

# ALCALOIDES DE LAS FLORES DE *TABERNAEMONTANA* *AMBLYOCARPA*, URB

I. Pérez y P. Sierra

Departamento de Metabolitos Secundarios, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 23 de abril de 1986

Recibido: 31 de julio de 1986

**ABSTRACT.** The study of the alkaloids from *Tabernaemontana amblyocarpa* is carried on. Isolation of three indolic alkaloids from the flowers of *T. amblyocarpa* reported. They were identified as (—)heneanine, (—)voacristine and (—)voacristine hydroxindolenin.

**RESUMEN.** Se continúa el estudio de los alcaloides de la *Tabernaemontana amblyocarpa*. Se describe el aislamiento de tres alcaloides indólicos de las flores de *T. amblyocarpa* que fueron identificados como: (—)heyneanina, (—)voacristina y (—)hidroxiindolenin voacristina.

## INTRODUCCIÓN

La familia Apocynaceae ha sido descrita como una de las fuentes más ricas en alcaloides<sup>1</sup>. El estudio de estos compuestos ha recibido especial atención gracias a sus acciones farmacológicas así como sus complicadas estructuras moleculares.

Dentro de los géneros que componen la familia Apocynaceae, el *Tabernaemontana* ha sido descrito como una de las fuentes más abundantes en alcaloides indólicos y de agentes farmacológicamente activos<sup>2</sup>.

El género *Tabernaemontana* está compuesto por alrededor de 100 especies distribuidas en regiones tropicales, aunque se cita la presencia de algunas especies en zonas sub-tropicales. En Cuba crecen tres especies de *Tabernaemontana* (*T. apoda*, *T. amblyocarpa* y *T. citrifolia*)<sup>3</sup>. De estas tres especies las dos primeras son endémicas y la tercera crece, además, en otros países de América.

La *T. amblyocarpa* es una planta que crece en las maniguas de toda Cuba<sup>3</sup>. El estudio de los alcaloides contenidos en las hojas, tallos y frutos de esta especie culminó con el aislamiento e identificación de los alcaloides indólicos siguientes:

(—)coronaridina, (—)ibogamina, (—)voacangina, (—)iso-voacangina, (—)voacristina, (—)isovoacristina, (—)heyneanina, (—)19 oxo-voacangina, (+)vallesamina y (+)tubotaiwina<sup>4,5</sup>. El presente trabajo describe la extracción, separación e identificación de los alcaloides contenidos en las flores de esta especie, parte de la planta que no había sido objeto de estudios previos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros UV se determinaron en metanol en un equipo UNICAM SP-1800. Los espectros IR se registraron en un equipo UNICAM SP-200 en pastillas de KBr o solución clorofórmica. Los espectros de

RMN se registraron en un equipo Varian XL-100 y un equipo FX-90Q de la firma JEOL empleando TMS como referencia interna y  $CDCl_3$  como solvente. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Atlas CH-4B y en un equipo JMS-DX300 de la firma JEOL.

**Material vegetal.** La planta empleada en este trabajo fue colectada en la Ciénaga de Zapata. Se encuentra depositado un ejemplar de herbario en el Jardín Botánico Nacional bajo el número 41 169.

## PARTE EXPERIMENTAL

**Extracción.** Las flores secas y molidas (75,5 g) fueron extraídas con etanol en un equipo Soxhlet durante 8 h. El extracto alcohólico fue evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio al vacío. El residuo obtenido fue tratado con una disolución de  $H_2SO_4$  al 2%. Las fracciones ácidas se basificaron con  $NH_4OH$  pH 8 a 9) y se extrajeron a continuación con  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó al vacío. Como resultado del proceso extractivo se obtuvieron 341 mg de crudo de alcaloides totales lo que representó un rendimiento de 1,3% respecto al peso del material vegetal seco.

