

LIGNANOS EN *Osteophloeum sulcatum**

Juan C. Martínez V**., Luis E. Cuca S. y Janneth L. Rodríguez F.

**Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia.

A.A. 14490, Santafé de Bogotá, Colombia

Keywords: *Osteophloeum*, Myristicaceae, Lignans.

RESUMEN

Del extracto toluénico de las hojas de *Osteophloeum sulcatum* (Myristicaceae) se aislaron e identificaron cinco lignanos que corresponden a: Hidroxiotobaina, otobafenol, ácido (-) dihidroguaiarético, verrucosin y el rel. (7S,8S,8'R)-7-hidroxi-3,4-3',4'-dimetilenodioxi-8,8'-lignano (saururinol). Este último se reporta por primera vez como producto natural. Las estructuras fueron establecidas por métodos espectroscópicos.

ABSTRACT

Five lignans were isolated and identified from toluenic extract of *Osteophloeum sulcatum* leaves, these are: hydroxyotobain, otobaphenol, (-) dihydroguaiaretic acid, verrucosin and rel. (7S,8S,8'R)-7-hydroxy-3,4-3',4'-dimethylenedioxy-8,8'-lignane (saururinol). The last compound is reported as a natural product by first time. All structures were established by spectroscopical methods.

INTRODUCCION

Del género *Osteophloeum* (Myristicaceae) se conocen dos especies: *O. platispermum* y *O. sulcatum*. En Colombia se encuentran ejemplares de ambas especies en la región Amazónica y en los Departamentos del Valle, Nariño y Chocó. De la especie *O. platispermum* se conocen algunos trabajos fitoquímicos realizados sobre hojas, madera y frutos [2][3]; mientras que de *O. sulcatum* no se conoce ningún trabajo.

* Parte 12 de la serie "Química de las Myristicaceae Colombianas", para la parte 11 ver referencia [1].

Para el presente estudio, que describe la presencia de cinco lignanos (hidroxiotobaina **1**, otobafenol **2**, ácido (-)-dihidroguaiarético **3**, saururinol **4** y verrucosin **5**) en el extracto toluénico de las hojas de *O. sulcatum*, la muestra fue recolectada en el Departamento del Chocó donde es conocida con el nombre de "plátano maré". Cuatro de los cinco lignanos identificados ya son conocidos como productos naturales (**1**, **2**, **3** y **5**), pero para algunos de ellos aquí se dan datos espectroscópicos que no están en la literatura y el quinto lignano (**4**) corresponde a rel. (7S,8S,8'R)-7-hidroxi-3,4-3',4'-dimetilenodioxi-8,8'-lignano es citado en la literatura [4] (sin estereoquímica con el nombre de saururinol), como un producto de reacción pero no dan ninguna clase de datos, por lo que aquí se describe por primera vez.

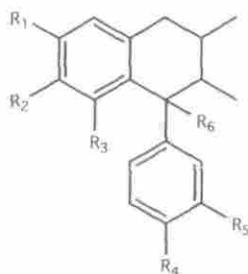
RESULTADOS Y DISCUSION

La presencia del otobafenol **2** se determinó por medio de su derivado acetilado **2a**, ya que no fue posible obtener en forma pura el otobafenol. Los datos espectroscópicos de los compuestos **1**, **2a** y **3** son coincidentes con los descritos en la literatura para la hidroxiotobaina [3][5], acetato del otobafenol [3] y ácido (-)-dihidroguaiarético [3][6] respectivamente.

La atribución de las señales de RMN¹³C para el acetato de otobafenol **2a**, que no están en la literatura, se realizaron con cálculos teniendo en cuenta la influencia del grupo acetilo y con la ayuda de espectros de RMN¹³C técnica DEPT 135°, 90° y 45°.

