

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**«Alcaloides de las especies, rauwolfia sprucei,
stemmadenia obovata, delphinium cardiopetalum y
withania aristata. Contribución a la química de los
alcaloides tipo iboga»**

**Autor: Alberto Madinaveitia Martín
Directores: Dr. D. : Antonio González González,
Dr. D. Gabriel de la Fuente Martín, Dr. D. Jaime Bermejo Barrera
y Dr . D. Matías Reina Artilés**

Departamento de Química Orgánica

Instituto Universitario de Bioorgánica "Antonio González"
Universidad de La Laguna.

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC
La Laguna. Tenerife

**"ALCALOIDES DE LAS ESPECIES, *RAUWOLFIA SPRUCEI*, *STEMMADENIA*
OBOVATA, *DELPHINIUM CARDIOPETALUM* Y *WITHANIA ARISTATA*.
CONTRIBUCIÓN A LA QUÍMICA DE LOS ALCALOIDES TIPO *IBOGA*".**

MEMORIA

Presentada para optar al grado
de Doctor en Química por
Alberto Madinaveitia Martín

La Laguna, Octubre de 1998

ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ, Catedrático de de Química Orgánica y Profesor Emérito de la Universidad de La Laguna, **GABRIEL DE LA FUENTE MARTIN**, Investigador Científico del CSIC, **JAIME BERMEJO BARRERA**, Investigador Científico de CSIC y **MATIAS REINA ARTILES**, Titulado Superior Especialista del CSIC.

AUTORIZAN la presentación de la memoria titulada: "Alcaloides de la *Rauwolfia sprucei*, *Stemmadenia obovata*, *Delphinium cardiopetalum* y *Withania aristata*. Contribución a la Química de los alcaloides tipo Iboga", que ha sido realizada en el Instituto Universitario de Bioorgánica "Antonio González" y en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, del CSIC, La Laguna, bajo nuestra dirección, dado que reúne la cantidad y calidad necesaria para constituir la Tesis Doctoral que el Lcdo. Alberto Madinaveitia Martín presenta para aspirar al grado de Doctor en Química.

La Laguna, Octubre 1998

Fdo: Antonio González González

Fdo: Gabriel de la Fuente Martín

Fdo: Jaime Bermejo Barrera

Fdo: Matías Reina Artiles

AGRADECIMIENTOS

Mi primer y más sincero agradecimiento es para mi familia, por su confianza en mi, y para mi esposa, por su paciencia en todos estos años.

Deseo expresar también mi gratitud a mis directores de tesis por su valiosa dirección y constante estímulo.

Deseo agradecer, además, a todos los compañeros de Laboratorio su colaboración desinteresada y amistad.

Agradezco igualmente a todos aquellos que de un modo u otro han contribuido a la realización de este trabajo, y sin los cuales no habría sido posible llevarlo a cabo, especialmente a los técnicos de RMN y EM, así como al resto del personal de los Institutos de Productos Naturales y Agrobiología e Instituto Universitario de Bioorgánica.

A mis Padres.

ÍNDICE

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN	1
ALCALOIDES INDÓLICOS	2
<i>Distribución de los alcaloides indólicos.</i>	8
<i>Biogénesis de los alcaloides indólicos.</i>	10
<i>Farmacología.</i>	16
ALCALOIDES DITERPÉNICOS.	22
<i>Distribución de los alcaloides diterpénicos.</i>	26
<i>Biogénesis de los alcaloides diterpénicos.</i>	29
<i>Actividad biológica.</i>	33
<i>Referencias.</i>	41

Capítulo 2

RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
ALCALOIDES DE LA RAUWOLFIA SPRUCEI.	47
<i>Lochnerina.</i>	48
<i>18-Hidroxilochnerina.</i>	51
<i>Cloruro de Lochneram.</i>	52
<i>Correlación química entre lochneram y lochnerina.</i>	54
<i>Cloruro de Spegatrina.</i>	55
<i>Correlación química entre el cloruro de Spegatrina y Lochnerina.</i>	57
<i>3-epi-a-Yohimbina.</i>	60
<i>18-Hidroxi-epialoyohimbina.</i>	64
<i>Perakina.</i>	66
<i>Compactinervina.</i>	69
<i>Consideraciones biogenéticas en los alcaloides de la Rauwolfia sprucei.</i> ..	71
ALCALOIDES DE LA STEM MADENIA OBOVATA.	77
<i>Voacangina.</i>	78
<i>Coronaridinan</i>	81
<i>19S-Heyneanina.</i>	82
<i>19S-Voacristina (Voacangarina).</i>	84

<i>Voacangina Hidroxindolenina</i>	87
<i>Configuración absoluta en C-7 de los alcaloides tipo Iboga-7 hidroxindolenina</i>	90
<i>Un nuevo reagrupamiento en los alcaloides tipo Iboga</i>	102
<i>Obovamina</i>	110
<i>Correlación química entre la Obovamina y la Voacangina</i>	114
<i>Síntesis biomimética de la Obovamina. Autooxidación de la Voacangina</i>	116
<i>Coronaridina Hidroxindolenina</i>	118
<i>19S-Voacristina Hidroxindolenina</i>	119
<i>19S-Heyneanina Hidroxindolenina</i>	120
<i>Ajmalicina</i>	123
<i>Ajmalicinina</i>	125
<i>Cloruro de N(1)-metil-11-hidroximacusina A</i>	129
<i>11-Hidroxicoronaridina</i>	136
<i>Bis [11-Hidroxi-coronaridin]-12-ilo</i>	137
<i>Obovatina</i>	139
<i>Correlación química entre la Obovatina y la Bis [11-Hidroxi-coronaridin]-12-ilo</i>	143
<i>Consideraciones biogenéticas en los alcaloides de la Stemmadenia obovata</i> ..	144
ALCALOIDES DEL DELPHINIUM CARDIOPETALUM.	149
<i>Cardionidina</i>	151
<i>Cossonidina</i>	154
<i>Cardiopina</i>	158
<i>Cardiopinina</i>	166
<i>Cardiopimina</i>	171
<i>Cardiopidina</i>	176
<i>Cardiodina</i>	180
<i>Hetisina</i>	186
<i>Nudicaulidina</i>	188
<i>Benzoato de Nudicaulidina</i>	190
<i>14-Isobutirilnudicaulidina</i>	193
<i>14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina</i>	194
<i>14-(trans-cinamil)-nudicaulidina</i>	196
<i>14-(cis-cinamil)-nudicaulidina</i>	197
<i>8-O-metil-sachaconitina</i>	198
<i>Consideraciones biogenéticas en los alcaloides del Delphinium</i>	

<i>cardiopetalum</i>	201
ALCALOIDES DE LA <i>WITHANIA ARISTATA</i>	209
<i>N-trans-feruloil-tiramina</i>	210
<i>Síntesis de la N-trans-feruloil-tiramina</i>	212

Capítulo 3

CONCLUSIONES	215
PARTE EXPERIMENTAL	
<i>Técnicas instrumentales</i>	221
<i>Técnicas cromatográficas</i>	222
<i>Disolventes</i>	223
<i>Reactivos</i>	224
<i>Material vegetal estudiado.</i>	226
ESTUDIO DE LA <i>RAUWOLFIA SPRUCEI</i>	
(EXTRACCIÓN Y AISLAMIENTO DE LOS ALCALOIDES).	228
<i>Lochnerina.</i>	232
<i>Acetilochnerina a partir de Lochnerina.</i>	233
<i>18-Hidroxi Lochnerina</i>	234
<i>Lochneram</i>	235
<i>Ioduro de Lochneram a partir de Lochnerina.</i>	236
<i>Ioduro de Lochneram a partir de Cloruro de Lochneram</i>	236
<i>Acetato de Lochneram a partir de Cloruro de Lochneram</i>	237
<i>Lochnerina a partir de Cloruro de Lochneram</i>	237
<i>Spegatrina</i>	238
<i>Sarpagina y 11-acetilsarpagina a partir de Lochnerina</i>	238
<i>Cloruro de Spegatrina a partir de Lochnerina.</i>	240
<i>3-epi-a-yohimbina</i>	241
<i>Acetato de 3-epi-a-yohimbina.</i>	241
<i>18-Hidroxi epialloyohimbina.</i>	242
<i>Diacetato de 18-Hidroxi epialloyohimbina.</i>	242
<i>Perakina.</i>	
<i>Compactinervina.</i>	243
ESTUDIO DE LA <i>STEMMADENIA OBOVATA</i>	
(EXTRACCIÓN Y AISLAMIENTO DE LOS ALCALOIDES)	245
<i>Voacangina</i>	249

<i>Coronaridina</i>	250
<i>19S-Heyneanina</i>	250
<i>19S-Voacristina (Voacangarina)</i>	251
<i>Voacangina hidroxindolenina</i>	252
<i>Voacangina acetoxindolenina a partir de Voacangina hidroxindolenina</i> ...	253
<i>7-epi-Voacangina acetoxindolenina a partir de Voacangina</i>	254
<i>Tratamiento de la Voacangina hidroxindolenina con bases</i>	255
<i>Voacangina pseudoindoxil (Voaluteina)</i>	256
<i>Ibogaina hidroxindolenina</i>	256
<i>16-carboxi-Ibogaina hidroxindolenina</i>	257
<i>16-espiro compuesto a partir de Ibogaina hidroxindolenina</i>	257
<i>16-hidroxi- y 16-etoxi-Ibogaina a partir del 16-espiro compuesto</i>	258
<i>Obovamina</i>	259
<i>Obovamina a partir de Voacangina</i>	261
<i>3-hidroxivoacangina a partir de Voacangina</i>	261
<i>Voacangina a partir de 3-hidroxivoacangina</i>	262
<i>Obovamina a partir de 3-hidroxivoacangina</i>	262
<i>Autooxidación de la Voacangina</i>	262
<i>3-hidroxivoacangina hidroxindolenina a partir de Voacangina hidroxindolenina</i>	263
<i>Coronaridina hidroxindolenina</i>	264
<i>19S-Voacristina hidroxindolenina</i>	265
<i>19S-Heyneanina hidroxindolenina</i>	266
<i>Ajmalicina</i>	267
<i>Ajmalicinina y 17-epi-Ajmalicinina</i>	268
<i>Acetilajmalicinina</i>	269
<i>Ajmalicina a partir de la mezcla epimérica de Ajmalicinina y 17-epi-Ajmalicinina</i>	269
<i>Cloruro de N(1)-metil-11-hidroxiacusina A</i>	270
<i>Acetilación del Cloruro de N(1)-metil-11-hidroxiacusina A</i>	271
<i>11-hidroxicoronaridina</i>	272
<i>Bis-[11-hidroxicoronaridin]-12-ilo</i>	272
<i>Metilación de la Bis-[11-hidroxicoronaridin]-12-ilo</i>	273
<i>Acetilación de la Bis-[11-hidroxicoronaridin]-12-ilo</i>	274
<i>Obovatina</i>	275

(EXTRACCIÓN Y AISLAMIENTO DE LOS ALCALOIDES)	277
<i>Cardionidina</i>	283
<i>Cossonidina</i>	283
<i>1,15, diacetilcossonidina a partir de Cossonidina</i>	284
<i>Oxidación de la Cossonidina</i>	285
<i>15-dehidrocossonidina</i>	286
<i>1,15,didehidrocossonidina</i>	286
<i>Cardiopina</i>	287
<i>Acetilcardiopina a partir de Cardiopina</i>	288
<i>Oxidación de la Cardiopina</i>	289
<i>Cetocompuesto de la cardiopina</i>	290
<i>Hidrólisis de la Cardiopina</i>	290
<i>Aminoalcohol de la Cardiopina</i>	291
<i>Cardiopinina</i>	292
<i>Acetilcardiopinina a partir de Cardiopinina</i>	293
<i>Oxidación de la Cardiopinina</i>	294
<i>Cetocompuesto de la Cardiopinina</i>	294
<i>Cardiopimina</i>	295
<i>Acetilación de la Cardiopimina</i>	296
<i>Oxidación de la Cardiopimina</i>	296
<i>Cetocompuesto de la Cardiopimina</i>	296
<i>Cardiopidina</i>	297
<i>Cardiodina</i>	298
<i>14-benzoil-nudicaulidina</i>	299
<i>Hidrólisis de la 14-benzoilnudicaulidina</i>	300
<i>14-isobutirilnudicaulidina</i>	301
<i>14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina</i>	302
<i>14-(cis-cinamil)-nudicaulidina</i>	302
<i>14-(trans-cinamil)-nudicaulidina</i>	303
<i>8-O-metil-Sachaconitina</i>	304
<i>Correlación química de la 14-benzoilnudicaulidina, 14-iso-</i> <i>butirilnudicaulidina, 14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina y 14-(trans-</i> <i>cinamil)-nudicaulidina con la nudicaulidina</i>	305
ESTUDIO DE LA WITHANINA ARISTATA	
(AISLAMIENTO Y EXTRACCIÓN DE LOS ALCALOIDES).....	306
<i>N-trans-feruloil-tiramina</i>	308

<i>Diacetato de la N-trans-feruloil-tiramina.</i>	308
<i>Síntesis del ácido Ferúlico.</i>	309
<i>Acetato del ácido Ferúlico.</i>	310
<i>Síntesis del diacetato de la N-trans-feruloil-tiramina.</i>	311

Capítulo 4

REFERENCIAS	313
REPRODUCCIÓN DE ESPECTROS	322
<i>Lochnerina.</i>	1
<i>Acetilochnerina (Sintético).</i>	3
<i>18-hidroxi Lochnerina.</i>	4
<i>Cloruro de Lochneram.</i>	6
<i>Producto de N(4)-metilación de la Lochnerina.</i>	8
<i>Acetato de Lochneram (Sintético).</i>	9
<i>Producto de N(4)-demetilación del Cloruro de Lochneram</i>	10
<i>Cloruro de Spegatrina.</i>	11
<i>Sarpagina (Sintético).</i>	13
<i>11-acetil-Sarpagina (Sintético).</i>	14
<i>Producto de N(4)-metilación de Sarpagina.</i>	16
<i>3-epi-a-yohimbina.</i>	17
<i>Acetato de 3-epi-a-yohimbina (Sintético).</i>	19
<i>18-hidroxi epialoyohimbina.</i>	20
<i>Diacetato de 18-hidroxi epialoyohimbina (Sintético).</i>	22
<i>Perakina.</i>	23
<i>Compactinervina.</i>	25
<i>Voacangina.</i>	27
<i>Coronaridina.</i>	29
<i>19S-Heyneanina.</i>	31
<i>19S-Voacristina.</i>	33
<i>Voacangina hidroxindolenina.</i>	35
<i>Voacangina acetoxindolenina (Sintético)</i>	37
<i>Coronaridina hidroxindolenina.</i>	39
<i>19S-Voacristina hidroxindolenina.</i>	41
<i>19S-Heyneanina hidroxindolenina.</i>	44
<i>Ajmalicina</i>	45

<i>Ajmalicinina y 17-epi-Ajmalicinina</i>	47
<i>Acetilajmalicinina (Sintético)</i>	49
<i>Obovamina</i>	50
<i>3-hidroxivoacangina (Sintético)</i>	53
<i>Obovamina (Sintético)</i>	54
<i>Voacangina hidroxindolenina (Sintético)</i>	55
<i>3-hidroxivoacangina hidroxindolenina (Sintético)</i>	56
<i>Cloruro de N(1)-metil-11-hidroximacusina A</i>	58
<i>Cloruro de N(1)-metil-11,17-diacetilhidroximacusina A (Sintético)</i>	60
<i>11-hidroxicoronaridina</i>	62
<i>Bis [11-hidroxicoronaridin]-12-ilo</i>	64
<i>Bis [11-acetoxicoronaridin]-12-ilo (Sintético)</i>	66
<i>Obovatina</i>	68
<i>7-epi-voacangina acetoxindolenina (Sintético)</i>	70
<i>Voacangina pseudoindoxil (Sintético)</i>	72
<i>Producto obtenido por tratamiento con base de la Voacangina hidroxindolenina (Ibogaina hidroxindolenina)</i>	74
<i>Subproducto obtenido por tratamiento con base de la Voacangina hidroxindolenina (16 carboxi-Ibogaina hidroxindolenina)</i>	76
<i>16-espiro compuesto (Sintético)</i>	78
<i>16-hidroxi-Ibogaina (Sintético)</i>	80
<i>16-etoxi-Ibogaina (Sintético)</i>	82
<i>Cardionidina</i>	84
<i>Acetilcardionidina (Sintético)</i>	86
<i>Cossonidina</i>	87
<i>1,15-diacetilcossonidina (Sintético)</i>	89
<i>15-dehidrocossonidina (Sintético)</i>	91
<i>1,15-didehidrocossonidina (Sintético)</i>	93
<i>Cardiopina</i>	95
<i>Acetilcardiopina (Sintético)</i>	97
<i>Cetocompuesto de la cardiopina (Sintético)</i>	99
<i>Aminoalcohol de la cardiopina (Sintético)</i>	101
<i>Cardiopinina</i>	103
<i>Acetilcardiopinina (Sintético)</i>	105
<i>Cetocompuesto de la cardiopinina (Sintético)</i>	107
<i>Cardiopimina</i>	109

<i>Cetocompuesto de la cardiopimina (Sintético)</i>	111
<i>Cardiopidina</i>	112
<i>Cardiodina</i>	115
<i>Hetisina</i>	116
<i>11,13-diacetilhetisina (Sintético)</i>	117
<i>Nudicaulidina</i>	119
<i>14-benzoilnudicaulidina</i>	121
<i>14-isobutirilnudicaulidina</i>	123
<i>14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina</i>	125
<i>14-(cis-cinamil)-nudicaulidina</i>	127
<i>14-(trans-cinamil)-nudicaulidina</i>	129
<i>14-benzoildihidrogadesina</i>	131
<i>8-O-metil-Sachaconitina</i>	133
<i>N-trans-feruloil-tiramina</i>	134
<i>Diacetato de N-trans-feruloil-tiramina</i>	136
<i>Diacetato de N-trans-feruloil-tiramina (Sintético)</i>	137

Capítulo 5

Publicaciones	139
----------------------------	-----

oOo

Capítulo 1
INTRODUCCIÓN

Introducción

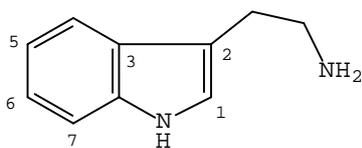
El término alcaloide, que significa análogo a los álcalis, se aplica a un amplio grupo de compuestos orgánicos que tienen como característica común la presencia de uno o varios átomos de nitrógeno formando parte integral de su estructura, generalmente heterocíclica. A diferencia de otros metabolitos, como terpenos, policétidos, etc..., los alcaloides exhiben una variedad y complejidad estructural tal que no permite agruparlos en base a un origen biogenético común.

Los alcaloides se distribuyen abundantemente entre los órdenes superiores del Reino Vegetal habiendo sido hallados en alrededor de 90 familias de plantas con flores, pudiendo encontrarse en todos los órganos de la planta. Tal vez gran parte de la importancia que se le atribuye a los alcaloides radica en que muchos de ellos han demostrado tener actividades fisiológicas importantes y constituyen los principios activos de plantas medicinales utilizadas por el hombre desde la antigüedad, contribuyendo a mejorar su calidad de vida.

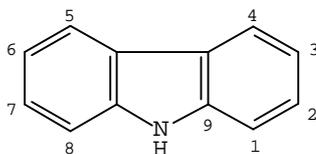
Los alcaloides han sido de interés para los químicos durante casi dos siglos y, en este periodo, se han aislado miles de estas sustancias. Esta incalculable riqueza que la naturaleza nos ofrece y a la que el hombre todavía está empezando a sacar provecho guarda, sin duda alguna, muchos secretos todavía y es una labor de todos preservarla.

ALCALOIDES INDÓLICOS

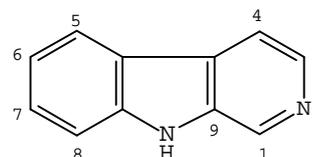
Abarcan una gran variedad y diversidad estructural que va desde simples derivados de la triptamina, carbazoles, β -carbolinas, hasta esqueletos más elaborados que involucran la condensación de triptamina con un segundo aminoácido, una molécula de isopreno, policétido o terpeno.



Triptamina



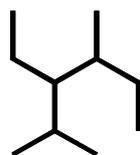
Carbazol



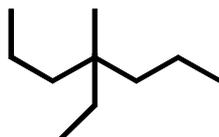
β -Carbolina

De todos ellos, el grupo más importante y más extensamente estudiado son los alcaloides indólicos monoterpénicos que derivan biogenéticamente de un único precursor construido por condensación del aminoácido triptófano con el monoterpene secologanina. Kisakürek y Hesse¹ los clasifican en nueve grupos que derivan de los esqueletos fundamentales I (*Corinante*), II (*Aspidosperma*) y III (*Iboga*)(Fig. 1).

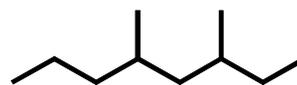
Los grupos vincosano, vallesiacotamano, corinanteano, estrichnano y aspidospermatano adoptan el esqueleto I, los grupos plumerano y eburnano el esqueleto II y el ibogano y tacamano el III (Fig. 1).



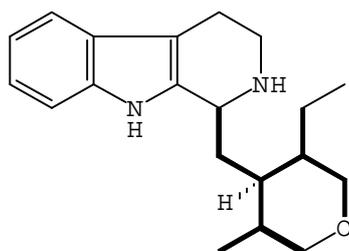
Esqueleto I
Corinante



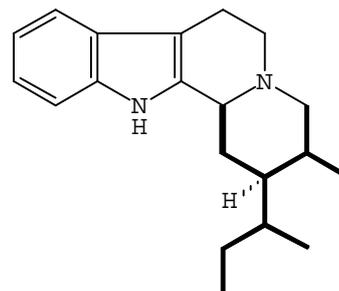
Esqueleto II
Aspidosperma



Esqueleto III
Iboga



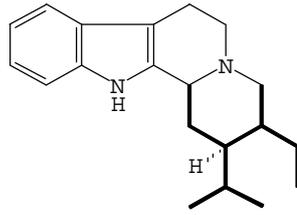
TIPO VINCOSANO



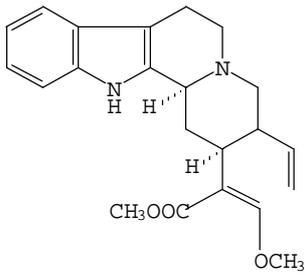
TIPO VALLESIACOTAMANO

FIGURA 1

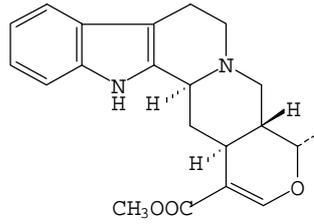
Los alcaloides de los grupos plumerano, aspidospermatano, corinanteano e ibogano, se dividen convenientemente en subtipos, dependiendo de la variación estructural del fragmento alicíclico ó en unos pocos casos de la porción indólica. Estos subtipos se nombran de acuerdo al miembro más representativo del mismo (Fig. 1).



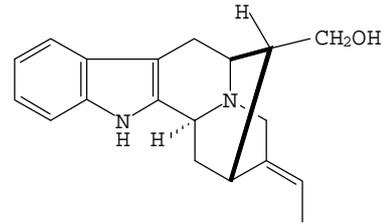
TIPO CORINANTEANO



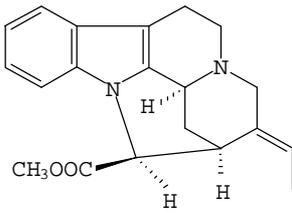
Subtipo Corinanteina



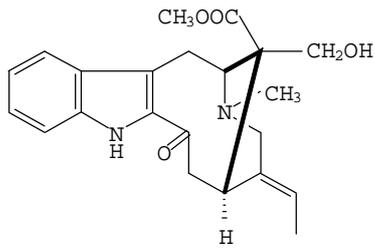
Subtipo Ajmalicina



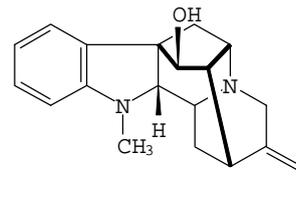
Subtipo Sarpagina



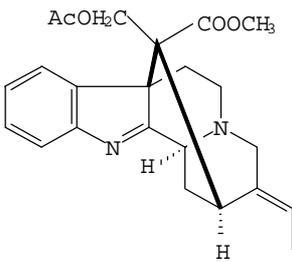
Subtipo Pleiocarpamina



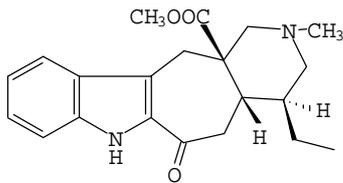
Subtipo Vobasina



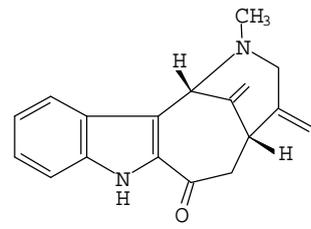
Subtipo Ajmalina



Subtipo Akuammilina

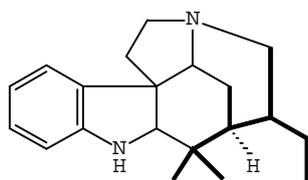


Subtipo Ervatamina

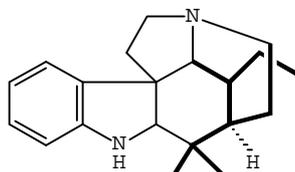


Subtipo Ervitsina

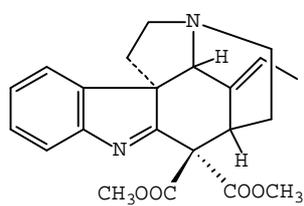
FIGURA 1 (Continuación)



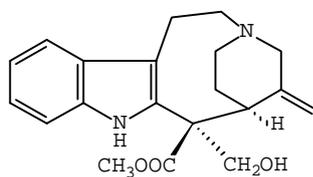
TIPO ESTRICHNANO



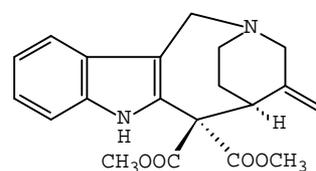
TIPO ASPIDOSPERMATANO



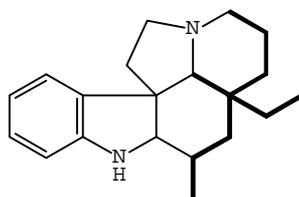
Subtipo Precondiocardina



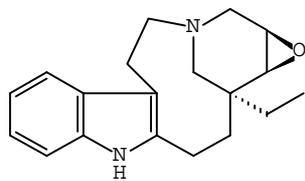
Subtipo Stemmadenina



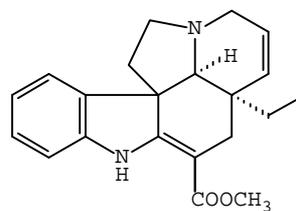
Subtipo Vallesamina



TIPO PLUMERANO

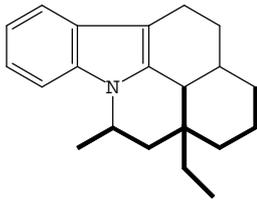


Subtipo Voaphillina

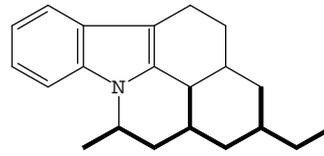


Subtipo Tabersonina

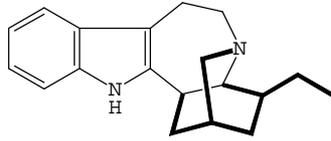
FIGURA 1 (Continuación)



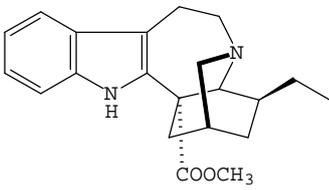
TIPO EBURNANO



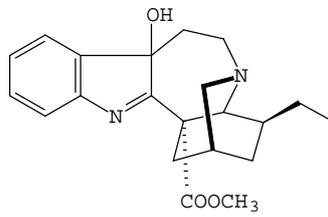
TIPO TACAMANO



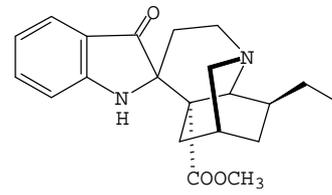
TIPO IBOGANO



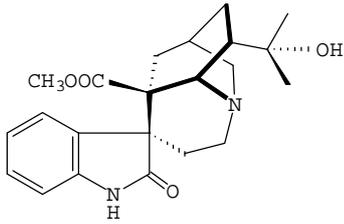
Subtipo Coronaridina



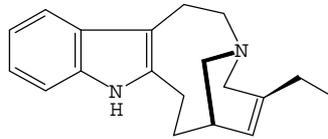
Subtipo Coronaridina hidroxindolenina



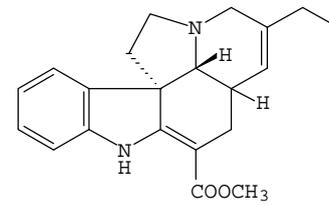
Subtipo Iboluteina



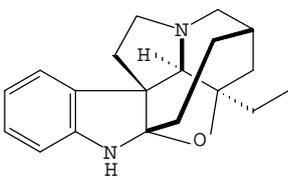
Subtipo Tabernoxidina



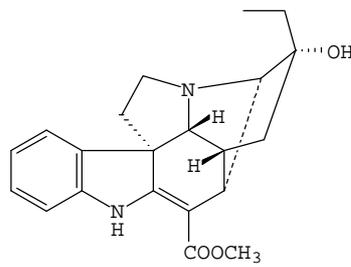
Subtipo Cleavamina



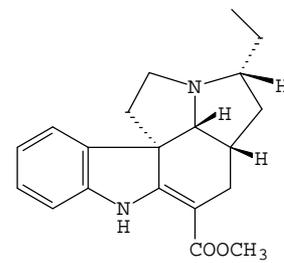
Subtipo Pseudotabersonina



Subtipo Dichomina



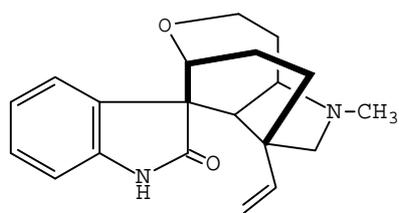
Subtipo Pandina



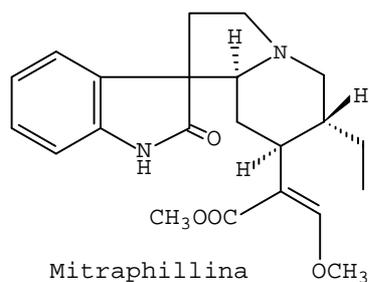
Subtipo Ibophillidina

FIGURA 1 (Continuación)

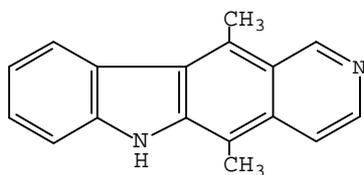
Hay que decir que esta clasificación no es única² y aunque atractiva por su sencillez deja de ser exhaustiva, dejando fuera a un numeroso grupo de estos compuestos, que involucran otros reagrupamientos, y entre los que citaremos los oxoindoles, como la gelsemina y la mitraphillina; los piridocarbazoles, como la ellipticina; los del grupo secodina, en los que el esqueleto secologanina esta abierto; y el numeroso grupo de los bisindoles, los cuales se clasifican según la identidad de las unidades monómeras constituyentes.



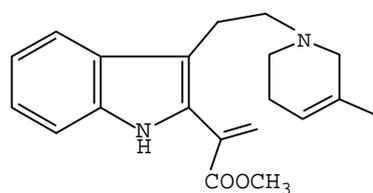
Gelsemina



Mitraphillina



Ellipticina



Secodina

DISTRIBUCIÓN DE LOS ALCALOIDES INDÓLICOS

Dejando a un lado los alcaloides indólicos simples, los cuales pueden encontrarse en al menos 35 familias de plantas³, los de mayor complejidad, i.e. los alcaloides monoterpénicos, se encuentran distribuidos casi en su totalidad entre las familias, *Apocinaceae*, *Loganiaceae* y *Rubiaceae*, aunque también han sido encontradas en las familias *Annonaceae*, *Euphorbiaceae*, *Sapotaceae*, *Alangiaceae* e *Icacinaceae*⁴.

La mayoría de los botánicos dividen la familia *Apocinaceae* (la más prolífica) en tres subfamilias: *Plumerioideae*, *Cerberoideae* y *Echitoideae*. Aunque de todas ellas se han aislado alcaloides, sólo en la subfamilia *Plumerioideae*, han sido encontrados alcaloides indólicos. Esta subfamilia es además dividida en siete tribus de las que en sólo cuatro, *Carisseae*, *Tabernaemontaneae*, *Alstonieae* (*Plumerieae*) y *Rauwolfieae*, los alcaloides indólicos están presentes.

Los alcaloides representativos del esqueleto I (*Corinante*) son los más ampliamente distribuidos habiéndose encontrado abundantemente en los géneros *Alstonia*, *Amsonia*, *Aspidosperma*, *Catarantus*, *Ochrosia*, *Pleiocarpa*, *Rauwolfia*, *Tabernamontana* y *Vinca* (*Apocinaceae*), en el género *Estrichnos* (*Loganiaceae*) y los géneros *Chincona*, *Corinante*, *Mitragina* y *Uncaria* (*Rubiaceae*). Los alcaloides representativos del esqueleto II (*Aspidosperma*) están

restringidos a los géneros de *Apocinaceae*, *Alstonia*, *Kopsia*, *Pleicoarpa*, *Stemmadenia*, *Tabernaemontana* y *Vinca*, y los del esqueleto III (*Iboga*) se encuentran en los géneros *Apocinaceae*, *Ervatamia*, *Tabernaemontana*, *Stemmadenia* y *Voacanga*.

Especial mención por su importancia merece el género *Rauwolfia* (*Apocinaceae*) que incluye alrededor de 150 especies distribuidas a lo largo de las zonas tropicales y subtropicales del mundo, encontrando su hábitat típico en selvas y sabanas. Los sistemas anulares básicos encontrados son comunes a la mayoría de las especies y están representados por los compuestos yohimbina, ajmalicina, sarpagina y ajmalina⁵ (Fig. 2). Estos alcaloides son también encontrados en otros géneros, la yohimbina es el constituyente principal de la corteza del árbol africano *Conrinante yohimbe* (*Rubiaceae*) y también se ha encontrado en los géneros, *Amsonia*, *Vallesia*, *Aspidosperma* y *Vinca* (*Apocinaceae*), *Gelsenium* y *Estrichnos* (*Loganiaceae*), *Corinante*, *Pausinitalia* (*Rubiaceae*) y *Achorrea* (*Euphorbiaceae*). La ajmalicina se aisló por primera vez de la *Rauwolfia serpentina*, pero está distribuida en otros géneros como *Vinca* y *Corinante*. Los esqueletos tipo sarpagina y ajmalina, representados por los alcaloides del mismo nombre, están ampliamente distribuidos y han sido obtenidos, entre otros, de los géneros *Aspidosperma*, *Catarantus*, *Picralima*, *Rhazia* y *Estrichnos*.

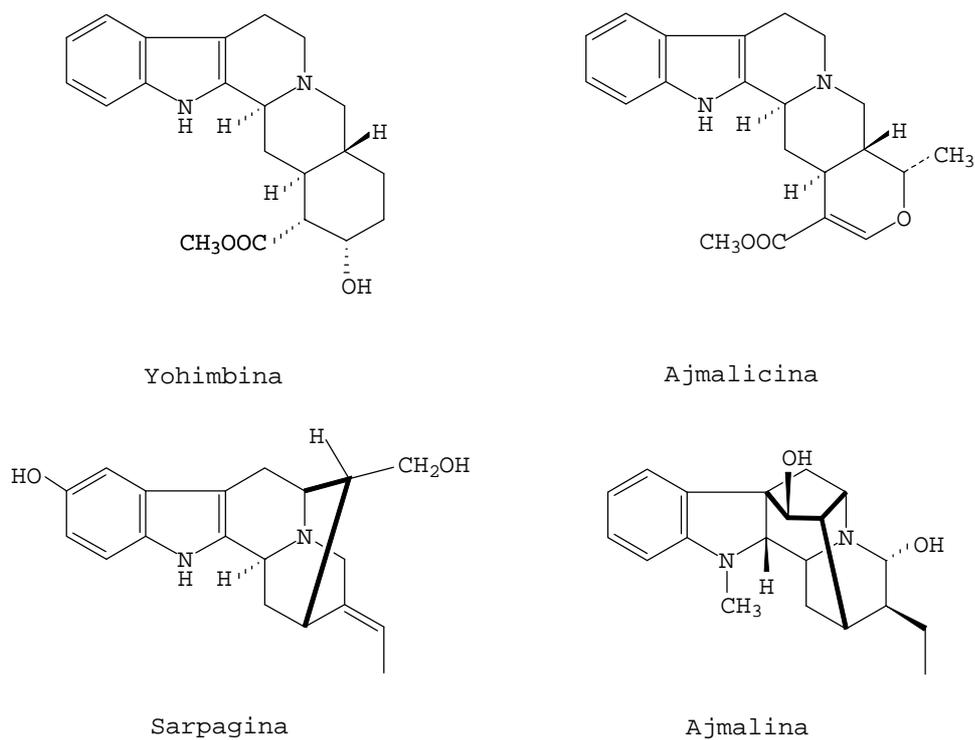


FIGURA 2

BIOGÉNESIS DE LOS ALCALOIDES INDÓLICOS

Los alcaloides indólicos derivan biogenéticamente del triptófano. La mayor parte de los alcaloides de este tipo poseen un grupo indol que se presenta casi de forma invariable como triptamina. En los alcaloides indólicos complejos, la unidad de triptófano o triptamina se condensa con un fragmento alicíclico de 9 ó 10 átomos de carbono al que Thomas, Wenkert y otros, atribuyen un origen monoterpenoide⁶ (Figs. 3 y 4). El conjunto sufre ulteriores transformaciones hasta adoptar alguno de los tres tipos

de estructura que establecen la base para su clasificación (Fig. 3). El descubrimiento de alcaloides indolglucosídicos como la estrictosidina (Fig. 4), supuso un gran avance en la elucidación de las rutas biogénicas que conducen a estos alcaloides. La estrictosidina se sintetiza fácilmente en el laboratorio a partir de cultivos celulares de diversas especies de *Apocinaeae*, que catalizan la condensación de secologanina y triptamina para dar estrictosidina⁷ (Fig. 4). La administración de estrictosidina marcada isotópicamente a plantas de *Catarantus roseus*, produjo una conversión eficaz y específica del mismo en alcaloides representativos de los tres principales grupos estructurales. Por otro lado, la administración de loganina marcada (Fig. 4), monoterpeno natural que se produce junto con los alcaloides indólicos, a plantas de *Vinca rosea* produjo alcaloides representativos de los tres grupos fundamentales de unidad C-9 ó C-10 marcados en las posiciones previstas. Estos experimentos, sitúan a la secologanina como el último precursor no nitrogenado de los alcaloides indólicos y determinan con exactitud la etapa de introducción del nitrógeno en el proceso biosintético.

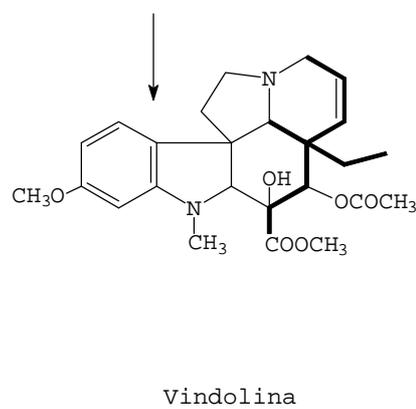
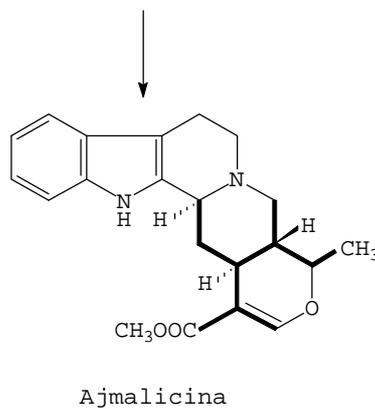
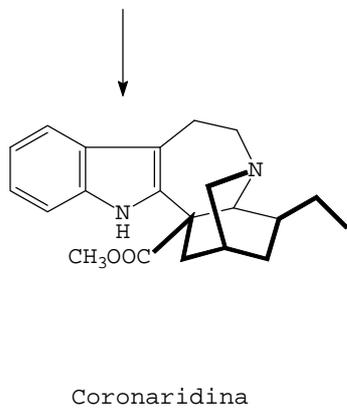
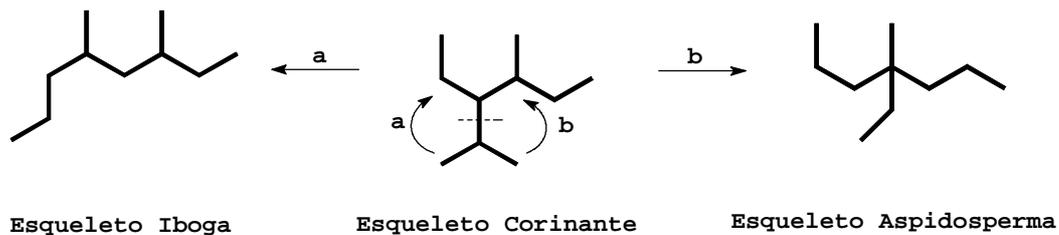
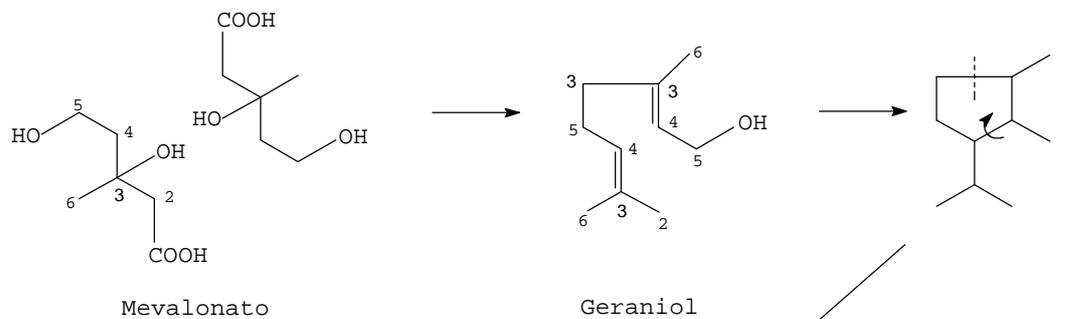


FIGURA 3

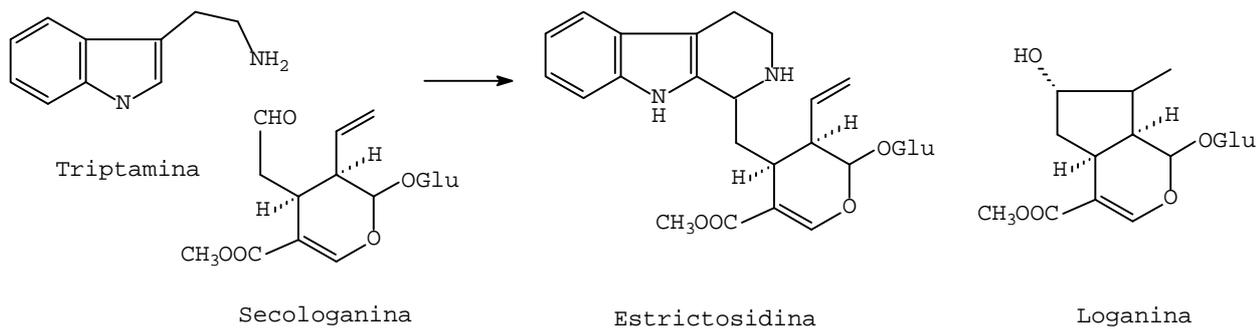


FIGURA 4

En la Figura 5, se esquematizan las principales rutas biogénicas conducentes a los tres principales tipos de esqueletos, donde los alcaloides estrictosidina, geisoschicina y stemmadenina ocupan un papel relevante.

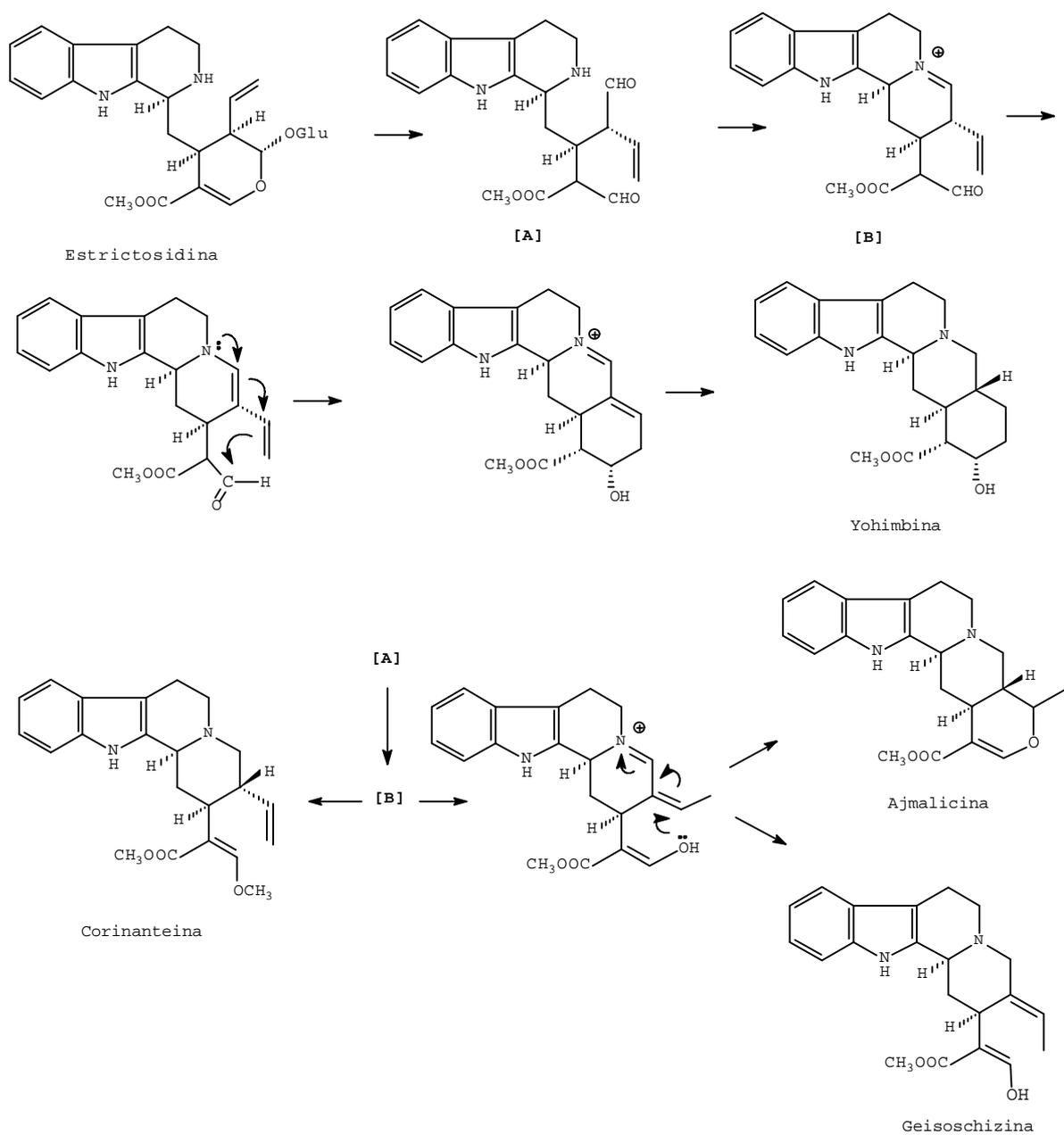


Figura 5. Biogénesis de los alcaloides tipo Yohimbina, Ajmalicina y Corinanteína

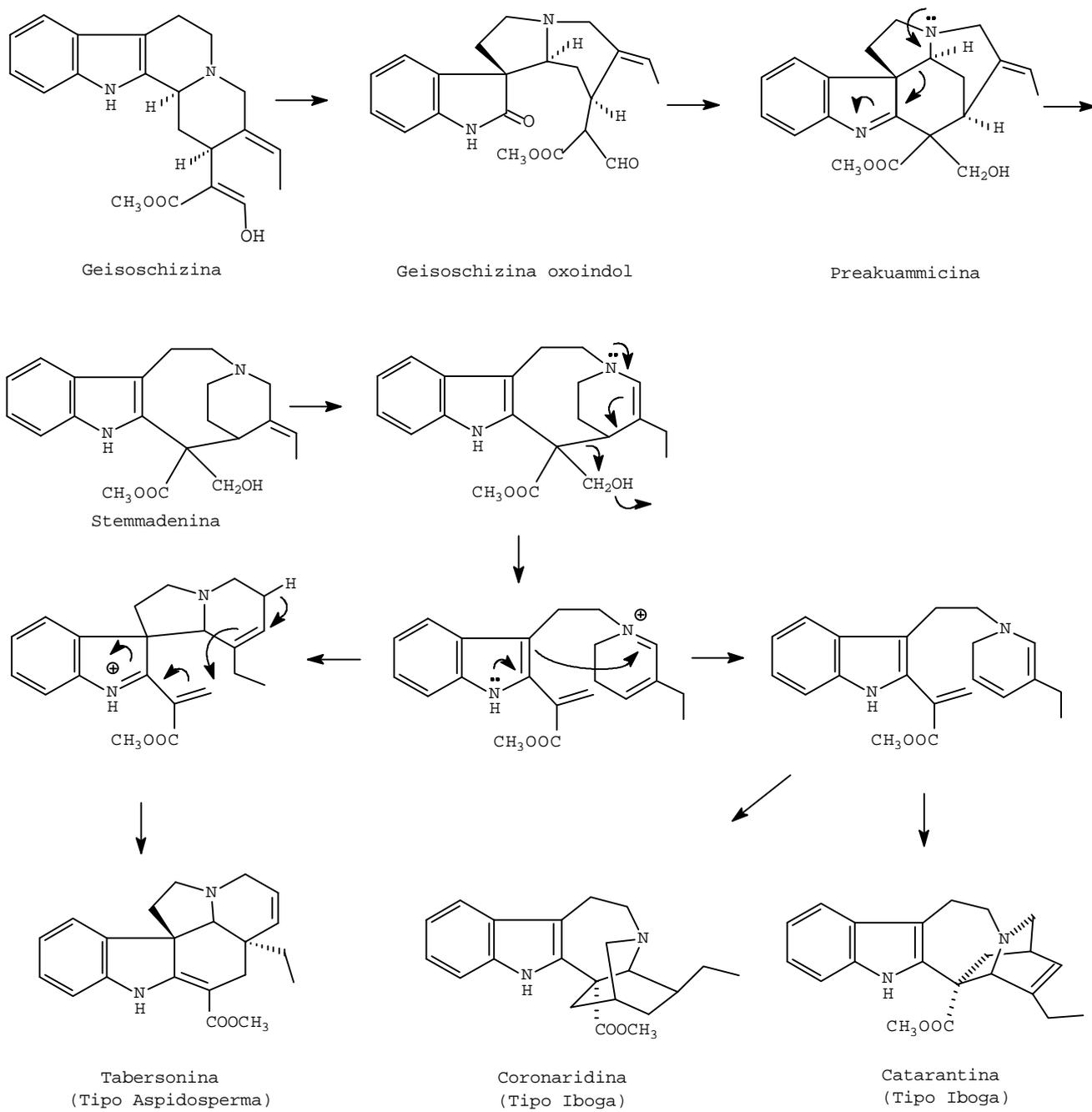


Figura 5(Continuación). Biogénesis de los alcaloides tipo Iboga y Aspidosperma.

Aunque a primera vista los piridocarbazoles tales como la ellipticina parecen estar fuera de las rutas biogénicas generales, puede postularse su biogénesis a partir del alcaloide stemmadenina⁸ (Fig. 6).

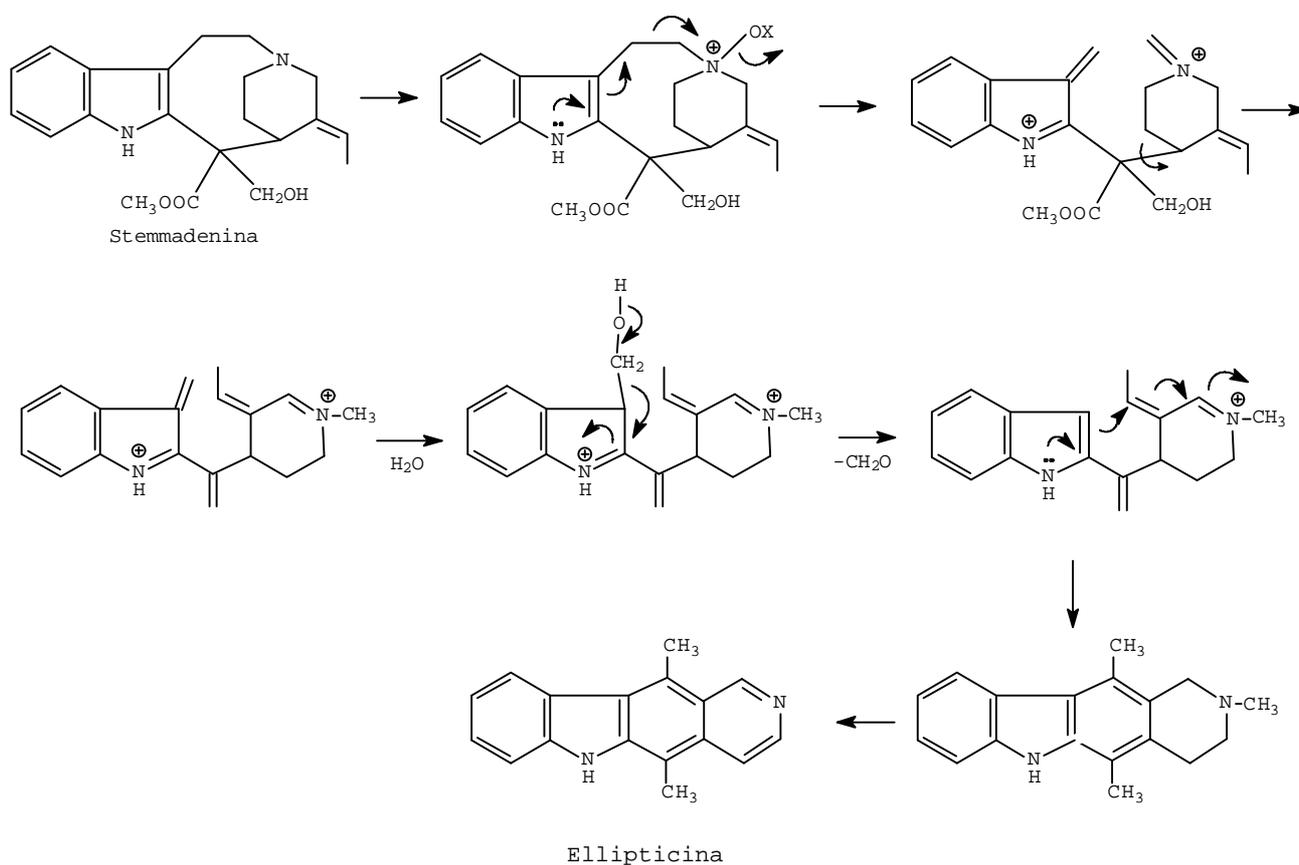


Figura 6. Biogénesis de los alcaloides tipo Piridocarbazol.

FARMACOLOGÍA

El género *Rauwolfia*, ha despertado gran interés desde siempre por su empleo en medicina popular. El uso de la *Rauwolfia serpentina*, el miembro más importante del género, data del año 1000 a.de C. y se utilizó para combatir la fiebre, la disentería, las picaduras de serpiente y en la medicina Ayurveda⁹. La actividad hipotensiva de las raíces de la *R. serpentina* fué ya descrita en 1933, y en el año 1952 se aisló el principal componente activo, la reserpina (Fig. 7). Desde entonces, la continua demanda de planta con fines comerciales hizo que las autoridades indias decretaran restricciones para evitar su tala masiva. Esta situación obligó a la búsqueda de otras especies de *Rauwolfia* como fuentes alternativas comerciales. La más importante, la *R. vomitoria*, de alto contenido en reserpina, crece abundantemente en Africa Central.

La reserpina se utiliza en el tratamiento de la hipertensión y trastornos mentales¹⁰. Produce sedación con aparente pérdida de atención y desinterés, pero el individuo es fácilmente despertado. En el esquizofrénico reduce la agitación y mejoran la ideación pero su eficacia es claramente inferior a la de las butirofenonas y las fenotiazinas. Su acción se instaura lentamente y se tarda también varios días en la recuperación, por este motivo, y por la inespecificidad de los sistemas monoaminérgicos afectados, su uso en psiquiatría ha quedado muy relegado. Por otro lado, como fármaco

hipotensivo resulta superado por otros de mayor seguridad y tolerancia. La reserpina actúa deplecionando los depósitos de los neurotransmisores dopamina y serotonina en los correspondientes sistemas neuronales e inhibe el almacenamiento de noradrenalina.

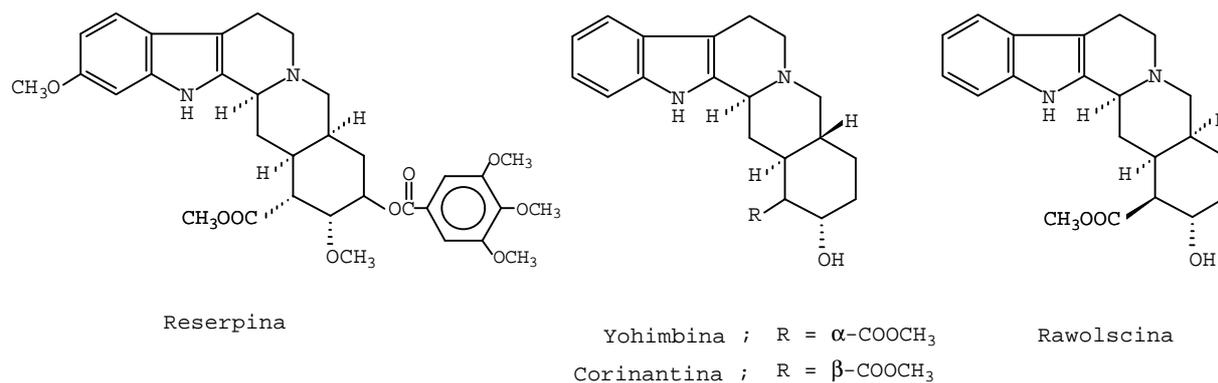


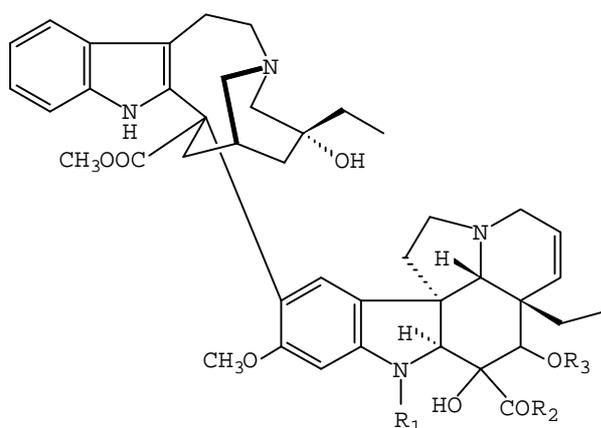
FIGURA 7

Otros alcaloides del género *Rauwolfia* como la yohimbina y sus diastereoisómeros rawolscina y corinantina (Fig. 7) actúan como antagonistas competitivos sobre los α_2 -adrenoreceptores. Las aplicaciones potenciales de la yohimbina se extienden al tratamiento de ciertas formas de disfunción sexual masculina, a la neuropatía diabética y a la hipotensión postural¹⁰.

El género *Vinca* ha dado dos importantes fármacos antitumorales. La vinblastina y la vincristina (Fig. 8) son dos alcaloides bisindólicos obtenidos de la *Vinca rosea*. Interactúan de manera específica con la tubulina, que ejerce un papel importante

en la reproducción celular, deteniendo la mitosis en metafase con dispersión y desorganización del material cromosómico¹¹.

Entre las aplicaciones terapéuticas de la vincristina se encuentran diversos carcinomas, leucemia infantil y linfomas de adultos. La vinblastina se emplea en el tratamiento cáncer testicular, la enfermedad de Hodking y otros linfomas, el carcinoma de mama, el neuroblastoma, el sarcoma de Kaposi, y el coriocarcinoma. La vindesina (Fig. 8) es un análogo semisintético de espectro superior al de la vinblastina y más parecido al de la vincristina (cáncer colorrectal, pulmonar, mamario, renal, melanoma y leucemias).



Vinblastina ; $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{OCH}_3$
 $R_3 = \text{COCH}_3$

Vincristina ; $R_1 = \text{CHO}$; $R_2 = \text{OCH}_3$
 $R_3 = \text{COCH}_3$

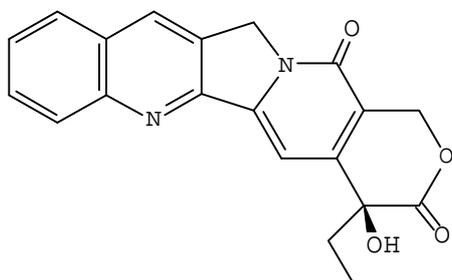
Vindesina ; $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{NH}_2$
 $R_3 = \text{H}$

FIGURA 8

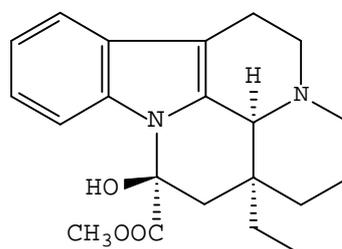
El género *Tabernaemontana* ha sido mencionado en la literatura etnobotánica por su amplio uso en medicina tradicional. Su uso médico es común a muchas de sus especies, y está basado en sus propiedades antimicrobianas, frente a infecciones, heridas, inflamación de ojos, uñas y garganta; contra la sífilis y el mal de Hansen; antiparasitaria, frente a la disentería, diarrea y lombrices intestinales; y en el tratamiento de ulceraciones en la piel. Algunas especies son usadas como analgésicos en dolores de cabeza y muelas mientras que otras actúan sobre el sistema nervioso central. Estas actividades son probablemente debidas a la presencia de alcaloides, los cuales constituyen los principales metabolitos secundarios de las plantas. Se ha descrito una amplia miscelánea de actividades farmacológicas de diversos alcaloides de la *Tabernaemontana*,¹² muchos de ellos comunes a otros géneros. Un estudio de la actividad farmacológica sobre 40 alcaloides obtenidos del género *Tabernaemontana*, indican que sólo la camptothecina, su 9-metoxi derivado, y la vincamina, poseen actividad relevante, habiendo sido evaluada su viabilidad clínica^{12,13}. Curiosamente estos alcaloides no son representativos del género, siendo encontrados en gran variedad de plantas. Así, la camptothecina, aislada originariamente del tronco del árbol chino *Camptotheca acumminata*, llamó la atención por la presencia en su estructura de un anillo indólico expandido, y por que inhibía el crecimiento de un amplio rango de tumores experimentales (carcinosarcoma Walker 256, linfoma L5178Y, tumor celular de plasma YPC-1, etc...). Posteriores

estudios indicaron que la camptohecina actuaba inhibiendo la enzima topoisomerasa I, la cual está implicada en varias funciones del ADN, incluyendo la síntesis de macromoléculas. Además, se encontró que esta enzima tenía una actividad exaltada en etapas avanzadas del cáncer de colon y otros tumores malignos. Actualmente, dos derivados solubles en agua de la camptohecina, son usados clínicamente en combinación con otras drogas antitumorales como cisplatino, etoposido y taxol en Francia y Japón, mientras que otras están en fases avanzadas de evaluación clínica en Europa¹³.

Se han descrito también propiedades antibióticas en los alcaloides del género *Tabernaemontana*, encontrándose la máxima actividad en los alcaloides bisindólicos del tipo *iboga* frente a las bacterias gram-positivas^{14,15}.



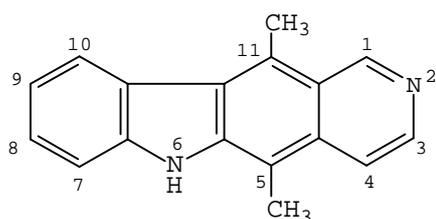
Camptohecina



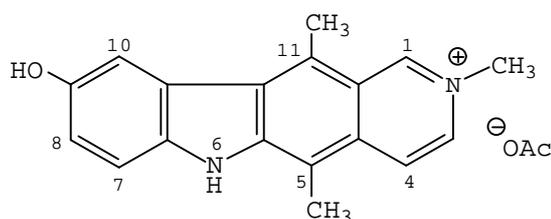
Vincamina

La ellipticina, cuya síntesis se ha logrado en sólo tres pasos¹⁶, es un alcaloide ópticamente inactivo aislado originariamente de las ramas de la *Ochrosia acuminata* (*Apocinaceae*). Subsecuentemente la ellipticina y derivados se han

aislado de otras especies de los géneros *Aspidosperma*, *Tabernaemontana* y *Estrichnos*. En 1967, un grupo de científicos australianos mostró que la ellipticina y la 9-metoxiellipticina eran activas frente a varios tumores animales experimentales (sarcoma-180, adenocarcinoma 755 y leucemia L-1210)^{8,17}. Otro de sus derivados, el elliptinium, (N(2)-metil, 9 hidroxil, ellipticina), ha sido probado clínicamente contra diversos cánceres (mama, nasofaríngeo, mal de Hodgkin, renal, hepático etc...). Los autores concluyeron que tiene una modesta pero inconfundible actividad y que necesita ser evaluada en combinación con otras drogas. Así, en un estudio en el que su uso se combinó con mitomicina, vinblastina y/o etoposido puso de manifiesto que esta mezcla de agentes es activa y bien tolerada en pacientes con cáncer de mama avanzado¹⁸. La forma en la que interactúan *in vivo* los piridocarbazoles, tales como la ellipticina, es todavía desconocido, aunque la investigación al respecto apunta a que deben estar involucrados en más de un mecanismo de acción⁸.



Ellipticina

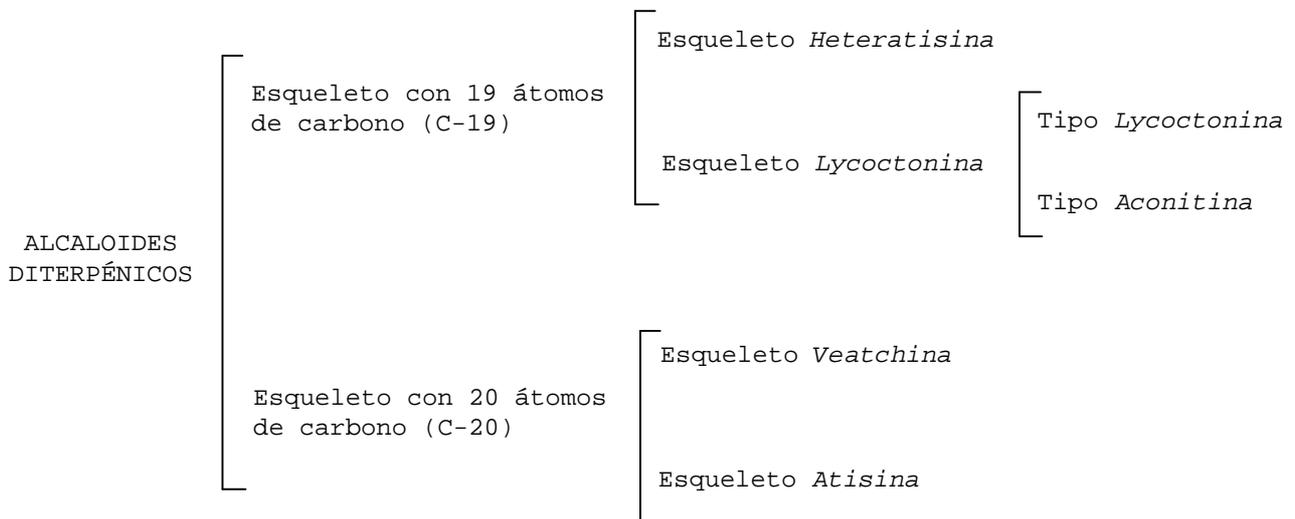


Elliptinium

ALCALOIDES DITERPÉNICOS

Los alcaloides diterpénicos pueden considerarse como derivados de los diterpenos tetra o pentacíclicos, donde los átomos de carbono 19 y 20, en el caso de los C-20, ó 19 y 17 en el caso de los C-19 (Norditerpénicos) están usualmente unidos por un átomo de nitrógeno de una molécula de aminoetanol, metilamina, ó etilamina, para formar un anillo heterocíclico.

Estas sustancias han mostrado interés por su complejidad molecular y propiedades farmacológicas. Atendiendo al número de átomos de carbono contenidas en su esqueleto éstas sustancias se dividen en: alcaloides norditerpénicos C-19 y alcaloides diterpénicos C-20.



El primer grupo comprende ésteres altamente tóxicos, generalmente conocidos como aconitinas y están más funcionalizados con grupos hidroxilos y metoxilos que las bases C-20. Usualmente en los alcaloides norditerpénicos C-19, los grupos hidroxilos suelen estar esterificados, por ácido acético y un ácido aromático (benzónico, anísico, verátrico), dando por hidrólisis el correspondiente aminoalcohol, que suele ser relativamente menos tóxico, conocido como aconinas.

Se pueden distinguir cuatro tipos de esqueletos diferentes en los alcaloides diterpénicos (Fig. 8).

Lycoctonina: esqueleto *aconano* y puede derivarse formalmente de un esqueleto *atisano* por ruptura del enlace de los carbonos 8-9 y formación de nuevos enlaces entre los carbonos 7-20 y 9-15, con pérdida del grupo metileno.

Heteratisina: derivado del esqueleto *lycoctonina* por expansión del anillo C debido a la inserción de un átomo de oxígeno para formar una lactona hexacíclica.

Veatchina: esqueleto *kaurano* y obedece la regla del isopreno, predominantemente presente en los alcaloides de las *Garryaceae*.

Atisina: esqueleto *atisano* y no obedece la regla del isopreno.

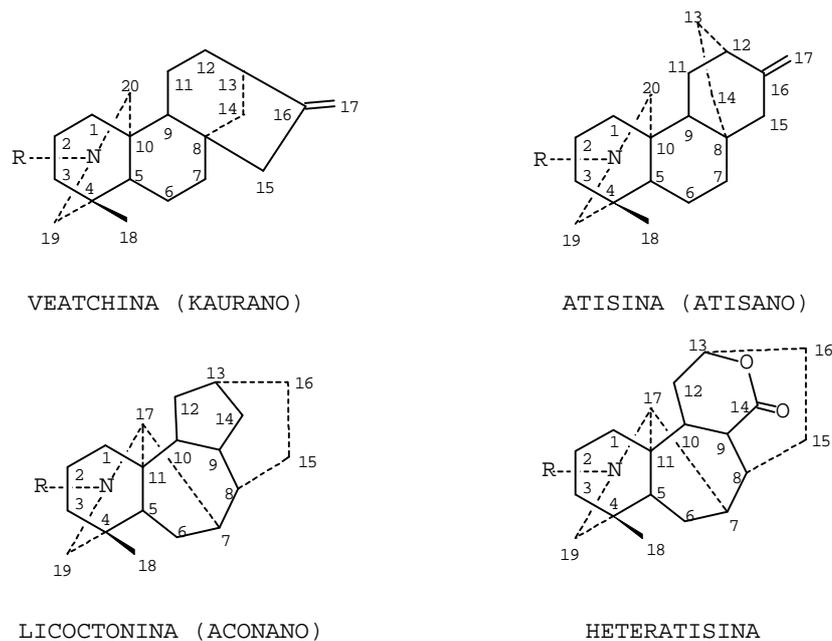


FIGURA 8

Los alcaloides norditerpénicos C-19 con esqueleto *lycoctonina* pueden subdividirse en dos tipos generales basados en sus grupos funcionales. El primero de ellos es el tipo *lycoctonina* que deriva del alcaloide del mismo nombre licoctonina, y el tipo *aconitina* basado en el alcaloide aconitina (Fig. 9).

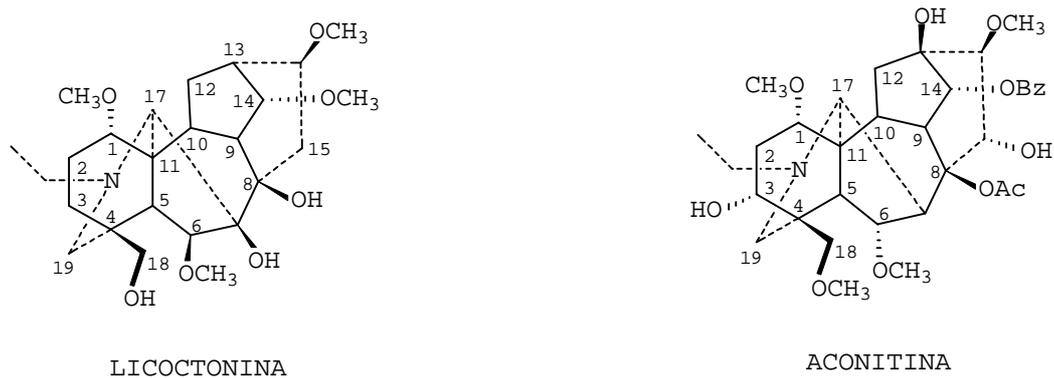


FIGURA 9

Los alcaloides norditerpénicos poseen un nitrógeno terciario con un grupo etilo o metilo y un sistema hexacíclico que comprende un anillo de siete miembros, tres de seis miembros y dos de cinco miembros. Usualmente poseen un grupo funcional oxigenado en el C-1 generalmente α y en C-8, hidroxilo, metoxilo o éster, así como un grupo funcional en C-14 α y un metoxilo en C-16 β .

La diferencia más importante entre ambos tipos es el oxígeno funcional en C-7 característico de los alcaloides tipo *lycoctonina*. La presencia de este sistema α -glicólico terciario, bien como hidroxilos libres, o en forma de metilendioxi, es el factor determinante de la clasificación.

Por otro lado, los alcaloides tipo *lycoctonina* poseen generalmente un grupo metoxilo en el C-6 β y en los del tipo *aconitina* se encuentra en posición α . Además, la presencia de un hidroxilo cabeza de puente en el C-13 es frecuente en muchos alcaloides del tipo *aconitina*, mientras que ningún alcaloide del tipo *lycoctonina* aislado hasta el presente posee un sustituyente en dicha posición.

DISTRIBUCIÓN DE LOS ALCALOIDES DITERPÉNICOS

Las plantas de la familia *Ranunculaceae*, de los géneros *Aconitum*, *Delphinium* y *Consolida* constituyen la fuente casi exclusiva de los alcaloides diterpénicos. También se han aislado del género *Garrya* (*Garryaceae*), de dos especies de *Anopterus* (*Escalloníaceae*), la *Inularoyleana* (*Compositae*) y de la *Spiraea japonica* (*Rosaceae*).

Los géneros *Aconitum*, *Delphinium* y *Consolida* se distribuyen casi exclusivamente en las regiones templadas y frías del Hemisferio Norte. Pero algunas especies de *Delphinium* han sido descritas en las zonas montañosas del Sureste de Africa (Zimbabwe, Kenia y Zaire).

El contenido de alcaloides, al igual que en otras plantas, depende del órgano y estado vegetativo y de factores fisiológicos, ecológicos y climáticos^{19,20}

Los alcaloides norditerpénicos lappaconina, lappaconitina y oxilappaconina predominaron en las plantas jóvenes de *Aconitum leucostomum*, mientras que los alcaloides isoquinolínicos, propios de las otras especies de *Ranunculaceae*, O-metilarmepavina, N-demetilcolletina y corydina fueron dominantes en las plantas maduras con semillas²¹.

Variaciones cualitativas y cuantitativas de los alcaloides diterpénicos han sido observadas en plantas de *Aconitum napellus* ssp. *neomontanum*, recolectadas cerca del Lago Como, durante su

ciclo ontogénico. Sin embargo, los alcaloides aconitina, N-deetilaconitina y dos alcaloides de masa molecular 629 y 688 se detectaron en los diferentes órganos de la planta en todo el ciclo vegetativo²².

Los alcaloides N-deetilaconitina, aconitina, mesaconitina, oxoaconitina o hipaconitina se encontraron en todos los órganos de las plantas *Aconitum napellus ssp vulgare*²³. La N-deetilaconitina presentó su máxima concentración en las raíces filiformes durante el periodo del crecimiento, pero en la floración produce un descenso considerable. Además se observó un comportamiento análogo para la aconitina. En las hojas y tallos la concentración máxima de N-deetilaconitina se produjo al final del periodo de crecimiento y en las raíces tuberosas el contenido de aconitina y N-deetilaconitina incrementó durante la floración.

Los alcaloides norditerpénicos, daltalina, dictyocarpinina, 14-dehidrobrowniina, browniina y deltamina, aislados de las hojas y peciolo del *Delphinium Occidentale*, mostraron variaciones cuantitativas durante el periodo de crecimiento de la planta. La concentración de daltalina fue máxima en el periodo vegetativo, decreciendo a la mitad durante el periodo de floración. Un comportamiento análogo fue observado en la dictyocarpinina y browniina. Sin embargo, la deltamina y la 14-dehidrobrowniina mostraron máxima concentración justamente antes de la floración, decreciendo considerablemente en la floración y en el estado vegetativo.

Las raíces del *Aconitum carmichaeli* son usadas en China para preparar una de las drogas más importantes (Fu-Tzu), y se prescribe como analgésico en el tratamiento del reumatismo y neuralgias. La droga cruda contiene diversos alcaloides activos tales como aconitina, benzoilaconitina, lipoaconitina, heigenamina y coryneina. Sin embargo, se han encontrado diferencias significativas en el contenido de alcaloides dependiendo de la población y el lugar de crecimiento. Por tal motivo se iniciaron estudios de obtención de poblaciones clonales que fueron homogéneas respecto del contenido en alcaloides²⁴. En las plantas clonalmente propagadas la variación en alcaloides fue más pequeña pero no se determinó las causas de tales diferencias.

En un estudio posterior sobre plantas de *Aconitum carmichaeli* propagadas clonalmente se confirmó la homogeneidad de los alcaloides norditerpénicos tipo aconitina. Las cantidades de alcaloides en las raíces dependen del tiempo de recolección y de la temperatura del cultivo. El contenido de mesaconitina y aconitina en las raíces de las plantas cultivadas a 25°C fue mayor que en las cultivadas a 15°C. Y la relación mesaconitina-hypaconitina fue mayor en las raíces cultivadas a mayor temperatura²⁵.

BIOGÉNESIS DE LOS ALCALOIDES DITERPÉNICOS

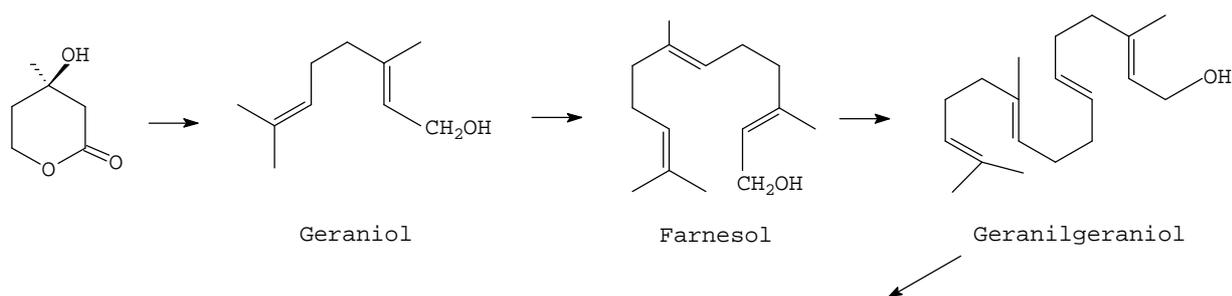
Gran parte de los alcaloides comportan una biogénesis común a partir de aminoácidos. La conversión de un aminoácido particular en un alcaloide puede involucrar otros fragmentos, un segundo aminoácido, acetato, mevalonato etc...

Sin embargo, en los alcaloides terpénicos y esteroidales, no se hace uso de aminoácidos para la construcción del esqueleto y se denominan alcaloides por el simple hecho de contener nitrógeno. Biogenéticamente dichos esqueletos derivan del ácido mevalónico, pero existe muy poca evidencia acerca del momento donde se introduce el nitrógeno y la fuente de dicho nitrógeno.

Como la incorporación del ácido mevalónico ocurre con dificultad, el origen de estos alcaloides está basado frecuentemente en especulaciones derivadas de la similitud estructural con los terpenoides y esteroides conocidos.

En el caso de los alcaloides diterpénicos se acepta generalmente que su génesis es a partir del acetato vía mevalonato a geraniol, farnesol y geranylgeraniol (Fig. 10).

Se ha sugerido²⁶⁻²⁹ una ruta hipotética de formación de los esqueletos *atisina* y *veatchina* partiendo de la ciclación del geranylgeraniol o del diterpeno manool (Fig. 11).



ALCALOIDES DITERPENICOS

FIGURA 10

El carbocatión no clásico formado podría dar lugar a los iones carbenio I y II, los cuales mediante posteriores transformaciones conduce a los alcaloides tipo *atisina* y *veatchina*. El anillo oxazolidínico presente en estos alcaloides podría formarse por incorporación de una molécula de β -aminoetanol, un metabolito conocido del aminoácido serina. La cuestión se plantea respecto del momento en el que se introduce el nitrógeno requerido para clasificar a estas sustancias como alcaloides y a la formación de los anillos E y F, si ocurre antes ó después de la formación del anillo D.

Ha sido propuesto²⁷ un esquema biogenético por el cual un alcaloide con esqueleto *atisina* podría reagruparse para dar un alcaloide norditerpénico con esqueleto *lycoctonina* (Fig. 12).

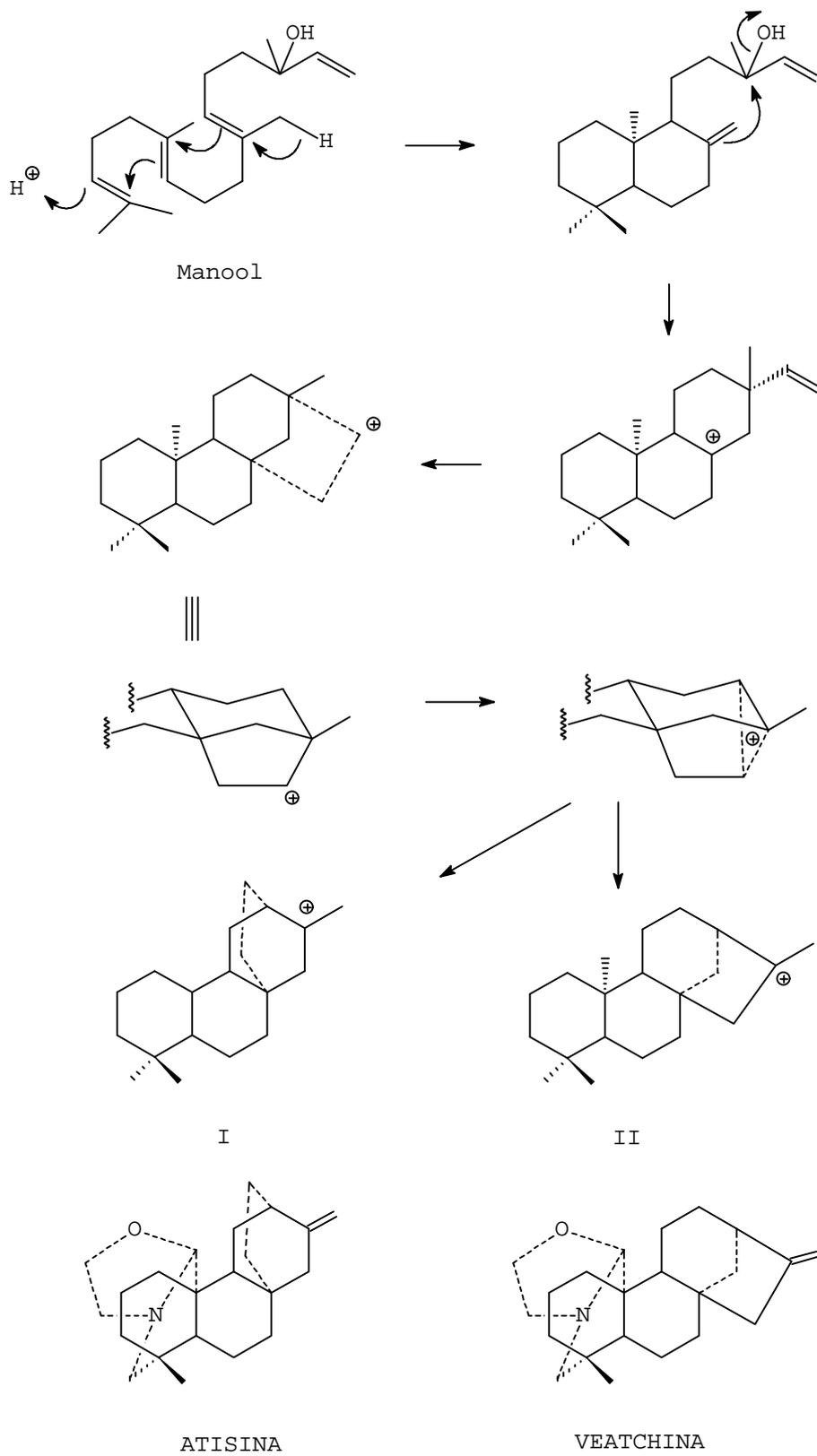


FIGURA 11

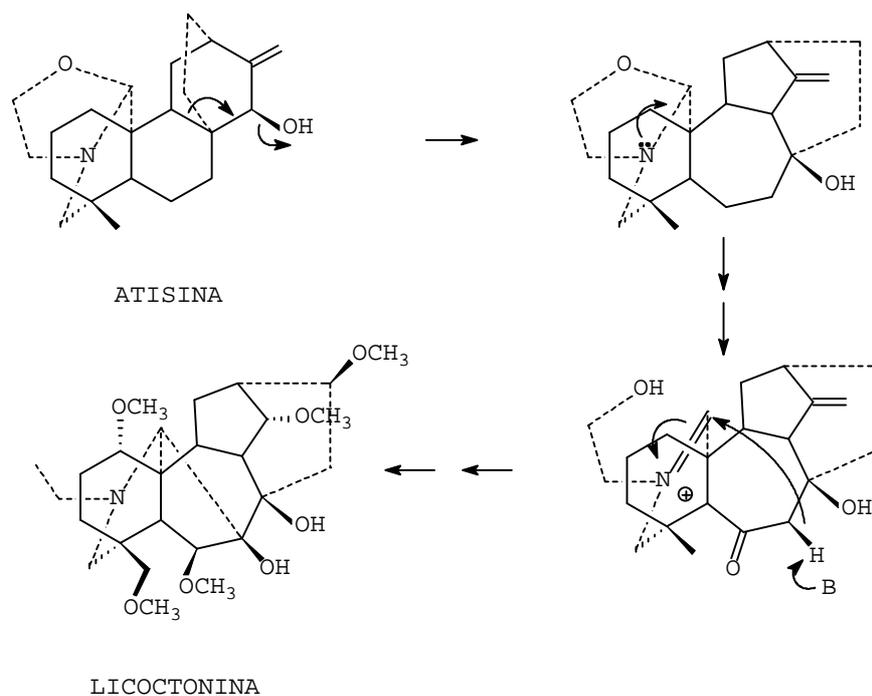
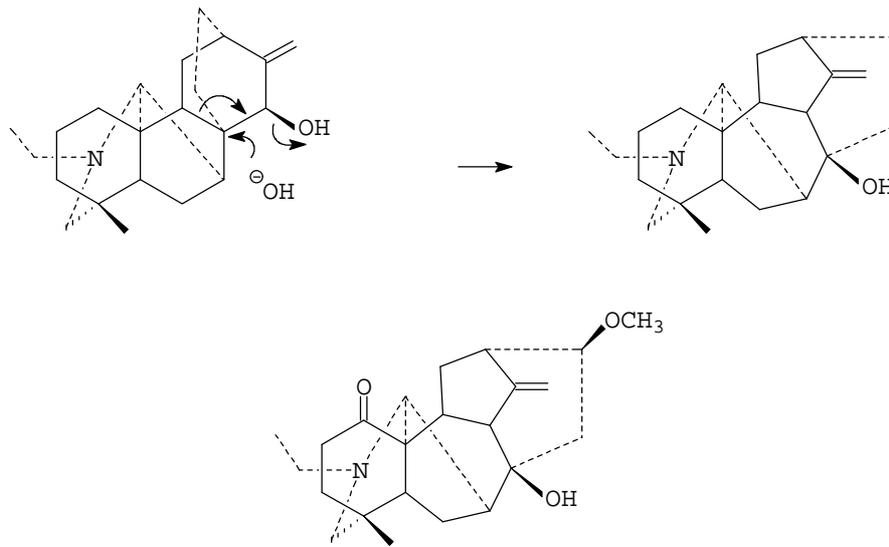


FIGURA 12

La actalina³⁰ es el primer alcaloide diterpénico C-20 con esqueleto *lycoctonina* conocido y que posee únicamente dos funciones oxigenadas. Es sin duda de interés desde el punto de vista biogénico toda vez que puede considerarse formado en la primera etapa de la biogénesis de tales alcaloides postulado por Valente y Weisner²⁷ (Fig. 13).



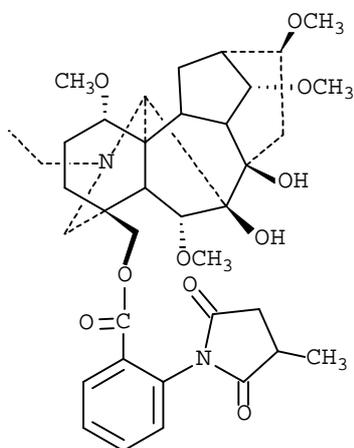
ACTALINA

FIGURA 13

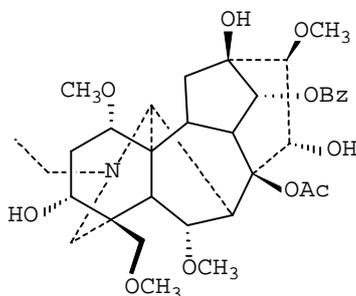
ACTIVIDAD BIOLÓGICA

El extracto clorofórmico de semillas de plantas híbridas de *Delphinium* mostró ser tóxico para algunas especies de insectos y tener una grán afinidad para el receptor acetilcolina nicotínico de la mosca doméstica. El producto de mayor actividad fue el alcaloide metillicaconitina. Sin embargo, se necesitaron concentraciones mayores de dicho alcaloide para actuar sobre el receptor acetilcolina en vertebrados, lo que podría suponer diferencias significativas entre tales receptores, pudiendo ser la metillicaconitina una herramienta útil para estudiar tales diferencias³¹. Por otro lado, los alcaloides aconitina y licoctonina

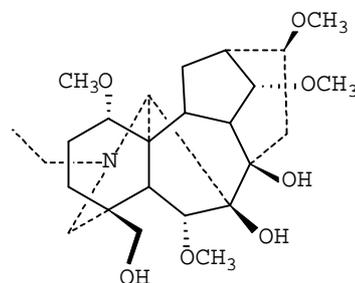
fueron menos activos frente al receptor colinérgico de los insectos³².



METILLYCACONITINA

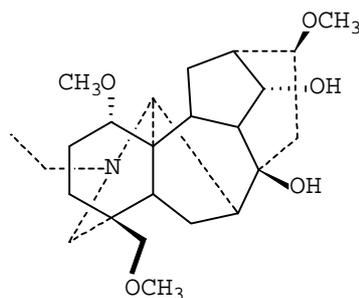


ACONITINA



LICOCTONINA

A pesar de su toxicidad se han detectado alcaloides diterpénicos en áfidos, que se alimentan de plantas que los contienen. Así, el extracto clorofórmico de *Brachycandus napelli*, recolectado de *Aconitum napellus* L. Y *Aconitum paniculatum* ssp *paniculatum*, mostró en CCF ocho y seis alcaloides respectivamente. En el primer caso la aconitina fue el alcaloide mayoritario y su rendimiento respecto del insecto seco fue del 0.67% como aconitina pura. En el segundo caso los alcaloides mayoritarios fueron talatisamina y 14-O-acetiltalatisamina (0.34%).



TALATISAMINA

También han sido descritos áfidos que se alimentan de plantas con alcaloides y acumulan alcaloides quinolizidínicos³³, así como áfidos que son disuadidos por alcaloides quinilizidínicos, indolizidínicos y pirrolizidínicos³⁴.

La toxicidad en el ganado ha sido la causa que ha motivado los estudios fitoquímicos y toxicológicos en especies del *Delphinium* recolectados en áreas de pastos. Aunque algunas plantas del género *Delphinium* pueden ser útiles como forraje³⁵, en ciertas circunstancias se han detectado envenenamientos³⁶. De hecho el envenenamiento por *Delphinium* es la causa principal de las muertes registradas en el ganado en las montañas y llanuras del Oeste de Estados Unidos³⁷. El envenenamiento del ganado parece ser debido a un fallo de la unidad muscular motora del esqueleto. El animal presenta inicialmente temblores agudos que pueden progresar a una parálisis generalizada. Si no se produce asfixia por parálisis respiratoria o regurgitación e inhalación, el animal se recupera en 24 horas.

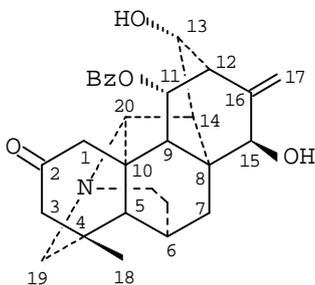
El contenido de metillicaconitina (MLA), alcaloide norditerpénico neurotóxico, ha sido evaluado en *Delphinium*

nuttallianum recolectado en diferentes lugares de pastos de la Columbia Británica y en tres etapas de crecimiento. En general los niveles de MLA permanecieron constantes con el crecimiento, siendo más alto en las plantas recolectadas a mayor altitud (900-975 m). Sin embargo, las partes reproductivas de las plantas contenían mayores niveles de MLA que las partes vegetativas lo que podría explicar el incremento de toxicidad de las porciones superiores de la planta³⁸.

Estudios efectuados con novillos alimentados con alfalfa y cantidades crecientes de *Delphinium barbeyi* por debajo de la dosis letal, han demostrado que la planta es nutritiva cuando es consumida a dosis menores que 2.5 g/Kg donde no se presentan síntomas visibles de intoxicación³⁹.

El alcaloide diterpénico cardiopetamina y alguno de sus derivados fueron estudiados para evaluar su actividad antialimentaria en las especies de insectos *Spodoptera littoralis* y *Leptinotarsa decemlineata*⁴⁰. La cardiopetamina y la 15-acetilcardiopetamina inhibieron fuertemente la actividad alimentaria en las especies citadas. Estudios de estructura-actividad con *S. Littoralis* mostró que los grupos hidroxilo en C-13 y C-15 son esenciales para la actividad de la molécula, mientras que la presencia de un grupo hidroxilo en C-13 y/o de acetato en C-15 determinan el efecto antialimentario en la *L. decemlineata*. Por otro lado, la presencia de un grupo benzoato en C-11 aumenta

considerablemente el efecto biológico en ambas especies de insectos.

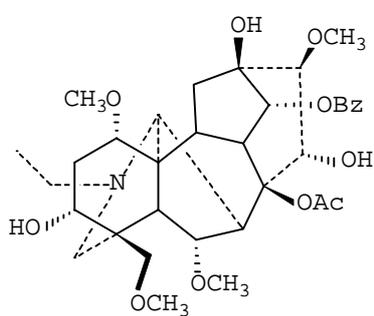


CARDIOPETAMINA

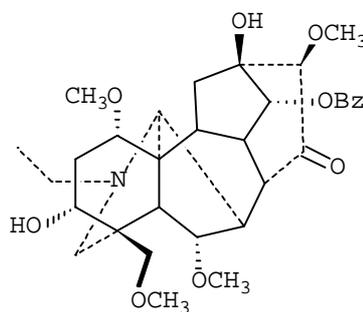
Una amplia revisión sobre la toxicología y la farmacología de los alcaloides ha sido publicada por Benn y Jacyno⁴¹, donde se recogen las propiedades individuales de determinados alcaloides diterpénicos. El escrutinio de las propiedades farmacológicas de los alcaloides individuales reveló un amplio rango de efectos asociados a la toxicidad de los alcaloides del grupo aconitina en mamíferos, hipotensión, arritmias cardiacas, inhibición de la respiración, parálisis muscular y perturbaciones del sistema nervioso central. Tales efectos pueden ser debidos a que las drogas actúan como neurotoxinas y pueden clasificarse en aquellas con actividad tipo aconitina y en las que poseen actividad tipo curare. La neurotoxicidad de la aconitina y alcaloides relacionados es consecuencia de su habilidad para interaccionar con las membranas excitables de tal forma que mantienen abiertos los canales de sodio. La segunda clase de neurotoxicidad encontrada en los

alcaloides diterpénicos es la que muestra la metillyaconitina y que se clasifica como tipo curare en el cual la droga es un inhibidor postsináptico competitivo del neurotransmisor acetilcolina, actuando en los receptores nicotínicos.

El alcaloide aconitina sigue siendo el más estudiado respecto de sus propiedades farmacológicas, habiendo sido patentados varios de sus derivados como analgésicos y antiinflamatorios⁴²⁻⁴⁶. El derivado I, obtenido por solvólisis de la aconitina ha sido patentado como agente reductor de la viscosidad de la sangre útil en el tratamiento de la trombosis y en desordenes cardiacos y cerebrales⁴⁷. El compuesto reduce la viscosidad de la sangre en un 26.4 % a una concentración de $4.8 \times 10^4 \mu$, y su LD₅₀ fue de 70 mg/Kg en ratones.



ACONITINA

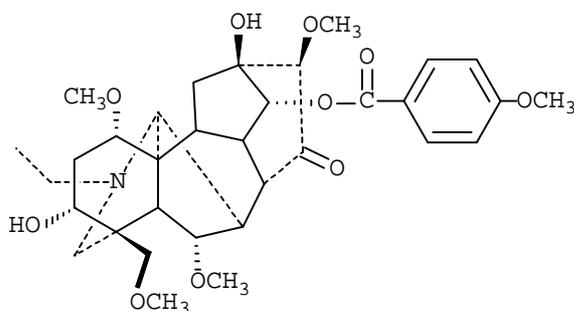


I

Los alcaloides totales del *Aconitum sungpanense* han mostrado propiedades antiinflamatorias y antineurálgicas. La aplicación clínica durante cuatro años ha puesto de manifiesto que son

efectivos en el tratamiento de la artritis y las neuralgias, sin efectos secundarios⁴⁸.

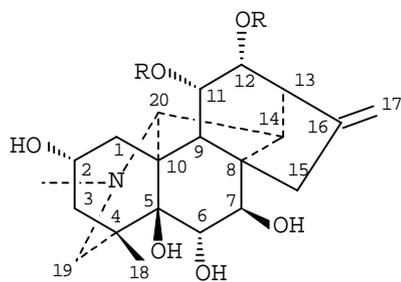
Los alcaloides tipo piroaconitina contenidos en el procesado mediante autoclavado de raíces de *Aconitum* "Hako-bushi-matsu" que es usado por sus acciones analgésicas, cardiacas y diuréticas y en el tratamiento de reumatismo, fueron estudiados respecto de sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y acción tóxica⁴⁹. Los ocho alcaloides del tipo piroaconitina mostraron actividad analgésica y acción antiinflamatoria. De ellos, la 16-epi-pirojesaconitina y la pirojesaconitina fueron los analgésicos más potentes.



PIROJESACONITINA

Los alcaloides diterpénicos aislados del *Anoterpus glandulosus* han mostrado actividad antitumoral significativa frente a leucemia en ratones. La hidroxianoterpina fue el alcaloide más activo, pero en vista de la alta actividad presentada por el extracto bruto es concebible que la actividad máxima resida en algún alcaloide minoritario que no pudo ser aislado⁵⁰. Del estudio efectuado con los alcaloides mayoritarios análogos aislados fue posible concluir que

la actividad citotóxica estaba asociada a la presencia de diésteres tiglicos en C-11 y C-12.



R = Tigloil

REFERENCIAS

- 1.- M.V. Kisakürec, M. Hesse, en "Indole and Biogenetically Related alkaloids". Ed. por J.D. Phillipson, M.H. Zenk, Academic Press, London, 1982, p. 11.
- 2.- Geoffrey A. Cordell en "Introduction to Alkaloids", Ed. por John Wiley & Sons. 1981, p.657.
- 3.- Henri-Philippe Husson en "Simple Indole Alkaloids Including β -carbolines and carbazoles". The alkaloids, Ed. por Arnold Brossi. Academic Press, Inc. 1985, Vol. 27, p. 1.
- 4.- V. Snieckus en "The Distribution of the Indole Alkaloids in Plants". The Alkaloids, Chemistry and Physiology. Ed. por R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1968, Vol. 11, p. 1.
- 5.- E. Schittler en "Rauwolfia Alkaloids with Spetial Reference to the Chemistry of Reserpine". The Alkaloids, Chemistry and Physiology. Ed. por R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1965, Vol. 8, p. 287.
- 6.- G. A. Cordell. *Lloydia.*, **37**(2), 219, (1974).
- 7.- R. Verpoorte, R. Van Der Heijden, P. R. H. Moreno en "Biosynthesis of Terpenoids Indole Alkaloids In *Catharantus roseus* Cells". The Alkaloids. Ed. Geoffrey A. Cordell. Academic Press, 1997, Vol. 49, p. 221.
- 8.- V. K. Kansal, P. Potier. *Tetrahedron*, **42**, 2389, (1986).
- 9.- H.G. Vogel. *Journal of Ethnopharmacology.*, **35**, 179, (1991).

- 10.- Jesús Florez en "Farmacología Humana". Ed. por Masson-Salvat Medicina. 2ª Ed. 1992.
- 11.- N. Neuss, M. N. Neuss en "Therapeutic use of Bisindole Alkaloids from *Catharantus*". The Alkaloids. Ed. por Arnold Brossi. Academic Press, Inc. 1990, Vol. 37, p. 229.
- 12.- B. Danielli, G. Palmisano en "Alkaloids from *Tabernaemontana*". The Alkaloids. Ed. por Arnold Brossi. Academic Press, Inc. 1986, Vol. 27, p. 1.
- 13.- W. E. Monroe, W. C. Mansukh en "History and Future Prospects of Camptothecin and Taxol". The Alkaloids. Chemistry and Biology. Ed. Geoffrey Cordell. Academic Press, 1998, Vol. 50, p. 509.
- 14.- T. A. Van Beek, F. L. C. Kuijlaars, P. H. A. M. Thomassen, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, *Phytochemistry.*, **23** 1771 (1984).
- 15.- T. A. Van Beek, R. Verpoorte, A. B. Svendsen, R. Fokkens, *J. Nat. Prod.*, **48**(3), 400, (1985).
- 16.- R. B. Woodward, G. A. Iacobucci, F. A. Hoschstein. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4434, (1959).
- 17.- L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan, T. Teitei, *Aust. J. Chem.*, **20**, 2715, (1967).
- 18.- G. W. Gribble en "Synthesis and Antitumor Activity of Ellipticine Alkaloids and Related Compounds". The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology. Ed. por Arnold Brossi, 1990, Vol. 39, p. 239.

- 19.- G. R. Waller, E. K. Nowacki en "Alkaloid Biology and Metabolism in Plants", Plenum Press, New York, 85, 1978.
- 20.- J. Gershenzon, "Changes in the Levels of Plants Secondary Metabolites Under Water and Nutrient Stress" en "Recent Advances in Phytochemistry. Phytochemical Adaptations to Stress", Ed. B. N. Timmerman, Plenum Press, New York, 1984.
- 21.- M. G. Zhamierashuili, V. Telnov, M. S. Yusunov, *Fecs. Int. Cont. Chem. Boitechnol. Act. Nat. Prod.*, **5**, 213 (1985), CA 110:5446q.
- 22.- M. L. Colombo, M. Bravin, F. Tome, *Farmacol. Res. Commun.* **20**, 123 (1988).
- 23.- F. Tome, M. L. Colombo, *Essenze deriv. Agrum.*, **57**, 65 (1987). CA 107:233.157z.
- 24.- K. Hatano, K. Kamusa, Y. Shoyama, I. Nishioka, *Planta Med.*, 152 (1988).
- 25.- Y. Yamada, Y. Shoyama, I. Nishioka, S. Zasshi, *Planta Med.*, **45**, 289 (1991).
- 26.- E. Wenkert, *Chem. Ind.*, (London), 282 (1955).
- 27.- Z. Valente, K. Wiesner, *Chem. Ind.*, (London), 354 (1956).
- 28.- W. B. Whalley, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 43 (1962).
- 29.- E. J. Herbert, G. W. Kirby, *Tetrahedron Lett.*, 1505 (1963).
- 30.- A.A. Vishanov, B. Tashkhodahaev, B. T. Ibraginov, M. S. Yusunov, *Khim. Prir. Soedin*, **1**, 39 (1989).
- 31.- K. R. Jennings, D. G. Brown, D. P. Wright, A. E. Chalmers, *Acs. Sym. Ser.*, 356, 274 (1978), CA 108: 70594

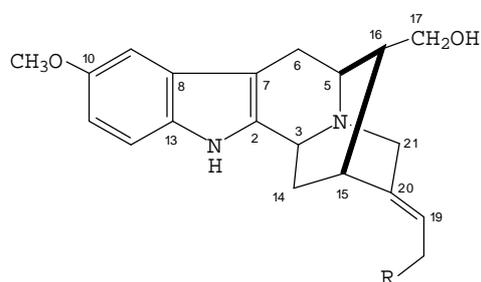
- 32.- K. R. Jennings, D. G. Brown, D. P. Wright, *Experientia*, **42**, 611 (1986).
- 33.- M. Wink, L. Wirte, *Phytochemistry*, **24**, 2567 (1985).
- 34.- D. L. Dreyer, K. C. Jones, R. J. Molyneux, *J. Chem. Ecol.*, **11**, 1045 (1985).
- 35.- J. A. Pfister, G. D. Manners, M. H. Ralphs, Z. X. Hong, M. A. Lane, *J. Range Mayne*, **41**, 509 (1988).
- 36.- J. D. Olsen, G. D. Manners "Toxicology of Diterpenoid Alkaloids Rangeland Larkspurs", en "Toxicans of Plant Origen", **1**, Alkaloids, Ed. P. Chaeke, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 291 (1989).
- 37.- D. B. Nielsen, M. H. Ralpahs., "Larkpur Economic Considerations in the Ecology and Economic Impact of Poisonous Plants on Livestock Productions". Ed. L. F. James et al., Westview Press, Brouder, Colorado, 119 (1988).
- 38.- W. Majak, M. Engelsford, *J. Range Mayne*, **41**, 234 (1988). CA 109: 89752.
- 39.- J. Pfister, D. C. Adams, M. J. Arambel, J. D. Olsen, L. F. James, *Nutr. Rep. Int.* **40**, 629 (1988). CA 111: 172625j.
- 40.- A. González-Coloma, A. Guadaño, C. Cutierrez, R. Cabrera, E. de la Peña, G. De la Fuente, M. Reina. *J. Agric. Food Chem.* **46**(1), 286(1997).
- 41.- M. H. Benn, J. M. Jacyno, "The Toxicology and Pharmacology of Diterpene", en "Alkaloids Chemical and Biological Perspectives", Vol. 1, Ed. S. W. Pelletier, J. Wiley 1983.

- 42.- M. Murayama, T. Mori, CA 111: 90422.
- 43.- M. Murayama, T. Mori, CA 111: 187603
- 44.- M. Murayama, T. Mori, CA 112: 21188p
- 45.- M. Murayama, T. Mori, CA 112: 77685
- 46.- M. Murayama, T. Mori, CA 116: 106574u
- 47.- K. Niitsu, Y. Iketami, K. Kubota, H. Mihashi, CA 116: 178299u
- 48.- A. Riedel, S. Stern, H. J. Mest. Wiss. Beitr. Matrtin-Luther.
Univ. Halle Wittemberg, **23**, 1988, Beitr Toxikol Forsch, **15**. CA
111: 107891.
- 49.- M. Murayama, T. Mori, H. Bando, T. Amiya, *J. Ethnopharm*, **35**,
159 (1991).
- 50.- M. E. Wall, C. Wani, B. N. Meyer, H. Taylor, *J. Nat. Prod.*,
50, 1152 (1987).

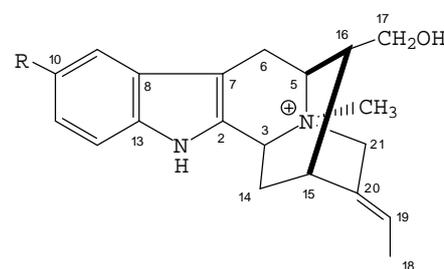
Capítulo 2
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ALCALOIDES DE LA *RAUWOLFIA SPRUCEI*

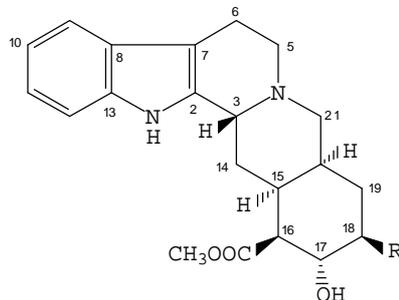
De las hojas de la *Rauwolfia sprucei* se aislaron seis alcaloides; lochnerina, 18-hidroxi lochnerina, cloruro de lochneram, 18-hidroxi epialoyohimbina, perakina y compactinervina, siguiendo el procedimiento que se describe en la parte experimental. La corteza de la planta rindió otros seis alcaloides; lochnerina, 18-hidroxi lochnerina, cloruro de lochneram, cloruro de spegatrina, 18-epialoyohimbina y 3-epi- α -yohimbina, siguiendo un procedimiento similar. El alcaloide mayoritario en las hojas fue la lochnerina y en la corteza la base cuaternaria cloruro de lochneram.



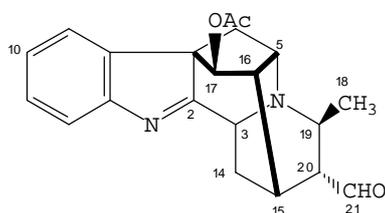
R = H ; **LOCHNERINA**
R = OH ; **18-HIDROXILOCHNERINA**



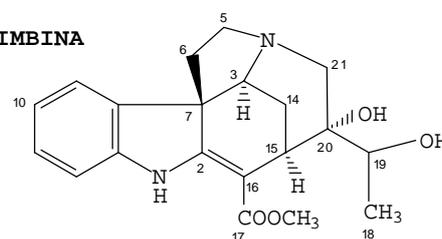
R = OCH₃ ; **LOCHNERAM**
R = OH ; **SPEGATRINA**



R = H ; **3-EPI- α -YOHIMBINA**
R = OH ; **18-HIDROXIEPIALOYOHIMBINA**



PERAKINA



COMPACTINERVINA

La *Rauwolfia sprucei* fué estudiada por primera vez por Korzun y colaboradores en 1957, detectando la presencia de la deserpidina, rescinnamina e isoreserpilina mediante cromatografía en papel¹. Alrededor de 70 de las más de 150 especies del género *Rauwolfia* han sido estudiadas hasta el presente, proporcionando alrededor de 200 alcaloides indólicos. Los ocho alcaloides aislados de la planta son ya conocidos, sin embargo, los compuestos lochneram y compactinervina se aíslan por primera vez dentro del género *Rauwolfia*.

LOCHNERINA.

Base de p.f. 190-194° que cristalizó en forma de agujas incoloras de una mezcla de acetato de etilo y metanol.

Su espectro IR mostró absorciones a 3602 cm⁻¹, para alcohol, 3230 cm⁻¹, para N-H y 1214, 1029 cm⁻¹ para enlaces C-O fenólico y alifático respectivamente. El compuesto dió un color rojo violeta en CCF con el reactivo de Ehrlich y en su espectro UV se observaron máximos de absorción a 225 (logε = 4.45) y 280 (logε = 3.94) que se corresponden ambos con un cromóforo indol 10-metoxi sustituido^{2,3}.

El espectro de masas (Fig. 1) registró el ión molecular a m/z 324 (89%) y picos a m/z 323 (85%) [M⁺ - 1], 199 (76%) y 198 (76%), 212 (2%) y 279 (11%) característicos de un alcaloide tipo *sarpagina*⁴. Los picos a m/z 307 (9%) [M⁺ - OH] y 293 (37%) [M⁺ - CH₂OH] sugieren además la presencia de un grupo -CH₂OH en C-16, usual en estos alcaloides⁴.

Los espectros de ¹H (Tabla 1) y ¹³C RMN mostraron señales características de un grupo etilideno a δ 1.51 (3H, d, J = 6.7 Hz), 11.3 q y δ 5.33 (1H, q), 120.6 d, un grupo metoxilo aromático a δ 3.68 (3H, s), 58.7 q, un grupo alcohol primario a δ 3.26 (2H, sa),

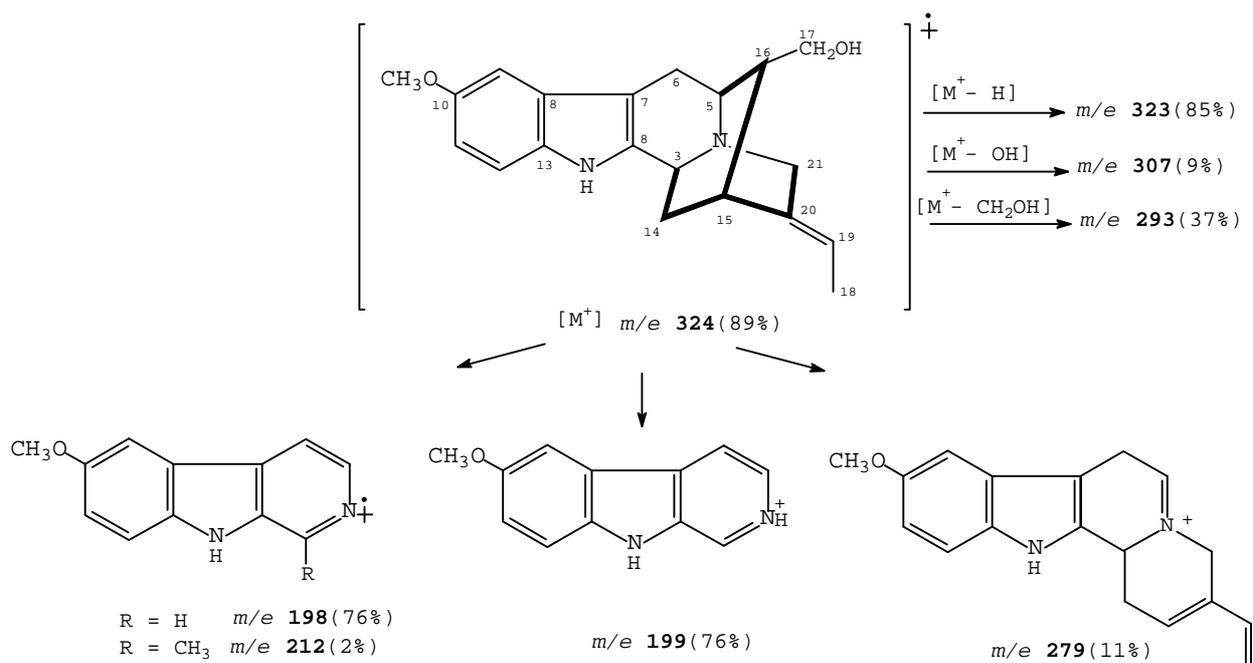


FIGURA 1

62.9 t y un sistema ABX en la zona aromática a δ 6.59 (1H, dd, $J_1 = 10.7$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz), δ 6.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz) y δ 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz) típico de un núcleo indol oxigenado en las posiciones C-10 ó C-11.

El tratamiento con anhídrido acético y piridina rindió un compuesto que exhibió el ión molecular a m/z 366 (62%), así como pérdidas significativas a m/z 307 (55%) $[M^+ - OAc]$ y 293 (13%) $[M^+ - CH_2OAc]$ en el espectro de masas. Por otro lado, en el espectro de 1H -RMN se observó la señal característica para un grupo acetato a δ 2.00 (3H, s), y un desplazamiento de ~ 0.5 ppm a campo bajo de la señal centrada a δ 3.26 (2H, sa), que nos permitió confirmar la presencia del grupo alcohólico primario en el compuesto.

La identidad de nuestro alcaloide así como la estereoquímica exo del grupo $-CH_2OH$ en la posición C-16 pudo racionalizarse a partir del análisis de los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN,⁵

así, se observa experimentalmente diferentes valores en el efecto γ en los carbonos C-6 y C-14 (~ 3 - 5 ppm) en función de la orientación del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ en C-16 en este tipo de estructuras⁶ (Fig.2). Esto queda de manifiesto en nuestro compuesto por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con otros de estructura similar, como la gardnerina y 16-epi-gardnerina (Fig.2).

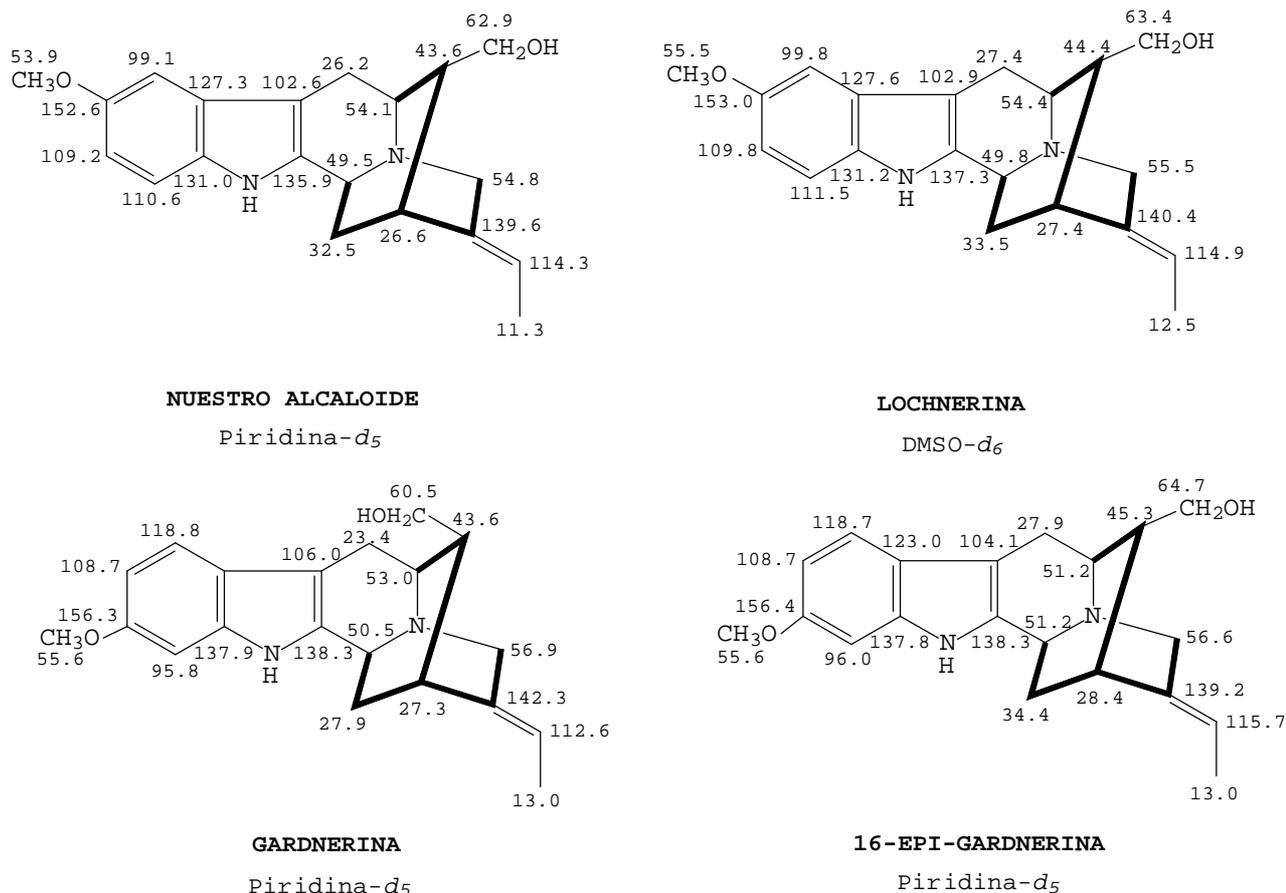


FIGURA 2

18-HIDROXILOCHNERINA.

Base aislada como resina, que mostró color rojo-violeta en la reacción cromogénica con el reactivo de Ehrlich³.

El espectro de masas dio un ión molecular intenso a m/z 340 (64%), 16 u.m.a. superior al de la lochnerina, además de fragmentos a m/z 323 (40%) [$M^+ - H_2O$], 322 (55%) [$M^+ - OH$], 309 (31%) [$M^+ - CH_2OH$] para grupos alcohólicos. Los picos a m/z 199 (100%) y 198 (90%) junto con el pico intenso a m/z 339 (59%) [$M^+ - H$], sugirieron la presencia de un esqueleto tipo *sarpagina* en el compuesto⁴.

Los espectros de 1H (Tabla 1) y ^{13}C RMN dieron señales para un metoxilo aromático a δ 3.76 (3H, s), 55.5 q y un protón vinílico a δ 5.57 (1H, t), 122.7 d. Esta última señal presentó acoplamiento escalar con otra a δ 4.40 (2H, d, $J = 7.0$ Hz) que concordaron con la presencia de un grupo etilideno hidroxilado, $C=CH(CH_2OH)$, en la molécula. La comparación de los datos de ^{13}C -RMN de nuestro alcaloide con los de la lochnerina nos permitieron fijar la posición del grupo metoxilo en el anillo aromático en C-10 y establecer una estereoquímica *exo* para el grupo $-CH_2OH$ en C-16. Finalmente, la identidad de nuestro alcaloide quedó confirmada por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los publicados para la 18-hidroxi Lochnerina⁵ (Fig. 3).

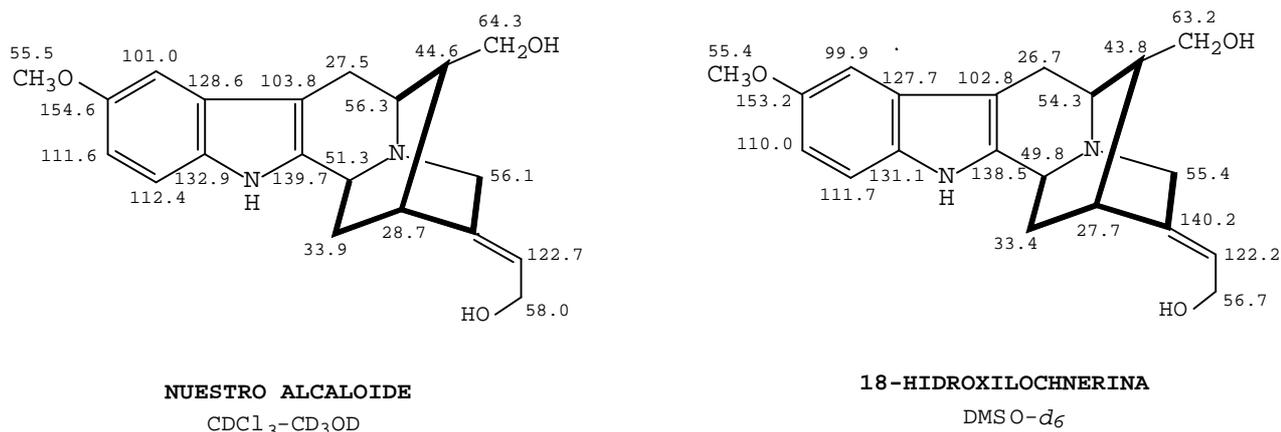


FIGURA 3

CLORURO DE LOCHNERAM.

Base soluble en agua que se aisló en forma de resina. Dio un color en CCF rojo-violeta con el reactivo de Ehrlich³.

El compuesto mostró poca volatilidad en el espectrómetro de masas, donde registró el ión molecular, de muy baja intensidad, a m/z 399 (2%), impar, y un pico base a m/z 324 [$M^+ - 15$] que concuerda con la pérdida de un grupo metilo. Estas características se ajustaron a la existencia de un nitrógeno cuaternario metilado, N^+-CH_3 , en nuestro alcaloide. El resto del espectro de masas fue muy similar al de la lochnerina, dando picos intensos a m/z 323 (97%), 199 (61%) y 198 (62%), lo que indujo a pensar que nuestro compuesto pudiera tratarse del derivado N(4)-metilado de la lochnerina.

Los espectros de 1H (Tabla 1) y ^{13}C RMN mostraron señales para un grupo etilideno a δ 1.60 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.9 q y δ 5.53 (1H q), 121.8 d; un grupo N^+-CH_3 a δ 3.02 (3H, s), 48.1 q; un metoxilo aromático a δ 3.74 (3H, s), 56.2 q; y el sistema ABX en la zona aromática característico de un oxígeno funcional en el C-10 ó C-11.

En el espectro de ^{13}C -RMN se apreció claramente el efecto que ejerce de la cuaternización del nitrógeno alicíclico en los carbonos

adyacentes, C-3 (δ 61.7), C-5 (δ 66.4 d) y C-21 (δ 65.3 t), donde se observaron desapantallamientos de ~ 12 ppm respecto de los valores encontrados para la base terciaria (Fig. 4).

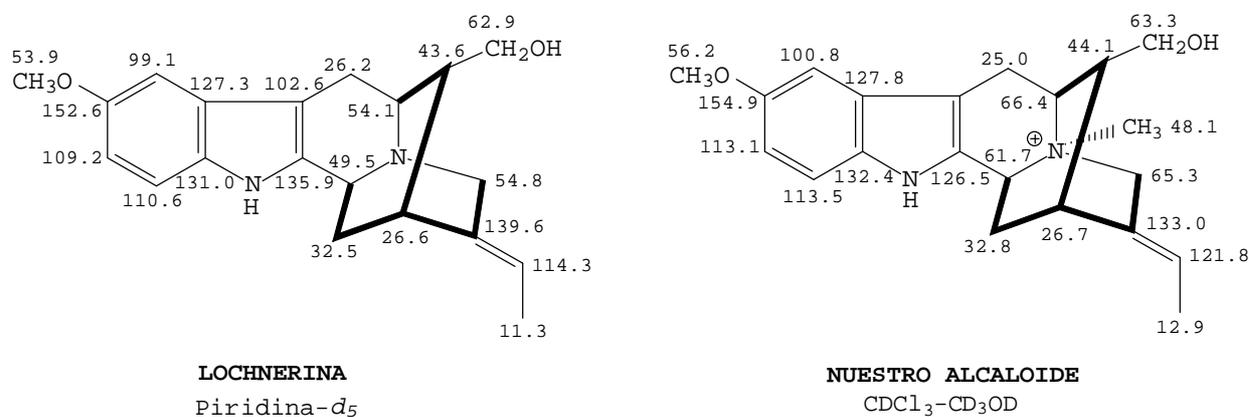


FIGURA 4

El desapantallamiento también se puso de manifiesto en el espectro de ^1H (Tabla 1), desplazando a campo bajo, ~ 1 ppm, las señales correspondientes al H-3 a δ 4.92 (1H, d, $J = 9.7$ Hz); el H-5 a δ 3.47 (1H, ta); y los H₂-21 a δ 4.13 (1H, d, $J = 15.5$ Hz) y δ 4.41 (1H, da, $J = 15.5$ Hz), descongestionando el espectro, lo que nos permitió identificar individualmente todos los protones de la molécula mediante experimentos de desacoplamiento selectivo. La estereoquímica del grupo etilideno se evidenció mediante experimentos NOE, así al irradiar la señal a δ 1.60 (3H, d), correspondiente al H-18, se observó un 10% de aumento en la integral para la señal a δ 2.92 (1H, sa) asignable a H-15, indicando una estereoquímica *E*, C-15 y C-18 *cis*, en nuestro alcaloide.

CORRELACIÓN QUÍMICA ENTRE LOCHNERAM Y LOCHNERINA

La estructura propuesta fue verificada por tratamiento de nuestro alcaloide con tiofenolato sódico a reflujo en butanona⁷, rindiendo un compuesto idéntico en sus características espectroscópicas y comportamiento en CCF al de la lochnerina. Por otro lado, el tratamiento de lochnerina con ICH_3 a reflujo en metanol rindió un compuesto cuyo espectro de $^1\text{H-RMN}$ resultó ser idéntico al de nuestro alcaloide, pero que mostró sin embargo un comportamiento diferente en CCF, atribuible al diferente contraión, cloruro y ioduro respectivamente, que acompaña a la base cuaternaria (Fig.5).

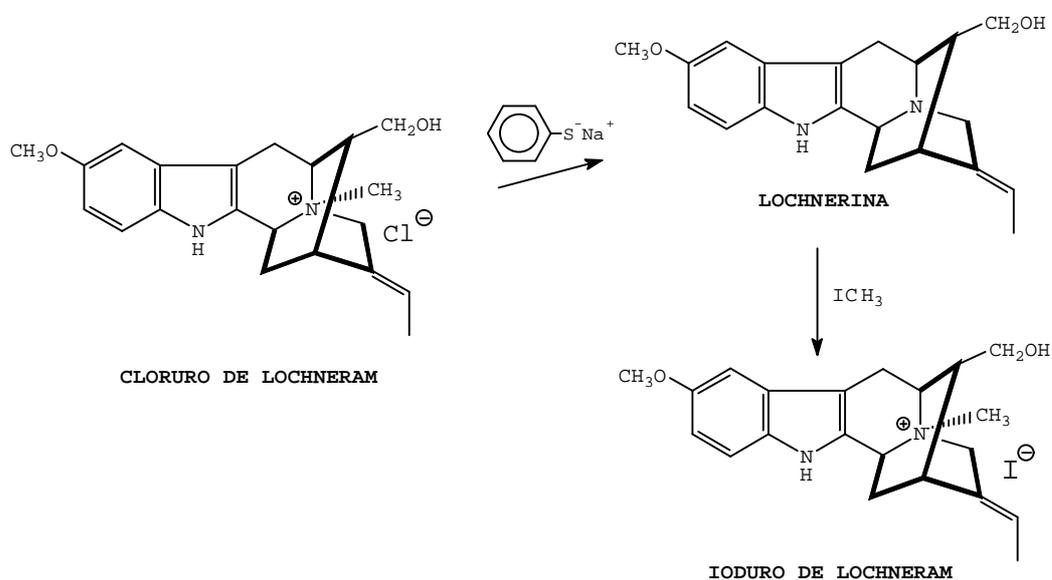


FIGURA 5

El tratamiento de nuestro alcaloide con la resina de intercambio iónico IRA-400 en forma de hidróxido seguida de neutralización con ácido iodhídrico, rindió un compuesto idéntico en todos los aspectos al ioduro de lochneram sintético. La neutralización del hidróxido cuaternario así obtenido con diferentes ácidos condujo al cambio de contraión, como evidenció el hecho de

que al neutralizar con ácido acético se obtuviera un compuesto con un espectro de $^1\text{H-RMN}$ muy similar al del cloruro y ioduro de lochneram, en el que se observó un pico adicional a δ 2.00 (s, 3H) correspondiente a la incorporación del contraión acetato (Fig. 6).

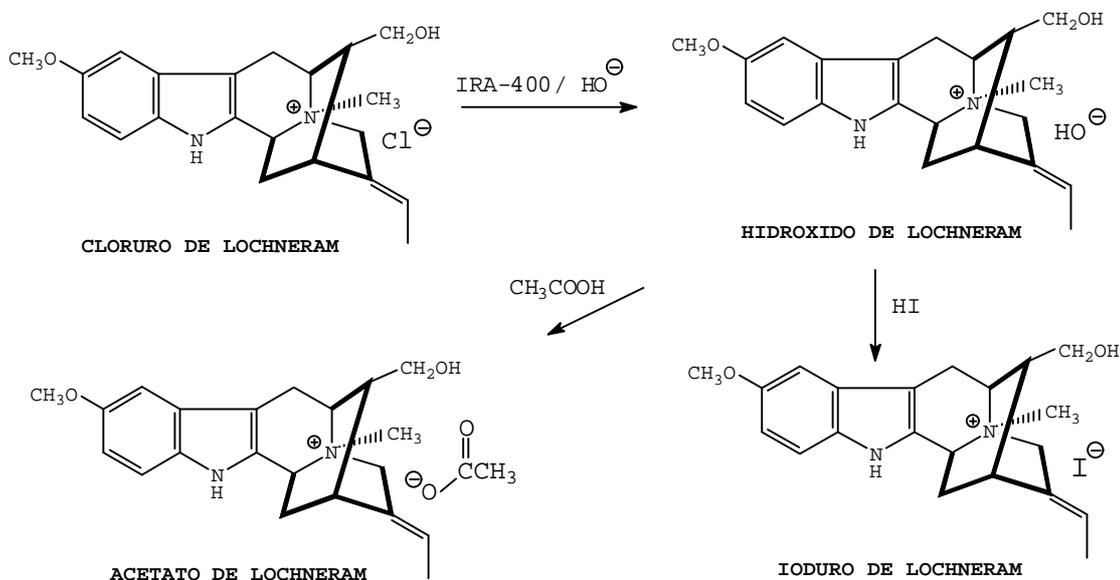


FIGURA 6

CLORURO DE SPEGATRINA.

Base soluble en agua que se aisló en forma de resina. Dio un color en CCF rojo-violeta con el reactivo de Ehrlich. Su espectro de masas, (Fig. 7), era característico de un alcaloide cuaternario tipo *sarpagina*, con un ión molecular poco intenso a m/z 325 (3%), impar, y picos a, m/z 310 (100%) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ y 309 (94%) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}]$, que indicaron la presencia de un grupo N^+-CH_3 en la molécula. Los picos a m/z 293 (11%) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{OH}]$ y 279 (47%) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CH}_2\text{OH}]$ son

característicos del grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ en C-16, y los fragmentos a m/z 185 (73%) y 184 (64%), homólogos a los picos encontrados a m/z 199 y 198 en el espectro de masas de la lochnerina (Fig. 1), sugiriendo que el anillo aromático estaba hidroxilado-sustituido.

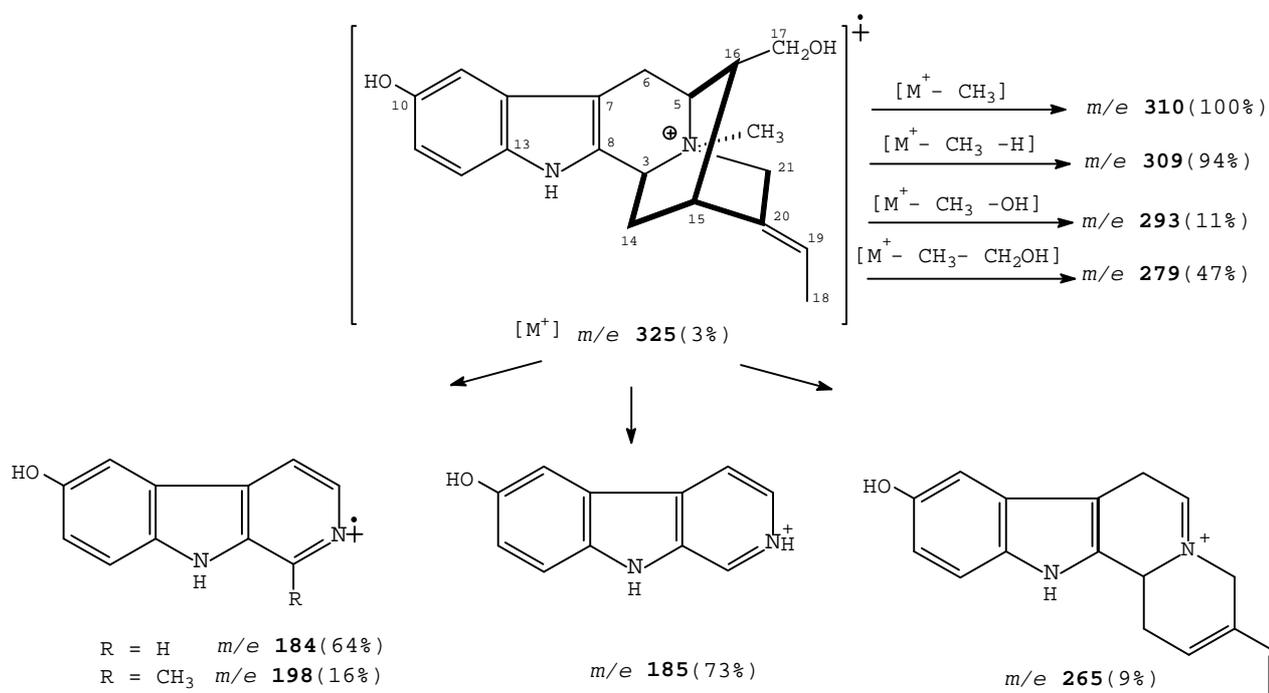


FIGURA 7

Los espectros de ^1H (Tabla 1) y ^{13}C RMN, fueron muy similares a los del cloruro de lochneram, donde se observaron señales para un grupo etilideno; δ 5.48 (1H, q), 124.7 s, y δ 1.56 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 15.8 q; para un grupo grupo N^+-CH_3 ; δ 2.98 (3H, s), 50.5 q; y el típico sistema ABX en la zona aromática que indicó una función oxigenada en C-10 ó C-11. La ausencia de la señal para un grupo metoxilo aromático en el espectro de ^1H -RMN junto con los picos a m/z 185 y 186 en el espectro de masas de nuestro alcaloide, confirmaron la presencia de un grupo fenólico en el compuesto. También se observó el desapantallamiento de las señales a δ 4.83 (1H, d, $J =$

10.3 Hz), 64.9 d, para el H-3, a δ 4.33 (1H, da, $J = 15.5$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 68.4 t, para los H₂-21 y a δ 3.41 (oculta), 69.3 s, para el H-5, como consecuencia de la cuaternización.

CORRELACIÓN QUÍMICA ENTRE EL CLORURO DE SPEGATRINA Y LOCHNERINA

Los intentos de confirmar la estructura de nuestro compuesto por O-metilación del cloruro de spegatrina con diazometano en metanol para obtener cloruro de lochneram fueron infructuosos. Por otro lado, el tratamiento de acetilochnerina con tricloruro de boro en diclorometano seguido de hidrólisis, rindió una mezcla de dos compuestos (Fig. 8).

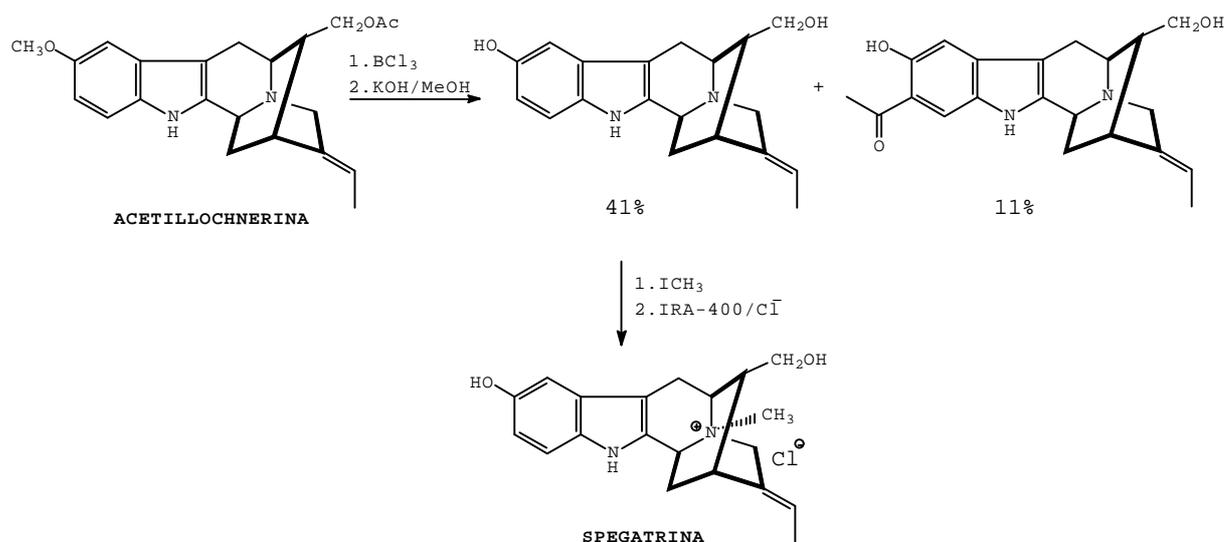


FIGURA 8

El compuesto mayoritario (41% rendimiento) registró el ión molecular en el espectro de masas a m/z 310 (100%) como pico base, y

fragmentos a m/z 309 (94%) [$M^+ - H$], 293 (7%) [$M^+ - OH$] y 279 (36%) [$M^+ - CH_2OH$] que indicaron la hidrólisis del grupo acetato. Por otra parte, los picos a m/z 185 (40%), 184 (34%) en el espectro de masas junto con la ausencia de la señal para el metoxilo aromático en el espectro de 1H -RMN indicaron la hidrólisis de éter fenólico. El tratamiento de este compuesto con yoduro de metilo en metanol rindió un producto amorfo (25% rendimiento total) que se trató con la resina de intercambio iónico IRA-400 en forma cloruro para rendir un producto idéntico en sus espectros de UV, 1H -RMN, y en su comportamiento en CCF con el de nuestro alcaloide.

El compuesto minoritario (11% rendimiento) llamó la atención por sus absorciones intensas a 254 nm, ($\log \epsilon = 3.81$) y 334 nm, ($\log \epsilon = 3.92$) en el espectro de UV, poco usuales en alcaloides indólicos naturales, que sugirieron la expansión en la conjugación del anillo aromático. Lo más significativo del espectro de 1H -RMN en este compuesto es la presencia de la señal a δ 2.54 (3H, s) y de dos señales singlete en la zona aromática a δ 7.64 (1H) y δ 6.70 (1H), en lugar del sistema ABX característico, lo que está de acuerdo con una funcionalización en C-10 y C-11. El espectro de masas (Fig. 9) dio el ión molecular a m/z 352 (100%), sin embargo, los picos más significativos son los registrados a m/z 227 (70%) y 226 (43%) que se corresponden con el desplazamiento en 42 u.m.a. de los picos que en la spigatrina aparecen a m/z 185 y 184 y que conservan la parte aromática de la molécula.

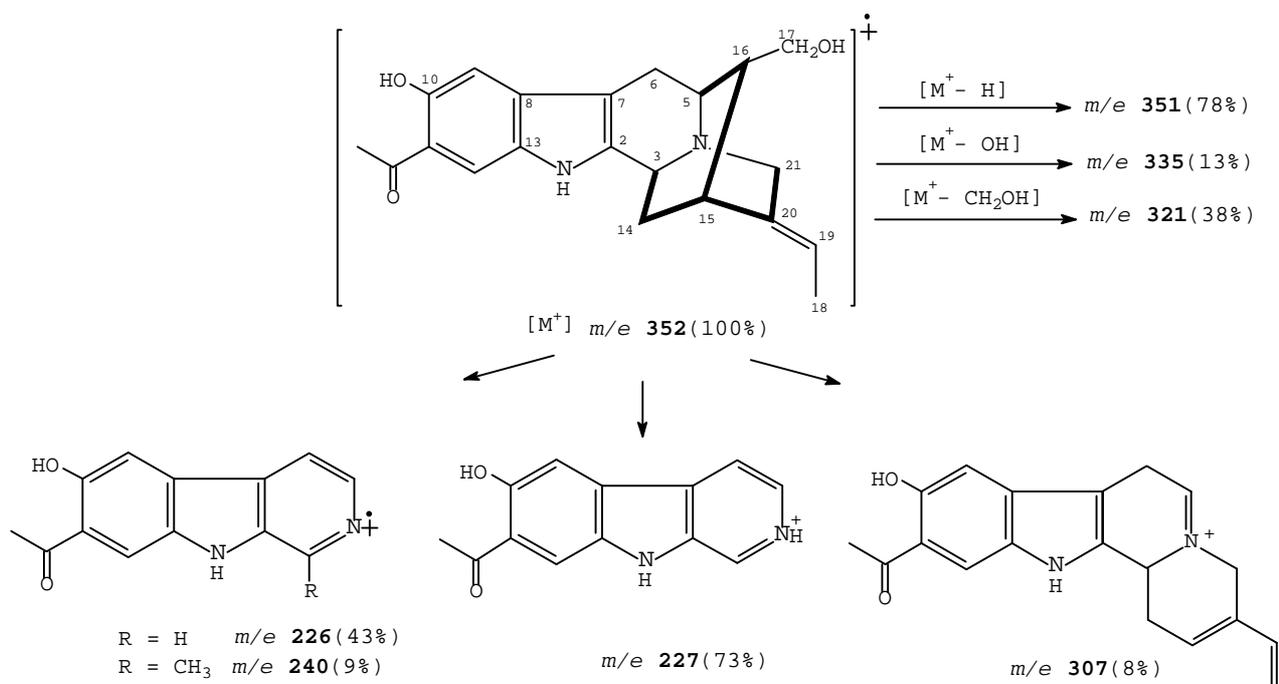


FIGURA 9

Todo esto señala a una sustitución 10-hidroxi, 11-acetil sobre el anillo bencénico lo que justificaría la señal singlete a $\delta \ 2.54$, 3H, atribuible ahora a una metilcetona aromática. La formación de este derivado supone la migración intramolecular del grupo acetilo desde el alcohol en C-17 hasta C-11. Todo parece indicar que dicho derivado se forma en la primera etapa. La hidrólisis primero del éster, por el tricloruro de boro, podría liberar un ión acilio, dándose entonces condiciones semejantes a una acilación de Friedel-Crafts (Fig. 10). La sustitución en C-11 es lógica dado el carácter activante y orientador *orto* del grupo metoxilo. El grupo carbonilo en posición *orto* facilita además la posterior hidrólisis del éter metílico⁸, según se indica en el esquema de la Fig. 10, justificando en cierto modo el mecanismo propuesto.

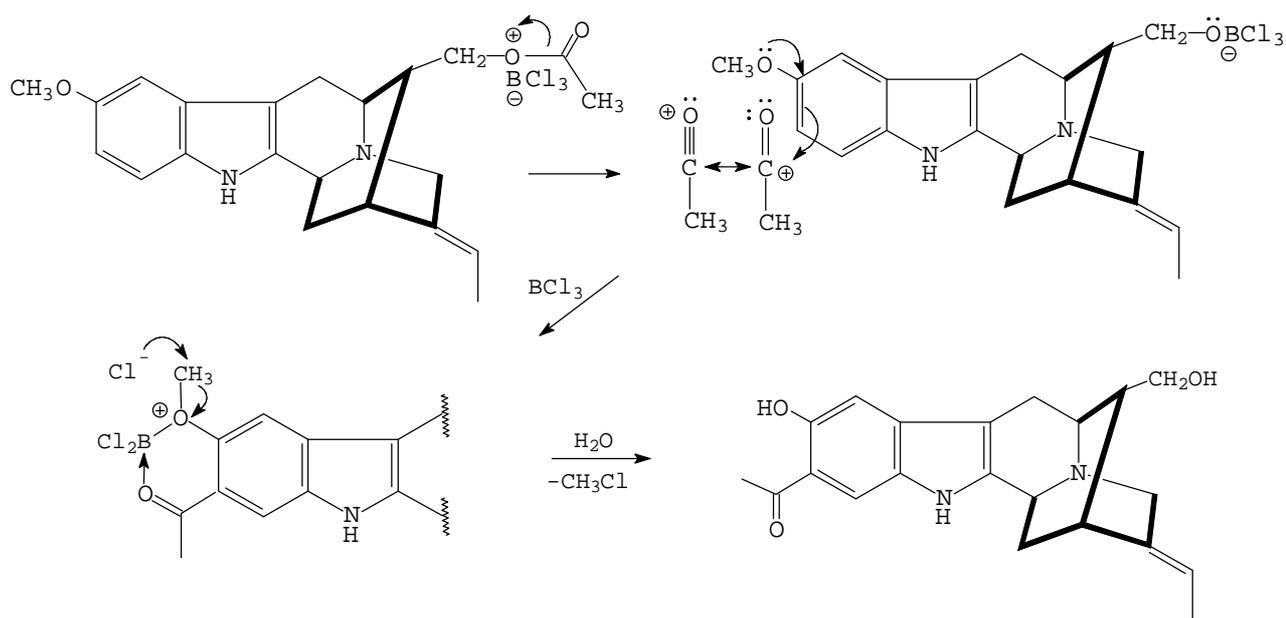


FIGURA 10

3-EPI- α -YOHIMBINA.

Compuesto aislado como una resina. Dio un color gris en CCF con el reactivo de Ehrlich, indicativo de un grupo indol sin sustituir³. El espectro IR dio bandas de absorción a 3342 cm^{-1} , y a 1719 cm^{-1} para alcohol y éster carbonilo respectivamente. En el espectro de masas (Fig. 11) se observó el ión molecular a m/z 354 (89%), registrando el pico base a m/z 353 (100%) $[\text{M}^+ - \text{H}]$, que sugirieron un esqueleto tipo *yohimbina*⁹. Otros fragmentos significativos son: m/z 336 (5%), $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 295 (12%) $[\text{M}^+ - \text{COOCH}_3]$ y los picos a m/z 197 (14%), 184 (25%), 170 (25%), 169 (46%) y 156 (24%), que retienen la parte aromática de la molécula. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN mostraron la presencia de señales en la zona aromática a δ 6.99 - 6.52 (4H, m) que indicaron un grupo indólico sin sustituir, así como para un grupo metoxicarbonilo a δ 3.81 (3H, s), 174.2 s, 51.0 q y un alcohol secundario a δ 4.03 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 15.0\text{ Hz}$ y $J_3 = 4\text{ Hz}$),

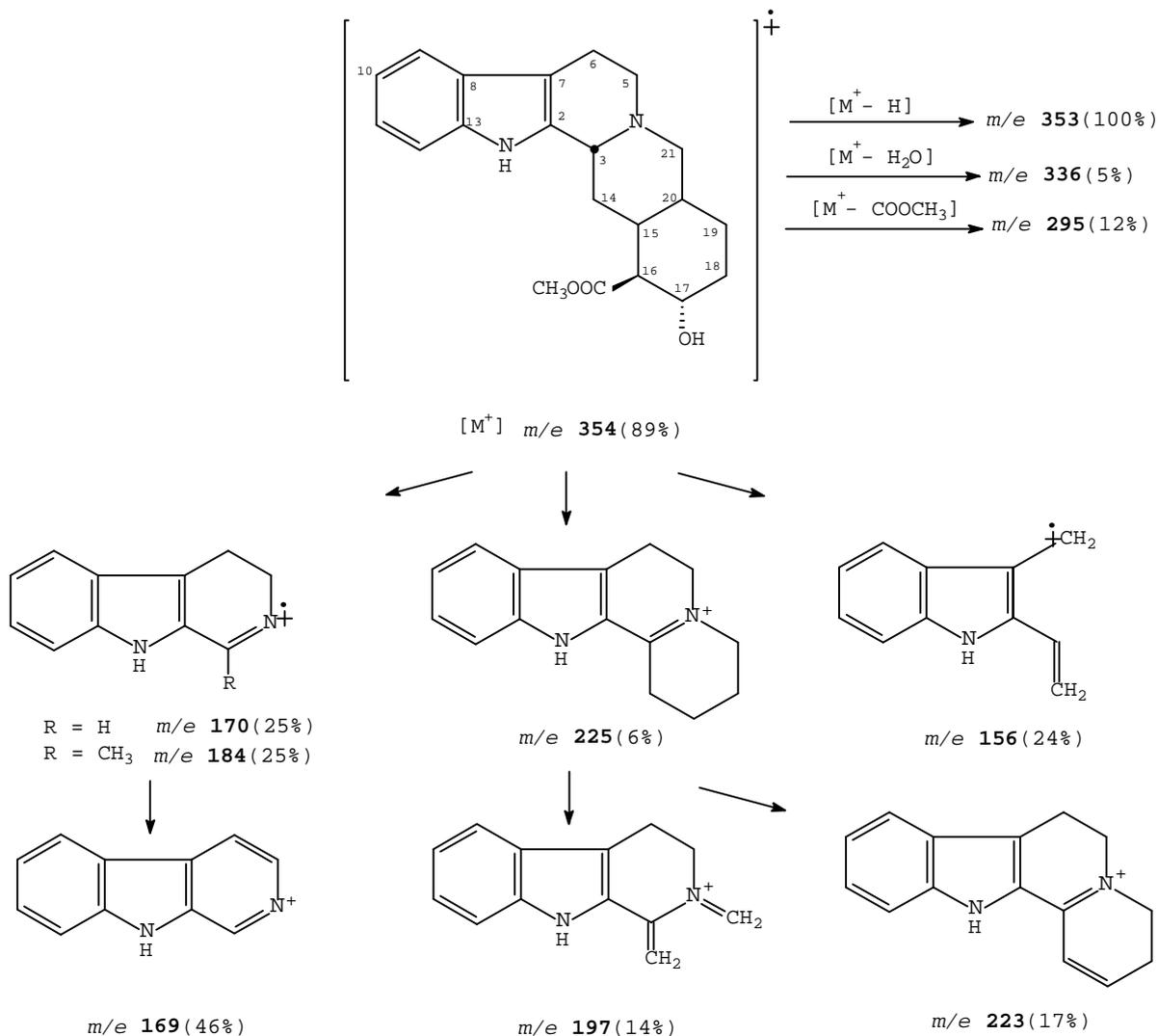


FIGURA 11

65.2 d. Esta última señal se asignó tentativamente al H-17 atendiendo a la funcionalización usual encontrada en alcaloides tipo *yohimbina*¹⁰. Sin embargo, la señal de mayor valor diagnóstico es la que apareció a δ 4.19 (1H, sa, $W_{1/2} = 6.0$ Hz) que no se desplaza al acetilar el compuesto y que se asignó al protón H-3, característico de este tipo de estructuras. En la Figura 12, se muestran las posibles configuraciones y conformaciones encontradas en las yohimbinas naturales, que pueden clasificarse en cuatro categorías, NORMAL (**N**), PSEUDO (**P**), ALO (**A**) y EPIALO (**E**). En todas ellas el

protón H-15 es α pudiendo variar la configuración de los centros quirales C-3 y C-20.

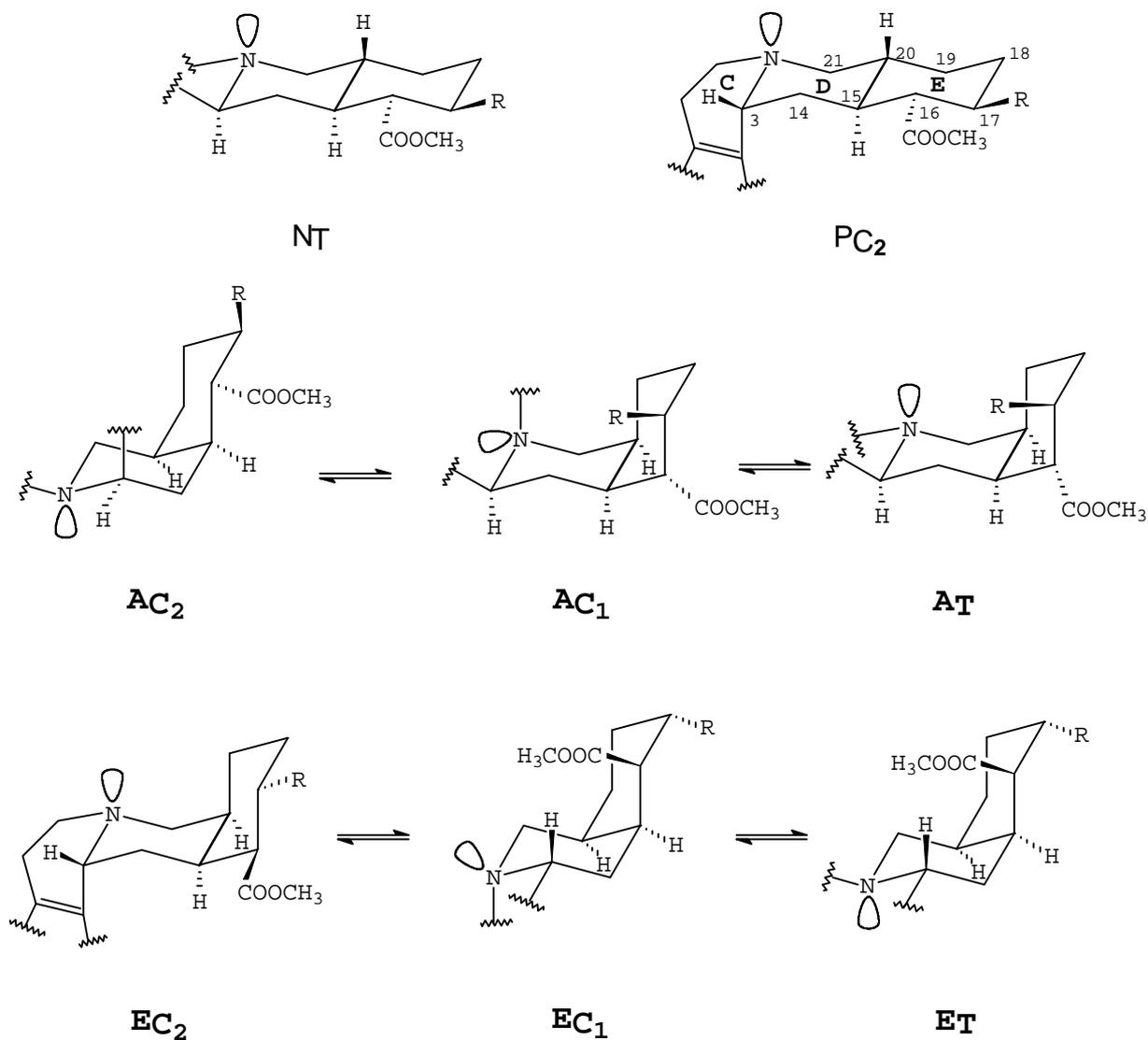
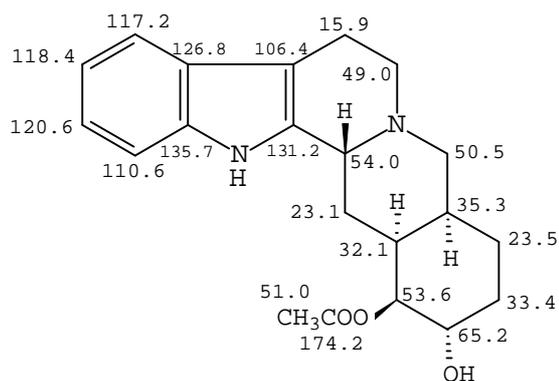


FIGURA 12

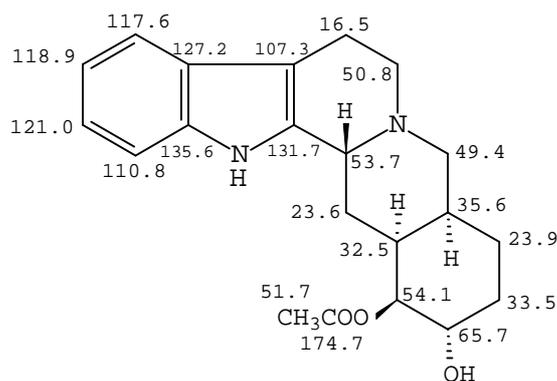
La señal correspondiente al protón H-3, puede asignarse en base a su desplazamiento químico y multiplicidad, teniendo en cuenta que, en general, los protones axiales en un anillo

ciclohexano en conformación de silla resuenan a campo más alto que los ecuatoriales. Se observa experimentalmente en este tipo de compuestos que cuando H-3 está en disposición *axial*, resuena a la derecha de los grupos metoxilo en el espectro de ^1H -RMN mientras que cuando se orienta *ecuatorialmente* lo hace a la izquierda¹¹. Según esto, se deducen como posibles las conformaciones $\mathbf{E}_{\text{C}2}$, $\mathbf{A}_{\text{C}2}$ ó $\mathbf{P}_{\text{C}2}$ (H-3 *ecuatorial*) para nuestro alcaloide (fusión *cis* de los anillos C y D). La estereoquímica de los grupos carbometoxilo y alcohol y de la fusión de los anillos D y E en nuestro alcaloide se dedujeron de la multiplicidad de las señales correspondientes a los protones H-17 y H-16¹². Al acetilar el compuesto, se observó en el espectro de ^1H -RMN un desplazamiento de ~ 1 ppm a campo bajo de la señal a δ 4.03 (1H, ddd) que confirmó la presencia de un alcohol secundario. La multiplicidad de esta señal es significativa y es característica de dos acoplamientos *trans-diaxiales* y un acoplamiento *axial-ecuatorial* en el anillo ciclohexano (E) en conformación de silla. Esta señal mostró acoplamiento escalar con otra a δ 2.65 (1H, dd, $J_1 = 11.0$ Hz y $J_2 = 4.1$ Hz) asignable al H-16 cuya multiplicidad es característica de un acoplamiento *trans-axial* (con H-17) y otro *axial-ecuatorial* (con H-15 α). Todas estas observaciones sólo son compatibles con una disposición H-3 β *ecuatorial*, H-17 β *axial* y H-16 α *axial* sobre la conformación $\mathbf{E}_{\text{C}2}$ (Fig. 12)¹². La identidad de nuestro alcaloide fué confirmada por comparación de los datos de ^{13}C -RMN con los publicados para la 3- α -epi-yohimbina¹³.



NUESTRO ALCALOIDE

CDCl₃-CD₃OD



3-EPI- α -YOHIMBINA

CDCl₃

FIGURA 13

18-HIDROXI-EPIALOYOHIMBINA.

Compuesto aislado como una resina que dió color gris en CCF con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 370 (86%), 16 u.m.a. más que para la 3-epi- α -yohimbina. El pico base a m/z 369 (100%) [M⁺ - 1] sugirió de nuevo un esqueleto tipo *yohimbina*⁹. También se observaron pérdidas para un grupo metoxicarbonilo a m/z 311 (7%), un grupo alcohol a m/z 352 (20%) [M⁺ - OH] y 353 (13%) [M⁺ - H₂O], y los fragmentos significativos a m/z 225 (24%), 223 (27%), 197 (9%), 184 (20%), 170 (13%), 169 (22%) y 156 (10%) idénticos a los encontrados para la 3-epi- α -yohimbina (Fig. 11). Los espectros de ¹H y ¹³C RMN dieron señales para un grupo metoxicarbonilo; δ 3.46 (3H, s), 51.8 q, 173.6 s; dos alcoholes secundarios; δ 3.92 (1H, ma, W_{1/2} = 20.0 Hz), 73.9 d, y δ 4.46 (1H, t, J₁ = J₂ = 9.0 Hz), 70.6 d; y las señales significativas a δ 4.66 (1H, sa, W_{1/2} = 9.0 Hz) (no se desplaza al acetilar el compuesto) y a δ

2.94 (1H, dd, $J_1 = 11.0$ Hz y $J_2 = 4.5$ Hz), asignables al H-3 y H-16 α respectivamente, que sugirieron una conformación E_{C2} para nuestro compuesto. El tratamiento con anhídrido acético y piridina rindió un compuesto cristalino, p.f. 236-238° C, en cuyo espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observaron señales a δ 2.00 (3H, s) y 2.02 (3H, s) y el despantallamiento de las señales a δ 3.92 y δ 4.46 hasta δ 4.83 y δ 5.54 respectivamente, de acuerdo con la presencia de dos alcoholes secundarios en la molécula. La esteereoquímica y posición de los grupos alcohólicos pudo deducirse por comparación con el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la 3-epi- α -yohimbina. La señal a δ 4.46 (1H, t) atribuible al H-17, mostró acoplamiento escalares en experimentos de doble resonancia con las señales a δ 2.94 (1H, dd) y δ 3.92 (1H, ma), lo que situó el grupo alcohólico restante en C-18, por otro lado su multiplicidad es característica de dos acoplamiento *trans-axiales* en un anillo ciclohexano (*E*) en conformación de silla. Todo esto concuerda con orientaciones H-17 β axial y H-18 α axial sobre la conformación E_{C2} (Fig. 14).

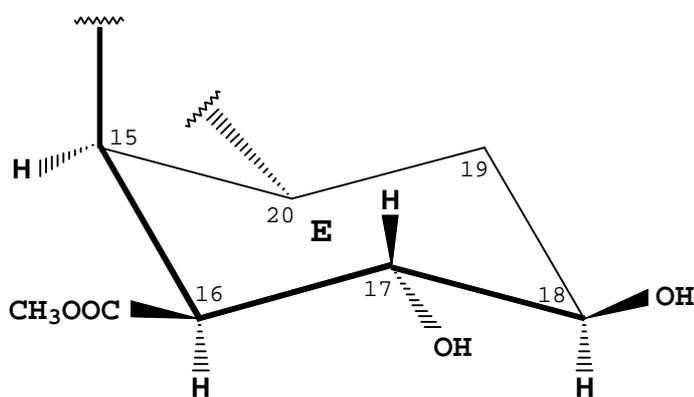


FIGURA 14

PERAKINA.

Alcaloide aislado como una resina. No dió reacción cromogénica con el reactivo de Ehrlich sugiriendo la presencia de un grupo cromóforo indolenina³. El espectro de masas (Fig. 15), registró el ión molecular a m/z 350 (58%) y pérdidas características para un grupo acetato a m/z 307 (13%) [M⁺ - Ac] y 291 (13%) [M⁺ - OAc] y un grupo aldehido a m/z 321 (15%) [M⁺ - COH]. Los picos a m/z 168 (100%) y m/z 169 (53%) evidenciaron de nuevo un cromóforo tipo indolenina¹⁴.

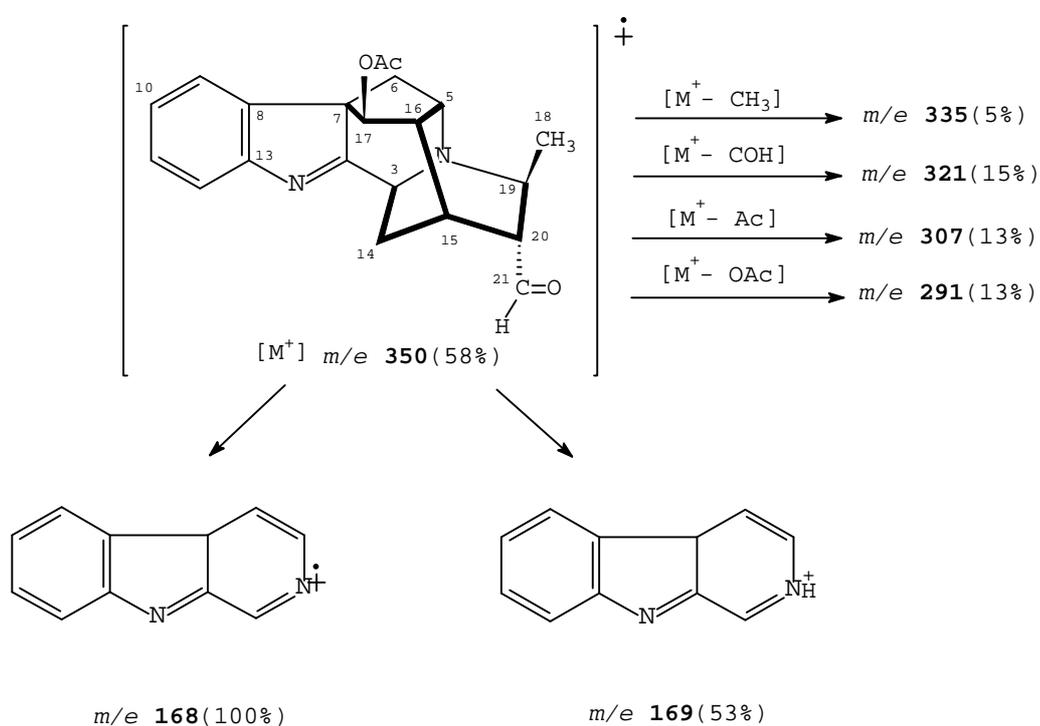


FIGURA 15

Los espectros de ¹H (Tabla 1) y ¹³C RMN, dieron señales para un grupo metilo; δ 1.28 (3H, d, J = 6.6 Hz) y 18.9 q; un grupo acetato; δ 2.17 (3H, s) ,21.0 q, 170.0 s y δ 4.94 (1H, d, J = 1.0 Hz), 77.9 d;

un grupo aldehído; δ 9.15 (1H, s) y 201.0 s; y señales en la zona aromática entre δ 7.63 - 7.22 que integran para cuatro protones indicativas de un anillo bencénico sin sustituir. Los picos a δ 182.7 s y δ 64.8 s en el espectro de ^{13}C -RMN son significativos y confirmaron la presencia del grupo cromóforo indolenina en nuestro compuesto. Las señales a δ 3.33 (1H, m), 49.9 d son atribuibles al H-19 y C-19 respectivamente, la primera se colapsó en un cuartete característico de un protón geminal a un grupo metilo cuando se irradió la señal a δ 2.15 (3H, d, $J = 7.5$ Hz) atribuible al H-20. Los desplazamientos químicos sugieren además que el grupo metilo debe estar situado sobre un carbono adyacente al átomo de nitrógeno, posición poco usual según las rutas biogénicas generales en estos alcaloides, sin embargo, esta variante puede justificarse por sencillas transformaciones químicas a partir del alcaloide vomilenina¹⁵(Fig. 16).

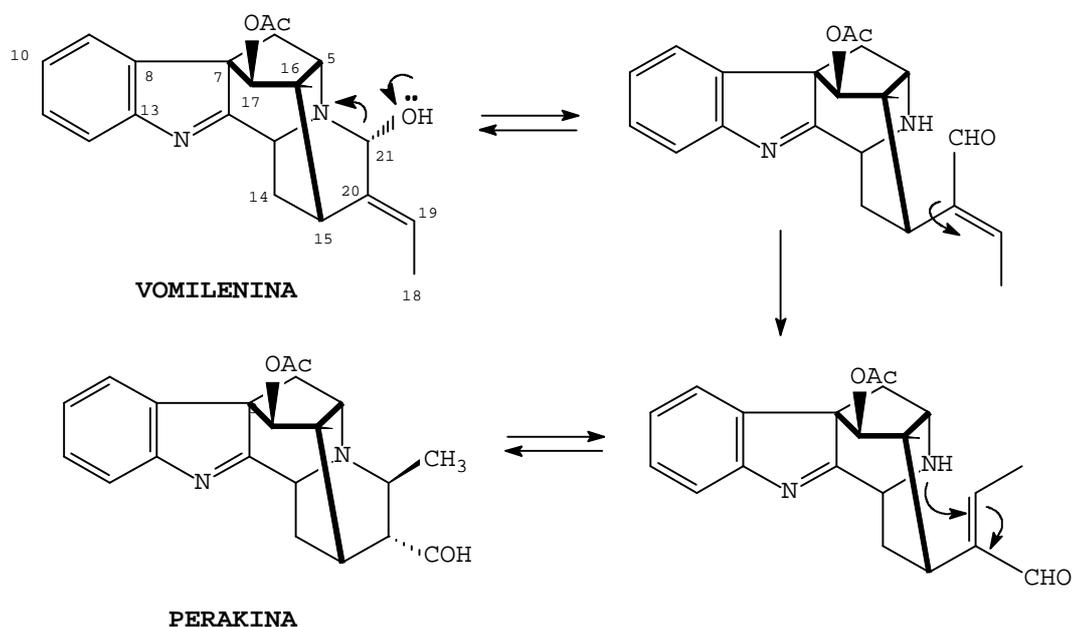


FIGURA 16

La estereoquímica β para el grupo acetato en C-17 pudo deducirse a partir de la constante de acoplamiento del protón geminal correspondiente, a δ 4.94 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), apareciendo esta señal como doblete, $J \sim 8.7$ Hz en los correspondientes epímeros¹⁶. La orientación de los grupos metilo y aldehido fueron establecidas mediante experimentos NOE (Fig. 17). La irradiación de la señal a δ 1.28 (3H, d) para el grupo metilo, aumentó la integral de las señales a δ 3.33 (1H, m) para el H-19, a δ 2.15 (3H, d) para el H-20 y a δ 3.63 (1H, t, $J = 6.3$ Hz) asignable al protón H-5, lo que concuerda con una estereoquímica β para el metilo y α para el aldehido.

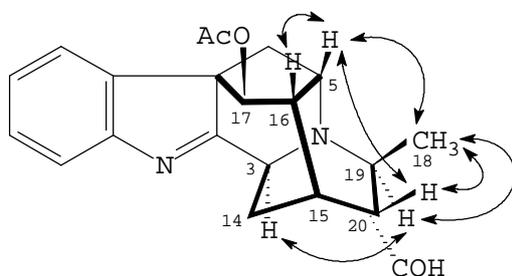
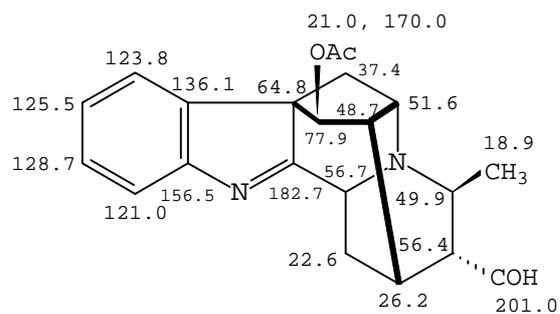


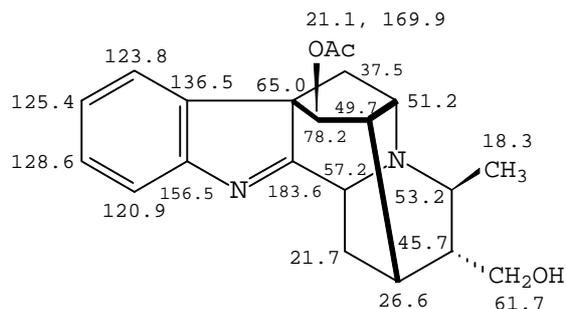
FIGURA 17. EFECTOS NOE OBSERVADOS EN NUESTRO ALCALOIDE

La identidad de nuestro alcaloide, se confirmó finalmente por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los de compuestos similares tales como la raucaffrinolina¹⁵(Fig. 18).



PERAKINA

CDCl₃



RAUCAFFRINOLINA

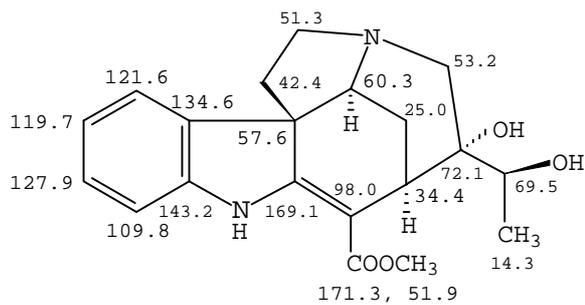
CDCl₃

FIGURA 18

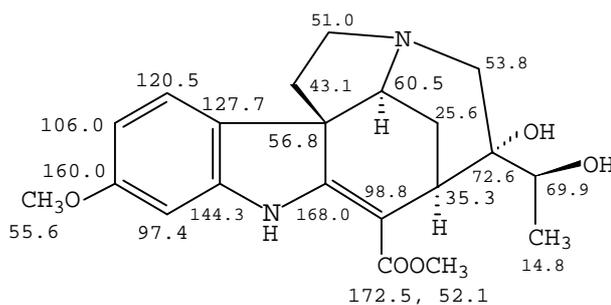
COMPACTINERVINA.

Compuesto amorfo. La reacción cromogénica con el reactivo de Ehrlich dió un color azul intenso característico del cromóforo β-ester-anilinioacrílico, sugiriendo una estructura tipo *estrichnina* (subtipo *akuammicina*) para nuestro compuesto³. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 356 (10%) dando un patrón de fragmentación difícil de racionalizar característico en este tipo de estructuras¹⁷. Los espectros de ¹H y ¹³C RMN dieron señales para un grupo metilo a δ 1.33 (3H, d, J = 6.5 Hz) y 14.3 q, mostrando la primera acoplamiento escalar con el protón geminal de un alcohol secundario a δ 3.70 (1H, q)(69.5 d), así como señales para un grupo metoxicarbonilo a δ 3.64 (3H, s) y 51.9 q, 170.1 s; y un grupo de señales en la zona aromática entre δ 6.95 - 7.35 que integraron para cuatro protones, indicativas de un anillo bencénico sin sustituir. Los picos a δ 169.1 s, 56.7 s y 98.0 s, asignables a los carbonos C-2, C-7 y C-16 respectivamente, confirmaron la presencia del grupo cromóforo β-anilinioacrílico en el compuesto, y la señal a δ 72.1 s, denotó la presencia de un alcohol terciario en la molécula. La señal a δ 4.16 (1H, sa, W_½ = 6.5 Hz) y el sistema AB a δ 3.13 (1H, d,

$J = 12.1$ Hz) y δ 2.27 (1H, d, $J = 12.1$ Hz) se asignaron a los protones H-3 y H₂-21 respectivamente y son característicos de una estructura tipo *akuammicina*. La identidad de nuestro alcaloide se confirmó por comparación de sus datos de ¹³C-RMN con los de la 11-metoxicompactinervina¹⁸ (Fig. 19).



NUESTRO ALCALOIDE
CDCl₃-CD₃OD



11-METOXICOMPACTINERVINA
CDCl₃

FIGURA 19

**CONSIDERACIONES BIOGENÉTICAS EN LOS ALCALOIDES
DE LA RAUWOLFIA SPRUCEI.**

Las estructuras básicas de los alcaloides aislados en la planta pertenecen a los subtipos *sarpagina*, *yohimbina*, *ajmalina* y *akuammicina* (Fig. 20), distribuidos normalmente entre las especies

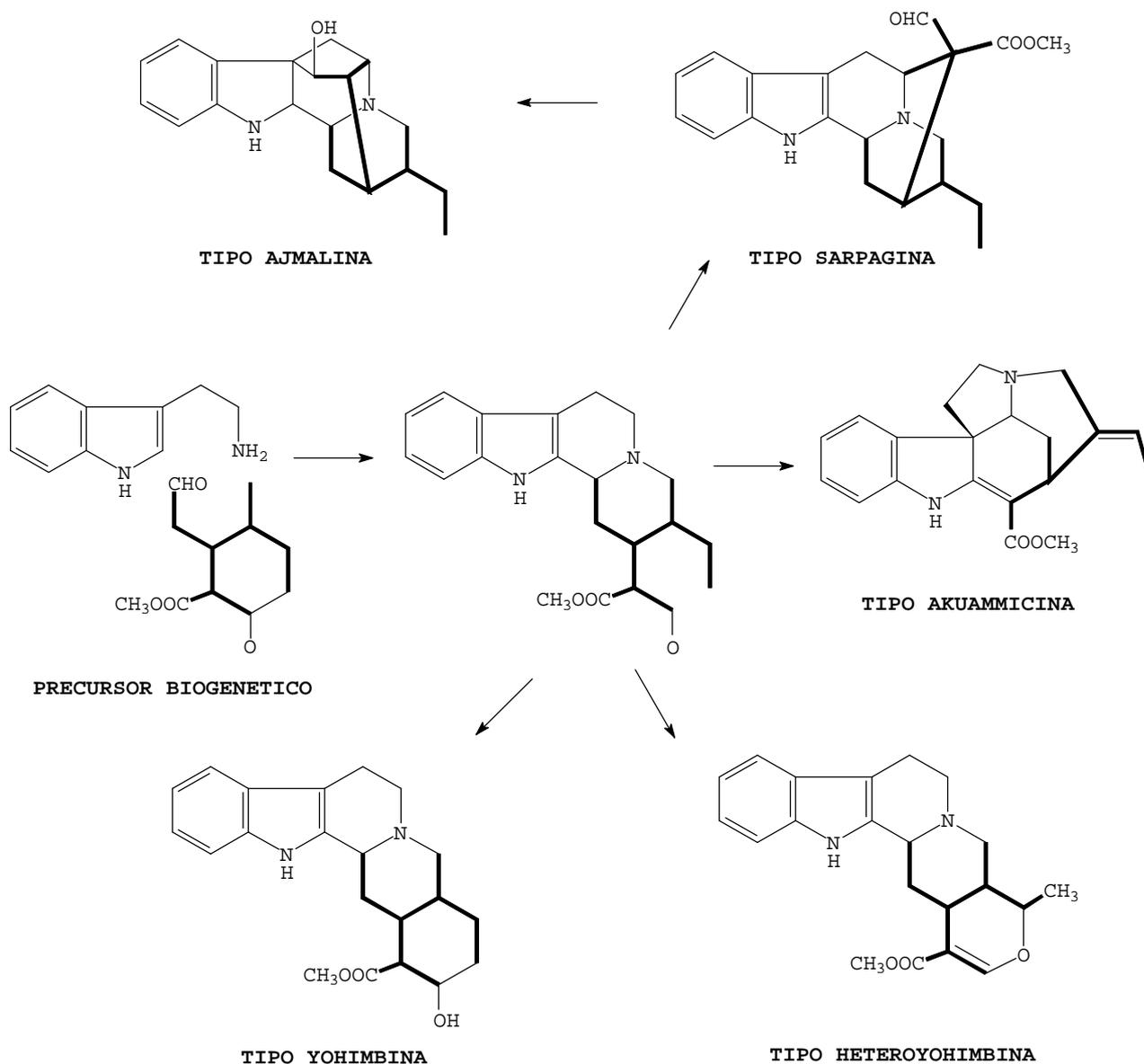


FIGURA 20. CORRELACION ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE ALCALOIDES DE RAUWOLFIA.

del género *Rauwolfia*, sin embargo, aunque previamente han sido detectados en esta especie alcaloides del tipo heteroyohimbina tales como la reserpilina e iso-reserpilina, nosotros no hemos encontrado alcaloides con ese tipo de estructura modelo.

El precursor de los alcaloides tipo *sarpagina* en la planta parece ser la sarpagina, no detectada, aunque si su producto de N(4)-metilación, spagatrina. La O-metilación en el C-10 conduciría a la lochnerina, constituyente mayoritario, que a su vez por hidroxilación en C-18 rendiría la 18-hidroxi-lochnerina y por metilación en el nitrógeno alicíclico, lochneram (Fig. 21).