**Separación y aislamiento.** La mezcla de alcaloides totales obtenida (341 mg) fue separada mediante cromatografía de columna empleando como adsorbente  $Al_2O_3$  (act. II-III) y como solvente de elución: éter de petróleo-Et<sub>2</sub>O. Se colectaron fracciones de 15 mL cuyo contenido fue monitoreado por cromatografía de capa delgada (CCD) empleando como adsorbente gel de sílice G de la Merck.

Como reveladores se emplearon disolución de sulfato cérico amónico en ácido ortofosfórico y reactivo de Dragendorff.

Las fracciones (20 a 35) eluidas con éter de petróleo: Et<sub>2</sub>O; 80:20 rindieron por evaporación un residuo (30 mg) que cristalizó de metanol (punto de fusión 162 a 163 °C) y que fue denominado FI-1.

Las fracciones (50 a 65) eluidas con éter de petróleo:Et<sub>2</sub>O; 60:40 rindieron por evaporación un residuo (120 mg) que en CCD (Et<sub>2</sub>O:MeOH; 99:1) mostró la presencia de dos compuestos mayoritarios que fueron separados por cromatografía de capa preparativa (Et<sub>2</sub>O:MeOH; 99:1). Al exponer las placas cromatográficas a la luz UV se observaron dos bandas mayoritarias. La elución de la banda de mayor Rf rindió por evaporación un residuo amorfo que cristalizó de MeOH (punto de fusión 164 a 166 °C) y que fue denominado Fl-2 (35 mg). De la banda de menor Rf se obtuvieron 28 mg de un alcaloide que cristalizó de MeOH (punto de fusión 174 a 175 °C) y que fue denominado Fl-3 (21 mg).

### DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los alcaloides puros se identificaron en base a sus constantes físicas así como, propiedades espectroscópicas y comparación con muestras patrones.

**Alcaloide Fl-1.** Este compuesto presentó un espectro UV con máximos a 226; 284 y 292 nm típico de un cromóforo indol no sustituido<sup>6</sup>. Su espectro IR mostró una banda ancha en 3300 cm<sup>-1</sup> (N-H u OH) y una banda intensa a 1725 cm<sup>-1</sup> atribuible a un carbonilo tipo éster. La no sustitución en el anillo indólico fue corroborada por la presencia de una banda intensa a 750 cm<sup>-1</sup>.

Su espectro de RMN presentó las señales siguientes: singlete a 8,9 ppm (1 H) atribuible al protón N-H, multiplete entre 7,5 y 7 ppm (4 H) asignable a los protones aromáticos, singlete a 3,7 ppm (3 H) típico de un grupo carbometoxi y un doblete a 1,1 ppm (3 H) característico de los alcaloides tipo iboga con cadena lateral hidroxietilica. Al comparar el espectro de RMN de este compuesto con el del alcaloide conocido heyneanina<sup>7</sup> (Fig. 1) se observó coincidencia total entre ambos.

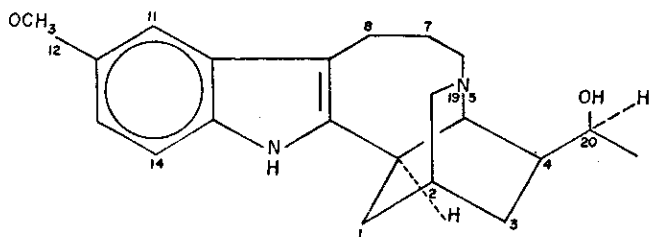


Fig. 1. Estructura de la heyneanina

El espectro de masas presentó el ion molecular a  $M^+ = 354$  y picos intensos a  $m/z$  339(M-15); 336 (M-18); 310(M-44) y 295(M-59), los restantes picos intensos a  $m/z$  253; 214; 195; 154; 138 y 130 se explican a partir del mecanismo de fragmentación planteado por Budzikiewicz y col.<sup>8</sup> para los alcaloides del tipo iboga. Al comparar el espectro de masas de este compuesto con el citado en la literatura para el alcaloide heyneanina se observó coincidencia entre ambos<sup>7</sup>. En base a las propiedades físicas y espectroscópicas se plantea que el alcaloide Fl-1 se trata de la heyneanina (Fig. 1). Esta suposición fue comprobada al comparar los espectros IR de esta sustancia con el de una muestra patrón y ver que ambos eran superponibles.

