

5-Hidroxi-2-Metil-1,4-Naftoquinona obtenida de *Pera nítida* (Benth.) Jablonski (Euforbiaceae)

LUIS E. CUCA S. , JUAN C. MARTINEZ V.*
y ROBERTO JARAMILLO M. **

SUMARIO

Del extracto clorofórmico de la corteza del tronco de *Pera nítida* (Benth.) Jablonski se aisló una sustancia amarilla que fue identificada como 5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona. Esta sustancia es conocida como plumbagina y ha mostrado una destacada acción biológica. La estructura fue deducida con base en los datos espectroscópicos y su presencia en esta especie tiene importancia quimiotaxonómica.

ABSTRACT

From the chloroformic extract of trunk bark of *Pera nítida* (Benth.) Jablonski a yellow substance was isolated and identified as 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone. This substance is known as plumbagin and has shown many important biological activities. The structure was deduced from spectral data and its isolation from this species has chemotaxonomic importance.

INTRODUCCION

Durante el desarrollo de nuestras investigaciones fitoquímicas se trabajó una especie de la familia Euforbiaceae (Peraceae) identificada como *Pera nítida* (Benth.) Jablonski en cuya corteza (parte interna) se observó una formación abundante de cristales amarillos en forma de agujas muy finas. La sustancia que cristalizaba en esta forma, una vez aislada en estado de pureza, fue identificada como 5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona **1**, conocida con el nombre de plumbagina.

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

** Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia

La plumbagina es el principio activo responsable de las cualidades medicinales atribuidas a los extractos de las raíces de especies del género *Plumbago* usados en la India, en forma de droga, con el nombre de "chitraka o chita" (1). Sobre las propiedades biológicas de la plumbagina se han realizado algunos estudios que muestran su eliminación en el organismo de ratas (2), su acción sobre el sistema nervioso central (3) y su actividad tipo vitamina K (4). Tiene propiedades antibióticas contra estafilococcus, estreptococcus y pneumococcus (5) lo mismo que contra hongos patógenos al hombre (6), contra germen Gram-positivos y en menor grado contra enterobacterias y hongos leveduriformes (7, 8). Otros trabajos muestran que es activa en tratamientos de tosferina (9, 10) y contra *Micobacterium tuberculosis* (6, 11). Recientemente se han realizado estudios que muestran en la plumbagina actividad anti-implantación y abortificante en ratas e inhibición de la ovulación en conejos (12).

La gran actividad biológica de la plumbagina indujo a los investigadores a planear métodos para su síntesis. Una de las primeras síntesis se realizó en 1936 (13) y en los últimos años también se encuentran nuevos métodos para su síntesis (14, 15) uno de los cuales corresponde a una patente (16).

RESULTADOS Y DISCUSION

La estructura de la sustancia aislada se deduce del análisis de los datos espectroscópicos principalmente.

El E.M. presenta un pico base que coincide con el ión molecular a m/z 188 el cual está de acuerdo con la fórmula condensada $C_{11}H_8O_3$ calculada con base en las intensidades de $M+1$ (11.97%) y $M+2$ (1.49%).

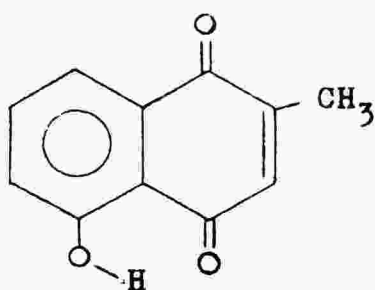
El espectro UV y su comportamiento químico (reducción con Zn-AcOH y reoxidación al aire) junto con su espectro IR (bandas en 1670, 1650, 1610 y 760 cm^{-1}) sugieren una estructura de tipo quinona (17).

Al tomar el espectro UV adicionando NaOH se observa desplazamiento batocrómico lo cual indica posible existencia de un hidroxilo fenólico, confirmándolo por el color rojizo que se obtiene al agregar $FeCl_3$ al compuesto y porque el espectro IR presenta absorciones en 3460 cm^{-1} (tensión O-H) y en 1260 cm^{-1} (tensión C-O de fenol). El espectro de RMN^1H también corrobora la presencia de un hidroxilo (δ 11.9, s), pero un desplazamiento tan grande a campo bajo para la señal del hidrógeno de un hidroxilo fenólico solo ocurre cuando está formando un puente intramolecular. Efectivamente, el espectro UV