El espectro de RMN¹H de **5** permitió establecer que la estructura corresponde a un lignano tetrahidrofuránico no simétrico [6] (δ : 0.67, d, J=6.8 Hz, 3H; 1.05, d, J=6.4 Hz, 3H; 4.40, d, J=9.2 Hz, 1H; 5.11, d, J=8.3 Hz, 1H) y la comparación de los otros datos de RMN¹H con los del verrucosin [7], aunque mostraron pequeñas diferencias, sugirieron que se podía tratar de esta sustancia o de un diastereoisómero. Para estar seguros de la estructura se recurrió al espectro de RMN¹³C y su comparación con sustancias similares. En la tabla 1 se presentan los datos de RMN¹³C de los patrones veraguensin **6** [8] y 3,3'-dimetoxilarreatricin **7** [9] correspondientes a los dos lignanos tetrahidrofuránicos no simétricos y en ella se observa que las señales de los carbonos del anillo tetrahidrofuránico y de los metilos 9 y 9' son un buen indicativo del tipo de diastereoisómero. El compuesto **5** presenta los mismos desplazamientos químicos del veraguensin por lo que su estereoquímica debe ser la misma y comprueba que efectivamente se trata del verrucosin.

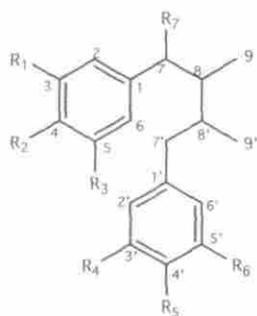
De acuerdo con el espectro de masas el compuesto **4** tiene una masa molecular de 342 y una fórmula condensada C₂₀H₂₂O₅, calculada a partir de



1 $R_1 = H, R_2-R_3=R_4-R_5 = OCH_2O, R_6 = OH$

2 $R_1 = OCH_3, R_2 = OH, R_3 = H, R_4-R_5 = OCH_2O, R_6 = H$

2a $R_1 = OCH_3, R_2 = OOCCH_3, R_3 = H, R_4-R_5 = OCH_2O, R_6 = H$

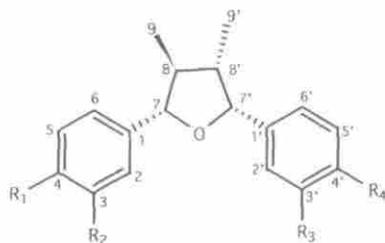


3 (8R,8'R), $R_1=R_4 = OCH_3, R_2=R_5 = OH, R_3=R_6=R_7 = H$

4 (7S,8S,8'R), $R_1-R_2=R_4-R_5 = OCH_2O, R_3=R_6 = H, R_7 = OH$

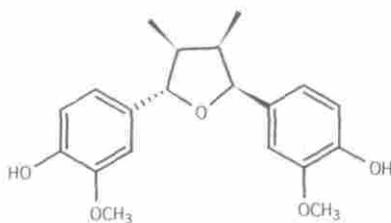
8 (7S,8S,8'R), $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6 = OCH_3, R_7 = OH$

9 $R_1 = OCH_3, R_2 = OH, R_4-R_5 = OCH_2O, R_3=R_6=R_7 = H$



5 $R_1 = R_4 = OH, R_2 = R_3 = OCH_3$

6 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = OCH_3$



7

las intensidades de $[M]^+$, $[M+1]^+$, $[M+2]^+$ y de las cuentas en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . El espectro de RMN ^1H del compuesto **4** presenta señales de dos metilos (δ : 0.55, d, $J=7.0$ Hz, 3H y 0.83, d, $J=6.5$ Hz, 3H) que se encuentran unidos a dos carbonos metínicos (δ : 1.70, m, 1H y 1.90, m, 1H) según experimentos de doble resonancia, señal de un hidroxilo (δ : 2.45, desaparece por adición de D_2O), señal de un metileno bencílico (δ : 2.20-2.70, m, 2H) y señal de un metino bencílico con sustituyente oxigenado (δ : 4.28, d, $J=9.5$ Hz, 1H). Los grupos anteriores se confirman en el espectro de RMN ^{13}C normal y técnica DEPT (9.99 ppm, CH_3 ; 12.85 ppm, CH_3 ; 33.83 ppm, CH; 42.63 ppm, CH; 41.70 ppm, CH_2 y 77.03 ppm, CH). Experimentos de doble resonancia indican que la señal del metino en δ : 1.70 esta acoplada con las señales del metilo en δ : 0.55 y del metileno en δ : 2.20-2.70, y que la señal del metino en δ : 1.90 esta acoplada con las señales del metilo en δ : 0.83 y del metino oxigenado en δ : 4.28. Las características anteriores indican que el compuesto tiene un esqueleto de lignano 8,8' hidroxilado en 7. La presencia de dos grupos metilenodioxo como sustituyentes aromáticos esta de acuerdo con los espectros de RMN ^1H (δ : 5.91, s, 2H y 5.92, s, 2H) y RMN ^{13}C parcialmente desacoplado (100.6 ppm, triplete y 100.9 ppm, triplete). La existencia de dos anillos trisustituídos esta sustentada por el espectro de RMN ^{13}C que presenta doce señales en la región de carbonos aromáticos, de las cuales seis son de CH según los espectros en técnica DEPT. La existencia de un grupo metilenodioxo en cada uno de los anillos esta de acuerdo con el espectro de masas que, debido a la fragmentación bencílica, presenta picos en m/z 135 (22.1) $[\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{O})]^+$ y 151 (pico base) $[\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{O})]^+$. La relación de los centros quirales 7, 8 y 8' fue establecida por comparación de los datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C con los de la literatura que atribuyen configuraciones 7,8-*eritro*-8,8'-*treo* [10] y 7,8-*treo*-8,8'-*eritro* [11]; así la estructura de **4** fue establecida con rel. (7S,8S,8'R)-7-hidroxi-3,4-3',4'-dimetilenodioxo-8,8'-lignano, mencionado en la literatura [4] como producto de síntesis pero sin descripción de datos espectroscópicos que permitieran su caracterización.