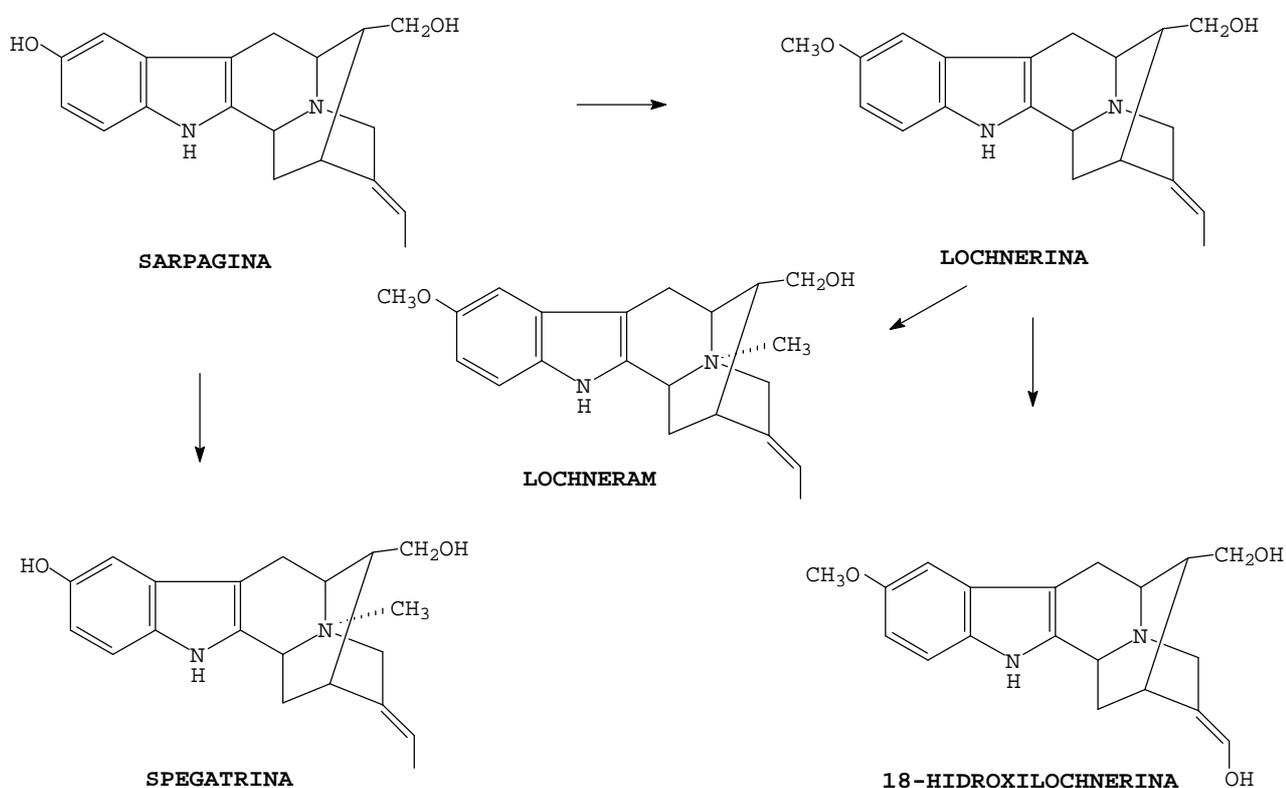


FIGURA 21

Los alcaloides tipo *ajmalina* derivan biogénicamente de los alcaloides tipo *sarpagina*. Compuestos como la perakina parecen constituir el eslabón intermedio entre ambos tipos de estructura, de este modo, la normacusina B (demetoxilochnerina) podría ser el precursor de la perakina, así, por oxidación en C-17 y epimerización en C-16 rendiría la 16-epi-vellosimina y esta, por ciclación C-7/C-17, la dihidronortetraphillicina. La oxidación en el C-21 y esterificación daría la vomilenina, precursor directo de la perakina según se indica en el siguiente esquema (Fig. 22).

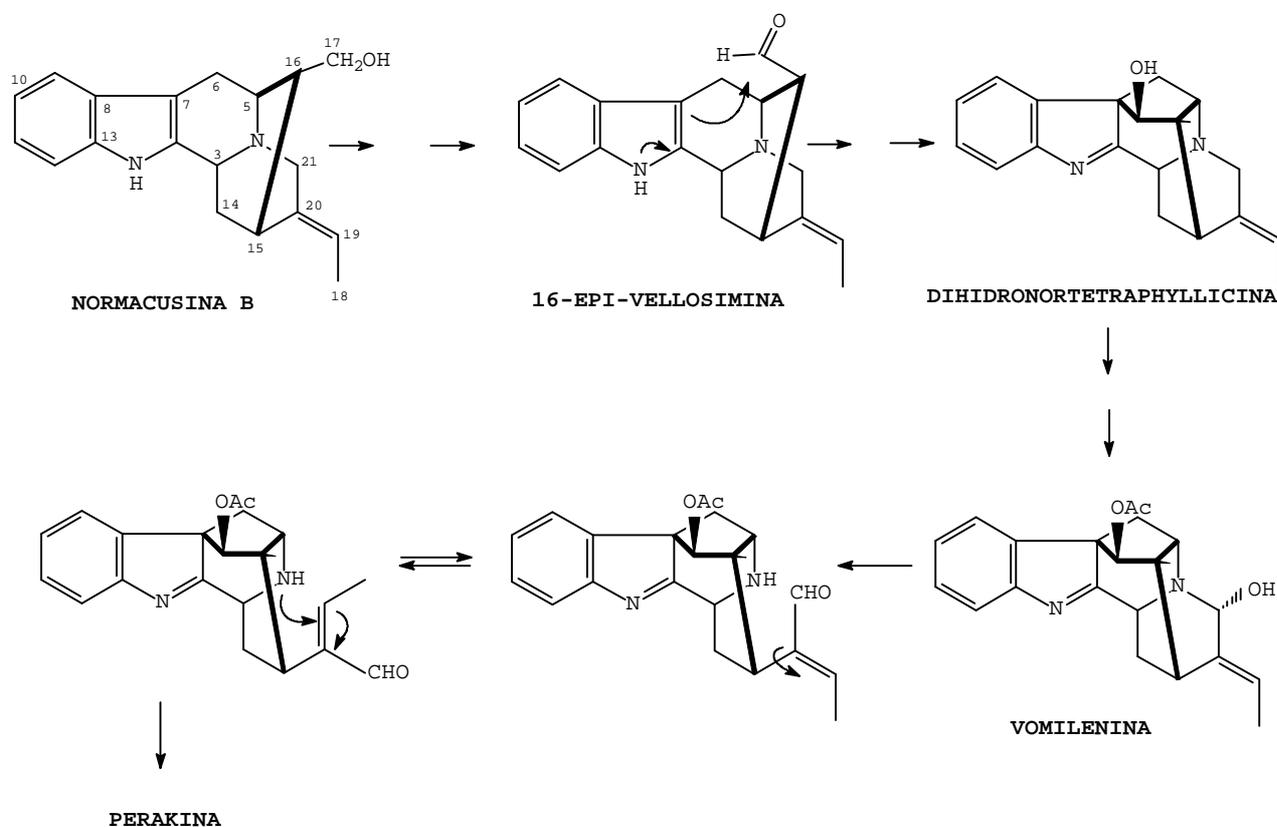


FIGURA 22

A pesar de que los habitantes de la amazonía utilizan esta especie para la obtención de reserpina, utilizada como tranquilizante y en trastornos del sistema nervioso central, nosotros no hemos detectado su presencia en la planta, aunque si la de su probable precursor, la 18-hidroxiiepialoyohimbina, que por metoxilación en C-11, O-metilación en el C-17 y esterificación en el C-18 con ácido 3,4,5 trimetoxi benzoico rendiría reserpina. La 3-epi- α -yohimbina podría ser el precursor biogénico de ambos alcaloides por hidroxilación estereoespecífica en C-18 para rendir la 18-hidroxiiepialoyohimbina (Fig. 23).

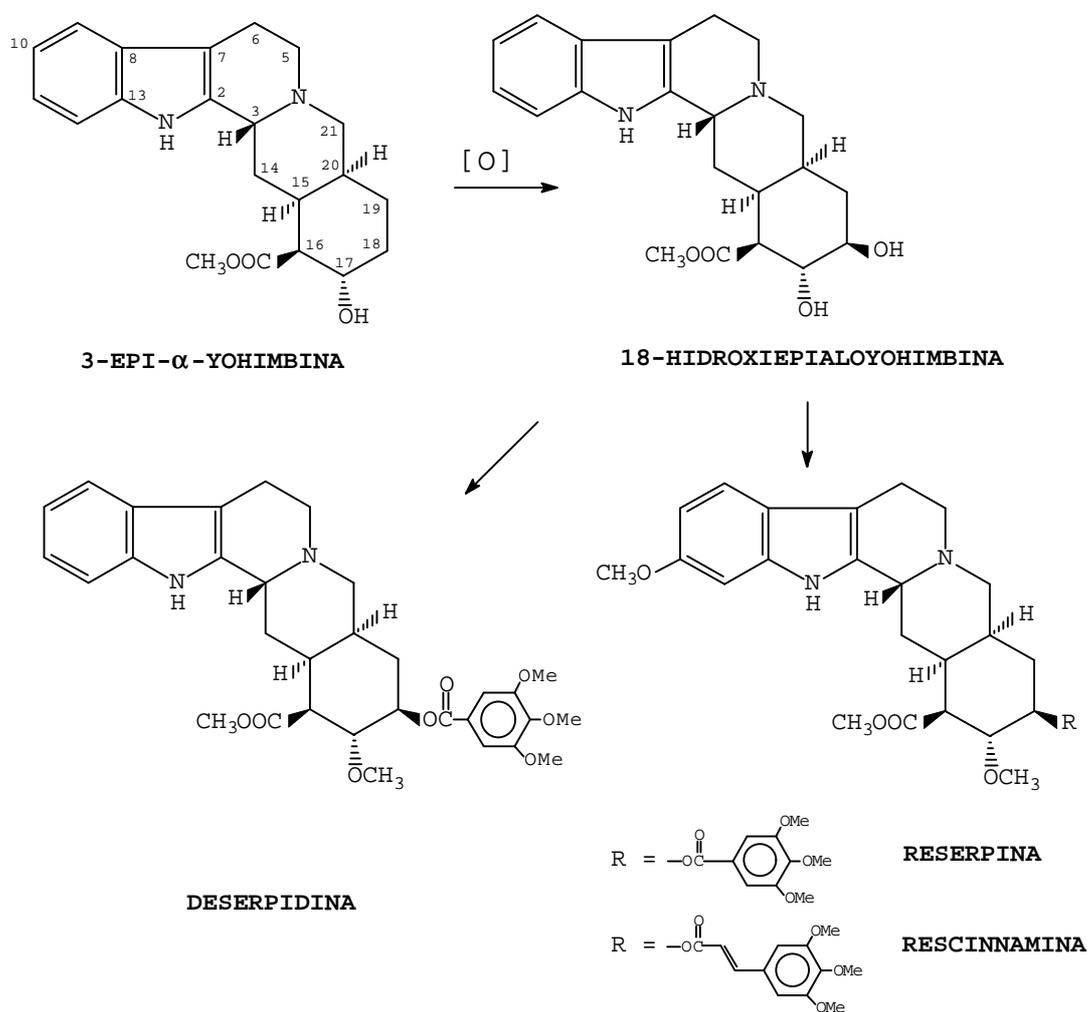


FIGURA 23

La detección previa de los alcaloides deserpidina y rescinamina en esta especie parece sugerir la secuencia biogenética que se indica en la Fig. 23. en la que la 18-hidroxiiepialoyohimbina se sitúa como precursor directo de la reserpina, deserpidina y rescinamina.

TABLA 1. ¹H-RMN PARA LA LOCHNERINA(1), 18-HIDROXILOCHNERINA(2), IODURO DE LOCHNERAM(3) SPEGATRINA(4) Y PERAKINA(5).

H	1 ^a	2 ^b	3 ^b	4 ^b	5 ^c
3	4.02 d(7.9)	4.11 d(9.0)	5.14 d(10.0)	4.83 d(10.3)	4.18 d(8.9)
5	2.63 ta(6.5)	2.65 t	3.50 ta	3.40 oculta	3.63 t(6.3)
6 α	2.53 d(14.8)	2.59 d(15.4)	2.94 d(17.0)	2.88 d(17.0)	1.61 oculta
6 β	2.88 dd(15.3, 5.1)	2.98 dd(16.0, 5.4)	3.20 dd(17.0, 4.7)	3.10 dd(17.3, 4.8)	2.82 q
9	6.78 d(2.4)	6.85 d(2.3)	6.79 d(2.2)	6.74 d(2.2)	7.61 d(7.7)
10					7.22-7.46 m
11	6.59 dd(10.7, 2.4)	6.60 dd(8.7, 2.5)	6.73 dd(8.8, 2.4)	6.64 dd(8.7, 2.3)	7.22-7.46 m
12	7.05 d(8.7)	7.13 d(8.7)	7.17 d(8.8)	7.10 d(8.7)	7.47 d(8.0)
14 α	1.96 dd(12.3, 8.0)	2.07 t	2.43 t(12.3)	2.40 t(11.0)	1.61-1.62 oculta
14 β	1.64 dt(12.4, 2.7)	1.70 dm	1.95 dda(13.7, 3.7)	2.07 oculta	1.61-1.62 oculta
15	2.73 sa($W_{1/2} = 7.0$)	2.86 sa($W_{1/2} = 7.0$)	2.82 sa($W_{1/2} = 6.6$)	2.92 sa($W_{1/2} = 6.0$)	2.88 t(5.9)
16	1.70 q	1.85 qa	2.08 q	2.07 oculta	2.47 t(5.9)
17	3.33 m	3.35-3.55 m	3.42 d(7.4)	3.41 d(7.3)	4.94 d(1.0)
18	1.51 d(6.7)	4.04 d(7.0)	1.53 d(6.7)	1.56 d(6.7)	1.28 d(6.63)
19	5.33 q	5.57 t(6.9)	5.47 q	5.48 q	3.33 m
20					2.15 d(7.5)
21	3.33 m	3.35-3.55 m	4.10, 4.49 d AB(15.5)	4.07, 4.33 d AB(15.5)	9.15 s
Ar-OCH ₃	3.68 s	3.76 s	3.70 s		
N ⁺ -CH ₃		3.04 s	2.98 s		
OAc					2.17 s

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis están dadas en Hz. Asignaciones respaldadas por experimentos de desacoplamiento selectivo.

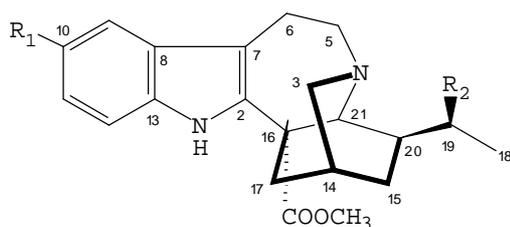
^aCD₃OD, 200 MHz; ^bCD₃OD:Cl₃CD, 200 MHz; ^cCl₃CD, 200 MHz.

ALCALOIDES DE LA *STEMMADENIA OBOVATA*

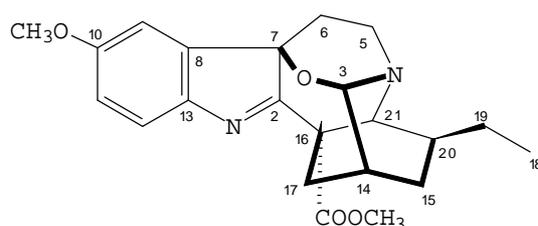
De la corteza de la *Stemmadenia obovata* se aislaron, siguiendo el procedimiento que se describe en la parte experimental, los alcaloides, voacangina (alcaloide mayoritario de la planta), voacangina hidroxindolenina, coronaridina, coronaridina hidroxindolenina, 19S-heyneanina, 19S-heyneanina hidroxindolenina, 19S-voacristina, 19S-voacristina hidroxindolenina, ajmalicina, ajmalicinina y su epímero 17-epi-ajmalicinina y un nuevo alcaloide tipo *iboga*-indolenina al que denominamos, obovamina. La parte soluble en agua rindió un nuevo alcaloide cuaternario, la N(1)-metil-11-hidroxiacusina A.

De las hojas de la planta se aislaron, además, los alcaloides, *bis* [11-hidroxicoronaridin]-12-ilo, 11-hidroxicoronaridina, 19S-voacristina y un nuevo alcaloide bisindólico, al que se denominó, obovatina.

El estudio de esta especie data del año 1962 en la que Collera y colaboradores aislaron la voacangina de la corteza, la stemmadenina de los frutos y los alcaloides coronaridina y tabersonina de las semillas¹⁹.

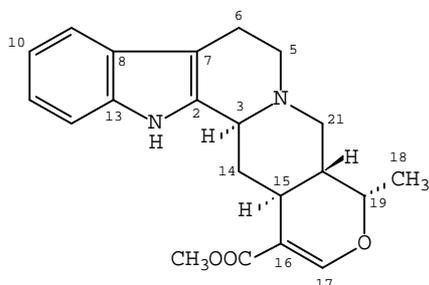
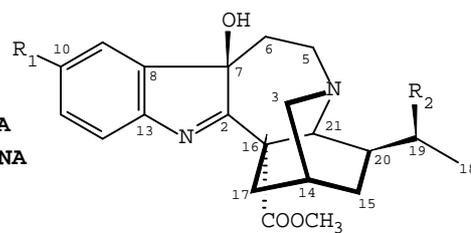


- $R_1 = H ; R_2 = H$; **CORONARIDINA**
 $R_1 = OCH_3 ; R_2 = H$; **VOACANGINA**
 $R_1 = H ; R_2 = OH$; **19S-HEYNEANINA**
 $R_1 = OCH_3 ; R_2 = OH$; **19S-VOACRISTINA**



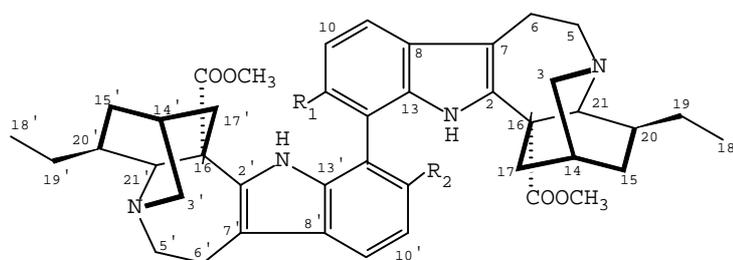
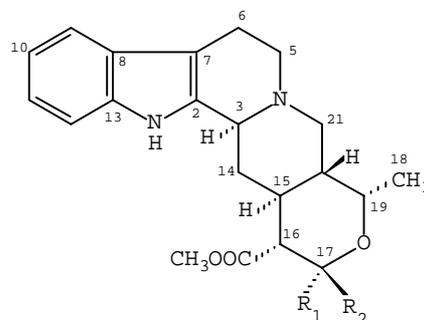
OBOVAMINA

$R_1 = H ; R_2 = H ;$ **CORONARIDINA HIDROXINDOLENINA**
 $R_1 = OCH_3 ; R_2 = H ;$ **VOACANGINA HIDROXINDOLENINA**
 $R_1 = H ; R_2 = OH ;$ **19S HEYNEANINA HIDROXINDOLENINA**
 $R_1 = OCH_3 ; R_2 = OH ;$ **19S VOACRISTINA HIDROXINDOLENINA**

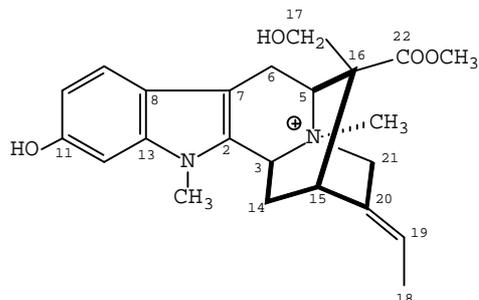


AJMALICINA

$R_1 = H ; R_2 = OH ;$ **AJMALICINA**
 $R_1 = OH ; R_2 = H ;$ **17-EPI-AJMALICININA**



$R_1 = R_2 = OH ;$ **BIS[11-HIDROXICORONARIDIL]-12-ILO**
 $R_1 = OH ; R_2 = OCH_3 ;$ **OBOVATINA**



N¹-METIL-11-HIDROXIMACUSINA A

VOACANGINA.

Base aislada como resina, $[\alpha]_D = -39^\circ$ ($c = 0.61, CHCl_3$). Dio color violeta con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de masas (Fig. 24) registró el ión molecular como pico base a m/z 368 (100%) y pérdidas de un grupo etilo a m/z 353 (23%) $[M^+ - CH_3]$, 339 (3%) $[M^+ - CH_2CH_3]$ y un grupo metoxicarbonilo a m/z 309 (6%) $[M^+ - COOCH_3]$. Los picos a m/z 283 (11%), 244 (32%), 225 (6%), 184 (35%), 160 (14%),

136 (74%), 124 (28%) y 122 (23%) indicaron una estructura tipo *iboga* para nuestro compuesto^{20,21}.

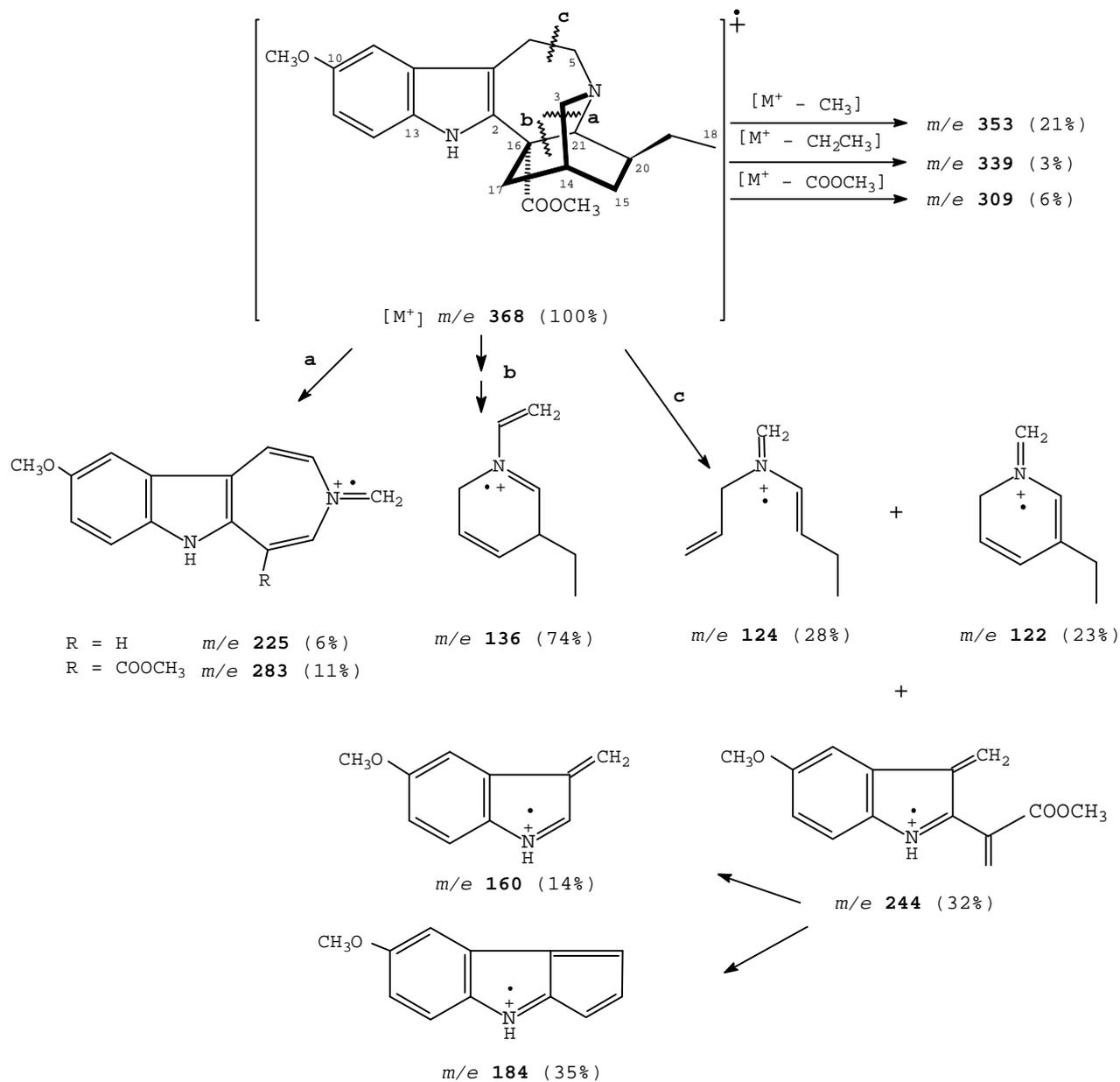


FIGURA 24

Los espectros de ^1H (Tabla 2) y ^{13}C (Fig. 25) RMN dieron señales para un grupo etilo a δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 11.71 q y δ 1.50 (2H, m), 26.8 t, y un grupo metoxicarbonilo a δ 3.73 (3H, s), 52.6 q, 175.8 s, característicos en alcaloides tipo *iboga*, así como señales para un grupo metoxilo aromático a δ 3.86 (3H, s), 56.0 q y 154.0 s. Se observaron también señales significativas a δ 7.72 (1H, sa) para un NH aromático (desaparece al adicionar D_2O) y el sistema ABX a δ 6.82 (1H, dd, $J_1 = 6.2$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz), δ 6.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz) y δ 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz) que junto con las resonancias para carbono a δ 100.8 d, 111.9 d, 111.2 d y 130.7 s, asignables al C-9, C-11, C-12 y C-13 respectivamente, señalaron la presencia de un grupo indólico funcionalizado en C-10 por un grupo metoxilo²². La identificación de nuestro alcaloide se estableció inequívocamente por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN (Fig. 25) y actividad óptica con los publicados en la literatura para la voacangina^{23,24}. La comparación de las actividades ópticas en este tipo de compuestos se hace necesaria, toda vez que se han encontrado en la naturaleza compuestos con la configuración enantiomérica tales como la catharantina²⁵.

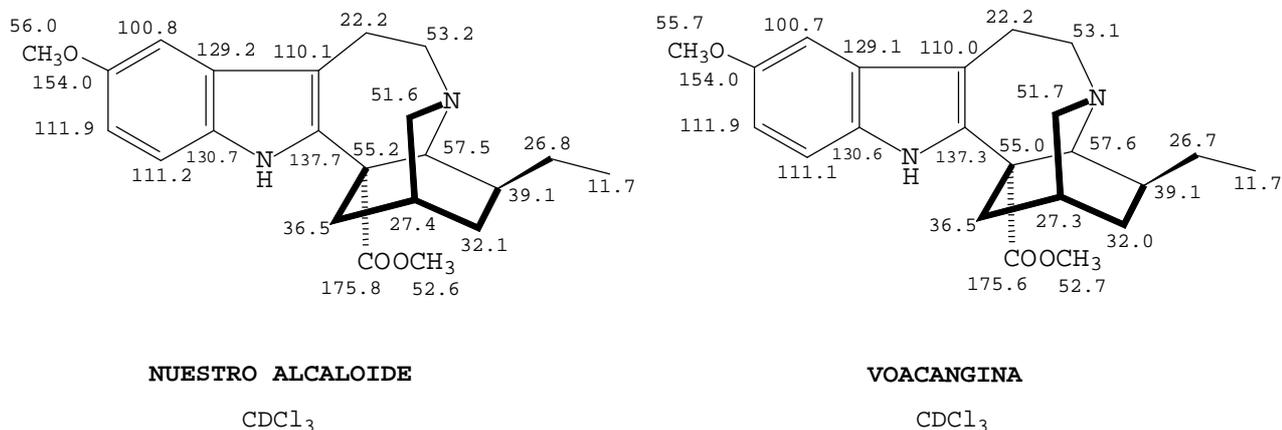


FIGURA 25

CORONARIDINA.

Base aislada como resina. Dió color gris en CCF con el reactivo de Ehrlich. El espectro de masas dió el ión molecular a m/z 338 (60%), y fragmentos a m/z 253 (7%), 214 (27%), 195 (14%), 154 (100%), 130 (24%) típicos de un alcaloide tipo *iboga*, todos ellos desplazados en 30 u.m.a. respecto a los encontrados para la voacangina a m/z 368, 283, 244, 225, 184 y 160 respectivamente. Los picos a m/z 136 (24%), 124 (37%) y 122 (41%) están presentes también en el espectro de masas de la voacangina (Fig. 24).

Los espectros de ^1H (Tabla 2)²⁶ y ^{13}C (Fig. 26) RMN son muy similares a los de la voacangina, dando señales para un grupo etilo a δ 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 11.6 q y δ 1.53 (2H, m), 26.7 t, y un grupo metoxicarbonilo a δ 3.78 (3H, s), 52.5 q y 175.7 s. Las señales a δ 7.89 (1H, sa), atribuible a un NH aromático, y otras a campo bajo entre δ 7.08-7.49, que integran para cuatro protones, indicaron la presencia de un grupo indólico sin sustituir. La identidad de nuestro compuesto quedó establecida principalmente por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los publicados para la coronaridina²³ (Fig. 26).

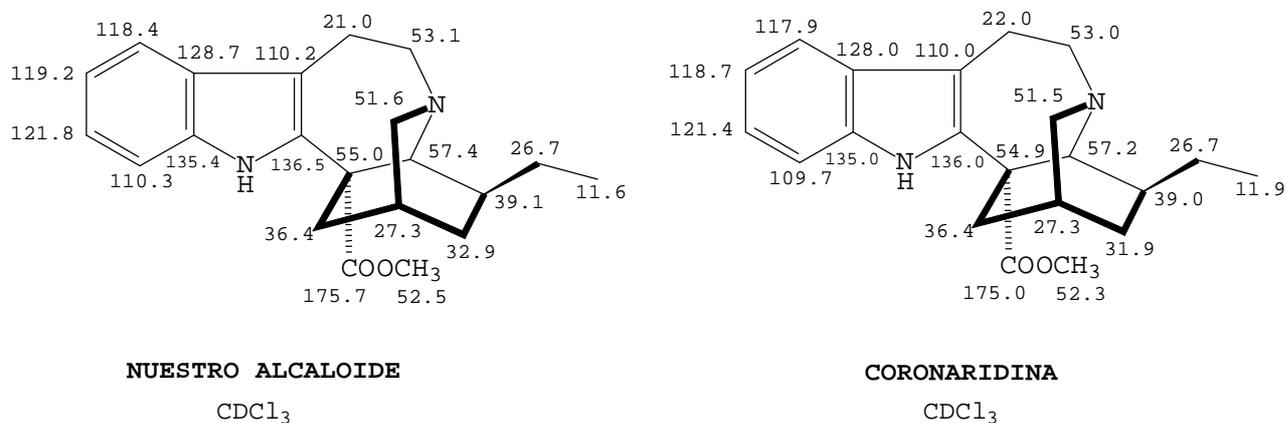


FIGURA 26

19S-HEYNEANINA.

Base aislada como resina que dió color gris en CCF con el reactivo de Ehrlich. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 354 (8%) y picos relacionados con la fragmentación de un esqueleto tipo *iboga* a m/z 214 (17%), 195 (12%), 154 (100%) y 138 (12%).

Los espectros de ^1H (Tabla 2)²⁶ y ^{13}C (Fig. 27)²⁷ RMN dieron señales para un grupo metoxycarbonilo a δ 3.75 (3H, s) y 52.9 q, 174.8 s, y para un grupo metilo a δ 1.13 (3H, d, $J = 6.3$ Hz) y 20.3 q. La señal a δ 1.13, mostró acoplamiento escalar con otra a δ 4.17 (1H, q), (δ_c 71.3 d) asignable a un alcohol secundario, que indicaron la funcionalización del grupo etilo típico de los alcaloides tipo *iboga*. Las señales usuales a δ 8.16 (1H, sa) y δ 7.06 - 4.17 (4H, m) evidenciaron la presencia de un grupo indol sin sustituir.

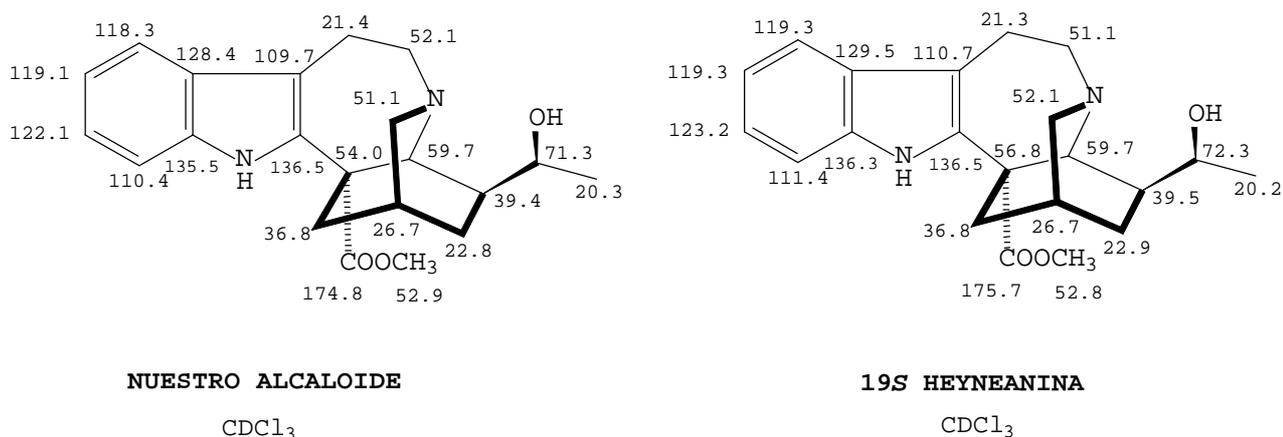


FIGURA 27

El tratamiento con el cloruro del ácido *p*-toluensulfónico en piridina rindió un compuesto extremadamente polar, que registró el ión molecular en el espectro de masas a m/z 337 (5%), impar, y el pico base a m/z 278 (100%) [$\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$], características que concuerdan con las de un alcaloide cuaternario. La obtención de

derivados similares al nuestro constituye un criterio para la determinación de la estereoquímica relativa del grupo etilo en los alcaloides tipo *iboga*. Su formación se atribuye al desplazamiento intramolecular del éster tosilo por el par de electrones libres del nitrógeno alicíclico²⁰, lo cual solamente es compatible con una orientación β para el citado grupo (Fig. 28).

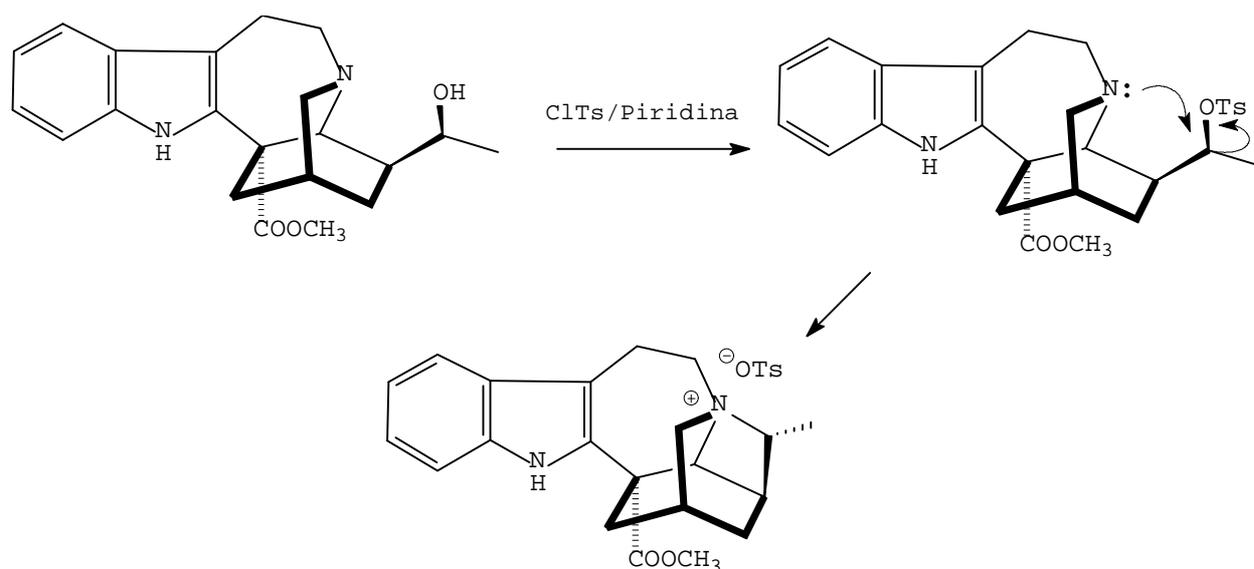


FIGURA 28

Por otro lado, la configuración en C-19 quedó en evidencia a partir de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN para los protones H-18 y H-19²⁸ y de los carbonos C-15 y C-21²³ respectivamente, toda vez que se han aislado ambos epímeros como compuestos naturales. Estas diferencias en los desplazamientos químicos para los epímeros en C-19 son atribuibles, por un lado, al efecto de desapantallamiento producido por el par de electrones libres del nitrógeno alicíclico sobre los protones correspondientes, y por otro, al efecto γ que ejerce la orientación el grupo metilo sobre los carbonos C-15 y C-21 (Fig. 29).

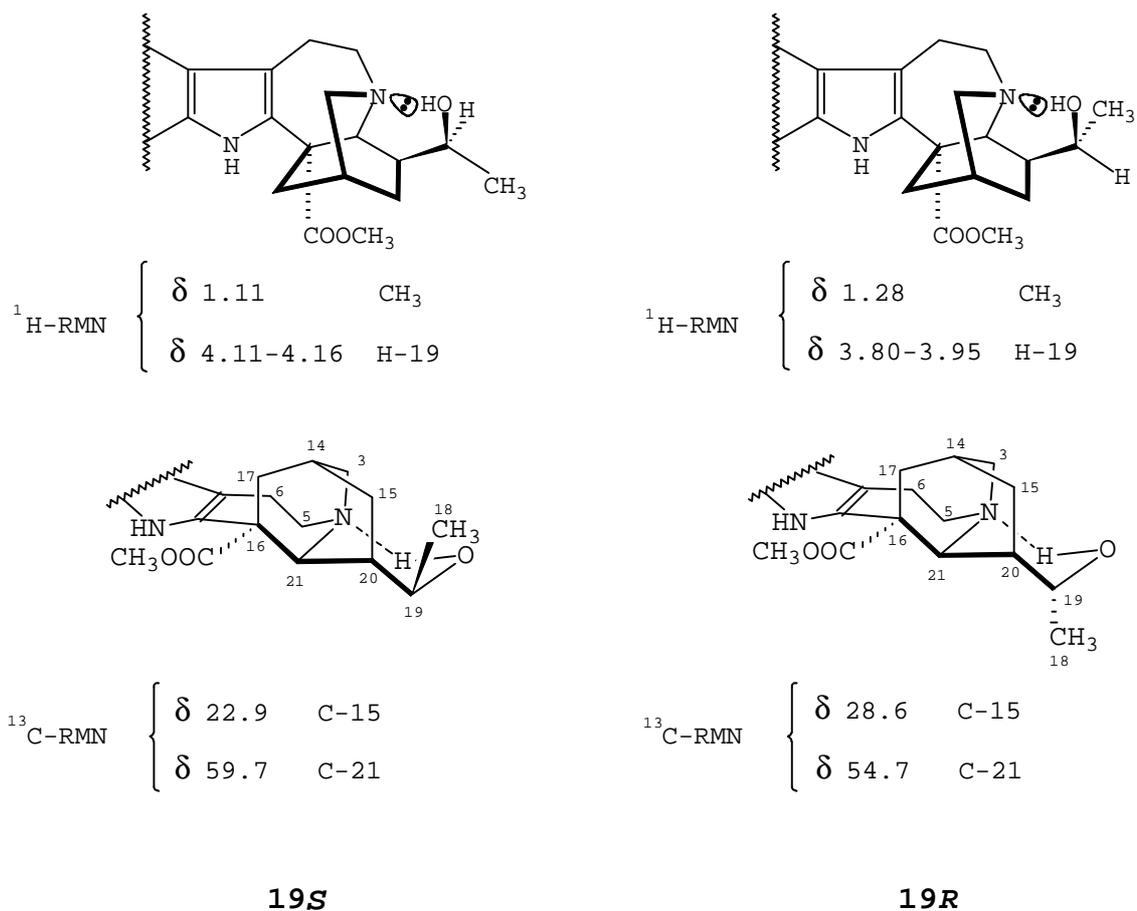


FIGURA 29

19S-VOACRISTINA (VOACANGARINA).

Base aislada como resina que dió color violeta en CCF con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 384 (100%), 30 u.m.a. más que para la 19S-heyneanina, y pérdidas significativas a m/z 369 (34%) [$M^+ - \text{CH}_3$], m/z 367 (31%) [$M^+ - \text{OH}$], 366 (80%) [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] y m/z 339 (21%) [$M^+ - \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$], que sugirieron la hidroxilación del grupo etilo en un alcaloide tipo *iboga*. Los picos a m/z 244 (24%), 225 (15%), 184 (54%) y 160 (37%), desplazados en 30 u.m.a. respecto a los encontrados a m/z 214, 195, 154 y 138 en la 19S-heyneanina, evidenciaron la presencia en la molécula de un grupo indólico sustituido.

Los espectros de ^1H (Tabla 2) y ^{13}C (Fig 30)²⁷ RMN dieron señales a δ 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz) y 20.2 q para un grupo metilo; a δ 4.17 (1H, q) y 71.2 d para un alcohol secundario; a δ 3.73 (3H, s) y 52.8 q, 174.7 s para un grupo metoxicarbonilo, y a δ 3.84 (3H, s) y 55.8 q, 153.9 s para un grupo metoxilo aromático. Se observó también el sistema típico ABX a δ 6.82 (1H, dd, $J_1 = 7.3$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz), δ 6.92 (1H, d, $J = 2.3$ Hz) y δ 7.14 (1H, d, $J = 8.6$ Hz) y la señal a δ 7.73 (1H, sa) para un NH aromático, que junto con las resonancias para carbono a δ 100.5 d, 112.0 d, 111.2 d y 130.6 s, confirmaron la presencia un grupo indólico metoxi-sustituido en C-10, en nuestro compuesto.

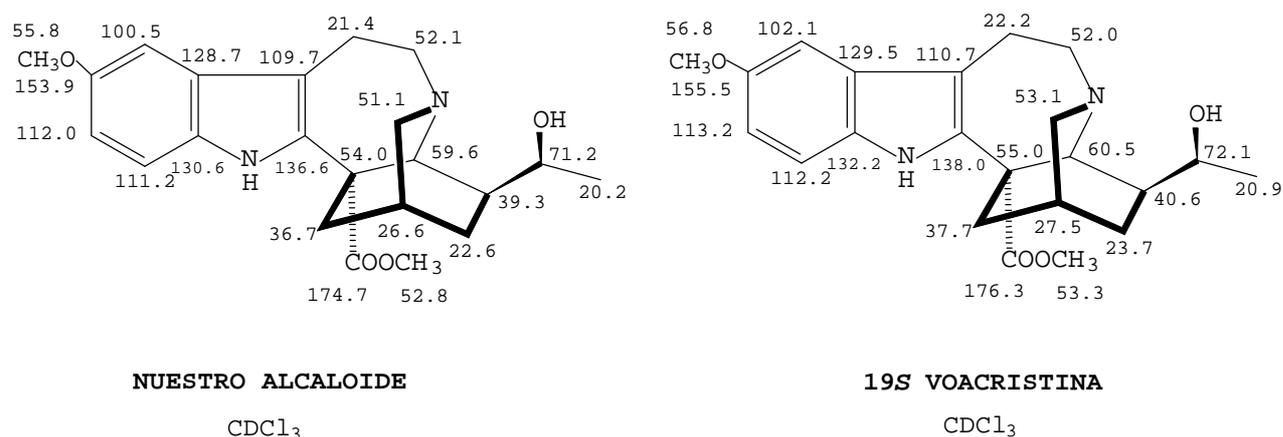


FIGURA 30

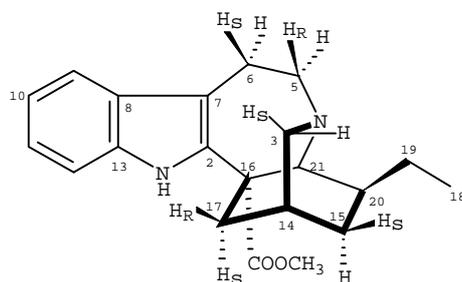
TABLA 2. ¹H-RMN PARA LA VOACANGINA(1), CORONARIDINA(2), 19S-HEYNEANINA(3) Y 19S-VOACRISTINA(4).

H	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^b
3R	2.95 dt(9.2, 3.2)	2.93 da(8.8)	3.00 dd(8.0, 3.7)	2.99 dt(8.5, 3.9)
3S	2.82 da(8.3)	2.81 d(8.5)	2.81 d(9.2)	2.81 da(9.1)
5R	3.40 m	3.42 m	3.44 m	3.45 m
5S	3.20 m	3.20 m	3.17 m	3.15 m
6R	3.12 m	3.15 m	3.10 m	3.10 m
6S	3.01 m	3.00 m	3.00 m	3.05 m
9	6.94 d(2.3)	7.08-7.28 m	7.06-7.30 m	6.92 d(2.3)
10		7.08-7.28 m	7.06-7.30 m	
11	6.82 dd(6.2, 2.4)	7.08-7.28 m	7.06-7.30 m	6.82 dd(7.3, 2.5)
12	7.15 d(8.7)	7.49 d(8.1)	7.49 d(7.0)	7.14 d(8.6)
14	1.87 m	1.81 m	2.02 m	2.08 m
15R	1.72 qa(12.0)	1.70 ta(9.5)	1.58 ta(11.8)	1.56 ta(9.2)
15S	1.14 m	1.13 m	1.97 m	1.92 m
17R	1.90 dd(8.3, 1.7)	1.90 dd(10.0, 2.3)	2.02 da(7.4)	1.98 dm(13.4)
17S	2.59 dt(9.3, 2.5)	2.60 dd(11.6, 2.5)	2.64 dd(12.3, 2.5)	2.61 da(13.2)
18	0.91 t(7.3)	0.92 t(7.3)	1.13 d(6.3)	1.10 d(6.3)
19	1.50 m	1.53 m	4.17 q	4.17 q
20	1.33 ta(10.0)	1.36 m	1.52 m	1.47 m
21	3.56 s	3.58 s	3.88 s	3.88 s
COOCH ₃	3.73 s	3.78 s	3.75 s	3.73 s
Ar-OCH ₃	3.86 s			3.84 s
NH	7.72 sa	7.89 sa	8.16 sa	7.73 sa

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis están dadas en Hz. ^aCDCl₃ 200 MHz; ^bCDCl₃ 400 MHz.

Asignaciones respaldadas por experimentos de desacoplamiento selectivo.

Se utiliza el sistema de Hanson para la identificación de los protones proquirales.²⁹



VOACANGINA HIDROXINDOLENINA.

Base aislada como una resina, $[\alpha]_D = -4.49^\circ$ ($c = 3.85$, CHCl_3). Dió color amarillo en CCF con el reactivo de Ehrlich típico de un grupo cromóforo 7-hidroxiindolenina³. En el espectro de IR se apreciaron bandas a 3565 cm^{-1} para alcohol y a 1737 cm^{-1} para éster carbonilo. El espectro de masas³⁰ (Fig. 31), registró el ión molecular a m/z 384 (68%), dando pérdidas significativas a m/z 367 (67%) $[\text{M}^+ - \text{OH}]$ y a m/z 325 (13%) $[\text{M}^+ - \text{COOCH}_3]$ que junto con los picos a

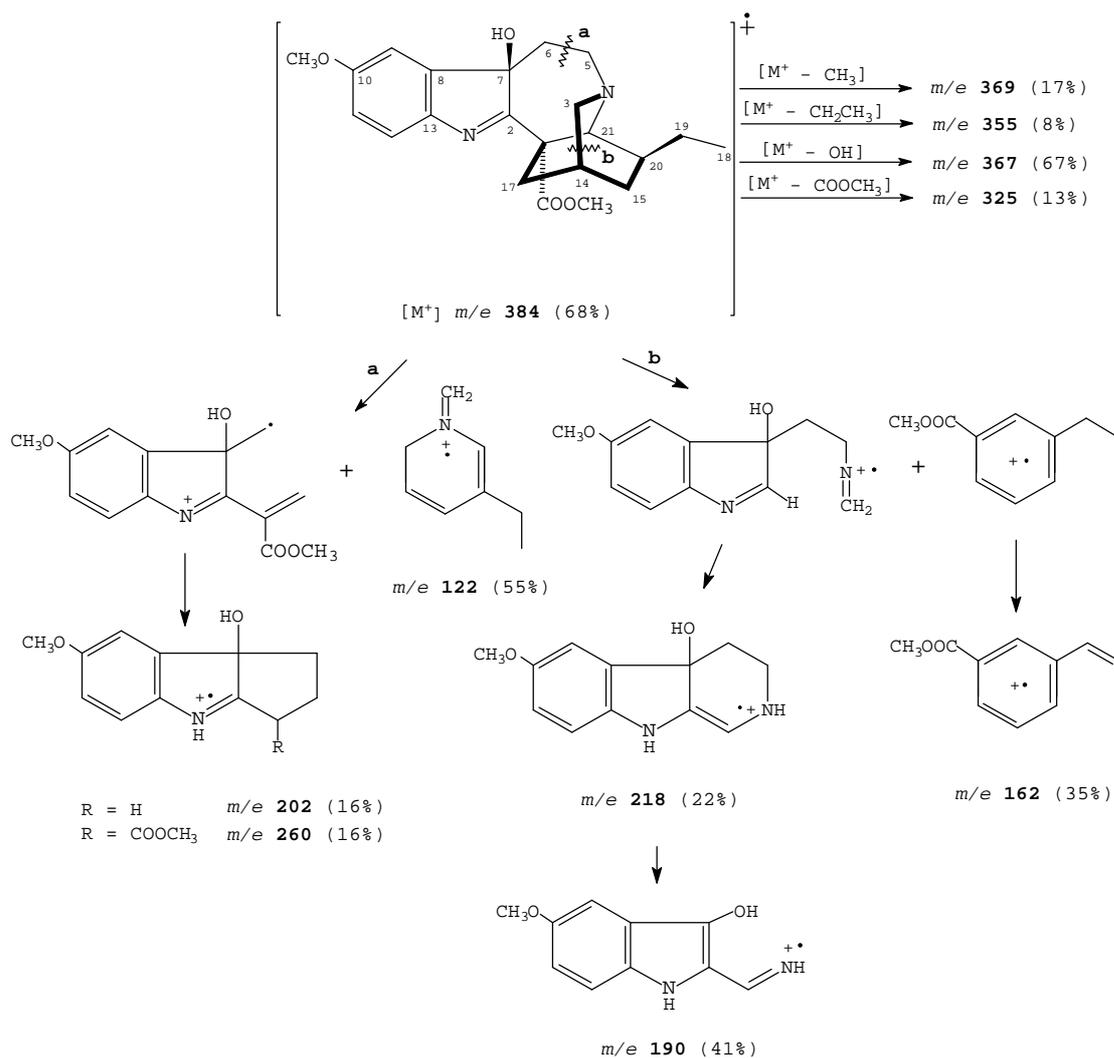


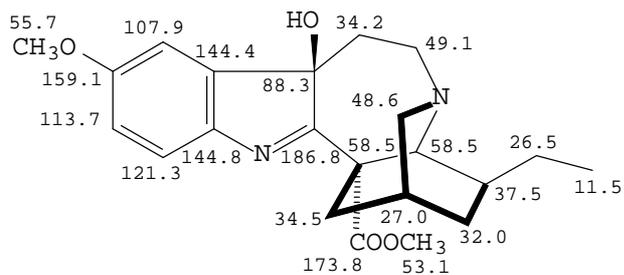
FIGURA 31

m/z 260 (16%), 218 (22%), 190 (41%), 162 (35%) y 122(55%) indicaron una estructura *iboga-7-hidroxiindolenina* para nuestro compuesto.

Los espectros de ^1H (Tabla 3) y ^{13}C RMN³¹ (Fig. 32), dieron señales para un grupo etilo a δ 0.86 (3H, t, $J = 6.9$ Hz) y 11.5 q, δ 1.41 (2H, m), 26.5 t; un grupo metoxicarbonilo a δ 3.70 (3H, s) y 53.1 q, 173.8 s, y un grupo metoxilo aromático a δ 3.81 (3H, s) y 55.7 q, 159.7 s. También se observó el sistema ABX en la zona aromática a δ 6.80 (1H, dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), δ 6.90 (1H, d, $J = 2.5$ Hz) y δ 7.35 (1H, d, $J = 8.3$ Hz) y junto con las resonancias para carbono a δ 107.9 d, 113.7 d, 121.3 d, 144.4 s y 144.8 s, asignables al C-9, C-11, C-12, C-8 y C-13 respectivamente indicaron la presencia de un grupo metoxilo en C-10^{22,31} en nuestro compuesto. La ausencia de la señal para el NH aromático junto con los picos significativos a δ 88.3 s y 186.8 s, atribuibles a los carbonos C-7 y C-2 respectivamente, confirmaron la presencia del grupo cromóforo 7-hidroxiindolenina en la molécula.

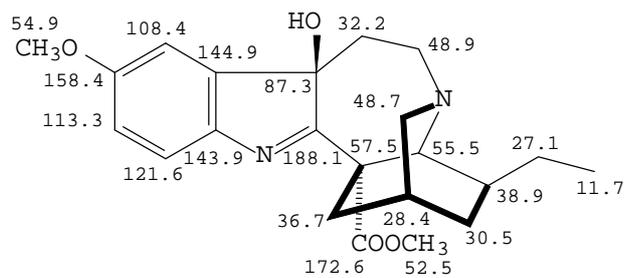
El tratamiento con anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente, condujo con dificultad (20 días, rendimiento 54%) a un compuesto, no descrito en la bibliografía, que cristalizó en forma de prismas incoloros de EtOH, p.f. 190-192°. El derivado dió color amarillo en CCF con reactivo de Ehrlich y picos en el espectro de masas a m/z 426 (11%), para el ión molecular, y a m/z 367 (100%) [$\text{M}^+ - \text{OAc}$], para el pico base. Estos datos junto con las resonancias de carbono a δ 90.6 s y 180.2 s, (Fig. 32 y 33) en el compuesto, confirmaron la acetilación del grupo alcohólico terciario en C-7 manteniendo intacto el grupo cromóforo.

La configuración del centro quiral C-7 en la molécula será objeto de discusión en el siguiente apartado.



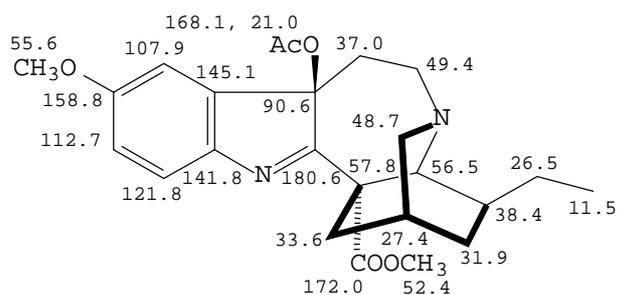
NUESTRO ALCALOIDE

CDCl₃



VOACANGINA HIDROXINDOLENINA

CDCl₃



DERIVADO ACETILADO DE NUESTRO ALCALOIDE

CDCl₃

FIGURA 32

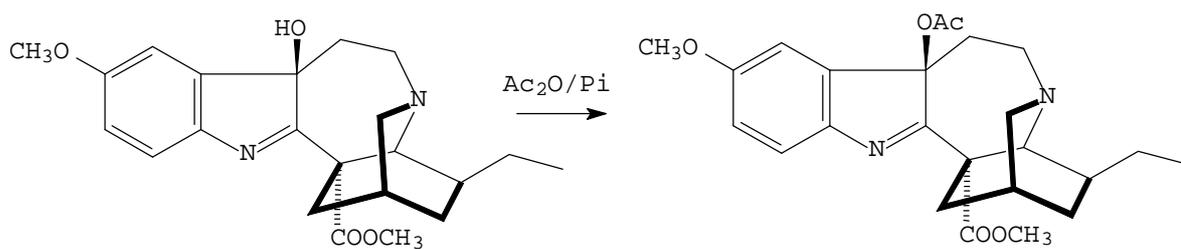


FIGURA 33

CONFIGURACIÓN ABSOLUTA EN C-7 DE LOS ALCALOIDES

TIPO *IBOGA*-7-HIDROXINDOLENINA.

A pesar de que la configuración absoluta de los alcaloides tipo *iboga* es conocida²⁵, la configuración en el C-7 de las correspondientes hidroxindoleninas permanece todavía sin determinar. Este tipo de compuestos son considerados artefactos derivados de la exposición al aire^{32,33}, de hecho, cuando se hizo burbujear aire a través de una disolución de voacangina en cloroformo, en presencia de luz solar, se obtuvo, entre otros, la voacangina hidroxindolenina (conversión 13%, rendimiento 60%). Experimentalmente se encuentra que el tratamiento de estas hidroxindoleninas en medio ácido³⁴ (HCl/MeOH) ó básico³⁰ (MeONa/MeOH) a reflujo conduce al derivado pseudoindoxil correspondiente, que se caracteriza por la presencia de un carbono espiro en C-2. E. Wenkert y colaboradores, explicaron este hecho mecanísticamente mediante un reagrupamiento de Wagner-Meerwin en el grupo indolenina, según se muestra en la Figura 34, asignando consecuentemente una estereoquímica α al grupo hidroxilo en C-7³⁵ de la voacangina hidroxindolenina (configuración absoluta 7*S*).

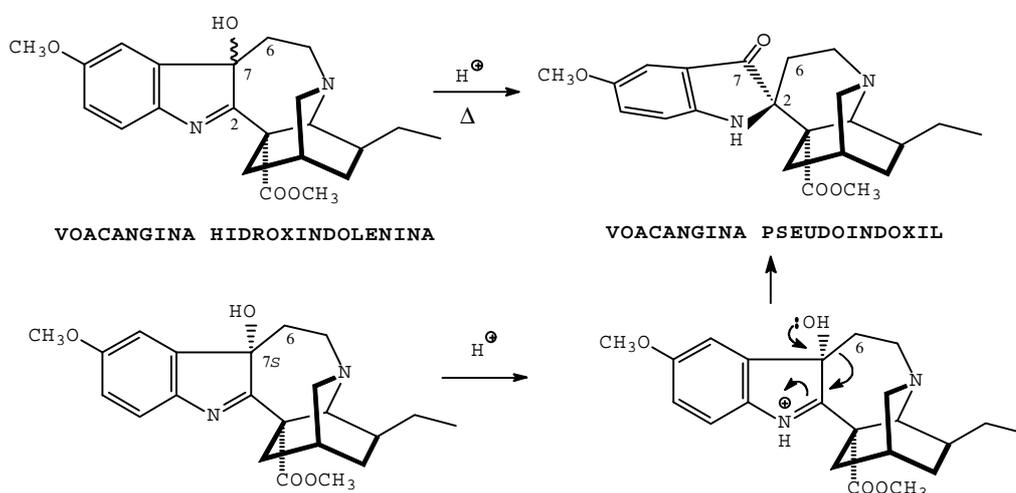


FIGURA 34

Sin embargo, una inspección detenida de los datos espectroscópicos de ^1H -RMN para la voacangina hidroxindolenina y su producto de acetilación, voacangina acetoxindolenina, sugieren que tales compuestos podrían tener la configuración opuesta, $7R$. Así, tres desplazamientos químicos para los protones H_9 , H_R-17 y H_S-17 difieren notablemente cuando ambos espectros de ^1H -RMN son comparados, δ 6.90 d, 2.47 dm y 2.70 d, frente a δ 6.69 d, 2.73 dm y 2.53 d respectivamente (Tabla 3), diferencias que son atribuibles a la anisotropía magnética del carbonilo del grupo acetato. El modelo molecular dehidring para la voacangina acetoxindolenina apunta a que el primero de ellos podría ser observado si el grupo acetato se dispone en cualquiera de las orientaciones α ó β . Sin embargo, los dos últimos sólo pueden ser explicados si el citado grupo se sitúa sobre los protones H_2-17 , lo que ocurre solamente para una orientación $\beta(7R)$.

El estudio espectroscópico completo de RMN de un alcaloide tipo iboga-7-hidroxindolenina se presenta aquí por primera vez. Las asignaciones para todas las resonancias en ambos compuestos (Tabla 3) fueron hechas en base a experimentos monodimensionales de desacoplamiento selectivo y NOE (Fig. 35), y bidimensionales HMQC y HMBC (Tabla 3). El acoplamiento escalar a larga distancia W, $\text{H}_S-15/\text{H}_R-17$, junto con el acoplamiento espacial entre H_R-3 y H_S-15 identifica de forma inequívoca los protones H_R-17 y H_S-17 en estos compuestos.

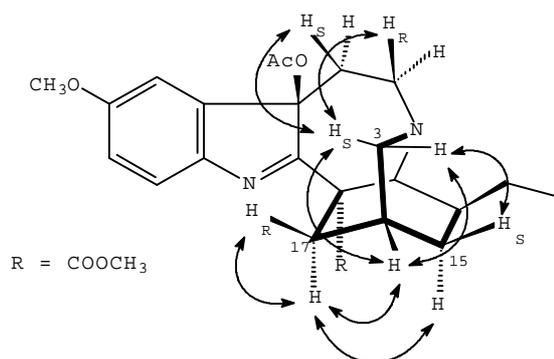
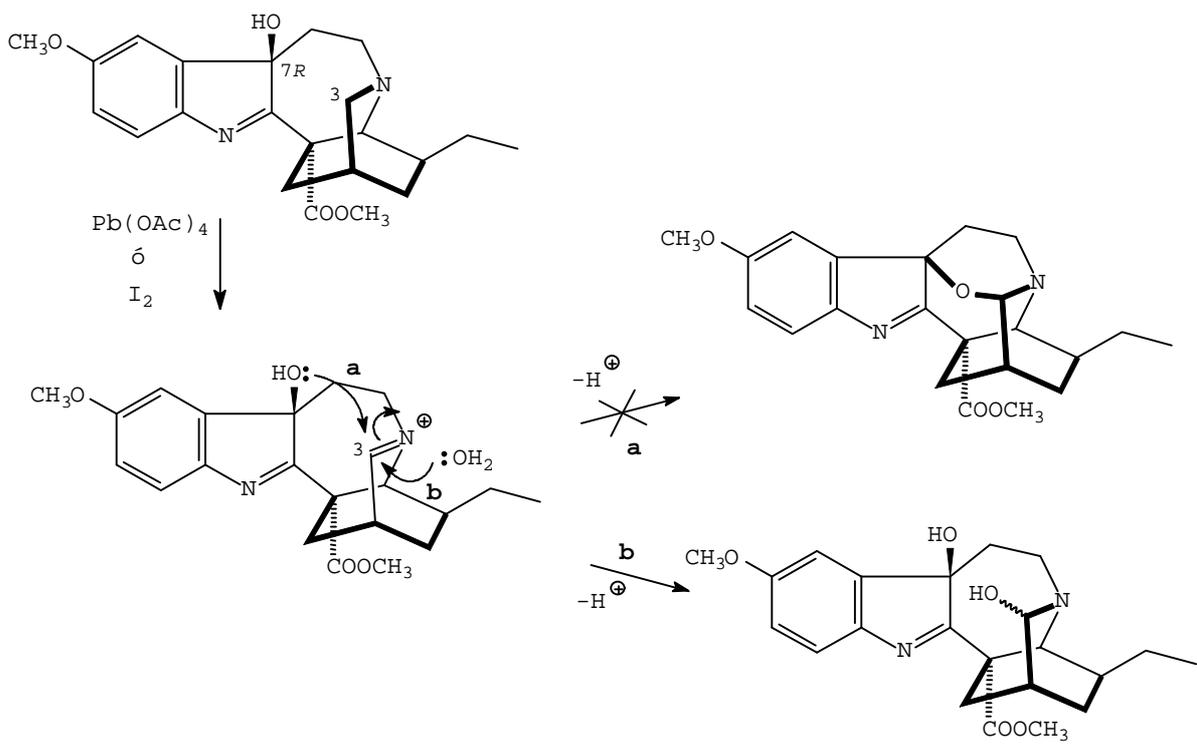


FIGURA 35. EFECTOS NOE OBSERVADOS EN LA VOACANGINA ACETOXINDOLENINA

La estereoquímica del grupo hidroxilo en C-7 de la voacangina hidroxindolenina se intentó establecer por vía química, mediante la oxidación suave bajo distintas condiciones, utilizando los reactivos I₂/Benceno ó Pb(OAc)₄/CH₂Cl₂. Dado que presumiblemente las oxidaciones en carbonos enlazados con un átomo de nitrógeno proceden a través de intermedios iminio³⁶, si dicho grupo hidroxilo estuviese en posición β (7R), entonces tendría la orientación adecuada para que se produjese el ataque intramolecular sobre el citado intermedio, vía **a** (Fig.36). Reacciones de este tipo han sido descritas en alcaloides diterpénicos produciéndose con buen rendimiento para dar el aza-acetal correspondiente³⁷. Sin embargo, los resultados no fueron los esperados, rindiendo ambas una mezcla epimérica de la 3-hidroxi-voacangina hidroxindolenina como único producto de reacción, vía **b** (Fig. 36). Este compuesto, no descrito en la bibliografía, registró el ión molecular a m/z 426 (11%) en el espectro de masas. Además, el análisis de sus espectros de ¹H y ¹³C RMN, en especial de las señales a δ 4.44 (1H, da, J = 6.8 Hz), 81.6 d, para el H_S-3 y C-3; y a δ 4.12 (1H, d, J = 1.9 Hz), 89.3 d, para el H_R-3 y C-3 en ambos epímeros, nos permitió confirmar la estructura del producto de reacción.



3-HIDROXI-VOACANGINA HIDROXINDOLENINA

FIGURA 36

Este resultado, sigue arrojando dudas acerca de la configuración del grupo alcohólico en C-7, y aunque los hechos experimentales podrían explicarse si consideramos que la distancia entre los grupos implicados en la reacción no es la óptima (toda vez que el cambio de hibridación del C-3 de sp^3 a sp^2 los aleja todavía más), no nos permite llegar a ninguna conclusión. Se hace necesaria, por tanto, la búsqueda de nuevos datos experimentales

El uso de tetraacetato de plomo en alcaloides del tipo *yohimbina* para dar acetoxindoleninas, es una reacción ya descrita³⁸, y usada como etapa previa en la síntesis de oxoindoles. Cuando se adicionó tetraacetato de plomo (de una sola vez) a una disolución de voacangina en cloroformo, se obtuvieron pequeñas cantidades de una acetoxindolenina (rendimiento 2%). Sorprendentemente ésta acetoxindolenina y el producto de acetilación de la voacangina hidroxindolenina resultaron ser epímeros en C-7, denominando a la

primera 7-*epi*-voacangina acetoxindolenina (Fig. 37). Efectivamente, ambos compuestos dieron color amarillo con el reactivo de Erlich y máximos en el espectro de UV a 284 y 293 nm respectivamente, indicativos de la presencia del grupo 7-O-indolenina^{3,30}. Los espectros de masa para ambos compuestos resultaron ser muy similares, con picos intensos a $[M^+ - OAc]$ correspondientes a la pérdida del grupo acetato en C-7. Los espectros de ¹H-RMN para ambos compuestos mostraron señales con idéntica multiplicidad pero sin embargo diferencias significativas en sus desplazamientos químicos (Tabla 3). La característica más notable de los espectros es la gran diferencia en los desplazamientos químicos para las señales correspondientes a los protones H₂-17 y H-21. Así, las resonancias a campo bajo para los protones H₂-17 en la voacangina hidroxindolenina (δ 2.74-2.51) y voacangina acetoxindolenina (δ 2.73 - 2.53) frente a los encontrados para la 7-*epi*-voacangina acetoxindolenina (δ 2.18 - 2.00), puede atribuirse a la proximidad espacial entre función oxigenada en C-7 y los protones H₂-17, consistente con una configuración (7*R*) en los dos primeros y (7*S*) en el segundo. Un razonamiento similar puede hacerse para explicar los desplazamientos químicos del protón H-21 en la voacangina acetoxindolenina (δ 3.61), frente al encontrado para su epímero en C-7 (δ 3.97), atribuibles en este caso a la diferente configuración del grupo acetato en C-7. La estructura de la 7-*epi*-voacangina acetoxindolenina fue además corroborada por comparación de sus datos de ¹³C-RMN con los de la voacangina hidroxindolenina y la voacangina acetoxindolenina (Tabla 4).

Como hemos ya comentado, la voacangina hidroxindolenina se reagrupa en medio básico para dar la voacangina pseudoindoxil³⁰, estableciéndose posteriormente la configuración absoluta en el carbono espiro C-2²⁴. Esta configuración fue confirmada por nosotros en base a la fuerte correlación espacial observada entre los

protones H_R-17 y NH en el experimento NOESY para el compuesto (Fig. 38). El estudio de la molécula mediante experimentos de HMQC (Tabla 5) y ¹H-COSY, nos permitió asignar, por primera vez, todos sus protones. Sin embargo, basados en la esperada retención de la configuración del grupo CH₂-6, durante la formación de la voacangina pseudoindoxil a partir de la voacangina hidroxindolenina, en el reagrupamiento de Wagner-Meerwein propuesto por Wenkert y col. (Fig. 34), la configuración en C-7 en este último compuesto debe ser 7S, lo cual es otra vez inconsistente con los datos de ¹H-RMN comentados anteriormente. Esta incongruencia podría sin embargo explicarse asumiendo la isomerización en C-7 previa al reagrupamiento, hipótesis que será demostrada en los siguientes experimentos.

Cuando la voacangina hidroxindolenina fue tratada a reflujo con MeONa/MeOH, se obtuvo, además del esperado pseudoindoxil, un nuevo compuesto (rendimiento 14%) que cristalizó en forma de prismas incoloros de acetona. Su espectro de UV mostró máximos a 224 y 284 nm, que junto con el pico intenso en el espectro de masas a *m/z* 309 (53%) para el [M⁺ - OH], indicó la presencia de la agrupación 7-hidroxindolenina³⁰. Sus espectros de IR y ¹³C-RMN confirmaron, además, la pérdida del grupo metoxicarbonilo en la molécula. Los experimentos ¹H-COSY, HMQC (Tabla 5), y NOESY (Fig. 38) nos permitieron asignar todas las resonancias de los espectros de RMN (Tablas 3 y 4). En particular, los desplazamientos químicos para los protones H₂-17 (δ 2.11-2.21) eran consistentes con una configuración 7S. Estos datos concordaron con los del compuesto ibogaina hidroxindolenina, obtenido sintéticamente por autooxidación de la ibogaina³⁰.

El tratamiento de la voacangina hidroxindolenina en condiciones suaves con *tert*-butóxido de potasio, condujo a la ibogaina hidroxindolenina (rendimiento 49%) como único producto de reacción y el tratamiento con potasa metanólica 10% condujo de nuevo a la ibogaina hidroxindolenina (rendimiento 51%), y a pequeñas cantidades

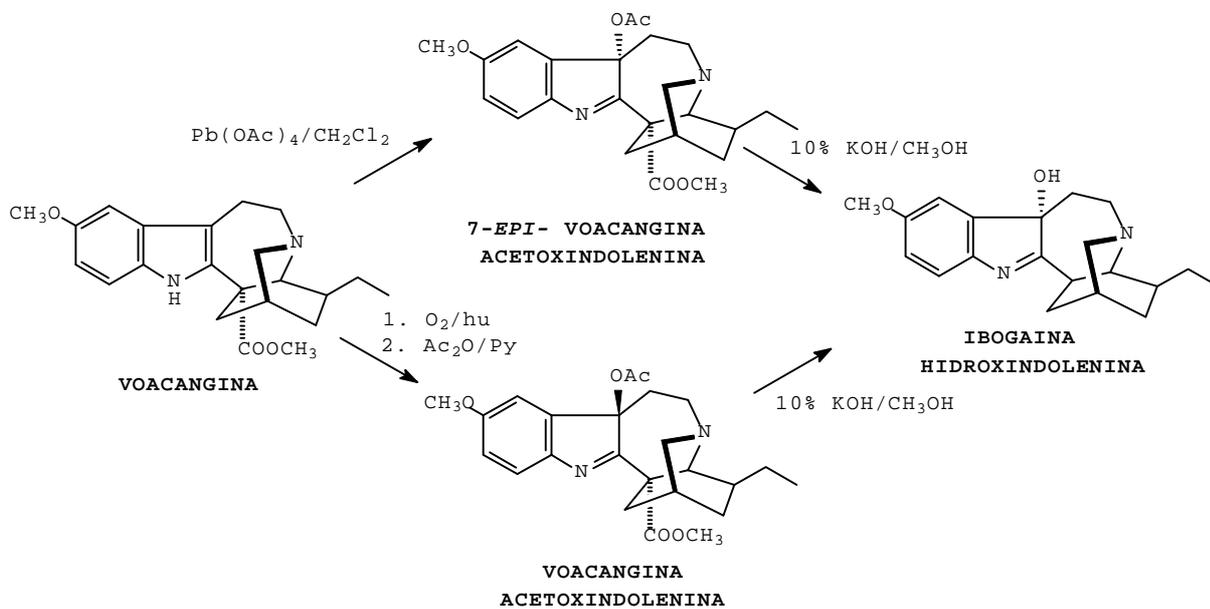


FIGURA 37

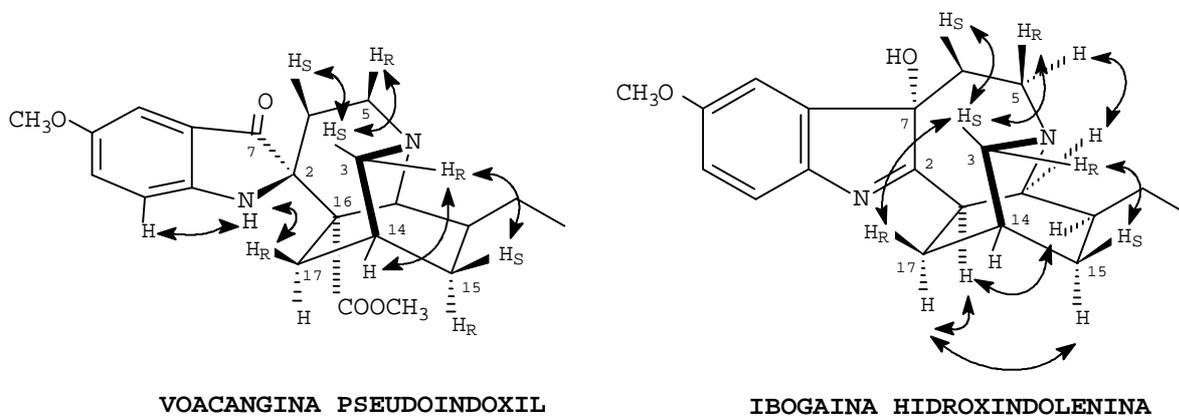


FIGURA 38. EFECTOS NOE OBSERVADOS EN LA VOACANGINA PSEUDOINDOXIL Y EN LA IBOGAINA HIDROXINDOLENINA

de la 16-carboxi-ibogaina hidroxindolenina. Este compuesto mostró máximos de absorción en el UV a 225 y 273 nm típicos de un grupo cromóforo 7-hidroxindolenina³⁰. Su espectro de ¹H-RMN, fue muy similar al de la 7-*epi*-voacangina acetoxindolenina (Tabla 3), sin embargo, no se observó la señal correspondiente al grupo metoxicarbonilo. Las señales para los protones H₂-17, exhibieron la misma multiplicidad que en los compuestos voacangina hidroxindolenina, voacangina acetoxindolenina, y su epímero en C-7, además, la ausencia de ión molecular en el espectro de masas junto con los picos a *m/z* 326 (30%) [M⁺-CO₂] y 325 (70%) [M⁺-COOH], nos permitieron ubicar un grupo carboxilo en C-16. Por otro lado, los desplazamientos químicos de los protones H₂-17 (δ 1.86-1.96) son consistentes con una configuración 7*S*. La estructura propuesta para este compuesto, es razonable, en vista de la facilidad de descarbonilación de la voacangina hidroxindolenina en medio básico y así, parece ser el intermedio entre la hipotética 7-*epi*-voacangina hidroxindolenina (no aislada) y la ibogaina hidroxindolenina (Fig.39). Sin embargo, la prueba inequívoca de la existencia de epimerización en C-7 en condiciones básicas fue obtenida cuando se trataron los epímeros en C-7, voacangina acetoxindolenina y 7-*epi*-voacangina acetoxindolenina con 10% KOH/MeOH, rindiendo ambas el mismo compuesto, la ibogaina hidroxindolenina (Fig. 37). Por tanto, pueden seguirse dos rutas alternativas a partir de la voacangina para obtener la ibogaina hidroxindolenina (Fig 37).

La autooxidación de la voacangina, podría empezar con la abstracción del átomo de hidrógeno del NH del grupo indólico, para dar dos posibles radicales piramidales en C-7. Sin embargo, el hecho de que solamente el isómero 7*R* de la voacangina hidroxindolenina haya sido aislado en las reacciones de autooxidación, sugiere que sólo una de las especies radicalarias es lo suficientemente estable. De este modo, el radical que da lugar al isómero 7*S*, podría estar

desfavorecido debido a la repulsión entre el electrón desapareado en C-7 y el grupo C(16)-COOCH₃ cercano (Fig. 39).

La gran facilidad con que se produce la descarbonilación en la voacangina hidroxindolenina en medio básico indica probablemente la asistencia anquimérica del grupo OH en C-7, dado que el grupo -COOCH₃ de la voacangina ni siquiera es hidrolizado bajo las mismas condiciones³⁰. Esto puede explicarse si previamente se produce la isomerización del grupo alcohólico en C-7 para alcanzar la adecuada proximidad espacial. El hipotético compuesto 7-*epi*-voacangina hidroxindolenina puede ser considerado el intermediato común en las reacciones que dan lugar a la voacangina pseudoindoxil y la ibogaina hidroxindolenina (Fig. 39) y el hecho de que no haya sido aislada en ninguna de las mezclas de reacción indica que no puede persistir en medio básico. Este comportamiento contrasta con el encontrado para la voacangina hidroxindolenina, la cual se transforma lentamente en ibogaina hidroxindolenina bajo las mismas condiciones.

En vista de las consideraciones anteriores, la autooxidación de los alcaloides tipo *iboga* poseedores de un grupo -COOCH₃ en C-16 (alcaloides de la serie coronaridina), dan lugar a las 7*R*-hidroxindoleninas. Sin embargo, dada la facilidad de epimerización en C-7 y considerando que en la autooxidación de los alcaloides tipo *iboga* sin el grupo -COOCH₃ en C-16 (alcaloides de la serie ibogamina), la cara del radical correspondiente que da lugar al alcohol 7*S*, está menos impedida estéricamente, sugieren una configuración 7*S* en las correspondientes hidroxindoleninas. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que la autooxidación de la ibogaina³⁰ rindiera un compuesto cuyos p.f., UV, IR y EM fueron idénticos a los de la ibogaina hidroxindolenina obtenida por nosotros por una ruta independiente.

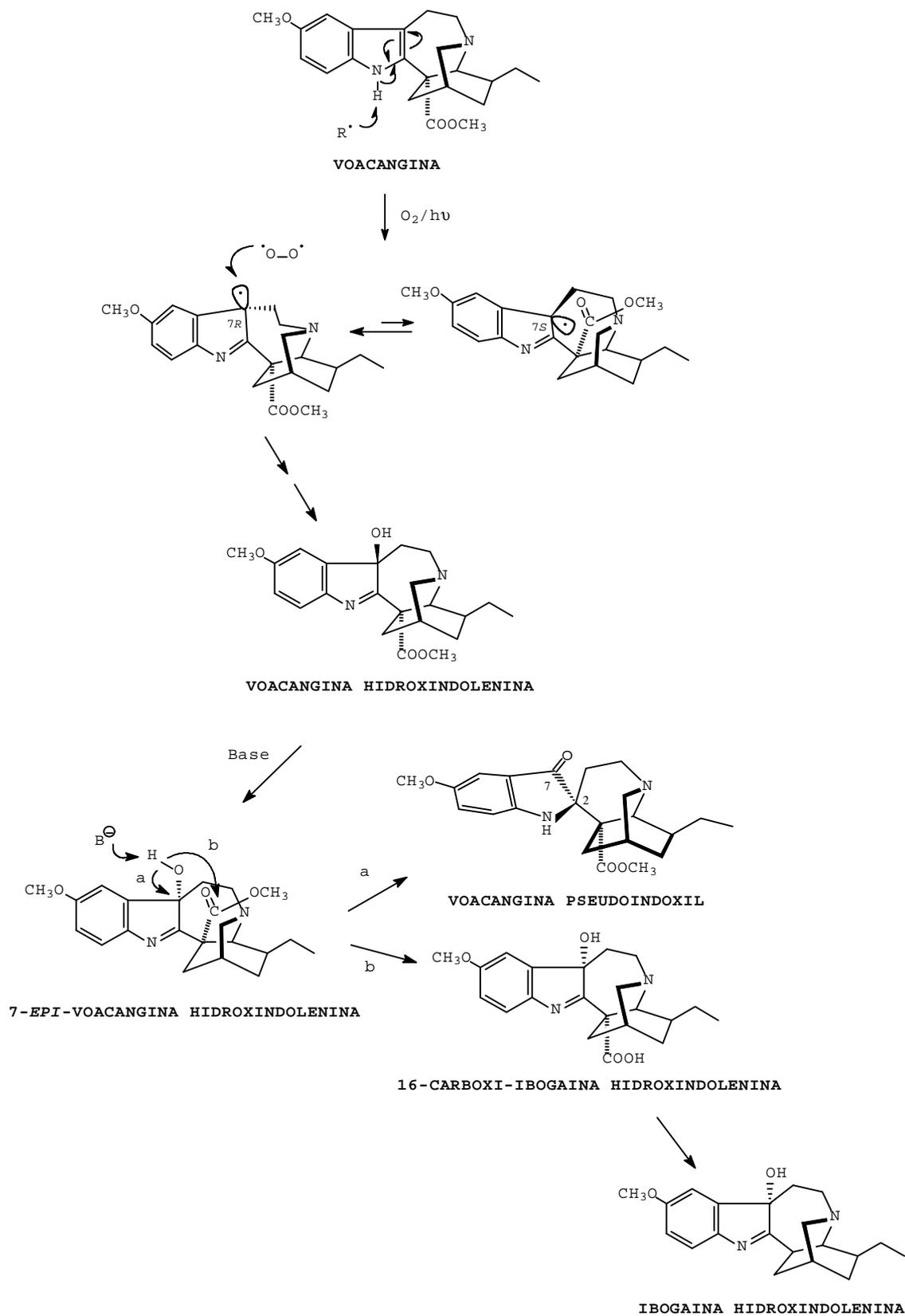


FIGURA 39

Tabla 3. Datos de ¹H-RMN (500 MHz) para la voacangina hidroxindolenina (1), voacangina acetoxindolenina (2), 7-epi-voacangina acetoxindolenina (3), voacangina pseudoindoxil (4), ibogaina hidroxindolenina (5) y 16-carboxi-ibogaina hidroxindolenina(6)

	1	2	3	4	5	6
H _R -3	2.77 sa	2.72 sa	2.80 dt (8.6, 3.1)	3.04 da (12.2)	2.82 dt (8.4, 2.8)	2.71 dt (8.0, 2.3)
H _S -3	2.77 sa	2.72 sa	2.65 d (8.6)	2.64 dt (12.1, 2.9)	2.76 d (8.9)	2.57 d (8.5)
H _R -5	3.00 dd (14.7, 4.5)	3.01 dd (14.4, 3.1)	3.11 dm (15.0)	2.76 dd (14.3, 3.7)	2.99 dm (14.7)	3.00 dd (14.2, 3.5)
H _S -5	3.53 ddd (15.0, 15.0, 3.3)	3.43 ddd (13.8, 13.8, 2.9)	3.61 ddd (13.5, 13.5, 2.5)	3.85 ddd (15.9, 15.9, 3.7)	3.47 ddd (13.6, 13.8, 3.1)	3.45 ddd (14.1, 14.1, 3.1)
H _R -6	1.98 dt (13.3, 1.5)	1.96 dt (13.5, 1.7)	2.91 dt (14.1, 2.2)	1.50 ddd, 1.2) (10.4, 2.3,	1.87 dt (15.4, 1.0)	2.69 dm (14.9)
H _S -6	1.90 ddd (14.0, 14.0, 4.5)	1.83 ddd (15.1, 15.0, 4.7)	2.23 ddd (13.5, 13.5, 3.8)	2.12 ddd (14.9, 14.9, 5.0)	1.97 ddd (9.3, 9.3, 4.5)	2.03 t (9.0)
H-9	6.94 d (2.5)	6.68 d (2.5)	6.91 d (2.5)	7.06 d, (2.7)	6.89 d (2.5)	6.92 d (2.5)
H-11	6.84 dd (8.4, 2.5)	6.80 dd (8.4, 2.5)	6.86 dd (8.4, 2.5)	7.10 dd (8.7, 2.7)	6.82 dd (8.3, 2.5)	6.85 dd (8.3, 2.5)
H-12	7.40 d (8.4)	7.47 d (8.4)	7.46 d (8.5)	6.78 d (8.7)	7.26 d (8.3)	7.39 d (8.3)
H-14	1.95 sa	1.91 sa	1.89 sa	1.90 sa	1.86 sa	1.90 sa
H _R -15	1.80 ma	1.70 ddd (11, 3, 11.3, 4.7)	1.77 ta (12.5)	1.72 t (12.0)	1.78 ma	1.80 ma
H _S -15	1.13 ma	1.07 ma	1.07 ma	1.10 dq (13.1, 3.5)	1.19 ma	1.09 ma
H-16					3.08 dt (11.5, 1.0)	
H _R -17	2.51 dt (13.7, 2.9)	2.73 dm (12.7)	2.18 dd (11.9, 4.3)	1.66 ddd (13.9, 5.1, 1.6)	2.11 dm (13.5)	1.96 da (14.7)
H _S -17	2.74 d (14.1)	2.53 d (13.9)	2.00 dt (13.0, 2.3)	2.66 ma	2.21 t (13.5)	1.86 d (13.2)
CH ₃ -18	0.90 t (6.8)	0.92 t (7.1)	0.90 t (7.1)	0.94 t (7.3)	0.96 t (7.0)	0.94 t (7.4)
CH ₂ -19	1.47 m	1.52 m, 1.42 m	1.54 m, 1.42 m	1.46 m, 1.66 m	1.53 m	1.53 m
H-20	1.47 ^a	1.42 ^a	1.42 ^a	1.37 ma	1.53 ^a	1.53 ^a
H-21	3.64 s	3.61 s	3.97 s	3.92 d (2.5)	3.52 s	3.49 d (5.0)
CH ₂ O-C(10)	3.85 s	3.79 s	3.83 s	3.80 s	3.85 s	3.84 s
CH ₃ OOC	3.74 s	3.61 s	3.69 s	3.33 s		
Ac		2.09 s	1.57 s			
NH				4.28 sa		

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis Están dadas en Hz.^a Señales parcialmente ocultas. El sistema de Hanson es utilizado para la Identificación de los protones proquirales²⁹.

Tabla 4. Datos de ^{13}C -RMN (125 MHz) para la voacangina hidroxindolenina (1), voacangina acetoxindolenina (2), 7-epi-voacangina acetoxindolenina (3), voacangina pseudoindoxil(4) e ibogaina hidroxindolenina (5).

	1 ^a	2	3	4	5
C(2)	186.8 (s)	180.6 (s)	184.2 (s)	68.5 (s)	191.4 (s)
C(3)	48.6 (t)	48.7 (t)	49.5 (t)	51.9 (t)	49.5 (t)
C(5)	49.1 (t)	49.4 (t)	50.0 (t)	47.4 (t)	48.9 (t)
C(6)	34.2 (t)	37.0 (t)	31.7 (t)	25.7 (t)	31.9 (t)
C(7)	88.3 (s)	90.6 (s)	93.5 (s)	203.0 (s)	87.1 (s)
C(8)	144.4 (s)	145.1 (s)	144.5 (s)	153.9 (s)	145.4 (s)
C(9)	107.9 (d)	107.0 (d)	107.9 (d)	104.5 (d)	108.1 (d)
C(10)	159.1 (s)	158.8 (s)	159.2 (s)	154.1 (s)	158.4 (s)
C(11)	113.7 (d)	112.7 (d)	114.2 (d)	126.5 (d)	113.5 (d)
C(12)	121.3 (d)	121.8 (d)	121.6 (d)	113.8 (d)	120.2 (d)
C(13)	144.8 (s)	141.8 (s)	143.3 (s)	153.5 (s)	143.2 (s)
C(14)	27.0 (d)	27.8 (d)	27.2 (d)	26.1 (d)	27.3 (d)
C(15)	32.0 (t)	31.9 (t)	29.3 (t)	31.1 (t)	31.7 (t)
C(16)	58.5 (s)	57.8 (s)	58.6 (s)	52.0 (s)	43.5 (d)
C(17)	34.5 (t)	33.6 (t)	34.3 (t)	30.7 (t)	34.0 (t)
C(18)	11.5 (q)	11.5 (q)	11.5 (q)	11.9 (q)	11.6 (q)
C(19)	26.5 (t)	26.5 (t)	26.8 (t)	28.6 (t)	27.1 (t)
C(20)	37.5 (d)	38.4 (d)	38.0 (d)	35.8 (d)	40.6 (d)
C(21)	58.5 (d)	56.5 (d)	55.7 (d)	51.0 (d)	53.6 (d)
CH ₃ O-C(10)	55.7 (q)	55.6 (q)	55.9 (q)	55.7 (q)	55.6 (q)
CH ₃ OOC	53.1 (q)	52.4 (q)	52.6 (q)	51.7 (q)	
CH ₃ CO	173.8 (s)	172.0 (s)	173.0 (s)	174.8 (s)	
		168.1 (s)	169.2 (s)		

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS. Multiplicidades determinadas mediante experimentos DEPT y/o HMQC.^aRegistrado a 100 MHz.

Tabla 5. HMQC para la voacangina pseudoindoxil (1) y la ibogaina hidroxindolenina (2).

Proton	1		2	
	δ_{H}	HMQC	δ_{H}	HMQC
H _R -3	3.04 da (12.2)	51.9 (t)	2.82 dt (8.4)	49.5 (t)
H _S -3	2.64 dt (12.1, 2.9)	51.9 (t)	2.76 d (8.9)	49.5 (t)
H _R -5	2.76 dd (14.3, 3.7)	47.4 (t)	2.99 dm (14.7)	48.5 (t)
H _S -5	3.85 ddd (15.9, 15.9, 3.7)	47.4 (t)	3.47 ddd (13.6, 13.8, 3.1)	48.5 (t)
H _R -6	1.50 ddd (10.4, 2.3, 1.2)	25.7 (t)	1.87 dt (15.4, 1.0)	31.9 (t)
H _S -6	2.12 ddd (14.9, 14.9, 5.0)	25.7 (t)	1.97 ddd (9.3, 9.3, 4.5)	31.9 (t)
H-9	7.06 d (2.7)	104.5 (d)	6.89 d (2.5)	108.1 (d)
H-11	7.10 dd (8.7, 2.7)	126.5 (d)	6.82 dd (8.3, 2.5)	113.5 (d)
H-12	6.78 d (8.7)	113.8 (d)	7.26 d (8.3)	120.2 (d)
H-14	1.90 sa	26.1 (d)	1.86 sa	27.3 (d)
H _R -15	1.72 t (12.0)	31.3 (t)	1.78 ma	31.7 (t)
H _S -15	1.10 dq (13.1, 3.5)	31.1 (t)	1.19 ma	31.7 (t)
H-16			3.08 dt (11.5, 1.0)	43.5 (d)
H _R -17	1.66 ddd (13.9, 5.1, 1.6)	30.7 (t)	2.11 dm (13.5)	34.0 (t)
H _S -17	2.66 ma	30.7 (t)	2.21 t (13.5)	34.0 (t)
H ₃ -18	0.94 t (7.3)	11.9 (q)	0.96 t (7.0)	11.6 (q)
CH ₂ -19	1.46 m, 1.66 m	28.6 (t)	1.53 m	27.1 (t)
H-20	1.37 ma	35.8 (d)	1.53 ^a	40.6 (d)
H-21	3.92 d (2.5)	51.0 (d)	3.52 s	53.6 (d)
CH ₃ O-Ar	3.80 s	55.7 (q)	3.85 s	55.6 (q)
CH ₃ COO-	3.33 s	51.7 (q)		

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS.^aSeñales parcialmente ocultas. El sistema de Hanson es utilizado para la identificación de los protones proquirales²⁹.

UN NUEVO REAGRUPAMIENTO EN LOS ALCALOIDES TIPO *IBOGA*

Las hidroxindoleninas y sus derivados pueden considerarse compuestos versátiles en la química de los alcaloides indólicos. Como ya hemos comentado, el tratamiento de las hidroxindoleninas de los alcaloides tipo *iboga* con HCl/MeOH^{34} ó MeONa/MeOH^{30} dan lugar al correspondiente derivado pseudoindoxil, por otro lado las acetoxindoleninas de los alcaloides tipo *yohimbina* se reagrupan para dar oxoindoles³⁸. En el apartado anterior, hemos descrito la isomerización en medio básico del grupo alcohólico en C-7 de la voacangina hidroxindolenina, seguida de descarbonilación para dar la ibogaina hidroxindolenina. En este apartado vamos a describir el reagrupamiento de ibogaina hidroxindolenina para dar el 16-espiro compuesto **A** (Fig. 40) y a su vez el reagrupamiento de este, en etanol acuoso, para dar la 16-hidroxi-ibogaina y la 16-etoxi-ibogaina.

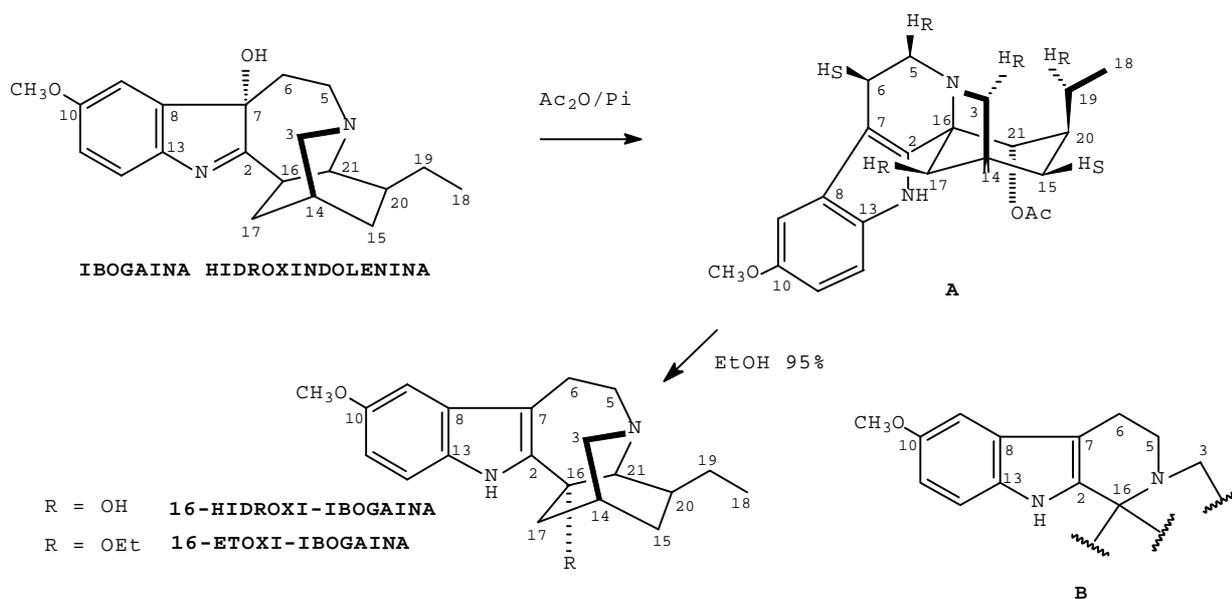


FIGURA 40

Cuando la ibogaina hidroxindolenina fue tratada a temperatura ambiente con anhídrido acético en piridina durante 8 días, se obtuvo como producto mayoritario (redimiento 42%) un producto de reagrupamiento al que asignamos la estructura **A** (Fig. 40) en base al estudio de sus datos espectroscópicos y a consideraciones mecanísticas.

Los espectros de ^1H (Tabla 6) y ^{13}C (Tabla 7) RMN mostraron señales para una cadena etílica a δ 0.96 t, 1.60 m y 1.93 m y δ 12.8 q y 28.9 t; un grupo metoxilo aromático a δ 3.86 s y δ 55.9 q y un grupo acetato secundario a δ 2.04 y 4.51 s (HMOC δ 81.9 d, HMBC δ 169.3 s). La presencia de un grupo acetato secundario en la molécula junto con la señal para un carbono cuaternario a δ 62.4 s, en el espectro de ^{13}C -RMN, indicó que se había producido un reagrupamiento en el esqueleto *iboga*. La señal singlete ancho a δ 7.73 para un NH aromático junto con las señales de carbono a campo bajo revelaron la generación del núcleo indólico durante la reacción, permitiéndonos asignar, entre otros, los carbonos C-2 (δ 138.0 s) y C-8 (δ 130.8 s), teniendo en cuenta que los desplazamientos químicos de los carbonos del grupo indól están bien establecidos²².

En vista de sus desplazamientos químicos, las resonancias para carbono a δ 50.9 t (HMOC, δ 2.61 ddd y 3.17 ddd), 60.3 t (HMOC, δ 3.12 d y 2.66 dd) y 62.4 s, se asignaron a carbonos enlazados directamente con el átomo de nitrógeno alicíclico. En el experimento ^1H -COSY (Tabla 8) se observó un sistema ABMX a δ 2.76 y 2.73 (HMOC, δ 21.6 t), y δ 2.61 y 3.17 (HMOC, δ 50.9 t). Además, se observaron conectividades a larga distancia en el espectro de HMBC entre los protones δ 2.76 y 2.73 con los carbonos C-2 y C-8; δ 3.17 con C-7 y δ 62.4 s; δ 3.12 con δ 62.4 s, y δ 2.66 con δ 50.9 t. Estas observaciones están de acuerdo con la estructura parcial **B** (Fig. 40) para el producto reagrupado y nos permitieron asignar las

resonancias para los grupos CH₂-3, CH₂-5, CH₂-6 y C-16. Las restantes señales de carbono y protón de los espectros de RMN, y las correlaciones observadas en los espectros bidimensionales ¹H-COSY y NOESY (Tabla 8), HMQC y HMBC (Tabla 6) se ajustaron a la estructura propuesta para el producto reagrupado.

El espectro ¹H-COSY mostró correlaciones escalares entre los siguientes protones: H_S-3 (δ 2.66) con H-14 (δ 2.47, HMQC δ 34.4 d); H-14 con H_R-17 (δ 1.67, HMQC δ 35.1 t), H_S-15 (δ 1.58, HMQC δ 30.5 t), y H_R-15 (δ 1.90, HMQC δ 30.5 t); H_R-15 con H-20 (δ 1.62, HMQC 39.7 d); H-20 con H_R-19 (δ 1.60, HMQC δ 28.9 t) y H-21 (δ 4.51, HMQC δ 81.9 d). Adicionalmente se observaron conectividades a tres enlaces en el experimento HMBC entre el protón H_R-3 con los carbonos C-17 y C-15, entre H_S-3 y C-15, y entre los protones H_R-17 y H-21 con C-2. Son significativas además las correlaciones espaciales observadas en el experimento NOESY entre el protón NH aromático con los dos protones no equivalentes H₂-17 y el H-21. El anillo ciclohexano debe estar en conformación de silla, con los carbonos C-3 y C-19 dispuestos axialmente en vista de la diferencia en desplazamiento químico para los dos protones no equivalentes H_R-19 (δ 1.93) y H_S-19 (δ 1.60) (atribuible al desapantallamiento producido en el protón H_R-19 por el par de electrones libres del nitrógeno próximo), y al efecto NOE observado entre el protón H_R-3 y los protones metilénicos H₂-19. Dado que también se observó efecto NOE entre los protones H-21 y H_R-19, el grupo acetato secundario debe estar orientado α -axial. Por otro lado, el pequeño acoplamiento observado entre los protones ecuatoriales H-20 y H-21 en el espectro ¹H-COSY reveló que el anillo ciclohexano está ligeramente distorsionado, debido a la disposición *syn*-axial de los grupos CH₂-3, N(4) y CH₂-19. La estereoquímica de los protones metilénicos, fue deducida principalmente de los efectos NOE y de los acoplamientos escalares a larga distancia W observados en los espectros NOESY y ¹H-COSY respectivamente (Tabla 8).

La probable génesis de los principales picos en el espectro de masas a m/z 266(54%) y 239 (100%), se representa en la Figura 41.

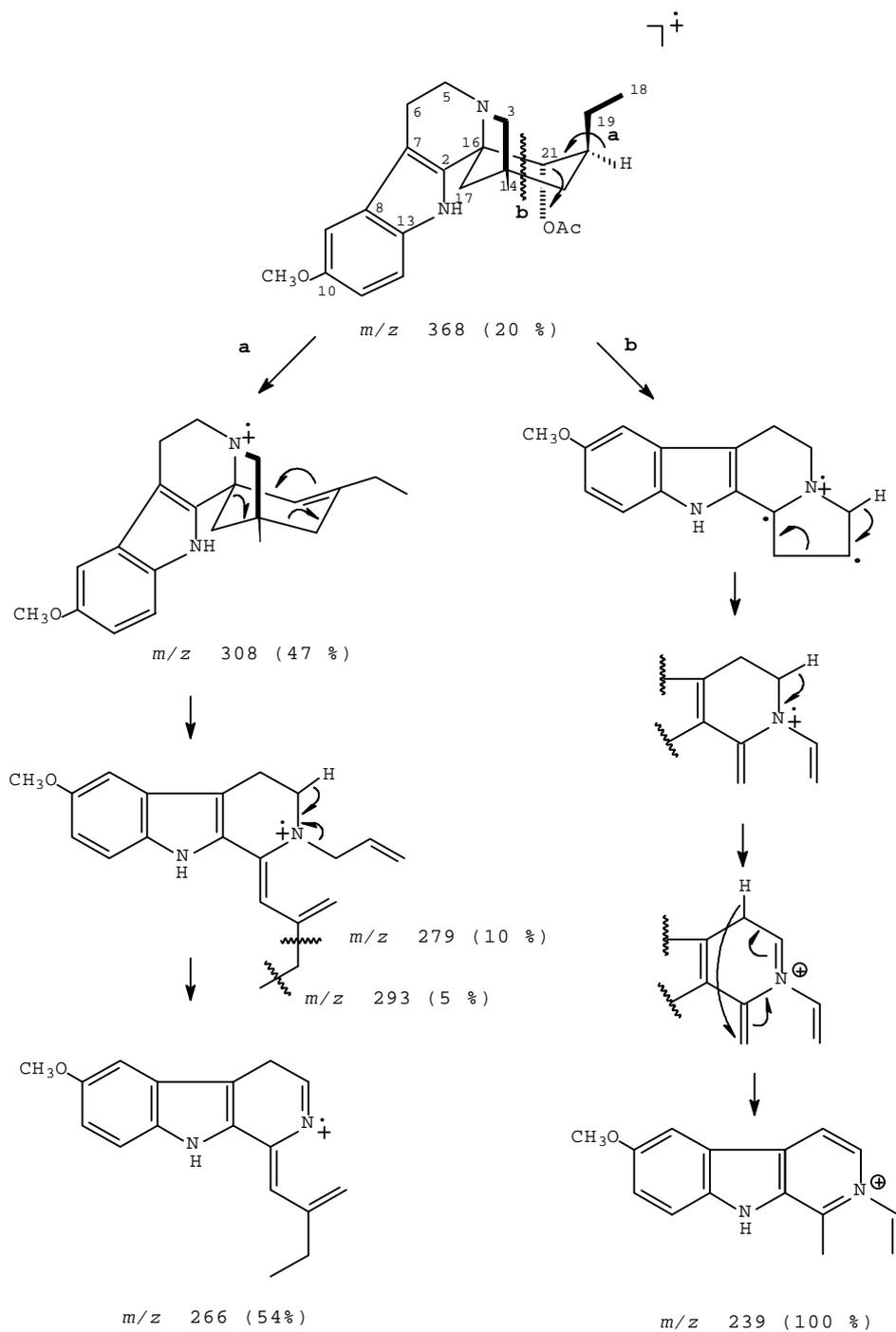


FIGURA 41

El tratamiento del compuesto reagrupado **A**, con etanol acuoso a temperatura ambiente rindió los compuestos 16-hidroxi-ibogaina (rendimiento 49%) y 16-etoxi-ibogaina (rendimiento 42%) como únicos productos de reacción. La estructura de estos compuestos se dedujo del análisis de sus espectros de RMN, en especial de la comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los de la voacangina e ibogaina³⁹(Tabla 7).

El mecanismo de formación del compuesto reagrupado **A** a partir de la ibogaina hidroxindolenina, y de los derivados en C-16 de la ibogaina por solvólisis del compuesto **A**, puede racionalizarse a partir de un único esquema, que se representa en la Figura 42. El carbocatión deslocalizado **Ca**, producido por heterólisis de la ibogaina acetoxindolenina (no aislada), conduce al carbocatión intermedio **D**, mediante una migración de hidruro 1,3. El carbocatión **D**, está en equilibrio con el carbocatión reagrupado **F**, probablemente a través del estado de transición **E**, que involucra un anillo azidironio muy tensionado, el cual puede alcanzarse a partir de ambos carbocationes por ataque intramolecular del par de electrones libres del nitrógeno alicíclico. La asistencia anquimérica del par de electrones libres del nitrógeno también puede ser la causa de la facilidad de solvólisis del compuesto **A** en etanol acuoso para rendir los C-16 derivados de la ibogaina, a través del carbocatión **D**, via **E**. El hecho de que no se aislaran productos de atrapamiento del carbocatión **F** en esta reacción indica que el equilibrio entre las especies **D** y **F** está fuertemente desplazado hacia **D**. Por otro lado, la 16-acetoxi-ibogaina, no es aislada de la mezcla de reacción de la ibogaina hidroxidolenina para dar el compuesto reagrupado **A**. Esto puede explicarse aduciendo una fácil solvólisis bajo las condiciones de reacción, lo que permitiría un desplazamiento del equilibrio hacia el producto reagrupado **A**.

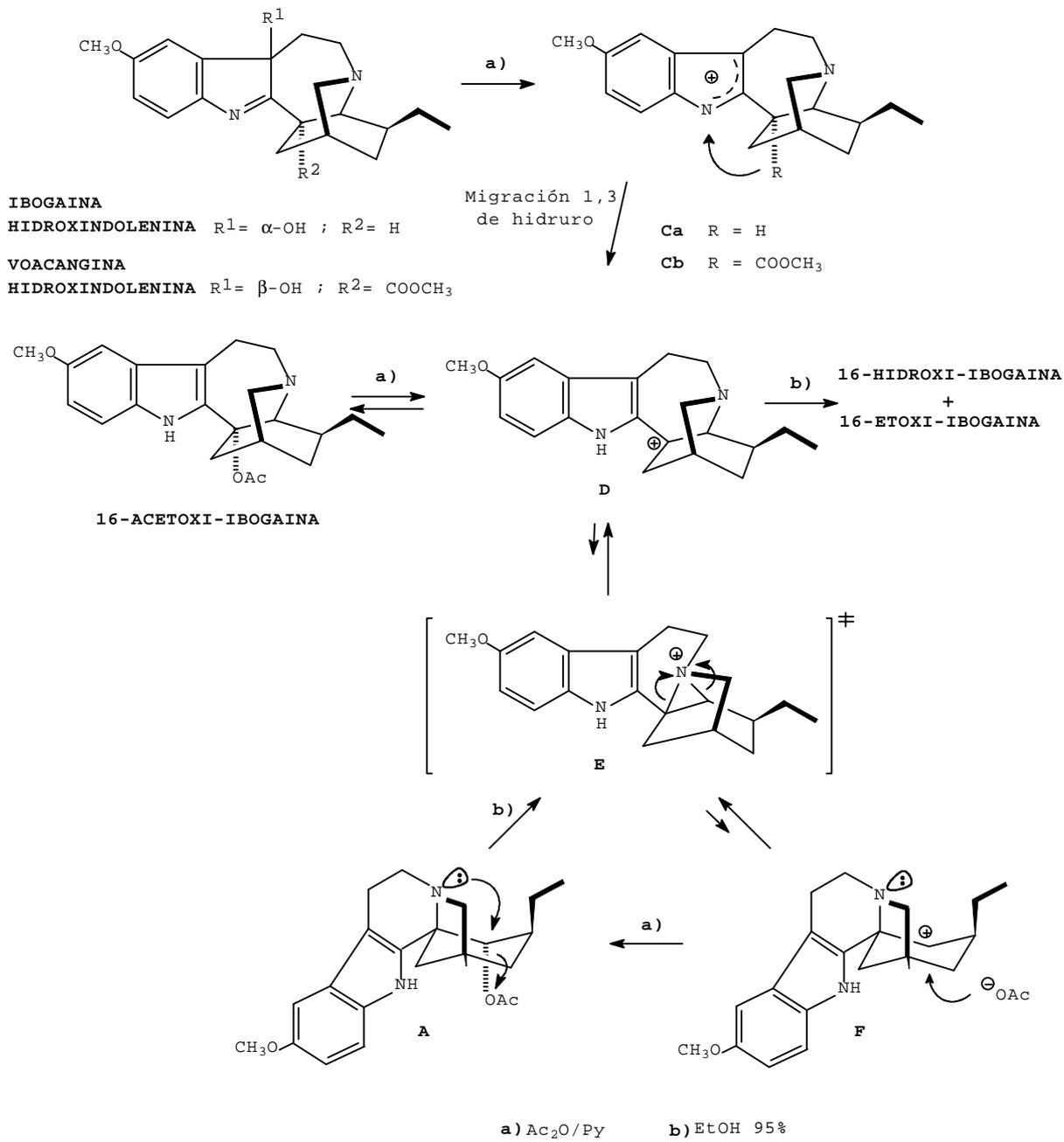


FIGURA 42

Es interesante hacer notar, que el tratamiento de la voacangina hidroxindolenina bajo condiciones más extremas, *i. e.* refluendo con anhídrido acético en piridina, rindió la voacangina acetoxindolenina como único producto de reacción. Así, probablemente la formación del correspondiente carbocatión deslocalizado **Cb** sea factible, aunque en este caso no es posible la migración de hidruro. La existencia de un par-iónico entre el carbocatión **Cb** y el contraión acetato puede explicar el porqué esta reacción procede con retención de la configuración en C-7.

Los espectros de masas para el compuesto de reagrupamiento **A** y los derivados 16-hidroxi- y 16-etoxi-ibogaina, exhibieron picos a m/z 309, 308, 293, 279, 266 y 239, los cuales en cambio no se observan en los espectros de la voacangina^{19,20} e ibogaina⁴⁰. Este hecho, sugiere que los tres compuestos adoptan similares patrones de fragmentación y que los iones moleculares de los C-16 derivados de la ibogaina sufren un reagrupamiento similar al del carbocatión **D** en la Figura 42, iniciado por ruptura homolítica del enlace C(16)-OR.

Dado que el compuesto **A** puede considerarse el equivalente sintético del carbocatión **D**, probablemente puedan prepararse otros derivados en C-16 de la ibogaina seleccionando adecuadamente el disolvente y el nucleófilo.

Tabla 6. Datos de ^1H , HMQC y HMBC RMN para el 16-espiro compuesto A.

Protón	^1H	Carbono Correlacionado	
		HMQC	HMBC
H _R -3	3.12 d (9.2)	60.3(t)	C-15, C-16, C-17
H _S -3	2.66 dd (5.0, 9.2)	60.3(t)	C-5, C-14, C-15
H _R -5	2.61 ddd (4.3, 10.1, 10.1)	50.9(t)	C-3, C-7
H _S -5	3.17 ddd (3.7, 3.7, 10.3)	50.9(t)	C-7, C-16
H _R -6	2.76 ddd (4.1, 14.0, 14.0)	21.6(t)	C-2, C-5, C-7, C-8
H _S -6	2.73 ddd (3.7, 3.7, 14.0)	21.6(t)	C-2, C-5, C-7, C-8
H-9	6.97 d (2.4)	100.6(d)	C-7, C-10, C-11, C-13
H-11	6.80 dd (2.5, 8.7)	111.3(d)	C-9, C-10, C-13
H-12	7.18 d (8.7)	111.0(d)	C-8, C-10
H-14	2.47 ddd (4.2, 4.2, 8.4)	34.4(d)	
H _R -15	1.90 m ^b	30.5(t)	C-3, C-19, C-20
H _S -15	1.58 m ^b	30.5(t)	C-17, C-19, C-20, C-21
H _R -17	1.67 dd (4.6, 11.2)	35.1(t)	C-2, C-14, C-15, C-16, C-21
H _S -17	2.25 d (11.0)	35.1(t)	C-3, C-14, C-15, C-21
CH ₃ -18	0.96 t (7.1)	12.8(q)	C-19, C-20, C-21
H _R -19	1.93 m ^b	28.9(t)	C-15, C-18, C-20, C-21
H _S -19	1.60 m ^b	28.9(t)	C-15, C-18, C-20, C-21
H-20	1.62 m ^b	39.7(d)	C-14, C-15, C-16, C-18, C-19, C-21
H-21	4.51 s	81.9(d)	C-2, C-15, C-16, C-17, C-19, C-20, CO
CH ₃ O-Ar	3.86 s	55.9(q)	C-10
Ac	2.04 s	21.6(q)	CO
NH	7.73 sa		C-2, C-7, C-8, C-13

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis están dadas en Hz. ^b Señales parcialmente ocultas. El sistema de Hanson es utilizado para la identificación de los protones proquirales²⁹.

Tabla 7. Datos de ^{13}C -RMN (125 MHz) para el 16-espiro compuesto (1), voacangina (2), 16-etoxi-ibogaina (3), 16-hidroxi-ibogaina (4) e ibogaina (5).

Carbono	1	2 ^a	3	4	5 ^b
C-2	138.0	137.7	138.3	138.4	142.9
C-3	60.3	51.6	49.6	48.6	50.0
C-5	50.9	53.2	52.8	53.3	54.2
C-6	21.6	22.2	22.4	21.5	20.7
C-7	109.6	110.1	108.9		109.1
C-8	130.8	129.2	129.3	129.2	129.7
C-9	100.6	100.8	100.9	100.7	100.3
C-10	153.9	154.0		153.8	153.9
C-11	111.2	111.9	111.5	111.4	110.8
C-12	111.0	111.2	110.8	111.1	110.6
C-13	126.7	130.7	130.5		130.0
C-14	34.4	27.4	27.4	27.7	26.5
C-15	30.5	32.1	32.3	31.6	32.0
C-16	62.4	55.2	79.8	74.8	42.0
C-17	35.1	36.5	42.4	43.0	34.2
C-18	12.8	11.7	11.7	11.7	11.9
C-19	28.8	26.8	26.6	27.1	27.8
C-20	39.7	39.1	33.8	34.3	41.5
C-21	81.9	57.5	58.3	63.3	57.5
CH ₃ O-Ar	55.9	56.0	56.0	55.9	56.0
CH ₃ OOC-C(16)		175.8			
CH ₃ OOC-C(16)		52.6			
CH ₃ CH ₂ O-C(16)			15.8		
CH ₃ CH ₂ O-(16)			58.9		
Ac	169.3				
	21.6				

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; Disolvente CDCl₃; ^a50 MHz, ^b22.5 MHz.

Tabla 8. ¹H-COSY y NOESY para el 16-espiro-compuesto.

Proton	COSY	NOESY
H _R -3	H _S -3, H _S -17(W)	H _S -3, H-14, H _S -15, H _R -19, H _R -19, CH ₃ -18
H _S -3	H _R -3, H-14, H _R -15(W)	H _R -3, H _R -5, H-14, H _R -17
H _R -5	H _S -5, H _R -6, H _S -6	H _S -3, H _S -6, H _S -5, H _R -17
H _S -5	H _R -5, H _R -6, H _S -6	H _R -5, H _R -6, H _S -6
H _R -6	H _R -5, H _S -5, H _S -6	H _S -5, H _S -6
H _S -6	H _R -5, H _S -5, H _R -6	H _R -5, H _S -5, H _R -6, H-9
H-9	H-11	H _S -6, CH ₃ O-Ar
H-11	H-9, H-12	H-12
H-12	H-11	H-11, NH
H-14	H _S -3, H _R -15, H _S -15, H _R -17, H _S -17 H-20(W)	H _R -3, H _S -3, H _R -15, H _S -15, H _R -17, H _S -17
H _R -15	H-14, H-20, H _S -15	H-14, H _S -15, H _S -17, H-20
H _S -15	H _R -15	H _R -3, H-14, H _R -15, CH ₃ -18
H _R -17	H-14, H _S -17, H-21(W)	H _S -3, H _R -5, H-14, H _S -17, NH
H _S -17	H _R -3(W), H _R -17	H-14, H _R -15, H _R -17, H-20, NH
CH ₃ -18	H _R -19, H _S -19	H _R -3, H _S -15, H _R -19, H _S -19, H-20, H-21
H _R -19	CH ₃ -18, H _S -19, H-20	H _R -3, CH ₃ -18, H _S -19, H-20, H-21
H _S -19	CH ₃ -18, H _R -19, H-20	H _R -3, CH ₃ -18, H _R -19, H-20, H-21
H-20	H-14(W), H _R -15, H _R -19, H _S -19, H-21	H _S -17, H _R -19, H _S -19, H-21, Ac
H-21	H _R -17(W), H-20	CH ₃ -18, H _R -19, H-20, NH
CH ₃ O-Ar		H-9, H-11
Ac		H-20, H-21, NH
NH		H-12, H _R -17, H _S -17, H-21

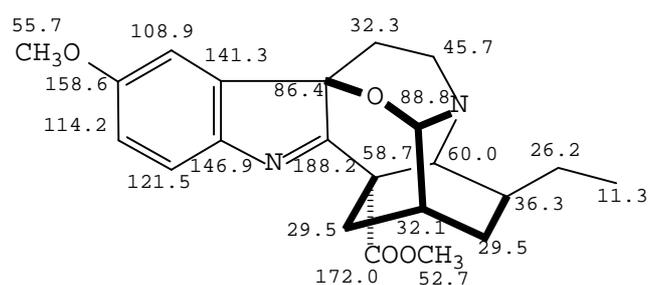
OBOVAMINA.

Alcaloide no descrito en la literatura y componente minoritario de la planta que se aisló como una resina mediante una combinación de cromatografías de adsorción en columna y en capa fina preparativa. Dió color amarillo-marrón con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de IR mostró bandas de absorción para éster carbonilo a 1731 cm⁻¹ y fuertes bandas a 1155 y 1090 cm⁻¹ atribuibles a un función éter. En el espectro de UV se observaron máximos a 224 (logε = 4.02) y 286 (logε = 3.62) similares a los de un cromóforo 10-metoxi-7-hidroxiindolenina³⁰ sugiriendo una estructura tipo iboga-hidroxiindolenina. El espectro de masas registró el ión molecular a *m/z* 382 (100%), 2 u.m.a. menos que para la voacangina hidroxiindolenina y fragmentos en la zona alta del espectro a *m/z* 367 (11%) [M⁺ - CH₃], 353 (11%) [M⁺ - CH₂CH₃] y 323 (58%) [M⁺ - COOCH₃], correspondientes a la pérdida de un grupo etilo y

un grupo metoxicarbonilo, respectivamente. Es interesante hacer notar la ausencia del pico prominente a $[M^+ - OH]$ encontrado en las hidroxindoleninas de los alcaloides tipo *iboga*, tales como la coronaridina hidroxindolenina y la voacangina hidroxindolenina.

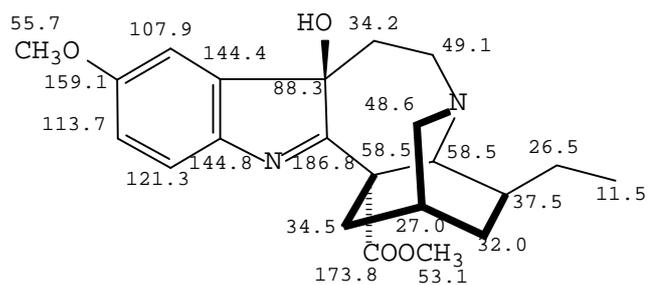
Los espectros de 1H (Tabla 9) y ^{13}C (Fig. 43) RMN dieron señales para un grupo etilo a δ 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 11.3 q, δ 1.38 (2H, m), 26.2 t; un grupo metoxicarbonilo a δ 3.87 (3H, s), 52.7 q, 172.0 s, y un grupo metoxilo aromático a δ 3.80 (3H, s), 55.7 q, 158.6 s. Se observó también, en la zona aromática del espectro, el sistema ABX a δ 6.78 (1H, dd, $J_1 = 8.4$ Hz y $J_2 = 2.6$ Hz), δ 6.88 (1H, d, $J = 2.5$ Hz) y δ 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), típico de una función oxigenada en el C-10 ó C-11 del anillo indólico. La ausencia del singlete ancho para el NH de un grupo indol y las señales a δ 188.2 s y 86.4 s, atribuibles a los carbonos C-2 y C-7 respectivamente, confirmaron la estructura tipo *iboga*-indolenina para el compuesto²². Sin embargo, la característica que más llamó la atención, fue la resonancia para protón a δ 5.09 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), la cual mostró correlación con el carbono carbinolamina a δ 88.8 d en el experimento HMQC. Esta señal, junto con la ausencia del pico a $[M^+ - OH]$ en el espectro de masas, indicaron la presencia en el compuesto de un puente éter entre C-7 y C-3.

El espectro de ^{13}C -RMN (Fig. 43) registró 22 señales, que junto con el ión molecular y la evidencia espectral de la presencia de cuatro átomos de oxígeno en la molécula, nos permitieron deducir la fórmula molecular, $C_{22}H_{26}O_4N_2$ para nuestro alcaloide. La estructura propuesta fue corroborada por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los de la voacangina hidroxindolenina (Fig. 43) donde se hacen evidentes los efectos α , β y γ en los carbonos C-3 ($\Delta\delta = 40.2$), C-14 ($\Delta\delta = 5.1$), C-15, ($\Delta\delta = -2.5$) y C-17 ($\Delta\delta = -5.0$), respectivamente, derivados de la introducción del nuevo enlace O-C(3).



NUESTRO ALCALOIDE

CDCl₃



VOACANGINA HIDROXINDOLENINA

CDCl₃

FIGURA 43

Los experimentos de desacoplamiento selectivo y de correlación heteronuclear HMQC y HMBC (de entre las que destaca la correlación a tres enlaces entre el protón a δ 5.09, asignable al H-3, con las señales a δ 86.4 s y 29.5 t (doble) para los carbonos C-7, C-15 y C-17 respectivamente), acompañadas por experimentos NOE (Fig. 44) nos permitió asignar sin ambigüedad todas las resonancias para los protones y los carbonos en la estructura propuesta (Tabla 9). Destaca el desplazamiento químico poco usual a campo bajo, δ 3.87 s, para el grupo metoxicarbonilo, debido probablemente a su proximidad a la zona de desapantallamiento del anillo aromático, al adoptar el anillo de siete miembros una nueva conformación.

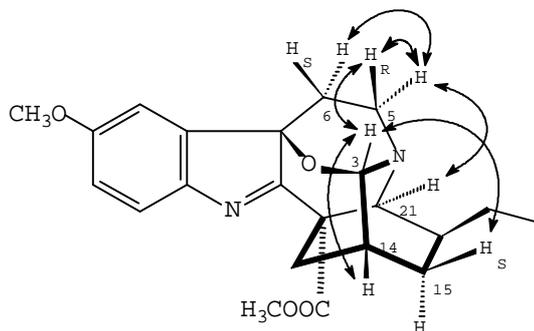


FIGURA 44. EFECTOS NOE OBSERVADOS EN LA OBOVAMINA

TABLA 9. ^1H , HMQC, Y HMBC RMN PARA LA OBOVAMINA.^a

H	δ_{H}	δ_{C}	
		HMQC	HMBC
3S	5.09 d(5.4)	88.5 d	86.4(C-7), C-15, C-17
5R	3.44 m	47.5 t	
5S	3.14 ddd(12.1, 13.5, 3.3)	47.5 t	
6R	1.82 ^b m	32.3 t	
6S	2.16 ddd(12.1, 13.5, 3.2)	32.3 t	
9	6.88 d(2.5)	108.8 d	146.9(C-13)
11	6.78 dd(8.4, 2.6)	114.2 d	146.9(C-13), 108.8(C-9)
12	7.33 d(8.4)	121.5 d	158.6(C-10), 141.3(C-8)
14	2.26 q	32.1 d	
15R	1.71 ^b	29.5 t	
15S	1.01 ma	29.5 t	
17R	1.82 ^b	29.5 t	
17S	2.37 d AB(13.9)	29.5 t	
18	0.87 t(7.0)	11.3 t	
19	1.38 m	26.1 t	
20	1.38 ^b m	36.4 d	
21	3.37 s	60.0 d	
COOCH ₃	3.87 s	52.7 q	172.0(C=O)
Ar-OCH ₃	3.80 s	55.7 q	158.6(C-10)

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis están dadas en Hz. Las multiplicidades para los carbonos fueron establecidas mediante un experimento DEPT.^aCDCl₃, 400 MHz.^bSeñales parcialmente ocultas.

Se utiliza el sistema de Hanson para la identificación de los protones proquirales²⁹.

CORRELACIÓN QUÍMICA ENTRE LA OBOVAMINA Y LA VOACANGINA

El tratamiento de la voacangina con tetraacetato de plomo en relación molar de 1:3, rindió, entre otros, un compuesto idéntico en sus propiedades espectrales y cromatográficas a nuestro alcaloide (rendimiento 6%). Por otro lado, cuando se empleó una relación molar de 1:1, se aisló una mezcla epimérica de la 3-hidroxivoacangina (rendimiento del 52%), compuesto no descrito en la literatura, no encontrándose trazas de obovamina (Fig. 45). La 3-hidroxivoacangina, que no fué detectada en la planta, se identificó por correlación química y por comparación de sus datos espectroscópicos con los datos para compuestos de estructura similar, tales como la 3-hidroxiconopharginina^{41,42}. Así, la reducción de 3-hidroxivoacangina con borohidruro sódico rindió voacangina, de acuerdo con la presencia de un carbono carbinolamina en el compuesto (Fig. 45).

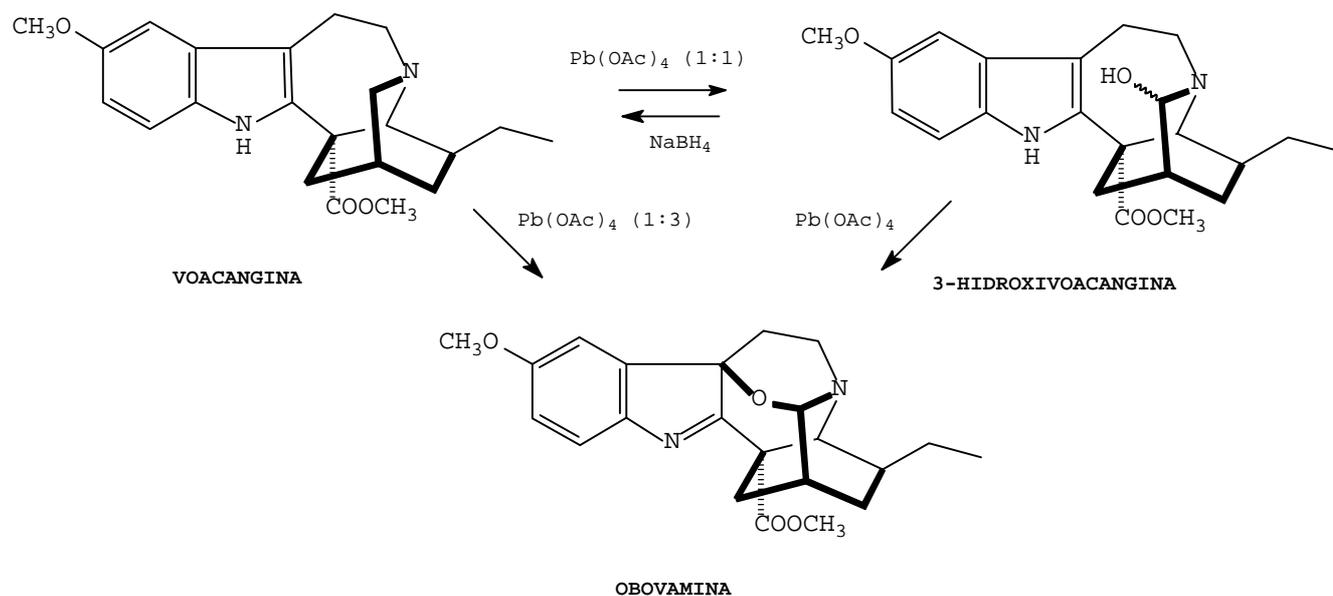


FIGURA 45

El hecho de que la obovamina sólo sea obtenida con un exceso de agente oxidante indica que probablemente se trate de un producto de oxidación de la 3-hidroxivoacangina. Esta hipótesis se comprobó con éxito al obtener la obovamina (rendimiento 6%), junto con el producto de partida, cuando la 3-hidroxivoacangina fue tratada con tetraacetato de plomo. Es notable el hecho de que el derivado 3-oxovoacangina no haya sido detectado en la mezcla de reacción en este paso, así, parece ser que el primer equivalente de tetraacetato de plomo, oxida el carbono C-3, mientras que el exceso de oxidante ataca al núcleo indólico en vez de continuar la oxidación en C-3 para rendir la lactama. Estudios previos acerca de la oxidación de alcaloides tipo *yohimbina* con tetraacetato de plomo³⁸, sugieren que el enlace O-C(7) en la obovamina podría formarse a través de una sustitución nucleofílica intramolecular en el intermediato resultante de la oxidación del epímero 3(*S*)-hidroxivocangina según se indica en el esquema (Fig. 46).

El anillo indólico, rico en electrones, es susceptible de sufrir un ataque electrofílico por la especie triacetato de plomo $^+Pb(OAc)_3$, el cual es a su vez un excelente grupo saliente³⁸. Este grupo es desplazado intramolecularmente por el grupo hidroxilo en C-3, para rendir el aza-acetal correspondiente. Esto implica que el ataque del electrófilo debe producirse por la cara posterior de la molécula (Fig. 46).

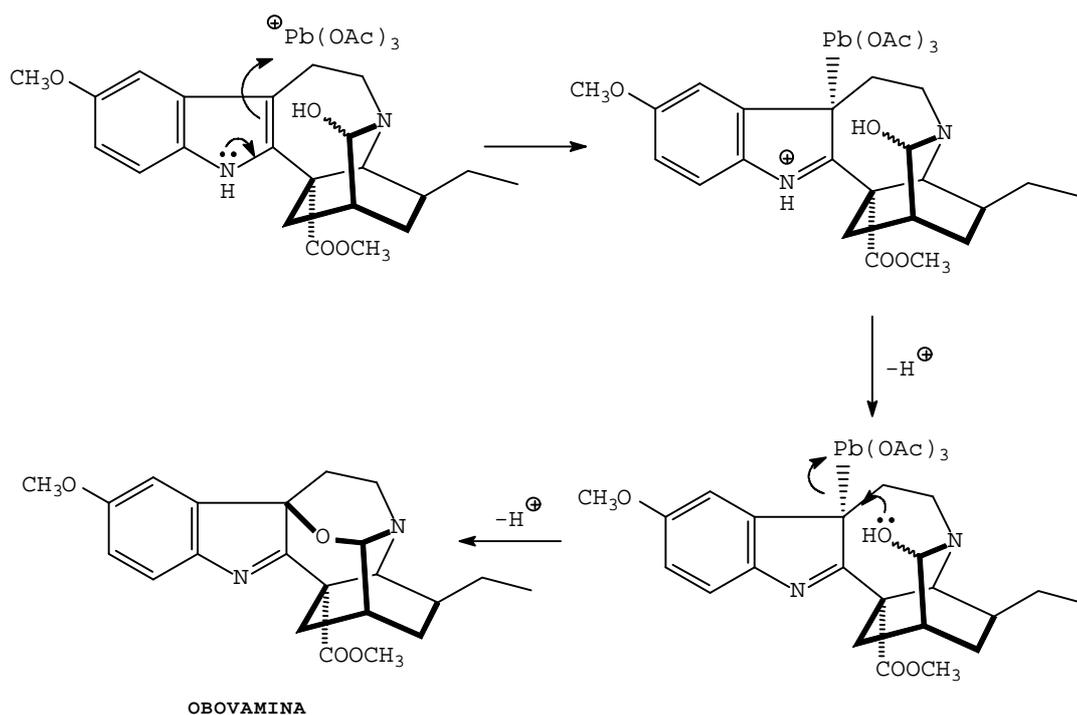


FIGURA 46

SÍNTESIS BIOMIMÉTICA DE LA OBOVAMINA AUTOOXIDACIÓN DE LA VOACANGINA

Como ya hemos comentado, las hidroxindoleninas de los alcaloides *iboga* son consideradas artefactos derivados de la exposición al aire^{32,33}. El hecho de que se aislara la hidroxindolenina correspondiente para cada alcaloide *iboga* presente en la planta puede atribuirse a una etapa de extracción larga (ver Parte Experimental) y por tanto, nuestro alcaloide, podría también generarse en la planta por autooxidación. Con el objeto de verificar esta hipótesis, se hizo burbujear aire a través de una disolución de voacangina en cloroformo en presencia de luz solar. Dos semanas más tarde se aisló de la mezcla de reacción un compuesto idéntico en sus propiedades espectrales y cromatográficas a nuestro alcaloide, junto

con voacangina hidroxindolenina, una mezcla epimérica de 3-hidro-xivoacangina, y trazas de la mezcla epimérica de 3-hidroxi-voacangina hidroxindolenina (Fig. 47).

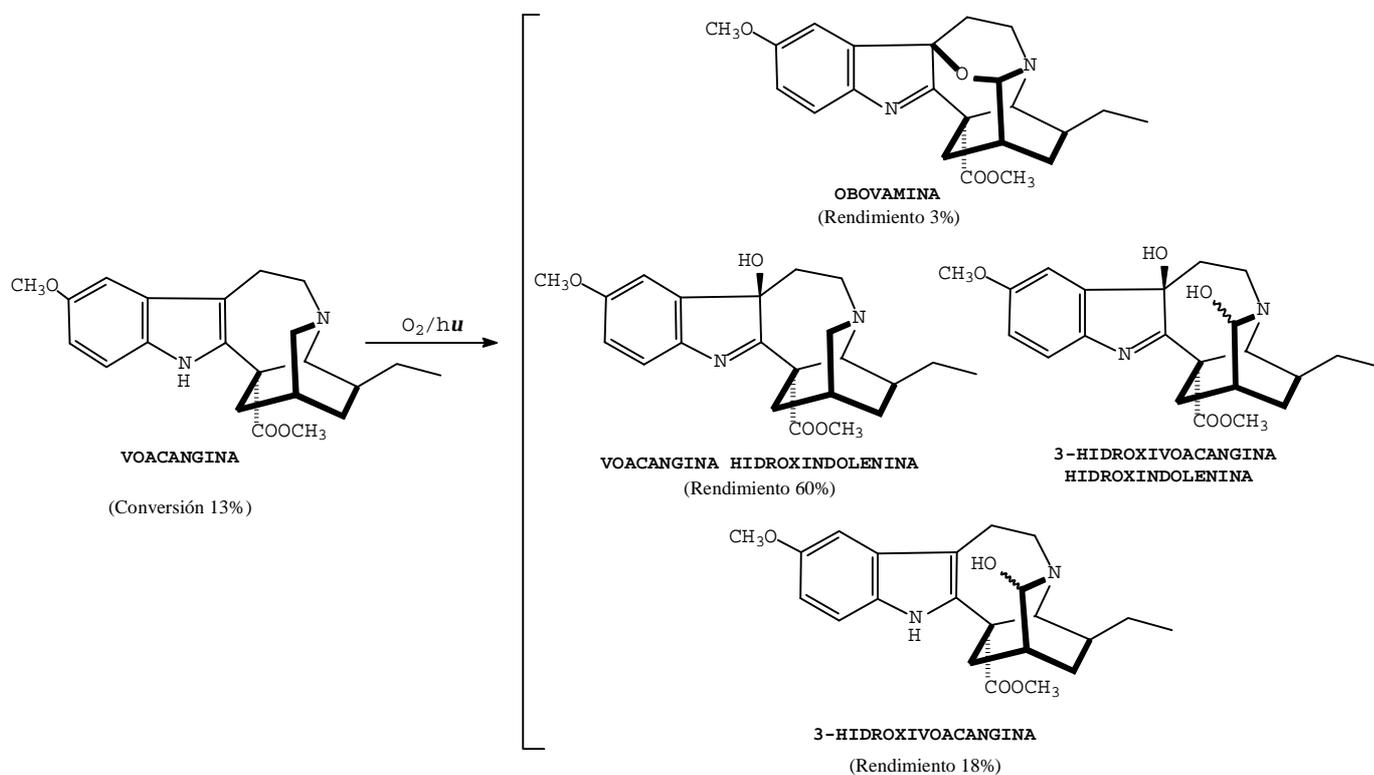


FIGURA 47

CORONARIDINA HIDROXINDOLENINA.

Base aislada como una resina. Dió color amarillo en CCF con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 354 (38%) y el pico característico a m/z 337 (43%) [M⁺ - OH], típico de una hidroxindolenina. El ión molecular y los picos a m/z 188 (15%) y 160 (25%) están desplazados en 30 u.m.a. respecto a los encontrados para la voacangina hidroxindolenina a m/z 384, 218 y 190 respectivamente, (Fig. 48), sugiriendo la presencia de un grupo indólico no sustituido en nuestro compuesto.

Los espectros de ¹H (Tabla 10) y ¹³C RMN (Fig. 48)³¹ son similares a los de la voacangina hidroxindolenina, dando señales para un grupo etilo a δ 0.86 (3H, t, J = 6.3 Hz), 11.5 q y δ 1.43 (2H, m), 26.5 t; un grupo metoxicarbonilo a δ 3.70 (3H, s) y 53.1 q, 173.2 s, y un grupo de señales en zona aromática a δ 7.45 - 7.22 (4H, m) que confirmaron que el grupo indólico no está sustituido. La ausencia de señal para el NH aromático y las señales para carbono a δ 88.3 s y 189.2 s, confirmaron la estructura 7-hidroxindolenina para el compuesto, cuya indentidad se confirmó principalmente por comparación de sus datos de ¹³C-RMN con los publicados para la coronaridina hidroxindolenina³¹.

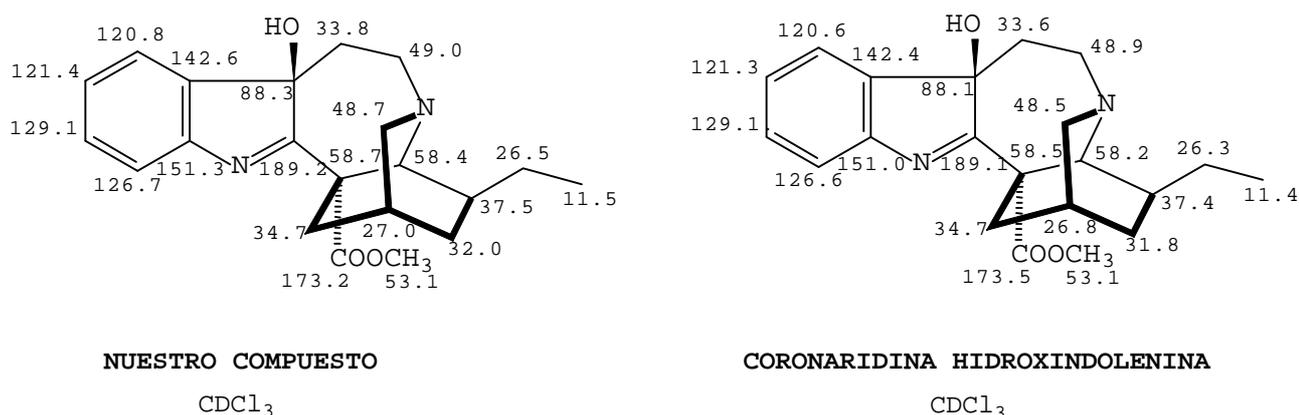
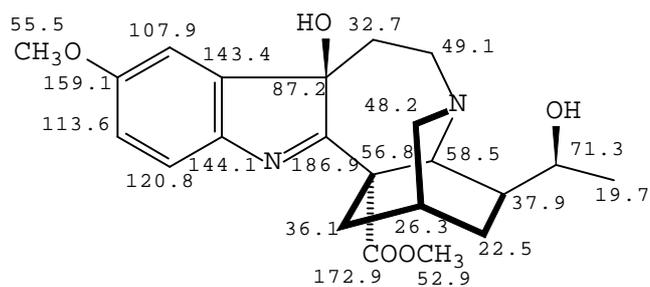


FIGURA 48

19S-VOACRISTINA HIDROXINDOLENINA.

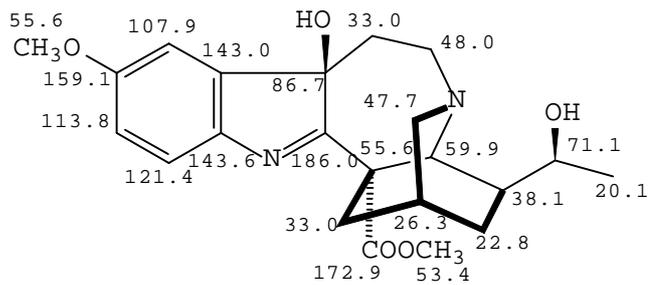
Base aislada como resina. Dió color amarillo con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 400 (100%), el pico intenso característico a m/z 383 (77%) [$M^+ - OH$], y otros a m/z 218 (42%) y 190 (37%), que sugirieron un estructura *iboga-7-hidroxitindolenina* para el compuesto³⁰. Las pérdidas en la zona alta del espectro a m/z 385 (19%) [$M^+ - CH_3$], 383 (77%) [$M^+ - H_2O$], 355 (28%) [$M^+ - CH(OH)CH_3$] y 341 (12%) [$M^+ - COOCH_3$], indicaron la presencia de un grupo etilo hidroxilado y un grupo metoxicarbonilo respectivamente, típicos en este tipo de compuestos.

Los espectros de 1H (Tabla 10) y ^{13}C RMN^{31,43} (Fig. 49) dieron señales para un grupo metilo a δ 1.09 (3H, d, $J = 6.4$ Hz) y 19.7 t (mostrando, la primera, acoplamiento escalar con otra a δ 4.07 (1H, q), (δ_c 71.3 d) para un carbono carbinol, que confirmaron la presencia en la molécula de la agrupación $-CH(OH)-CH_3$; para un grupo metoxicarbonilo a δ 3.72 (3H, s) y 52.9 q, 172.6 s y un para grupo metoxilo aromático a δ 3.83 (3H, s) y 55.5 q, 159.1 s. En la parte aromática de los espectros de 1H -RMN se observaron el sistema ABX típico a δ 6.83 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz y $J_2 = 2.5$ Hz), δ 6.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) y δ 7.57 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), y las resonancias a δ 107.9 d, 113.6 d, 120.8 d, 143.4 s y 144.1 s, asignables a los carbonos C-9, C-11, C-12, C-13 y C-8 respectivamente, indicando la presencia de un grupo indólico metoxi-sustituido en el C-10²². La ausencia de la señal para el NH aromático, así como las señales a δ 186.9 s y 87.2 s para los carbonos C-2 y C-7, confirmaron la estructura 7-hidroxitindolenina. El resto de las asignaciones en el espectro de 1H -RMN fueron hechas por comparación con los datos obtenidos para la voacangina hidroxindolenina y respaldados por experimentos de correlación homonuclear, 1H -COSY (Tabla 10), confirmando la identidad de nuestro compuesto.



NUESTRO COMPUESTO

CDCl₃



19S VOACRISTINA HIDROXINDOLENINA

CDCl₃

FIGURA 49

19S-HEYNEANINA HIDROXINDOLENINA.

Base aislada como resina, $[\alpha]_D = -8.18$ ($c = 1.1$, CHCl₃). Dió color amarillo con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 370 (66%) y picos significativos a m/z 353 (100%) [$M^+ - OH$], 188 (74%) y 160 (64%), desplazados en 30 u.m.a. respecto a los encontrados en la 19S-voacristina hidroxindolenina a m/z 383, 218, y 190 respectivamente, que indicaron una estructura tipo *iboga-7-hidroxindolenina* para el compuesto³⁰. Los picos en la zona alta del espectro de masas a m/z 355 (22%) [$M^+ - CH_3$], 352 (23%) [$M^+ - H_2O$], 325 (30%) [$M^+ - CH(OH)CH_3$], y 311 (16%) [$M^+ - COOCH_3$], indicaron la presencia de un grupo etilo hidroxilado y un grupo metoxicarbonilo respectivamente en la molécula.

Los espectros de ¹H (Tabla 10) y ¹³C RMN (Fig. 50)³¹ dieron señales para un grupo metilo a δ 1.09 (3H, d, $J = 6.3$ Hz) y δ 20.3 d (mostrando, la primera, acoplamiento escalar con otra a δ 4.10 (1H, q), (δ_c 71.3 d), para un carbono carbinol, que confirmaron la presencia de la agrupación -CH(OH)CH₃ en nuestro compuesto); un grupo metoxicarbonilo a δ 3.73 (3H, s) y 53.5 q, 172.9 s, y un grupo de señales en la zona aromática entre δ 7.24 - 7.26, (4H, m) que

confirmaron la presencia de un grupo indólico sin sustituir. La ausencia de señal para el NH aromático y los picos a δ 188.6 s y 87.8 asignables a los carbonos C-2 y C-7, corroboraron la agrupación 7-hidroxiindolenina en el compuesto, cuya identidad se estableció principalmente por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los publicados para la 19*S*-heyneanina hidroxindolenina³¹.

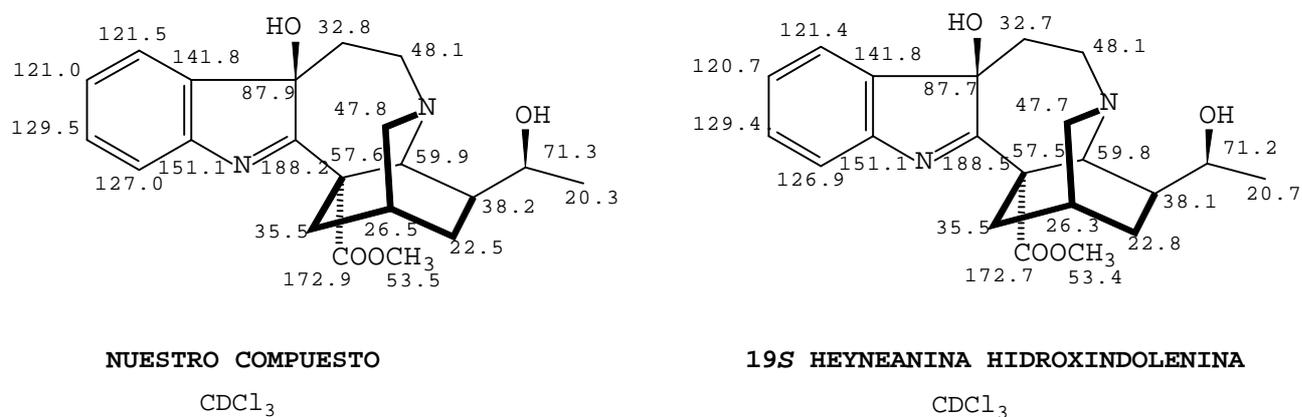


FIGURA 50

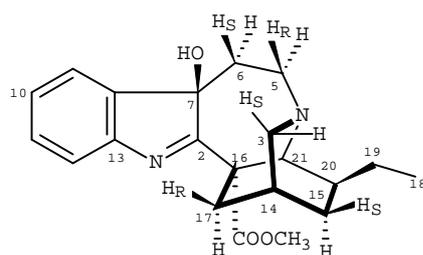
TABLA 10. ¹H-RMN PARA LA CORONARIDINA HIDROXINDOLENINA(1), 19S-VOACRISTINA HIDROXINDOLENINA(2), Y 19S-HEYNEANINA HIDROXINDOLENINA(3)

H	1^a	2^a	3^a
3R	2.70 sa	2.73 d(10.6)	2.73 d(9.1)
3S	2.70 sa	2.84 oculta	2.82 oculta
5R	2.96 dm(14.5)	2.93 dm(12.0)	2.93 dm(12.2)
5S	3.51 ddd(12.1, 12.5, 3.2)	3.61 ddd(14.1, 14.1, 3.1)	3.63 ddd(14.4, 14.3, 3.2)
6R	2.00 da(15.0)	2.03 da(15.1)	2.03 da(15.1)
6S	1.87 ddd(13.4, 13.4, 3.1)	1.83 ddd(13.3, 13.2, 3.1)	2.10 ma
9	7.22-7.34 m	6.92 d(2.4)	7.25-7.38 m
10	7.22-7.34 m		7.25-7.38 m
11	7.22-7.34 m	6.83 dd(8.0, 2.5)	7.25-7.38 m
12	7.45 d(8.0)	7.57 d(8.4)	7.48 d(8.3)
14	1.91 sa	2.07 sa	2.05 sa
15R	1.77 ddd(10.5, 10.6, 4.5)	1.86 m	1.87 m
15S	1.10 ma	1.61 m	1.57 m
17R	2.48 dm(13.8)	2.52 dm(13.9)	2.52 dm(12.4)
17S	2.72 d(13.1)	2.80 d(12.7)	2.81 d(11.1)
18	0.86 t(6.3)	1.09 t(6.4)	1.09 d(6.3)
19	1.43 m	4.07 q	4.10 q
20	1.33 ta(10.0)	1.52 dda(10.0, 7.0)	1.53 dda(10.2, 5.3)
21	3.80 s	4.07 s	4.14 s
COOCH ₃	3.70 s	3.72 s	3.73 s
Ar-OCH ₃		3.83 s	

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis están dadas en Hz.^aCDCl₃, 400 MHz.

Asignaciones respaldadas por experimentos COSY.

Se utiliza el sistema de Hanson para la identificación de los protones proquirales²⁹.



AJMALICINA.

Base que cristalizó en forma de prismas incoloros de una mezcla de n-hexano y acetato de etilo, p.f. 259-262° C. Dio color gris en CCF con el reactivo de Ehrlich³. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 354 (22%) y fragmentos a m/z 353 (100%) [$M^+ - 1$], 225(11%), 184(55%), 169(22%) y 156(82%), relacionados con un esqueleto tipo yohimbina⁹ (Fig. 11).

En los espectros de ¹H (Tabla 11) y ¹³C (Fig. 52) RMN, no se observaron señales características de funciones oxigenadas en C-17 ó C-18, usuales en este tipo de compuestos¹⁰, dando por contra resonancias para un grupo metilo a δ 1.19 (3H, d, J = 7.6 Hz), 14.9 q (mostrando, la primera, acoplamiento escalar con otra a δ 4.43 (1H, m) (δ_c 73.7 d), atribuibles a un carbono carbinol); para un grupo metoxicarbonilo a δ 3.74 (3H, s) y 50.9 q, 167.4 s, y las señales características a δ 7.54 (1H, s) y 154.5 d, asignables al protón vinílico de la agrupación CH₃COO-C=CH-O-CH-CH₃, típica de un alcaloide tipo heteroyohimbina. Las señales en la zona aromática entre δ 7.07 - 7.47 (4H, m), y a δ 8.05 (1H, sa) (desaparece al adicionar D₂O) atribuible a un NH, indicaron un grupo indólico sin funcionalizar en la molécula.

La señal a δ 3.41 (1H, d, J = 10.6 Hz), es típica del protón H-3 orientado axialmente en un anillo ciclohexano en conformación de silla^{11,12}(Fig. 51), por otro lado, el desplazamiento químico a campo alto de la señal metilo a δ 1.19, sólo es consistente con una orientación axial del citado grupo en la conformación normal **N_T** (anillo *E* en semisilla) (Fig. 51), encontrándose experimentalmente que en el resto de las conformaciones posibles, *Alo* (3 α , 20 α), *Epíalo* (3 β , 20 α) y *Pseudo* (3 β , 2 α) (Fig. 12), ésta resuena entre δ 1.32-1.52 independientemente de la orientación del grupo metilo⁴⁴.

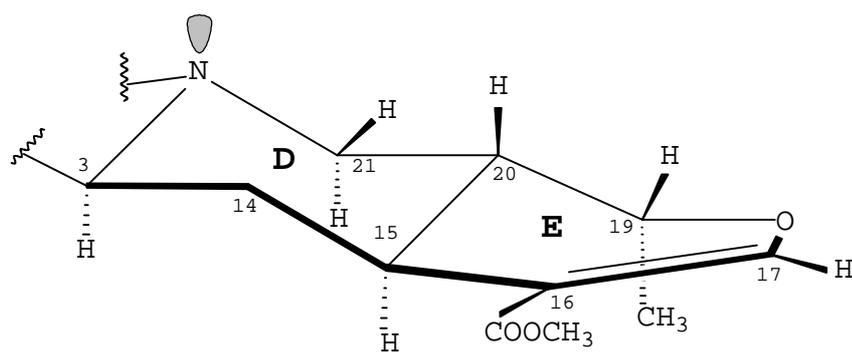


FIGURA 51

La identidad de nuestro alcaloide fué confirmada por comparación de sus espectros de ^1H (Tabla 11) y ^{13}C RMN (Fig. 52) con los publicados en la bibliografía para la ajmalicina^{45,46}.

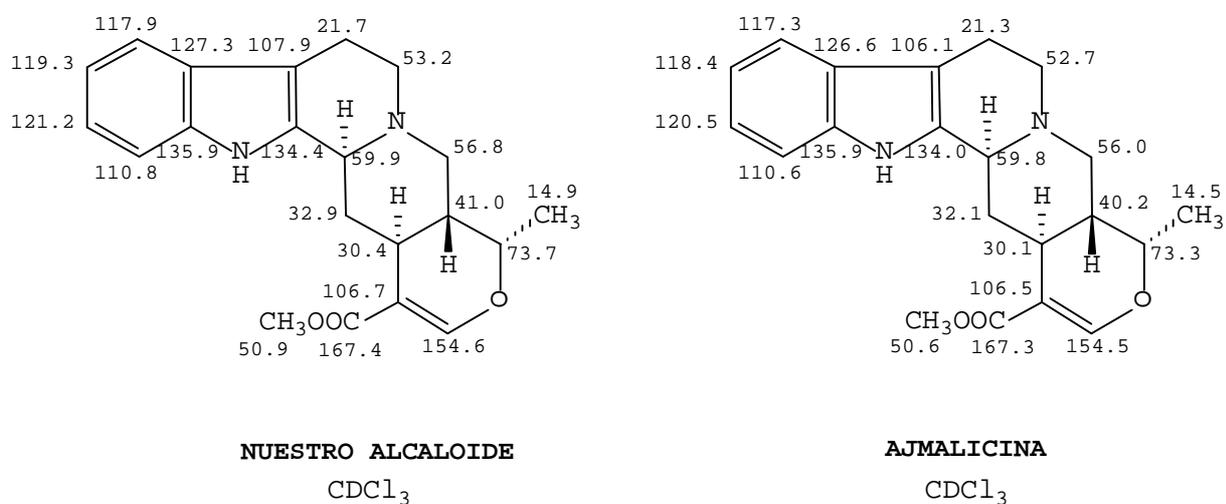


FIGURA 52

AJMALICININA.

Base aislada como resina, $[\alpha]_D = -25.7^\circ$ ($c = 5.45$, CHCl_3). Dio color gris con el reactivo de Ehrlich³. En el espectro de IR se observaron bandas a 3448 cm^{-1} y a 1670 cm^{-1} para grupos alcohol y éster carbonilo respectivamente. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 370 (100%) y picos significativos a m/z 369 (72%), $[M^+ - H]$, m/z 352 (22%) $[M^+ - \text{H}_2\text{O}]$, m/z 225 (11%), 184 (46%), 170(53%), 169(39%) y 156(31%) típicos de la fragmentación de un esqueleto tipo yohimbina⁹.

Los espectros de ^1H (Tabla 11) y ^{13}C RMN (Fig. 55) dieron señales duplicadas en relación molar aproximada 1:9, lo que indujo a pensar en una mezcla de compuestos que sin embargo la CCF no fue capaz de resolver. Las señales más significativas son las encontradas a δ 5.50 (1H, d, $J = 3.5 \text{ Hz}$) y δ 5.11 (1H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), que mostraron correlación carbono-proton en el experimento HMQC con los picos a δ 91.7 d y δ 90.9 d respectivamente, los cuales se asignaron, tentativamente, a los protones y carbonos anoméricos de un hemiacetal en equilibrio con su epímero. Esta hipótesis pudo verificarse al tratar la mezcla con anhídrido acético y piridina, para rendir un producto en cuyo espectro de ^1H -RMN se observaron señales para un sólo epímero. En concreto, se observó únicamente la señal a δ 6.1 (1H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), correspondiente al isómero cuyo protón anomérico está orientado axialmente, lo cual es razonable si se aduce un desplazamiento del equilibrio, durante la reacción, hacia el isómero cuyo grupo alcohólico está menos impedido estéricamente (Fig. 53).

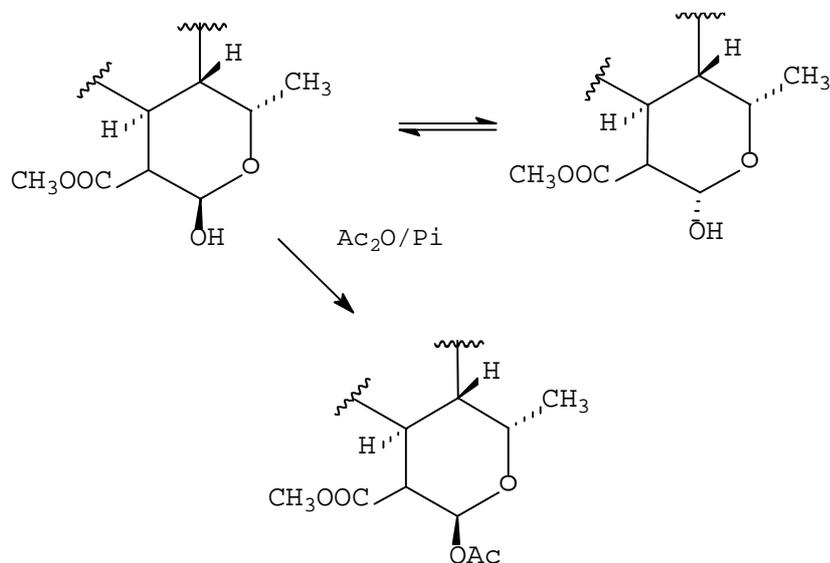


FIGURA 53

Por otro lado, las constantes de acoplamiento ecuatorial-axial, $J = 3.5$ Hz y axial-axial, $J = 9.4$ Hz, de los protones anoméricos sugirieron la presencia en el compuesto de un anillo hemiacetálico de seis miembros en conformación de silla, usual en los alcaloides del tipo *heteroyohimbina* (Fig 54). Las señales a δ 1.38 (3H, d, $J = 7.9$ Hz), 19.2 q y 8 1.24 (3H, d, $J = 7.7$ Hz) , 14.2 q, asignables a grupos metilo, mostraron acoplamiento escalar con otras a δ 4.05 (1H, m), 70.3 d y δ 4.22 (1H, m), 71.9 d respectivamente, y junto con las señales para grupos metoxicarbonilo a δ 3.76 (3H, s), 51.9 q, 171.6 s y δ 3.81 (3H, s), 52.1 q, 172.9 s, se sumaron a la evidencia de una estructura *heteroyohimbina* para nuestro alcaloide. Las señales a δ 3.40 (1H, da, $J = 11.6$ Hz) y a δ 3.30 (1H, da, $J = 12.8$ Hz) son asignables a los protones H-3 orientados axialmente en ambos epímeros⁴⁵. La estereoquímica del grupo metilo y de la fusión de los anillos *D* y *E* pudieron establecerse mediante un experimento NOE en el isómero mayoritario (Fig. 54). La irradiación de la señal para el protón anomérico a δ 5.11, aumentó la integral de la señal a δ 1.24 para

el grupo metilo, que concuerda con una fusión *trans* de los anillos *D* y *E* y una orientación α y axial del grupo metilo en el anillo *E*, en la conformación normal N_T (Figs. 12 y 15. Este hecho quedó además corroborado por el valor de la constante de acoplamiento encontrada experimentalmente entre los protones H-19 y H-20, $J_{19-20} = 3.3$ Hz, característica de un acoplamiento ecuatorial-axial en la citada conformación (Fig. 54).

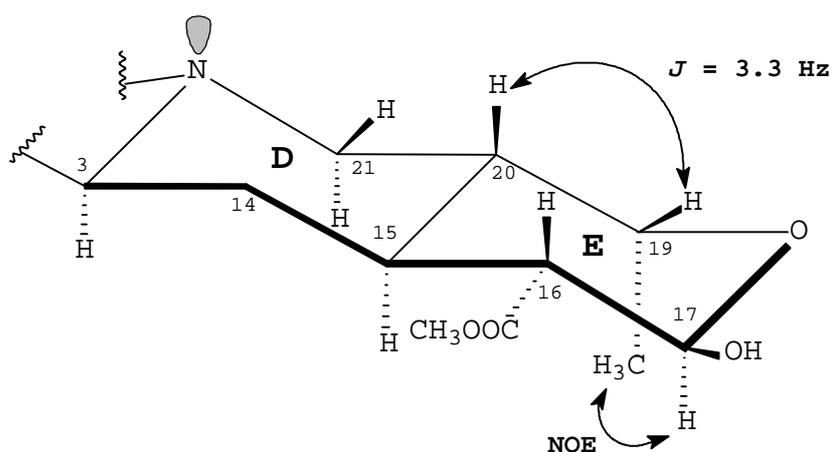


FIGURA 54

Estos datos concuerdan para el alcaloide ajmalicinina⁴⁷, aunque sin embargo, su epímero en C-17 aún no ha sido descrito bibliografía.

En el espectro de ¹³C-RMN (Fig. 55) pueden apreciarse claramente dos grupos de señales bien definidas, correspondientes a cada epímero. Todas ellas muestran desplazamientos químicos similares en cada carbono, excepto para el C-16 (56.0 d y 51.4 d), el C-15 (34.7 d y 27.7 d) y el C-18 (14.2 q y 19.2 q), para los isómeros mayoritario y minoritario respectivamente. Estas diferencias se atribuyeron a la dependencia de los efectos β , γ , y δ respectivamente respecto de la orientación del grupo alcohólico en C-17⁴⁸.

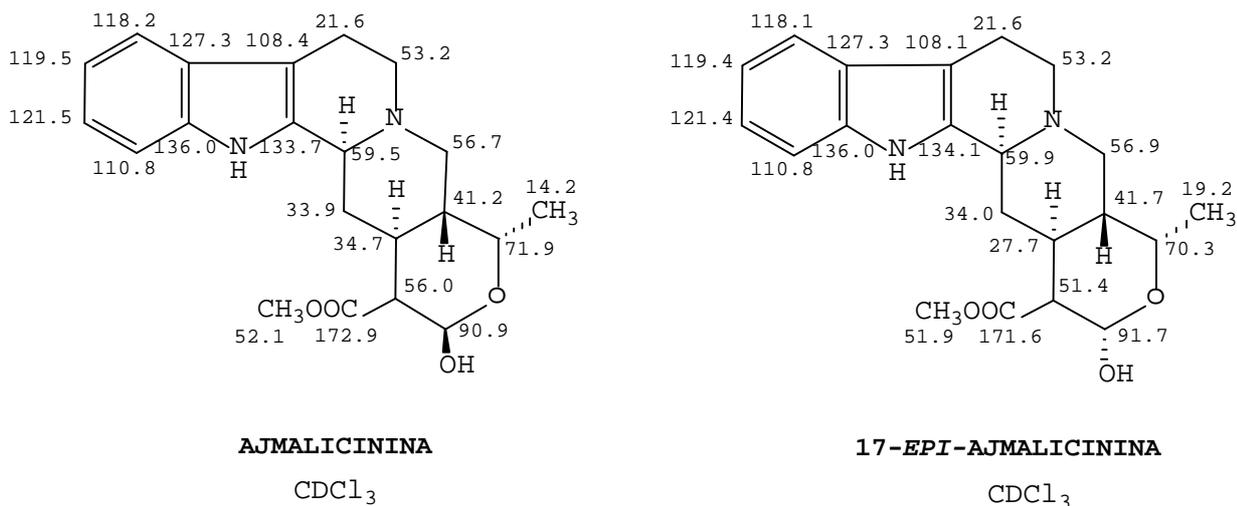


FIGURA 55

CORRELACIÓN QUÍMICA ENTRE LA AMALICININA Y LA AJMALICININA

El tratamiento de la mezcla de epímeros con el cloruro del ácido p-toluensulfónico en piridina, rindió una mezcla constituida por el producto de partida y otro compuesto, que se identificó como ajmalicina, mediante comparación de su espectro de ¹H-RMN y de su comportamiento en CCF con una muestra de ajmalicina obtenida de la planta (Fig. 56).

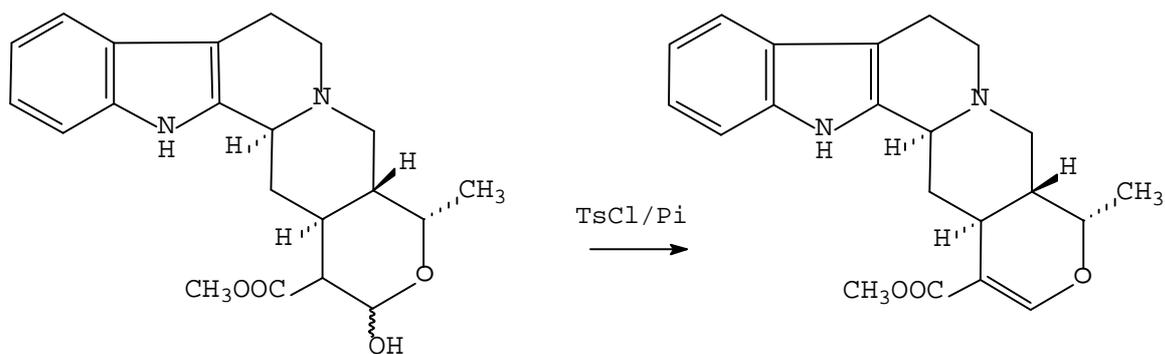


FIGURA 56

TABLA 11. ¹H-RMN PARA LA AJMALICINA(1), AJMALICININA(2), 17-EPI-AJMALICININA(3)
Y ACETILAJMALICININA(4)

H	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^b
3	3.41 da(10.6)	3.30 da(12.8)	3.40 da(11.6)	3.33 da(11.5)
5α	2.68 m	2.62 ddd(13.8, 13.8, 4.3)		2.68 m
5β	3.09 m	3.08 m		3.15 m
6α	2.74 d(15.2)	2.72 dda(13.8, 2.7)		2.77 m
6β		2.96 m		3.10 m
9	7.07-7.32 m	7.46 d(7.6)		7.08-7.34 m
10	7.07-7.32 m	7.10 m		7.08-7.34 m
11	7.07-7.32 m	7.10 m		7.08-7.34 m
12	7.47 d(7.2)	7.28 d(7.6)		7.47 d(8.0)
14α	3.22 da(12.2)	2.00 dt(13.8, 3.1)		2.06 oculta
14β	1.32 q	1.43 q(10.5)		1.54 m
15	2.44 ta(10.6)	2.10 m		2.10 m
16		2.20 t(9.7)	2.48 dd(13.9, 3.6)	2.44 ta(9.3)
17	7.54 s	5.11 d(9.4)	5.5 d(3.5)	6.09 d(8.7)
18	1.19 d(7.6)	1.24 d(6.9)	1.38 d(7.9)	1.35 d(7.0)
19	4.43 q	4.22 m	4.05 m	4.26 m
20	2.17 qa	2.10 m		2.20 m
21α	2.25 t(15.0)	2.10 m		2.10 m
21β	2.96 m	2.86 da(7.7)		2.90 m
COOCH ₃	3.74 s	3.81 s	3.76 s	3.80 s
NH	8.05 sa	7.80 sa	7.97 sa	7.90 sa
OAc				2.08 s

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis están dadas en Hz. ^aCDCl₃, 400 MHz; ^bCDCl₃, 200 MHz.

Asignaciones respaldadas por experimentos de desacoplamiento selectivo.

CLORURO DE N(1)-METIL-11-HIDROXIMACUSINA A.

Base cuaternaria no descrita en la literatura, aislada en forma cristalina como cloruro mediante una combinación de cromatografías en columna de absorción y gel filtración. Dio un color marrón anaranjado en CCF con el reactivo de Ehrlich³. En el espectro IR se apreciaron bandas a 1733 y 3222 cm⁻¹, para éster carbonilo y alcohol respectivamente. El espectro de UV mostró máximos a 226 (logε 4.5), 276 (logε 3.77) y 296 nm (logε 3.77) típicos de un indol oxigenado en C-11⁴⁹. Además, se observaron desplazamientos batocrómicos en medio alcalino alcalino, 236 y 316

nm, que indicaron que la función oxigenada es de naturaleza fenólica. El compuesto dio el ión molecular a m/z 397(3%), impar, mostrando escasa volatilidad en el espectrómetro de masas. La fórmula molecular, $C_{22}H_{26}O_4N_2$, fue determinada mediante espectrometría de masas de alta resolución para el fragmento demetilado, m/z 382 (10%) $[M^+ - 15]$, dada la baja intensidad del ión molecular. La observación de los picos intensos a m/z 198 (95%), 199(100%) y 279(23%), junto con las características mencionadas concordaron con las de un alcaloide cuaternario tipo sarpagína⁴ (Fig. 57). Por otro lado, las pérdidas en la zona alta del espectro de masas a m/z 366(37%), $[M^+ - CH_2OH]$, 351 (72%), $[M^+ - CH_3 - CH_2OH]$, y a m/z 338 (9%), $[M^+ - COOCH_3]$, 337 (23%) $[M^+ - H - COOCH_3]$, denotaron la presencia de los grupos $-CH_2OH$ y $-COOCH_3$ respectivamente, usuales en este tipo de compuestos.

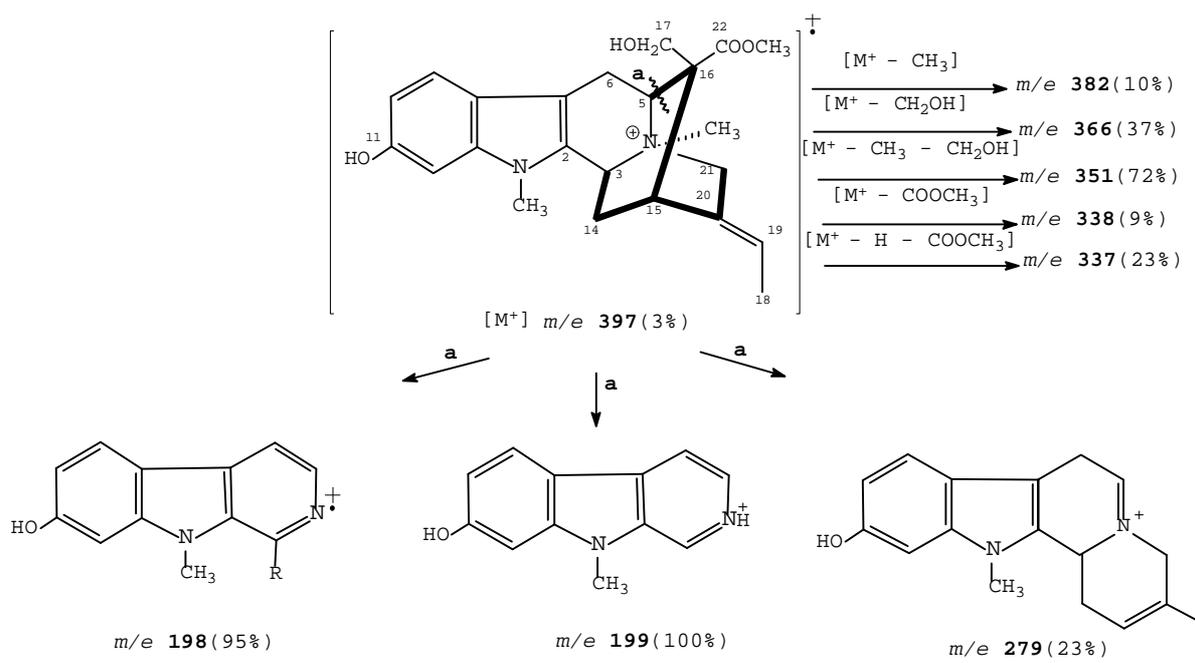


FIGURA 57

Aunque los picos característicos a m/z 198 y 199, portadores del fragmento aromático, han sido descritos también en otros alcaloides del tipo *sarpagina*, i.e. N(1),N(4)-dimetilsarpagina y lochneram⁵⁰, (Fig. 58), la presencia, en el espectro de ^{13}C -RMN, de la señal a δ 29.8 q, indicó la existencia de un grupo N(1)-CH₃ en nuestro compuesto, de lo cual se dedujo que el anillo bencénico estaba hidroxí-sustituido (Fig. 58).

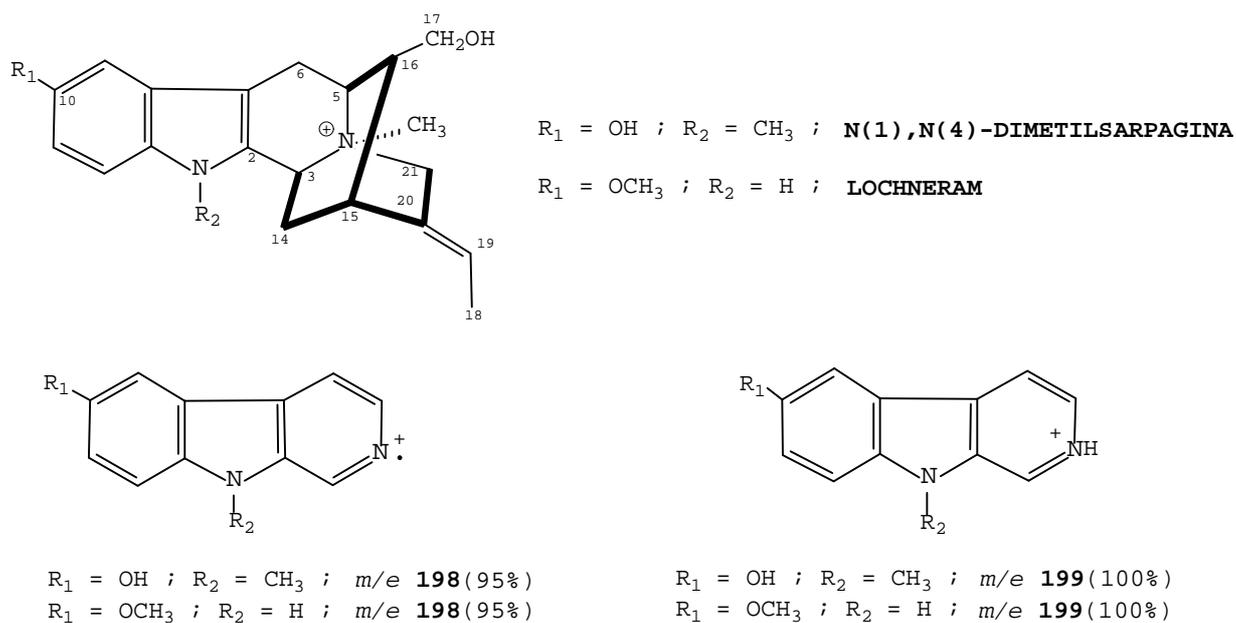


FIGURA 58

Los espectros de ^1H (Tabla 12) y ^{13}C RMN (Fig. 61) dieron señales para un grupo etilideno a δ 1.65 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 12.8 q y δ 5.45 y 53.2 q, (3H, q), 120.8 d; un grupo metoxicarbonilo a δ 3.71 (3H, s) y 53.2 q, 174.1 s; un grupo N⁺-CH₃ a δ 3.17 (3H, s) y 50.2 q, y un grupo N-CH₃ aromático a δ 3.56 (3H, s) y 29.8 q. Además, observaron en el espectro de ^1H -RMN un sistema AB a δ 3.60

(1H, d, $J = 9.2$ Hz) y 3.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), el cual conectó con el carbono 63.9 t, en el experimento de correlación heteronuclear, HMQC (Tabla 12), indicando la presencia en el compuesto de un alcohol primario, y el sistema ABX característico de un grupo indol oxigenado en C-10 ó C-11 a δ 6.64 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz y $J_2 = 2.0$ Hz), δ 6.75 (1H, d, $J = 1.9$ Hz) y δ 7.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

La presencia en la molécula de grupos alcohólicos aromático y alifático se confirmó al tratar nuestro compuesto con anhídrido acético y piridina, para rendir un producto (rendimiento 91%) cuyos espectros de RMN mostraron señales a δ 1.93 (3H, s), 20.5 q y δ 2.24 (3H, s), 21.0 q, para grupos acetilo alifático y aromático respectivamente. Se observó también el usual desplazamiento a campo bajo de los protones metilénicos geminales a δ 3.60, 3.67 hasta δ 3.90 (1H, d, $J = 12.0$ Hz) y δ 4.27 (1H, d, $J = 12.0$ Hz) (δ_c 65.3) respectivamete (Figs. 59 y 61).

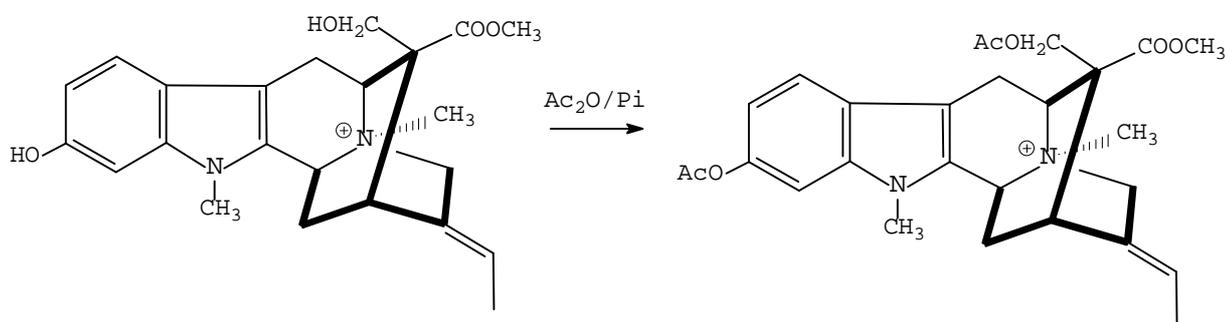


FIGURA 59

El resto del espectro de ^1H -RMN (Tabla 12) es muy similar al de los compuestos lochneram y spegatrina (Tabla 1), en donde se observaron desplazamientos químicos a campo bajo, por el efecto de la cuaternización, en los protones H-3, H-5 y H₂-21 con la consiguiente descongestión del espectro, facilitando la

identificación de cada uno de los protones mediante experimentos de desacoplamiento selectivo. En particular, los protones H₂-14 mantienen un desplazamiento químico y un patrón de acoplamiento característico para todos compuestos con este tipo de estructura, toda vez que el C-14, es una posición no sustituida de acuerdo con la teoría biogenética¹⁰.

La posición C-11 fue confirmada como punto de funcionalización para el grupo hidoxilo aromático a partir de los datos de ¹³C-RMN²² y mediante un experimento NOE⁵¹. Así, la irradiación de la señal a δ 3.65 (3H, s) aumentó en un 10% la integral de la señal a δ 6.75 (1H, d, J = 1.9 Hz) y no la de la señal a δ 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz) en el sistema ABX, consecuentemente, el pico a δ 3.65, fue asignado grupo N(1)-CH₃ (Fig. 60).

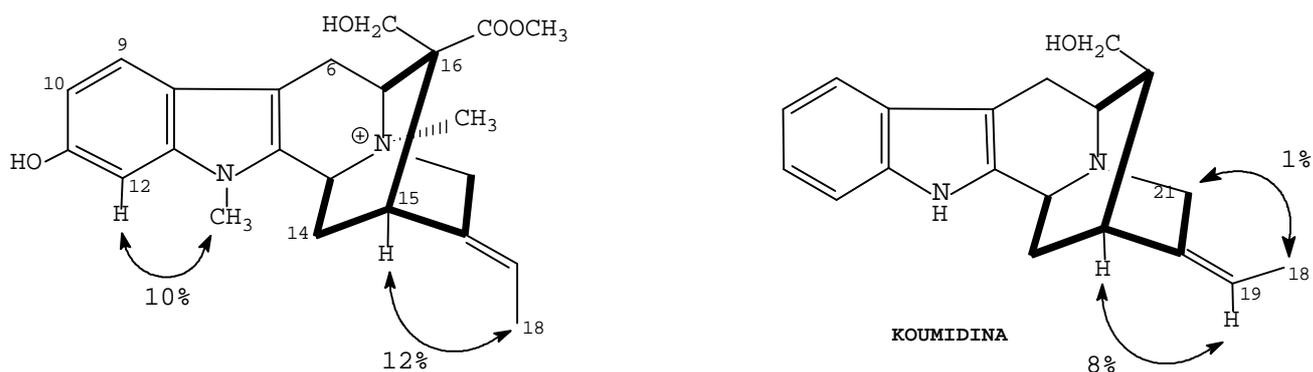


FIGURA 60. EFECTOS NOE OBSERVADOS EN NUESTRO ALCALOIDE Y EN LA KOU MIDINA.

La estereoquímica en C-16 se pudo deducir, al igual que como se hizo en la lochnerina, a partir de los desplazamientos químicos en el espectro de ¹³C-RMN para los carbonos C-6 y C-14⁵ (Fig. 2), y en concreto, por comparación con los de la 11-metoxi-macusina A⁵²,

(Fig. 61) encontrándose una estereoquímica *exo* para el grupo metoxicarbonilo.

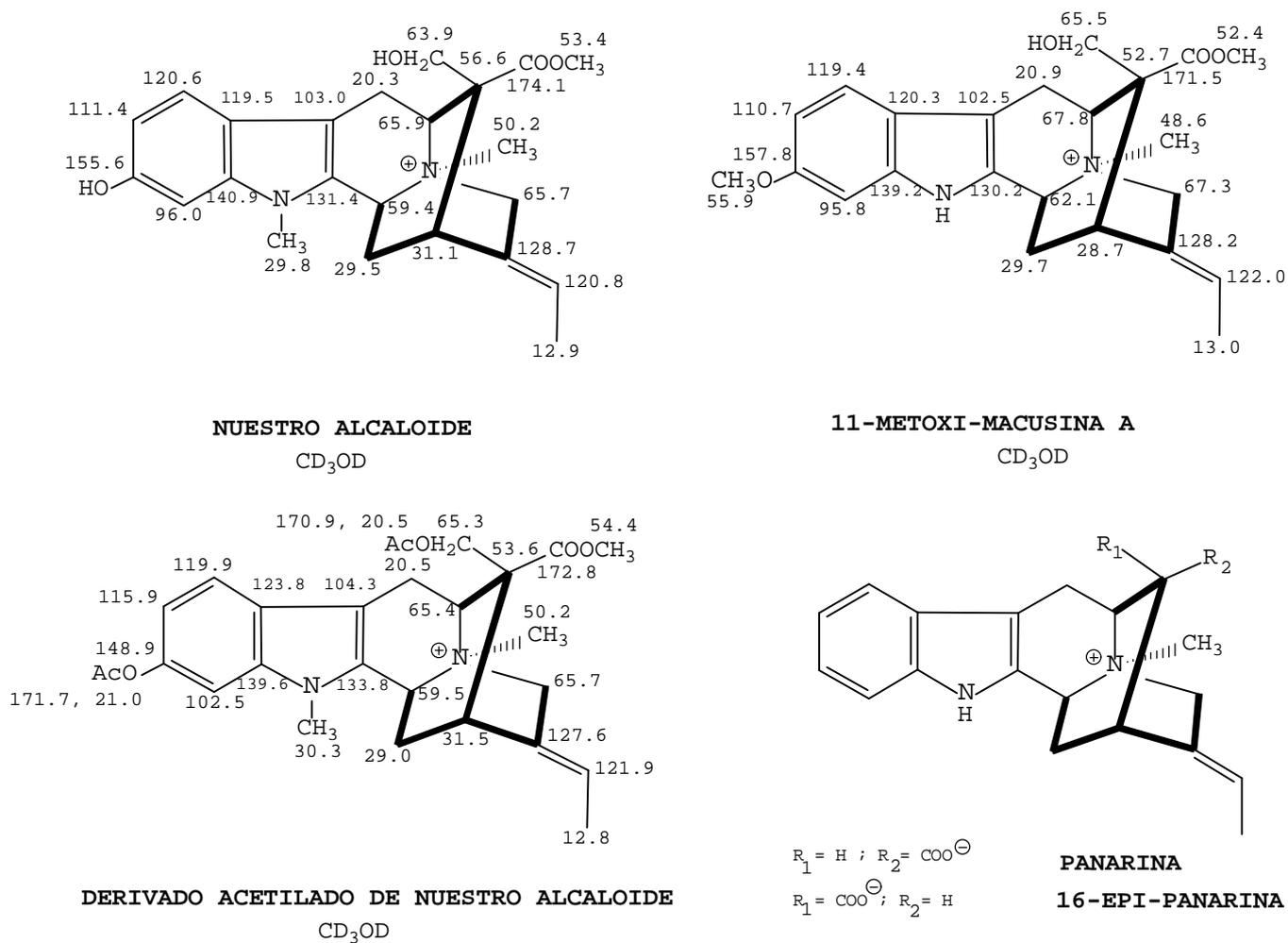


FIGURA 61

La estereoquímica del grupo etilideno fue también establecida mediante un experimento NOE, encontrándose la usual configuración *E*¹⁰, toda vez que se han encontrado compuestos con la configuración opuesta *Z*, tales como la koumidina⁵¹. Así, cuando se irradió la señal para el grupo metilo en C-18 a δ 1.65 (3H, s), aumentó en un

12% la integral de la señal a δ 3.33 (1H, sa), asignable al H-15 (Fig. 60). Por último, la configuración absoluta en el C-3 fue deducida a partir de medidas de dicroísmo circular, encontrándose valores similares a los publicados para la panarina⁵⁴ y la 16-epi-panarina⁵⁵ (Fig. 61) que indicaron una configuración absoluta *S* en el C-3 para nuestro compuesto. Hasta el momento, y a diferencia de lo que ocurre en alcaloides del tipo *iboga*, no se han encontrado alcaloides naturales tipo *sarpagina* con la configuración enantiomérica en C-3.

