphia cordifolia* (Eucryphiaceae) (Teschetsche, 1979).

FURNISHED AS SERVICE (MNH) (MO)
 P. E. BATES ANALYTICAL
 1000 N. W. 11th St.
 Miami, Florida 33136
 Telephone: 366-1100
 Teletype: 366-1100
 Cable: BATES ANALYTICAL
 22-4444-1000



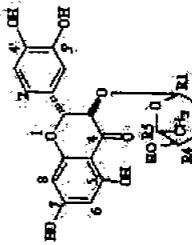
Taxifolin 3-O- α -L-rhamnosido (IV)



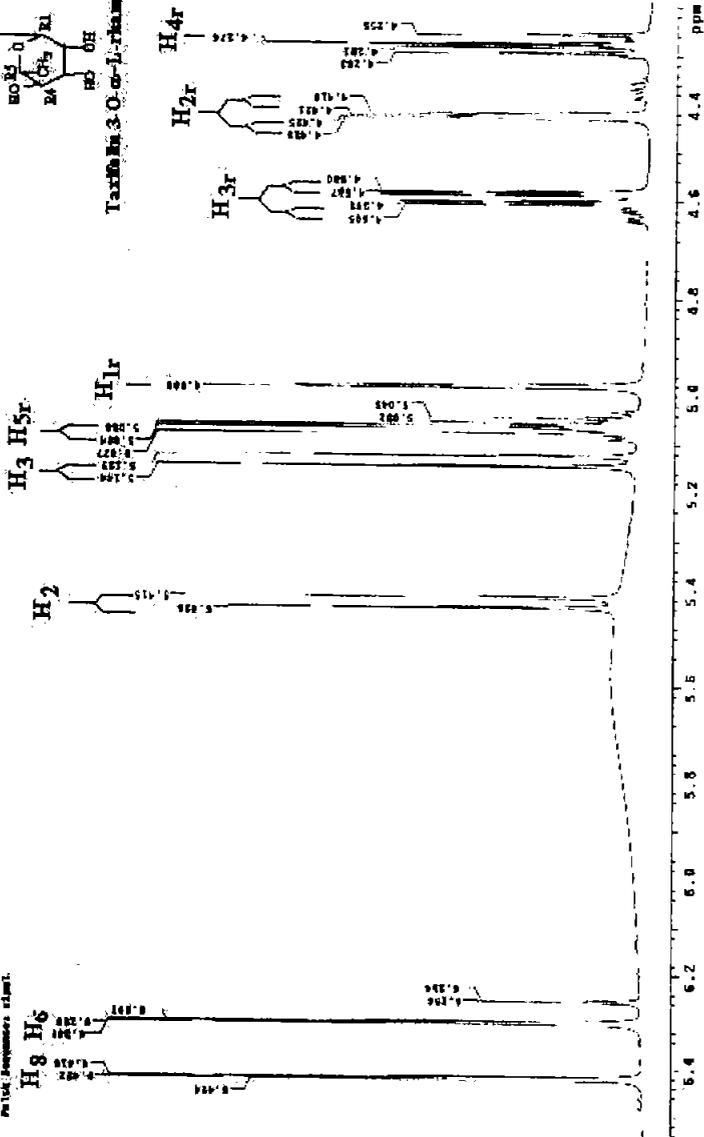
ESPECTRO 2. RMN ^1H DE TAXIFOLIN 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ASILBIN) (IV) 500 MHz/ pyr -D $_2$

INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM (IQUM)
 Ciudad de México, México
 Dr. Raúl Sáenz
 Facultad de Química, UNAM
 México, D.F.
 México, D.F.

PULV. 200 mg/ml.

