

Bol. inst. quim. univ. nal. autón. Méx., XVII, págs. 122-138. (1965).

## ANÁLISIS MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR—I

### DETERMINACION DE ESTRUCTURAS DE LACTONAS SEQUI- TERPENICAS AZULOGENICAS

*E. Diaz, P. Joseph-Nathan, A. Romo de Vivar y J. Romo*

Contribución No. 201 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido, octubre 5. 1965.

Cuando se aplica un método físico en el estudio de una serie de compuestos análogos y se hace una estadística de los datos obtenidos respecto a las estructuras de los compuestos estudiados, se puede utilizar, posteriormente, para la determinación de la estructura de compuestos desconocidos que pertenezcan a la misma serie. Esto tiene especial interés en el estudio de productos naturales, cuando se obtienen cantidades insuficientes para poder efectuar reacciones de degradación para determinar su estructura.

En el presente trabajo se hace tal análisis de los datos de resonancia magnética nuclear (rmn) \* obtenidos de las lactonas sesquiterpénicas azulogénicas, productos naturales que se aíslan, principalmente, de plantas pertenecientes a la familia de las compuestas, así

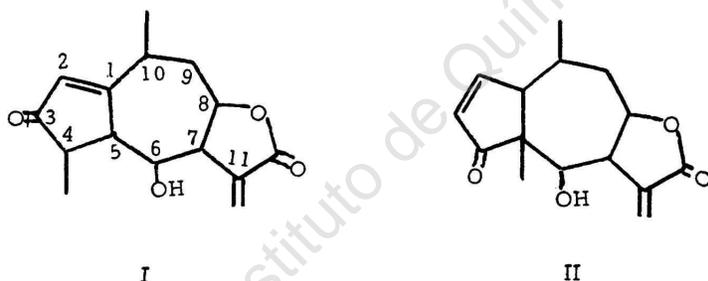
---

\* Las determinaciones se efectuaron en este Instituto en un aparato Varian A-60. Para simplificar el análisis de los datos, al decir, por ejemplo, "la señal del metilo" se debe entender como "la señal de los 3 protones del metilo" y así sucesivamente.

como los de los derivados que de ellas se prepararon para determinar sus estructuras.

Desde 1910 en que se aisló por primera vez la helenalina (1) aparecieron en la literatura química varios trabajos en los que se asignó la estructura (I) a esta substancia (2), basándose en evidencias químicas, espectroscopía en el IR y UV, y por la obtención de azulenos en reacciones de deshidrogenación.

No fue sino hasta 1963, en que, basándose en el estudio de los espectros de rmn de la helenalina y de varios de sus derivados, se pudo corregir la fórmula I y establecer como estructura correcta la II (3), la cual fue confirmada recientemente por difracción con rayos X de la bromohelenalina (4).



Por medio de la rmn también se propuso una nueva estructura para la tenulina, que quedó confirmada por difracción con rayos X de un derivado bromado (5).

Como se puede ver, la diferencia entre las estructuras I y II estriba únicamente en las posiciones en que se encuentran los sustituyentes del anillo A de 5 miembros.

Este es un caso en el que la rmn puede dar datos absolutamente claros, pues, de acuerdo con la fórmula I se deberían obtener señales de 3 protones vinílicos y dos señales dobles correspondientes a los metilos secundarios. El espectro de rmn (Fig. 1) muestra cuatro protones vinílicos, una señal doble y una simple de los metilos, que indican que uno de ellos se encuentra insertado en un átomo de carbono cuaternario, lo cual está de acuerdo con la fórmula II.

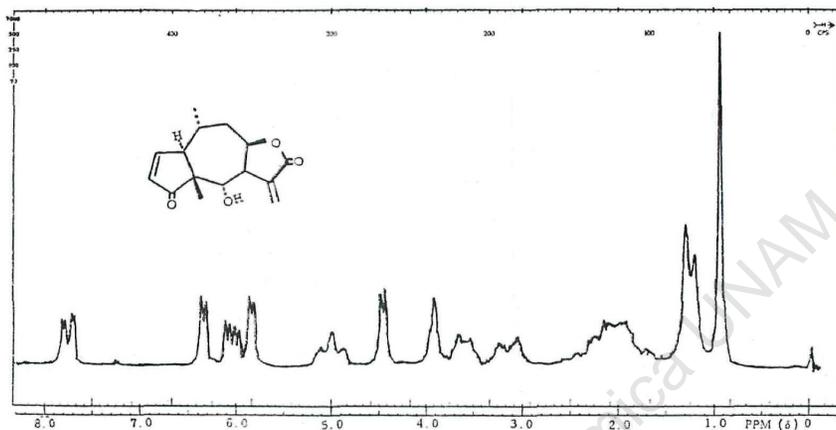


Fig. 1. Helenalina.

La obtención de azulenos se explica ahora por una emigración del tipo Wagner-Meerwein en el proceso de aromatización y casi todas las evidencias químicas y espectroscópicas que se habían empleado para establecer la estructura I, también son válidas con la estructura II de la helenalina (3).