TABLA 12. ¹H-RMN PARA LA N(1)-METIL-11-HIDROXIMACUSINA A(1)
Y LA N(1)-METIL-11,17-ACETILMACUSINA A(2).

H	1 ^a		2 ^a
	δ_H	HMQC	δ_H
3	5.02 da(9.7)	59.4 d	5.16 da(10.9)
5	4.93 d(6.1)	65.9 d	5.00 d(4.4)
6 α	3.26 sa	20.2 t	3.55 ma
6 β	3.26 sa	20.2 t	3.55 ma
9	7.31 d(8.0)	120.6 d	7.45 d(8.7)
10	6.64 dd(8.0, 2.0)	111.4 d	6.83 dd(8.6, 2.0)
12	6.75 d(1.9)	96.0 d	7.21 d(1.8)
14 α	2.43 dda(13.8, 11.5)	29.5 t	2.52 ta(12.0)
14 β	2.03 dt(13.7, 1.0)	29.5 t	2.15 dt(14.4, 1.1)
15	3.33 sa	31.1 d	3.43 sa
17	3.60 d AB(9.2)	63.9 t	3.90 d AB(12.0)
17'	3.67 d AB(9.2)	63.9 t	4.27 d AB(12.0)
18	1.65 d(6.9)	18.9 q	1.65 d(7.3)
19	5.45 q	120.7 d	5.50 q
21 α	4.26 da AB(16.1)	65.7 t	4.32 da AB(16.8)
21 β	4.37 da AB(16.1)	65.7 t	4.43 da AB(16.8)
N-CH ₃	3.56 s	29.8 q	3.64 s
N ⁺ CH ₃	3.17 s	50.2 q	3.19 s
COOCH ₃	3.71 s	53.4 q	3.69 s
OAc			1.93 s
OAc			2.24 s

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento entre paréntesis están dadas en Hz. ^aCD₃OD, 400 MHz.

11-HIDROXICORONARIDINA.

Compuesto aislado como una resina. El espectro de UV mostró máximos a 226 ($\log \epsilon = 4.60$), 278 ($\log \epsilon = 3.82$) y 302 ($\log \epsilon = 3.98$) típicos de un grupo cromóforo indólico oxigenado en C-11⁴⁹. Además, se observaron desplazamientos batocrómicos en medio alcalino a 232 y 316 nm que sugirieron la presencia de una función fenólica en nuestro alcaloide. En el espectro de masas se observó el ión molecular a m/z 354 (30%) y picos a m/z 230(22%), 211(18%), 170 (100%) y 146 (21%), típicos de un alcaloide tipo *iboga*, todos ellos desplazados en 14 u.m.a. respecto a los encontrados en la voacangina a m/z 368, 244, 225, 184, y 160 (Fig. 24) que indicaron que el anillo indólico estaba funcionalizado. Los fragmentos significativos a m/z 136 (45%), 124(21%) y 122(29%) fueron encontrados también en los espectros de masa de la voacangina y coronaridina y permitieron ratificar la estructura *iboga* en nuestro compuesto.

A excepción la parte aromática, los espectros de ^1H y ^{13}C RMN fueron idénticos a los de la coronaridina, dando las señales típicas de un grupo etilo a δ 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz) y 11.6 q, δ 1.58 (2H, m), 26.6 t, y un grupo metoxicarbonilo a δ 3.71 (3H, s) y 52.6 q, 176.0 s, así como la ausencia de señales para grupos metoxilos aromáticos. Las resonancias a δ 7.74 (1H, sa) para un NH aromático, el sistema ABX a δ 6.66 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz y $J_2 = 2.14$ Hz), δ 6.68 (1H, sa) y δ 7.28 (1H, d, $J = 9.0$ Hz) y los picos para carbono a δ 123.1 s, 119.1 d, 109.0 d, 152.2 s, 96.6 d y 135.0 s, asignables a los carbonos C-9, C-10, C-11, C-12 y C-13 respectivamente, confirmaron la presencia de un núcleo indólico hidroxilado en el C-11²². La identidad de nuestro alcaloide se confirmó finalmente por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los publicados para la 11-hidroxicoronaridina⁵⁶ (Fig. 62).

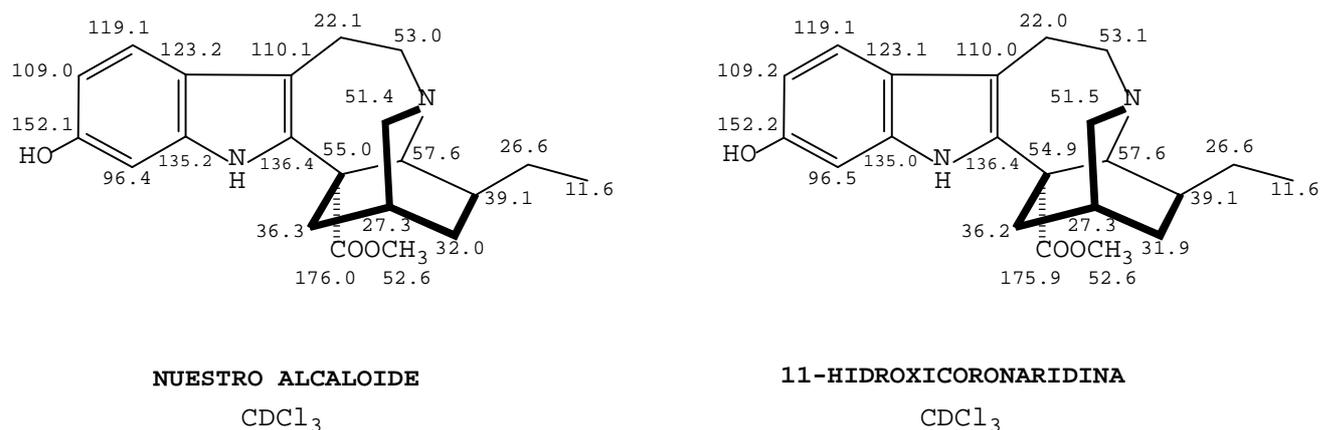


FIGURA 62

BIS [11-HIDROXICORONARIDIN]-12-ILO.

Base aislada como una resina. El espectro de UV mostró máximos poco usuales a 236 ($\log \epsilon = 4.54$) y 304 ($\log \epsilon = 4.14$). El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 706 (100%) (calculado mediante espectrometría de masas de alta resolución para un $C_{42}H_{50}O_6N_4$), sugiriendo para nuestro compuesto una estructura bisindólica. Por otro lado, el pico a m/z 647 (7%) [$M^+ - COOCH_3$], y los fragmentos a m/z 136 (63%), 135 (15%), 124 (19%) y 122 (24%) indicaron una estructura tipo *iboga* para el compuesto^{20,21}. Sin embargo, el pico más significativo del espectro de masas fue el registrado a m/z 353 (14%) (calculado en EMAR para un $C_{21}H_{25}O_3N_2$), que confirmó que nuestro compuesto era un alcaloide bisindólico formado por dos unidades monómeras idénticas.

La estructura de la unidad monómera y el punto de unión de ambas pudo deducirse del análisis de los espectros de ¹H y ¹³C RMN. El espectro de ¹H-RMN fue prácticamente idéntico al de la coronaridina, sin embargo, en la zona aromática se apreciaron señales a δ 7.40 (2H, sa) (doble) para dos grupos NH, y dos dobletes a δ 6.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz) y δ 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), característicos de protones en disposición orto en un anillo bencénico

tetrasustituido. El tratamiento con anhídrido acético y piridina rindió un compuesto, no descrito en la bibliografía, cuyo espectro de masas registró picos a m/z 790 (64%) y 395 (10%) (calculados en EMAR para un $C_{46}H_{54}O_8N_4$ y un $C_{23}H_{27}O_4N_2$ respectivamente), que se correspondieron con el ión molecular y el fragmento $[M^+/12]$ respectivamente, consistentes con la incorporación de un grupo acetilo en cada unidad monómera (Fig. 63).

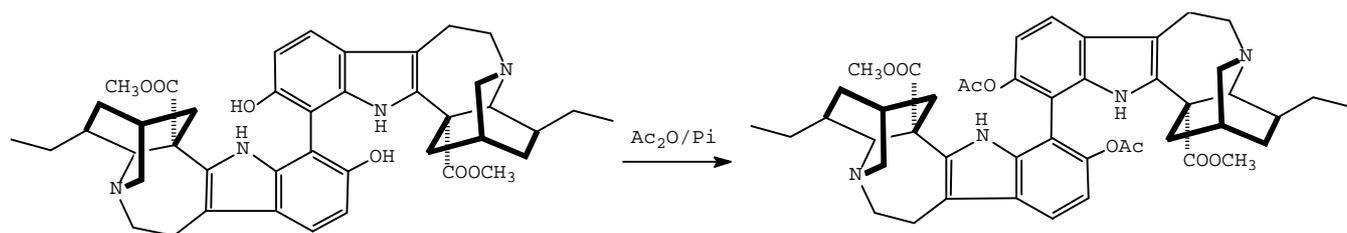


FIGURA 63

El espectro de 1H -RMN del diacetato, fue idéntico al del compuesto de partida, excepto en la señal a δ 1.84 (6H, s) (doble) para dos grupos acetato y en el desplazamiento a campo bajo de las señales *orto*-acopladas en la zona aromática que resonaron a δ 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz) y δ 7.50 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). Las diferencias entre las resonancias para carbono en la zona aromática entre nuestro compuesto y su derivado acetilado, sugirieron también que los grupos alcohólicos estaban situados en el anillo bencénico (Fig. 64). Por último, el experimento DEPT para nuestro compuesto fue muy similar al de la 11-hidroxicoronaridina, y sólo se diferenciaron en la desaparición de la señal doblete a δ 96.4, correspondiente al C-12 de la 11-hidroxicoronaridina, apareciendo en nuestro compuesto como singlete a δ 100.4, lo que sugirió que la unidad monómera era la 11-hidroxicoronaridina y que el punto de unión era el C-12. La estructura propuesta para nuestro alcaloide

fue confirmada por comparación de los datos de ^{13}C -RMN con los publicados para la *bís* [11-hidroxicoronaridin]-12-ilo³⁹ (Fig. 64).

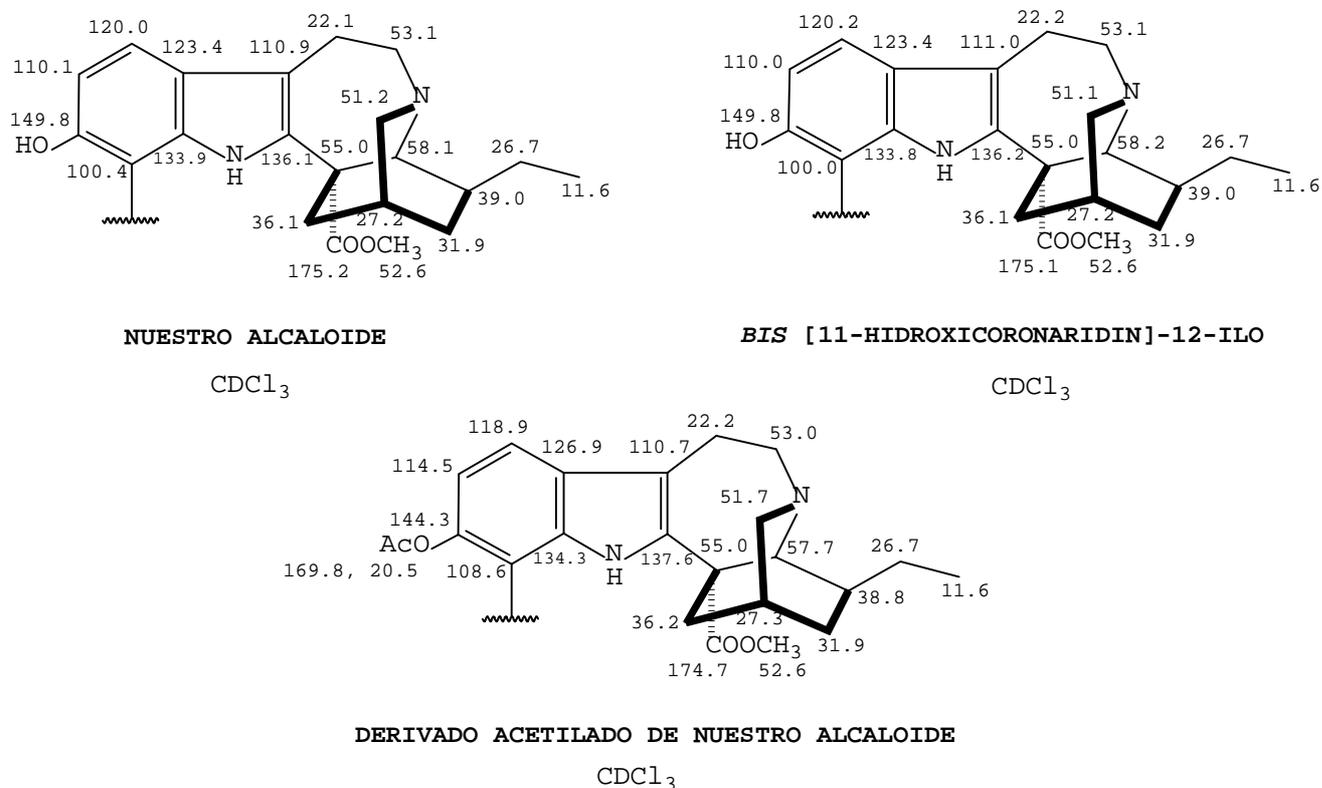


FIGURA 64

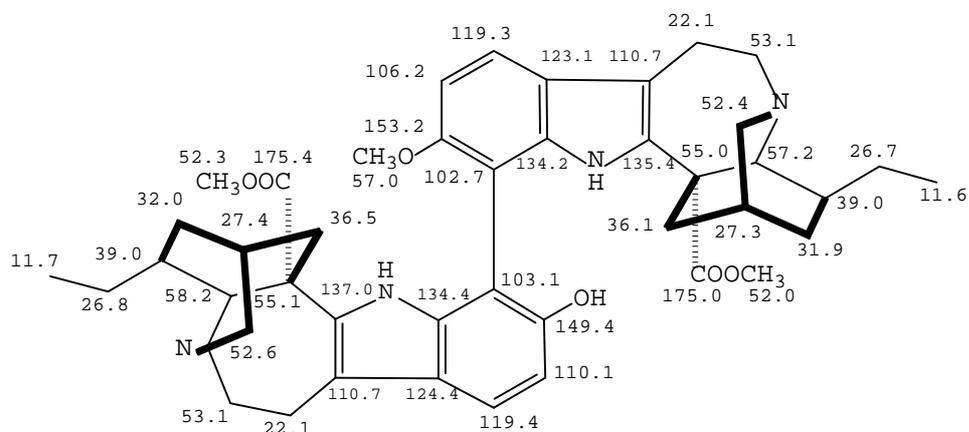
OBOVATINA.

Base no descrita en la literatura, $[\alpha]_D^{25} + 17.8^\circ$ ($c = 0.13$, CHCl₃), aislada como una resina mediante una combinación de cromatografías de absorción y gel filtración. El espectro UV mostró absorciones correspondientes a un anillo indólico sustituido a 234 (log $\epsilon = 4.76$) y 304 (log $\epsilon = 4.38$), observándose desplazamientos batocrómicos después de la adición de base que sugirieron la presencia de un grupo hidroxilo aromático. En el espectro IR aparecieron bandas a 3540 cm⁻¹ para alcohol, a 3340 cm⁻¹ para NH y a 1720 cm⁻¹ para éster carbonilo. El espectro de masas

registró el ión molecular como pico base a m/z 720 (100%) (calculado para $C_{43}H_{52}N_4O_6$, mediante espectrometría de masas de alta resolución), sugiriendo una estructura bisindólica para el compuesto. Además, el espectro de masas mostró fragmentos a m/z 705 (7%) [$M^+ - CH_3$], 691(2%) [$M^+ - CH_2CH_3$] y 661 (7%) [$M^+ - COOCH_3$] para pérdidas de un grupo etilo y metoxicarbonilo respectivamente, así como picos a m/z 136(56%), 135(13%), 124(13%) y 122(20%), característicos de alcaloides tipo *íboga*^{20,21}(Fig. 24).

Los espectros de 1H (Tabla 13) y ^{13}C RMN (Fig. 60) revelaron la presencia de dos grupos de señales duplicadas en la zona alicíclica que presentaron desplazamientos químicos similares y semejantes a los del alcaloide coronaridina. Así, se observaron señales para dos grupos etilo a δ 0.89 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.1$ Hz) y δ 11.6 q, 11.7 q, y para dos grupos metoxicarbonilo a δ 3.67 (3H, s), 3.64 (3H, s) y δ 52.3 q, 52.0 q, 175.4 s, 175.0 s. Sin embargo, la presencia de señales para un sólo grupo metoxilo aromático a δ 3.79(3H, s) y 57.0 q, 153.2 s, indicó la falta de simetría de la molécula. La señales observadas a δ 7.37 (1H, sa), 7.35 (1H, sa) y los picos a δ 137.0 s, 135.4 s, δ 110.7 s (doble), δ 124.4 s, 123.1 s y δ 134.2 s, 134.4 s, se asignaron a dos grupos NH aromáticos y a los carbonos C-2 y C-2', C-7 y C-7', C-8 y C-8' y C-13 y C-13' respectivamente de dos anillos indólicos²². En la zona aromática se apreciaron dos grupos de señales bien definidas que exhibieron un patrón de acoplamiento protónico *orto*, característico de anillos bencénicos 1,2,3,4 tetrasustituidos, a δ 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), y δ 7.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz) (que conectaron mediante el experimento de correlación heteronuclear HMQC con los carbonos a δ 110.1 d y 119.3 d respectivamente), y a δ 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz) y δ 7.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz) (que conectaron con los carbonos a δ 106.2 d y

δ 119.4 d, respectivamente), asignándose tentativamente al H-9, H-10, C-9, C-10 y a H-9', H-10', C-9', C-10', respectivamente de los dos grupos indólicos. Estas asignaciones y el punto de unión de los dos monómeros en C-12/C-121, se establecieron inequívocamente mediante el experimento de correlación heteronuclear a larga distancia HMBC (Tabla 14), teniendo en cuenta que los desplazamientos químicos para los carbonos C-8 y C-13 del anillo indol están bien establecidos²². Las señales singlete a δ 149.4 y 153.2, indicaron la presencia de grupos hidroxilo y metoxilo aromáticos respectivamente, a los que se atribuyó la asimetría de la molécula, sugiriendo que nuestro compuesto era un bisindol formado por las unidades 11-hidroxicoronaridina y 11-metoxicoronaridina unidas por el carbono C-12. El resto de las correlaciones heteronucleares carbono-protón, HMQC, y el experimento DEPT (Tabla 13), se ajustaron a la estructura propuesta para el compuesto.



OBOVATINA

CDCl₃

Todas las señales homólogas pueden intercambiarse
excepto las correspondientes a los carbonos
10, 10' y 11, 11'

FIGURA 65

TABLA 13. ¹H, ¹³C, HMQC, DEPT, RMN PARA LA OBOVATINA.^a

H	δ _H	HMQC/δ _C	DEPT
2,2'		137.0, 135.4	C
3,3'	2.90 (4H, dd)	52.6, 52.4	CH ₂
5,5'	3.40, 3.23(2H cada uno, m)	53.1(doble)	CH ₂
6,6'	3.07, 3.27(2H, cada uno, m)	22.1(doble)	CH ₂
7,7'		110.7(doble)	C
8,8'		123.1, 124.4	C
9,9'	7.42, 7.52(1H, cada uno, d, J = 8.5 Hz)	119.3, 119.4	CH
10,10'	6.98, 6.91(1H, cada uno, d, J = 8.5 Hz)	106.2, 110.1	CH
11,11'		149.4, 153.2	C
12,12'		103.1, 102.7	C
13,13'		134.2, 134.4	C
14,14'	1.87 (2H, m)	27.4, 27.3	CH
15,15'	1.71, 1.13(2H, cada uno, m)	32.0, 31.9	CH ₂
16,16'		55.0, 55.1	C
17,17'	1.87, 2.44(2H, cada uno, m)	36.5, 36.1	CH ₂
18,18'	0.89 (6H, dt, J = 7.1 Hz)	11.6, 11.7	CH ₃
19,19'	1.56, 1.43(2H, cada uno, m)	26.8, 26.7	CH ₂
20,20'	1.29(2H, m)	39.0(doble)	CH
21,21'	3.54(2H, m)	58.2, 57.2	CH
C=O		175.0, 175.4	C
COOCH ₃	3.67, 3.64(3H, cada uno, s)	52.3, 52.0	CH ₃
Ar-OCH ₃	3.79 (3H, s)	57.0	CH ₃
NH	7.37, 7.35(1H, cada uno, sa)		

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS. ^aCDCl₃, 400 MHz.

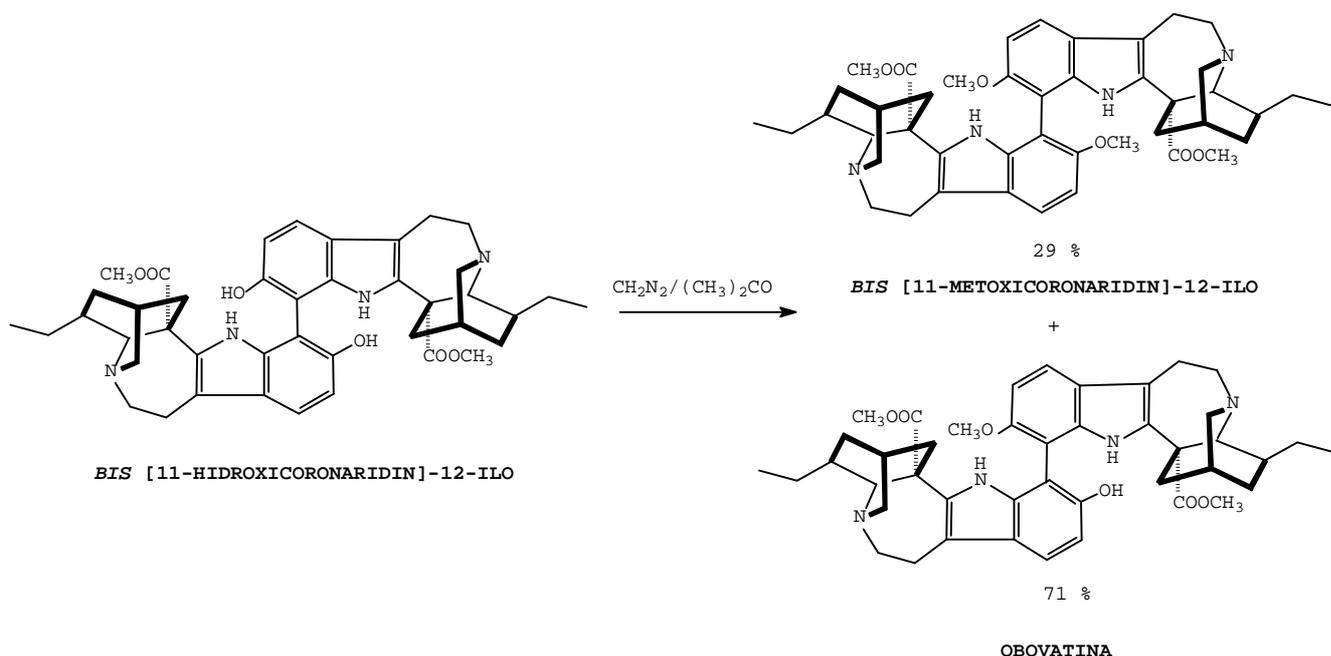
TABLA 14. HMBC EN EL FRAGMENTO INDOLICO DE LA OBOVATINA.^a

δ _H	δ _C
7.42 d(8.5)(H-9)	137.0(C-13), 149.4(C-11)
6.98 d(8.5)(H-10)	124.4(C-8), 103.1(C-12)
7.52 d(8.5)(H-9')	134.4(C-13'), 153.2(C-11')
6.91 d(8.5)(H-10')	123.1(C-8'), 102.7(C-12')

J en Hz entre paréntesis. ^aCDCl₃, 400 MHz.

**CORRELACIÓN QUÍMICA ENTRE LA OBOVATINA, Y
LA BIS -[11-HIDROXICORONARIDIN]-12-ILO**

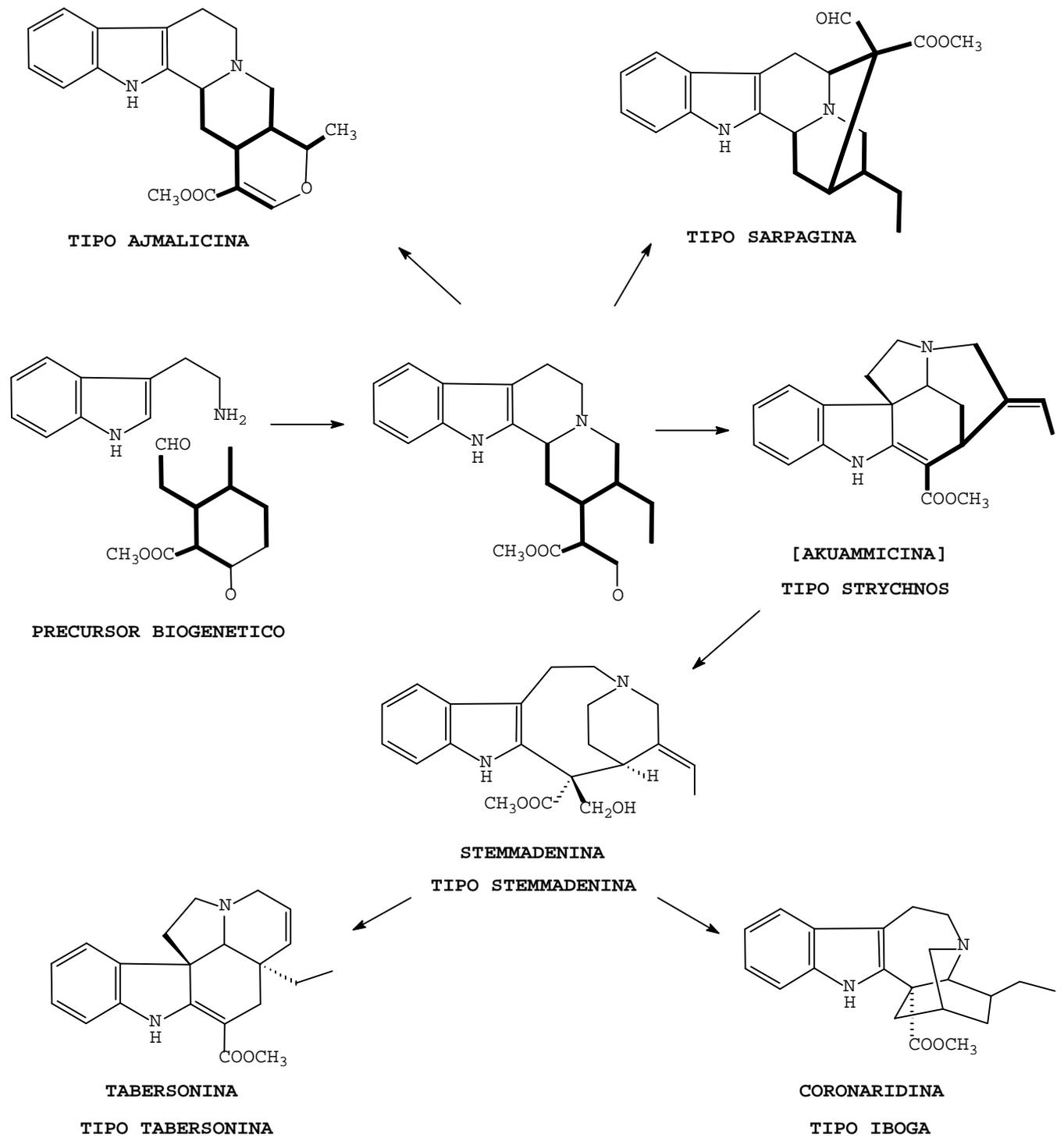
La adición de una disolución etérea de diazometano a otra de la *bis*-[11-hidroxicoronaridin]-12-ilo en acetona, rindió dos compuestos de similar comportamiento en CCF. El producto mayoritario (rendimiento 71%), resultó ser idéntico en sus características espectroscópicas y cromatográficas que nuestro alcaloide, mientras que el producto minoritario (rendimiento 29%), se identificó como la *bis*-[11-metoxicoronaridin]-12-ilo, no descrito en la bibliografía, derivados ambos de la metilación parcial y total respectivamente del bisindol dimérico.



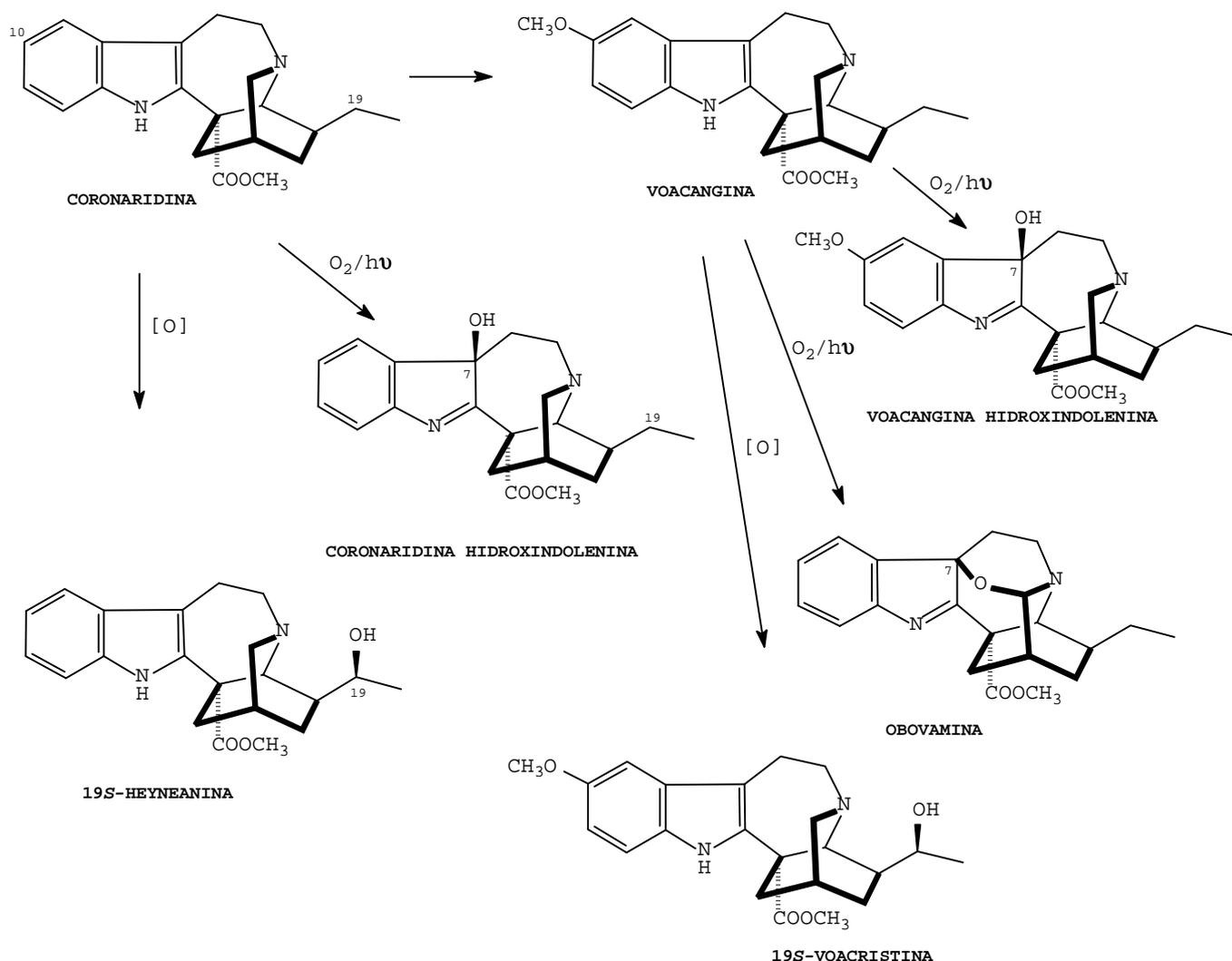
**CONSIDERACIONES BIOGENÉTICAS EN LOS ALCALOIDES DE
LA *STEMMADENIA OBOVATA***

Los esqueletos básicos de los alcaloides aislados en esta especie pertenecen a los tipos *íboga*, *sarpagina* y *ajmalicina* (heteroyohimbina) que se suman a los tipos *tabersonía* y *stemmadenina* encontrados previamente por Collera y colaboradores en la misma planta¹⁹. Aunque ya se conocía que el género *Stemmadenia* es productor de alcaloides *íboga* y *sarpagina*^{19,55} hasta el presente no habían sido aislados alcaloides del tipo *ajmalicina*, ampliamente distribuidos dentro del género *Rauwolfia*, de este modo los alcaloides *ajmalicina* y *ajmalicinina*, son nuevos en el género. En el siguiente esquema se indican las probables relaciones biogenéticas entre los alcaloides aislados, donde la *stemmadenina* se sitúa como precursor directo de los alcaloides del tipo *iboga* y *tabersonina*¹⁰.

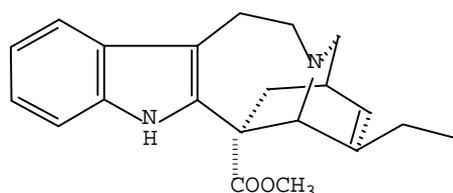
Los alcaloides del tipo *sarpagina*, a diferencia de lo que ocurre en el resto de los alcaloides indólicos monoterpénicos, han sido aislados abundantemente en forma de sales cuaternarias de varios géneros de la familia *Apocinaceae*, i.e., *Aspidosperma*⁵⁷ *Pleiocarpa*^{58,59}, *Peschiera*^{60,61}, *Alstonia*⁶², *Rauwolfia*^{63,64}, *Stemmadenia*⁵⁵, y miembros del grupo *Strychnaceae-Strychnos*^{52,65-67}. Esto sugiere que en alguna etapa en la biogénesis de este tipo de compuestos debe producirse fácilmente una reacción de N(4)-metilación, como efectivamente así ocurre *in vitro*. Un ejemplo de esto lo tenemos en el aislamiento de los alcaloides, *lochnerina* y de su compuesto de N(4)-metilación, *lochneram*, de la *Rauwolfia sprucei*. Por otro lado, la base terciaria correspondiente de la N(1)-metil-11-hidroxiacusina A y probable precursor, no fue detectada en la planta, quizás por tratarse de compuestos minoritarios.



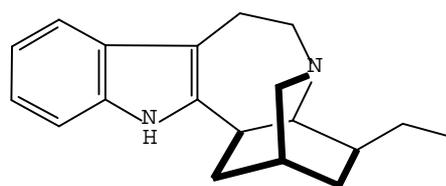
El resto de los alcaloides aislados, pertenecientes al tipo *iboga*, parecen tener como precursor biogénico a la coronaridina. La metoxilación en C-10 conduciría al constituyente mayoritario, la voacangina, que de algún modo se acumula en la planta. La hidroxilación estereoespecífica en el C-19 de ambos alcaloides rendiría la 19*S*-heyneanina y 19*S*-voacristina respectivamente, mientras que las hidroxindoleninas de los citados alcaloides parecen ser productos de autooxidación, de igual modo que la obovamina, según hemos demostrado *in vitro*.



Los alcaloides del tipo *iboga* exhiben dos series antípoda cuya estereoquímica esta tipificada por los alcaloides catharantina e ibogamina^{10,25}. Se ha demostrado además, que la presencia de ambas series puede producirse en la misma planta, como lo indica el hecho de que se aislaron los alcaloides coronaridina y catharantina de las especies *Catharantus roseus*⁶⁸⁻⁶⁹ y *Catharantus ovalis*⁷⁰, de este modo se hace necesaria la actividad óptica para la identificación inequívoca de este tipo de alcaloides en el género *Catharantus*.

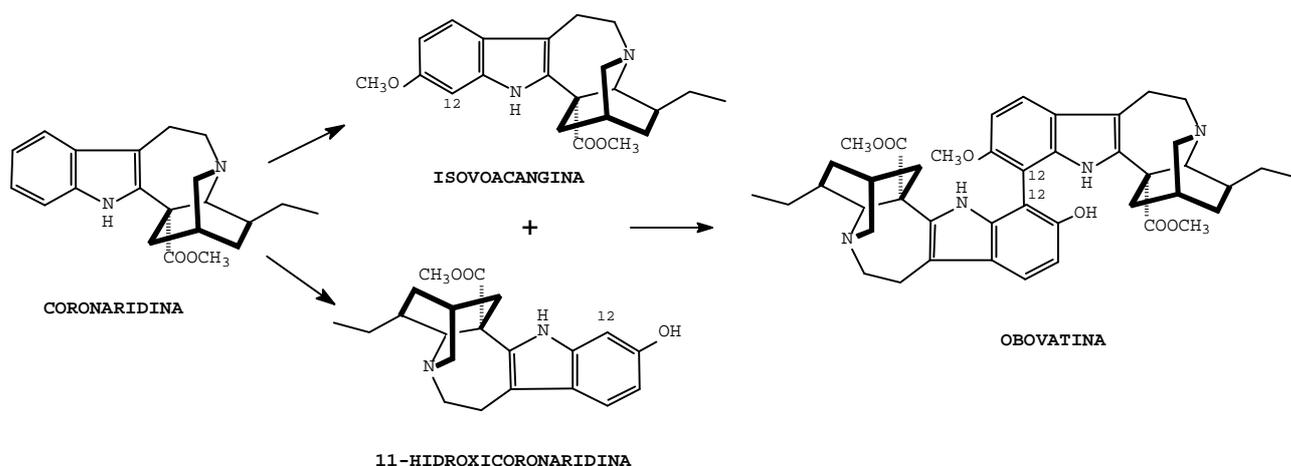


CATHARANTINA



IBOGAMINA

Los bisindoles aislados, que sólo han sido detectados en las hojas de la planta, también podrían tener como precursor la coronaridina, que por hidroxilación y metoxilación en C-11 rendirían la 11-hidroxicoronaridina y la isovoacangina respectivamente, ésta última no detectada en la planta. El acoplamiento de ambas moléculas en el C-12 rendiría la obovatina, habiéndose encontrado ya en otros bisindoles naturales el mismo punto de unión³⁹.



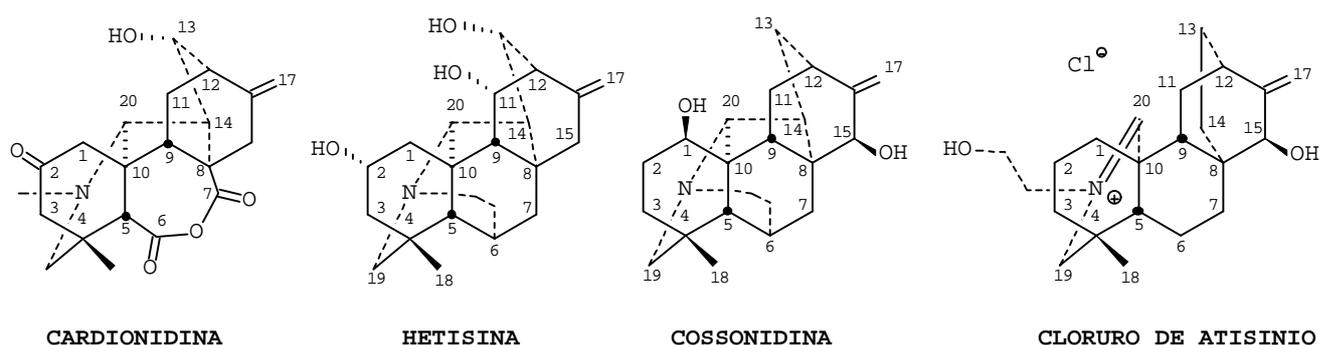
11-HIDROXICORONARIDINA

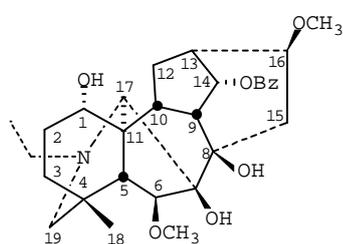
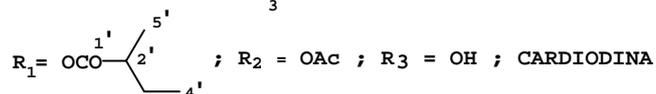
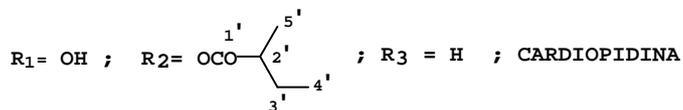
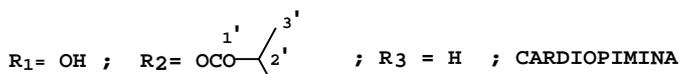
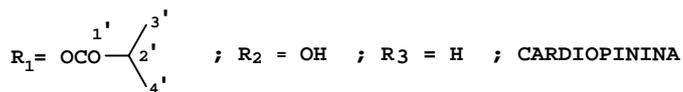
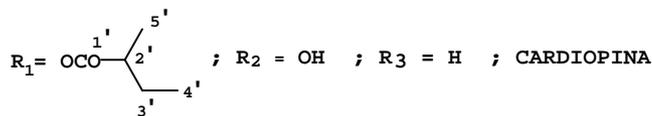
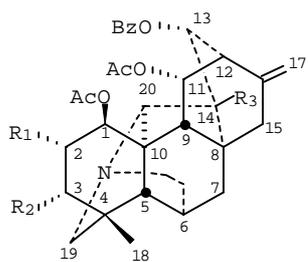
ALCALOIDES DEL *DELPHINIUM CARDIOPETALUM*

De la parte aérea del *Delphinium cardiopetalum* se aislaron 13 nuevas bases, siguiendo el procedimiento que se indica en la parte experimental. Además, se aislaron también los alcaloides conocidos hetisina, cloruro de atisinio, nudicaulidina y 14-benzoildihidrogadesina.

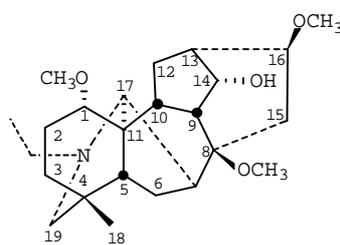
El extracto básico de la planta rindió dos nuevos alcaloides, la cardionidina, el primer alcaloide diterpénico conteniendo una función anhídrido en su estructura y la cossonidina, un alcaloide diterpénico poco funcionalizado que se aisló de forma simultánea de otra especie del género, el *Delphinium cossoniamum*.

El extracto ácido de la planta rindió 5 nuevos alcaloides diterpénicos altamente funcionalizados a los que denominamos, cardiopina, cardiopinina, cardiopimina, cardiopidina y cardiodina, así como 5 nuevos ésteres del alcaloide norditerpénico nudicaulidina; 14-benzoilnudicaulidina, 14-isobutirilnudicaulidina, 14-(2-metilbutiril)-nudicaulidina, 14-(*trans*-cinamil)-nudicaulidina y 14-(*cis*-cinamil)-nudicaulidina junto con el nuevo alcaloide norditerpénico tipo aconitina, 8-O-metil-sachaconitina.



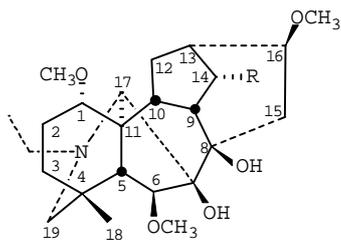
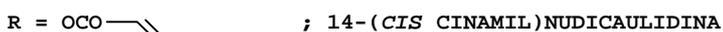
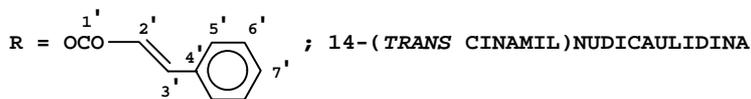
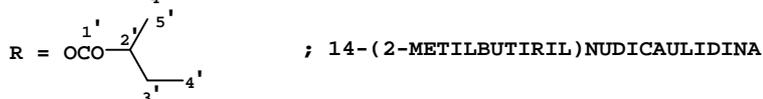
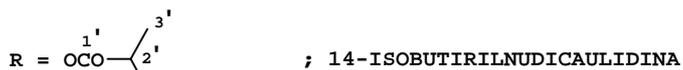
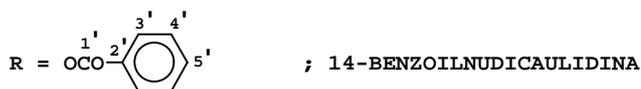


14-BENZOILDIDHIDROGADESINA



8-O-METILSACHACONITINA

R = OH ; NUDICAULIDINA



En el estudio previo de esta especie se aislaron los alcaloides norditerpénicos, karacolina, dihidrogadesina, 14-acetildihidrogadesina, 14-benzoildihidrogadesina, 14-benzoilgadesina, cardiopetalina y cardiopetalidina⁷¹⁻⁷² y los alcaloides diterpénicos cardiopetamina, 15-acetilcardiopetamina, cardionina, 11-acetilcardionina, 13-acetilhetisinona, hetisinona y cloruro de atisinio⁷³⁻⁷⁶.

CARDIONIDINA.

Base no descrita en la literatura y constituyente minoritario de la planta que cristalizó de acetato de etilo en forma de prismas incoloros, p.f. 310-315° (descompone), $[\alpha]_D = -50^\circ$ (c 0.03, EtOH). El espectro de masas presentó el ión molecular a m/z 371 (100%) (calculado para un $C_{21}H_{25}NO_5$ mediante espectrometría de masas de alta resolución), y pérdidas en la zona alta del espectro a m/z 343 (12%) $[M^+ - CO]$, 327 (24%) $[M^+ - CO_2]$, 326 (16%) $[M^+ - COOH]$, 310 (4%) $[M^+ - OH-CO_2]$ y 299 (57%) $[M^+ - CO - CO_2]$, que junto con las absorciones a 1760, 1720, 1170 y 1087 cm^{-1} mostradas en el espectro de IR sugirieron la presencia de una función anhídrido en nuestro compuesto.

Los espectros de 1H y ^{13}C RMN dieron señales a δ 1.25 ppm (3H, s) y δ 22.7 para un metilo angular; δ 2.03 (3H, s) y δ 41.8 para un grupo N-metilo, y a δ 4.76 (1H, sa), 4.89 (1H, sa) y δ 146.1, 107.3, para un grupo metileno exocíclico, grupos característicos de un alcaloide diterpénico tipo *hetisina*^{75,77-79}. Las señales a δ 4.25 (1H, dd, $J_1 = 9.8$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz) y δ 69.2, y la resonancia de carbono a δ 210.1 indicaron la presencia de grupos alcohol y carbonilo respectivamente en la molécula. Por otro lado, los picos en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 167.6 y 170.9, evidenciaron la existencia de un grupo anhídrido en la molécula.

El tratamiento de nuestro compuesto con anhídrido acético y piridina, rindió un monoacetato (Fig. 66) como se dedujo del ión molecular mostrado en su espectro de masas a m/z 413 (6%) y de las

señales a δ 2.20 (3H, s) y a δ 5.03 (1H, da, $J = 9.8$ Hz) en el espectro de ^1H -RMN, confirmando la existencia de un alcohol secundario.

El grupo alcoholico se situó tentativamente en el C-13 y en disposición α en base a la mutiplicidad de la señal a δ 4.25⁸⁰. Las señales a δ 2.10 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, AB), 2.70 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, AB) y a δ 3.29 (1H, s) son características de los protones metilénicos H₂-19 y del protón H-20 respectivamente.

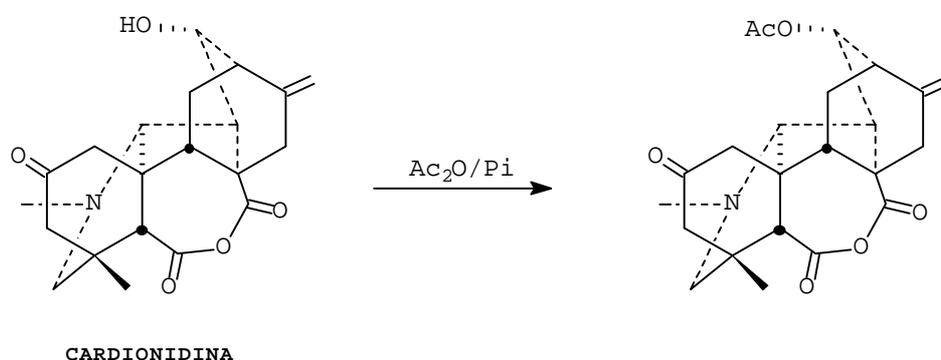
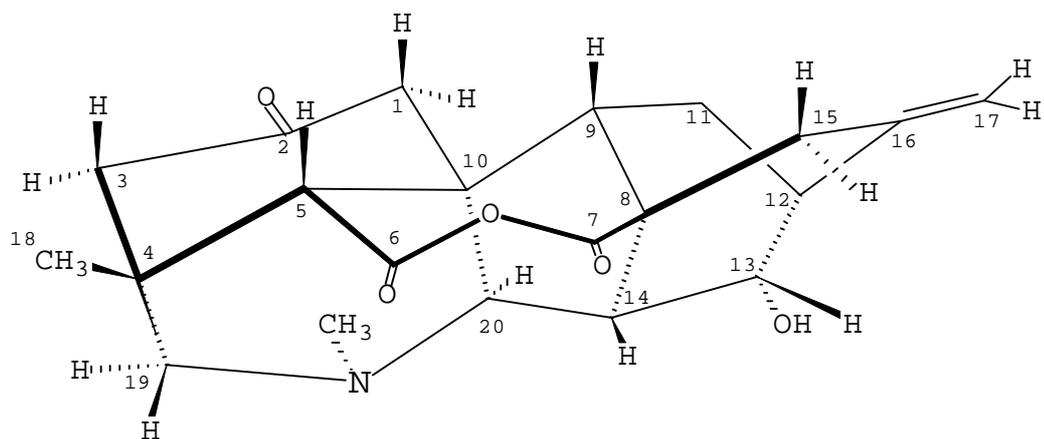


FIGURA 66

Además, la señal característica del protón H-6, que resuena como singlete ancho en este tipo de estructuras, esta ausente, sugiriendo la oxidación del carbono C-6. Estos datos apuntaron, entre otras, a la estructura propuesta considerando el patrón de oxigenación encontrado usualmente en alcaloides diterpénicos tipo *hetisina*⁸¹. La estructura propuesta fue confirmada de forma inequívoca mediante el análisis de difracción de rayos X, estableciendo la configuración absoluta 4*S* en nuestro compuesto. El resto de las señales del espectro de ^1H -RMN se asignaron, para la estructura dada como sigue; δ 2.07 y 3.07 (1H cada una, d, $J = 14.0$ Hz, H-1 β y H-1 α), δ 2.37 (1H, dd, $J_1 = 7.0$ Hz y $J_2 = 2,4$ Hz, H-9), δ 2.70 y 2.85 (1H cada una, dt, J

= 17.0, 2.0 Hz, H-15 β y H-15 α) y δ 3.00 (1H, dd, J = 9.8, 2.4 Hz, H-14).



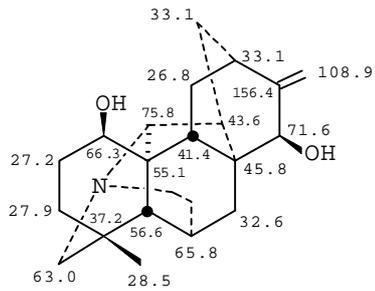
ESTRUCTURA DE LA CARDIONIDINA

COSSONIDINA.

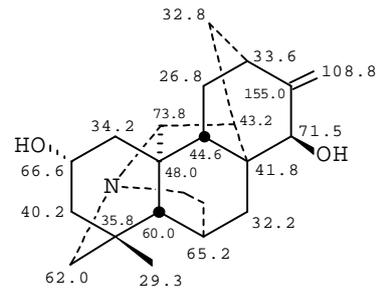
Base no descrita en la literatura que cristalizó de acetato de etilo en forma de prismas incoloros, p.f. 243-245° C (descompone), $[\alpha]_D = + 34.7^\circ$ (c = 0.17, EtOH). El espectro IR dió bandas a 3650 y 1650 cm^{-1} para grupos alcohol y metileno exocíclico respectivamente. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 313 (100%) (calculado en espectrometría de masas de alta resolución para un $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$).

Los espectros de ^1H (Tabla 15) y ^{13}C RMN (Fig. 67) dieron señales a δ 1.02 (3H, s) y δ 28.5 q, para un metilo angular y a δ 4.94 (1H, s), 4.97 (1H, s) y δ 108.9 t, 156.0 s, para un metileno exocíclico, que junto con la ausencia de señales para grupos metoxilo indicaron una estructura diterpénica tipo *hetisina* para el compuesto. Se observaron también, en el espectro de ^1H -RMN, señales a δ 4.19 (1H, sa) y 4.00 (1H, s), que conectaron en el experimento de correlación heteronuclear, HMQC ⁸², (Tabla 15) con los picos a δ 66.3 d y δ 71.6 d, respectivamente, sugiriendo la presencia de dos grupos alcohólicos secundarios en la molécula.

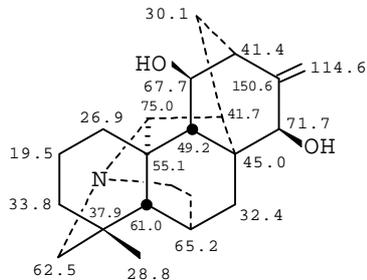
El tratamiento con anhídrido acético y piridina (Fig. 68) rindió un compuesto cuyo espectro de masas registró el ión molecular a m/z 397 (5%) (calculado en E.M.A.R para un $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4$), observándose en el espectro de ^1H -RMN señales a δ 2.09 (3H, s) y 2.11 (3H, s) para dos grupos acetilo y el desaplazamiento a campo bajo, δ 5.43 (1H, s) y 5.23 (1H, sa) de las señales a δ 4.00 y 4.19 respectivamente, que demostraron la existencia de dos alcoholes secundarios. Las señales a δ 2.39 (1H, J = 12.5 Hz, AB) y 2.56 (1H, J = 12.5 Hz, AB) (HMQC δ 63.0 t), a δ 3.40 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6$ Hz) (HMQC δ 65.8 d) y a δ 2.49 (1H, s) (HMQC δ 75.8 d) son características de los protones metilénicos no equivalentes H₂-19, y de los protones H-6 y H-20 respectivamente en este tipo de estructuras. Las primeras mostraron, entre otras, conectividades en el experimento de correlación heteronuclear



NUESTRO ALCALOIDE

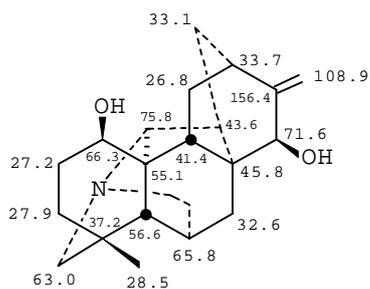


SANYONAMINA

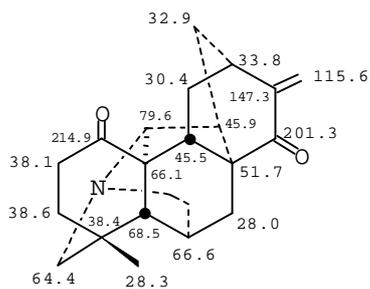


KOBUSINA

FIGURA 67



NUESTRO ALCALOIDE



R. Cornforth

+

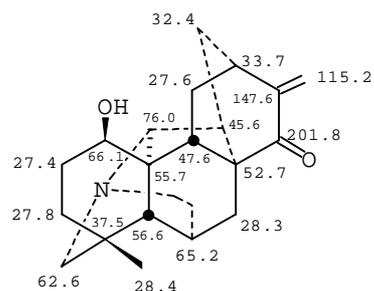
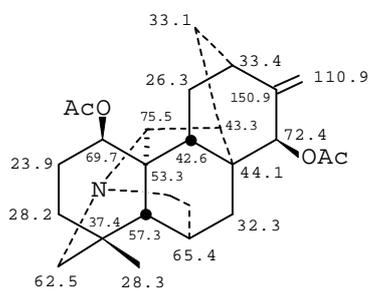
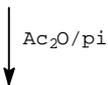


FIGURA 68

a larga distancia, HMBC (Tabla 15), con las señales a δ 28.5 q, para el metilo angular y a δ 65.8 d para el C-6, confirmando las dos primeras asignaciones⁸³. Por otro lado, la señal a δ 3.40, mostró acoplamiento escalar en el experimento de correlación homonuclear ^1H -COSY con las señales a δ 1.68 (1H, dd, $J_1 = 13.2$ Hz y $J_2 = 3.1$ Hz), δ 2.20 (1H, dd, $J_1 = 13.2$ y $J_2 = 2.4$ Hz) (HMQC δ 32.6 t) y δ 2.49, atribuible esta última conectividad al acoplamiento W entre los protones H-6 y H-20 (Fig. 69), asignando por tanto estas señales a los protones H-7 α y H-7 β respectivamente.

La posición y estereoquímica de los dos grupos alcohólicos se estableció en nuestro alcaloide como sigue. La oxidación del compuesto con el reactivo de Cornforth rindió dos cetocompuestos α , β insaturados como se deduce de sus fórmulas moleculares $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ y $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, calculadas mediante espectrometría de masas de alta resolución, y de las señales en los espectros de RMN a δ 5.08 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), en ambos compuestos, y a δ 147.3 s, 147.6 s y δ 115.2 t, 115.6 t para el metileno exocíclico y a δ 201.3 s y 201.8 s, para los grupos carbonilo, indicando que uno de los dos grupos alcohólicos está en el C-15 (Fig. 68). Esta observación se confirmó mediante las conectividades mostradas en el experimento de HMBC de la señal a δ 4.00 s con las resonancias a δ 32.6 t y 108.9 t para los carbonos C-7 y C-17 respectivamente, asignando consiguientemente esta señal al protón geminal del grupo alcohólico en C-15. La estereoquímica del grupo alcohol pudo deducirse de los acoplamientos espaciales encontrados en el experimento ROESY para nuestro compuesto (Fig. 69), observándose correlaciones significativas entre la señal a δ 4.00 s y la señal a δ 1.68 dd, para el H-7 α , y entre la señal a δ 2.20 dd, para el H-7 β , y la señal a δ 1.89 (1H, s), que a su vez se asignó al protón H-5 (HMQC, δ 56.6 d) en base a sus conectividades a tres enlaces con los carbonos C-19 y

C-18, permitiéndonos situar el citado grupo alcohol en disposición β . El alcohol secundario restante se emplazó en el C-1, en configuración β axial (anillo A en forma de silla), en vista de las conectividades a tres enlaces observadas en el experimento HMBC con los carbonos C-5 y C-3 (δ 27.9 t) y la correlación espacial entre la señal a δ 4.19 y la señal a δ 2.49 para el H-20 mostradas en el experimento ROESY (Fig. 69). La estructura propuesta y el resto de las asignaciones fueron corroboradas por comparación de los datos de ^{13}C -RMN de nuestro compuesto con los de alcaloides similares tales como la kobusina⁸⁴ y sanyonamina⁸⁵ (Fig. 67).

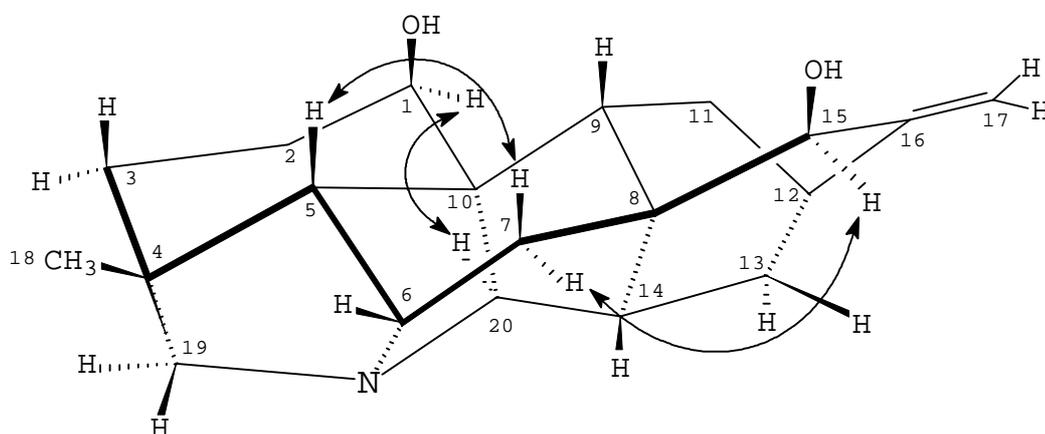


FIGURA 69. CORRELACIONES ESPACIALES OBSERVADAS EN EL EXPERIMENTO ROESY PARA NUESTRO ALCALOIDE

TABLE 15.¹H, HMQC y HMBC RMN PARA LA COSSONIDINA.^a

H	Carbono correlacionado		
		HMQC	HMBC
1 α	4.19 sa($W_{1/2}$ = 6)	63.3 d	C-3, C-5
2 α	1.79 m	27.2 t	
2 β	1.77 m	27.2 t	
3 α	1.25 m	27.9 t	
3 β	1.74 m	27.9 t	C-1, C-2, C-4, C-5
5	1.89 s	56.6 d	C-9, C-10, C-18, C-19, C-20
6	3.40 sa($W_{1/2}$ = 6)	65.8 d	C-8, C-10, C-20
7 α	1.68 dd(13.2, 3.1)	32.6 t	C-5, C-6, C-8, C-9
7 β	2.02 dd(13.2, 2.4)	32.6 t	C-8, C-14
9	2.01 d(11.5)	41.4 d	C-5, C-8, C-12, C-14, C-20
11 α	1.92 dd(14.2, 4.2)	26.8 t	C-8, C-9, C-10, C-12
11 β	1.76 m	26.8 t	
12	2.21 m	33.7 d	
13 α	1.07 dt(13.2, 2.7)	33.1 t	C-20
13 β	1.80 m	33.1 t	C-20
14	1.90 m	43.6 d	C-9, C-10, C-20
15 α	4.00 s	71.6 d	C-7, C-8, C-9, C-12, C-16, C-17
17z	4.97 s	108.9 t	C-12, C-15, C-16
17e	4.94 s	108.9 t	C-12, C-15
18	1.02 s	28.5 q	C-3, C-4, C-5, C-19
19 α	2.39 d(12.5)	63.0 t	C-3, C-6, C-18, C-20
19 β	2.57 d(12.5)	63.0 t	C-3, C-4, C-18, C-20
20	2.49 s	75.8 d	C-1, C-6, C-8, C-13, C-19

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento J están dadas en Hz. Las multiplicidades para los carbonos fueron establecidas mediante un experimento DEPT. ^aCDCl₃, 400 MHz.

CARDIOPINA.

Base no descrita en la literatura que cristalizó de una mezcla de n-hexano y acetato de etilo, p.f. 194-197° C, $[\alpha]_D = -26.3^\circ$ (c = 0.06, EtOH). El espectro de IR dió bandas de absorción a 3367, 1733 y 1693 cm⁻¹ para alcohol, éster y doble enlace metilénico respectivamente. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 633 (1%) (calculado en espectrometría de masas de alta resolución para un C₃₆H₄₃NO₉) y fragmentos en la zona alta del espectro a m/z 574 (100%) y a m/z 532 (2%) correspondientes a las pérdidas de acetato y de 2-metilbutirato respectivamente. La aparición del pico base a M⁺-59, sugirió la localización de un grupo acetato en el C-1⁸⁶⁻⁸⁷ (Fig. 70).

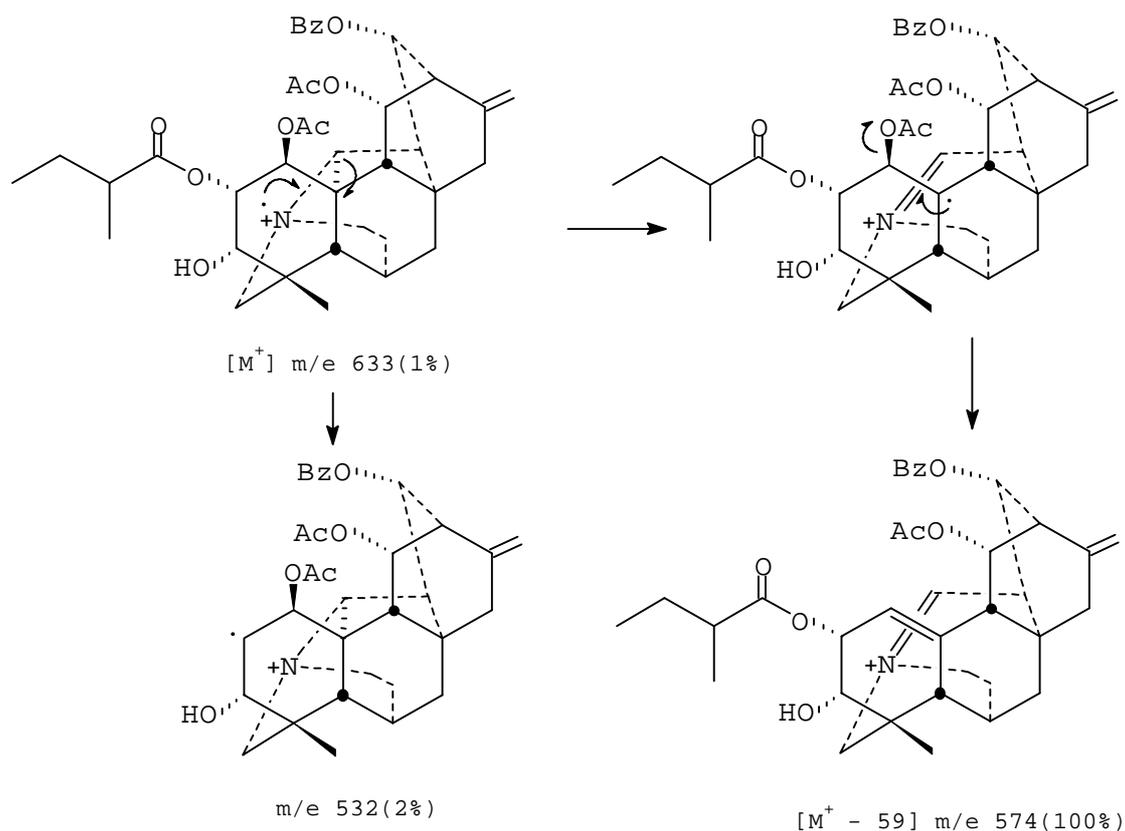


FIGURA 70

De los espectros de ^1H (Tabla 16) y ^{13}C RMN (Fig. 71), pudo deducirse una estructura altamente funcionalizada para el compuesto, observándose las señales típicas a δ 1.14 (3H, s) y δ 25.7 q, para un metilo angular y a δ 4.97 (1H, sa), 4.87 (1H, sa), δ 110.3 t y δ 142.7 s para un metileno exocíclico, que junto con la ausencia de señales para grupos metoxilo sugirieron una estructura diterpénica tipo *hetisina* para nuestro alcaloide. También se observaron señales de dos grupos acetato a δ 2.00 (3H, s), 21.5 q y δ 2.06 (3H, s), 21.2 q; un grupo benzoato a δ 7.47 - 8.14 (5H, m) y δ 128.7 d, 129.8 d, 130.1 s, 133.4 d y 165.9 s; un grupo 2-metilbutirato a δ 0.57 (3H, t), δ 10.8 q ; δ 0.85 (3H, d), δ 15.7 q ; δ 1.08 (2H, m), δ 25.0 t y δ 1.10 (1H, m), δ 39.6 d, y la señal a δ 3.87 (1H, d, $J = 5.0$ Hz) que

conectó con la resonancia de carbono a δ 70.8 d, en el experimento de correlación heteronuclear, HMQC, (Tabla 16), sugiriendo la presencia de un alcohol secundario en nuestro compuesto.

El tratamiento con anhídrido acético y piridina rindió un producto cuyo espectro de masas dio el ión molecular a m/z 675 (1%), observándose en los espectros RMN (Tabla 26) y (Fig. 71) señales a δ 1.89 (3H, s), δ 1.96 (3H, s) y δ 2.04 (3H, s) y δ 21.5 q, δ 21.2 q y δ 20.5 q para tres grupos acetato, así como el desplazamiento a campo bajo de la señal a δ 3.87 d, que resonó a δ 5.11 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), demostrando la presencia de un alcohol secundario en la molécula (Fig. 71).

Los desplazamientos químicos de las señales a δ 2.37 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, AB) y δ 3.10 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, AB)(HMQC, δ 59.5 t), a δ 3.30 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.0$ Hz)(HMQC, δ 63.9 d) y a δ 3.67 (1H, s)(HMQC, δ 66.2 d)⁸², sugirieron puntos de unión de la estructura carbonada con el átomo de nitrógeno y son atribuibles en este tipo de compuestos a los protones metilénicos H₂-19, H-6 y H-20, respectivamente. Estas asignaciones quedaron confirmadas fundamentalmente en base a las conectividades encontradas en el experimento de correlación heteronuclear, HMBC⁸³, (Tabla 16), entre la señal a δ 3.10 d, con las resonancias para carbono a δ 25.7 q, δ 63.9 d, δ 66.2 d y δ 70.8 d y entre la señal a δ 1.14 s, para el metilo angular, con los picos a δ 70.8 d, δ 42.7 s y δ 59.5 d, asignando por tanto las señales a δ 63.9 d, 66.2 d, 70.8 d, 42.7 s y 59.5 d a los carbonos C-6, C-20, C-3, C-4 y C-5 respectivamente. De este modo, el grupo alcohólico quedó emplazado en el carbono C-3. Por otro lado, la señal a δ 3.30 sa, del H-6, mostró acoplamiento escalares en el experimento de correlación homonuclear ¹H-COSY (Tabla 17), con los protones metilénicos a δ 1.66 (1H, dd, $J_1 = 13.6$ Hz y $J_2 = 2.6$ Hz) y δ 1.88 (1H, dd, $J_1 = 13.6$ Hz y

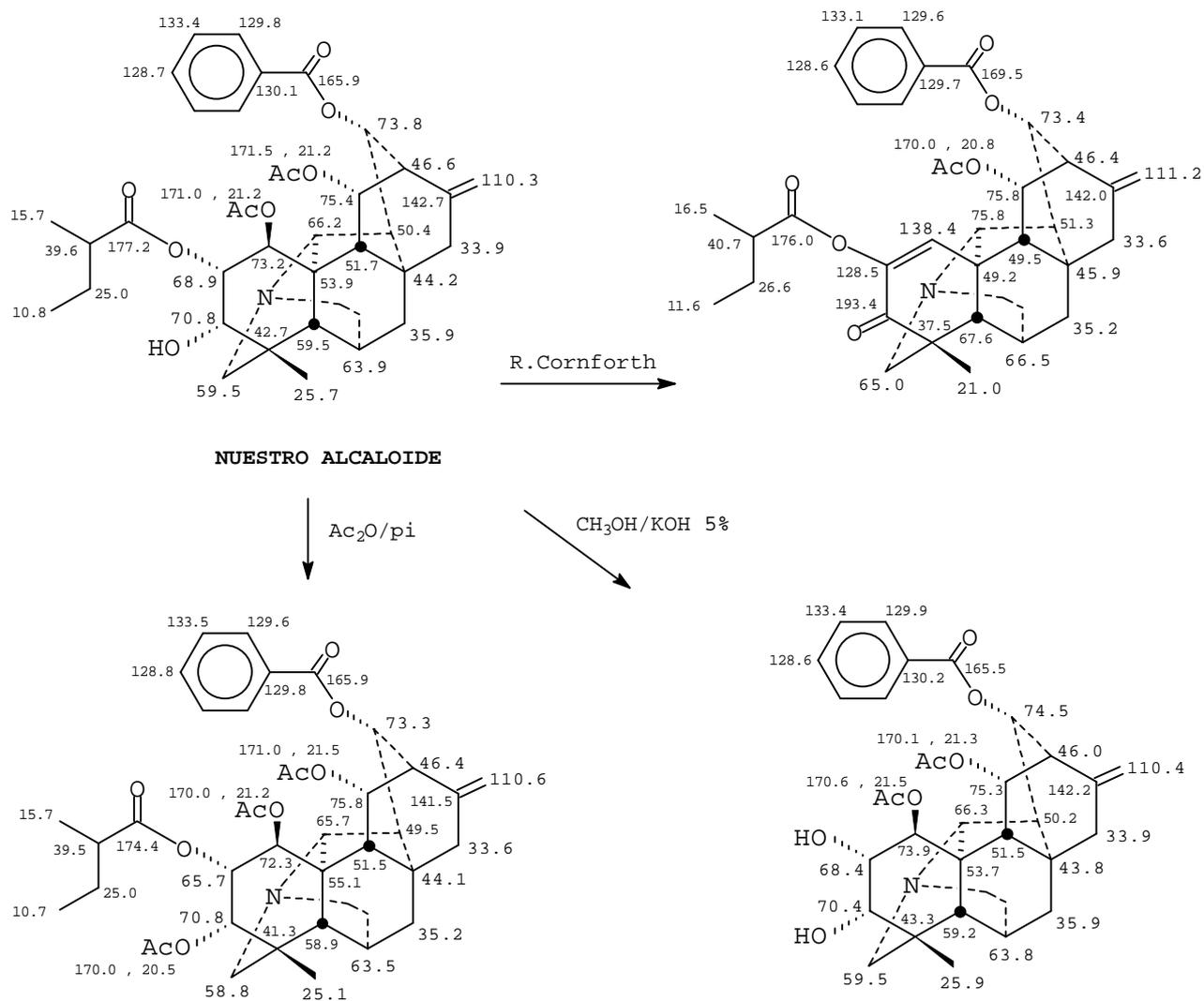


FIGURA 71

$J_2 = 3.6$ Hz)(HMQC, δ 35.9 t) y con la señal a δ 2.15 (1H, s)(HMQC, δ 59.5 d), que se asignaron por tanto a los protones H₂-7 y H-5, respectivamente.

El protón geminal del grupo alcohólico en el C-3 mostró correlaciones espaciales en el experimento ROESY⁸⁸ (Fig. 72)(Tabla 17) con las señales a δ 2.15 s (HMQC, δ 59.5 d), del H-5, y a δ 1.14

s, del metilo angular, que establecieron una configuración α ecuatorial (anillo A en conformación de silla) para el grupo alcohólico. Además, la misma señal dio acoplamiento escalar en el experimento ^1H -COSY (Tabla 17) con la señal a δ 5.60 (1H, dd, $J_1 = 5.2$ Hz y $J_2 = 2.9$ Hz)(HMQC, δ 68.9 d) y ésta, a su vez, con la señal a δ 6.09 (1H, d, $J = 2.9$ Hz)(HMQC, δ 73.2 d), resonancias que se asignaron respectivamente a los protones H-2 y H-1 e indicaron que los carbonos C-2 y C-1 portaban ambos funciones éster. Las conectividades a tres enlaces de las señales a δ 5.60 dd y δ 6.09 d, con las resonancias de carbono a δ 177.2 s, para el grupo carbonilo del 2-metilbutirato, y a δ 171.0 s, para el carbonilo de un grupo acetato respectivamente (Tabla 16), permitieron localizar el grupo 2-metilbutirato en el C-2 y uno de los grupos acetato en el C-1. Por otro lado, la correlación espacial, en el experimento ROESY (Tabla 17), de la señal a δ 6.09 d, con la resonancia a δ 3.67 s, para el H-20, permitieron establecer inequívocamente, junto con las constantes de acoplamiento encontradas para los protones H-1 y H-2, una configuración α para el grupo 2-metil-butirato y β para el grupo acetato (Fig. 72).

La localización en la molécula del grupo acetato restante y del grupo benzoato, se dedujeron del estudio combinado de los experimentos de RMN bidimensionales, HMBC, ^1H -COSY y ROESY. La señal a δ 5.42 (1H, d, $J = 9.5$ Hz)(HMQC, δ 75.4) mostró conectividades a tres enlaces con las resonancias de carbono a δ 171.5 s, para el carbonilo de un grupo acetato, a δ 142.7 s, para el C-16 y a δ 53.9 s, asignable al C-10 por su correlación a tres enlaces con los protones H-2 β y H-6. Además, mostró acoplamiento escalar con el protón a δ 2.33 (1H, dd, $J_1 = 9.6$ y $J_2 = 2.1$ Hz) que se asignó al H-9 en base a las correlaciones espaciales con las resonancias δ 2.15 (1H, s) y δ 1.66 dd, para los protones H-5 y H-7 β , respectivamente (Fig. 72)(Tabla

17). De este modo, el grupo acetato se localizó en el C-11, asignándole tentativamente una configuración α en base la constante de acoplamiento normalmente encontrada para el protón H-11 β en este tipo de estructura⁸⁹. Por otra parte, la señal a δ 5.51 (1H, dt, $J_1 = 9.7$ Hz y $J_2 = 2.6$ Hz) para el protón geminal del éster restante, mostró conectividades a tres enlaces con las resonancias de carbono a δ 165.9 s, para el carbonilo del grupo benzoato, y a δ 75.4 d, para el C-11, además del acoplamiento escalar con la señal a δ 2.53 (1H, dd, $J_1 = 9.9$ Hz y $J_2 = 1.9$ Hz), que se asignó al H-14 en vista de sus acoplamientos espaciales con las resonancias a δ 1.88 dd y δ 3.67 s, para los protones H-7 α y H-20 respectivamente (Fig. 72). Estas observaciones concordaron con la presencia de un benzoato en el C-13 al que se asignó de nuevo la estereoquímica α , en base a la constante de acoplamiento del protón H-13 β normalmente encontrada en este tipo de estructura^{80,89}. Las configuraciones de los grupos en C-11 y C-13 fueron corroboradas por las correlaciones espaciales encontradas entre el grupo benzoato, el metilo del grupo acetato en C-11 y el protón H-1 α (Tabla 17).

La hidrólisis suave del compuesto con potasa metanólica al 5% rindió un compuesto amorfo en cuyo espectro de ^1H -RMN (Tabla 27) se observó la desaparición las señales del grupo 2-metilbutirato y el desplazamiento a campo alto de la señal a δ 5.60 dd, para el protón H-2 β , que apareció a δ 4.15 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 7.5$ Hz). Estos datos junto con el ión molecular a m/z 549 (2%) mostrado en el espectro de masas fueron consistentes con la hidrólisis única del grupo 2-metilbutirato en la molécula. Por otro lado, el tratamiento de nuestro compuesto con el reactivo de Cornforth rindió una cetona α , β insaturada, como se dedujo de las señales en los espectros de ^1H (Tabla 26) y ^{13}C RMN (Fig. 71) a δ 7.75 (1H, s) para un protón vinílico y a δ 193.4 s y a δ 128.5 s, 138.4 d, para carbonilo y doble

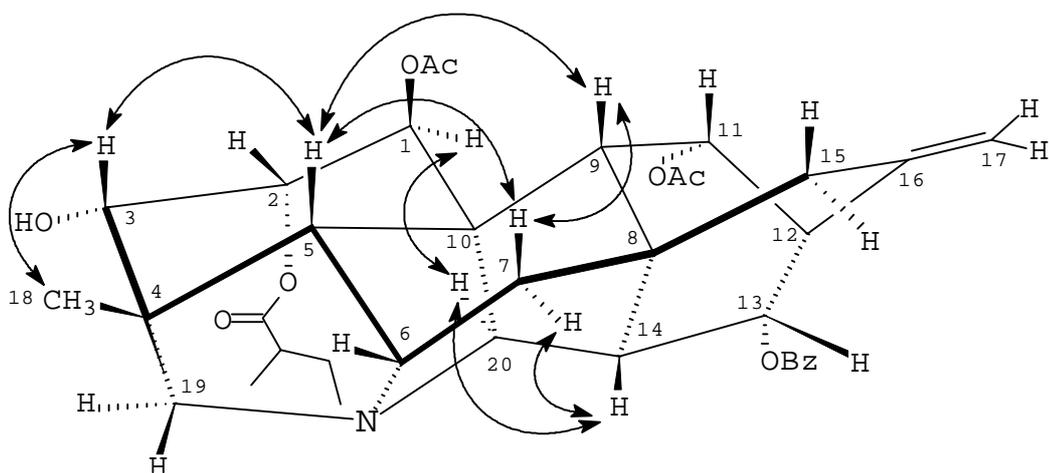


FIGURA 72. CORRELACIONES ESPACIALES OBSERVADAS EN EL EXPERIMENTO ROESY PARA NUESTRO ALCALOIDE

enlace, respectivamente. También se observó la desaparición de las señales de uno de los grupos acetato y de los protones geminales correspondientes al grupo alcohólico y a los ésteres a δ 6.09 d y δ 5.60 dd, en concordancia con el ión molecular a m/z 571 (27%) encontrado en el espectro de masas para un tridehidrodeacetil derivado. La formación de la cetona α , β insaturada está de acuerdo con la funcionalización propuesta en el anillo A, así, la oxidación del grupo alcohólico en el C-3 rendiría un cetocompuesto en el cual la acidez de protón H-2 β quedaría exaltada. La abstracción del protón ácido por la piridina del medio de reacción desencadenaría la eliminación del grupo acetato en el C-1, según se indica en el esquema (Fig. 73). Este mecanismo justificaría la ausencia de la señal para uno de los grupos acetato en el espectro de ^1H -RMN y corrobora la localización de un grupo acetato en el C-1.

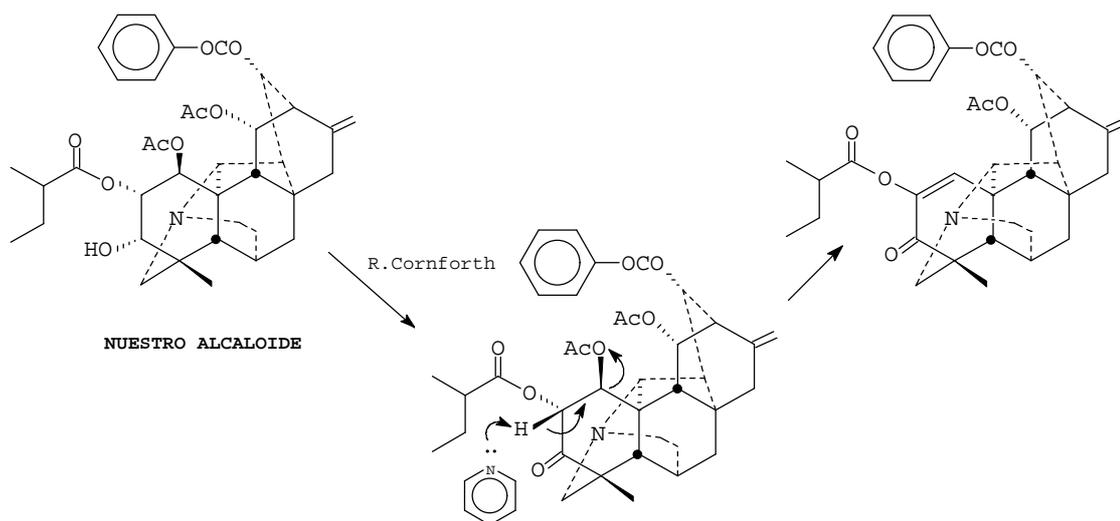


FIGURA 73
 TABLA 16 . ^1H , HMQC, y HMBC RMN PARA LA CARDIOPINA.^a

H		Carbono correlacionado	
		HMQC	HMBC
1 α	6.09 d(2.9)	73.2 d	171.0, C-2, C-3, C-5, C-10
2 β	5.60 dd(5.2, 2.9)	68.9 d	177.2, C-1, C-3, C-4, C-10
3 β	3.87 d(5.0)	70.8 d	C-2, C-4, C-5, C-18, C-19
5	2.15 s	59.5 d	C-18, C-19, C-20
6	3.30 sa($W_{1/2}$ = 6.0)	63.9 d	C-8, C-10, C-20
7 α	1.88 dd(13.6, 3.6)	35.9 t	C-8
7 β	1.66 dd(13.6, 2.6)	35.9 t	C-8, C-14
9	2.33 dd(9.6, 2.1)	51.7 d	C-5, C-12, C-14, C-20
11 β	5.42 d(9.5)	75.4 d	171.5, C-10, C-13, C-16
12	2.38 d(2.7)	46.6 d	
13 β	5.51 dt(9.7, 2.6)	73.8 d	165.9, C-11
14	2.53 dd(9.9, 1.9)	50.4 d	C-9, C-10
15 α	2.18 dt(17.8, 2.1)	33.9 t	C-8, C-9
15 β	2.39 dt(17.8, 2.1)	33.9 t	
17z	4.97 sa	110.3 t	C-12, C-15
17e	4.87 sa	110.3 t	C-12, C-15
18	1.14 s	25.7 q	C-3, C-4, C-5
19 α	3.10 d(12.8)	59.5 t	C-3, C-6, C-18, C-20
19 β	2.37 d(12.8)	59.5 t	
20	3.67 s	66.2 d	C-5, C-6, C-8, C-9, C-13, C-14
2'	1.10 m	39.6 d	
3'	1.08 m	25.0 t	
4'	0.57 t(7.5)	10.8 q	C-2', C-3'
5'	0.85 d(6.5)	15.7 q	C-1', C-2', C-3'
13 α -OBz	8.14 d(7.2)	129.8 d	165.9
	7.47 t(7.0)	128.7 d	
	7.57 t(7.5)	133.4 d	
1 β -OAc	2.06 s	21.2 q	171.0
11 α -OAc	2.00 s	21.5 q	171.5

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento J están dadas en Hz. Las multiplicidades para los carbonos fueron establecidas mediante un experimento DEPT. ^aCDCl₃, 400 MHz.

TABLA 17. CORRELACIONES ESCALARES Y ESPACIALES EN LOS PROTONES DE LA CARDIOPINA.

H	COSY	ROESY
1 α	H-2 β	H-2 β , H-20, H _{2,6} -13 α -OBz, 11 α -OAc
2 β	H-1 α , H-3 β	H-1 α , H-2 β
3 β	H-2 β	H-2 β , H-5, H-18
5	H-6	H-3 β , H-6, H-9, H-18
6	H-5, H-7 α , H-7 β	H-5, H-7 α , H-7 β , H-18, H-19 β
7 α	H-6, H-7 β	H-6, H-7 β , H-14, H-15 α
7 β	H-6, H-7 α	H-5, H-6, H-7 α , H-9
9	H-11 β , H-14	H-5, H-7 β , H-11 β
11 β	H-9	H-9, H-12, H-15 β
12	H-13 β	H-11 β , H-13 β , H-17z
13 β	H-12, H-14	H-12, H-14
14	H-9, H-13 β	H-7 α , H-13 β , H-20
15 α	H-15 β	H-7 α , H-14, H-15 β
15 β	H-15 α	H-11 β , H-15 α , H-17e
17z	H-17e	H-12
17e	H-17z	H-15 β
18		H-3 β , H-5, H-6, H-19 β
19 α	H-19 β	H-19 β , H-20, H-5'
19 β	H-19 α	H-6, H-18, H-19 α
20		H-1 α , H-14, H-19 α , H-5'
2'	H-5'	
3'	H-4'	
4'	H-3'	H-3'
5'	H-2'	H-2'
11 α -OAc		H _{2,6} -13 α -OBz

CARDIOPININA.

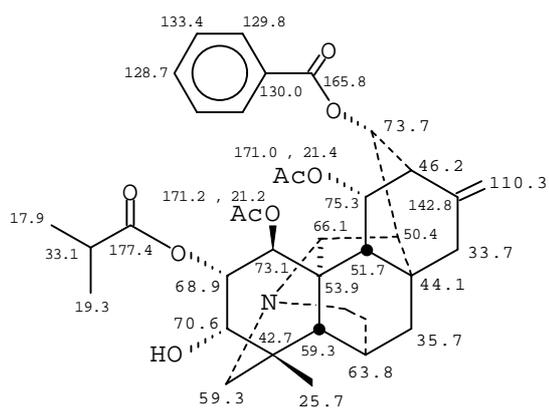
Base no descrita en la literatura, que cristalizó de una mezcla de n-hexano y acetato de etilo, p.f. 218-220°C, $[\alpha]_D = -26.6^\circ$ (c = 0.08, EtOH). El espectro de IR mostró bandas de absorción a 3400, 1725 y 1655 cm^{-1} para alcohol, éster y doble enlace metilénico respectivamente. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 619 (2%) (calculado para un $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_9$ mediante espectrometría de masas de alta resolución) y fragmentos en la zona alta del espectro a m/z 560 (100%) y a m/z 532 (2%) para pérdidas de un grupo acetato y un grupo isobutirato respectivamente.

Los espectros de ^1H (Tabla 18) y ^{13}C RMN (Fig. 74) del compuesto guardaron estrecha relación con los de la cardiopina, encontrándose igual que allí, señales a δ 1.14 (3H, s) y 25.7 q para un metilo

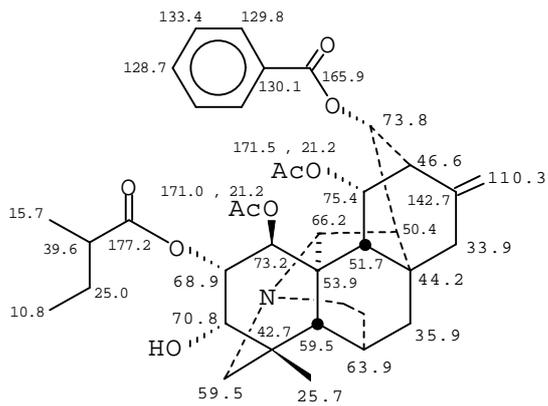
angular y a δ 4.97 (1H, sa), 4.84 (1H, sa) y δ 110.3 t, 142.8 s para un metileno exocíclico, que sugirieron una estructura diterpénica tipo *hetisina* para nuestro alcaloide. La alta funcionalización del compuesto se hizo evidente de las señales encontradas a δ 2.05 (3H, s), 21.2 q y a δ 1.99 (3H, s), 21.4 q, para dos grupo acetato; δ 7.47 - 8.15 (5H, m) y δ 129.8 d, 128.7 d, 130.0 s, 133.4 d y 165.8 s, para un grupo benzoato; δ 0.90 (3H, d, J = 7.0 Hz), 19.3 q; δ 0.59 (3H, d, J = 7.0 Hz), 17.9 q y δ 1.25 (1H, sept, J = 6.6 Hz), 33.1 d, para un grupo isobutirato, y a δ 3.85 (1H, d, J = 5.1 Hz)(HMQC δ 70.6 d) (Tabla 18) para un grupo alcohólico secundario.

El tratamiento del compuesto con anhídrido acético y piridina rindió una resina, cuyo espectro de masas dio el ión molecular a m/z 661 (1%), observándose en los espectros RMN (Tabla 26)(Fig. 75) señales para tres grupos acetilo a δ 1.90 (3H, s), δ 1.95 (3H, s), δ 2.10 (3H, s) y a δ 21.4 q, δ 21.2 q, δ 20.5 q, así como el desplazamiento a campo bajo de la señal a δ 3.85 d, que resonó a δ 5.10 (1H, d, J = 5.0 Hz), confirmando la presencia del alcohol secundario. Los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones geminales para el grupo alcohólico a δ 3.85 y para los ésteres a δ 6.08 (1H, d, J = 2.9 Hz), δ 5.59 (1H, dd, J₁ = 5.1 Hz y J₂ = 2.8 Hz), δ 5.43 (1H, d, J = 10.4 Hz) y δ 5.48 (1H, dt, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 2.0 Hz) fueron muy similares a los encontrados en el espectro de ¹H-RMN de la cardiopina, sugiriendo que tales grupos estaban localizados en la misma posición y configuración.

El tratamiento del compuesto con el reactivo de Cornforth (Fig. 75) rindió, de nuevo, una cetona α , β insaturada, como se dedujo de las señales en los espectros de ¹H (Tabla 27) y ¹³C RMN (Fig. 75) a δ 7.73 (1H, s) para un protón vinílico y a δ 193.9 s y 128.5 s, 138.2 d, para carbonilo y doble enlace respectivamente.

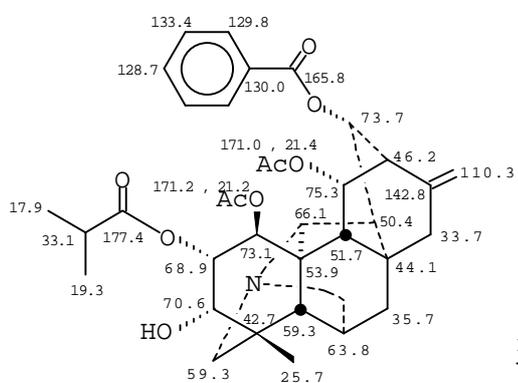


NUESTRO ALCALOIDE



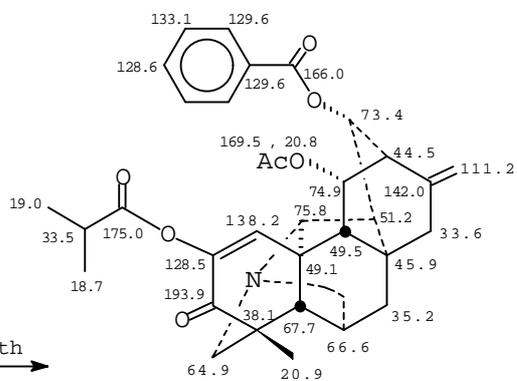
CARDIOPINA

FIGURA 74



NUESTRO ALCALOIDE

R. Cornforth



Ac₂O/pi

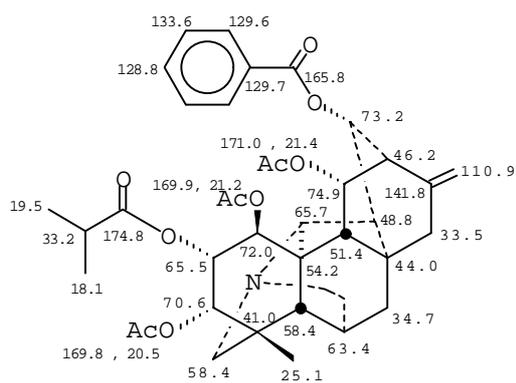


FIGURA 75

También se observó la desaparición de las señales de uno de los grupos acetato, de los protones geminales del alcohol y de los ésteres a δ 6.06 d y δ 5.59 dd, de acuerdo con el ión molecular a m/z 557 (1%) encontrado en el espectro de masas para un tridehidrodeacetil derivado, indicando, al igual de lo que ocurría en la cardiopina (Fig. 73), que el grupo alcohólico, el grupo isobutirato y uno de los grupos acetato estaban localizados en el C-3, C-2 y C-1 respectivamente. Todas estas observaciones señalaron que nuestro compuesto y la cardiopina se diferenciaban sólo en la naturaleza del éster en C-2, isobutirato y 2-metilbutirato, respectivamente, lo que se puso de manifiesto por comparación de los datos de ^{13}C -RMN para ambos compuestos (Fig. 74). Las asignaciones de todas las resonancias de carbono y protón se establecieron en base a los datos obtenidos en los experimentos RMN bidimensionales, HMQC, HMBC (Tabla 18), ^1H -COSY y ROESY (Tabla 19) corroborando la estructura propuesta para el compuesto.

TABLA 18. ^1H , HMQC, y HMBC RMN PARA LA CARDIOPININA.^a

H	Carbono correlacionado		
		HMQC	HMBC
1 α	6.08 d(2.9)	73.1 d	170.2, C-2, C-3, C-5, C-10
2 β	5.59 dd(5.1, 2.8)	68.9 d	177.4, C-1, C-3, C-4, C-10
3 β	3.85 d(5.1)	70.6 d	C-2, C-4, C-18, C-19
5	2.16 s	59.3 d	C-18, C-19, C-20
6	3.32 sa($W_{1/2}$ = 6.4)	63.8 d	C-8
7 α	1.90 dd(13.4, 3.2)	35.7 t	C-8
7 β	1.69 dd(13.4, 2.4)	35.7 t	C-8, C-14
9	2.30 dd(9.6, 2.0)	51.5 d	C-12, C-14 C-20
11 β	5.43 d(10.4)	75.3 d	171.0, C-9, C-10, C-12, C-13, C-16
12	2.40 d(2.6)	46.2 d	
13 β	5.48 dt(10.0, 2.0)	73.7 d	165.8, C-11
14	2.54 dd(9.9, 2.0)	50.4 d	C-9, C-10, C-20
15 α	2.19 da(17.5)	33.7 t	C-8, C-9
15 β	2.39 da(17.5)	33.7 t	
17z	4.97 sa	110.3 t	C-12, C-15
17e	4.84 sa	110.3 t	C-12, C-15
18	1.14 s	25.7 q	C-3, C-4, C-5
19 α	3.10 d(12.8)	59.3 t	C-3, C-6, C-18, C-20
19 β	2.35 d(12.8)	59.3 t	
20	3.67 s	66.1 d	C-1, C-5, C-6, C-8, C-9, C-13
2'	1.25 sept(6.6)	33.1 d	C-1', C-3', C-4'
3'	0.59 d(7.0)	17.9 q	C-1', C-2', C-4'
4'	0.90 t(7.0)	19.3 q	C-1', C-2', C-3'
	8.15 dd(8.0, 1.0)	129.8 d	165.8
13 α -OBz	7.47 t(7.6)	128.7 d	
	7.55 t(8.0)	133.4 d	
1 β -OAc	2.05 s	21.2 q	170.2
11 α -OAc	1.99 s	21.4 q	171.0

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento J están dadas en Hz. Las multiplicidades para los carbonos fueron establecidas mediante un experimento DEPT.
^aCDCl₃, 400 MHz.

TABLA 19. CORRELACIONES ESCALARES Y ESPACIALES EN LOS PROTONES DE LA CARDIOPININA.

H	COSY	ROESY
1 α	H-2 β	H-2 β , H-20, H _{2,6} -13 α -OBz, 11 α -OAc
2 β	H-1 α , H-3 β	H-1 α , H-3 β
3 β	H-2 β	H-2 β , H-5, H-18
5	H-6	H-3 β , H-6, H-9, H-18
6	H-5, H-7 α , H-7 β , H-20	H-5, H-7 α , H-7 β , H-18, H-19 β
7 α	H-6, H-7 β	H-6, H-7 β
7 β	H-6, H-7 α	H-5, H-6, H-7 α
9	H-11 β , H-14	H-5, H-7 β , H-11 β
11 β	H-9, H-12	H-9, H-12, H-15 β
12	H-13 β	H-11 β , H-13 β , H-17z
13 β	H-12, H-14	H-12, H-14
14	H-9, H-13 β	H-13 β , H-20
15 α	H-15 β	H-15 β
15 β	H-15 α , H-17e, H-17z	H-15 α
17z	H-17e	H-12
17e	H-17z	H-15 β
18		H-3 β , H-5, H-6, H-19 β
19 α	H-19 β	H-19 β , H-20, H-4'
19 β	H-19 α	H-6, H-18, H-19 α
20	H-6	H-1 α , H-14, H-19 α
2'	H-3', H-4'	H-3', H-4'
3'	H-2'	H-2', H-4'
4'	H-2'	H-2', H-3'
11 α -OAc		H _{2,6} -13 α -OBz

CARDIOPIMINA.

Base no descrita en la literatura, aislada como una resina, $[\alpha]_D = -81.2^\circ$ ($c = 0.2$, EtOH). El espectro de IR dio bandas de absorción a 3367, 1729 y 1657 cm^{-1} para grupos alcohol, éster y doble enlace metilénico respectivamente. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 619 (2%) (calculado para un $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_9$ mediante espectrometría de masas de alta resolución) y fragmentos en la zona alta del espectro a m/z 560 (69%) y m/z 532 (76%) para pérdidas de grupos acetato e isobutirato, respectivamente.

Los espectros de ^1H (Tabla 20) y ^{13}C RMN (Fig. 76) dieron señales típicas para un metilo angular a δ 1.01 (3H, s) y δ 25.5 q, y

un metileno exocíclico a δ 4.85 (1H, sa), 5.01 (1H, sa) y δ 110.4 t, 142.7 s, característicos de un alcaloide diterpénico tipo *hetisina*. Se observaron también señales para dos grupos acetato a δ 2.20 (3H, s), δ 21.3 q y δ 1.97 (3H, s), δ 21.4 q; un grupo benzoato a δ 7.50 - 8.23 (5H, m) y δ 129.9 d, 128.5 d, 130.1 s, 133.2 d y 165.8 s; un grupo isobutirato a δ 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), δ 18.8 q, δ 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), δ 19.2 q y δ 2.55 (1H, m), δ 34.1 d; y un alcohol secundario a δ 4.28 (1H, dd, $J_1 = 4.7$ Hz y $J_2 = 3.2$ Hz) (HMQC, δ 67.0 d) (Tabla 20), iguales que los encontrados en la cardiopinina, lo que junto con sus idénticas fórmulas moleculares sugirieron que nuestro compuesto y la cardiopinina diferían sólo en la colocación de sus grupos funcionales. De la similitud entre las señales observadas en el espectro de ^1H -RMN para nuestro compuesto a δ 5.41 (1H, d, $J = 9.6$) (HMQC, δ 75.2 d) y δ 5.33 (1H, dt, $J_1 = 9.6$ Hz y $J_2 = 3.0$ Hz) (HMQC, δ 73.7 d) y las encontradas en la cardiopina y cardiopinina para el H-11 β , C-11, H-13 β y C-13 respectivamente, Tablas 18 y 20, pudo deducirse la misma funcionalización y configuración en el C-11 y C-13 para ambos compuestos. Por otro lado, la señal observada en el espectro de ^1H -RMN a δ 4.91 (1H, d, $J = 4.7$ Hz) (HMQC, δ 73.3 d) mostró conectividades a tres enlaces en el experimento HMBC con las resonancias de carbono a δ 25.5 q, para el metilo angular, a δ 60.0 t, para el C-19 y a δ 176.3 s, para el carbonilo de un éster, mostrando esta última, conectividades a tres enlaces con las resonancias para protón a δ 1.12 d y δ 1.15 d, asignando por tanto dicha señal al grupo carbonilo del grupo isobutirato y permitiéndonos localizar el citado grupo en el C-3. La señal a δ 4.91, mostró además acoplamiento en el experimento de correlación homonuclear ^1H -COSY (Tabla 21) con la resonancia a δ 4.28 para el alcohol secundario y ésta, a su vez, con el protón geminal de un

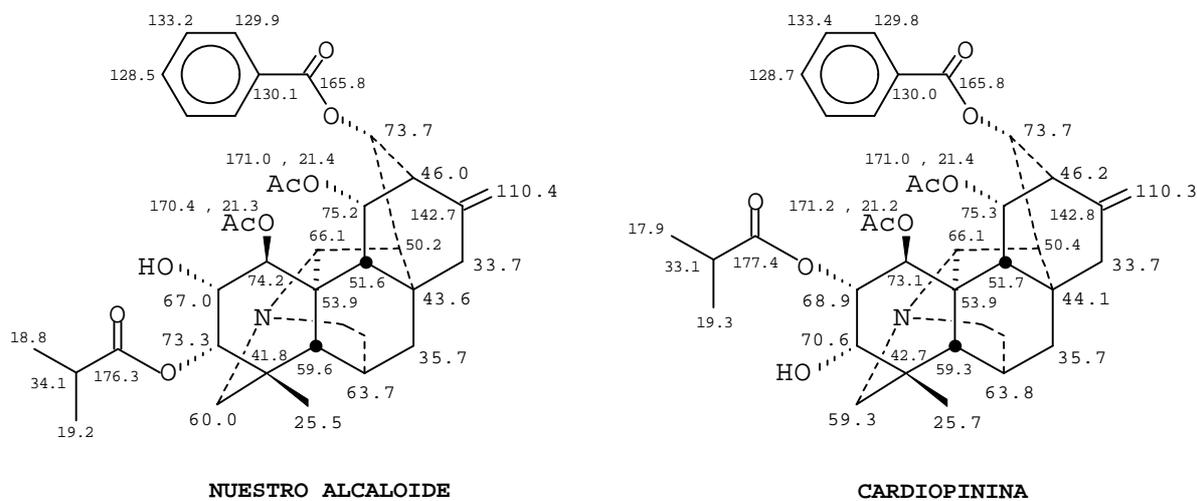


FIGURA 76

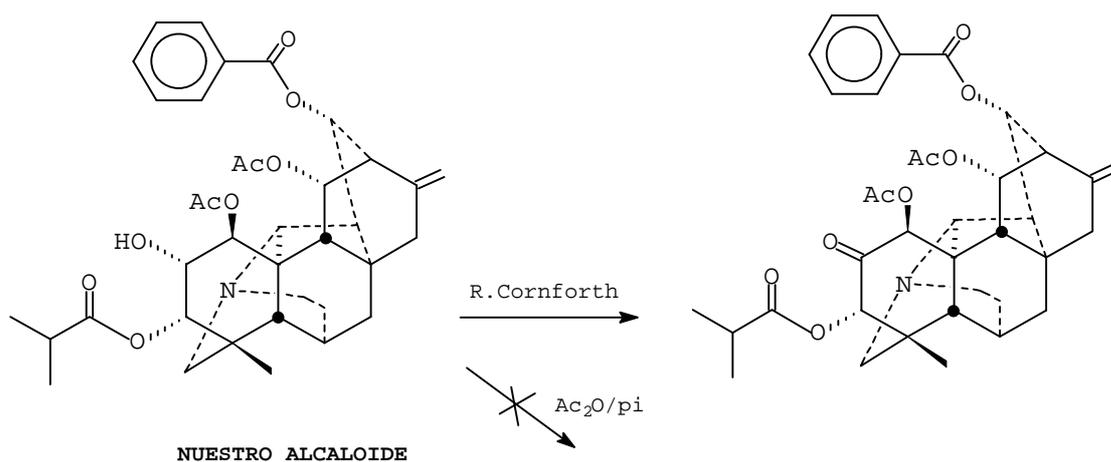


FIGURA 77

éster a δ 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)(HMQC, δ 74.2 s) indicando que el grupo alcohólico debe estar en el C-2 y que el grupo acetato restante debe estar en el C-1. La configuración de los citados grupos en el anillo A, pudo deducirse de la similitud entre las

constantes de acoplamiento de los protones geminales involucrados en nuestro compuesto con las encontradas en la cardiopina y cardiopinina, y pudieron corroborarse por la correlación espacial mostrada en el experimento ROESY entre la señal a δ 6.04 y la resonancia a δ 3.95 (1H, s)(HMOC, δ 66.1 d) asignable al H-20 (Fig. 78).

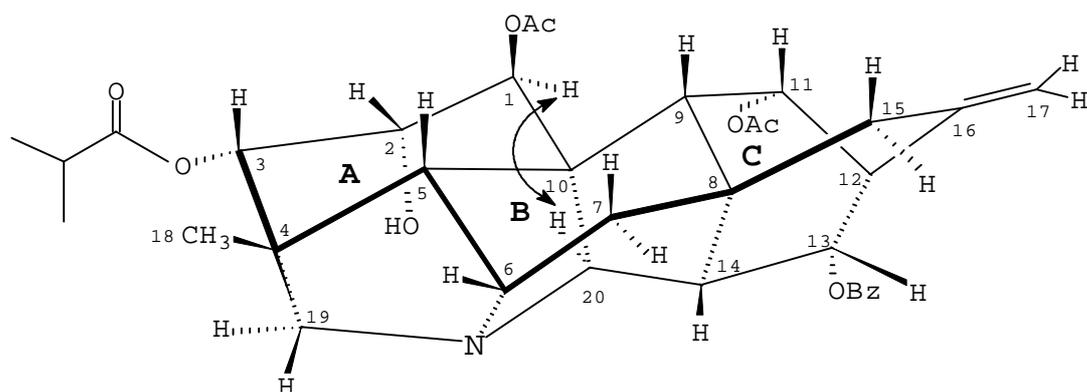


FIGURA 78

Las diferencias estructurales entre el anillo A de nuestro compuesto y el de la cardiopinina se pusieron también de manifiesto a partir de su distinto comportamiento químico. Así, cuando se trató el compuesto con anhídrido acético y piridina no se obtuvo el derivado acetilado correspondiente, recuperándose el producto de partida intacto, mientras que el tratamiento con el reactivo de Cornfort rindió un cetocompuesto, como se dedujo de la desaparición de la señal a δ 4.28, en el espectro de ^1H -RMN, (Tabla 27), y del ión molecular a m/z 617 (2%) mostrado en el espectro de masas, para un dehidroderivado. Estos resultados se sumaron a la evidencia de la presencia de un grupo alcohol en el C-2 en disposición α axial (anillo A en conformación de silla). Así, la no obtención del derivado acetilado implica un alto impedimento estérico del grupo alcohólico, consistente con una orientación α y axial del mismo en

este tipo de estructura, mientras que la posición del grupo alcohólico en el C-2 sería probablemente la única de las tres posibles en el anillo A que no conduciría a la cetona α , β insaturada mediante el mecanismo propuesto para la cardiopina y la cardiopinina en el esquema de la Fig. 73.

Las asignaciones para todas las resonancias de carbono y protón y se establecieron en base a los datos obtenidos en los experimentos RMN bidimensionales, HMQC, HMBC (Tabla 20) y ^1H -COSY, ROESY (Tabla 21).

TABLA 20. ^1H , HMQC, y HMBC RMN PARA LA CARDIOPIMINA.^a

H	Carbono correlacionado		
		HMQC	HMBC
1 α	6.04 d(3.2)	74.2 d	170.4, C-2, C-3, C-5, C-10
2 β	4.28 dd(4.7, 3.2)	67.0 d	
3 β	4.91 d(4.7)	73.3 d	176.3, C-4, C-18, C-19
5	2.21 s	59.6 d	C-18, C-19, C-20
6	3.33 sa($W_{1/2}$ = 6.3)	63.7 d	
7 α	1.91 dd(13.8, 3.3)	35.7 t	C-8
7 β	1.67 dd(13.8, 2.4)	35.7 t	C-8, C-14
9	2.30 dd(9.6, 2.2)	51.6 d	C-12, C-14 C-20
11 β	5.41 d(9.6)	75.2 d	171.0, C-10, C-13, C-16
12	2.55 m	46.0 d	C-9, C-14, C-15, C-17
13 β	5.33 dt(9.6, 3.0)	73.7 d	C-11
14	2.55 m	50.2 d	C-9, C-15
15 α	2.15 da(17.5)	33.7 t	C-9
15 β	2.39 da(17.5)	33.7 t	
17z	5.01 sa	110.4 t	C-12, C-15
17e	4.85 sa	110.4 t	C-12, C-15
18	1.01 s	25.5 q	C-3, C-4, C-5
19 α	3.43 d(12.6)	60.0 t	C-3, C-6, C-20
19 β	2.41 d(12.6)	60.0 t	C-18
20	3.95 s	66.1 d	C-1, C-6, C-8, C-13, C-14
2'	2.55 m	34.1 d	C-1', C-3', C-4'
3'	1.12 d(6.8)	18.8 q	C-1', C-2', C-4'
4'	1.15 t(6.8)	19.2 q	C-1', C-2', C-3'
	8.23 dd(8.0, 1.0)	129.9 d	165.8
13 α -OBz	7.50 t(7.2)	128.5 d	
	7.57 t(7.0)	133.2 d	
1 β -OAc	2.02 s	21.3 q	170.4
11 α -OAc	1.97 s	21.4 q	171.0

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento J están dadas en Hz. Las multiplicidades para los carbonos fueron establecidas mediante un experimento DEPT. $^a\text{CDCl}_3$, 400 MHz.

TABLA 21. CORRELACIONES ESCALARES Y ESPACIALES EN LOS PROTONES DE LA CARDIOPIMINA.

H	COSY	ROESY
1 α	H-2 β	H-2 β , H-20, H _{2,6} -13 α -OBz, 11 α -OAc
2 β	H-1 α , H-3 β	H-1 α , H-3 β
3 β	H-2 β	H-2 β , H-5, H-18
5		H-3 β , H-6, H-18
6	H-7 α , H-7 β	H-5, H-18, H-19 β
7 α	H-6, H-7 β	H-6, H-7 β
7 β	H-6, H-7 α	H-6, H-7 α
9	H-11 β , H-14	H-7 β , H-11 β
11 β	H-9, H-12	H-9, H-12
12	H-11 β , H-13 β	H-11 β , H-13 β , H-17z, H-17e
13 β	H-12, H-14	H-12, H-14
14	H-9, H-13 β	H-13 β , H-20
15 α	H-15 β , H-17e, H-17z	H-15 β
15 β	H-15 α , H-17e, H-17z	H-15 α
17z	H-17e, H-15 α , H-15 β	H-12
17e	H-17z, H-15 α , H-15 β	H-15 β
18		H-3 β , H-5, H-6, H-19 β
19 α	H-19 β	H-19 β , H-20
19 β	H-19 α	H-19 α
20	H-6	H-1 α , H-14, H-19 α
2'	H-3', H-4'	H-3', H-4'
3'	H-2'	H-2'
4'	H-2'	H-2'
11 α -OAc		H _{2,6} -13 α -OBz, H-1 α

CARDIOPIDINA.

Base no descrita en la literatura y aislada como una resina, $[\alpha]_D = -22.5^\circ$ (c = 0.05, EtOH). El espectro de IR dio bandas de absorción a 3371, 1729 y 1653 cm^{-1} para alcohol, éster y doble enlace metilénico respectivamente. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 633 (3%) (calculado para un $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_9$ mediante espectrometría de masas de alta resolución) y fragmentos en la zona alta del espectro a m/z 574 (45%) y 532 (100%) correspondientes a pérdidas de grupos acetato y 2-metilbutirato respectivamente.

Los espectros de ^1H (Tabla 22) y ^{13}C RMN (Fig. 79) mostraron señales para un metilo angular a δ 0.99 (3H, s), δ 25.6 q y un metileno exocíclico a δ 5.01 (1H, sa), 4.85 (1H, sa) y δ 110.4 t, 142.7 s, característicos de un alcaloide diterpénico tipo *hetisina*.

Se observaron también señales para dos grupos acetato a δ 2.02 (3H, s), δ 21.3 q y δ 1.97 (3H, s), δ 21.4 q; un grupo benzoato a δ 7.50 - 8.23 (5H, m) y δ 130.0 d, 128.5 d, 130.1 s, 133.2 d y 165.7 s; un grupo 2-metilbutirato a δ 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), δ 11.6 q, δ 1.12 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), δ 16.7 q, δ 1.25 (2H, m), δ 26.6 t y δ 2.25 (1H, m), δ 41.2 d; y un alcohol secundario a δ 4.28 (1H, dd, $J_1 = 4.6$ Hz y $J_2 = 3.4$ Hz)(HMQC, δ 67.1 d) (Tabla 22), iguales que los encontrados en la cardiopina, lo que sugirió, junto con las idénticas fórmulas moleculares encontradas para ambos alcaloides, que nuestro compuesto y la cardiopina diferían sólo en la distribución de sus grupos funcionales en la molécula. A partir de la similitud entre las señales observadas en el espectro de ^1H -RMN de nuestro compuesto a δ 5.41 (1H, d, $J = 9.2$)(HMQC, δ 75.2 d) y δ 5.36 (1H, dt, $J_1 = 9.5$ Hz y $J_2 = 2.0$ Hz)(HMQC, δ 73.9 d) y las encontradas en la cardiopina para el H-11 β , C-11, H-13 β y C-13 respectivamente (Fig. 79), pudo deducirse la misma funcionalización y configuración en el C-11 y C-13 para nuestro compuesto. Por otro lado, la señal observada en el espectro de ^1H -RMN a δ 4.94 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)(HMQC, δ 73.3 d) mostró conectividades a tres enlaces en el experimento HMBC (Tabla 22), con las resonancias de carbono a δ 25.6 q, para el metilo angular, a δ 60.0 t, para el C-19 y a δ 175.7 s, para el grupo carbonilo de un éster, que a su vez mostró conectividades a tres enlaces con las resonancias para protón a δ 1.12 (3H, d) y δ 1.25 (2H, m), asignando por tanto dicha señal al grupo carbonilo del grupo 2-metilbutirato y permitiéndonos emplazar el grupo 2-metilbutirato en el C-3. La señal a δ 4.94, mostró también acoplamiento escalar en el experimento de correlación homonuclear ^1H -COSY, (Tabla 23), con la resonancia a δ 4.28 para el alcohol secundario y ésta, a su vez, con el protón geminal de un éster a δ 6.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)(HMQC, δ 74.1 s), indicando que el grupo alcohólico debía estar en el C-2 y que el

grupo acetato restante debía estar en el C-1. La configuración de los citados grupos pudo deducirse de la similitud entre las constantes de acoplamiento para los protones geminales involucrados en nuestro compuesto con las encontradas en la cardiopina, cardiopimina y cardiopinina y se confirmaron de nuevo por la correlación espacial mostrada en el experimento ROESY entre la señal a δ 6.05 y la resonancia a δ 3.91 (1H, s)(HMQC, δ 66.1 d) asignable al H-20 (Tabla 23). La estructura propuesta para nuestro compuesto, se evidenció también por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los de la cardiopimina, deduciéndose que ambos alcaloides debían diferir únicamente en la naturaleza del éster en el C-3 (Fig. 79).

Las asignaciones de todas las resonancias de carbono y protón en el compuesto se establecieron en base a los datos obtenidos en los experimentos RMN bidimensionales, HMQC, HMBC (Tabla 22), ^1H -COSY y ROESY (Tablas 23).

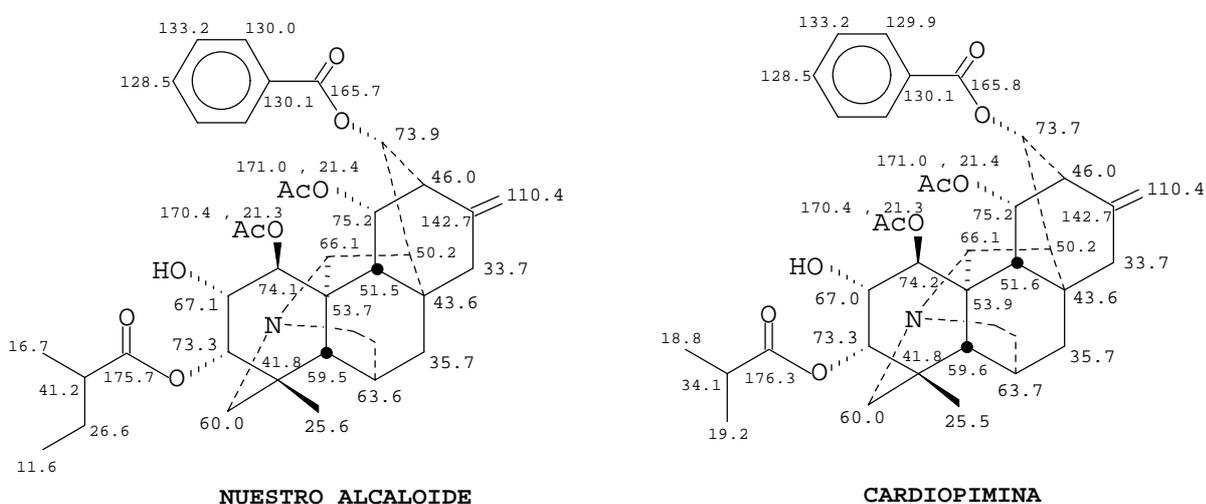


FIGURA 79

TABLA 22. ¹H, HMQC, y HMBC RMN PARA LA CARDIOPIDINA.^a

H	Carbono correlacionado		
		HMQC	HMBC
1 α	6.05 d(3.2)	74.1 d	170.4, C-2, C-3, C-5, C-10
2 β	4.28 dd(4.6, 3.4)	67.1 d	C-3, C-10
3 β	4.94 d(4.8)	73.3 d	175.7, C-4, C-18, C-19
5	2.20 s	59.5 d	C-18, C-19, C-20
6	3.27 sa(W _{1/2} = 6.5)	63.6 d	
7 α	1.89 dd(13.6, 3.1)	35.7 t	
7 β	1.70 dd(13.6, 2.2)	35.7 t	
9	2.30 dd(9.6, 2.2)	51.5 d	C-20
11 β	5.41 d(9.2)	75.2 d	171.0, C-10, C-13, C-16
12	2.53 d(2.5)	46.0 d	C-9, C-16
13 β	5.36 dt(9.5, 2.0)	73.9 d	C-11
14	2.50 dd(9.0, 2.1)	50.2 d	C-9
15 α	2.15 da(18.0)	33.7 t	
15 β	2.40 da(18.0)	33.7 t	
17z	5.01 sa	110.4 t	C-12, C-15
17e	4.85 sa	110.4 t	C-12, C-15
18	0.99 s	25.6 q	C-3, C-4, C-5, C-19
19 α	3.39 d(12.6)	60.0 t	
19 β	2.40 d(12.6)	60.0 t	
20	3.91 s	66.1 d	
2'	2.65 m	41.2 d	C-1', C-3'
3'	1.25 m	26.6 t	C-1', C-2'
4'	0.87 t(7.4)	11.6 q	C-2', C-3'
5'	1.12 d(6.9)	16.7 q	C-1', C-2', C-3'
	8.23 d(8.0)	130.0 d	165.7
13 α -OBz	7.50 t(7.5)	128.5 d	
	7.56 t(7.5)	133.2 d	
1 β -OAc	2.02 s	21.3 q	170.4
11 α -OAc	1.97 s	21.4 q	171.0

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento *J* están dadas en Hz. Las multiplicidades para los carbonos fueron establecidas mediante un experimento DEPT. ^aCDCl₃, 400 MHz.

TABLA 23. CORRELACIONES ESCALARES Y ESPACIALES EN LOS PROTONES DE LA CARDIOPIDINA.

H	COSY	ROESY
1 α	H-2 β	H-2 β , H-20, H _{2,6} -13 α -OBz, 11 α -OAc
2 β	H-1 α , H-3 β	H-1 α , H-3 β
3 β	H-2 β	H-5, H-18
5		H-3 β , H-18
6	H-7 α	H-5, H-18, H-19 β
7 α	H-6, H-7 β	H-7 β
7 β	H-7 α	H-7 α
9	H-11 β	H-5, H-11 β
11 β	H-9	H-9, H-12
12	H-13 β	H-17e, H-17z
13 β	H-12, H-14	H-12, H-14
14	H-13 β	H-13 β , H-20
15 α	H-15 β	H-15 β
15 β	H-15 α , H-17z	H-15 α
17z	H-15 β , H-17e	H-12
17e	H-17z	H-12
18		H-3 β , H-5, H-6, H-19 β
19 α	H-19 β	H-19 β , H-20
19 β	H-19 α	H-19 α
20		H-1 α , H-14, H-19 α
2'	H-5'	H-5'
3'	H-4'	
4'	H-3'	H-5'
5'	H-2'	
11 α -OAc		H _{2,6} -13 α -OBz

CARDIODINA.

Base no descrita en la literatura, aislada como resina, $[\alpha]_D = -26^\circ$ ($c = 0.05$, EtOH). El espectro de IR dio bandas de absorción a 3400 cm^{-1} para grupo alcohólico, a 1745 , 1740 , 1730 y 1725 cm^{-1} de ésteres y a 1650 cm^{-1} para doble enlace metilénico. El espectro de masas registró el ión molecular a m/z 691 (3%) (calculado para un $C_{38}H_{45}NO_{11}$ mediante espectrometría de masas de alta resolución), y fragmentos en la parte alta del espectro a m/z 632 (96%) y 590 (6%) para pérdidas de grupos acetato y 2-metilbutirato respectivamente.

Los espectros de ^1H (Tabla 24) y ^{13}C RMN (Fig. 80) dieron señales para un metilo angular a δ 1.05 (3H, s), δ 25.3 q y un

metileno exocíclico a δ 4.87 (1H, sa), 5.01 (1H, sa) y δ 110.6 t, 141.5 s, característicos de un alcaloide diterpénico tipo *hetisina*, observándose además señales para tres grupos acetato a δ 1.87 (3H, s), δ 20.6 q, δ 1.90 (3H, s), δ 21.4 q y δ 2.09 (3H, s), δ 21.2 q; un grupo benzoato a δ 7.45 - 8.11 y δ 129.6 d, 128.7 d, 129.8 s, 133.5 d y 165.6 s; y un grupo 2-metilbutirato a δ 0.57 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), δ 10.7 q, δ 0.88 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), δ 15.8 q, δ 1.20 (2H, m), δ 24.9 t y δ 1.30 (1H, m), δ 39.6 d.

El espectro de ^1H -RMN del compuesto mostró estrecha relación con el de la 3-acetilcardiopina (Tablas 24 y 26), sugiriendo un patrón de funcionalización igual en ambos compuestos. Las señales a δ 6.08 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), δ 5.70 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz y $J = 3.1$ Hz), δ 5.12 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), δ 5.40 (1H, d, $J = 9.4$ Hz) y δ 5.55 (1H, t, $J = 2.4$ Hz) para protones geminales a ésteres, pudieron asignarse por comparación a los protones H-1 α , H-2 β , H-3 β , H-11 β y H-13 β respectivamente. A pesar de la similitud en los espectros de ^1H -RMN, sus respectivos iones moleculares se diferenciaron en 16 u.m.a., apuntando a que ambos compuestos debían diferir en un grupo alcohólico. Por otro lado, la ausencia de señales para protones geminales a alcoholes en nuestro compuesto indicó que el citado grupo alcohólico debía ser terciario. Estas observaciones fueron corroboradas a partir del análisis de los espectros de ^{13}C -RMN para los compuestos (Fig. 80), observándose en nuestro alcaloide la señal a δ 78.6 s, inexistente en la 3-acetilcardiopina, que confirmó la presencia de un alcohol terciario adicional en la molécula.

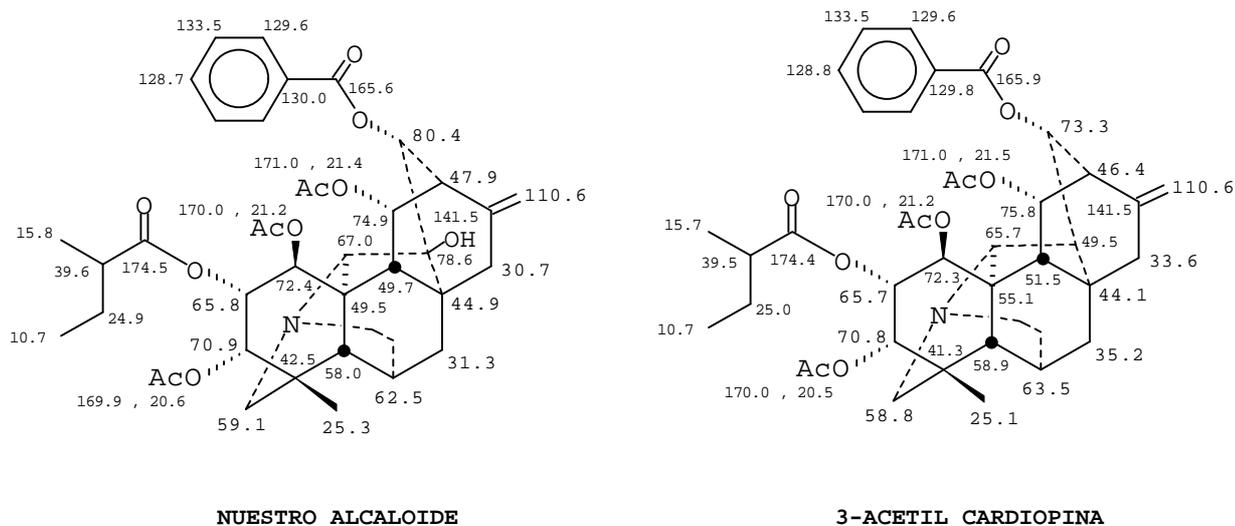


FIGURA 80

La posición de dicho grupo alcohólico se fijó en el C-14, en virtud de los efectos α , β , y γ , observados en los carbonos C-14 $\Delta\delta = 29.1$ ppm, C-13 $\Delta\delta = 7.1$ ppm y C-7 $\Delta\delta = -4.2$ ppm, C-15 $\Delta\delta = -2.9$ ppm respectivamente. Esta asignación fue confirmada además por las conectividades a tres enlaces encontradas en el experimento HMBC (Tabla 24) entre la resonancia para carbono a δ 78.6 s y las señales a δ 1.49 (1H, dd, $J_1 = 13.9$ Hz y $J_2 = 3.2$ Hz) a δ 2.40 (1H, d, $J = 9.4$ Hz)(HMQC, δ 49.7 d) y a δ 2.47 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)(HMQC, δ 47.9 d) asignables a los protones H-7 β , H-9 y H-12, respectivamente. Las asignaciones para todas las resonancias de carbono y protón en nuestro compuesto, se establecieron mediante los datos obtenidos en los experimentos de RMN bidimensionales, HMQC, HMBC, (Tabla 24), ^1H -COSY y ROESY (Tabla 25), ajustándose a la estructura propuesta.

TABLA 24. ¹H, HMQC, y HMBC RMN PARA LA CARDIODINA.^a

H	Carbono correlacionado		
		HMQC	HMBC
1α	6.08 d(3.2)	72.4 d	170.0, C-2, C-3, C-5, C-10
2β	5.70 dd(5.0, 3.1)	65.8 d	C-1, C-3, C-4, C-10
3β	5.12 d(4.9)	70.9 d	169.9, C-2, C-4, C-18, C-19
5	2.23 s	58.0 d	C-9, C-18, C-19, C-20
6	3.21 sa(W _{1/2} = 6.0)	62.5 d	C-19, C-20
7α	2.00 m		
7β	1.49 dd(13.9, 2.2)		C-8, C-14
9	2.40 d(9.4)	49.7 d	C-1, C-5, C-10, C-12, C-14, C-20
11β	5.40 d(9.4)	74.9 d	170.0, C-10, C-13
12	2.47 d(2.8)	47.9 d	C-14, C-16
13β	5.55 t(2.4)	80.4 d	165.6, C-11, C-14
15α	2.30 dt(18.0, 2.0)	30.7 t	
15β	2.18 dt(18.0, 2.0)	30.7 t	
17z	5.01 sa	110.6 t	C-12, C-15
17e	4.87 sa	110.6 t	C-12, C-15
18	1.05 s	25.3 q	C-3, C-4, C-5
19α	3.23 d(12.5)	59.1 t	C-3, C-6, C-18, C-20
19β	2.41 d(12.5)	59.1 t	C-4, C-18, C-20
20	3.68 s	67.0 d	C-5, C-6, C-8, C-10, C-13, C-14
2'	1.30 m	39.6 d	C-1'
3'	1.20 m	24.9 t	
4'	0.57 t(7.4)	10.7 q	C-2', C-3'
5'	0.88 d(7.4)	15.8 q	C-1', C-2', C-3'
	8.11 dd(7.6, 1.6)	129.6 d	165.6
13α-OBz	7.45 t(7.6)	128.7 d	
	7.56 t(7.6)	133.5 d	
1β-OAc	2.09 s	21.2 q	170.0
3α-OAc	1.87 s	20.6 q	169.9
11α-OAc	1.90 s	21.4 q	171.0

Desplazamientos químicos en ppm rel. a TMS; las constantes de acoplamiento *J* están dadas en Hz. Las multiplicidades para los carbonos fueron establecidas mediante un experimento DEPT.
^a CDCl₃, 400 MHz.

TABLA 25. CORRELACIONES ESCALARES Y ESPACIALES EN LOS PROTONES DE LA CARDIODINA.

H	COSY	ROESY
1α	H-2β	H-2β, H-20, H _{2,6} -13α-OBz, 11α-OAc
2β	H-1α, H-3β	H-1α, H-3β
3β	H-2β	H-2β, H-5, H-18
5		H-3β, H-6, H-7β, H-9, H-18
6	H-7α, H-7β	H-5, H-7α, H-7β, H-18
7α	H-6, H-7β	H-6, H-7β, H-15α
7β	H-6, H-7α	H-5, H-6, H-7α, H-9, H-15β
9	H-11β	H-5, H-7β, H-11β, H-15β
11β	H-9, H-12	H-9, H-12
12	H-11β, H-13β	H-11β, H-13β, H-17e, H-17z
13β	H-12, H-14	H-12, H-20
15α	H-15β	H-15β
15β	H-15α	H-7β, H-9, H-15α
17z	H-15α, H-15β, H-17e	H-12
17e	H-15α, H-15β, H-17z	H-12
18		H-3β, H-5, H-6, H-19β
19α	H-19β	H-19β, H-20, H-5'
19β	H-19α	H-6, H-18, H-19α
20		H-1α, H-13β, H-19α, H-5'
2'	H-3', H-5'	
3'	H-2', H-4'	
4'	H-3'	
5'	H-2'	
11α-OAc		H _{2,6} -13α-OBz

TABLA 26. ASIGNACIONES DE ^1H -RMN PARA LA ACETILCARDIOPINA(6), ACETILCARDIOPININA(7) Y CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPINA(8).

H	6	7	8
1 α	6.09 d(3.0)	6.10 d(3.0)	7.75 s
2 β	5.69 dd(4.3, 3.2)	5.71 dd(5.0, 3.0)	
3 β	5.11 d(4.8)	5.10 d(5.0)	
5	2.31 s	2.30 s	3.01 s
6	3.36 sa($W_{1/2}$ = 6.2)	3.61 sa($W_{1/2}$ = 6.2)	3.45 sa($W_{1/2}$ = 6.3)
7 β	1.73 d(13.6)	1.74 dd(14.0, 2.3)	
9		2.42 m	2.37 da(9.0)
11 β	5.43 d(9.4)	5.45 d(9.6)	5.35 d(10.0)
12	2.37 d(9.9)	2.42 d(2.4)	2.80 d(2.8)
13 β	5.52 d(9.9)	5.55 dt(10.0, 2.0)	5.35 d(10.0)
14	2.63 d(10.1)	2.70 d(10.0)	2.43 da(10.0)
15 α	2.22 da(18.0)	2.25 da(17.9)	2.15 da(18.0)
15 β	2.37 m	2.40 da(17.9)	
17z	4.99 sa	5.01 sa	5.09 sa
17e	4.86 sa	4.87 sa	4.90 sa
18	1.04 s	1.06 s	1.21 s
19 α	3.29 d(12.8)	3.35 d(12.8)	3.27 d(13.2)
19 β	2.53 d(12.8)	2.66 d(12.8)	2.75 d(13.2)
20	3.85 s	3.95 s	3.61 s
2'		1.50 sept(6.7)	
3'		0.58 d(6.8)	
4'	0.57 t(7.4)	0.93 d(6.8)	0.94 t(7.4)
5'	0.88 d(7.0)		1.23 d(6.3)
	8.11 d(8.0)	8.10 d(7.2)	8.02 dd(8.4, 1.0)
Bz	7.46 t(7.8)	7.50 t(7.0)	7.50 t(8.2)
	7.57 t(7.1)	7.56 t(7.4)	7.56 t(8.0)
Ac	1.89 s	1.90 s	1.87 s
	1.96 s	1.95 s	
	2.04 s	2.10 s	

Desplazamientos químicos en ppm. rel. a TMS; las constantes de acoplamiento están dadas en Hz. Espectros registrados en CDCl_3 , 400 MHz.

TABLA 27. ¹H-RMN Y HMQC PARA EL CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPININA(9). ¹H-RMN PARA EL CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPIMINA(10) Y PRODUCTO DE HIDROLISIS DE LA CARDIOPINA(11).

H	9		10	11
1 α	7.73	138.2 d	5.99 s	6.03 d(3.0)
2 β				4.15 sa(W _{1/2} = 7.5)
3 β			5.50 s	3.52 d(5.2)
5	3.00 s	67.7 d	2.57 s	2.08 s
6	3.46 sa(W _{1/2} = 6.3)	66.6 d	3.40 sa(W _{1/2} = 6.0)	3.26 sa(W _{1/2} = 5.0)
7 α	1.94 dd(13.4, 3.2)	35.2 t		1.85 dd(13.6, 3.2)
7 β	1.84 dd(13.4, 3.2)	35.2 t		1.65 dd(13.6, 2.3)
9	2.38 dd(10.4, 1.9)	49.5 d		2.27 dd(9.5, 2.1)
11 β	5.35 d(10.0)	74.9 d	5.37 d(8.3)	5.42 d(9.5)
12	2.84 d(2.6)	44.5 d	2.63 d(3.2)	2.53 d(2.7)
13 β	5.35 da(10.0)	73.4 d	5.39 dt(10.0)	5.36 dt(9.6, 2.0)
14	2.44 dd(9.4, 2.8)	51.2 d		2.49 dd(9.6, 2.0)
15 α	2.21 da(17.8)	33.6 t	2.30 da(17.0)	2.17 da(17.9, 2.1)
15 β	2.43 da(17.8)	33.6 t		2.37 dt(17.9, 2.6)
17z	5.10 sa	111.2 t	5.07 sa	5.01 sa
17e	4.91 sa	111.2 t	4.89 sa	4.85 sa
18	1.21 s	20.9 q	1.17 s	1.13 s
19 α	3.28 d(13.0)	64.9 t		3.09 d(12.6)
19 β	2.75 d(13.0)	64.9 t		2.31 d(12.6)
20	3.62 s	75.0 d	3.20 s	3.67 s
2'	2.68 sept(7.0)			
3'	1.23 d(7.0)	18.7 q	1.20 d(4.5)	
4'	1.26 d(7.0)	19.0 q	1.22 d(4.5)	
	8.04 dd(8.0, 1.2)	129.6 d	8.30 dd(7.2, 1.8)	8.22 d(7.0)
Bz	7.45 t(8.0)	128.6 d	7.59 t(7.4)	7.60 t(7.2)
	7.58 t(8.0)	133.1 d	7.59 t(7.4)	7.53 t(7.2)
Ac	1.86 s		1.69 s	2.00 s
			2.14 s	2.05 s

Desplazamientos químicos en ppm. rel. a TMS; las constantes de acoplamiento están dadas en Hz. Espectros registrados en CDCl₃, 400 MHz.

HETISINA.

Base que cristalizó en forma de agujas incoloras de una mezcla de acetato de etilo y metanol, p.f. 289-293° y $[\alpha]_D = +5.3^\circ$ (c = 0.112, CH₃OH). En el espectro de IR se observaron absorciones a 3500 cm⁻¹ y a 1645 cm⁻¹ para grupos alcohol y doble enlace metilénico respectivamente. El espectro de masas (Fig. 81) registró el ión molecular como pico base a m/z 329 (100%), cuya estabilidad se corresponde con la asociada a una molécula heptacíclica y fragmentos a m/z 312(61%) y 311 (11%) para pérdidas de hidroxilo y agua respectivamente.

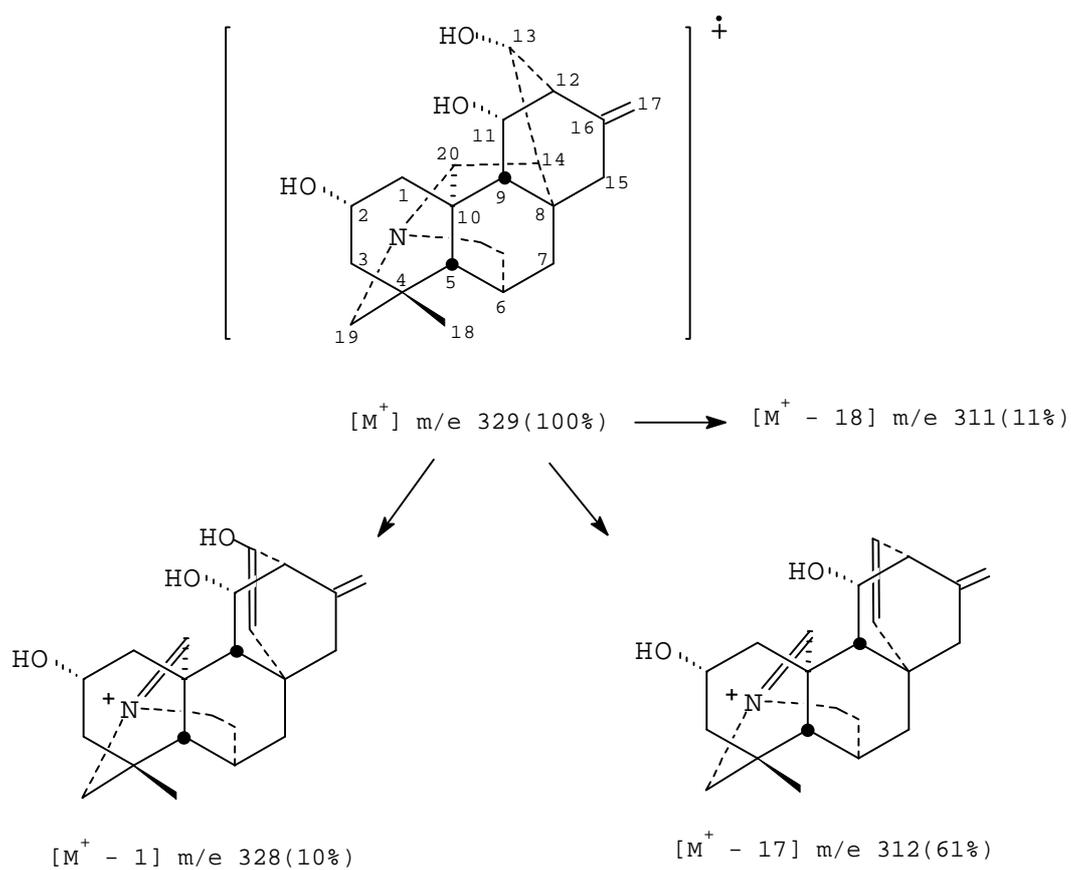


FIGURA 81

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Fig. 82) fueron típicos de un alcaloide diterpénico tipo *hetisina*, observándose señales a δ 0.89 (3H, s), δ 29.8 q, para un metilo angular y a δ 4.45 y 4.63 (1H, cada una, s) y δ 145.5 s, 108.2 t para doble enlace metilénico. Las señales observadas a δ 3.71 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), a δ 2.80 (1H, sa) y a δ 4.41 (1H, s), son asignables en este tipo de compuestos a uno de los protones metilénicos no equivalentes H₂-19, al H-6 y al H-20 respectivamente. Por otro lado, se observaron también señales a δ 3.89 (1H, sa), a δ 3.91 (1H, dt, $J_1 = 11.6$ Hz y $J_2 = 1.9$ Hz) y a δ 4.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), que junto con las resonancias de carbono a δ 66.1 d, 75.6 d y 71.8 d, indicaron la presencia de tres grupos alcohólicos en el compuesto.

El tratamiento del compuesto con anhídrido acético y piridina (Fig. 83) rindió como producto mayoritario un compuesto amorfo, en cuyos espectros de RMN se observaron señales a δ 1.98 (3H, s), δ 2.09 (3H, s) y δ 21.3 q, 21.5 q para dos grupos acetilo, así como el desplazamiento a campo bajo, a δ 5.01 (1H, da, $J = 10$ Hz) y δ 5.07 (1H, d, $J = 8.9$ Hz) de las señales a δ 3.91 dt y δ 4.00 d respectivamente. Estos datos, junto con la observación de la señal a δ 4.16 (1H, sa) en el espectro de ^1H -RMN del producto de reacción, indicaron la acetilación de dos de los grupos alcohólicos del compuesto y sugirieron la ubicación del tercero en el C-2 α axial, dado el alto impedimento estérico para este emplazamiento en este tipo de estructuras. De este comportamiento y de sus datos físicos y espectroscópicos, en particular de sus datos de ^{13}C -RMN (Fig. 83), se identificó finalmente nuestro compuesto como *hetisina*⁹⁰.

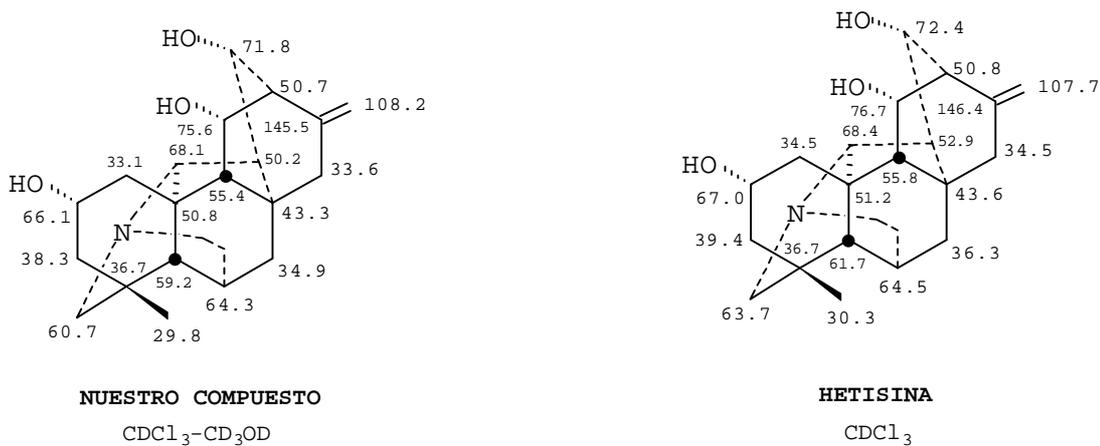


FIGURA 82

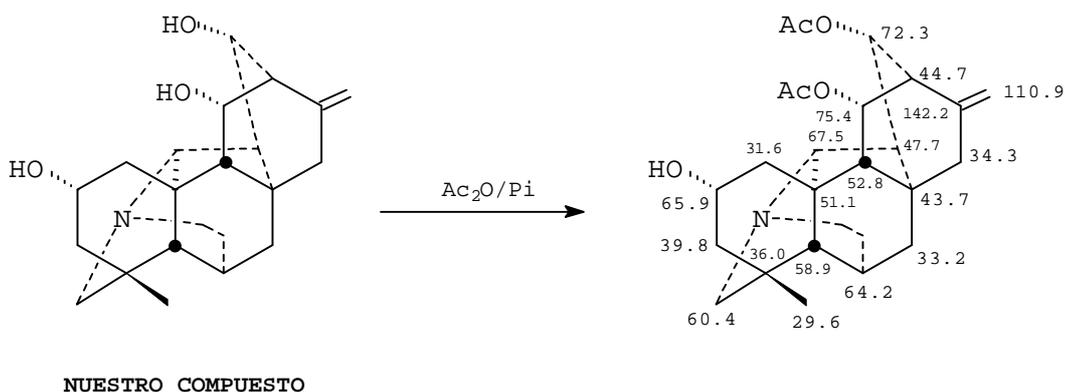


FIGURA 83

NUDICAULIDINA.

Base aislada como resina, $[\alpha]_D = -36^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃). El espectro de masas dio el ión molecular a m/z 437 (4%) y fragmentos en la zona alta del espectro a m/z 422 (14%) y a m/z 406 (66%) para pérdidas del metilo de un grupo N-etilo y de un grupo metoxilo en el C-1^{86-87,91} típicos de un alcaloide norditerpénico (Fig. 84).

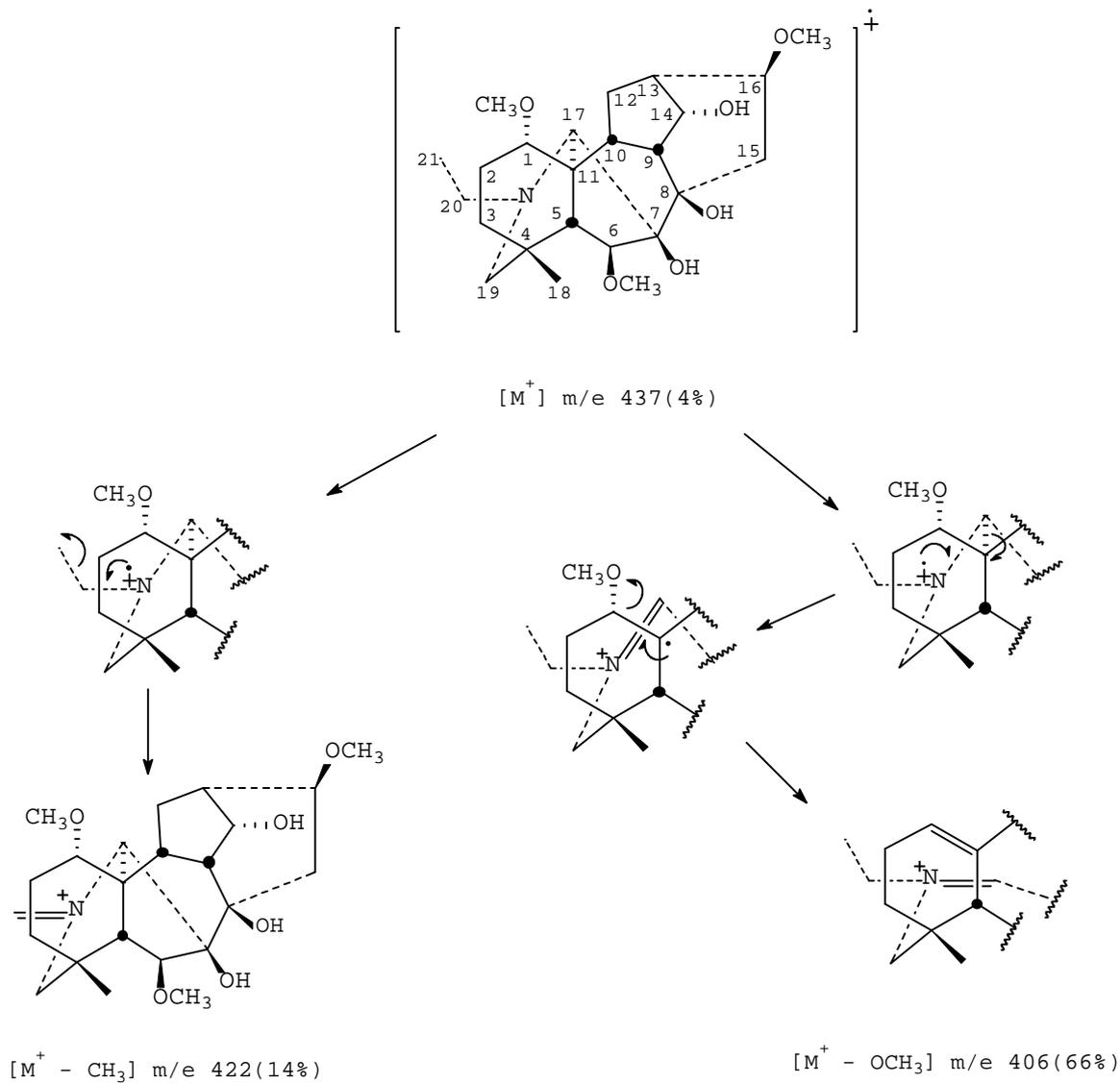
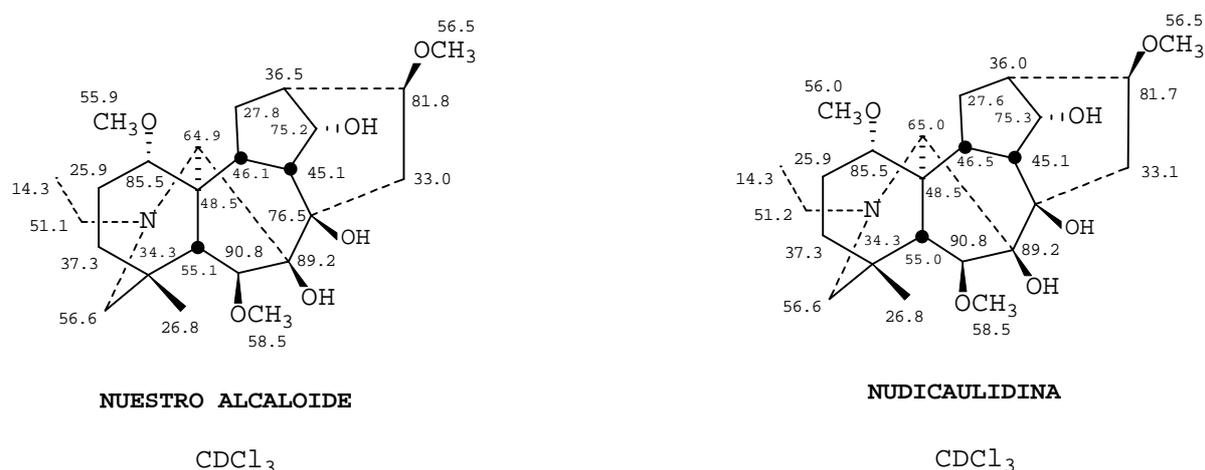


FIGURA. 84

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Fig. 85) mostraron características típicas de un alcaloide norditerpénico tipo *lycoctonina*⁹²⁻⁹³, observándose señales para un metilo angular a δ 0.97 (3H, s) y δ 26.7 q; para un grupo N-etilo a δ 1.03 (3H, t, J = 7.0

Hz), δ 14.3 q y δ 2.85 y 2.89 (1H, cada una, q, $J = 6.6$ Hz) y δ 51.1 t; y para tres grupos metoxilo a δ 3.22, 3.33 y 3.39 (3H, cada una, s) y δ 55.9 q, 56.4 q y 58.4 q. Las señales singlete en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 34.3, 89.1, 76.3 y 48.4 pueden asignarse en este tipo de compuestos a los carbonos C-4, C-7, C-8 y C-11 con grupos hidroxilo terciarios en el C-7 y C-8. Por otro lado, las señales observadas en el espectro de ^1H -RMN a δ 3.81 (1H, s) y a δ 3.95 (1H, t, $J = 4.6$ Hz) son características de la presencia de un metoxilo en C-6 β y de un grupo alcohol en C-14 α , respectivamente. La identidad de nuestro compuesto se estableció finalmente por comparación de sus datos espectroscópicos, en particular los de ^{13}C -RMN, con los publicados para la nudicaulidina⁹⁴ (Fig. 85).



espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 541 (4%) (calculado para un $C_{31}H_{43}NO_4$ mediante espectrometría de masas de alta resolución), y fragmentos significativos a m/z 526 (14%) y 510 (100%) que se atribuyeron a pérdidas del metilo del grupo N-etilo, y a un grupo metoxilo en el C-1 de un alcaloide norditerpénico⁹¹ (Fig. 84).

Los espectros de 1H y ^{13}C RMN (Fig. 87) fueron similares a los de la nudicaulidina, observándose señales para un metilo angular a δ 0.97 (3H, s) y δ 26.8 q; para un grupo N-etilo a δ 1.04 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), δ 14.2 q y δ 2.79 y 2.89 (1H, cada una, q, $J = 7.3$ Hz) y δ 51.1 t; y para tres grupos metoxilo a δ 3.25, 3.27 y 3.37 (3H, cada una, s) y δ 55.8 q, 56.0 q, 56.5 q. Las señales singlete en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 77.4 y 88.6 son características del sistema α -glicólico de un alcaloide norditerpénico tipo *lycoctonina*, y la señal en el espectro de 1H -RMN a δ 3.85 (1H, s) del protón geminal al grupo metoxilo en C-6 β ⁹²⁻⁹³. La resonancia encontrada en el espectro de 1H -RMN a δ 2.98 (1H, dd, $J_1 = 10.2$ Hz y $J_2 = 7.2$ Hz) es típica del protón geminal a un metoxilo en el C-1 α , en donde el anillo A adopta la conformación de silla. Esta señal resuena como multiplete ancho en compuestos similares con una función alcohol en el C-1 α , atribuyéndose esta nueva multiplicidad a la conformación de bote que adopta el anillo A, al formarse un enlace por puente de hidrógeno entre el protón del grupo alcoholico y el par de electrones libres del nitrógeno alicíclico⁹⁵ (Fig. 86). Por otro lado, las señales a campo bajo a δ 7.39 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.2$ Hz) y 8.12 (2H, d, $J = 7.2$), junto con la señal característica a δ 5.03 (1H, t, $J = 4.8$ Hz) para el H-14 β sugirieron la presencia de un grupo benzoato en el C-14 en nuestro compuesto.

El tratamiento de nuestro alcaloide con potasa metanólica al 5% (Fig. 87) rindió un único producto, más polar que el de partida,

cuyos espectros de masa y ^1H -RMN fueron idénticos a los de la nudicaulidina, permitiéndonos establecer de forma inequívoca la estructura propuesta para el compuesto.

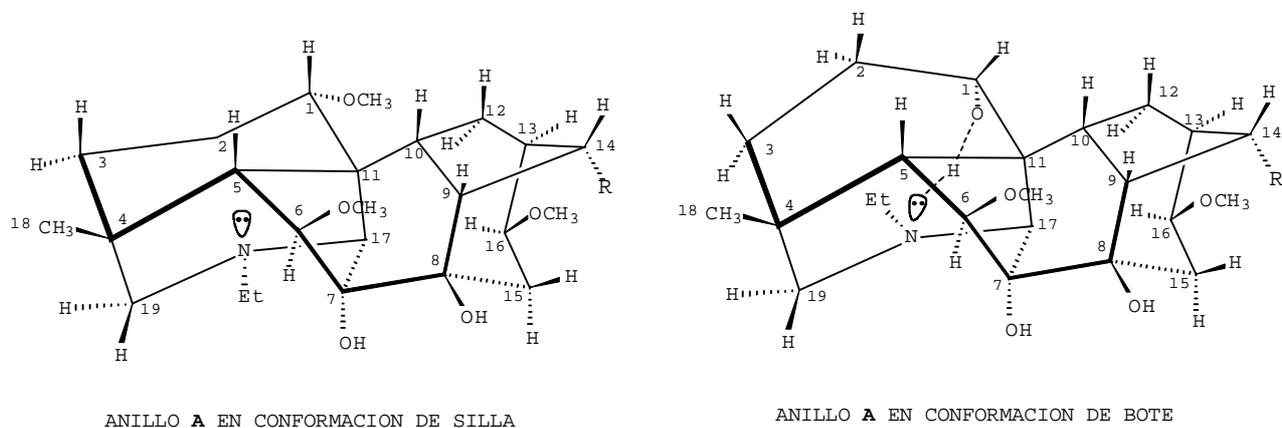


FIGURA 86

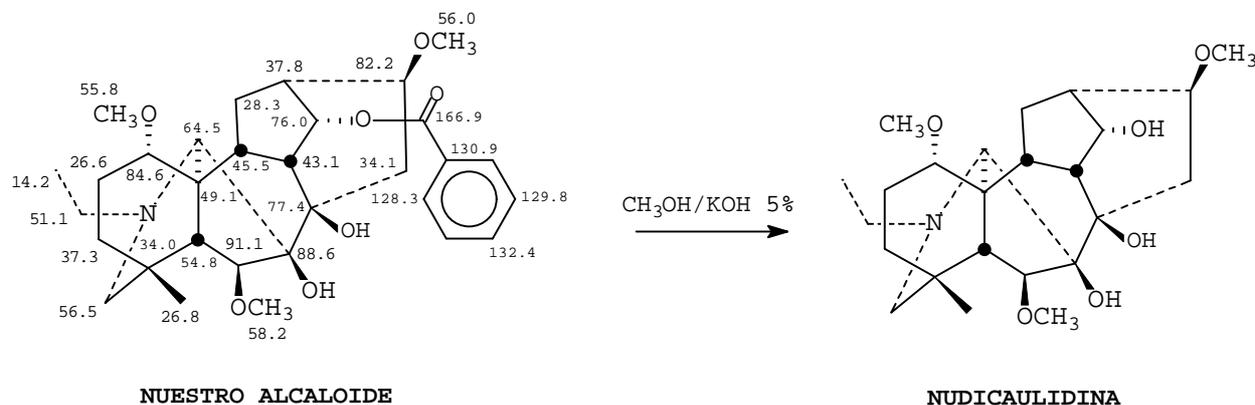


FIGURA 87

14-ISOBUTIRILNUDICAULIDINA.

Base no descrita en la bibliografía, aislada como resina, $[\alpha]_D = +31^\circ$ ($c = 0.1$, EtOH). El espectro de IR dio bandas de absorción a 3451 cm^{-1} para alcohol, a 1720 cm^{-1} para éster carbonilo y a 1090 cm^{-1} , para enlaces C-O. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 507(6%), 70 u.m.a más que para la nudicaulidina, así como fragmentos a m/z 492 (14%) y 476 (93%) atribuibles a pérdidas del metilo de un grupo N-etilo y de un metoxilo en el C-1, respectivamente, en un alcaloide norditerpénico⁹¹ (Fig. 84).

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Fig. 88) guardaron estrecha relación con los de la nudicaulidina, observándose las señales típicas a δ 0.97 (3H, s) y δ 26.8 q para un metilo angular; a δ 1.03 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), δ 14.2 q y δ 2.78 y 2.89 (1H, cada una, q, $J = 6.9\text{ Hz}$) y δ 51.0 t para un grupo N-etilo; y a δ 3.23, 3.28 y 3.39 (3H, cada una, s) y δ 55.8 q, 55.9 q, 58.2 q, para tres grupos metoxilo. Las señales singlete en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 77.5 y 88.5, y la señal en el espectro de ^1H -RMN a δ 3.86 (1H, s), son características del sistema α -glicólico de un alcaloide tipo *lycoctonina*, y del protón geminal a un grupo metoxilo en C-6 β , respectivamente⁹²⁻⁹³. Se observó también la señal típica a δ 2.94 (1H, dd, $J = 10.2\text{ Hz}$ y $J = 7.3\text{ Hz}$) para el protón H-1 β lo que situó uno de los grupos metoxilo en el C-1, y señales a campo alto a δ 1.17 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$) y δ 18.9 q, a δ 1.18 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$) y δ 18.9 q y a δ 2.55 (1H, sept, $J = 7.0\text{ Hz}$) y δ 33.8 d, atribuibles a un grupo isobutirato, lo que junto con la señal observada a δ 4.76 (1H, t, $J = 4.5\text{ Hz}$) para el H-14 β sugirieron la presencia de un grupo isobutirato en el C-14 de nuestro compuesto.

El tratamiento de nudicaulidina, obtenida de la planta, con anhídrido isobutírico y piridina (Fig. 88) rindió un único compuesto, menos polar que el de partida, cuyo espectro de ^1H -RMN

resultó ser idéntico al de nuestro alcaloide confirmando de forma inequívoca la estructura propuesta para el compuesto.

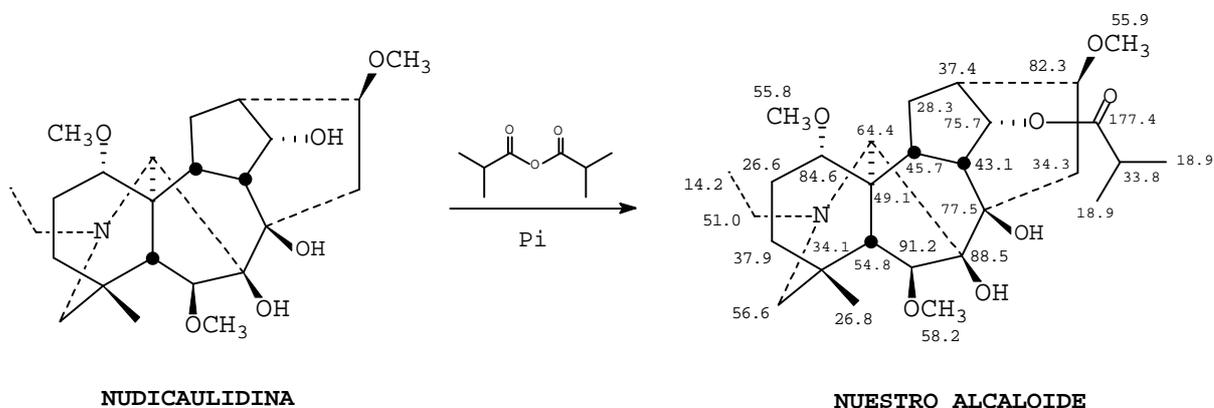


FIGURA 88

14-(2-METIL-BUTIRIL)-NUDICAULIDINA.

Base no descrita en la bibliografía, aislada como resina, $[\alpha]_D = +44.5^\circ$ ($c = 0.05$, EtOH). El espectro de IR dio bandas de absorción a 3448 cm^{-1} para alcohol, a 1719 cm^{-1} para éster carbonilo y a 1089 cm^{-1} , para enlaces C-O. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 521(6%), el cual difiere en 14 u.m.a respecto del de la 14-isobutirilnudicaulidina, así como fragmentos a m/z 506 (14%) y 490 (93%) atribuibles a pérdidas del metilo de un grupo N-etilo y del metoxilo en el C-1 respectivamente en un alcaloide norditerpénico⁹¹ (Fig. 84).

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Fig. 89) fueron similares a los de la 14-isobutirilnudicaulidina, observándose las señales típicas a δ 0.89 (3H, s) y δ 26.8 q para un metilo angular; a δ 1.04 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), δ 14.2 q para el metilo de un grupo N-etilo; y a δ 3.24, 3.28 y 3.40 (3H, cada una, s) y δ 55.8 q, 55.9 q, 58.2 q para tres grupos metoxilo. Las señales singlete en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 77.4 y 88.5 y la señal en el espectro de ^1H -RMN a δ 3.85 (1H, s) son

características del sistema α -glicólico y del protón geminal a un grupo metoxilo en el C-6 β , respectivamente⁹²⁻⁹³. Además, la señal a δ 2.96 (1H, dd, $J_1 = 10.0$ Hz y $J_2 = 7.0$ Hz), típica del H-1 β , nos permitió situar de nuevo un grupo metoxilo en el C-1. Por otro lado, se observaron señales a campo alto a δ 0.91 (3H, d, $J = 7.4$ Hz) y δ 11.6 q, a δ 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz) y δ 16.2 q, atribuibles a un grupo 2-metil-butirato, lo que junto con la señal a δ 4.79 (1H, t, $J = 5.0$ Hz) para el H-14 β , indicaron la presencia de un grupo 2-metilbutirato en el C-14 de nuestro compuesto.

El tratamiento de nudicaulidina obtenida de la planta con anhídrido 2-metil butírico y piridina (Fig. 89), rindió un único compuesto, menos polar que la nudicaulidina, cuyo espectro de $^1\text{H-RMN}$ resultó ser idéntico al de nuestro alcaloide confirmando de forma inequívoca la estructura propuesta para el compuesto.

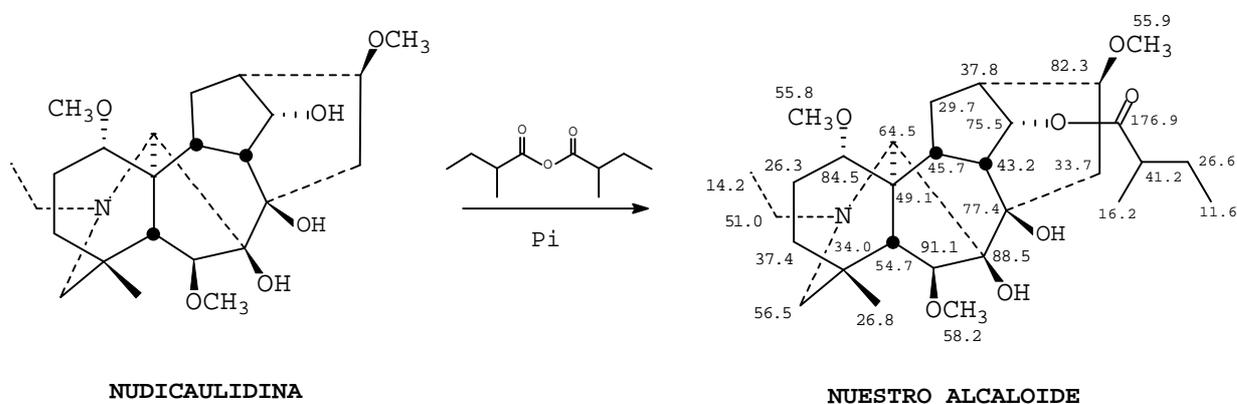


FIGURA 89

14- (TRANS-CINAMIL) -NUDICAULIDINA.

Base no descrita en la bibliografía, aislada como resina, $[\alpha]_D = +72.1^\circ$ ($c = 0.26$, EtOH). El espectro de IR dio bandas de absorción a 3462 cm^{-1} para alcohol, a 1705 cm^{-1} para éster carbonilo y a 1090 cm^{-1} , para enlaces C-O. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 567(6%), 130 u.m.a más que el de la nudicaulidina, así como fragmentos a m/z 552 (9%) y 536 (78%) atribuibles a pérdidas del metilo de un grupo N-etilo y del metoxilo en el C-1 respectivamente en un alcaloide norditerpénico⁹¹ (Fig. 84).

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Fig. 90) guardaron estrecha relación con los de la nudicaulidina, observándose las señales típicas a δ 0.98 (3H, s) y δ 26.8 q para un metilo angular; a δ 1.05 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), δ 14.2 q y a δ 2.80, 2.88 (1H, cada una, dq, $J_1 = 14.0\text{ Hz}$ y $J_2 = 7.0\text{ Hz}$) y δ 51.0 t, para un grupo N-etilo; y a δ 3.25, 3.29 y 3.32 (3H, cada una, s) y δ 55.8 q, 56.2 q, 58.2 q para tres grupos metoxilo. Las señales singlete en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 77.6 y 89.5 y la señal en el espectro de ^1H -RMN a δ 3.92 (1H, s) se atribuyeron al sistema α -glicólico y al protón geminal de un grupo metoxilo en el C-6 β , respectivamente⁹²⁻⁹³. Además, la señal a δ 2.97 (1H, dd, $J_1 = 10.2\text{ Hz}$ y $J_2 = 7.2\text{ Hz}$), típica del H-1 β , nos permitió situar de nuevo un grupo metoxilo en el C-1. Se observaron también señales a campo bajo a δ 6.47 y 7.20 (1H, cada una, d, $J = 16.0\text{ Hz}$) y a δ 7.35 (3H, m) y δ 7.52 (2H, m) atribuibles a un grupo *trans*-cinamato, lo que junto con la señal a δ 4.91 (1H, t, $J = 4.8\text{ Hz}$) para el H-14 β indicaron la presencia de un grupo *trans*-cinamato en el C-14 de nuestro compuesto.

El tratamiento de nudicaulidina obtenida de la planta con cloruro de *trans*-cinamilo y piridina (Fig.90), rindió un único compuesto, menos polar que el de partida, cuyo espectro de ^1H -RMN resultó ser idéntico al de nuestro alcaloide confirmando de forma inequívoca la estructura propuesta para el compuesto.

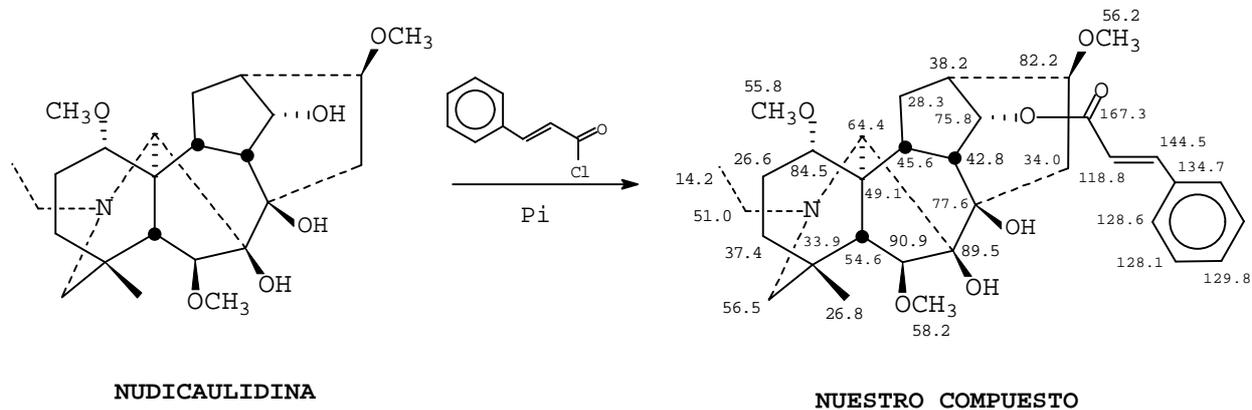


FIGURA 90

14-(*CIS*-CINAMIL)-NUDICAULIDINA.

Base no descrita en la bibliografía, aislada como resina, $[\alpha]_D = +4.0^\circ$ ($c = 0.125$, EtOH). El espectro de IR dio bandas de absorción a 3421 cm^{-1} para alcohol, a 1710 cm^{-1} para éster carbonilo y a 1089 cm^{-1} , para enlaces C-O. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 567(6%), igual al encontrado para la 14-(*trans*-cinamil)-nudicaulidina.

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Fig. 91) fueron muy similares a los de la 14-(*trans*-cinamil)-nudicaulidina, observándose las señales típicas a δ 0.97 (3H, s) y δ 26.8 q para un metilo angular; a δ 1.04 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), δ 14.2 q y 2.79 (1H, dq, $J_1 = 14.0\text{ Hz}$ y $J_2 = 7.0\text{ Hz}$) y δ 51.0 t, para un grupo N-etilo; y a δ 3.24, 3.30 y 3.38 (3H, cada una, s) y δ 55.8 q, 56.2 q, 58.2 q, para tres grupos metoxilo. Las señales singlete en el espectro de ^{13}C -RMN a δ 76.4 y 87.5 y la señal en el espectro de ^1H -RMN a δ 3.89 (1H, s) se atribuyeron al sistema α -glicólico y al protón geminal de un grupo metoxilo en el C-6 β respectivamente. Además, la señal a δ 2.95 (1H, dd, $J_1 = 9.8\text{ Hz}$ y $J_2 = 7.2\text{ Hz}$), típica del H-1 β , nos permitió situar de nuevo un

grupo metoxilo en el C-1⁹²⁻⁹³. Los espectros ¹H-RMN para ambos compuestos se diferenciaron únicamente en la zona de campo bajo, observándose en nuestro compuesto señales a δ 6.03 y 6.88 (1H, cada una, d, J = 12.6 Hz) y a δ 7.31 (3H, m) y δ 7.56 (2H, d, J = 7.2 Hz), atribuibles a un grupo *cis*-cinamato, lo que junto con la señal a δ 4.83 (1H, t, J = 4.8 Hz) para el H-14 β , indicaron la presencia de un grupo *cis*-cinamato en el C-14. La estructura del compuesto se evidenció además por comparación de sus datos de ¹³C-RMN con los de la 14-(*trans*-cinamil)-nudiculidina (Fig. 91).

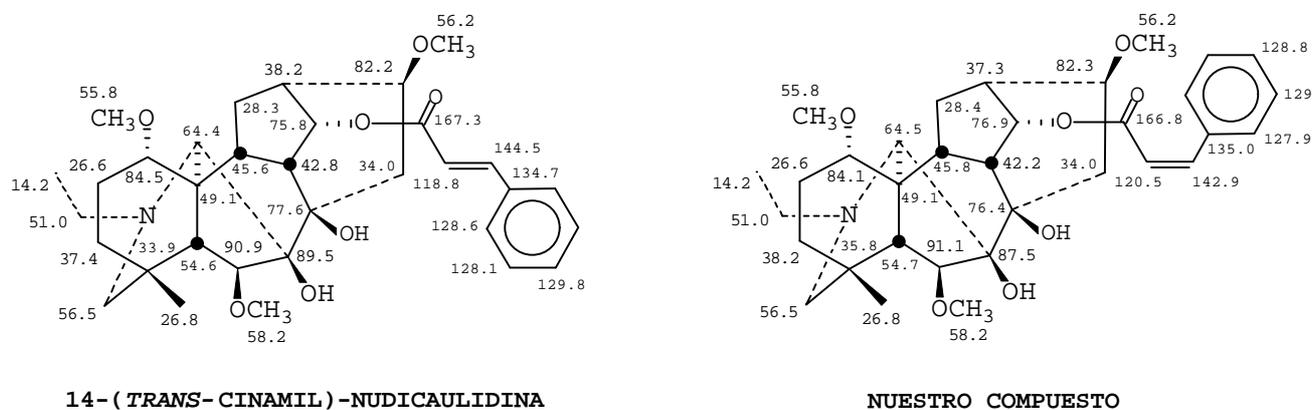


FIGURA 91

8-O-METIL-SACHACONITINA.

Base no descrita en la bibliografía, aislada como resina, $[\alpha]_D = +7.0^\circ$ (c = 0.06, EtOH). El espectro de IR dio absorciones a 3448 cm^{-1} para alcohol, y a 1143 y 1089 cm^{-1} para enlaces C-O. El espectro de masas mostró el ión molecular a m/z 405 (3%) y fragmentos en la zona alta del espectro a m/z 375 (28%) y 374 (94%) que se atribuyeron a la pérdida de un grupo metoxilo en el C-1 de un alcaloide norditerpénico⁹¹ (Fig. 84).

En los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Fig. 93) se observaron señales características de un alcaloide norditerpénico⁹²⁻⁹³, a δ 0.78 (3H, s) y δ 26.4 q para un metilo angular; a δ 1.06 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), δ 49.3 t, 13.6 q, para un grupo N-etilo; y a δ 3.15, 3.26, 3.37 (3H, cada una, s), δ 48.3 q y 56.4 q (doble) para tres grupos metoxilo. En el espectro de ^{13}C -RMN se observaron tan solo 3 señales singlete a δ 34.5 para el C-4, a δ 49.2 para el C-11, y a δ 78.1 para el C-8, indicando la ausencia del sistema α -glicólico característico de los alcaloides tipo *aconitina*. Por otro lado, el desplazamiento químico del metilo angular a campo alto junto con la resonancia para carbono a δ 24.1 t, indicaron la ausencia de funcionalización en el C-6. La señal observada en el espectro de ^1H -RMN a δ 3.06 (1H, dd, $J_1 = 10.7$ Hz y $J_2 = 6.7$ Hz) es típica del protón H-1 β en este tipo de compuestos cuando el anillo A se dispone en conformación de silla (Fig. 86), lo que situó uno de los grupos metoxilo en el C-1. Se observaron además, en el espectro de ^1H -RMN, señales a campo bajo a δ 3.66 (1H, d, $J = 7.2$ Hz) y a δ 4.00 (1H, qa, $J = 5.9$ Hz) que mostraron acoplamiento escalar. Así, la adición D_2O eliminó la primera señal del espectro, mientras que colapsó la segunda a un triplete de $J = 4.8$ Hz, asignando estas señales al protón de un grupo alcohólico y al protón H-14 β característico en este tipo de compuestos. Esta situación ha sido descrita en alcaloides norditerpénicos tipo *aconitina* que poseen grupos metoxilo en C-8 y C-16 β y probablemente sea debida a la existencia de fuertes enlaces por puente de hidrógeno entre el C-14 α -OH y los átomos de oxígeno de los grupos metoxilo en C-8 y C-16, que impiden la libre rotación del grupo hidroxilo en C-14 α ⁹⁶⁻⁹⁸(Fig. 92). La estructura propuesta para el compuesto se evidenció además por comparación de sus datos de ^{13}C -RMN con los de la sachaconitina⁹⁹ (Fig. 93).

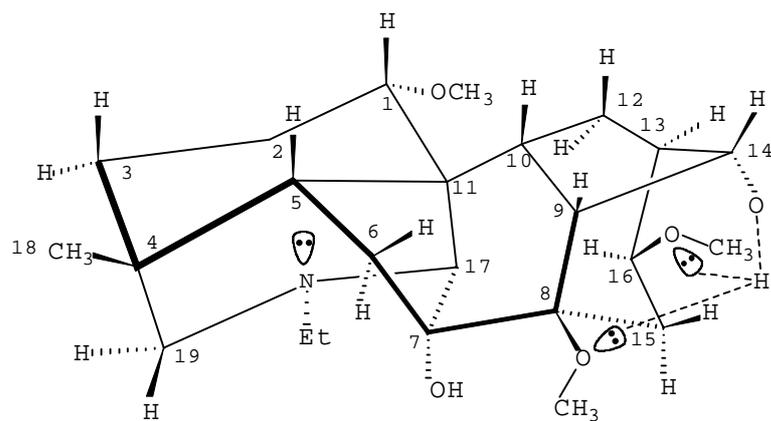


FIGURA 92

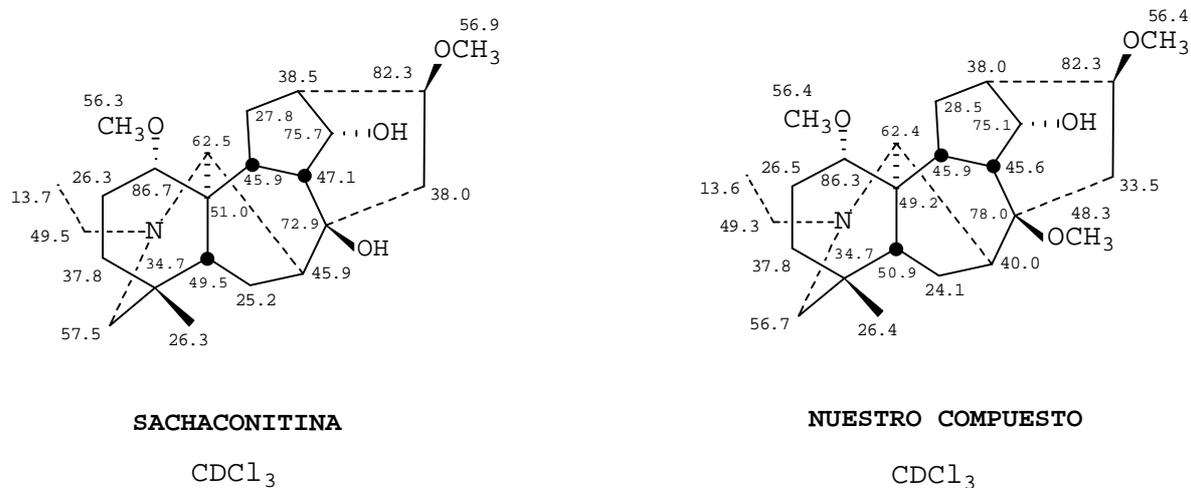


FIGURA 93

**CONSIDERACIONES BIOGENÉTICAS EN LOS ALCALOIDES
DEL *DELPHINIUM CARDIOPETALUM***

Los esqueletos básicos de los alcaloides encontrados en esta especie pertenecen a los grupos *Lycoctonina* (*Aconano*) (tipo *lycoctonina* y tipo *aconitina*) y *Atisina* (*Atisano*) (tipo *hetisina*).