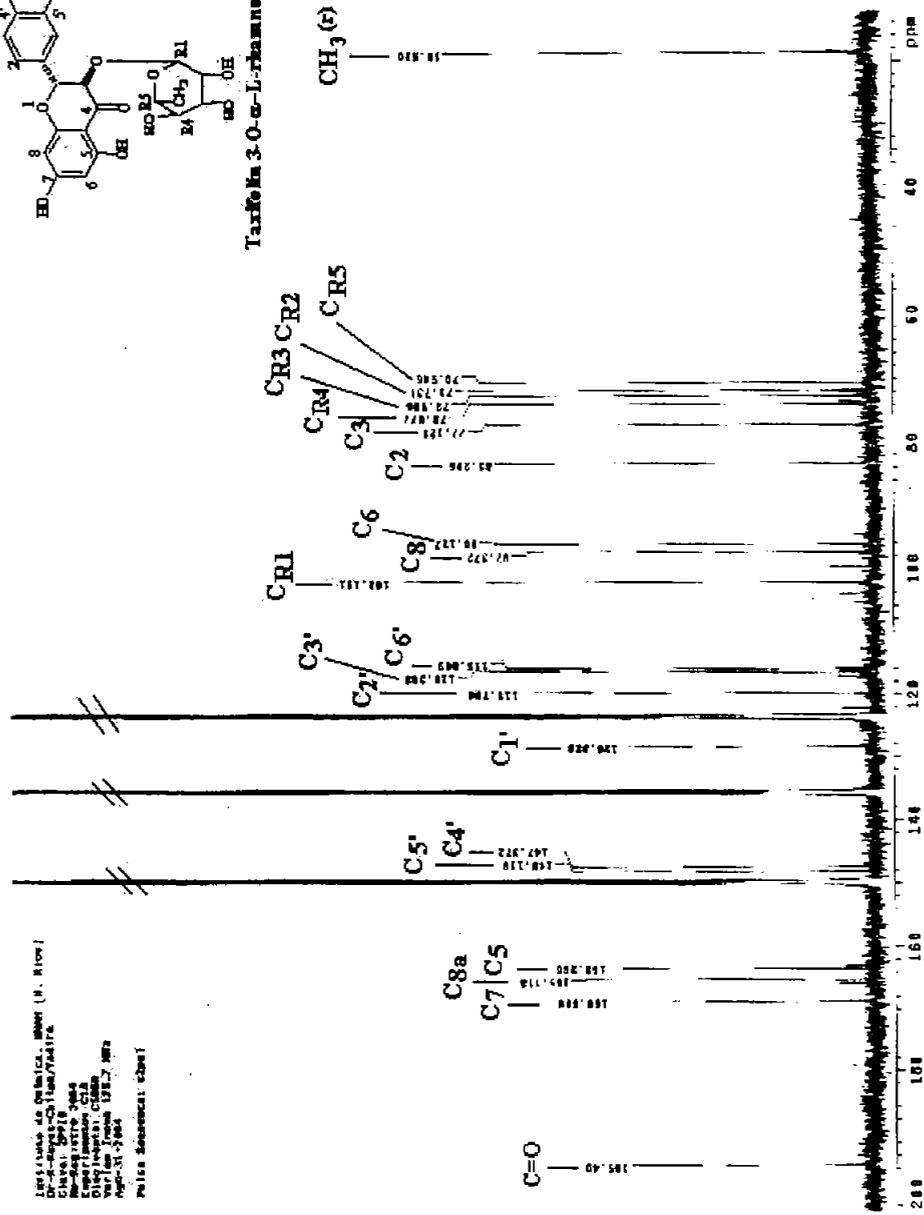
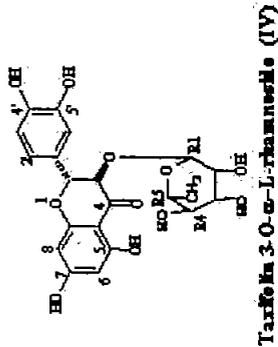


Taxifolin 3-O- α -L-rhamnosido (IV)