**Alcaloide Fl-2.** Este compuesto presentó un espectro UV con máximos a 226; 287 y 302 nm típico de un cromóforo indol sustituido<sup>6</sup>.

Su espectro IR mostró bandas a 3350 (NH u OH) y 1725 cm<sup>-1</sup> (COOMe). La ausencia de una banda intensa a 750 cm<sup>-1</sup> corroboró la presencia de un sustituyente en el anillo benzénico.

Al comparar el espectro de RMN de este compuesto con el del alcaloide Fl-1 se observó gran similitud en ellos; la única diferencia apreciable entre ambos fue la aparición de un singlete a 3,8 ppm típico de un grupo OCH<sub>3</sub>.

El espectro de masas arrojó un pico molecular de 384 o sea 30 unidades de masa superior al del compuesto Fl-1 lo cual está acorde con el espectro de RMN. En este espectro se aprecian además picos a  $m/z$  369(M-CH<sub>3</sub>); 366(M-H<sub>2</sub>O) y 325(M-COOCH<sub>3</sub>). Los restantes picos a  $m/z$  244; 184; 160 y 152 se explican a partir del mecanismo de fragmentación planteado por Budzikiewicz y col.<sup>8</sup> para los alcaloides del tipo iboga.

En base a las propiedades físicas y espectroscópicas se plantea que el compuesto Fl-2 se trata del alcaloide voacristina (Fig. 2).

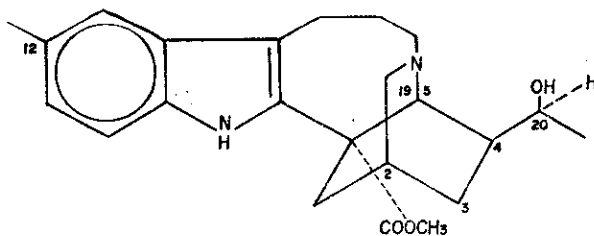


Fig. 2. Estructura de la voacristina

Esta suposición fue corroborada al comparar los espectros IR de este compuesto con el de una muestra auténtica de voacristina y resultar ambos superponibles.

**Alcaloide Fl-3.** Este compuesto presentó un espectro UV con máximos a 230; 269; 292; 300 y 315 nm que resultó típico de un cromóforo del tipo hidroxindolenin<sup>9-11</sup>. Su espectro IR presentó bandas intensas a 3400 y 3300 cm<sup>-1</sup> atribuibles a grupos OH. A 1740 cm<sup>-1</sup> se observó una banda intensa asignable a un grupo carbonilo de un éster. En 1610 y 1565 cm<sup>-1</sup> presentó las bandas típicas de los compuestos del tipo hidroxindolenin: la última banda ha sido asignada<sup>12, 13</sup> al grupo C = N. El espectro de RMN no mostró la señal típica del grupo N-H lo que corroboró estar en presencia de un alcaloide del tipo hidroxindolenin. Entre 7,4 y 6,7 ppm (3 H) se observaron las señales típicas de los protones aromáticos. Además, este espectro presentó señales en 3,8 (3 H) ppm; 3,7 (3 H) ppm y 1,1 (3 H) ppm similares a las observadas en el caso del compuesto Fl-2 (voacristina) y las cuales se asignaron de modo similar al caso anterior.

El espectro de masas mostró el ion molecular a 400  $m/z$ . Se observaron también picos intensos a  $m/z$  383 (M-17) y 382 (M-18) lo que sugiere la presencia de dos grupos OH; uno en la porción indólica

y otro en la cadena lateral. Los restantes picos intensos a  $m/z$  260; 218; 190; 176; 162 y 138 se explican a partir del mecanismo de fragmentación planteado por Thomas y Biemann<sup>14</sup> para los compuestos del tipo hidroxiindolenin.