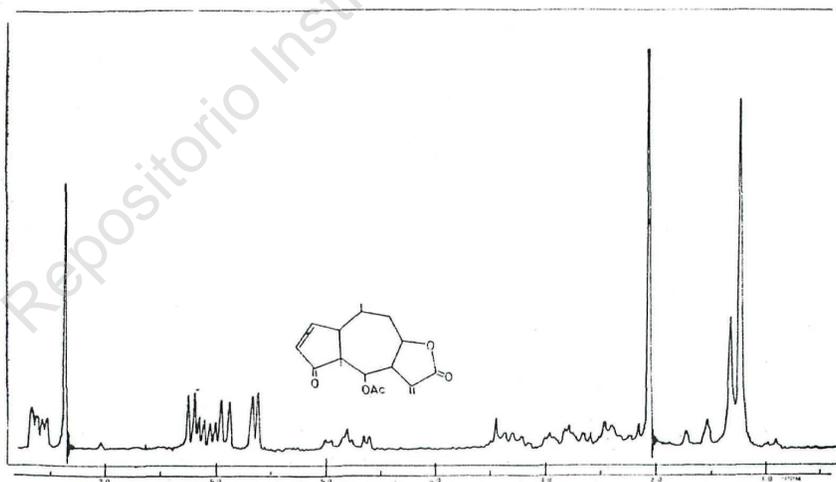


Fig. 2. Acetato de mexicanina I

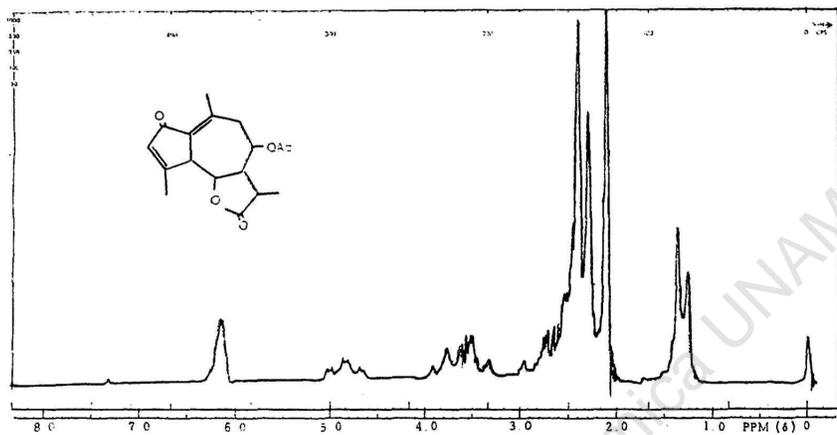


Fig. 3. Matricarina.

Utilizando la misma evidencia de la rnm, se pudo efectuar un estudio comparativo entre el acetato de mexicanina I (Fig. 2) y la helenalina (6).

Para poder estudiar los espectros de rnm de las lactonas sesquiterpénicas, se tiene que considerar que se les divide en dos grupos:

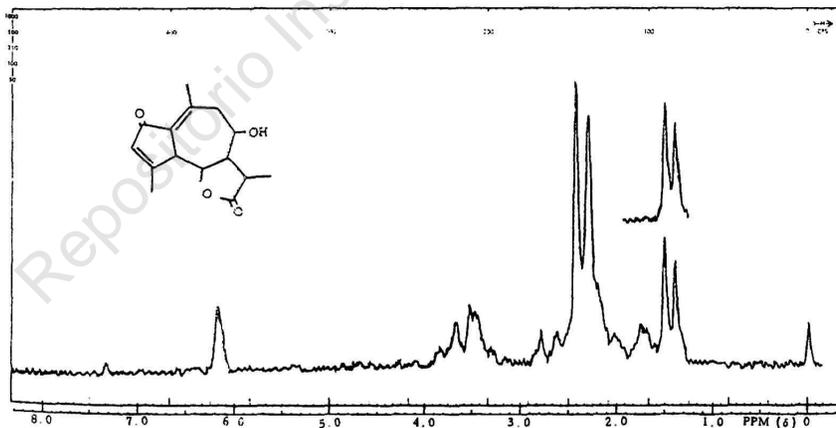


Fig. 4. Desacetilmatricarina

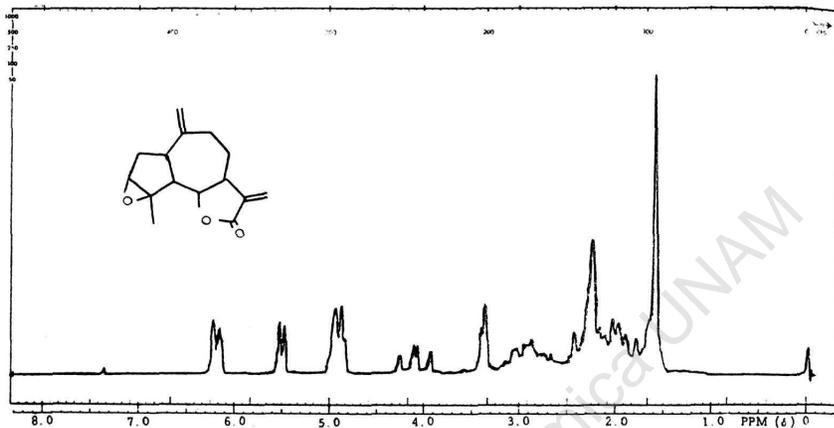


Fig. 5. Estafiatina

A) las normales, en las que el metilo está en C-4, entre las que se encuentran la matricarina (Fig. 3) y la desacetilmatricarina (Fig. 4) (7, 8) y la estafiatina (Fig. 5) (9).

B) las anormales, en las que el metilo está en C-5, entre las que se pueden citar a la helenalina (Fig. 1) (3), la mexicanina I (acetato,

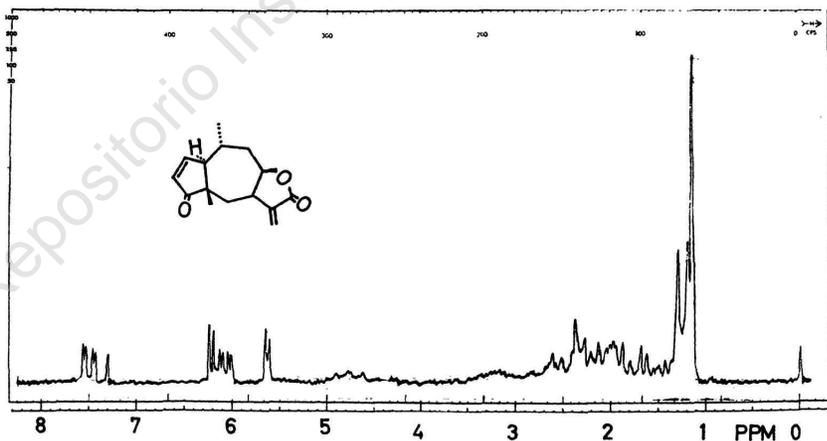


Fig. 6. Aromatina

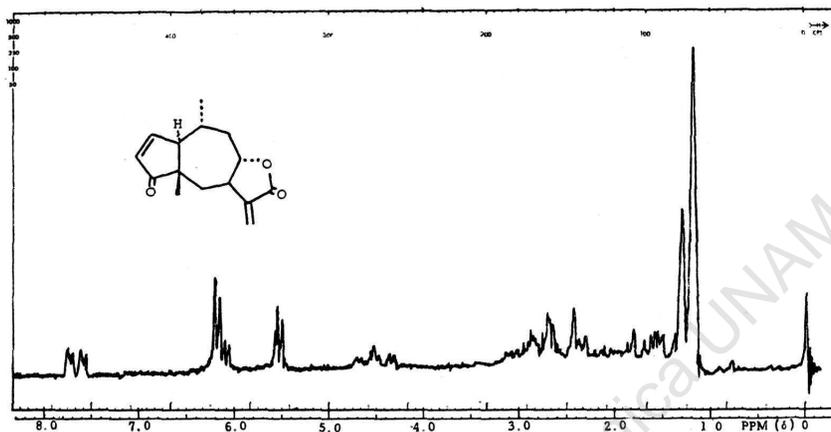


Fig. 7. Aromaticina

Fig. 2) (6), la aromatina (Fig. 6) y la aromaticina (Fig. 7) (10), etc.

