

R. ALVES DE LIMA (\*), G. DELLE MONACHE (\*\*)

## Ricerche sui flavoni

Acetofenoni come composti modello per l'analisi dei flavonoidi per mezzo della spettroscopia UV e di RMN (\*\*\*)

SUMMARY. — Substituted acetophenones have been taken as model compounds of flavonoids in the study of spectroscopical properties.

Ultraviolet spectroscopy indicates that the use as additive of  $AlCl_3$  allows to locate bulky groups *in situ* to the chelated hydroxyis.

NMR spectroscopy indicates that the chemical shifts of these compounds in pyridine makes it possible to locate the presence of bulky substituent groups.

### INTRODUZIONE

L'impiego della spettroscopia UV e di RMN ha in questi ultimi anni costituito un mezzo molto importante per lo studio della struttura dei flavonoidi ed in particolare per determinare la posizione degli ossidrili così che si sono potute ricavare alcune regole abbastanza generali.

Queste tuttavia non possono essere utilizzate nel caso che nell'anello A sia presente una catena laterale dotata di un certo ingombro, come la catena prenilica molto frequente in taluni composti naturali.

Pertanto abbiamo voluto effettuare su acetofenoni sostituiti, che si può immaginare rappresentino l'anello A di un flavone, uno studio mediante la spettroscopia UV in presenza di complessanti e la spettroscopia di RMN.

### PARTE I: SPETTROSCOPIA UV

In collaborazione con MARILEIA OLIVEIRA FONSECA GOULART (\*)

La spettroscopia UV è una tecnica tradizionalmente usata nella determinazione della struttura di sostanze naturali in genere [1] e in particolare di flavonoidi [2], xantoni [3], e chinoni [4].

(\*) Departamento de Química, Universidad Federal de Alagoas, Maceió, Brasil; borsista del CNPQ.

(\*\*) Centro per lo Studio della Chimica dei Recettori e delle Molecole Biologicamente Attive, presso l'Istituto di Chimica dell'Università Cattolica del S. Cuore, Roma.

(\*\*\*) Memoria presentata dall'Accademico dei XL, G. B. MARINI-BERTOLÒ il 26 settembre 1978.

Queste sostanze contengono molto spesso ossidrili chelati cioè orto o peri al carbonile - la cui presenza è messa in luce oltre che dallo spettro di RMN, dall'esame degli spettri UV registrati in presenza di  $AlCl_3$  [2]. La formazione di un complesso provoca in genere uno spostamento batocromico e ipercromico della banda principale.

In alcuni casi [5, 6] è stato rilevato che sostanze le quali pur possedevano un ossidrile chelato non presentavano questo spostamento nelle condizioni normali di esecuzione dello spettro.

Allo scopo di chiarire questo problema sono stati registrati ed esaminati spettri di resacetofenoni sostituiti sia nell'ossidrile fenolico libero, sia nelle posizioni 3' e 5' dell'anello aromatico.

Gli spettri ottenuti usando NaOAc e NaOH come additivi hanno mostrato gli spostamenti previsti [1], in accordo con la natura più o meno acida degli eventuali OH fenolici.

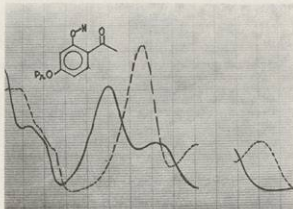


Fig. 1

Quelli ottenuti dopo aggiunta di  $AlCl_3$  presentano invece spostamenti immediati della banda principale di assorbimento solo se sono assenti sostituenti orto agli ossidrili chelati; in presenza di tali sostituenti si è verificato che la formazione del complesso è molto lenta.

Il fenomeno può essere facilmente visualizzato, quando si confrontano gli spettri del 3', $\gamma$ ' dimetilalil resacetofene e del 5', $\gamma$ ' dimetilalilresacetofene: il primo è stato ottenuto con un apparecchio programmato per registrare spettri ripetuti con una frequenza fissa di 10' (fig. 1, 2, 3).