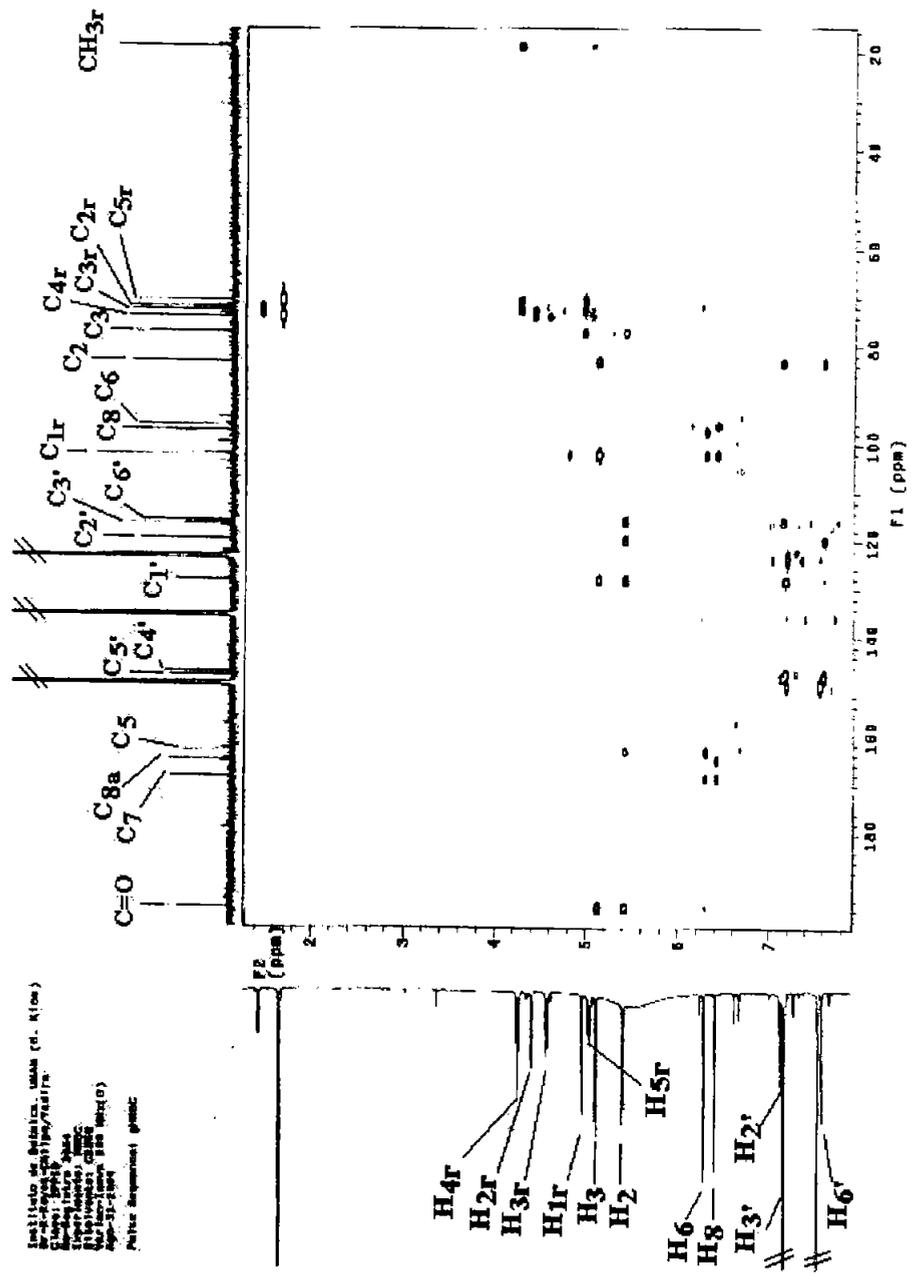
CONTINUACIÓN ESPECTRO 2. RMN ¹H DE TAXIFOLIN 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ASTILBIN) (IV) 500 MHz/ pyr-D₆