El cloruro de atisinio, compuesto mayoritario de la planta, es un alcaloide diterpénico tipo *atisina* que podría desempeñar un papel importante en la biogénesis de los alcaloides de esta especie. Así, se ha propuesto hipotéticamente que los alcaloides norditerpénicos tipo *lycoctonina* y *aconitina* derivan del esqueleto *atisano*¹⁰⁰⁻¹⁰¹ según la secuencia de reacciones que se indican en el esquema (Fig. 94), en donde la función oxigenada en C-14 (usualmente α -OH) procede de la degradación del doble enlace metilénico y las funciones oxigenadas en C-7 y C-8 (usualmente β -OH) de la expansión del anillo B de la *atisina* ó de la formación del enlace C(20)-C(7).

Según esto, la *cardiopetalina* podría ser el precursor de los alcaloides tipo *aconitina* encontrados en la planta, *i.e.* *karacolina* y *8-O-metilsachaconotina*, y la *cardiopetalidina* de los alcaloides tipo *lycoctonina*, *dihidrogadesina* y sus ésteres en C-14, *gadesina* y *nudicaulidina* y sus ésteres en C-14 (Fig. 95).

Los alcaloides tipo *hetisina*, de los cuales se han aislado de esta especie los compuestos, *cardiopetamina*, *15-acetilcardiopetamina*, *cardionina*, *11-acetilcardionina*, *hetisina*, *hetisinona* y *11-acetilhetisinona*, poseen un esqueleto *atisano* con enlaces adicionales entre los carbonos C-20 y C-14 y entre el nitrógeno alicíclico y el C-6 (Fig. 96). La funcionalización en C-13 en compuestos de imonio cuaternario tales como el cloruro de atisinio podría propiciar la génesis de los compuestos *N-seco-C(6)*, como se indica en el esquema (Fig. 97), de hecho, son muchos los compuestos aislados que portan una función cetona u otra oxigenada

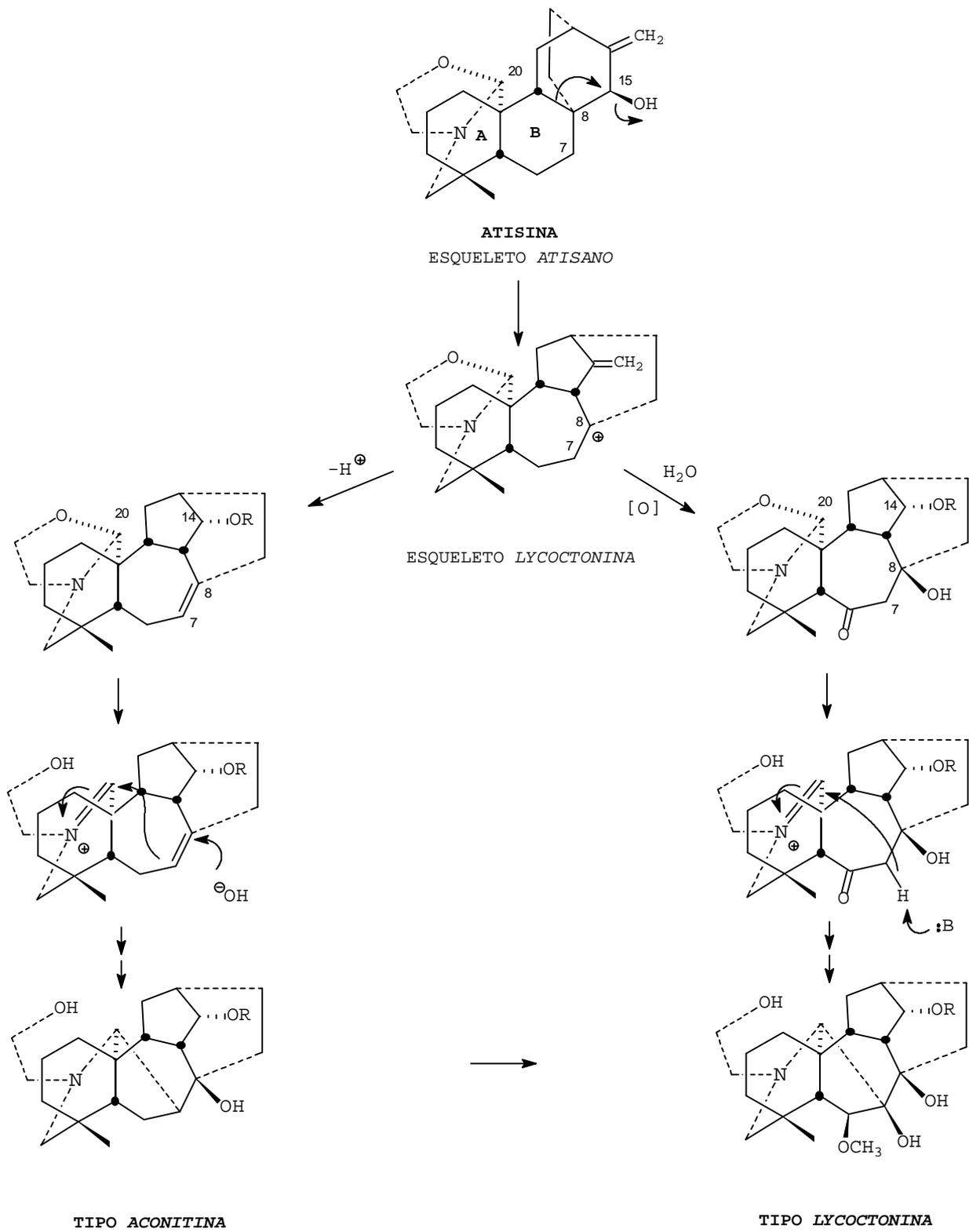


FIGURA 94

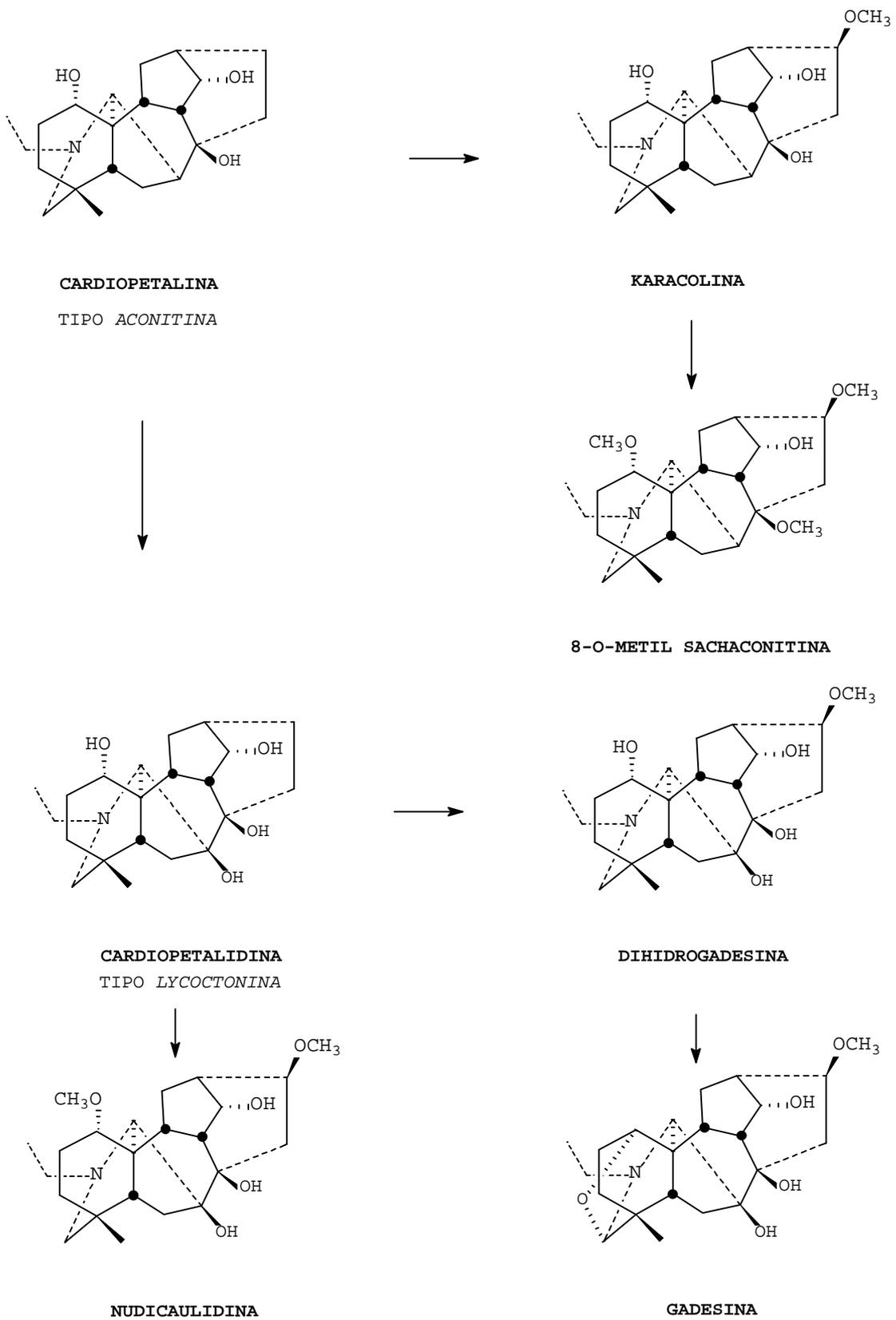


FIGURA 95

en esta posición, posteriormente, la N-dealquilación y una adecuada funcionalización en el C-6 podrían favorecer la formación del enlace N-C(6) generando la estructura tipo *hetisina* (Fig. 97).

Según estas hipótesis, compuestos como la deacetilpanicutina, podrían ser los precursores de la cardionidina (Fig. 98). La oxidación en C-7 parece ser condición indispensable para la generación posterior de la función anhídrido, así, la deshidratación de compuestos tales como la brunonina (Fig. 99) generaría la correspondiente olefina que por ruptura oxidativa rendiría el compuesto dicarboxílico. Por otro lado, la sobreoxidación de compuestos tales como la vilmorriana o la miyaconitina (Fig. 99) podría generar también el compuesto dicarboxílico precursor de la función anhídrido, como así lo sugiere la estructura del compuesto natural vilmoridina (Fig. 99).

La funcionalización en C-13 ó C-6, usuales en estos compuestos, parecen ser por tanto claves en la biogénesis de los alcaloides tipo *hetisina*, sin embargo es frecuente encontrar alcaloides de este tipo funcionalizados en alguno de los 20 carbonos que componen la estructura, elevando enormemente el número de posibilidades estructurales.

Experiencias recientes en nuestro laboratorio indican que los alcaloides diterpénicos altamente funcionalizados con grupos ésteres, tales como los nuevos alcaloides cardiopina, cardiopidina, cardiopimina, cardiopinina y cardiodina, se acumulan en los residuos ácidos durante el proceso de extracción. La localización del mismo grupo éster en las posiciones adyacentes C-2 y C-3 en los pares de compuestos cardiopina, cardiopidina y cardiopimina, cardiopinina podría ser el resultado de una reacción de transesterificación, toda vez que dichos compuestos han estado expuestos a un medio ácido durante largo tiempo en el citado proceso (Fig. 100). Parece razonable pensar, dado el especial impedimento estérico de las funciones en C-2 α -axial (corroborado *in vitro* mediante la acetilación infructuosa en condiciones suaves de los compuestos

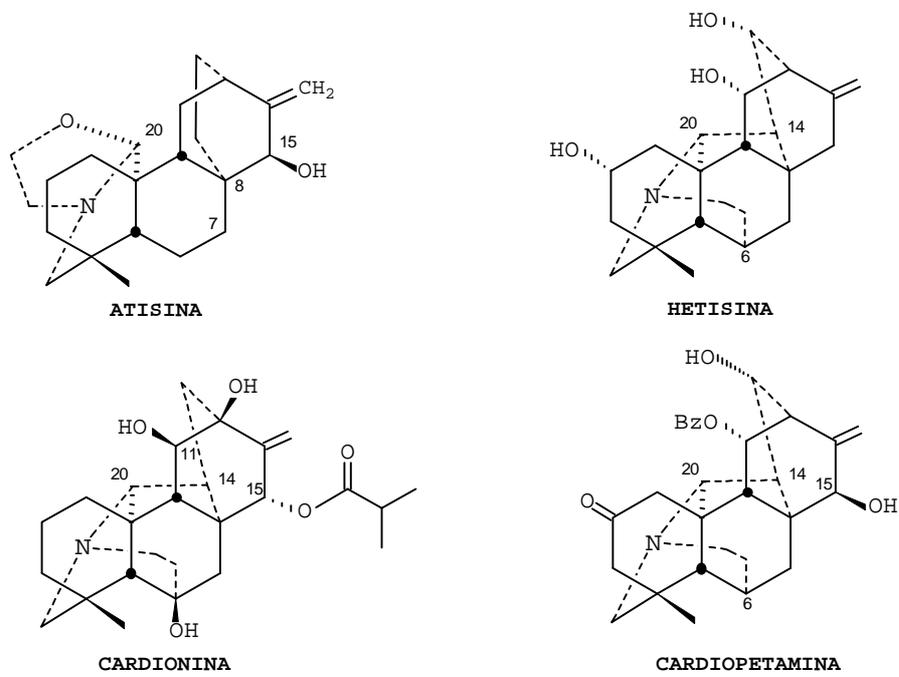


FIGURA 96

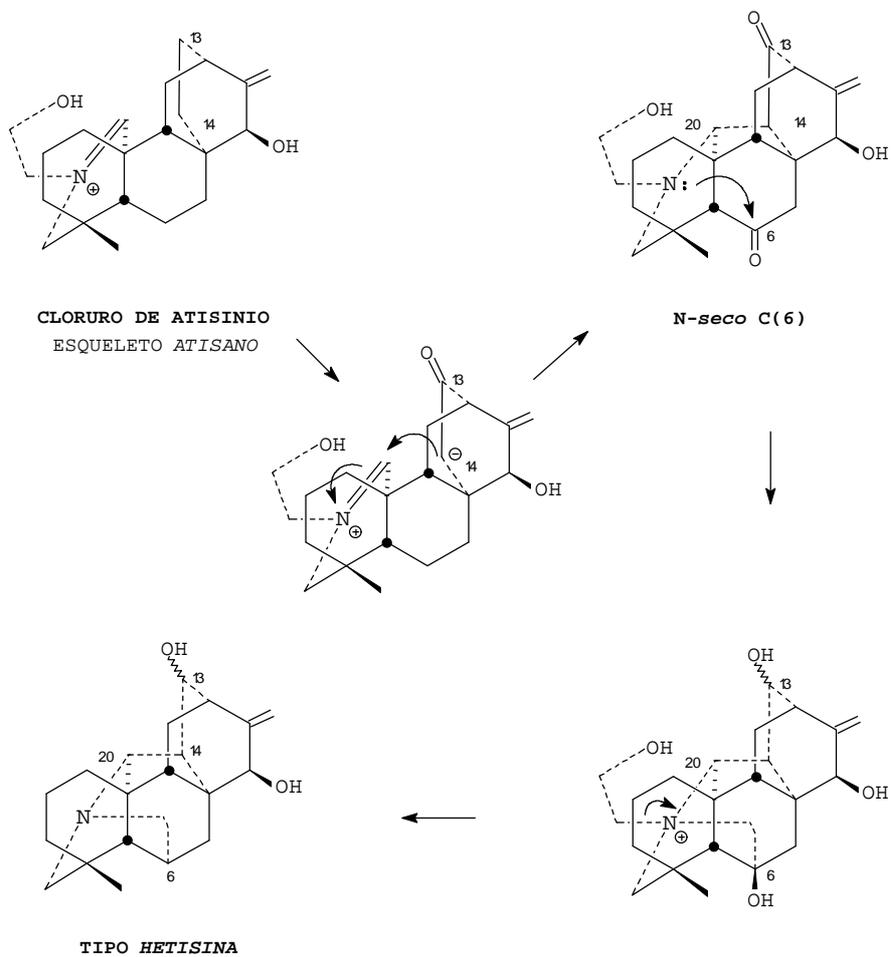
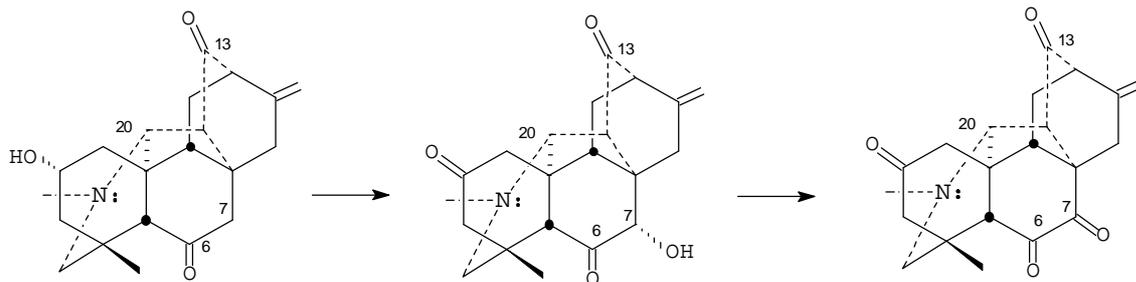
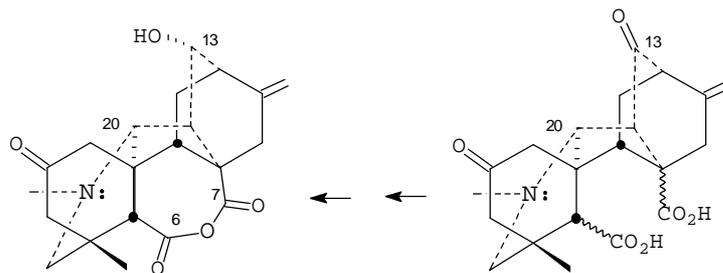


FIGURA 97

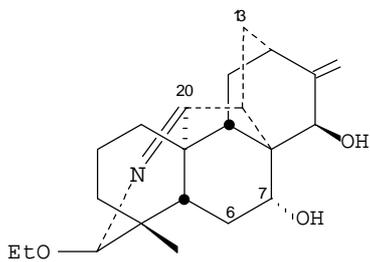


DEACETIL PANICUTINA

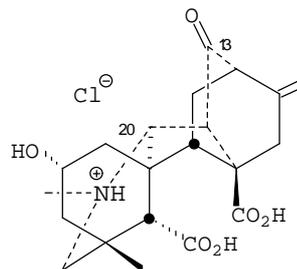


CARDIONIDINA

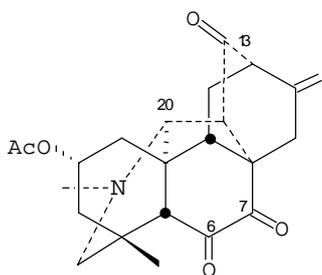
FIGURA 98



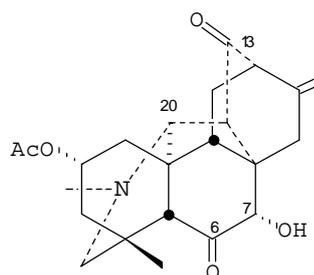
BRUNONINA



VILMORIDINA



VILMORRIANONA



MIYACONITINA

FIGURA 99

cardiopimina y hetisina), que los compuestos esterificados en el C-2, cardiopina y cardiopinina sean los precursores de la cardiopimina y cardiopidina respectivamente. Esta posibilidad queda además apoyada por la proximidad espacial entre los grupos involucrados, que presentan una estereoquímica relativa *cis*, determinada por métodos espectroscópicos.

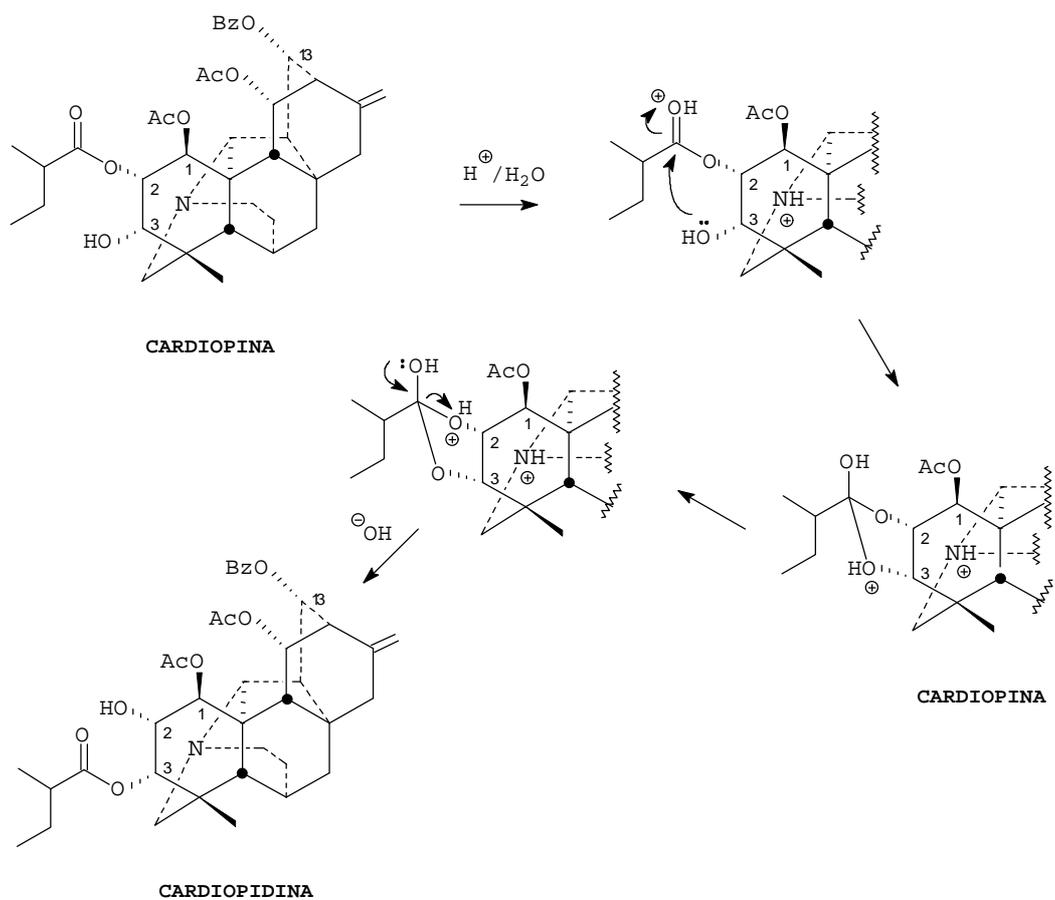
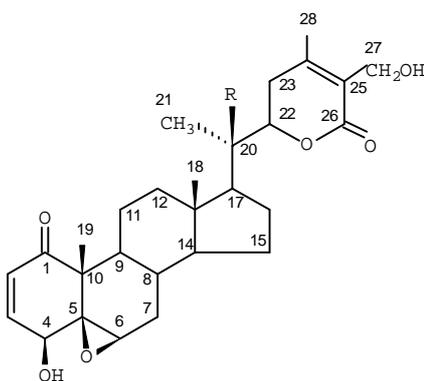


FIGURA 100

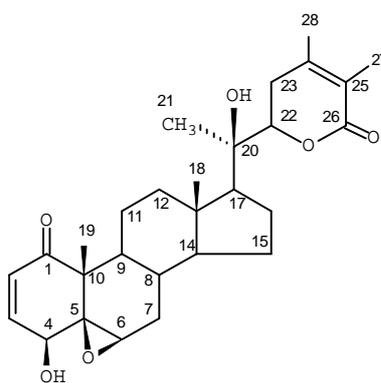
ALCALOIDES DE LA *WITHANIA ARISTATA*

De las hojas de la *Withania aristata* se aislaron las lactonas esteroidales, withaferina A, withanolida D y 27-hidroxi-wihthanolida D como compuestos mayoritarios, no detectándose la presencia de alcaloides en esta parte de la planta. Curiosamente las tres lactonas esteroidales aisladas mostraron reacción positiva con el reactivo de Dragendorff. Estos compuestos se detectaron mediante CCF en una infusión de las hojas, usadas en la medicina popular como hipoglucémico¹⁰², habiéndose descrito además otros usos de la planta, i.e., ciertos trastornos en la piel, hemorragias, úlceras sangrantes¹⁰³ etc... De la corteza de la planta se aisló la amida fenólica, N-trans-feruloil-tiramina, sin que se detectara la presencia de withanolidas ni de otras sustancias de naturaleza alcaloidal en esta parte de la planta.

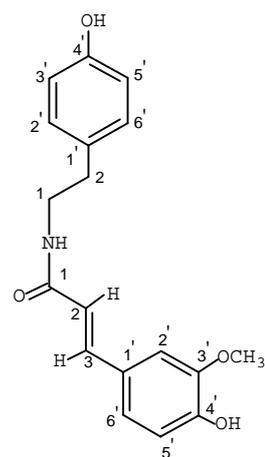
En trabajos previos¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ se describe el aislamiento, en la parte aérea de esta especie, de las lactonas esteroidales; withaferina A, 2,3-dihidrowithaferina A, 4 β -hidroxi-loxo-5 β ,6 β ,epoxi-22R-witha-2,14, 24, trienolida y de su 27-hidroxiderivado. Por otro lado, el aislamiento de amidas fenólicas tales como la N-trans-feruloil-tiramina, ha sido descrito en varias especies de *Solanaceae*, así como en las familias, *Liliaceae*, *Rutaceae*, *Menispermaceae* y *Lauraceae*¹⁰⁶



R = H ; WITHAFERINA A
R = OH ; 27-HIDROXI-WITHANOLIDA D



WITHANOLIDA D



N-TRANS-FERULOIL-TIRAMINA

N-TRANS-FERULOIL-TIRAMINA.

Compuesto aislado como una resina. El espectro de masas no registró el ión molecular, aunque si el correspondiente para el $[M^+ + 1]$, a m/z 314(13%)(calculado para un $C_{18}H_{20}NO_4$ mediante espectrometría de masas de alta resolución), además de otros fragmentos a m/z 193 (48%) y 177 (100%) y a m/z 120 (44%) característicos del ácido ferúlico [ácido *trans*-3-(3-metoxi, 4-hidroxi-fenil)-propenónico] y de la tiramina [p-hidroxifeniletilamina], respectivamente, (Fig. 101).

En los espectros de RMN se observaron dos grupos de señales que mostraron entre si acoplamiento escalar a δ 2.62 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, A_2M_2), δ 35.4 t; y a δ 3.35 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, A_2M_2), δ 42.2 t; para dos grupos metileno, y a δ 6.20 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, AM), δ 141.8 d y δ 7.30 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, AM), δ 111.1 d, para dos protones vinílicos¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. Además, se observó la resonancia para carbonilo a δ 168.7 s, que junto con los datos anteriores sugirieron la presencia en el compuesto de la agrupación, $-CH_2-CH_2-NH-CO-CH=CH-$.

Las señales en zona aromática entre δ 6.57 - 6.93, que integraron para siete protones, junto con las 7 señales doblete y 5 singlete entre δ 116.0-156.2 en el experimento DEPT, indicaron la presencia de dos anillos bencénicos en el compuesto. Por otro lado, las señales a δ 3.74 (3H, s), δ 56.1 q y δ 156.2 s, y a δ 148.7 s, δ 149.1 s, se atribuyeron a grupos metoxilo e hidroxilo aromáticos respectivamente.

El tratamiento con anhídrido acético y piridina, rindió un compuesto que cristalizó de n-hexano y acetato de etilo en forma de agujas incoloras, p.f. 115-120°C, en cuyo espectro de 1H -RMN se observaron señales a δ 2.31 (3H, s) y δ 2.32 (3H, s) para dos grupos acetilo, de acuerdo con la presencia de dos grupos hidroxilo en la molécula. Se observó además, que una de las señales del sistema A_2M_2

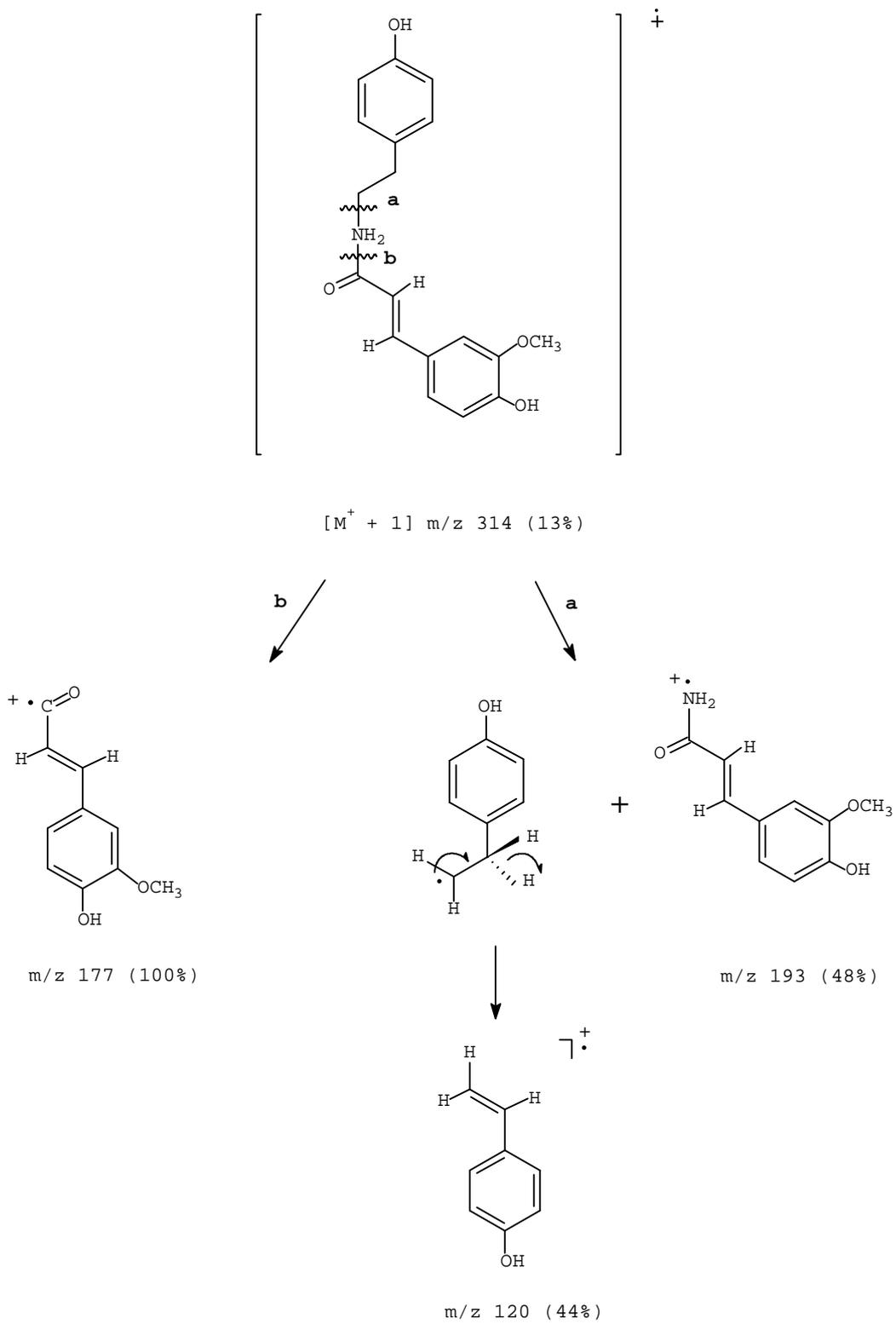


FIGURA 101

apareció como cuartete a δ 3.64 (2H, q, J = 6.10 Hz), así como la aparición de una nueva señal a δ 5.72 (1H, ta) asignable a un NH. La adición de D₂O, colapsó la primera señal a triplete y eliminó la segunda del espectro, consistentes con la presencia de la agrupación, -CH₂-NH- en el compuesto.

De estos datos espectroscópicos, junto con el aislamiento previo de amidas fenólicas de características similares en varias especies de la familia *Solanaceae*¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, se dedujo la estructura propuesta para el compuesto, la cual se confirmó de forma inequívoca mediante síntesis.

SÍNTESIS DE LA N-TRANS-FERULOIL-TIRAMINA

El tratamiento a reflujo de una mezcla de vanillina [3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehído], ácido malónico, piridina y piperidina como catalizador, rindió ácido ferúlico, **I**, (rendimiento 60%) [ácido *trans* 3-(3-metoxi, 4-hidroxi-fenil) propenónico], el cual fue posteriormente tratado con anhídrido acético y piridina para rendir el acetato **II** (rendimiento 98%)(Fig. 102). Anecdóticamente se observó en la etapa de condensación, la formación entre otros, del subproducto **III** [3-metoxi-4-hidroxi-feniletileno](rendimiento 10%), cuyo rendimiento se incrementó al aumentar la temperatura. Se encontró que este compuesto se formaba por descarboxilación del ácido ferúlico, como lo demuestra el hecho de que al reflujar de forma independiente ácido ferúlico en piridina y unas gotas de piperidina se obtenía el producto **III**.

El compuesto **II**, se trató con cloroformiato de etilo en diclorometano y trietilamina como catalizador, para rendir rápidamente el anhídrido mixto **IV**, detectado en CCF con luz UV, el cual reaccionó *in situ* con hidrocloreuro de tiramina [p-hidroxifeniletilamina] para dar una mezcla de dos productos que mostraron reacción positiva con el reactivo de Dragendorff. De esta

mezcla se aisló, mediante CCFP, el compuesto **V** (rendimiento 65%)(Fig. 102), el cual se acetiló de la manera usual para dar **VI**, idéntico en sus propiedades espectroscópicas y en su comportamiento cromatográfico en capa fina con el diacetato del compuesto natural.

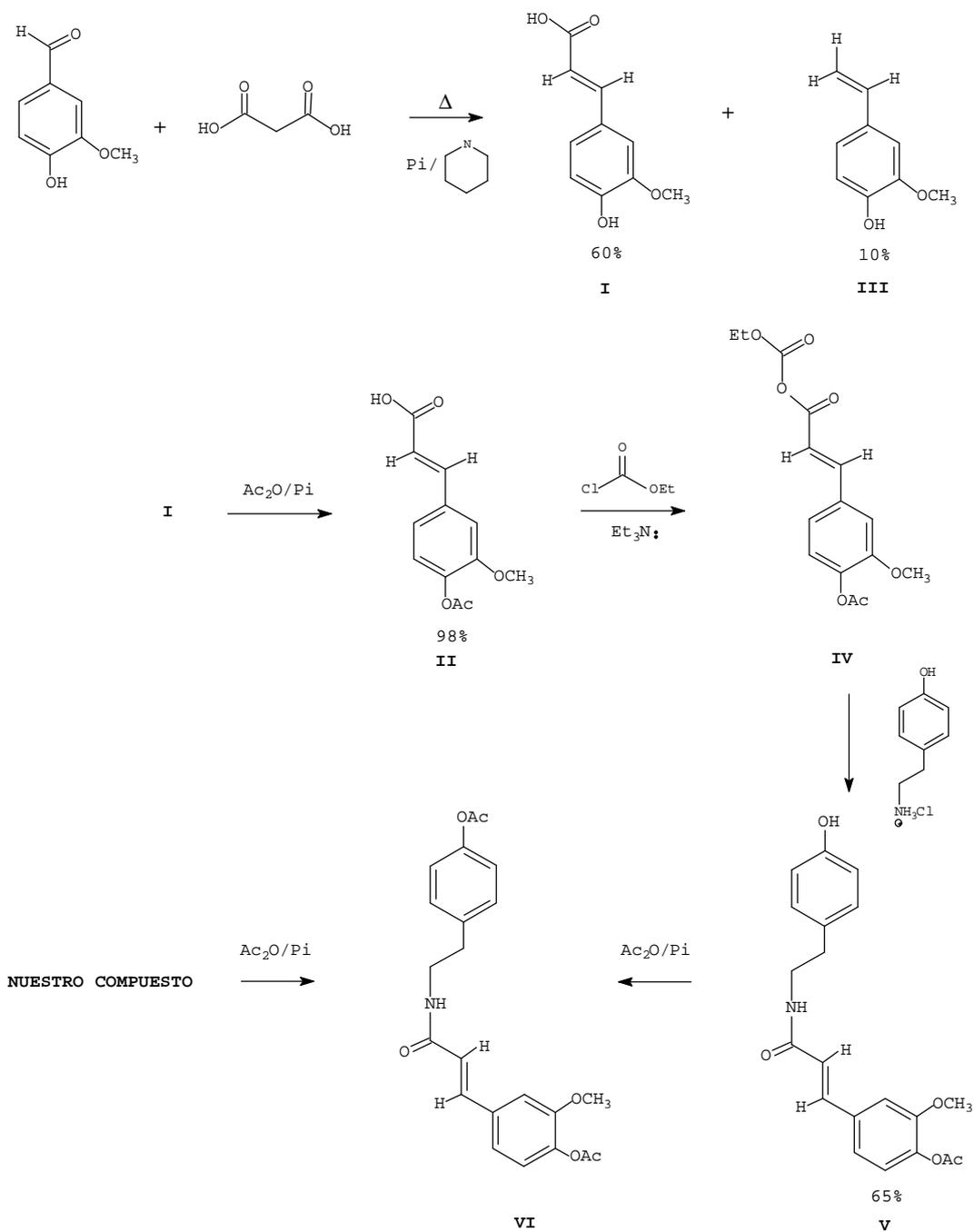


FIGURA 102

Capítulo 3
CONCLUSIONES

En esta memoria se describe el estudio fitoquímico de las plantas sudamericanas *Rauwolfia sprucei* y *Stemmadenia obovata*, ambas pertenecientes a la familia de las *Apocinaceas*; el reestudio del *Delphinium cardiopetalum*, planta recolectada en la Península Ibérica y perteneciente a la familia de las *Ranunculaceas*; y del endemismo canario, *Withania aristata*, miembro de la familia de las *Solanaceas*. Las estructuras de la mayoría de los compuestos aislados fueron determinadas a partir de estudios espectroscópicos, mientras que otras fueron firmemente establecidas mediante síntesis total ó parcial.

De la ***Rauwolfia sprucei*** se aislaron ocho bases conocidas, lochnerina y lochneram, como productos mayoritarios, 18-hidroxi-lochnerina, spegatrina, 3-*epi*- α -yohimbina, 18-hidroxi-epialoyohimbina, perakina y compactinervina. La compactinervina, obtenida de las hojas, y la base cuaternaria lochneram, obtenida de la corteza y hojas, se describen por primera vez dentro del género *Rauwolfia*. Destaca en esta planta la gran riqueza en alcaloides cuaternarios (2.3 % respecto al peso seco), sobre todo en la corteza, de la que sólo pudieron aislarse los compuestos lochneram y spegatrina. Se describe además, un método para el cambio de contraión en las sales cuaternarias mediante cromatografía de intercambio iónico. Se observó que determinados contraiones *i.e.* acetato y ioduro, aumentaron la solubilidad del producto en cloroformo. La lochnerina se correlacionó químicamente con el lochneram y con la spegatrina.

La *Stemmadenia obovata* suministró catorce alcaloides, voacangina, coronaridina, 19S-voacristina, 19S-heyneanina, voacangina hidroxindolenina, coronaridina hidroxindolenina, 19S-voacristina hidroxindolenina, 19S-heyneanina hidroxindolenina, ajmalicina, ajmalicinina, obovamina y N(1)-metil-11-hidroximacusina A, de la corteza y la 11-hidroxicoronaridina, 19S-voacristina, bis-[11-hidroxicoronaridin]-12-ilo y obovatina de las hojas. La obovamina, la obovatina y la N(1)-metil-11-hidroximacusina A, no se encontraron descritas en la literatura. La obovamina, resultó ser un artefacto producido en la autooxidación de la voacangina (alcaloide mayoritario). La obovamina también fue obtenida mediante la oxidación con tetraacetato de plomo de la voacangina.

Además, se describen por primera vez como productos de autooxidación de la voacangina, la 3-hidroxivoacangina y la 3-hidroxivoacangina hidroxindolenina, poniendo de manifiesto que los carbonos C-3 y C-7 de la voacangina son posiciones extremadamente susceptibles a la oxidación.

La obovatina resultó ser un alcaloide bisindólico, formado por las unidades isovoacangina e 11-hidroxicoronaridina, cuya estructura fue confirmada mediante síntesis parcial a partir de la bis-[11-hidroxicoronaridin]-12-ilo, mediante metilación selectiva.

Los alcaloides bisindólicos han encontrado utilidad como antitumorales y algunos de ellos se han convertido en importantes fármacos en la lucha contra el cáncer. Sin embargo, los estudios

concernientes a la utilidad de nuestro producto en este campo fueron negativos.

La N(1)-metil-11-hidroxiimacusina A, resultó ser una nueva base cuaternaria con esqueleto tipo *sarpagina*, alcaloides muy comunes en los extractos acuosos de muchos miembros de la familia *Apocinaceae*. Este hecho quedó corroborado por el aislamiento de las bases cuaternarias lochneram y spegatrina de la *Rauwolfia sprucei*. La estructura de la N(1)-metil-11-hidroxiimacusina A, se estableció por comparación con compuestos de estructura similar, tales como las citadas bases cuaternarias.

Los alcaloides aislados de la corteza, ajmalicina, base de reconocido valor terapéutico y la ajmalicinina, son nuevos en el género. El alcaloide descrito en la literatura como "ajmalicinina" resultó ser una mezcla epimérica (9:1) en C-17 de ajmalicinina y 17-*epi*-ajmalicinina.

La configuración absoluta en el C-7 de las hidroxindoleninas de los alcaloides tipo *iboga*, hasta el presente desconocida, es discutida a partir de los datos de RMN de la voacangina hidroxindolenina y de los nuevos compuestos semisintéticos; voacangina acetoxindolenina, 7-*epi*-voacangina acetoxindolenina, ibogaina hidroxindolenina, y 16-carboxi-ibogaina hidroxindolenina. Además, el tratamineto en medio básico de la voacangina acetoxindolenina y de la 7-*epi*-voacangina acetoxindolenina condujo a la ibogaina hidroxindolenina, lo cual nos permitió establecer

inequívocamente la existencia de epimerización en el centro quiral C-7 . De estos datos y de consideraciones mecanísticas, se dedujo una configuración absoluta 7R en las hidroxindoleninas de la serie *coronaridina* y permitió sugerir una configuración absoluta 7S en las hidroxindoleninas de la serie *ibogamina*.

Por otro lado, se describe también un nuevo reagrupamiento encontrado en los alcaloides tipo *iboga*. Así, la ibogaina hidroxindolenina se reagrupó en el denominado 16-espiro-compuesto, el cual puede considerarse como el equivalente sintético del carbocatión en C-16 de la ibogaina, dado que su solvólisis en etanol acuoso condujo a los derivados 16-hidroxi-ibogaina y 16-etoxi-ibogaina. Este aspecto de la química de las hidroxindoleninas de la serie *Iboga*, junto con el anterior, pusieron de manifiesto su versatilidad sintética.

El reestudio del *Delphinium cardiopetalum* permitió aislar quince nuevos alcaloides. De la planta recolectada en Lérida se aisló la cardionidina y cossonidina del extracto básico y la cardiopina, cardiopinina, cardiopimina, cardiopidina y cardiodina del extracto ácido. De la planta recolectada en León se aislaron, la 14-benzoil-nudicaulidina, 14-isobutiril-nudicaulidina, 14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina, 14-(*trans*-cinamil)-nudicaulidina, 14-(*cis*-cinamil)-nudicaulidina, y la 8-O-metil-sachaconitina del extracto ácido.

El estudio de difracción de rayos X de la cardionidina, reveló que se trataba del primer alcaloide tipo *hetisina* que contiene una función anhídrido en su estructura. El alcaloide cossonidina, resultó ser un nuevo alcaloide diterpénico tipo *hetisina* poco funcionalizado. Las nuevas bases, cardiopina, cardiopinina, cardiopimina, cardiopidina y cardiodina, son alcaloides diterpénicos tipo *hetisina* altamente funcionalizados mientras que las nuevas bases, 14-benzoilnudicaulidina, 14-isobutirilnudicaulidina, 14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina, 14-(*trans*-cinamil)-nudicaulidina, 14-(*cis*-cinamil)-nudicaulidina, son ésteres del aminoalcohol nudicaulidina, y sus estructuras fueron confirmadas mediante síntesis parcial partiendo de la nudiculidina y de los derivados de ácido correspondientes.

Los extractos ácidos obtenidos del *Delphinium cardiopetalum*, y posteriormente de otras especies productoras de alcaloides nor y diterpénicos *i.e.* *Delphinium gracile*, resultaron ser una fuente de nuevos alcaloides. Estos extractos, en los que se descartaba la presencia de alcaloides, han sido con frecuencia desechados o eliminados del estudio sistemático. El estudio de estos extractos abre pues nuevas perspectivas en el descubrimiento de nuevos alcaloides.

El estudio de la ***Withania aristata***, de nombre común "orobal", ampliamente utilizada en la medicina popular, reveló la presencia de las withanolidas, whitaferina A, withanolida D y la 27-hidroxi-withanolida D, como compuestos mayoritarios en las hojas, no

detectándose la presencia de alcaloides en esta parte de la planta. Estos compuestos presentaron además la propiedad de dar reacción positiva con el reactivo de Dragendorff. De la corteza de la planta se aisló la amida fenólica *N-trans-feruloil-tiramina*, no detectándose tampoco la presencia de alcaloides ni de withanolidas. La estructura de la *N-trans-feruloil-tiramina*, se estableció inequívocamente mediante síntesis total a partir de vainillina, ácido malónico y tiramina.

Las modernas técnicas instrumentales de RMN, tales como los experimentos bidimensionales de correlación espectroscópica homonuclear $^1\text{H-COSY}$, NOESY, ROESY y heteronuclear HMBC y HMQC constituyeron una herramienta clave en la elucidación estructural de los nuevos alcaloides, los cuales fueron aislados generalmente en cantidades ínfimas (1-10 mg). Estas técnicas permitieron, en la mayoría de los productos aislados, la asignación inequívoca de las señales de RMN, de gran valor en la futura determinación estructural de alcaloides análogos.

Por último, la cromatografía de exclusión molecular ha resultado ser un excelente técnica para el aislamiento de los alcaloides cuaternarios.

TÉCNICAS INSTRUMENTALES

Resonancia Magnética nuclear.

Los espectros de RMN fueron realizados en espectrógrafos BRUKER modelo WP-200 SY (200 MHz en ^1H , 50.32 MHz en ^{13}C), modelo AMX-400 (400 MHz en ^1H , 100 MHz en ^{13}C) y modelo AMX-500 (500 MHz en ^1H , 125 MHz en ^{13}C). Los productos se disolvieron en CDCl_3 , CD_3OD , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ o mezclas CDCl_3 - CD_3OD . Como referencia interna se usó TMS o CHCl_3 .

Los experimentos de correlación homo y heteronuclear ^1H -COSY, HMQC, HMBC, NOESY y ROESY fueron realizados en los espectrógrafos BRUKER, usando los programas suministrados por la firma BRUKER.

Espectrometría de masas.

Los espectros de masas fueron realizados en los espectrómetros VG MICROMASS modelo ZAB 1F y HEWLETT-PACKARD modelo 5995, con introducción directa de la muestra sólida. La temperatura de la fuente fue 180° y 200° C, y la energía de ionización de 70 y 15 eV respectivamente.

Espectroscopía infrarroja.

Los espectros IR se efectuaron en los espectrofotómetros SHIMADZU modelo 408, y NICOLET modelo 710 FT. Las muestras se dispersaron en KBr ó se disolvieron CHCl_3 , en este último caso se usaron células de cloruro sódico de 0.1 mm de espesor.

Espectroscopía ultravioleta.

Los espectros UV se efectuaron en un espectrofotómetro HEWLETT-PACKARD HP-8254-A diodo array usando EtOH o MeOH como disolvente.

Dicroísmo circular.

Las medidas de DC se efectuaron en un espectropolarímetro JASCO J-600 usando MeOH para la disolución de las muestras.

Puntos de fusión.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato REICHERT THERMOVAR tipo KOEFLER y están sin corregir.

Actividad óptica.

Las actividades ópticas se midieron con un polarímetro PERKIN ELMER modelo 141, a 25°C usando la línea D de sodio, y como disolvente CHCl_3 y células de 1 dm de longitud.

TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS

Cromatografía en columna.

Se usaron como fases estacionarias en el fraccionamiento de los extractos, alúmina neutra (Al_2O_3), actividad I, MERCK art. 1077, y gel sílice 60 MERCK art. 7734. Para la purificación de los compuestos se usó alúmina neutra, actividad I, MERCK art. 5581 y gel de sílice 60 PF₂₅₄₊₃₆₆ MERCK art. 7748.

Se usaron como fases estacionarias en cromatografía de exclusión molecular, Shepadex LH-20, PHARMACIA Ref. 17-0090-01 y en cromatografía de intercambio iónico la resina aniónica AMBERLITA IRA-400. La resina de intercambio iónico IRA-400 se preparó como sigue: La resina depositada en una columna cromatográfica se eluyó con NaOH 0.1 N hasta reacción alcalina del eluato, pasando la resina a forma de hidroxido. Se lavó con agua destilada y se eluyó con HCl 0.1 N hasta reacción ácida del eluato, en este momento la resina cambió a forma de cloruro. Este proceso de cambio de anión se acompañó de un notable cambio de color en la resina. Se lavó de nuevo con agua destilada y se hizo pasar MeOH hasta que 25 ml de eluato no dejaron residuo al evaporarse.

En general se usaron como eluyentes, n-hexano, AcOEt y MeOH, utilizando normalmente mezclas en polaridad creciente de n-hexano-AcOEt ó AcOEt-MeOH. Para la elución de alcaloides cuaternarios se usaron mezclas de AcOEt-MeOH ó Me_2O -MeOH.

Las columnas en las que se utilizó Sephadex LH-20 como fase estacionaria, se eluyeron con el sistema n-hexano-MeOH-CHCl₃ (2:1:1) excepto para alcaloides cuaternarios en el que se uso MeOH.

Cromatografía en capa fina.

El seguimiento de las columnas cromatográficas así como de las reacciones químicas se hizo mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando placas comerciales: cromatofólios de alúmina neutra 60 F-250, Tipo E (MERCK art. 5581); cromatofólios de alúmina básica, Polygram-Alox-N (MACHEREY-NAGEL); y cromatofólios de gel sílice F 1500/LS 254 (SCHLEICHER & SCHUELL Ref. 394732).

Dichas placas se usaron además en escala preparativa, sembrándose en este caso entre 10 y 15 mg de producto por placa.

También fueron preparadas placas para cromatografía en capa fina preparativa (CCFP) de 20 x 20 cm y 0.25 mm de espesor, utilizando en este caso alúmina neutra 150, Tipo T (MERCK art. 1101) sembrando entre 20 y 30 mg de producto por placa.

Los sistemas de elución utilizados para el desarrollo de las CCF fueron en general mezclas de n-hexano-AcOEt ó AcOEt-MeOH, excepto para las bases cuaternarias en las que se utilizó específicamente el sistema AcOEt-(NH₄OH 20%)-MeOH (5:1:1) usando cromatofolios de gel de sílice como fase estacionaria.

Para la detección de los alcaloides se usaron los reactivos revelantes de DRAGENDORFF y de EHRLICH, este último sólo en alcaloides indólicos. También se utilizó una lámpara de rayos ultravioleta MODELO UVL-21 (366 nm) para la detección de los alcaloides que absorben en la región visible-ultravioleta.

DISOLVENTES

Los disolventes orgánicos utilizados como eluyentes en cromatografías y extracciones liquido-liquido fueron destilados antes de usarlos.

En el caso de transformaciones químicas se usaron directamente disolventes MERCK ó ALDRICH.

REACTIVOS

Reactivo de Dragendorff¹⁰⁹.

El reactivo DRAGENDORFF en disolución pulverizable se preparó mezclando 5 ml de la disolución "A" con 2-5 ml de la disolución "B", más 20 ml de ácido acético y diluyendo con agua destilada hasta completar 100 ml. La disolución "A" se preparó disolviendo 0.85 g de nitrato básico de bismuto (III) en una mezcla de 10 ml de ácido acético y 40 ml de agua destilada; y la disolución "B" disolviendo 8 g de IK en 20 ml de agua destilada.

Reactivo de Ehrlich.

El reactivo de EHRLICH en disolución pulverizable se preparó disolviendo 5.4 g de cloruro férrico hexahidratado en 50 ml de ácido perclórico del 70% de pureza, diluyendo hasta 100 ml con agua destilada.

Reactivo de Mayer¹⁰⁹.

Para el precipitado de los alcaloides cuaternarios se utilizó el reactivo de MAYER que se preparó disolviendo 1.36 g de cloruro de mercurio (II) en 60 ml de agua destilada y 5 g de yoduro potásico en 10 ml de agua destilada. Estas disoluciones se mezclaron y se diluyeron a 100 ml con agua destilada.

Diazometano¹¹⁰.

En un balón de 200 ml acoplado a un embudo de decantación y provisto de acople para refrigerante, se introdujeron 25 ml de EtOH 96% y una disolución de 3.56 g de NaOH en 5 ml de agua destilada. En el extremo de salida del refrigerante se acopló un tubo de vidrio que se introdujo bajo la superficie de unos 50 ml de éter etílico,

seco, contenido en el balón de recogida. Se disolvieron 21.5 g de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida, "Diazald", en 125 ml de éter etílico y esta disolución, una vez filtrada, se introdujo en el interior del embudo de decantación haciéndose gotear lentamente sobre la disolución alcohólica básica. El balón de reacción se calentó suavemente a bañomaría 60°-70° C, durante toda la destilación hasta que el éter destiló incoloro. Todos los acoples del montaje deben estar desprovistos de superficies esmeriladas. El conjunto de volúmenes etéreos recogidos contienen alrededor de 3 g de diazometano.

Tiofenolato sódico¹¹¹.

Una disolución formada por 25 ml de tiofenol (0.24 mol), 5.6 g de NaOH (0.14 mol) y 30 ml de EtOH anhidro (0.51 mol) se calentó hasta la total disolución de la sosa. Se añadió a la mezcla 210 ml de tolueno seco y se destiló la mezcla lentamente a presión atmosférica. El producto cristalizó a medida que el EtOH y el agua destilaban. Se siguió añadiendo tolueno (un total de 180 ml) al balón de destilación, manteniendo el volumen de éste en 200 ml aproximadamente. El producto se filtró bajo atmósfera inerte, se lavó con tolueno hirviente y se guardó en desecador.

Reactivo de Cornforth.

Fue preparado por adición gota a gota de una disolución de 100 mg de trióxido de cromo (CrO₃) en 0.1 ml de agua destilada a 1 ml de piridina a 0°C

MATERIAL VEGETAL ESTUDIADO

***Rauwolfia sprucei* Muell. Arg.**

Planta de la familia *Apocinaceae* recolectada en Iquitos, Perú, (122 m, Longitud: 73°25'W , Latitud: 03°48'S) el 13 de Diciembre de 1990 e identificada por el Prof. Franklin Ayala. Una muestra de la planta esta depositada en el Herbario Amazonense, Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Iquitos, Perú.

Arbusto de 4 m, de latex blanco y frutos amarillos que crece en suelos no inundables, bosque primario. Conocida popularmente como "Ucho sanango" ó "Misho runto" y utilizada para la obtención de reserpina¹¹²⁻¹¹³. Los pobladores de la Amazonía y las comunidades nativas la utilizan para el tratamiento de la artritis, hipertensión arterial, como afrodisiaco, y para el tratamiento del sistema nervioso central.

***Stemmadenia obovata* Benth.**

Planta de la familia *Apocinaceae* recolectada en Febrero de 1993, en el area de Playa de Monagre, Provincia de Los Santos, Panamá por el Sr. C. Galdames e identificada por la Profesora Mireya Correa Directora del Herbario de la Universidad de Panamá. Una muestra de la planta (N° 1283) esta depositada en el Herbario de la Universidad de Panamá.

***Delphinium cardiopetalum* DC. ó *Delphinium verdunense* Balbis.**

Planta de la familia *Ranunculaceae* recolectada en dos partidas, la primera fue recogida en las afueras de León y la segunda recolectada el 5 de Agosto de 1987 en un terreno calcáreo y arcilloso en el Parque Nacional Cadí Moixeró, Lerida, España. Ambas plantas fueron identificadas por los profesores J. Molero y C. Blanché, Departamento de Botánica de la Universidad de Barcelona donde está depositada una muestra de la planta.

***Withania aristata* Pauq.**

Planta de la familia *Solanaceae* recolectada en la zona de Dehesa Baja (La Orotava), Tenerife, España, el 10 de Marzo de 1993 e identificada por el Profesor Pérez de Paz, Departamento de Botánica de la Universidad de La Laguna.

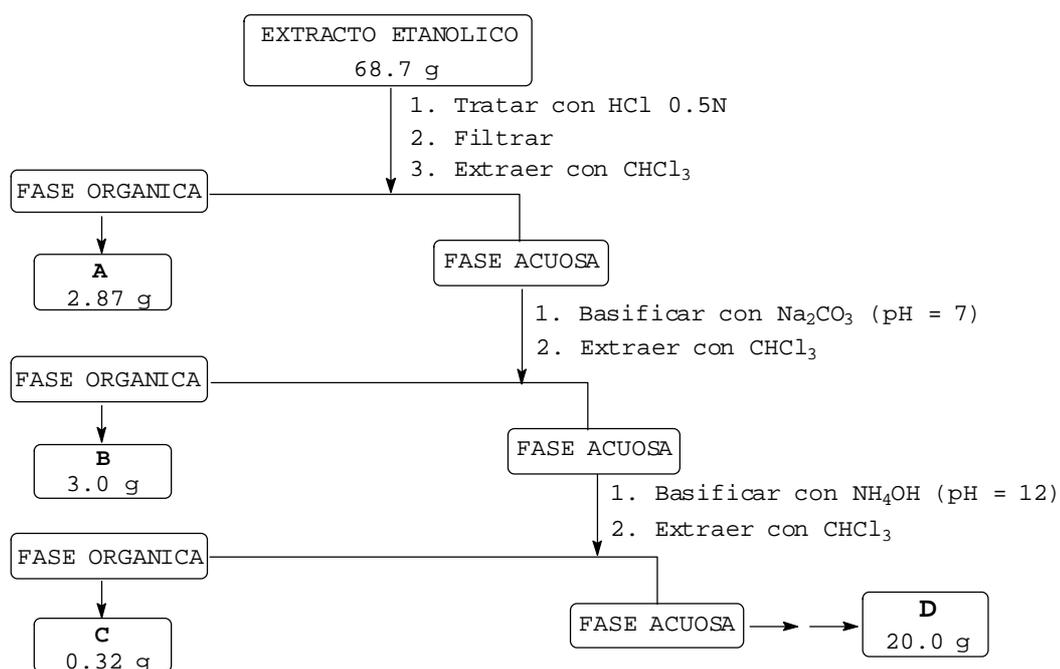
La *Withania aristata* es un endemismo canario de nombre común "Orobal" extendida en todas las islas, donde encuentra su hábitat más frecuente en los lechos de los barrancos secos de la zona baja, 0 - 600 m. El "Orobal" es utilizado popularmente en el tratamiento de la glucemia (azúcar en la sangre) mediante la ingestión de infusiones de sus hojas¹⁰². Se han descrito también otros usos de la planta en la medicina popular¹⁰³.

EXTRACCIÓN Y AISLAMIENTO DE LOS ALCALOIDES

ESTUDIO DE LA *RAUWOLFIA SPRUCEI*

La planta seca y molida, hojas (715 g) y corteza (750 g) se sometieron separadamente a maceración a temperatura ambiente con EtOH 80%, renovando el disolvente hasta débil turbidez con la prueba de Mayer¹¹⁴. Los filtrados etanólicos se concentraron a presión reducida en rotavapor, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 60°C, para obtener sendos residuos etanólicos de la corteza (68.7 g) y de las hojas (88 g). Ambos extractos se disolvieron en 100 ml de EtOH y el líquido espeso resultante se trató durante 12 h en agitación con 500 ml HCl 0.5 N. Las disoluciones ácidas se trataron según se indica en el siguiente esquema.

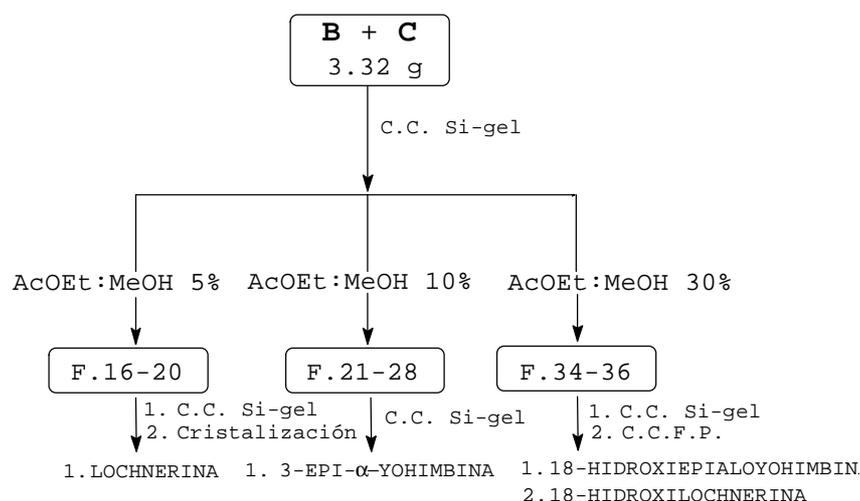
EXTRACTO DE LA CORTEZA.



Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ y agua destilada y posteriormente fueron secadas sobre SO₄Na₂.

EXTRACTOS ORGANICOS B Y C.

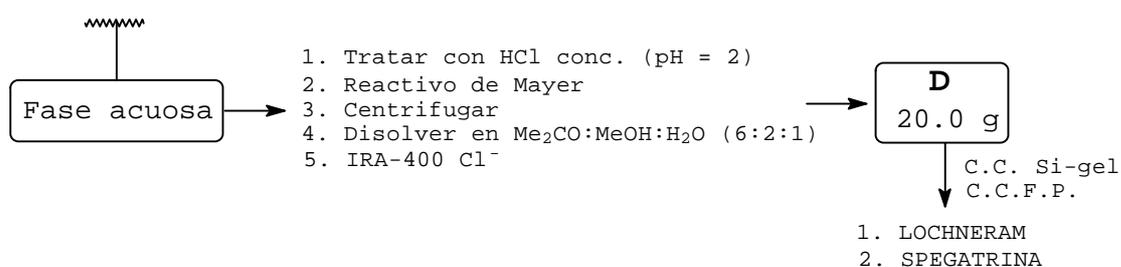
Los extractos clorofórmicos B y C, cuyo análisis en CCF reveló una composición similar, se reunieron (3.32 g) y sometieron a cromatografía en columna (5 x 31 cm), usando gel de sílice como fase estacionaria (F.E.), y mezclas de AcOEt-MeOH en polaridad creciente como fase móvil (F.M.). Se tomaron volúmenes de elución de aproximadamente 200 ml. Las fracciones, F.16-20 eluidas con AcOEt-MeOH 5%, F.21-28, con AcOEt-MeOH 10% y F.34-36, con AcOEt-MeOH 30%, se reunieron respectivamente y los residuos fueron sometidos individualmente a sucesivas cromatografías de adsorción en columna, usando gel de sílice. De la fracción F.10-20 cristalizó (AcOEt-MeOH) el compuesto mayoritario del extracto, la lochnerina (350 mg). De la F.21-28 se aisló la 3-epi- α -yohimbina (34 mg) y de la F.34-36 se aislaron la 18-hidroxiiepialoyohimbina (50 mg) y mediante CCFP [F.E. gel de sílice; F.M. AcOEt-(NH₄OH 20%)-MeOH (17:1:1)] la 18-hidroxi-lochnerina (8 mg).



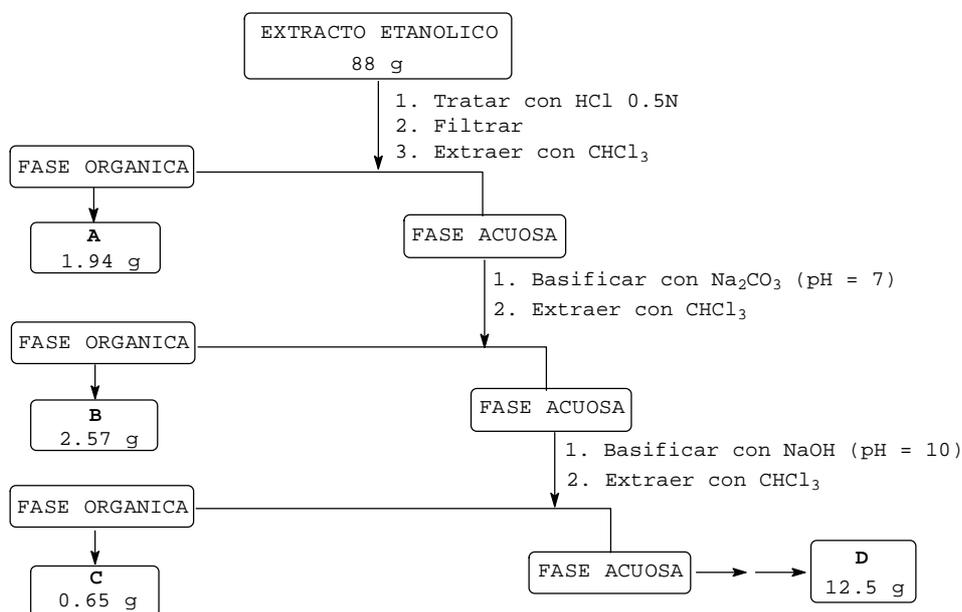
EXTRACTO ACUOSO DE LA CORTEZA.

La fase acuosa residual de la extracción en gradiente de pH, se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 2, y se adicionó reactivo de Mayer hasta que no se produjo más precipitado. La disolución se centrifugó, desechando el sobrenadante, y disolviendo el precipitado en Me₂CO-MeOH-H₂O (6:2:1) para obtener una disolución que, una vez filtrada, se hizo pasar a través de una columna cromatográfica (3 x 17 cm) rellena con la resina de intercambio iónica IRA-400 en forma cloruro. El eluato se llevó a sequedad en rotavapor para obtener el residuo alcaloidal D (20.0 g).

El residuo D, soluble en agua, que mostró gran riqueza en bases cuaternarias mediante su análisis en CCF, se cromatografió en columna (6.5 x 34 cm), usando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de AcOEt-MeOH en polaridad creciente como fase móvil, tomando volúmenes de 400 ml. Las fracciones F.24-34, eluidas con AcOEt-MeOH 50%, se reunieron y el residuo (2.26 g) se sometió a sucesivas cromatografías sobre gel de sílice para obtener, cloruro de lochneram (350 mg) y una mezcla de alcaloides muy polares de la que pudo aislarse, mediante CCFP [F.E. gel de sílice; F.M. AcOEt-(NH₄OH 20%)-MeOH (7:1:1)], la base cuaternaria cloruro de spegatrina (25 mg).

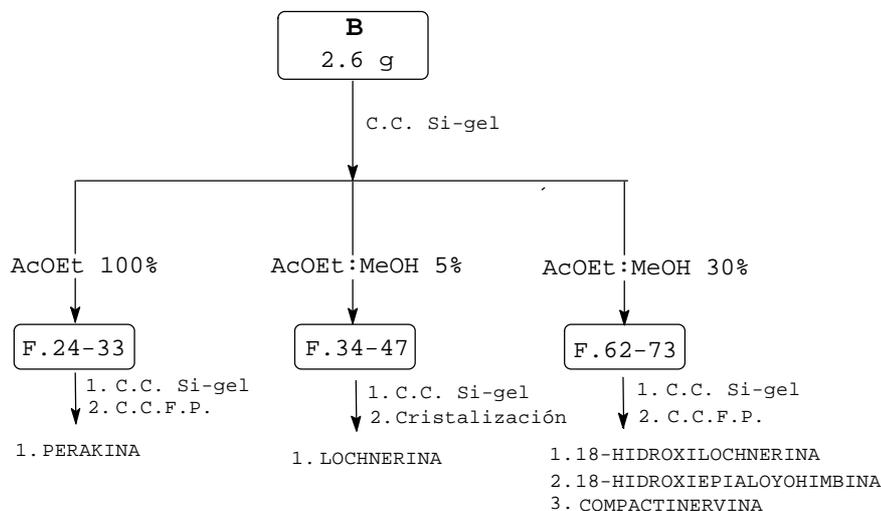


EXTRACTO DE LAS HOJAS .



EXTRACTO ORGANICO B .

El extracto clorofórmico B (2.57 g) se sometió a cromatografía de adsorción en columna (4 x 30 cm) usando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas en polaridad creciente de AcOEt-MeOH como fase móvil, tomando volúmenes aproximados de 100 ml. Las fracciones F.24-33, eluidas con AcOEt 100%, F.34-37, con AcOEt-MeOH 5% y F.62-73 con AcOEt-MeOH 30% se reunieron respectivamente y los residuos se sometieron a sucesivas cromatografías de adsorción en columna usando de gel de sílice como fase estacionaria. De la F.5-19 se aisló mediante CCFP [F.E. gel de sílice ; F.M. AcOEt-MeOH 3%], la perakina (10 mg). De la F.34-37 cristalizó la lochnerina (100 mg) y de la F.62-73 se aislaron, de nuevo mediante CCFP [F.E. gel de sílice; F.M. AcOEt-(NH₄OH 20%)-MeOH (15:1:1)], las bases, 18-hidroxilochnerina (5 mg), 18-hidroxiiepialoyohimbina (13 mg) y compactinervina (12 mg).



EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS.

La fase acuosa residual, después de la extracción en gradiente de pH, recibió el mismo tratamiento que el descrito en la corteza, para obtener el residuo D (12.5 g). El análisis en CCF del residuo reveló la presencia de numerosos alcaloides cuaternarios, de donde se aisló de forma similar a la ya descrita en la corteza, el cloruro de lochneram (20 mg).

LOCHNERINA.

Compuesto cristalizado en forma de agujas incoloras de una mezcla de AcOEt-MeOH, p.f. 190-194° C.

CCF: Color rojo-violeta con el reactivo de Ehrlich.

UV (EtOH) λ max. nm: 228 ($\log \epsilon = 4.45$), 280 ($\log \epsilon = 3.94$), 296 (hombro, $\log \epsilon = 3.88$), 308 (hombro, $\log \epsilon = 3.63$).

IR (KBr) ν max. cm^{-1} : 3602, 3220, 2955, 2902, 1629, 1593, 1486, 1456, 1453, 1377, 1324, 1214, 1029, 803.

EM, m/z (int. rel.): 324 (89%) [M⁺], 323 (85%) [M⁺-H], 309 (8%) [M⁺-CH₃], 307 (9%) [M⁺-OH], 293 (37%) [M⁺-CH₂OH], 279 (11%), 199 (76%), 198 (76%), 184 (23%), 183 (21%), 169 (11%), 168 (13%), 167 (13%), 156 (29%), 139 (28%).

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 1.51 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-18), 1.64 (1H, dt, J₁ = 12.4 Hz y J₂ = 2.7 Hz, H-14β), 1.96 (1H, dd, J₁ = 12.3 Hz y J₂ = 8.0 Hz, H-14α), 1.7 (1H, q, H-16), 2.53 (1H, d, J = 14.8 Hz, H-6'), 2.63 (1H, ta, J = 6.45 Hz, H-5), 2.73 (1H, sa, W_½ = 7 Hz, H-15), 2.88 (1H, dd, J₁ = 15.3 Hz y J₂ = 5.1 Hz, H-6), 3.33 (3H, ma, H₂-17 + H₂-21), 3.68 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.02 (1H, d, J = 7.9 Hz, H-3), 5.33 (1H, q, H-19), 6.59 (1H, dd, J₁ = 10.7 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-11), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-9), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-12).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CD₃OD) δ 15.6 (q, C-18), 30.4 (t, C-6), 31.1 (d, C-15), 37.0 (t, C-14), 48.0 (d, C-16), 54.3 (d, C-3), 58.7 (q, Ar-OCH₃), 58.8 (d, C-5), 59.1 (t, C-21), 67.7 (t, C-17), 103.7 (d, C-9), 106.8 (s, C-7), 114.3 (d, C-11), 115.1 (d, C-12), 120.62 (d, C-19), 131.7 (s, C-8), 135.6 (s, C-13), 138.7 (s, C-2), 142.7 (s, C-20), 157.6 (s, C-10).

RMN ¹³C (50.32 MHz, C₅D₅N) δ 11.3 (q, C-18), 26.2 (t, C-6), 26.6 (d, C-15), 32.5 (t, C-14), 43.6 (d, C-16), 49.5 (d, C-3), 53.9 (q, Ar-OCH₃), 54.1 (d, C-5), 54.8 (t, C-21), 62.9 (t, C-17), 99.1 (d, C-9), 102.6 (s, C-7), 109.25 (d, C-11), 110.6 (d, C-12), 114.3 (d, C-19), 127.3 (s, C-8), 131.0 (s, C-13), 135.9 (s, C-2), 139.6 (s, C-20), 152.6 (s, C-10).

ACETILLOCHNERINA A PARTIR DE LOCHNERINA.

Una mezcla de lochnerina (29.5 mg), piridina (1 ml) y anhídrido acético (0.7 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó con una bomba de alto vacío rindiendo **acetillochnerina** (30.5 mg) (rendimiento 91%) que cristalizó en forma de agujas incoloras (n-hexano-AcOEt), p.f. 222-224°C.

UV (EtOH) λ max. nm: 226 (log ϵ = 4.45), 278 (log ϵ = 3.93), 294 (hombro, log ϵ = 3.84), 308 (hombro, log ϵ = 3.60).

EM, m/z (int. rel.): 366 (62%) [M⁺], 365 (52%) [M⁺-H], 307 (15%) [M⁺-OAc], 293 (13%) [M⁺-CH₂OAc], 279 (5%), 199 (100%), 198(79%), 184(26%), 183(27%), 169 (11%), 168 (14%), 167 (11%), 156 (33%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-18), 1.67 (1H, dt, J₁ = 12.5 Hz y J₂ = 2.71 Hz, H-14 β), 1.93 (1H, ta, J = 12.0 Hz, H-14 α), 2.01 (3H, s, OAc), 2.57 (1H, d, J₁ = 15.2 Hz, H-6'), 2.74 (2H, ma, H-5 + H-15), 3.01 (1H, dd, J₁ = 5.2 Hz y J₂ = 15 Hz, H-6), 3.51 (1H, sa, H₂-21), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.92 (2H, sext, H₂-17), 4.0 (1H, d, J = 6.24 Hz, H-3), (5.41 (1H,q, H-19), 6.75 (1H, dd, J₁ = 8.73 Hz y J = 2.43 Hz, H-11), 6.91 (1H, d, J = 2.43 Hz, H-9), 7.70 (1H, d, J = 8.72 Hz, H-12), 8.17 (1H, sa, NH).

18-HIDROXILOCHNERINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color rojo-violeta con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 340 (63%) [M⁺], 339 (59%) [M⁺-H], 323 (38) [M⁺-OH], 322 (55%) [M⁺-H₂O], 309 (31%) [M⁺-CH₂OH], 267 (66%), 221 (18%), 199 (100%), 198 (89%), 186 (17%), 184 (17%), 183 (16%), 169 (6%), 168 (8%), 156 (12%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 7:3) δ 1.70 (1H, dm, H-14 β), 1.85 (1H, qa, H-16), 2.07 (1H, t, H-14 α), 2.59 (1H, d, J = 15.4 Hz, H-6'), 2.65 (1H, t, H-5), 2.86 (1H, sa, W_{1/2} = 7 Hz, H-15), 2.98 (1H, dd, J₁ = 16.0 Hz y J₂ = 5.4 Hz, H-6), 3.35-3.55 (4H, m, H₂-21 + H₂-17), 3.76 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.04 (2H, d, J = 7.0 Hz, H₂-18), 4.11 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-3), 5.57 (1H, t, J = 6.9 Hz, H-19), 6.60 (1H, dd, J₁ = 8.7 Hz y J₁ = 2.5 Hz, H-11), 6.85 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-9), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-12).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 7:3) δ 27.5 (t, C-6), 28.7 (d, C-15), 33.9 (t, C-14), 44.6 (d, C-16), 51.3 (d, C-3), 55.5 (q, Ar-O-CH₃), 56.1 (t, C-21), 56.3 (d, C-5), 58.0 (t, C-18), 64.3 (t, C-17),

101.0 (d, C-9), 103.8 (s, C-7), 111.6 (d, C-11), 112.4 (d, C-12), 122.7 (d, C-19), 128.6 (s, C-8), 132.9 (s, C-13), 139.7 (s, C-2), C-20 (no detectada), 154.6 (s, C-10).

LOCHNERAM.

Base cuaternaria aislada como resina en forma de cloruro.

CCF: Color rojo-violeta con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 339 (2%) [M⁺], 324 (100%) [M⁺-CH₃], 323 (97%), 309 (12%), 307 (10%), 293 (59%) [M⁺-CH₃-CH₂OH], 279 (10%), 212 (8%), 199 (61%), 198 (51%), 186 (8%), 184 (19%), 183 (12%), 169 (20%), 168 (16%), 156 (9%), 155 (9%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 7:3) 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-18), 2.06 (2H, ma, H-14β + H-16), 2.44 (1H, t, H-14α), 2.92 (1H, sa, H-15), 3.02 (1H, oculta, H-6), 3.02 (3H, sa, N⁺-CH₃), 3.18 (1H, dd, J₁ = 17.2 Hz y J₂ = 4.7 Hz, H-6), 3.47 (2H, d, J = 7.3 Hz, H-17), 3.47 (1H, oculta, H-5), 3.74 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.13 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-21), 4.41 (1H, da, J = 15.5 Hz, H-21), 4.92 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-3), 5.53 (1H, q, H-19), 6.76 (1H, dd, J₁ = 8.8 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-11), 6.89 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-9), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-12).

RMN ¹³C (50.32 MHz, Cl₃DC:CD₃OD, 1:1) δ 12.9 (q, C-18), 25.0 (t, C-6), 26.72 (d, C-15), 32.8 (t, C-14), 44.1 (d, C-16), 48.13 (q, N⁺-CH₃), 56.2 (q, Ar-OCH₃), 61.7 (d, C-3), 63.3 (t, C-17), 65.3 (t, C-21), 66.4 (d, C-5), C-7(no detectada), 100.8 (d, C-9), 113.1 (d, C-11), 113.5 (d, C-12), 121.8 (d, C-19), 126.5* (s, C-2), 127.8* (s, C-8), 132.4* (s, C-13), 133.0* (s, C-20), 154.9 (s, C-10).

*señales intercambiables.

RMN ¹³C (50.32 MHz, C₅D₅N) δ 12.2 (q, C-18), 24.3 (t, C-6), 26.0 (d, C-15), 31.8 (t, C-14), 43.6 (d, C-16), 46.8 (q, N⁺-CH₃), 55.3 (q, Ar-OCH₃), 60.4 (d, C-3), 62.3 (t, C-17), 64.1 (t, C-21), 65.3 (d, C-5), 100.3 (d, C-9), 100.4 (s, C-7), 112.4 (d, C-11), 112.5 (d, C-

12), 120.0 (d, C-19), 126.7* (s, C-2), 127.6* (s, C-8), 132.4* (s, C-13), 132.5* (s, C-20), 154.2 (s, C-10).

*señales intercambiables.

IODURO DE LOCHNERAM A PARTIR DE LOCHNERINA.

A una disolución de lochnerina (16 mg) en MeOH (3 ml) se le adicionó ICH₃ (0.25 ml). La mezcla se reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h y el disolvente se eliminó a vacío para rendir **ioduro de lochneram** (16 mg)(rendimiento 95%) en forma de resina.

RMN ¹H (200 MHz, Cl₃DC:CD₃OD, 7:3) δ 1.53 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-18), 1.95 (1H, dda, J₁ = 13.7 Hz y J₂ = 3.7 Hz, H-14β), 2.08 (1H, q, H-16), 2.43 (1H, t, J = 12.3 Hz, H-14α), 2.82 (1H, sa, W_{1/2} = 6.6 Hz, H-15), 2.94 (1H, d, J = 17 Hz, H-6), 3.04 (3H, s, N⁺-CH₃), 3.20 (1H, dd, J₁ = 17 Hz y J₂ = 4.7 Hz, H-6'), 3.42 (2H, d, J = 7.4 Hz, H₂-17), 3.50 (1H, ta, H-5), 3.70 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.10 (1H, d AB, J = 15.5 Hz, H-21'), 4.49 (1H, da AB, J = 15.4 Hz, H-21), 5.14 (1H, d, J = 10 Hz, H-3), 5.47 (1H, q, H-19), 6.73 (1H, dd, J₁ = 8.8 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-11), 6.79 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-9), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-12).

IODURO DE LOCHNERAM A PARTIR DE CLORURO DE LOCHNERAM.

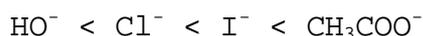
Una disolución de cloruro de lochneram (25 mg) en MeOH (10 ml) se hizo pasar a través de una pequeña columna rellena con la resina de intercambio iónico IRA-400 en forma de hidróxido. Los extractos metanólicos se concentraron, y se disolvieron en agua destilada (1 ml) encontrándose que esta disolución era fuertemente básica. La disolución acuosa anterior se neutralizó hasta pH = 7 adicionando unas gotas de ácido iodhídrico, formándose inmediatamente un precipitado. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtuvo un compuesto amorfo que mostró un espectro de ¹H-RMN muy parecido al del cloruro de lochneram aunque, sin embargo, mostró un comportamiento distinto en CCF. Este compuesto dio un R_f idéntico al compuesto obtenido por tratamiento de lochnerina con ioduro de metilo.

ACETATO DE LOCHNERAM A PARTIR DE CLORURO DE LOCHNERAM.

Una disolución de cloruro de lochneram (25 mg) en MeOH (10 ml) recibió el mismo tratamiento descrito anteriormente, pero neutralizando en este caso con ácido acético, para rendir un compuesto que mostró un espectro de $^1\text{H-RMN}$ similar al del cloruro de lochneram pero en el que se observó además una señal singlete que integró para tres 3 protones a δ 2.0 ppm. Se encontró también un comportamiento en CCF diferente al del cloruro y ioduro. Los R_f ordenados de menor a mayor de las sales de lochneram son los siguientes:



Se observó además el siguiente orden de solubilidad en CHCl_3 , de menos soluble a más soluble.



LOCHNERINA A PARTIR DE CLORURO DE LOCHNERAM.

A una disolución de cloruro de lochneram (150 mg) en EtOH anhidro (10 ml) se le añadió una disolución formada por tiofenolato sódico (110 mg) en EtOH anhidro (10 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, el cloruro sódico formado se centrifugó y el sobrenadante se llevó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOH anhidro (3 ml) y butanona (50 ml), reflujiéndose la mezcla durante 38 h bajo atmósfera inerte. Una vez eliminado el disolvente de la mezcla reaccionante, se añadió agua destilada (10 ml) y se extrajo con CHCl_3 . Los extractos orgánicos se evaporaron a vacío y el residuo se trató con HCl 10%. La fase acuosa se extrajo varias veces con éter etílico, desechándose las fases etéreas. Se basificó con NaOH y se extrajo con CHCl_3 . Después de secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 y eliminar el disolvente se obtuvo un residuo (48 mg) que se cromatografió en un columna (2 x 7 cm) [F.E. gel de sílice; F.M. AcOEt-MeOH 2%], para rendir un compuesto (38

mg)(rendimiento 30%) idéntico en sus propiedades espectrales y CCF que la **lochnerina**.

SPEGATRINA.

Base cuaternaria aislada como resina en forma de cloruro.

CCF: Color rojo-violeta con el reactivo de Ehrlich.

UV (EtOH) λ max. nm: 272 ($\log \epsilon = 3.96$), 302 ($\log \epsilon = 3.68$), 310 (hombro, $\log \epsilon = 3.62$).

EM, m/z (int. rel.): 325 (3%) [M^+], 310 (100%) [$M^+ - CH_3$], 309 (94%), 295 (11%), 293 (12%), 280 (14%), 279 (47%) [$M^+ - CH_3 - CH_2OH$], 265 (9%), 263 (7%), 234 (9%), 223 (9%), 199 (12%), 198 (16%), 186 (16%), 185 (73%), 184 (64%), 172 (11%), 156 (10%).

RMN 1H (200 MHz, CD_3OD) δ 1.56 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-18), 2.07 (2H, ma, H-16 + H-14 β), 2.40 (1H, t, $J = 11$ Hz, H-14 α), 2.92 (1H, sa, $W_{1/2} = 6$ Hz, H-15), 2.88 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-6'), 2.98 (3H, s, $N^+ - CH_3$), 3.10 (1H, dd, $J_1 = 17.3$ Hz y $J_2 = 4.8$ Hz, H-6), H-5 (oculta), 3.41 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-17), 4.07 (1H, d AB, $J = 15.5$ Hz, H-21'), 4.33 (1H, da AB, $J = 15.5$ Hz, H-21), 4.83 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-3), 5.48 (1H, q, H-19), 6.64 (1H, dd, $J_1 = 8.7$ Hz y $J_2 = 2.31$ Hz, H-11), 6.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-9), 7.1 (1H, d, $J = 8.7$, H-12).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, CD_3OD) δ 15.9 (q, C-18), 27.9 (t, C-6), 29.9 (d, C-15), 36.0 (t, C-14), 47.5 (d, C-16), 50.5 (q, $N^+ - CH_3$), 64.9 (d, C-3), 66.4 (t, C-17), 68.4 (t, C-21), 69.3 (d, C-5), 106.3 (d, C-9), 103.6 (s, C-7), 115.9 (d, C-11), 116.3 (d, C-12), 124.7 (d, C-19), 130.7* (s, C-2), 131.4* (s, C-8), 135.7* (s, C-13), 135.9* (s, C-20), 154.7 (s, C-10).

*señales intercambiables.

SARPAGINA Y 11-ACETILSARPAGINA A PARTIR DE LOCHNERINA.

A una disolución de acetillochnerina (57.5 mg) en diclorometano seco (1.5 ml), bajo atmósfera inerte, y a $-70^\circ C$, se le añadió BCl_3 (1 ml). La mezcla se dejó 3 horas a esta temperatura, 12

h a -15°C y 24h a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se trató con NaHCO_3 5%, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. El mismo residuo se trató luego con NaOH 3%, neutralizando con NH_4Cl y extrayendo de nuevo la fase acuosa con CHCl_3 . Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a vacío obteniéndose un crudo (37 mg). Este residuo se disolvió en KOH/MeOH 0.5 N (3 ml) y se reflujo bajo atmósfera inerte durante 1.5 h. La mezcla se neutralizó con HCl y se cromatografió en una columna (2 x 7.5 cm)[F.E. gel de sílice; F.M. $\text{AcOEt}-\text{MeOH}$ 5%] rindiendo, **sarpagina** (20 mg)(rendimiento 41%) y un compuesto minoritario que se identificó mediante sus datos espectroscópicos como la **11-acetilsarpagina** (6 mg)(rendimiento 11%).

SARPAGINA.

Cristalizó en forma de agujas incoloras ($\text{AcOEt}-\text{MeOH}$).

EM, m/z (int. rel.): 310 (100%) [M^+], 309 (94%), 295 (7%), 293 (7%), 279 (36%) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$], 199 (7%), 198 (6%), 197 (7%), 185 (40%), 184 (34%), 172 (7%), 155 (7%).

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ 1.61 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-18), 2.03 - 1.96 (2H, ma, H-16 y H-14 β), 2.22 (1H, t, H-14 α), 2.74 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-6), 2.91 (1H, sa, H-15), 3.06 - 3.17 (2H, ma, H-6' y H-5), 3.44 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-17), 3.79 (2H, sa, $W_{1/2} = 8$ Hz, H-21), 4.53 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-3), 5.52 (1H, q, H-19), 6.65 (1H, dd, $J_1 = 8.9$ Hz y $J_2 = 2.2$ Hz, H-11), 6.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-9), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-12).

11-ACETILSARPAGINA.

Compuesto amorfo.

CCF: Color gris oscuro con el reactivo de Ehrlich.

UV (EtOH) λ max. nm: 254 ($\log \epsilon = 3.81$), 334 ($\log \epsilon = 3.92$).

EM, m/z (int. rel.): 352 (100%) [M^+], 351 (78%) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 335 (13%) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 321 (38%) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$], 307 (8%), 294 (26%), 293 (30%),

279 (5%), 263 (11%), 240 (9%), 227 (70%), 226 (43%), 185 (12%), 184 (10%), 169 (30%), 168 (19%), 156 (10%), 155 (11%).

EM de alta resolución, m/z: 352.17535 calculado para un $C_{21}H_{24}O_3N_2$ [M^+], 352.17869; 351.16751 calculado para un $C_{21}H_{23}O_3N_2$ [$M^+ - H$], 351.17087.

RMN 1H (200 MHz, $Cl_3DC:CD_3OD$, 7:3) δ 1.53 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-18), 1.64 (1H, dt, $J_1 = 12.1$ y $J_2 = 2.0$ Hz, H-14 β), 1.69 (1H, q, H-16), 2.01 (1H, t, $J = 12$ Hz, H-14 α), 2.51 (1H, d, $J = 15.7$, H-6'), 2.57 (1H, s, Ar-COCH₃), 2.65 (1H, t, $J = 6$ Hz, H-5), 2.73 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 5$ Hz, H-15), 2.87 (1H, dd, $J_1 = 15.1$ Hz y $J_2 = 5.2$ Hz, H-6), 3.41 (4H, ma, H₂-17+ H₂-21), 4.02 (1H, d, $J = 9$ Hz, H-3), 5.33 (1H, q, H-19), 6.77 (1H, s, H-9), 7.64 (1H, s H-12).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, $Cl_3DC:CD_3OD$, 7:3) δ 12.48 (q, C-18), 26.3 (d, C-15), 26.5 (t, C-6), 27.1 (q, Ar-COCH₃), 33.0 (t, C-14), 44.1 (d, C-16), 50.2 (d, C-3), 54.3 (d, C-5), 55.3 (t, C-21), 64.1 (t, C-17), 103.1(d), 103.7(s), 113.4(d), 114.8(s), 117.3(d), 130.5(s), 134.5(s), 143.6(s), 145.7(s), 154.9 (s, C-10), 203.8 (s, Ar-COCH₃).

CLORURO DE SPEGATRINA A PARTIR DE SARPAGINA.

Una mezcla de sarpagina (20 mg), MeOH (3 ml) y ICH₃ (0.4 ml) se reflujo bajo atmósfera de argón durante 1.5 h. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtuvo un compuesto amorfo (18 mg)(rendimiento total 25%) que se disolvió en MeOH, y se hizo pasar por una pequeña columna rellena de la resina de intercambio iónico IRA-400 en forma de cloruro para rendir un compuesto idéntico en sus propiedades espectroscópicas y en su comportamiento en CCF con el **cloruro de spegatrina** aislado de la planta.

3-EPI- α -YOHIMBINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color gris con el reactivo de Ehrlich.

IR (NaCl, película) ν max. cm^{-1} : 3342, 2931, 1719, 1438, 1314, 1201, 1150, 1201, 1150, 1096, 1055, 741.

EM, m/z (int. rel.): 354 (89%) [M^+], 353 (100%) [$\text{M}^+\text{-H}$], 339 (12%) [$\text{M}^+\text{-CH}_3$], 295 (12%) [$\text{M}^+\text{-COOCH}_3$], 225 (6%), 223 (17%), 221 (13%), 209 (10%), 197 (14%), 184 (25%), 170 (25%), 169 (46%), 168 (23%), 156 (24%), 154 (16%).

RMN ^1H (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{:CD}_3\text{OD}$, 7:3) δ 3.30 (3H, s, -COOMe), 3.53 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 15.0$ Hz y $J_3 = 4.0$ Hz, H-17 β), 3.89 sa, $W_{1/2} = 6$ Hz, H-3 β), 6.99 - 6.52 (4H, m, protones aromáticos).

RMN ^1H (200 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 3.11 (1H, dd, $J_1 = 10.5$ Hz y $J = 4.3$ Hz, H-16 α), 3.81 (3H, s, -COOCH_3), 4.60 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 15.0$ Hz y $J_3 = 3.8$ Hz, H-17 β), 4.69 (1H, sa, $W_{1/2} = 9$ Hz, H-3 β), 8.0 - 7.57 (4H, m, protones aromáticos).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, $\text{CDCl}_3\text{:CD}_3\text{OD}$, 7:3) δ 15.9 (t, C-6), 23.1 (t, C-14), 23.5 (t, C-19), 32.1 (d, C-15), 33.4 (t, C-18), 35.3 (d, C-20), 49.0 (t, C-5), 50.5 (t, C-21), 51.0 (q, -COOCH_3), 53.6 (d, C-16), 54.0 (d, C-3), 65.2 (d, C-17), 106.4 (s, C-7), 110.6 (d, C-12), 117.2 (d, C-9), 118.4 (d, C-10), 120.6 (d, C-11), 126.8 (s, C-8), 131.2 (s, C-2), 135.7 (s, C-13), 174.2 (s, -COOCH_3).

ACETATO DE 3-EPI- α -YOHIMBINA.

Compuesto obtenido como resina por tratamiento, del modo usual, de la 3-epi- α -yohimbina con Ac_2O y piridina.

EM, m/z (int. rel.): 396 (93%) [M^+], 353 (17%) [$\text{M}^+\text{-Ac}$], 337 (51%) [$\text{M}^+\text{-COOCH}_3$], 335 (92%), 169 (100%), 156 (49%).

RMN ^1H (200 MHz, Cl_3DC) δ 1.99 (3H, s, -OAc), 2.60 (1H, dd, $J_1 = 9.1$ Hz y $J_2 = 4.1$ Hz, H-16 α), 3.77 (3H, s, -COOCH_3), 4.45 (1H, sa, $W_{1/2} = 9$ Hz, H-3 β), 5.24 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 15$ Hz y $J_3 = 4.5$ Hz, H-17 β), 7.48 - 7.0 (4H, m, protones aromáticos), 7.8 (1H, sa, NH).

18-HIDROXIEPIALOYOHIMBINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color gris con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 370 (81%) [M⁺], 369 (100%) [M⁺-H], 353 (20%) [M⁺-OH], 295 (29%), 265 (8%), 241 (8%), 225 (24%), 223 (27%), 199 (14%), 198 (9%), 197 (9%), 184 (20%), 170 (13%), 169 (22%), 168 (12%), 156 (10%), 129 (20%).

RMN ¹H (200 MHz, C₅D₅N) δ 2.94 (1H, dd, J₁ = 11.0 Hz y J₂ = 4.5 Hz, H-16α), 3.46 (3H, s -COOCH₃), 3.90 (1H, ma, W_½ = 20 Hz, H-18α), 4.46 (1H, t, J₁ = J₂ = 9 Hz, H-17β), 4.66 (1H, sa, W_½ = 9 Hz, H-3β), 7.23-7.69 (4H, m, protones aromáticos).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 7:3) δ 16.1 (t, C-6), 23.5 (t, C-14), 31.4 (t, C-19), 32.0 (d, C-15), 34.0 (d, C-20), 48.7 (t, C-5), 50.6 (t, C-21), 51.5 (d, C-16), 51.8 (q, -COOCH₃), 53.5 (d, C-3), 70.6 (d, C-17), 73.9 (d, C-18), 106.6 (s, C-7), 110.8 (d, C-12), 117.4 (d, C-9), 118.6 (d, C-10), 120.7 (d, C-11), 126.9 (s, C-8), 131.2 (s, C-2), 135.7 (s, C-13), 173.6 (s, -COOCH₃).

DIACETATO DE 18-HIDROXIEPIALOYOHIMBINA.

Compuesto obtenido por tratamiento, del modo usual, de la 18-hidroxiiepialoyohimbina con Ac₂O y piridina. Cristalizó en forma de agujas incoloras (AcOEt), p.f. 236-238°C.

EM, m/z (int. rel.): 454 (32%) [M⁺], 453 (21%) [M⁺-H], 395 (15%) [M⁺-COOCH₃], 393 (70%), 351 (31%), 352 (19%), 335 (91%), 221 (43%), 213 (23%), 209 (33%), 198 (35%), 197 (66%), 184 (58%), 183 (36%), 169 (100%), 156 (79%), 144 (36%), 129 (30%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (3H, s, -OAc), 2.02 (3H, s, -OAc), 2.76 (1H, dd, J₁ = 11.4 Hz y J₂ = 4.3 Hz, H-16α), 3.79 (3H, s, -COOCH₃), 4.46 (1H, sa, W_½ = 7 Hz, H-3β), 4.83 (1H, ma, W_½ = 19 Hz, H-18α), 5.54 (1H, dd, J₁ = J₂ = 9.6 Hz, H-17β), 7.49 - 7.10 (4H, m, protones aromáticos), 7.79 (1H, sa N-H).

PERAKINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: No dio color con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 350 (58%) [M^+], 335 (5%) [M^+-CH_3], 321 (15%) [M^+-COH], 307 (12%) [M^+-Ac], 291 (13%) [M^+-OAc], 251 (22%), 196 (35%), 180 (23%), 170 (9%), 169 (53%), 168 (100%), 167 (36%), 166 (10%), 154 (14%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (3H, d, $J = 6.63$ Hz, H-18), 1.61-1.62 (3H, m, H₂-14 + H-6 α), 2.15 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-20 β), 2.17 (3H, s, -OAc), 2.47 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, H-16), 2.82 (1H, q, H-6 β), 2.88 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, H-15), 3.33 (1H, m, H-19 α), 3.63 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, H-5), 4.18 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-3), 4.94 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-17 α), 7.22-7.46 (2H, m, H-10 + H-11), 7.47 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-12), 7.61 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-9), 9.15 (1H, s, H-21).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, $CDCl_3$) δ 18.9 (q, C-18), 21.0 (q, -OAc), 22.6 (t, C-14), 26.2 (d, C-15), 37.4 (t, C-6), 48.7 (d, C-16), 49.9 (d, C-19), 51.6 (d, C-5), 56.4 (d, C-20) 56.7 (d, C-3), 64.8 (s, C-7), 77.9 (d, C-17), 121.0 (d, C-12), 123.8 (d, C-9), 125.5 (d, C-10), 128.7 (d, C-11), 136.1 (s, C-8), 156.5 (s, C-13), 170.0 (s, -OAc), 182.7 (s, C-2), 201.0 (s, C-21).

COMPACTINERVINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color azul intenso con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 356 (10%) [M^+], 332 (20%), 323 (18%), 259 (85%), 197 (11%), 181 (60%), 167 (16%), 141 (100%), 125 (17%), 113 (35%), 109 (34%), 77 (67%).

RMN 1H (200 MHz, C_5D_5N) δ 1.10 (1H, dt, $J_1 = 12.7$ Hz y $J_2 = 3.0$ Hz, H-14), 1.33 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-18), 1.80 (1H, q, H-5), 2.27

(1H, d AB, $J = 12.1$ Hz, H-21), 3.0-2.7 (2H, m, H₂-6), 3.13 (1H, d AB, $J = 12.1$ Hz, H-21'), H-14' + H-5' (ocultas), 3.41 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.5$ Hz, H-15), 3.64 (1H, s, -COOCH₃), 3.70 (1H, q, H-19), 4.16 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.5$ Hz, H-3), 6.95 - 7.35 (4H, m, protones aromáticos), 9.91 (1H, s, NH).

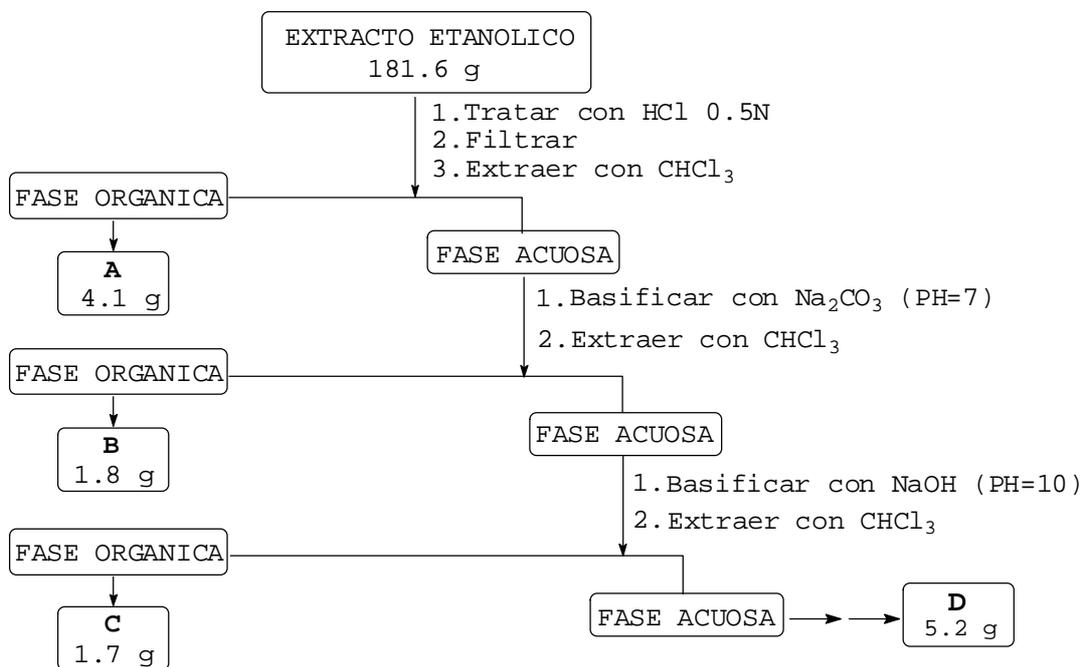
RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 7:3) δ 14.3 (q, C-18), 25.0 (t, C-14), 34.4 (d, C-15), 42.4 (t, C-6), 51.3 (t, C-5), 51.9 (q, -COOCH₃), 53.2 (t, C-21), 56.7 (s, C-7), 60.3 (d, C-3), 69.5 (d, C-19), 72.1 (s, C-20), 98.0 (s, C-16), 109.8 (d, C-12), 119.7 (d, C-10), 121.6 (d, C-9), 127.9 (d, C-11), 134.6 (s, C-8), 143.24 (s, C-13), 169.1 (s, C-2), 171.3 (s, -COOCH₃).

ESTUDIO DE LA *STEMMADENIA OBOVATA*

La planta seca y molida, corteza (3.21 Kg) y hojas (678 g) se sometió al tratamiento que se indica a continuación.

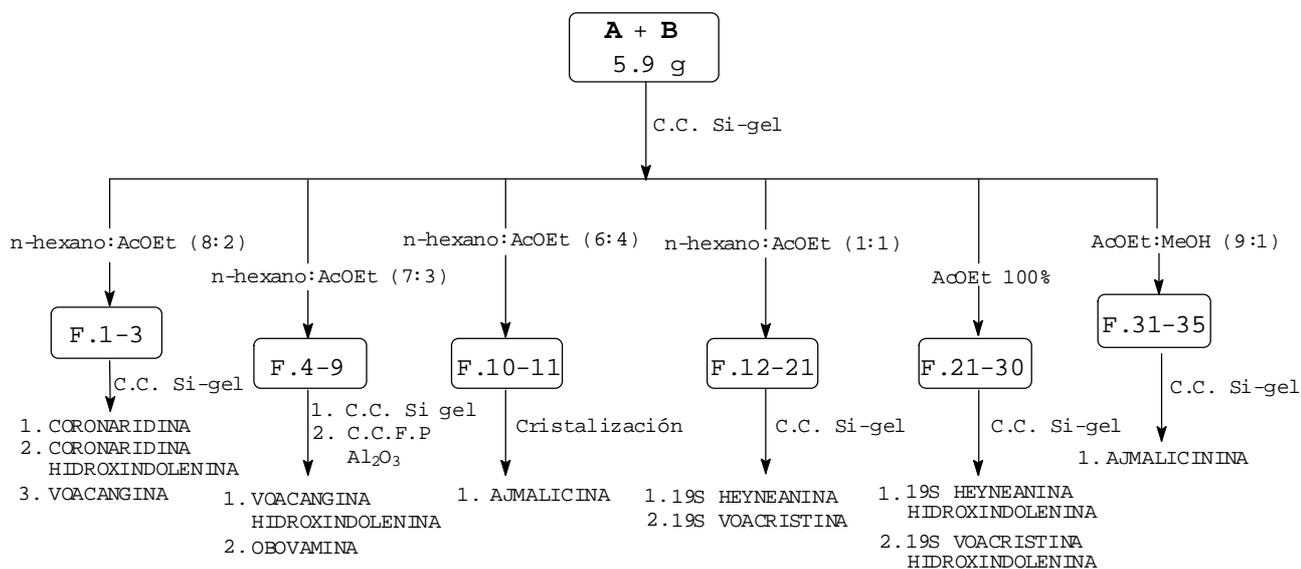
EXTRACTO DE LA CORTEZA.

La corteza se maceró repetidamente a temperatura ambiente con EtOH 80% durante un período de tres meses. Los extractos etanólicos se combinaron y fueron llevados a sequedad a presión reducida en rotavapor, manteniendo la temperatura del baño debajo de 60° C, obteniendo un residuo de 181.6 g. Este extracto, se disolvió en unos 100 ml de EtOH y se trató durante 12 h con HCl 0.5 N en agitación, sometiendo posteriormente la fase acuosa, a partición, según se indica en el esquema. Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ y agua destilada y fueron secadas sobre Na₂SO₄.



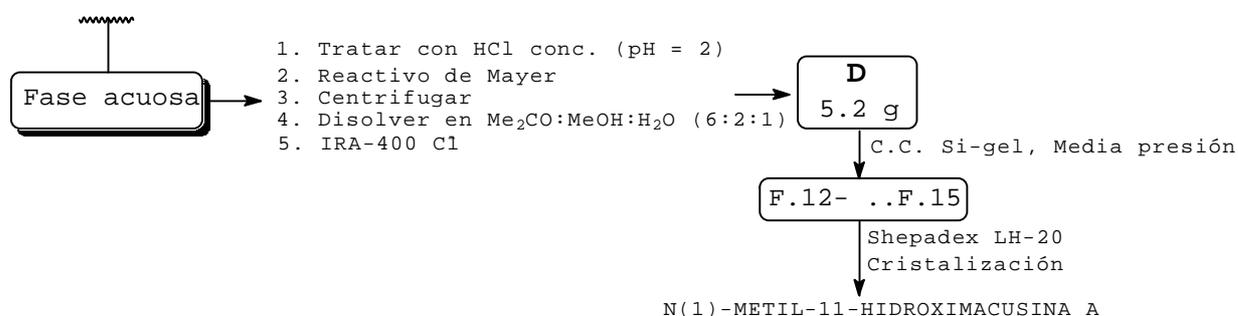
EXTRACTOS ORGÁNICOS A Y B.

Los extractos clorofórmicos A y B, de similar composición, se reunieron y se sometieron a cromatografía en columna de sílica gel (6 x 33 cm), usando como fase móvil mezclas de polaridad creciente, n-hexano-AcOEt y AcOEt-MeOH. Se tomaron volúmenes aproximados de eluato de 250 ml. El extracto original quedó fraccionado por este procedimiento según se indica en el siguiente esquema, y los residuos respectivos se cromatografiaron individualmente en columna, seguida en algunos casos de CCFP o de cristalización, para obtener las bases conocidas, coronaridina (200 mg), coronaridina hidroxindolenina (50 mg), voacangina (1.2 g), voacangina hidroxindolenina (500 mg), ajmalicina (70 mg), 19S-heyneanina (200 mg), 19S voacristina (600 mg), 19S-heyneanina hidroxindolenina (25 mg), 19S-voacristina hidroxindolenina (35 mg), una mezcla de ajmalicina y su epímero en C-17 (50 mg) y un nuevo alcaloide al que denominamos, obovamina (15 mg).



EXTRACTO ACUOSO DE LA CORTEZA.

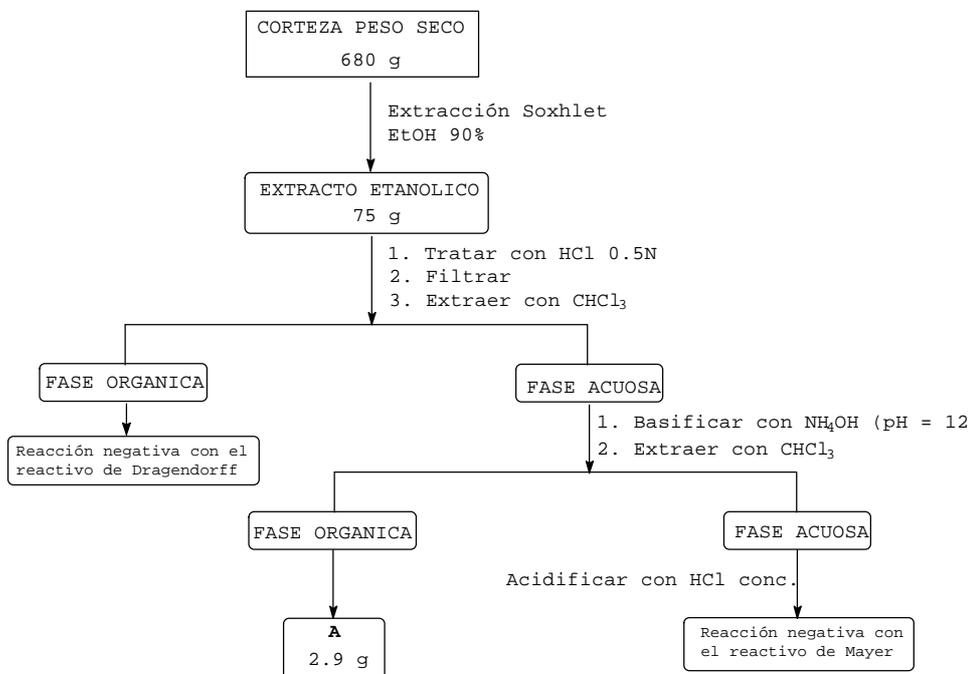
La fase alcalina residual, después de la extracción en gradiente de pH, se acidificó con HCl concentrado hasta pH ~ 2, y se adicionó reactivo de Mayer hasta que no se produjo más precipitado. La disolución se sometió a centrifugación y los precipitados reunidos se disolvieron en Me₂CO-MeOH-H₂O (6:2:1). Esta disolución, una vez filtrada, se hizo pasar por una columna cromatográfica (3 x 17 cm), rellena con resina de intercambio iónico Amberlita IRA-400 en forma cloruro, y posteriormente se llevó a sequedad en rotavapor para rendir el residuo alcaloidal D (5.2 g). Este residuo, soluble en agua, se cromatografió en columna (6 x 31 cm) a media presión, [F.E. gel de sílice; F.M. Me₂CO-MeOH (7:3)], recogiendo volúmenes de elución de 150 ml. Las fracciones con contenido alcaloidal F.12-F.15 (~ 200 mg cada una) se sometieron individualmente a cromatografía de exclusión molecular en columna (2 x 42 cm)[F.E. shepadex LH-20; F.M. MeOH]. De la fracción F.13, así tratada, cristalizó (CHCl₃-MeOH) el nuevo alcaloide cuaternario N(1)-metil-11-hidroxi-macusina A (10 mg) en forma de cloruro.



EXTRACTO DE LAS HOJAS.

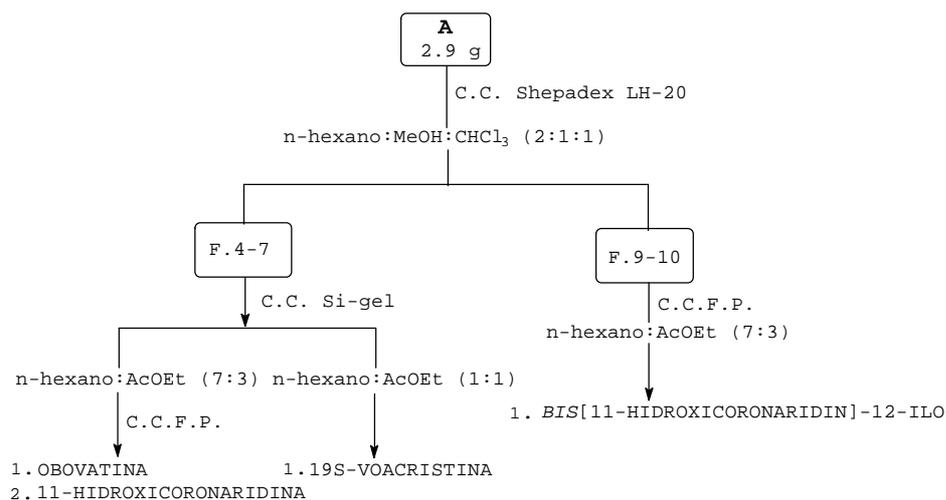
Las hojas secas y pulverizadas (678 g) se extrajeron en un soxhlet con EtOH 90%. El disolvente se eliminó presión reducida en rotavapor para obtener un residuo etanólico (75 g), que se trató de

forma similar al extracto etanólico de la corteza. La fase acuosa ácida, después del tratamiento con HCl 0.5 N, sometió a extracción líquido-líquido según se indica en el siguiente esquema.



EXTRACTO ORGÁNICO A.

El extracto clorofórmico A (2.9 g), se sometió a cromatografía de exclusión molecular en columna (4 x 20 cm) [F.E. shepadex LH-20; F.M. n-hexano-MeOH-CHCl₃ (2:1:1)], recogiendo volúmenes de elución de 150 ml. El extracto original quedó dividido de este modo en once fracciones, según se indica en el siguiente esquema. Las fracciones F.4-7 y F.9-10 se reunieron y los residuos correspondientes fueron sometidos a cromatografía en columna ó CCFP sobre gel de sílice para obtener las bases conocidas 11-hidroxicoronaridina (20 mg), bis-[11-hidroxicoronaridin]-12-ilo (12 mg), 19S-voacristina (8 mg) y el nuevo alcaloide bisindólico, obovatina (10.2 mg).



VOACANGINA.

Alcaloide aislado como resina.

CCF: Color gris-violeta con reactivo de Ehrlich.

$[\alpha]_D = -39^\circ$ ($c = 0.61$, CHCl_3)

EM, m/z (int. rel.): 368 (100%) [M^+], 353 (21%) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 339 (3%) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], 309 (6%) [$\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$], 283 (11%), 244 (32%), 225 (6%), 184 (35%), 148 (11%), 160 (14%), 136 (74%), 135 (20%), 124 (28%), 122 (23%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H-18), 1.14 (1H, m, H_S -15), 1.33 (1H, ta, $J = 10.0$ Hz, H-20), 1.50 (2H, m, H-19), 1.72 (1H, qa, $J = 12.0$ Hz, H_R -15), 1.90 (1H, dd, $J_1 = 8.3$ Hz y $J_2 = 1.7$ Hz, H_R -17), 2.59 (1H, dt, $J_1 = 9.3$ Hz y $J_2 = 2.5$ Hz, H_S -17), 2.82 (1H, da, $J = 8.3$ Hz, H_S -3), 2.95 (1H, dt, $J_1 = 9.2$ Hz y $J_2 = 3.2$ Hz, H_R -3), 3.00 - 3.30 (3H, m, H_2 -6 y H_S -5), 3.40 (1H, m, H_R -5), 3.56 (1H, s, H-21), 3.73 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.86 (3H, s, $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 6.82 (1H, dd, $J_1 = 6.2$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz, H-11), 6.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-9), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-12), 7.72 (1H, sa, NH).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, CDCl_3) δ 11.7 (q, C-18), 22.2 (t, C-6), 26.8 (t, C-19), 27.4 (d, C-14), 32.1 (t, C-15), 36.5 (t, C-17), 39.1 (d, C-20), 51.6 (t, C-3), 52.6 (q, $-\text{COOCH}_3$), 53.2 (t, C-5), 55.2 (s, C-16), 56.0 (q, $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 57.5 (d, C-21), 100.8 (d, C-9), 110.1 (s,

C-7), 111.2 (d, C-12), 111.9 (d, C-11), 129.2* (s, C-8), 130.7* (s, C-13), 137.7 (s, C-2), 154.0 (s, C-10), 175.8 (s, -COOCH₃).

*señales intercambiables.

CORONARIDINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color gris con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 338 (60%) [M⁺], 323 (16%) [M⁺-CH₃], 279 (7%) [M⁺-COOCH₃], 253 (7%), 214 (27%), 195 (14%), 167 (54%), 155 (35%), 154 (100%), 136 (70%), 139 (24%), 124 (37%), 122 (41%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz, H-18), 1.13 (1H, m, H_S-15), 1.36 (1H, m, H-20), 1.53 (2H, m, H-19), 1.70 (1H, ta, J = 9.5 Hz, H_R-15), 1.90 (1H, dd, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 2.26 Hz, H_R-17), 2.60 (1H, dd, J₁ = 11.6 Hz y J₂ = 2.5 Hz, H_S-17), 2.81 (1H, d, J = 8.5 Hz, H_S-3), 2.93 (1H, da, J = 8.8 Hz, H_R-3), 3.00 (1H, m, H_S-6), 3.15 (1H, m, H_R-6), 3.20 (1H, m, H_S-5), 3.42 (1H, m, H_R-5), 3.58 (1H, s, H-21), 3.78 (3H, s, -COOCH₃), 7.08 - 7.28 (3H, m, H-9, H-10 y H-11), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-12), 7.89 (1H, sa, NH).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃) δ 11.6 (q, C-18), 21.0 (t, C-6), 26.7 (t, C-19), 27.3 (d, C-14), 31.9 (t, C-15), 36.4 (t, C-17), 39.1 (d, C-20), 51.6 (t, C-3), 52.5 (q, -COOCH₃), 53.1 (t, C-5), 55.0 (s, C-16), 57.4 (d, C-21), 110.2 (s, C-7), 110.3 (d, C-12), 118.4 (d, C-9), 119.2 (d, C-10), 121.8 (d, C-11), 128.7 (s, C-8), 135.4* (s, C-13), 136.5* (s, C-2), 175.7 (s, -COOCH₃).

*señales intercambiables.

19S-HEYNEANINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color gris con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 354 (8%) [M⁺], 339 (7%) [M⁺-CH₃], 336 (8%) [M⁺-H₂O], 309 (5%) [M⁺-CH(OH)CH₃], 214 (17%), 295 (2%) [M⁺-COOCH₃], 214 (17%), 195 (12%), 180 (28%), 167 (55%), 154 (100%), 140 (29%), 138 (13%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-18), 1.52 (1H, m, H-20), 1.58 (1H, ta, $J = 11.8$ Hz, H_R -15), 1.97 (1H, m, H_S -15), 2.02 (1H, m, H_R -17), 2.64 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz y $J = 2.5$ Hz, H_S -17), 2.81 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H_S -3), 3.00 (1H, m, H_S -6), 3.00 (1H, dd, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 3.7$, H_R -3), 3.10 (2H, m, H_R -6), 3.17 (1H, m, H_S -5), 3.44 (1H, m, H_R -5), 3.75 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.88 (1H, s, H-21), 4.17 (1H, q, H-19), 7.06 - 7.30 (3H, m, H-9, H-10 y H-11), 7.49 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-12), 8.16 (1H, sa, NH).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, CDCl_3) δ 20.3 (q, C-18), 21.4 (t, C-6), 22.8 (t, C-15), 26.7 (d, C-14), 36.8 (t, C-17), 39.4 (d, C-20), 51.1* (t, C-3), 52.1* (t, C-5), 52.9 (q, $-\text{COOCH}_3$), 54.0 (s, C-16), 59.7 (d, C-21), 71.3 (d, C-19), 109.7 (s, C-7), 110.4 (d, C-12), 118.3 (d, C-9), 119.1 (d, C-10), 122.1 (d, C-11), 128.4 (s, C-8), 135.5* (s, C-13), 135.7* (s, C-2), 174.8 (s, $-\text{COOCH}_3$).

*señales intercambiables.

19S-VOACRISTINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color violeta con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 384 (100%) [M^+], 369 (34%) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 367 (31%) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 366 (80%) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 340 (15%), 339 (21%) [$\text{M}^+ - \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$], 325 (7%) [$\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$], 307 (9%), 283 (9%), 244 (24%), 224 (15%), 218 (18%), 184 (54%), 160 (37%), 152 (43%), 140 (35%), 138 (22%), 94 (94%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-18), 1.47 (1H, m, H-20), 1.56 (1H, ta, $J = 9.2$ Hz, H_R -15), 1.92 (1H, m, H_S -15), 1.98 (1H, dm, $J = 13.4$ Hz, H_R -17), 2.08 (1H, m, H-14), 2.61 (1H, da, $J = 13.2$ Hz, H_S -17), 2.81 (1H, da, $J = 9.1$ Hz, H_S -3), 2.99 (1H, dt, $J_1 = 8.5$ Hz y $J_2 = 3.9$ Hz, H_R -3), 3.05 (1H, m, H_S -6), 3.10 (1H, m, H_R -6), 3.15 (1H, m, H_S -5), 3.45 (1H, m, H_R -5), 3.73 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.84 (3H, s, $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 4.17 (1H, q, H-19), 6.82 (1H, dd, $J_1 = 7.3$ Hz y $J_2 = 2.5$ Hz, H-11), 6.92 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-9), 7.14 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-12), 7.73 (1H, sa, NH).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃) δ 20.2 (q, C-18), 21.4 (t, C-6), 22.6 (t, C-15), 26.6 (d, C-14), 36.7 (t, C-17), 39.3 (d, C-20), 51.1* (t, C-3), 52.1* (t, C-5), 52.8 (q, -COOCH₃), 54.0 (s, C-16), 55.8 (q, Ar-OCH₃), 59.6 (d, C-21), 71.2 (d, C-19), 100.5 (d, C-9), 109.7 (s, C-7), 111.2 (d, C-12), 112.0 (d, C-11), 128.7* (s, C-8), 130.6* (s, C-13), 136.6 (s, C-2), 153.9 (s, C-10), 174.7 (s, -COOMe).

*señales intercambiables.

VOACANGINA HIDROXINDOLENINA.

Compuesto aislado como resina.

[α]_D = -4.49° (c = 3.85, CHCl₃).

CCF: Color amarillo con el reactivo de Ehrlich.

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3565, 3460, 2955, 2872, 1737, 1690, 1601, 1478, 1361, 1272, 1161, 1026, 979.

IR (KBr) v max. cm⁻¹: 3448, 2930, 1735, 1474, 1270, 1206, 1085, 982.

EM, m/z (int. rel.): 384 (68%) [M⁺], 369 (17%) [M⁺-CH₃], 367 (67%) [M⁺-OH], 355 (8%) [M⁺-CH₂CH₃], 337 (12%), 325 (13%) [M⁺-COOCH₃], 283 (4%), 225 (6%), 218 (22%), 260 (16%), 200 (32%), 190 (41%), 162 (35%), 160 (35%), 136 (27%), 124 (15%), 122 (55%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (3H, t, J = 6.9 Hz, H-18), 1.08 (1H, ma, H_S-15), 1.41 (oculta, H-20), 1.41 (2H, m, H₂-19), 1.71 (1H, ddd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 11.0 Hz y J₃ = 4.6 Hz, H_R-15), 1.86 (1H, ddd, J₁ = 12.1 Hz, J₂ = 12.5 Hz y J₃ = 3.1 Hz, H_S-6), 1.90 (1H, sa, H-14), 1.94 (1H, da, J = 15.6 Hz, H_R-6), 2.47 (1H, dm AB, J = 13.2 Hz, H_R-17), 2.70 (1H, d AB, J = 12.3 Hz, H_S-17), 2.72 (2H, sa, H₂-3), 2.95 (1H, dm, J = 14.5 Hz, H_R-5), 3.48 (1H, ddd, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 11.9 Hz y J₃ = 4.5 Hz, H_S-5), 3.70 (3H, s, -COOCH₃), 3.76 (1H, s, H-21), 3.81 (3H, s, Ar-OCH₃), 6.80 (1H, dd, J₁ = 8.4 Hz y J₂ = 2.5 Hz, H-11), 6.90 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-9), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-12).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (q, C-18), 26.5 (t, C-19), 27.0 (d, C-14), 32.0 (t, C-15), 34.2 (t, C-6), 34.5 (t, C-17), 37.5 (d,

C-20), 48.6 (t, C-3), 49.1 (t, C-5), 53.1 (q, -COOCH₃), 55.7 (q, Ar-OCH₃), 58.5 (s, C-16), 58.5 (d, C-21), 88.3 (s, C-7), 107.9 (d, C-9), 114.2 (d, C-11), 121.3 (d, C-12), 144.4* (s, C-8), 144.8* (s, C-13), 159.1 (s, C-10), 173.8 (s, -COOCH₃), 186.8 (s, C-2).

*señales intercambiables.

VOACANGINA ACETOXINDOLENINA A PARTIR DE VOACANGINA HIDROXINDOLENINA.

Una mezcla de voacangina hidroxindolenina (10 mg), Ac₂O (1 ml) y piridina (1 ml) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 20 días. Después de eliminar el disolvente con una bomba de alto vacío se obtuvo un residuo (12 mg) cuyo análisis en CCF indicó que se trataba de una mezcla aproximadamente (2:8) de voacangina hidroxindolenina y voacangina acetoxindolenina. Esta mezcla se disolvió en EtOH, de donde cristalizó en forma de prismas incoloros la **voacangina acetoxindolenina** (6 mg)(rendimiento 54%), p.f. 190-192° C. La reacción se repitió refluendo la mezcla de reacción durante 2 h, obteniéndose una mezcla aproximadamente (2:1) de voacangina hidroxindolenina y **voacangina acetoxindolenina**.

VOACANGINA ACETOXINDOLENINA.

CCF: Color amarillo con el reactivo de Ehrlich.

UV (MeOH) λ max. nm: 232 (log ϵ = 4.13), 293 (log ϵ = 3.87).

IR (CHCl₃) ν max. cm⁻¹: 2955, 2860, 1754, 1731, 1601, 1474, 1435, 1367, 1242, 1200, 1170, 1110, 1087, 1029, 995.

EM, m/z (int. rel.): 426 (11%) [M⁺], 411 (4%) [M⁺-CH₃], 397 (3%) [M⁺-CH₂CH₃], 384 (7%), 383 (5%) [M⁺-Ac], 367 (100%) [M⁺-OAc], 337 (-10%), 283 (3%), 258 (12%), 244 (11%), 225 (10%), 218 (9%), 201 (57%), 190 (7%), 184 (34%), 162 (10%), 160 (33%), 136 (29%), 124 (20%), 122 (52%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-18), 1.07 (1H, ma, H_S-15), 1.41 (oculta, H-20), 1.41 (2H, m, H₂-19), 1.76 (1H, ddd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 11.0 Hz y J₃ = 4.6 Hz, H_R-15), 1.83 (1H, ddd,

$J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 15.1$ Hz y $J_3 = 4.7$ Hz, H_S-6), 1.91 (1H, sa, H-14), 1.97 (1H, da, $J = 15.0$ Hz, H_R-6), 2.09 (3H, s, -OAc), 2.53 (1H, d AB, $J = 14.0$ Hz, H_S-17), 2.72 (2H, sa, H_2-3), 2.73 (1H, dm AB, $J = 15.0$ Hz, H_R-17), 3.01 (1H, dd, $J_1 = 15.0$ Hz y $J_2 = 3.2$ Hz, H_R-5), 3.43 (1H, ddd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz y $J_3 = 3.0$ Hz, H_S-5), 3.61 (3H, s, -COOCH₃), 3.71 (1H, s, H-21), 3.80 (3H, s, Ar-OCH₃), 6.68 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-9), 6.80 (1H, dd, $J_1 = 8.4$ Hz y $J_2 = 2.5$ Hz, H-11), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-12).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (q, C-18), 21.0 (q, -OAc), 26.5 (t, C-19), 27.4 (d, C-14), 31.9 (t, C-15), 37.0 (t, C-6), 33.6 (t, C-17), 38.4 (d, C-20), 48.7* (t, C-3), 49.4* (t, C-5), 52.4 (q, -COOCH₃), 55.6 (q, Ar-OCH₃), 57.8 (s, C-16), 56.5 (d, C-21), 90.6 (s, C-7), 107.0 (d, C-9), 112.7 (d, C-11), 121.8 (d, C-12), 145.1 (s, C-8), 141.8 (s, C-13), 158.8 (s, C-10), 168.1 (s, -OAc), 172.0 (s, -COOCH₃), 180.6 (s, C-2).

*señales intercambiables.

7-EPI-VOACANGINA ACETOXINDOLENINA A PARTIR DE VOACANGINA.

A una disolución de voacangina (155 mg) en CH₂Cl₂ (1.7 ml) mantenida en agitación y a temperatura ambiente se le adicionó, de una sola vez, Pb(OAc)₄ (186.7 mg)(relación molar 1:1). Después de 45 minutos se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% y se extrajo repetitivamente con CH₂Cl₂, para obtener un residuo crudo (160 mg). El residuo se sometió a cromatografía en una columna (2 x 5 cm) usando alúmina neutra como fase estacionaria. La fracción eluida con n-hexano-AcOEt (17:3) (16.6 mg), se sometió a CCFP [F.E. alúmina básica; F.M. n-hexano-AcOEt (17:3)], para obtener voacangina sin reaccionar (4.1 mg) y **7-epi-voacangina acetoxindolenina** (2.9 mg)(rendimiento 2%). De la fracción eluida con n-hexano-AcOEt 30%, se obtuvo la **3-hidroxi-voacangina** como una mezcla epimérica en C-3,(66 mg)(rendimiento 42%).

7-EPI-VOACANGINA ACETOXINDOLENINA.

Compuesto amorfo.

CCF: Color amarillo con el reactivo de Ehrlich.

UV (MeOH) λ max. nm: 284 ($\log \epsilon = 3.9$).

EM, m/z (int. rel.): 368 (100 %) [$M^+ - OAc$], 367 (78%), 384 (8%), 383(4%), 353 (20%), 337 (7%), 307 (14%), 283 (12%), 244 (30%), 184 (23%), 136 (47%), 122 (26%), 57 (47%), 55 (75%)

EM de alta resolución, m/z: 368.210228 calculado para un $C_{22}H_{28}N_2O_3$, [$M^+ - OAc$] 368.209993; 367.202377 calculado para un $C_{22}H_{27}N_2O_3$, 367.202168.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ Ver Tabla 3, pag. 100.

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ Ver Tabla 4, pag. 101.

TRATAMIENTO DE LA VOACANGINA HIDROXINDOLENINA CON BASES.

Una disolución de voacangina hidroxindolenina (22.1 mg) en 3 ml de una disolución formada por Na (103 mg) en MeOH (10 ml), fue refluja durante 1 h. Se adicionó agua destilada a la mezcla de reacción y se extrajo repetitivamente con $CHCl_3$, para obtener un residuo (14.6 mg) el cual se sometió a CCFP [F.E alúmina básica; F.M. n-hexano-AcOEt 20%] para obtener el producto de partida (5.4 mg), **voacangina pseudoindoxil** (7.5 mg)(rendimiento 45%) e **ibogaina hidroxindolenina** (2 mg)(rendimiento 14%).

Una mezcla de voacangina hidroxindolenina (17.5 mg), Tetrahydrofurano (1.5 ml) y *t*-BuOK (7 mg), mantenida en agitación, se calentó durante ½ h en baño de agua a 55° C. Entonces, se adicionó a la mezcla una pequeña cantidad adicional de *t*-BuOK y se dejó a temperatura ambiente durante 3 h más. El producto se recuperó adicionando agua destilada a la mezcla de reacción y extrayendo repetidas veces con AcOEt para obtener un residuo (13.6 mg) que se sometió a CCFP [F.E. alúmina básica; F.M. n-hexano-AcOEt 20%] para obtener el producto de partida (6.4 mg) e **ibogaina hidroxindolenina** (4.6 mg)(rendimiento 49%).

Una disolución de voacangina hidroxindolenina (6.9 mg), en KOH/MeOH 10% (1 ml) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se adicionó agua destilada a la mezcla de reacción, se neutralizó con HCl diluido, y se extrajo repetitivamente con CHCl₃, para rendir un residuo (5 mg) el cual se sometió a CCFP [F.E. alúmina básica; F.M. n-hexano-AcOEt 20%], para obtener trazas del producto de partida, **ibogaina hidroxindolenina** (3 mg)(rendimiento 51%) y **16-carboxi-ibogaina hidroxindolenina** (0.5 mg)(rendimiento 7%).

VOACANGINA PSEUDOINDOXIL (VOALUTEINA)

Cristalizó en forma de agujas amarillas (MeOH), p.f. 190-194°C.

EM, m/z (int. rel.): 384 (89 %) [M⁺], 368 (33%), 355 (3%), 325(27%), 344 (14%), 209 (30%), 162 (4%), 136 (43%), 122 (46%), 109 (57%), 55 (92%)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ Ver Tabla 3, pag. 100.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ Ver Tabla 4, pag. 101.

IBOGAINA HIDROXINDOLENINA.

Cristalizó en forma de prismas incoloras (Me₂O), p.f. 105-110°C.

UV (MeOH) λ max. nm: 224 (logε = 4.16), 284 (logε = 3.79), 260(h), 290(h), 313(h).

IR (CHCl₃) ν max. cm⁻¹: 3690, 3589, 3024, 2958, 2934, 2859, 1601, 1561, 1474, 1435, 1361, 1281, 1226, 1205, 1157, 1098, 1029, 979.

EM, m/z (int. rel.): 326 (100%) [M⁺], 309 (53%) [M⁺ - OH], 269 (6 %), 225 (8%), 202 (19%), 189 (14%), 136 (18%), 122 (17%), 94 (8 %), 55 (6%).

EM de alta resolución, m/z: 326.199455 calculado para un C₂₀H₂₆N₂O₂, [M⁺] 326.199428; 309.193657 calculado para un C₂₀H₂₅N₂O, [M⁺ - OH] 309.196689.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ. Ver Tabla 3, pag. 100.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ Ver Tabla 4, pag. 101.

16-CARBOXI-IBOGAINA HIDROXINDOLENINA.

Compuesto amorfo.

UV (MeOH) λ max. nm: 225 ($\log \epsilon = 3.71$), 273 ($\log \epsilon = 3.35$), 280(h), 310(h).

EM, m/z (int. rel.): 326 (30%) [$M^+ - CO_2$], 325 (69%) [$M^+ - COOH$], 314 (15 %), 309 (9%), 308 (4%), 217 (21%), 205 (17%), 190 (5%), 174 (40 %), 162 (8%), 135 (72%), 122 (27%), 109 (100 %), 55 (17%).

EM de alta resolución, m/z: 326.205376 calculado para un $C_{20}H_{26}N_2O_2$, [$M^+ - CO_2$], 326.199428; 325.198395 calculado para un $C_{20}H_{25}N_2O_2$, [$M^+ - COOH$] 325.191603.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ Ver Tabla 3, pag. 100.

16-ESPIRO COMPUESTO A PARTIR DE IBOGAINA HIDROXINDOLENINA.

Una mezcla de ibogaina hidroxindolenina (4.6 mg), Ac_2O (0.1 ml) y piridina (0.5 ml), se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 8 días. El disolvente se eliminó en una bomba de alto vacío y el residuo fue sometido a CCFP [F.E. alúmina básica; F.M. n-hexano-AcOEt 20%] para rendir el **16-espiro compuesto** (1.7 mg)(rendimiento 42%) como producto mayoritario.

16-ESPIRO COMPUESTO.

Compuesto amorfo.

EM, m/z (int. rel.): 368 (20%) [M^+], 339 (4 %) [$M^+ - Et$], 325 (30%) [$M^+ - Ac$], 309 (50%) [$M^+ - AcO$], 308 (47%) [$M^+ - AcOH$], 293 (5%), 279 (10%), 266 (54%), 250 (18%), 239 (100%), 224 (5%), 149 (6%), 60 (7%).

EM de alta resolución, m/z: 368.218697 calculado para un $C_{22}H_{28}N_2O_3$, [M^+] 368.209993; 325.190300 calculado para un $C_{20}H_{25}N_2O_2$, [$M^+ - Ac$] 325.190300; 309.199966 calculado para un $C_{20}H_{25}N_2O$, [$M^+ - AcO$] 309.196689; 308.192688 calculado para un $C_{20}H_{24}N_2O$, [$M^+ - AcOH$] 308.188864; 293.157867 calculado para un $C_{19}H_{21}N_2O$, 293.165388;

279.154510 calculado para un $C_{18}H_{19}N_2O$ 279.149738; 266.142761 calculado para un $C_{17}H_{18}N_2O$ 266.141913; 250.120522 calculado para un $C_{17}H_{16}NO$, 250.123189; 239.120010 calculado para un $C_{15}H_{15}N_2O$, 239.118438.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ Ver Tabla 6, pag. 109.

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ Ver Tabla 7, pag. 109.

16-HIDROXI- Y 16-ETOXI-IBOGAINA A PARTIR DEL 16-ESPIRO COMPUESTO.

Una disolución del 16-espiro compuesto (1.5 mg) en EtOH 95% (3 ml) se dejó a temperatura ambiente durante 3 días. El análisis del residuo reveló que se trataba de una mezcla de dos compuestos de polaridad muy diferente, en relación molar aproximada (1:1). Esta mezcla se sometió a CCFP [F.E. alúmina básica; F.M. n-hexano-AcOEt 30%] para rendir la **16-hidroxi-ibogaina** (0.7 mg)(rendimiento 49%) y la **16-etoxi-ibogaina** (0.6 mg)(rendimiento 42%).

16-HIDROXI-IBOGAINA.

Compuesto amorfo.

EM, m/z (int. rel.): 326 (19%)[M^+], 309 (25%)[M^+-OH], 308 (96%)[M^+-H_2O], 293 (30%), 279 (30%), 267 (24%), 266 (97%), 250 (38%), 239 (100%), 173 (13%), 136 (16%), 122 (10%).

EM de alta resolución, m/z 326.200684 calculado para un $C_{20}H_{26}N_2O_2$, [M^+] 326.199428; 309.192406 calculado para un $C_{20}H_{25}N_2O$, [M^+-OH] 309.196689; 308.189613 calculado para un $C_{20}H_{24}N_2O$, [M^+-H_2O] 308.188864; 293.167061 calculado para un $C_{19}H_{21}N_2O$, 293.165388; 279.153603 calculado para un $C_{18}H_{19}N_2O$, 279.149738; 266.156540 calculado para un $C_{18}H_{20}NO$, 266.154489; 250.126888 calculado para un $C_{17}H_{16}N_1O$ 250.123189; 239.121712 calculado para un $C_{15}H_{15}N_2O$, 239.118438.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ . EM de alta resolución, m/z 8.35 (1H, sa, NH), 7.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-12), 6.89 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-9), 6.78 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.4, H-11), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.38 (1H, dq, $J = 11.5, 2.0$ Hz, H_R-5), 3.27 (1H, ddd, $J = 14.0, 14.0, 4.8$ Hz, H_S-6), 3.15 (1H, ddd, $J = 13.9, 13.9, 3.9$ Hz, H_S-5), 2.88 (1H, dt, $J = 8.9, 2.5$ Hz, H_R-3), 2.83 (1H, dt, $J = 8.9, 1.5$ Hz, H_S-3), 2.71 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-21), 2.63 (1H, dq, $J = 14.5, 2.5$ Hz, H_R-6), 2.13 (1H, ma, H-20), 1.97 (1H, dt, $J = 14.1, 2.9$ Hz, H_R-17), 1.91 (1H, sa, H-14), 1.78 (1H, dt, $J = 13.8, 2.2$ Hz, H_R-15), 1.75 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H_S-17), 1.50 (2H, m, H-19), 1.11 (1H, dm, $J = 9.7$ Hz, H_S-15), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18). NOESY (500 MHz) δ 2.88 (H_R-3) con δ 1.11 (H_S-15); δ 2.83 (H_S-3) con 1.97 (H_R-17) y 3.27 (H_S-6); δ 3.15 (H_S-5) con 2.71 (H-21).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ Ver Tabla 7, pag. 109.

16-ETOXI-IBOGAINA.

Compuesto amorfo.

EM, m/z (int. rel.): 354 (25%) [M^+], 326 (23%), 325 (100%) [M^+ -Et], 309 (21%), 308 (32%) [M^+ -EtOH], 293 (4%), 279 (7%), 266 (45%), 250 (14%), 239 (13%), 224 (5%), 174 (27%), 163 (5%), 136 (6%), 122 (5%).

EM de alta resolución, m/z 354.2336673 calculado para un $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, [M^+] 354.230728; 325.193626 calculado para un $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$, [M^+ -Et] 325.191603; 308.179512 calculado para un $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, [M^+ -EtOH] 308.188864; 293.164238 calculado para un $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$, 293.165388; 279.147484 calculado para una $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$, 279.149738; 266.149178 calculado para un $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$, 266.154489; 250.122559 calculado para un $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$, 250.123189; 239.116478 calculado para un $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$, 239.118438.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, sa, NH), 7.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-12), 6.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-9), 6.84 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, H-11), 3.87 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.36 (2H, m, H_R-5 +

CH₃CH_AH_BO-C(16)), 3.24 (2H, m, H_S-5 + H_S-6), 3.15 (1H, m, CH₃CH_AH_BO-C-16), 3.00 (1H, s, H-21), 2.85 (1H, dt, J = 8.4, 2.5 Hz, H_R-3), 2.78 (1H, m, H_R-6), 2.72 (1H, da, J = 8.4 Hz, H_S-3), 1.99 (1H, ma, H-20), 1.85 (4H, m, H-14 + H₂-17 + H_R-15), 1.52 (2H, m, H-19), 1.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(16)), 1.12 (1H, ma, H_S-15), 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-18).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ Ver Tabla 7, pag. 109.

OBOVAMINA.

Compuesto aislado como resina.

[α]_D = +134° (c = 0.10, CHCl₃).

CCF: Color amarillo-marrón con reactivo de Ehrlich.

UV (EtOH) λ max. nm: 224 (logε = 4.02), 286 (logε = 3.62), 312 (hombro, logε = 3.45).

IR (CHCl₃) ν max. cm⁻¹: 3378, 2966, 2931, 2860, 1731, 1601, 1466, 1437, 1349, 1302, 1243, 1155, 1090.

EM, m/z (int. rel.): 382 (100%) [M⁺], 367 (11%) [M⁺ - CH₃], 353 (11%) [M⁺ - CH₂CH₃], 323 (58%) [M⁺ - COOCH₃], 215 (58%), 189 (32%), 151 (-74%), 122 (13%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, t, J = 7Hz, H-18), 1.01 (1H, ma, H_S-15), 1.38 (oculta, H-20), 1.38 (2H, m, H₂-19), 1.71 (oculta, H_R-15), 1.82 (oculta, H-17R), 1.82 (1H, m, H_R-6), 2.16 (1H, ddd, J₁ = 12.1 Hz, J₂ = 13.5 Hz y J₃ = 3.2 Hz, H_S-6), 2.26 (1H, q, H-14), 2.37 (1H, d AB, J = 13.9 Hz, H_S-17), 3.14 (1H, ddd, J₁ = 12.1 Hz, J₂ = 13.5 Hz y J₃ = 3.3 Hz, H_S-5), 3.37 (1H, s, H-21), 3.44 (1H, m, H_R-5), 3.80 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.87 (3H, s, -COOCH₃), 5.09 (1H, d, J = 5.4 Hz, H_S-3), 6.78 (1H, dd, J₁ = 8.4 Hz y J₂ = 2.6 Hz, H-11), 6.88 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-9), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-12).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (q, C-18), 26.2 (t, C-19), 29.5 (t, C-15), 29.5 (t, C-17), 32.1 (d, C-14), 32.3 (t, C-6), 36.3 (d, C-20), 45.7 (t, C-5), 52.7 (q, -COOCH₃), 55.7 (q, Ar-OCH₃), 58.7 (s, C-16), 60.0 (d, C-21), 86.4 (s, C-7), 88.8 (d, C-3), 108.8 (d, C-9),

114.2 (d, C-11), 121.5 (d, C-12), 141.3 (s, C-8), 146.9 (s, C-13), 158.6 (s, C-10), 172.0 (s, -COOCH₃), 188.2 (s, C-2).

OBOVAMINA A PARTIR DE VOACANGINA.

A una disolución de voacangina (30 mg) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le adicionó lentamente en un intervalo de cinco minutos Pb(OAc)₄ (90 mg) (relación molar 1:2.5). Después de 45 minutos se adicionó a la mezcla de reacción hielo acuoso-NaHCO₃ 10% y se extrajo repetitivamente con CH₂Cl₂. El producto de reacción se sometió a CCFP [F.E. gel de sílice; F.M. n-hexano-AcOEt 30%] para rendir **obovamina** (2 mg)(rendimiento 5%).

3-HIDROXIVOACANGINA A PARTIR DE VOACANGINA.

El mismo procedimiento descrito anteriormente fue llevado cabo con voacangina (266 mg), Pb(OAc)₄ (321 mg) y Cl₂CH₂ (3 ml) (relación molar 1:1). Después de la extracción con Cl₂CH₂ se obtuvo un residuo crudo (270 mg) que se cromatografió en columna (3 x 3.5 cm) [F.E. alúmina neutra; F.M. n-hexano-AcOEt 30%] para rendir voacangina, sin reaccionar (54 mg) y como producto más polar una mezcla epimérica en C-3 de **3-hidroxiwoacangina** (116 mg)(rendimiento 52%) en relación molar R/S, (2:3) aproximadamente, calculada mediante ¹H-RMN.

3-HIDROXIVOACANGINA.

Producto amorfo. Mezcla de epímeros en C-3.

EM, m/z (int. rel.): 382 (100%) [M⁺ - 2], 368 (36%) [M⁺ -16], 367 (19%) [M⁺ - OH], 366 (43%) [M⁺ - H₂O], 353 (24%), 307 (11%), 244 (38%), 225 (31%), 185 (33%), 124 (22%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, J = 7.0 Hz, H-18, R), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, H-18, S), 2.71 (d, J = 11.7 Hz, H_S-17, RS), 3.70 (s, -COOCH₃, RS), 3.85 (s, Ar-OCH₃, RS), 4.01 (d, J = 2.2 Hz, H-3, R), 4.43 (da, J = 8.3 Hz, H-3, S), 6.82 (dd, J₁ = 8.0 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-11, RS), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, H-9, RS), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, H-12, RS), 7.69 (sa, NH, RS).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃) δ 11.6 (q, C-18, RS), 21.8 (t, C-6, RS), 24.6 (t, C-15, S), 24.9 (t, C-15, R), 26.6 (t, C-19, R), 26.8 (t, C-19, S), 29.9 (d, C-14, R), 34.4 (d, C-14, S), 35.5 (t, C-17, RS), 37.7 (d, C-20, RS), 51.2 (t, C-5, RS), 52.7 (q, -COOCH₃, RS), 54.1 (s, C-16, RS), 55.5 (d, C-21, RS), 56.0 (q, Ar-OCH₃, S), 56.2 (q, Ar-OCH₃, R), 86.0 (d, C-3, S), 95.8 (d, C-3, R), 100.6 (d, C-9, RS), 109.8 (s, C-7, RS), 111.2 (d, C-12, RS), 112.0 (d, C-11, RS), 128.7 (s, C-8, RS), 130.6 (s, C-13, RS), 137.6 (s, C-2, RS), 154.0 (s, C-10, RS), 174.8 (s, -COOCH₃, RS).

VOACANGINA A PARTIR 3-HIDROXIVOACANGINA.

Una mezcla de 3-hidroxivoacangina (24.3 mg), NaBH₄ (35 mg) y MeOH (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este periodo se añadió a la mezcla de reacción hielo acuoso y se extrajo exhaustivamente con CH₂Cl₂, obteniéndose un único compuesto (22 mg)(rendimiento 94 %) de características espectrales y cromatográficas idénticas a la **voacangina**.

OBOVAMINA A PARTIR DE 3-HIDROXIVOACANGINA.

A una disolución de 3-hidroxivoacangina (49 mg) en Cl₂CH₂ (1 ml), en agitación, se le adicionó lentamente, Pb(OAc)₄ (58 mg) (relación molar 1:1). Después de 45 minutos, se adicionó a la mezcla hielo acuoso y una disolución NaHCO₃ al 10% y fue extraída repetitivamente con Cl₂CH₂ para obtener un residuo (45 mg) que se cromatografió en columna (3 x 3.5 cm)[F.E. alúmina neutra; F.M. n-hexano-AcOEt 30%] para rendir el compuesto de partida (6 mg) y como producto menos polar la **obovamina** (3 mg)(rendimiento 6%).

AUTOOXIDACION DE LA VOACANGINA.

Una disolución de voacangina (230 mg) en CHCl₃ (25 ml) fue expuesta a luz solar mientras se hacia burbujear aire. Se adicionaron periódicamente cantidades de CHCl₃ para mantener el volumen constante. Después de dos semanas, el producto resultante

fue cromatografiado en una columna (3 x 5 cm)[F.E. gel de sílice; F.M. n-hexano-AcOEt 30%] para dar **voacangina** sin reaccionar (200 mg)(conversión 13%) y una mezcla que se sometió a CCFP [F.E. alúmina neutra; F.M. n-hexano-EtOAc (30%)] para rendir **obovamina** (1 mg)(rendimiento 3%), la **voacangina hidroxindolenina** (18.7 mg)(rendimiento 60%), la **3-hidroxi-voacangina** (5.5 mg)(rendimiento 18%) como mezcla de epímeros en C-3; relación molar aproximada R/S (2:10) determinada mediante ¹H-RMN y trazas de una mezcla epimérica en C-3 de la **3-hidroxi-voacangina hidroxindolenina**.

3-HIDROXI-VOACANGINA HIDROXINDOLENINA A PARTIR DE VOACANGINA HIDROXINDOLENINA.

A una disolución de voacangina hidroxindolenina (7.7 mg) en benceno (3 ml) en un baño de hielo a la temperatura de 0°C, se le adicionó gota a gota durante 1 h, una disolución formada por I₂ (9 mg) en benceno (3 ml). Después de mantener la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 12 h, se lavó con disoluciones de NaHCO₃ y S₂O₃Na₂. La capa orgánica se decantó, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se sometió a CCFP [F.E. alúmina neutra; F.M n-hexano-AcOEt 30%] para rendir el producto de partida (4.9 mg) y una mezcla epimérica en C-3 de **3-hidroxi-voacangina hidroxindolenina** (2.6 mg)(rendimiento 32 %) como producto más polar, relación molar R/S (2:3) aproximadamente, determinada por ¹H-RMN.

La reacción se repitió con voacangina hidroxindolenina (5 mg), en CH₂Cl₂ (3 ml), adicionando lentamente Pb(OAc)₄ (5.8 mg)(relación molar 1:1) a la disolución anterior, mantenida en agitación a temperatura ambiente. Después de 1 h, el producto se extrajo adicionando una disolución de NaHCO₃ 10% a la mezcla de reacción y extrayendo con CH₂Cl₂ para obtener un residuo que se sometió a CCFP [F.E. alúmina neutra; F.M n-hexano-AcOEt 30%] para rendir el producto de partida (2.5 mg) y una mezcla epimérica en C-3 de **3-hidroxi-voacangina hidroxindolenina** (2 mg)(rendimiento 38.5 %)

3-HIDROXI-VOACANGINA HIDROXINDOLENINA.

EM, m/z (int. rel.): 400 (1%) [M^+], 399 (4%), 398 (13%) [$M^+ - 2$], 384 (22%) [$M^+ - 16$], 383 (20%) [$M^+ - OH$], 382 (61%) [$M^+ - H_2O$], 367 (18%), 325 (35%), 323 (25%), 284 (15%), 216 (22%), 189 (90%), 160 (47%), 151 (94%), 146 (19%), 133 (20%), 55 (100%).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, H-18 RS), 2.34 (dm, $J = 12.2$ Hz, H_R-17 RS), 2.91 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz y $J_2 = 2.0$ Hz, H_S-17 , RS), 3.31 - 3.40 (H_2-5 RS), 3.71 (s, $COOCH_3$ RS), 3.83 (s, Ar- OCH_3 RS), 3.98 (s, H-20 RS), 4.12 (d, $J = 1.9$ Hz, H-3 S), 4.44 (da, $J = 6.8$ Hz, H-3 R), 6.82 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz, H-11 RS), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, H-9 RS), 7.38 (d, $J = 8.4$, H-12 RS).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, $CDCl_3$) δ Para el isómero **S**: 11.6 (q, C-18), 24.4 (t, C-19), 33.8 (d, C-14), 34.0 (t, C-17), 35.1 (t, C-6), 36.6 (d, C-20), 45.7 (t, C-5), 53.2 (q, $COOCH_3$), 55.7 (q, Ar- OCH_3), 58.6 (d, C-21), 62.0 (s, C-16), 81.6 (d, C-3), 88.0 (s, C-7), 108.0 (d, C-9), 113.8 (d, C-11), 121.5 (d, C-12), 159.1 (s, C-10), 173.4 (s, $-COOCH_3$), 186.6 (s, C-2). Para el isómero **R**: 11.6 (q, C-18), 24.9 (t, C-19), 26.4 (t, C-15), 30.2 (d, C-14), 33.9 (d, C-17), 35.5 (t, C-6), 36.8 (d, C-20), 45.8 (t, C-5), 53.2 (q, $COOCH_3$), 55.7 (q, Ar- OCH_3), 58.6 (d, C-21), 62.0 (s, C-16), 88.0 (s, C-7), 89.3 (d, C-3), 108.0 (d, C-9), 113.8 (d, C-11), 121.4 (d, C-12), 159.1 (s, C-10), 173.4 (s, $-COOCH_3$), 186.6 (s, C-2).

CORONARIDINA HIDROXINDOLENINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color amarillo con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 354 (38%) [M^+], 339 (12%) [$M^+ - CH_3$], 337 (43%) [$M^+ - OH$], 325 (5%) [$M^+ - CH_2CH_3$], 307 (6%), 295 (8%) [$M^+ - COOCH_3$], 253 (3%), 225 (4%), 188 (15%), 184 (10%), 183 (27%), 167 (12%), 160 (25%), 154 (10%), 146 (11%), 137 (15%), 136 (16%), 130 (23%), 129 (58%), 124 (14%), 123 (18%), 122 (26%), 55 (100%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (3H, t, J = 6.3 Hz, H-18), 1.10 (1H, ma, H_S-15), 1.43 (2H, m, H₂-19), 1.77 (1H, ddd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 10.6 Hz y J₃ = 4.5 Hz, H_R-15), 1.87 (1H, ddd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 13.4 Hz y J₃ = 3.1 Hz, H_S-6), 1.91 (1H, sa, H-14), 2.00 (1H, da, J = 15.0 Hz, H_R-6), 2.48 (1H, dm, J = 13.8 Hz, H_R-17), 2.70 (2H, sa, H_R-3 y H_S-3), 2.72 (1H, d, J = 13.1 Hz, H_S-17), 2.96 (1H, dm, J = 14.5 Hz, H_R-5), 3.51 (1H, ddd, J₁ = 12.1 Hz, J₂ = 12.5 Hz y J₃ = 3.2 Hz, H_S-5), 3.70 (3H, s, -COOCH₃), 3.80 (1H, s, H-21), 7.45 - 7.22 (4H, protones aromaticos).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (q, C-18), 26.5 (t, C-19), 27.0 (d, C-14), 32.0 (t, C-15), 33.8 (t, C-6), 34.7 (t, C-17), 37.5 (d, C-20), 48.7* (t, C-3), 49.0* (t, C-5), 53.1 (q, -COOCH₃), 58.4 (d, C-21), 58.7 (s, C-16), 88.3 (s, C-7), 120.8 (d, C-9), 121.4 (d, C-10), 126.7 (d, C-12), 129.1 (d, C-11), 142.6 (s, C-8), 151.3 (s, C-13), 173.2 (s, -COOCH₃), 189.2 (s, C-2).

*señales intercambiables.

19S-VOACRISTINA HYDROXINDOLENINA.

Compuesto aislado como resina.

CCF: Color amarillo con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 400 (100%) [M⁺], 385 (19%) [M⁺-CH₃], 383 (77%) [M⁺-OH], 382 (34%) [M⁺-H₂O], 365 (13%) [M⁺-OH-H₂O], 355 (28%) [M⁺-CH(OH)CH₃], 341 (12%) [M⁺-COOCH₃], 339 (18%), 283 (5%), 218 (42%), 200 (27%), 190 (37%), 188 (12%), 184 (14%), 162 (29%), 160 (30%), 152 (9%), 146 (10%), 138 (12%), 136 (21%), 135 (25%), 132 (13%), 124 (14%), 122 (20%), 108 (36%), 80 (75).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-18), 1.52 (1H, dda, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 7.0 Hz, H-20), 1.61 (1H, m, H_S-15), 1.83 (1H, ddd, J₁ = 13.3 Hz, J₂ = 13.2 Hz y J₃ = 3.1 Hz, H_S-6), 1.86 (1H, m, H_R-15), 2.03 (1H, da, J = 15.1 Hz, H_R-6), 2.07 (1H, sa, H-14), 2.52 (1H, dm, J = 13.9 Hz, H_R-17), 2.73 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-3'), 2.80 (1H, d, J = 12.7 Hz, H_S-17), 2.84 (1H, oculta, H-3), 2.93 (1H, dm, J = 12.0 Hz, H_R-5), 3.61 (1H, ddd, J₁ = 14.1 Hz, J₂ = 14.1

Hz y $J_3 = 3.1$ Hz, H_S-5), 3.72 (3H, s, $-COOCH_3$), 3.83 (3H, s, Ar- OCH_3), 4.07 (1H, q, H-19), 4.07 (1H, s, H-21), 6.83 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, H-11), 6.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-9), 7.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-12).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, $CDCl_3:CD_3OD$) δ 19.7 (q, C-18), 22.5 (t, C-15), 26.3 (d, C-14), 32.7 (t, C-6), 36.1 (t, C-17), 37.9 (d, C-20), 48.2* (t, C-3), 49.1* (t, C-5), 52.9 (q, $-COOCH_3$), 55.5 (q, Ar- OCH_3), 56.8 (s, C-16), 58.7 (d, C-21), 71.3 (d, C-19), 87.2 (s, C-7), 107.9 (d, C-9), 113.6 (d, C-11), 120.8 (d, C-12), 143.4* (s, C-8), 144.1* (s, C-13), 159.1 (s, C-10), 172.9 (s, $-COOCH_3$), 186.9 (s, C-2).

*señales intercambiables.

19S-HEYNEANINA HIDROXINDOLENINA.

Compuesto aislado como resina.

$[\alpha]_D = -8.18^\circ$ ($c = 1.10$, $CHCl_3$).

CCF: Color amarillo con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 370 (66%) [M^+], 355 (22%) [M^+-CH_3], 353 (100%) [M^+-OH], 352 (23%) [M^+-H_2O], 335 (18%) [M^+-OH-H_2O], 325 (30%) [$M^+-CH(OH)CH_3$], 311 (16%) [$M^+-COOCH_3$], 293 (10%), 253 (5%), 230 (18%), 214 (7%), 196 (20%), 195 (11%), 188 (74%), 174 (10%), 160 (64%), 154 (25%), 146 (24%), 138 (16%), 132 (26%), 130 (36%), 80 (53%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (3H, d, $J = 6.36$ Hz, H-18), 1.57 (1H, m, H_S-15), 1.53 (1H, dda, $J_1 = 10.2$ Hz y $J_2 = 5.3$ Hz, H-20), 1.84 (1H, ddd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz y $J_3 = 3.1$ Hz, H_R-6), 1.87 (1H, m, H_R-15), 2.03 (1H, da, $J = 15.1$ Hz, H_R-6), 2.05 (1H, sa, H-14), 2.10 (1H, ma, H_S-6), 2.52 (1H, dm, $J = 12.4$ Hz, H_R-17), 2.73 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-3'), 2.81 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H_S-17), 2.82 (oculta, H-3), 2.93 (1H, dm, $J = 12.2$ Hz, H_R-5), 3.63 (1H, ddd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 14.3$ Hz y $J_3 = 3.2$ Hz, H_S-5), 3.73 (3H, s, $-COOCH_3$), 4.10 (1H, q, H-19), 4.14 (1H, s, H-21), 7.47 - 7.25 (4H, protones aromaticos).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃) δ 20.3 (q, C-18), 22.8 (t, C-15), 26.5 (d, C-14), 32.8 (t, C-6), 35.5 (t, C-17), 38.2 (d, C-20), 47.8* (t, C-3), 48.1* (t, C-5), 53.5 (q, -COOCH₃), 57.6 (s, C-16), 59.9 (d, C-21), 71.3 (d, C-19), 87.9 (s, C-7), 121.0 (d, C-10), 121.5 (d, C-9), 127.0 (d, C-12), 129.5 (d, C-11), 141.9 (s, C-8), 151.1 (s, C-13), 172.9 (s, -COOCH₃), 188.6 (s, C-2).

*señales intercambiables.

AJMALICINA.

Compuesto cristalizado en forma de prismas incoloros (n-hexano-AcOEt), p.f. 259-262° C.

CCF: Color gris con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 354 (22%) [M⁺], 353 (100%) [M⁺-H], 352 (68%), 339 (2%) [M⁺-CH₃], 338 (6%) [M⁺-H-CH₃], 321 (6%), 225 (11%), 209 (14%), 184 (55%), 169 (22%), 156 (82%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (3H, d, J = 7.6 Hz, H-18), 1.32 (1H, q, H-14β), 2.17 (1H, qa, H-20), 2.25 (1H, t, J = 15.0 Hz, H-21α), 2.44 (1H, ta, J = 10.6 Hz, H-15), 2.68 (1H, m, H-5α), 2.74 (1H, d, J = 15.2 Hz, H-6α), 2.96 (1H, m, H-21β), 3.22 (1H, da, J = 12.2 Hz, H-14α), 3.41 (1H, da, J = 10.6 Hz, H-3), 3.74 (3H, s, -COOCH₃), 4.43 (1H, q, H-19), 7.47 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-12), 7.07 - 7.32 (3H, m, H-9, H-10, H-11), 7.54 (1H, s, H-17), 8.05 (1H, sa, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.9 (q, C-18), 21.7 (t, C-6), 30.4 (d, C-15), 32.9 (t, C-14), 41.0 (d, C-20), 50.9 (q, -COOCH₃), 53.2 (t, C-5), 56.8 (t, C-21), 59.9 (d, C-3), 73.7 (d, C-19), 106.7 (s, C-16), 107.9 (s, C-7), 110.8 (d, C-12), 117.9 (d, C-9), 119.3 (d, C-10), 121.2 (d, C-11), 127.3 (s, C-8), 134.4 (s, C-2), 135.9 (s, C-13), 154.6 (s, C-17), 167.4 (s, -COOCH₃).

AJMALICININA Y 17-EPI-AJMALICININA.

Producto amorfo cuyo espectro de ^1H -RMN indicó una mezcla epimérica de la ajmalicinina y la 17-epi-ajmalicinina en relación molar (9:1).

$[\alpha]_D = -25.7^\circ$ ($c = 5.45$, CHCl_3).

CCF: gris con reactivo de Ehrlich.

IR (KBr) ν max. cm^{-1} : 3448, 3400, 2923, 1718, 1670, 1618, 1458, 1265, 166, 1116.

EM, m/z (int. rel.): 370 (100%) $[\text{M}^+]$, 369 (72%), $[\text{M}^+ - \text{H}]$, 352 (22%) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 338 (43%), 337 (28%), 267 (36%), 223 (26%), 225 (11%), 170 (53%), 169 (39%), 184 (46%), 156 (31%).

AJMALICININA.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, d, $J = 6.88$ Hz, H-18), 1.43 (1H, q, $J = 10.48$ Hz, H-14 β), 2.00 (1H, dt, $J_1 = 13.8$ Hz y $J_2 = 3.1$ Hz, H-14 α), 2.10 (3H, m, H-21 α , H-20 y H-15), 2.20 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, H-16), 2.62 (1H, ddd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz y $J_3 = 4.3$ Hz, H-5 α), 2.72 (1H, dda, $J_1 = 13.8$ Hz y $J_2 = 2.7$ Hz, H-6 α), 2.86 (1H, da, $J = 7.7$ Hz, H-21 β), 2.96 (1H, ma, H-6 β), 3.08 (1H, m, H-5 β), 3.30 (1H, da, $J = 12.8$ Hz, H-3), 3.81 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 4.22 (1H, m, $J_{19-20} = 3.3$ Hz, H-19), 5.11 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-17), 7.10 (2H, m, H-10 y H-11), 7.28 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-12), 7.46 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.80 (1H, sa, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2 (q, C-18), 21.6 (t, C-6), 33.9 (t, C-14), 34.7 (d, C-15), 41.2 (d, C-20), 52.1 (q, $-\text{COOCH}_3$), 53.2 (t, C-5), 56.0 (d, C-16), 56.7 (t, C-21), 59.5 (d, C-3), 71.9 (d, C-19), 90.9 (d, C-17), 108.4 (s, C-7), 110.8 (d, C-12), 118.2 (d, C-9), 119.5 (d, C-10), 121.5 (d, C-11), 127.3 (s, C-8), 133.7 (s, C-2), 136.0 (s, C-13), 172.9 (s, $-\text{COOCH}_3$).

17-EPI-AJMALICININA.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (3H, d, $J = 7.9$ Hz, H-18), 2.48 (1H, dd, $J_1 = 13.9$ Hz y $J_2 = 3.6$ Hz, H-16), 3.40 (1H, da, $J = 11.6$ Hz, H-3), 3.76 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 4.05 (1H, m, $J_{19-20} = 5.1$ Hz, H-19), 5.50 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-17), 7.97 (1H, sa, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.2 (q, C-18), 21.6 (t, C-6), 27.7 (d, C-15), 34.0 (t, C-14), 41.7 (d, C-20), 51.4 (d, C-16), 51.9 (q, $-\text{COOCH}_3$), 53.2 (t, C-5), 56.9 (t, C-21), 59.9 (d, C-3), 70.3 (d, C-19), 91.7 (d, C-17), 108.1 (s, C-7), 110.8 (d, C-12), 118.1 (d, C-9), 119.4 (d, C-10), 121.4 (d, C-11), 127.3 (s, C-8), 134.1 (s, C-2), 136.0 (s, C-13), 171.6 (s, $-\text{COOCH}_3$).

ACETILAJMALICININA.

La mezcla de epímeros (10 mg), Ac_2O (0.5 ml) y piridina (0.5 ml), se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 3 h. Después de eliminar el disolvente a vacío se obtuvo una resina (10.1 mg) (rendimiento 91%) que se purificó mediante CCFP [F.E. alúmina neutra; F.M. AcOEt-MeOH 5%], para obtener un compuesto amorfo cuyo espectro de ^1H -RMN indicó la presencia de un sólo compuesto que se identificó como la **acetilajmalicinina**.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.35 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-18), 1.54 (1H, m, H-14 β), 2.08 (3H, s, $-\text{OAc}$), 2.44 (1H, ta, $J = 9.3$ Hz, H-5 α), 3.33 (1H, da, $J = 11.5$ Hz, H-3), 3.80 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 4.26 (1H, ma, H-19), 6.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-17 α), 7.08-7.49 (4H, m, protones aromáticos), 7.90 (1H, sa, NH).

AJMALICINA A PARTIR DE LA MEZCLA EPIMERICA DE AJMALICININA Y 17-EPI-AJMALICININA.

La mezcla de epímeros (5 mg), piridina (0.5 ml) y un exceso de cloruro del ácido p-toluensulfónico, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Después de eliminar el disolvente en una bomba de alto vacío, el residuo se sometió a CCFP [F.E.

alúmina neutra; F.M. AcOEt-MeOH 8%], para rendir el compuesto de partida (2 mg) y **ajmalicina** (1.5 mg).

CLORURO DE N(1)-METIL-11-HIDROXIMACUSINA A.

Cristalizó en forma de agujas incoloras (CHCl₃-MeOH), p.f. > 300° C.

$[\alpha]_D = -76^\circ$ (c = 0.167, MeOH).

CCF: Anaranjado-marrón con el reactivo de Ehrlich.

IR (KBr) v max. cm⁻¹: 3222, 2942, 1733, 1622, 1472, 1230, 1100.

UV (EtOH) λ max. nm: 226 (logε = 4.5), 276 (logε = 3.77), 296 (logε = 3.77); + MeONa 236 (logε = 4.5), 316 (logε = 3.77).

CD Δε nm: -10.65 (231.3), 0.67 (269.5), -1.82 (292.5).

EM, m/z (int. rel): 397 (3%) [M⁺], 396 (11%) [M⁺ - H], 382 (10%) [M⁺ - CH₃], 367 (10%), 366 (37%) [M⁺-CH₂OH], 352 (78%), 351 (72%) [M⁺ - CH₃ - CH₂OH], 338 (9%) [M⁺-COOCH₃], 337 (23%) [M⁺ - H - COOCH₃], 307 (41%), 279 (23%), 199 (100%), 198 (95%), 186 (55%), 184 (55%), 168 (21%), 167 (18%).

EM de alta resolución, m/z: 396.20476 calculado para un C₂₃H₂₈O₄N₂, [M⁺-1] 396.20491; 279.14828 calculado para un C₁₈H₁₉ON₂, 279.14974; 199.08652 calculado para un C₁₂H₁₁ON₂, 199.08714.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.65 (3H, d, J= 6.9 Hz, H-18), 2.03 (1H, dt, J₁= 13.7 Hz y J₂ = 1.0 Hz, H-14β), 2.43 (1H, dda, J₁ = 13.8 Hz y J₂ = 11.5 Hz, H-14α), 3.17 (3H, s, N⁺-CH₃), 3.26 (2H, sa, H₂-6), 3.33 (1H, sa, H-15), 3.56 (3H, s, N(1)-CH₃), 3.60 (1H, d AB, J = 9.2 Hz, H-17), 3.67 (1H, d AB, J = 9.2 Hz, H'-17), 3.71 (3H, s, -COOCH₃), 4.26 (1H, da AB, J = 16.1 Hz, H-21), 4.37 (1H, da, J = 16.1 Hz, H'-21), 4.93 (1H, d, J = 6.1 Hz, H-5), 5.02 (1H, da, J = 9.7 Hz, H-3), 5.45 (1H, q, H-19), 6.64 (1H, dd, J₁ = 8.0 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-10), 6.75 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-12), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-9).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 12.88 (q, C-18), 20.23 (t, C-6), 29.48 (t, C-14), 29.83 (q, N(1)-CH₃), 31.13 (d, C-15), 50.22 (q, N⁺-

CH₃), 53.42 (q, -COOCH₃), 56.62 (s, C-16), 59.46 (d, C-3), 63.96 (t, C-17), 65.75 (t, C-21), 65.95 (d, C-5), 95.99 (d, C-12), 103.00 (s, C-7), 111.45 (d, C-10), 119.53 (s, C-8), 120.61 (d, C-9), 120.79 (d, C-19), 128.70 (s, C-20), 131.39 (s, C-2), 140.91 (s, C-13), 155.64 (s, C-11), 174.15 (s, -COOCH₃).

ACETILACION DEL CLORURO DE N(1)-METIL-11-HIDROXI MACUSINA A.

Una mezcla de cloruro de N(1)-metil-11-hidroximacusina A (5 mg), piridina (1 ml) y Ac₂O (0.5 ml) se mantuvo en agitación durante 48 h a temperatura de laboratorio. La piridina se eliminó de la mezcla usando una bomba de alto vacío rindiendo **cloruro de N(1)-metil-11,17-diacetilmacusina A** (5.5 mg)(rendimiento 91%) como una resina.

CLORURO DE N(1)-METIL-11,17-DIACETIL MACUSINA A.

CCF: Violeta oscuro con el reactivo de Ehrlich.

EM, m/z (int. rel.): 481 (0.2%) [M⁺], 467 (3%), 466 (11%) [M⁺-CH₃], 465 (6%), 408 (6%) [M⁺-CH₂OAc], 407 (17%), 393 (5%), 362 (9%), 348 (100%), 347 (81%), 333 (11%), 321 (9%), 306 (19%), 305 (56%), 199 (33%), 198 (77%), 186 (17%), 185 (7%), 184 (10%), 155 (6%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.65 (3H, d, J= 7.3 Hz, H-18), 1.93 (3H, s, -OAc), 2.15 (1H, dt, J₁= 14.4 Hz y J₂ = 1.1 Hz, H-14β), 2.24 (3H, s, -OAc), 2.52 (1H, ta, J = 12.0 Hz, H-14α), 3.19 (3H, s, N⁺-CH₃), 3.43 (1H, sa, H-15), 3.55 (2H, ma, H₂-6), 3.64 (3H, s, N(1)-CH₃), 3.69 (3H, s, -COOCH₃), 3.90 (1H, d AB, J = 12.0 Hz, H-17), 4.27 (1H, d AB, J = 12.0 Hz, H'-17), 4.32 (1H, da AB, J = 16.8 Hz, H-21), 4.43 (1H, da, J = 16.8 Hz, H'-21), 5.0 (1H, d, J = 4.4 Hz, H-5), 5.16 (1H, da, J = 10.9 Hz, H-3), 5.5 (1H, q, H-19), 6.83 (1H, dd, J₁ = 8.6 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-10), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-12), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-9).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 12.82 (q, C-18), 20.51 (t, C-6), 20.52 (q, -OAc), 21.04 (q, -OAc), 28.99 (t, C-14), 30.32 (q, N⁺-CH₃), 31.25 (d, C-15), 50.24 (q, N⁺-CH₃), 53.66 (s, C-16), 54.45 (q, COOCH₃), 59.49 (d, C-3), 65.32 (t, C-17), 65.40 (d, C-5), 65.72 (t, C-21), 102.53 (d, C-12), 104.37 (s, C-7), 115.9 (d, C-10), 119.96 (d,

C-9), 121.97 (d, C-19), 123.83 (s, C-8), 127.68 (s, C-20), 133.88 (s, C-2), 139.58 (s, C-13), 148.97 (s, C-11), 170.94 (s, -OAc), 171.77 (s, -OAc), 172.78 (s, -COOCH₃).

11-HIDROXICORONARIDINA.

Compuesto aislado como resina.

UV (EtOH) λ max. nm: 226 (log ϵ = 4.60), 278 (log ϵ = 3.82), 302 (log ϵ = 3.98); + MeONa: 232, 268 y 316.

EM, m/z (int. rel.): 354 (30%) [M⁺], 295 (4%) [M⁺ - COOCH₃], 230 (22%), 211 (18%), 170 (100%), 146 (21%), 136 (45%), 135 (15%), 124 (21%), 122 (29%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz, H-18), 1.11 (1H, m, H_S-15), 1.35 (1H, m, H-20), 1.58 (2H, m, H-19), 1.73 (1H, ta, J = 9.5 Hz, H_R-15), 1.87 (1H, dd, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 2.26 Hz, H_R-17), 2.57 (1H, dd, J₁ = 11.6 Hz y J₂ = 2.5 Hz, H_S-17), 2.79 (1H, d, J = 8.5 Hz, H_S-3), 2.92 (1H, m, J = 8.8 Hz, H_R-3), 2.95 - 3.30 (3H, m, H₂-6 y H_S-5), 3.38 (1H, m, H_R-5), 3.54 (1H, s, H-21), 3.71 (3H, s, -COOCH₃), 6.66 (1H, dd, J₁ = 8.0 Hz y J₂ = 2.1 Hz, H-10), 6.68 (1H, sa, H-12), 7.28 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-9), 7.74 (1H, sa, NH).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃) δ 11.6 (q, C-18), 22.1 (t, C-6), 26.6 (t, C-19), 27.3 (d, C-14), 32.0 (t, C-15), 36.3 (t, C-17), 39.1 (d, C-20), 51.4 (t, C-3), 52.6 (q, -COOCH₃), 53.0 (t, C-5), 55.0 (s, C-16), 57.6 (d, C-21), 96.4 (d, C-12), 109.0 (d, C-10), 110.1 (s, C-7), 119.1 (d, C-9), 123.2 (s, C-8), 135.2 (s, C-13), 136.4 (s, C-2), 152.1 (s, C-11), 176.0 (s, -COOCH₃).

BIS [11-HIDROXICORONARIDIN]-12-ILO.

Compuesto amorfo.

UV (EtOH) λ max. nm: 236 (log ϵ = 4.54), 314 (log ϵ = 4.14); + MeONa: 240 y 294.

EM, m/z (int. rel.): 706 (100%) [M⁺], 647 (7%) [M⁺ - COOCH₃], 353 (14%) [M⁺/2], 208 (6%), 136 (63%), 135 (15%), 124 (19%), 122 (24%), 108 (6%).

EM de alta resolución, m/z: 706.36607 calculado para un C₄₂H₅₀N₄O₆, [M⁺] 706.37304; 353.18496 calculado para un C₂₁H₂₅N₂O₃, [M⁺/2] 353.18652.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (6H, t, J = 7.3 Hz, H-18), 1.13 (2H, m, H_S-15), 1.34 (2H, m, H-20), 1.48 (4H, m, H-19), 1.70 (2H, ma, H_R-15), 1.84 (2H, sa, H_R-17), 2.43 (2H, da, J = 12.6 Hz, H_S-17), 2.90 - 3.40 (10H, m, H₂-3, H₂-5, H₂-6), 3.49 (2H, s, H-21), 3.66 (6H, s, -COOCH₃), 6.86 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-10), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-9), 7.40 (2H, sa, NH).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃) δ 11.6 q (C-18 y C-18'), 22.1 t (C-6 y C-6'), 26.7 t (C-19 y C-19'), 27.2 d (C-14 y C-14'), 31.9 t (C-15 y C-15'), 36.1 t (C-17 y C-17'), 39.0 d (C-20 y C-20'), 51.2 t (C-3 y C-3'), 52.6 q (2 x -COOCH₃), 53.1 t (C-5 y C-5'), 55.0 s (C-16 y C-16'), 58.1 d (C-21 y C-21'), 100.4 s (C-12 y C-12'), 110.1 d (C-10 y C-10'), 110.9 s (C-7 y C-7'), 120.0 d (C-9 y C-9'), 123.4 s (C-8 y C-8'), 133.9 s (C-13 y C-13'), 136.1 s (C-2 y C-2'), 149.8 s (C-11 y C-11'), 175.2 s (2 x -COOCH₃).

METILACION DE LA BIS [11-HIDROXICORONARIDIN]-12-ILO.

Una disolución etérea de diazometano (CH₂N₂) fué adicionada a una disolución de *bis* [11-hidroxicoronaridin]-12-ilo (10.1 mg) en acetona (Me₂CO) (3 ml), hasta persistencia del color amarillo, dejando la mezcla en la oscuridad durante una noche. La eliminación del disolvente dejó un residuo (12.7 mg) que mostró dos manchas de R_f similar en cromatografía en capa fina. Estos compuestos fueron separados mediante CCFP [F.E. gel de sílice; F.M. n-hexano-AcOEt 30%] para obtener **obovatina** (7.4 mg)(rendimiento 72%) y **bis [11-metoxicoronaridin]-12-ilo** (3.1 mg)(rendimiento 29 %) como producto menos polar.

BIS [11-METOXICORONARIDIN]-12-ILO.

Compuesto aislado como resina.

$[\alpha]_D = +23.6^\circ$ ($c = 0.27$, CHCl_3).

EM de alta resolución, m/z: 734.4060 calculado para un $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6$, $[\text{M}^+]$ 734.4043.

EM, m/z (int. rel.): 734 (42%) $[\text{M}^+]$, 367 (58%) $[\text{M}^+/2]$, 208 (19%), 136 (100%), 135 (40%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (6H, dt, $J = 7.1$ Hz, H-18 y H-18'), 1.14 (2H, m, H_S -15 y H_S -15'), 1.25 (2H, m, H-20 y H-20'), 1.60 (4H, m, H-19 y H-19'), 1.79 (2H, m, H_R -15 y H_R -15'), 1.84 (2H, m, H_R -17 y H_R -17'), 2.45 (2H, m, H_S -17 y H_S -17'), 2.90 (4H, m, H-3 y H-3'), 3.07 (2H, m, H_R -6 y H_R -6'), 3.23 (2H, m, H_R -5 y H_R -5), 3.27 (2H, m, H_S -6 y H_S -6'), 3.40 (2H, m, H_S -5 y H_S -5'), 3.52 (2H, m, H-21 y H-21'), 3.65 (6H, s, 2 x $-\text{COOCH}_3$), 3.81 (6H, s, 2 x Ar- OCH_3), 6.91 y 6.96 (1H cada uno, d, $J = 8.3$ Hz, H-10 y H-10'), 7.40 (2H, sa, 2 x NH), 7.42 y 7.51 (1H cada uno, d, $J = 8.3$ Hz, H-9 y H-9').

ACETILACION DE LA BIS [11-HIDROXICORONARIDIN]-12-ILO.

Una mezcla *bis* [11-hidroxicoronaridin]-12-ilo (5.2 mg), Ac_2O (1 ml) y piridina (1 ml) se dejó una noche en agitación a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó con una bomba de alto vacío rindiendo un residuo (6.8 mg) que fue cromatografiado en una pequeña columna de gel de sílice rindiendo *bis* [11-acetoxicoronaridin]-12-ilo (3.0 mg) (rendimiento 51%) como una resina.

BIS [11-ACETOXICORONARIDIN]-12-ILO.

$[\alpha]_D = +31.8^\circ$ ($c = 0.06$, CHCl_3).

EM, m/z (int. rel.): 790 (65%) $[\text{M}^+]$, 395 (11%) $[\text{M}^+/2]$, 208 (10%), 136 (100%), 135 (31%).

EM de alta resolución, m/z: 790.39415 calculado para un $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8$, $[\text{M}^+]$ 790.34416; 395.19753 calculado para un $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$, $[\text{M}^+/2]$ 395.19708.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (6H, t, $J = 7.3$ Hz, H-18 y H-18'), 1.15 (2H, m, H_S -15 y H_S -15'), 1.31 (2H, m, H-20 y H-20'), 1.48 (4H, dq, $J = 7.0$ Hz, H-19 y H-19'), 1.78 (2H, m, H_R -15 y H_R -15'), 1.83 (4H, m, H-14 y H-14', y H_R -17 y H_R -17'), 1.84 (6H, s, 2 x -OAc), 2.48 (2H, d, $J = 13.0$ Hz, H_S -17 y H_S -17'), 2.87 (4H, m, H-3 y H-3'), 3.10 (4H, m, H-6 y H-6'), 3.23 (2H, m, H_R -5 y H_R -5'), 3.38 (2H, m, H_S -5 y H_S -5), 3.53 (2H, d, $J = 1.1$ Hz, H-21 y H-21'), 3.66 (6H, s, 2 x -COOCH₃), 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-10 y H-10'), 7.40 (2H, sa, 2 x NH), 7.50 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-9 y H-9').

RMN ^{13}C (50.32 MHz, CDCl_3) δ 11.62 (q, C-18 y C-18'), 20.52 (q, 2 x -OAc), 22.18 (t, C-6 y C-6'), 26.72 (t, C-19 y C-19'), 27.31 (d, C-14 y C-14'), 31.91 (t, C-15 y C-15'), 36.22 (t, C-17 y C-17'), 38.81 (d, C-20 y C-20'), 51.74 (t, C-3 y C-3'), 52.64 (q, 2 x -COOCH₃), 53.05 (t, C-5 y C-5'), 55.06 (s, C-16 y C-16'), 57.75 (d, C-21 y C-21'), 108.62 (s, C-12 y C-12'), 110.72 (s, C-7 y C-7'), 114.55 (d, C-10 y C-10'), 118.95 (d, C-9 y C-9'), 126.90 (s, C-8 y C-8'), 134.36 (s, C-13 y C-13'), 137.63 (s, C-2 y C-2'), 144.32 (s, C-11 y C-11'), 169.83 (s, 2 x -OAc), 174.77 (s, 2 x -COOCH₃).