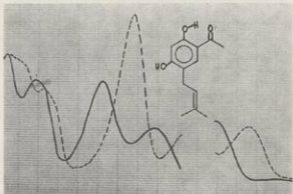


Fig. 2

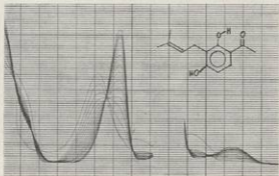


Fig. 3

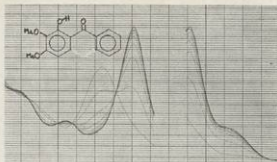


Fig. 4

Lo studio di spettri di numerosi flavanoni, calconi, benzofenoni, xantoni e chinoni permette di concludere che il fenomeno può essere esteso a queste classi di composti (fig. 4, 5).

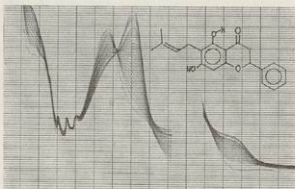


Fig. 5

Quando però l'ossidril chelato si trova sullo stesso ciclo del CO la formazione del complesso è immediata e non dipende dalla natura del gruppo vicino:

sia la lawsone che il lapacolo (fig. 6) formano infatti immediatamente complessi con  $AlCl_3$ .

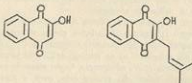


Fig. 6

Non si è cercato di correlare la velocità di formazione del complesso con il volume dei gruppi vicini all'ossidrile chelato, ma le minori velocità sono state ottenute quando questo gruppo è un  $\gamma, \gamma'$  dimetilallile o un 2-2' dimetilpirano.

Ciò fa supporre che l'effetto sterico non è collegato con la difficoltà di avvicinamento dell' $AlCl_3$ , ma a problemi di simmetria. La formazione del complesso infatti esige l'allineamento degli orbitali ( $\pi$ ) non leganti dell'ossigeno carbonilico con conseguente rotazione del legame C—O intorno al suo asse. Un gruppo voluminoso vicino all'O fenolico — in particolare se possiede elettroni  $\pi$ , rende difficoltoso questo accomodamento (fig. 7).

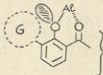


Fig. 7

Se ciò è vero, la riduzione dell'anello piranico dovrebbe originare un composto in cui la formazione del complesso avviene con maggiore rapidità, come in effetti accade.

## PARTE II: SPETTROSCOPIA di RMN

L'anisotropia della suscettibilità magnetica dei solventi aromatici provoca in molti casi uno spostamento dei segnali dello spettro protonico di RMN del soluto, di grande utilità ai fini della determinazione della sua struttura [7].

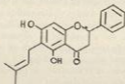
De Marco *et al.* [8] hanno studiato gli spostamenti ( $\Delta\delta$  —  $\delta$   $CDCl_3$  —  $\delta$   $C_6D_6N$ ) indotti da piridina deuterata sui chemical shift di una larga varietà di composti ed hanno proposto alla base del meccanismo di schermaggio—deschermaggio la formazione di due tipi distinti di associazioni soluto-solvente. Nella prima

l'azoto della piridina e un ossidril del composto formano un legame idrogeno, nella seconda - indicata come complesso di collisione - un centro a parziale carica positiva del soluto interagisce con il doppietto elettronico dell'azoto o con gli elettroni  $\pi$  dell'anello aromatico.

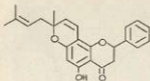
Anche se una valutazione quantitativa dei risultati è complicata da una serie di fattori quali la presenza di carbonili chelati all'ossidril o la formazione di specie associate con stechiometria maggiore di 1 : 1, il procedimento si presta per la sua semplicità ad un impiego nell'analisi strutturale.

Gli stessi De Marco *et al.*, ad esempio, hanno messo in evidenza come il diverso descheraggio subito dai protoni orto, meta e para all'OH possa essere utilizzato per determinare la posizione dei sostituenti nei sistemi fenolici.

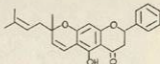
In seguito Gottlieb *et al.* [9] per la determinazione della struttura della 6-prenil-pinocembrina(I), isolata da *Derris rariflora*, si sono serviti dei flavanoni (II) e (III) come composti modello [10].