Instituto de Química, UNICAMP (M. Alvim)
 Laboratório de Química Orgânica
 Caixa Postal 60718
 Campinas, São Paulo
 Universidade Estadual de
 Campinas, UNICAMP
 Departamento de Química
 Av. Xingú, 13081-900
 Campinas, SP, 13081-900



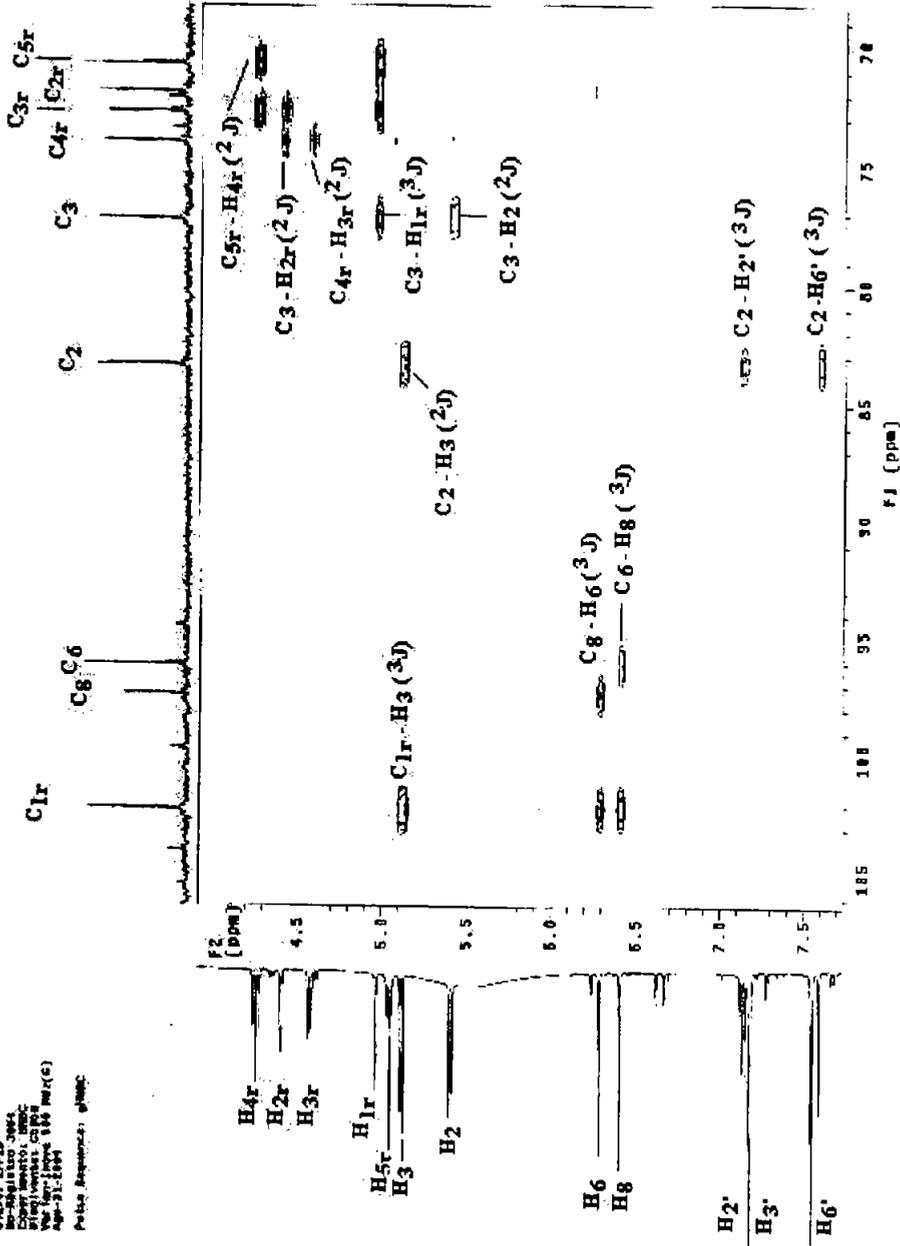
ESPECTRO 3. RMN ^{13}C DE TAXIFOLIN 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ASTILBIN) (IV) 125.7 MHz / $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$