OBOVATINA.

Compuesto aislado como resina.

$[\alpha]_\text{D} = +17.8^\circ$ ($c = 0.13$, CHCl_3).

UV (EtOH) λ max. nm: 234 ($\log \epsilon = 4.76$), 304 ($\log \epsilon = 4.38$); + MeONa: 238 ($\log \epsilon = 4.76$), 306 ($\log \epsilon = 4.31$).

IR (CHCl_3) ν max. cm^{-1} : 3540, 3340, 1720.

EM, m/z (int. rel.): 720 (100%) [M^+], 705 (7%) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 691 (2%) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], 661 (7%) [$\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$], 360 (13%), 208 (5%), 136 (56%), 135 (13%), 124 (13%), 122 (20%).

EM de alta resolución, m/z: 720.3886 calculado para un $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_6$ [M^+], 720.3886.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (6H, dt, $J = 7.1$ Hz, H-18 y H-18'), 1.13 (2H, cada uno, m, H_S -15 y H_S -15'), 1.29 (2H, m, H-20 y H-

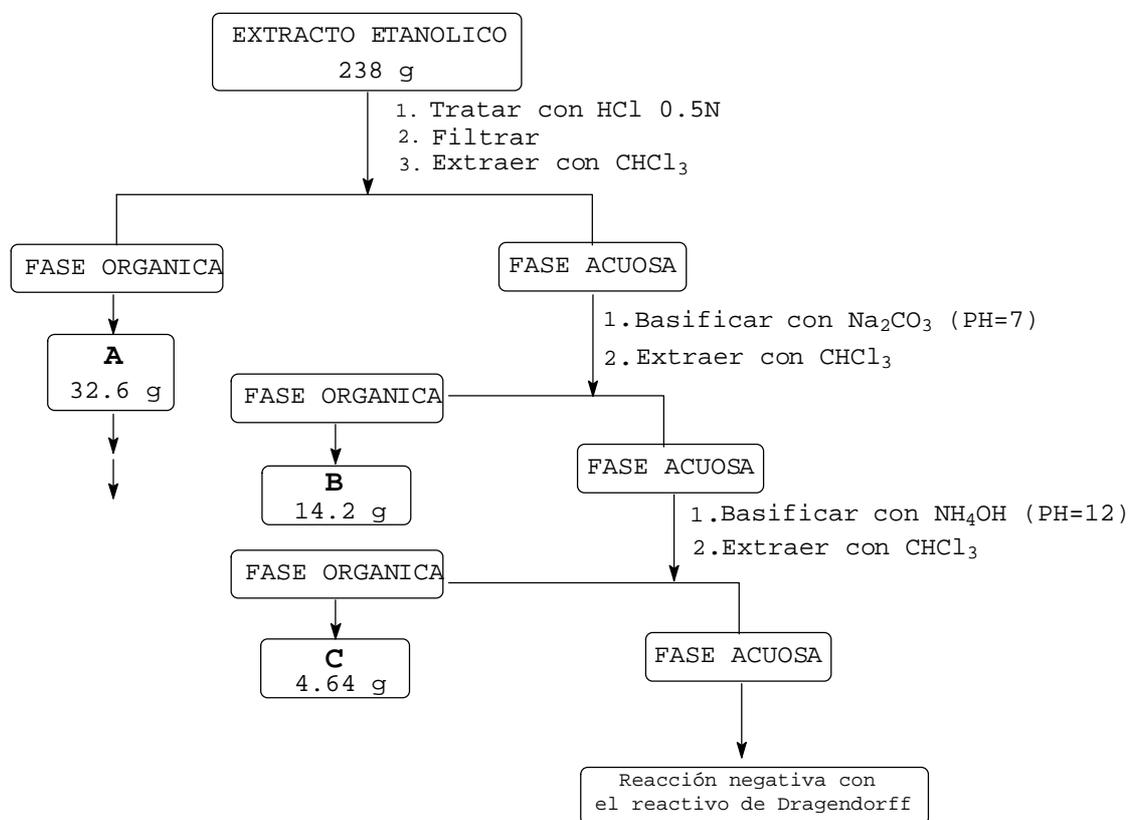
20'), 1.43 y 1.56 (2H cada uno, m, H-19 y H-19'), 1.71 (2H, m, H_R-15 y H_R-15'), 1.87 (2H, m, H-14 y H-14'), 1.87 (2H, m, H_R-17 y H_R-17'), 2.44 (2H, t, H_S-17 y H_S-17'), 2.90 (4H, ta, H-3 y H-3'), 3.07 (2H, m, H_R-6 y H_R-6'), 3.23 (2H, m, H_R-5 y H_R-5), 3.27 (2H, m, H_S-6 y H_S-6'), 3.40 (2H, m, H_S-5 y H_S-5'), 3.54 (2H, m, H-21 y H-21'), 3.64 y 3.67 (3H cada uno, s, 2 x -COOCH₃), 3.79 (3H, s, Ar-OCH₃), 6.91 y 6.98 (1H cada uno, d, J = 8.5 Hz, H-10 y H-10'), 7.35 y 7.37 (1H cada uno, NH), 7.42 y 7.52 (1H cada uno, d, J = 8.5 Hz, H-9 y H-9').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.6 y 11.7 (q, C-18 y C-18'), 22.1 (t, C-6 y C-6'), 26.7 y 26.8 (t, C-19 y C-19'), 27.3 y 27.4 (d, C-14 y C-14'), 31.9 y 32.0 (t, C-15 y C-15'), 36.1 y 36.5 (t, C-17 y C-17'), 39.0 (d, C-20 y C-20'), 52.4 y 52.6 (t, C-3 y C-3'), 52.0 y 52.3 (q, 2 x -COOCH₃), 53.1 (t, C-5 y C-5'), 55.0 y 55.1 (s, C-16 y C-16'), 57.0 (q, Ar-OCH₃), 57.2 y 58.2 (d, C-21 y C-21'), 102.7 y 103.1 (s, C-12 y C-12'), 110.7 (s, C-7 y C-7'), 106.2 y 110.1 (d, C-10 y C-10'), 119.3 y 119.4 (d, C-9 y C-9'), 123.1 y 124.4 (s, C-8 y C-8'), 134.2 y 134.4 (s, C-13 y C-13'), 135.4 y 137.0 (s, C-2 y C-2'), 149.4 y 153.2 (s, C-11 y C-11'), 175.0 y 175.4 (s, 2 x -COOCH₃).

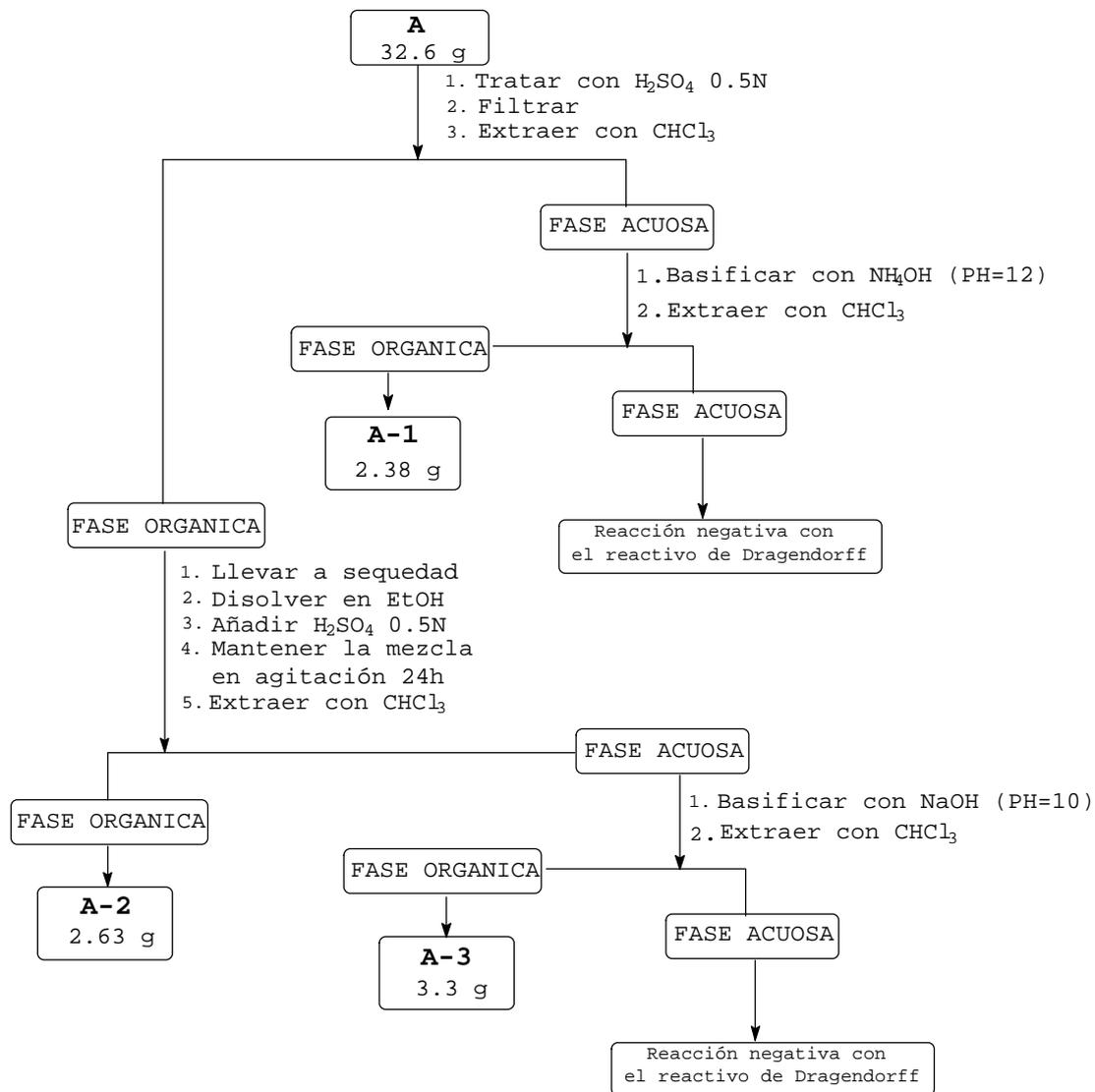
ESTUDIO DEL *DELPHINIUM CARDIOPETALUM*

Plantas recolectadas en Lérica.

Las plantas secas y molidas (2.25 Kg) fueron sometidas a percolación durante cuatro días con EtOH 80%. El disolvente se eliminó a vacío, en rotavapor, dejando un residuo espeso (238 g) que fué tratado durante 24 h con HCl 0.5 N. La fase acuosa ácida se sometió a partición según se indica en el esquema siguiente.



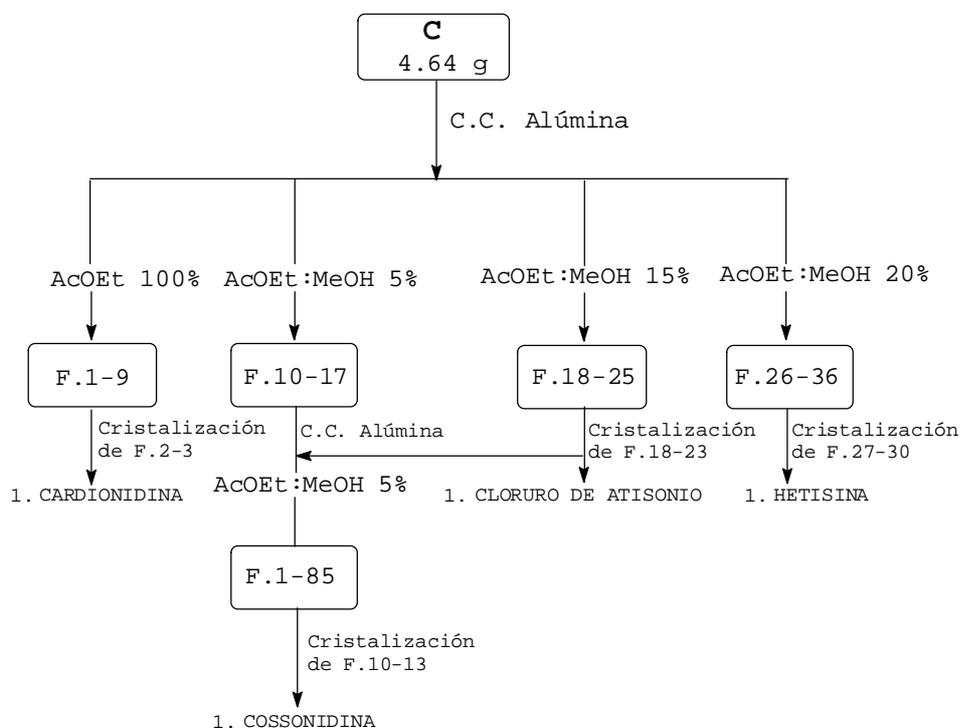
A su vez, el residuo A, procedente de la extracción con CHCl_3 de la fase acuosa ácida se sometió al siguiente tratamiento.



EXTRACTO ORGÁNICO C.

El extracto clorofórmico C (4.64 g) se fraccionó, según se indica en el siguiente esquema, mediante cromatografía en columna (5 x 20 cm), usando alúmina como fase estacionaria y mezclas de AcOEt-MeOH en polaridad creciente como fase móvil. Se tomaron volúmenes de elución aproximados de 200 ml. De la fracción F.2, eluida con AcOEt, cristalizó (AcOEt) un nuevo alcaloide al que denominamos cardioni

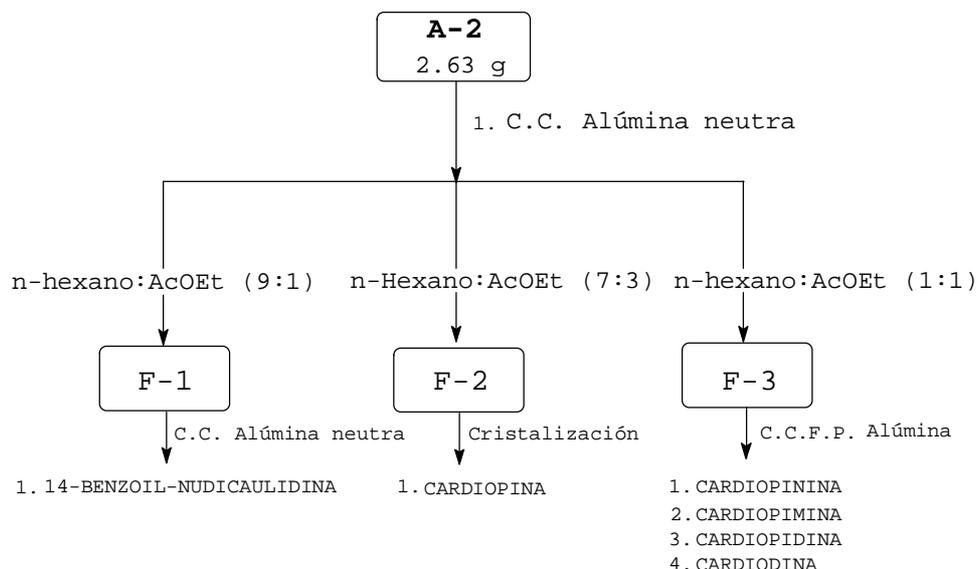
dina (3 mg). De las fracciones F.27-30, cristalizó (AcOEt-MeOH) hetisina (50 mg). De las fracciones F.18-25, cristalizó abundantemente (AcOEt-MeOH), el componente mayoritario, cloruro de atisinio (500 mg). Las aguas madres de cristalización del cloruro de atisinio, se reunieron con las fracciones de composición similar F.10-17, para dar un residuo (1.52 g) que fue sometido a cromatografía en columna (4 x 10 cm) usando alúmina neutra como fase estacionaria. De las fracciones F.10-13, eluidas con AcOEt-MeOH 5%, cristalizó (AcOEt-MeOH) un nuevo alcaloide al que denominamos, cossonidina (45 mg).



EXTRACTO ORGÁNICO A-2.

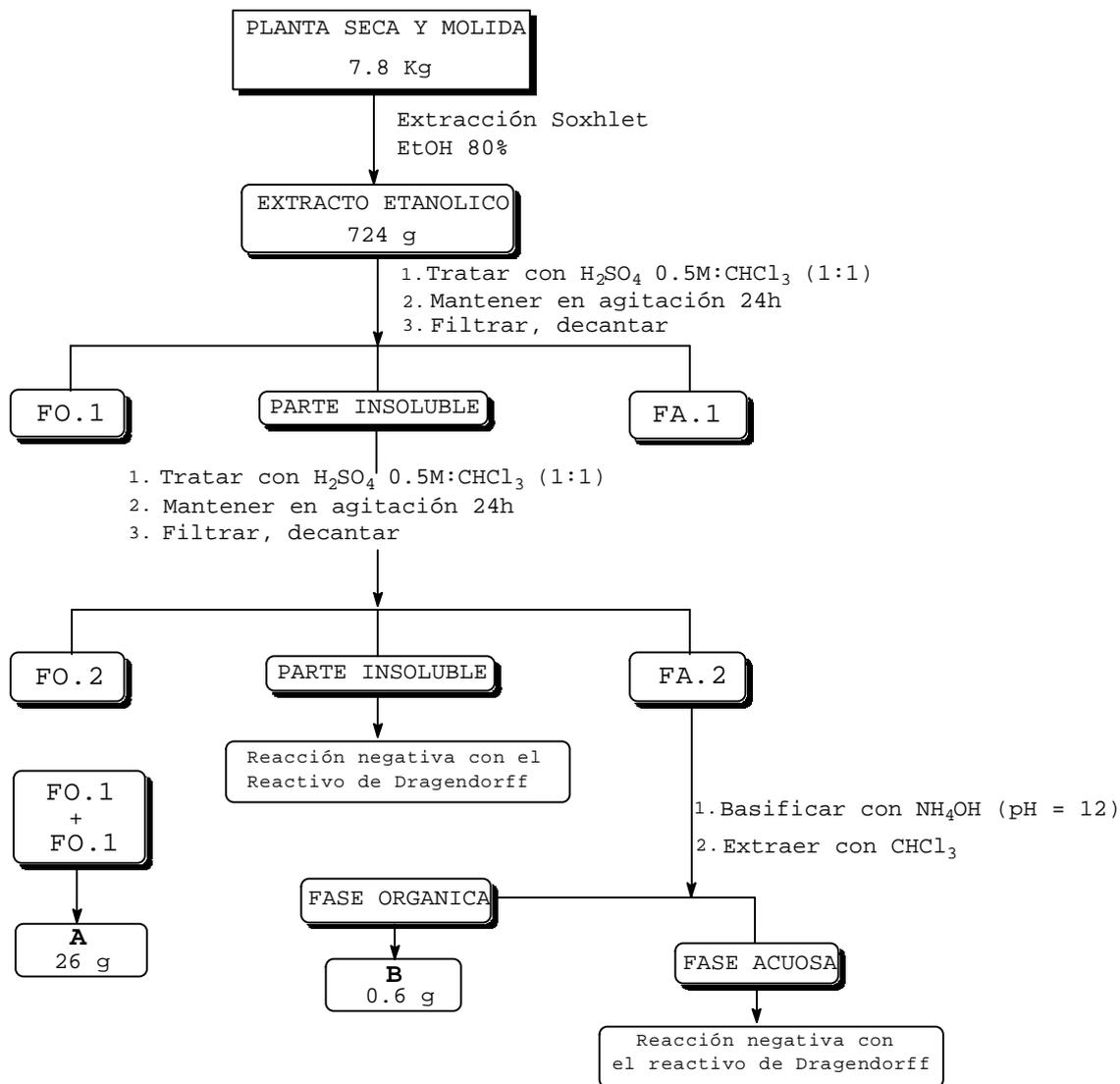
El extracto clorofórmico A-2 (2.63 g), procedente de la extracción exhaustiva de las fases acuosas ácidas, fue fraccionado, según se indica en el siguiente esquema, mediante cromatografía de

adsorción en columna (4 x 8 cm), usando alúmina neutra como fase estacionaria y mezclas de n-hexano-AcOEt en polaridad creciente como fase móvil. De la fracción F-1 se aisló el compuesto mayoritario, el nuevo alcaloide 14-benzoil-nudicaulidina (98.4 mg). Las fracciones eluidas con n-hexano-AcOEt 30%, se reunieron, F-2 (91 mg) y sometieron a cristalización repetitiva para rendir una nueva base, a la que denominamos, cardiopina (35 mg). La mezcla F-3 (150 mg), se resolvió mediante CCFP usando 10 cromatofólios de alúmina neutra y el sistema de elución n-hexano-AcOEt 20% para rendir cuatro nuevas bases a las que denominamos, cardiopinina (27 mg), cardiopimina (17 mg), cardiopidina (10 mg) y cardiodina (7 mg).



Plantas procedentes de León.

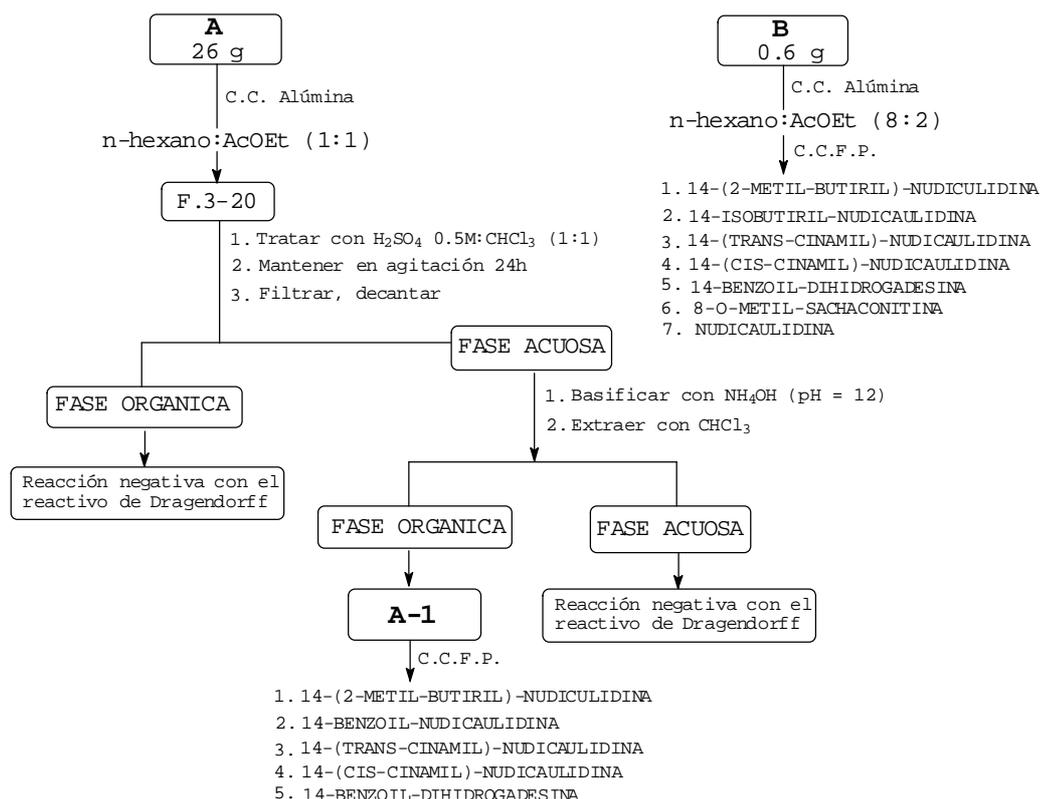
Las plantas secas y molidas (7.8 Kg) se extrajeron en un soxhlet con EtOH 80% y el extracto etanólico (724 g) se sometió al procedimiento que se indica en el esquema siguiente.



La fase acuosa FA.2 se basificó y se extrajo con CHCl₃ para obtener el residuo B (0.6 g), que se sometió a cromatografía en columna (2.5 x 10 cm) usando alúmina como fase estacionaria. El análisis, mediante CCF, de las fracciones eluidas con n-hexano-AcOEt 10%, reveló que se trataba de una mezcla de alcaloides de similar polaridad que se resolvió finalmente mediante CCFP utilizando dos placas de 40 x 20 cm (0.25 mm de espesor) de alúmina neutra y el sistema de elución n-hexano-AcOEt 10% para rendir los nuevos alcaloides 14-isobutiril-nudicaulidina (4 mg), 14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina (6 mg), 14-(*cis* cinamil)-nudicaulidina (3 mg), 14-(*trans* cinamil)-nudicaulidina (5 mg) y 8-O-metil-sachaconitina (2.5

mg) junto con el alcaloide conocido 14-benzoildihidrogadesina (3 mg). La elución de la columna con n-hexano-AcOEt 50% rindió nudicaulidina (70 mg).

Por otro lado, las fases orgánicas FO.1 y FO.2, se reunieron para dar el residuo A (26 g) que se sometió a cromatografía en columna (4.5 x 15 cm)[F.E alúmina neutra; F.M. n-hexano-AcOEt 50%]. Las fracciones con contenido alcaloidal (25 mg) se reunieron y se sometieron a un tratamiento similar al de la parte insoluble del extrato etanólico, según se indica en el siguiente esquema, para rendir los alcaloides 14-benzoil-nudicaulidina (1.8 mg), 14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina (2.5 mg), 14-(*cis*-cinamil)-nudicaulidina (1.7 mg), 14-(*trans*-cinamil)-nudicaulidina (5.1 mg) y 14-benzoildihi-drogadesina (1 mg).



CARDIONIDINA.

Cristalizó en forma de prismas incoloros (AcOEt), p.f. 310-315°C (descompone).

$[\alpha]_D = -50^\circ$ (c = 0.03, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 1760, 1720, 1170 y 1087.

EM de alta resolución, m/z: 371.1737 calculado para un C₂₁H₂₅NO₅, [M⁺] 371.1742.

EM, m/z (int. rel.): 371 (100%) [M⁺], 354 (42%) [M⁺-OH], 343 (12%) [M⁺-CO], 327 (24%) [M⁺-CO₂], 326 (16%) [M⁺-CO₂H], 315 (28%), 314 (19%), 313 (16%), 310 (4%) [M⁺-OH-CO₂], 299 (57%) [M⁺-CO-CO₂], 282 (16%), 242 (56%), 241 (45%), 236 (43%), 190 (51%), 119 (79%), 91 (67%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.25 ppm (3H, s, H-18), 2.03 (3H, s, N-CH₃), 2.07 y 3.07 (1H cada una, d, J = 14.0 Hz, H-1β y H-1α), 2.10 y 2.70 (1H cada una, d, J = 11.4 Hz, H-19α y H-19β), 2.37 (1H, dd, J₁ = 7.0 Hz y J₂ = 2,4 Hz, H-9), 2.70 y 2.85 (1H cada una, dt, J₁ = 17.0 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-15β y H-15α), 3.0 (1H, dd, J₁ = 9.8 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-14), 3.29 (1H, s, H-20), 4.25 (1H, dd, J₁ = 9.8 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-13β), 4.76 y 4.89 (1H cada una, sa, H-17e y H-17z).

RMN ¹³C (100 Hz, CDCl₃:CD₃OD, 1:3) δ 22.7 (q, C-18), 29.3, 29.6, 33.4, 36.5, 40.9, 41.8 (q, N-Me), 45.6, 45.8, 56.3, 57.6, 62.3, 64.2, 67.9, 69.2 (d, C-13), 107.3 (t, C-17), 146.1 (s, C-16), 167.6 (C-6), 170.9 (C-7), 210.1 (C-2).

COSSONIDINA.

Cristalizado en forma de prismas incoloros (AcOEt) p.f. 243-245°C (descompone),

$[\alpha]_D = +34.7^\circ$ (c = 0.17, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3650, 2950, 2900, 1650, 1450, 1380, 1150, 1080, 1050, 1010, 990.

EM de alta resolución, m/z: 313.2046 calculado para un $C_{20}H_{27}NO_2$, $[M^+]$ 313.2042.

EM, m/z (int. rel.): 313(100%) $[M^+]$, 297 (12%), 296 (45%) $[M^+ - OH]$, 286 (12%), 285 (55%), 284 (27%), 270 (15%), 242 (8%), 202 (4%), 162 (26%), 146 (53%), 91 (27%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (3H, s, H-18), 1.07 (1H, dt, $J_1 = 13.2$ Hz y $J_2 = 2.7$ Hz, H-13 α), 1.25 (1H, m, H-3 α), 1.68 (1H, dd, $J_1 = 13.2$ Hz y $J_2 = 3.1$ Hz, H-7 α), 1.74 (1H, m, H-3 β), 1.76 (1H, m, H-11 β), 1.77 (1H, m, H-2 β), 1.79 (1H, m, H-2 α), 1.80 (1H, m, H-13 β), 1.89 (1H, s, H-5), 1.90 (1H, m, H-14), 1.92 (1H, dd, $J_1 = 14.2$ Hz y $J_2 = 4.2$ Hz, H-11 α), 2.01 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-9), 2.02 (1H, dd, $J_1 = 13.2$ Hz y $J_2 = 2.4$ Hz, H-7 α), 2.21 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 8.0$ Hz, H-12), 2.39 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-19 α), 2.49 (1H, s, H-20), 2.56 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-19 β), 3.40 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 8$ Hz, H-6), 4.00 (1H, s, H-15 α), 4.19 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6$ Hz, H-1 α), 4.94 (1H, s, H-17e), 4.97 (1H, s, H-17z).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 26.8 (t, C-11), 27.2 (t, C-2), 27.9 (t, C-3), 28.5 (q, C-18), 32.6 (t, C-7), 33.1 (t, C-13), 33.7 (d, C-12), 37.2 (s, C-4), 41.4 (d, C-9), 43.6 (d, C-14), 45.8 (s, C-8), 55.2 (s, C-10), 56.6 (d, C-5), 63.0 (t, C-19), 65.8 (d, C-6), 66.3 (d, C-1), 71.6 (d, C-15), 75.8 (d, C-20), 108.9 (t, C-17), 156.4 (s, C-16).

1,15 DIACETILCOSSONIDINA A PARTIR DE COSSONIDINA.

Una mezcla de cossonidina (10 mg), piridina (0.15 ml) y anhídrido acético (0.2 ml) se mantuvo a temperatura ambiente 24 h con agitación. El disolvente se eliminó adicionando tolueno a la mezcla y evaporando a vacío. El residuo fue cromatografiado sobre alúmina neutra usando n-hexano-AcOEt (1:1) para rendir **1,15 diacetil-cossonidina** (9 mg)(rendimiento 71%) como una resina.

1,15 DIACETILCOSSONIDINA.

$[\alpha]_D = +5.2^\circ$ ($c = 0.27$, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3010, 2950, 2880, 1720, 1650, 1360, 1240, 1000, 950 y 880.

EM de alta resolución, m/z: 397.2257 calculado para un C₂₄H₃₁NO₄, [M⁺] 397.2253.

EM, m/z (int. rel.): 397(5%)[M⁺], 354 (3%) [M⁺-Ac], 339 (30%), 338 (100 %) [M⁺-OAc], 294 (2%), 278 (4%), 115 (5%), 105 (5%), 91 (8%), 71 (8%), 55 (10%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (3H, s, H-18), 1.10 (1H, dt, J₁ = 13.5 Hz y J₂ = 2.8 Hz, H-13α), 1.29 (1H, da, J = 13.2 Hz, H-3α), 1.53 (1H, dd, J₁ = 13.8 Hz y J₂ = 9.2 Hz, H-11β), 1.86 (1H, s, H-5), 2.09 y 2.11 (3H cada uno, s, 2 x -OAc), 2.17 (1H, t, J = 3.2 Hz, H-12), 2.38 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-19α), 2.56 (1H, s, H-20), 2.57 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-19β), 3.37 (1H, sa, W_{1/2} = 7 Hz, H-6), 4.92 (1H, d, J = 1.4, H-17e), 4.95(1H, t, J = 1.3 Hz, H-17z), 5.23 (1H, sa, W_{1/2} = 6.4 Hz, H-1α), 5.43 (1H, s, H-15α).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 21.1 (q, -OAc), 21.1 (q, -OAc), 23.9 (t, C-2), 26.3 (t, C-11), 28.2 (t, C-3), 28.3 (q, C-18), 32.3 (t, C-7), 33.1 (t, C-13), 33.4 (d, C-12), 37.4 (s, C-4), 42.6 (d, C-9), 43.3 (d, C-14), 44.1 (s, C-8), 53.3 (s, C-10), 57.3 (d, C-5), 62.5 (t, C-19), 65.4 (d, C-6), 69.7 (d, C-1), 72.4 (d, C-15), 75.5 (d, C-20), 110.9 (t, C-17), 150.9 (s, C-16), 170.6 (s, -OAc), 171.1 (s, -OAc).

OXIDACION DE LA COSSONIDINA.

Una mezcla de cossonodina (25 mg), piridina (0.2 ml) y reactivo de Cornforth (0.3 ml) se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante un período de 3 días. El exceso de reactivo fue destruido con EtOH y después de eliminar el disolvente, el residuo se cromatografió en una pequeña columna de alúmina, eluyendo con AcOEt para rendir **15-dehidrocossodina** (6 mg)(rendimiento 24.5 %) y

1,15 didehidrocossonidina (12.5 mg)(rendimiento 51.6 %), como producto menos polar.

15-DEHIDROCOSSONIDINA.

Compuesto amorfo.

$[\alpha]_D = + 26.0^\circ$ (c = 0.058, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3650, 2950, 2900, 1705, 1630, 1400, 1325, 1285, 1050, 985, 950, 925, 895.

EM de alta resolución, m/z: 311.1881 calculado para un C₂₀H₂₅NO₂, [M⁺] 311.1884.

EM, m/z (int. rel.): 311 (3%)[M⁺], 294 (4%), 243 (4%), 183 (5%), 165 (5%), 163 (7%), 105 (10%), 101 (15%), 88 (22%), 85 (57%), 84 (25%), 83 (100%), 73 (22%), 59 (16%), 55 (13%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (3H, s, H-18), 1.89 (1H, s, H-5), 2.14 (1H, dd, J₁ = 14.2 Hz y J₂ = 4.0 Hz, H-11α), 2.19 (1H, dt, J₁ = 11.9 Hz y J₂ = 1.6 Hz, H-14), 2.40 (1H, d, J = 12.5 Hz, H-19α), 2.54 (1H, d, J = 12.5 Hz, H-19β), 2.61 (1H, s, H-20), 2.64 (1H, m, H-12), 3.39 (1H, sa, W_{1/2}= 7 Hz, H-6), 4.29 (1H, sa, W_{1/2}= 6.4 Hz, H-1α), 5.08 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-17e), 5.89 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-17z).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (t, C-2), 27.6 (t, C-11), 27.8 (t, C-3), 28.3 (t, C-7), 28.4 (q, C-18), 32.4 (t, C-13), 33.7 (d, C-12), 37.5 (s, C-4), 45.6 (d, C-14), 47.6 (d, C-9), 52.7 (s, C-8), 55.7 (s, C-10), 56.6 (d, C-5), 62.6 (t, C-19), 65.2 (d, C-6), 66.1 (d, C-1), 76.0 (d, C-20), 115.5 (t, C-17), 147.6 (s, C-16), 201.8 (s, C-15).

1,15 DIDEHIDROCOSSONIDINA.

Compuesto amorfo.

$[\alpha]_D = -13.0^\circ$ (c = 0.1, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3010, 2950, 2900, 1730, 1700, 1630, 1460, 1440, 1385, 1375, 1325, 1270, 1250, 1210, 1150, 1050, 1000 y 840.

EM de alta resolución, m/z: 309.1733 calculado para un $C_{20}H_{23}NO_2$,
[M⁺] 309.1728.

EM, m/z (int. rel.): 311 (11%) [M⁺+2], 310 (26%) [M⁺+1], 309 (100%) [M⁺], 308 (13%), 284 (7%), 281 (10%), 280 (10%), 253 (18%), 121 (14%), 91 (11%), 79 (10%), 77 (12%), 55 (7%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (3H, s, H-18), 1.34 (1H, dt, J₁ = 13.6 Hz y J₂ = 2.8 Hz, H-13α), 2.12 (1H, s, H-5), 2.47 (1H, dd, J₁ = 14.2 Hz y J₂ = 5.2 Hz, H-11α), 2.54 (1H, sa, W_{1/2} = 10 Hz, H-12), 2.70 (1H, d, J = 12.7 Hz, H-19α), 2.77 (1H, d, J = 12.7 Hz, H-19β), 3.36 (1H, s, H-20), 3.48 (1H, sa, W_{1/2} = 7 Hz, H-6), 5.08 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-17e), 5.89 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-17z).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 27.3 (q, C-18), 28.0 (t, C-7), 28.6 (t, C-3), 30.4 (t, C-11), 32.9 (t, C-13), 33.8 (d, C-12) 38.1 (t, C-2), 38.4 (s, C-4), 45.5 (d, C-9), 45.9 (d, C-14), 51.7 (s, C-8), 64.4 (t, C-19), 66.1 (s, C-10), 66.6 (d, C-6), 68.5 (d, C-5), 79.6 (d, C-20), 115.6 (t, C-17), 147.3 (s, C-16), 201.3 (s, C-15), 214.9 (s, C-1).

CARDIOPINA.

Cristalizó en forma de agujas incoloras (n-hexano-AcOEt), p.f. 194-197° C.

[α]_D = -26.3° (c = 0.06, EtOH).

EM de alta resolución, m/z: 633.2848 calculado para un $C_{36}H_{43}NO_9$,
[M⁺] 633.2842.

IR (KBr) v max. cm⁻¹: 3367, 3026, 2931, 1733, 1693, 1601, 1451, 1361, 1292, 1245, 1141, 1107, 1034, 979, 712.

EM, m/z (int. rel.): 633 (1%) [M⁺], 574 (100%) [M⁺-OAc], 560 (4%), 532 (2%) [M⁺ - 101], 490 (14%), 472 (8%), 452 (3%), 430 (2%), 410 (2%), 308 (5%), 105 (28%), 77 (5%), 57 (7%), 43 (3%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.57 (3H, t, J = 7.5 Hz, H-4'), 0.85 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-5'), 1.08 (2H, m, H-3'), 1.10 (1H, m, H-2'), 1.14 (3H, s, H-18), 1.66 (1H, dd, J₁ = 13.6 Hz y J₂ = 2.6 Hz, H-7β),

1.88 (1H, dd, $J_1 = 13.6$ y $J_2 = 3.6$ Hz, H-7 α), 2.00 (3H, s, OAc-11), 2.06 (3H, s, OAc-1), 2.15 (1H, s, H-5), 2.18 (1H, dt, $J_1 = 17.8$ Hz y $J_2 = 2.1$ Hz, H-15 α), 2.33 (1H, dd, $J_1 = 9.6$ Hz y $J_2 = 2.1$ Hz, H-9), 2.37 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-19 β), 2.38 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-12), 2.39 (1H, dt, $J_1 = 17.8$ Hz y $J_2 = 2.1$ Hz, H-15 β), 2.53 (1H, dd, $J_1 = 9.9$ Hz y $J_2 = 1.9$ Hz, H-14), 3.10 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-19 α), 3.30 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.0$ Hz, H-6), 3.67 (1H, s, H-20), 3.87 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-3 β), 4.87 (1H, sa, H-17e), 4.97 (1H, sa, H-17z), 5.42 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-11 β), 5.51 (1H, dt, $J_1 = 9.7$ Hz y $J_2 = 2.6$ Hz, H-13 β), 5.60 (1H, dd, $J_1 = 5.2$ Hz y $J_2 = 2.9$ Hz, H-2 β), 6.09 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-1 α), 7.47 - 8.14 (5H, protones aromáticos).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 10.8 (q, C-4'), 15.7 (q, C-5'), 21.2 (q, OAc-1), 21.5 (q, OAc-11), 25.0 (t, C-3'), 25.7 (q, C-18), 33.9 (t, C-15), 35.9 (t, C-7), 39.6 (d, C-2'), 42.7 (s, C-4), 44.2 (s, C-8), 46.6 (d, C-12), 50.4 (d, C-14), 51.7 (d, C-9), 53.9 (s, C-10), 59.5 (d, C-5), 59.5 (t, C-19), 63.9 (d, C-6), 66.2 (d, C-20), 68.9 (d, C-2), 70.8 (d, C-3), 73.2 (d, C-1), 73.8 (d, C-13), 75.4 (d, C-11), 110.3 (t, C-17), 142.7 (s, C-16), 171.0 (s, OAc-1), 171.5 (s, OAc-11), 177.1 (s, C-1') y 128.7 d, 129.8 d, 130.1 s, 133.4 d, 165.9 s (OBz-13).

ACETILCARDIOPINA A PARTIR DE CARDIOPINA.

Una mezcla de cardiopina (5 mg), piridina (0.15 ml) y anhídrido acético (0.2 ml) se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó adicionando tolueno a la mezcla de reacción y evaporando a vacío. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina eluida con n-hexano-AcOEt (7:3) rindiendo **acetilcardiopina** (4 mg)(rendimiento 75%) como una resina.

ACETILCARDIOPINA.

EM, m/z (int. rel.): 675 (1%) [M^+], 632 (2%) [M^+ -Ac], 616 (100%) [M^+ -OAc], 574 (4%) [M^+ -101], 555 (6%), 532 (17%), 472 (8%), 452 (8%),

436 (4%), 392 (5%), 350 (6%), 308 (6%), 105 (32%), 85 (3%), 77 (6%), 57 (10%), 43 (5%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.57 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-4'), 0.88 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-5'), 1.04 (3H, s, H-18), 1.73 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H-7 β), 1.89 (3H, s, -OAc), 1.96 (3H, s, -OAc), 2.04 (3H, s, OAc-11), 2.22 (1H, da, $J = 18.0$ Hz, H-15 α), 2.31 (1H, s, H-5), 2.37 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-12), 2.37 (1H, m, H-15 β), 2.53 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-19 β), 2.63 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-14), 3.29 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-19 α), 3.46 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.2$ Hz, H-6), 3.85 (1H, s, H-20), 4.86 (1H, sa, H-17e), 4.99 (1H, sa, H-17z), 5.11 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-3 β), 5.43 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-11 β), 5.52 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-13 β), 5.69 (1H, dd, $J_1 = 4.3$ Hz y $J_2 = 3.2$ Hz, H-2 β), 6.09 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-1 α), 7.57 - 8.11 (5H, protones aromáticos).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 10.7 (q, C-4'), 15.7 (q, C-5'), 20.5 (q, OAc-3), 21.2 (q, OAc-1), 21.5 (q, OAc-11), 25.0 (t, C-3'), 25.1 (q, C-18), 33.6 (t, C-15), 35.2 (t, C-7), 39.5 (d, C-2'), 41.3 (s, C-4), 44.1 (s, C-8), 46.4 (d, C-12), 49.5 (d, C-14), 51.5 (d, C-9), 54.1 (s, C-10), 58.8 (t, C-19), 58.9 (d, C-5), 63.5 (d, C-6), 65.7 (d, C-20), 67.7 (d, C-2), 70.8 (d, C-3), 72.3 (d, C-1), 73.3 (d, C-13), 75.0 (d, C-11), 110.6 (t, C-17), 141.5 (s, C-16), 170.0 (s, OAc-1), 170.0 (s, OAc-3), 171.0 (s, OAc-11), 174.4 (s, C-1') y 128.8 d, 129.6 d, 129.8 s, 133.5 d, 165.9 s (OBz-13).

OXIDACIÓN DE LA CARDIOPINA.

Una mezcla de cardiopina (10 mg), piridina (0.3 ml) y reactivo de Cornforth (0.4 ml) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 6 días. El exceso de reactivo se destruyó con EtOH y después de eliminar el disolvente a vacío el residuo se cromatografió a través de una pequeña columna de alúmina, eluyendo con n-hexano-

AcOEt (1:1). La fracción alcaloidal se sometió a CCFP en un cromatofólio de alúmina eluyendo con n-hexano-AcOEt (3:1), para rendir el compuesto de partida (4 mg), y un cetocompuesto amorfo (3 mg)(rendimiento 55%).

CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPINA.

EM, m/z (int. rel.): 571 (27%) [M^+], 487 (19%), 486 (42%), 459 (6%), 426 (3%), 364 (12%), 322 (11%), 306 (7%), 294 (8%), 278 (4%), 157 (7%), 144 (6%), 128 (7%), 126 (5%), 122 (9%), 105 (100%), 77 (22%), 57 (12%), 44 (10%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-4'), 1.23 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-5'), 1.21 (3H, s, H-18), 1.87 (3H, s, -OAc), 2.15 (1H, da, $J = 18.0$ Hz, H-15 α), 2.37 (1H, da, $J = 9.0$ Hz, H-9), 2.43 (1H, da, $J = 10.0$ Hz, H-14), 2.75 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-19 β), 2.80 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-12), 3.01 (1H, s, H-5), 3.27 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-19 α), 3.45 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.3$ Hz, H-6), 3.61 (1H, s, H-20), 4.90 (1H, sa, H-17e), 5.09 (1H, sa, H-17z), 5.35 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-11 β), 5.35 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-13 β), 7.75 (1H, s, H-1 α), 7.56 - 8.02 (5H, protones aromáticos).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11.6 (q, C-4'), 16.5 (q, C-5'), 20.8 (q, OAc-1), 21.0 (q, C-18), 26.6 (t, C-3'), 33.6 (t, C-15), 35.2 (t, C-7), 37.5 (s, C-4), 40.7 (d, C-2'), 44.6 (d, C-12), 45.9 (s, C-8), 49.2 (s, C-10), 49.5 (d, C-9), 51.3 (d, C-14), 65.0 (t, C-19), 66.5 (d, C-6), 67.6 (d, C-5), 73.4 (d, C-13), 75.0 (d, C-11), 75.0 (d, C-20), 111.2 (t, C-17), 128.5 (d, C-2), 138.4 (d, C-1), 142.0 (s, C-16), 170.0 (s, OAc-1), 176.0 (s, C-1'), 193.4 (d, C-3) y 128.6 d, 129.6 d, 129.7 s, 133.1 d, 165.9 s (OBz-13).

HIDRÓLISIS DE LA CARDIOPINA.

A una disolución de cardiopina (10 mg) en MeOH (2 ml) se le adicionó KOH/MeOH 5% (0.4 ml), dejando la mezcla con agitación a temperatura ambiente. Transcurridas 24 h, se adicionó a la mezcla

hielo acuoso y se extrajo con AcOEt. El residuo alcaloidal se cromatografió mediante CCFP en un cromatofólio de alúmina eluyendo con AcOEt-MeOH (19:1) para obtener un aminoalcohol amorfo (7 mg)(rendimiento 80.7 %).

AMINOALCOHOL DE LA CARDIOPINA.

IR (CDCl₃) v max. cm⁻¹: 3400, 2900, 1725, 1655, 1455, 1375, 1320, 1275, 1250, 1115, 1075, 1035, 905, 715.

EM, m/z (int. rel.): 549 (2%) [M⁺], 532 (11%), 490 (100%) [M⁺-OAc], 472 (7%), 430 (5%), 368 (8%), 326 (12%), 308 (18%), 144 (8%), 105 (89%), 77 (9%), 43 (13%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (3H, s, H-18), 1.65 (1H, dd, J₁ = 13.6 Hz y J₂ = 2.3 Hz, H-7β), 1.85 (1H, dd, J₁ = 13.6 y J₂ = 3.2 Hz, H-7α), 2.00 (3H, s, -OAc), 2.05 (3H, s, -OAc), 2.08 (1H, s, H-5), 2.17 (1H, dt, J₁ = 17.9 Hz y J₂ = 2.1 Hz, H-15α), 2.27 (1H, dd, J₁ = 9.5 Hz y J₂ = 2.1 Hz, H-9), 2.31 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-19β), 2.53 (1H, d, J = 2.7 Hz, H-12), 2.37 (1H, dt, J₁ = 17.9 Hz y J₂ = 2.6 Hz, H-15β), 2.49 (1H, dd, J₁ = 9.6 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-14), 3.09 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-19α), 3.26 (1H, sa, W_½ = 5.0 Hz, H-6), 3.67 (1H, s, H-20), 3.52 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-3β), 4.85 (1H, s, H-17e), 5.02 (1H, s, H-17z), 5.42 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-11β), 5.36 (1H, dt, J₁ = 9.6 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-13β), 4.15 (1H, sa, W_½ = 7.5 Hz, H-2β), 6.03 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-1α), 7.53 - 8.22 (5H, protones aromáticos).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 21.3 (q, OAc-11), 21.5 (q, OAc-1), 25.9 (q, C-18), 33.9 (t, C-15), 35.9 (t, C-7), 43.3 (s, C-4), 43.8 (s, C-8), 46.0 (d, C-12), 50.2 (d, C-14), 51.5 (d, C-9), 53.7 (s, C-10), 59.2 (d, C-5), 59.5 (t, C-19), 63.8 (d, C-6), 66.3 (d, C-20), 68.4 (d, C-2), 70.4 (d, C-3), 73.9 (d, C-1), 74.5 (d, C-13), 75.3 (d, C-11), 110.4 (t, C-17), 142.8 (s, C-16), 170.1 (s, OAc-11), 170.6 (s, OAc-1), y 128.6 d, 129.9 d, 130.2 s, 133.4 d, 165.5 s (OBz-13).

CARDIOPININA.

Cristalizó en forma de agujas incoloras (n-hexano-AcOEt), p.f. 218-220° C.

$[\alpha]_D = -26.6^\circ$ (c = 0.08, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3411, 3025, 2980, 1734, 1719, 1657, 1450, 1370, 1272, 1237, 1149, 1109, 1069, 1034, 980, 901, 713.

EM de alta resolución, m/z: 619.2776 calculado para un C₃₅H₄₅NO₉, [M⁺] 619.2780.

EM, m/z (int. rel.): 619 (2%) [M⁺], 560 (100%) [M⁺-OAc], 532 (5%) [M⁺-87], 490 (17%), 472 (5%), 438 (6%), 396 (6%), 368 (4%), 326 (6%), 308 (16%), 296 (4%), 280 (10%), 250 (3%), 208 (3%), 196 (3%), 121 (3%), 105 (71%), 77 (15%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.59 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-3'), 0.90 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-4'), 1.14 (3H, s, H-18), 1.25 (1H, sept, J = 6.6 Hz, H-2'), 1.69 (1H, dd, J₁ = 13.4 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-7β), 1.90 (1H, dd, J₁ = 13.4 Hz y J₂ = 3.2 Hz, H-7α), 1.99 (3H, s, OAc-11), 2.05 (3H, s, OAc-1), 2.16 (1H, s, H-5), 2.19 (1H, da, J = 17.5 Hz, H-15α), 2.30 (1H, dd, J₁ = 9.6 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-9), 2.35 (1H, d, J = 12.8 Hz, H-19β), 2.39 (1H, da, J = 17.5 Hz, H-15β), 2.40 (1H, d, J = 2.6 Hz, H-12), 2.54 (1H, dd, J₁ = 9.9 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-14), 3.10 (1H, d, J = 12.8 Hz, H-19α), 3.32 (1H, sa, W_{1/2} = 6.4 Hz, H-6), 3.67 (1H, s, H-20), 3.85 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-3β), 4.84 (1H, sa, H-17e), 4.97 (1H, sa, H-17z), 5.43 (1H, d, J = 10.4 Hz, H-11β), 5.48 (1H, dt, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-13β), 5.59 (1H, dd, J₁ = 5.1 Hz y J₂ = 2.8 Hz, H-2β), 6.08 (1H, d, J = 2.9 Hz, H-1α), 7.47 - 8.15 (5H, protones aromáticos).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 17.9 (q, C-3'), 19.3 (q, C-4'), 21.2 (q, OAc-1), 21.4 (q, OAc-11), 25.7 (q, C-18), 33.1 (d, C-2'), 33.7 (t, C-15), 35.7 (t, C-7), 42.7 (s, C-4), 44.1 (s, C-8), 46.2 (d, C-12), 50.4 (d, C-14), 51.7 (d, C-9), 53.9 (s, C-10), 59.3 (d, C-5), 59.3 (t, C-19), 63.8 (d, C-6), 66.1 (d, C-20), 68.9 (d, C-2), 70.6 (d, C-3), 73.1 (d, C-1), 73.7 (d, C-13), 75.3 (d, C-11), 110.3 (t,

C-17), 142.8 (s, C-16), 170.2 (s, OAc-1), 171.0 (s, OAc-11), 177.4 (s, C-1') y 128.7 d, 129.8 d, 130.0 s, 133.4 d, 165.8 s (Obz-13).

ACETILCARDIOPININA A PARTIR DE LA CARDIOPININA.

Una mezcla de cardiopinina (5 mg), piridina (0.1 ml) y anhídrido acético (0.1 ml) se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente durante 24 h. Después de eliminar el disolvente a vacío se obtuvo **acetilcardiopinina** (5 mg)(rendimiento 94%) como una resina.

ACETILCARDIOPININA.

EM, m/z (int. rel.): 661 (1%) [M⁺], 618 (2%), 603 (38%), 602 (100%) [M⁺-OAc], 543 (2%), 533 (4%), 532 (11%), 514 (1%), 480 (2%), 472 (7%), 438 (8%), 378 (4%), 350 (7%), 308 (3%), 290 (2%), 105 (31%), 77 (39%), 43 (5%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.58 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-3'), 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-4'), 1.06 (3H, s, H-18), 1.50 (1H, sept, J = 6.7 Hz, H-2'), 1.74 (1H, dd, J₁ = 14.0 Hz y J₂ = 2.3 Hz, H-7β), 1.90 (3H, s, -OAc), 1.95 (3H, s, -OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.25 (1H, da, J = 17.9 Hz, H-15α), 2.30 (1H, s, H-5), 2.42 (1H, m, H-9), 2.40 (1H, da, J = 17.0 Hz, H-15β), 2.42 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-12), 2.66 (1H, d, J = 12.8 Hz, H-19β), 2.70 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-14), 3.35 (1H, d, J = 12.8 Hz, H-19α), 3.61 (1H, sa, W_z = 6.2 Hz, H-6), 3.95 (1H, s, H-20), 4.87 (1H, sa, H-17e), 5.01 (1H, sa, H-17z), 5.10 (1H, d, J = 5.0 Hz, H-3β), 5.45 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-11β), 5.55 (1H, dt, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 2.0 Hz, H-13β), 5.71 (1H, dd, J₁ = 5.0 Hz y J₂ = 3.0 Hz, H-2β), 6.10 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-1α), 7.56 - 8.10 (5H, protones aromáticos).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 18.1 (q, C-3'), 19.5 (q, C-4'), 20.5 (q, OAc-3), 21.2 (q, OAc-1), 21.4 (q, OAc-11), 25.1 (q, C-18), 33.2 (d, C-2'), 33.5 (t, C-15), 34.7 (t, C-7), 41.0 (s, C-4), 44.0 (s, C-8), 46.2 (d, C-12), 48.8 (d, C-14), 51.4 (d, C-9), 54.2 (s, C-10), 58.4 (d, C-5), 58.4 (t, C-19), 63.4 (d, C-6), 65.5 (d, C-2), 65.7

(d, C-20), 70.6 (d, C-3), 72.0 (d, C-1), 73.2 (d, C-13), 74.9 (d, C-11), 110.9 (t, C-17), 141.8 (s, C-16), 169.8 (s, OAc-3), 169.9 (s, OAc-1), 171.0 (s, OAc-11), 174.8 (s, C-1') y 128.8 d, 129.6 d, 129.7 s, 133.6 d, 165.8 s (OBz-13).

OXIDACIÓN DE LA CARDIOPININA.

Una mezcla de cardiopinina (15 mg), piridina (0.3 ml) y reactivo de Cornforth (0.4 ml) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 10 días. El exceso de reactivo se destruyó con EtOH y después de eliminar el disolvente a vacío el residuo se cromatografió en una pequeña columna de alúmina eluida con n-hexano-AcOEt (1:1). La fracción alcaloidal se sometió a CCFP en un cromatofólio de alúmina eluyendo con n-hexano-AcOEt (3:1), para rendir el compuesto de partida (7 mg) y un cetocompuesto amorfo (7 mg)(rendimiento 78%).

CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPININA.

EM, m/z (int. rel.): 557 (1%) [M^+], 504 (19%), 466 (72%), 454 (54%), 442 (81%), 364 (20%), 322 (21%), 105 (100%), 77 (35%), 43 (47%).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (3H, s, H-18), 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-3'), 1.26 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-4'), 1.84 (1H, dd, J_1 = 13.4 Hz y J_2 = 2.4 Hz, H-7 β), 1.86 (3H, s, -OAc), 1.94 (1H, dd, J_1 = 13.4 Hz y J_2 = 3.2 Hz, H-7 α), 2.21 (1H, da, J = 17.8 Hz, H-15 α), 2.38 (1H, dd, J_1 = 10.4 Hz y J_2 = 1.9 Hz, H-9), 2.43 (1H, da, J = 17.8 Hz, H-15 β), 2.44 (1H, dd, J_1 = 9.4 Hz y J_2 = 2.8 Hz, H-14), 2.68 (1H, sept, J = 7.0 Hz, H-2'), 2.75 (1H, d, J = 13.0 Hz, H-19 β), 3.00 (1H, s, H-5), 2.84 (1H, d, J = 2.6 Hz, H-12), 3.28 (1H, d, J = 13.0 Hz, H-19 α), 3.46 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}}$ = 6.3 Hz, H-6), 3.62 (1H, s, H-20), 4.91 (1H, sa, H-17e), 5.10 (1H, sa, H-17z), 5.35 (1H, da, J = 10.0 Hz, H-11 β), 5.35 (1H, da, J = 10.0 Hz, H-13 β), 7.73 (1H, s, H-1 α), 7.58 - 8.04 (5H, protones aromáticos).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 18.7 (q, C-3'), 19.0 (q, C-4'), 20.8 (q, OAc-11), 20.9 (q, C-18), 33.5 (d, C-2'), 33.6 (t, C-15), 35.2 (t,

C-7), 38.1 (s, C-4), 44.5 (d, C-12), 45.9 (s, C-8), 49.1 (s, C-10), 49.5 (d, C-9), 51.2 (d, C-14), 64.9 (t, C-19), 66.6 (d, C-6), 67.7 (d, C-5), 73.4 (d, C-13), 74.9 (d, C-11), 75.0 (d, C-20), 111.2 (t, C-17), 128.5 (d, C-2), 138.2 (d, C-1), 142.0 (s, C-16), 175.0 (s, C-1'), 193.9 (d, C-3) y 128.6 d, 129.6 d, 129.6 s, 133.1 d, 166.0 s (OBz-13).

CARDIOPIMINA.

Compuesto aislado como una resina.

$[\alpha]_D = -81.3^\circ$ (c = 0.2, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3367, 3029, 1729, 1657, 1272, 1239, 1151, 1110, 776.

EM de alta resolución, m/z: 619.2784 calculado para un C₃₅H₄₅NO₉, [M⁺] 619.2780.

EM, m/z (int. rel.): 619 (2%) [M⁺], 560 (100%) [M⁺-OAc], 532 (76%) [M⁺-87], 490 (15%), 472 (12%), 396 (12%), 308 (30%), 280 (11%), 105 (100%), 77 (25%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (3H, s, H-18), 1.12 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-3'), 1.15 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-4'), 1.67 (1H, dd, J₁ = 13.8 Hz y J₂ = 2.4 Hz, H-7β), 1.91 (1H, dd, J₁ = 13.8 Hz y J₂ = 3.3 Hz, H-7α), 1.97 (3H, s, OAc-11), 2.02 (3H, s, OAc-1), 2.15 (1H, da, J = 17.5 Hz, H-15α), 2.21 (1H, s, H-5), 2.30 (1H, dd, J₁ = 9.6 Hz y J₂ = 2.2 Hz, H-9), 2.39 (1H, da, J = 17.5 Hz, H-15β), 2.41 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-19β), 2.55 (1H, m, H-2'), 2.55 (1H, m, H-12), 2.55 (1H, m, H-14), 3.33 (1H, sa, W_z = 6.3 Hz, H-6), 3.43 (1H, d, J = 12.6 Hz, H-19α), 3.95 (1H, s, H-20), 4.85 (1H, sa, H-17e), 4.91 (1H, d, J = 4.7 Hz, H-3β), 5.01 (1H, sa, H-17z), 5.33 (1H, dt, J₁ = 9.6 Hz y J₂ = 3.0 Hz, H-13β), 5.41 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-11β), 5.59 (1H, dd, J₁ = 4.7 Hz y J₂ = 3.2 Hz, H-2β), 6.04 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-1α), 7.57 - 8.23 (5H, protones aromáticos).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 18.8 (q, C-3'), 19.2 (q, C-4'), 21.3 (q, OAc-1), 21.4 (q, OAc-11), 25.5 (q, C-18), 33.7 (t, C-15), 34.1

(d, C-2'), 35.7 (t, C-7), 41.8 (s, C-4), 43.6 (s, C-8), 46.0 (d, C-12), 50.2 (d, C-14), 51.6 (d, C-9), 53.9 (s, C-10), 59.6 (d, C-5), 60.0 (t, C-19), 63.7 (d, C-6), 66.1 (d, C-20), 67.0 (d, C-2), 73.3 (d, C-3), 73.7 (d, C-13), 74.2 (d, C-1), 75.2 (d, C-11), 110.4 (t, C-17), 142.7 (s, C-16), 170.4 (s, OAc-1), 171.0 (s, OAc-11), 176.3 (s, C-1') y 128.5 d, 129.9 d, 130.1 s, 133.2 d, 165.8 s (OBz-13).

ACETILACIÓN DE LA CARDIOPIMINA.

La cardiopimina (5 mg) fue tratada con piridina (0.1 ml) y Ac₂O (0.1 ml) a temperatura ambiente, manteniendo la mezcla en agitación durante 24 h. Después del procedimiento normal de recuperación del producto sólo se obtuvo el compuesto de partida.

OXIDACIÓN DE LA CARDIOPIMINA.

Una mezcla de cardiopimina (5 mg), piridina (0.15 ml) y reactivo de Cornforth (0.3 ml) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 7 días. El exceso de reactivo se destruyó EtOH y después de eliminar el disolvente a vacío el residuo se cromatografió en una pequeña columna de alúmina eluida con n-hexano-AcOEt (1:1). La fracción alcaloidal se sometió a CCFP en un cromatofólio de alúmina eluyendo con n-hexano-AcOEt (3:1), para rendir el compuesto de partida (7 mg), y un cetocompuesto amorfo (3.5 mg)(rendimiento 70%).

CETOCOMPUUESTO DE LA CARDIOPIMINA.

EM, m/z (int. rel.): 617 (2%) [M⁺], 574 (2%), 572 (3%), 558 (100%), 530 (46%), 486 (3%), 470 (3%), 436 (3%), 428 (4%), 400 (6%), 394 (15%), 306 (9%), 278 (4%), 233 (3%), 105 (100%), 77 (12%), 71 (13%), 43 (38%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (3H, s, H-18), 1.20 (3H, d, J = 4.5 Hz, H-3'), 1.22 (3H, d, J = 4.5 Hz, H-4'), 1.69 (3H, s, -OAc),

2.14 (3H, s, -OAc), 2.30 (1H, da, $J = 17.0$ Hz, H-15 α), 2.57 (1H, s, H-5), 2.63 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-12), 3.20 (1H, s, H-20) 3.40 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.0$ Hz, H-6), 4.89 (1H, sa, H-17e), 5.07 (1H, sa, H-17z), 5.50 (1H, H-3 β), 5.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-11 β), 5.39 (1H, dt, $J = 10.0$ Hz, H-13 β), 5.99 (1H, s, H-1 α), 7.59 - 8.30 (5H, protones aromáticos).

CARDIOPIDINA.

Compuesto aislado como resina.

$[\alpha]_D = -22.5^\circ$ ($c = 0.05$, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3371, 2935 1729, 1653, 1451, 1371, 1272, 1240, 1090, 710.

EM de alta resolución, m/z: 633.2991 calculado para un C₃₆H₄₃NO₉, [M⁺] 633.2938.

EM, m/z (int. rel.): 633 (3%) [M⁺], 574 (45%) [M⁺-OAc], 532 (100%) [M⁺-101], 490 (10%), 472 (15%), 410 (13%), 308 (32%), 280 (11%), 278 (11%), 105 (70%), 77 (16%), 71 (15%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-4'), 0.99 (3H, s, H-18), 1.12 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-5'), 1.25 (3H, m, H-3'), 1.70 (1H, dd, $J_1 = 13.6$ Hz y $J_2 = 2.2$ Hz, H-7 β), 1.89 (1H, dd, $J_1 = 13.6$ Hz y $J_2 = 3.1$ Hz, H-7 α), 1.97 (3H, s, OAc-11), 2.02 (3H, s, OAc-1), 2.15 (1H, da, $J = 18.0$ Hz, H-15 α), 2.20 (1H, s, H-5), 2.30 (1H, dd, $J_1 = 9.6$ Hz y $J_2 = 2.2$ Hz, H-9), 2.40 (1H, da, $J = 18.0$ Hz, H-15 β), 2.40 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-19 β), 2.50 (1H, dd, $J_1 = 9.0$ Hz y $J_2 = 2.1$ Hz, H-14), 2.53 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-12), 2.65 (1H, m, H-2'), 3.27 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.5$ Hz, H-6), 3.39 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-19 α), 3.91 (1H, s, H-20), 4.28 (1H, dd, $J_1 = 4.6$ Hz y $J_2 = 3.4$ Hz, H-2 β), 4.85 (1H, sa, H-17e), 4.94 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-3 β), 5.01 (1H, sa, H-17z), 5.33 (1H, dt, $J_1 = 9.5$ Hz y $J_2 = 2.0$ Hz, H-13 β), 5.41 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-11 β), 6.05 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-1 α), 7.50 - 8.23 (5H, protones aromáticos).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11.6 (q, C-4'), 16.7 (q, C-5'), 21.3 (q, OAc-1), 21.4 (q, OAc-11), 25.6 (q, C-18), 26.6 (t, C-3'), 33.7 (t, C-15), 35.7 (t, C-7), 41.2 (d, C-2'), 41.8 (s, C-4), 43.6 (s, C-8), 46.0 (d, C-12), 50.2 (d, C-14), 51.5 (d, C-9), 53.7 (s, C-10), 59.5 (d, C-5), 60.0 (t, C-19), 63.6 (d, C-6), 66.1 (d, C-20), 67.1 (d, C-2), 73.3 (d, C-3), 73.9 (d, C-13), 74.1 (d, C-1), 75.2 (d, C-11), 110.4 (t, C-17), 142.7 (s, C-16), 171.0 (s, OAc-11), 171.4 (s, OAc-1), 175.7 (s, C-1') y 128.5 d, 130.0 d, 130.1 s, 133.2 d, 165.7 s (OBz-13).

CARDIODINA.

Compuesto aislado como resina.

$[\alpha]_D = -26^\circ$ (c = 0.05, EtOH).

IR (CHCl_3) v max. cm^{-1} : 3400, 2900, 1745, 1740, 1730, 1725, 1650, 1370, 1270, 1240, 1140, 1040, 910.

EM de alta resolución, m/z: 691.2952 calculado para un $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{NO}_{11}$, $[\text{M}^+]$ 691.2992.

EM, m/z (int. rel.): 691 (3%) $[\text{M}^+]$, 632 (96%) $[\text{M}^+]$, 590 (6%) $[\text{M}^+ - 101]$, 586 (6%), 574 (6%), 570 (8%), 560 (12%), 548 (12%), 530 (6%), 510 (11%), 498 (6%), 488 (8%), 470 (6%), 366 (22%), 324 (18%), 306 (13%), 280 (4%), 105 (100%), 77 (18%), 57 (44%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.57 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-4'), 0.88 (3H, d, J = 7.4 Hz, H-5'), 1.05 (3H, s, H-18), 1.20 (2H, m, H-3'), 1.30 (1H, m, H-2'), 1.49 (1H, dd, $J_1 = 13.9$ Hz y $J_2 = 2.2$ Hz, H-7 β), 1.87 (3H, s, OAc-3), 2.00 (1H, m, H-7 α), 1.90 (3H, s, OAc-11), 2.09 (3H, s, OAc-1), 2.18 (1H, dt, $J_1 = 18.0$ Hz y $J_2 = 2.0$ Hz, H-15 β), 2.23 (1H, s, H-5), 2.30 (1H, dt, $J_1 = 18.0$ Hz y $J_2 = 2.0$ Hz, H-15 α), 2.40 (1H, d, $J_1 = 9.4$, H-9), 2.41 (1H, d, J = 12.5 Hz, H-19 β), 2.47 (1H, d, J = 2.8 Hz, H-12), 3.21 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 6.0$ Hz, H-6), 3.23 (1H, d, J = 12.5 Hz, H-19 α), 3.68 (1H, s, H-20), 4.87 (1H, sa, H-17e), 5.01 (1H, sa, H-17z), 5.12 (1H, d, J = 4.9 Hz, H-3 β), 5.40 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-11 β), 5.55 (1H, t, J = 2.4 Hz, H-13 β), 5.70 (1H, dd, $J_1 =$

5.0 Hz y $J_2 = 3.1$ Hz, H-2 β), 6.08 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-1 α), 7.45 - 8.11 (5H, protones aromáticos).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 10.7 (q, C-4'), 15.8 (q, C-5'), 20.6 (q, OAc-3), 21.2 (q, OAc-1), 21.4 (q, OAc-11), 24.9 (t, C-3'), 25.3 (q, C-18), 30.7 (t, C-15), 31.3 (t, C-7), 39.6 (d, C-2'), 42.5 (s, C-4), 44.9 (s, C-8), 47.9 (d, C-12), 49.5 (s, C-10), 49.7 (d, C-9), 58.0 (d, C-5), 59.1 (t, C-19), 62.5 (d, C-6), 65.8 (d, C-2), 67.0 (d, C-20), 70.9 (d, C-3), 72.4 (d, C-1), 74.9 (d, C-11), 78.6 (d, C-14), 80.4 (d, C-13), 110.6 (t, C-17), 141.5 (s, C-16), 169.9 (OAc-3), 170.0 (s, OAc-1), 171.0 (s, OAc-11), 174.5 (s, C-1') y 128.7 d, 129.6 d, 130.0 s, 133.5 d, 165.6 s (OBz-13).

14-BENZOIL-NUDICAULIDINA.

Alcaloide aislado como resina.

$[\alpha]_D = +48.6^\circ$ ($c = 0.22$, EtOH).

IR (CHCl_3) ν max. cm^{-1} : 3440, 3000, 2900, 2920, 1710, 1598, 1578, 1459, 1447, 1375, 1340, 1313, 1280, 1125, 1090, 1049, 1028, 982, 710.

EM de alta resolución, m/z : 541.3036 calculado para un $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_7$, $[M^+]$ 541.3039; 510.2893 calculado para un $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_6$, $[M^+ - \text{OCH}_3]$ 510.2855.

EM, m/z (int. rel.): 541 (4%) $[M^+]$, 526 (14%) $[M^+ - \text{CH}_3]$, 511 (34%), 510 (100%) $[M^+ - \text{OCH}_3]$, 492 (3%), 476 (3%), 389 (4%) $[M^+ - \text{OCH}_3 - \text{OBz}]$, 105 (18%), 71 (6%), 57 (5%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, s, H-18), 1.04 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-21), 1.35 (1H, oculta, H-3 β), 1.41 (1H, s H-5), 1.61 (1H, da, $J = 13.3$ Hz, H- α), 1.71 (1H, dd, $J_1 = 15.7$ Hz y $J_2 = 5.9$ Hz, H-15 β), 2.0 (4H, m, H-2 α , H-2 β , H-10, H-12 α), 2.39 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-12 β), 2.45 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-12 β), 2.55 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, H-13 β), 2.63 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-19 α), 2.79 y 2.89 (1H cada una, q, $J = 7.3$ Hz, H-20), 2.94 (1H, s, H-17), 2.98 (1H, dd, $J_1 =$

10.2 Hz y $J_2 = 7,2$ Hz, H-1 β), 3.30 (2H, m, H-9 y H-16 α), 3.25, 3.27 y 3.37 (3H cada una, 3 x -OCH₃), 3.85 (1H, s, H-6 α), 3.89 (1H, s, 7-OH, desaparece al adicionar D₂O), 5.03 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-14 β), 7.39 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-4' y H-6'), 7.50 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-5'), 8.12 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-3', H-7').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (q, C-21), 26.8 (q, C-18), 26.6 (t, C-2), 28.3 (t, C-12), 34.0 (s, C-4), 34.1 (t, C-15), 37.3 (t, C-3), 37.8 (d, C-9), 43.1 (d, C-13), 45.5 (d, C-10), 49.1 (s, C-11), 51.1 (t, C-20), 54.8 (d, C-5), 55.8 (q, OCH₃-1), 56.0 (q, OCH₃-16), 56.5 (t, C-19), 58.2 (q, OCH₃-6), 64.5 (d, C-17), 77.4 (s, C-8), 76.0 (d, C-14), 82.2 (d, C-16), 84.6 (d, C-1), 88.6 (s, C-7), 91.1 (d, C-6), 128.3 (d, C-3'), 129.8 (d, C-4'), 130.9 (s, C-2'), 132.4 (d, C-5'), 166.9 (s, C-1').

HIDRÓLISIS DE LA 14-BENZOILNUDICAULIDINA.

Una mezcla de 14-benzoilnudicaulidina (20 mg) y KOH/MeOH 5% (5 ml) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 7 h. Se adicionó hielo acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con CHCl₃ para obtener **nudicaulidina** como una resina (10 mg)(rendimiento 62%).

NUDICAULIDINA.

Compuesto aislado como una resina.

$[\alpha]_D = +36^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

EM, m/z (int. rel.): 437 (4%) [M⁺], 422 (14%), 407 (16%), 406 (66%) [M⁺-OCH₃], 404 (19%), 374 (3%), 279 (27%), 223 (3%), 167 (86%), 122 (12%), 121 (11%), 113 (25%), 112 (18%), 93 (14%), 91 (10%), 84 (15%), 71 (85%), 57 (99%), 55 (74%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (3H, s, H-18), 1.03 (3H, t, H-21), 1.44 (1H, sa, $W_{\frac{1}{2}} = 5$ Hz, H-5), 2.37 y 2.60 (1H cada una, d, $J = 12.0$ Hz, H-19 β), 2.85 y 2.89 (1H cada una, q, $J = 6.6$ Hz, H-20), 2.93 (1H, dd, $J_1 = 10.0$ Hz y $J_2 = 7.0$ Hz, H-1 β), 3.10 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, H-9), 3.22, 3.33 y 3.39 (3H cada una, s, 3 x -OCH₃), 3.69 (1H, s,

7-OH, desaparece al adicionar D₂O), 3.81 (1H, s, H-6 α), 3.95 (1H, t, J = 4.6 Hz, H-14 β).

RMN ¹³C (50.32 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (q, C-21), 25.8 (t, C-2), 26.7 (q, C-18), 27.5 (t, C-12), 33.0 (t, C-15), 34.3 (s, C-4), 36.4 (d, C-13), 37.3 (t, C-3), 45.1 (d, C-9), 45.9 (d, C-10), 48.4 (s, C-11), 51.1 (t, C-20), 54.9 (d, C-5), 55.9 (q, OCH₃-1), 56.4 (q, OCH₃-16), 56.5 (t, C-19), 58.4 (q, OCH₃-6), 64.9 (d, C-17), 75.3 (d, C-14), 76.3 (s, C-8), 81.7 (d, C-16), 85.4 (d, C-1), 89.1 (s, C-7), 90.7 (d, C-6).

14-ISOBUTIRILNUDICAULIDINA.

Compuesto aislado como resina.

[\mathbf{\alpha}]_D = + 31° (c = 0.1, EtOH).

IR (CHCl₃) ν max. cm⁻¹: 3451, 3001, 2966, 2929, 2854, 1720, 1636, 1601, 1458, 1388, 1325, 1232, 1194, 1161, 1080, 1026, 984, 955.

EM, m/z (int. rel.): 507 (6%) [M⁺] 492 (14%) [M⁺ -15], 477 (30%), 476 (93%) [M⁺-OCH₃], 460 (2%), 444 (2%), 402 (2%), 374 (1%), 302 (1%), 206 (2%), 71 (100%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (3H, s, H-18), 1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz, H-21), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-3'), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-4'), 1.38 (1H, sa, W_{1/2} = 5.0 Hz, H-5), 2.55 (1H, sept, J = 7.0 Hz, H-2'), 2.38 y 2.65 (1H cada una, d, J = 12.0 Hz, H-19 β y H-19 α), 2.78 y 2.88 (1H cada una, dq, J = 6.9 Hz, H-20), 2.87 (1H, s, H-17), 2.94 (1H, dd, J₁ = 7.3 Hz y J₂ = 10.2 Hz, H-1 β), 3.14 (1H, t, J = 6.0 Hz, H-9), 3.23, 3.28 y 3.39 (3H cada una, s, 3 x -OCH₃), 3.85 (1H, s, 7-OH, desaparece al adicionar D₂O), 3.86 (1H, s, H-6 α), 4.76 (1H, t, J = 4.5 Hz, H-14 β).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (q, C-21), 18.9 (q, C-3'), 18.9 (q, C-4'), 26.8 (q, C-18), 26.8 (t, C-2), 28.3 (t, C-12), 33.8 (d, C-2'), 34.1 (s, C-4), 34.3 (t, C-15), 37.9 (t, C-3), 43.1 (d, C-9), 37.4 (d, C-13), 45.7 (d, C-10), 49.1 (s, C-11), 51.0 (t, C-20), 54.8

(d, C-5), 55.8 (q, OCH₃-1), 55.9 (q, OCH₃-16), 56.6 (t, C-19), 58.2 (q, OCH₃-6), 64.4 (d, C-17), 77.5 (s, C-8), 75.7 (d, C-14), 82.3 (d, C-16), 84.6 (d, C-1), 88.5 (s, C-7), 91.2 (d, C-6), 177.4 (s, C-1').

14-(2-METIL-BUTIRIL)-NUDICAULIDINA.

Compuesto aislado como resina.

$[\alpha]_D = + 44.5^\circ$, (c = 0.05, EtOH).

IR (CHCl₃) ν max. cm⁻¹: 3448, 2932, 2822, 1719, 1636, 1458, 1380, 1089.

EM, m/z (int. rel.): 521 (13%) [M⁺], 506 (37%), 491 (96%), 490 (100%) [M⁺-OCH₃], 488 (45%), 458 (9%), 404 (5%), 374 (4%), 166 (5%), 122 (11%), 110 (18%), 98 (13%), 85 (51%), 71 (28%), 59 (10%), 58 (68%), 57 (98%), 56 (48%), 55 (32%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, s, H-18), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-4'), 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz, H-21), 1.16 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-5'), 1.38 (1H, sa, H-5), 2.39 y 2.63 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-19 β and H-19 α), 2.87 (1H, sa, H-17), 2.96 (1H, dd, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 7.0 Hz, H-1 β) 3.11 (1H, t, J = 5.0 Hz, H-9), 3.24, 3.28 y 3.40 (3H cada uno, s, 3 x -OCH₃), 3.85 (1H, s, H-6 α), 3.88 (1H, s, 7-OH, desaparece al adicionar D₂O), 4.79 (1H, t, J = 5.0 Hz, H-14 β).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.6 (q, C-4'), 14.2 (q, C-21), 16.2 (q, C-5'), 26.3 (t, C-2), 26.6 (t, C-3'), 26.8 (q, C-18), 29.7 (t, C-12), 33.7 (t, C-15), 34.0 (s, C-4), 37.4 (t, C-3), 37.8 (d, C-13), 41.2 (d, C-2'), 43.2 (d, C-9), 45.7 (d, C-10), 49.1 (s, C-11), 51.0 (t, C-20), 54.7 (d, C-5), 55.8 (q, OCH₃-1), 55.9 (q, OCH₃-16), 56.5 (t, C-19), 58.2 (q, OCH₃-6), 64.5 (d, C-17), 77.4 (s, C-8), 75.7 (d, C-14), 84.5 (d, C-16), 84.3 (d, C-1), 88.5 (s, C-7), 91.1 (d, C-6), 176.9 (s, C-1').

14-(CIS-CINAMIL)-NUDICAULIDINA.

Compuesto aislado como una resina.

$[\alpha]_D = + 4^\circ$ (c = 0.125, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3421, 2929, 1710, 1656, 1458, 1399, 1168, 1089.

EM, m/z (int. rel.): 567 (1%) [M⁺], 552 (1%), 536 (25%), 404 (-2%), 374 (2%), 318 (1%), 220 (2%), 206 (3%), 131 (100%), 103 (83%) 77 (44%), 71 (21%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (3H, s, H-18), 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz, H-21), 1.41 (1H, sa, H-5), 2.43 y 2.63 (1H cada una, d, J = 12.0 Hz, H-19β, H-19α), 2.80, 2.88 (1H, cada uno, dq, J₁ = 14.0 Hz, y J₂ = 7.0, H-20), 2.92 (1H, sa, H-17), 2.97 (1H, dd, J₁ = 10.0 Hz y J₂ = 7.2 Hz, H-1β), 3.25, 3.29 y 3.32 (3H cada una, s, 3 x -OCH₃), 3.86 (1H, s, 7-OH desaparece al adicionar D₂O), 3.92 (1H, s, H-6α), 4.91 (1H, t, J = 4.5 Hz, H-14β), 6.47 y 7.20 (1H cada una, d, J = 16.0 Hz, H_a y H_b respectivamente), 7.35 (3H, m), 7.52 (2H, m) (protones aromáticos).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (q, C-21), 26.6 (t, C-2), 26.8 (q, C-18), 37.4 (t, C-3), 28.4 (t, C-12), 34.0 (t, C-15), 35.8 (s, C-4), 37.3 (d, C-13), 42.2 (d, C-9), 45.8 (d, C-10), 49.1 (s, C-11), 51.0 (t, C-20), 54.7 (d, C-5), 55.8 (q, OCH₃-1), 56.2 (q, OCH₃-16), 56.5 (t, C-19), 58.2 (q, OCH₃-6), 64.5 (d, C-17), 76.4 (s, C-8), 76.9 (d, C-14), 82.3 (d, C-16), 84.1 (d, C-1), 87.5 (s, C-7), 91.1 (d, C-6), 120.5 (d, C-2'), 127.9 (d, C-5'), 128.9 (d, C-7'), 129.8 (d, C-6'), 135.0 (s, C-4'), 142.9 (d, C-3'), 166.8 (s, C-1').

14-(TRANS-CINAMIL)-NUDICAULIDINA.

Compuesto aislado como un aceite.

[α]_D = + 72.1° (c = 0.26, EtOH).

IR (CHCl₃) v max. cm⁻¹: 3462, 3008, 2931, 2824, 1705, 1639, 1450, 1310, 1182, 1090, 985.

EM, m/z (int. rel.): 567 (2%) [M⁺], 552 (9%), 537 (30%), 536 (78%) [M⁺-OCH₃], 535 (12%), 522 (2%), 508 (2%), 489 (1%), 462 (1%), 436 (3%), 374 (3%), 318 (1%), 224 (2%), 131 (100%), 103 (76%), 91 (13%), 77 (39%), 71 (23%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, s, H-18), 1.05 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-21), 1.41 (1H, s, H-5), 2.43 y 2.63 (1H cada uno, d, $J = 12.0$ Hz, H-19 β y H-19 α), 2.80 y 2.88 (1H cada una, dq, $J_1 = 14.0$ Hz, y $J_2 = 7.0$ Hz, H-20), 2.92 (1H, s, H-17), 2.97 (1H, dd, $J_1 = 10.2$ Hz y $J_2 = 7.2$ Hz, H-1 β), 3.25, 3.29 y 3.32 (3H cada una, s, 3 x $-\text{OCH}_3$), 3.86 (1H, s, desaparece al adicionar D_2O), 3.92 (1H, s, H-6 α), 4.91 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-14 β), 6.47 y 7.20 (1H cada una, d, $J = 16.0$ Hz, H_a y H_b respectivamente), 7.35 (3H, m), 7.52 (2H, m) (protones aromáticos).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2 (q, C-21), 26.6 (t, C-2), 26.8 (q, C-18), 37.4 (t, C-3), 28.3 (t, C-12), 34.0 (t, C-15), 33.9 (s, C-4), 38.2 (d, C-13), 42.8 (d, C-9), 45.6 (d, C-10), 49.1 (s, C-11), 51.0 (t, C-20), 54.6 (d, C-5), 55.8 (q, OCH_3 -1), 56.2 (q, OCH_3 -16), 56.5 (t, C-19), 58.2 (q, OCH_3 -6), 64.4 (d, C-17), 77.6 (s, C-8), 75.8 (d, C-14), 82.2 (d, C-16), 84.5 (d, C-1), 89.5 (s, C-7), 90.9 (d, C-6), 118.8 (d, C-2'), 128.1 (d, C-6'), 128.6 (d, C-5'), 129.8 (d, C-7'), 134.7 (s, C-4'), 144.5 (d, C-3'), 167.3 (s, C-1').

8-O-METIL-SACHACONITINA.

Compuesto aislado como un aceite.

$[\alpha]_D = + 7^\circ$, ($c = 0.06$, EtOH).

IR (CHCl_3) ν max. cm^{-1} : 3448, 2929, 2857, 1706, 1598, 1488, 1457, 1364, 1143, 1089, 864.

EM, m/z (int. rel.): 405 (3%) [M^+], 390 (1%), 375 (28%), 374 (9-4%) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 358 (3%), 342 (6%), 330 (1%), 210 (2%), 107 (11%), 97 (13%), 95 (20%), 94 (100%), 85 (14%), 84 (10%), 83 (19%), 71 (33%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78 (3H, s, H-18), 1.06 (3H, t, $J = 7.9$ Hz, H-21), 1.34 (1H, dd, $J_1 = 15.8$ Hz y $J_2 = 7.8$ Hz, H-6 β), 1.94 (1H, m, H-6 α), 1.43 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-5), 1.78 (1H, m, H-7), 2.01 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H-19 β), 2.21 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, H-9 β), 2.35 (1H, m, H-10 β), 2.39 (1H, m, H-13 β), 2.49 (1H, d, $J = 11.7$ Hz,

H-19 α), 2.50 (2H, q, H-20), 2.96 (1H, s, H-17), 3.06 (1H, dd, $J_1 = 10.5$ Hz y $J_2 = 5.4$ Hz, H-1 β), 3.14, 3.26, 3.37 (3H cada una, s, 3 x -OCH₃), 3.38 (1H, t, $J = 3.9$ Hz, H-16 α), 3.98 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, H-14 β).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.6 (q, C-21), 24.1 (t, C-6), 26.4 (q, C-18), 26.6 (t, C-2), 28.5 (t, C-12), 33.5 (s, C-4), 34.5 (t, C-15), 37.8 (t, C-3), 38.0 (d, C-10), 39.9 (d, C-13), 45.6 (d, C-7), 45.9 (d, C-9), 48.3 (q, OCH₃-8), 49.2 (s, C-11), 49.3 (t, C-20), 50.9 (d, C-5), 56.4 (q, OCH₃-1), 56.4 (q, OCH₃-16), 56.7 (t, C-19), 62.4 (d, C-17), 75.1 (d, C-14), 78.0 (s, C-8), 86.3 (d, C-1).

CORRELACIÓN QUÍMICA ENTRE LA 14-BENZOILNUDICAULIDINA, 14-ISOBUTIRILNUDICAULIDINA, 14-(2-METIL-BUTIRIL)-NUDICAULIDINA Y LA 14-(TRANS-CINAMIL)-NUDICAULIDINA CON LA NUDICAULIDINA.

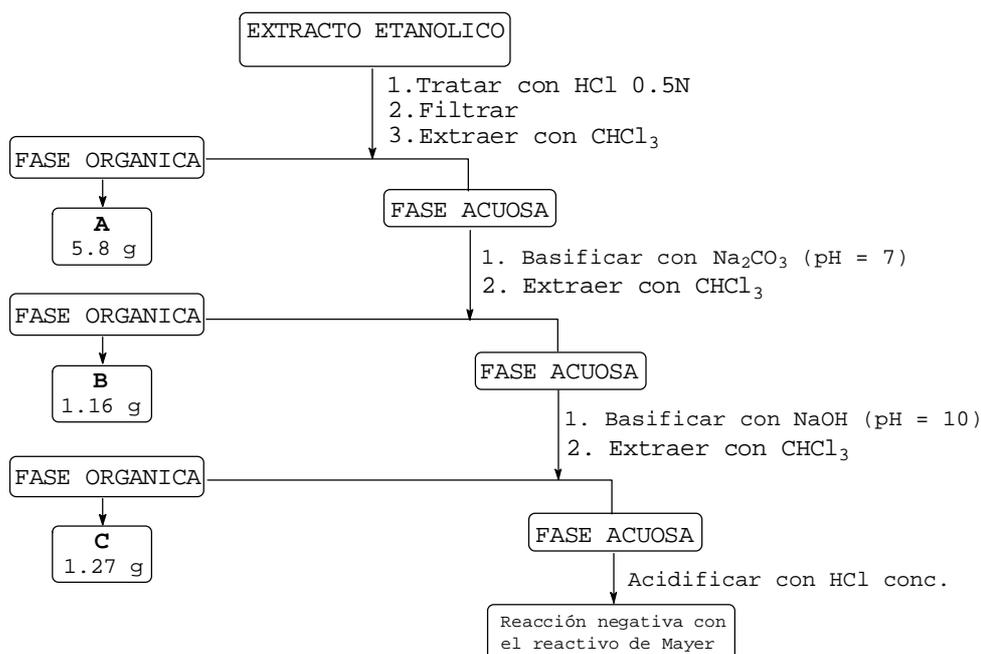
Una mezcla de nudicaulidina (10 mg), piridina (0.5 ml) y el correspondiente reactivo; cloruro de benzoilo (0.1 ml), anhídrido isobutírico (0.1 ml), anhídrido 2-metil-butírico (0.1 ml) y cloruro de trans-cinamoilo(10 mg) se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente durante 24h. El disolvente fue eliminado con una bomba de alto vacío y el residuo purificado mediante CCF preparativa en alúmina neutra eluyendo con n-hexano-AcOEt (85:15) para dar, **14-benzoilnudicaulidina** (8 mg)(rendimiento 51%), **14-isobutirilnudicaulidina**(7.6 mg)(rendimiento 52%), **14-(2-metil-butiril)-nudicaulidina** (1.5 mg)(rendimiento 10%) y **14-(trans)-cinamil-nudicaulidina** (8.2 mg)(rendimiento 50%).

ESTUDIO DE LA *WHITANIA ARISTATA*

La planta recién recolectada y sin dejarla secar, hojas (9.50 Kg) y corteza (2.5 Kg) se sometió a maceración en EtOH 80% con renovación de disolvente durante un periodo de tres meses.

EXTRACTO DE LAS HOJAS.

Después de eliminar el disolvente a vacío en rotavapor, manteniendo la temperatura del agua por debajo de 60° C, se obtuvo un líquido espeso (400 ml), que no pudo concentrarse más. Este residuo se trató con 500 ml de HCl 0.5 N y se dejó en agitación 24 h. El precipitado se desechó y la fase acuosa ácida, que dio reacción positiva con los reactivos de Mayer y Dragendorff, se sometió a extracción líquido-líquido, según se indica en el siguiente esquema.



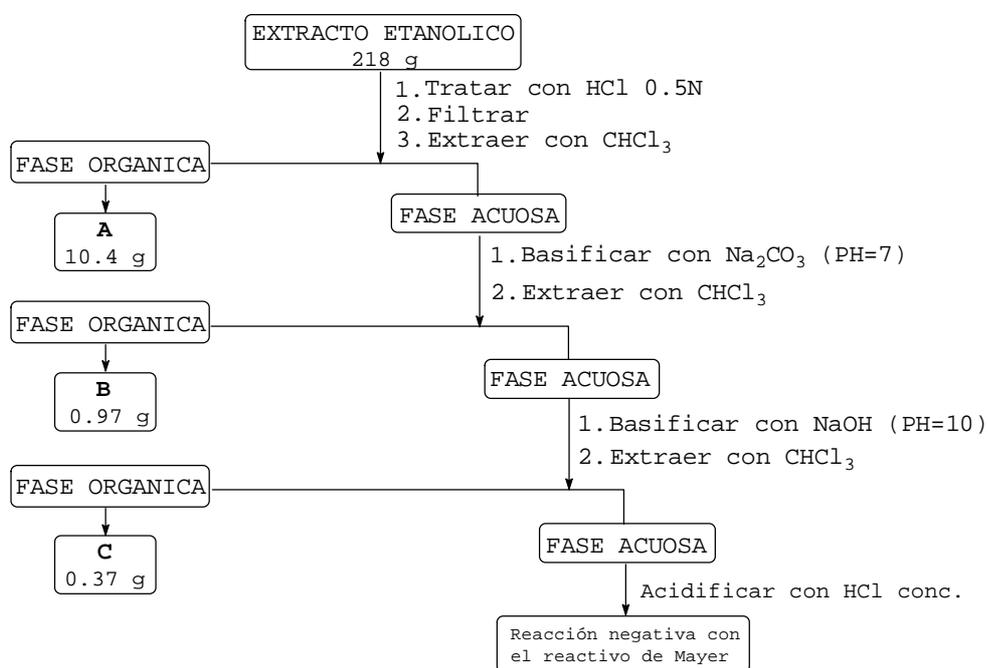
EXTRACTOS ORGANICOS A, B, C.

Los extractos clorofórmicos A, B y C, que mostraron composición similar mediante el análisis en CCF, se reunieron y el residuo resultante (8.23 g) se sometió a fraccionamiento mediante

cromatografía en columna (6 x 30 cm), usando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas en polaridad creciente de n-hexano-AcOEt como fase móvil. Se tomaron volúmenes aproximados de elución de 250 ml. En las fracciones F.15-19, eluidas con AcOEt 100% y en las fracciones F.21-25, y F.26-28 eluidas con AcOEt-MeOH 5% cristalizaron abundantemente tres compuestos, que a pesar de dar reacción positiva con el reactivo de Dragendorff resultaron ser las lactonas esteroideas withanolida D, withaferina A y 27-hidroxi-withanolida D respectivamente.

EXTRACTO DE LA CORTEZA.

Después de eliminar el disolvente a presión reducida en rotavapor, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 60°C, se obtuvo un residuo etanólico (218 g) que se trató con HCl 0.5 N durante 12 h con agitación. Después de filtrar y desechar la parte insoluble, la fase acuosa se sometió a partición según se indica en el siguiente esquema.



EXTRACTOS ORGANICOS B Y C.

Los extractos clorofórmicos B y C, de composición similar, se reunieron y el residuo (1.34 g) se fraccionó mediante cromatografía de absorción en columna (5 x 15 cm) usando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de n-hexano-AcOEt en polaridad creciente como fase móvil. La fracción eluida con AcOEt 100% (390 mg) se cromatografió en columna (4 x 7 cm) sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano-AcOEt 50% para rendir N-trans-feruloil-tiramina (112 mg).

N-TRANS-FERULOIL-TIRAMINA.

Compuesto aislado como resina.

EM, m/z (int. rel.) 314 (14%) [$M^+ + 1$], 194 (29%), 193 (48%), 192 (46%), 177 (100%), 145 (24%), 120 (44%), 107 (21%), 77 (15%).

EM de alta resolución, m/z: 314.13702 calculado para un $C_{18}H_{20}NO_4$, [$M^+ + 1$], 314.13923; 193.07538 calculado para un $C_{10}H_{11}NO_3$, 193.07389; 177.05518 calculado para un $C_{10}H_9O_3$, 177.05517; 120.05893 calculado para un C_8H_8O , 120.05751.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3:CD_3OD$) δ 2.62 (2H, t A_2B_2 , $J = 7.0$ Hz), 3.35 (2H, t A_2B_2 , $J = 6.9$ Hz), 3.74 (3H, s, Ar-OCH₃), 6.20 (1H, d AB, $J = 15.6$ Hz), 6.57 - 6.65 (3H, m), 6.84 - 6.93 (4H, m, protones aromáticos), 7.30 (1H, d AB, $J = 15.6$ Hz).

RMN ^{13}C (50.32 MHz, $CDCl_3:CD_3OD$) δ FRAGMENTO TIRAMINA; 35.4 (t, C-2), 42.2 (t, C-1), 116.0 (d, C-3' y C-5'), 130.4 (d, C-2' y C-6'), 130.7 (s, C-1'), 156.2 (s, C-4'). FRAGMENTO FERULOILO; 111.1 (d, C-3), 116.4 (d, C-2'), 127.6 (s, C-3'), 141.8 (d, C-2), 149.1 (s, C-4'), 168.7 (s, C-1).

DIACETATO DE N-TRANS-FERULOIL-TIRAMINA.

Una mezcla de N-trans-feruloil-tiramina (5 mg), Ac₂O (0.1 ml) y piridina (0.5 ml) se dejaron con agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó de la mezcla de reacción con una bomba de alto vacío para obtener un residuo (6 mg) del que cristalizó en forma de agujas incoloras (n-hexano y AcOEt), p.f.

150-155°C, que se identificó mediante el estudio de sus datos espectroscópicos como el diacetato de la *N-trans*-feruloil-tiramina. **IR (KBr) ν max. cm^{-1} :** 3500, 3256, 3061, 2938, 1768, 1609, 1559, 1511, 1369, 1332, 1303, 1284, 1216, 1193, 1556, 1117, 1015, 990, 906.

EM, m/z (int. rel.) 397 (7%) [M^+], 355 (38%) [$\text{M}^+ - \text{Ac}$], 300 (16%), 235 (8%), 219 (12%), 193 (40%), 192 (85%), 177 (100%), 145 (26%), 120 (42%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.64 (2H, q, $J = 6.1$ Hz, colapsa a triplete después de la adición de D_2O), 3.85 (3H, s, Ar- OCH_3), 5.72 (1H, ta, desaparece después de la adición de D_2O), 6.28 (1H, d AB, $J = 14.9$ Hz), 7.00 - 7.20 (7H, m, protones aromáticos), 7.58 (1H, d AB, $J = 15.8$ Hz).

SÍNTESIS DEL ÁCIDO FERÚLICO.

Una mezcla de vainillina (4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído) (1 gr), ácido malónico (2.5 gr) y piridina (3 ml) se introdujo en un balón acoplado a un refrigerante. La mezcla se calentó suavemente hasta disolución total del ácido malónico y entonces se le adicionaron cuatro gotas de piperidina. Se elevó gradualmente la temperatura, en un intervalo de 30 minutos, hasta 90°C y se mantuvo esta temperatura en baño de aceite 5 h más. Se dejó enfriar la mezcla, se adicionaron 15 ml de agua destilada y 10 ml de HCl 25% y se extrajo con CHCl_3 obteniéndose un crudo (1.04 g) que se purificó en columna (4 x 13 cm) [F.E. gel de sílice; F.M. n-hexano-AcOEt 30%] para rendir ácido ferúlico (765 mg). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina detectando los productos con lámpara UV. A los 15 minutos de reacción comenzó a formarse el ácido ferúlico, una hora después se apreció la presencia de un subproducto de reacción, poco polar, identificado mediante ^1H -RMN y EM como, 4-hidroxi-3-metoxifeniletieno. Este producto se convirtió en el producto mayoritario si se refluja la mezcla en manta calefactora. Este subproducto se forma a expensas de la descarboxilación del propio ácido ferúlico, como lo prueba el hecho de que al refluja

dicho ácido en piridina con unas gotas de piperidina se transforma en 4-hidroxi-3-metoxifeniletieno.

ÁCIDO FERÚLICO.

Cristalizó en forma de agujas incoloras (n-hexano-AcOEt).

EM, m/z (int. rel.) 194 (100%) [M⁺], 179 (45%), 177 (18%), 133 (52%), 77 (29%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (3H, s, Ar-OCH₃), 6.30 (1H, d AB, J = 15.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (2H, m), 7.71 (1H, d AB, J = 16.0 Hz)

4-HIDROXI-3-METOXI-FENILETILENO.

Compuesto obtenido como resina.

EM, m/z (int. rel.) 150 (100%) [M⁺], 135 (94%), 107 (81%), 77 (89%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (3H, s, Ar-OCH₃), 5.14 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.69 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J₁ = 17.5 Hz y J₂ = 10.8 Hz), 6.90 (3H, m, protones aromáticos).

ACETATO DEL ÁCIDO FERÚLICO.

Una mezcla de ácido ferúlico (765 mg), Ac₂O (1 ml) y piridina (2.5 ml) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 8 h. Se adicionó entonces HCl 25% a la mezcla y se extrajo con CHCl₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para rendir **acetato de ácido ferúlico** (920 mg)(rendimiento 98%) como un compuesto amorfo.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (3H, s, Ar-OAc), 3.88 (3H, s, Ar-OCH₃), 6.40 (1H, d AB, J = 15.3 Hz), 7.14 (3H, m, protones aromáticos), 7.74 (1H, d AB, J = 15.9 Hz).

SÍNTESIS DE DIACETATO DE N-TRANS-FERULOIL-TIRAMINA.

A una mezcla del acetato del ácido ferúlico (25.5 mg), CH₂Cl₂ (1.5 ml) y Et₃N (4 gotas), en baño de hielo, se añadieron 4 gotas de ClCOEt (cloroformiato de etilo), dejándose la mezcla en agitación

durante 2.5 h. La reacción se siguió mediante CCF, con una lámpara UV como detector, observándose la formación del anhídrido mixto y la desaparición total del producto de partida. Entonces se adicionó a la mezcla hidrocioruro de tiramina (28.8 mg), se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación durante 12 h. El producto se recuperó añadiendo a la mezcla hielo acuoso, basificando con NH_4OH y extrayendo con CHCl_3 para obtener un residuo (38 mg) cuyo análisis en CCF indicó que se trataba de una mezcla formada fundamentalmente por dos productos en relación molar aproximada (8:2), de similar polaridad que dieron reacción positiva con el reactivo de Dragendorff. El compuesto mayoritario se aisló mediante CCFP [F.E. gel de sílice; F.M. n-hexano-AcOEt (4:5)] eluyendo varias veces, identificándose como el monoacetato de N-*trans*-feruloil-tiramina, V, (25 mg), mediante sus datos espectroscópicos. Este compuesto se acetiló de la forma usual rindiendo un compuesto idéntico en sus propiedades espectroscópicas y en su comportamiento en CCF con el diacetato del compuesto natural.

MONOACETATO DE N-*TRANS*-FERULOIL-TIRAMINA, V.

Compuesto obtenido como resina.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (3H, s, Ar-OAc), 2.67 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.47 (2H, qa, J = 6.0 Hz), 3.71 (3H, s, ArOCH₃), 5.84 (1H, sa), 6.15 (1H, d AB, J = 15.5 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.1 Hz, protones aromáticos), 6.90 (5H, sa, protones aromáticos), 7.43 (1H, d AB, J = 15.4 Hz).

Capítulo 4

REFERENCIAS

Bibliografia

REFERENCIAS

- 1.- B. P. Korzun, A. F. St Andre, P: R. Ulshafer, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **46**, 720 (1957).
- 2.- W. Arnold, W. von Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta.*, **40**, 705 (1957).
- 3.- T. A. Van Beek, R. Verpoorte, A. B. Svendsen. *J. Chromatogr.*, **298**, 289 (1984).
- 4.- K. Biekmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4801 (1961).
- 5.- J. Abaul, E. Philogène, P. Bourgeois, G. Mérault, C. Poupat, A. Ahond, P. Potier, *J. Nat. Prod.*, **49**, 829 (1986).
- 6.- N. Aimi, K. Yamaguchi, S. I. Sakai, J. Haginiwa, A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3444 (1978).
- 7.- M. Shama, N. C. Deno, J. F. Remar, *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1375 (1966).
- 8.- F. M. Dean, J. Goodchild, L.E. Houghton, J. A. Martin, R. B. Morton, B. Parton, A. W. Price, N. Somvichien, *Tetrahedron Lett.*, 4153 (1996).
- 9.- L.C.D. Antonaccio, Nuno A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrueggen, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, Lois J. Durham, Carl Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2161 (1962).
- 10.- G. A. Cordell, *Lloydia*, **37**, 219 (1974).
- 11.- W. E. Rosen, J. N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4816 (1961).
- 12.- M. Lounasmaa, A. Tolvanen, *Heterocycles*, **23**, 371 (1985).

- 13.- K. Honty, E. Baitz-Gács, G. Blaskó, C. Szántay, *J. Org. Chem.* **47**, 5111 (1982).
- 14.- M. Ataulloh Khan, S. Siddiqui, *Experientia*, **28**, 127 (1972).
- 15.- F. Libot, N. Kunesch, J. Poisson, *Phytochemistry*, **19**, 989 (1980).
- 16.- P. R. Ulshafer, M. F. Barlett, L. Dorfman, M. A. Gillen, E. Schittler, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.*, **11**, 363 (1961).
- 17.- H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, Carl Djerassi, J. Lévy, J. LeMen M. M. Janot, *Tetrahedron*, **19**, 1265 (1963).
- 18.- B. Legseir, A. Cherif, B. Richard, J. Pusset, S. Labarre, G. Massiot, L. LeMen Olivier, *Phytochemistry*, **25**, 1735 (1986).
- 19.- O. Collera, F. Walls, A. Sandoval, F. García, J. Herran, M.C. Perezamador, *Bol. Inst. Quim. Univ. Nacl. Auton. Mex.*, **14**, 3 (1963); *Chem. Abstr.*, **59**, 1957 d(1963).
- 20.- W.I. Taylor en "Alkaloids. Chemistry and Physiology" Ed. por R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1965, Vol. 8, p.221.
- 21.- K. Biemann, M. Friedmann-Spiteller. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4805 (1961).
- 22.- R. Veerporte, T.A. Van Beek, R.L.M. Riegman, P.J. Hylands, N.G. Bisset. *Org. Magn.Reson*, **22**, 328 (1984).
- 23.- E. Wenkert, D. W. Cochran, H. E. Gottlieb, E. W. Hagaman, R. Braz Filho, F. J. de Abreu Matos y M. I. Lacerda Machado Madruga. *Helvetica Chimica Acta.* **59**(7), 2437 (1976).
- 24.- I. W. Southon, J. Buckingham, " *Diccionario de Alcaloides* "; Chapman and Hall: London, New York, 1981.

- 25.- K. Bláha, Z. Klblicová, Trojánek, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2763 (1972).
- 26.- C. Kan, H.P. Husson, S.K. Han, M. Lounasmaa. *Planta Medica*, **41**, 72 (1981).
- 27.- S.P. Gunasekera, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth. *Phytochemistry*. **19**, 1213 (1980).
- 28.- M. de Bellefon, M.M. Debray, L. Le Men-Olivier, J. Le-Men. *Phytochemistry*, **14**, 1649 (1975).
- 29.- K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2731 (1966).
- 30.- D.W. Thomas, K. Biemann. *Tetrahedron*, **24**, 4223 (1968).
- 31.- P. Sharma, G. A. Cordell. *J. Nat. Prod.*, **51**(3), 528 (1988).
- 32.- H. K. Schnoes, D. W. Thomas, R. Aksornvitaya, W.R. Schleigh, S.M. Kupchan. *J. Org. Chem.*, **33**, 1225 (1968).
- 33.- B. Hwang, J.A. Weisbach, B. Douglas, R. Raffauf, M.P. Lava, K. Bessho. *J. Org. Chem.*, **34**, 412 (1968).
- 34.- C. Niemann, J. Kessel, *J. Org. Chem.*, **31**, 2265 (1966).
- 35.- E. Wenkert, H.E. Gottlieb. *Heterocycles*, **7**, 753 (1977).
- 36.- F. C. Schaefer, N. D. Zimmerman, *J. Org. Chem.*, **35**, 2165 (1970).
- 37.- W. Feng-Peng, L. Xiao-Tian, en "Chemistry of Diterpenoid Alkaloids". *The Alkaloids*. Ed. Arnold Brossi. Academic Press, New York, 1992, Vol 42, p. 1.
The Alkaloids, Vol

- 38.- N. Finch, C.W. Gemenden, I. Hsiu-Chu Hsu, W.I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1520 (1963).
- 39.- M. Damak, C. Poupat, A. Ahond, *Tetrahedron Lett.* 3531 (1976).
- 40.- K. Biemann in "Mass Spectrometry", Ed. McGraw-Hill. New York, 1962, 323.
- 41.- T.A. Van Beek, R. Verpoorte, A.B. Svendsen, *J. Nat. Prod.*, **48**, 400 (1985).
- 42.- T.A. Van Beek, F.L.C. Kuijlaars, P.H.A.M. Thomassen, R. Verpoorte, A.B. Svendsen. *Phytochemistry*, **23**, 1771 (1984).
- 43.- J. Garnier, J. Mahuteau, C. Moretti, *J. Nat. Prod.*, **47**(1), 191 (1984).
- 44.- M. Shamma, J.M. Richey. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2507 (1963).
- 45.- G. Höfle, P. Heinstein, J. Stöckigt, M.H. Zenk. *Planta Medica*, **40**, 120 (1980).
- 46.- E. Wenkert, C.J. Chang, H.P.S. Chawla, D.W. Cochran, E.W. Hagaman, J.C. King, K. Orito. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**(12), 3645 (1976).
- 47.- E. Bombardelli, A. Bonati, B. Danielli, B. Gabetta, G. Mustich. *Fitoterapia*, **45**, 183 (1974).
- 48.- Duddeck in "Topics in stereochemistry". E.L. Eliel, S.H. Wilen, N.L. Allinger, Ed. John Wiley & Sons: New York, 1986; Vol. 16. pp. 219.
- 49.- F. Walls, O. Collera, A. Sandoval, *Tetrahedron*, **2**, 173 (1958).
- 50.- Z.M. Khan, M. Hesse, H. Schmid. *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1957 (1965).

- 51.- G. Lewin, N. Kunesch, A. Cavé, T. Sevenet, J. Poisson.
Phytochemistry, **14**, 2067 (1975).
- 52.- R. Verpoorte, L. Bohlin, D. Dwuma-Badu, W. Rolfsen, J. Stömbom.
J. Nat. Prod., **46**(4), 572 (1983).
- 53.- Y. Schun, G. Cordell, *Phytochemistry*, **26**(10), 2875 (1987).
- 54.- J. Quentin-Leclercq, R. Warin, N.G. Bisset, L. Angenot,
Phytochemistry, **28**, 2221 (1989).
- 55.- H. Achenbach, M. Lowel, R. Waibel, M.P. Gupta, P. Solis.
J. Nat. Prod., **54**, 473 (1991).
- 56.- F. Ladhar, M. Damak, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, C.
Moretti, *J. Nat. Prod.* **44**, 459 (1981).
- 57.- F. Allen, S. Quaisuddin, *Bangladesh J. Sci. Ind. Res.*, **15**, 35
(1980).
- 58.- Z.M. Khan, M. Hesse, H. Schimd, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1957
(1965).
- 59.- Z.M. Khan, M. Hesse, H. Schimd, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 625
(1967).
- 60.- R.M. Braga, F. de A.M. Reis, *Phytochemistry*, **26**, 833 (1987).
- 61.- A.E. Gower, B. Das. Pereira, A.J. Marsaioli, *Phytochemistry*,
25, 2908 (1986).
- 62.- Z.M. Khan, M. Hesse, H. Schimd, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1002
(1967).
- 63.- L. Mao, Y. DeQuan, L. Xin, F. Fergyong, Z. Qutai, H. Cunheng, B.
Guanghong, X. Changfu, *Yaoxue Xuebao*, **20**, 198 (1985).

- 64.- L. Mao, Y. Bao-Qi, Y. DeQuan, *Acta Pharm. Sin.*, **21**, 114 (1986).
- 65.- R. Battersby, D.A. Yeowell, *J. Am. Chem. Soc.*, 4419 (1964).
- 66.- J. Quentin-Leclerq, L. Angenot, L. Dupont, N.G. Bisset, *Phytochemistry*, **27**, 4002 (1988).
- 67.- J. Quentin-Leclerq, R. Warin, N.G. Bisset, L. Angenot, *Phytochemistry*, **28**, 2221 (1989).
- 68.- A.I. Scott, P.C. Cherry, A.A. Qureshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4932 (1969).
- 69.- A.I. Scott, P.B. Reichardt, M.B. Slaytor, J.G. Sweeney, *Bioorg. Chem.*, **1**, 157 (1971).
- 70.- N. Langlois, P. Potier, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. C* **273**, 994 (1971).
- 71.- A.G. González, G. de la Fuente, M. Reina, V. Zabel, W.H. Watson, *Tetrahedron Letters*, **21**, 1155 (1980).
- 72.- A.G. González, G. de la Fuente, M. Reina, R.D. Acosta, *Heterocycles*, **24**, 1513 (1986).
- 73.- A. González, G. de la Fuente, M. Reina, *Anal. Quím*, 77c, 171 (1981).
- 74.- A. González, G. de la Fuente, M. Reina, P. G. Jones, P. R. Raithby, *Tetrahedron Letters*, **24**, 3765 (1983).
- 75.- G. de la Fuente, J. Gavín, M. Reina, R. D. Acosta, *J. Org. Chem.* **55**, 342 (1990).
- 76.- M. Reina, A. Madinaveitia, G. De la Fuente, M. L. Rodriguez, I. Brito, *Tetrahedron Letters*, **33**, 1661 (1992).

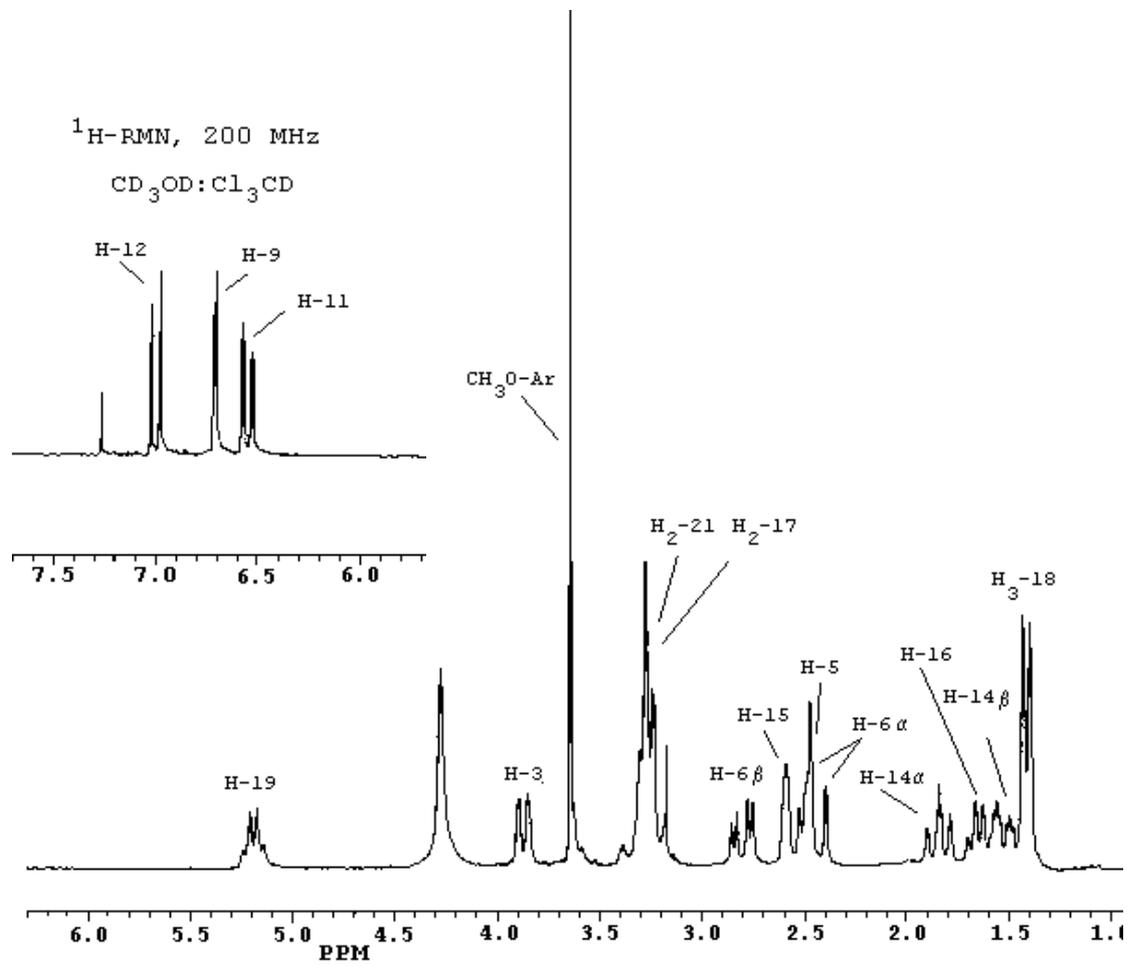
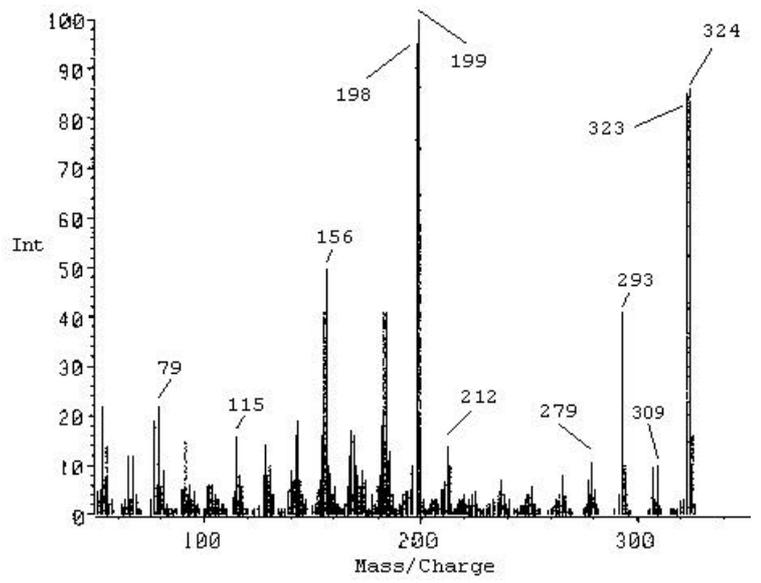
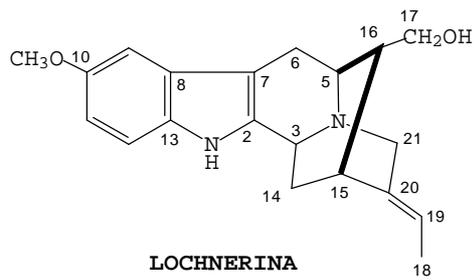
- 77.- J. A. Grina, D.R. Schoeder, E. T. Wydallis, E. R. Stermitz,
J. Org. Chem, **51**, 390 (1986).
- 78.- F. Sun, X. T. Liang, D. Q. Yu, *J. Nat. Prod.* **51**, 50 (1988).
- 79.- J. A. Glinski, B. S. Joshi, Q. P. Jiang, S. W. Pelletier,
Heterocycles, **27**, 185 (1988).
- 80.- X. Zhang, J. K. Snyder, B. S. Joshi, J. A. Glinski, S. W.
Pelletier, *Heterocycles*, **31**, 1879 (1990).
- 81.- S. W. Pelletier, N. V. Mody, "The alkaloids"; Academic Press,
New York, **1981**, vol. XVIII, pp. 99.
- 82.- A. Bax, S. J. Subramanian. *Magn. Reson.* **67**, 565 (1986).
- 83.- A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 2093 (1986).
- 84.- H. Takayama, A. Takita, M. Ito, S. Sakai, F. Kurosaki, T.
Okamoto, *Yakugaku Zasshi*, **102**, 245 (1982).
- 85.- S. Sakay, K. Yamaguchi, H. Takayama; Y. Yamamoto, T. Okamoto,
Chem. Pharm. Bull. Jpn. **30**, 4576 (1982).
- 86.- W. Feng-Peng, L. Xiau-Tian, *Planta Medica*, 443 (1985).
- 87.- M. S. Yusunov, Ya. V. Rashkes, V. A. Telnov, S. Yu. Yusunov,
Kim, Prir, Soedin. **5**, 515 (1969). CA 73, 15053a.
- 88.- A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Res.* **63**, 207 (1985).
- 89.- J. Qingping, S. W. Pelletier, *J. Nat. Prod.* **54**, 525 (1991).
- 90.- A. G. González, G. de la Fuente, M. Reina, R. Díaz, I. Timón,
Phytochemistry, **25**, 1971(1986).
- 91.- M. S. Yusunov, Y. V. Rashkes, B. T. Salimov, E. F. Ametova, G.
V. Fridlyanskii, *Chemistry of Natural Compounds*, 492(1985).

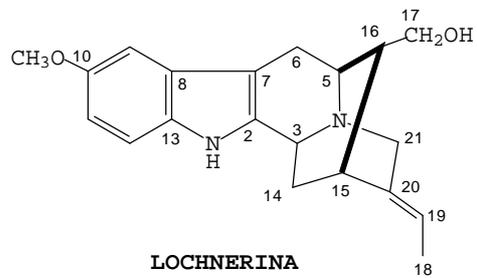
- 92.- S. W. Pelletier, N. V. Mody, B. S. Joshi, L. C. Scharamm, in
" Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", Vol.2. Ed.
S. W. Pelletier. Wiley, New York, 205 (1984).
- 93.- S. W. Pelletier, B. S. Joshi, L. C. Scharamm, in
" Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", Vol.7. Ed.
S. W. Pelletier. Springer, New York, 297 (1991).
- 95.- P. Kulantthaivel, M. H. Benn, *Heterocycles*, **23**, 2515(1985).
- 96.- G. de la Fuente, L. Ruiz Mesía, *Phytochemistry*, **39**, 1459(1995).
- 97.- G. de la Fuente, J. A. Gavín, R. Díaz Acosta, J. A. Morales,
Heterocycles, **27**, 1(1988).
- 98.- G. de la Fuente, A. Mericli, L. Ruiz Mesía, A. Ulubelen, F.
Mericli, R. Ilarslan, *Phytochemistry*, **39**, 1467(1995).
- 99.- S. W. Pelletier, N. V. Mody, N. Katsui, *Tetrahedron Letters*,
4027(1977).
- 100.-Z. Valenta, K. Wiesner, *Chem. and Ind.* 354(1956).
- 101.-R.C. Cookson, M. E. Trevett, *J. Chem. Soc.* 3121(1956).
- 102.-Comunicación personal.
- 103.-José Jaén en "Manual de la Medicina Popular Canaria". Ed. Centro
de la Cultura Popular Canaria, Mayo, 1996.
- 104.-A. G. González, J. L. Bretón, J. M. Trujillo. *Anales de la Real
Sociedad Española de Física Y Química*. **68**, 107 (1972).
- 105.-A. G. González, J. L. Bretón. J. M. Trujillo. *Anales de la Real
Sociedad Española de Física y Química*. **70** (1), 64 (1974).
- 106.-H. Tanaka, T. Nakamura, K. Ichico, K. Ito. *Phytochemistry*,
28(9), 2516 (1989).

- 107.-T. Yoshihara, K. Yamaguchi, S. Takamatsu, S. Sakamura.
Agric. Biol. Chem., **45**(11), 2593 (1981).
- 108.-T. Yoshihara, S. Takamatsu, S. Sakamura. *Agric. Biol. Chem.*, **42**,
623 (1978).
- 109.-S.J. Smolenski, H. Silinis and N.R. Farnsworth. *Lloydia*.
35, 1 (1972).
- 110.-Pierre Boiteau en "Les Triterpenoides". pp. 606, (1964).
- 111.-D. J. Jenden, I. Hanin, S. I. Lamb. *Analytical Chemistry*.
40(1), 125 (1968).
- 112.-Rodolfo Vásquez Martínez en "Plantas Útiles de la Amazonia
Peruana". 'Field Research Associate' del Missouri Botanical
Garden. Proyecto Flora del Perú. Apdo. 280, Iquitos-Perú. Vol.
I, (1989).
- 113.-K. Mejia, E. Reng, B. Caliz Vila en "Plantas Medicinales de Uso
Popular en la Amazonía Peruana". Proyecto de Desarrollo integral
Iquitos-Nauta, 1995.
- 114.- A. W. Sangster. *Journal of Chemical Education*, **37**(9), 454
(1960).

oOo

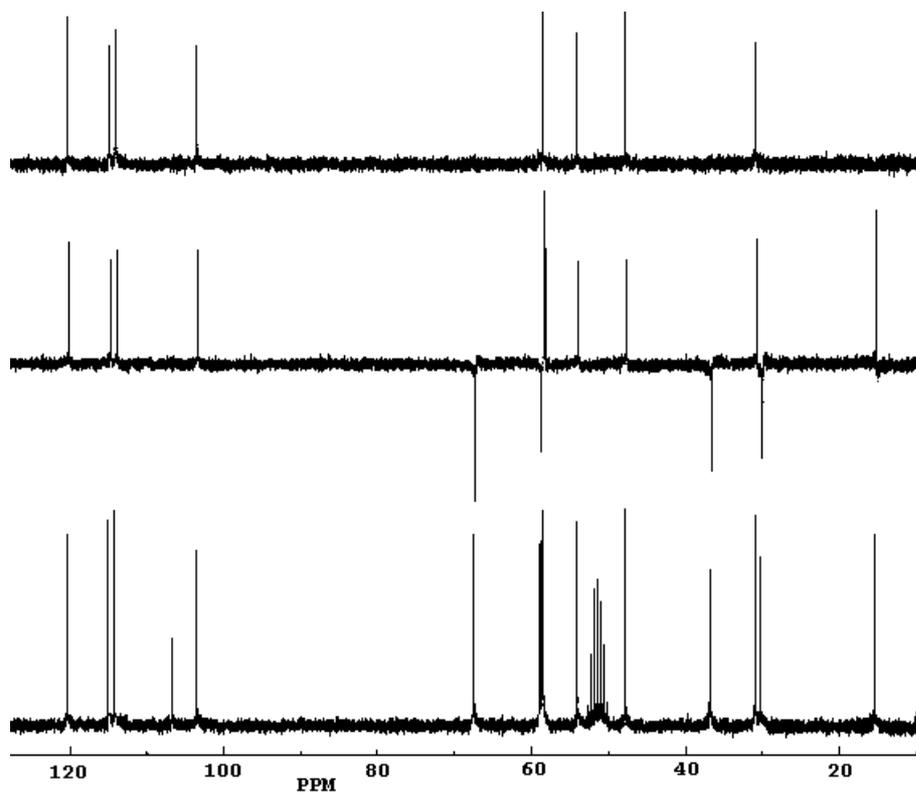
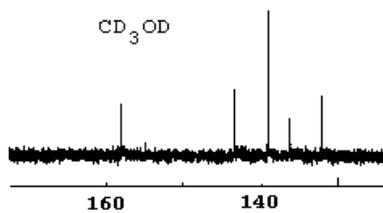
REPRODUCCIÓN DE ESPECTROS

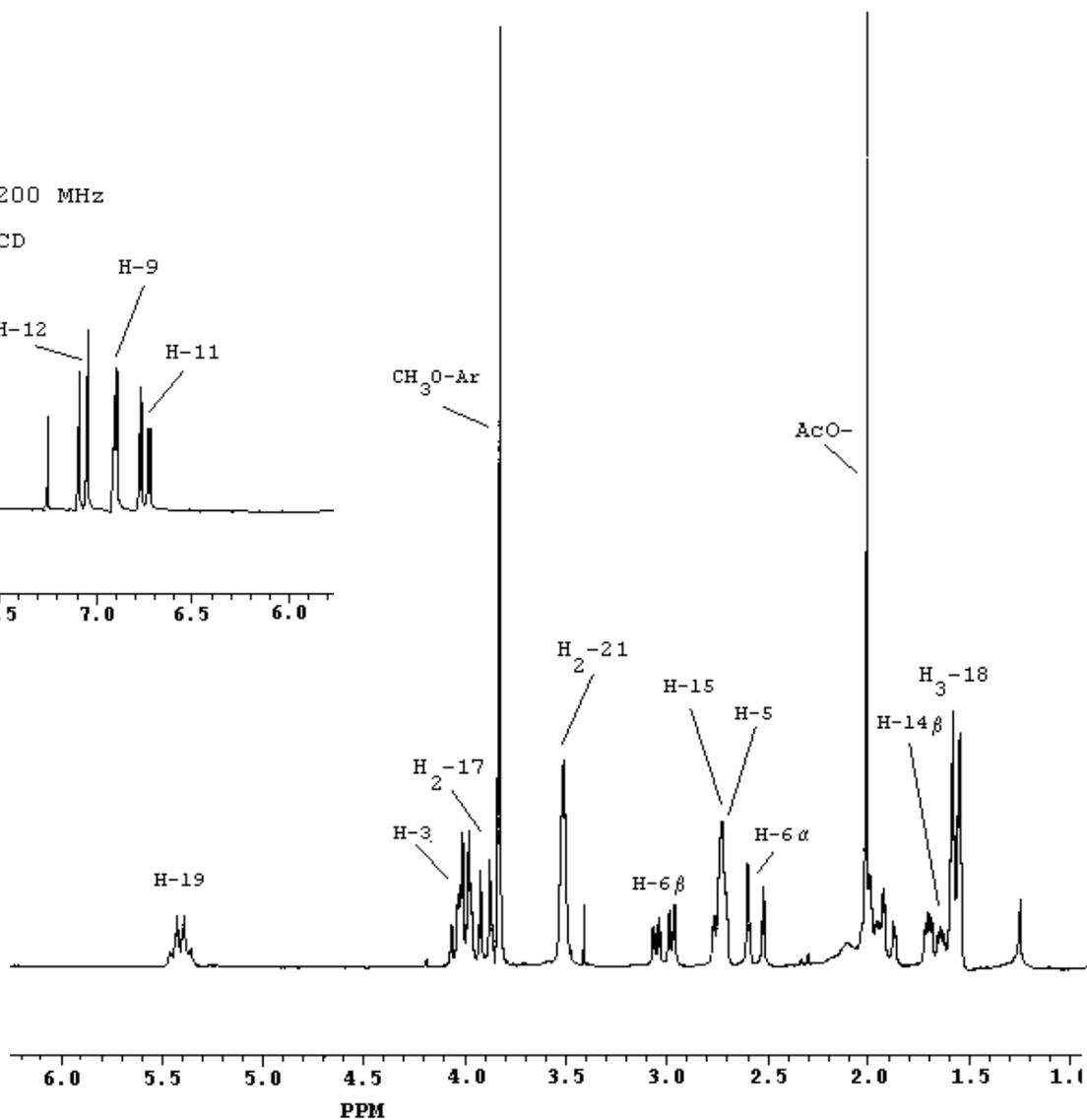
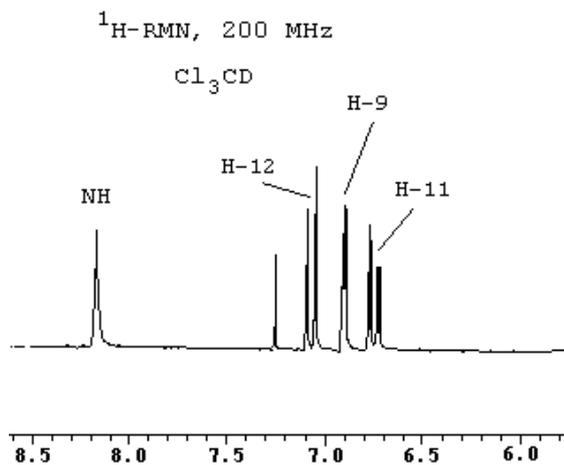
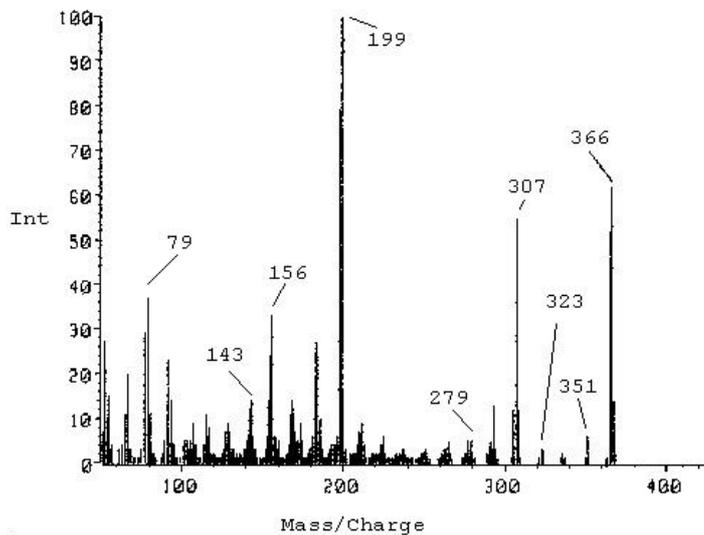
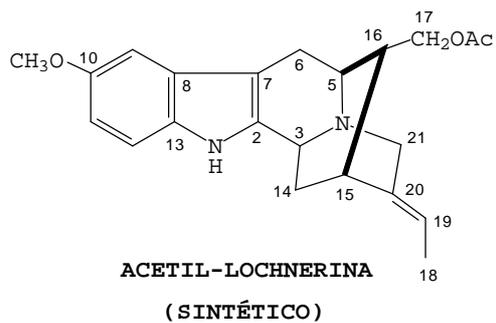


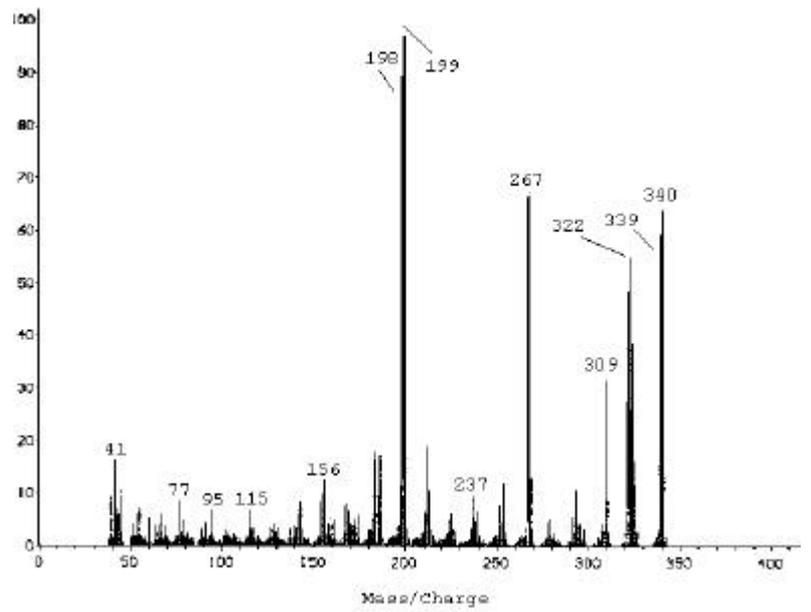
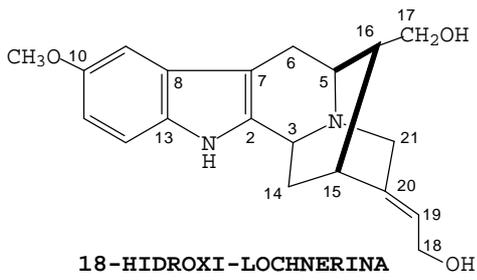


^{13}C -RMN, 50 MHz

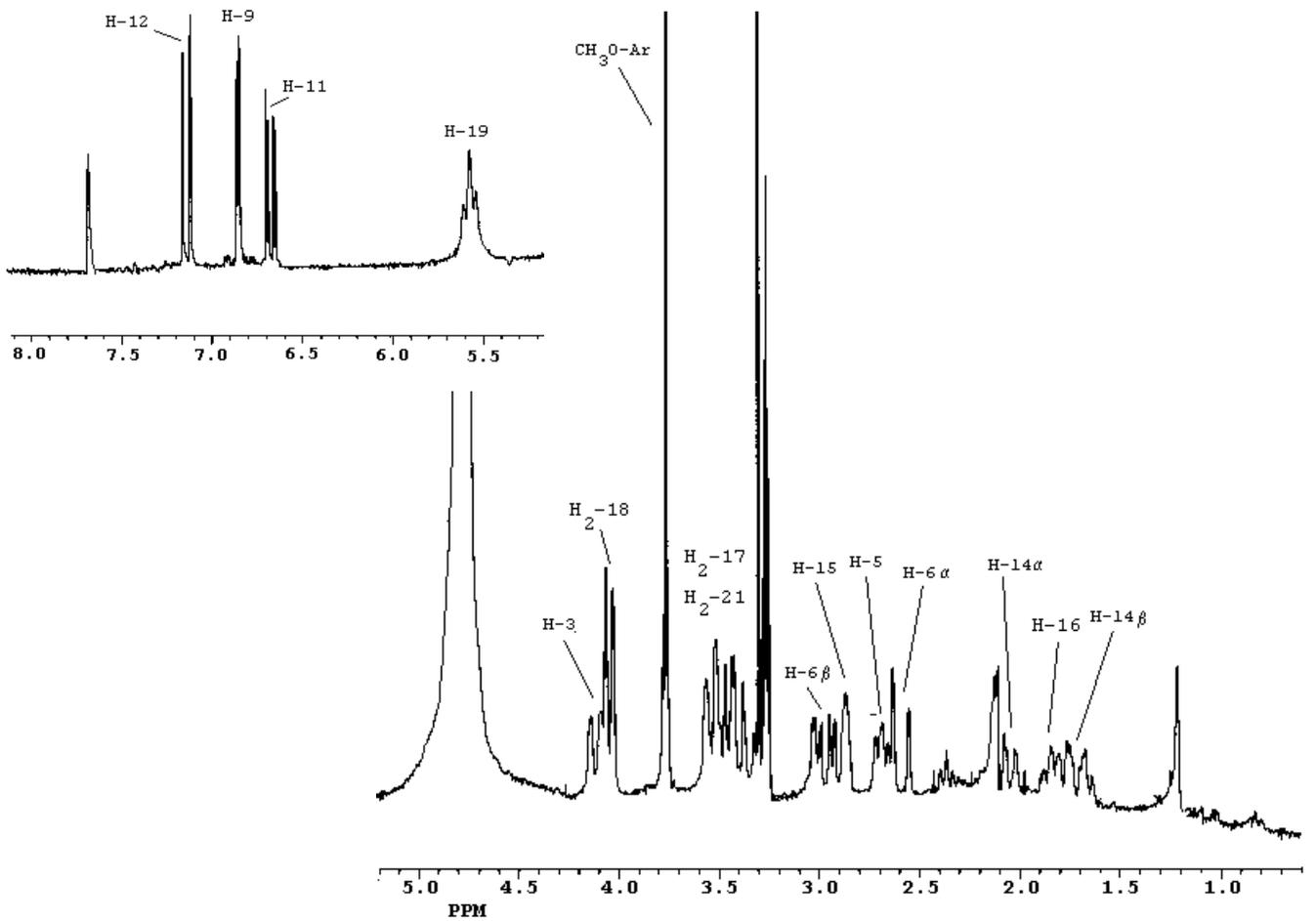
CD_3OD

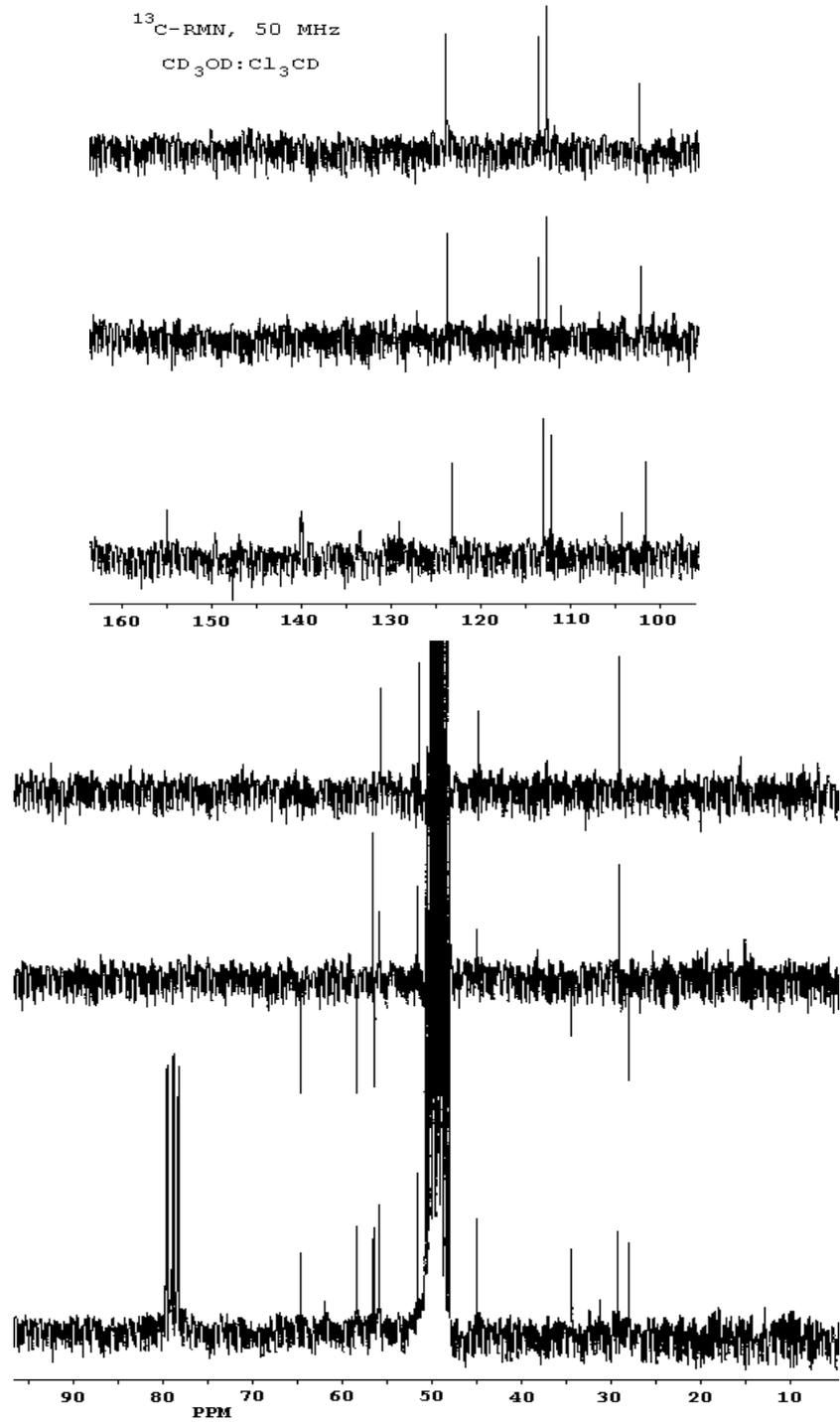
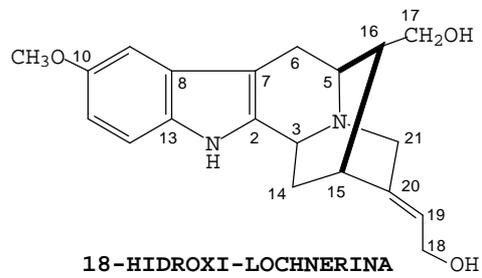


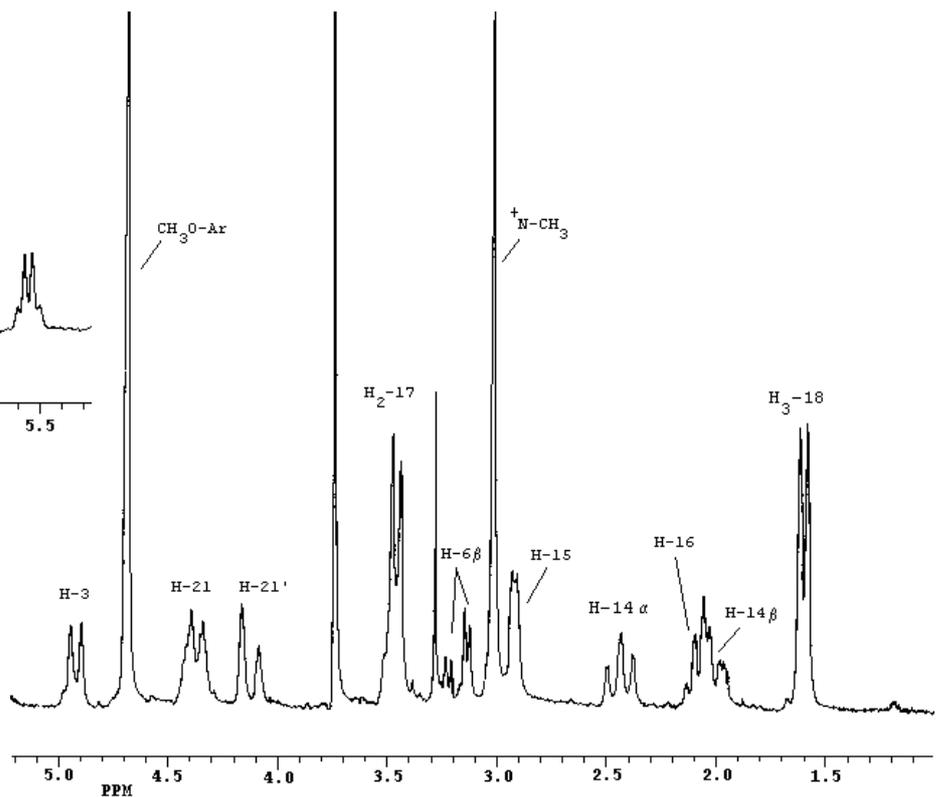
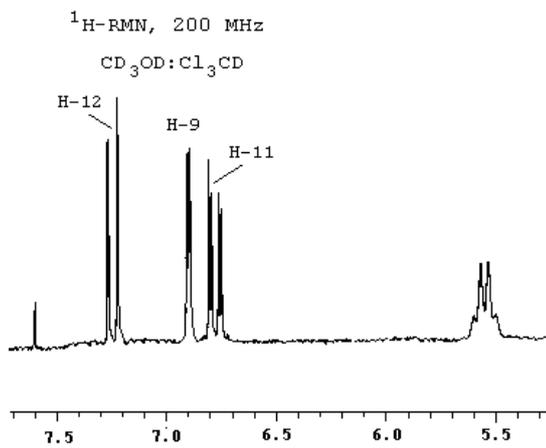
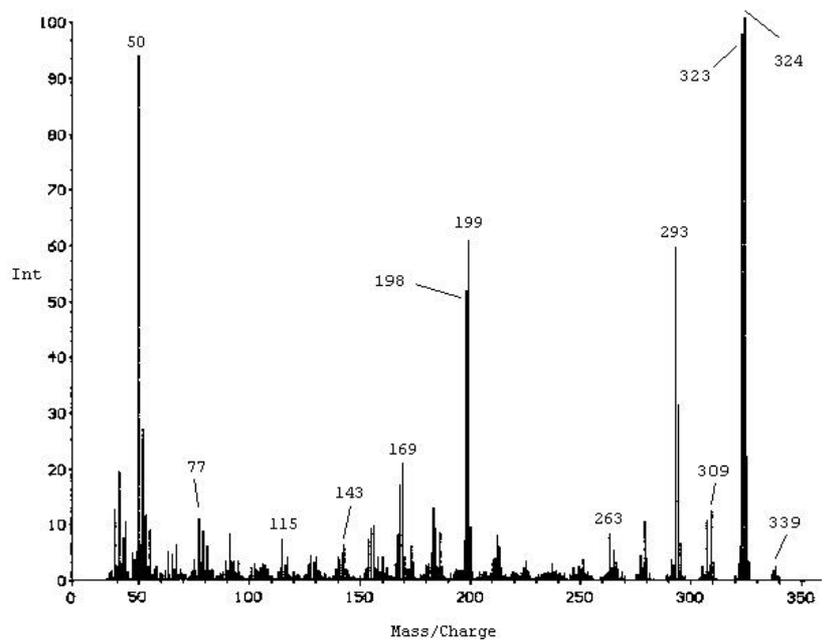
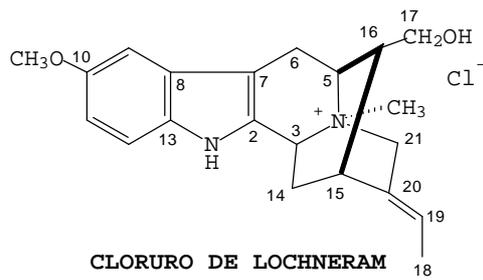


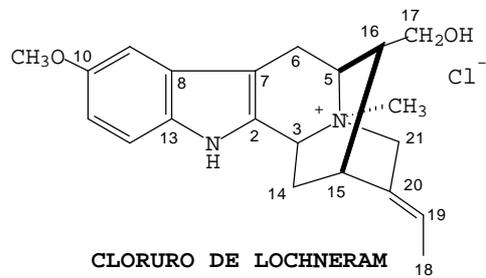


$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz
 $\text{CD}_3\text{OD}:\text{Cl}_3\text{CD}$

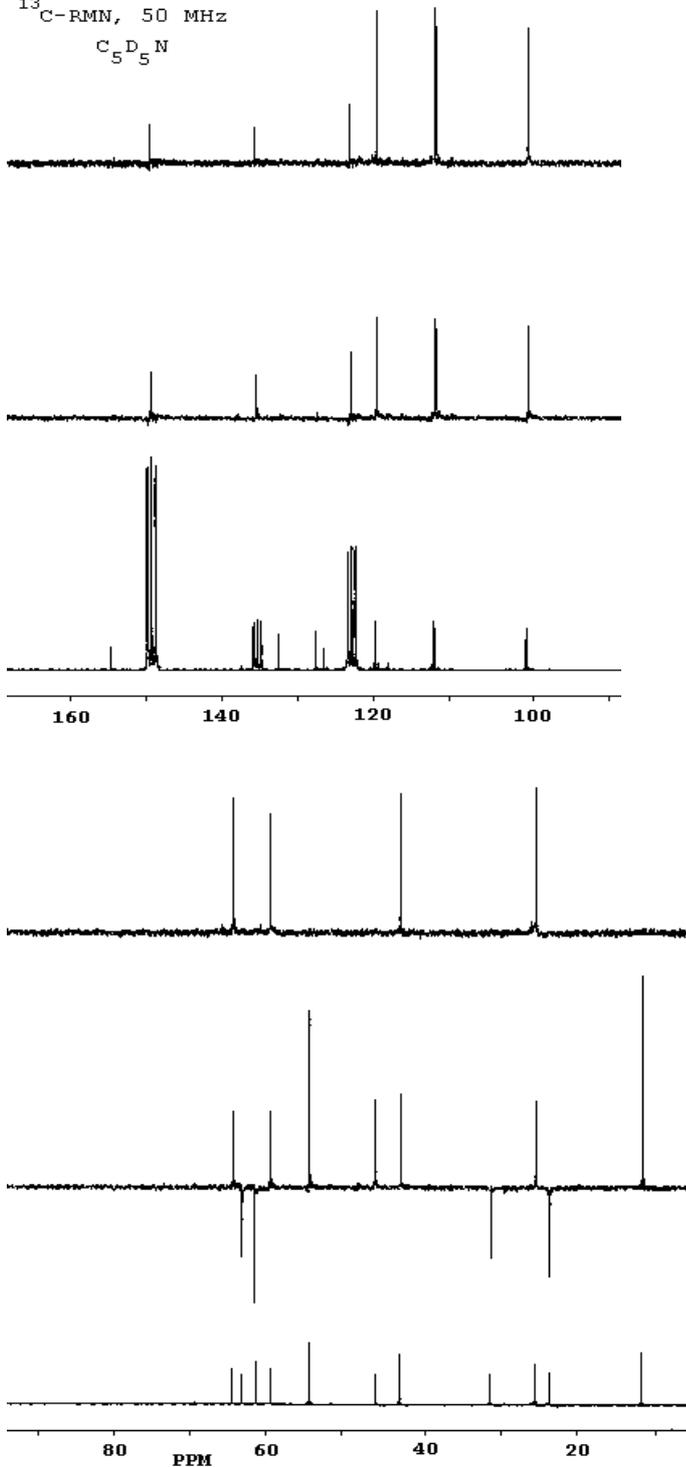


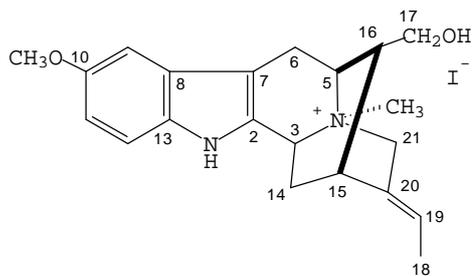




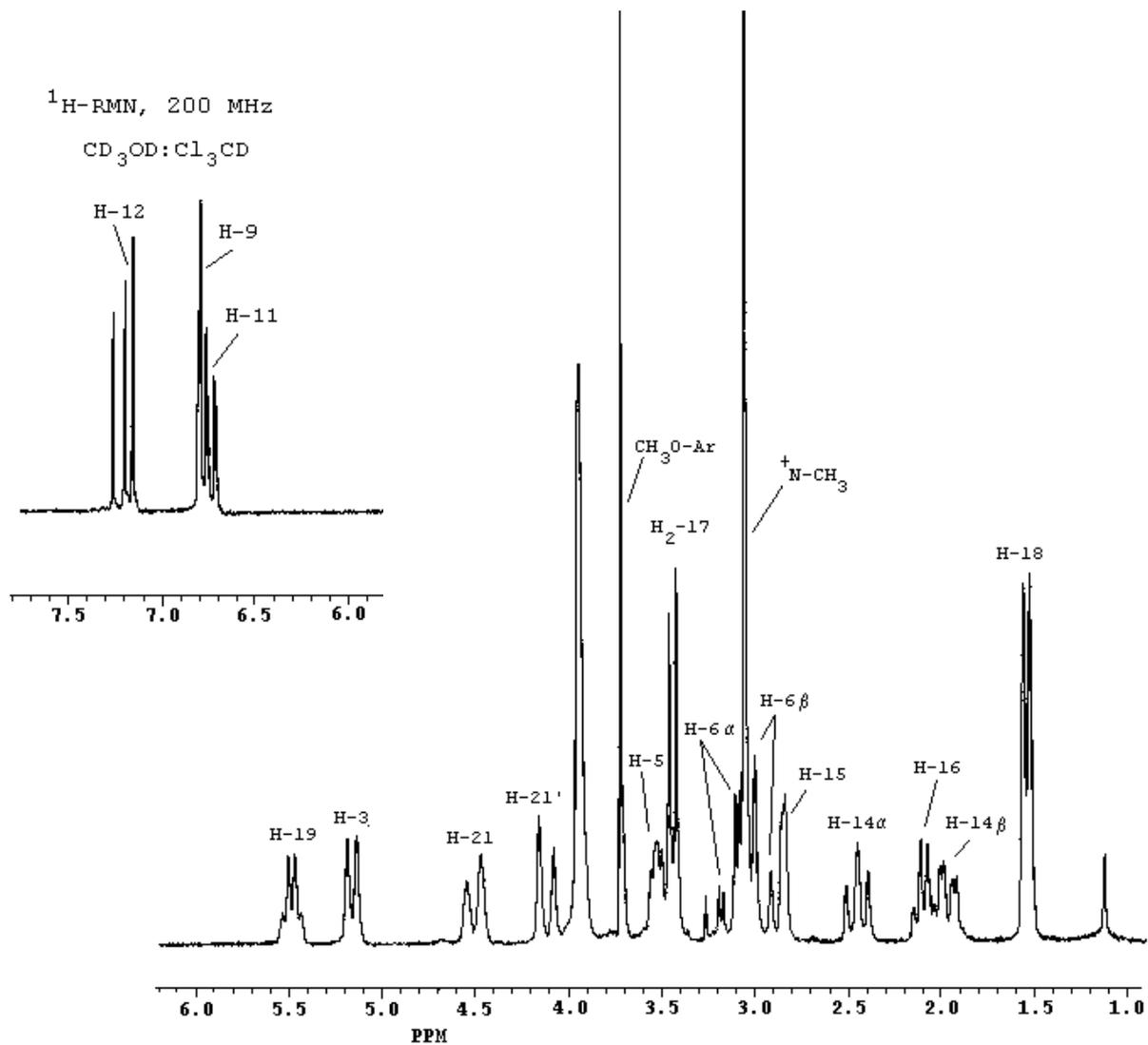


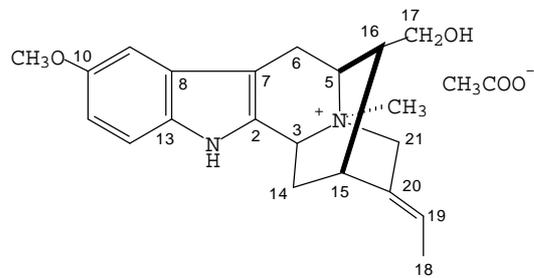
^{13}C -RMN, 50 MHz
 $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$



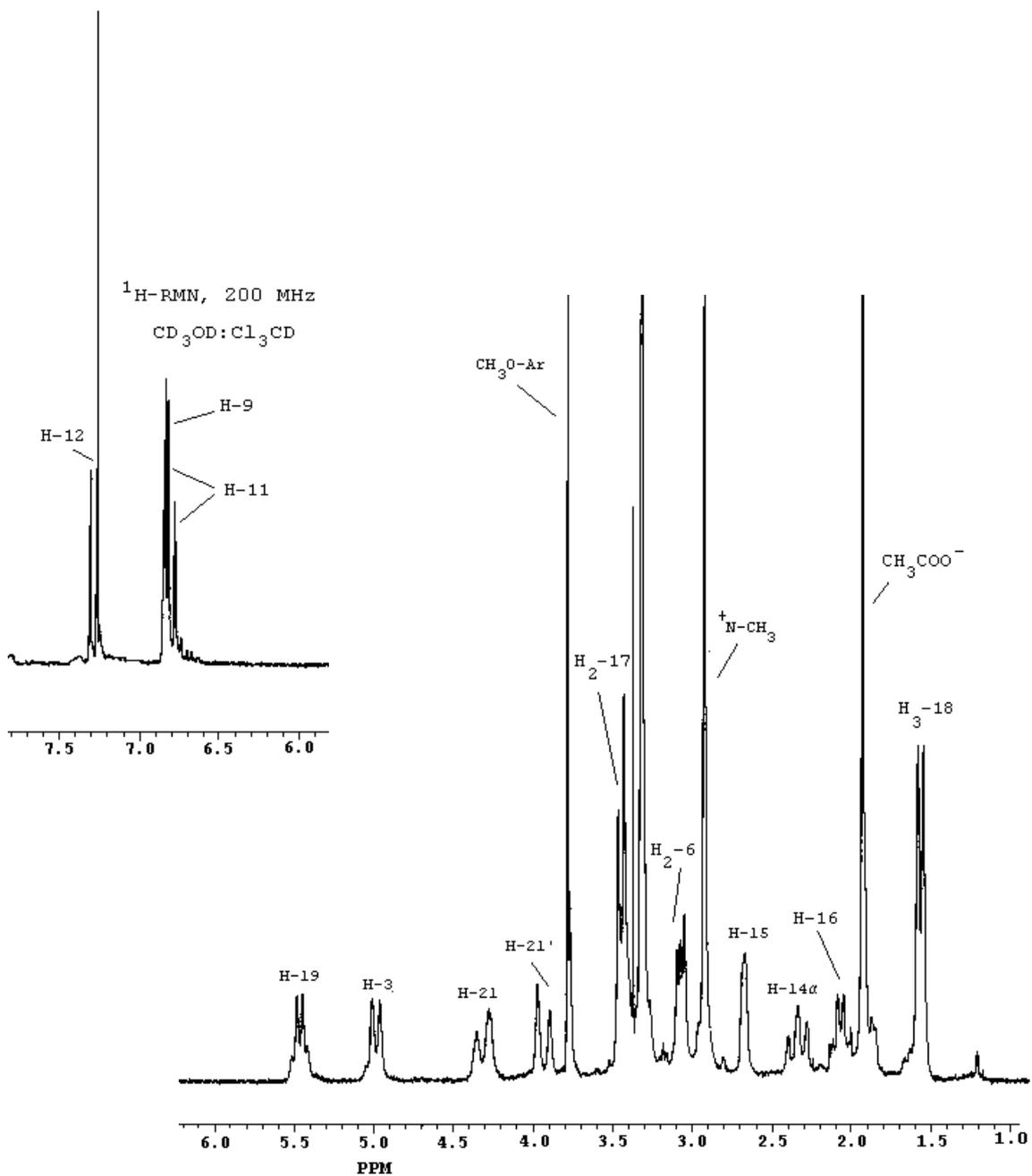


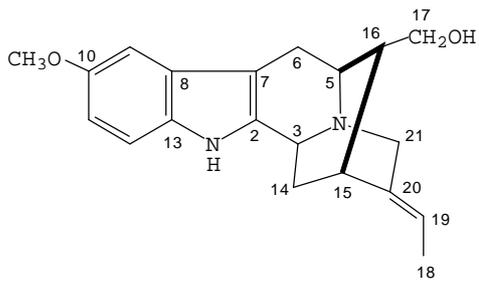
PRODUCTO DE N(4)-METILACION
(ICH₃) DE LOCHNERINA



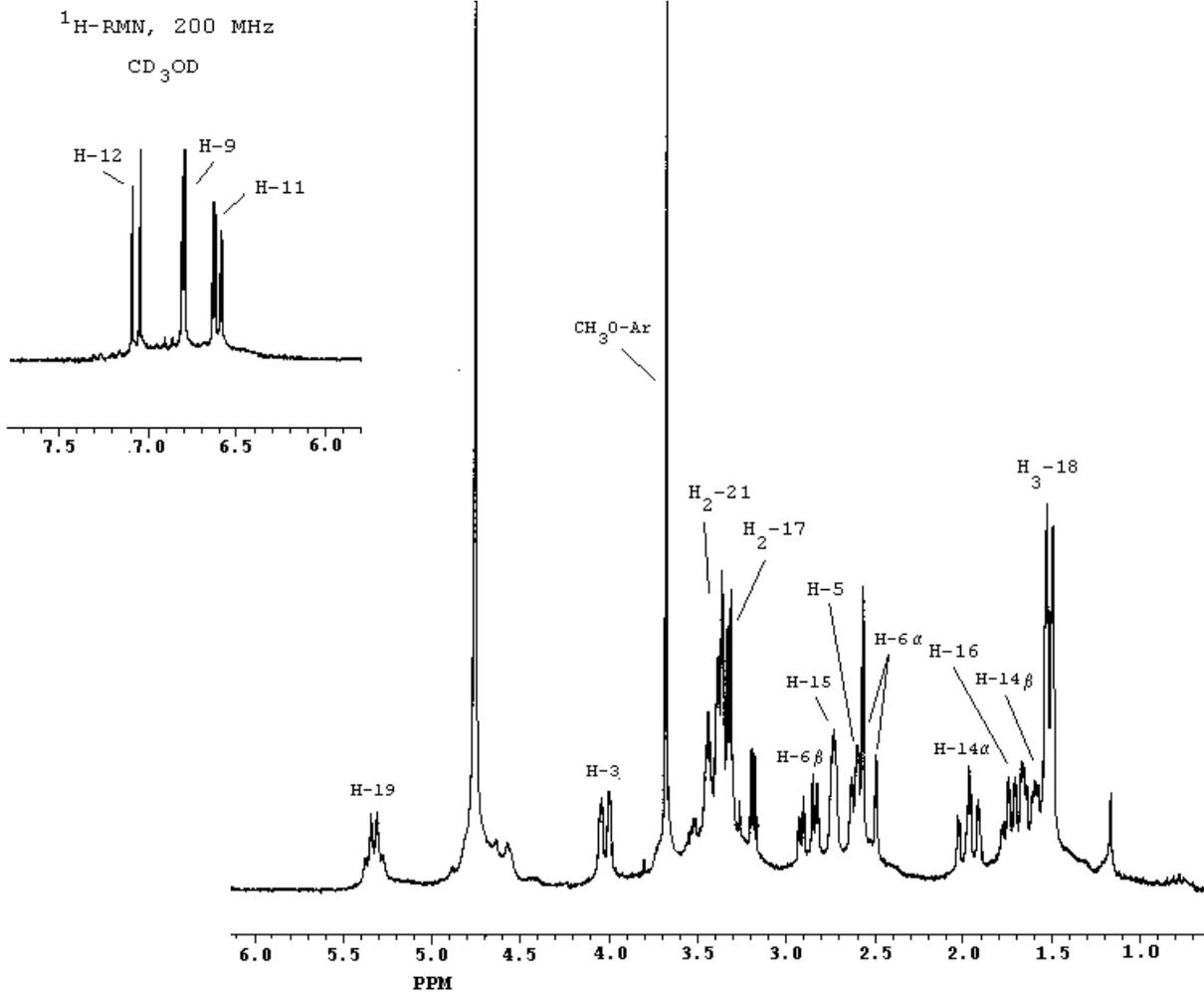
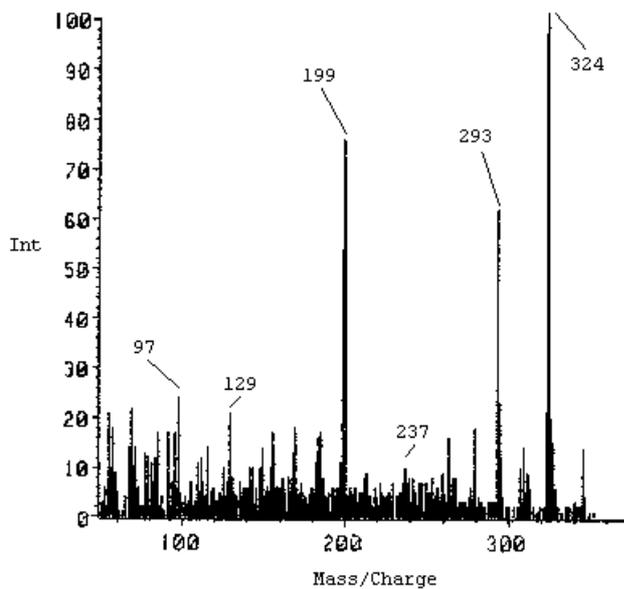


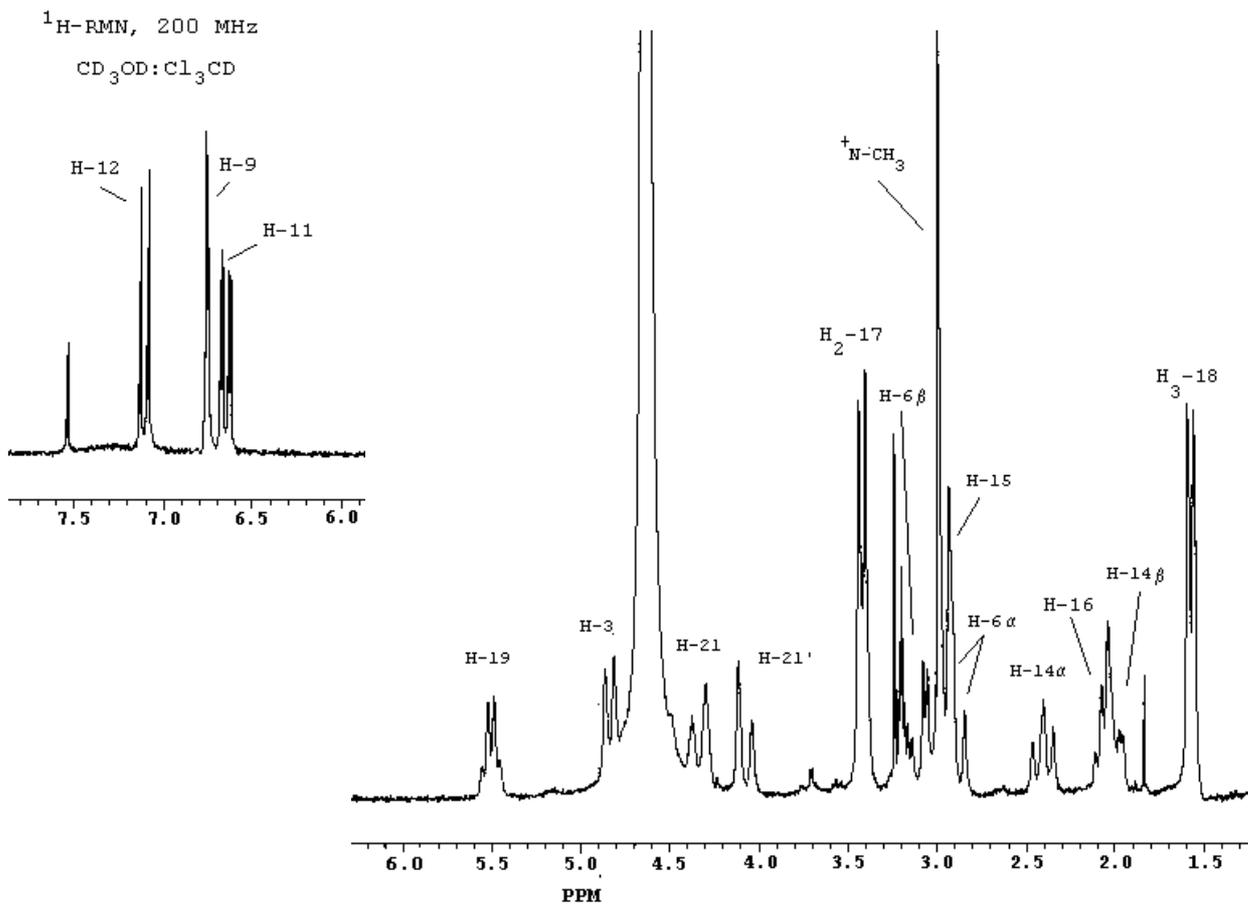
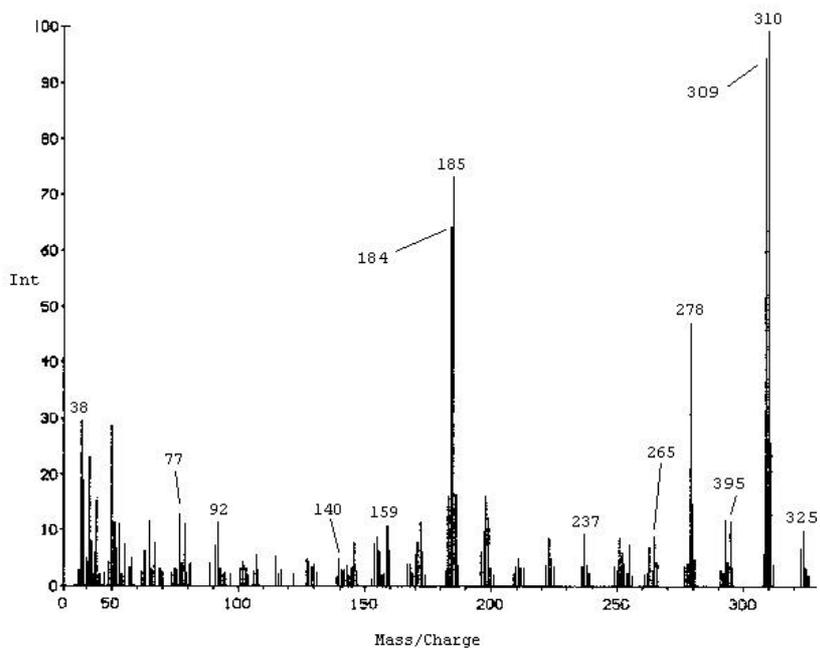
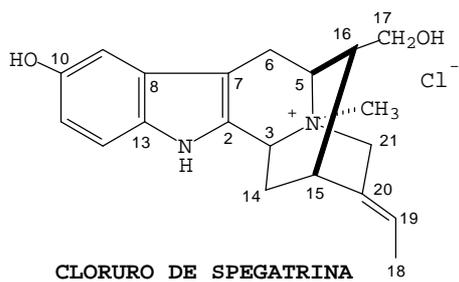
ACETATO DE LOCHNERAM
(SINTÉTICO)

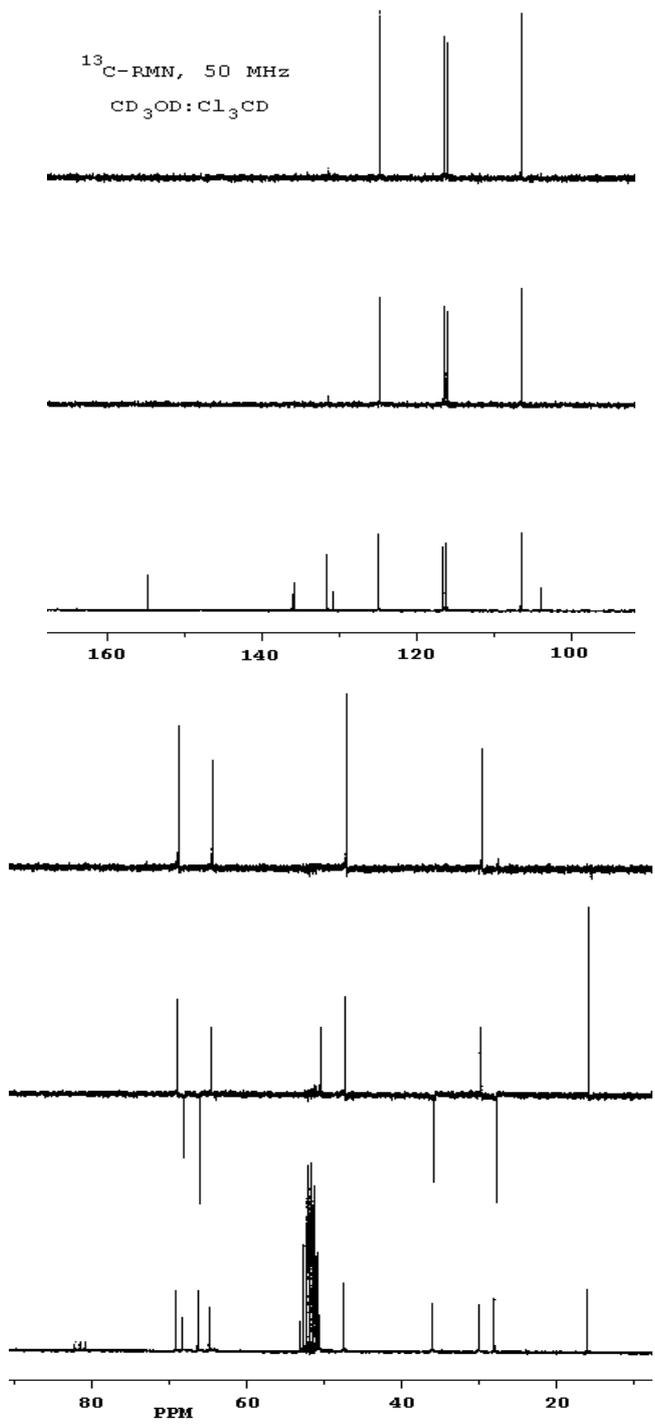
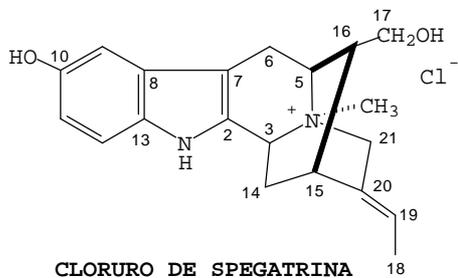


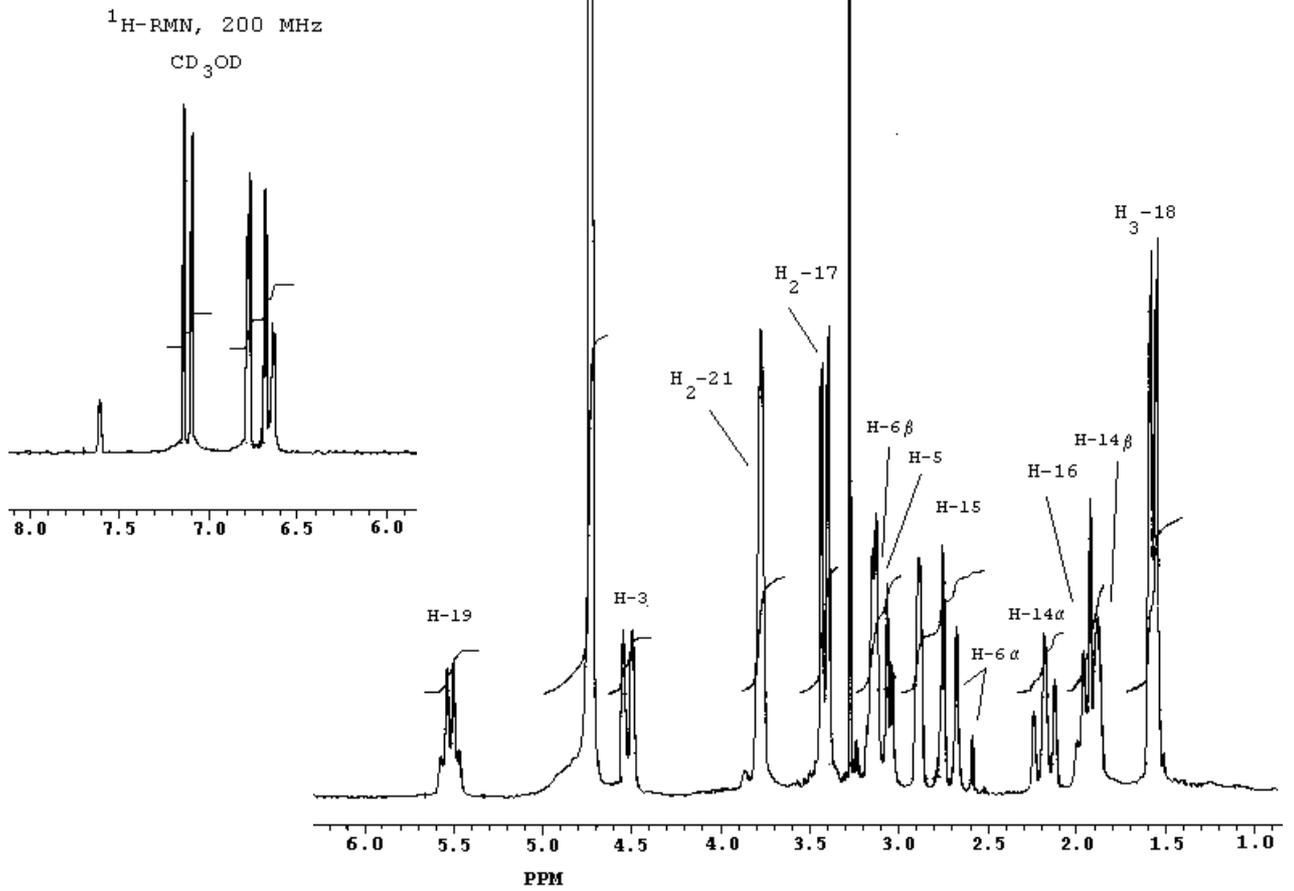
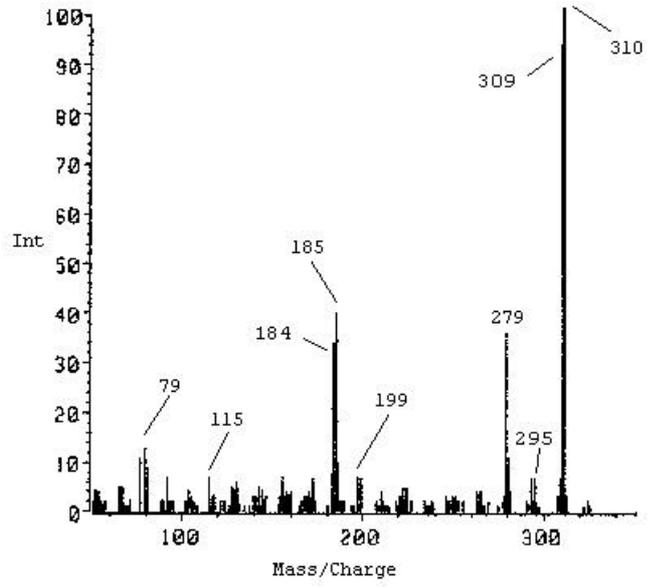
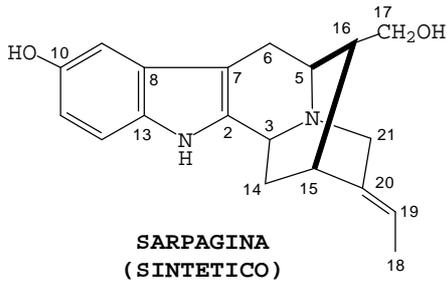


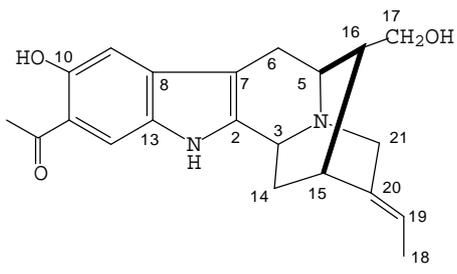
PRODUCTO DE N(4)-DEMÉTILACION
DE CLORURO DE LOCHNERAM



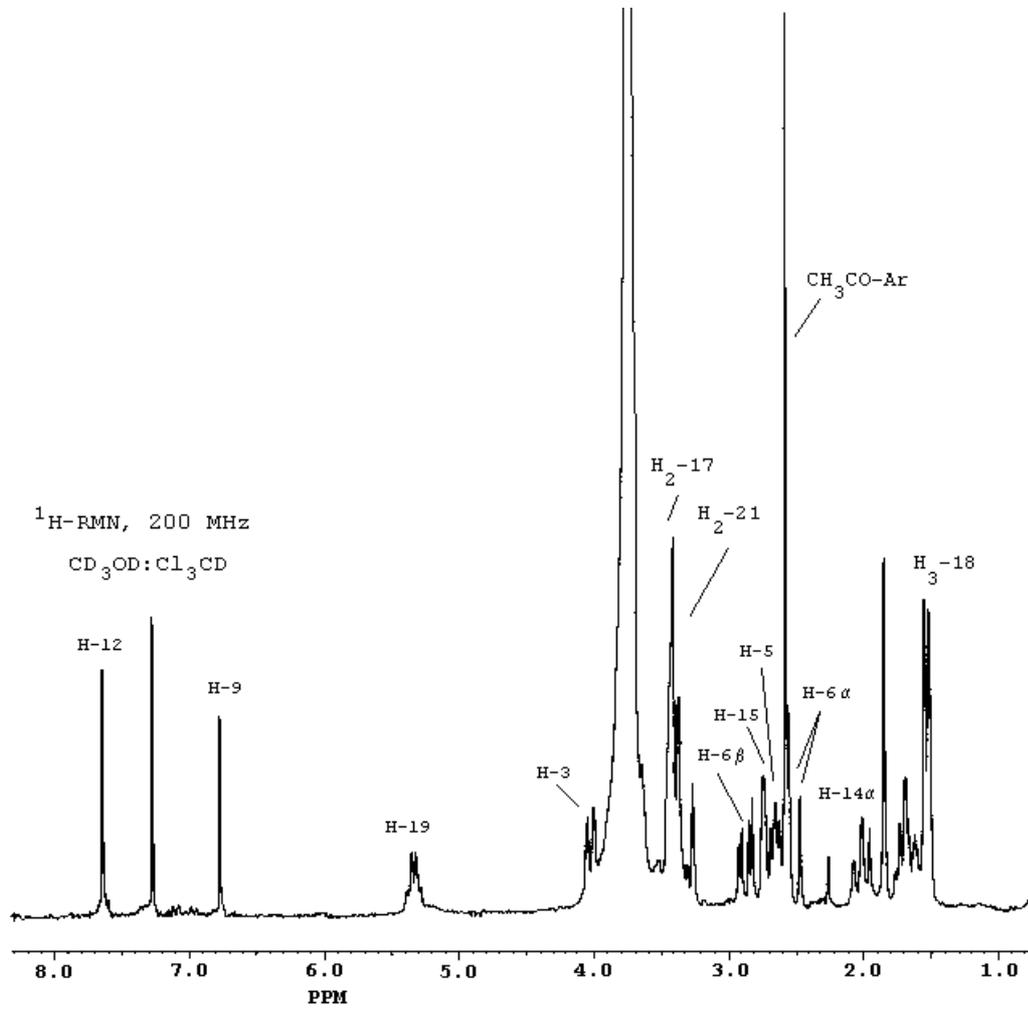
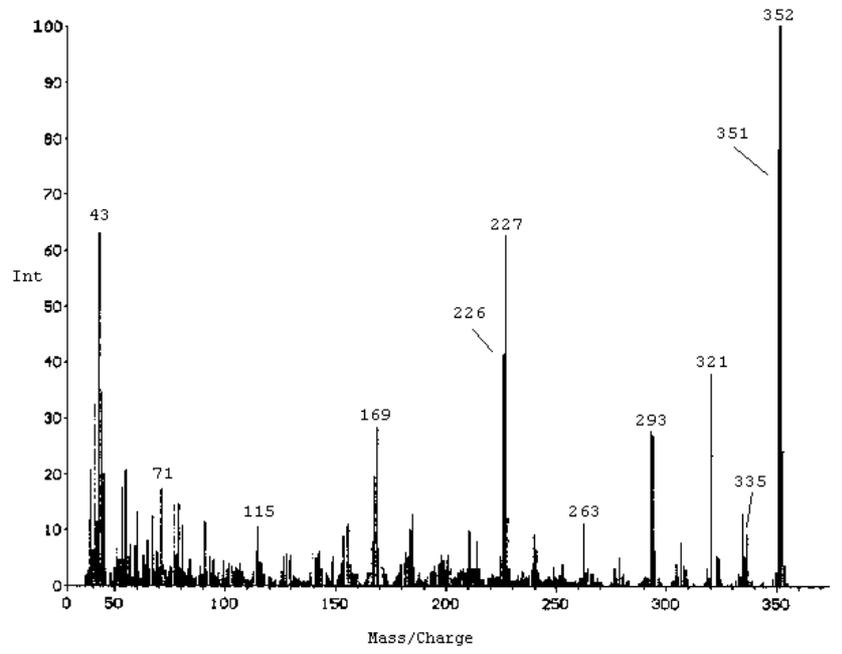


