

## STERNBINA, UNA NUEVA FLAVANONA DEL EUPATORIUM STERNBERGIANUM

por

Antonio G. González, Braulio M. Fraga, Víctor P. García y Melchor G. Hernández

Instituto de Productos Naturales Orgánicos,  
CSIC, Carret. La Esperanza 2  
La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, España

**RESUMEN:** Del *Eupatorium sternbergianum* se ha aislado una nueva flavanona, sternbina (5,3',4'-trihidroxi-7-metoxi-flavanona), y las ya conocidas persicogenina y sakuranetina.

**SUMMARY:** The new flavanone sternbin (5,3',4'-trihydroxy-7-methoxy-flavanone) and the already known persicogenin and sakuranetin have been isolated from *Eupatorium sternbergianum*.

En un trabajo anterior<sup>1</sup> hemos dado cuenta del aislamiento de un nuevo acetil-benzofurano, eupatarona (1), y de otros componentes del *Eupatorium sternbergianum* D.C., una especie que es endémica del Perú. Damos ahora en este trabajo los resultados del estudio de las flavanonas que contiene dicha especie.

La flavanona menos polar aislada del *Eupatorium sternbergianum*, presenta un espectro de masas que está de acuerdo con la fórmula empírica  $C_{17}H_{16}O_6$ . Además de los oxígenos del anillo pirónico, posee otros cuatro que forman parte de dos grupos metoxilo y de dos hidroxilos. Uno de estos últimos está sobre el C-5, pues en el espectro de RMN de hidrógeno se observa el protón fenólico, que está asociado con el grupo carbonilo pirónico que resuena a 11.97 $\delta$ . Asimismo la absorción a 1640, que presenta el espectro infrarrojo es característica del grupo carbonilo asociado<sup>2,3</sup>. También este hecho se puso de manifiesto en el espectro ultravioleta, pues al añadirle tricloruro de aluminio a la solución etanólica se produjo un desplazamiento batocrómico de la absorción, que no varía al añadirle ácido clorhídrico<sup>4,5</sup>. Además del espectro ultravioleta se dedujo que sobre C-7 no hay un grupo hidroxilo, pues los espectros en etanol y etanol con acetato sódico resultaron idénticos<sup>5</sup>. Por otra parte del estudio del espectro de RMN protónica se llegó a la conclusión de que el C-7 estaba sustituido. Pudimos entonces afirmar que en esa posición existía un grupo metoxilo. Asimismo de este último espectro se dedujo también que las otras posiciones sustituidas eran la 3' y la 4'.

Con los datos anteriores se revisó la literatura química y se encontró que las constantes y datos espectrales eran idénticos a los dados para la persicogenina (5,3'-dihidroxi-flavanona)(2), aislada por primera vez del *Prunus pérsica* L<sup>3</sup>. A la persicogenina también se le denomina 7,4'-Di-O-methyl-eriodyctiol, y tanto este como su isómero el 7,3'-Di-O-methyl-eriodyctiol<sup>6</sup> han sido sintetizados<sup>7</sup>.

A continuación se eluyó un compuesto cuyo espectro ultravioleta es también típico de una flavanona. Posee una fórmula empírica de  $C_{16}H_{14}O_5$ , que se corresponde con un esqueleto flavanónico sustituido por dos hidroxilos y un grupo metoxilo. Por los mismos procedimientos que en el caso anterior, esto es, utilizando los espectros de RMN y UV, se dedujo que esta flavanona posee un hidroxilo en C-5, un metoxilo en C-7 y otro hidroxilo en C-4'. Así, un par de dobletes centrados a 6.90 y 7.35, de intensidad dos protones cada uno, son debidos a los hidrógenos en 3',5' y 2',6' respectivamente.