Instituto de Química, UANL (C. R. 100)
 Laboratorio de RMN
 Av. Universidad, 66450
 San Nicolás de los Garza, Coahuila
 México
 Tel: (52) 81 12 34 56 78
 Fax: (52) 81 12 34 56 78
 E-mail: iq@uanl.mx
 Fecha: 10/05/2004
 Puntero: 1000000000



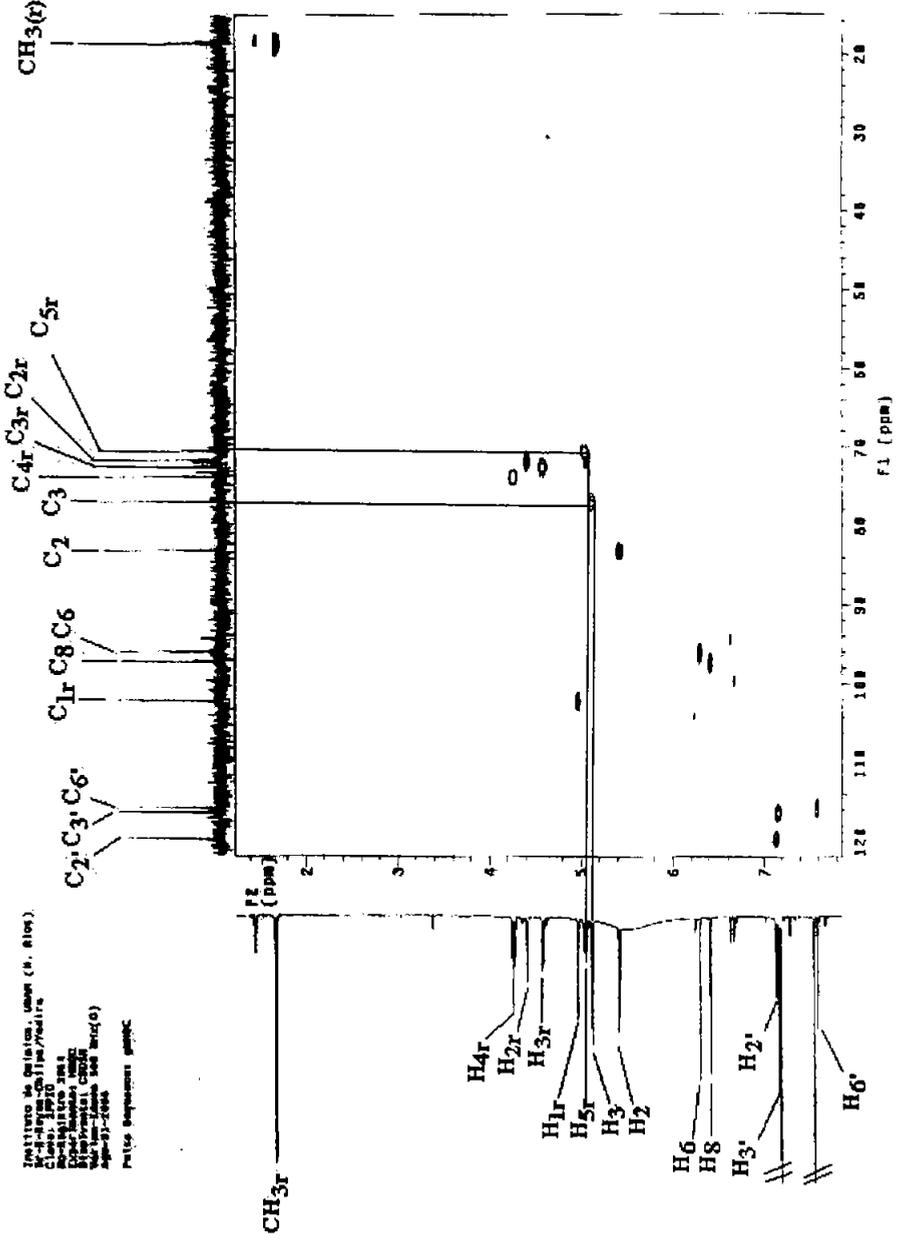
ESPECTRO 4. HMBC DE TAXIFOLIN 3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ASTILBIN) (IV) 500 MHz / C₅D₆N