En general, mediante la rmn, es posible determinar, a que grupo pertenece una lactona en estudio, ya que el obtener una señal simple de metilo a campo alto (cerca de 1.1) la clasifica en el grupo de las anormales.

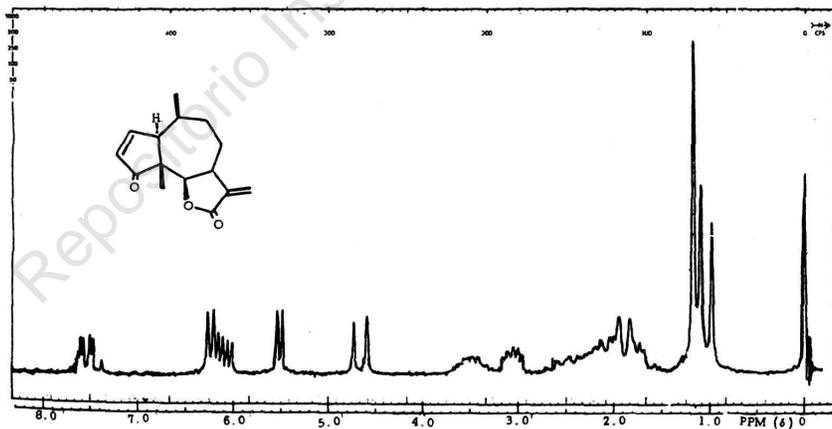


Fig. 8. Ambrosina

A su vez, el grupo de las lactonas anormales se puede dividir en dos:

- a) En las que la lactona se forma con un oxhidrilo en C-8.
- b) En las que la lactona se forma con un oxhidrilo en C-6.

Estas también se pueden diferenciar en la *rmn*, ya que las lactonas del tipo a), tienen un protón en C-8 que muestra una señal característica entre 4.2 y 5.7 ppm, como se puede observar claramente en las figuras 6 y 7, y también en las figuras 1 y 2.

Se da un solo ejemplo de lactonas del tipo b), en la ambrosina (Fig. 8) (11) en la que el protón en C-6 muestra solamente una señal doble en la misma región.

La presencia de grupos oxhidrilo se puede determinar al comparar el espectro original con otro determinado en presencia de  $D_2O$ . Mientras que, por ejemplo, no hay variación en el caso de la aromatina (Fig. 6) que demuestra la ausencia de grupos OH, en la desacetilmatricarina (Fig. 4) desaparece una señal demostrando la presencia de un grupo OH.

En todos los casos estudiados en este trabajo cuando se encuentra un oxhidrilo, este es secundario, y la señal del protón adyacente al oxígeno del oxhidrilo se localiza entre 3.7 y 4.9 ppm y se desplaza hacia campo menor cuando se acetila. Esto se puede ob-

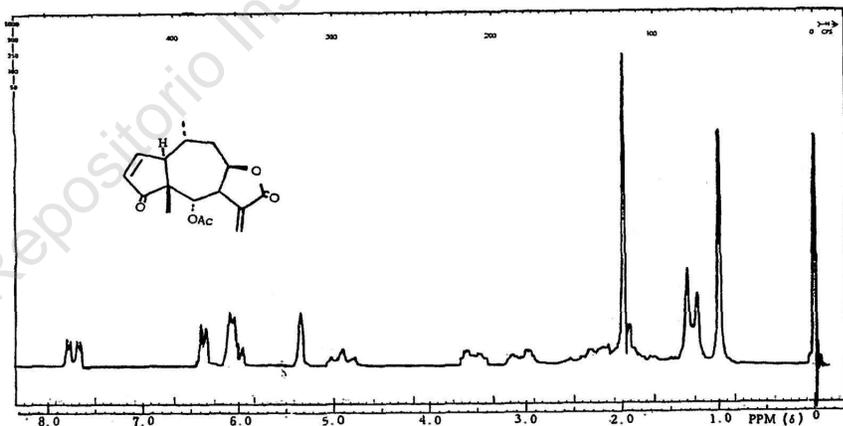


Fig. 9. Acetato de helenalina

servar al comparar el espectro de la helenalina (Fig. 1) con el de su acetato (Fig. 9). Mientras que la señal del protón en C-8 permanece inalterada, la del protón en C-6 se desplaza en el acetato hacia campo menor (de 4.38 a 5.4 ppm).

El grado de insaturación se puede determinar por el número de protones vinílicos que muestre el espectro, y así, la helenalina, con dos dobles ligaduras muestra 4 protones vinílicos (Fig. 1) mientras que la mexicanina C (Fig. 10) (12) que tiene una doble ligadura muestra solamente dos protones vinílicos.