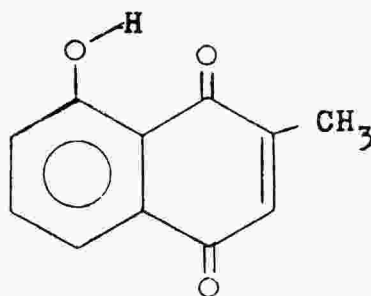
obtenido después de la adición de AlCl_3 presenta un desplazamiento batocrómico el cual permanece después de adicionar HCl , indicando ésto la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo fenólico y un grupo carbonilo en posición orto con respecto a éste. Por tanto las bandas del espectro IR en 1670 y 1650 cm^{-1} corresponden respectivamente a las vibraciones de tensión del grupo carbonilo libre y del grupo carbonilo asociado.

El espectro de RMN^1H sugiere la presencia de un metilo sobre un grupo vinilo que solo posee un hidrógeno ($\delta 2.21$, 3H , d, $J=1.8 \text{ Hz}$ y $\delta 6.81$, 1H , q, $J=1.8 \text{ Hz}$), como también la presencia de tres hidrógenos aromáticos ($\delta 7.30$, 1H , dd, $J=9$ y 3 Hz ; $\delta 7.52-7.75$, 2H , m).

Todas las consideraciones anteriores llevan a proponer las estructuras **1** y **2** como fórmulas para el compuesto aislado. La decisión de asignarle la estructura **1** fue tomada al comparar su punto de fusión ($77-78^\circ\text{C}$) con los encontrados en la literatura (**13**) para el compuesto **1** ($78-79^\circ\text{C}$) y para el compuesto **2** ($157-158^\circ\text{C}$) obtenidos por síntesis.



1



2

Estudios químicos de la familia Plumbaginaceae consideran a la plumbagina como un "marcador" quimiotaxonómico muy adecuado para una tribu de esta familia (**18**): La familia está formada por 320 especies clasificadas en 11 géneros y 2 tribus. La plumbagina se encontró presente en las 10 especies estudiadas pertenecientes a tres géneros de la tribu Plumbagineae, pero está ausente en las 44 especies pertenecientes a seis géneros de la tribu Staticeae.

La plumbagina (2-metiljuglona) también se encuentra presente en especies de la familia Droseraceae (**19**) y junto con la 7-metiljuglona son una característica química de esta familia, especialmente "marcadores" del género *Drosera*.

La presencia de plumbagina en *Pera nítida* tiene importancia quimiotaxonómica si se tiene en cuenta que en la corteza de las raíces de *Pera ferruginea*, única especie de este género estudiada con anterioridad (8), se encontró la misma sustancia.

Las familias Plumbaginaceae, Droseraceae y Euforbiaceae guardan entre sí una gran distancia filogenética tanto en el sistema de Engler como en el de Hutchinson, lo cual levanta un interrogante quimiotaxómico sobre el paralelismo entre el quimismo y líneas filogenéticas.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros UV fueron tomados en solución metanólica en un espectrofotómetro Perkin Elmer 552; el espectro IR en un Perkin Elmer 467; el EM en un Finnigan 7000 y el RMN¹H en un Varian T-60.

El material vegetal fue recolectado en octubre de 1981 por R. Jaramillo, J. Martínez y E. Cuca, en la Comisaría del Vaupés: Río Piraparaná a dos kilómetros de Sonañá y a una altura de 200 metros sobre el nivel del mar. Un ejemplar reposa en el Herbario Nacional con el No. COL. 231563.

La corteza del tronco seca y molida (2.29 kg) se extrajo exhaustivamente con CHCl₃ en soxhlet. El extracto bencénico se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido (61.25 g) de color amarillo oscuro. Una parte de este (5.84 g) se fraccionó por cromatografía de columna seca (250 g de sílica gel, eluyente C₆H₆). La columna fue dividida en trece partes iguales que fueron extraídas separadamente con Me₂CO. De las porciones 1-5 se obtuvo un aceite poco polar (0.50 g), de la 8-13 un material polar (1.70 g) y de la 6 y 7 se recuperó un sólido amarillo (2.50 g) del cual por cromatografía en columna (sílica gel - CHCl₃) se aisló la 5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona (0.8723 g) que presentó las siguientes características:

pf 77-78°C; prueba con FeCl₃ coloración roja; con NaOH color violeta; con Zn-AcOH desaparece el color amarillo el cual reaparece por exposición al aire.