(I)



(II)



(III)

TABELLA I a. - Strutture dei composti.

|  |      | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub> |   |
|--|------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---|
|  | IV   | H               | H               | H               | H              |   |
|  | V    | CH <sub>3</sub> | H               | H               | H              |   |
|  | VII  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H              |   |
|  | VIII | H               | H               | Pr              | H              |   |
|  | IX   | CH <sub>3</sub> | H               | Pr              | H              |   |
|  | X    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | Pr              | H              |   |
|  | XI   | H               | H               | H               | Pr             |   |
|  | XII  | CH <sub>3</sub> | H               | H               | Pr             |   |
|  | XIII | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | Pr             |   |
|  | XIV  | H               | H               | Pr              | Pr             |   |
|  | XV   | CH <sub>3</sub> | H               | Pr              | Pr             |   |
|  | XVI  | Pr              | H               | H               | H              |   |
|  |      |                 | Pr              | CH <sub>3</sub> | H              | H |

TABELLA Ib. - Spettamenti indotti da piridine deutrerata.

|                | H <sub>1</sub> | H <sub>2</sub> | H <sub>3</sub> | OH etel | COCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>  | CH=   | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-------------------|--------------------|------------------|-------|---------------------------------|
| IV . . . . .   | -0,40          | -0,20          | -0,08          | -0,55   | + 0,05            | —                  | —                | —     | —                               |
| V . . . . .    | -0,22          | -0,10          | -0,07          | -0,55   | + 0,07            | + 0,13             | —                | —     | —                               |
| VI . . . . .   | -0,13          | -0,12          | -0,25          | —       | -0,05             | { + 0,10<br>+ 0,13 | —                | —     | —                               |
| VII . . . . .  | —              | -0,20          | 0              | -0,50   | + 0,10            | —                  | -0,32            | -0,40 | { -0,07<br>+ 0,08               |
| VIII . . . . . | —              | -0,10          | -0,10          | -0,60   | + 0,09            | + 0,10             | -0,25            | -0,30 | { -0,07<br>+ 0,02               |
| IX . . . . .   | —              | —              | —              | —       | —                 | —                  | —                | —     | —                               |
| X . . . . .    | -0,35          | —              | -0,20          | -0,65   | + 0,05            | —                  | -0,23            | -0,27 | + 0,03                          |
| XI . . . . .   | -0,17          | —              | -0,20          | -0,37   | + 0,03            | + 0,13             | -0,10            | -0,12 | 0                               |
| XII . . . . .  | -0,13          | —              | -0,37          | —       | -0,09             | { + 0,12<br>+ 0,10 | -0,09            | -0,13 | + 0,08                          |
| XIII . . . . . | —              | —              | -0,27          | -0,66   | + 0,03            | —                  | { -0,32<br>-0,42 | -0,15 | { -0,05<br>+ 0,05               |
| XIV . . . . .  | —              | —              | -0,23          | -0,60   | -0,02             | -0,07              | { -0,15<br>-0,22 | -0,30 | { + 0,08<br>+ 0,13              |
| XV . . . . .   | -0,30          | -0,20          | -0,13          | 0,46    | + 0,05            | —                  | -0,15            | -0,06 | —                               |
| XVI . . . . .  | -0,20          | -0,20          | -0,28          | —       | -0,07             | + 0,08             | -0,10            | -0,10 | + 0,07                          |

Abbiamo pertanto deciso di esaminare una serie di derivati del resacetone in cui la distribuzione dei prenil e dei metili può costituire il modello di una gran varietà di composti naturali.

Nelle Tabelle I b e II sono indicati gli spostamenti indotti dalla piridina nei valori di chemical shift dei composti esaminati.

Dalle Tabelle si ricava la conferma dell'influenza di un OH su un protone orto, ma con valori più bassi di quelli rilevati da De Marco per semplici fenoli.

L'effetto è additivo nel senso che un protone compreso fra due ossidril subisce uno shift paramagnetico maggiore di quello di un protone compreso fra un OH e un OCH<sub>3</sub>.

Va messo in evidenza il comportamento dell'H6 per il quale  $\Delta\delta$  assume i valori più bassi quando entrambi gli OH sono presenti, mentre cresce quando sono sostituiti oppure quando sono presenti uno o più prenil. È facile dedurre che il prenil ha un qualche effetto inibitorio sulla formazione di un'associazione basata sul legame idrogeno.