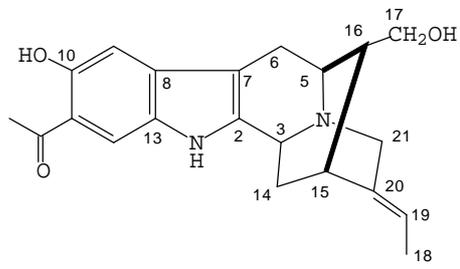




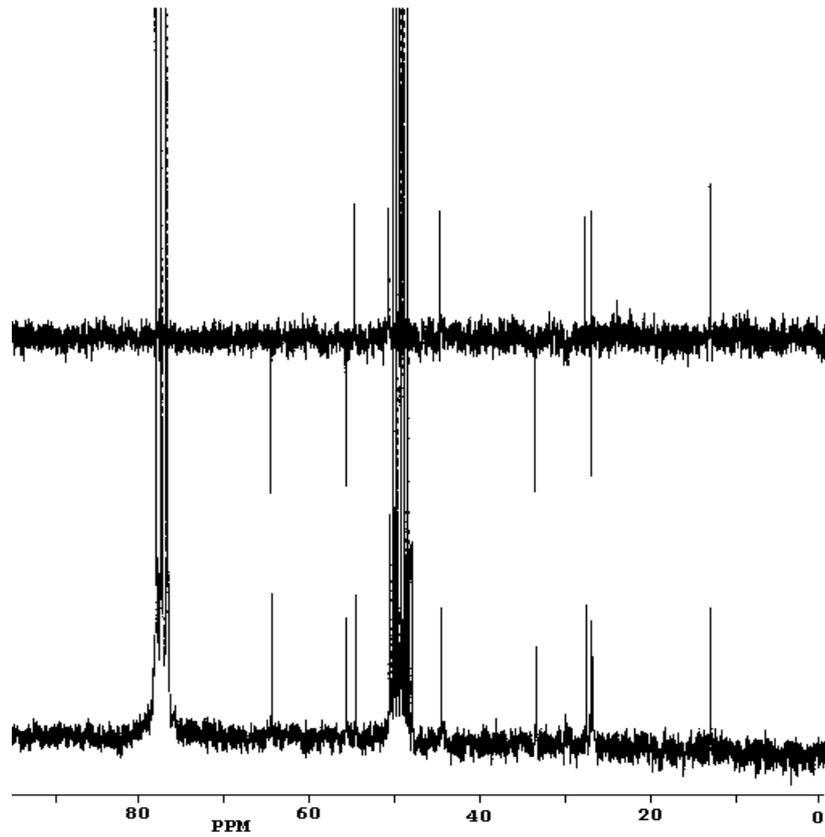
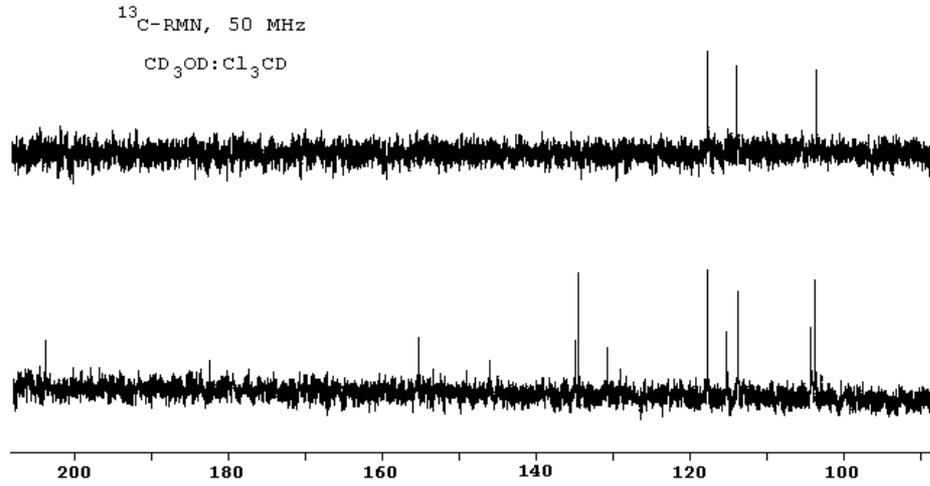


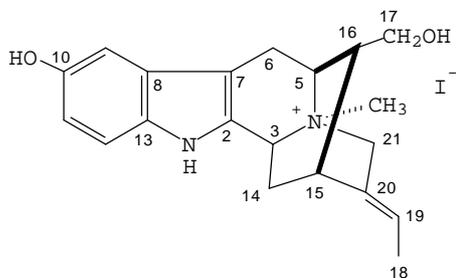
11-ACETIL-SARPAGINA
(SINTETICO)



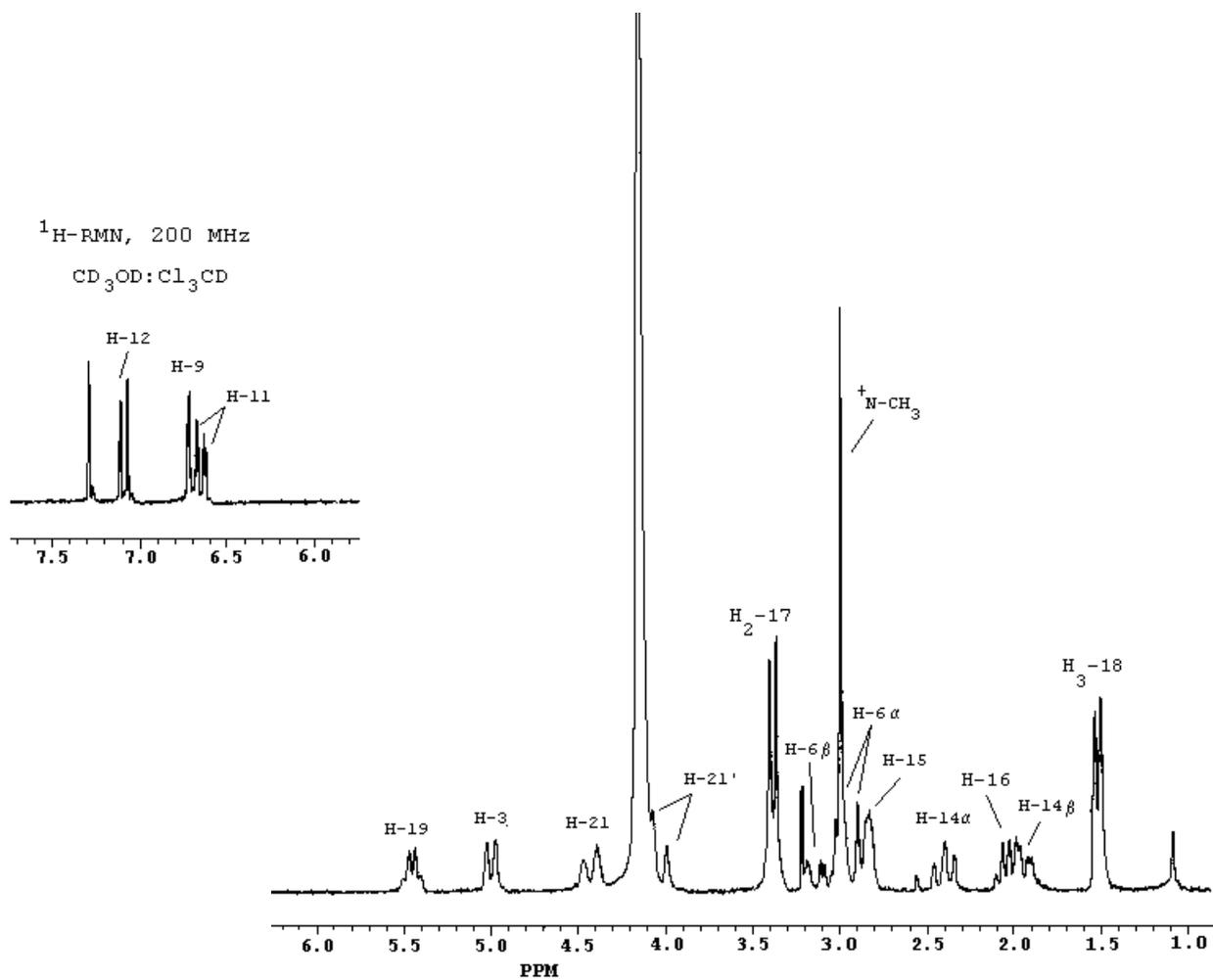


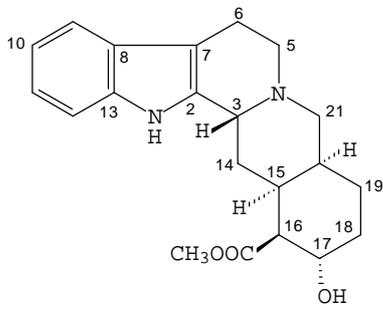
11-ACETIL-SARPAGINA
(SINTETICO)



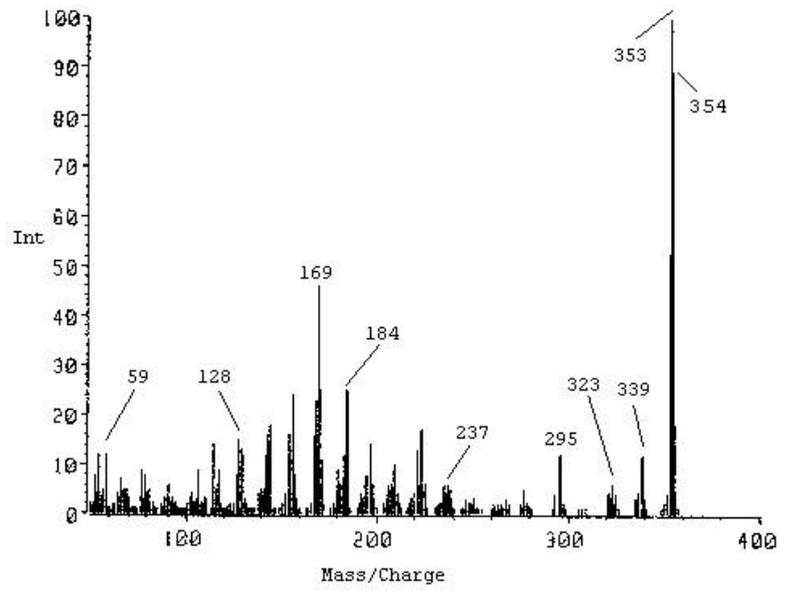


PRODUCTO DE N(4)-METILACION
(ICH₃) DE SARPAGINA



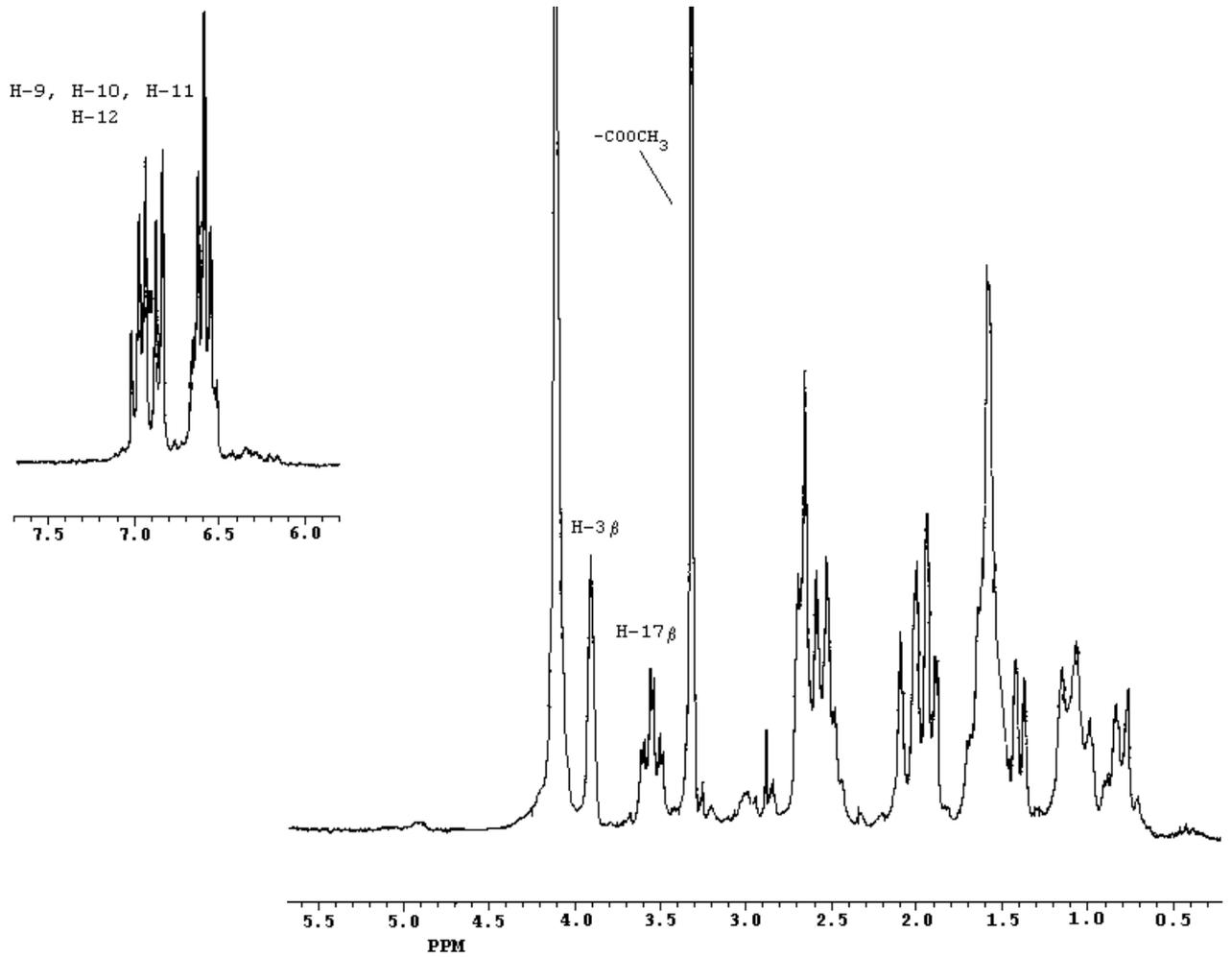


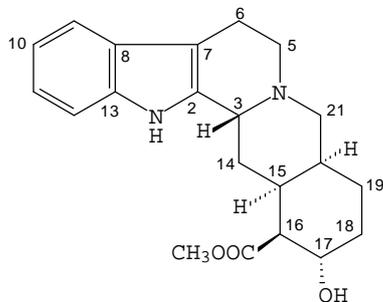
3-EPI- α -YOHIMBINA



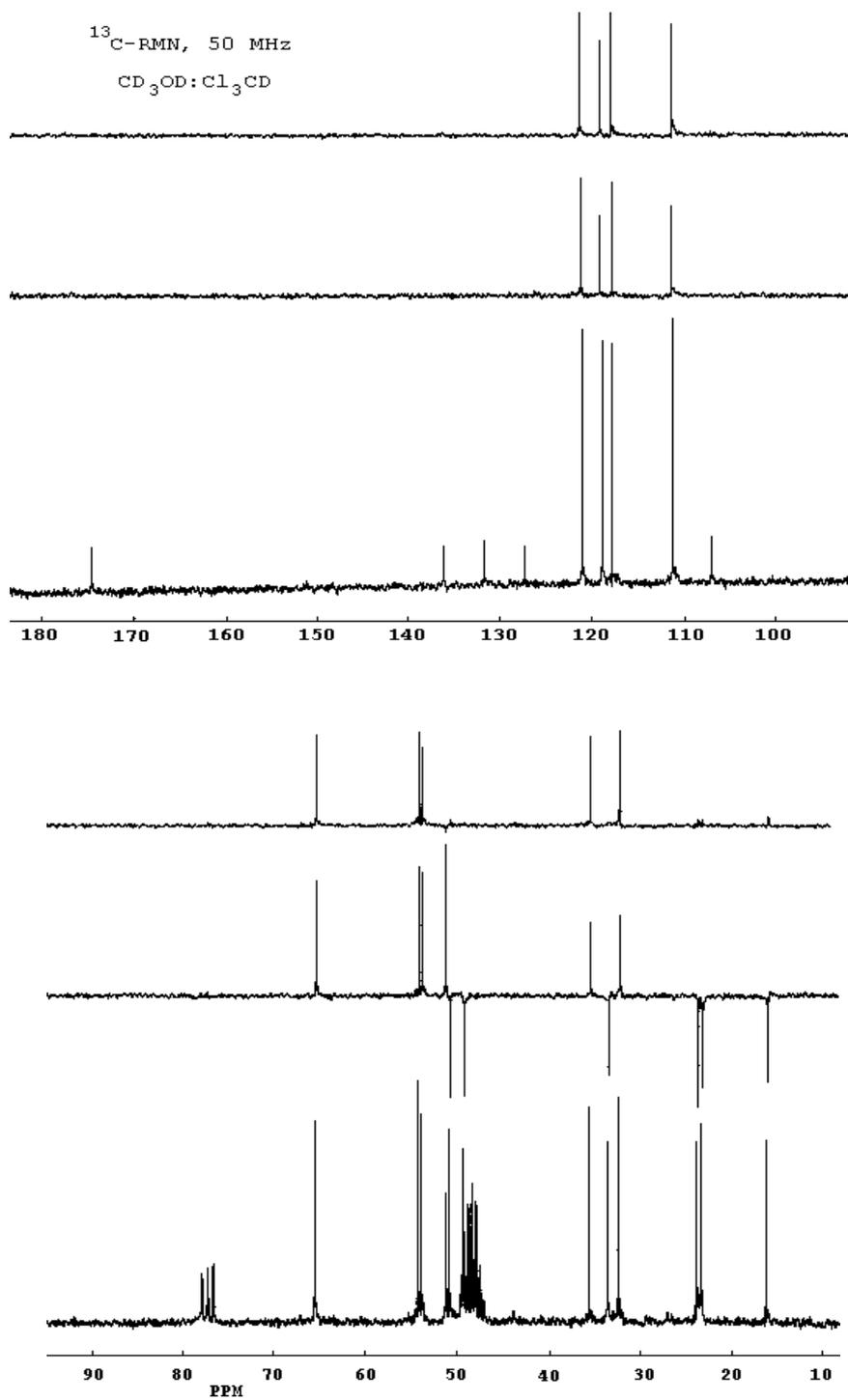
^1H -RMN, 200 MHz

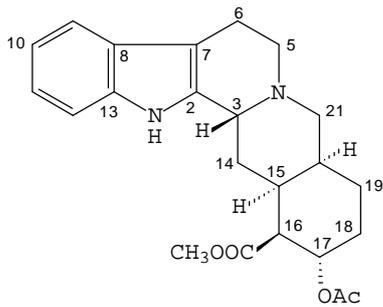
$\text{CD}_3\text{OD}:\text{Cl}_3\text{CD}$



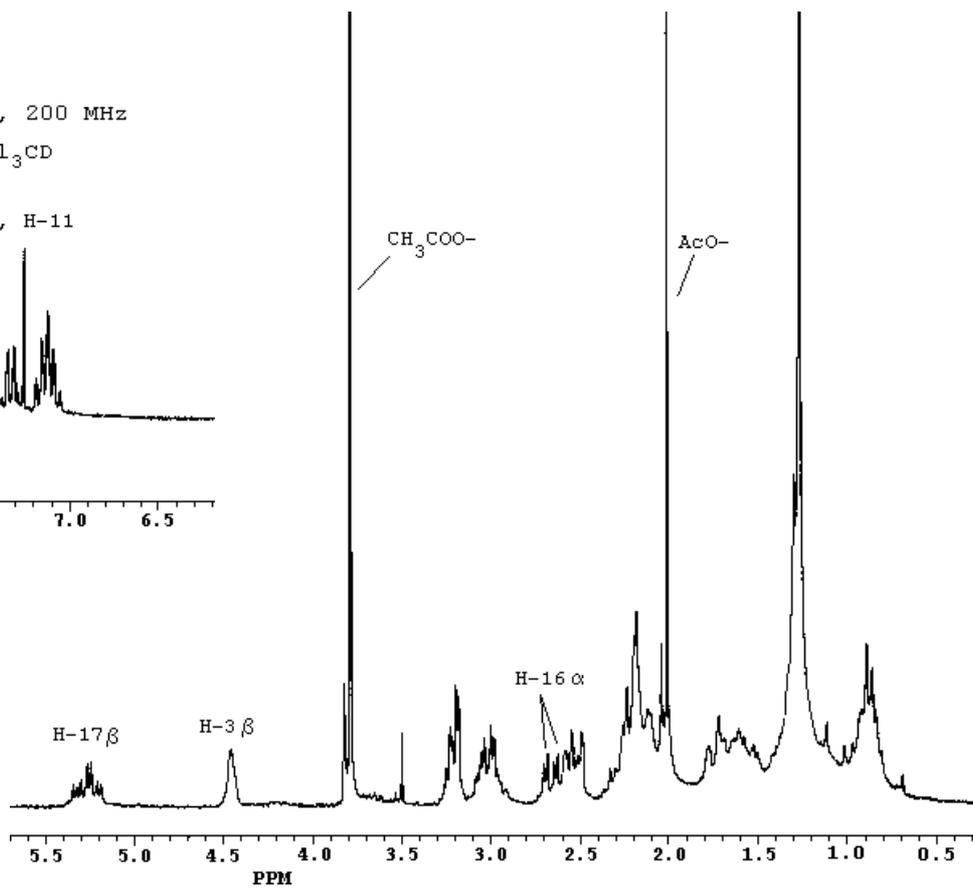
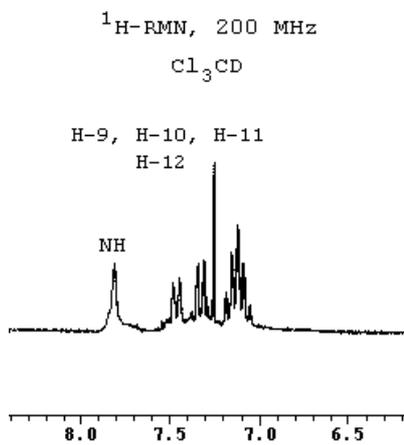
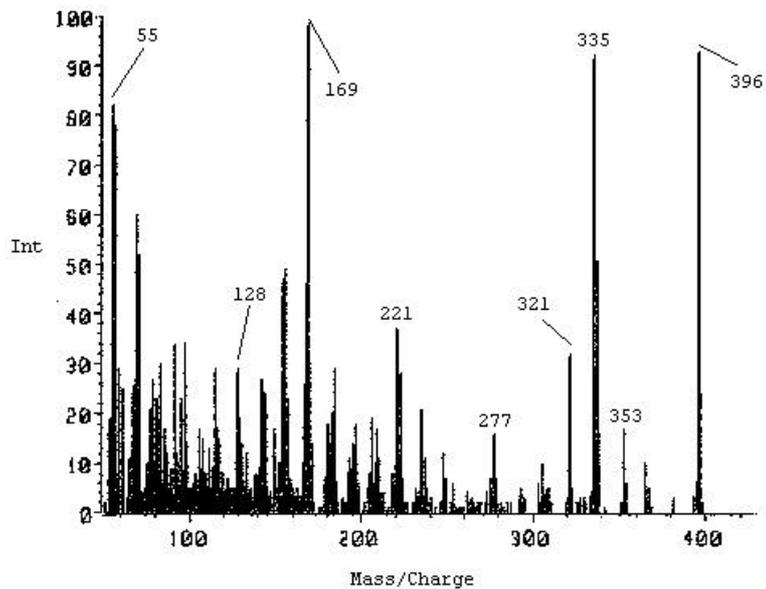


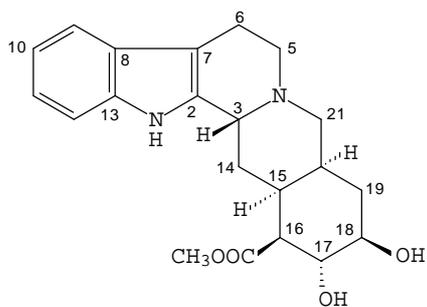
3-EPI- α -YOHIMBINA



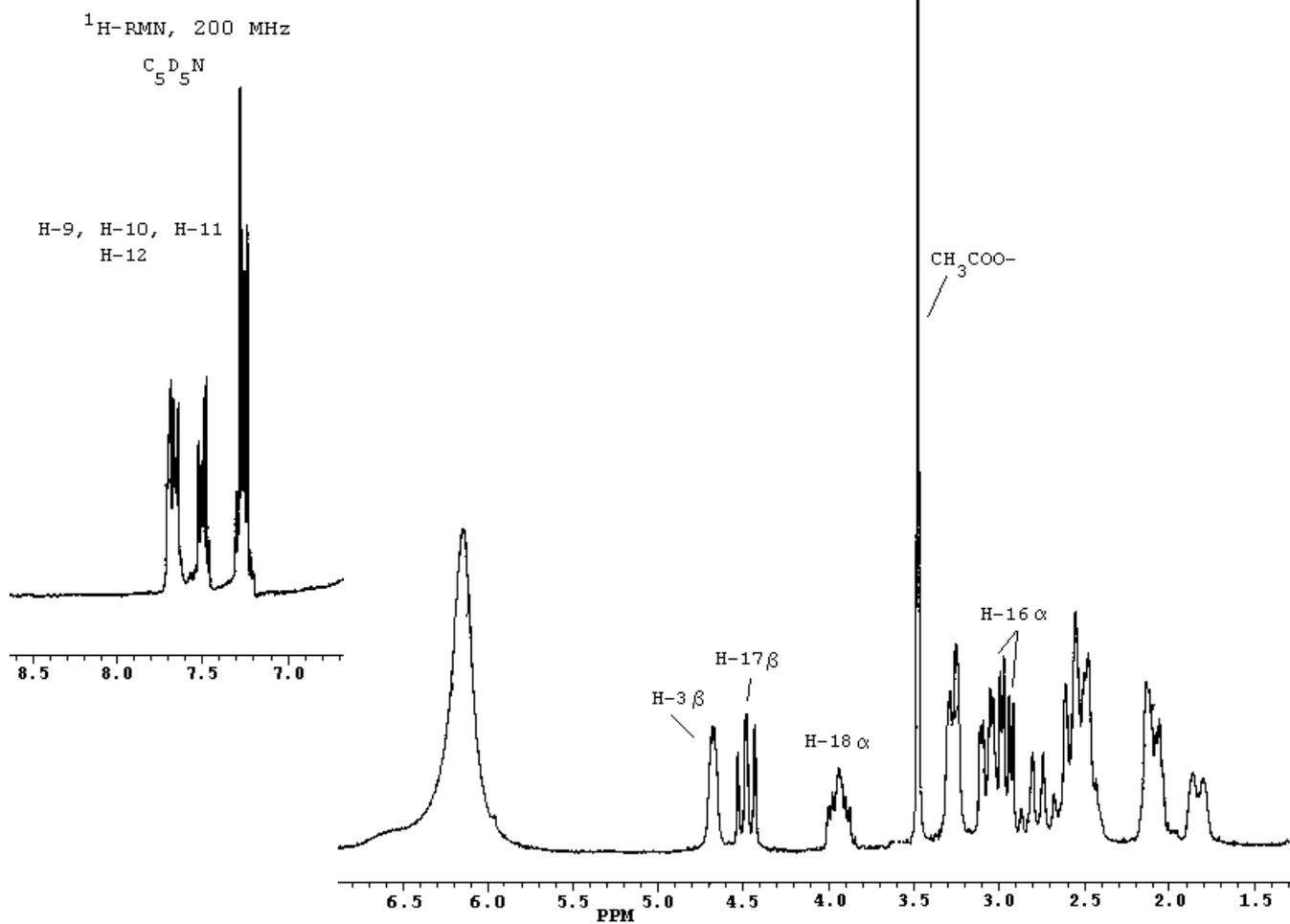
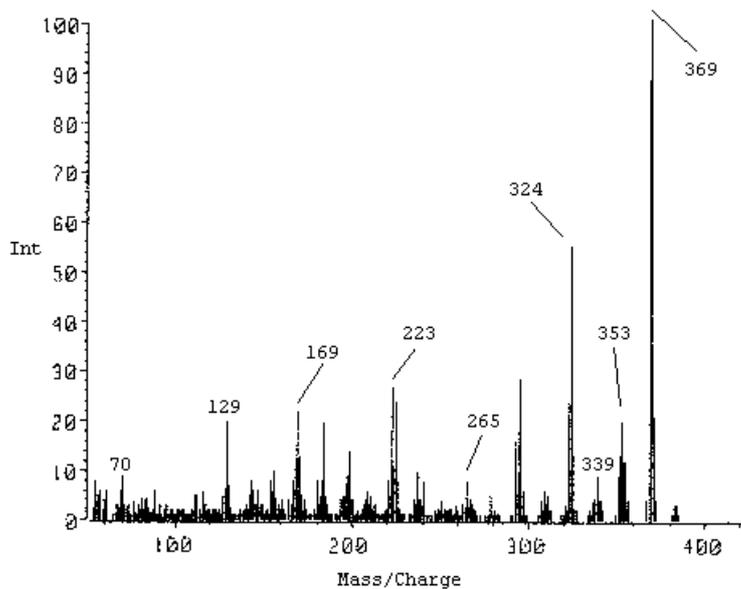


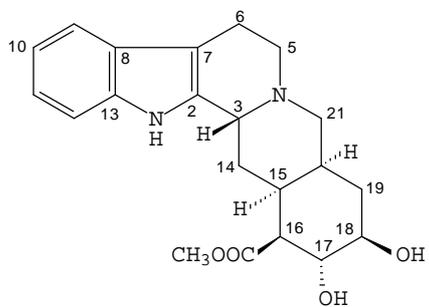
ACETATO DE 3-EPI- α -YOHIMBINA
(SINTÉTICO)



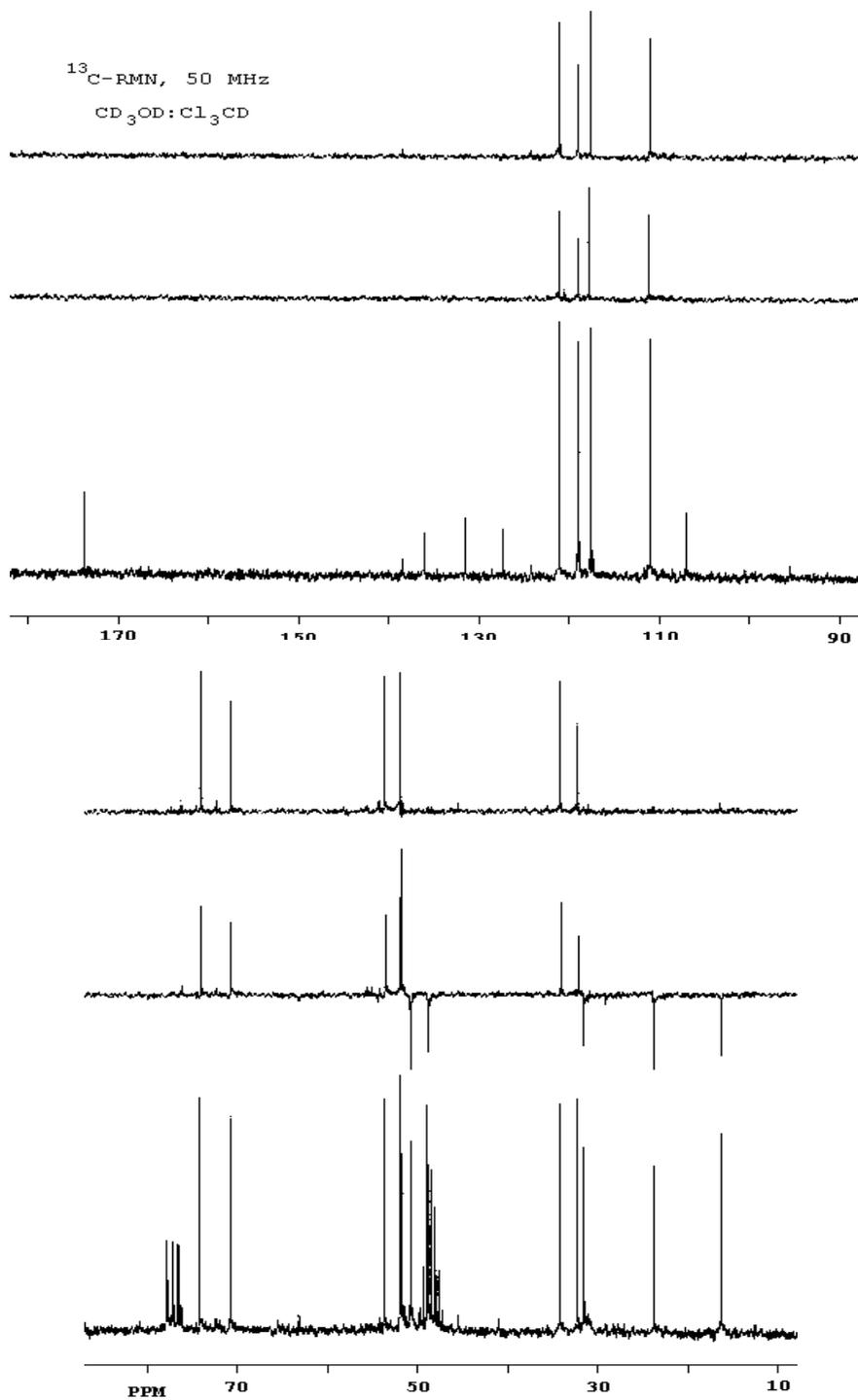


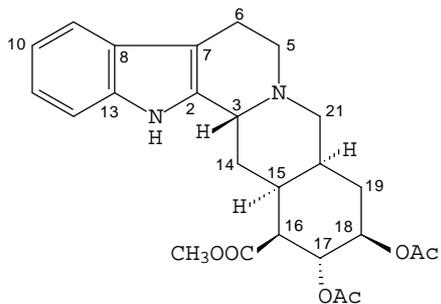
18-HIDROXIEPIALOYOHIMBINA



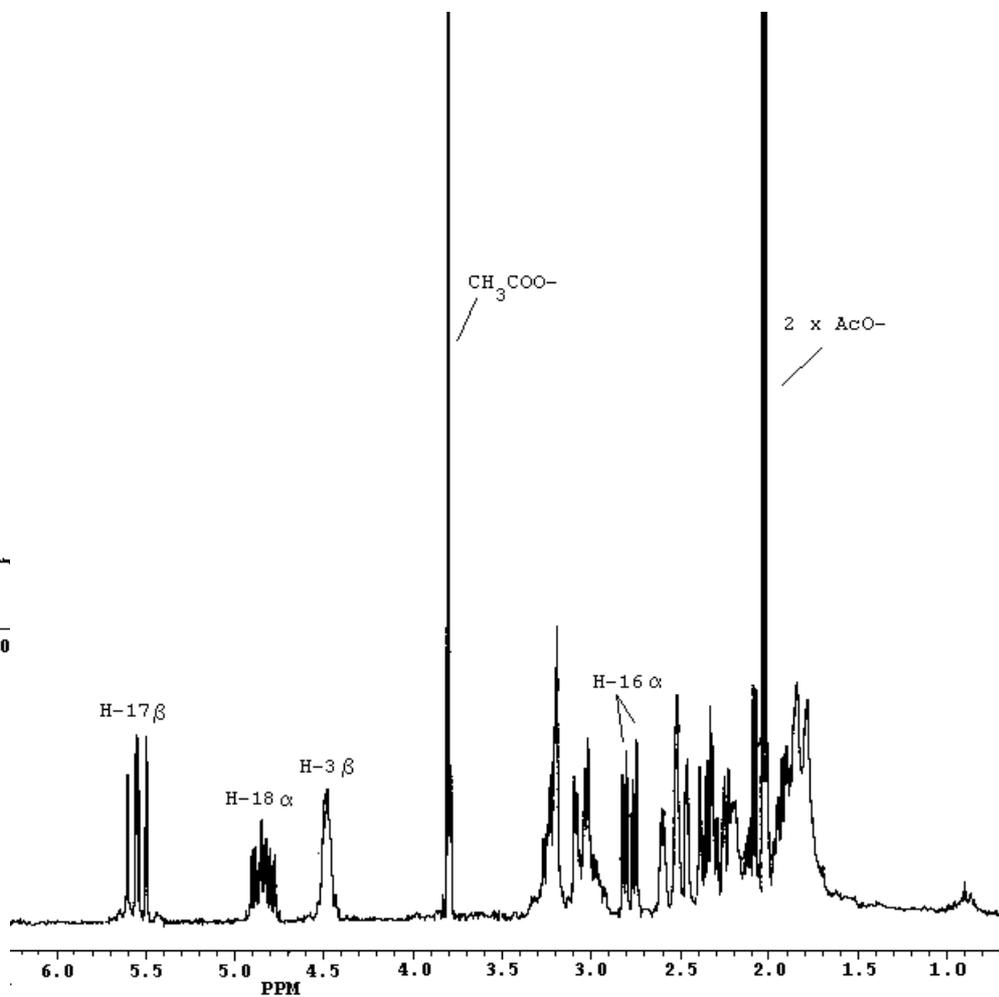
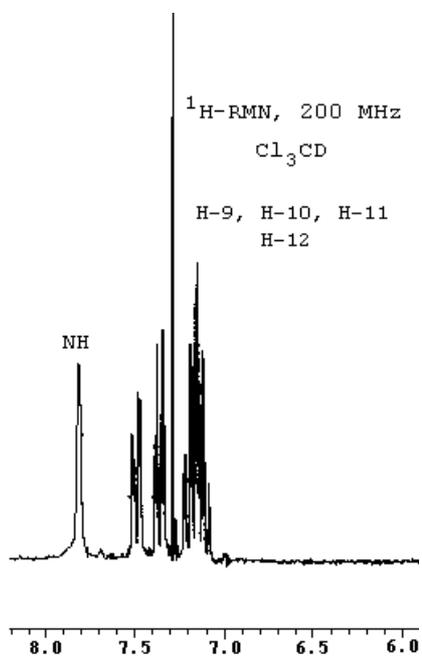
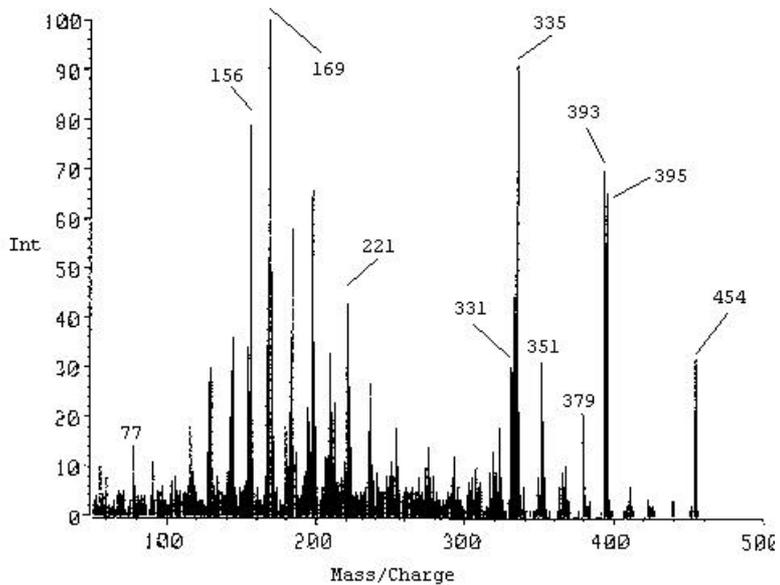


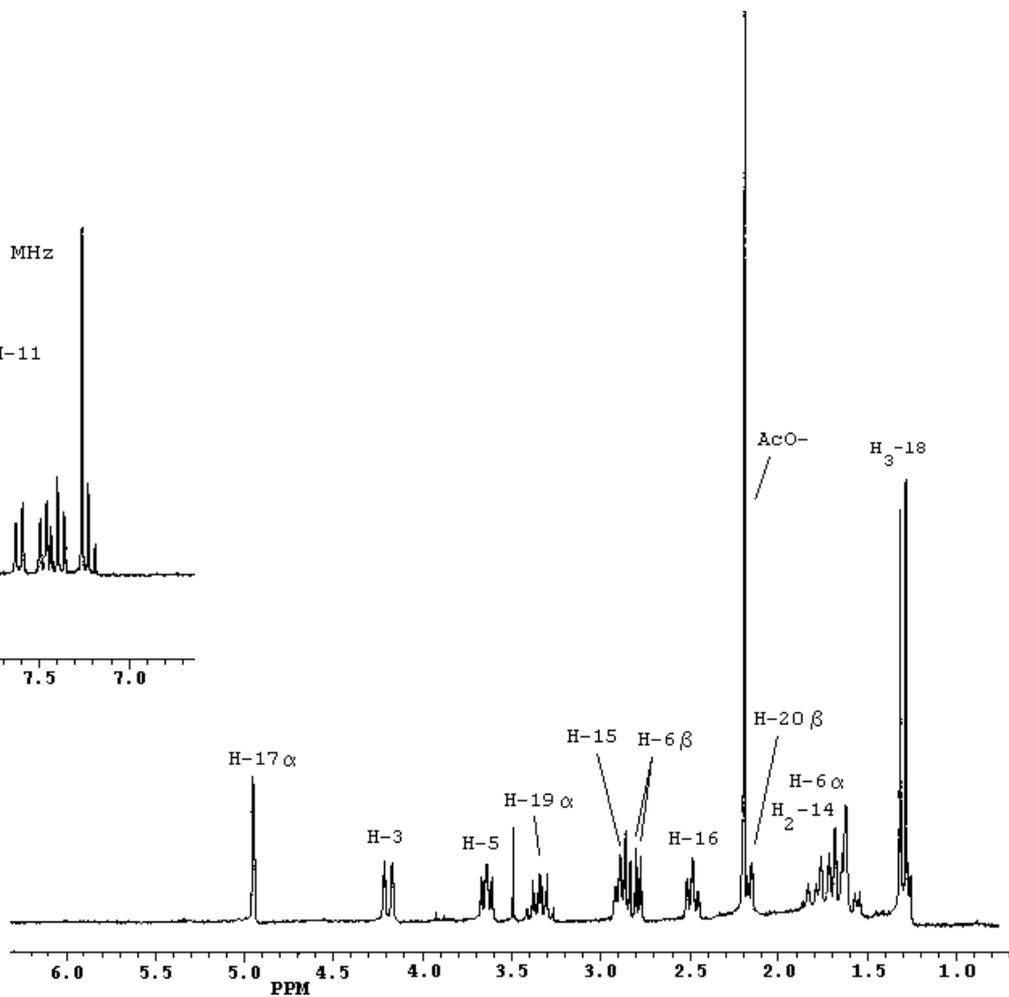
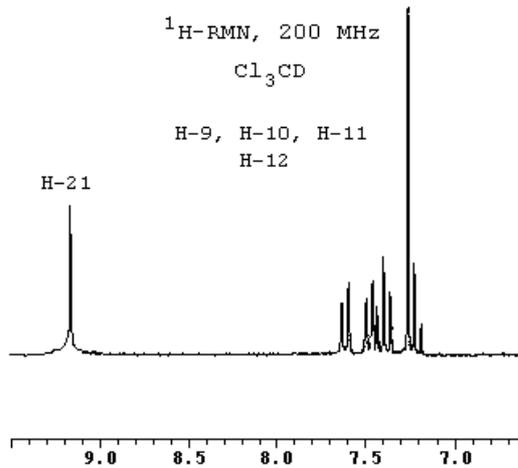
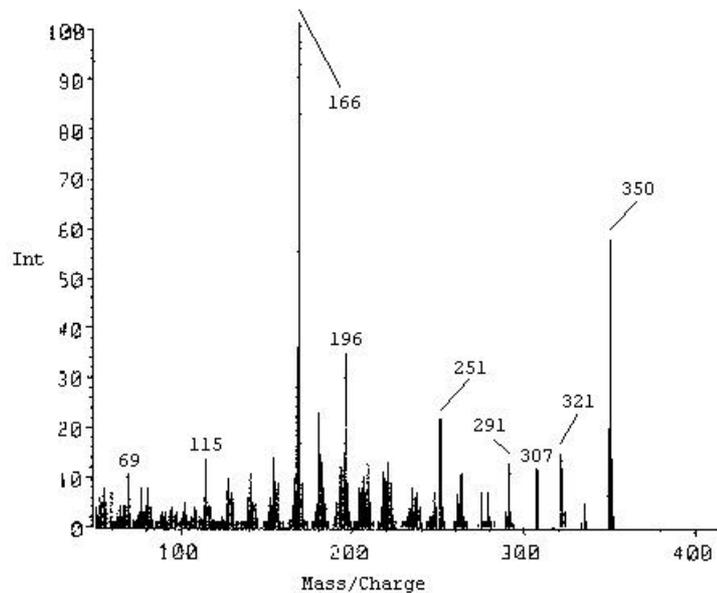
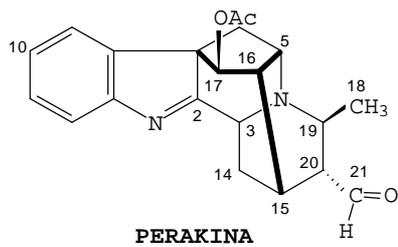
18-HIDROXIEPIALOYOHIMBINA

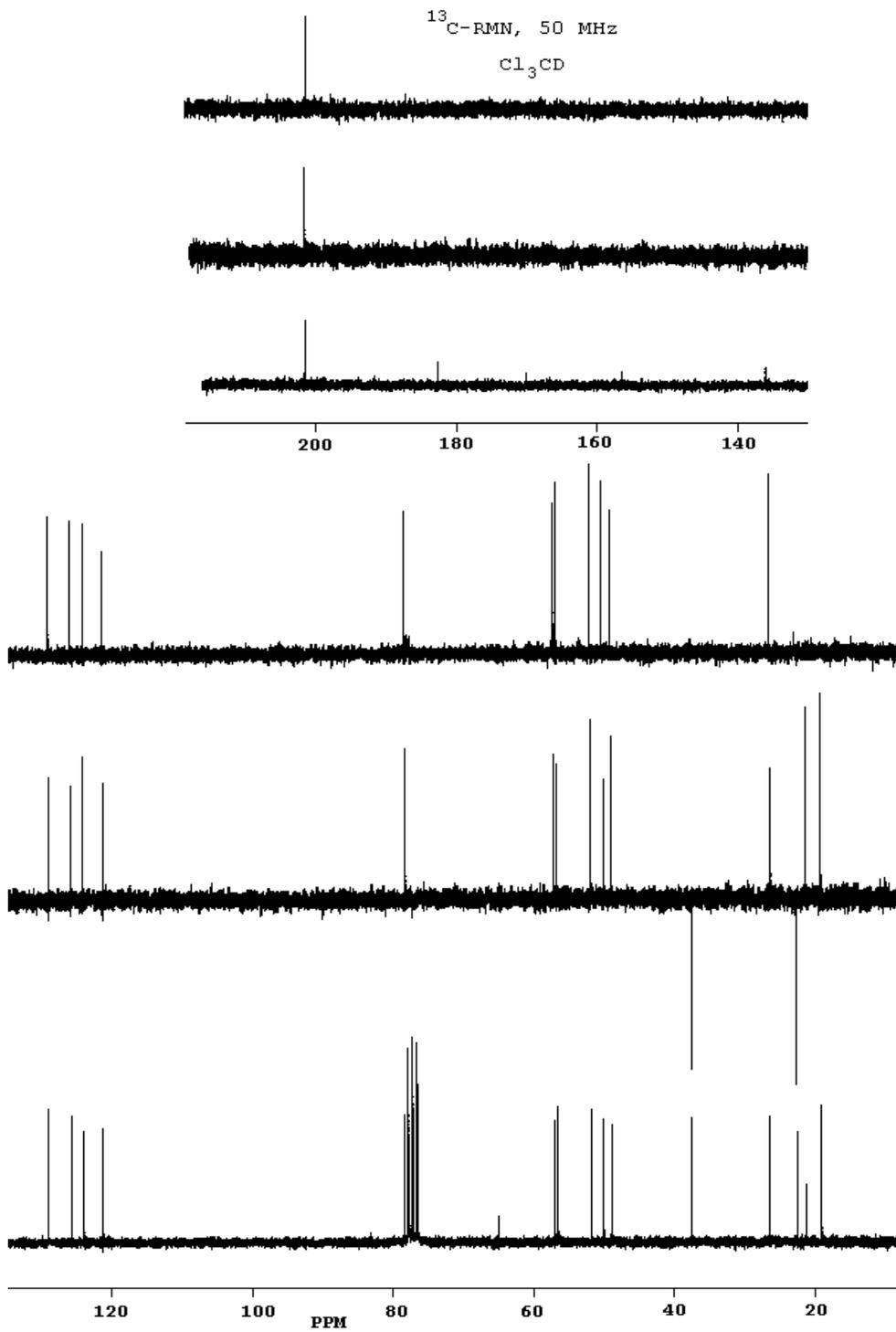
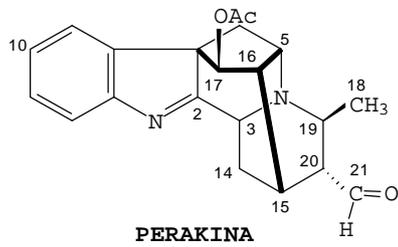


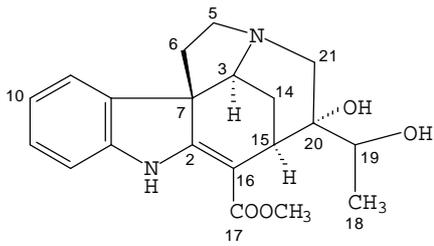


DIACETATO DE 18-HIDROXIEPIALOYOHIMBINA
(SINTÉTICO)

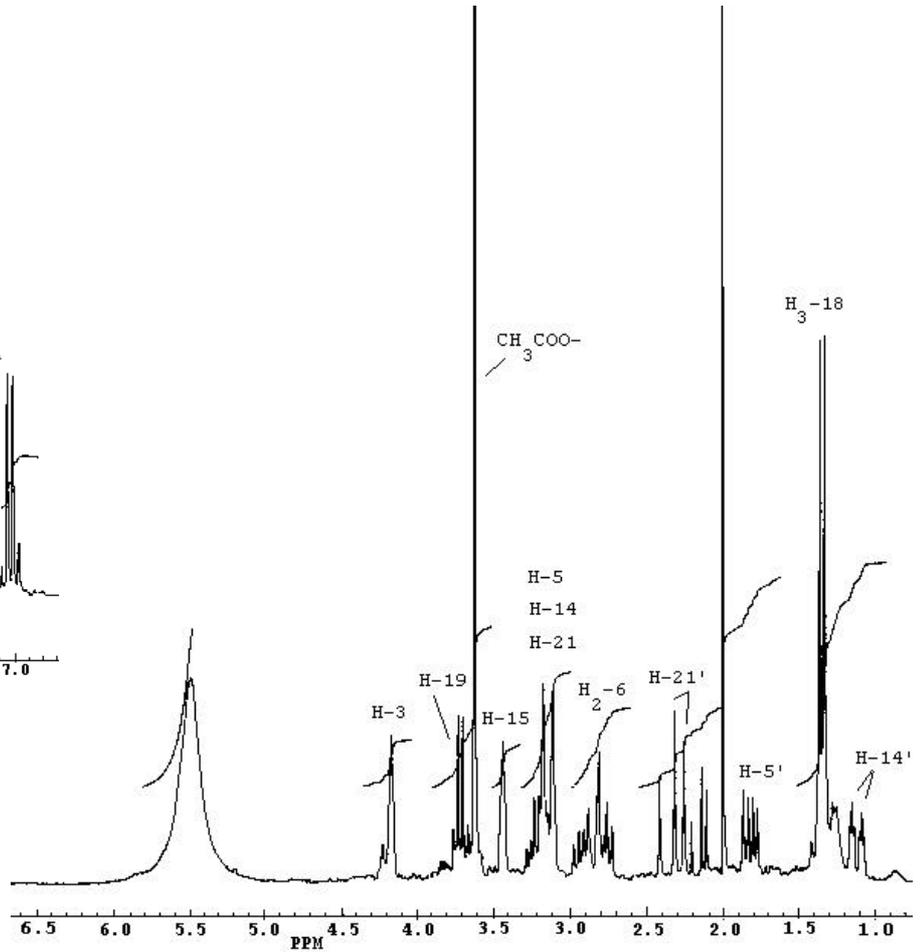
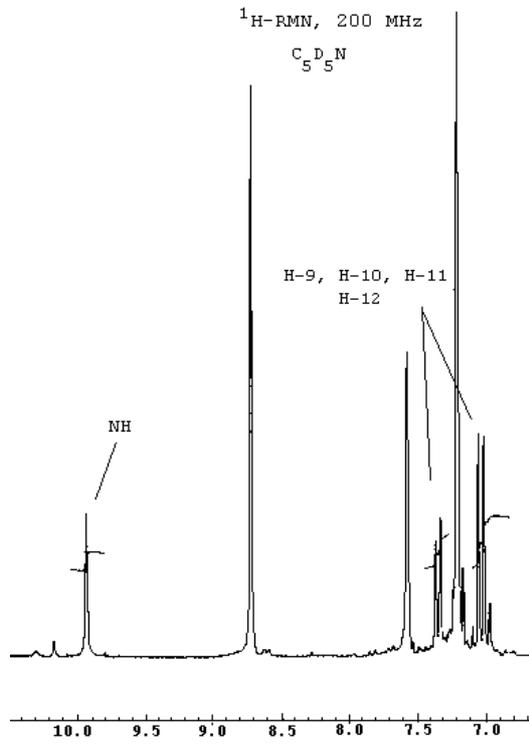
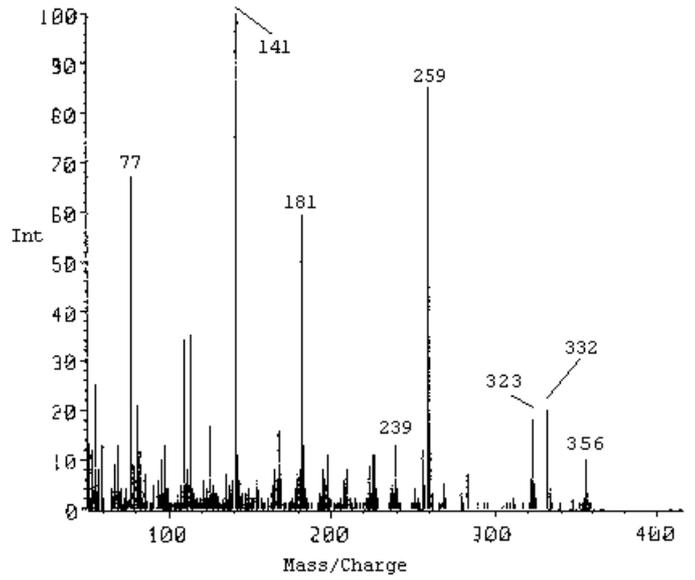


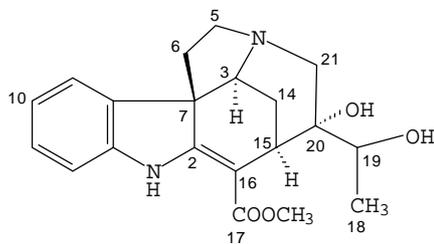






COMPACTINERVINA

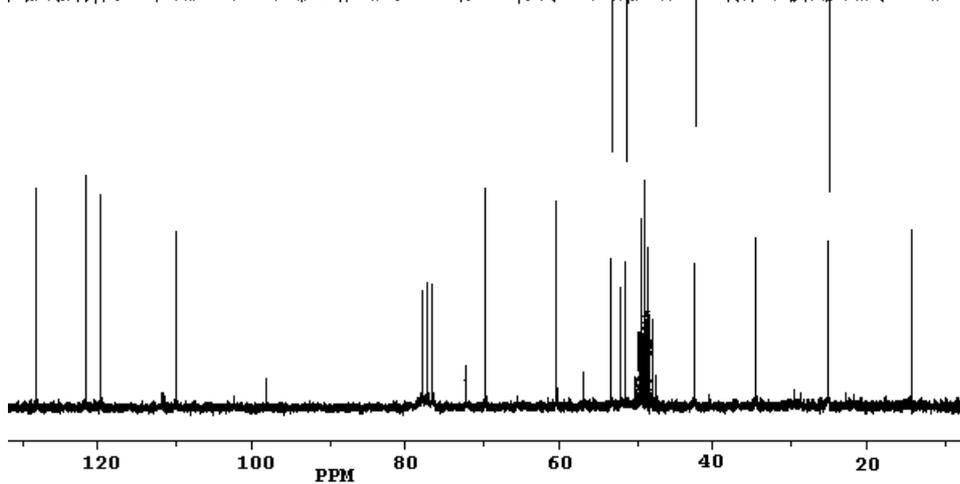
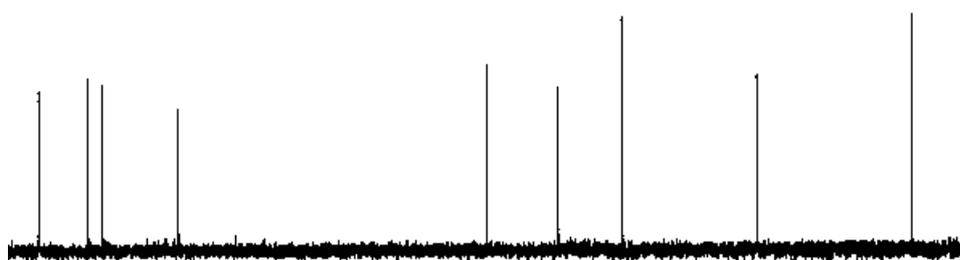
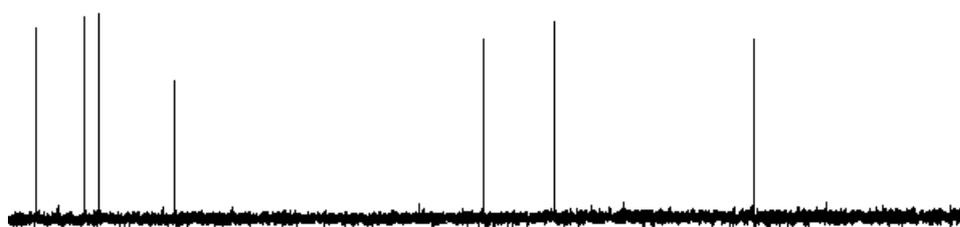
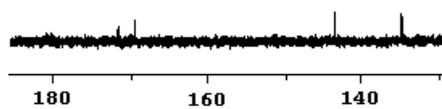


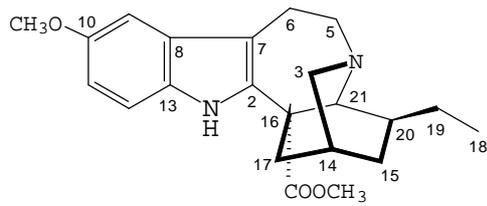


COMPACTINERVINA

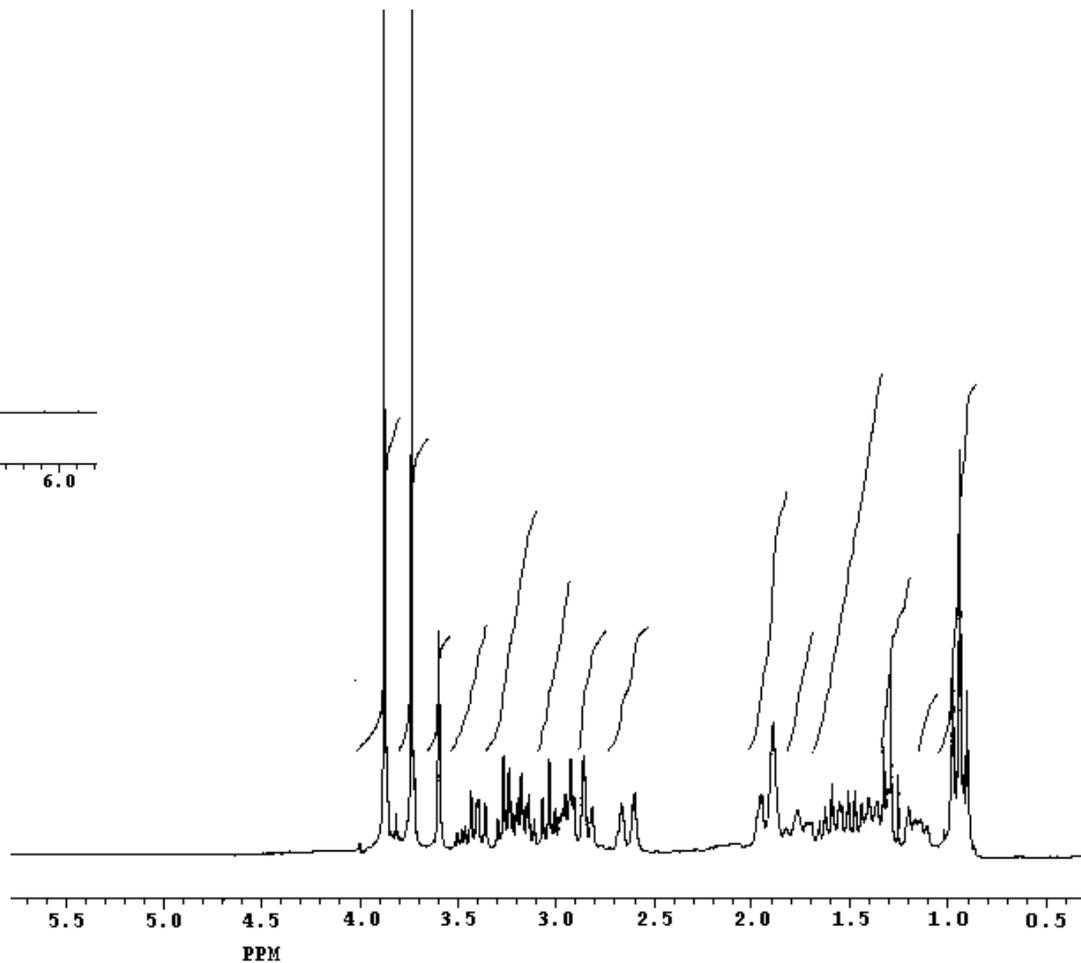
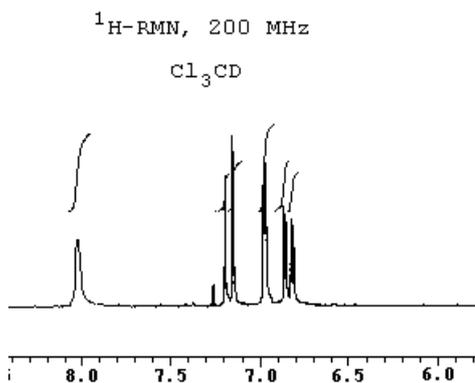
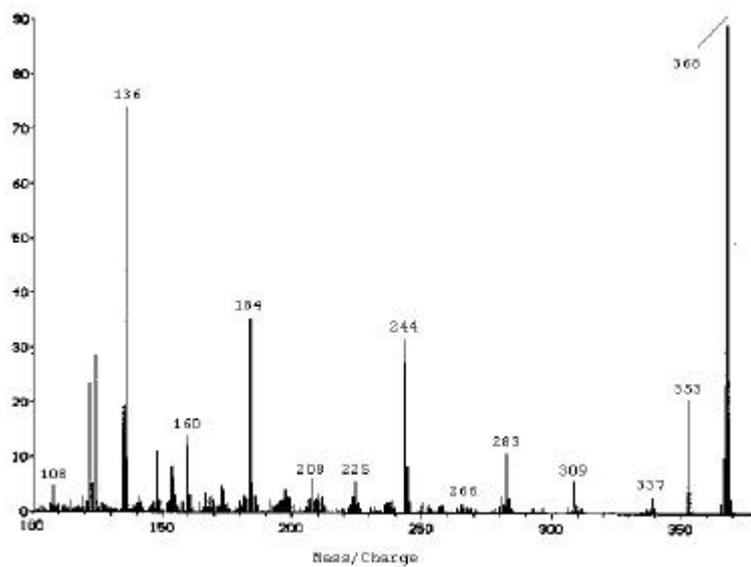
^{13}C -RMN, 50 MHz

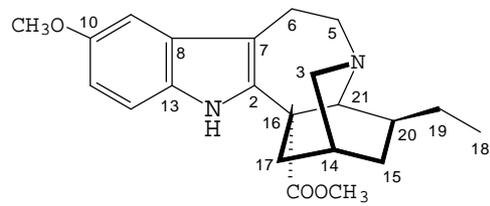
$\text{CD}_3\text{OD}:\text{Cl}_3\text{CD}$





VOACANGINA

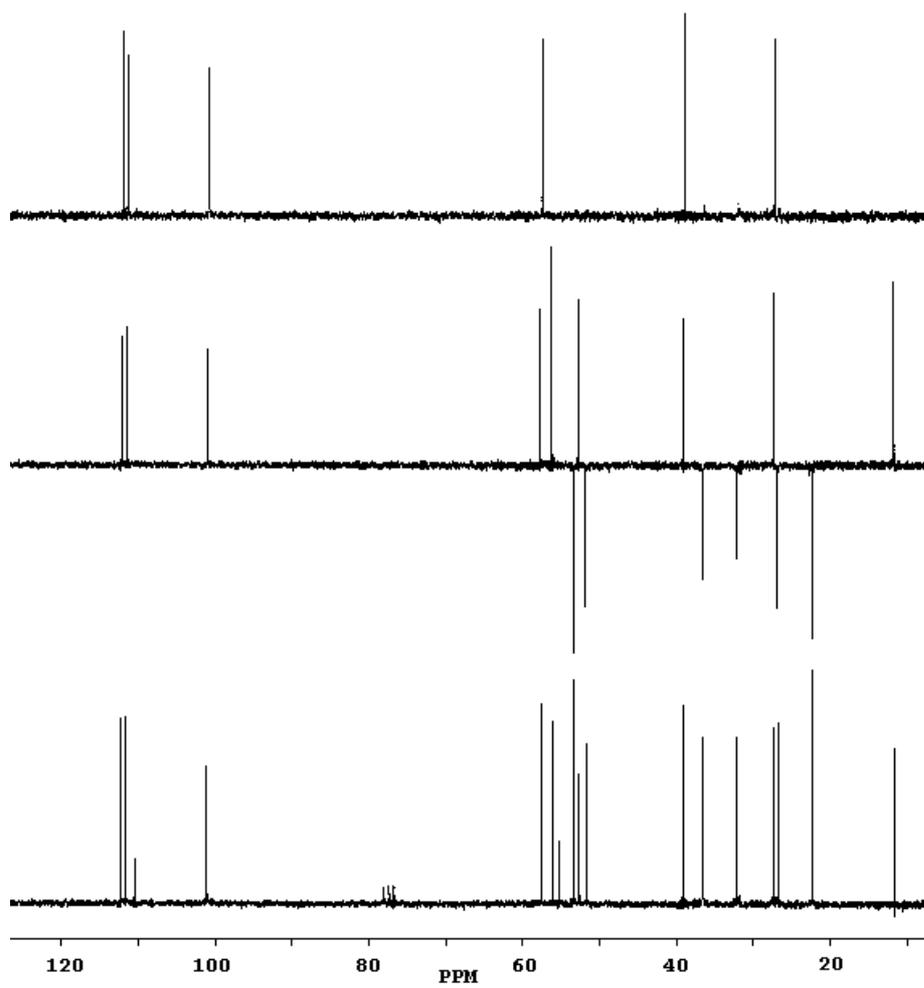
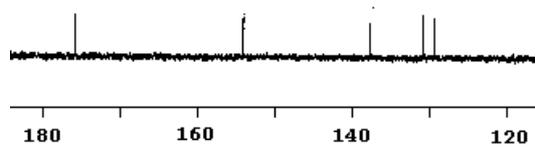


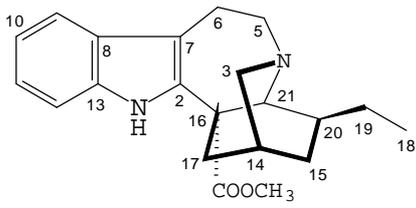


VOACANGINA

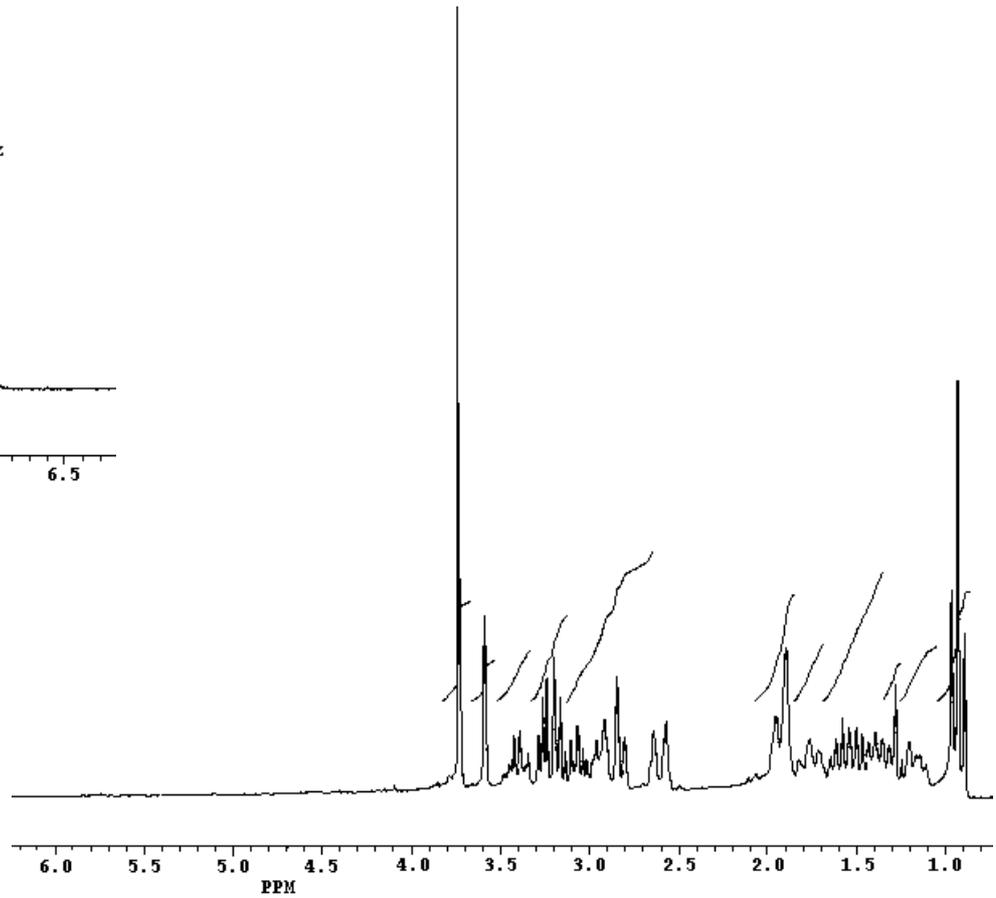
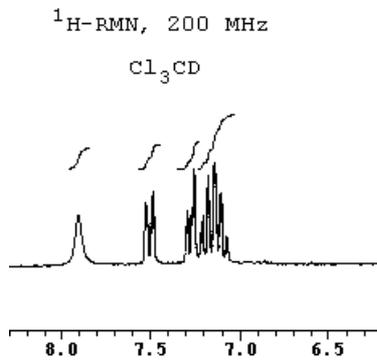
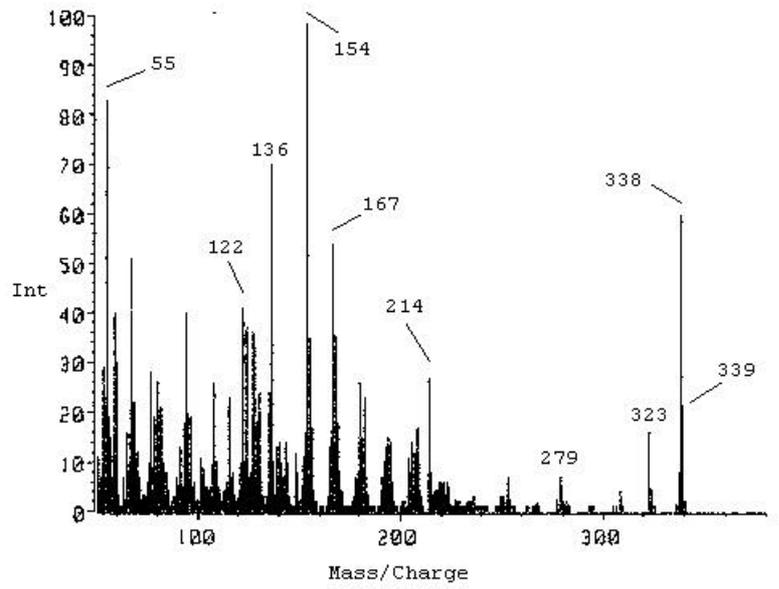
^{13}C -RMN, 50 MHz

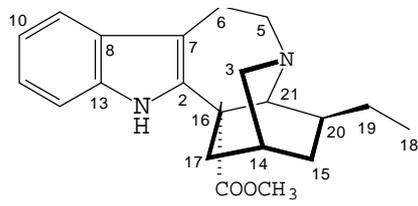
Cl_3CD





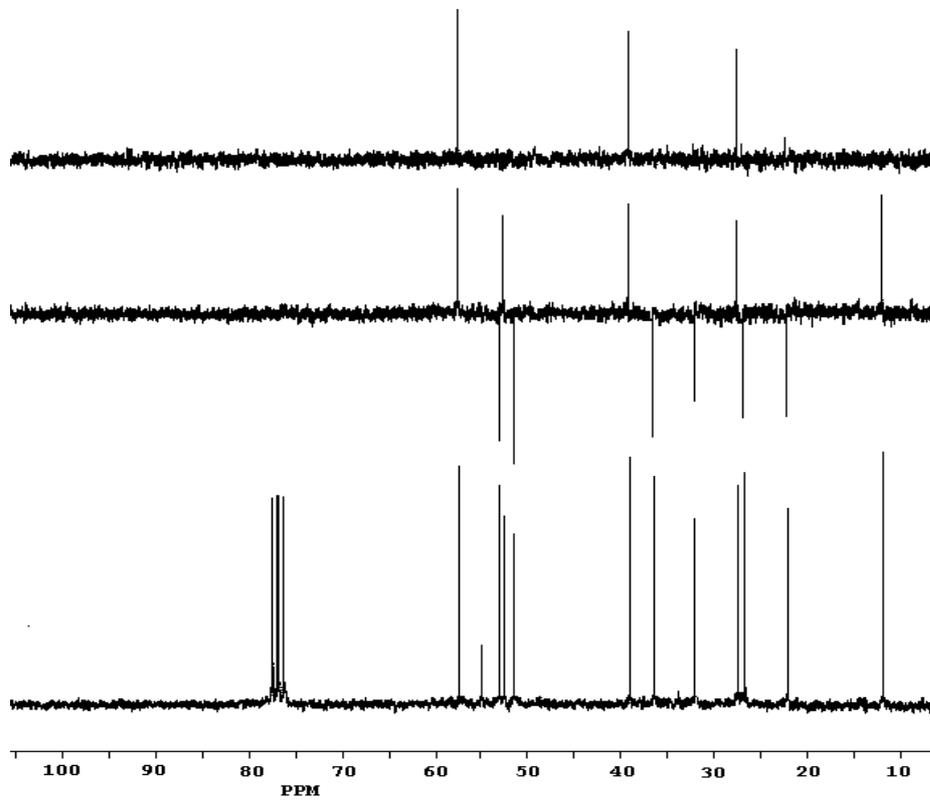
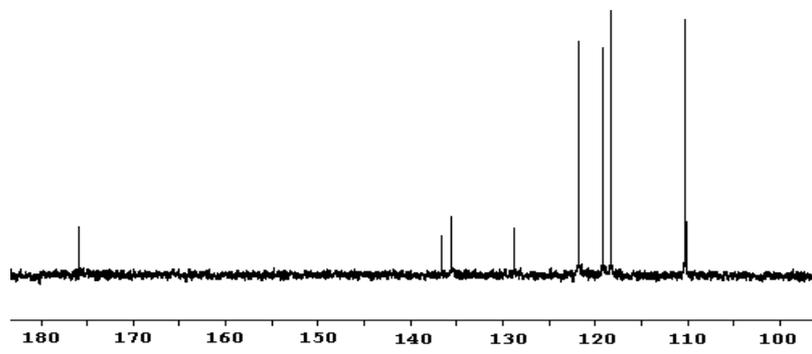
CORONARIDINA

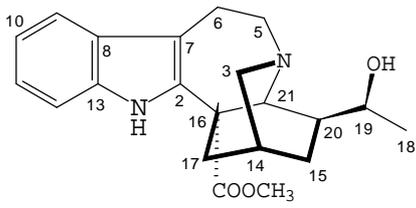




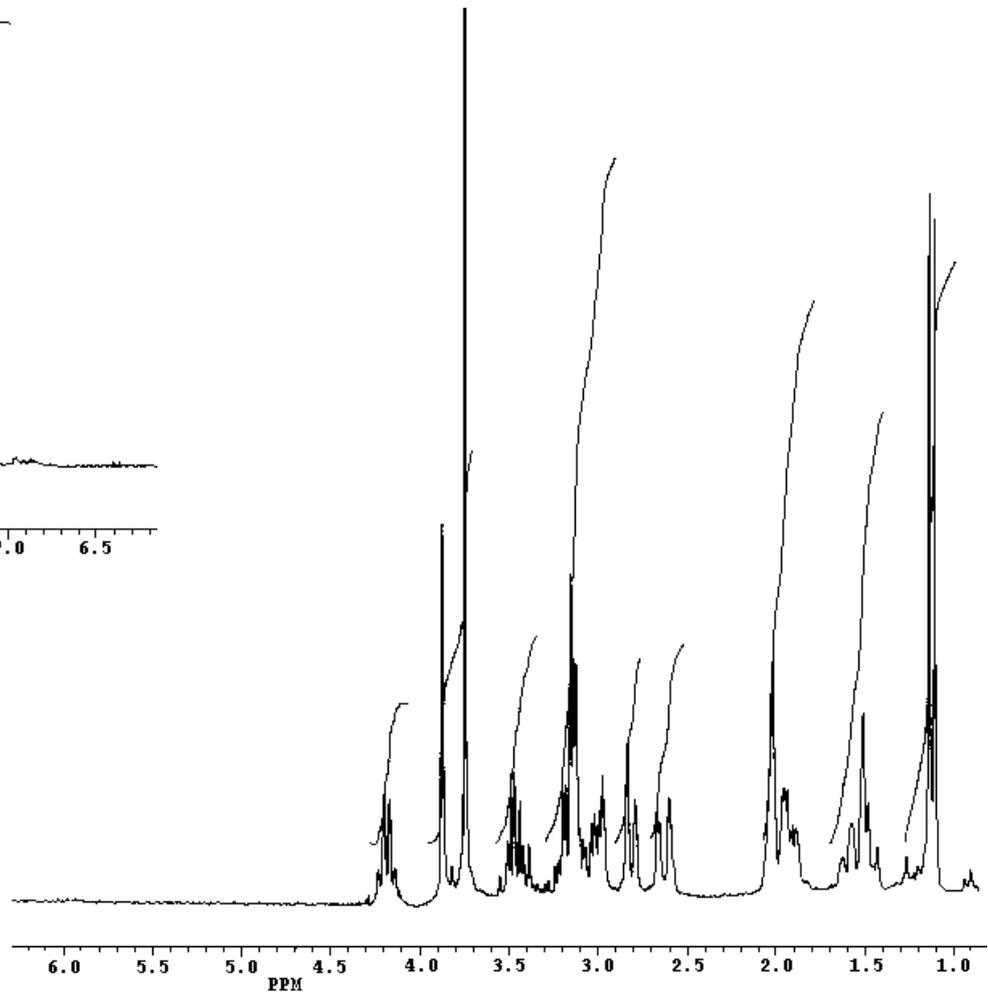
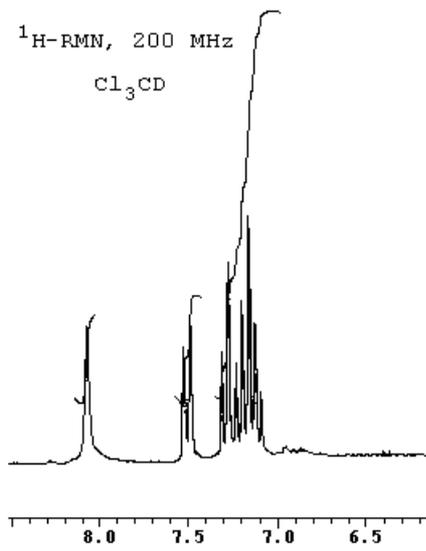
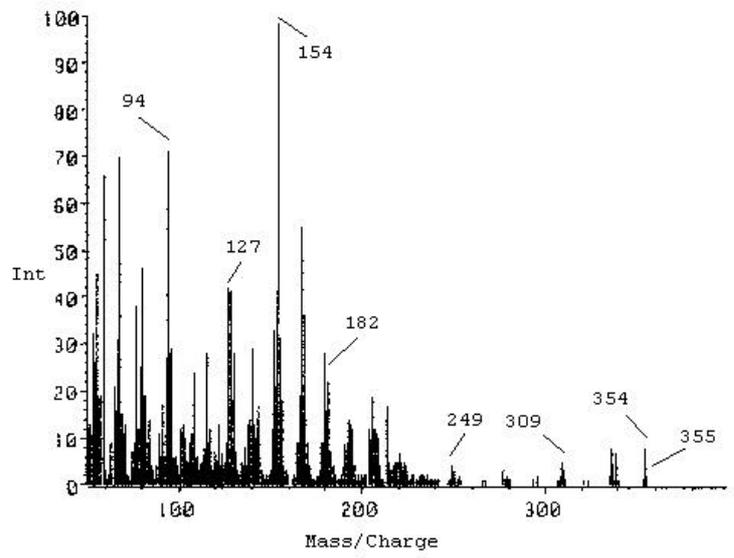
CORONARIDINA

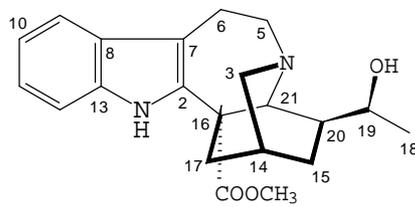
^{13}C -RMN, 50 MHz
 Cl_3CD





19S-HEYNEANINA

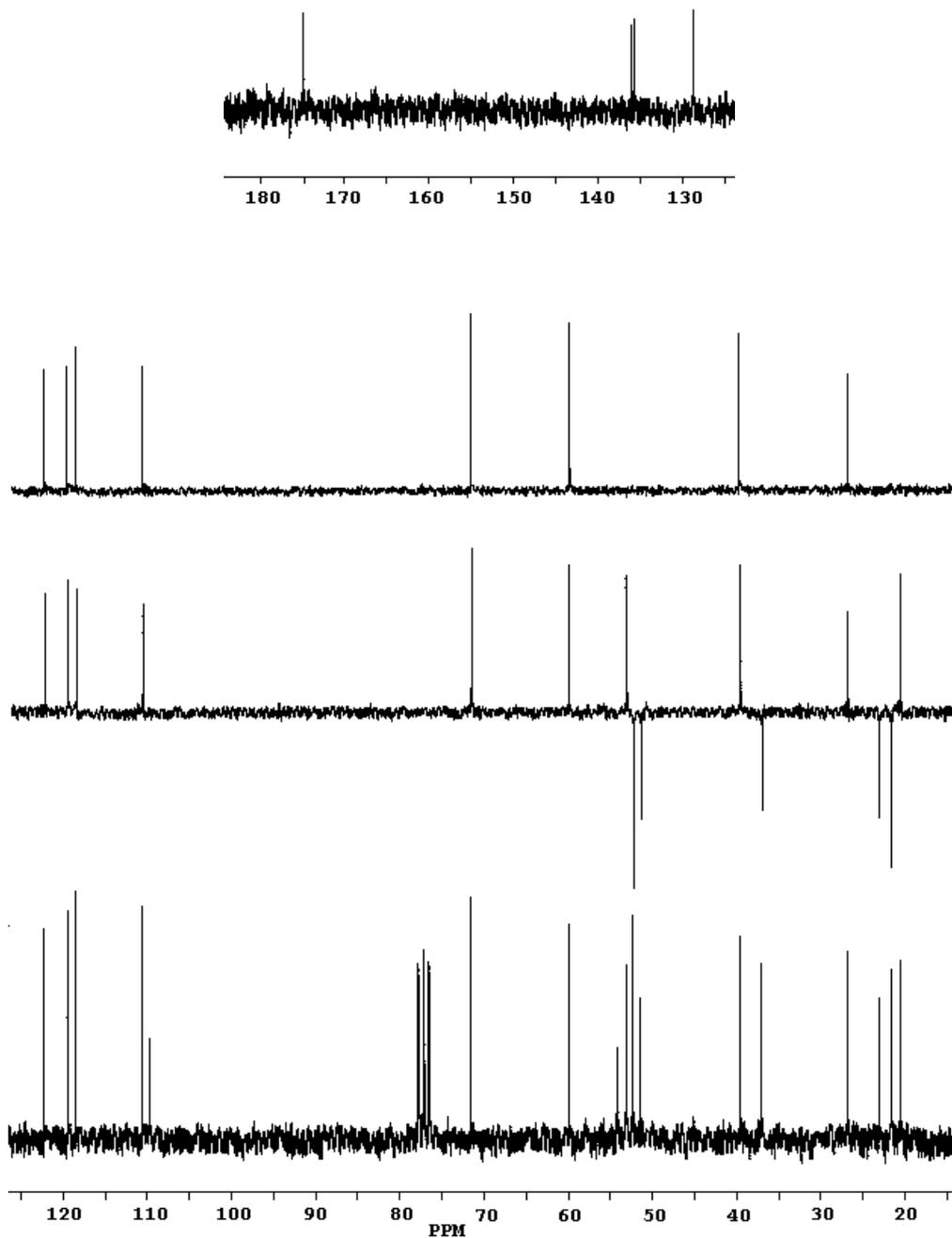


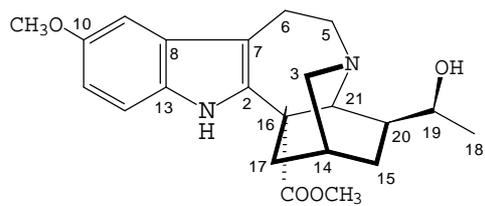


19S-HEYNEANINA

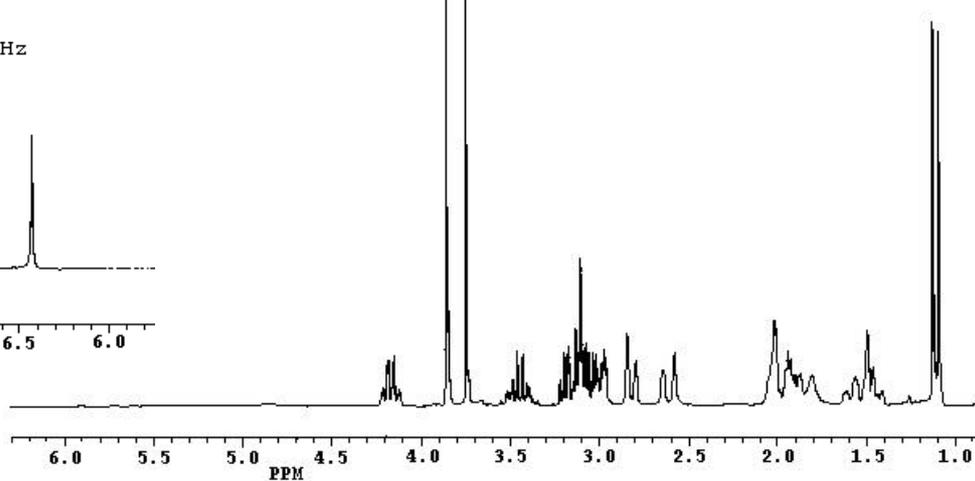
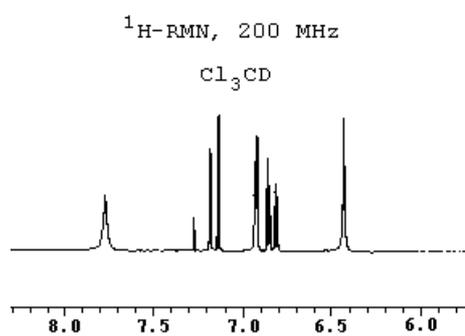
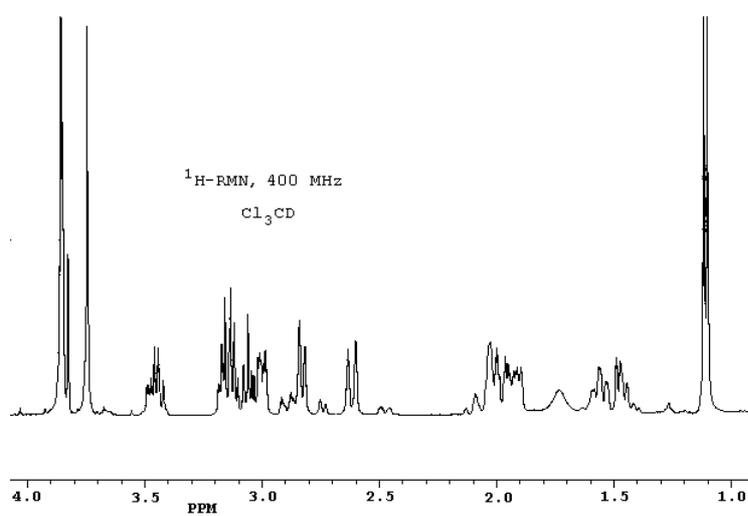
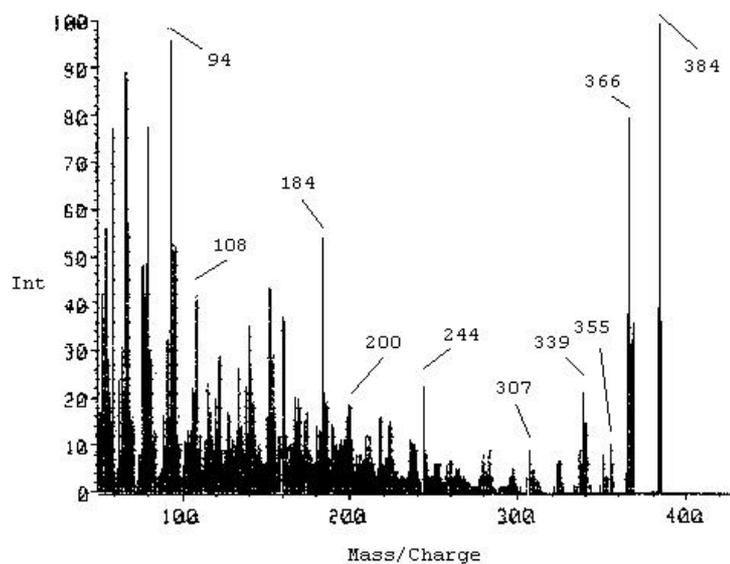
¹³C-RMN, 50 MHz

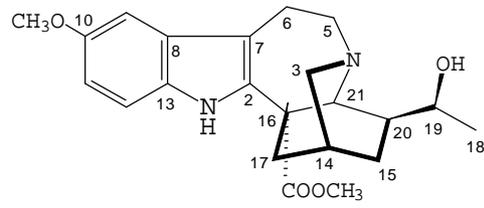
Cl₃CD





19S-VOACRISTINA

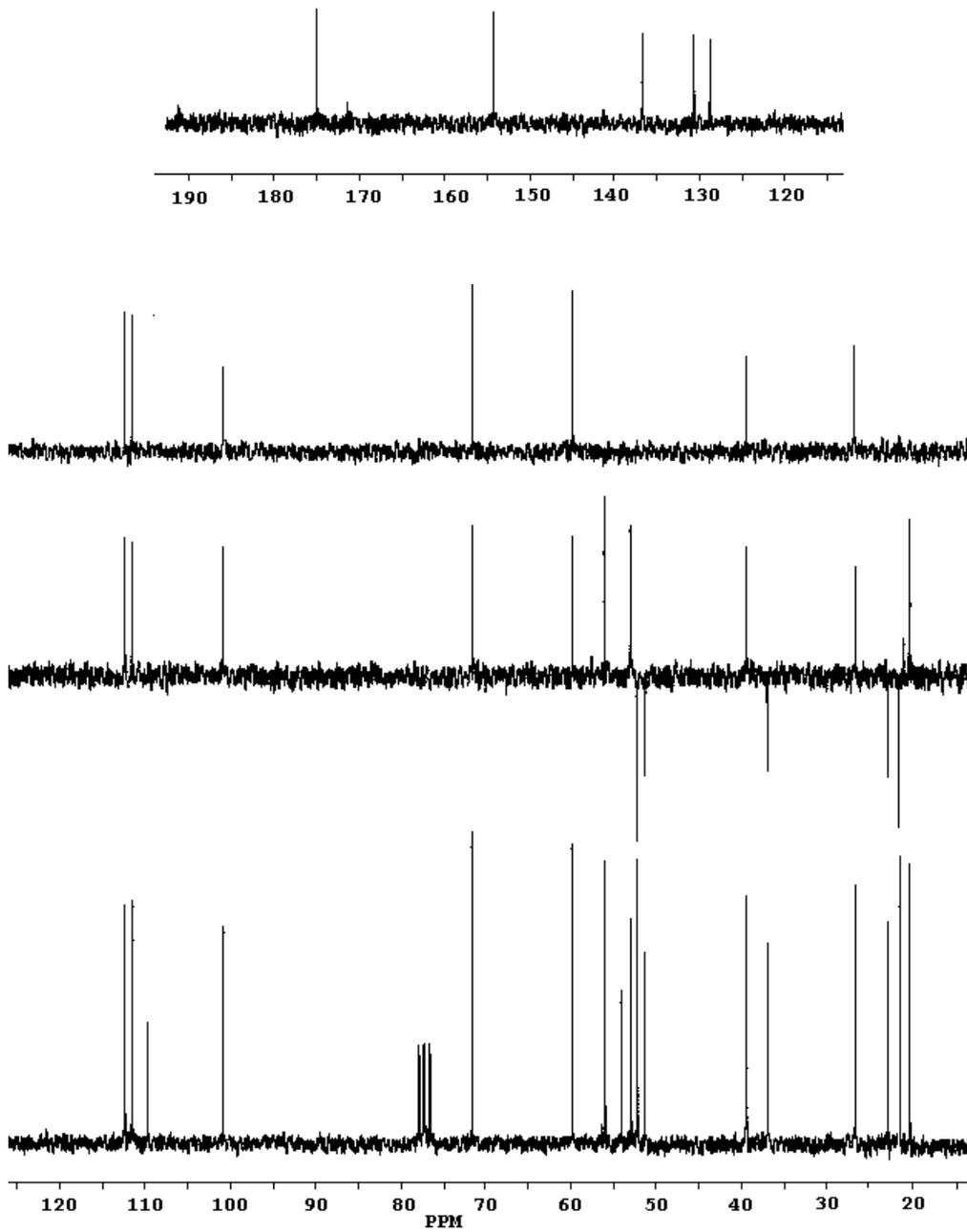


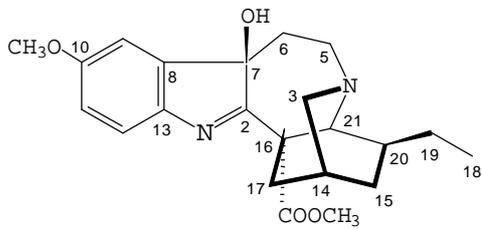


19S-VOACRISTINA

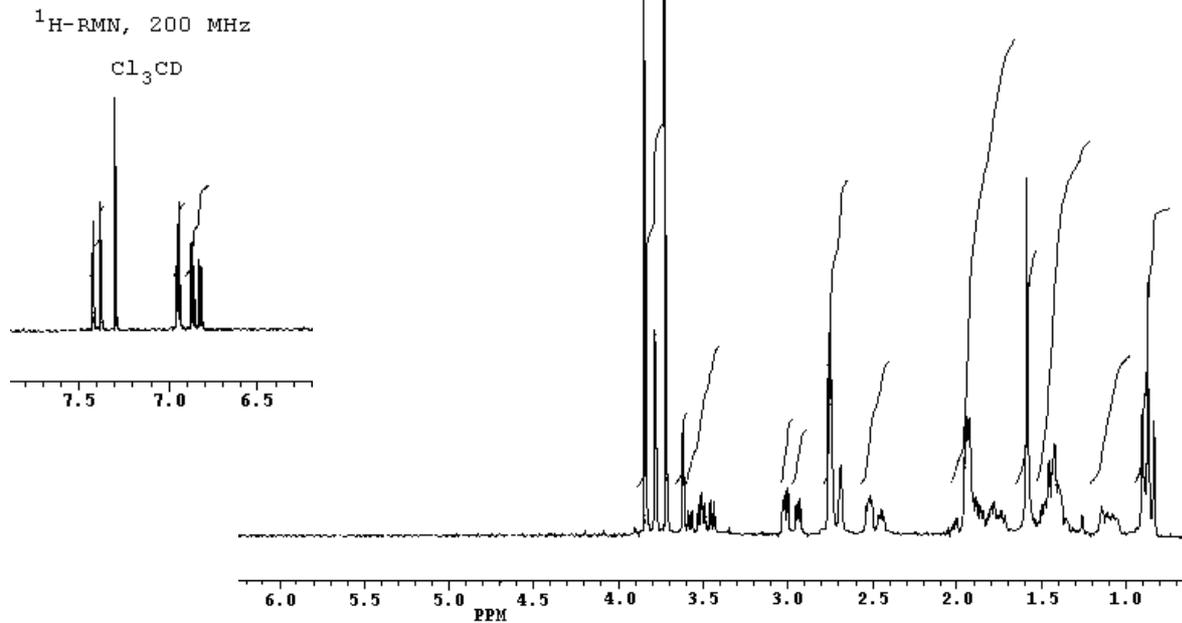
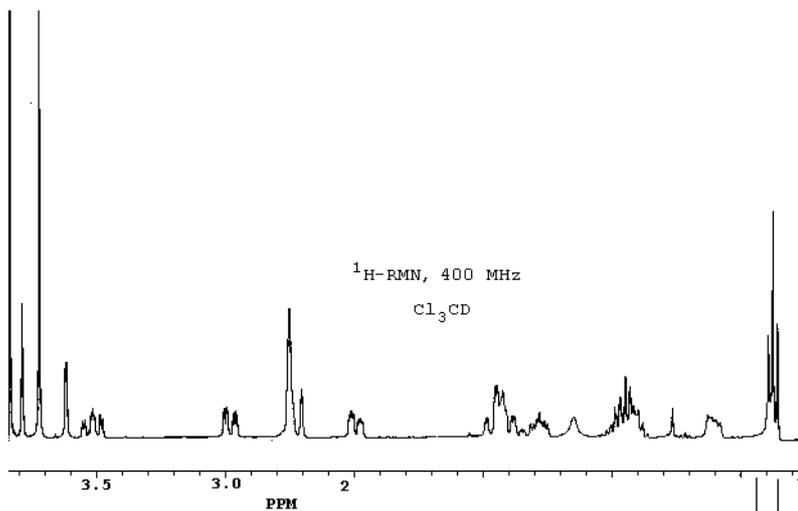
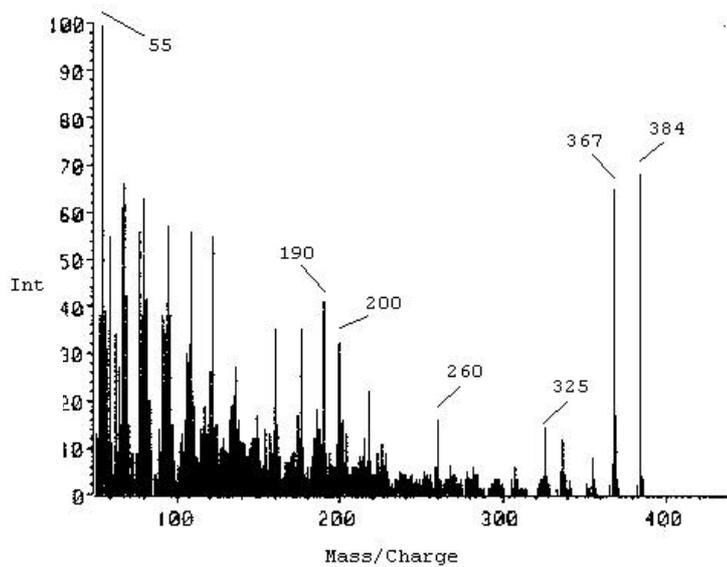
^{13}C -RMN, 50 MHz

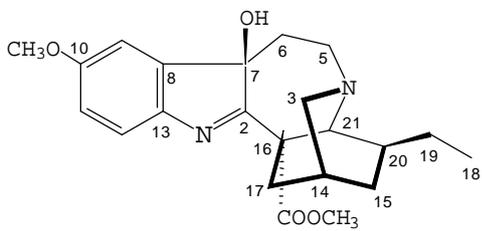
Cl_3CD



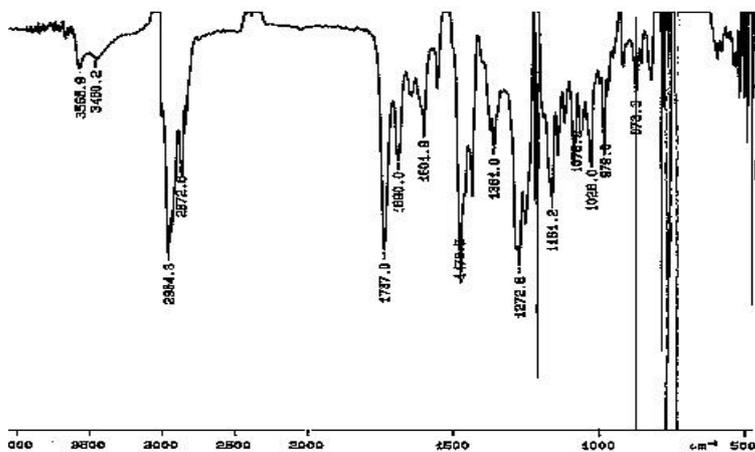


VOACANGINA HIDROXINDOLENINA



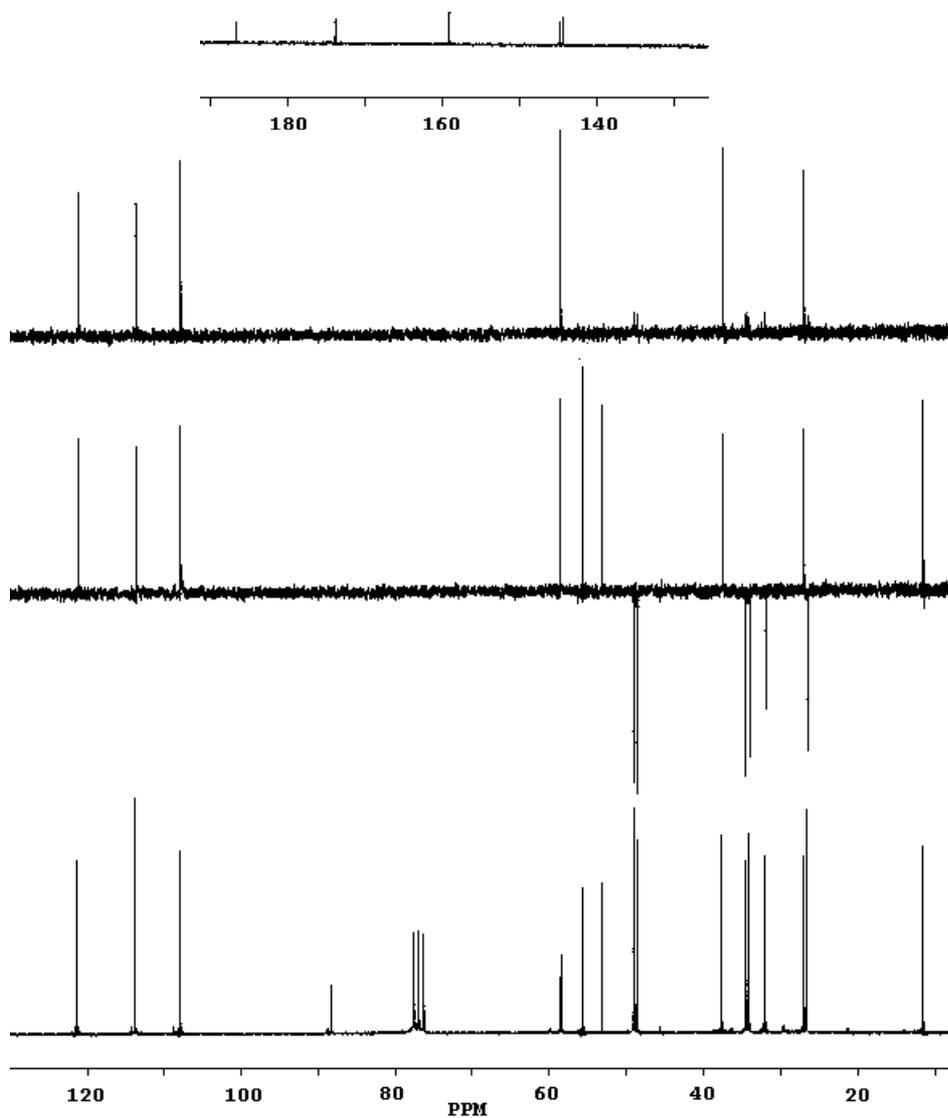


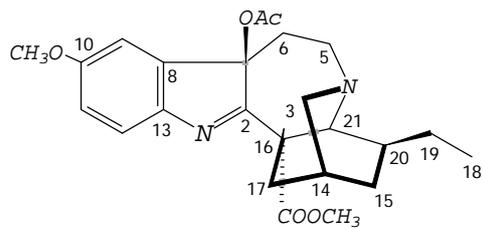
VOACANGINA HIDROXINDOLENINA



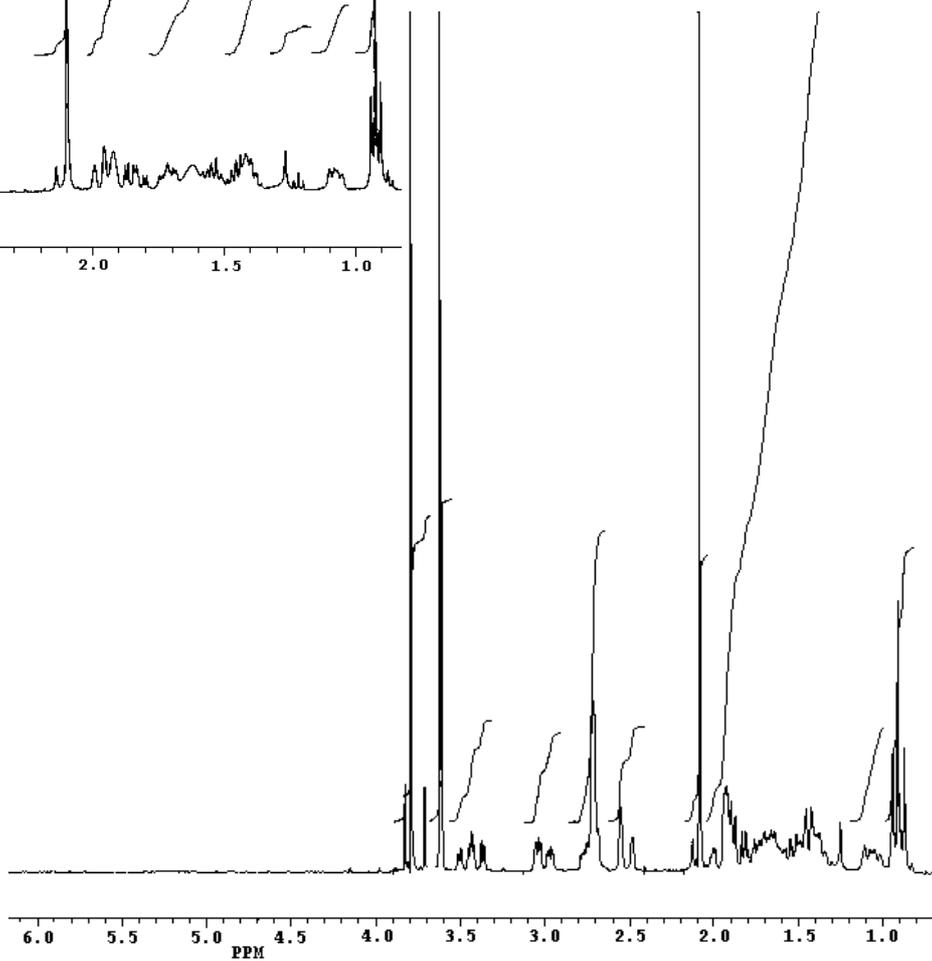
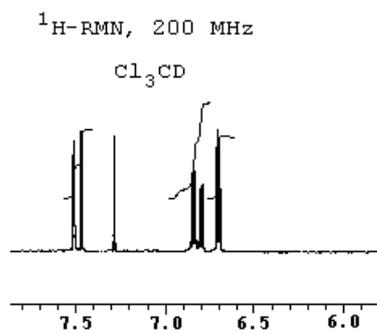
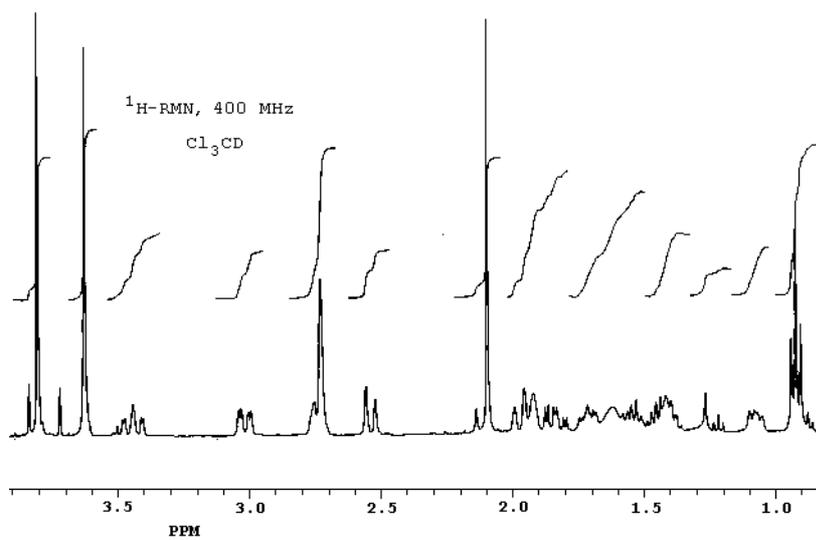
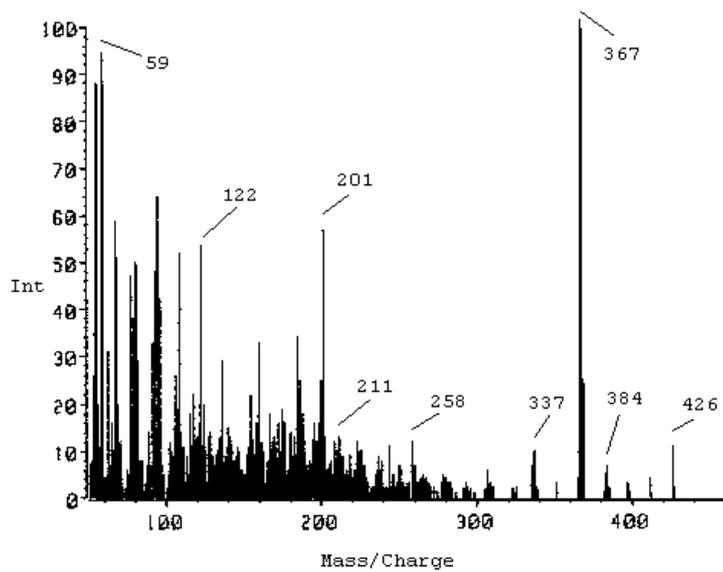
^{13}C -RMN, 50 MHz

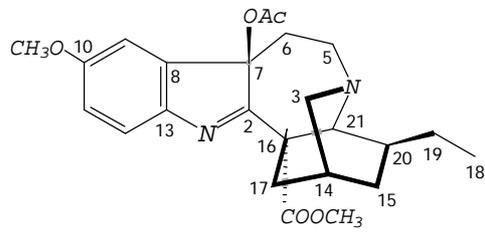
Cl_3CD



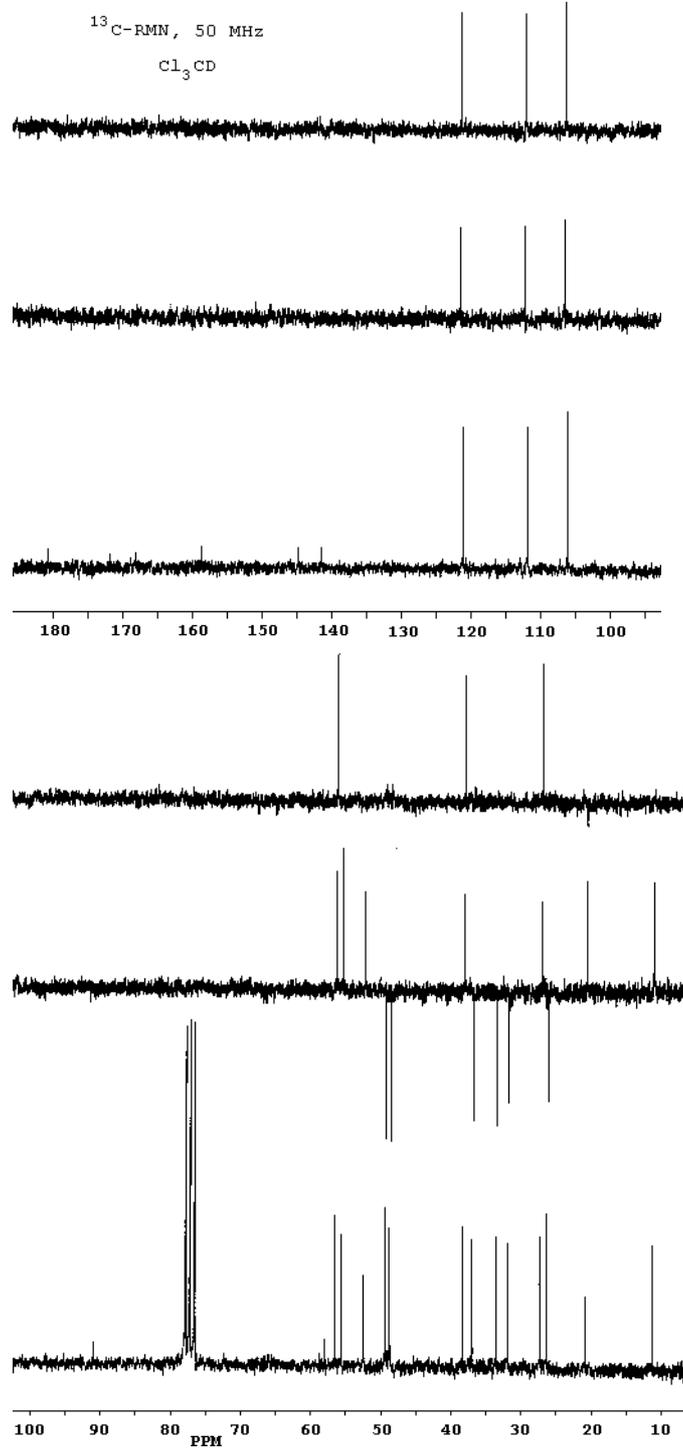


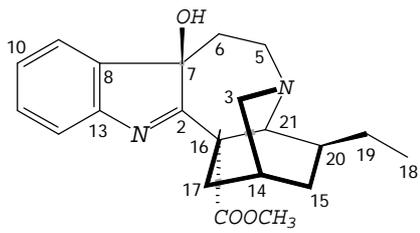
VOACANGINA ACETOXINDOLENINA
(SINTÉTICO)



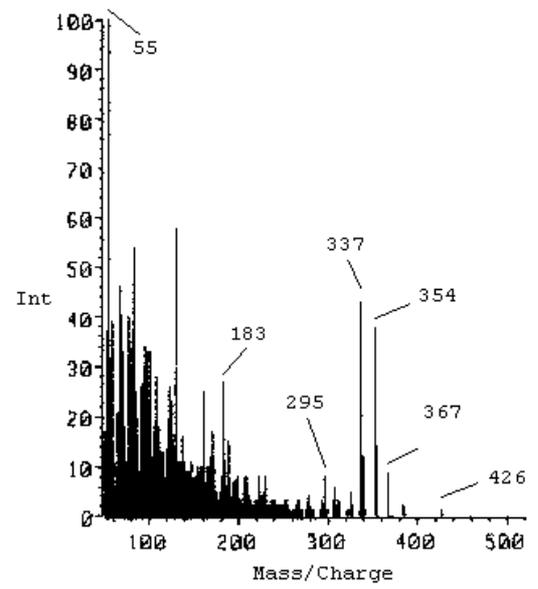


VOACANGINA ACETOXINDOLENINA

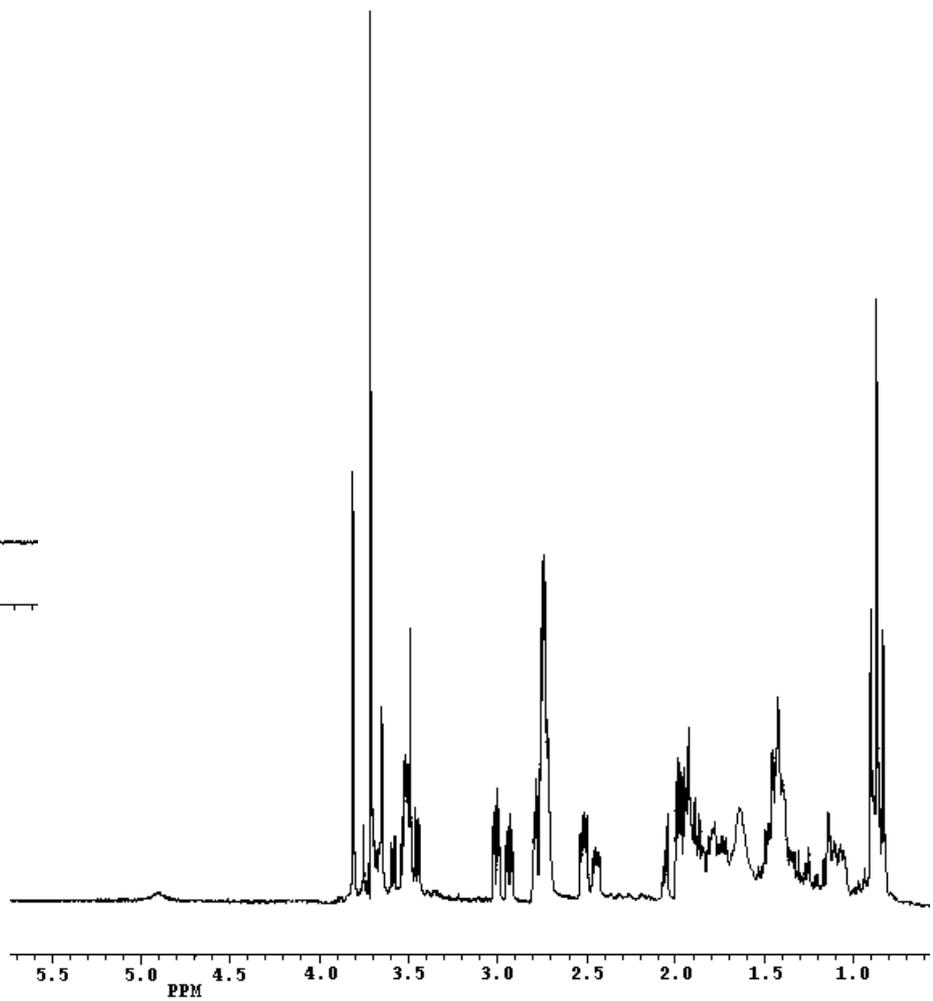
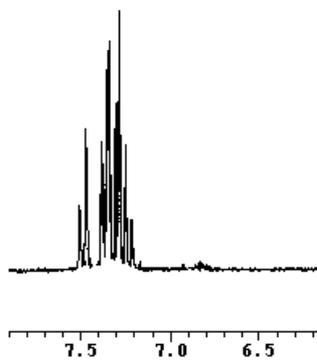


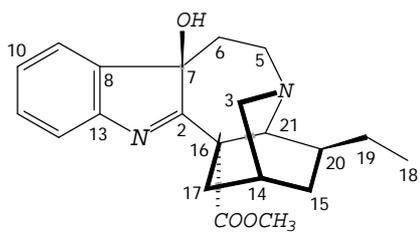


CORONARIDINA HIDROXINDOLENINA

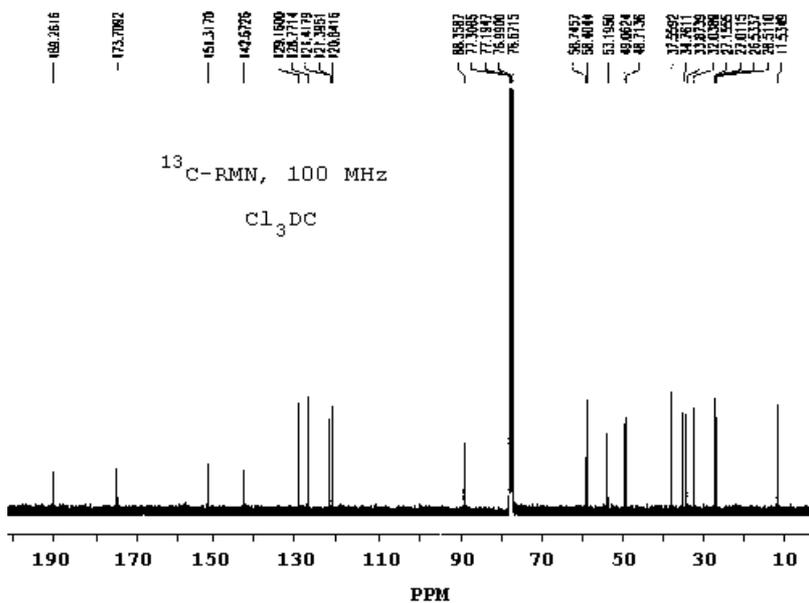


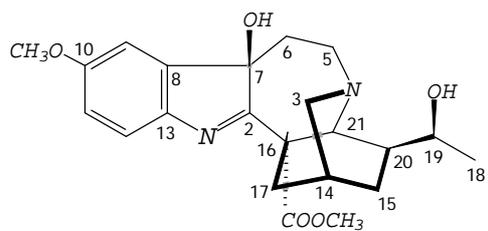
$^1\text{H-RMN}$, 200 MHz
 Cl_3CD



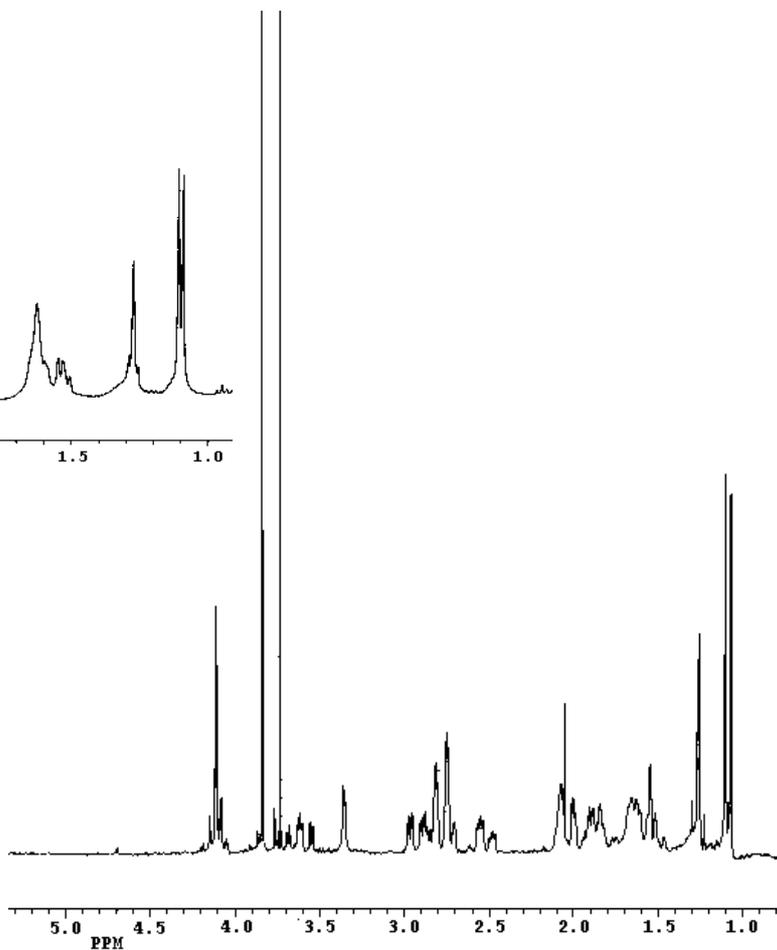
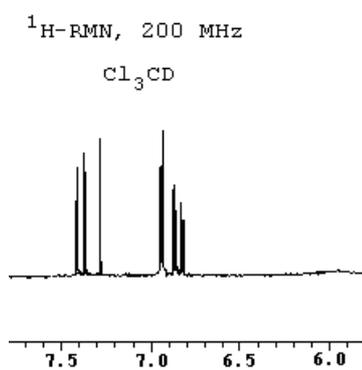
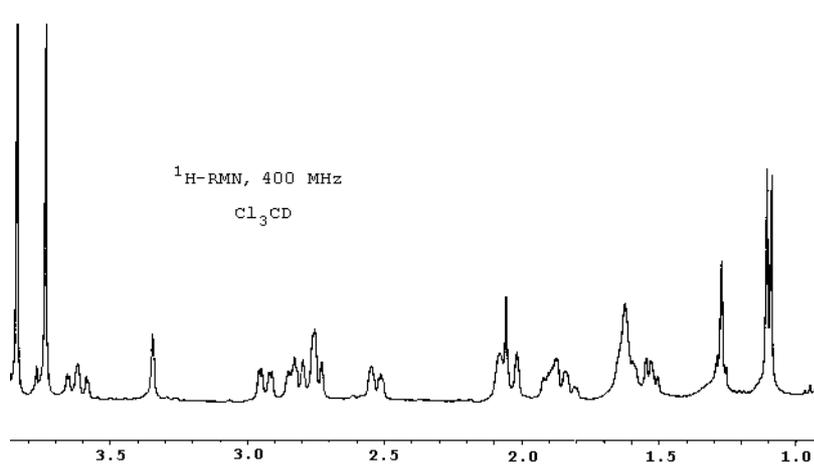
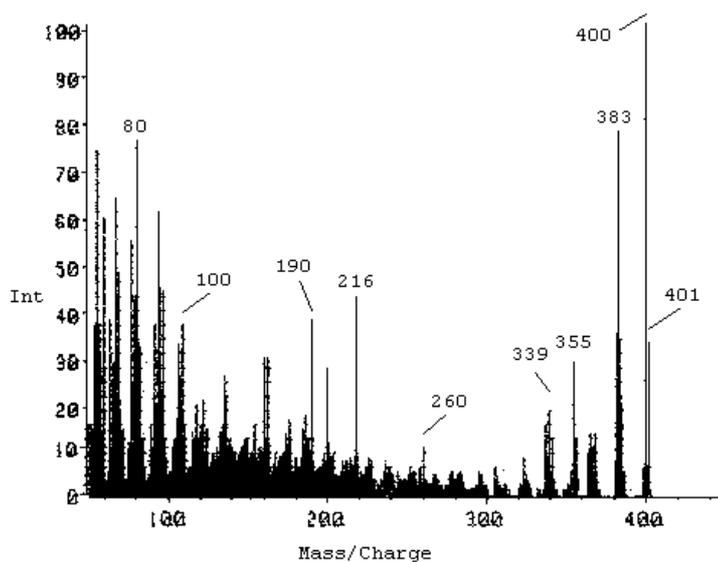


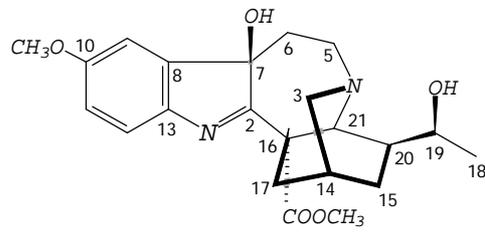
CORONARIDINA HIDROXINDOLENINA





19S-VOACRISTINA HIDROXINDOLENINA

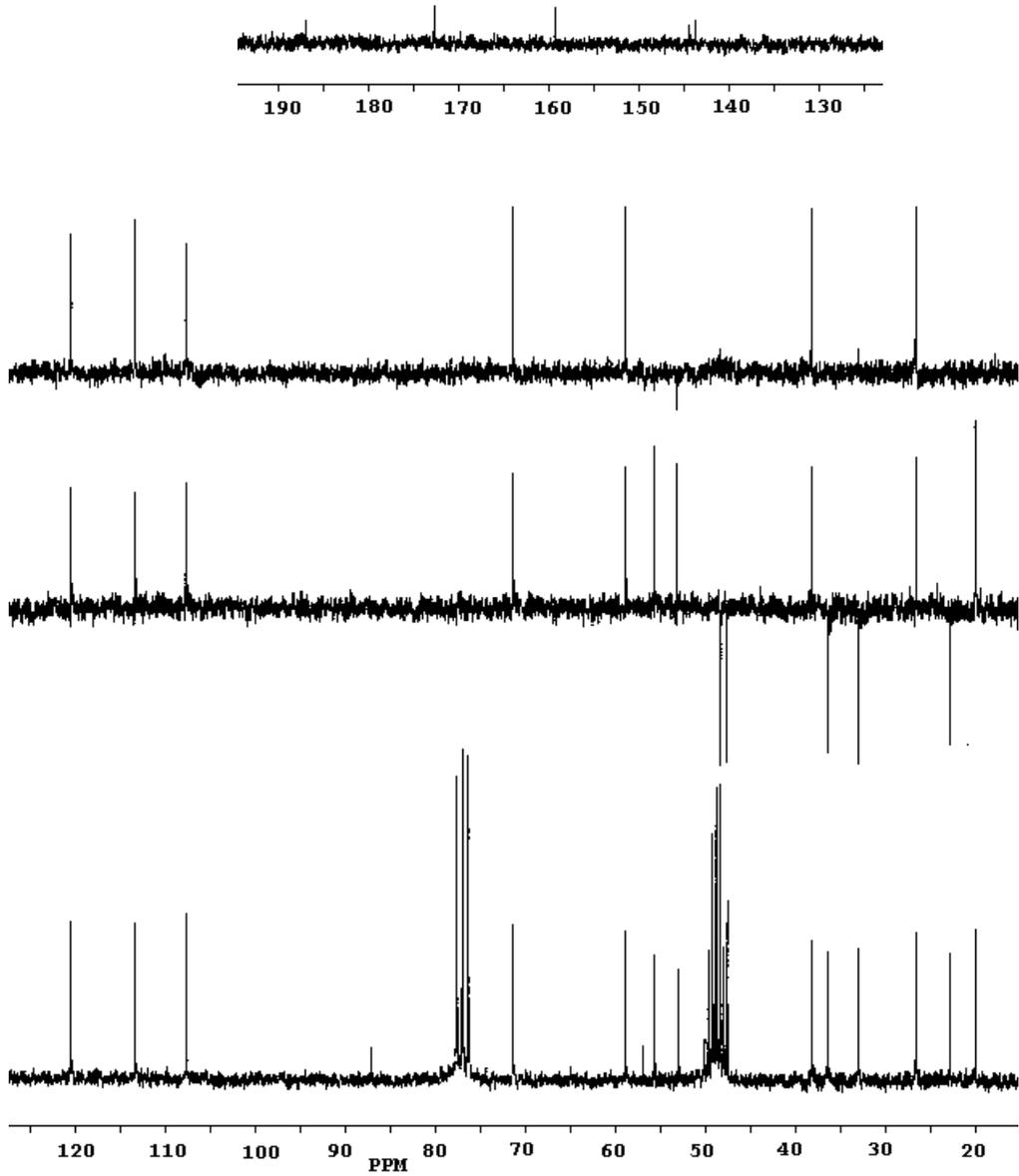


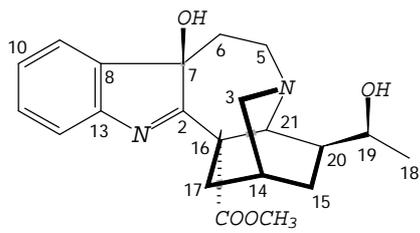


19S-VOACRISTINA HIDROXINDOLENINA

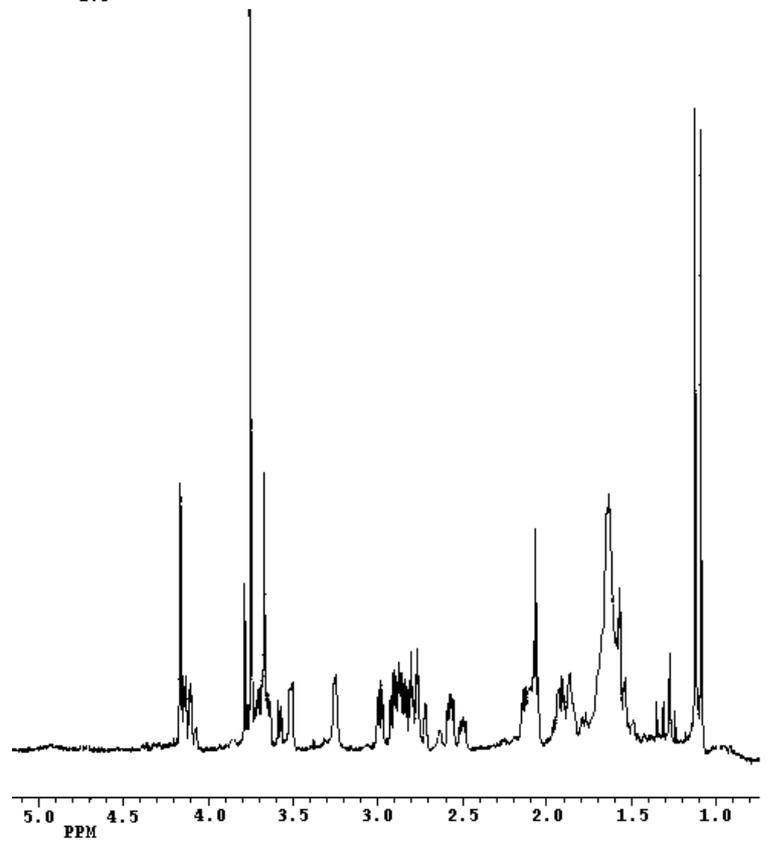
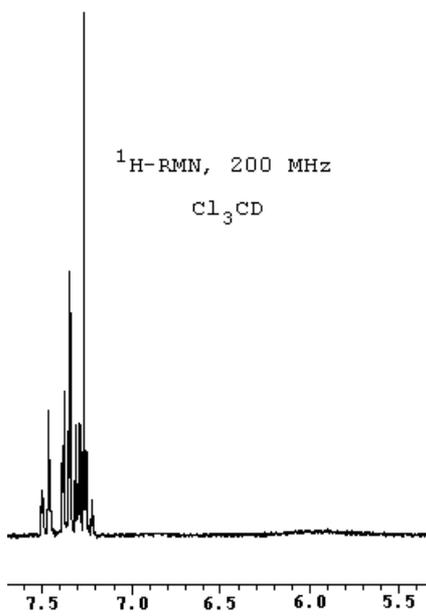
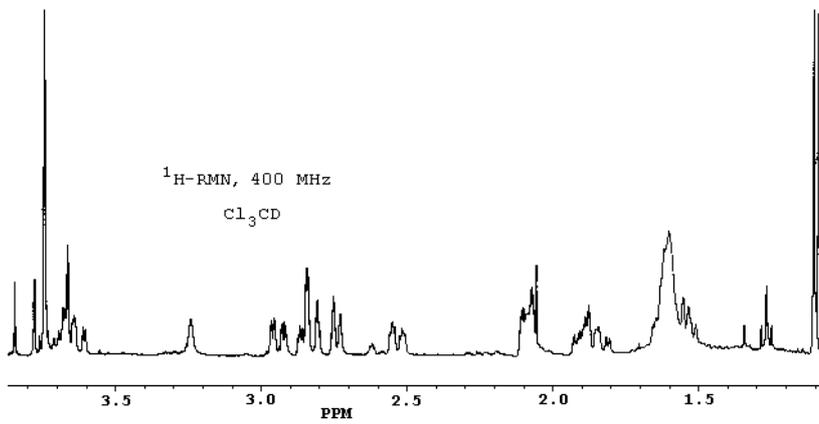
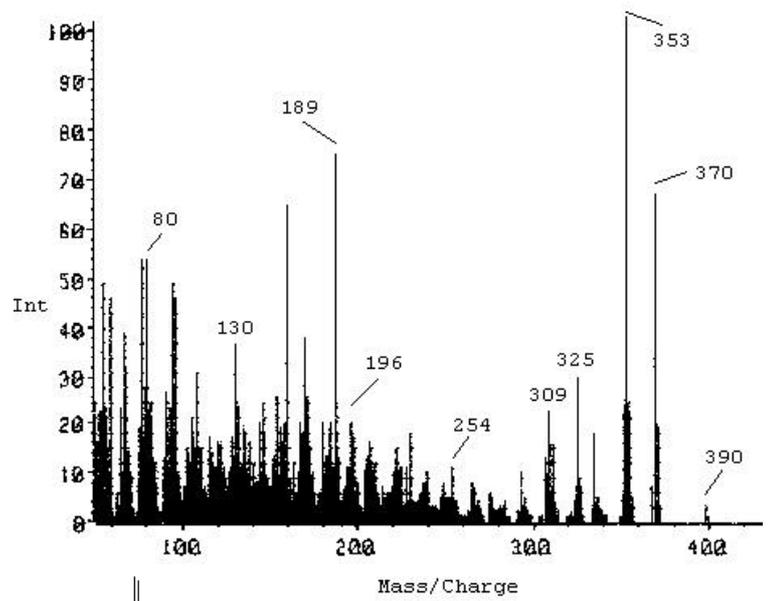
^{13}C -RMN, 50 MHz

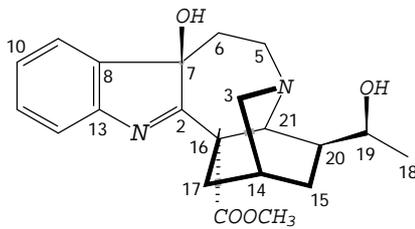
$\text{Cl}_3\text{CD}:\text{CD}_3\text{OD}$



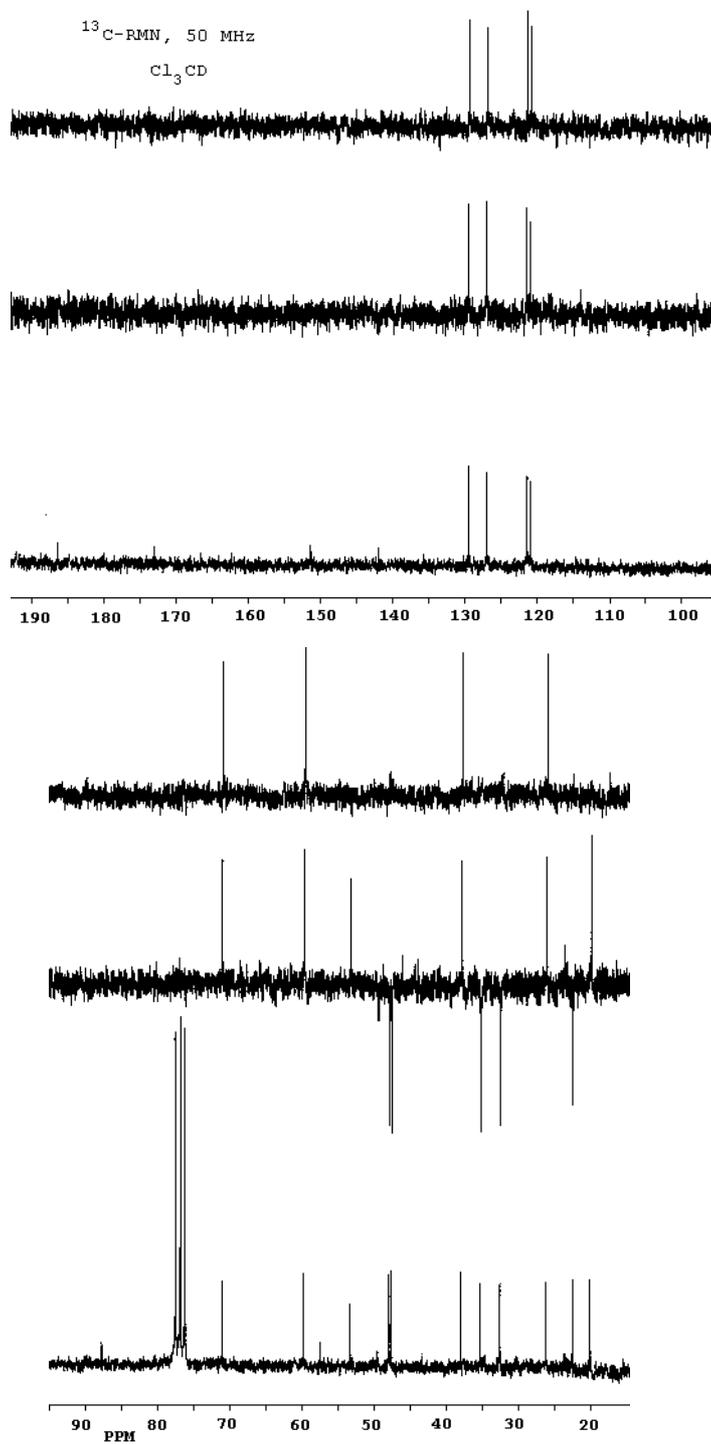


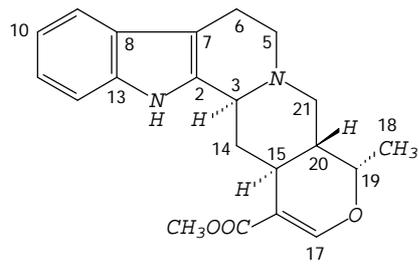
19S-HEYNEANINA HIDROXINDOLENINA



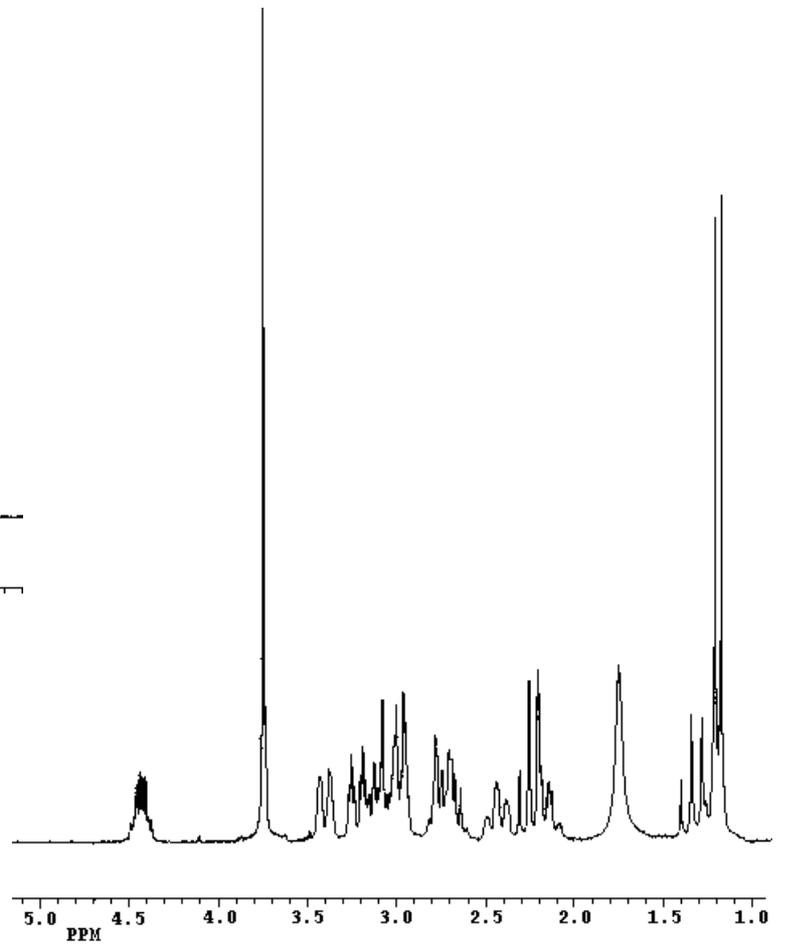
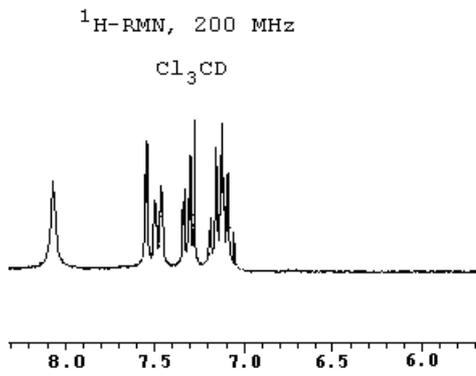
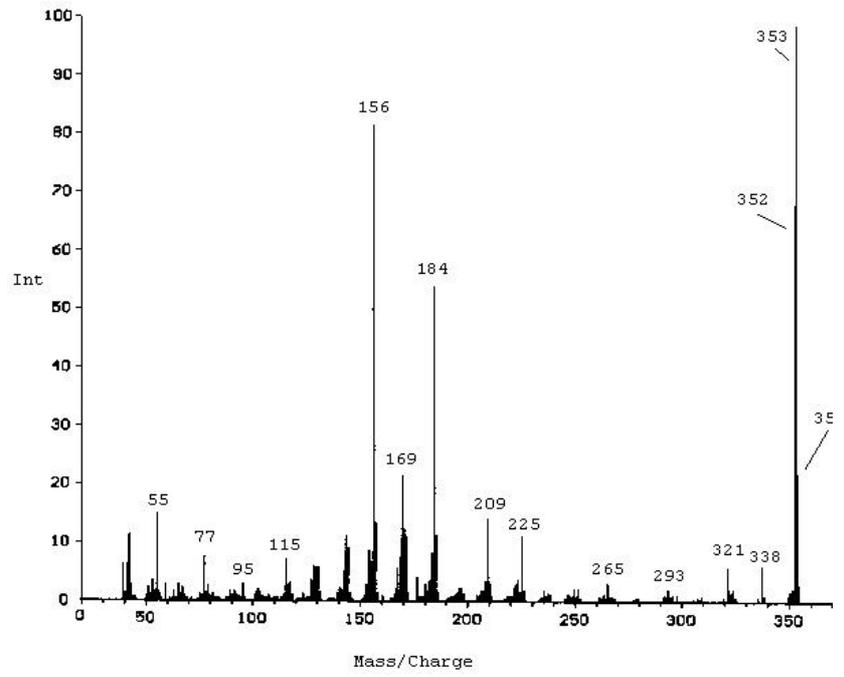


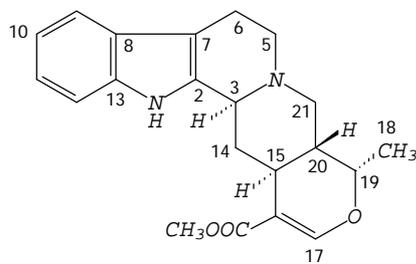
19S-HEYNEANINA HIDROXINDOLENINA





AJMALICINA



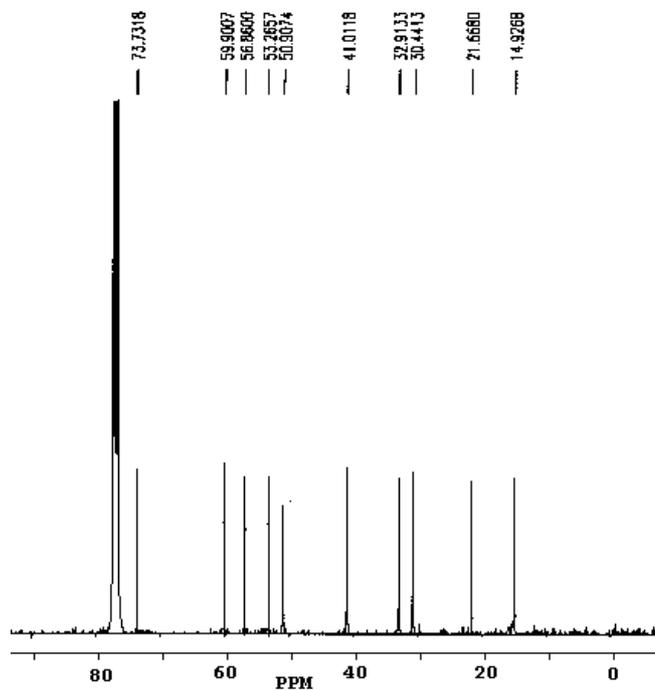
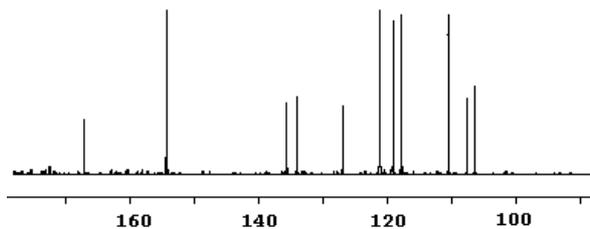


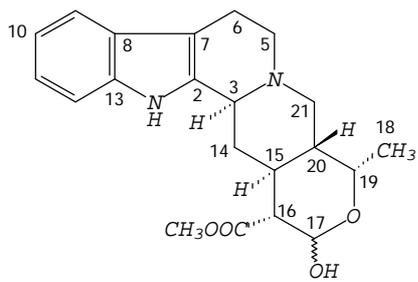
AJMALICINA

— 167.4330
 — 154.5725
 — 135.9686
 — 134.4401
 — 127.3274
 — 121.2687
 — 119.3017
 — 117.9388
 — 110.6271
 — 107.9532
 — 106.7389

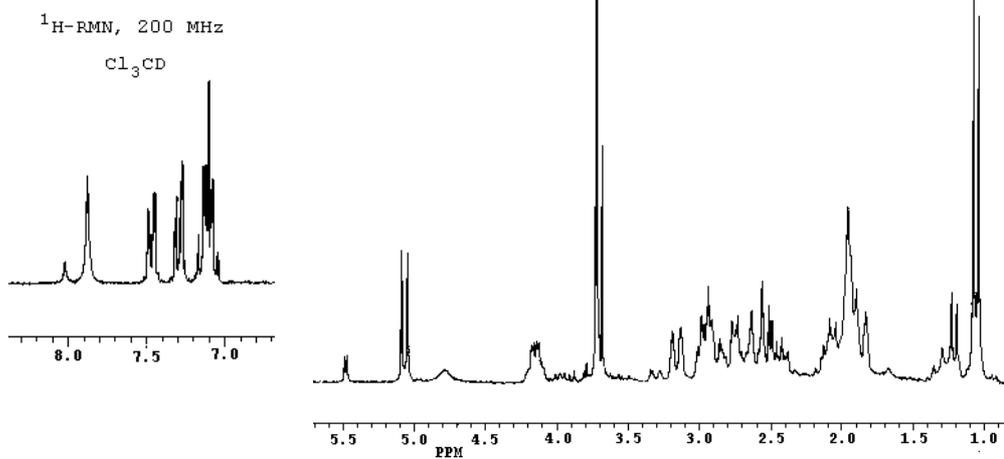
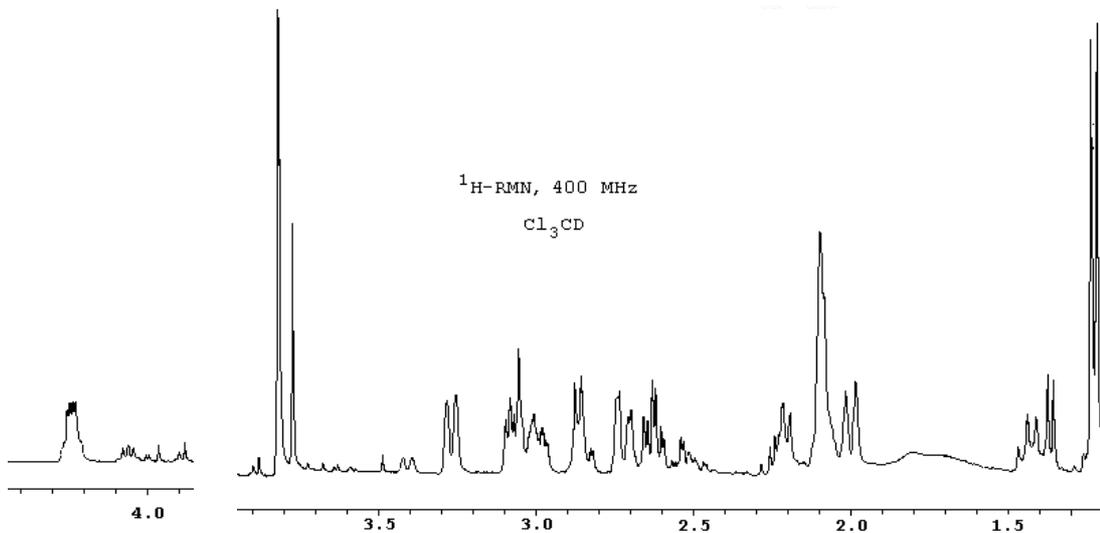
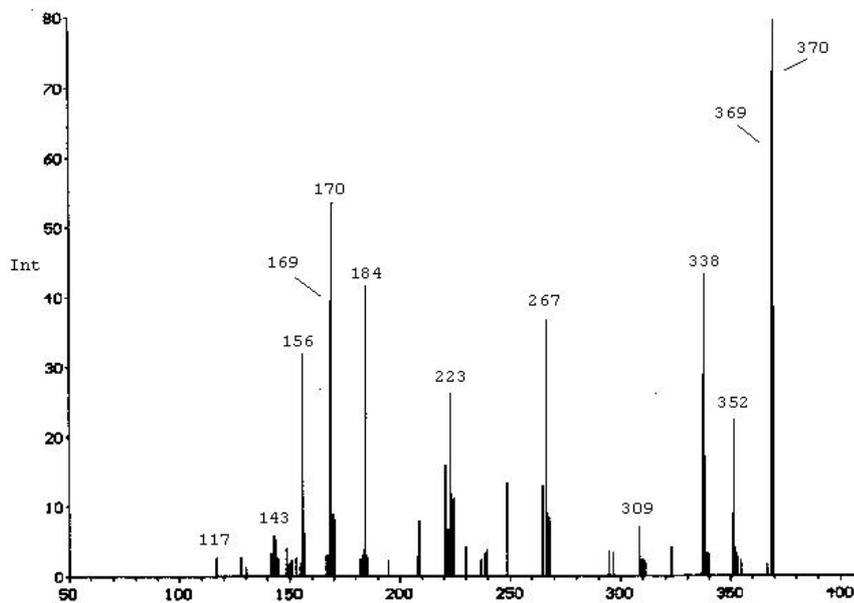
^{13}C -RMN, 100 MHz

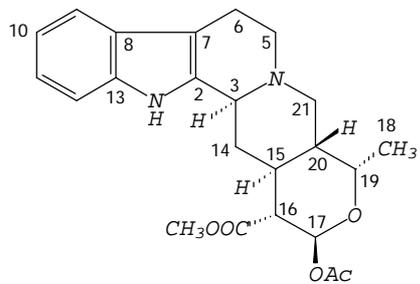
Cl_3DC



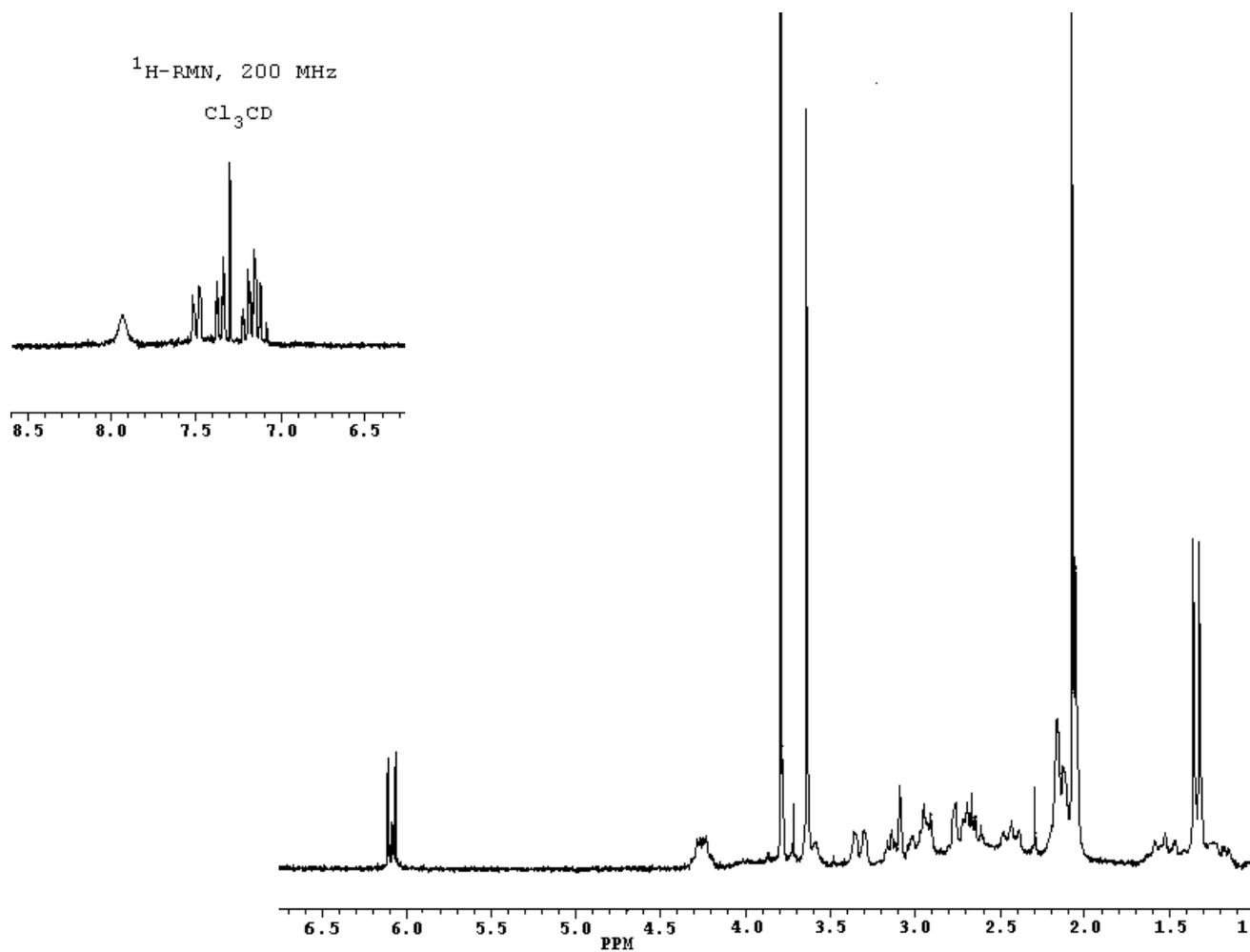


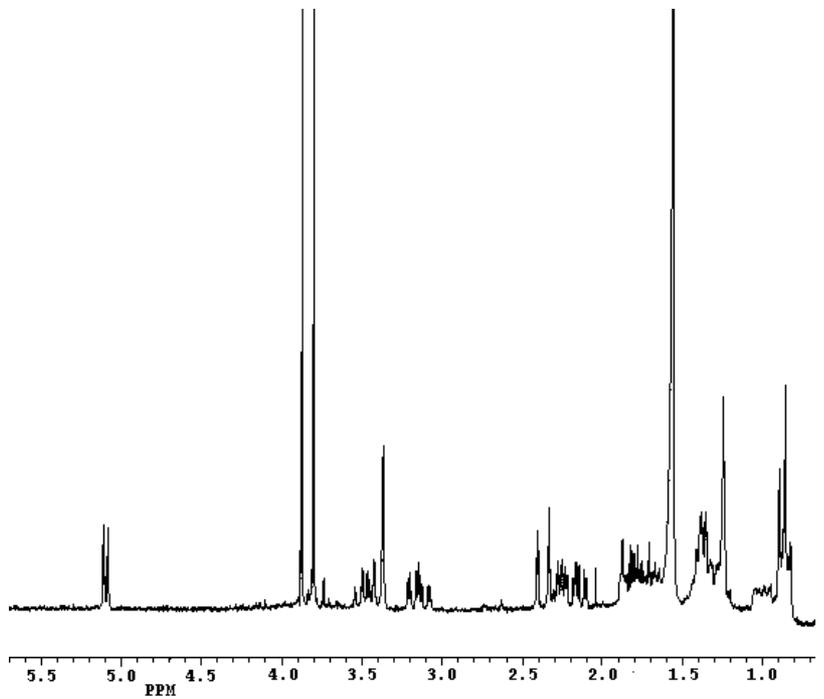
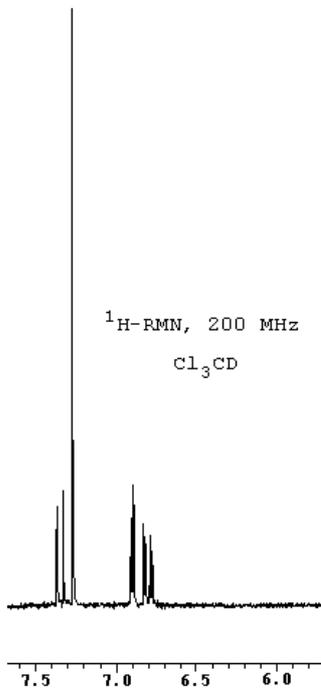
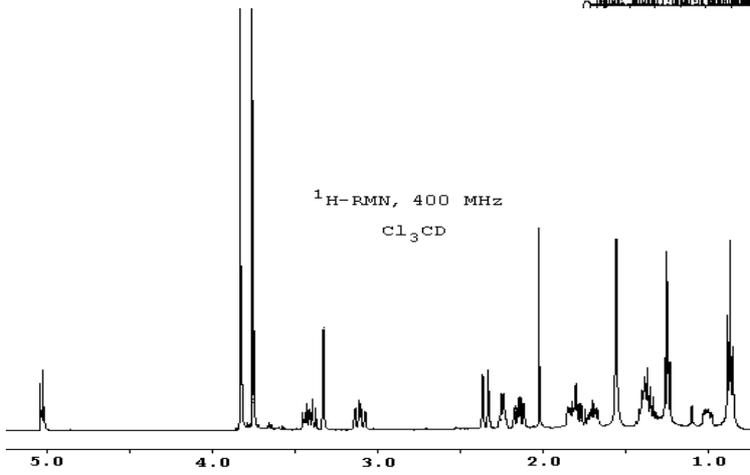
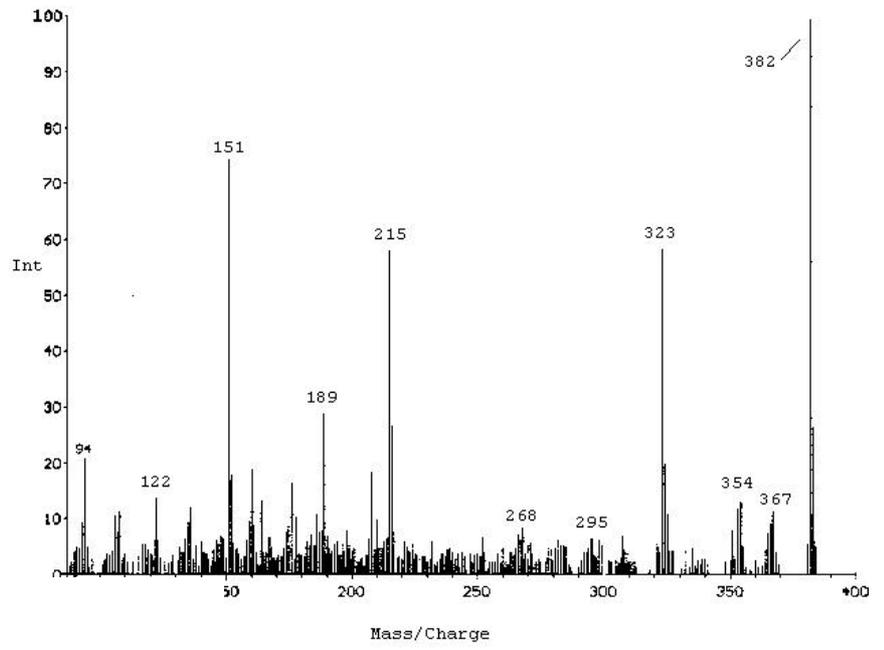
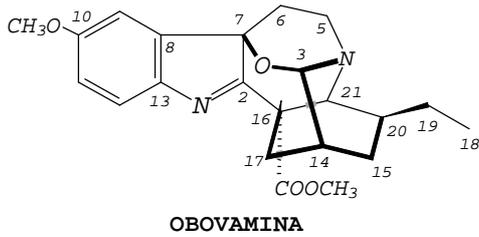
AJMALICININA Y
17-*epi*-AJMALICININA

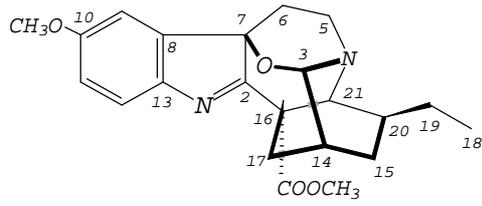
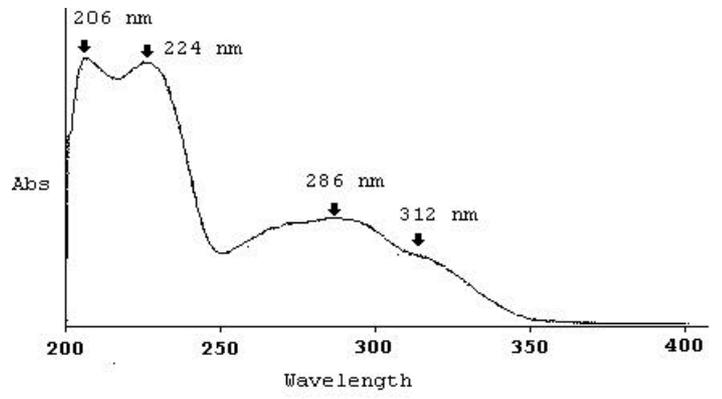
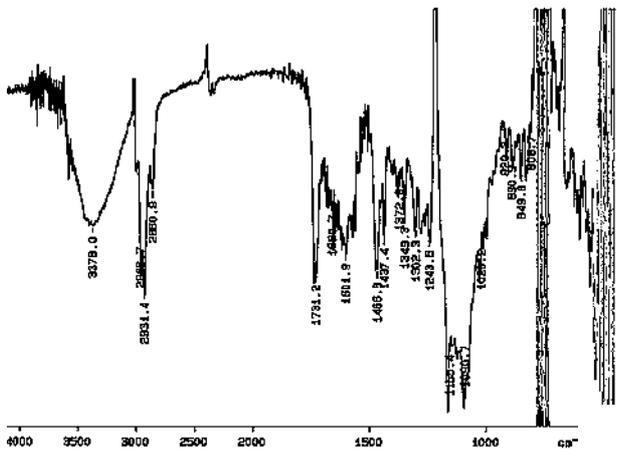




ACETILAJMALICININA
(SINTETICO)



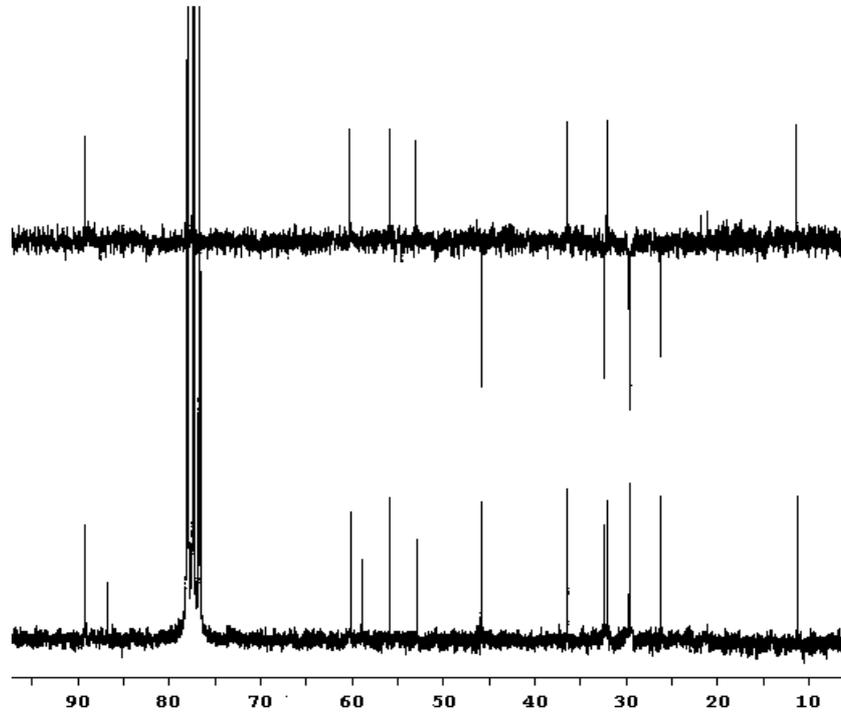
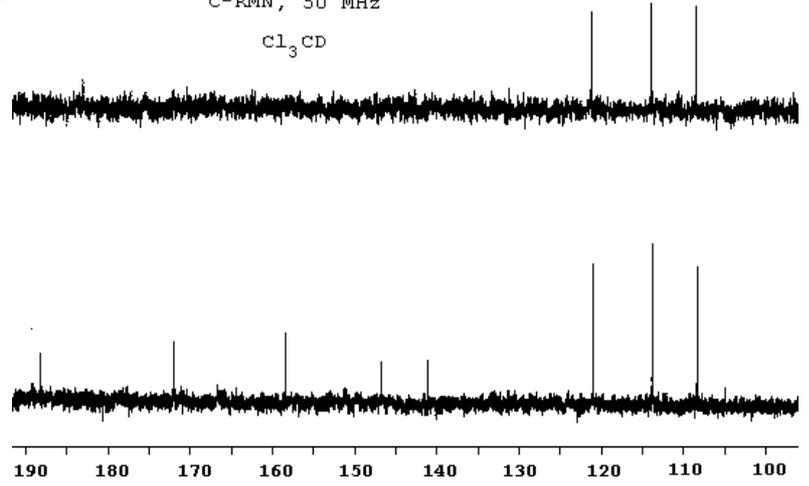


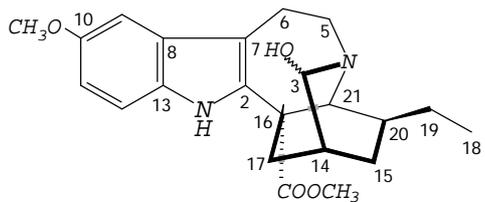


OBOVAMINA

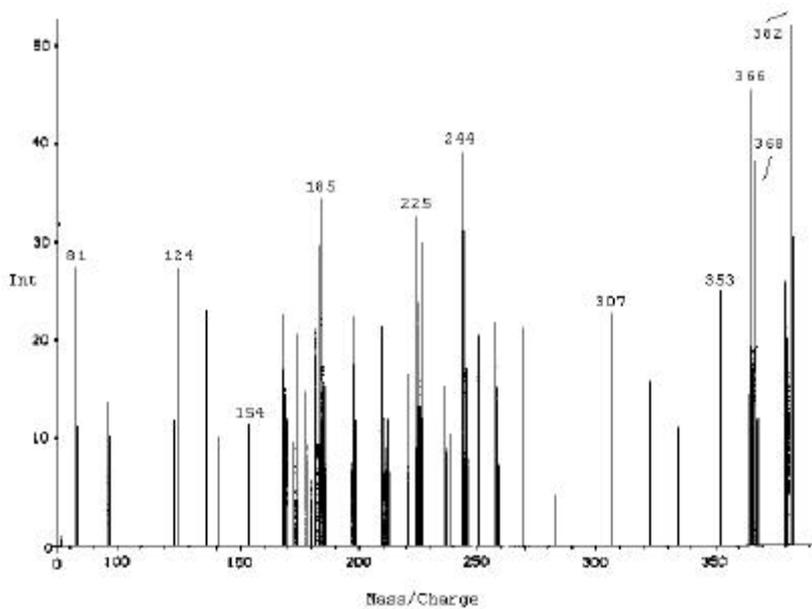
¹³C-RMN, 50 MHz

Cl₃CD

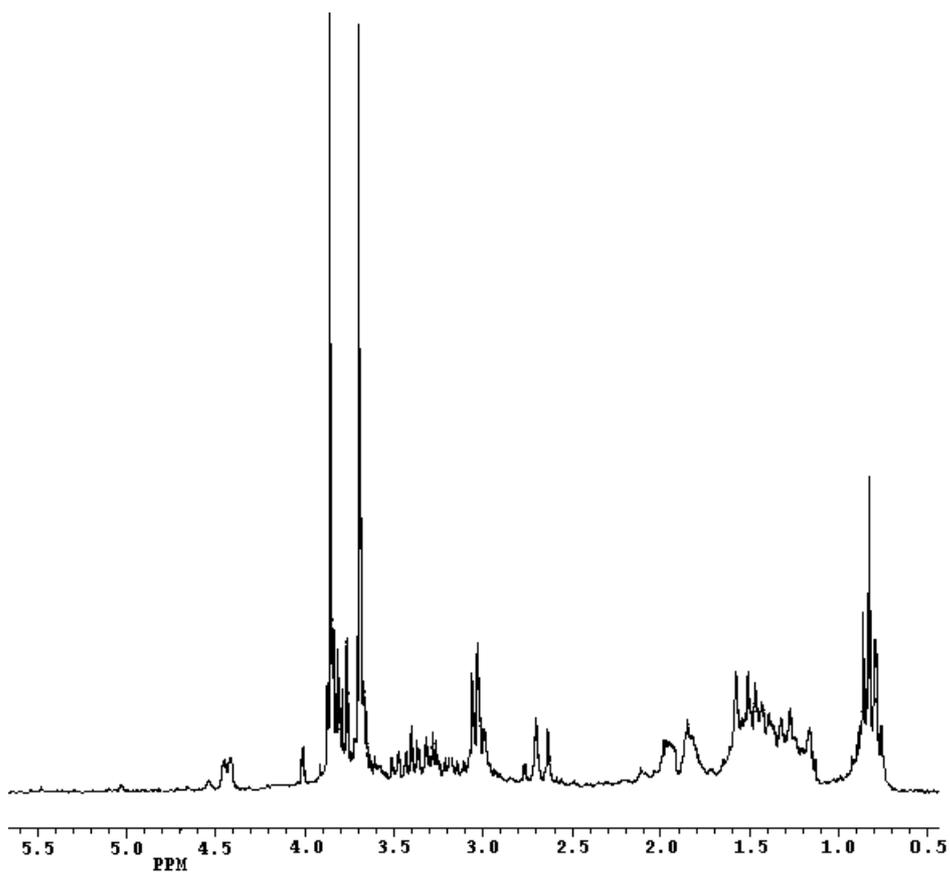
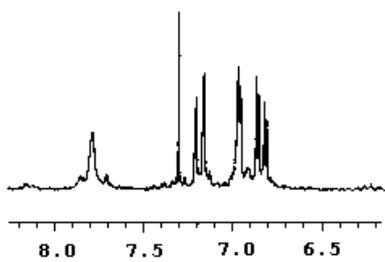


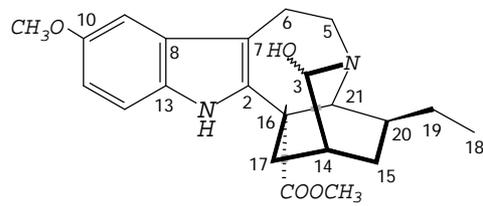


**3-HIDROXIVOACANGINA
(SINTÉTICO)**



¹H-RMN, 200 MHz
Cl₃CD

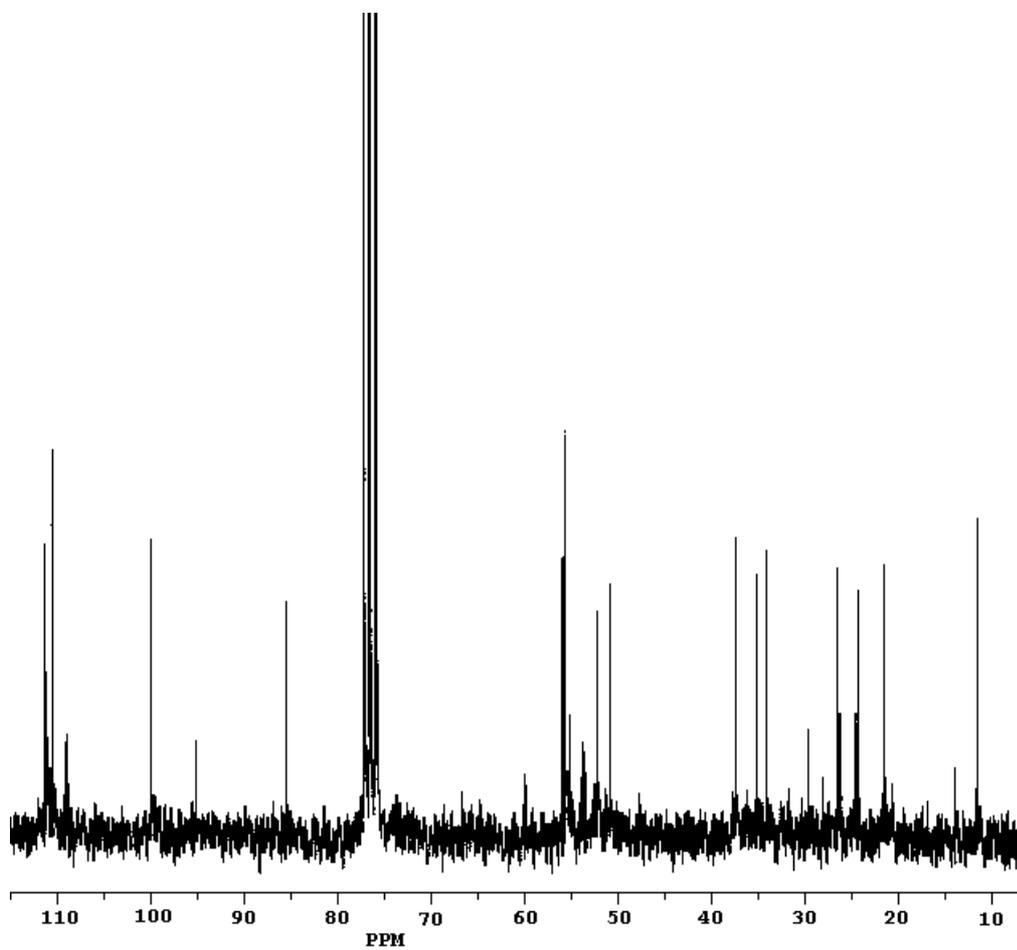
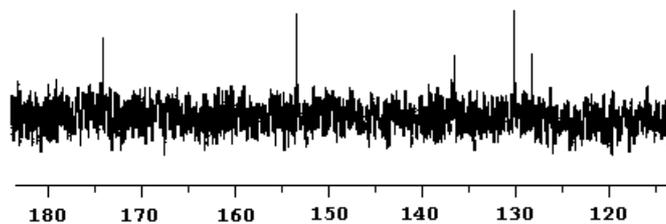


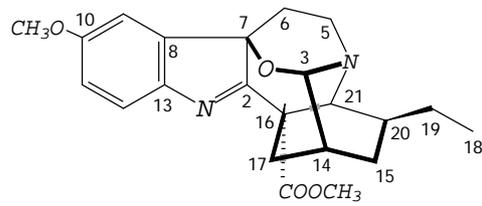


3-HIDROXIVOACANGINA
(SINTÉTICO)