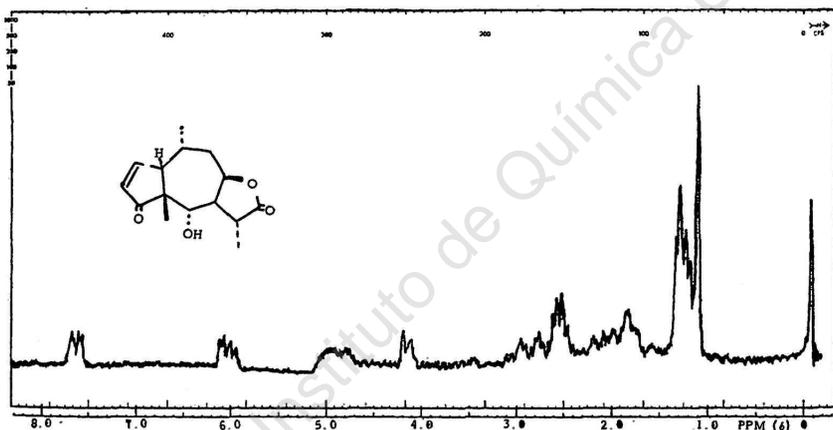


Fig. 10. Mexicanina C

Además, comparando la zona de los metilos de estos espectros se puede ver en la Fig. 10, una señal simple y dos dobles, mientras que en la Fig. 1 solamente se ve una señal simple y una doble, lo cual está de acuerdo para la estructura de la helenalina, en comparación con dos señales dobles y una simple para la mexicanina C

La rmn de la dihidroisomexicanina I (Fig. 11) ya no muestra los cuatro protones vinílicos del acetato de mexicanina I (Fig. 2) ni se observa una nueva señal doble en campo más alto, sino una señal a 1.9 ppm, correspondiente a un metilo vinílico, debido al corrimiento de una doble ligadura a una posición endocíclica.

El espectro de una lactona totalmente hidrogenada como la te-

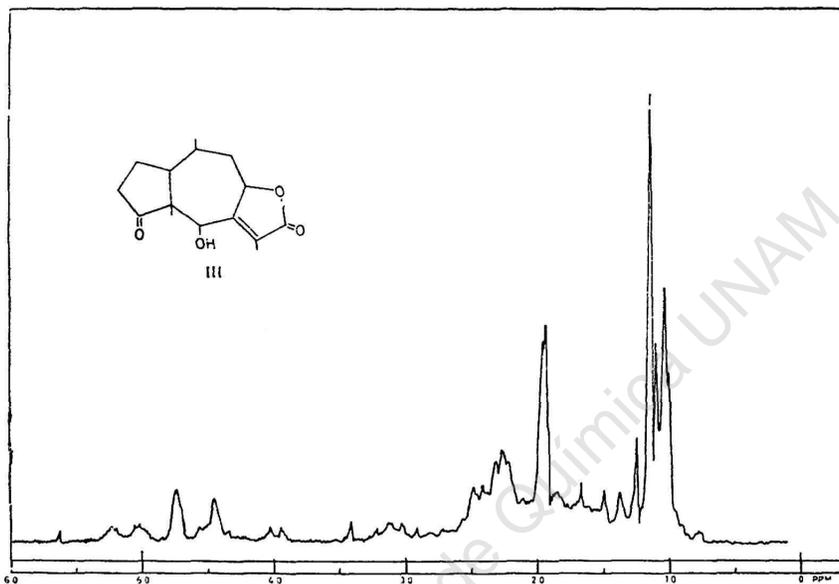


Fig. 11. Dihidroisomexicanina I

trahidrobigelovina (Fig. 12) (10) no muestra señales de protones vinílicos; en cambio, además de la señal de acetato cerca de 2 ppm, muestra una nueva señal doble cerca de 1.1 ppm, e integra para cuatro protones más, que la helenalina.

Cuando a presión atmosférica se hidrogena catalíticamente a la helenalina (12), se obtiene una mezcla de dihidroisohelenalina (Fig. 13) y tetrahidrohelenalina. El espectro de la dihidro es similar al de la dihidroisomexicanina I (Fig. 11). No muestra señales de protones vinílicos. En la zona de los metilos, además de las señales simple y doble que también aparecen en los espectros de la helenalina (Fig. 1) y del acetato de mexicanina I (Fig. 2), aparece una señal simple a 1.9 ppm de metilo vinílico. Esto indica que en la dihidroisohelenalina, se hidrogenó la doble ligadura del anillo A, y la del metileno exocíclico emigró para conjugarse endocíclicamente con el carbonilo lactónico.

El espectro de la dihidromexicanina C (Fig. 14) es similar al de la Fig. 12, demostrando que está totalmente saturada.

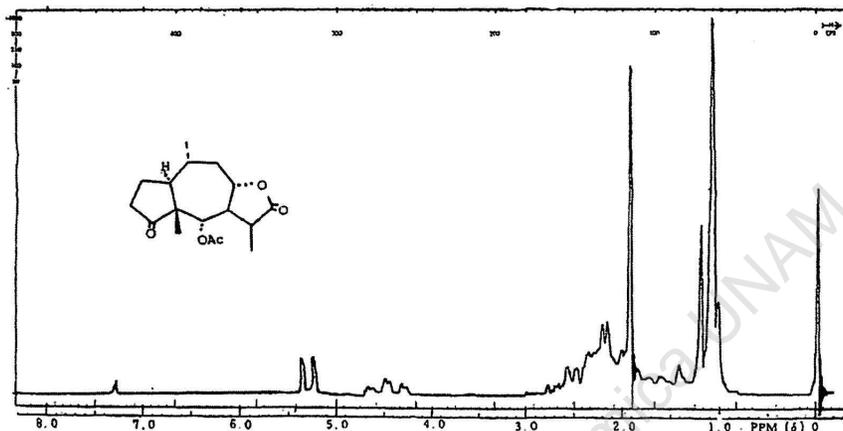


Fig. 13. Dihidroisohelenalina

Quando se trata con álcali a la helenalina o a la tenulina, sufren una transposición y se obtienen productos "neo". En esas condiciones la mexicanina I produce dos compuestos (6): la neomexicanina I cuyo espectro, como acetato (Fig. 15), coincide con las características del acetato de la neohelenalina (3), y el producto de adición de metanol en la doble ligadura del metileno exocíclico (Fig.

