

SINTESIS DEL 11,12 -DIHIDROXICOUMESTANO

Carlos A. Serrano*

RESUMEN

En la parte aerea de la planta medicinal "chinchirkuma" (*Mutisia acuminata*) existe, entre otras sustancias, un heterociclo oxigenado, el 11,12-dihidroxi-5-etilcoumestano que al igual que otras sustancias naturales como la wedelolactona y la silibina ejerce un notable efecto antihepatotóxico.

En el presente trabajo se sintetiza el 11,12 -dihidroxicoumestano, para lo cual, por métodos conocidos, se sintetiza primero la 4-hidroxicoumarina que luego por reacción con el catecol en presencia de iodato de potasio se transforma en el 11,12-dihidroxicoumestano.

INTRODUCCION

La chinchirkuma (*Mutisia acuminata*) es una típica planta medicinal cusqueña para tratar enfermedades renales, hepáticas y también como tónico. En 1934, Fortunato L. Herrera sugiere que esta planta, de bonitas flores naranjas sean consideradas como la Flor Nacional del Perú [1] en contraposición al Kcantu (Flor Nacional de Bolivia) y al Ñucchu (símbolo del dolor y de las calamidades públicas). Las flores de chinchirkuma están también representadas en la cerámica Inca (Figura 1).

* Universidad Nacional San Antonio de Abad del Cuzco. Departamento de Química.



(de H. Goebner.)



Figura 1. La chinchirkuma (*Mutisia acuminata* Var. *hirsuta*)

En 1988, H. Wagner y colaboradores [2], publican sobre el aislamiento y ensayo farmacológico de los componentes del extracto metanólico de la parte aérea de esta planta: tres compuestos conocidos, el quercetin-3-glucurónido, L-inositol y arbutina; tres nuevos compuestos fenólicos, 2-hidroxi-5-metilcromona-2- β -D-glucopiranosido; 11,12-dihidroxi-5-metilcoumestano y 2',4',4,5 furocoumarina.

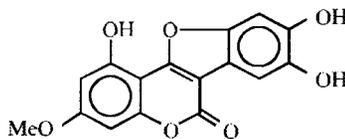
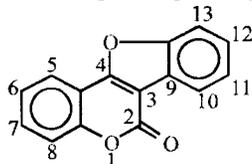
De estas 6 sustancias, se encuentra por ensayos farmacológicos que el 11,12-dihidroxi-5-metilcoumestano es la sustancia que exhibe un alto efecto antihepatotóxico. (Tabla 1)

Tabla 1. Efecto antihepatotóxico de algunas sustancias sobre hepatocitos aislados de rata bajo inducción de CCl_4 y de GalN

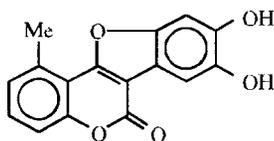
sustancia	dosis (mg/mL)	GPT	
		CCl_4 (%)	GalN (%)
control	---	100 ± 3	100 ± 2
wedelolactona	0.1	67 ± 2	100 ± 1
silibina	0.1	93	97
11,12-diOH-5-Me-coumestano	0.1	50.81	14.35

La wedelolactona (5,11,12-trihidroxi- 7-metoxicoumestano) es el principio activo de una planta empleada en la medicina Ayurveda, *Eclipta alba*, que dice ser el mejor medicamento para el tratamiento de la cirrosis hepática y la hepatitis infecciosa. La silibina es uno de los componentes de la silimarina, el único "hepatoprotector" que se expende comercialmente.

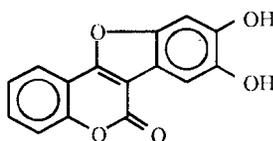
En el presente trabajo, se prepara por síntesis química el 11,12-dihidroxi-coumestano, que como se puede notar, difiere del agente activo de la *Mutisia acuminata*, solo por el metilo en posición 5. Probablemente además, también posea actividad hepatotropa. (Figura 2).



Núcleo básico de los Coumestanos Wedelolactona (antihepatotóxico de *Eclipta alba* y también de *Wedelina calendulácea*).



11,12-dihidroxi-5-metilcoumestano
(antihepatotóxico de la *Chinchirkuma*,
Mutisia acuminata)



11,12-dihidroxicoumestano
(producto aquí sintetizado)

Figura 2. Estructura de coumestanos

Preparación de la 4-hidroxicoumarina

Reflujar durante 6 horas, 11 g de ácido malónico, 14 g de cloruro de tionilo y 50 g de éter. Destilar el exceso de éter y de cloruro de tionilo. Disolver el residuo en 20 g de éter, agregar 9 g de fenol y reflujar durante 3 horas. Extraer la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso. Acidificar la fase acuosa con HCl 2 N. Extraer con éter y evaporar, se obtiene 9.4 g de $C_6H_5-O_2C-CH_2-CO_2H$ (P.F. 71-73°C).

5 g de monomalonato de fenilo, 25 g de nitrobenzono y 2 g de pentacloruro de fósforo, agitar y calentar 2 horas a 50-55°C. Al enfriar, agregar 3.6 g (3.3 equivalentes) de $AlCl_3$ y calentar por 6 horas a 60-65°C después que el $AlCl_3$ se haya disuelto. La mezcla se descompone con hielo. Extraer con éter, la solución eterea extraer con $NaHCO_3$ 1.5N, acidificar, extraer con éter y recristalizar de etanol, se obtienen 0.9 g de 4-hidroxicoumarina con P.F. 206-210°C.

Preparación del 11,12-dihidroxicoumestano

A una solución de 1.1 g de catecol, 2.4 g de 4-hidroxicoumarina y 6 g de acetato de sodio cristalino en 40 mL de acetona: agua (1:1), se le agrega una solución de 1.4 g de KIO_3 y 3 g de acetato de sodio cristalino en 25 mL de agua. La mezcla paulatinamente dá 1.7 g (64.6%) de 11,12-dihidroxicoumestano que debe recristalizarse de agua-acetona (carbón activo), cristales incoloros, P.F. 310°C. IR ν cm^{-1} 3500, 3250, 1720, 1605.

CONCLUSIONES

1. Se ha sintetizado el 11,12-dihidroxicoumestano mediante reacciones "clásicas", este coumestano, probablemente también exhiba acción hepatotropa como la chinchircumina.
2. Para preparar la chinchircumina debe procederse análogamente, solo que empleando meta-cresol en lugar de fenol en la esterificación con cloruro de malonilo.

AGRADECIMIENTO

Al Profesor Raul Huacoto por facilitar los espectros IR en el SpektroMom 1000.

REFERENCIAS

1. Herrera F.L. (1935) *Revista del Museo Nacional de Historia*, IV, 1.
2. Wagner H. y colaboradores, (1988) *Planta Medica*, Vol. 50.
3. Wanzlick H.W. y colaboradores. (1963) *Chem. Ber.* **96**, 305.
4. Matsui K. y Ota M. (1959) *Chem. Abs.* 5257.