En base a las propiedades físicas y espectroscópicas se plantea estar en presencia de la hidroxiindolenin voacristina (Fig. 3). Esta asignación fue corroborada al comparar los espectros IR de esta muestra con los de una muestra patrón de hidroxiindolenin voacristina y resultar ambos superponibles.

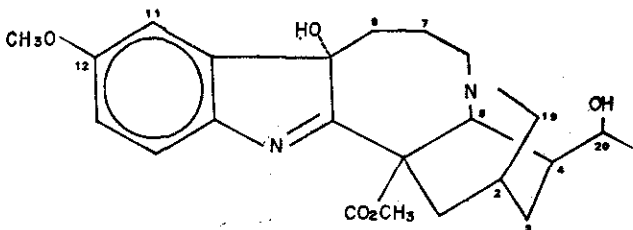


Fig. 3. Estructura de la hidroxiindolenin voacristina

En la Tabla I se expresan los rendimientos de dichos compuestos en relación al peso de material vegetal seco.

TABLA I

Alcaloides de las flores de *Tabernaemontana amblyocarpa* Urb

Alcaloide identificado	Peso (g)	Rendimiento (%)
heyneanina	0,030	0,03
voacristina	0,035	0,04
hidroxiindolenin voacristina	0,021	0,02

### CONCLUSIONES

De las flores de la *Tabernaemontana amblyocarpa* se aislaron e identificaron tres alcaloides indólicos: heyneanina, voacristina e hidroxiindolenin voacristina.

### BIBLIOGRAFIA

1. Le Men J. and Taylor W. I. *Experientia* 21, 508, 1965.
2. Van Beek T. A., Verpoorte R., Baerheim Svendsen A. J. *Ethnopharmacol.* 10, 1, 1984.
3. León y Alain en *Flora de Cuba*. Imp. P. Fernández y Cía, La Habana, Tomo IV, 171, 1951.
4. Pérez I. y Sierra P. *Rev. Latinoamericana de Química* 11, 132, 1980.
5. Fajardo M., Pérez I. y Sierra P. *Rev. Cub. Farm.* 18, 63, 1984.
6. Sangster A. D. and Stuart K. L. *Chem. Review* 65, 69, 1965.
7. Govindachari T. R., Joshi B. S. and Saksena A. K. *Tetrahedron Letters* 43, 3 873, 1965.
8. Budzikiewicz H., Djerassi C. and Dudley H. W. en "Structure Elucidation of Natural Product by Mass Spectrometry. Vol. 1, 60 Holden Day Inc. San Francisco, 1964.
9. Bhupesh M. M., Das C., Fellion E. and Plat M. C. R. *Acad. Sci. Paris Serie C* 264, 1 765, 1967.
10. Dickeel D. F., Holden C. L. and Maxfield R. C. *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 123, 1958.
11. Guise G. B. and Ritche E. *Aust. J. Chem.* 18, 1 279, 1965.
12. Kutney J. P. and Brown R. T. *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 2 267, 1965.
13. Klyne W. and Swan R. *Helv. Chem. Acta* 48, 443, 1965.
14. Thomas D. W. and Bieman K. *Tetrahedron* 24, 4 223, 1968.

## PUBLICACIONES

Es una compilación de algunas de las últimas investigaciones realizadas en el terreno de la psicología cognoscitiva, la neurofisiología clínica, la neurofisiología experimental y la modelación de la actividad eléctrica cerebral.

Consta de 22 trabajos con 286 páginas.



**Editorial CENIC**

Avenida 25 y calle 158, Cubanacán, Playa  
Apartado Postal 6880 y 6990  
Teléf. 21-8086. Ciudad de La Habana, Cuba

## ESTUDIOS AVANZADOS EN NEUROCIENCIAS

DIRECCION DE NEUROCIENCIAS