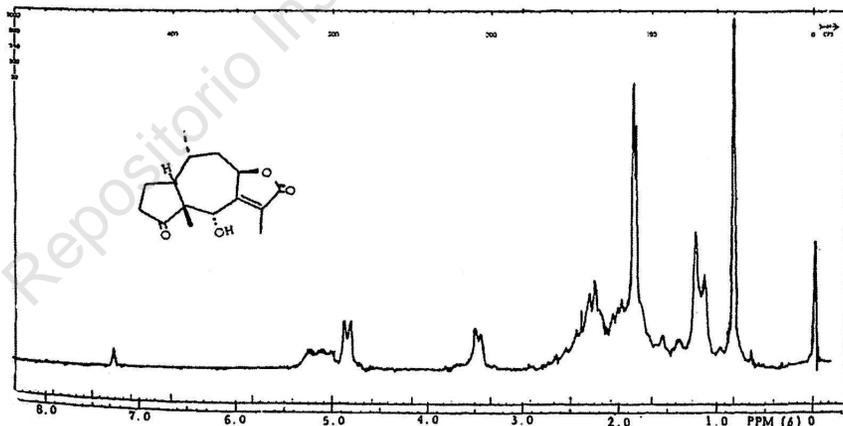


Fig. 12. Tetrahidrobigelovina

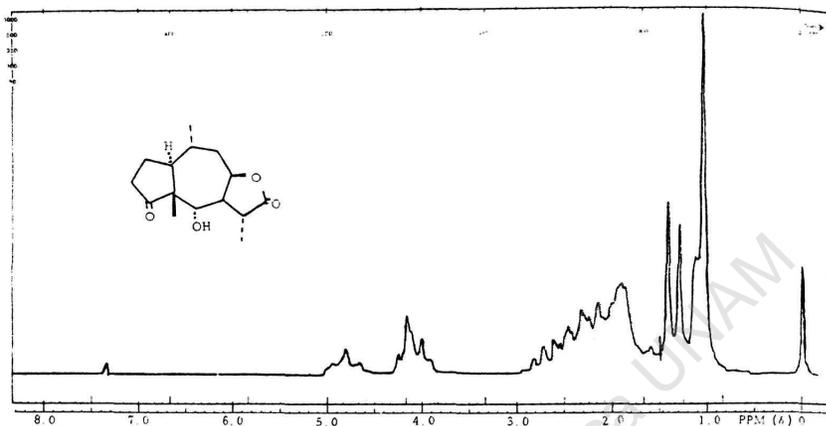


Fig. 14. Dihidromexicanina C

16). En la Fig. 15 se observan solamente dos protones vinílicos y la señal del metilo angular se desplaza a la zona de los metilos vinílicos.

En la Fig. 16 no se observa la señal del metileno exocíclico, pero en cambio aparece una señal simple en la zona de los metoxilos.

También se adiciona metanol en la doble ligadura del anillo A

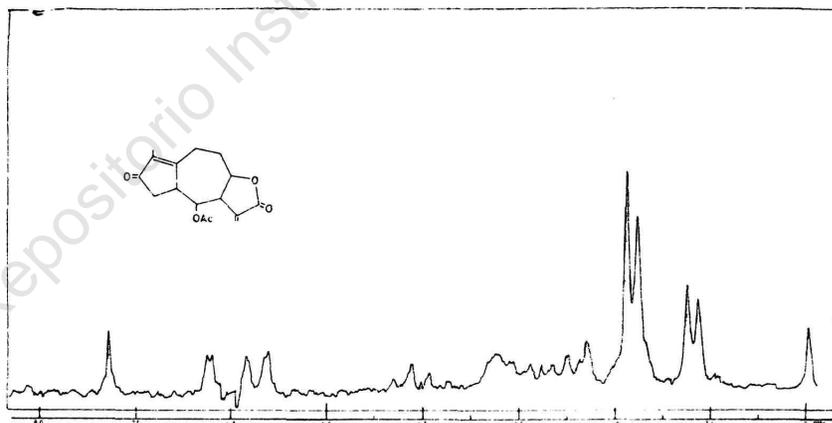


Fig. 15. Acetato de neomexicanina I

Errata: en la fórmula de la Fig. 15, falta un metilo en la posición 10.

DATOS ANALITICOS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Valores en ppm ( $\delta$ ) respecto al TMS utilizado como referencia interna.

S, señal simple; D, doble; T, triple; C, cuádruple; M, múltiple.

Fig.	C <sub>2</sub> (a)	C <sub>3</sub> (a)	Metilo en C <sub>4</sub> (b)	Metilo en C <sub>5</sub> (c)	C <sub>6</sub> (d)	C <sub>7</sub> (e)	C <sub>8</sub> (d)	Metilo en C <sub>10</sub> (f)	Metilo en C <sub>11</sub> (g)	Metileno exocíclico en C <sub>11</sub> (h)
1	7.73	6.09		0.99	4.49S		5.01 T. D. J <sub>T</sub> , 8; J <sub>D</sub> , 3	1.29		5.83 y 6.39 J, 2.5
2	7.63	6.08		1.22	5.92D J, 5	3.30	4.80 T. D. J <sub>T</sub> , 10; J <sub>D</sub> , 3	1.25		5.65 y 6.23 J, 3
3		6.15S	2.30 ó 2.40		4.98 T. D. J <sub>T</sub> , 10; J <sub>D</sub> , 3			2.30 ó 2.40S	1.30D	
4		6.20S	2.44 ó 2.34					2.44 ó 2.34S	4.47D	
5		3.44S	1.60		3.99 y 4.17 2D J, 8			4.91 (IH) S 4.85 (IH) S		5.50 y 6.18 J, 3
6	7.56	6.09		1.17			4.78M	1.25		6.24 y 5.66 J, 2.5
7	7.61	6.09		1.18			4.50TD J <sub>T</sub> , 10; J <sub>D</sub> , 3	1.26		5.50 y 6.14 J, 3
8	7.54	6.09		1.19	5.68D J, 9	3.45		1.04		5.51 y 6.25 J, 3
9	7.71	6.02		1.00	5.32S	3.52	4.90T J, 7	1.30		6.09 y 6.38 J, 3
10	7.61	6.04		1.09	4.14D J, 4		4.90M	1.23 ó 1.28	1.23 ó 1.28D	
11				1.15	4.72S		5.12D J, 11	1.08	1.95S	
12				1.10	5.30D J, 8		4.48D J <sub>T</sub> , 10; J <sub>D</sub> , 3	1.16	1.16D	
13				0.82	4.83D J, 3		5.12M	1.15	1.88D	
14				1.02	4.08D J, 9		4.8T J, 9	1.35 ó 1.11	1.35 ó 1.11D	