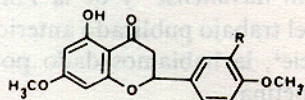
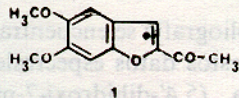
En la bibliografía se encuentra descrito un compuesto con estos datos espectrales y denominado sakuranetina (5,4'-dihidroxi-7-metoxi-flavanona) (3) aislada anteriormente, entre otras plantas, del *Eupatorium havanense*<sup>8</sup> y de la *Polymnia fructicosa*<sup>9</sup>. En el trabajo publicado anteriormente sobre esta especie<sup>1</sup>, la habíamos dado por error como isosakuranetina.

La flavanona más polar, de fórmula empírica  $C_{16}H_{14}O_6$ , está asimismo hidroxilada en C-5 y pre-

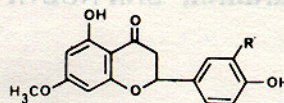
senta un grupo metoxilo en C-7, de forma que los anillos A y C de la molécula son idénticos a los de las dos flavanonas anteriores. Esto, como anteriormente, se dedujo del estudio de sus espectros de UV y RMN de hidrógeno. Además, en el espectro de masas de esta sustancia se observa un fragmento característico a 193 m/z, que es originado por la ruptura del enlace que une los carbonos 2 y 1' de la molécula. El espectro de masas de alta resolución está de acuerdo con la composición  $C_{10}H_9O_4$  para este fragmento, constituido por los ciclos A y C. El ión complementario que se forma en esta ruptura, originado por el anillo aromático B aparece a m/z 110, que se corresponde a un  $C_6H_6O_2$ . El fragmento a 193 m/z también se observa, como era de esperar, en los espectros de masas de la persicogenina (2) y de la sakuranetina (3).

Esta flavanona más polar se diferencia de las dos anteriores porque posee en el anillo aromático B dos grupos hidroxilo en orto, ocupando las posiciones 3' y 4'. En el espectro de  $^1H$  RMN de sustancias de este tipo los protones en C-5' y C-6' suelen ser equivalentes, y así ocurre en nuestro caso. Se trata de una nueva flavanona de estructura 5,3',4'-trihidroxi-7-metoxi-flavanona (4) a la que hemos denominado *sternbina*. Al tratarla con diazometano se obtuvo una sustancia (5), que analiza, por espectrometría de masas de alta resolución, para un  $C_{18}H_{18}O_6$  y que se corresponde con el 7,3',4'-trimetil-eter del eriodictyol, estructura tentativamente asignada a una sustancia aislada del helecho *Notholaena limitanea* var. *mexicana*<sup>10</sup>. No se ha podido realizar una comparación directa entre ambas sustancias.

Del género *Eupatorium* (Compuesta) se han aislado muchas flavonas y flavanonas. En una publicación reciente<sup>11</sup> se ha hecho un resumen de las sustancias de este tipo encontrados en dicho género.



2 R = OH  
5 R = OCH<sub>3</sub>



3 R = H  
4 R = OH

#### PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos. Los espectros IR fueron realizados en cloroformo. Los de RMN de hidrógeno se hicieron, mientras no se especifique lo contrario, en  $CDCl_3$  empleando TMS como referencia interna.

*Persicogenina* (5,3'-dihidroxi, 7,4'-dimetoxi-flavona) (2).

P.F. 156-160 (n-hexano-Ac.Et). (lit. 163-164)

I.R.  $\nu_{max}$  3540, 2960, 1850, 1640, 1575, 1520, 1310, 1270, 1195, 1160, 1090, 1040.

U.V.  $\lambda_{max}^{EtOH}$  292 y 332 nm; (EtOH +  $Cl_3Al$ ) 310 y 375 ( $Cl_3Al$  + HCl) 310 y 375 (EtOH + NaOAc) 292, 332; (EtOH + MeONa) 292  $^1H$  R.M.N. (90 MHz)  $\delta$  11.97 (1H,s,H-5), 6.97 (3H,s ancho, H-2', H-5', H-6'), 6.08 (2H,s,H-6,H-8), 5.70 (1H,s,3'-OH), 5.35 (1H,m,H-2), 3.95 y 3.93 (cada uno 3H,s,OCH<sub>3</sub>), 3.00 (2H,m,H-3) E.M. (m/z) 316 ( $M^+$ ), 193, 180, 167, 150, 137.