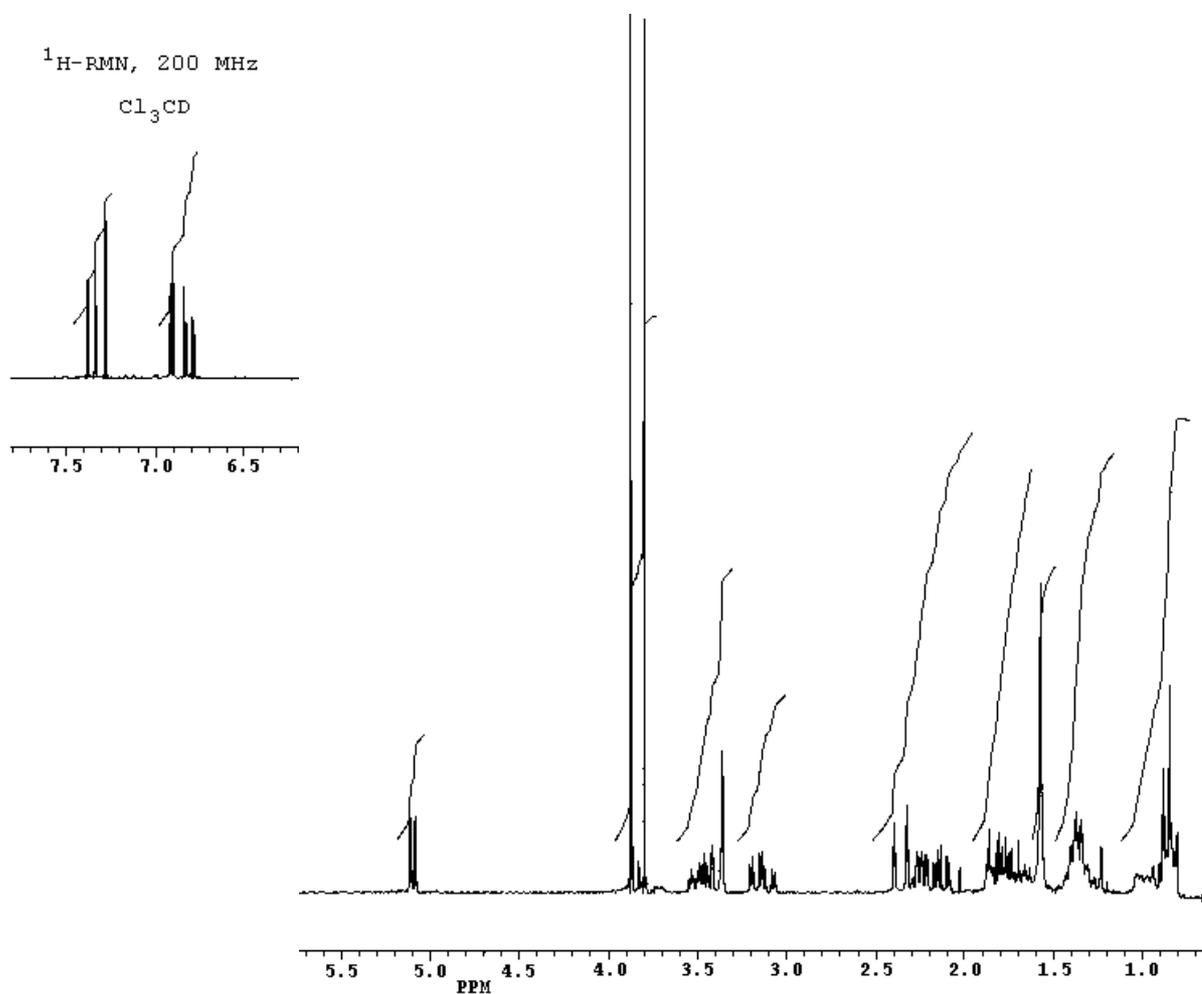
^{13}C -RMN, 50 MHz

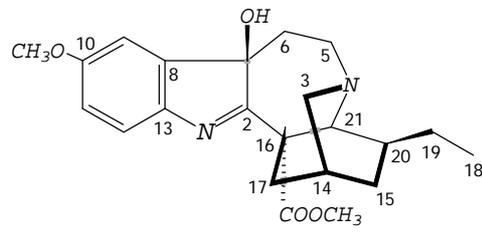
Cl_3CD



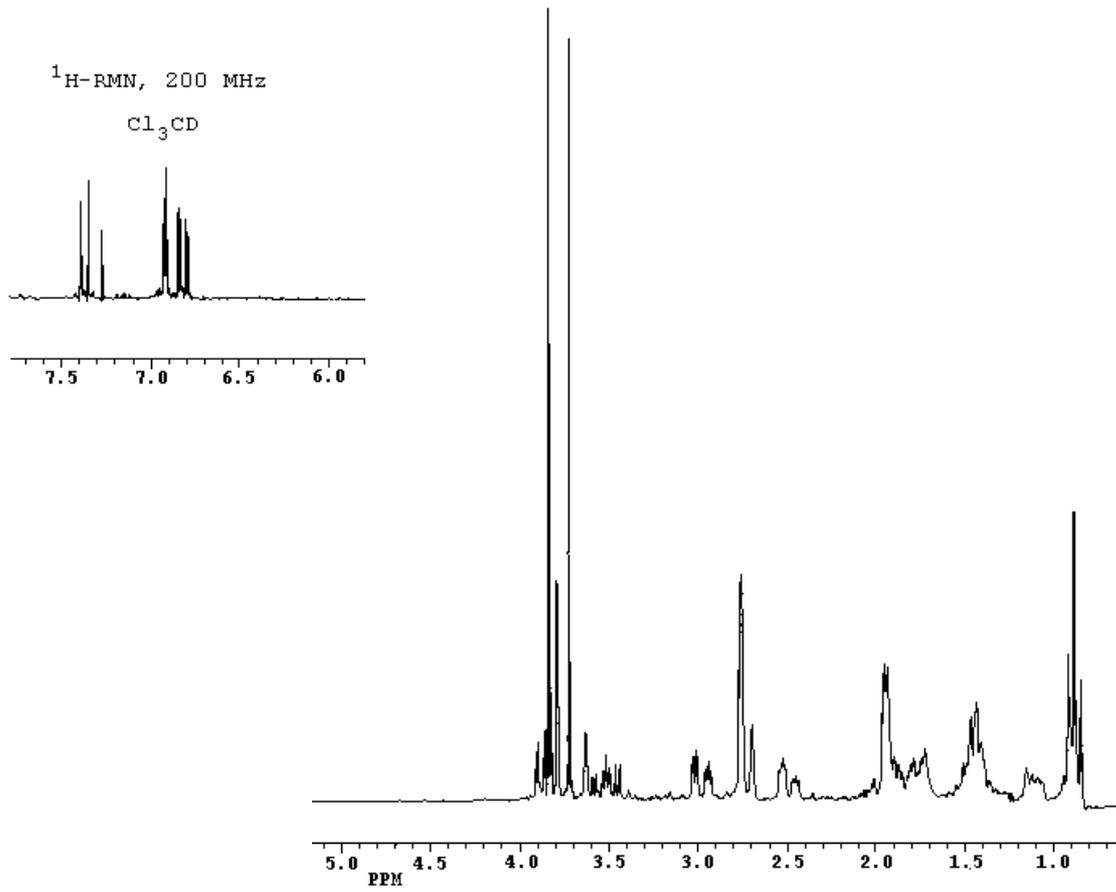


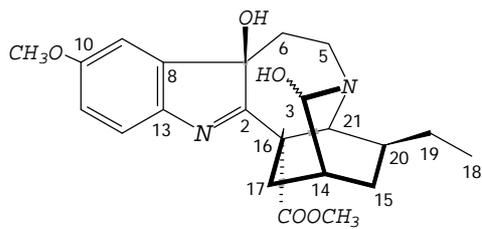
OBOVAMINA
(SINTÉTICO)



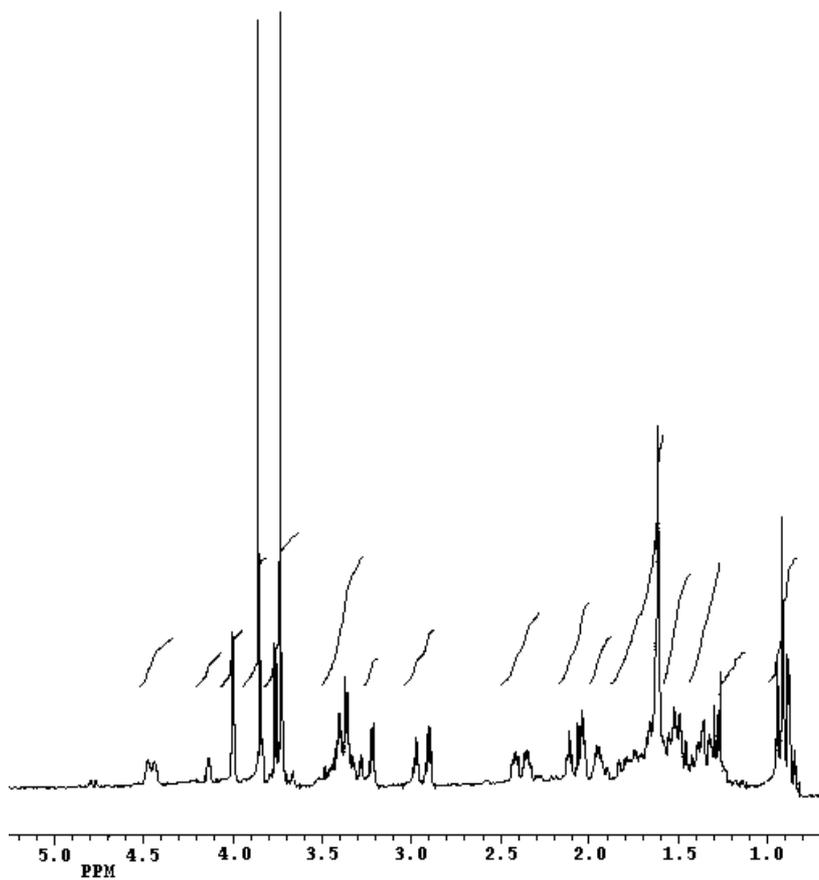
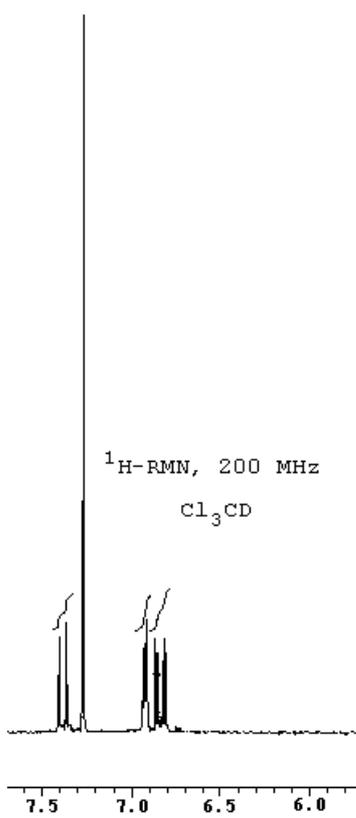
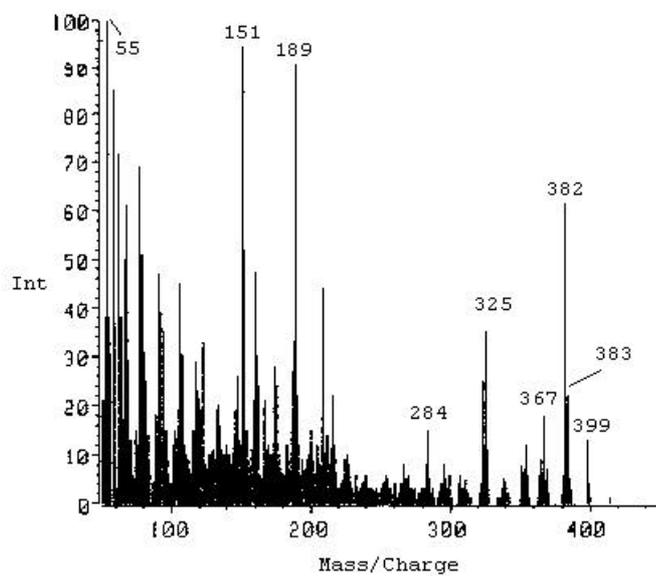


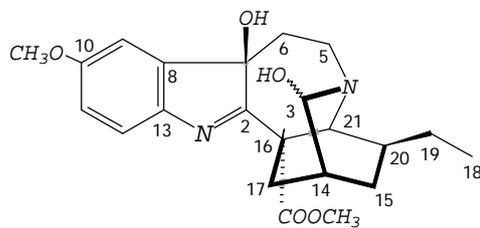
VOACANGINA HIDROXINDOLENINA
(SINTÉTICO)



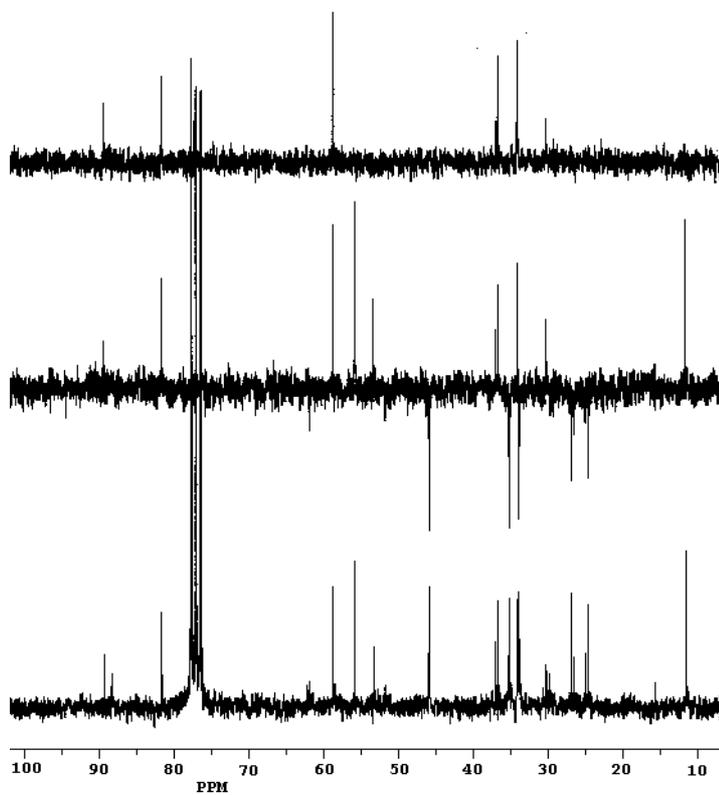
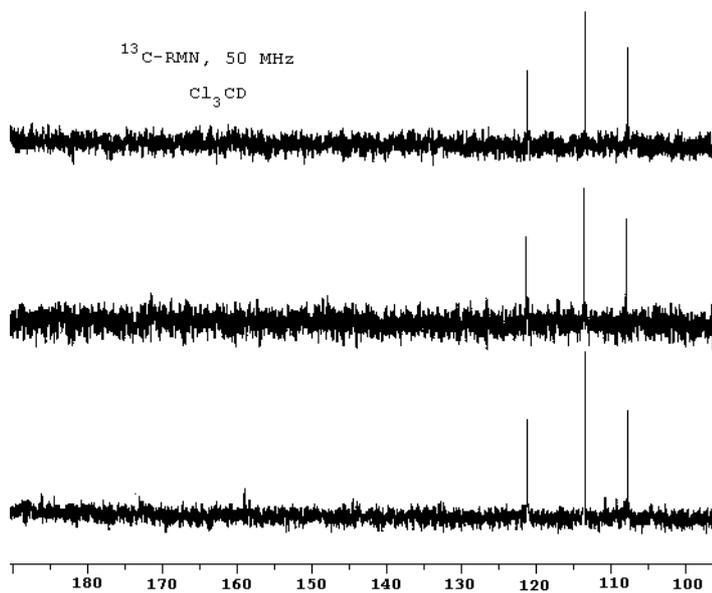


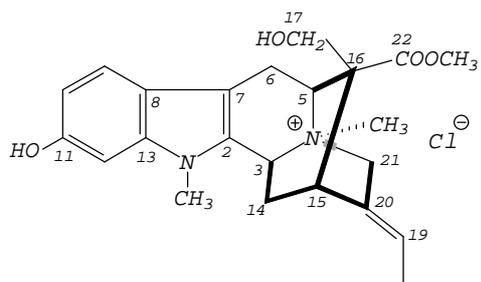
3-HIDROXIVOACANGINA HIDROXINDOLENINA
(SINTÉTICO)



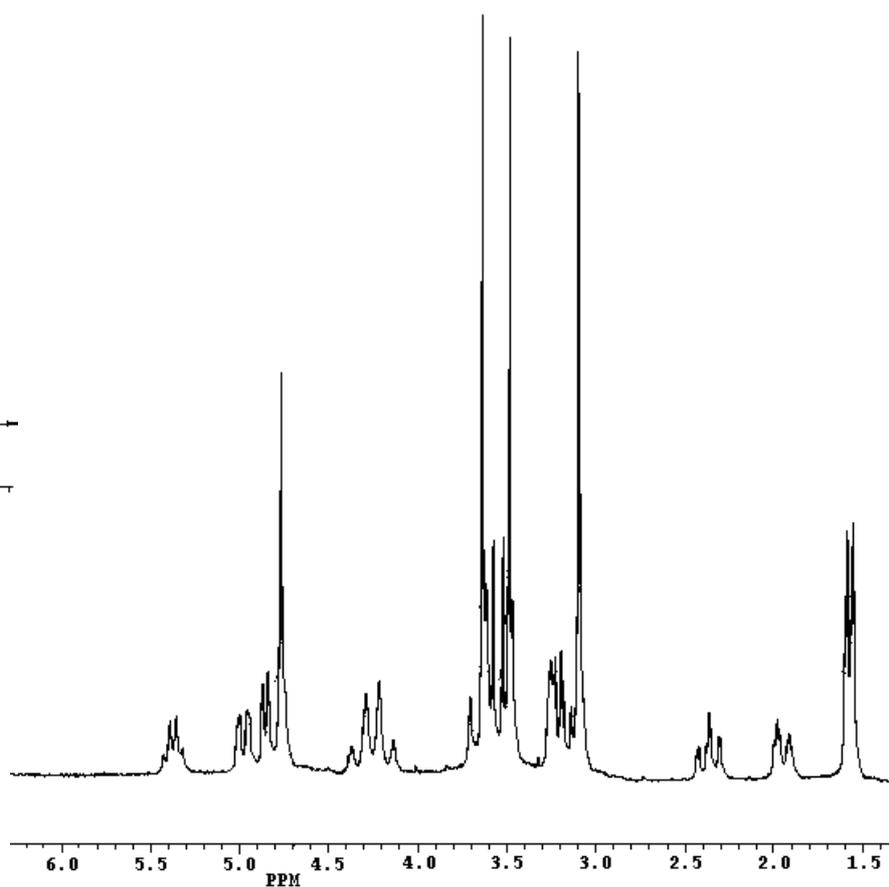
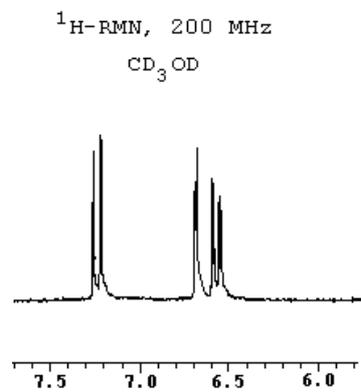
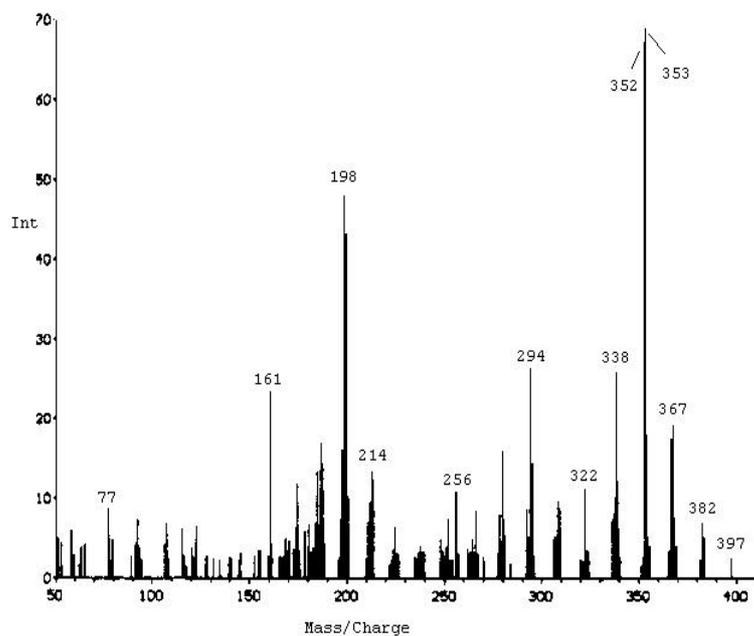


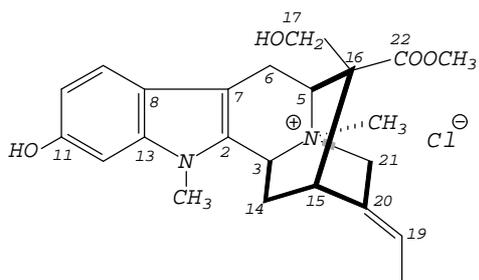
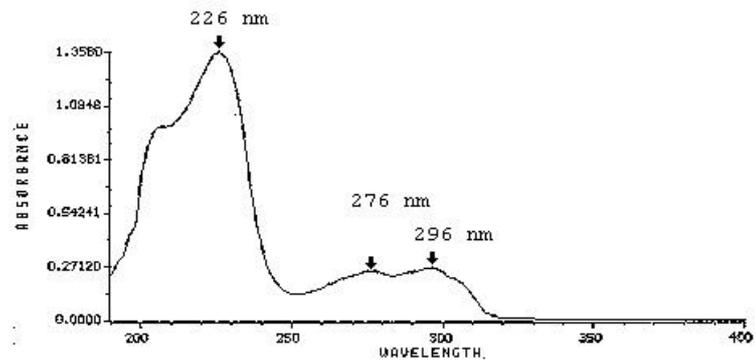
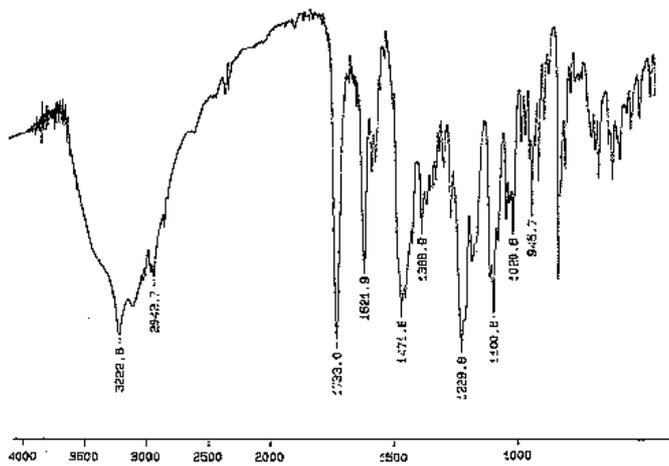
3-HIDROXIVOACANGINA HIDROXINDOLENINA
(SINTÉTICO)



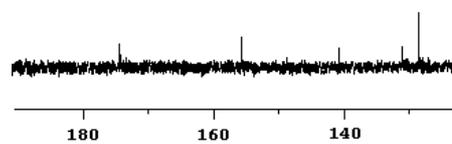


CLOURO DE N¹-METIL-11-HIDROXIMACUSINA A

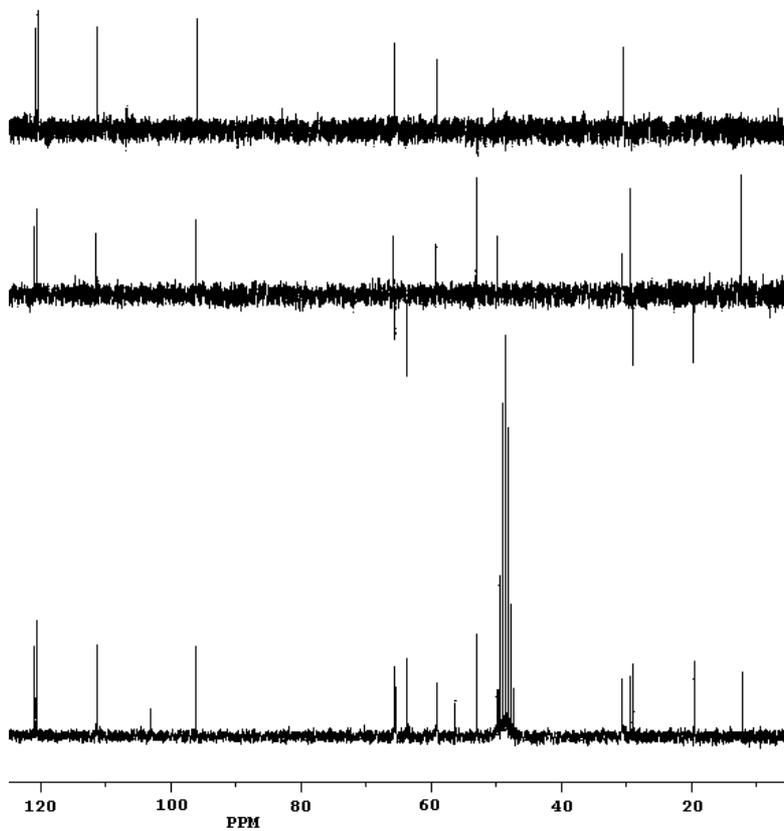


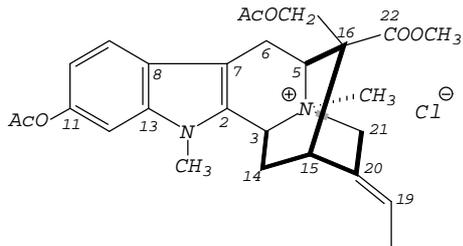


^{13}C -RMN, 50 MHz
 CD_3OD

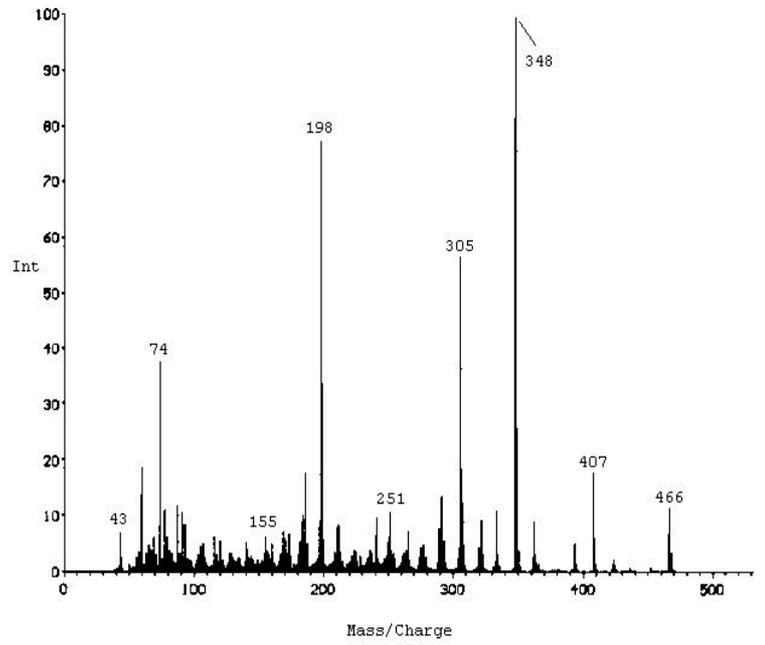


CLORURO DE N-METIL-11-HIDROXIMACUSINA A

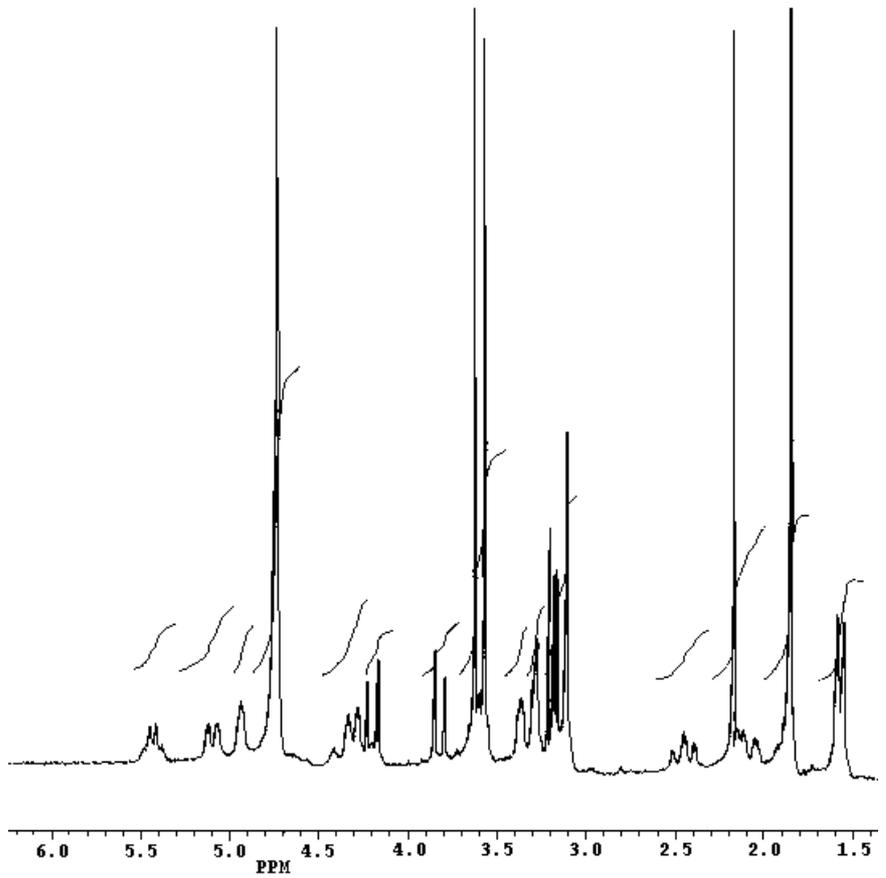
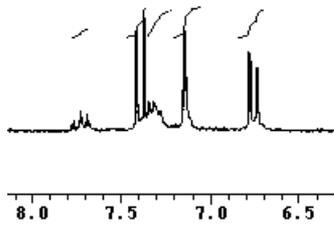


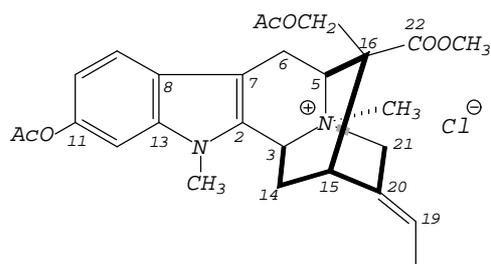


COLORO DE N¹-METIL-11,17-DIACETILMACUSINA A
(SINTÉTICO)

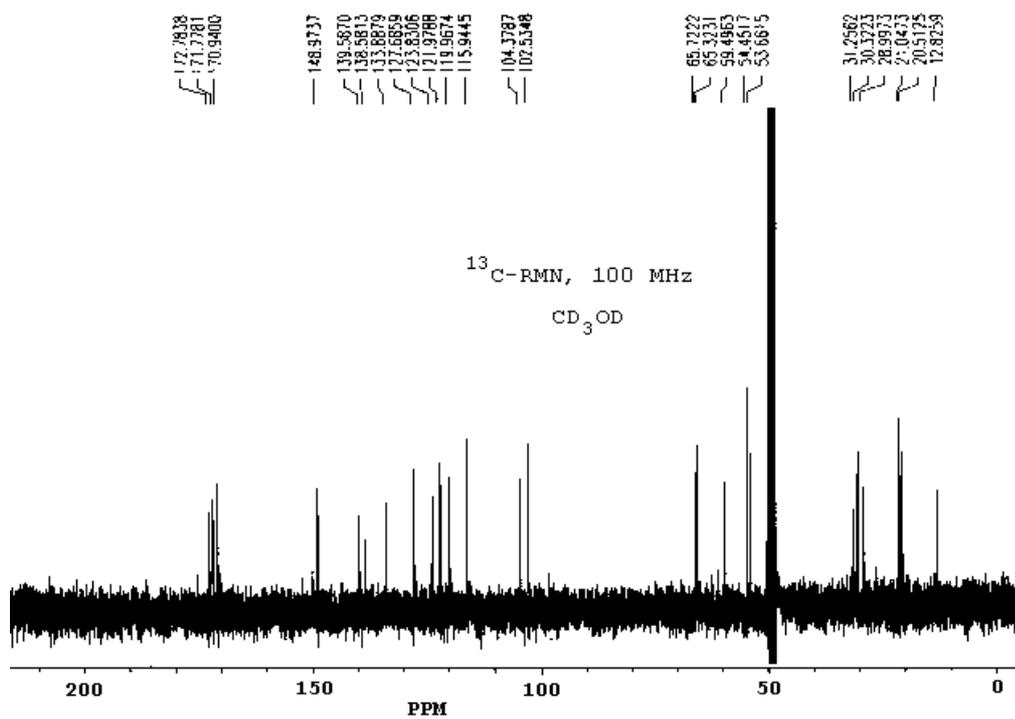


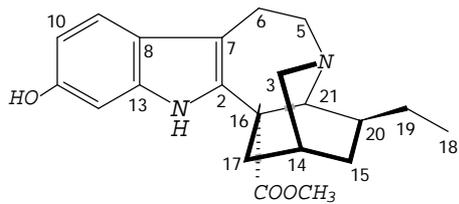
¹H-RMN, 200 MHz
Cl₃CD - CD₃OD



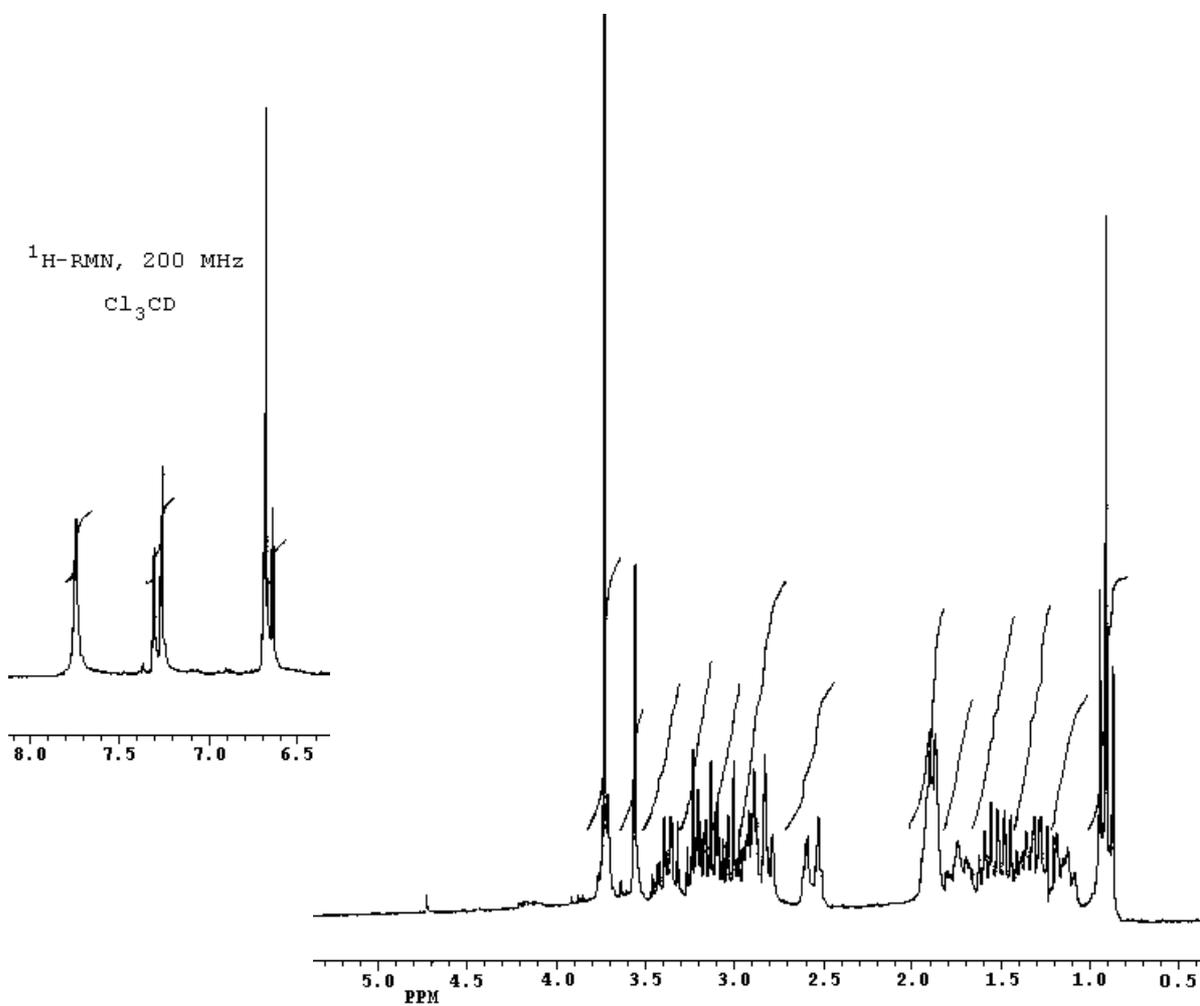
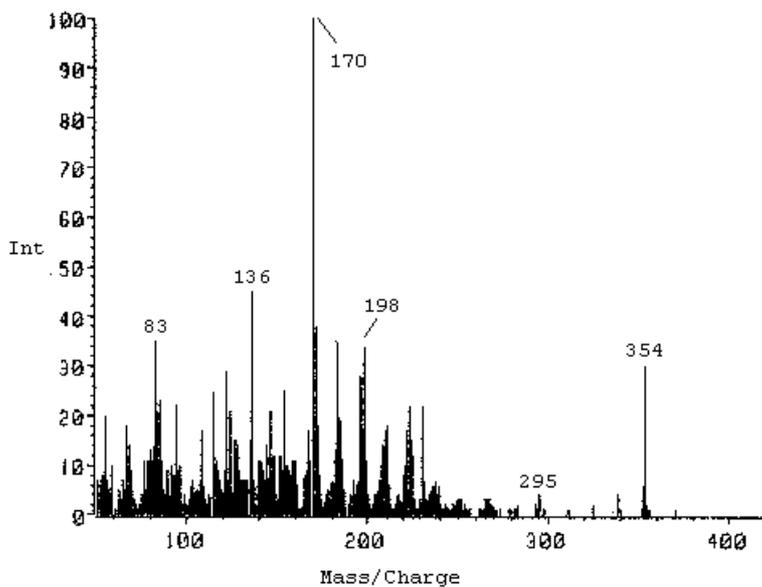


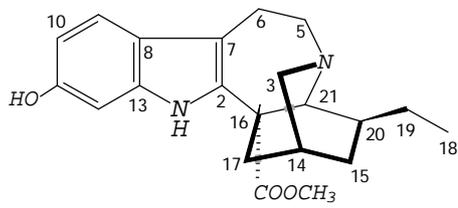
CLORURO DE N⁴-METIL-11,17-DIACETILMACUSINA A
(SINTÉTICO)



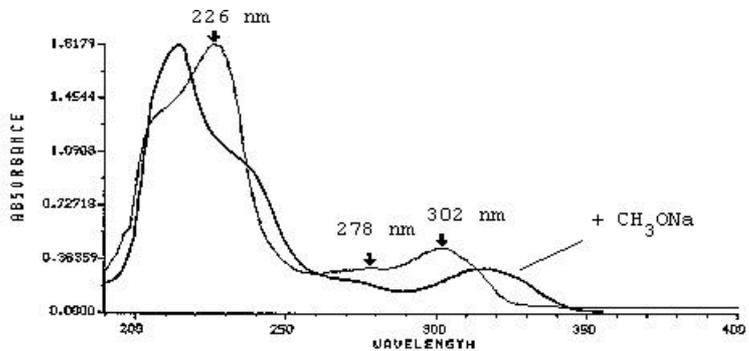


11-HIDROXICORONARIDINA



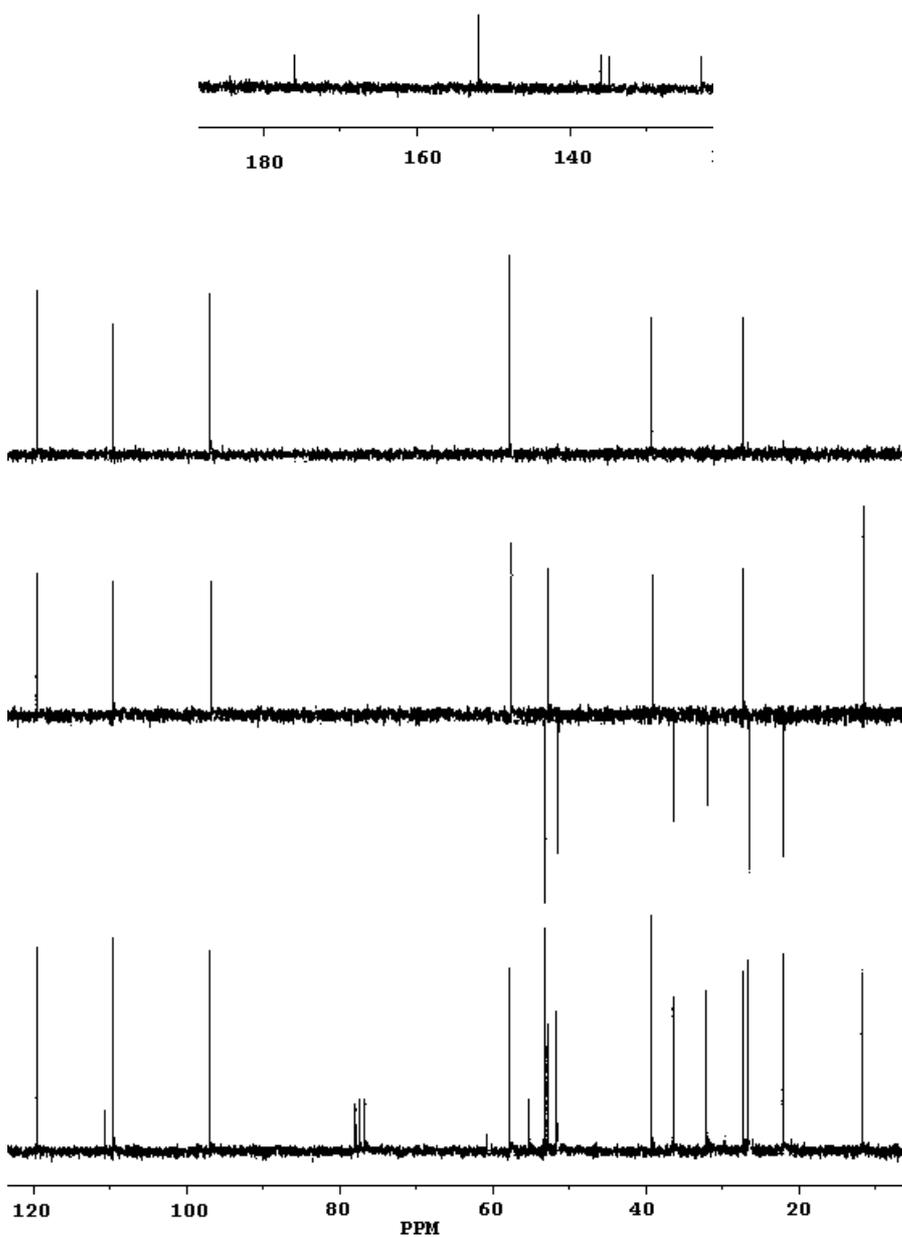


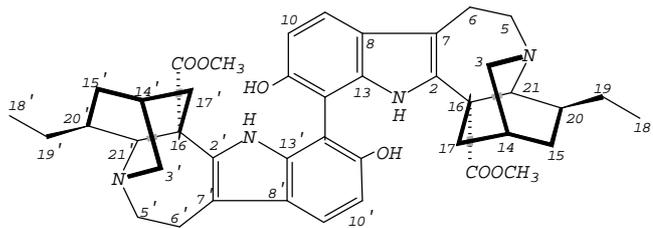
11-HIDROXICORONARIDINA



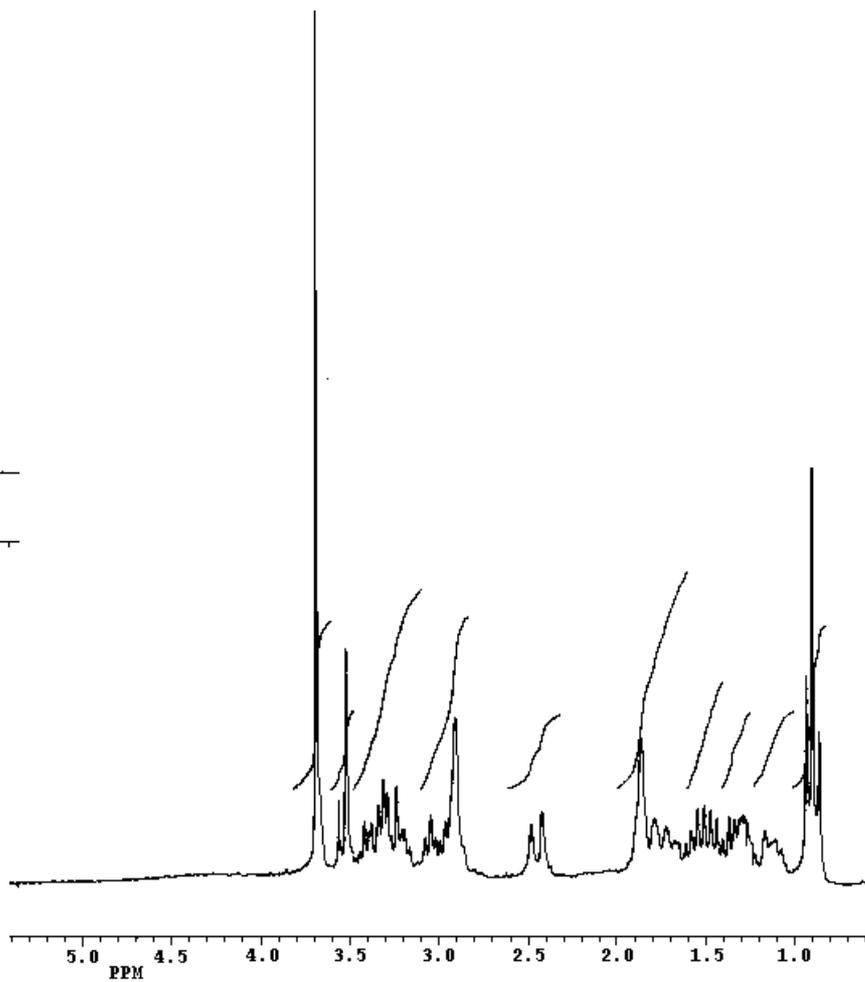
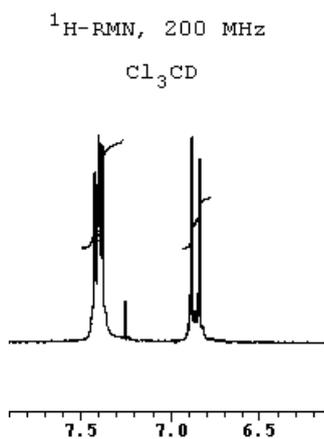
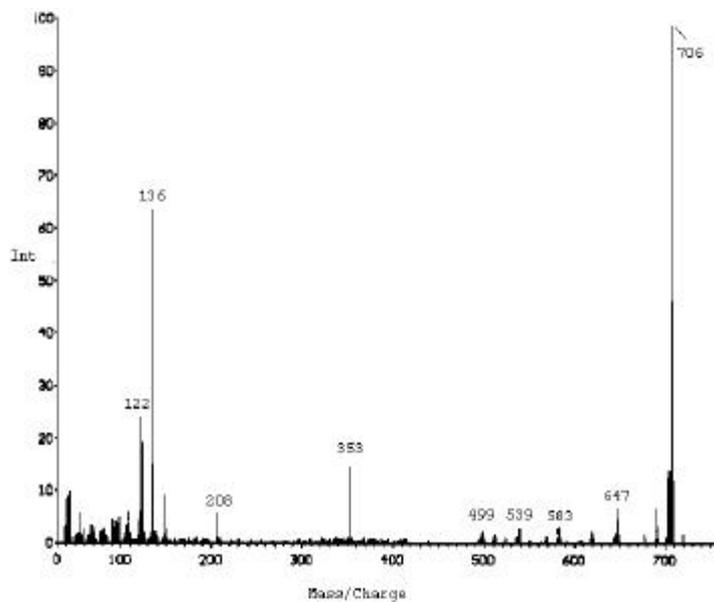
^{13}C -RMN, 50 MHz

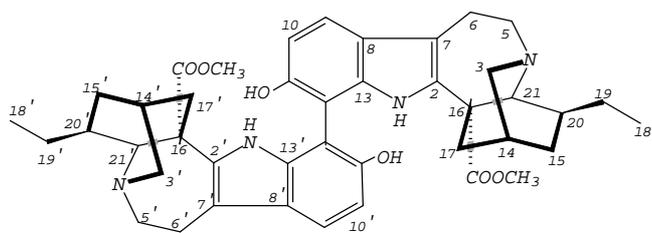
Cl_3CD



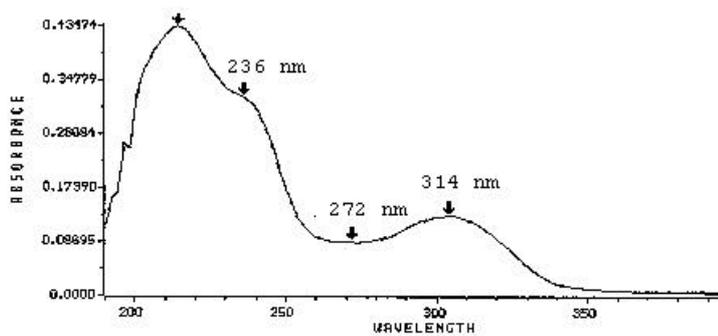


BIS [11-HIDROXICORONARIDIN]-12-ILO



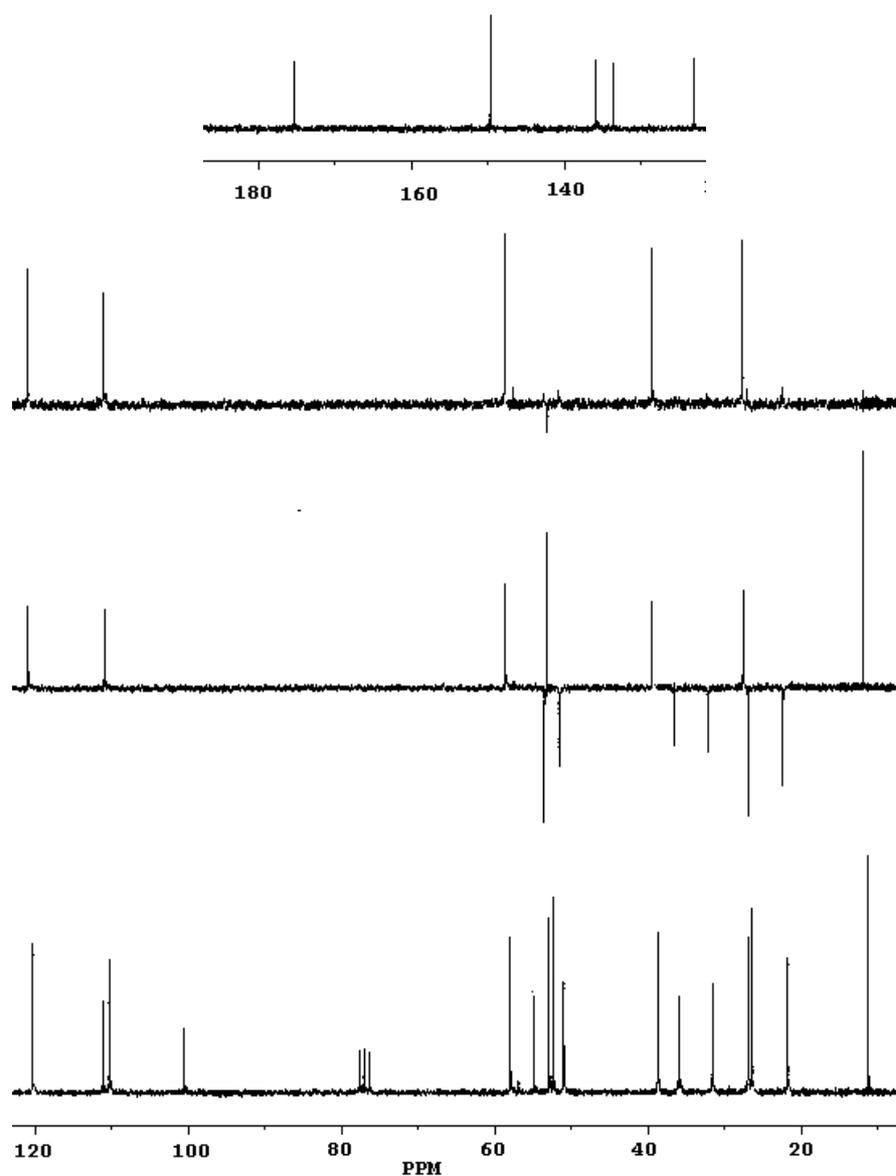


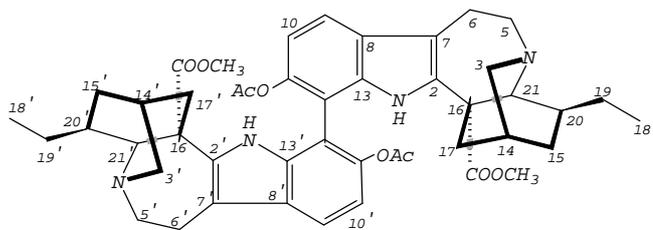
BIS [11-HIDROXICORONARIDIN]-12-ILO



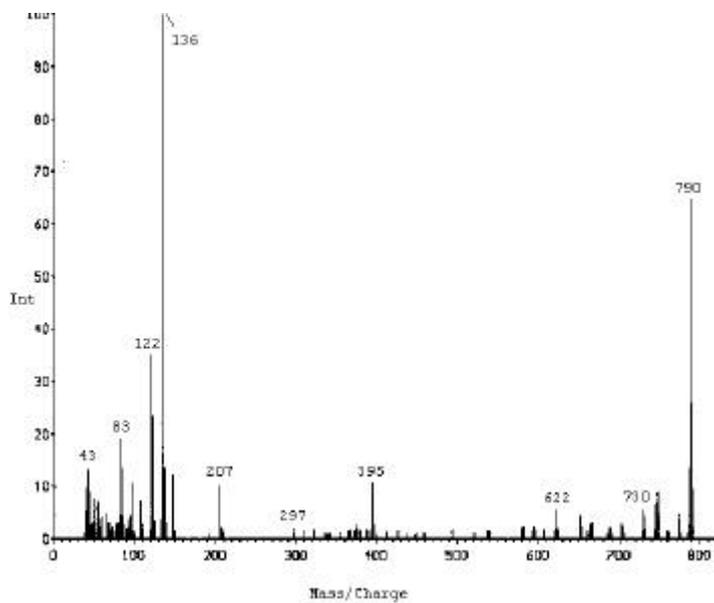
^{13}C -RMN, 50 MHz

Cl_3CD

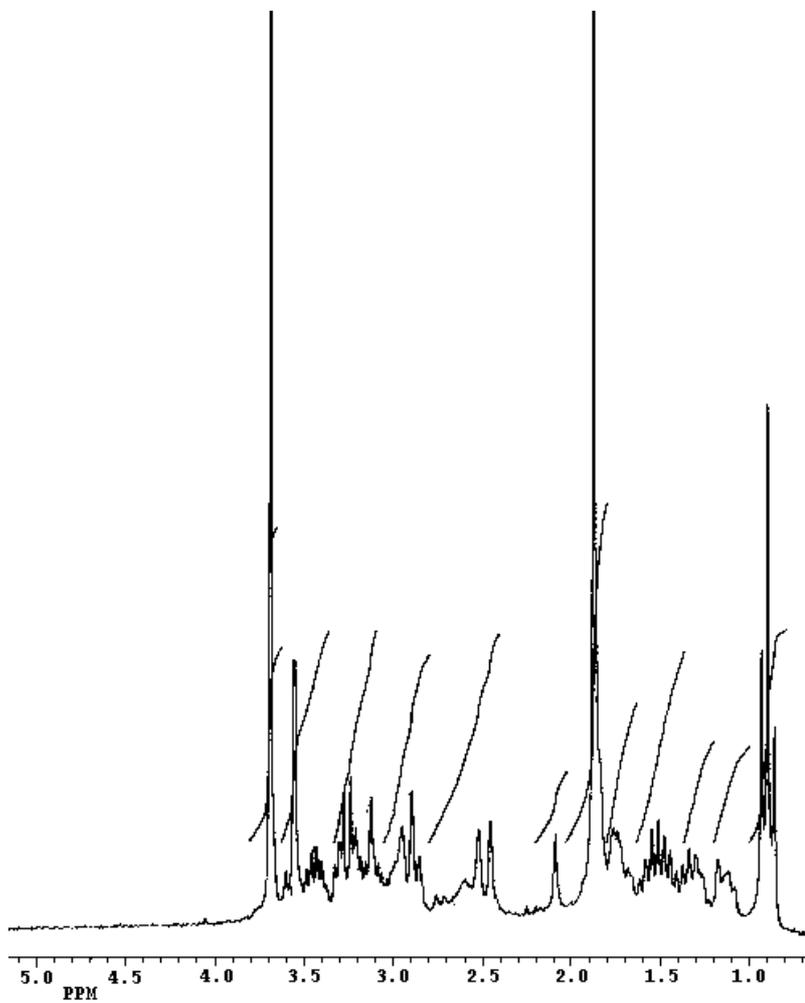
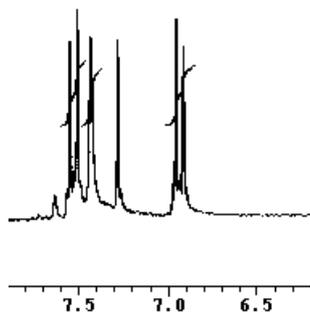


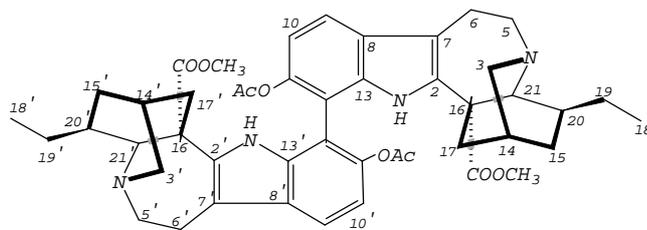


BIS [11-ACETOXICORONARIDIN]-12-ILO
(SINTÉTICO)



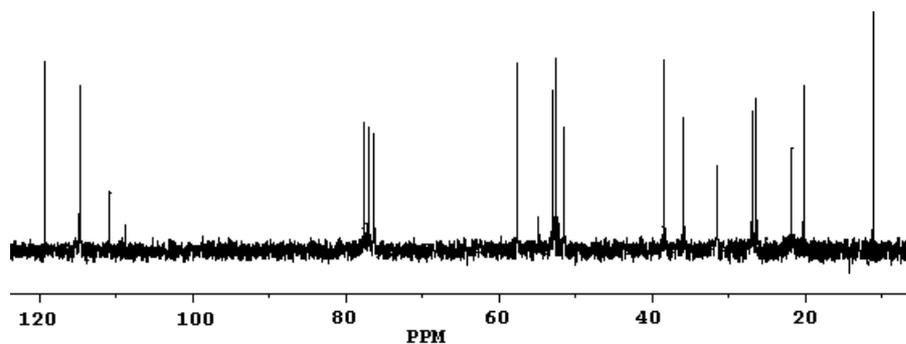
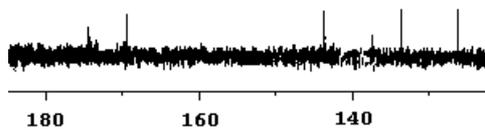
$^1\text{H-RMN}$, 200 MHz
 Cl_3CD

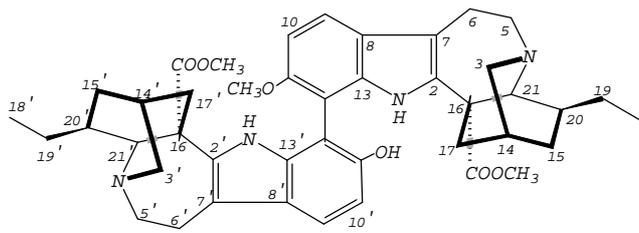




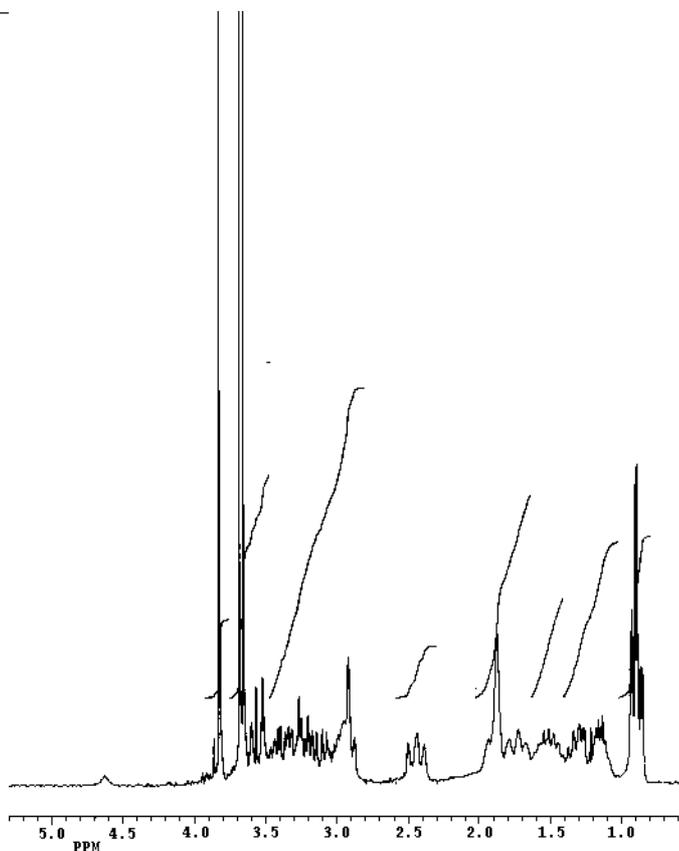
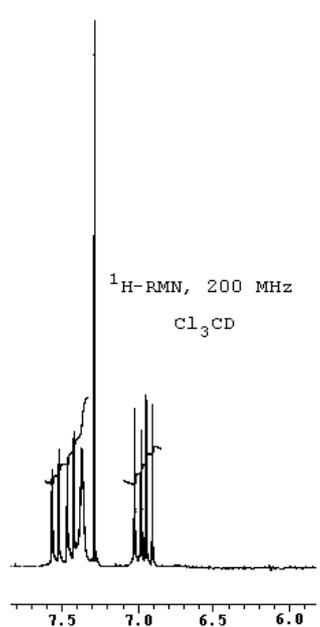
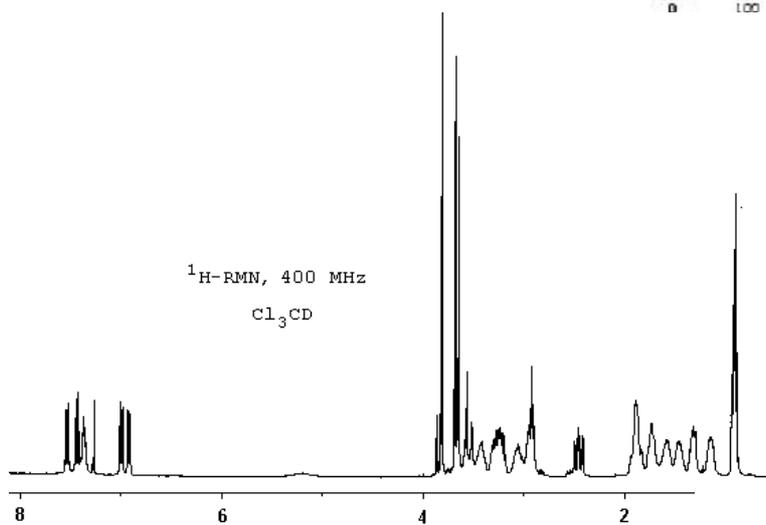
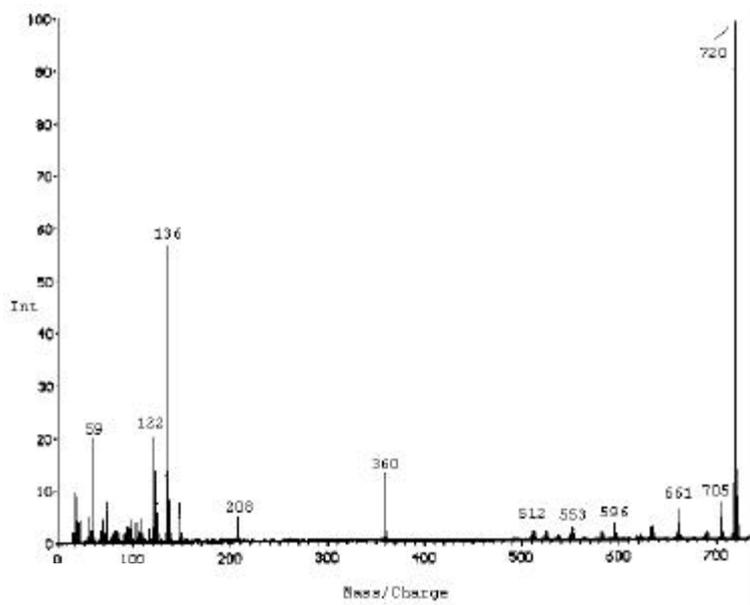
BIS [11-ACETOXICORONARIDIN]-12-ILO
(SINTÉTICO)

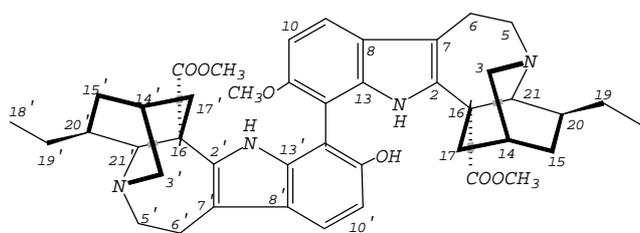
^{13}C -RMN, 50 MHz
 Cl_3CD



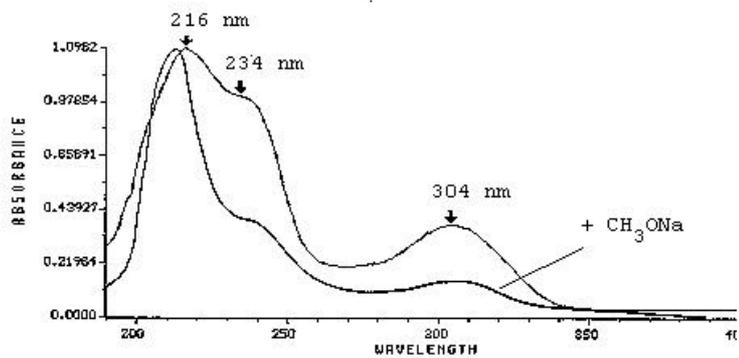


OBOVATINA



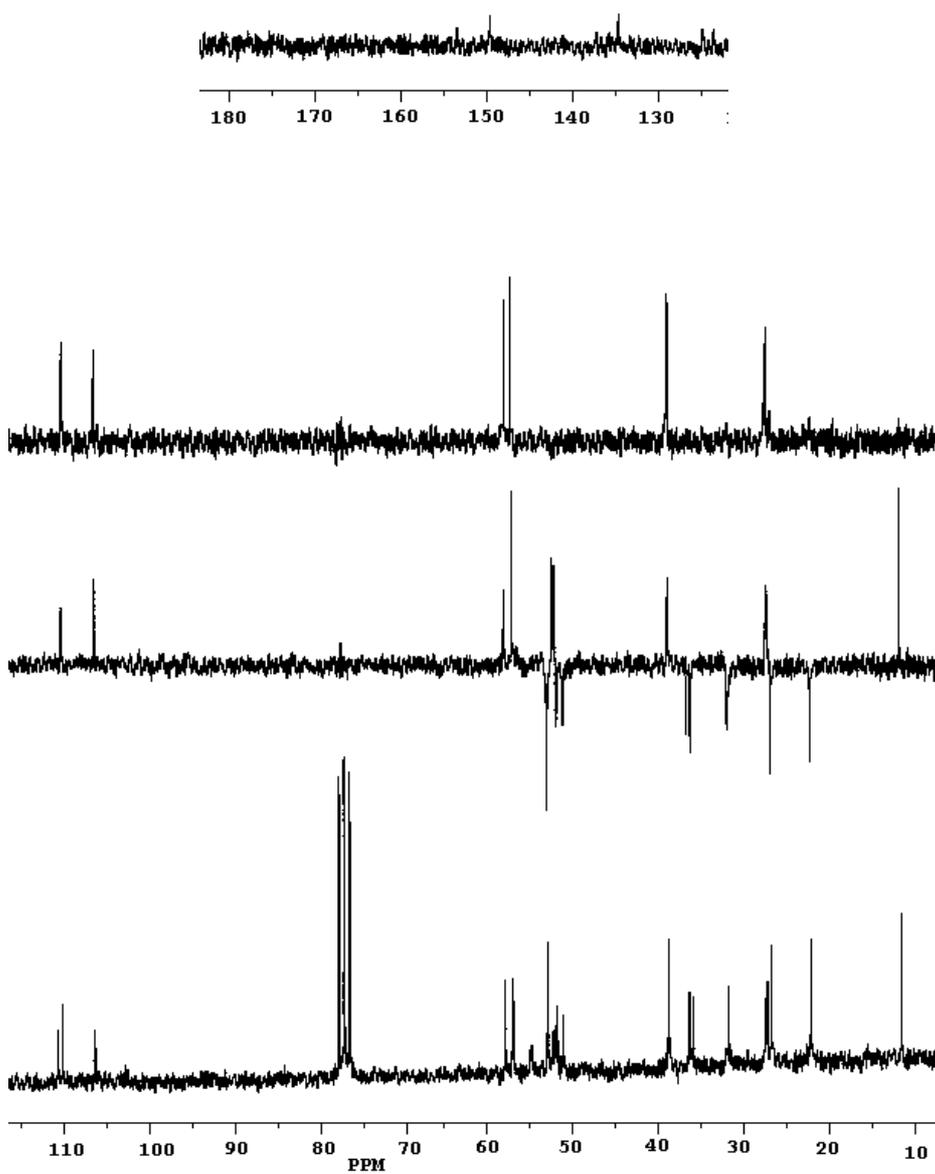


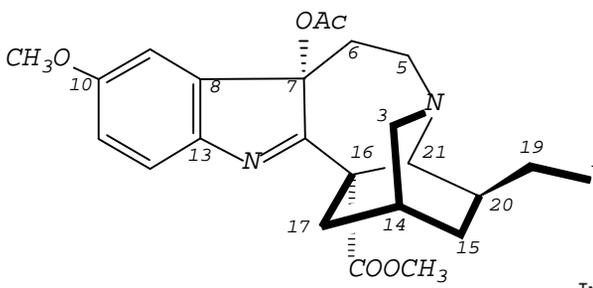
OBOVATINA



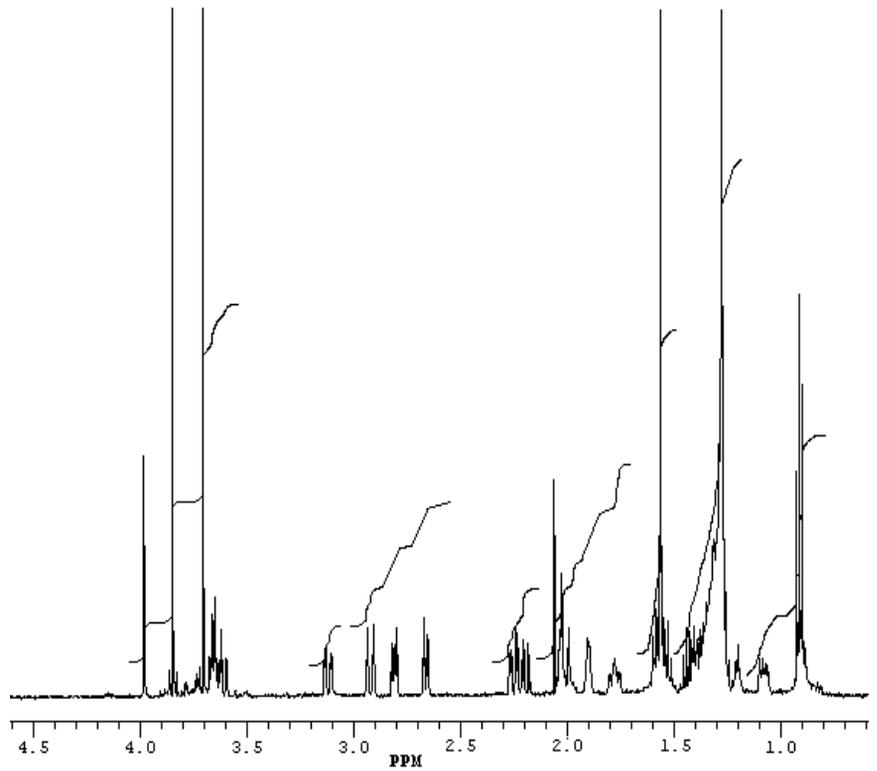
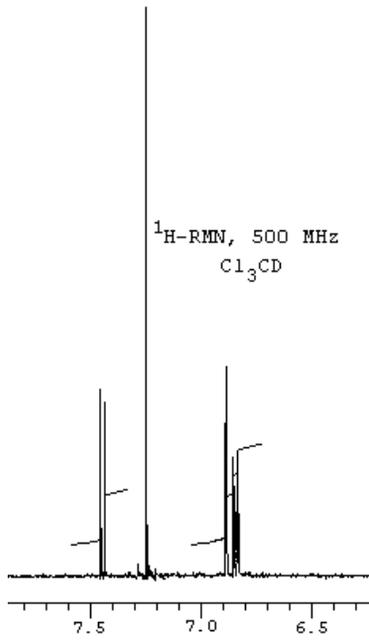
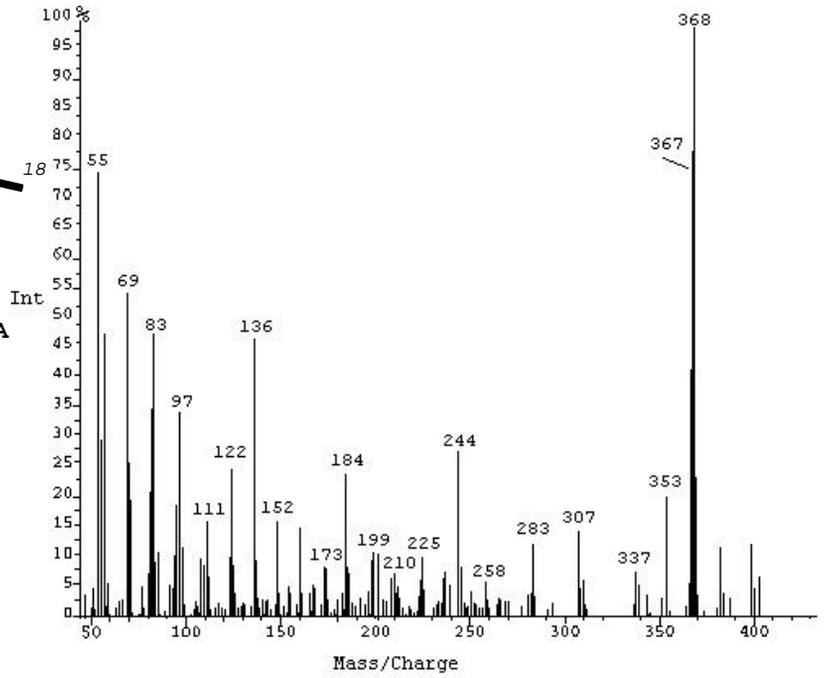
^{13}C -RMN, 50 MHz

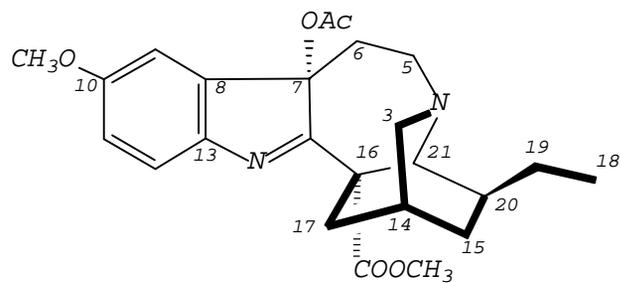
Cl_3CD



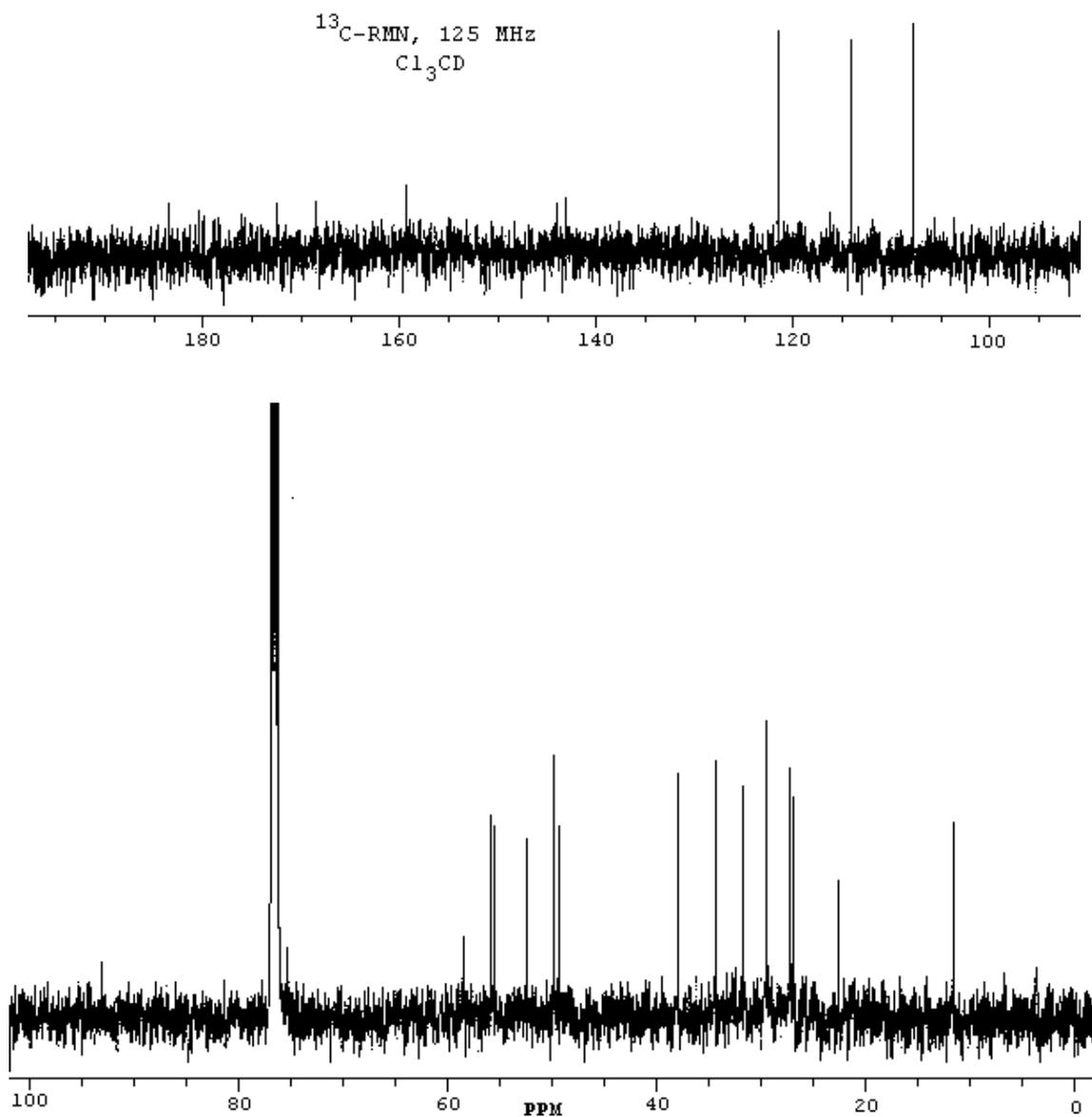


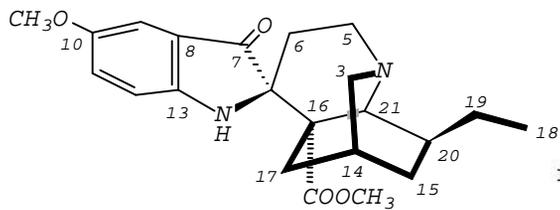
**7-*epi*-VOACANGINA ACETOXINDOLENINA
(SINTÉTICO)**



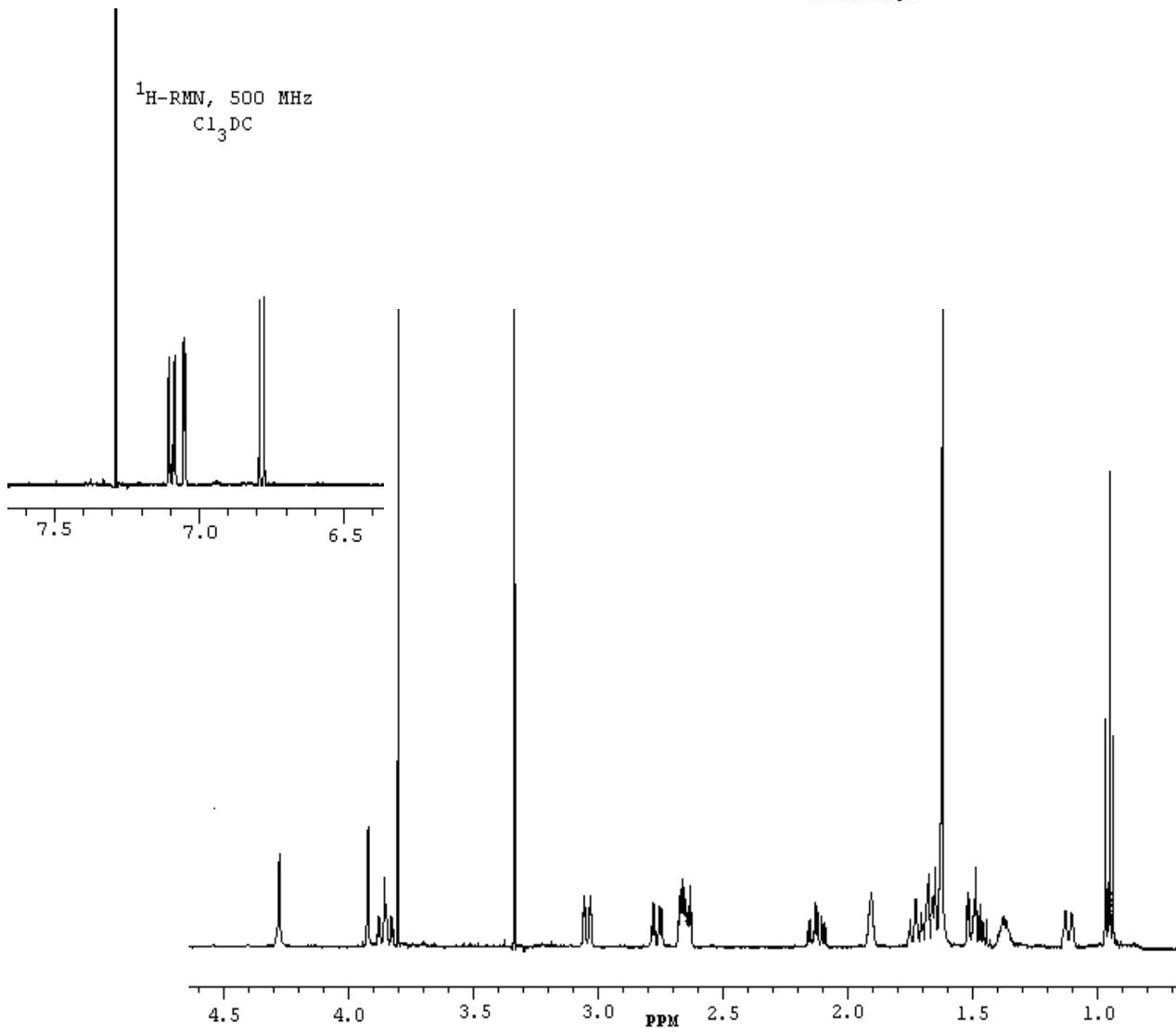
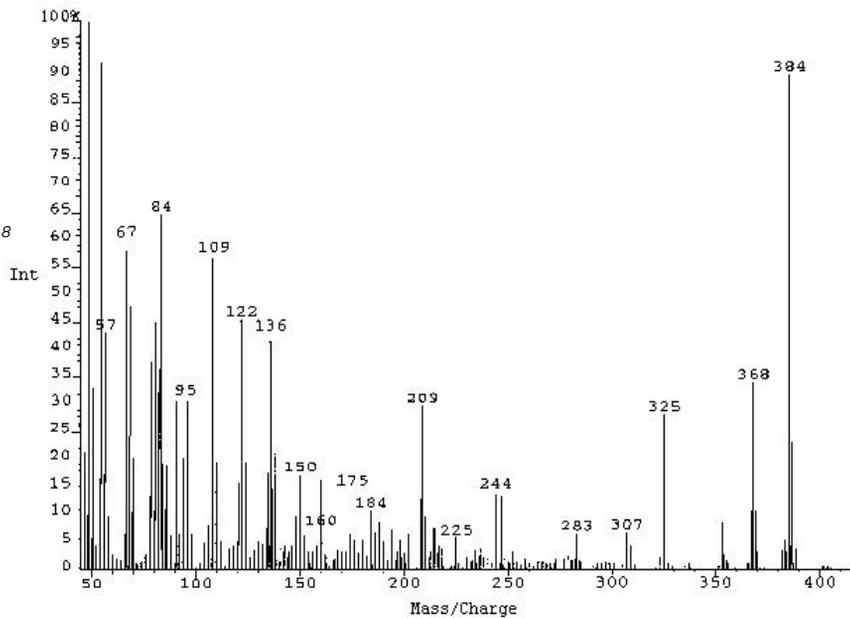


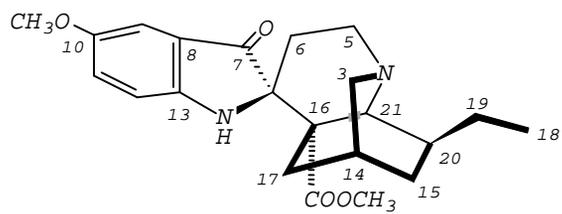
**7-*epi*-VOACANGINA ACETOXINDOLENINA
(SINTÉTICO)**





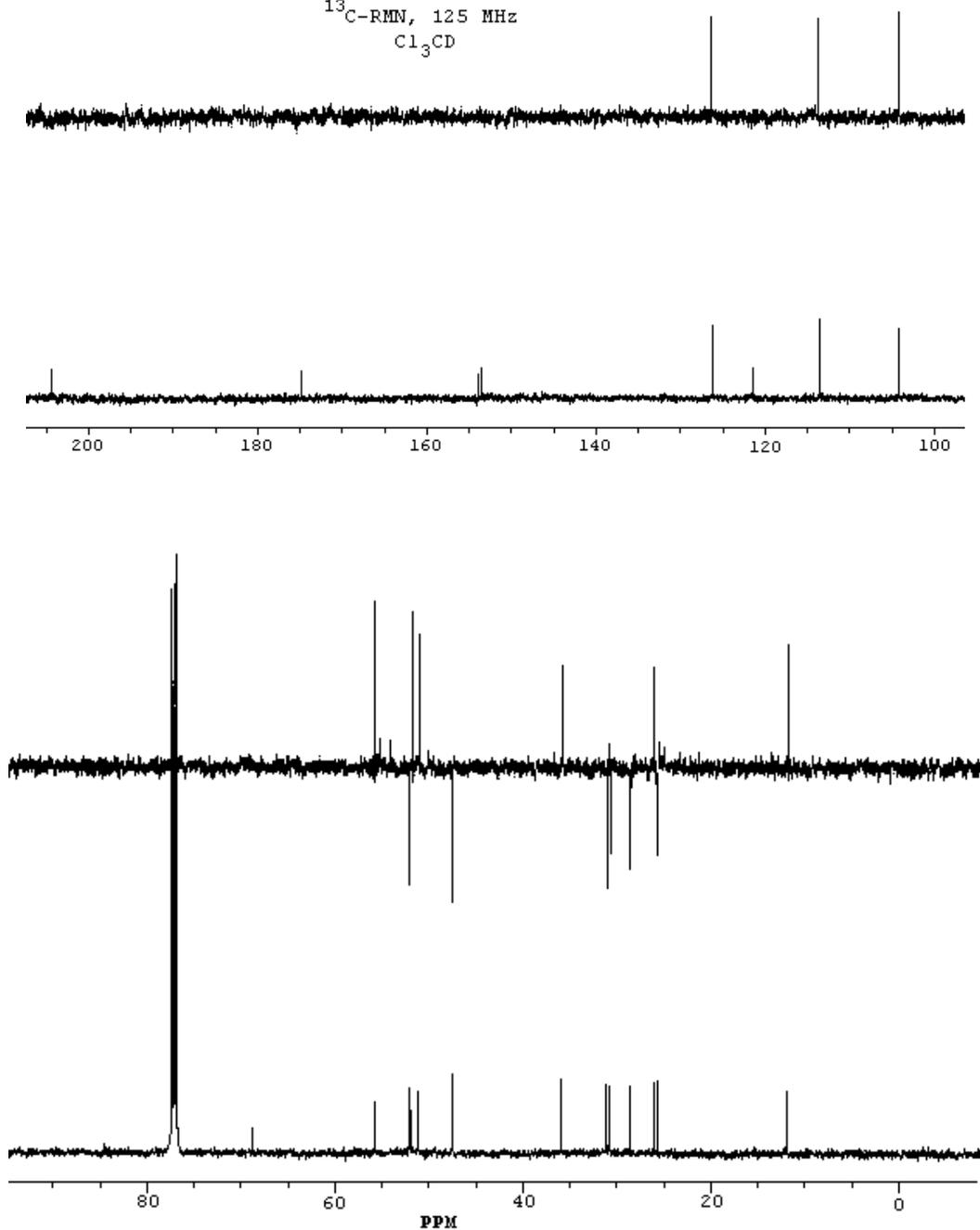
VOACANGINA PSEUDOINDOXIL

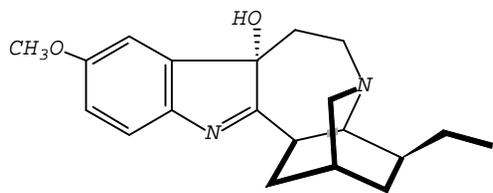




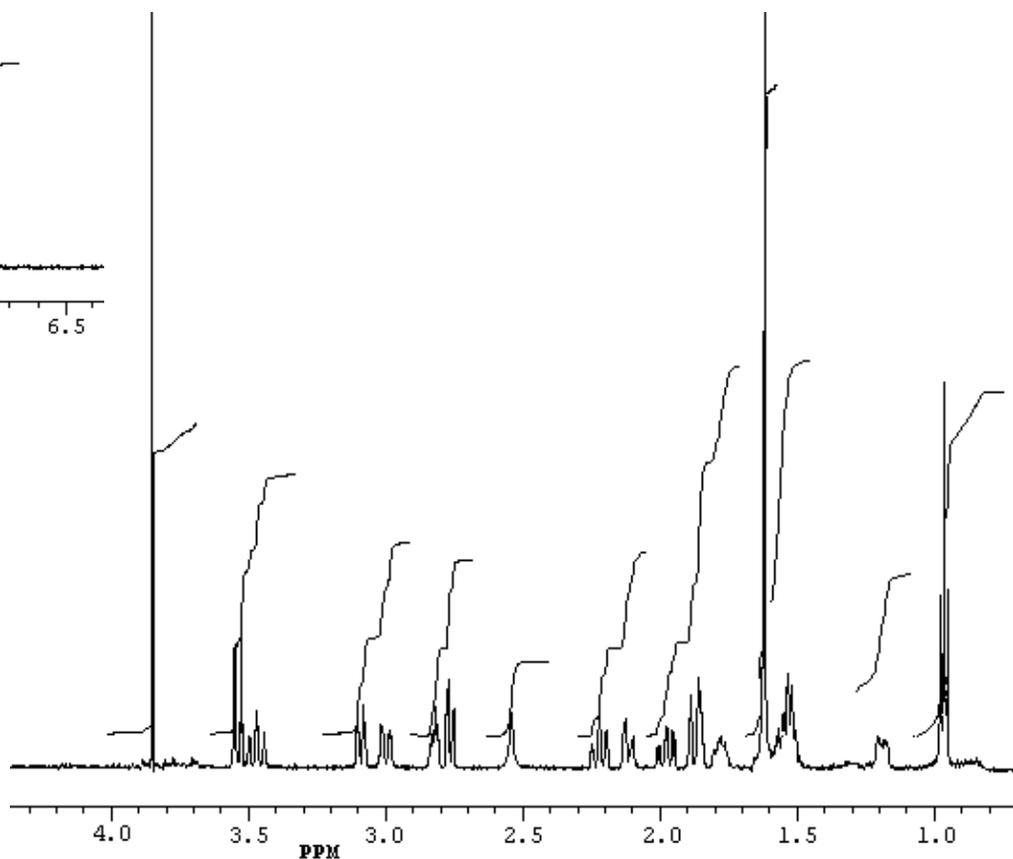
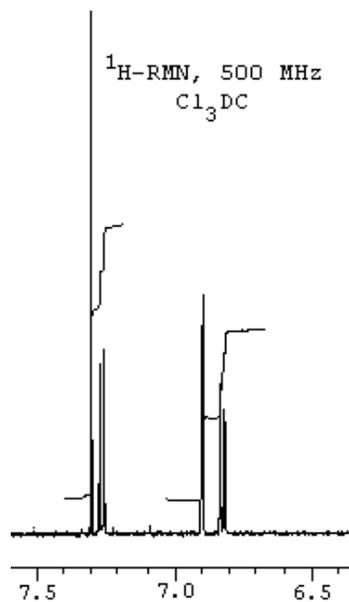
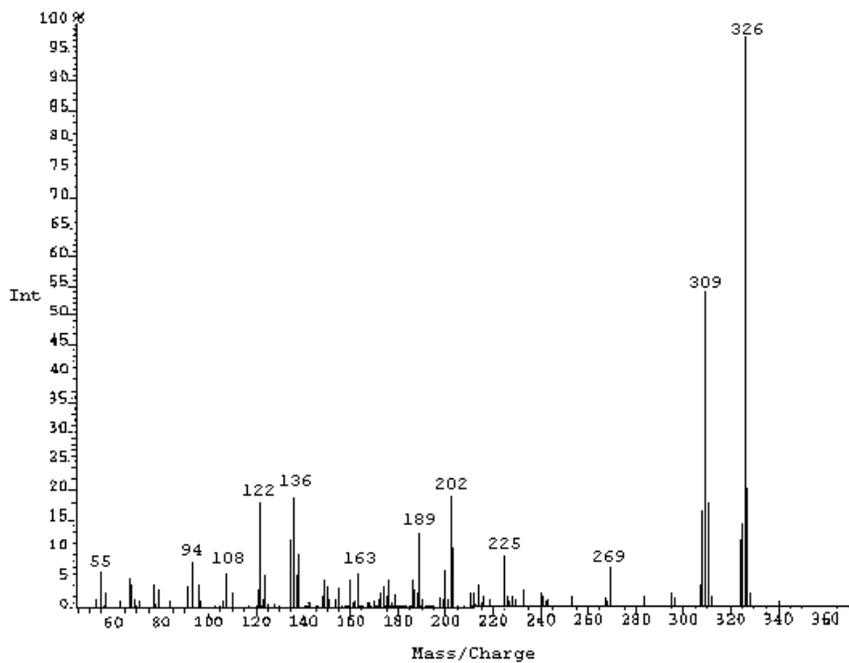
VOACANGINA PSEUDOINDOXIL

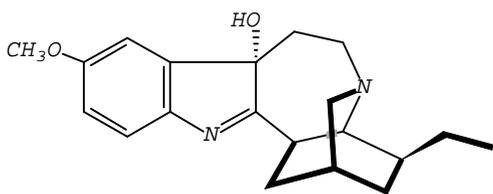
^{13}C -RMN, 125 MHz
 Cl_3CD



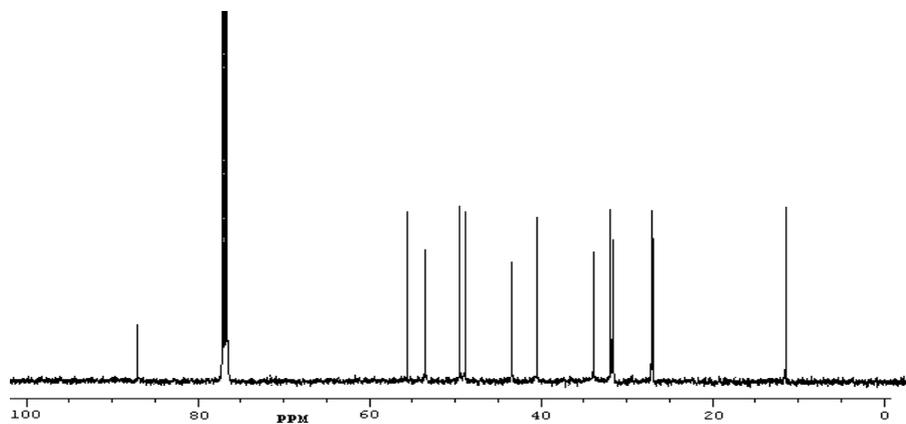
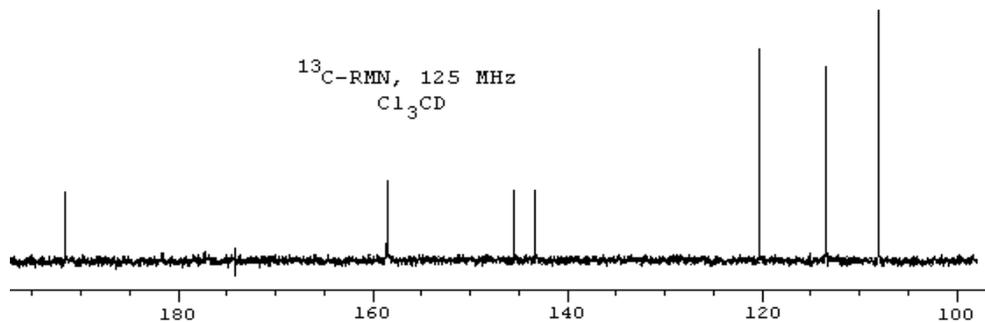
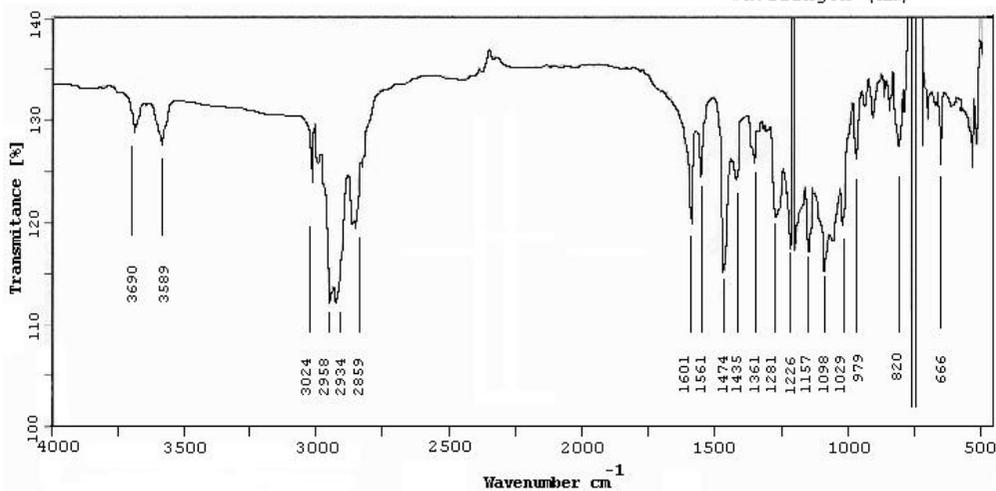
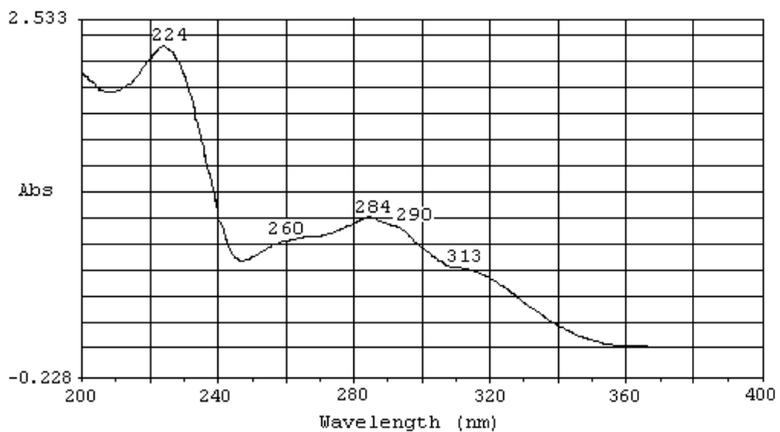


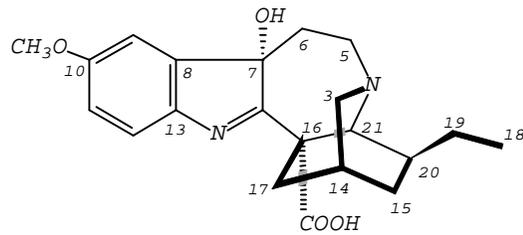
PRODUCTO OBTENIDO POR
TRATAMIENTO CON BASE (KOH/MeOH) DE LA
VOACANGINA HIDROXINDOLENINA



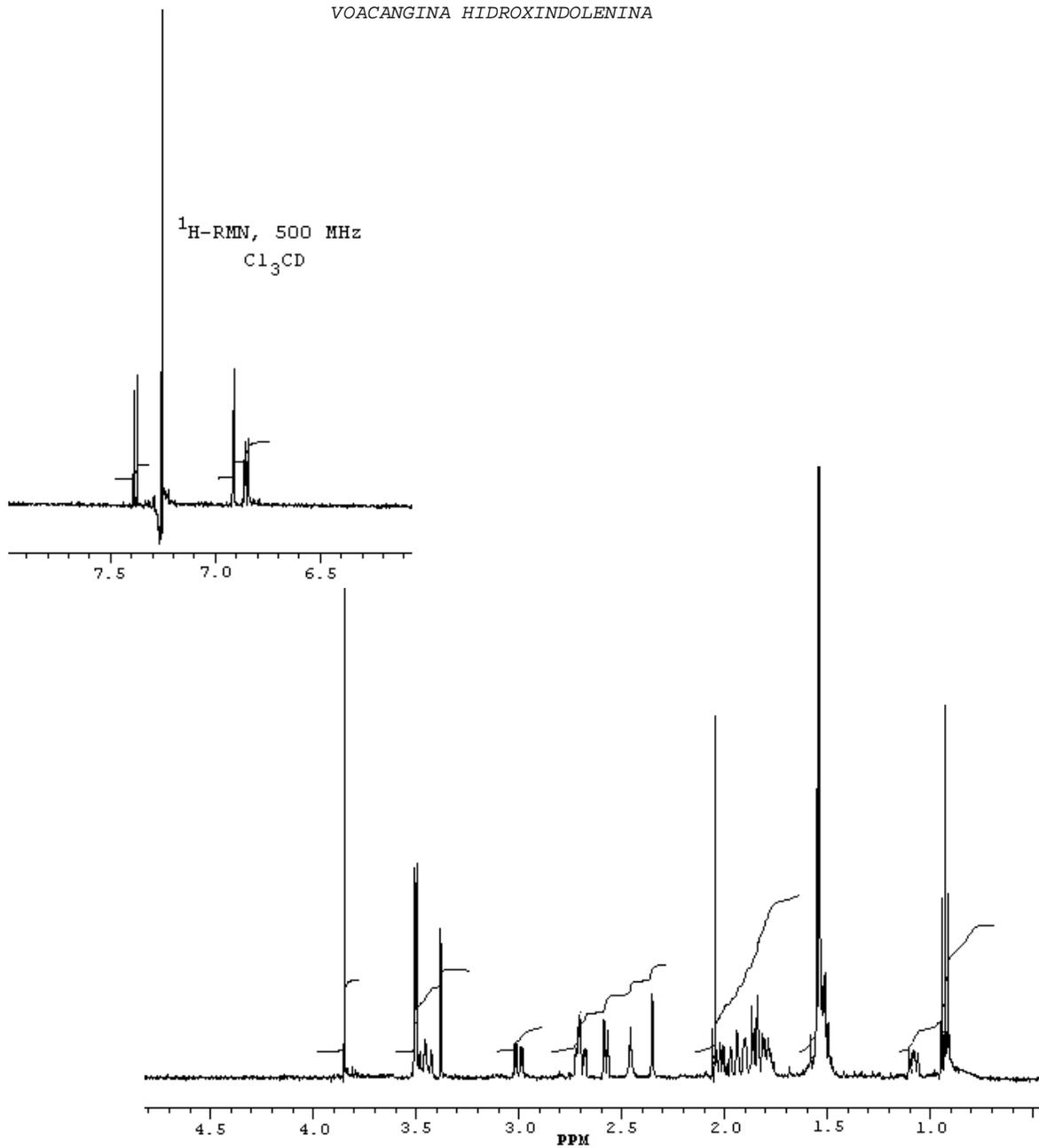


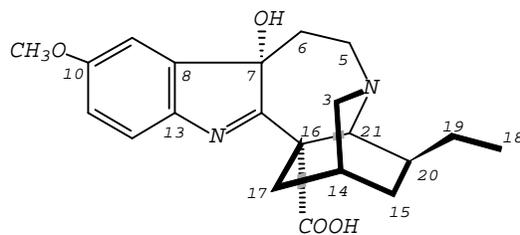
PRODUCTO OBTENIDO POR
TRATAMIENTO CON BASE (KOH/MeOH) DE LA
VOACANGINA HIDROXINDOLENINA



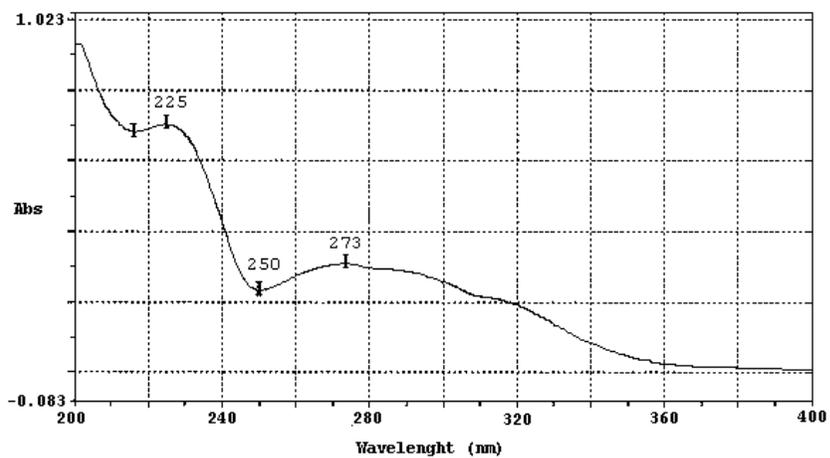
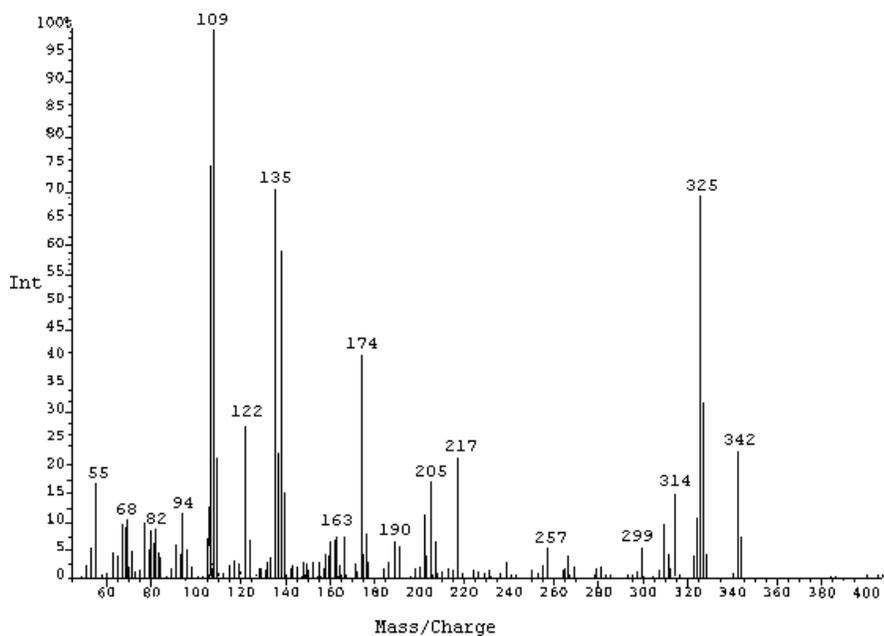


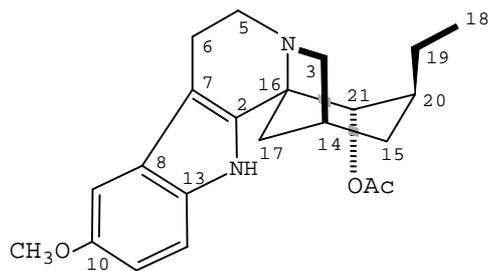
SUBPRODUCTO OBTENIDO POR
TRATAMIENTO CON BASE (KOH/MeOH) DE LA
VOACANGINA HIDROXINDOLENINA



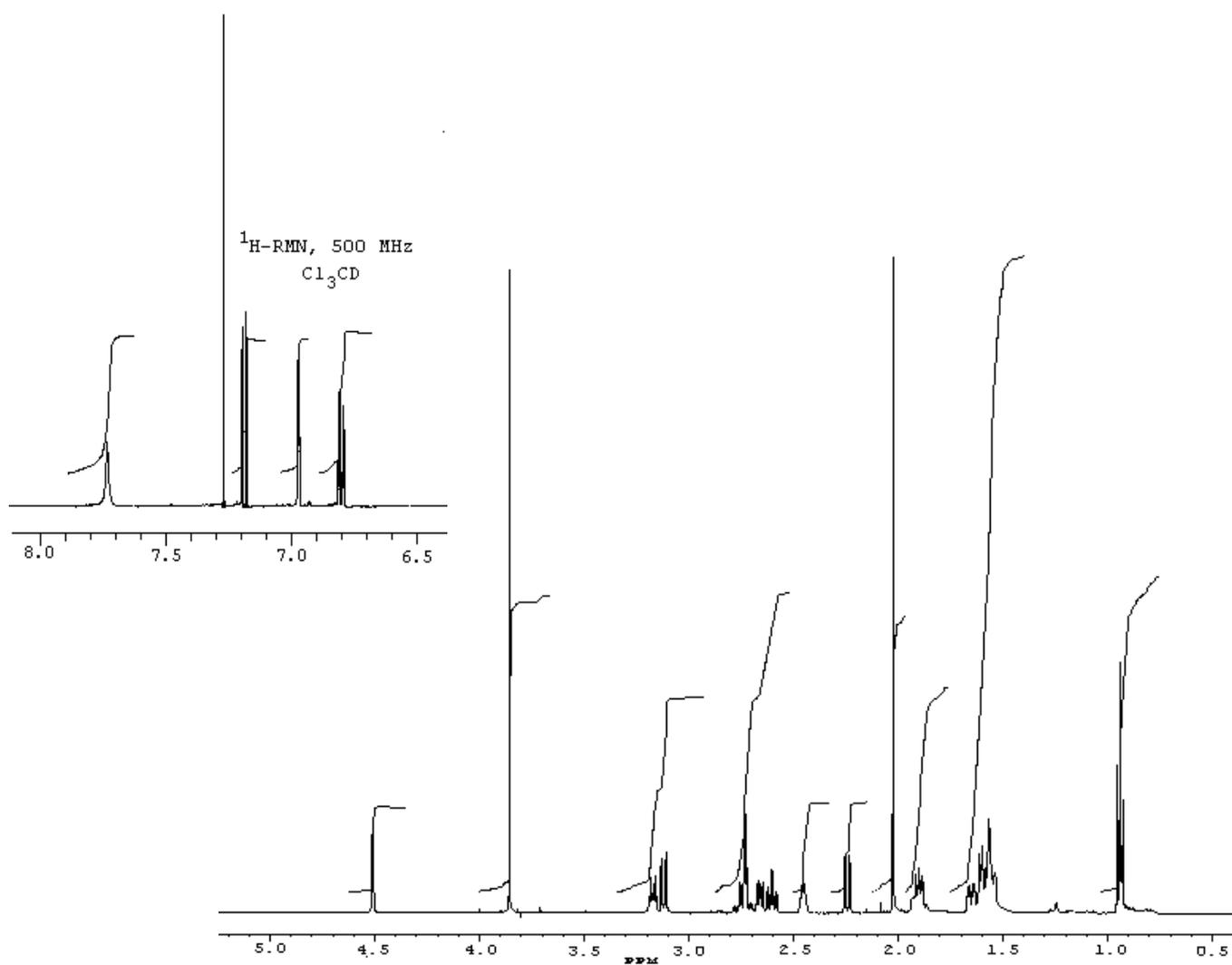
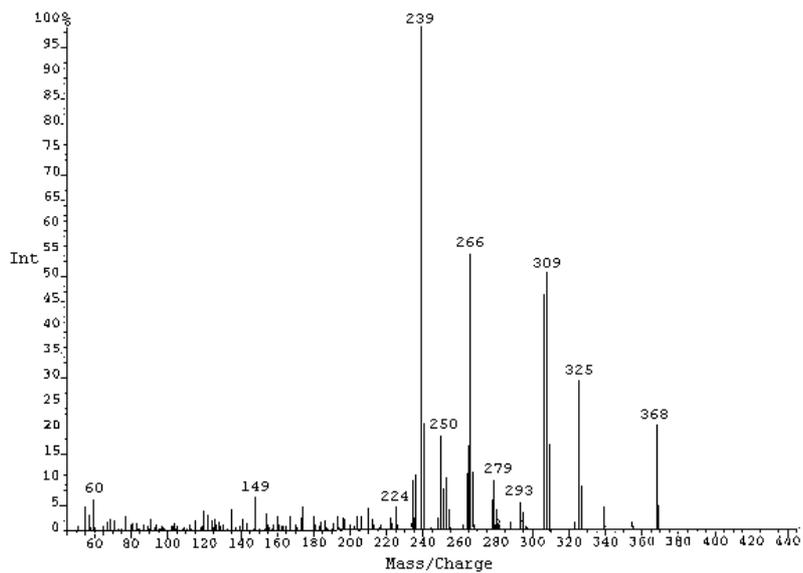


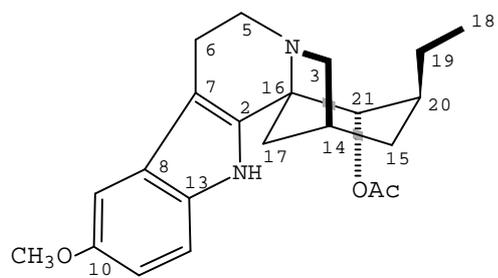
SUBPRODUCTO OBTENIDO POR
TRATAMIENTO CON BASE (KOH/MeOH) DE LA
VOACANGINA HIDROXINDOLENINA



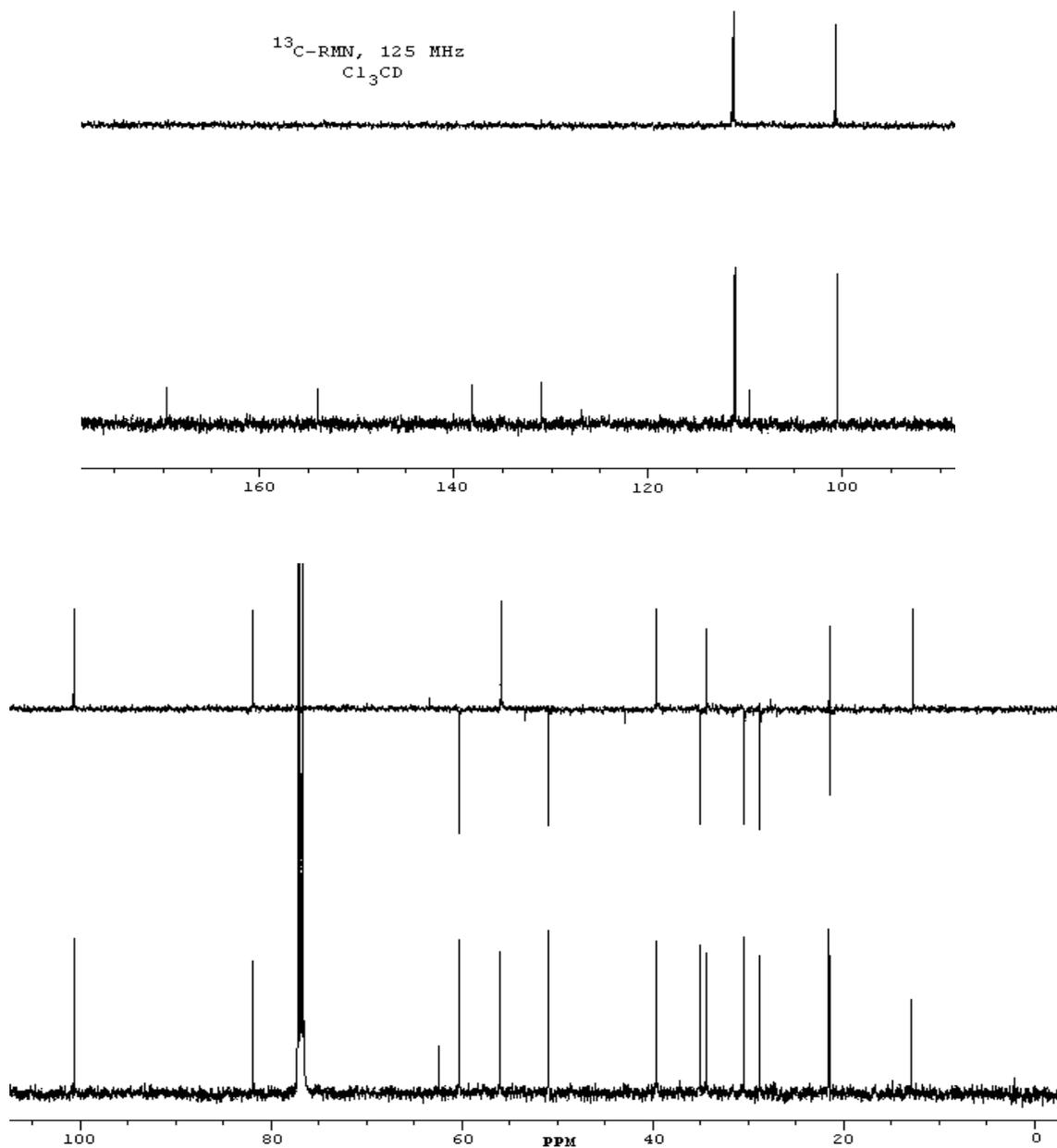


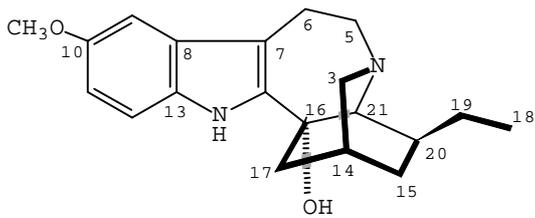
16-spiro-compuesto
(SINTÉTICO)



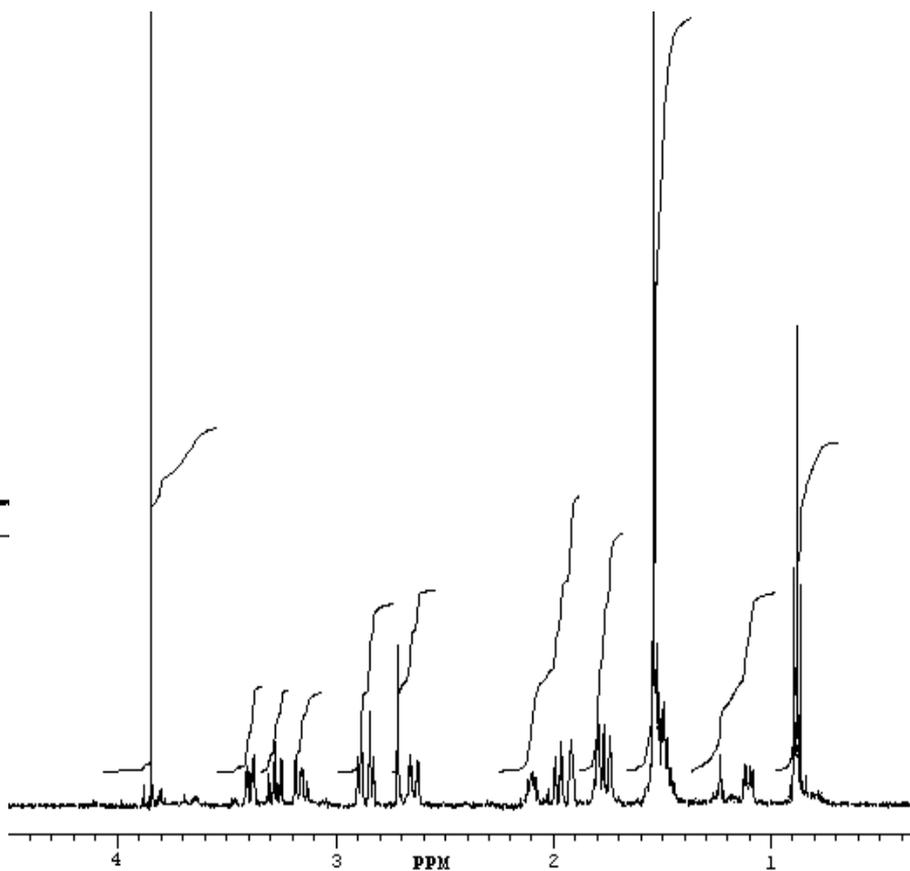
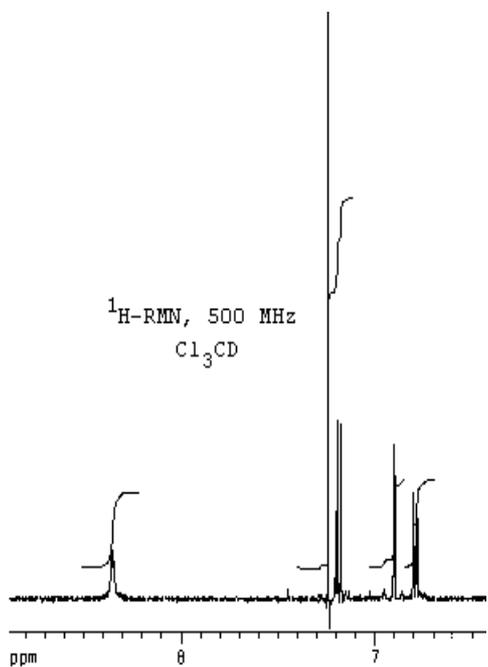
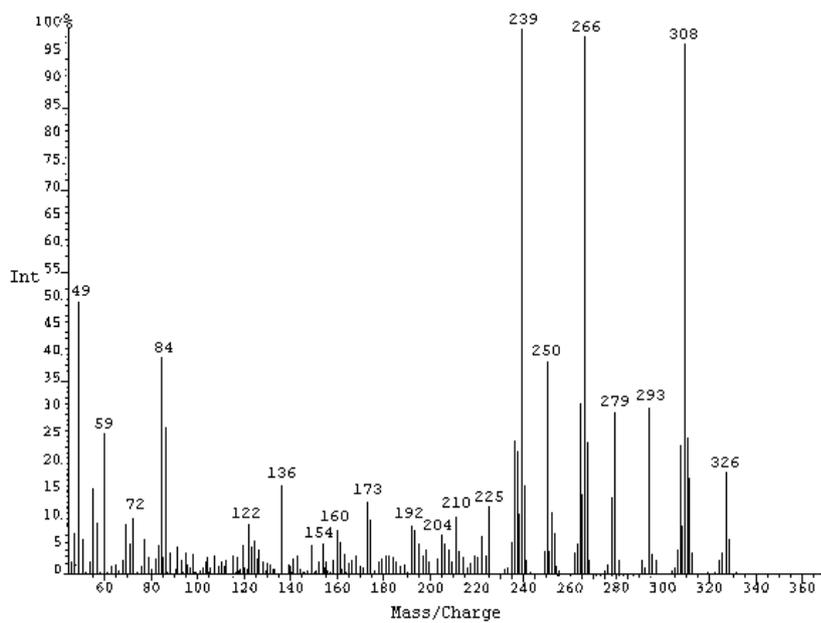


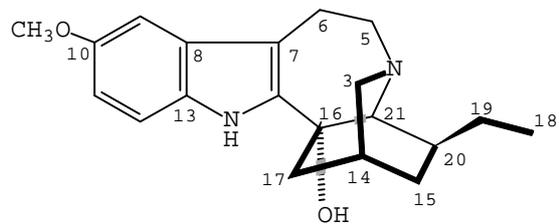
16-spiro-compuesto
(SINTÉTICO)



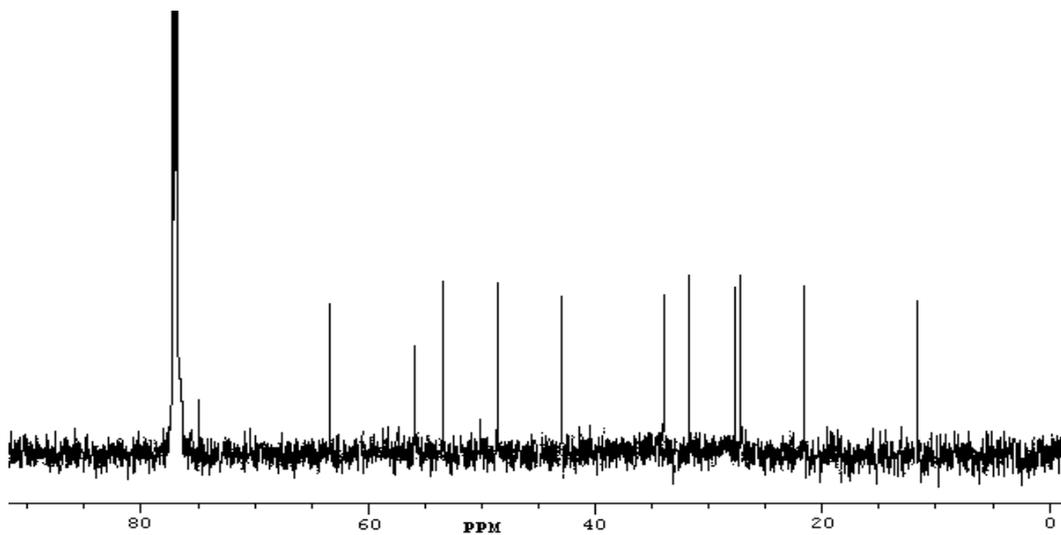
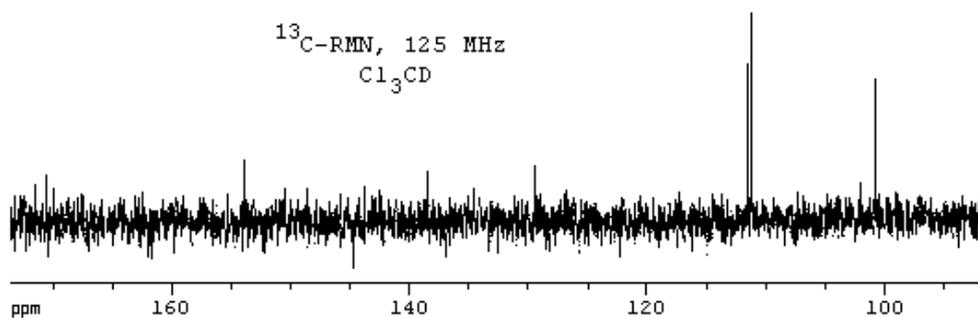


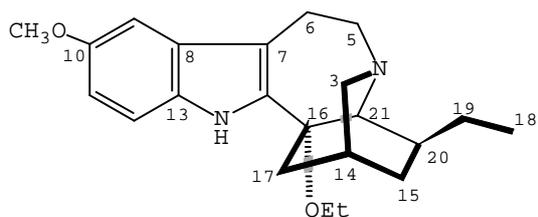
16-HIDROXI-IBOGAINA
(SINTÉTICO)



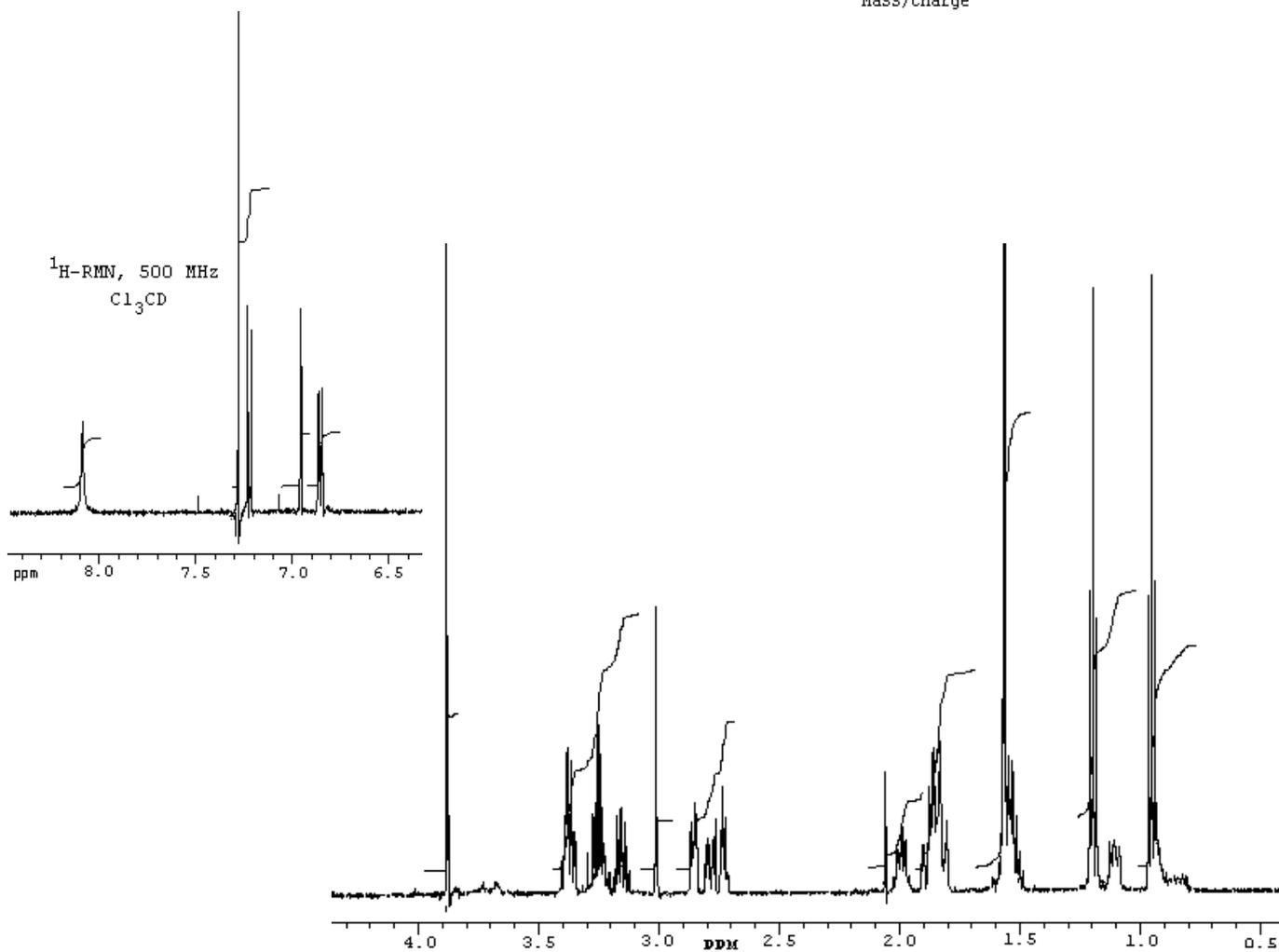
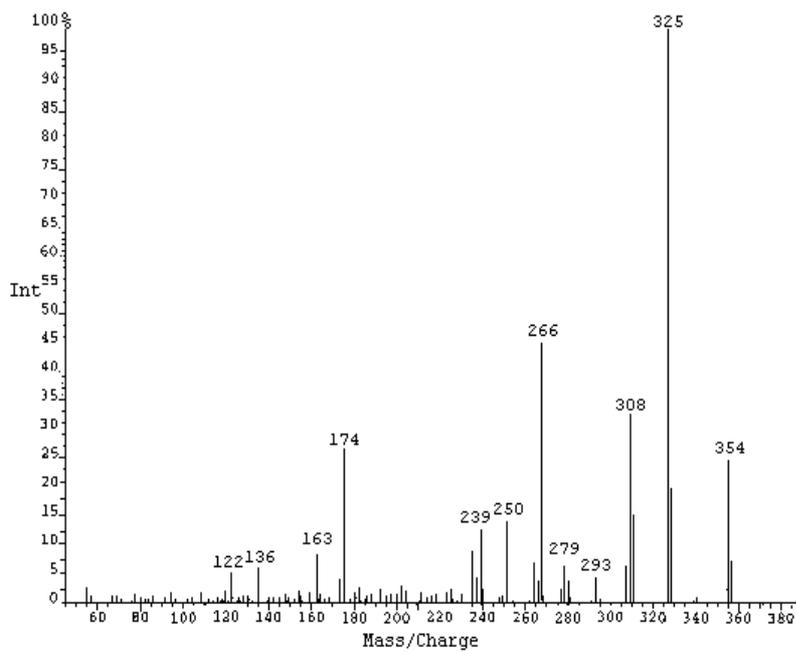


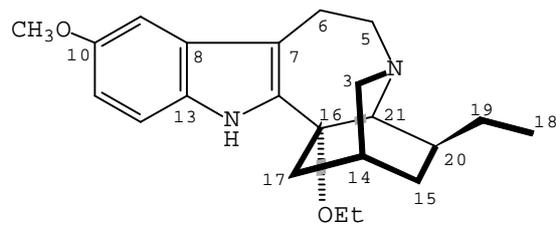
16-HIDROXI-IBOGAINA
(SINTÉTICO)



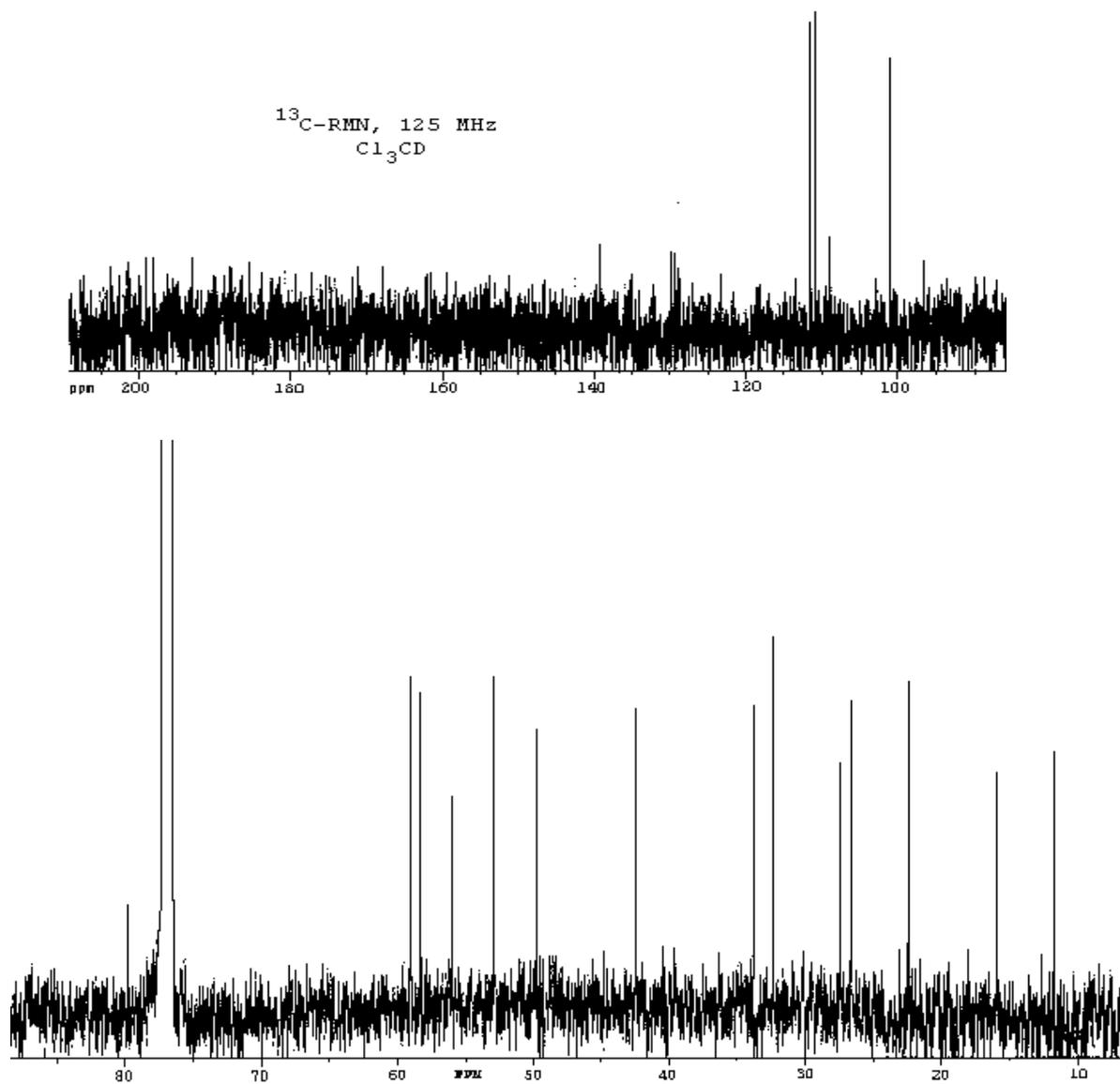


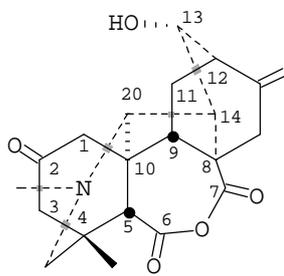
16-ETOXI-IBOGAINA
(SINTÉTICO)



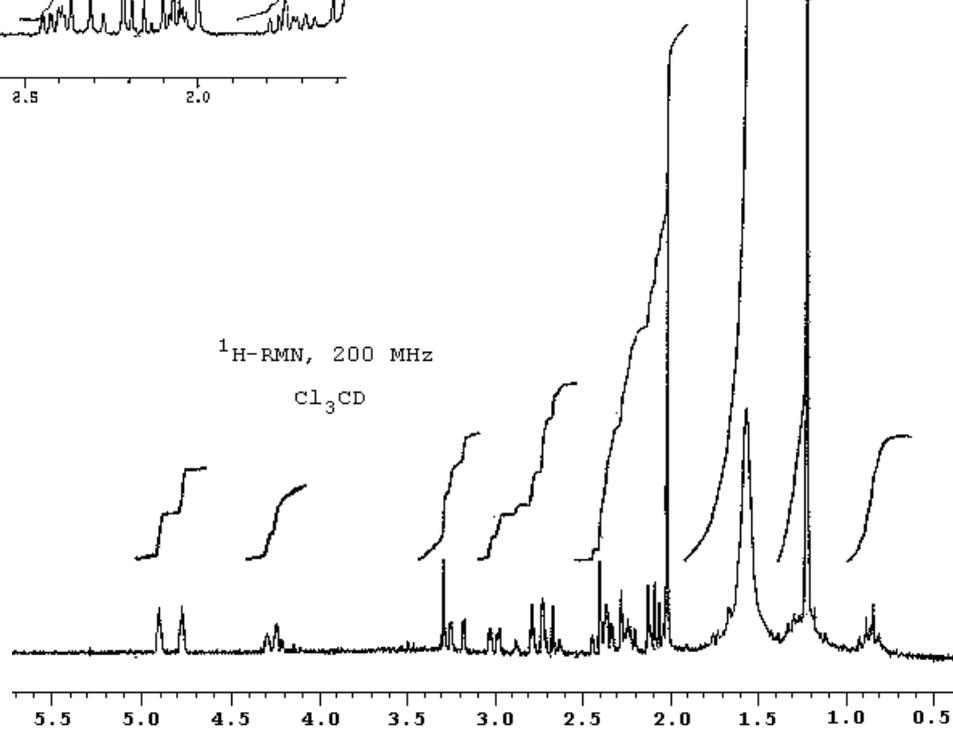
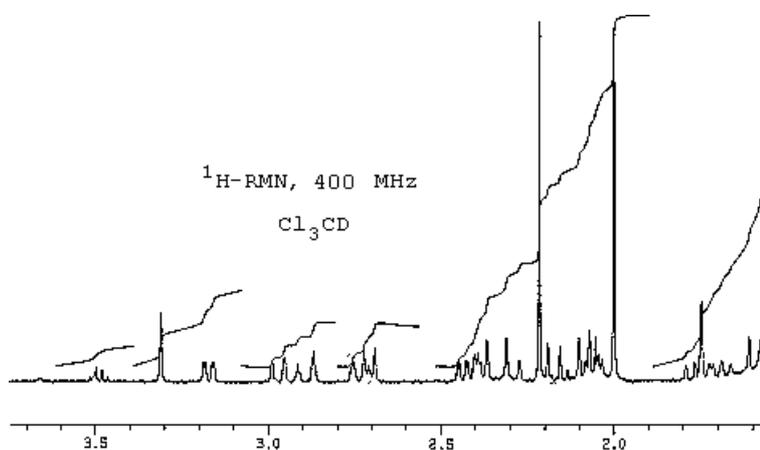
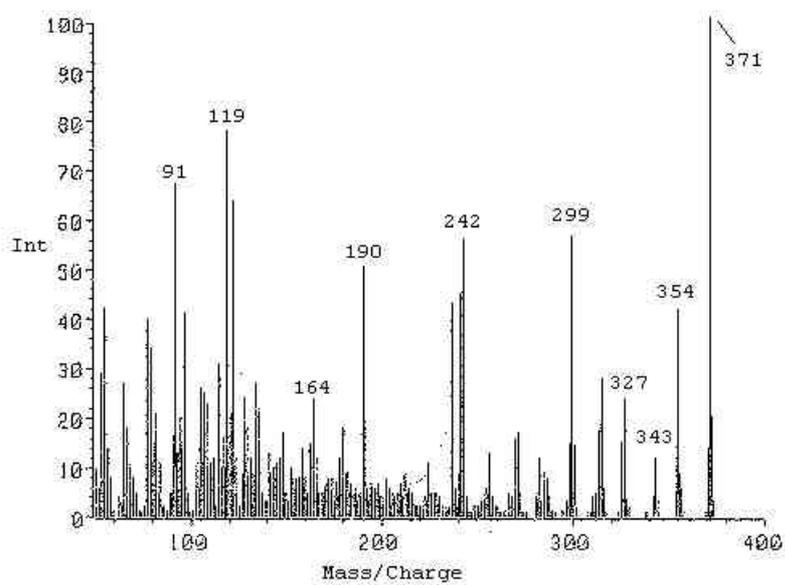


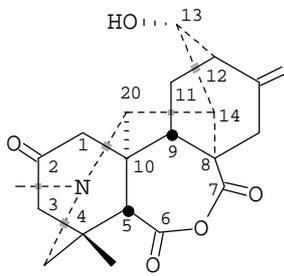
16-ETOXI-IBOGAINA
(SYNTHÉTICO)



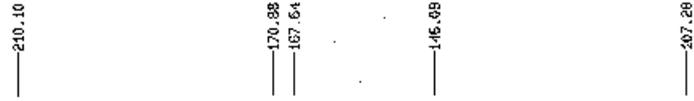
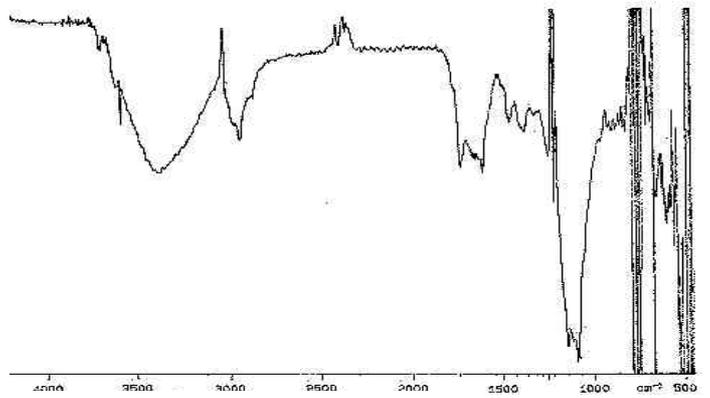


CARDIONIDINA



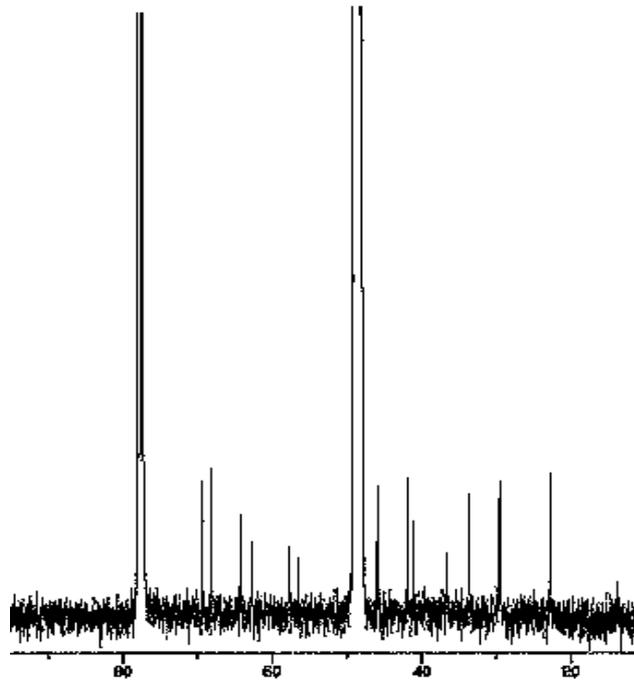
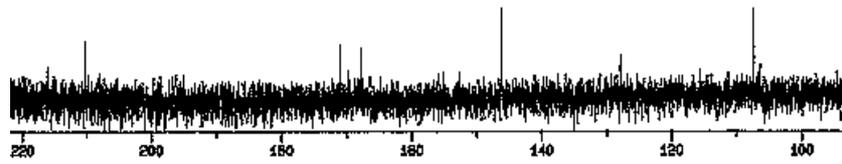


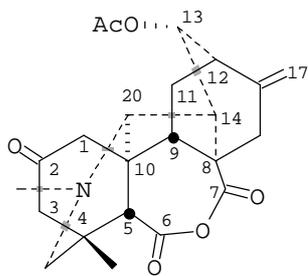
CARDIONIDINA



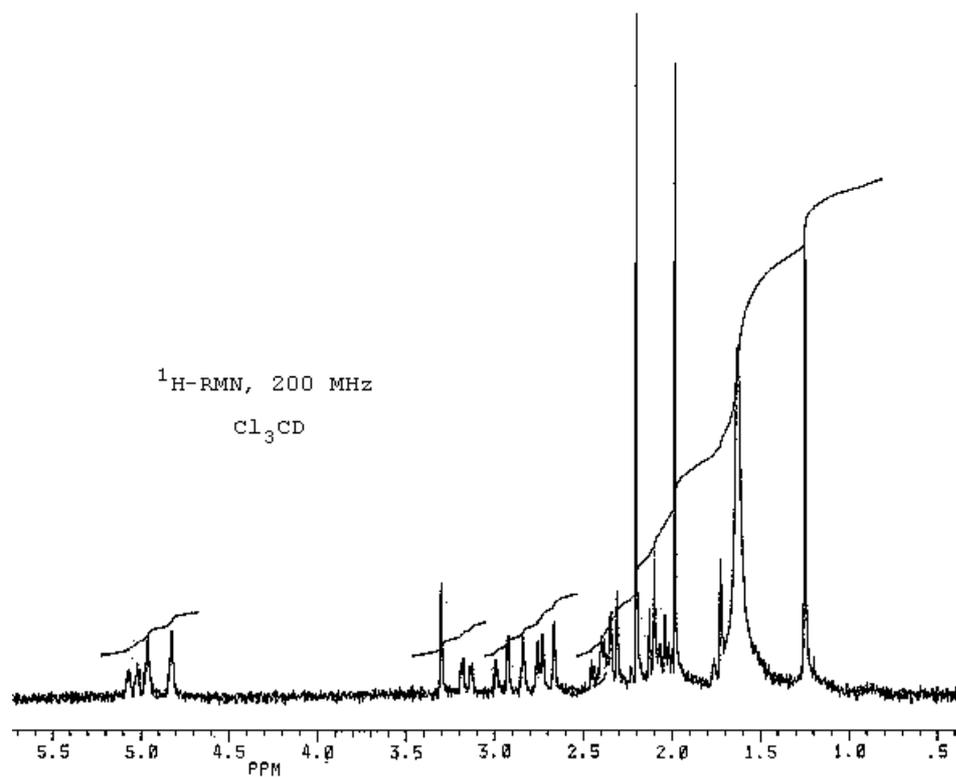
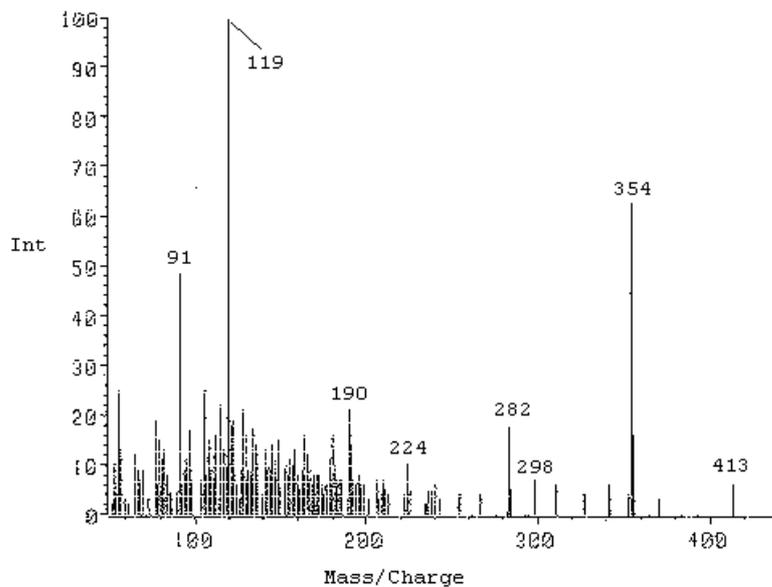
¹³C-RMN, 100 MHz

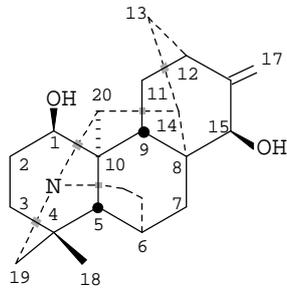
CD₃OD : Cl₃CD



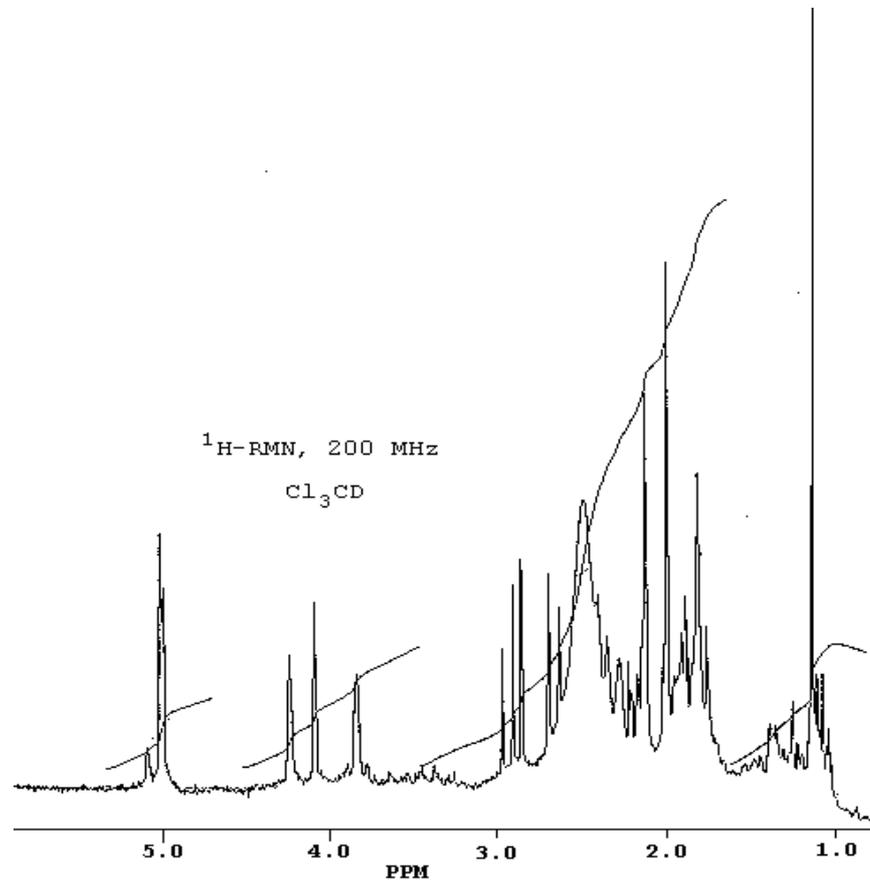
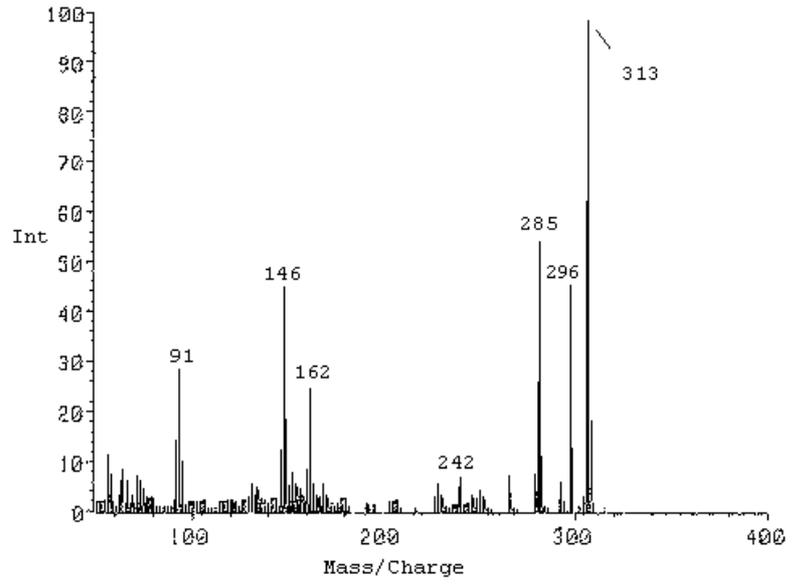


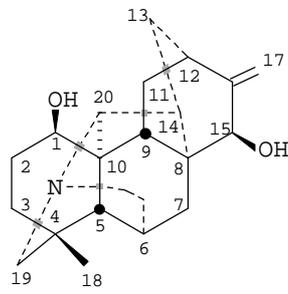
**ACETILCARDIONIDINA
(SINTÉTICO)**





COSSONIDINA

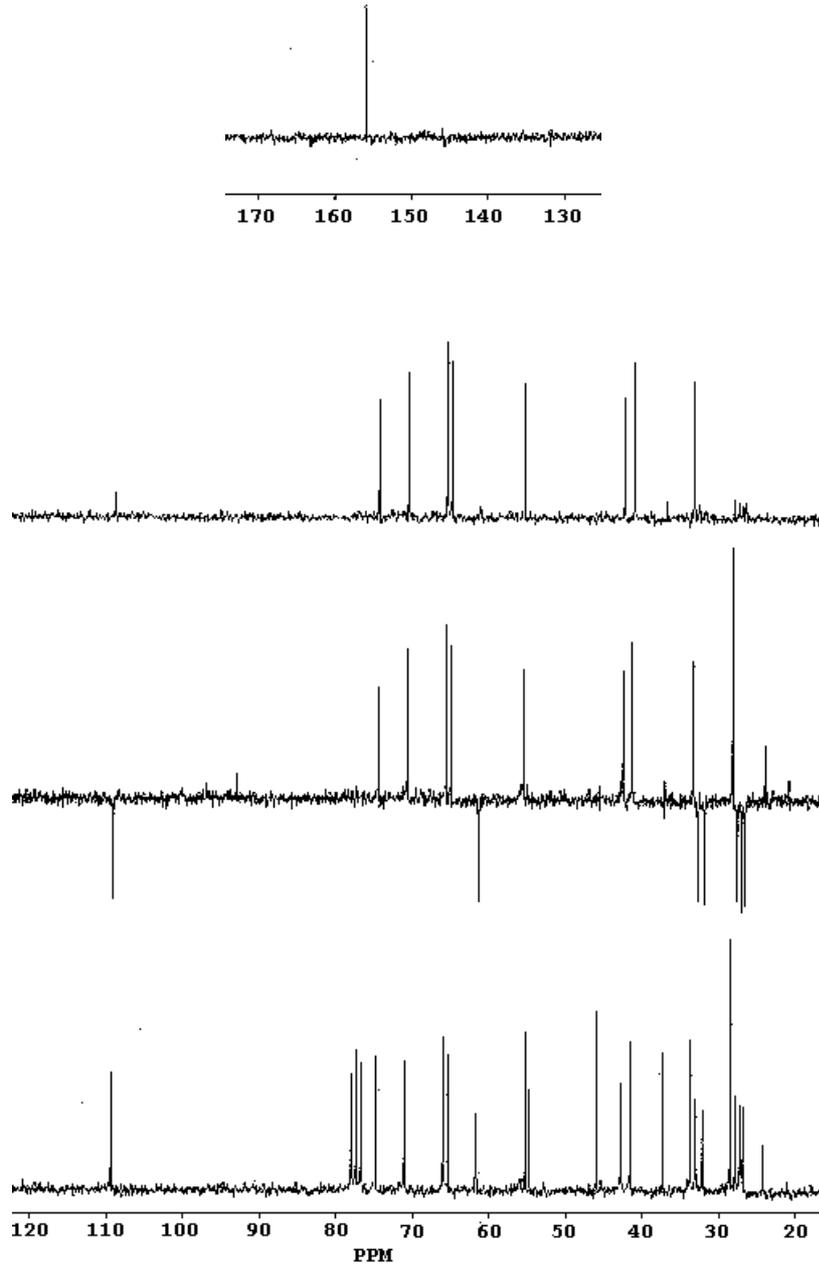


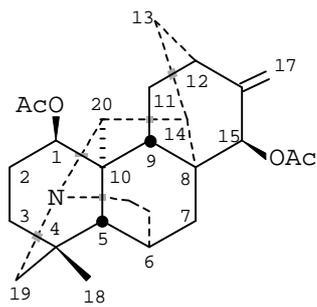


COSSONIDINA

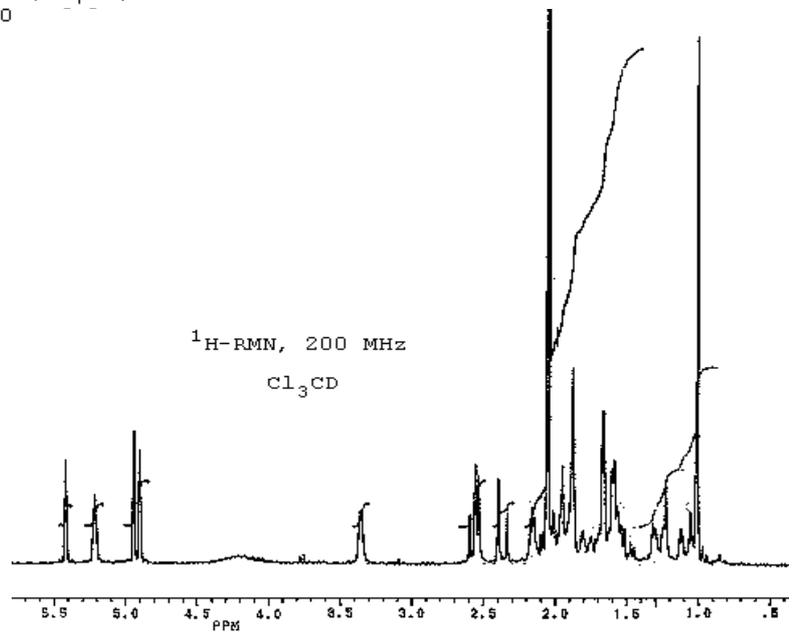
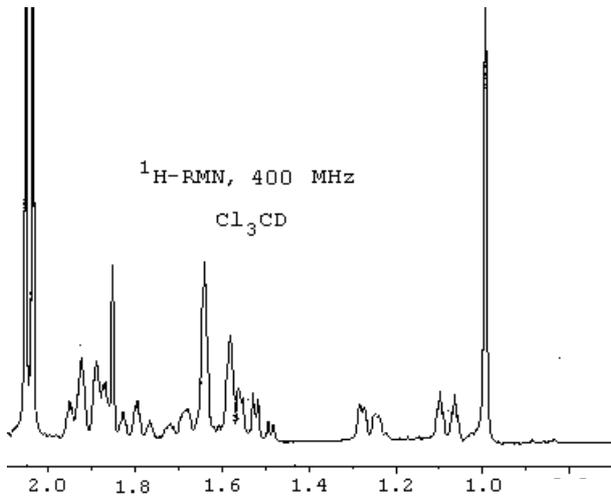
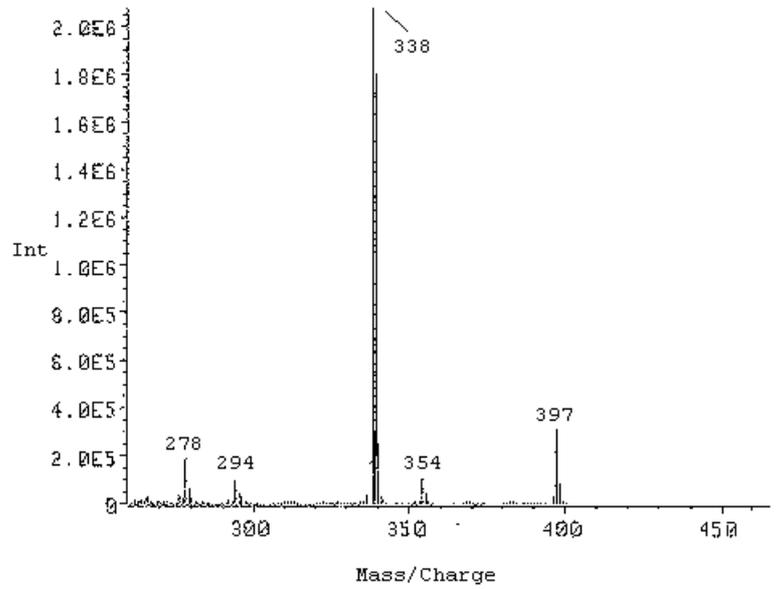
^{13}C -RMN, 100 MHz

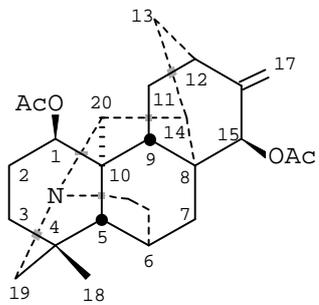
Cl_3CD



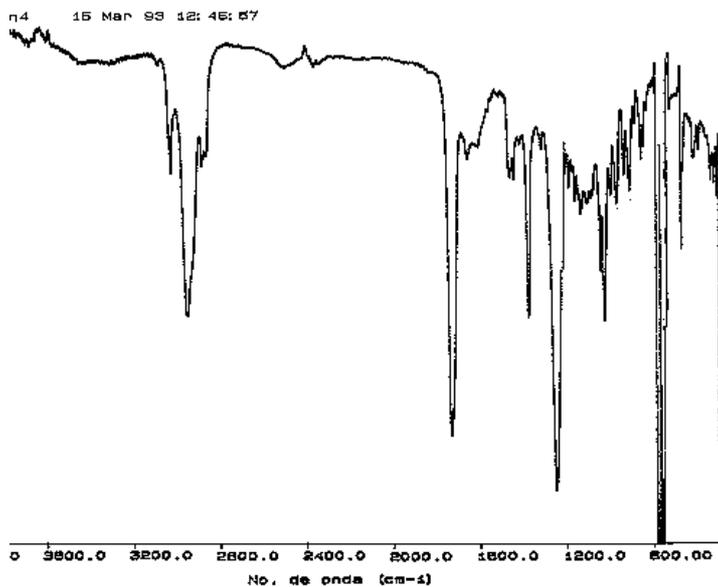


1,15, DIACETILCOSSONIDINA
(SINTÉTICO)

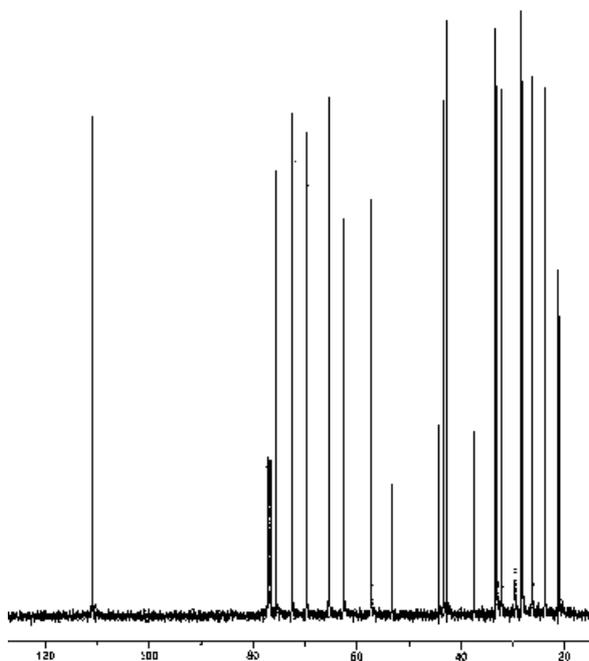
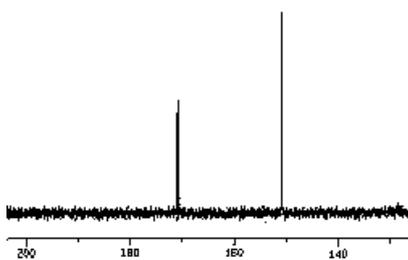


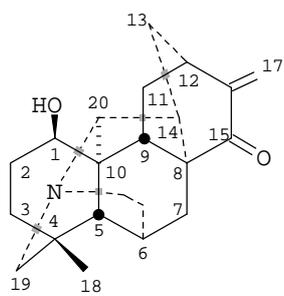


1,15, DIACETILCOSSONIDINA
(SINTÉTICO)

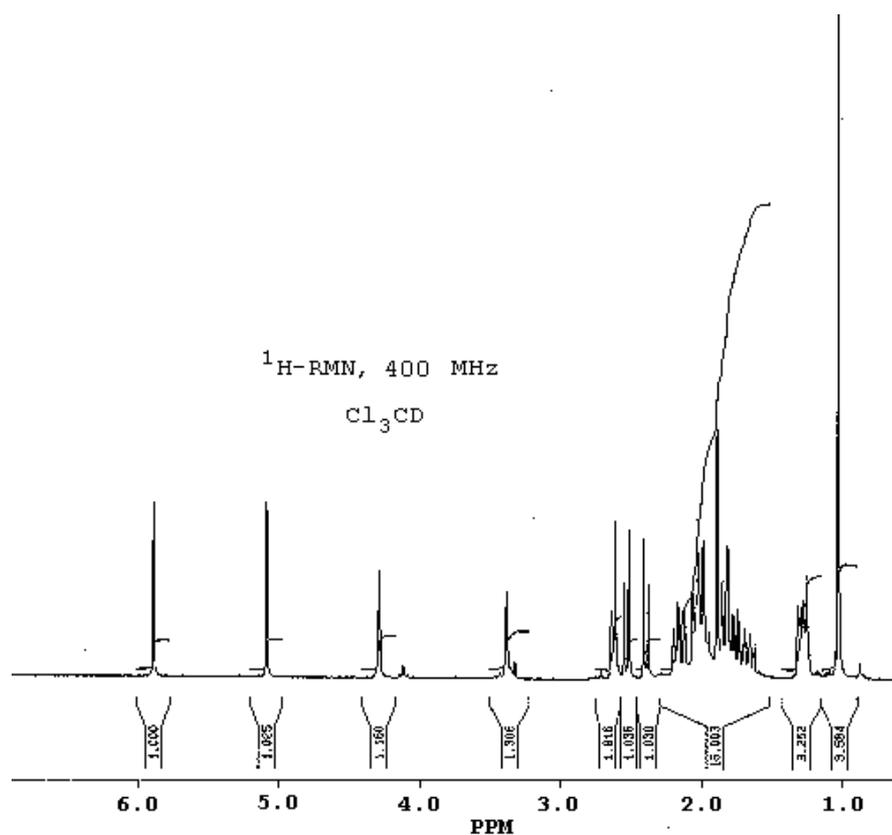
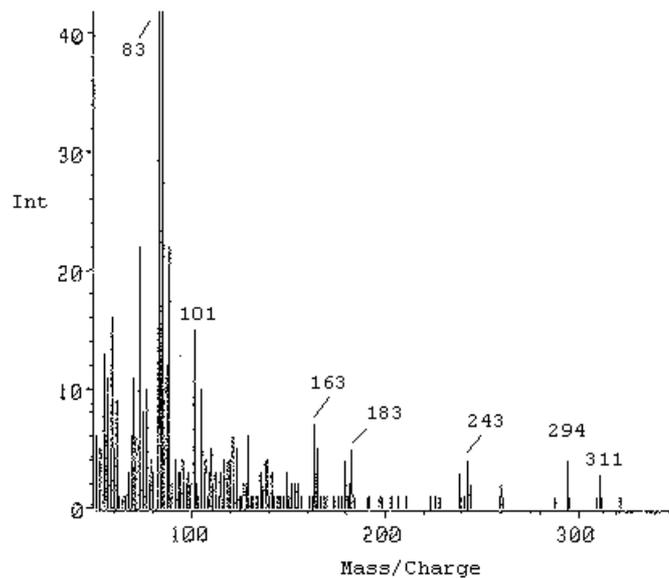


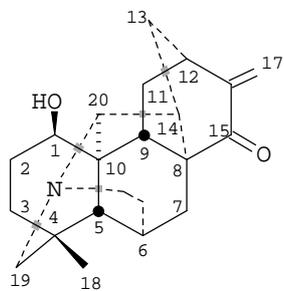
^{13}C -RMN, 100 MHz
 Cl_3CD





15, DEHIDROCOSSONIDINA
(SINTÉTICO)

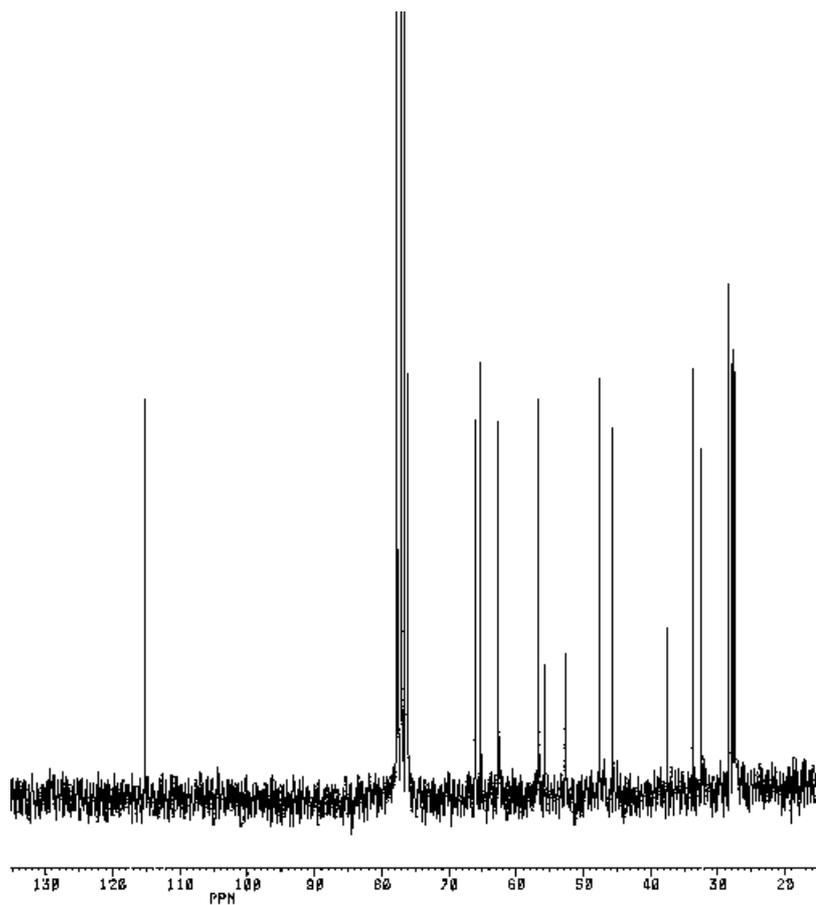
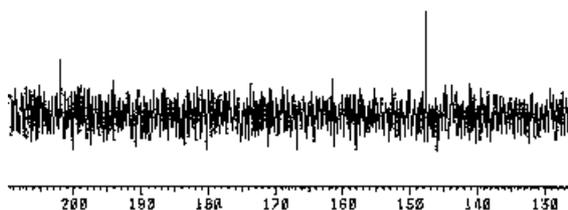


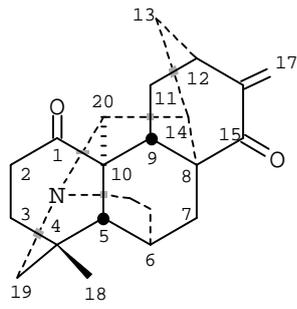


15, DEHIDROCOSSONIDINA
(SINTÉTICO)

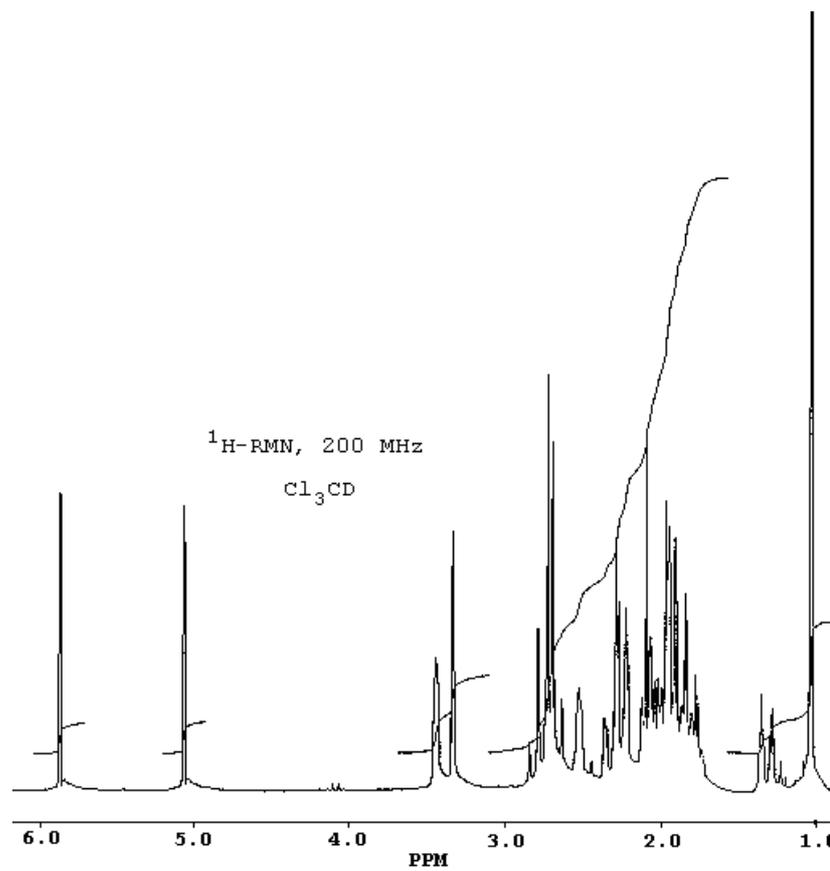
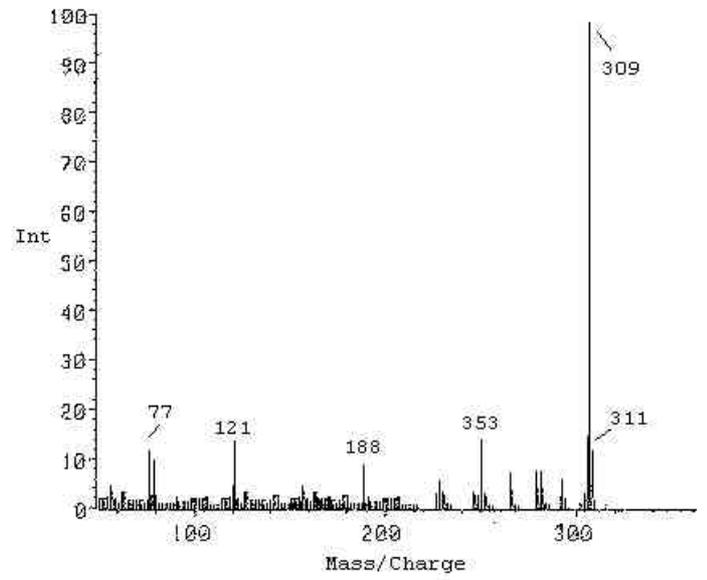
^{13}C -RMN, 50 MHz

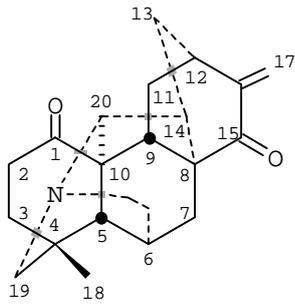
Cl_3CD





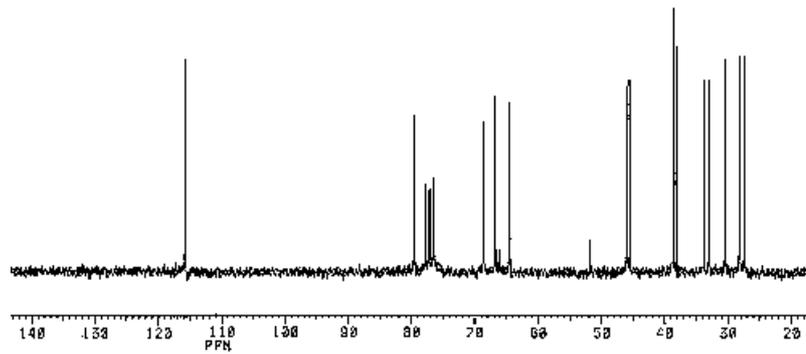
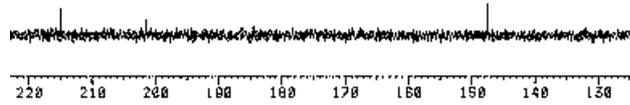
1,15 DIDEHIDROCOSSONIDINA
(SINTÉTICO)

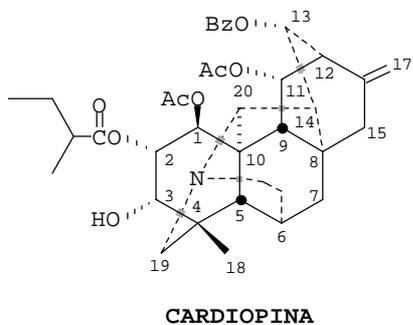




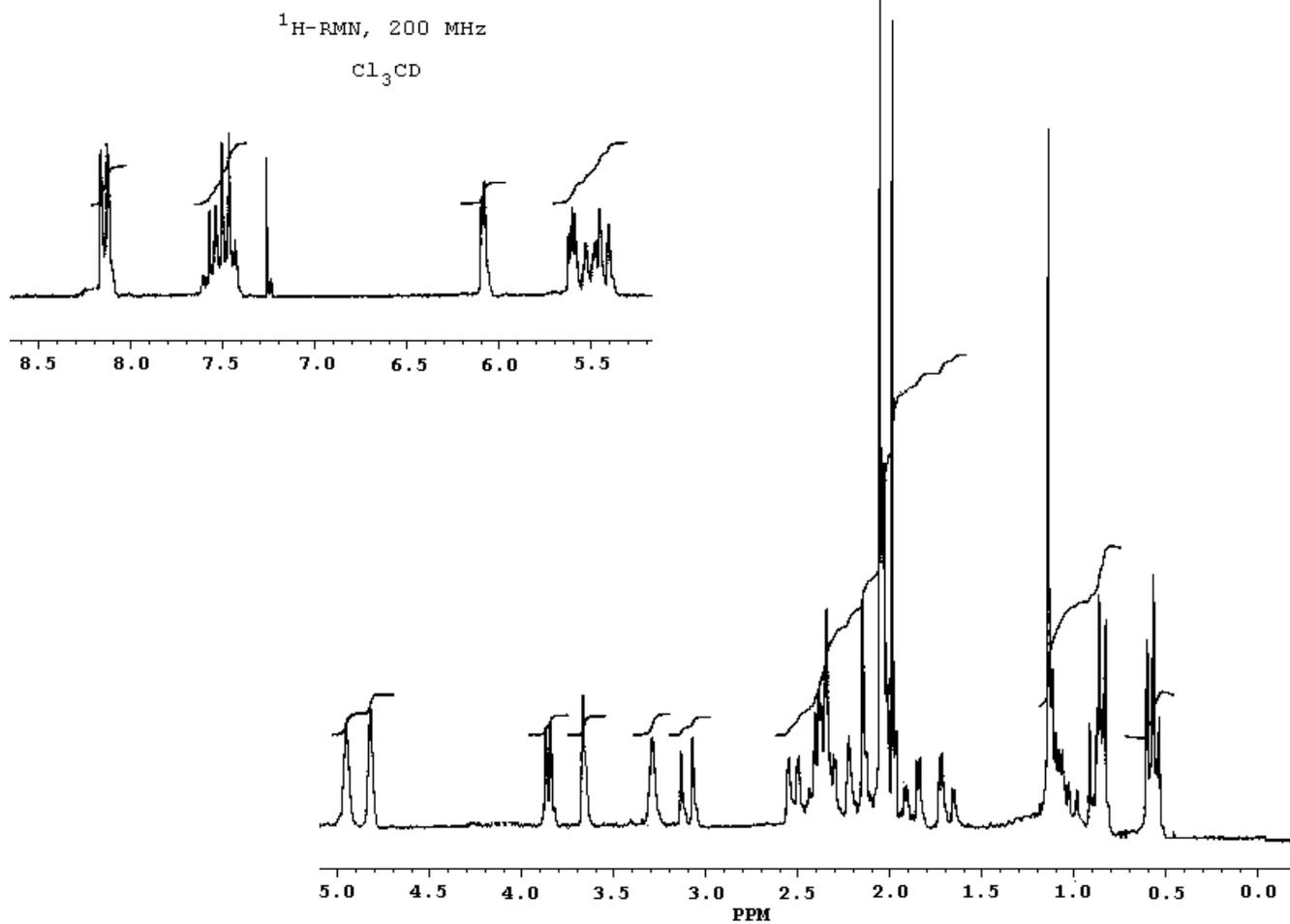
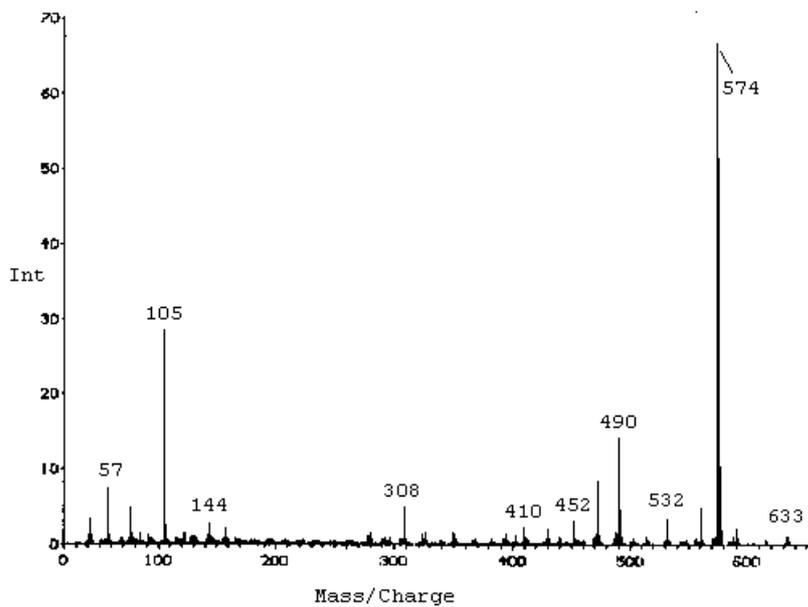
1,15 DIDEHIDROCOSSONIDINA
(SINTÉTICO)

