

FLAVANONAS PRENILADAS DE *Dalea caerulea*

Alba Isabel Arango¹ y Jaime González G.*

*Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá, Colombia.

Keywords: *Dalea caerulea*; Fabaceae; prenylflavanones;

RESUMEN

Los compuestos: 5,7-dihidroxi-8-prenilflavanona; 5,7-dihidroxi-6-metil-8-prenilflavanona; 5,7-dihidroxi-6-prenilflavanona; y 5-hidroxi-7-metoxi-8-prenilflavanona fueron aislados por CC guiados por bioensayos de toxicidad con *Artemia salina* a partir del extracto en éter de petróleo de la parte aérea de *Dalea caerulea* e identificados por espectroscopías IR, UV, ¹HRMN, ¹³CRMN, y EM. Las flavanonas en estado puro no dieron actividad significativa al bioensayo de toxicidad.

ABSTRACT

The compounds 5,7-dihydroxy-8-prenylflavanone; 5,7-dihydroxy-6-methyl-8-prenylflavanone 5,7-dihydroxy-6-prenylflavanone; and 5-hydroxy-7-methoxy-8-prenylflavanone were isolated by CC and controlled by bioensay toxic activity against *Artemia salina* (nauplii) from the petroleum ether extract of the aerial part of *Dalea caerulea* and identified for espectroscopy IR, UV, ¹HRMN, ¹³CRMN and IEMS.

These purified flavanones were found to have no significant activity against *A. salina*.

INTRODUCCION

Dalea caerulea, especie perteneciente a la familia Fabaceae, tribu Galegeae, nativa de Colombia, se encuentra abundante en los climas fríos por encima de los 1700 m., usada por indígenas y campesinos colombianos por su

1. El contenido de este trabajo hace parte de la tesis de Maestría.

actividad repelente e insecticida. Numerosos reportes sobre estudios químicos realizados a especies de la mencionada tribu han demostrado la presencia de flavonoides, algunos de los cuales poseen actividad insecticida. Entre las comunicaciones dadas llama la atención la descripción de flavanonas con patrones de oxigenación en las posiciones 5,7, y grupos prenilos en C-8 [1-4]. De *D. caerulea* sólo se conoce un reporte informando el aislamiento de 4',6'-dihidroxi-3',5'-dimetil-2'-metoxichalcona[5]. Como parte del estudio de la planta mencionada para buscar compuestos con la actividad descrita popularmente se lograron separar 4 flavanonas por sistemas cromatográficos, guiados por bioensayos de toxicidad con *Artemia salina*. Estos compuestos no dieron actividad significativa con este bioensayo.[6].

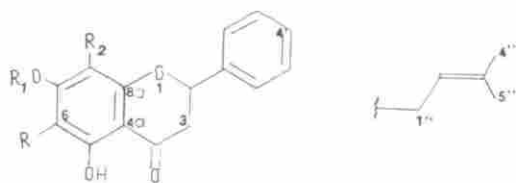
RESULTADOS Y DISCUSION

El extracto en éter de petróleo de la parte aérea de *D. caerulea* se sometió a C.C., controlando cada fracción con ensayos de biotoxicidad. Las fracciones activas se sometieron a nuevas cromatografías; las denominadas F2 y F7 dieron resultados positivos a los bioensayos. La primera de estas será motivo de otra comunicación y la segunda estaba constituida por 4 flavanonas (compuestos 1, 2, 3 y 4).

El compuesto 1, agujas blancas, dio prueba positiva para Shinoda. El IR sugirió la presencia de compuesto aromático con grupos hidroxilo, carbonilo y parte alifática. El UV mostró banda característica de flavanona y los reactivos de desplazamiento indicaron la presencia de hidroxilos en posición 5,7 coherentes con las señales a δ : 12 y 6.48 en $^1\text{HRMN}$ (tabla 1) intercambiables con D_2O . El espectro de resonancia protónica mostró otras características: un anillo aromático monosustituído, banda intensa entre pequeñas señales a δ : 7.48 que integra para 5H, picos característicos para el grupo prenilo (δ : 5.2,t,1H; 3.32,d,2H; 1.7,s,6H) y 1H aromático a δ : 6.1, situado entre sustituyentes oxigenados. El $^{13}\text{CRMN}$ confirmó las apreciaciones dadas por las otras espectroscopías. Los datos anteriores junto con el $\text{EM} [\text{M}]^+ = 324$ sugieren la estructura 1, figura 1.