La asignación de los desplazamientos químicos de los carbonos del compuesto **4**, además de tener en cuenta el tipo de carbono según el espectro de técnica DEPT, se realizó por comparación con patrones y por cálculo de la siguiente forma: Los carbonos de la región alifática por comparación con los del patrón de estructura **8**, para los carbonos del anillo B se utilizaron los valores del anillo B del patrón de estructura **9** y para el anillo A por comparación con valores calculados a partir de los valores del anillo B del patrón **9** más la influencia Σ_i , en los carbonos C-1, *orto*, *meta* y *para*, por un OH bencílico. Los valores Σ_i para cada uno de los carbonos fueron: C-1 +2.7, C-*orto* -2.2, C-*meta* -1.4, C-*para* +1.5 y se encontraron restando los desplazamientos químicos del tolueno a los del alcohol bencílico. Las asignaciones respectivas se muestran en la tabla 2.

PARTE EXPERIMENTAL

Material utilizado.

La muestra corresponde a las hojas de *O. sulcatum* (Myristicaceae) recolectada en la región húmeda del Chocó, alrededores de Quibdó. La planta fue determinada por el Dr. Roberto Jaramillo M. del Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia, quien dio el número 8284 al ejemplar recolectado.

Extracción y aislamiento de los constituyentes.

Las hojas secas y molidas (1038 g) se extrajeron en soxhlet con tolueno y después de eliminar el solvente se obtuvo el extracto toluénico (185 g) que fue fraccionado y purificado utilizando cromatografía de columna (CC) y cromatografía de columna con vacío (CCV) en sílica de columna y sílica de capa delgada, respectivamente. Una parte del extracto toluénico (18 g) fue sometida a CC eluyendo con EdeP-AcOEt de polaridad creciente (9:1 hasta

Tabla 1. Desplazamientos químicos en RMN¹³C de los patrones veraguensin 6 [8] y 3,3'-dimetoxilarreatricin 7 [9] y del compuesto 5.

Carbón	Desplazamiento químico (ppm)		
	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>7</u>
1	133.6	133.15	133.0
2	110.5	109.55	108.9
3	148.7	146.25	146.9
4	148.3	144.67	145.2
5	110.8	113.97	114.5
6	119.1	119.31	119.1
7	87.1	87.35	84.7
8	45.9	45.94	43.6
9	14.9	14.94	9.5
1'	133.2	132.70	135.5
2'	109.7	109.85	109.1
3'	148.3	146.61	147.1
4'	147.8	145.26	145.9
5'	110.5	114.26	114.7
6'	118.4	119.93	119.6
7'	82.8	83.15	85.9
8'	47.8	47.73	47.9
9'	14.9	14.94	11.9
OMe	55.7	55.88	---