*Sakuranetina* (5,4'-dihidroxi,7-metoxi-flavanona)

I.R.  $\nu_{max}$  3600, 2930, 2860, 1640, 1575, 1520, 1310, 1270, 1190, 1160, 1090.

U.V.  $\lambda_{max}^{MeOH}$  292 y 342 nm; (MeOH + MeONa) 292 y 342; (EtOH + NaOAc) 292 y 342; (MeOH +  $AlCl_3$ ) 310, 380 (MeOH +  $AlCl_3$  + HCl) 310 y 380.

$^1H$ -RMN (90 MHz)  $\delta$  11.97 (1H,s,H-5'), 7.35 y 6.90 (cada uno 2H, d, J=9Hz, H-2', H-6', H-3', H-5'); 6.07 (2H,s ancho, H-6 y H-8); 5.32 (1H,c,H-2); 3.80 (3H,s,OCH<sub>3</sub>); 2.90 (2H,m,H-3) E.M. (m/z) 286 ( $M^+$ ), 193, 180, 167.

*Sternbina* (5,3',4'-trihidroxi, 7-metoxi-flavanona) (4).

U.V.  $\lambda_{max}^{MeOH}$  288 y 335 nm; (MeONa) 288 y 335; ( $AlCl_3$ ) 310 y 370 nm ( $AlCl_3$  + HCl) 310 y 370 nm; (NaOAc) 288 y 335 nm;  $^1H$ -RMN (90 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.07 (1H,s,5-OH), 9.00 (2H,d,3'-OH y 4'-OH), 6.92 (1H,s ancho, 2'-H), 6.79 (2H,s,5'-H y 6'-H), 6.11 (2H,s,6-H), 5.43 (1H,m,2-H), 3.80 (3H,s,OCH<sub>3</sub>), 2.94 (2H,m,3-H).

E.M. (m/z) 302 ( $M^+$ , 75%), 284(4), 193(30), 180(41), 167(100), 110(9), 95(14).

E.M. (m/z) 302.0781 ( $C_{16}H_{14}O_6$ ), 284.0718 ( $C_{16}H_{12}O_5$ ), 193.0494 ( $C_{10}H_8O_4$ ), 180.0421 ( $C_8H_6O_4$ ), 167.0321 ( $C_8H_6O_4$ ), 110.0361 ( $C_6H_6O_2$ ), 95.0150 ( $C_5H_4O_2$ ).

Calculado para  $C_{16}H_{14}O_6$   $M^+$  302.0790; hallado 302.0781.

*Obtención de la 5-hidroxi-7,3',4'-trimetoxi-flavanona* (5)

*Sternbina* (13 mg) se disolvió en la mínima cantidad de metanol, se le añadió disolución etérea de  $CH_3N_2$  y se dejó durante 36 horas a 0°C. Por evaporación y cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente n-hexano-Ac.E.20%, se obtuvo el dimetil-eter de la *sternbina*.

I.R.  $\nu_{max}$  2960, 2840, 1640, 1520, 1260, 1195, 1160  $cm^{-1}$ .

U.V.  $\lambda_{max}^{BON}$  288 y 335 nm: (EtOH + AlCl<sub>3</sub>) 308 y 368 nm.

<sup>1</sup>H-RMN (60 MHz)  $\delta$  12.01 (1H, s, 5-OH), 6.98 (3H, m, 2'-5'-H, 6'-H), 6.09 (2H, s, 6-H, 8-H), 3.90 (6H, d, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.04 (2H, m, H-3).

E.M. (m/z) 330 (M<sup>+</sup>, 88%); 193(19), 164(100), 151(100), 138(12).