La possibilità che ad essa si sostituisca la formazione di un complesso di collisione sembra essere esclusa dai valori del  $\Delta\delta$  dell'acetile, che sono positivi se è presente l'OH chelato e negativi se esso è assente: il fenomeno, seppure caratteristico, ha scarsa consistenza dal punto di vista quantitativo e contrasta comunque nel segno il  $\Delta\delta$  misurato da De Marco per gli acetati e per gli acetil steroidi (da + 0.25 a + 0.45), e che veniva interpretato come indizio della formazione di un complesso di collisione. Anche il  $\Delta\delta$  del metossile risente della presenza dei prenil assumendo i valori più alti (+ 0.13) quando gruppi dimetilillici sono assenti e arrivando a 0 quando ne sono presenti due.

Ma i dati più notevoli e di maggiore importanza diagnostica si riferiscono agli spostamenti del CH<sub>2</sub> benilico del prenil, soprattutto quando fa parte di un anello cromanoico.

La vicinanza dell'OH, anche chelato, porta a valori maggiori in piridina, il segnale del CH<sub>2</sub>  $\alpha$ , addirittura (nei cromani) con cambiamento di segno.

Analogamente il -CH in  $\alpha$  di un cromene ha bassi valori di schermaggio se in peri c'è un H ( $\Delta\delta = + 0.03$ ) o un OCH<sub>3</sub> (A- = + 0.07) per salire a valori dell'ordine di + 0.18 se in peri c'è un OH.

Ricordiamo che la presenza di un OH in peri al -CH di un anello cromenico può essere dimostrata attraverso la formazione del derivato acetilato [11]; con questo metodo l'analisi di questo tipo di composti risulta notevolmente semplificata.

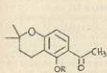
In definitiva la conoscenza dei valori di shift subiti dai composti da noi esaminati, se non permette di trarre conclusioni ben definite sul tipo di associazione che si ha fra soluti e piridina, può essere molto utile per la soluzione di problemi strutturali.

Diamo di seguito due esempi di applicazione.

I composti XII e XIII permettono come modelli di distinguere i flavanoni II e III: i protoni in posizione peri agli OH sono spostati di - 0.15 e - 0.19 ppm in XII e II, mentre negli isomeri XIII e III sono spostati di - 0.03 e - 0.09 ppm rispettivamente.



TABELLA II. - Spostamenti indotti da piridina deuterata.



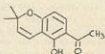
XVII R = H  
XVIII R = CH<sub>3</sub>



XIX R = H  
XX R = CH<sub>3</sub>



XXIII R = H  
XXI R = CH<sub>3</sub>



XXII



XXIV

|       | H <sub>2</sub> | H <sub>3</sub> | H <sub>4</sub> | OH<br>chel | COCH <sub>3</sub> | $\alpha$ CH<br>$\alpha$ CH <sub>2</sub> | $\beta$ CH<br>$\beta$ CH <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
|-------|----------------|----------------|----------------|------------|-------------------|---|---------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| XVII  | —              | -0.15          | -0.05          | -0.48      | +0.08             | -0.02                                   | +0.12                                 | —                | +0.09                           |
| XVIII | —              | -0.20          | -0.26          | —          | -0.05             | +0.07                                   | +0.13                                 | +0.05            | +0.08                           |
| XIX   | —              | -0.26          | -0.35          | —          | -0.05             | -0.15                                   | +0.12                                 | —                | +0.12                           |
| XX    | —              | -0.10          | -0.30          | —          | -0.05             | +0.06                                   | +0.19                                 | +0.13            | +0.13                           |
| XXI   | -0.25          | —              | -0.10          | -0.53      | +0.05             | +0.13                                   | +0.16                                 | —                | +0.10                           |
| XXII  | -0.20          | —              | -0.26          | —          | -0.09             | +0.12                                   | +0.15                                 | +0.11            | +0.06                           |
| XXIII | —              | -0.15          | -0.05          | -0.51      | +0.05             | -0.16                                   | -0.04                                 | —                | +0.03                           |
| XXIV  | -0.22          | —              | -0.15          | -0.58      | +0.05             | -0.05                                   | -0.02                                 | —                | +0.05                           |

Nel Manglexanthone (XXV), isolato da *Tecomita mangle* [12], lo spostamento del protone  $H_a$  (Tabella III) permette di concludere che l'anello cromenico è chiuso sulla posizione orto all'OH.