Instituto de Química, UNAM (México)
 C. de Q. Org. y Bioq. Org. (Química Orgánica)
 No. 3, Ciudad de México, D.F.
 México, D.F., México, 06100
 Tel. 5623-1111, 5623-1112, 5623-1113
 Fax: 5623-1114
 Año: 2000



CONTINUACIÓN ESPECTRO 4. HMB C DE TAXIFOLIN 3-O-α-L-RHAMNOSIDO (ASTILBIN) (IV) 500 MHz / C₅D₅N

Instituto de Química, UFRJ
 Laboratório de RMN
 Rua Marquês de São Carlos, 201
 Bloco de Química, 2º andar
 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
 20091-908



ESPECTRO 5. HM QC DE TAXIFOLIN-3-O- α -L-RHAMNOSIDO (ASTILBIN) (IV) 500 MHz/ $\text{C}_3\text{D}_6\text{N}$

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se describe el estudio fitoquímico de *Vismia baccifera*, una planta del género *Vismia* que pertenece a la familia de las Clusiaceae, la cual fue colectada en el poblado de "La Esperanza", estado de Oaxaca (entre Valle Nacional y Tuxtepec).

Del extracto de (CH₂Cl₂ - MeOH 1:1) de las hojas de *Vismia baccifera* se aislaron e identificaron por sus constantes físicas y espectroscópicas, dos antraquinonas: Vismiaquinona A (I = 5)⁵ y la 1-hidroxi-6-metoxi-7,8-(3',3'-dimetilpirano)antraquinona (III = 72)⁶ aislados anteriormente de *Vismia baccifera*, cabe señalar que éste último, es la primera vez que se reporta que este compuesto como un producto natural puesto que previamente, sólo había sido obtenido por hemisíntesis a partir de la Vismiona B con KOH y O₂. También se aisló un terpeno: 3 β-ol-friedelano (II = 59)¹⁵ aislado previamente de *Bridelia tulasneana* y 3 flavonoides glicosilados: Taxifolin 3-O-α-L-rhamnosido (Astilbin) (IV)²¹, Quercetin 3-O-α-L-rhamnosido (Quercitrin) (V)²² y Kaempferol 3-O-α-L-rhamnosido (Engelatina o Afzelin) (VI)²¹; aislados el compuesto (IV) y (VI) de *Eucryphia cordifolia* y el compuesto (V) de *Metasequoia glyptostroboides*.