Fig.	$C_2$ (a)	$C_3$ (a)	Metilo en $C_4$ (b)	Metilo en $C_5$ (c)	$C_6$ (d)	$C_7$ (e)	$C_8$ (d)	Metilo en $C_{10}$ (f)	Metilo en $C_{11}$ (g)	Metileno exocíclico en $C_{11}$ (h)
15	1.76*				5.83D J, 2		4.12T J, 11	1.18		5.64 y 6.21 J, 3
16	1.70*							1.14		
17	3.90T J, 5			0.97	5.11D J, 1.5	3.45	4.75TD J <sub>tr</sub> , 7; J <sub>tr</sub> , 2	1.10		5.97 y 6.28 J, 3
18	5.99D J, 2	2.92 (2H) S		1.13	4.03D J, 5	3.90	4.71TD J <sub>tr</sub> , 9; J <sub>tr</sub> , 3	1.29		5.89 y 6.30 J, 3
19				1.02	5.15D J, 4		4.60C J, 3	1.08 ó 1.28	1.08 ó 1.28D	
20	7.69	6.19		1.09			5.02M	1.36	1.85S	
21	7.70	6.05		1.01	5.40S		4.77TD	1.21 ó 1.49	1.49 ó 1.21D	
22	7.70	6.11		1.26	5.32		4.91M	1.36 ó 1.44	1.44 ó 1.36D	
23	7.69	6.18		1.09			5.02M	1.36	1.85S	
24	7.75	6.19					4.66M	1.13 J, 6		5.64 y 6.15 J, 2

- (a) A menos que se especifique lo contrario, la posición tabulada es el centro de dos señales dobles correspondientes a un protón de un sistema ABX con  $J_{AB}$ , 6;  $J_{AX}$ , 3 y  $J_{BX}$ , 3 cps.
- (b) En el caso de las lactonas normales. La señal simple corresponde al metilo.
- (c) En el caso de las lactonas anormales. La señal corresponde al metilo angular.
- (d) Un protón con señales que varían como se indica.
- (e) Un protón que da señal múltiple.
- (f) Metilo en  $C_{10}$ , señal doble correspondiente a 3 protones excepto en las Figs. 3 y 4 en que es metilo vinílico y la señal es simple y en la Fig. 5 en que es metileno exocíclico y en el que da dos señales simples.
- (g) Metilo vinílico, que da señal simple o metilo secundario que da señal doble, en cuyo caso J, 7 cps.
- (h) Metileno exocíclico en  $C_{11}$ . La señal es del sistema AB, con dos señales dobles.

\* Metilo en  $C_2$ . Señal simple de 3 protones.

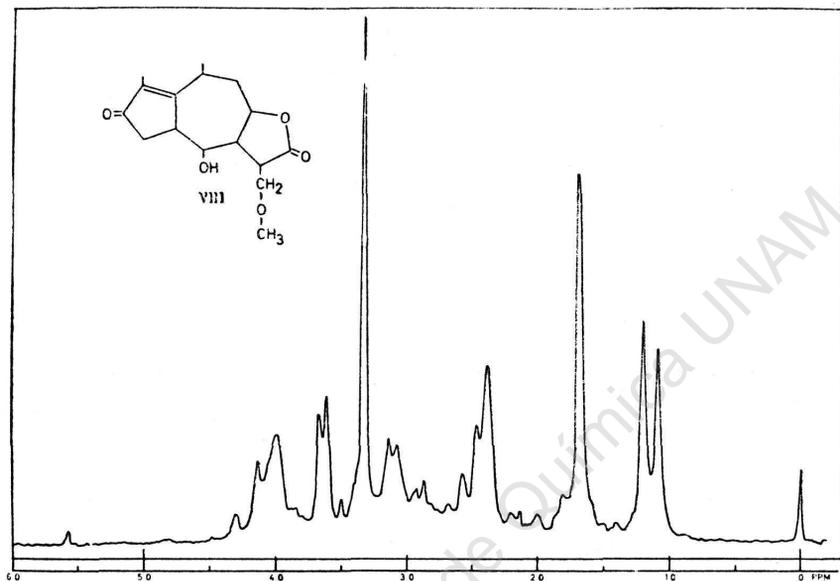


Fig. 16. Metoxi neomexicanina I

cuando se trata el acetato de helenalina con metanol en medio ácido. El espectro del acetato de 2-metoxi helenalina (Fig. 17) no presenta la señal de los protones del sistema ABX del acetato de helenalina (Fig. 9), pero en cambio aparece una señal simple en la zona de los metoxilos.

Si se compara el espectro de la helenalina (Fig. 1) con el de la mexicanina A (Fig. 18) (3), se observa, en este último, que sólo hay tres protones vinílicos, debido a que la doble ligadura se encuentra en C-1. Además, aparece una señal simple de los protones del metileno en C-3, que están desplazados hacia campo menor por el efecto del carbonilo y de la doble ligadura vecina a él y que por otro lado, no interaccionan con el protón vinílico en C-2.

Al hidrogenar catalíticamente a la mexicanina A, se obtiene un estereoisómero en C-1 de la tetrahidrohelenalina. El espectro del acetato de tetrahidro-mexicanina A (fig. 19) tiene gran semejanza con el de la tetrahidrobigelovina (Fig. 12). A su vez, los espectros

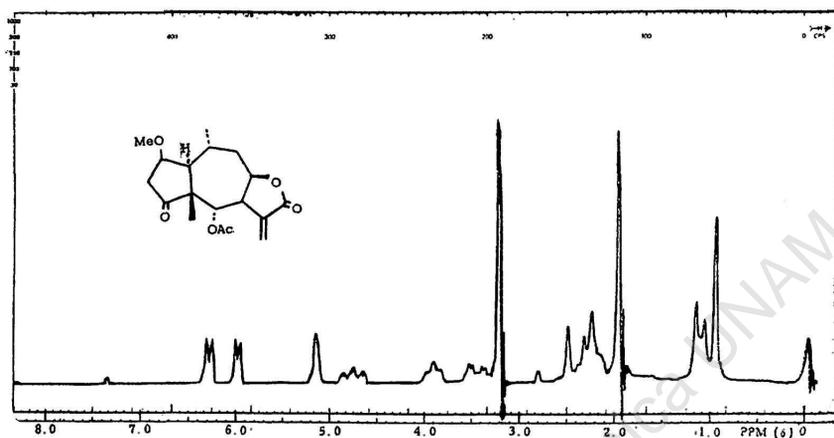


Fig. 17. Acetato de 2 metoxihelenalina

de la tetrahidromexicanina A (Fig. 20) y de la dihidromexicanina C (Fig. 14) son muy semejantes.