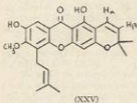


TABELLA III

|       | $CDCl_3$ | $C_6D_6N$ |       |
|-------|----------|-----------|-------|
| $H_a$ | 6.72     | 6.88      | -0.16 |
| $H_b$ | 5.56     | 5.58      | -0.02 |

#### PARTE SPERIMENTALE

A partire da resacetofenone di fonte commerciale tutti gli acetofenoni sono stati sintetizzati secondo lo schema generale seguente:

l'introduzione del prenile sull'anello è stata ottenuta con 2 metil-but-3 en-2-olo e  $BF_3 \cdot Et_2O$  mentre la prenilazione dell'OH fenolico ha richiesto 1 bromo-3-metil-2-butene e  $K_2CO_3$  (KI). L'anello cromanico è stato ottenuto per ciclizzazione del prenile con acido trifluoroacetico, mentre quello cromenico per ossidazione con DDQ. L'OH non chelato è stato metilato con diazometano, quello chelato con ioduro di metile e ossido d'argento.

Gli spettri sono stati registrati con uno spettrometro EM-360 Varian, usando TMS come riferimento interno.

#### CONCLUSIONI

La metodologia impiegata sta ad indicare che l'impiego del  $AlCl_3$  nella spettroscopia U.V. consente di stabilire la presenza di gruppi ingombranti in orto agli ossidrilici chelati caratterizzati da un lento spostamento batocromico.

La spettroscopia di RMN indica che gli spostamenti in soluzione di piridina degli acetofenoni sostituiti sono utili per determinare la presenza di gruppi prenilici o di anelli cromanici e cromenici.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. I. SCOTT (1964) - *Interpretation of UV spectra of natural products*. Pergamon Press, Oxford.
- [2] T. J. MURRY, K. R. MARRHAM e M. B. THOMAS (1970) - *The Systematic Identification of Flavonoids*, Springer Verlag, Berlin.
- [3] A. A. LINS MESQUITA, D. DE BARROS CORDEA, O. R. GOTTILIEB e M. TAVERA MAGALHAES (1968) - « *Ar. Acad. Brasil. Ciênc.* », **40**, 2.
- [4] R. H. THOMSON (1971) - *Naturally occurring quinones*, Academic Press, London.
- [5] O. GONÇALVES DE LIMA, J. F. DE MELLO, J. S. DE BARROS COELHO, F. G. ANDRADE LYRA, M. MACHADO DE ALBUQUERQUE, G. B. MARINI-BETTÖLO, G. DELLE MONACHE e F. DELLE MONACHE (1975) - « *Farmaco, Ed. Sci.* », **30**, 326.
- [6] G. DELLE MONACHE, F. DELLE MONACHE, G. B. MARINI-BETTÖLO, M. MACHADO DE ALBUQUERQUE, J. F. DE MELLO e O. GONÇALVES DE LIMA (1977) - « *Gazz. Chim. Ital.* », **107**, 189.
- [7] N. S. BRACCA e D. H. WILLIAMS (1964) - *Application of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden Day, San Francisco.
- [8] P. V. DE MARCO, E. FARUK, D. DODDRELL, B. L. MYLARI e E. WENKERT (1968) - « *Journ. Am. Chem. Soc.* », **90**, 5480.
- [9] R. BRAZ FILHO, O. R. GOTTILIEB e A. P. MOURAO (1975) - « *Phytochem.* », **14**, 261.
- [10] O. R. GOTTILIEB, R. ALVES DE LIMA, P. H. MENDES e M. T. MAGALHAES (1975) - « *Phytochem.* », **14**, 1674.
- [11] A. ARNONE, G. CARDILLO, L. MERLINI e R. MONDELLI (1967) - « *Tetrahedron Letters* », 4201.
- [12] M. MARTA, F. DELLE MONACHE, G. B. MARINI-BETTÖLO, D. ANDRADE LYRA, J. F. DE MELLO e O. GONÇALVES DE LIMA (1976) - « *Gazz. Chim. Ital.* », **106**, 651.