E.M. (m/z) 330.1096 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>), 313.1074 (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>), 299.0946 (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>), 287.0927 (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>), 193.0476 (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>), 164.0857 (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>), 138.0674 (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>).

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: M<sup>+</sup> 330.1103; hallado 330.1096.

#### AGRADECIMIENTOS:

Desearnos agradecer al Instituto de Cooperación Iberoamericana (Madrid) la ayuda económica concedida para la realización de este trabajo, y al Dr. Ramón Ferreyra (Museo de Historia Natural, Universidad Mayor de San Marcos, Lima) la recolección y clasificación de la planta.

Uno de nosotros, V.P.G. agradece al Cabildo Insular de La Palma la concesión de una beca para su realización.

#### BIBLIOGRAFIA:

- González, A.G.; Fraga, B.M.; Hernández, M.G. y García, V. P.; *Phytochemistry* 21, 1826 (1982).
- Brigg, L.H. y Colebrook, L.D.; *Spectrochim. Acta* 18, 939 (1962).
- Christiansen, K. y Boll, P.M.; *Tetrahedron Lett.* 1293 (1966).
- Horowitz, R.M. y Hurd, L.; *J. Org. Chem.* 26, 2446 (1961).
- Mabry, T.J.; Markham, K.R. y Thomas, M.B.; "The Systematic Identification of Flavonoids", Springer Verlag, Berlin, 1970, pág. 41-61.
- Geissman, T.A.; *Aust. J. Chem.* 11, 376 (1958).
- Jain, A.C. y Sharma, B.N.; *Phytochemistry*, 12, 1455 (1973).
- Dominguez, X.A. y de la Fuente, E.R.; *Phytochemistry* 16, 492 (1977).
- Bohlmann, F. y Zdero, C.; *Phytochemistry* 12, 2060 (1973).
- Wollenwever, E., Dietz, V.H. y Schillo, D.; *Z. Naturforsch* 35c, 685 (1980).
- Metwally, A.M. y Ekejiuva, E.C.; *Planta Med.* 42, 403 (1981).

## CUMARINAS NATURALES: DISTRIBUCION Y SINTESIS

por

J. Borges del Castillo\*, F. Rodríguez Luis\*\* y  
J.C. Rodríguez Ubis\*

- \* Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, Madrid-34. (ESPAÑA).
- \*\* Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Puerto Real, Cádiz. (ESPAÑA).

#### RESUMEN

Las cumarinas se encuentran, en los vegetales, especialmente en Rutáceas, Umbelíferas y Compuestas en cantidades variables desde una o dos hasta unas cuarenta por especie. En las Rutáceas se encuentran cumarinas en las tres Familias mayores, Aurantioideae, Rutoideae y Toddalioidae, así como en la Flindersioideae. Las de mayor contenido en cumarinas son las Rutoideae y la Aurantioideae.

En las Umbelíferas se han encontrado cumarinas sobre todo en la subfamilia Apioideae. De esta subfamilia, la tribu Smyrnieae contiene cumarinas sencillas y furocumarinas lineales y angulares. La tribu Ammineae contiene todos los tipos de cumarinas presentes en Umbelíferas, siendo especialmente ricas las especies del género Seseli. En la tribu Peucedaneae se encuentra el género Angelica, el más importante teniendo en cuenta su contenido en cumarinas; también son de esta tribu los géneros notables Ferula, Peucedanum y Heracleum.

La familia Compositae, tal vez emparentada con las anteriores, ha mostrado contener cumarinas en unas 170 especies, siendo la tercera familia más rica en estos compuestos.

En síntesis se ha estudiado la introducción del grupo metiléndioxi por varios procedimientos, siendo el más favorable con I<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ó el Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, en HMPT, utilizando NaH como base, con lo que se han logrado rendimientos casi cuantitativos. Se estudió la introducción de un grupo 1,1-dimetil-alilo en el C-3 de anillo de la pirona y la introducción de cadenas isoprenicas en el anillo benzenico de la cumarina. Esto último ha conducido a la síntesis de varias cumarinas naturales.