1:1) obteniendo siete fracciones (1E a 7E). La fracción 1E (2.7 g) estaba constituida por ésteres alifáticos y terpenos; 2E (2.6 g) se purificó por CC eluyendo con tolueno-AcOEt (9:1) seguido de CCV eluyendo con CHCl_3 -EdeP (8:2), obteniéndose el compuesto **1** (985 mg) y el compuesto **2** impuro (300 mg); 3E (0.6 g) se sometió a CC eluyendo con tolueno-AcOEt (9:1) y se obtuvo el compuesto **2** impuro (280 mg); 4E (0.5 g) estaba constituida por terpenos; de 5E (0.3 g) se obtuvo el compuesto **4** (125 mg) por CC eluyendo con tolueno-AcOEt (75:25); a 6E (0.7 g) se le realizó CC eluyendo con EdeP-AcOEt (1:1) y se obtuvo el compuesto **3** (450 mg); de 7E (0.3 g) sometida a CC eluyendo con EdeP-AcOEt (1:1) se obtuvo el compuesto **5** (25 mg). Para el compuesto **2** impuro no se encontró un sistema cromatográfico que permitiera su purificación por lo que fue necesario acetilarlo y purificar el derivado acetilado **2a**.

Hidroxiotobaina (1). Cristales incoloros pf 110-111° (CHCl_3), para UV, IR y RMN¹H ver ref. [5], para RMN¹³C ver ref. [3]; EM (I.E., 70 eV) m/z

Tabla 2. Asignación de desplazamientos químicos en RMN¹³C del compuesto **4**.

Carbón	Desplazamiento químico			comp. 4
	patrón 8 [10]	patrón 9 [13]	calculados	
1	----	----	135.7+2.7 = 138.4	138.34
2	----	----	108.0-2.2 = 105.8	106.86
3	----	----	147.7-1.4 = 146.3	146.87
4	----	----	145.6+1.5 = 147.1	147.38
5	----	----	109.4-1.4 = 108.0	107.82
6	----	----	121.8-2.2 = 119.6	120.32
7	76.8	----	-----	77.03
8	42.1	----	-----	42.63
9	9.6	----	-----	9.99
1'	----	135.7	-----	135.21
2'	----	108.0	-----	107.88
3'	----	147.7	-----	147.68
4'	----	145.6	-----	145.44
5'	----	109.4	-----	109.34
6'	----	121.8	-----	121.75
7'	41.9	----	-----	41.70
8'	33.0	----	-----	33.83
9'	12.5	----	-----	12.85
OCH ₂ O	----	----	-----	100.60
OCH ₂ O	----	----	-----	100.90

(I.rel.): 342 [M+2]⁺ (2.1), 341 [M+1]⁺ (13.1), 340 [M]⁺ (59.3), 283 (100), 254 (37), 247 (11), 149 (14), 135 (10), 121 (6).

Acetato de otobafenol (2a), aceite ligeramente amarillo, UV λ_{\max} en MeOH, nm, (ϵ): 211 (31300), 235 (9500), 288 (4400); para IR y RMN¹H ver ref. [3]; RMN¹³C (22.4 MHz, CDCl₃) δ : 135.2 (C-1), 132.7 (C-2), 123.4 (C-3), 137.5 (C-4), 148.7 (C-5), 109.0 (C-6), 39.1 (C-7), 35.1 (C-8), 19.8 (C-9), 134.8 (C-1'), 107.6 (C-2'), 145.8 (C-3'), 147.7 (C-4'), 111.4 (C-5'), 122.6 (C-6'), 53.7 (C-7'), 43.5 (C-8'), 16.9 (C-9'), 100.7 (OCH₂O), 55.6 (OCH₃), 20.4 (OCOCH₃), 169.0 (OCOCH₃); EM (I.E., 70 eV) m/z (I.rel.): 368 [M]⁺ (34.8), 326 (100), 270 (25), 240 (23), 137 (33), 135 (36).