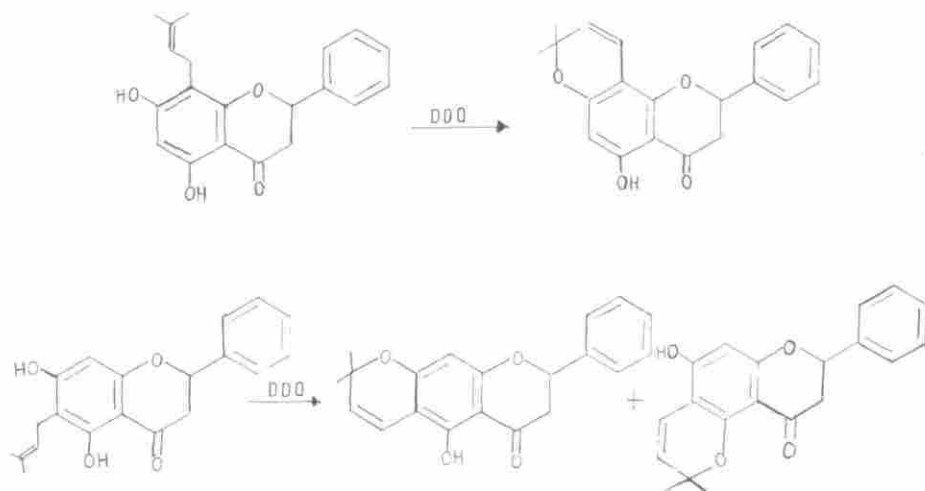
La posición del prenilo en C-8 se demostró por la reacción de dehidrociclización con (DDQ) [7] como se observa en la figura 2

El prenilo en posición C-8 sólo da un producto de ciclización con el OH en posición 7, diferente a los derivados que se obtendrían si la posición del prenilo fuera C-6. La cromatografía de placa mostró un único producto de transformación el cual dio un espectro de $^1\text{HRMN}$ con señales características del dimetilcromeno. El compuesto 1 se conoce como glabranin y fue aislado inicialmente de *Glycyrrhiza glabra*[8].



- 1 $R = R_1 = H$ $R_2 = \text{prenilo}$
- 2 $R = CH_3$ $R_1 = H$ $R_2 = \text{prenilo}$
- 3 $R = \text{prenilo}$ $R_1 = R_2 = H$
- 4 $R = H$ $R_1 = CH_3$ $R_2 = \text{prenilo}$

Figura 1



El compuesto **2**, cristales de color blanco, mostró en IR y UV las mismas características del compuesto **1**, sólo en $^1\text{HRMN}$ (tabla 1) presentó una diferencia significativa: apareció una señal a δ : 2.0 (s, 3H) y desapareció la señal δ : 6.1 y además el peso molecular $[\text{M}]^+ = 338$ sugirió un compuesto similar a **1** en donde el hidrógeno de C-6 es reemplazado por un CH_3 , también con prenilo en C-8, demostrado por la reacción de dehidrociclización. La presencia de este compuesto en la tribu Galegeae se reporta por primera vez.

El compuesto **3**, se obtuvo en forma cristalina. Los espectros de IR y UV son sensiblemente iguales al compuesto **1** y el EM muy similar $[\text{M}]^+ = 324$, diferenciándose sólo en la relación de las intensidades correspondientes a los fragmentos de $m/z = 269$, 205, 177 y 165. Se trata entonces de un isómero del compuesto **1**, con el grupo prenilo en C-6. Este compuesto fue aislado de *Helichrysum thapsus* [9].

Tabla 1. Datos de $^1\text{HRMN}$ de las flavanonas **1, **2** y de la mezcla**

No. H	1	2	MEZCLA
2	5.45 dd (1H)	5.32 dd (1H)	5.4 m
3	2.9 m (2H)	2.82 m (2H)	2.5 - 3.0 m
5	12.0 s (OH)	12.28 s (OH)	12.0 s (OH) 12.35 s (OH)
6	6.1 s (1H)	2.0 s (3H, CH_3 -Ar)	2.0 s (3H, CH_3 -Ar) 6.0 s (1H)
7	6.48 s (OH)	6.12 s (OH)	3.8 s (CH_3O) 6.2 s (OH)
2' - 6'	7.3 - 7.7 m (5H)	7.3 - 7.7 m (5H)	7.3 - 7.7 m
1''	3.32 d (2H - J = 7.5 Hz)	3.31 d (2H - J = 7.5 Hz)	3.4 d
2''	5.2 t (1H - J = 7.5 Hz)	5.21 t (1H - J = 7.5 Hz)	5.2 t
4'' - 5''	1.7 s (6H)	1.65 s (6H)	1.7 s (3H) - 1.85 s (3H)

Tomados a 90 MHz en CDCl_3 con TMS como estandar interno. Los valores son en ppm (δ).