Se pueden observar variaciones ocasionadas por una estereoquímica diferente. Así, el espectro del acetato de dihidrohelenalina (Fig. 21) (metilo  $\beta$  en C-11) el acetato de mexicanina C (Fig. 22) (me-

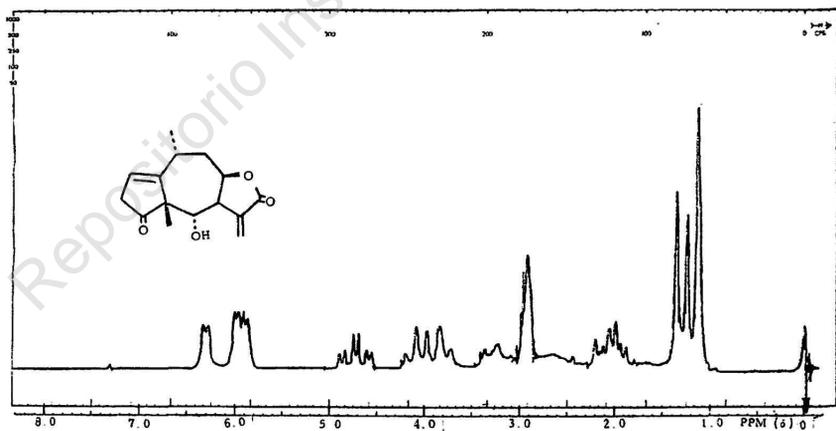


Fig. 18. Mexicanina A

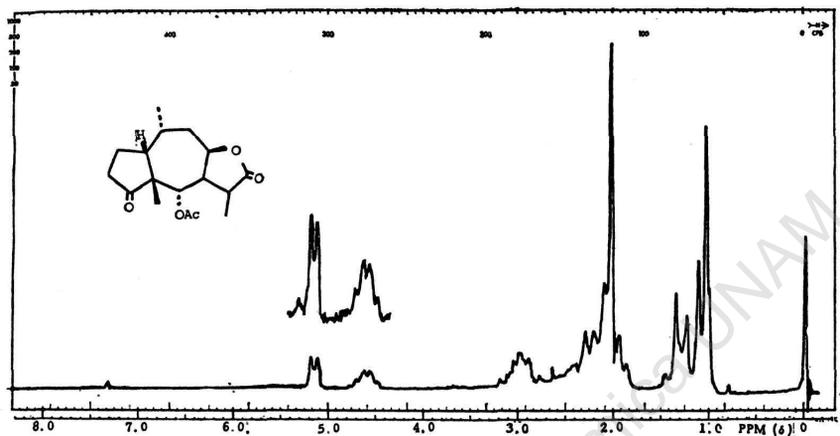


Fig. 19. Acetato de tetrahidromexicanina A

tilo  $\alpha$  en C-11) difieren no sólo en la señal doble del metilo en C-11, sino que se afectan también las señales de los protones en C-6 y C-8, la de algunos metilenos y la del metilo angular.

Cuando el mesilato de dihidrohelenalina se calienta con colidina o lutidina se produce una eliminación y la doble ligadura que

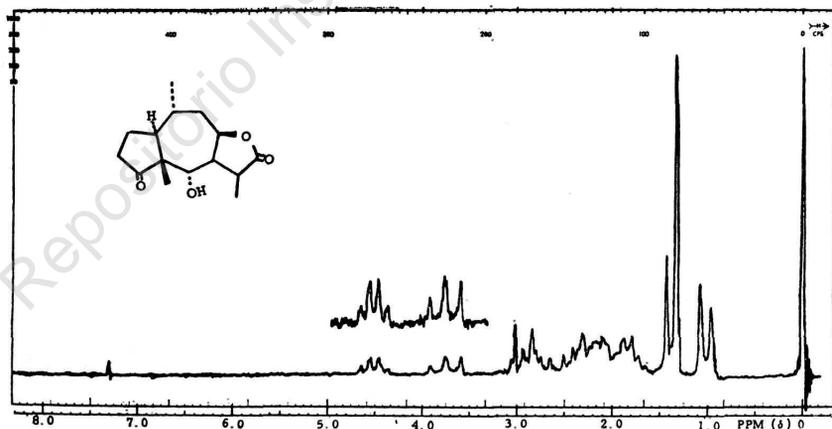


Fig. 20. Tetrahydro mexicanina A

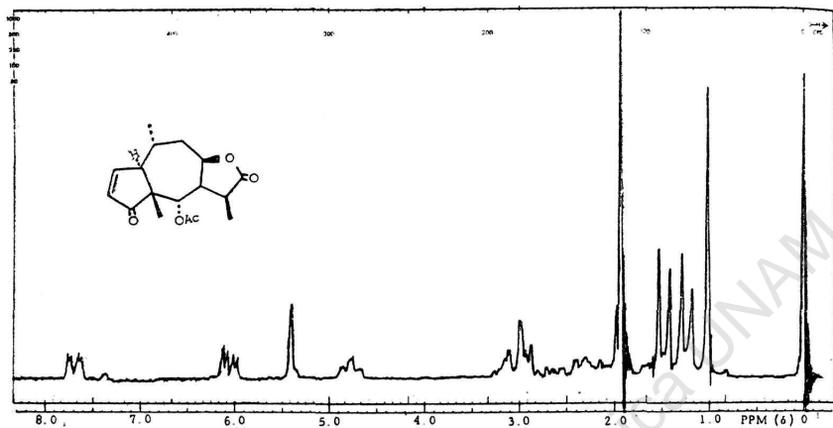


Fig. 21. Acetato de dihidrohelenalina

se forma, emigra a la posición  $\Delta^{7(11)}$  para conjugarse endocíclicamente con el carbonilo de la lactona. El producto obtenido es la isoaromatina y su espectro (Fig. 23) muestra la ausencia de oxhidriolo y en cambio muestra la señal de un metilo vinílico.