EM m/z (% I) M 188 (100), M+1 189 (11.97), M+2 190 (1.39), 170 (28), 160 (34), 131 (57), 120 (47), 92 (54), 77 (20), 63 (36)

UV

(MeOH) 420, 263, 253, 208 (ε 1550, 4608, 4475, 12675).

(MeOH + NaOH) 515, 268, 211, 204 (ε 1713, 4150, 13760, 13800).

(MeOH + NaOH + HCl)	420, 263, 253, 208 (ϵ 1520, 4590, 4490, 11995).
(MeOH + AlCl ₃)	493, 278, 272, 216 (ϵ 1980, 4100, 4215, 11490).
(MeOH + AlCl ₃ + HCl)	493, 276, 270, 216, 211 (ϵ 1725, 3730, 4140, 9340, 10500).
IR (KBr)	3440, 1670, 1650, 1610, 1455, 1365, 1260, 1230, 900, 840, 760 cm ⁻¹ .
RMN ¹ H (60 MHz, CCl ₄ δ)	2.10 (3H, d, J=1.8 Hz), 6.70 (1H, q, J=1.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=9 y 3 Hz), 7.35–7.65 (2H,m), 11.9 (1H, s)

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó con los aportes económicos del Departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia, del Proyecto Multinacional de Química (OEA), del CINDEC (PI-1303-118) y COLCIENCIAS (PI-10000-1-135-81) a quienes manifiestamos nuestros agradecimientos.

BIBLIOGRAFIA

1. A.C. RAY and S. DUT, J. Indian Chem. Soc., **5**, 419-24 (1928) apud C.A. **23**, 134⁷ (1929).
2. B. CHANDRASEKARAN and B. NAGARAJAN, J. Biosci., **3**, 395-400 (1981), apud C.A. **96**, 210398u (1982).
3. Ko. KEIEN, Japan J. Med. Sci. IV, Pharmacol., **6**, 659-86 (1932), apud C.A. **27**, 1946⁹ (1933).
4. L.F. FIESER et al, J. Biol. Chem., **137**, 659-92 (1941), apud C.A. **35**, 4065⁸ (1941).
5. L. de SAINT-RAT, H.R. OLIVER and J. CHOUTEAU, Bull. Acad. Med., **130**, 57-60 (1946), apud C.A. **41**, 7865c (1947).
6. L. de SAINT-RAT and P. LUTERAAN, Compt. Rend., **224**, 1587-89 (1947), apud C.A. **41**, 6598h (1947).
7. L.R. SHCHERBANOVSKII and G.I. NILOV; Rast. Resur., **5**, 581-6 (1969), apud C.A. **72**, 87177w (1970)

8. O. GONCALVES DE LIMA ET AL *Rev. Inst. Antibiot., Univ. Recife*, **7**, 3–9 (1967).
9. L. BEZANGER-BEAUQUESNE, *Compt. Rend.*, **239**, 618–20 (1954), apud C.A. **49**, 3478d (1955).
10. B.P. KOZLOV., *Trudy Leningrad. Khim-Farm. Inst.*, **8**, 97–106 (1959) apud C.A. **54**, 16739i (1960).
11. K. RANGANATHA and T.R. SESHADRI, *J. Sci. Ind. Research*, **14C**, 189–91 (1955), apud C.A. **50**, 12184f (1956).
12. P. PREMAKUMARI, K. RATHINAM and G. SANTHAKUMARI, *Indian J. Med. Res.*, **65**, 829–38 (1977), apud C.A. **87**, 127865n (1977).
13. L.F. FIESER and J.T. DUNN, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 572–5 (1936).
14. G. WURM, U. GERES and H. SCHMIDT, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **314**, 861–7 (1981), apud C.A. **96**, 142533g (1982).
15. G. WURM, U. GERES and H. SCHMIDT, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **314**, 1055–6 (1981), apud C.A. **96**, 122501s (1982).
16. G. WURM, GER. OFFEN DE 3.035,279, (cl. CO7C50/32), 01 apr 1982 *Appl.* 18 sep, 1980; 16 pp. apud C.A. **96**, 217593n (1982).
17. X.A. DOMINGUEZ, "Métodos de Investigación Fitoquímica", Limusa, México, 1973, Cap. 12, pp. 161–174.
18. J.B. HARBORNE, *Phytochemistry*, **6**, 1415–28 (1967).
19. M.H. ZENK, M. FURBRINGER and W. STEGLICH, *Phytochemistry*, **8**, 2199–200 (1969).