Acido dihidroguaiarético (3), cristales incoloros pf 76-77° (CHCl₃), para todos los datos espectroscópicos ver ref. [3][6] y bibliografías citadas allí.

rel.(7S,8S,8'R)-7-hidroxi-3,4-3',4'-dimetilenodioxi-8,8'-lignano (4) (saururinol), aceite; UV λ_{\max} en MeOH, nm (ϵ): 235 (17100), 289 (14200); IR, ν_{\max} en película, cm⁻¹: 3547, 3448, 1541, 1488, 1442, 1247, 1040, 933, 811, 757; RMN¹H (89.45 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 0.55 (d, J=7.0 Hz, 3H-9'), 0.83 (d, J=6.5 Hz, 3H-9), 1.70 (m, H-8'), 1.90 (m, H-8), 2.20 a 2.70 (m, 2H-7'), 2.45 (s ancho, OH-7), 4.28 (d, J=9.5 Hz, H-7), 5.91 (s, OCH₂O-3,4), 5.92 (s, OCH₂O-3',4'), 6.64-6.78 (m, 6H-Ar); RMN¹³C (22.4 MHz, CDCl₃) ver tabla 2; EM (I.E., 70 eV) m/z (I. rel.): 344 [M+2]⁺ (0.3), 343 [M+1]⁺ (2.0), 342 [M]⁺ (8.9), 324 (4), 162 (41), 151 (100), 149 (5), 135 (22), 93 (26).

Verrucosin (5), aceite, para UV e IR ver bibliografía [7]; RMN¹H (89.45 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 0.67 (d, J=6.8 Hz, 3H-9'), 1.05 (d, J=6.4 Hz, 3H-9), 1.75 (m, 1H-8), 2.25 (m, 1H-8'), 3.84 y 3.89 (2s, 2-OCH₃), 4.40 (d, J=9.2 Hz, 1H-7), 5.11 (d, J=8.3 Hz, 1H-7'), 5.7 (s ancho, 2-OH), 6.8-7.1 (m, 6H-Ar); RMN¹³C (22.4 MHz, CDCl₃) ver tabla 1; EM (I.E., 70 eV) m/z (I. rel.): 344 [M]⁺ (14.7), 193 (13), 192 (100), 177 (32), 161 (16), 152 (6), 151 (21), 145 (48), 137 (14), 117 (13).

AGRADECIMIENTOS

Al Fondo de Investigaciones Francisco José de Caldas, COLCIENCIAS, por la ayuda financiera (Contrato RC No. 008-94, proy. código 1101-05-002-92).

BIBLIOGRAFIA

1. Conserva, L.M.; Yoshida, M.; Gottlieb, O.R.; Martínez V., J.C.; Gottlieb, H.E., *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3911
2. Braz-Filho, R.; Gottlieb, O.R.; De Moraes, A.A.; Pedreira, G.; Pinho, S.L.; Magalhaes, M.T.; De Ribeiro, M.N., *Lloydia*, **1977**, 40, 236
3. Braz-Filho, R.; De Carvalho, M.G.; Gottlieb, O.R., *Planta Médica*, **1984**, 50(1), 53
4. Rao, K.V.; Rao, P.N.S., *J. Nat. Prod.*, **1990**, 53, 212
5. Kohen, F.; Maclean, L.; Stevenson, R., *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1775
6. Alvarez, E.; Cuca S., L.E.; Martínez V., J.C., *Rev. Col. Quim.* **1985**, 14, 31
7. De F. Dias, A.; Giesbrech, A.M.; Gottlieb O.R., *Phytochemistry*, **1982**, 21, 1137
8. Fonseca, S.; Barata, L.; Rúveda, E.; Baker, P., *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 441
9. Konno, C.; Lu, Z.-Z.; Xue, H.-Z.; Erdelmeier, C.A.; Meksuriyen, D.; Che, C.-T.; Cordell, G.A.; Soejarto, D.D.; Waller, D.P.; Fong, H.H., *J. Nat. Prod.*, **1990**, 53, 396
10. Barbosa-Filho, J.M.; Da Silva, M.; Yoshida, M.; Gottlieb, O.R., *Phytochemistry*, **1989**, 28, 2209
11. Nakatani, N.; Ikeda, K.; Kikuzaki, H.; Kido, M.; Yamaguchi, Y., *Phytochemistry*, **1988**, 27, 3127
12. Woo, W.S.; Shim, K.H.; Wagner, H.; Lotter, H., *Phytochemistry*, **1987**, 26, 1542
13. Lopes, L.M.; Yoshida, M.; Gottlieb, O.R., *Phytochemistry*, **1984**, 23, 2647