La mexicanina E es una lactona nor que no tiene el metilo en

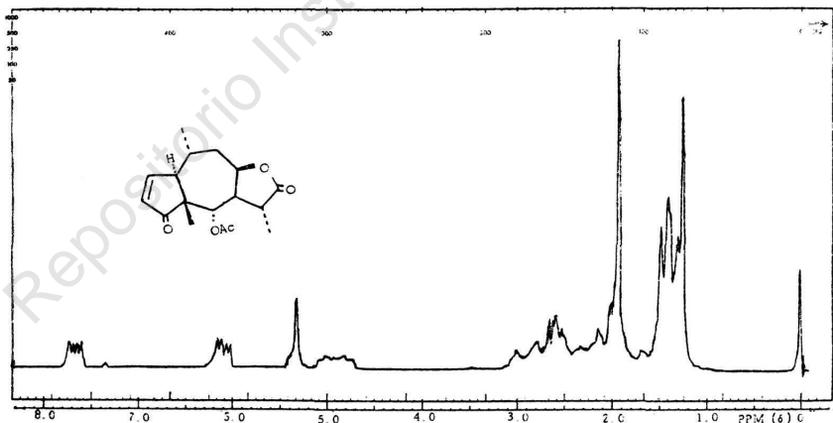


Fig. 22. Acetato de mexicanina C

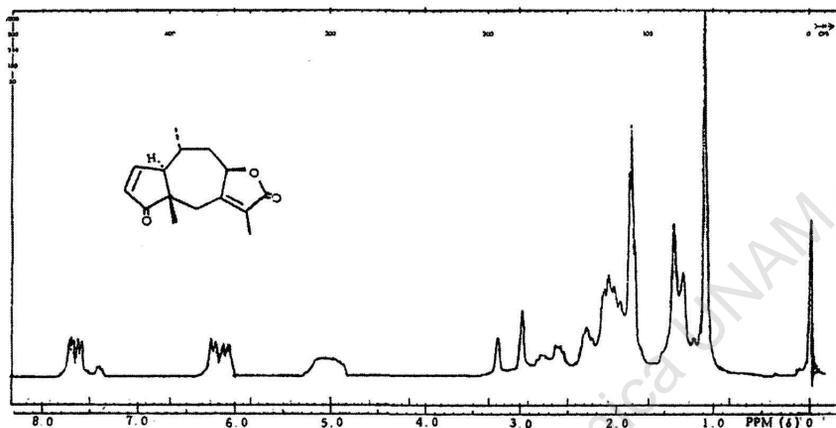


Fig. 23. Isoaromatina

C-5 (14). Si se compara su espectro (Fig. 24) con el de la aromatina (Fig. 6) o el de la aromaticina (Fig. 7), se ve que no presenta la señal simple a 1.1 ppm debida al metilo cuaternario.

En la Tabla I se encuentran los datos analíticos de las señales que se pueden identificar claramente.

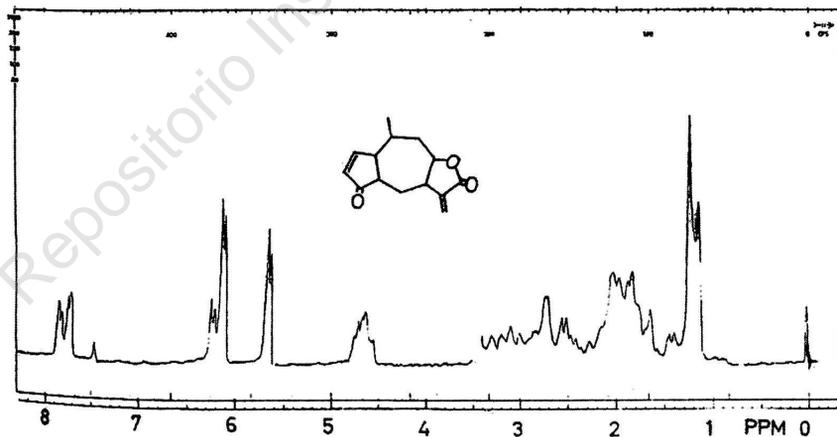


Fig. 24. Mexicanina E

## ABSTRACT

The nmr studies reported here have afforded the information necessary for distinguishing structures among azulenogenic sesquiterpene lactones. Such substances have been classified in two groups designated, respectively, as normal and abnormal. The latter group, in turn, can be differentiated into two subgroups, depending both on the orientation of the lactone, as well as other features that can be perceived by the nmr analysis. In arriving at these conclusions the spectra of the sesquiterpenes helenalin, tenulin, mexicanins, matricarin, aromatin, aromaticin, estafiatin and a variety of their functional derivatives have been considered. The data are tabulated and illustrated in full detail.

## BIBLIOGRAFIA

1. E. Reeb, *J. Pharm.*, **37**, 149 (1910).
2. P. D. Lamson, *J. Pharm.*, **4**, 471 (1913); E. P. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1982 (1936); R. Adams y W. Herz, *Ibid.*, **71**, 2546, 2551, 2554 (1949); G. Büchi y D. Rosenthal, *Ibid.*, **78**, 3860 (1956).
3. W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo y N. Viswanathan, *Ibid.*, **85**, 19 (1963).
4. M. T. Emerson, C. N. Caughlan y W. Herz, *Tetrahedron Letters*, 621 (1964).
5. D. Rogers y Mazhar-ul-Haque, *Proc. Chem. Soc.*, 92 (1963).
6. E. Domínguez y J. Romo, *Tetrahedron*, **19**, 1415 (1963).
7. Z. Cekan, V. Procházka, U. Herout y F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **24**, 1554 (1959).
8. W. Herz y K. Ueda, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1139 (1961).
9. F. Sánchez-Viesca y J. Romo, *Tetrahedron* **19**, 1285 (1963).
10. J. Romo, P. Joseph-Nathan y F. Díaz A., *Chem. and Ind.*, 1839 (1963); J. Romo, P. Joseph-Nathan y F. Díaz A., *Tetrahedron* **20**, 79 (1964).
11. H. Abu-Shady T. O. Soine, *J. Am. Pharm. Ass.*, **42**, 387 (1953); *Ibid.*, **43**, 365 (1954); W. Herz, H. Watanabe, M. Miyasaki y Y. Kishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2601 (1962).
12. W. Herz, A. Romo de Vivar, J. Romo y N. Viswanathan, *Tetrahedron*, **19**, 1359 (1963).
13. B. A. Parker y T. A. Geissman, *J. Org. Chem.*, **27**, 4127 (1962).
14. J. Romo, A. Romo de Vivar y W. Herz, *Tetrahedron* **19**, 2317 (1963).