Un sólido, de color amarillo, con Pf de amplio rango, se presentó como una mezcla de 3 compuestos que por análisis comparativos en CCD mostró estar constituida por los compuestos 1 y 2 ya descritos y otro con valor de Rf diferente. El $^1\text{HRMN}$ de la mezcla fue similar a los espectros de 1 y 2 sólo se diferenciaban en una señal a δ : 3.7 (tabla 1) característica de grupo metoxilo, es decir los 3 compuestos tienen el mismo esqueleto carbonado de una flavanona y en el tercer compuesto, el CH_3O está ubicado en la posición C-7 de la molécula, que corresponde a la estructura 4. Esta flavanona se conoce como 7-metilglabranin y fue reportada inicialmente para varias especies de *Tephrosia*[10,11,12], también se conoce como 5-hidroxiderricin [13]. La comprobación de su estructura se hizo por comparación de las señales de $^{13}\text{CRMN}$ de la mezcla con los reportados de muestras auténticas[11]. No se observó actividad de las flavanonas con el bioensayo general de toxicidad con *A. salina*.

PARTE EXPERIMENTAL

D. caerulea fue recolectada en el Jardín Botánico "José Celestino Mutis" de Santafé de Bogotá, la determinación botánica la hizo el Dr. Roberto Jaramillo, del Herbario Nacional Colombiano en donde se encuentra un ejemplar con el número COL. 361129.

Los espectros de UV, IR, $^1\text{HRMN}$ y $^{13}\text{CRMN}$ fueron tomados en los espectrómetros Hewlett Packard 8451A, Perkin Elmer 1750 FT, Jeol FX-90 de 90 MHz respectivamente. Los EM se registraron en un espectrómetro TRIO 2000.

300 g de la parte aérea de *D. caerulea* fueron sometidos a extracción con EP (60-80°) en soxhlet. El extracto obtenido se concentró y se le adicionó MeOH para precipitar las ceras, el filtrado se secó y el extracto sólido (4,7g) disuelto en EP se sometió a C.C con SiO_2 y se eluyó con EP; EP + CHCl_3 ; CHCl_3 ; CHCl_3 + AcOEt y AcOEt siempre con polaridad creciente, se obtuvieron 16 fracciones de las cuales sólo F2 y F7 dieron resultados positivos a la prueba de toxicidad con *A. salina*. De la fracción F7 por nuevas CC repetitivas se obtuvieron 90 mg de 1, 25 mg de 2, 4 mg de 3 y 10 mg de la mezcla. Compuestos que en estado puro dieron prueba negativa al bioensayo.

Compuesto 1.

Cristales blancos, de Pf 170-172°C. El espectro UV $\lambda_{\text{max}}^{(\text{MeOH})}$ nm: 294, 345sh; $\lambda_{\text{max}}^{(\text{MeONa})}$ nm: 330; $\lambda_{\text{max}}^{(\text{AcONa})}$ nm: 390; $\lambda_{\text{max}}^{(\text{AlCl}_3)}$ nm: 314; $\lambda_{\text{max}}^{(\text{AlCl}_3/\text{HCl})}$ nm: 314. IR cm^{-1} : 3433, 3040, 2992, 2917, 1544, 1510, 770 y 758. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3), ver tabla 1. $^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3) δ : 17.46; 21.92; 25.79;

43.35; 79.09; 97.07; 106.5; 121.78; 126.07; 128.76; 128.9; 134.75; 138.86; 162.41; 163.87 y 196.33. EM (entrada directa), 70 eV, m/z (int.rel): $[M]^+ = 324$ (100); 309 [M-15](38); 291(5); 281 [M-43](23); 269 [M-55](23); 256 [M-68](15); 247 [M-77](10); 220 [324-104](12); 205(63); 192 [220-28](25); 177 [205-28](50); 165(51); 149(6); 104(13); 91(10); 77(12); 69(18); 55(7); 43(7).

Ciclización del compuesto 1.