La aportación que brinda el presente trabajo es abrir nuevos caminos para la búsqueda de compuestos con una posible actividad contra la Transcriptasa Reversa del Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo - 1 (VIH - 1), ya que con las investigaciones anteriores se sabe que el extracto de *Vismia baccifera* de hojas y tallos inhiben la actividad de la enzima Transcriptasa Reversa del Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo -1 (VIH - 1) en 57.8% y 62.4%, respectivamente²⁰. Quedará pendiente para un próximo trabajo la evaluación de las propiedades anti - RT - VIH - 1 de los compuestos aquí aislados.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.carlscreepycrawlies.com/files/Manual_Mapa_Ecosistemas.pdf
2. Reyes Chilpa, R.; Abe, F.; Maki, J.; Estrada Muñiz, E. y Huerta Reyes M. Biol. Pharm. Bull., 2004, 27, 141 – 143.
3. <http://www.fao.org/docrep/t2354s/t2354s0w.htm>
4. http://mobot1.mobot.org/website/map_post.asp
5. Hussen, A.A.; Bozzi, B.; Correa, M.; Capson, T. L.; Kursan, T. A.; Coley, P. D.; Solis, P.N. y Gupta, M. P. J. Nat. Prod. 2003, 66, 858-860.
6. Delle Monache, F.; Ferrari, F. y Bettolo, M. G. B. Gazzeta Chimica Italiana, 1979, 109, 303 – 309.
7. Fuller, R. W.; Westerguard, Ch. K.; Collins, J. W.; Cardellina II, J. H. y Boyd, M. R. J. Nat. Prod. 1999, 62, 67 – 69.
8. Miralglia, M. C. M.; Mesquita, A. A. L.; Varejao, M. J. C.; Gottlieb, O. R. y Gottlieb, H. E. Phytochemistry, 1981, 20, 2041 – 2042.
9. Delle Monache, G.; Gonzalez Gonzalez, J. Delle Monache, F. y Marini Bettolo, G. B. Phytochemistry, 1980, 19, 2025 – 2028.
10. Camele, G.; Delle monache, F., Delle Monache, G.; Marini Bettolo, G. B. y Alves de Lima, R. Phytochemistry, 1982, 21, 417 – 419.
11. Delle Monache, F.; Marquina MacQuhare, M.; Delle Monache, G.; Marini Bettolo, G. B. y Alves de Lima, R. Phytochemistry, 1983, 22, 227 – 232.
12. Seo, E – K.; Wani, M. C.; Wall, M. E.; Navarro, H.; Mukherjee, R.; Farnsworth, N. R. y Kinghorn, A. D. Phytochemistry, 2000, 55, 35 – 42.
13. Francois, G.; Steenackers, T.; Wolfgang, S. L. A. A.; Lamottke, K.; Holenz, J.; Bringmann, G. Parasitol Res., 1999, 85, 582 – 588.
14. Bilia, A. R.; Yusut, A. W.; Braca, A.; Keita, A. y Morelli, I. J. Nat. Prod. 2000, 63, 16 – 21.
15. Henrique dos Santos, M.; Nagem, T. J.; Conceição da Silva, M. y Gonzaga Fonseca e Silva, L. 2003. (<http://www.sbg.org.br/ranteriores/23/resumos/0890/>)
16. Nagem, T. J. y Faria, T. de J. Phytochemistry, 1990, 29, 3362 – 3364.
17. Nagem, T. J. y Faustino de Oliveira, F. J. Braz. Chem. Soc. 1997, 8, 505 – 508.

18. Goncalves, M. L. S. y Mors, W. B. Phytochemistry, 1981, 20, 1947 – 1950.
19. Dictionary of Natural Products V. 2, 4 y 5. 1ª ed. Ed. Chapman & Hall. 1994. Great Britain.
20. Huerta Reyes, M.; Basualdo, M. del C.; Lozada, L.; Jiménez Estrada, M.; Soler, C. y Reyes Chilpa, R. Biol. Pharm. Bull. 2004, 27, 916 – 920.
21. Tschesche, R.; Delhvi, S.; Sepúlveda, S. y Breitmaier, E. Phytochemistry, 1979, 18, 867 -869.
22. Markham, K. R.; Geiger, H. y Mabry, T. J. Tetrahedron, 1978, 34, 1389 – 1397.
23. Reyes Chilpa, R., Estrada Muñiz E., Ramírez Apan, T., Amekraz, B., Aumelas, A., Jankowski, C. K., Vázquez Torres, M., Life Sciences, 2004, 75, 1635 – 1647.
24. Huerta Reyes, M., Basualdo, M. del C., Abe, F., Jiménez Estrada, M., Soler, C. y Reyes Chilpa, R. Biol. Pharm. Bull 2004. 27, 1471 – 1475.