64 mg se mezclaron con 45 mg de DDQ en benceno, se mantuvieron en reflujo por 1h, se controló por CCD y se purificó por CC, se obtuvieron 42 mg del compuesto ciclado. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) δ : 1.4 (s, 6H, Me); 2.95 (m, 2H, H-3); 5.4 (m, 2H, H-2 y H-1"); 6.0 (s, 1H, H-6); 6.5 (d, 1H); 7.4 (s, 5H).

Compuesto 2.

Cristales blancos de Pf 178-180°C, UV $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{MeOH})}$ nm: 298, 348sh; $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{MeONa})}$ nm: 340; $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{AcONa})}$ nm: 342; $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{AlCl}_3)}$ nm: 310; $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{AlCl}_3/\text{HCl})}$ nm: 310. IR cm^{-1} : 3401; 3037; 2958; 2924; 2857; 1625; 1609; 1589; 764; y 744. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3), ver tabla 1.

EM (entrada directa), 70 eV, m/z (int.rel.): $[M]^+ = 338$ (100); 323 [M-15](32); 295 [M-43](20); 283 [M-55](45); 269 [M-69](10); 261 [M-77](9); 234 [M-104](12); 219(75); 206(32); 191(72); 179(75); 167(14); 149(45); 104(21); 91(12); 83(20); 77(18); 69(18); 55(18); 43(40).

Compuesto 3.

Cristales de color amarillo claro Pf 200-204°C. UV $\lambda_{\text{max.}}^{\text{MeOH}}$ nm: 294, 348sh; $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{MeONa})}$ nm: 328; $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{AcONa})}$ nm: 332; $\lambda_{\text{max.}}^{\text{AlCl}_3}$ nm: 302; $\lambda_{\text{max.}}^{(\text{AlCl}_3/\text{HCl})}$ nm: 302. IR cm^{-1} : 3129; 3036; 2962; 2912; 2851; 1650; 1585; 1485; 761; 712. EM (entrada directa), 70 eV, m/z (int. rel.): $[M]^+ = 324$ (100); 309 [M-15](37); 281 [M-43](30); 269 [M-55](60); 255 [M-69](13); 247 [M-77](6); 220 [M-104](10); 205(55); 192 [220-28](15); 177 [205-28](21); 165(78); 149(10); 104(15); 91(9); 77(10); 69(22); 55(12); 43(8).

Mezcla.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3), ver tabla 1. $^{13}\text{CRMN}$ δ : 7; 17.46; 21.92; 25.79; 43; 55; 79; 97; 103; 106.5; 121; 126; 129; 134; 138; 158; 159; 162.5; 163; 168; 195.9 y 196.

AGRADECIMIENTOS

Al programa "Latin American Network for Reserch in Bioactive Natural Products" (LANBIO), y a la Comunidad Económica Europea (CEE) por el aporte financiero otorgado para el desarrollo de esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Waterman, P.A. and Khlid, A. S. *Phytochemistry* **1980**, 19, 1909.
2. Sinha, B., Natu, A. and Nanavati, D. *Phytochemistry* **1982**, 21, 1468.
3. Gómez, F., Quijano, L., Garcia, G., Calderón, J. S. and Ríos, T. *Phytochemistry*. **1983**, 22, 1305.
4. Smalberger, M. T., vanDer Berg, J. A. and Vleggaar, R. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3099.
5. González, A. G., Aguilar, Z. E., Luis J. G., Rivera, A. Calle, J. Gallo, G. *Phytochemistry* **1992**, 31, (7), 2565.
6. B. N. Meyer, N. R. Ferrigni, J. E. Putman, J. R. Jacobsen, D. E. Nichols & J. L. McLaughlin, *Planta Medica* **1982** 45, 31.
7. Delle Monache, F., González, J., Delle Monache, G. *Phytochemistry* **1980**, 19, 2025.
8. Kattaev, N. Sh., and Nikonov, G. K. , *Khim. Prir. Soedin.* **1972**, 8, 805, en *Phytochemistry* **1980**, 19, 1267.
9. Bohlmann, F. and Zdero, C. *Phytochemistry* **1983**, 22, 2877.
10. Dagne, E., Mammo, W. and Sterner, O. *Phytochemistry* **1992**, 31, 3662.
11. Gómez, F., Quijano, L., Calderón, J. S., Rodriguez, C. and Ríos, T. *Phytochemistry* **1985**, 24, 1057.
12. Jayaraman, I., Ghanim, A. and Khan, H. *Phytochemistry* **1980**, 19, 1267.
13. Cuca, L. E., Delle Monache, F., Marine Bettolo, G. B. *IL FARMACO*, **1989**, 9, 797.