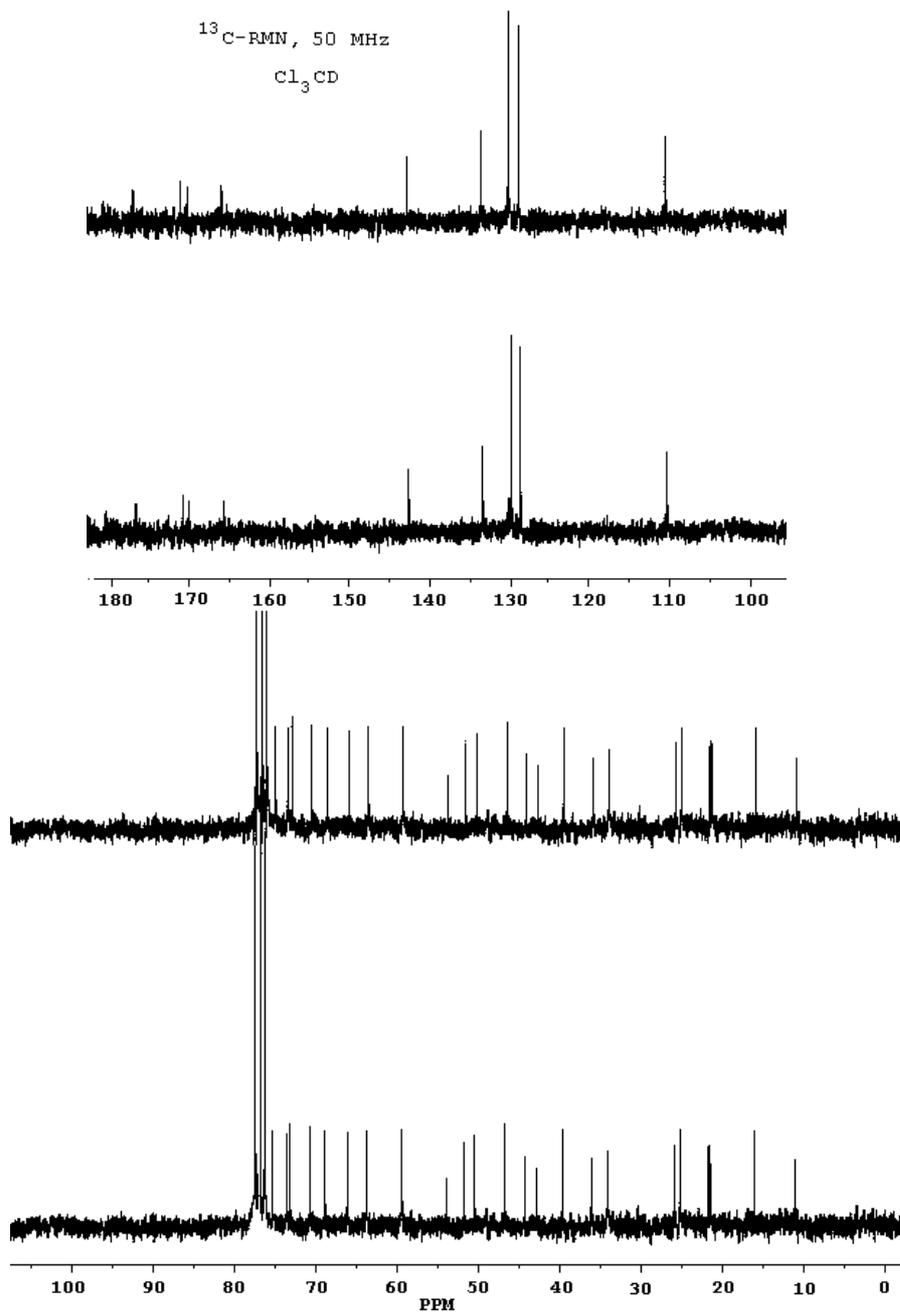
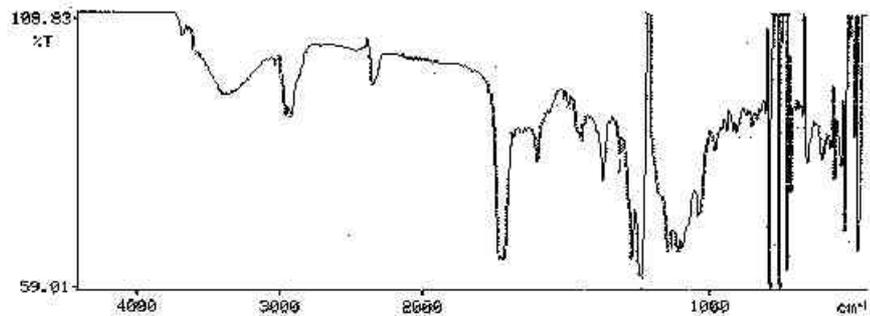
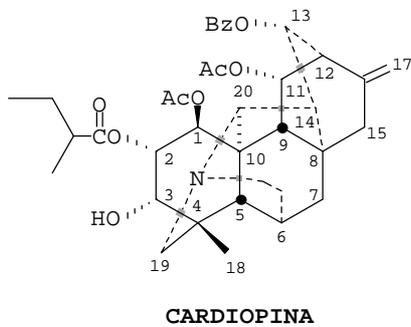
^{13}C -RMN, 50 MHz
 Cl_3CD

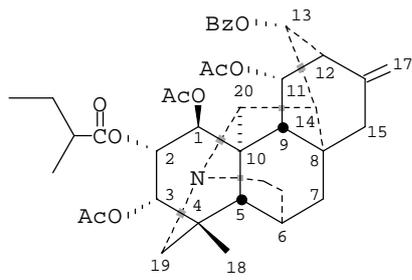




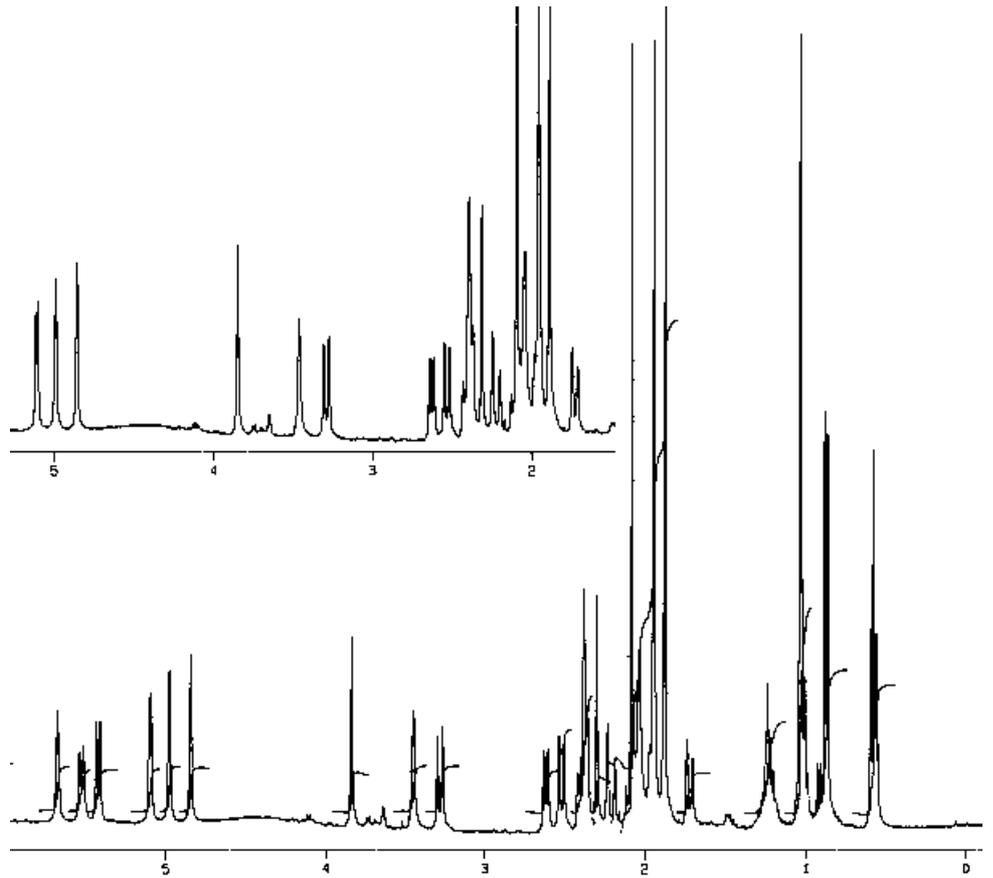
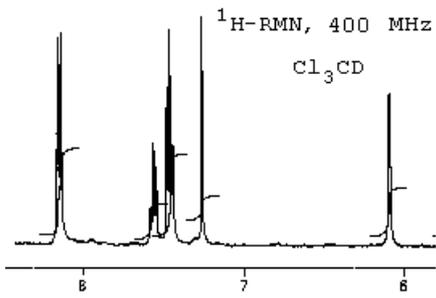
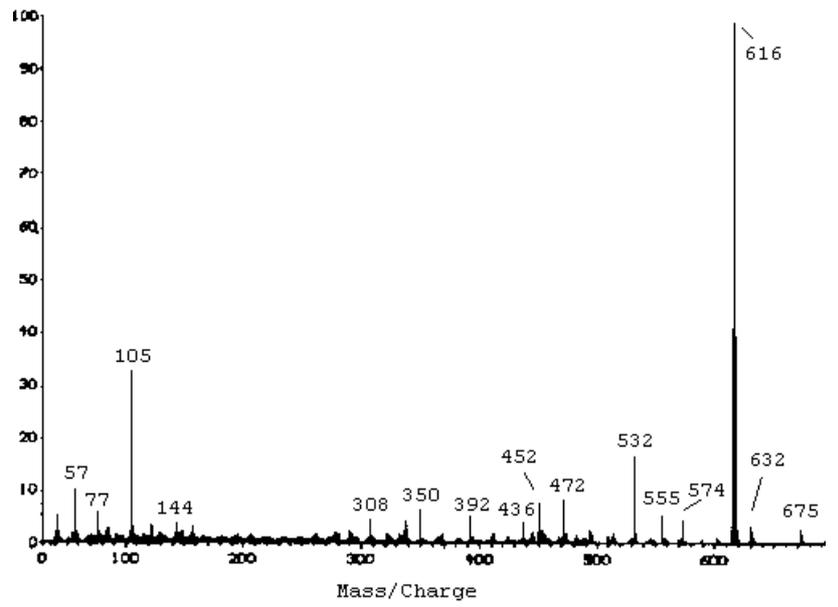
CARDIOPINA

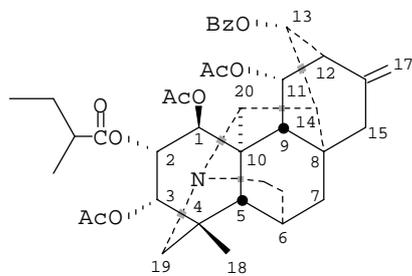




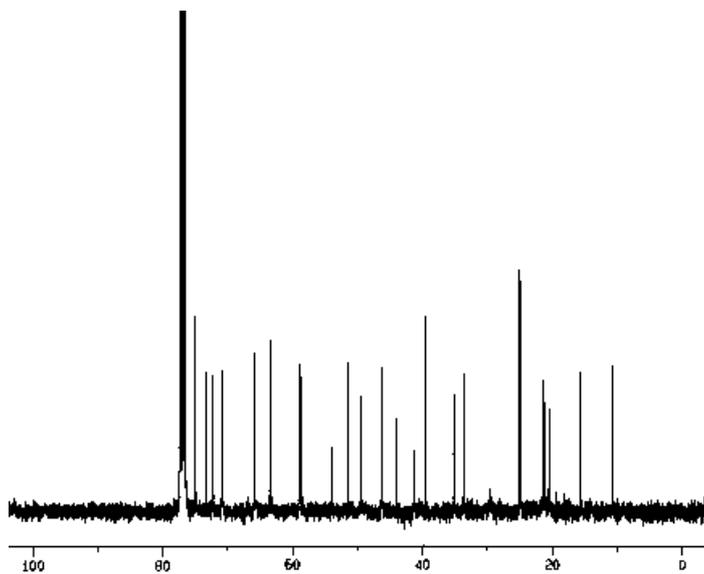
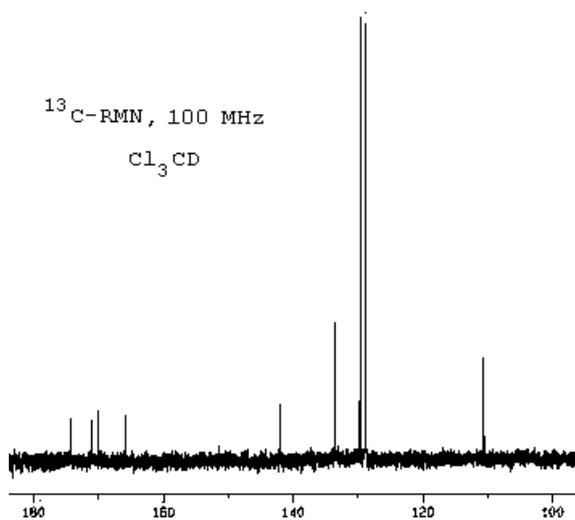


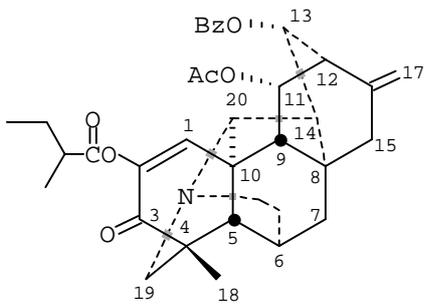
ACETILCARDIOPINA
(SINTÉTICO)



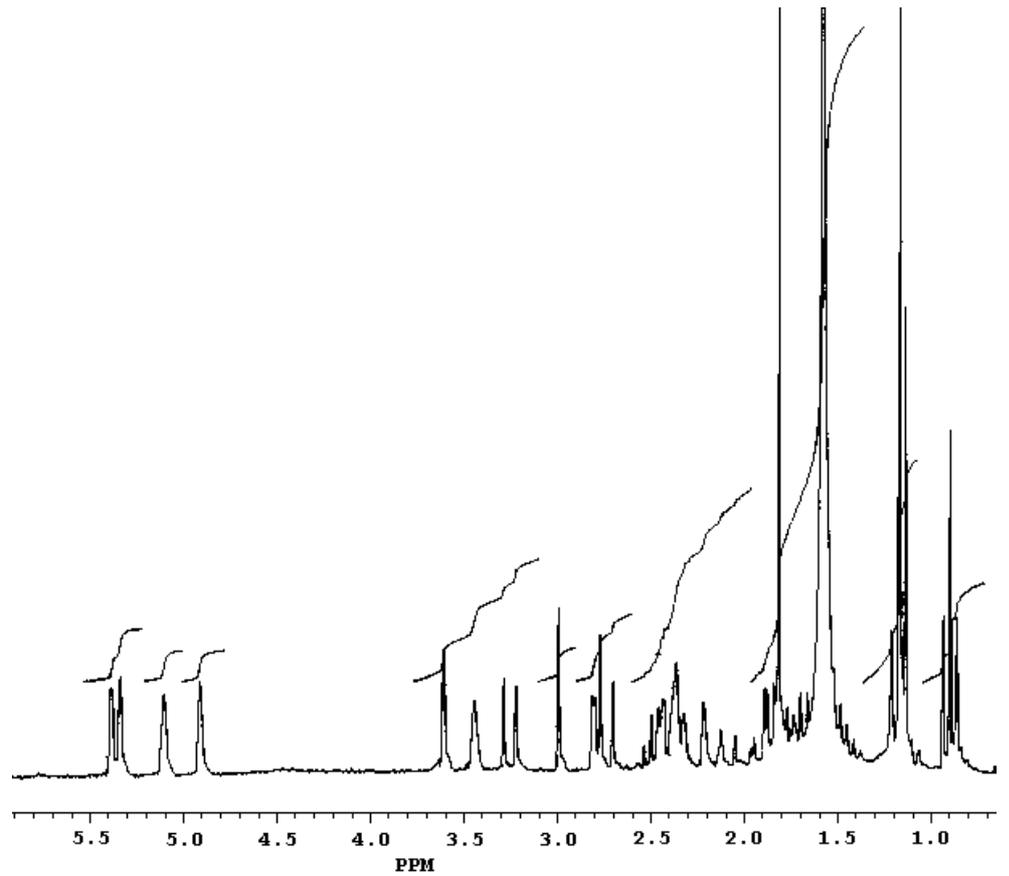
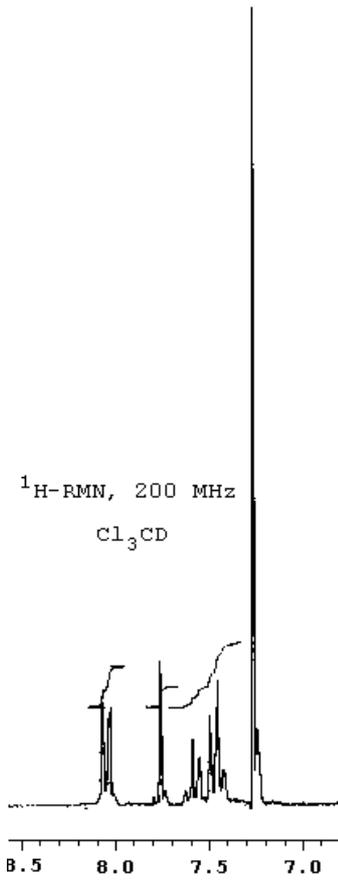
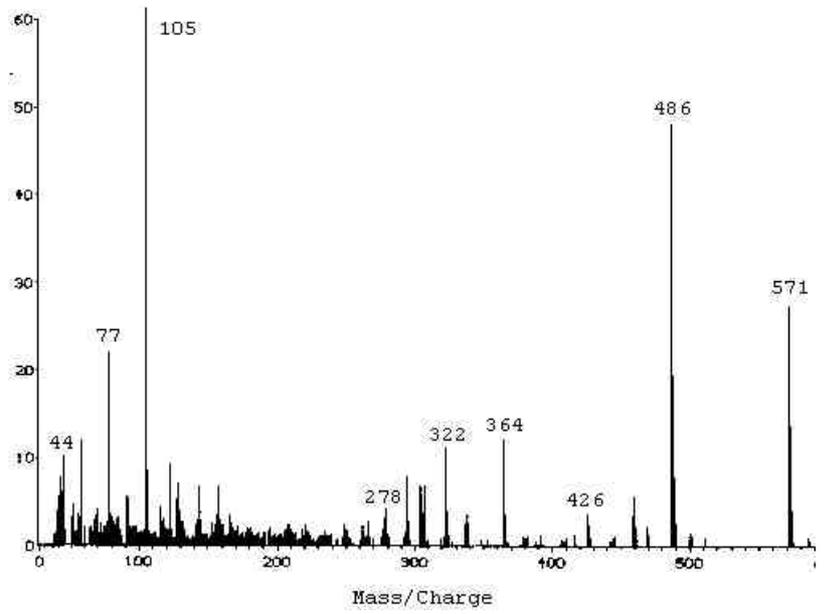


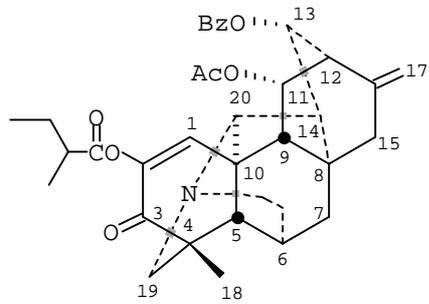
ACETILCARDIOPINA
(SINTÉTICO)





CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPINA
(SINTÉTICO)

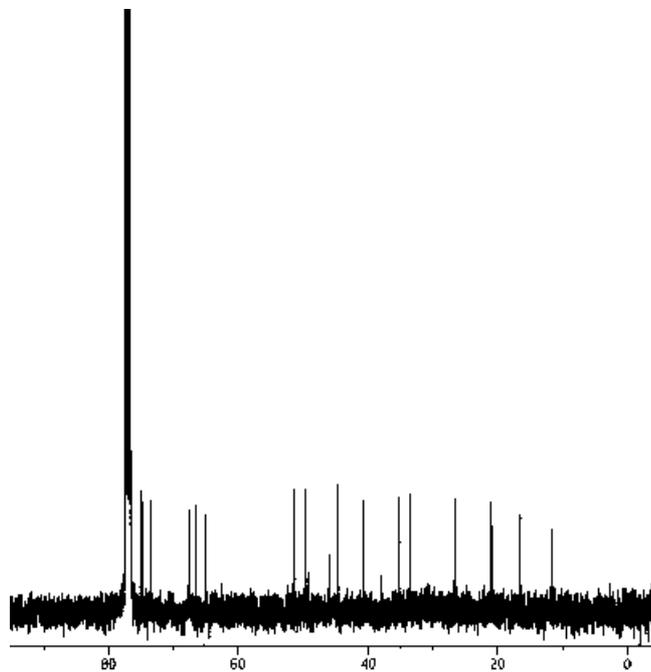
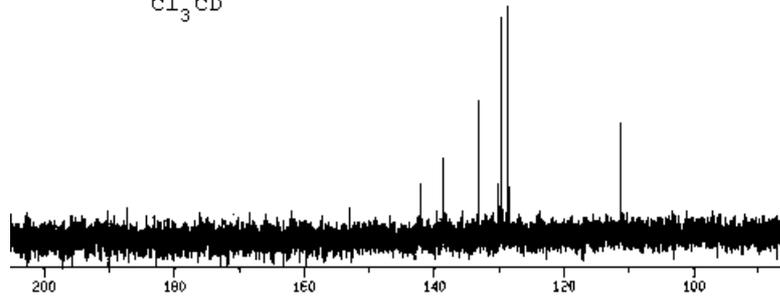


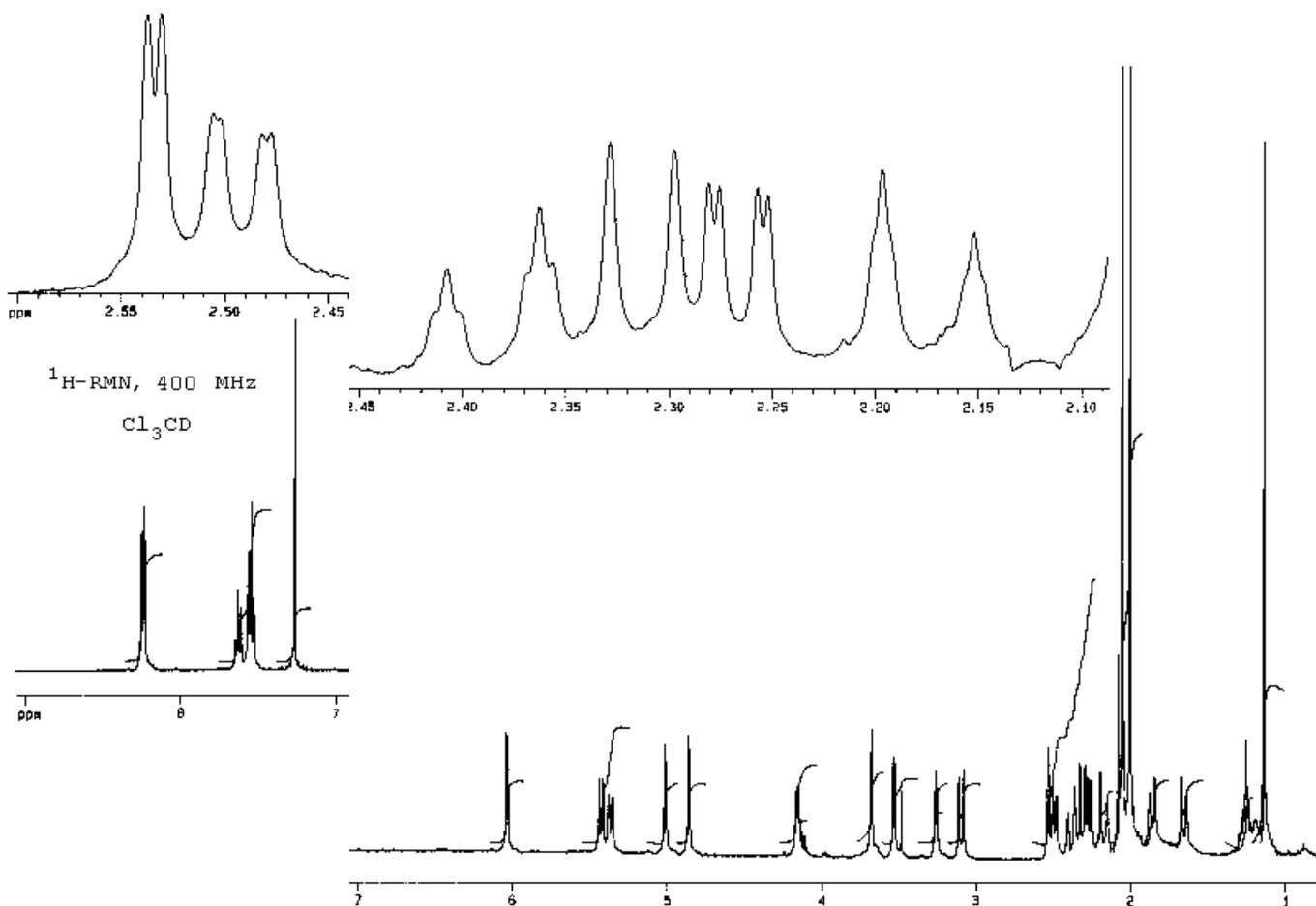
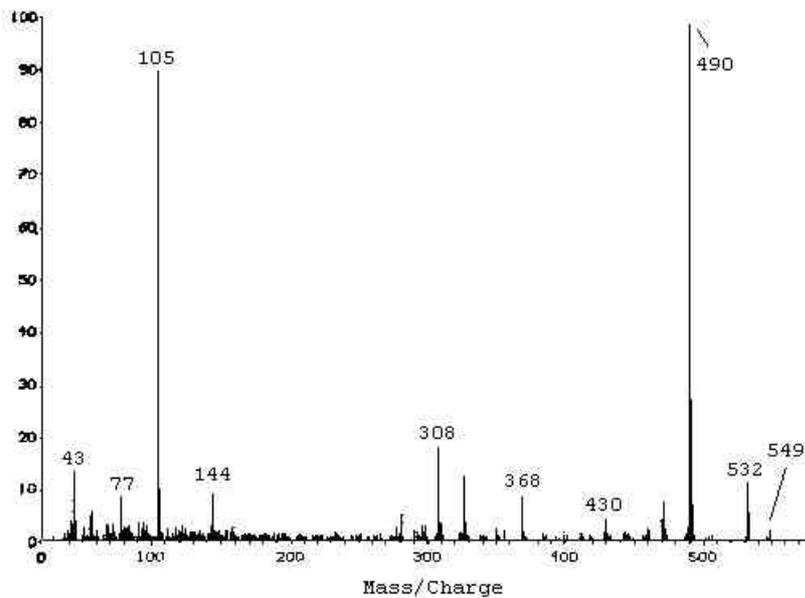
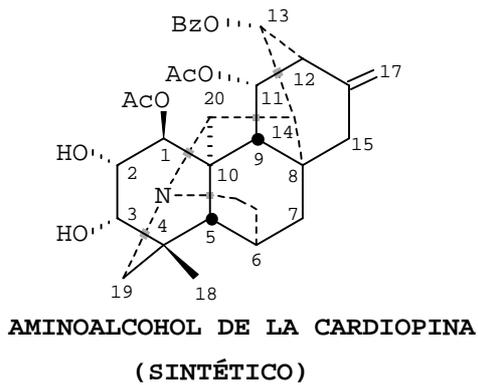


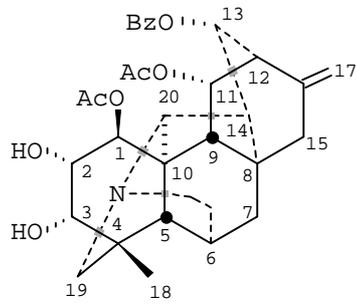
CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPINA
(SINTÉTICO)

¹³C-RMN, 100 MHz

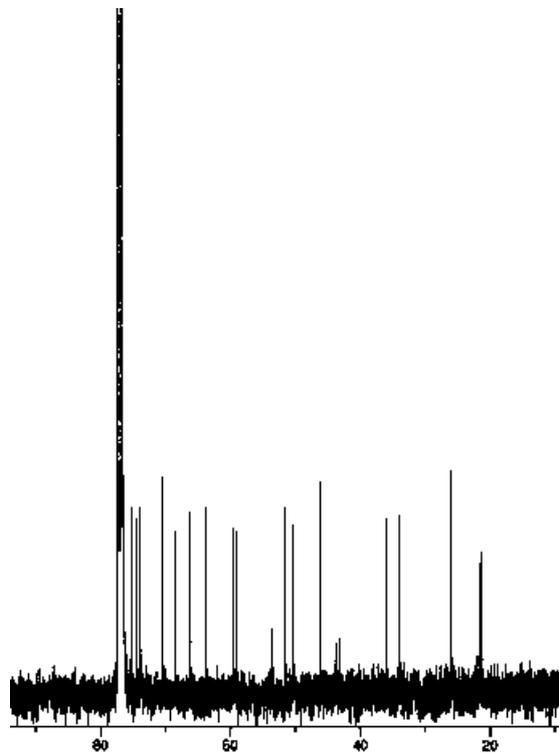
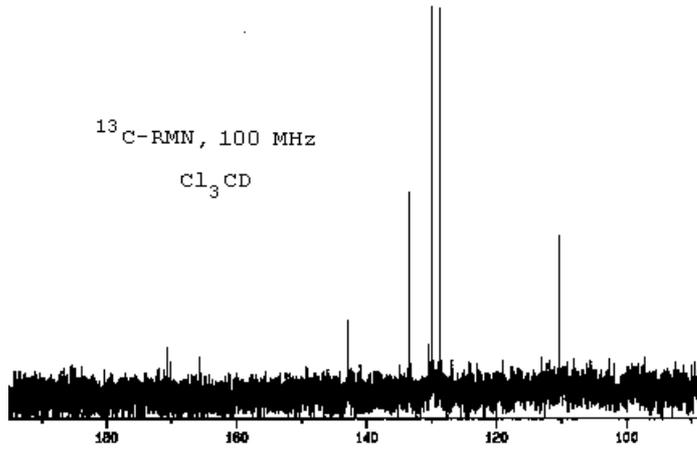
Cl₃CD

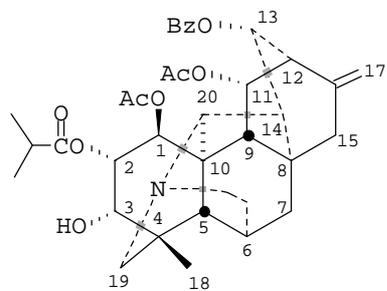




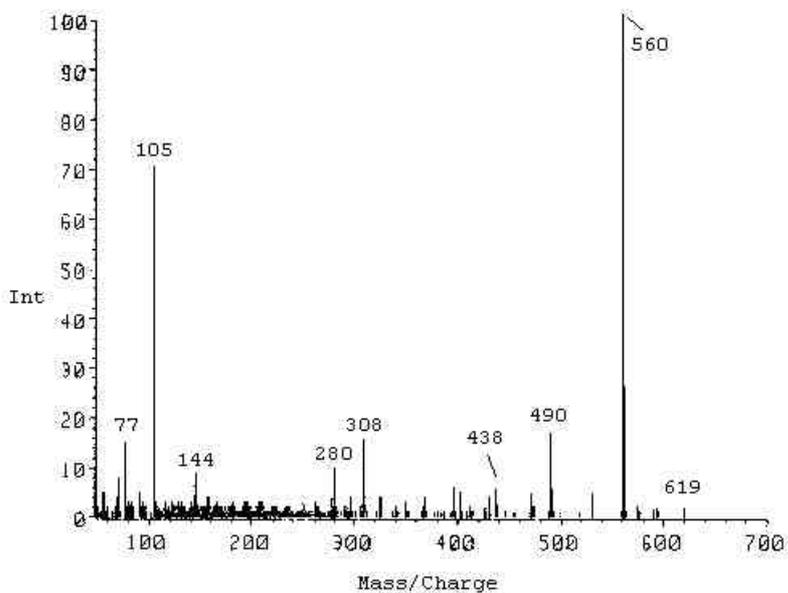


AMINOALCOHOL DE LA CARDIOPINA
(SINTÉTICO)



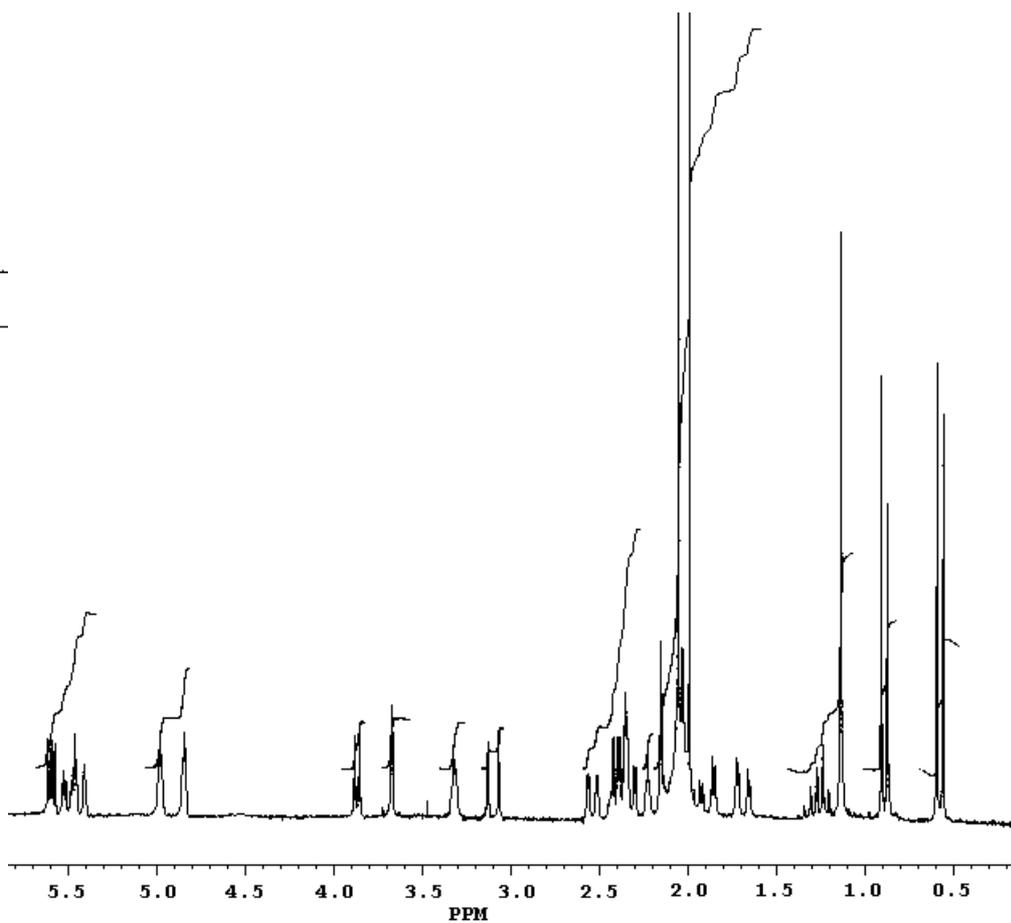
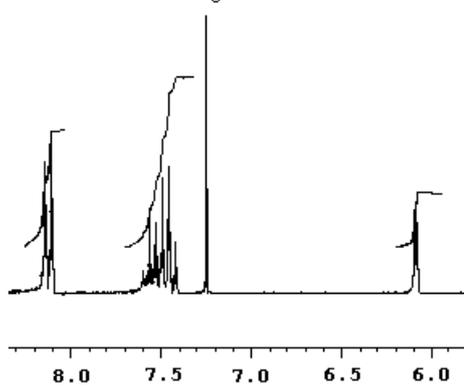


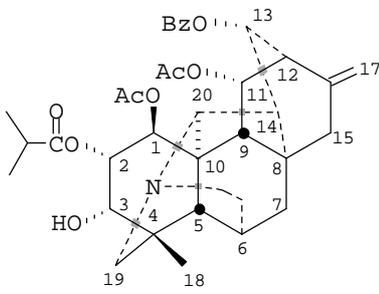
CARDIOPININA



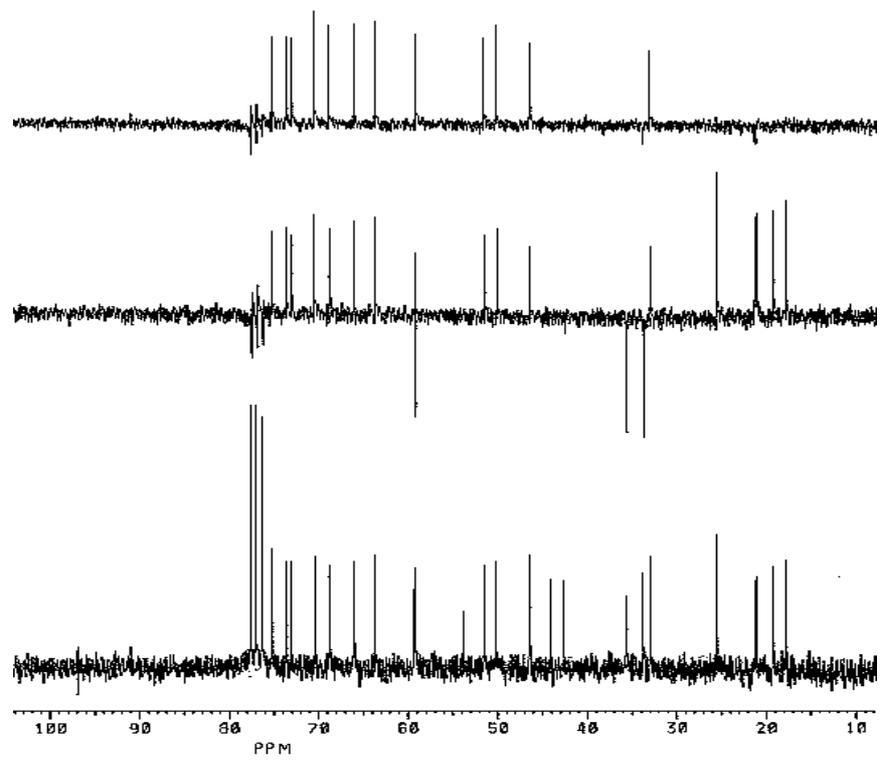
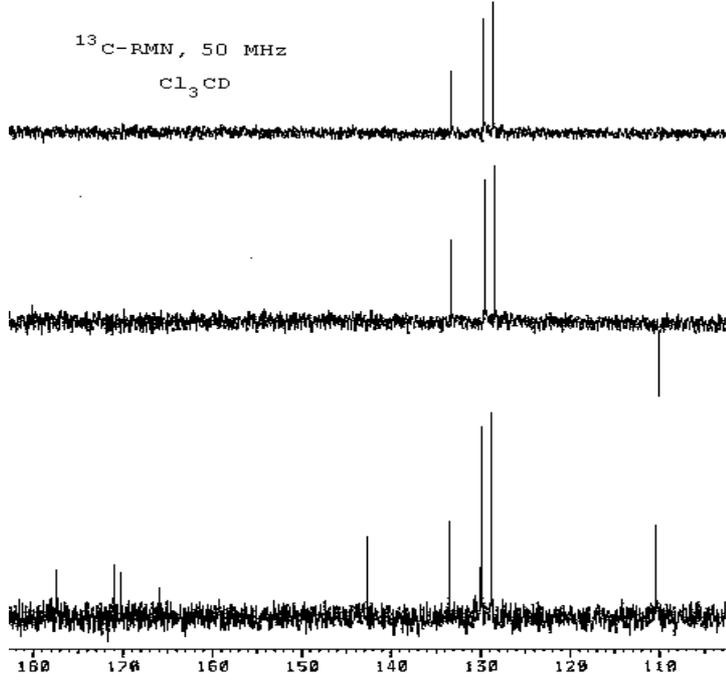
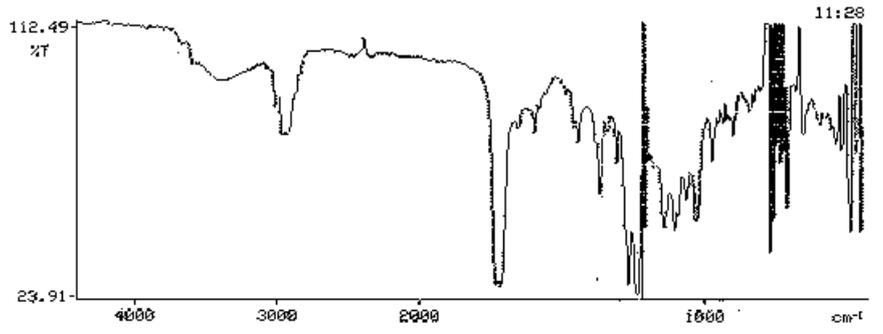
¹H-RMN, 200 MHz

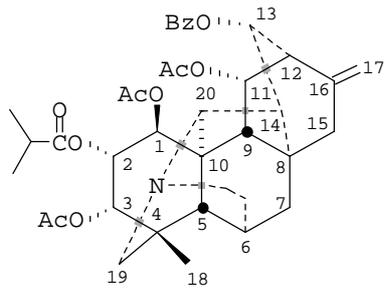
Cl₃CD



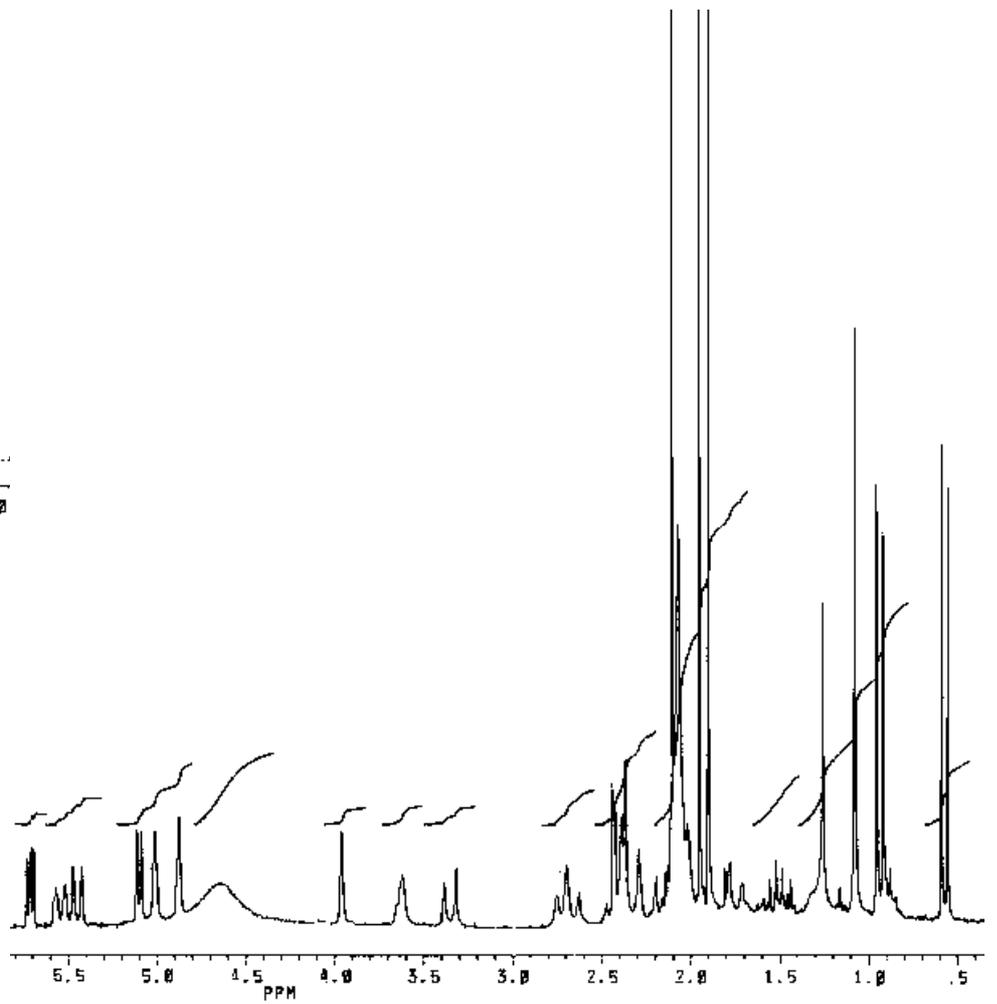
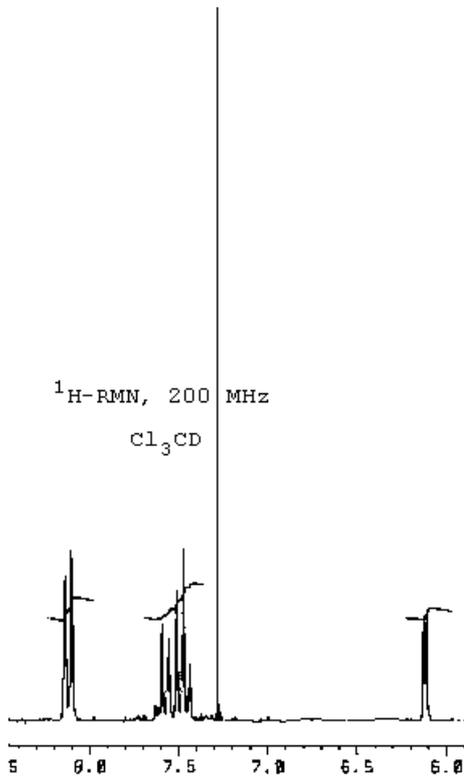
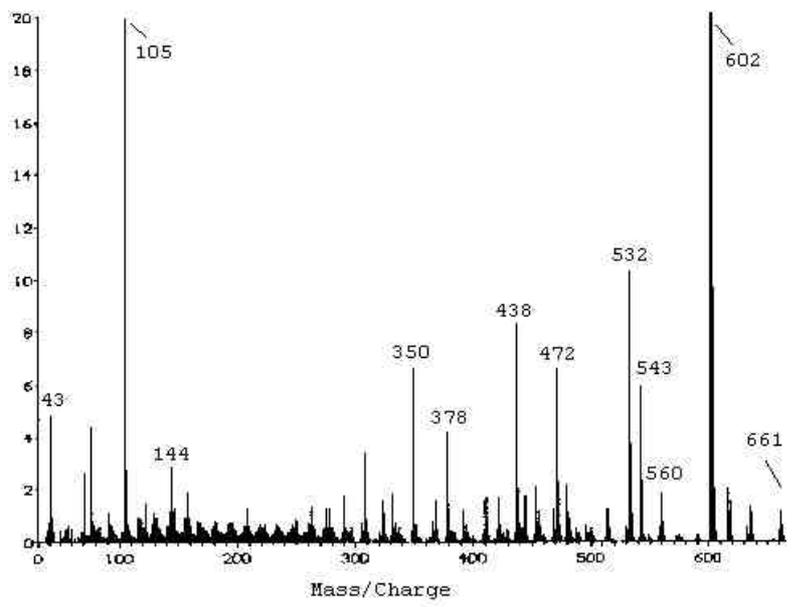


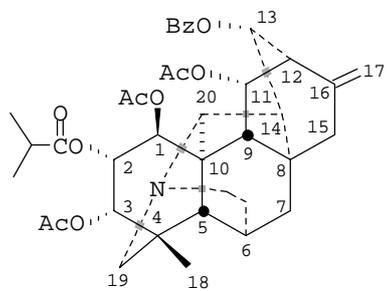
CARDIOPININA



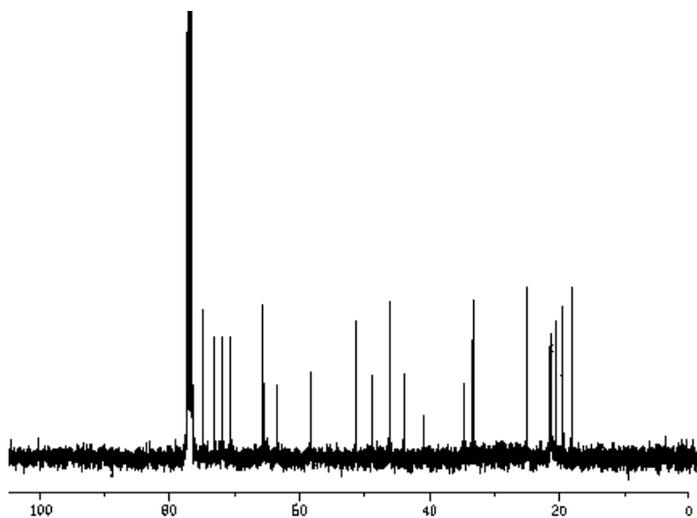
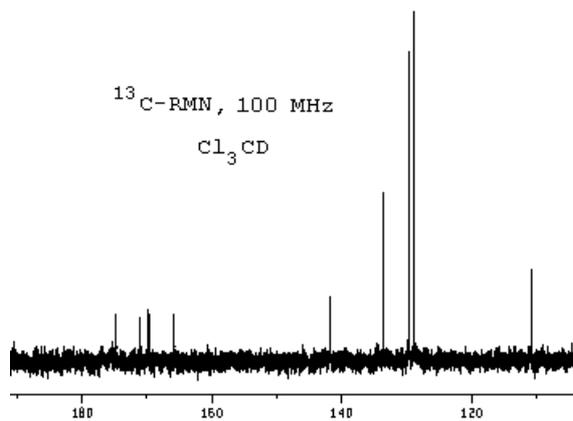


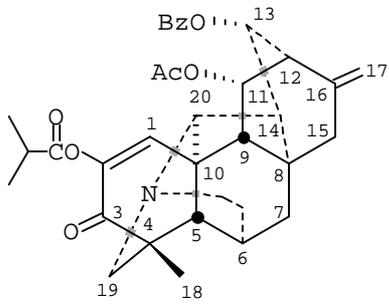
ACETILCARDIOPINA
(SINTÉTICO)



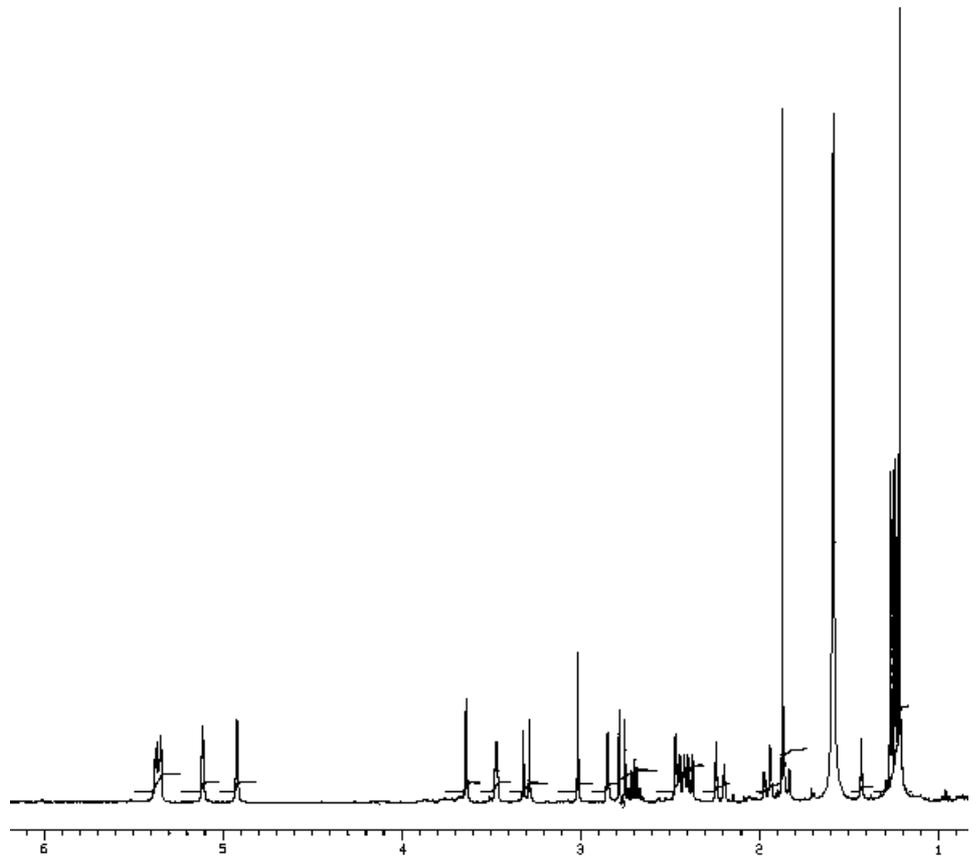
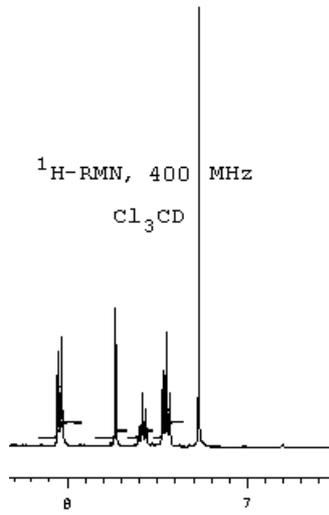
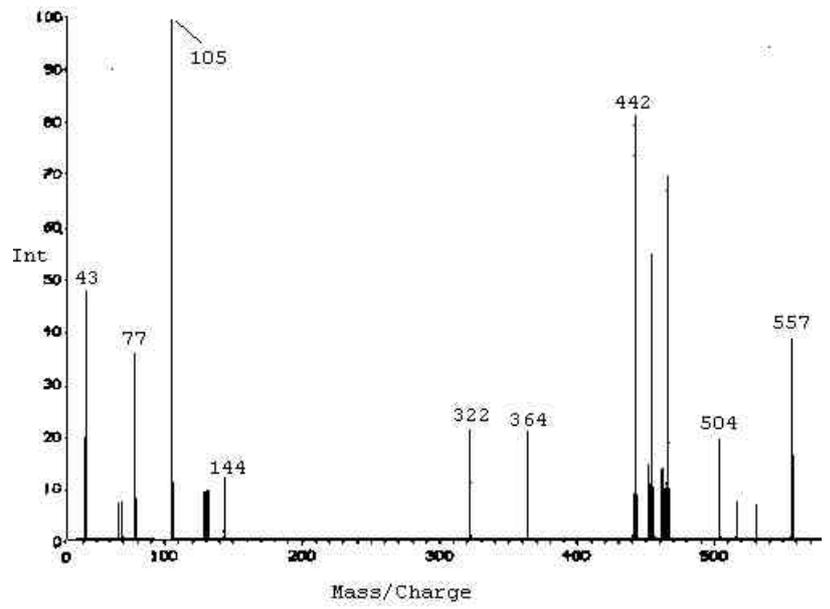


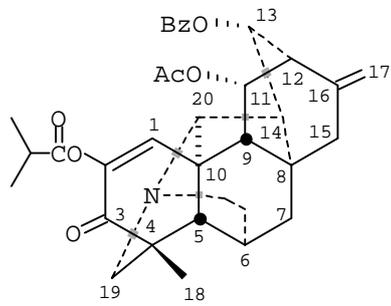
ACETILCARDIOPININA
(SINTÉTICO)



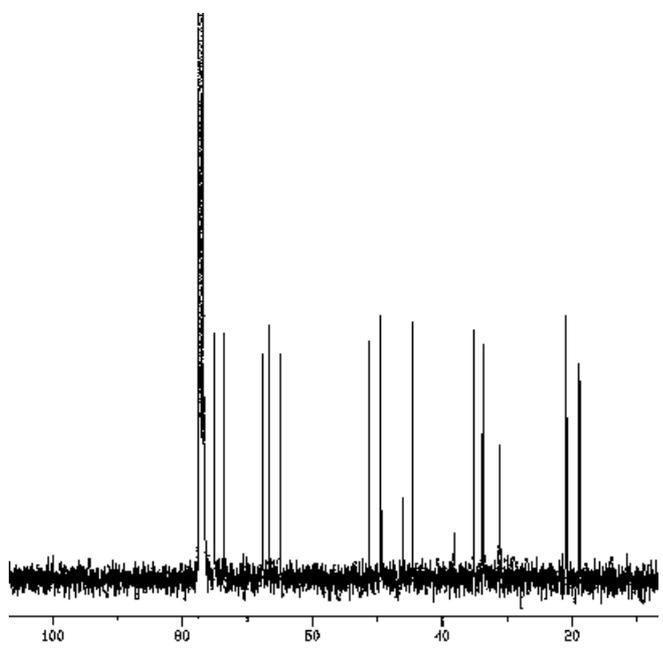
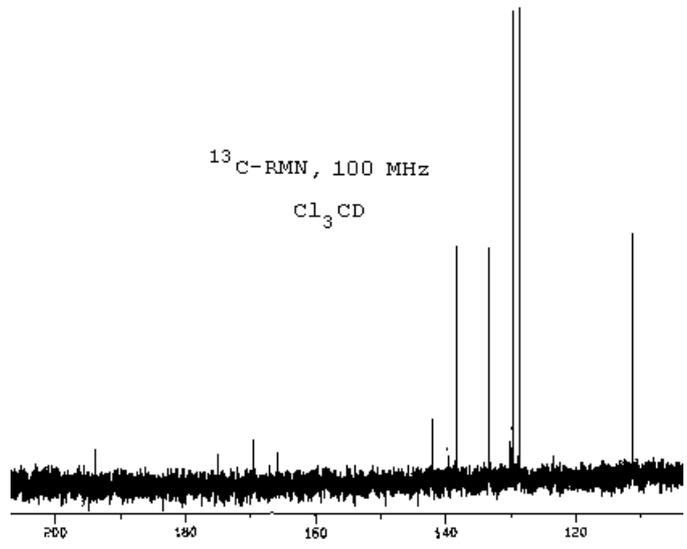


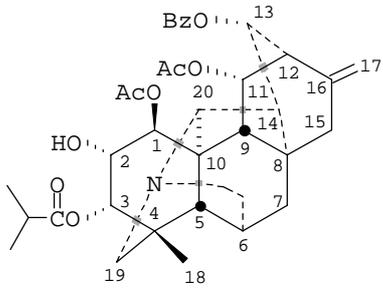
**CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPININA
(SINTÉTICO)**



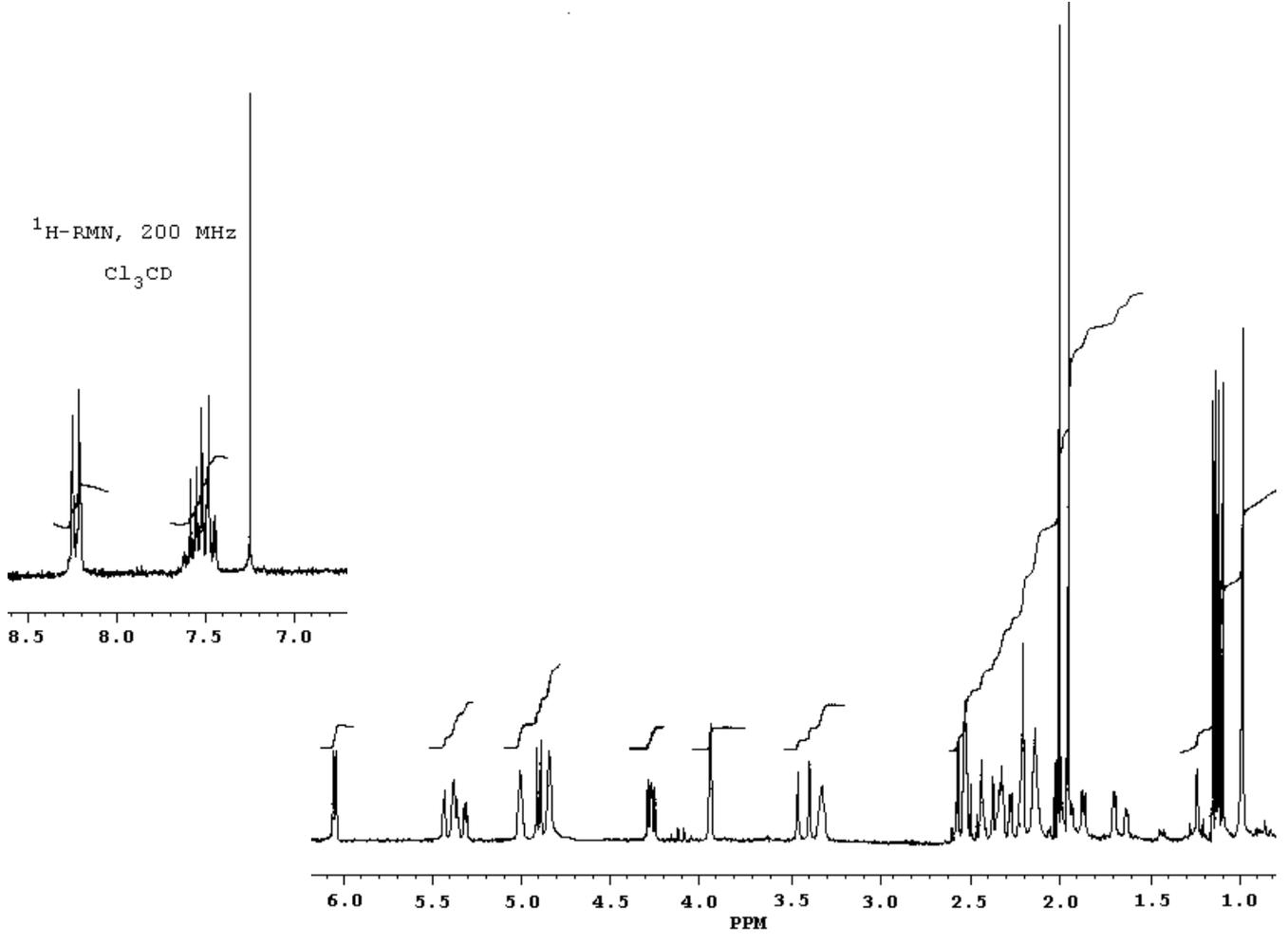
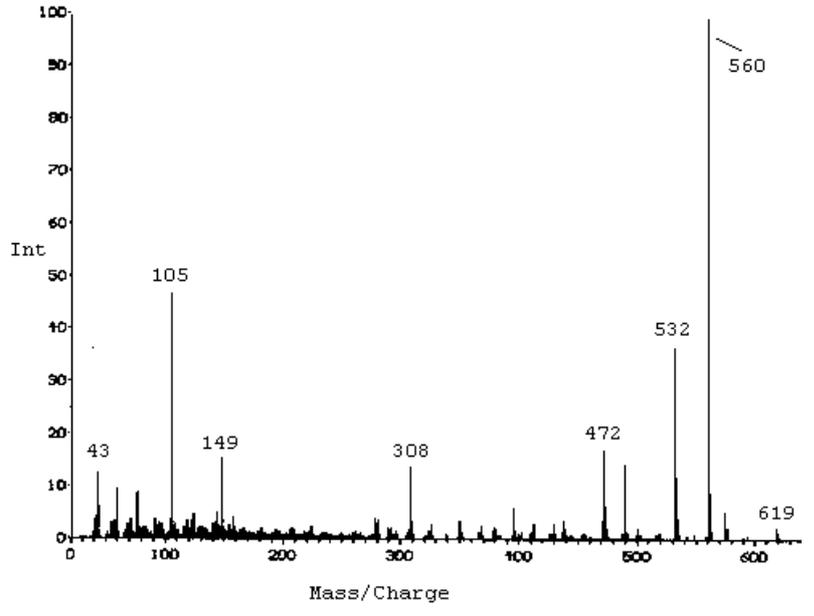


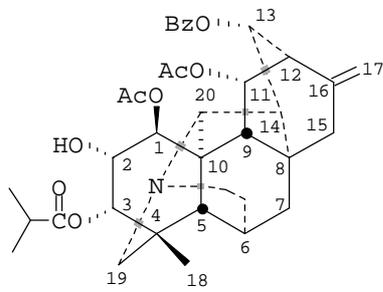
CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPININA
(SINTÉTICO)



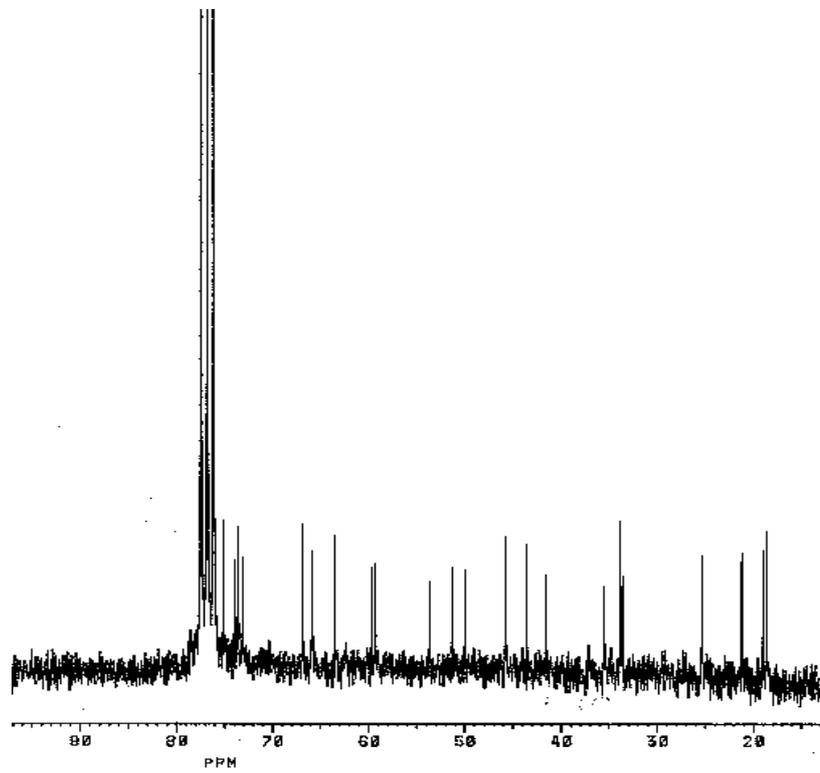
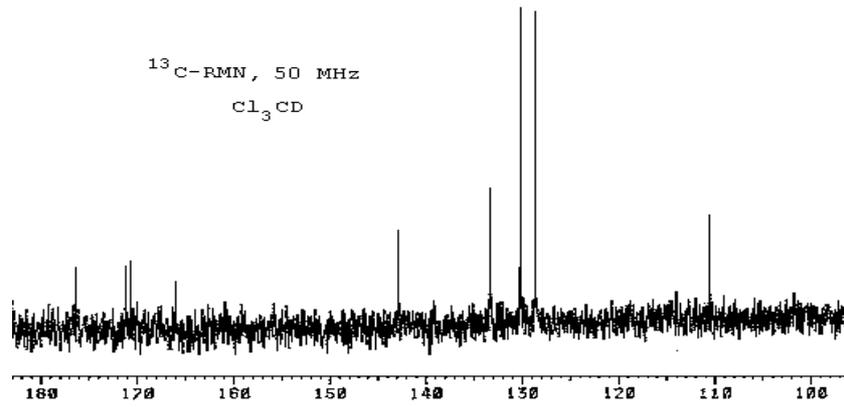
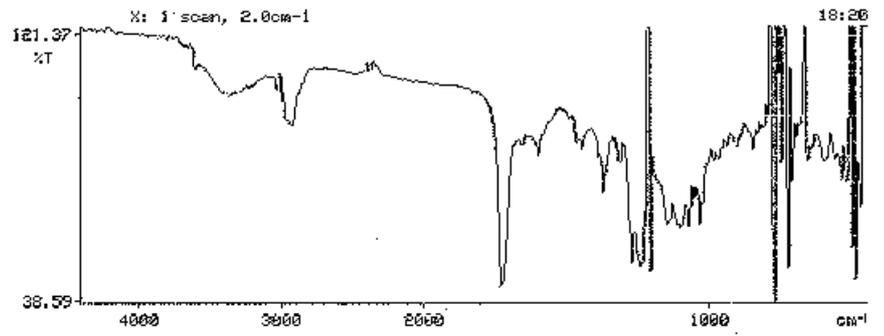


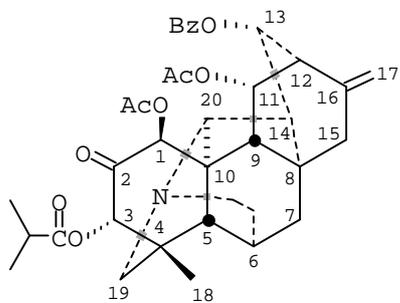
CARDIOPIMINA



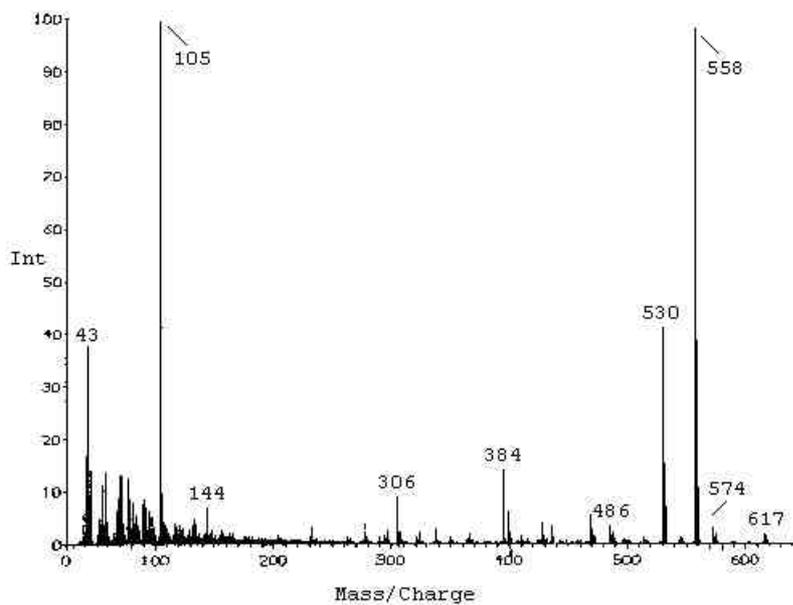


CARDIOPIMINA

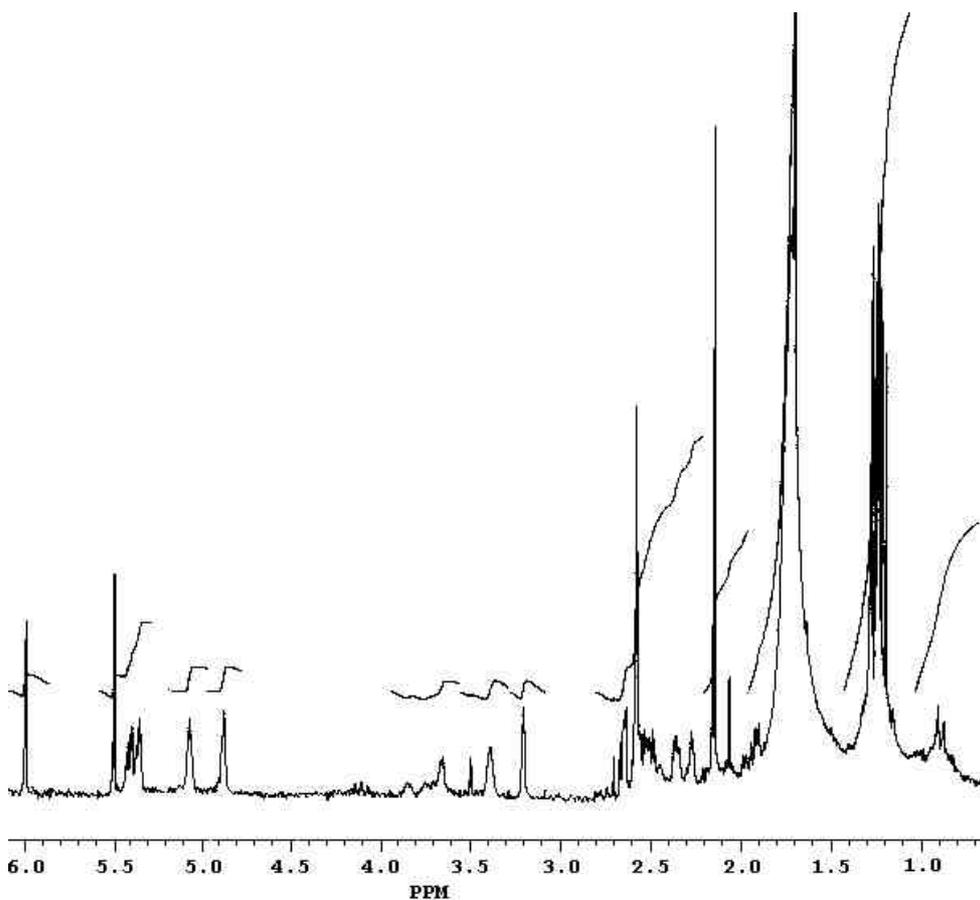
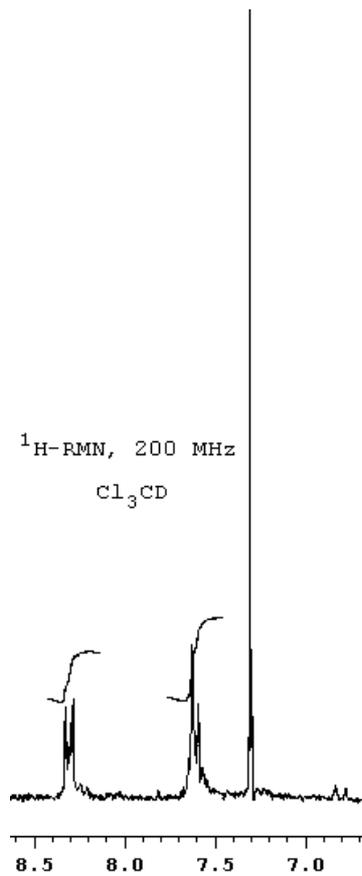


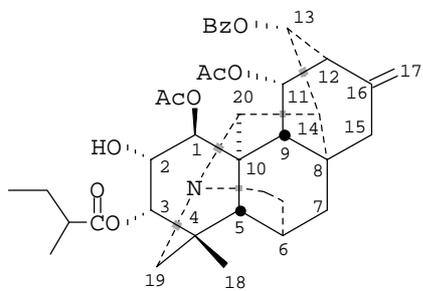


**CETOCOMPUESTO DE LA CARDIOPIMINA
(SINTÉTICO)**

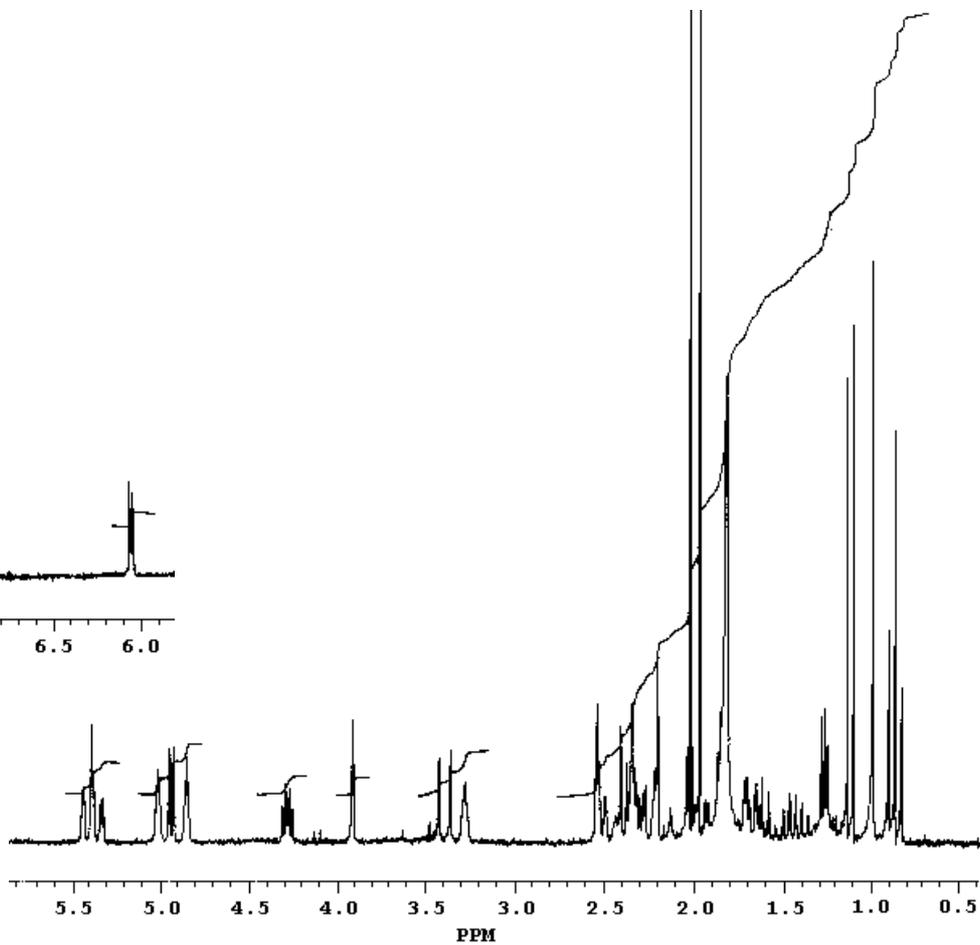
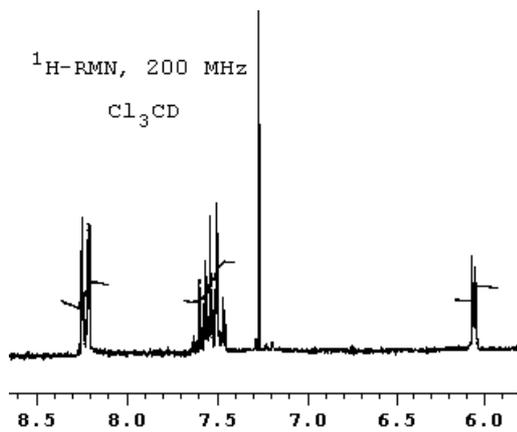
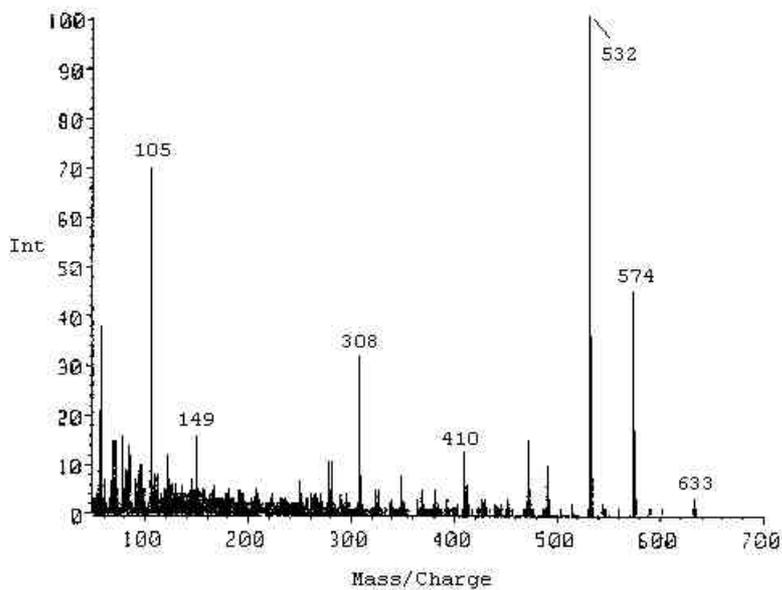


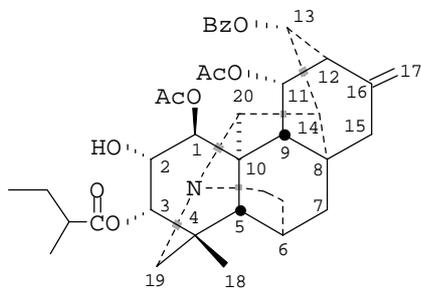
$^1\text{H-RMN}$, 200 MHz
 Cl_3CD



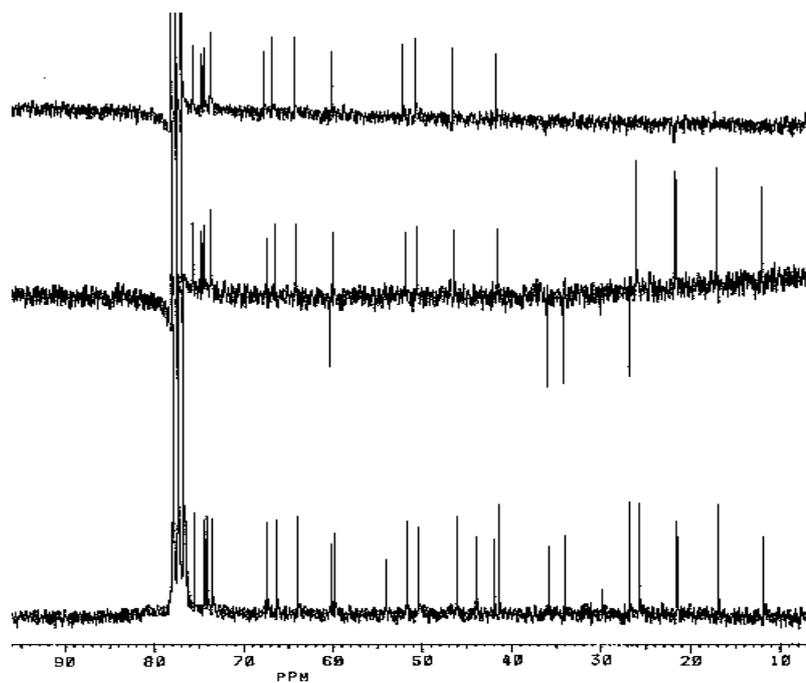
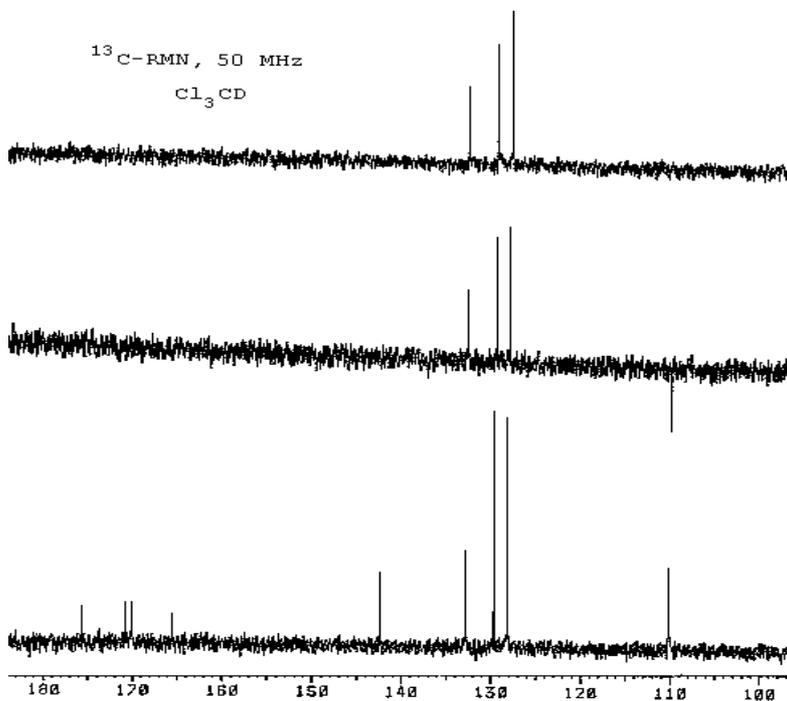
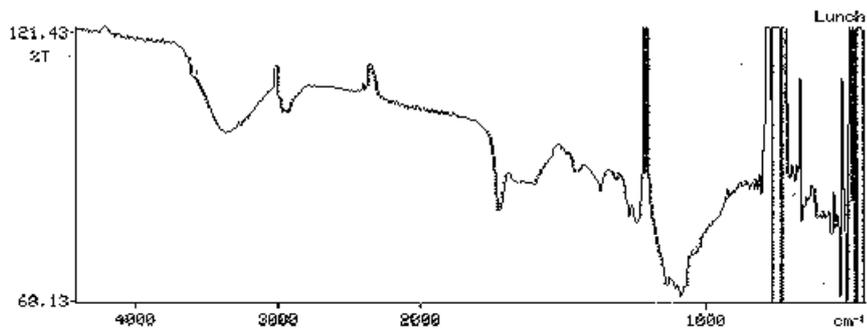


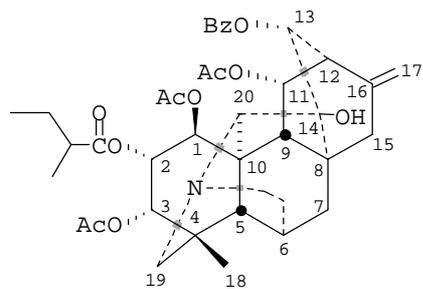
CARDIOPIDINA



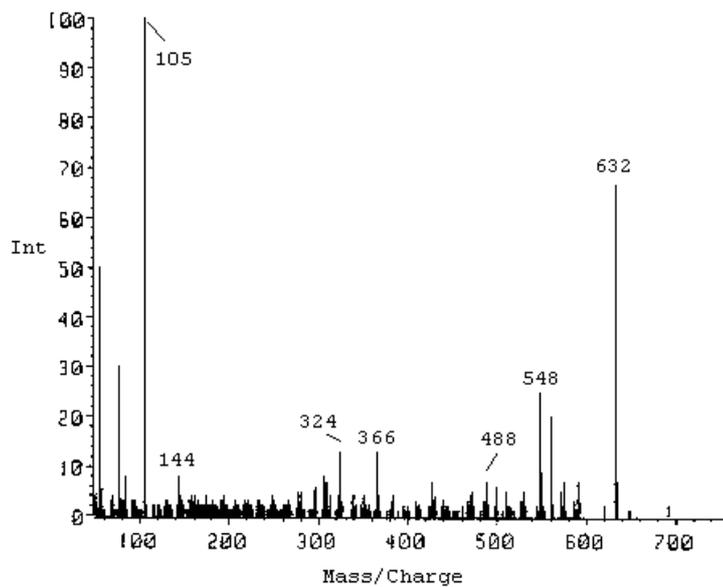


CARDIOPIDINA

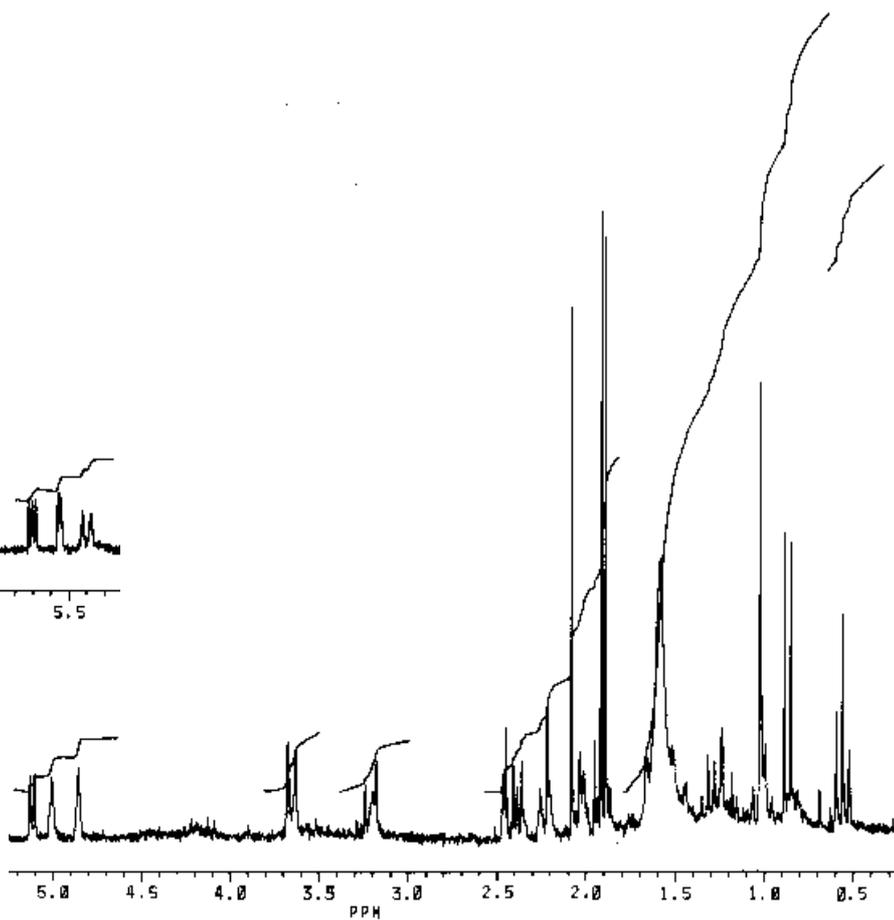
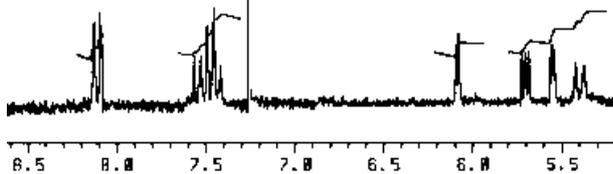


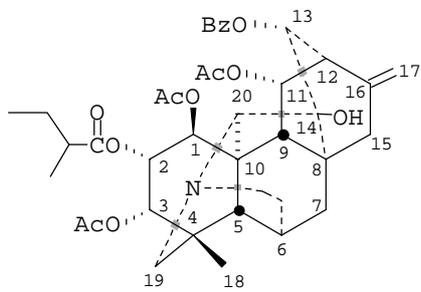


CARDIODINA

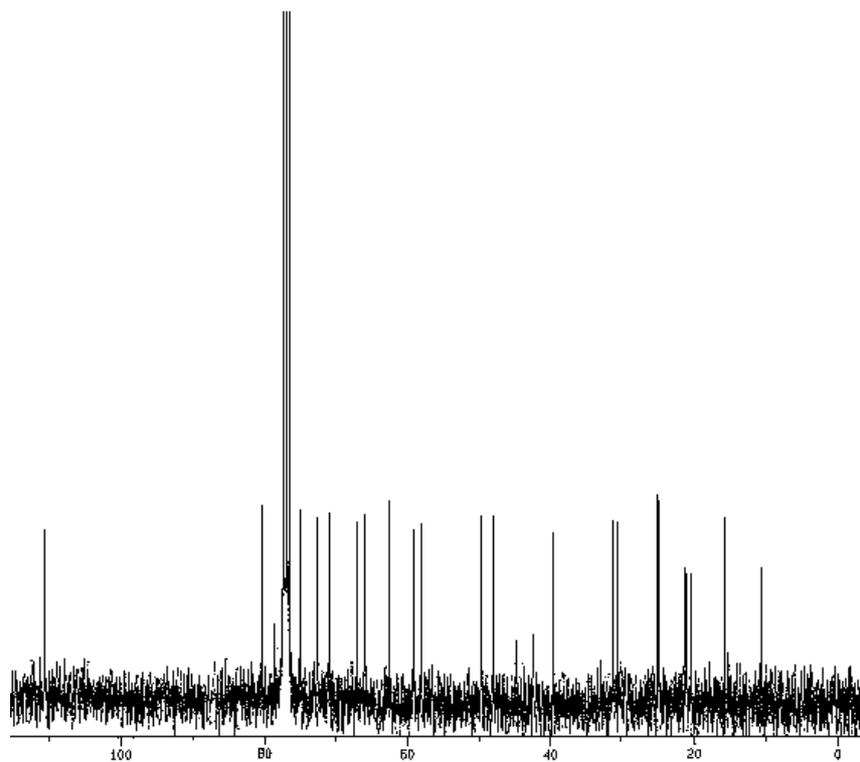
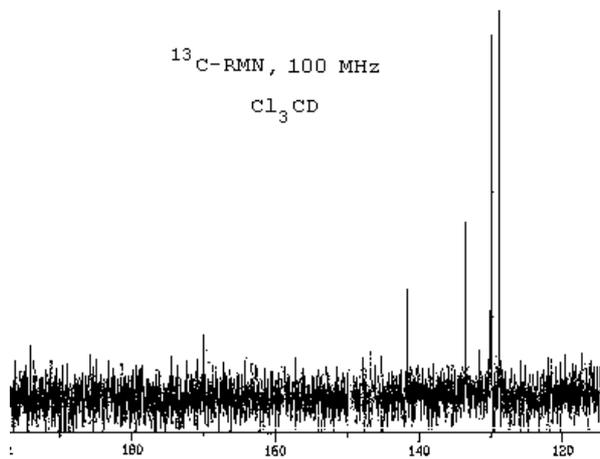
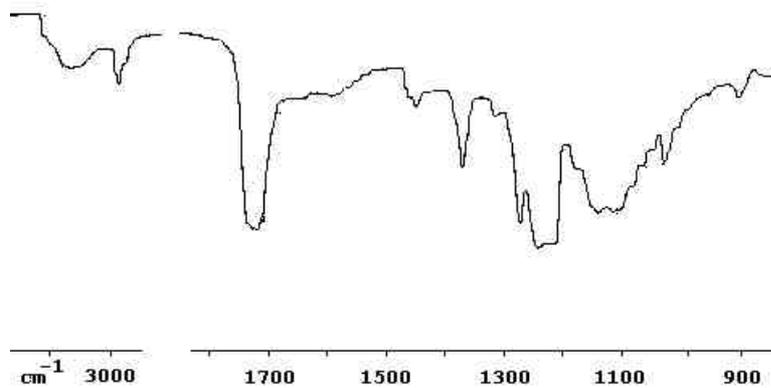


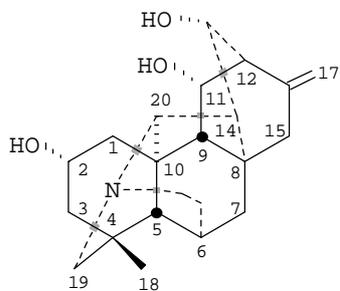
¹H-RMN, 200 MHz
Cl₃CD



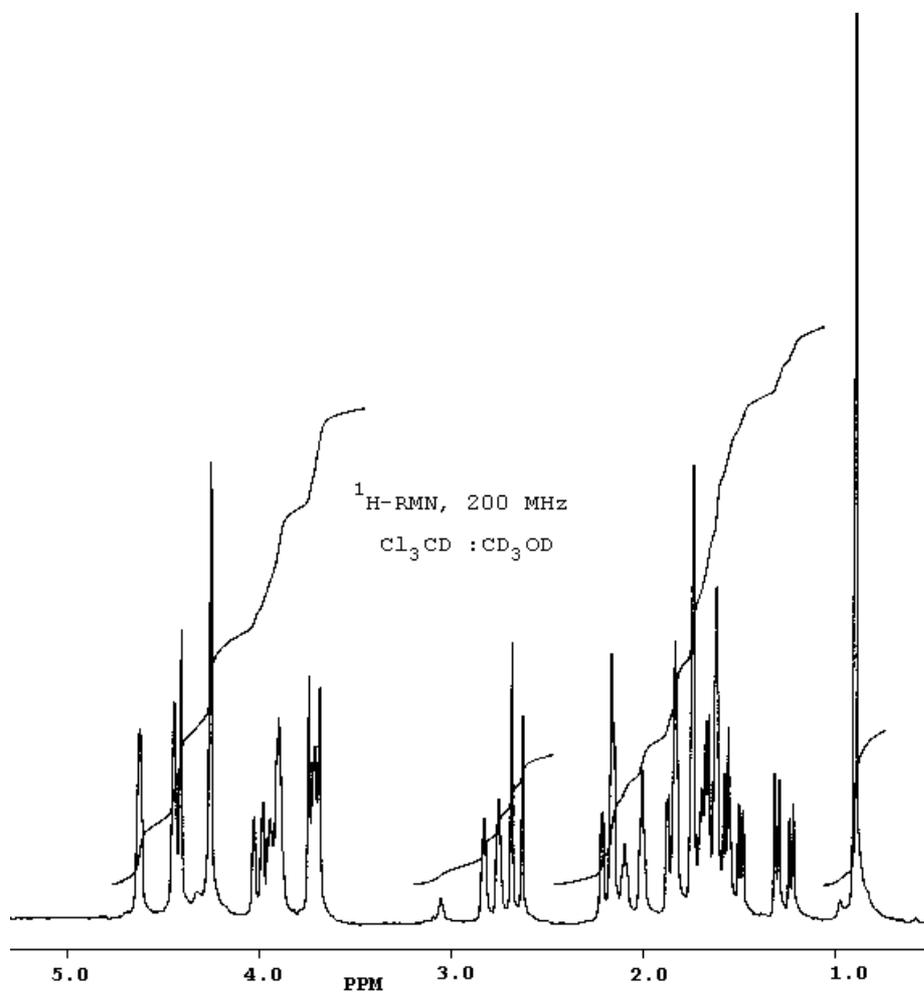
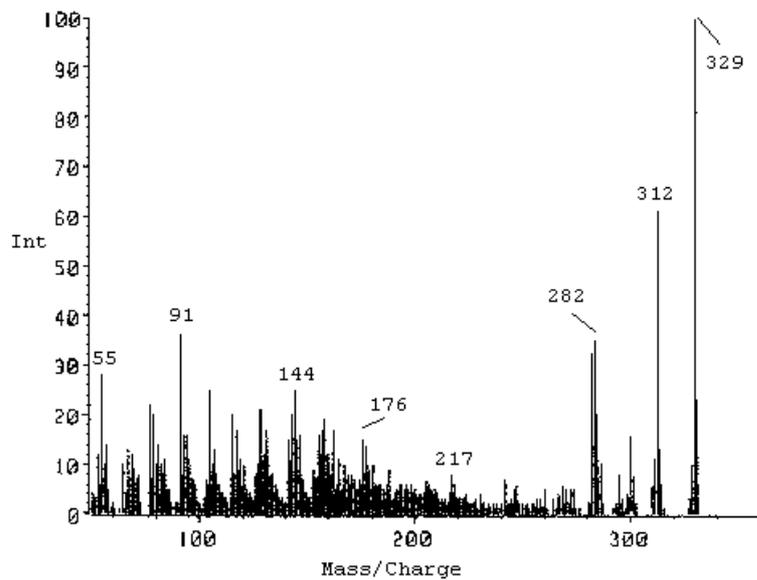


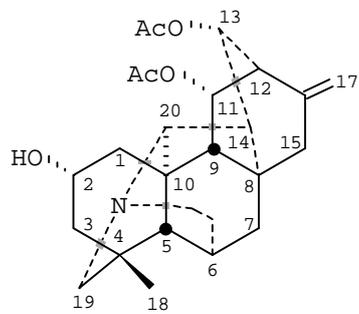
CARDIODINA



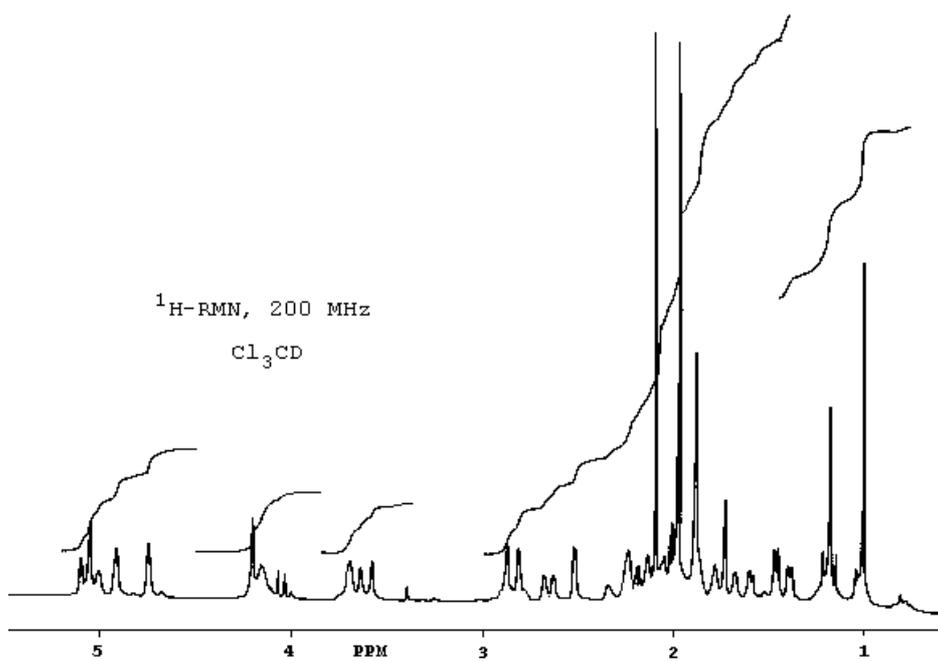


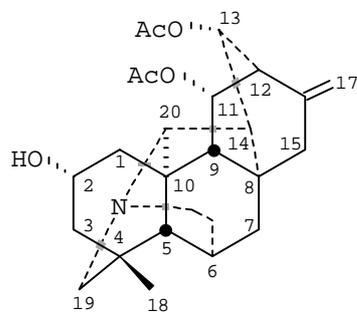
HETISINA





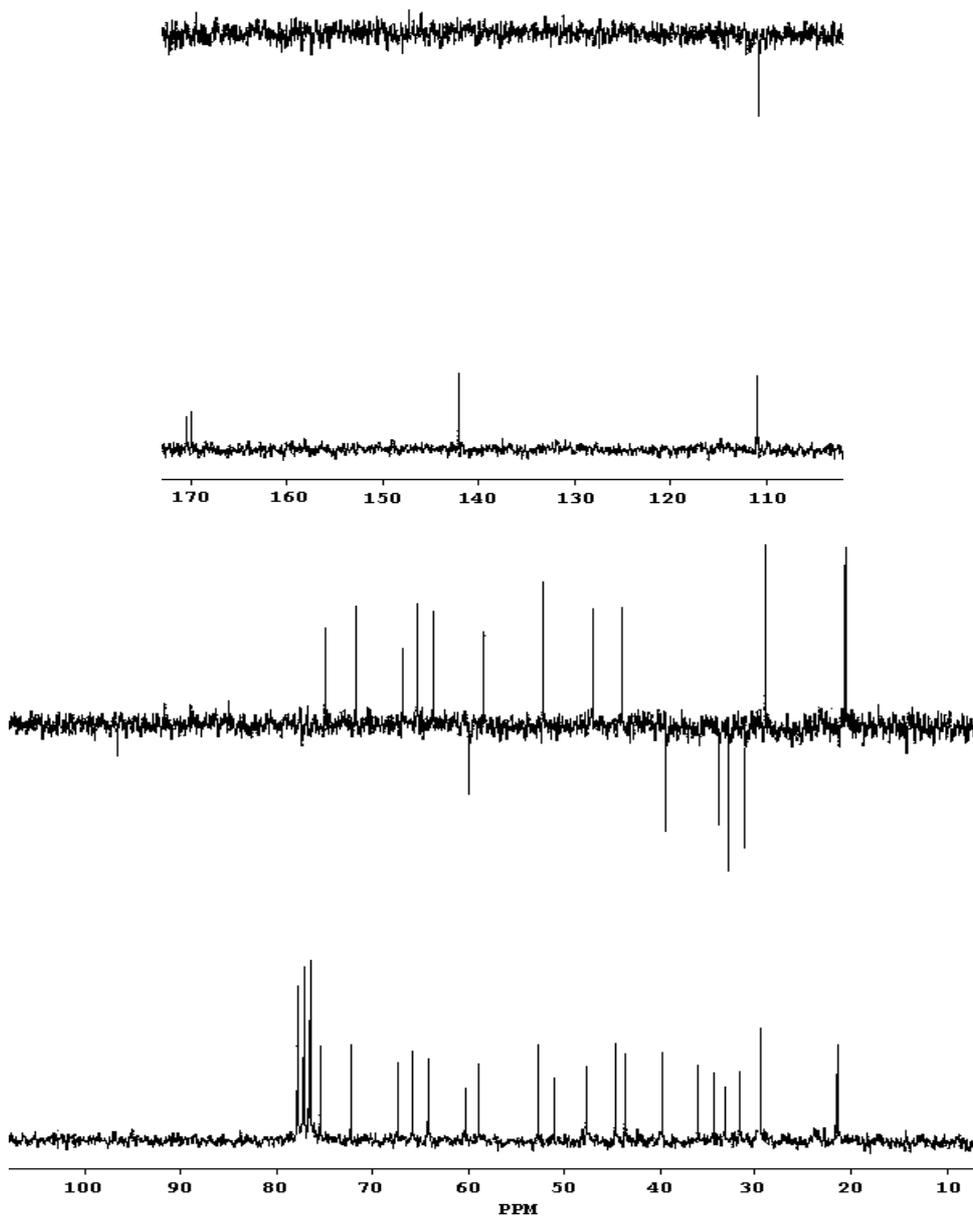
11,13 DIACETILHETISINA

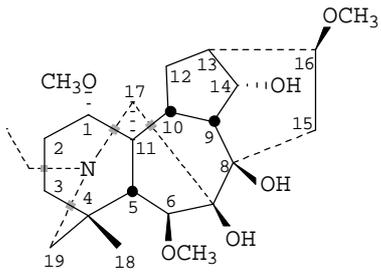




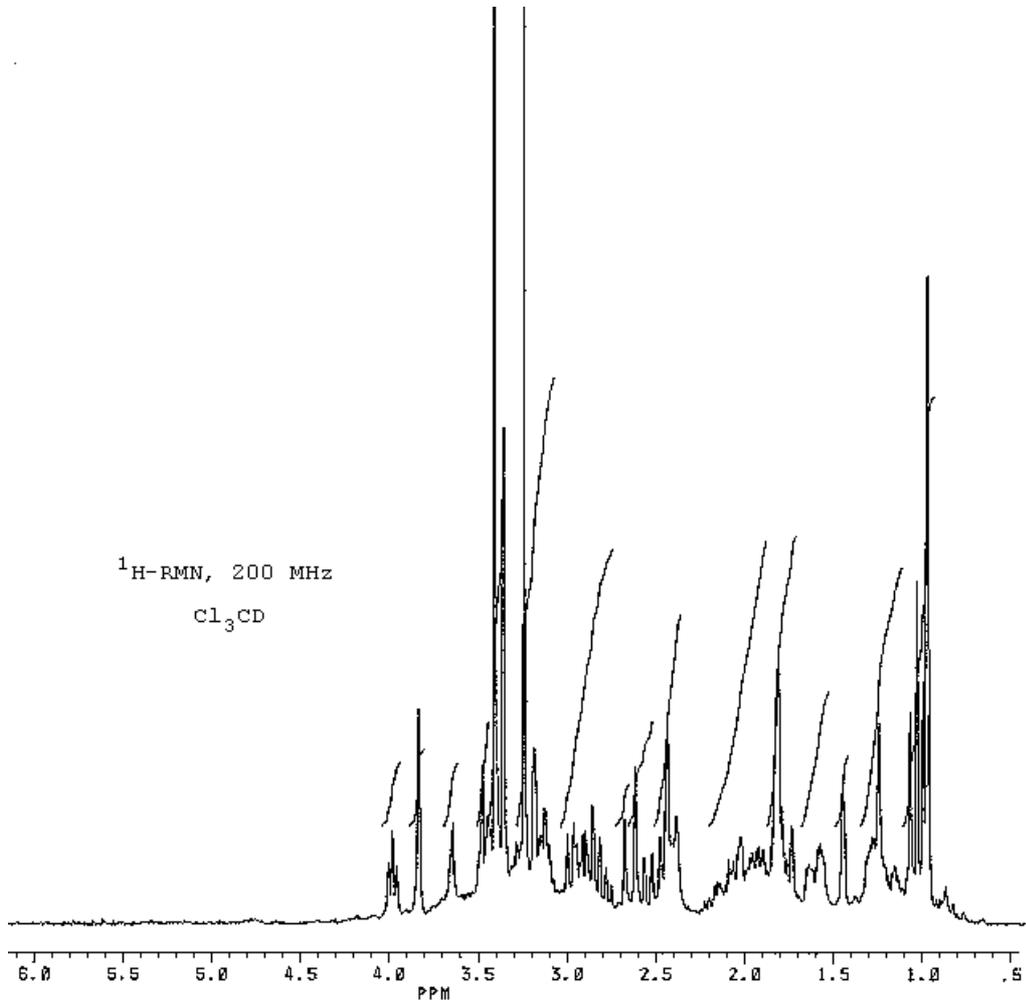
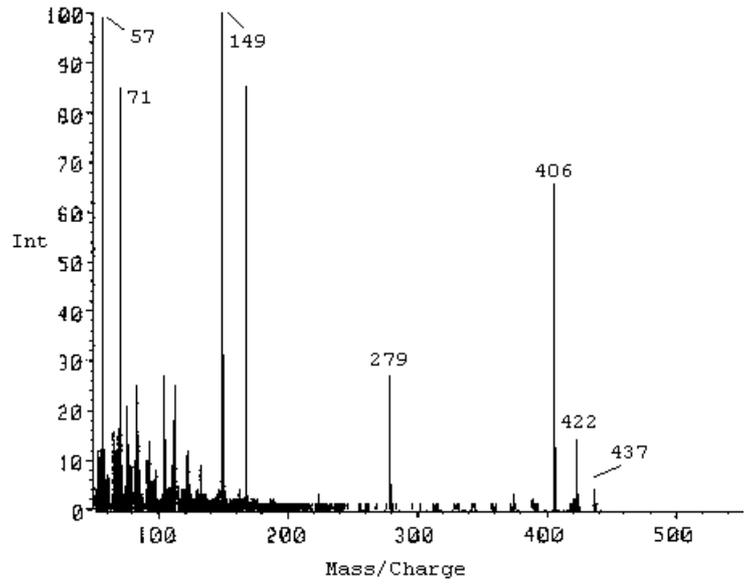
11,13 DIACETILHETISINA

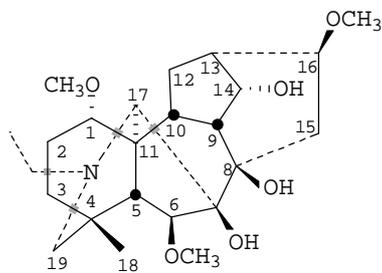
^{13}C -RMN, 50 MHz
 Cl_3CD



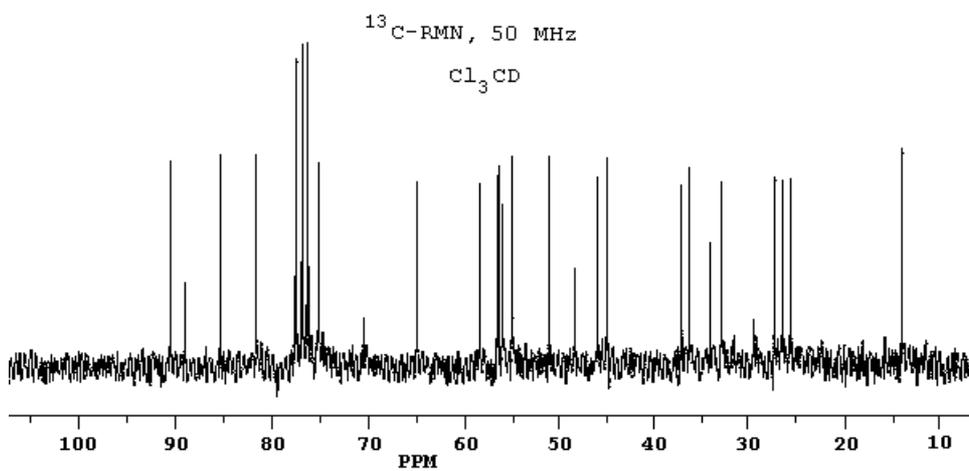


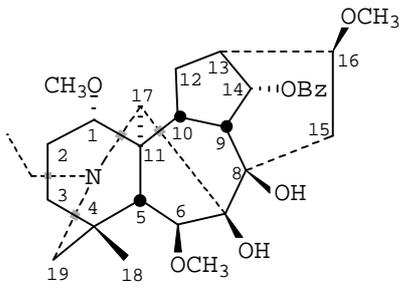
NUDICAULIDINA



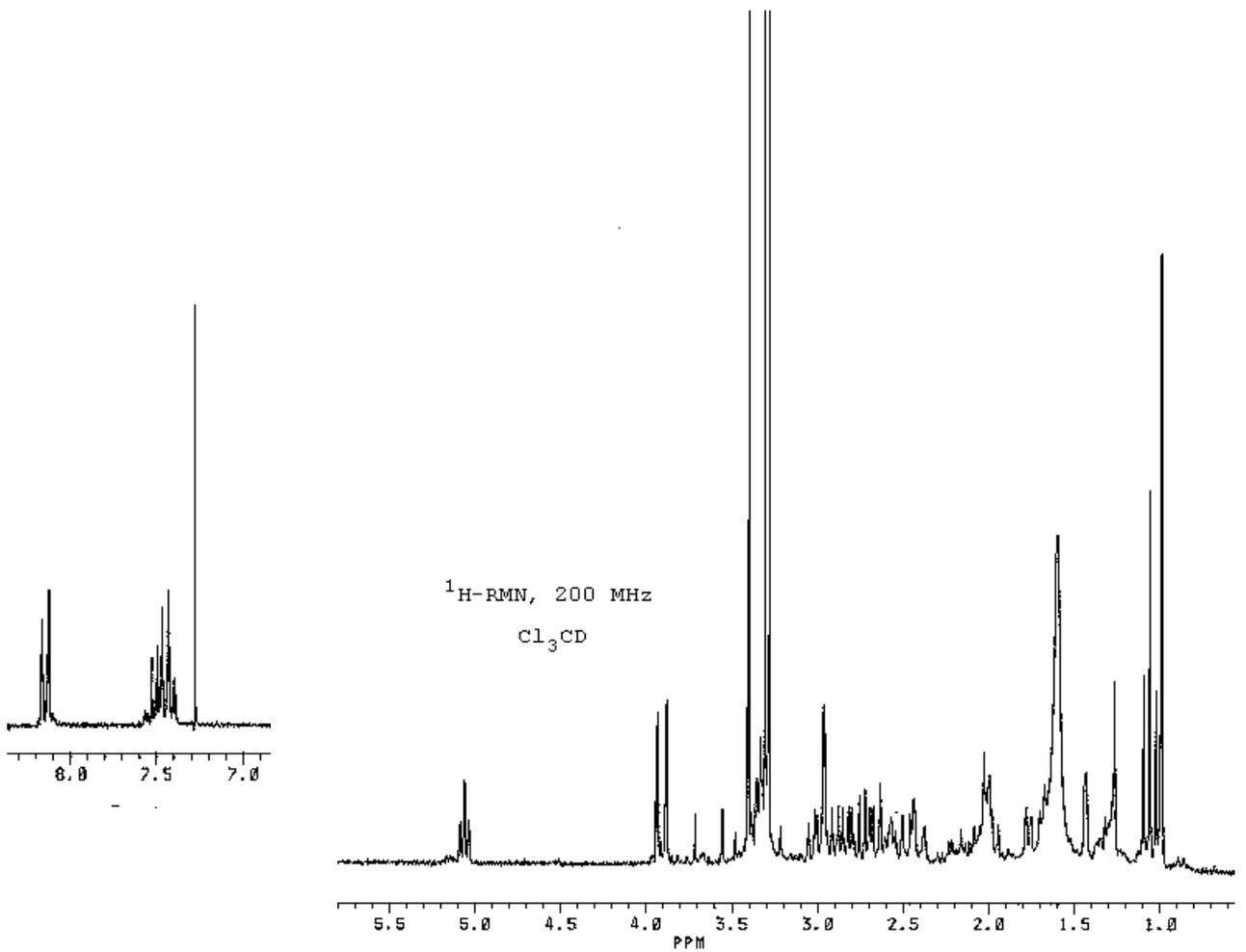
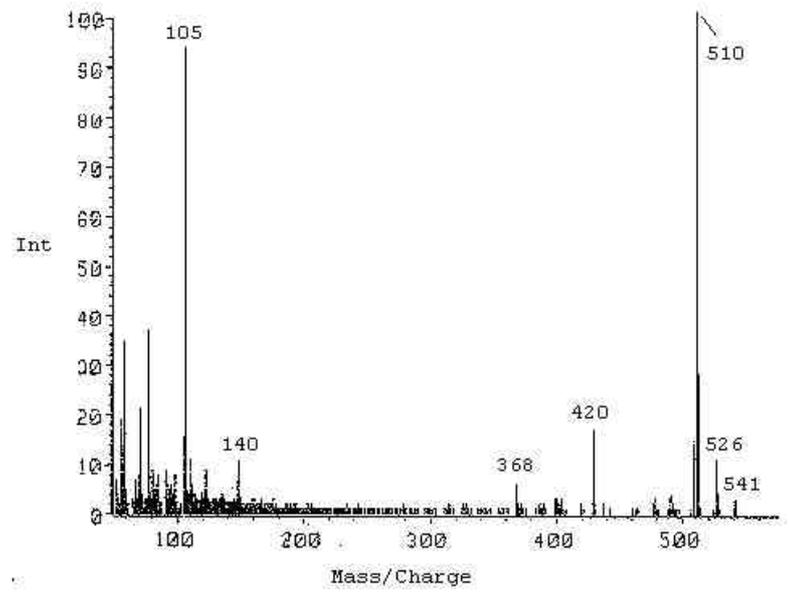


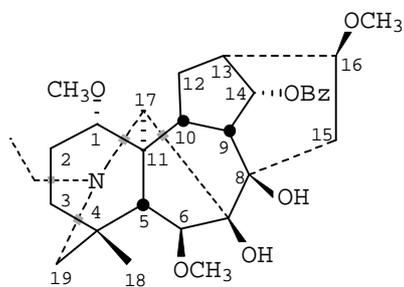
NUDICAULIDINA



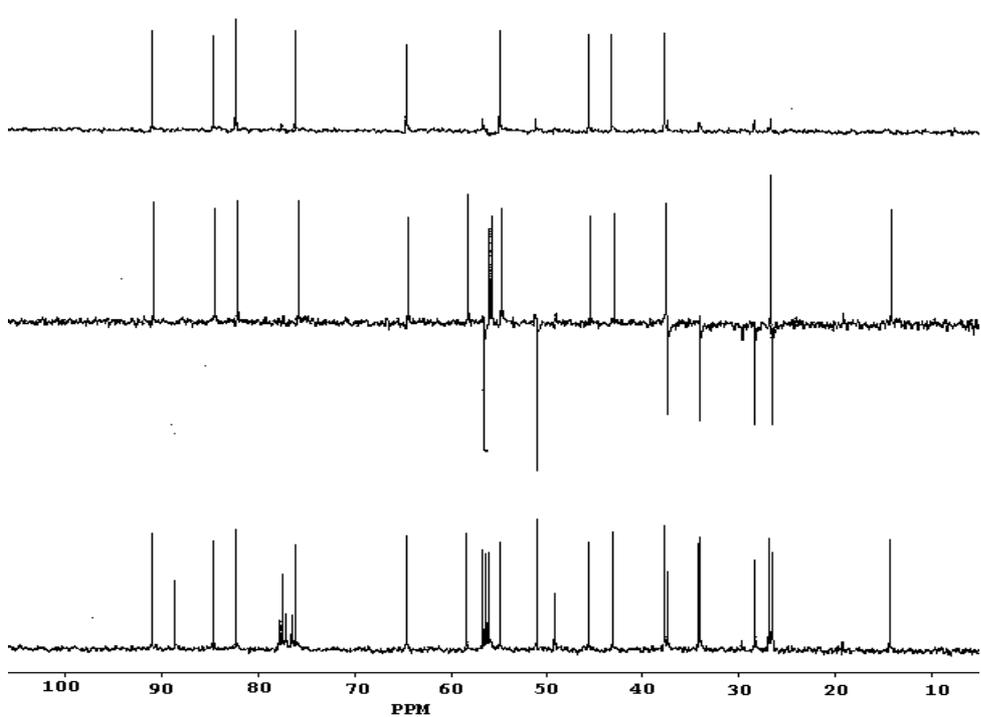
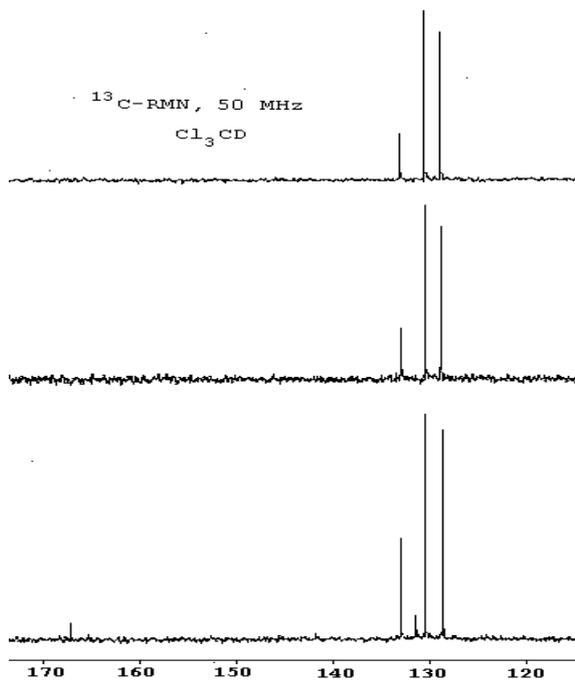


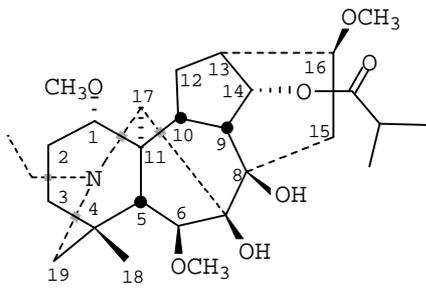
14-BENZOILNUDICAULIDINA



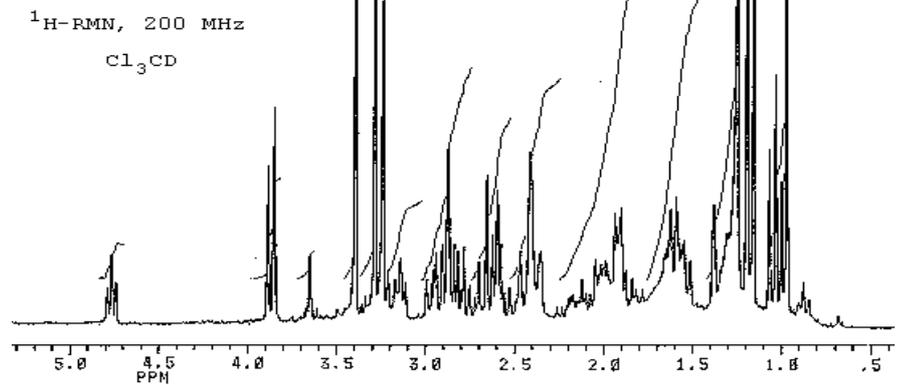
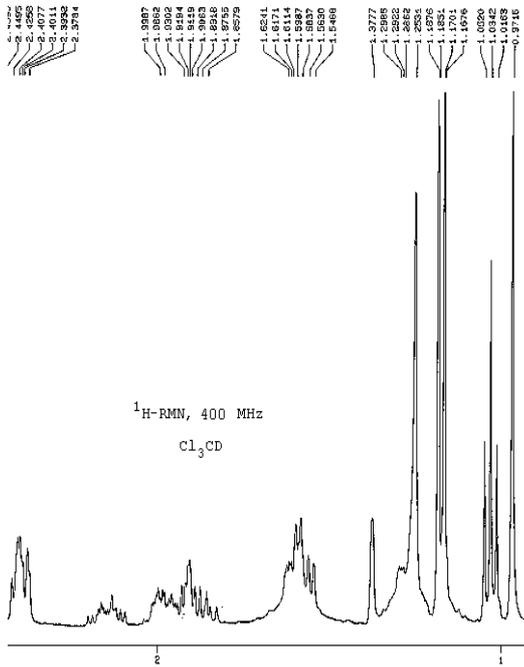
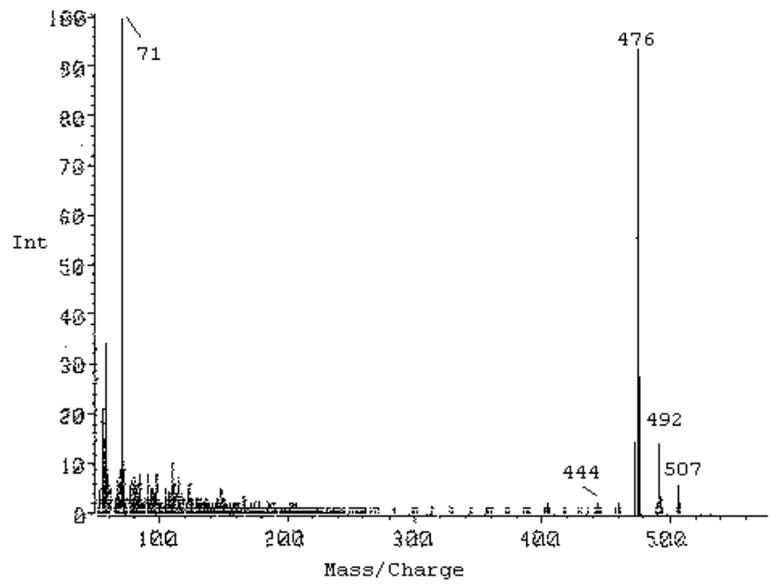


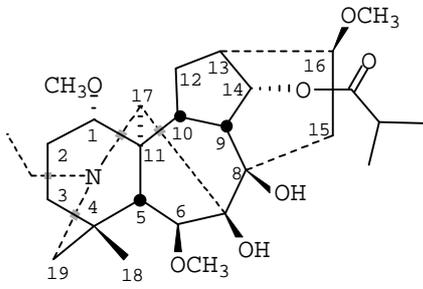
14-BENZOILNUDICAULIDINA



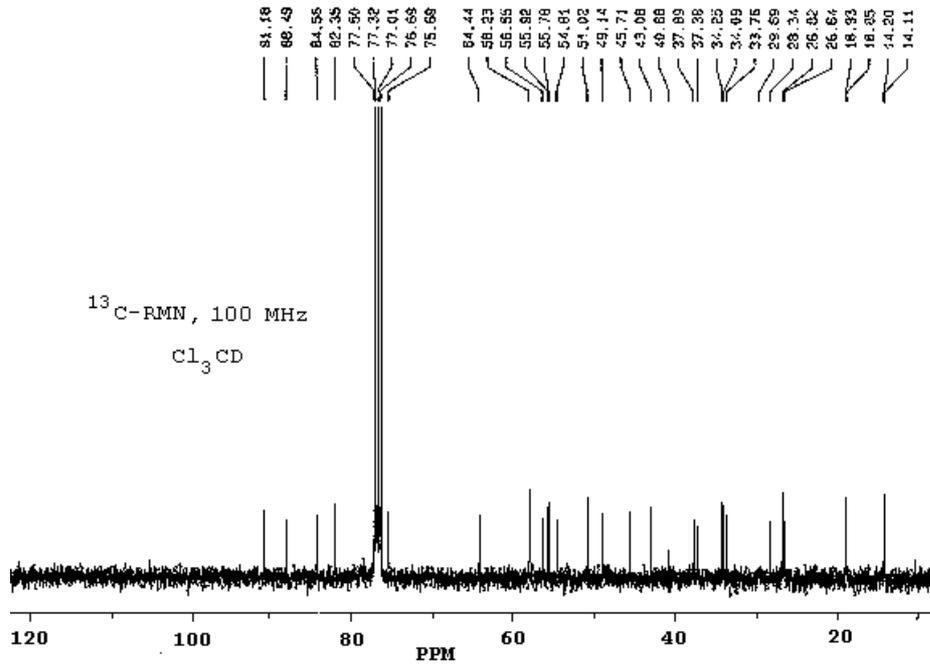
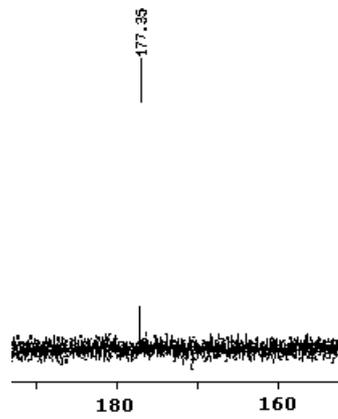
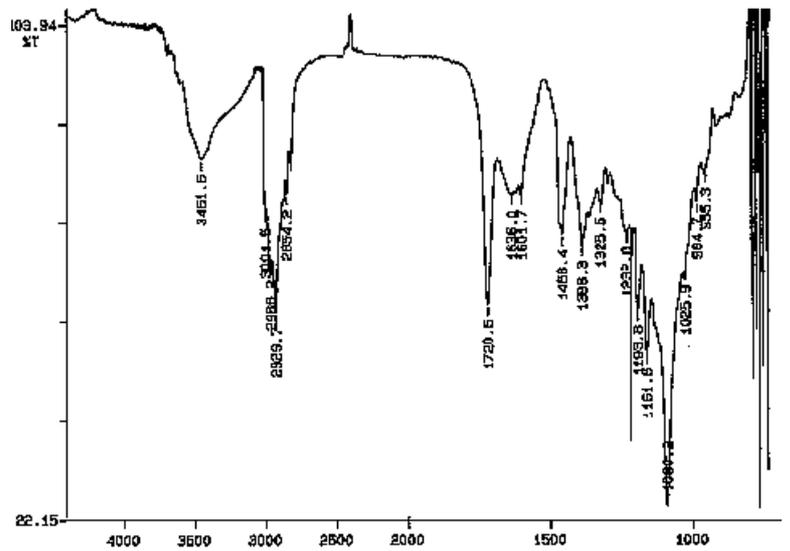


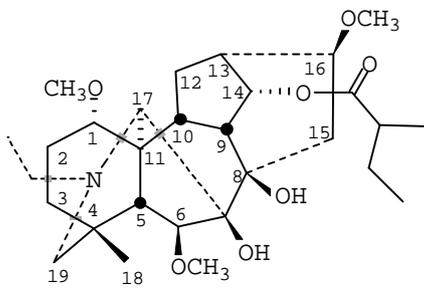
14-ISOBUTIRILNUDICAULIDINA



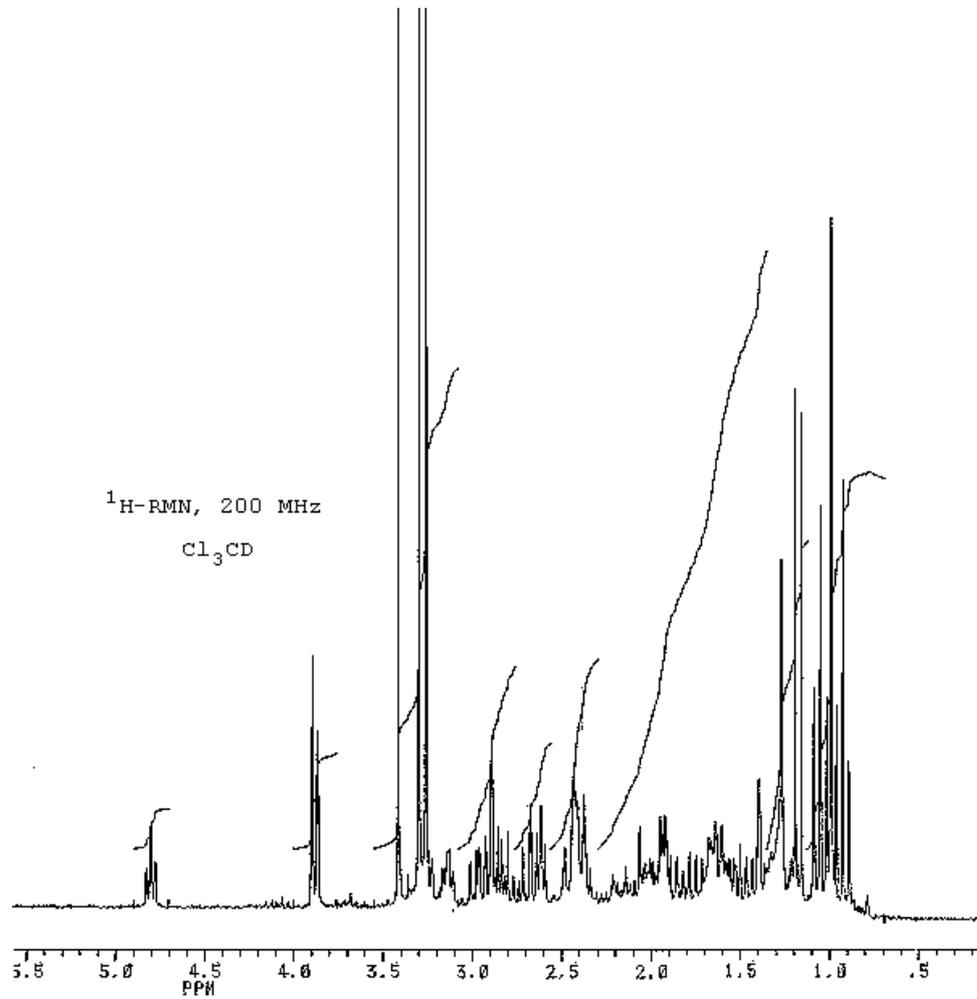
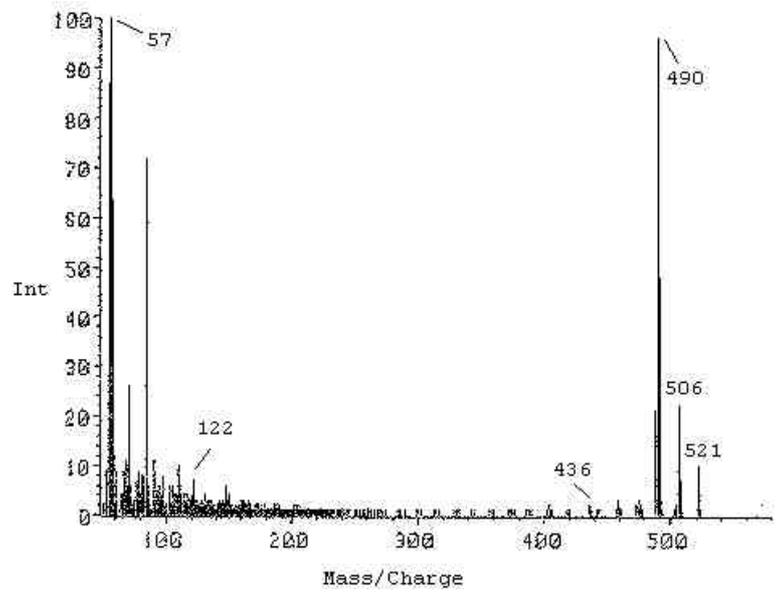


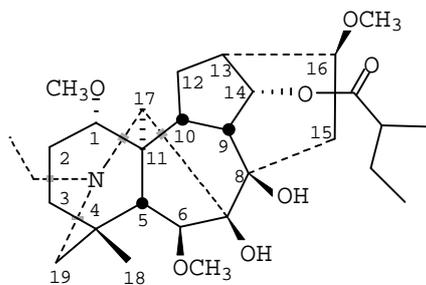
14-ISOBUTIRILNUDICAULIDINA



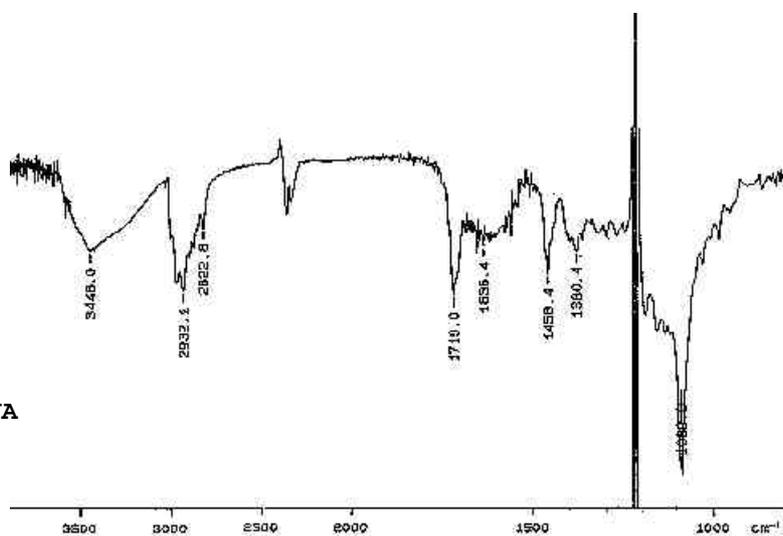


14-(2-METIL-BUTIRIL)NUDICAULIDINA

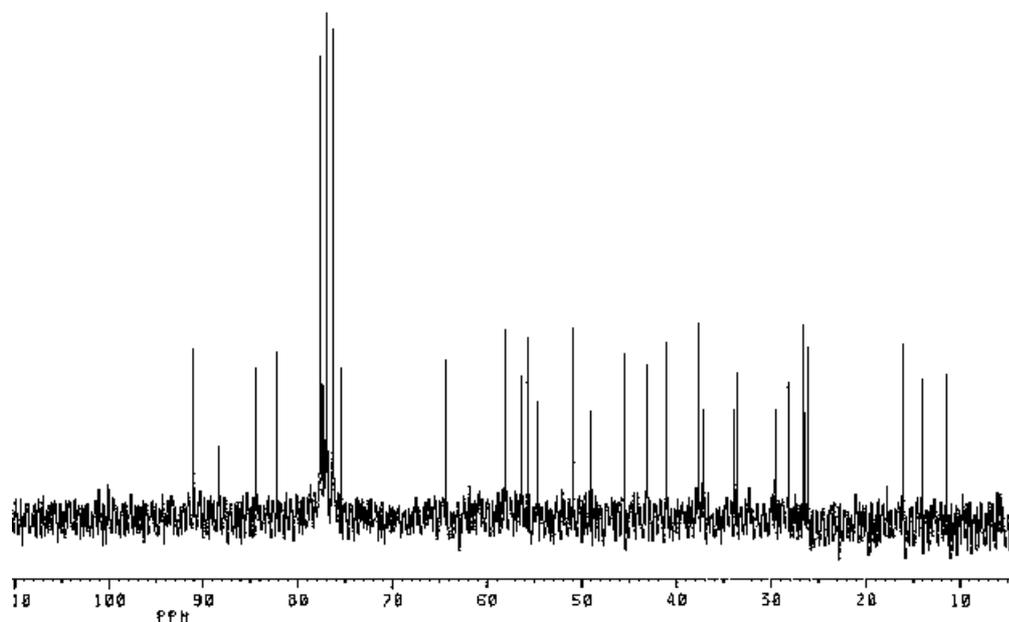
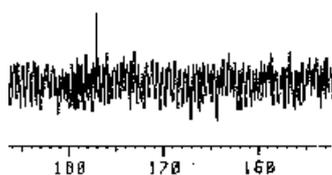


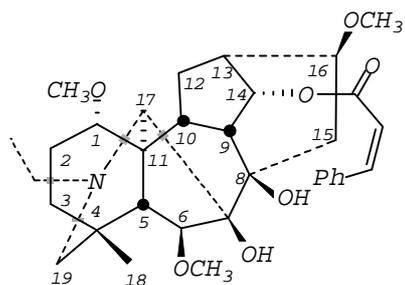


14-(2-METIL-BUTIRIL)NUDICAULIDINA

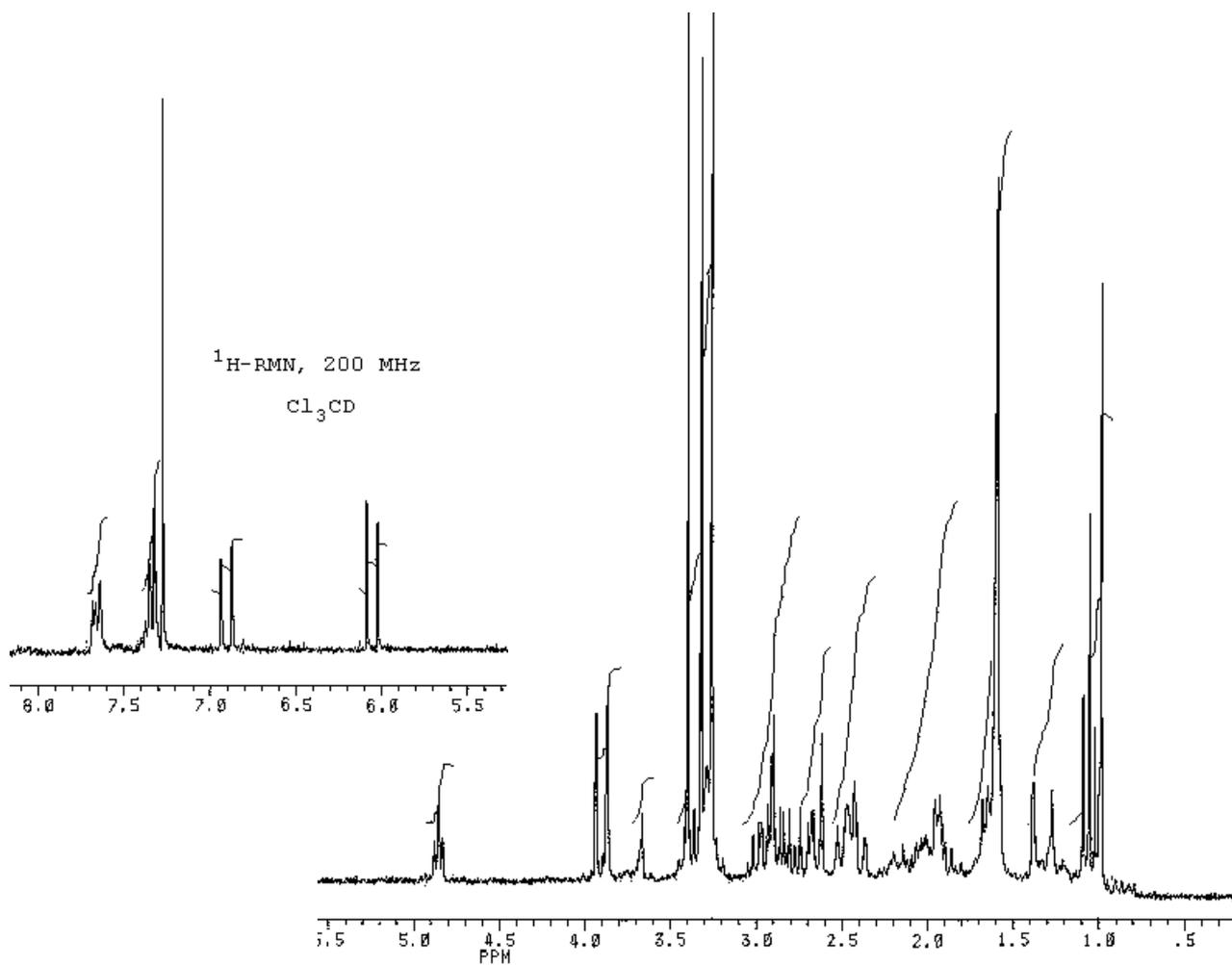
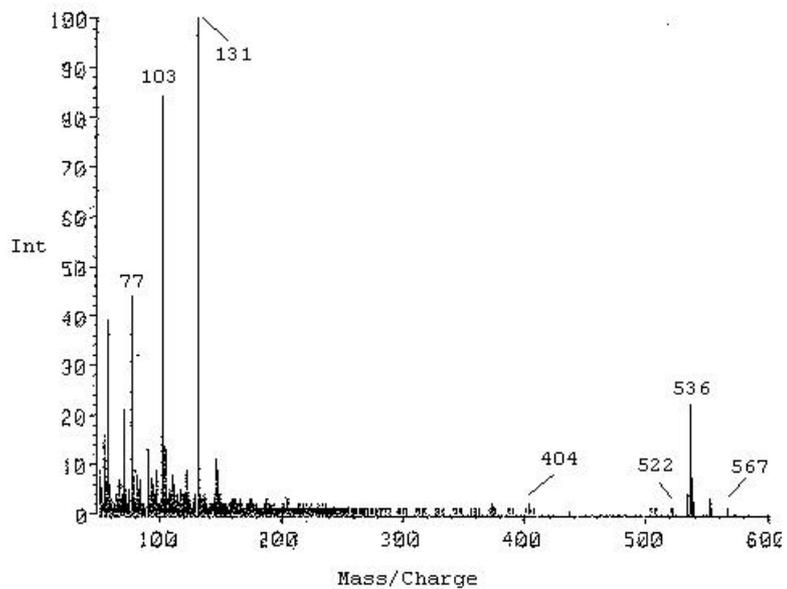


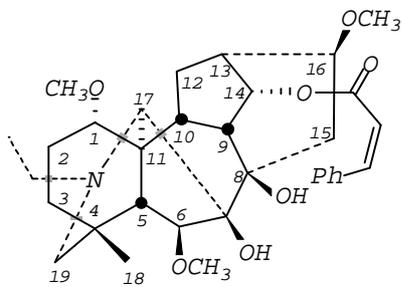
^{13}C -RMN, 50 MHz
 Cl_3CD



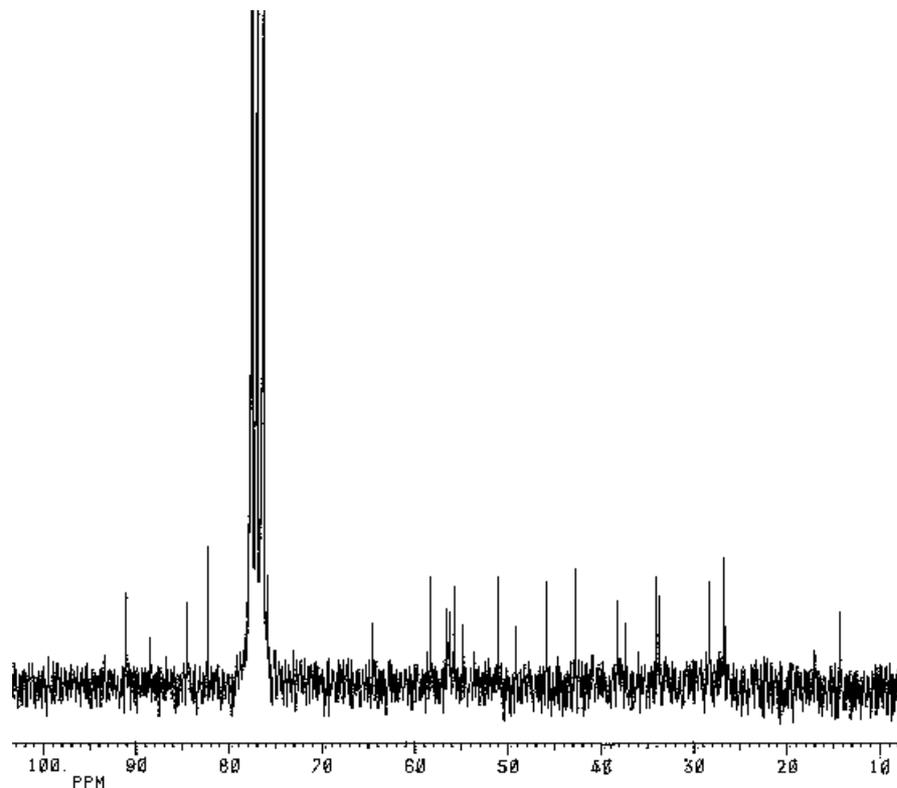
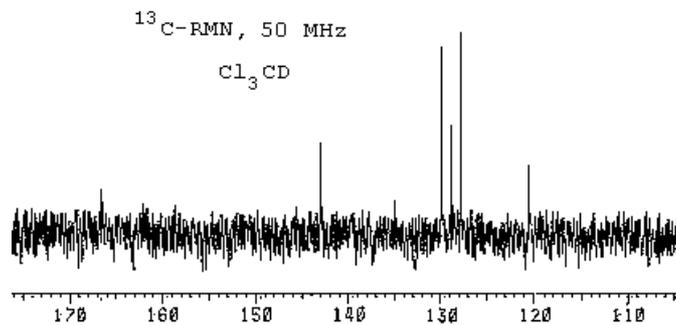
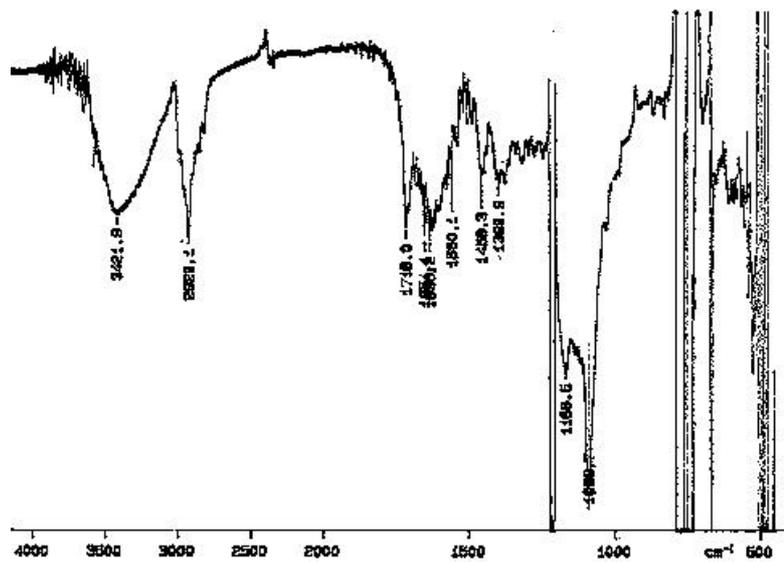


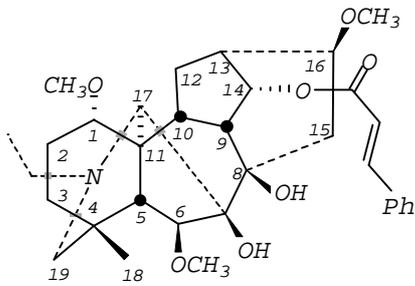
14- (CIS-CINAMIL) -NUDICAULIDINA



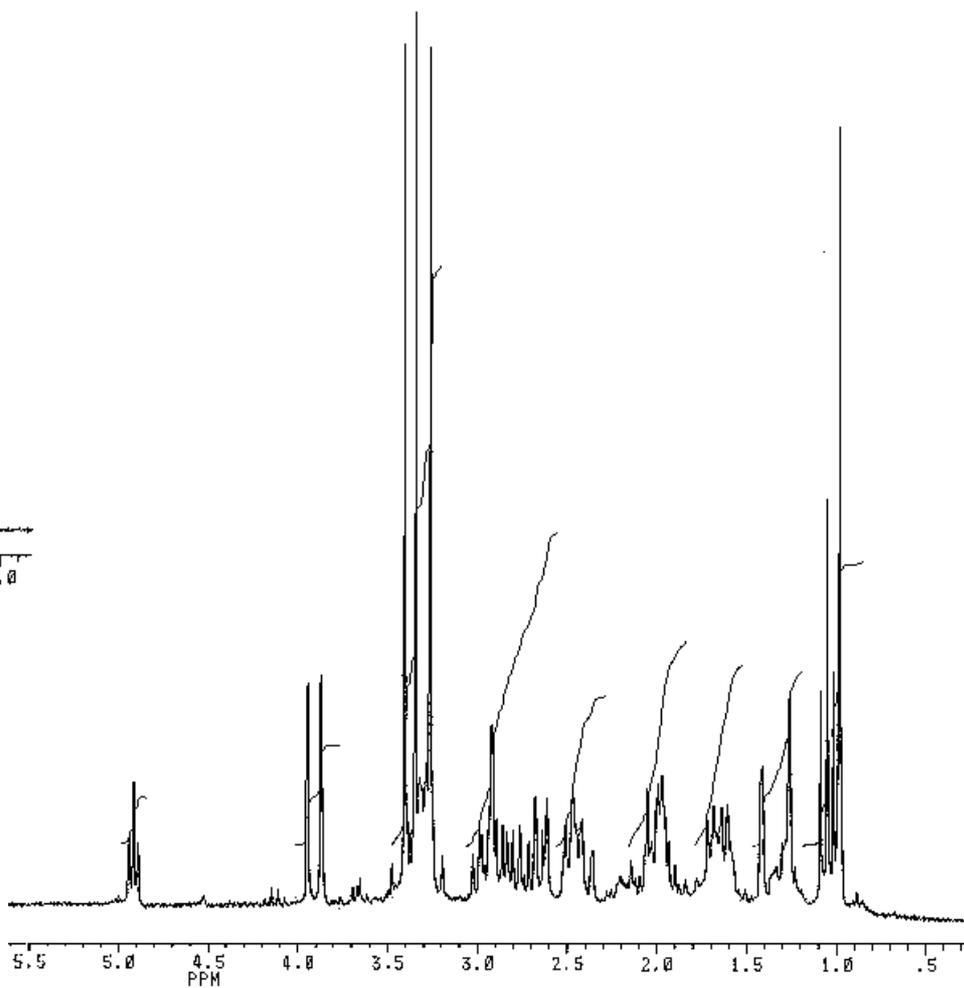
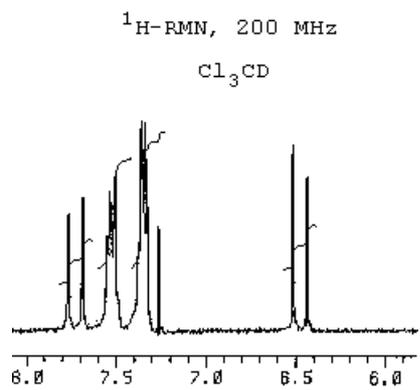
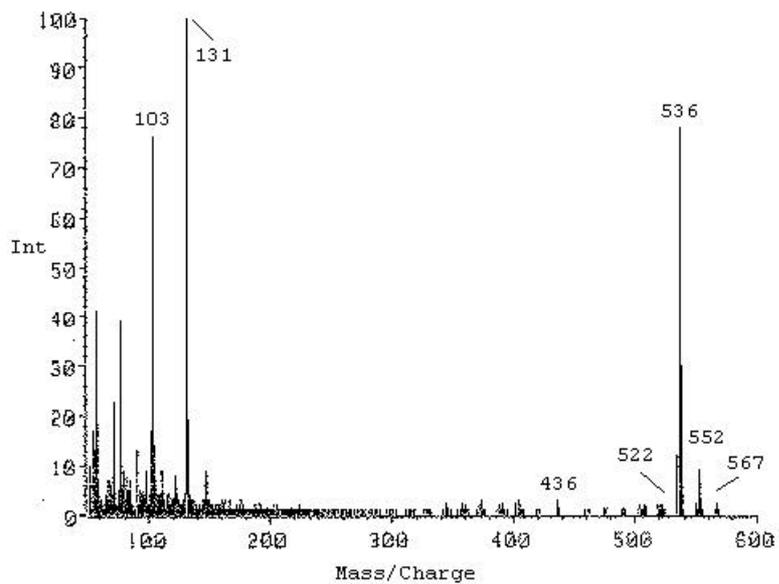


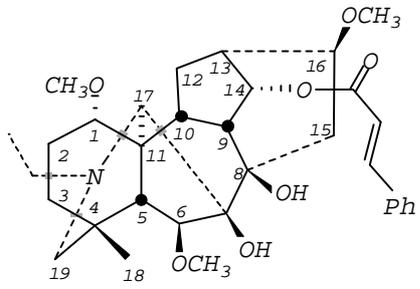
14-(*CIS*-CINAMIL)-NUDICAULIDINA



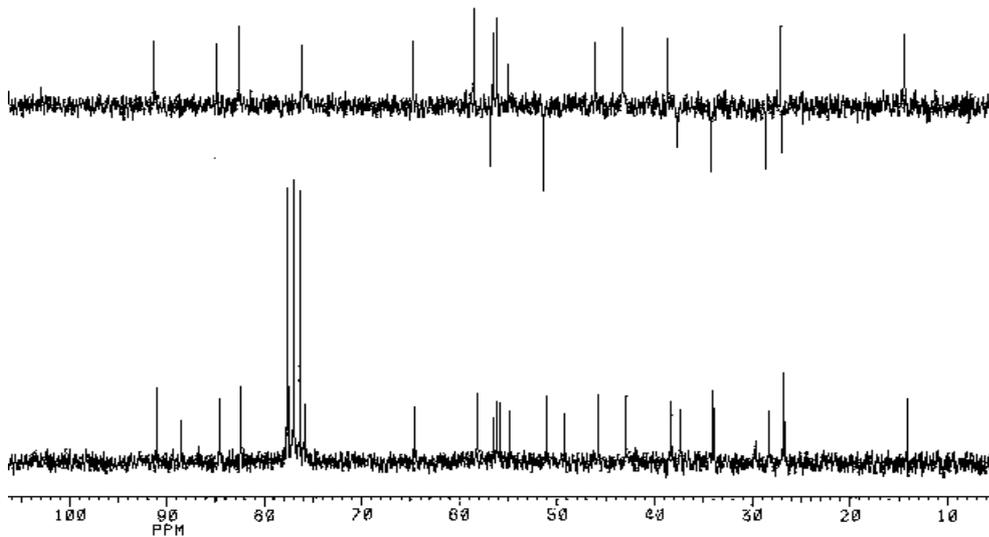
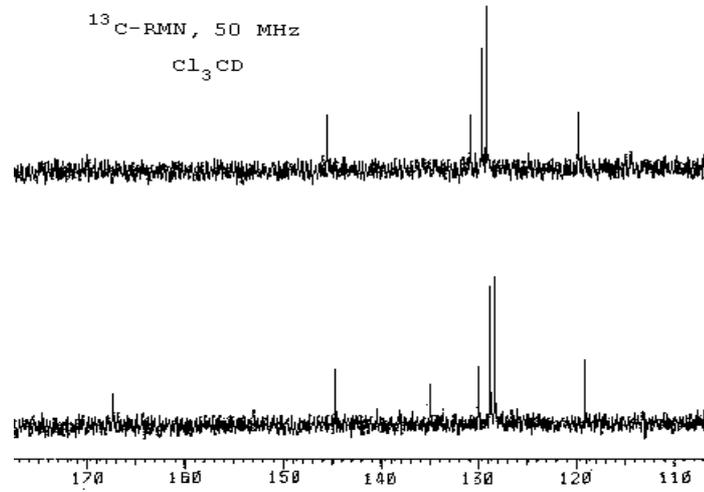
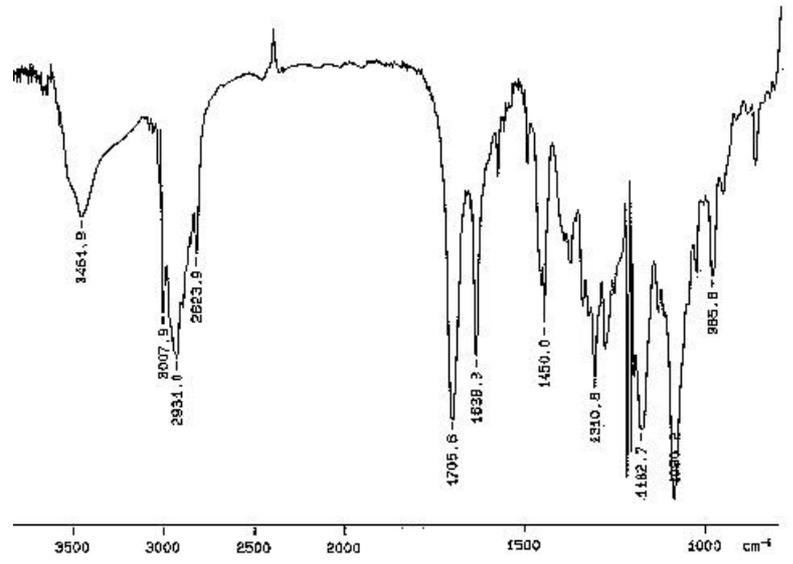


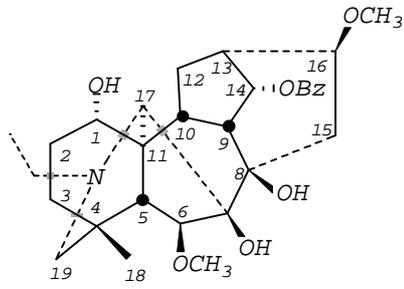
14-(*TRANS*-CINAMIL)-NUDICAULIDINA



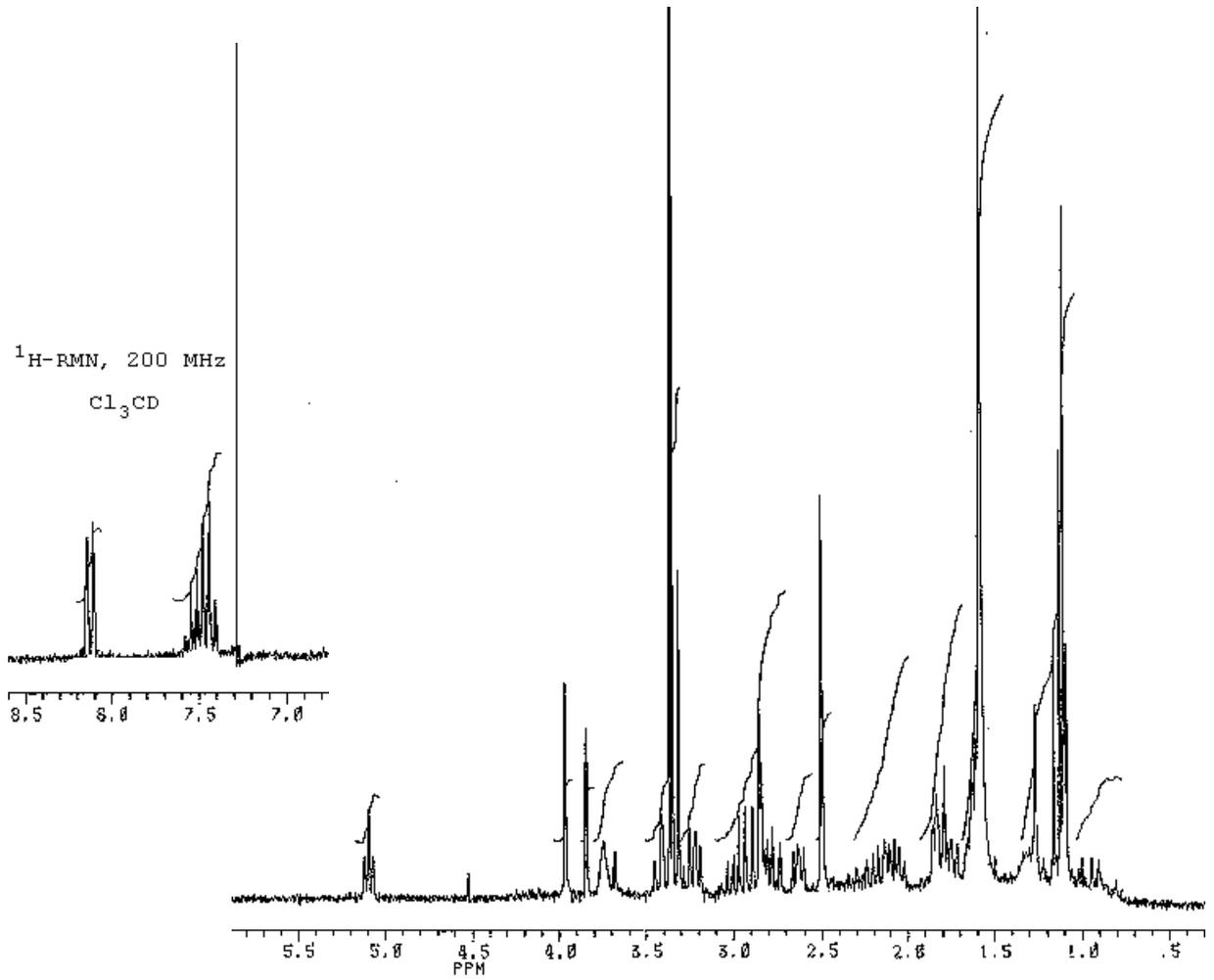


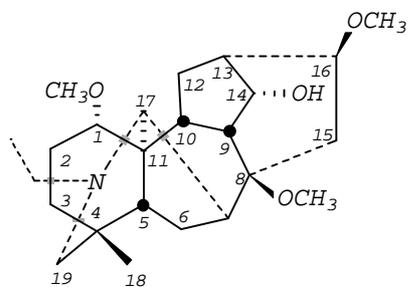
14-(*TRANS*-CINAMIL)-NUDICAULIDINA



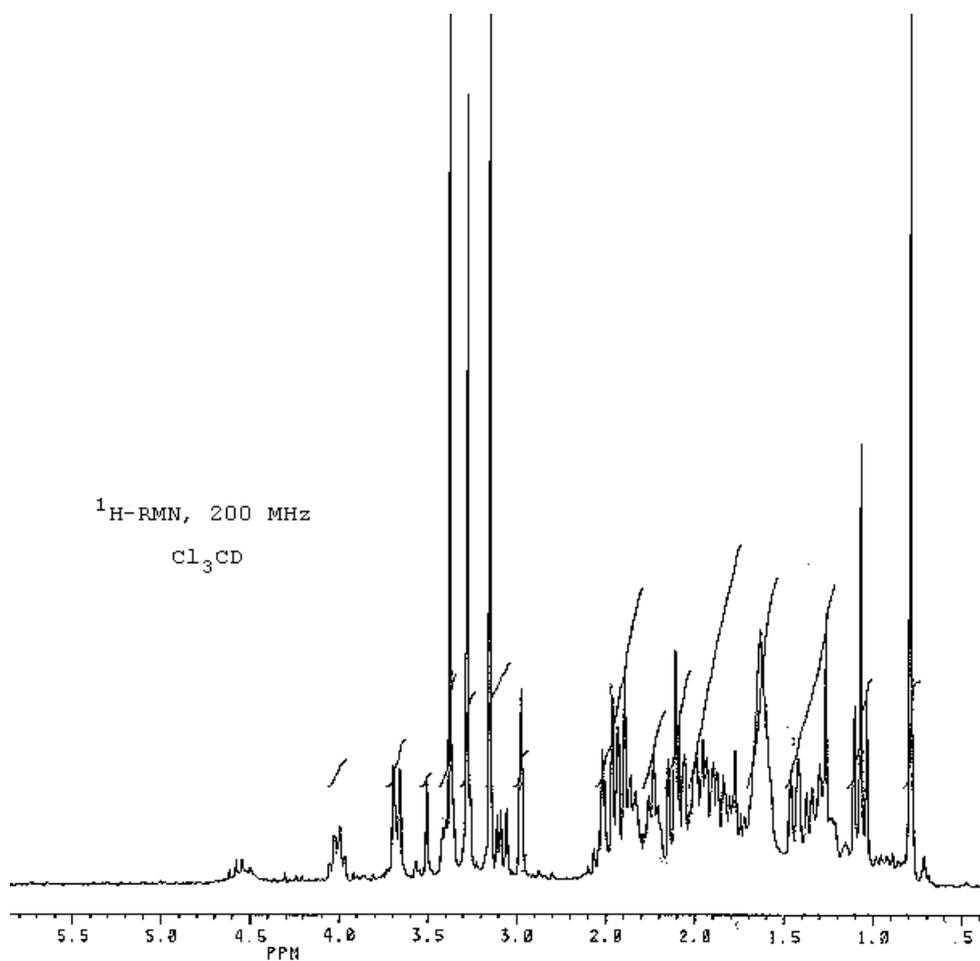
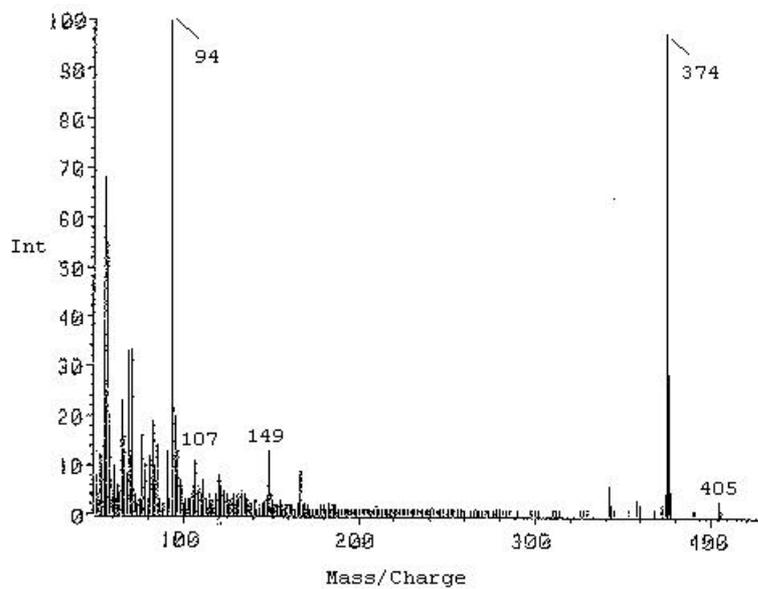


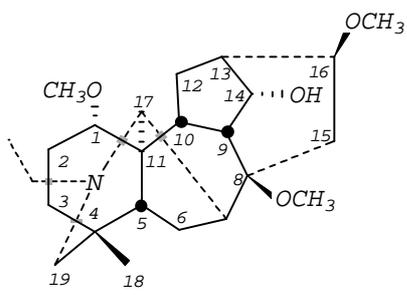
14-BENZOILDIDHIDROGADESINA



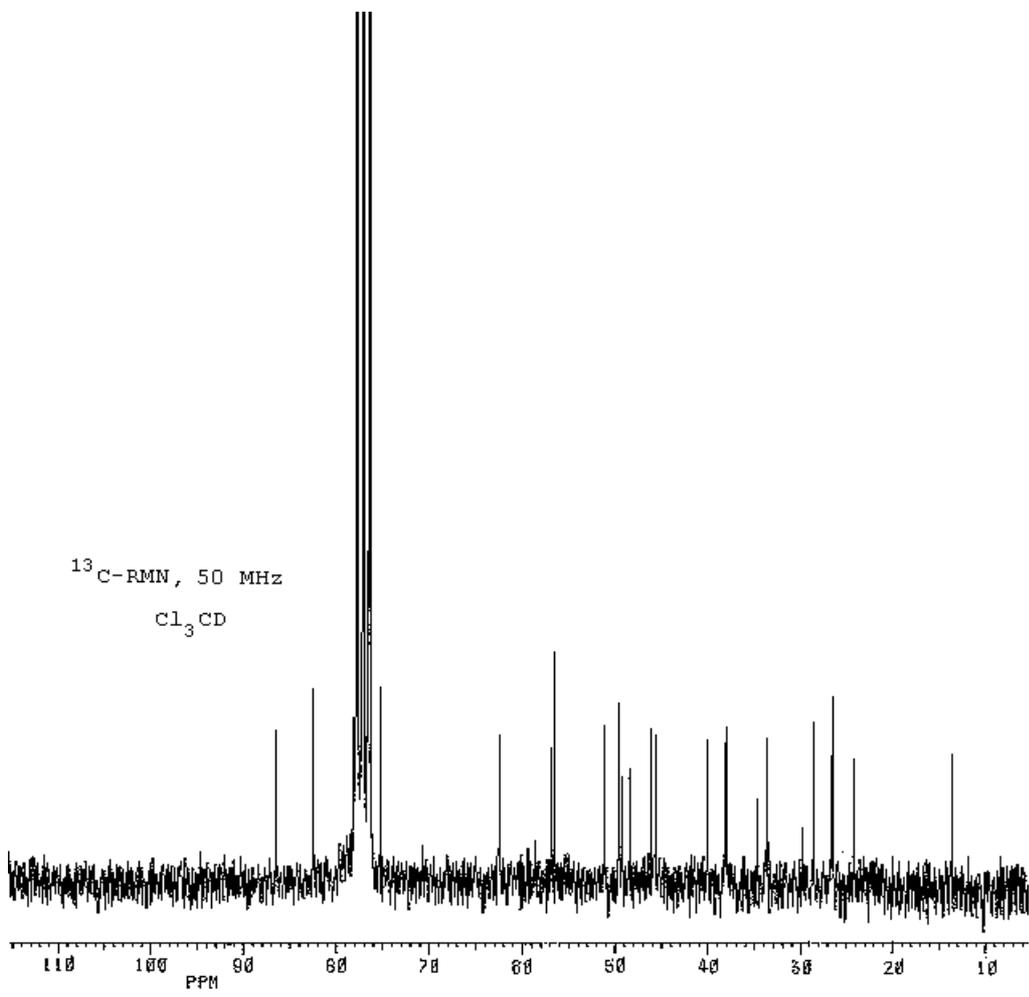
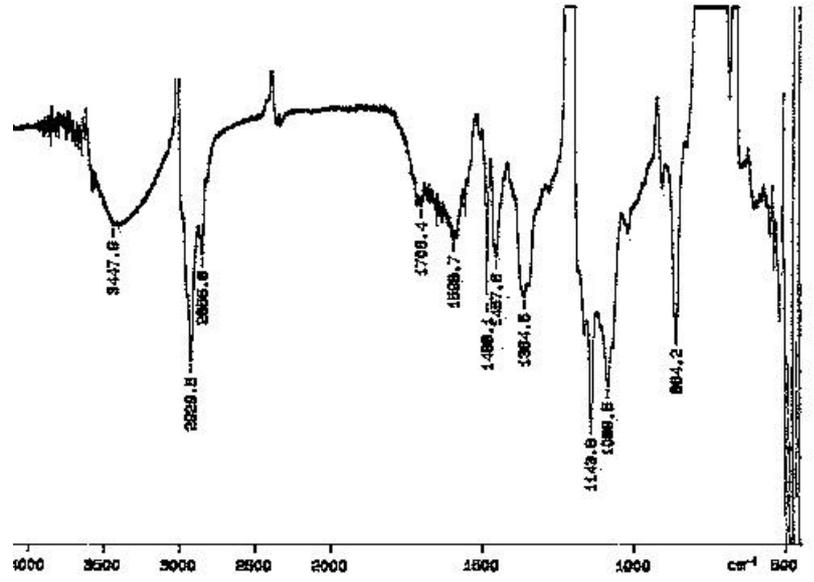


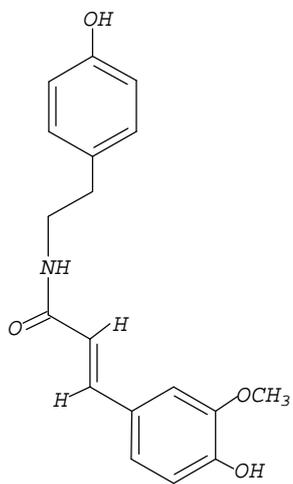
8-O-METILSACHACONITINA



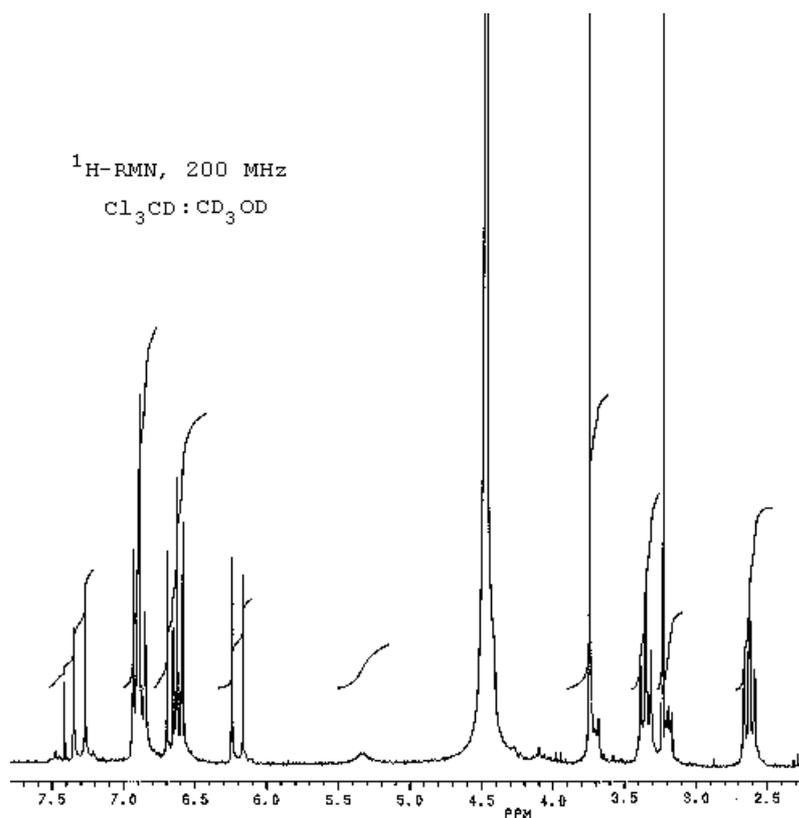
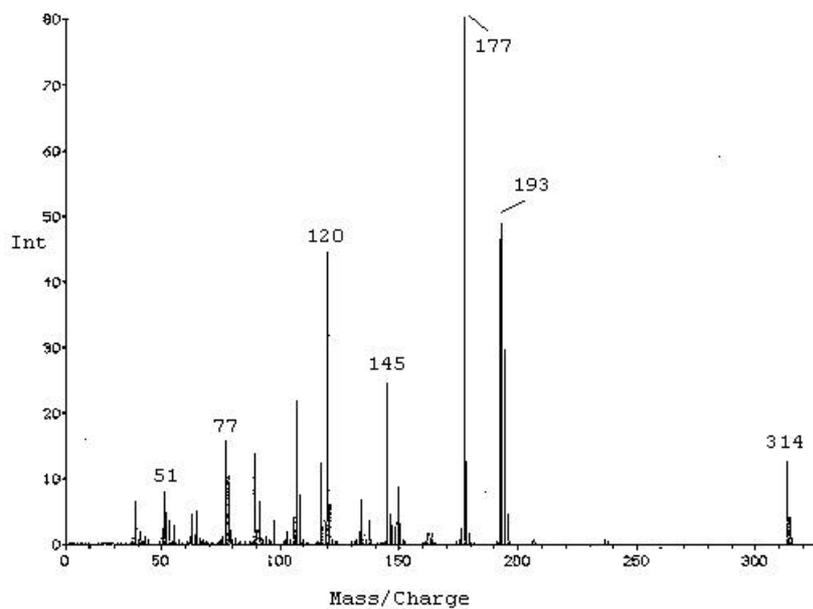


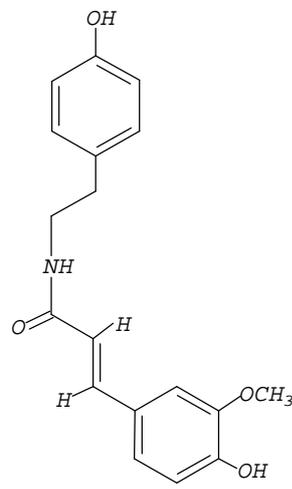
8-O-METILSACHACONITINA





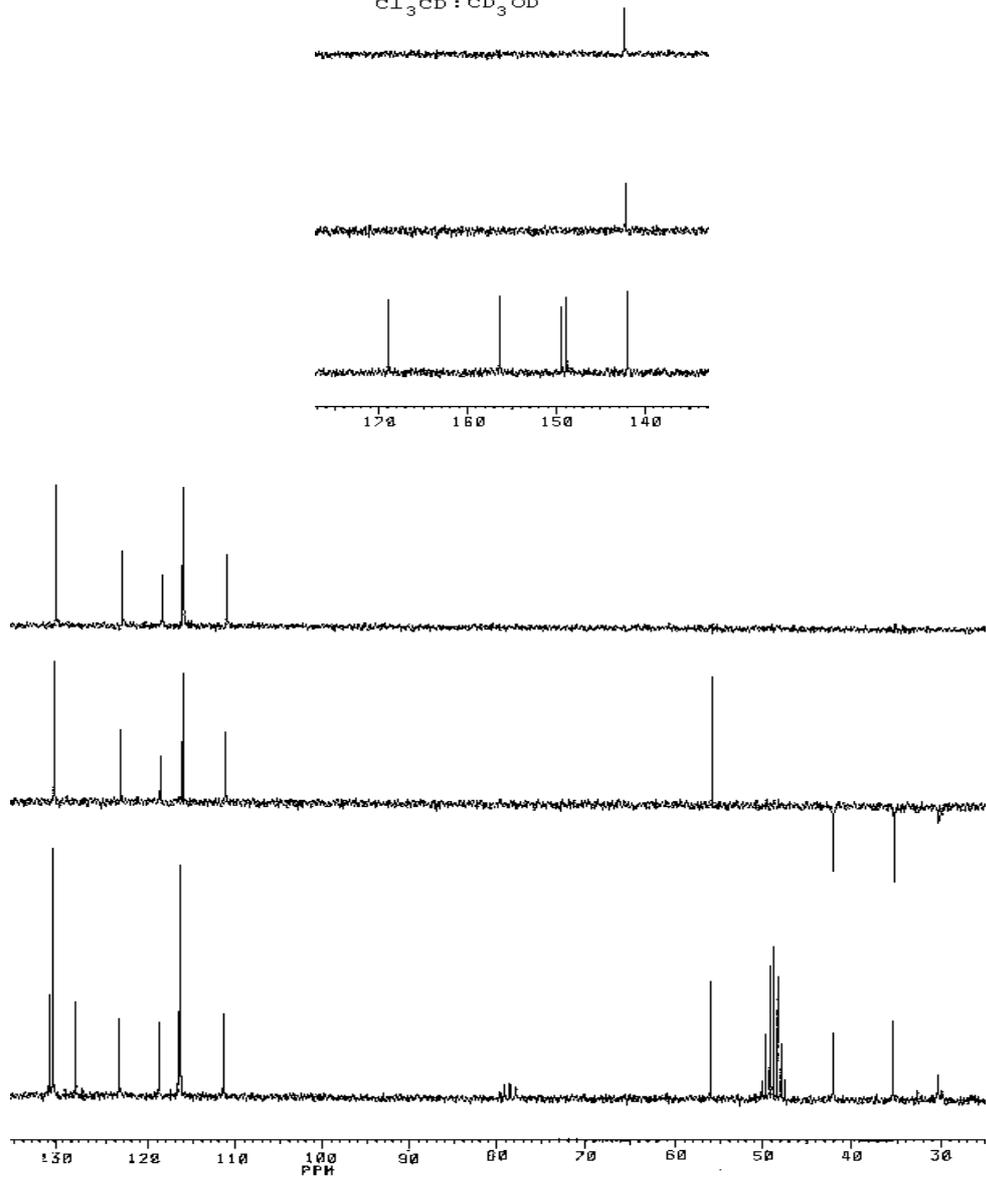
N-TRANS-FERUOYL-TIRAMINA

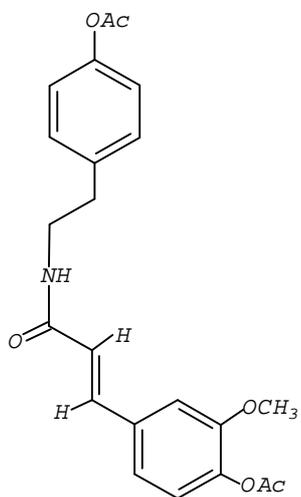




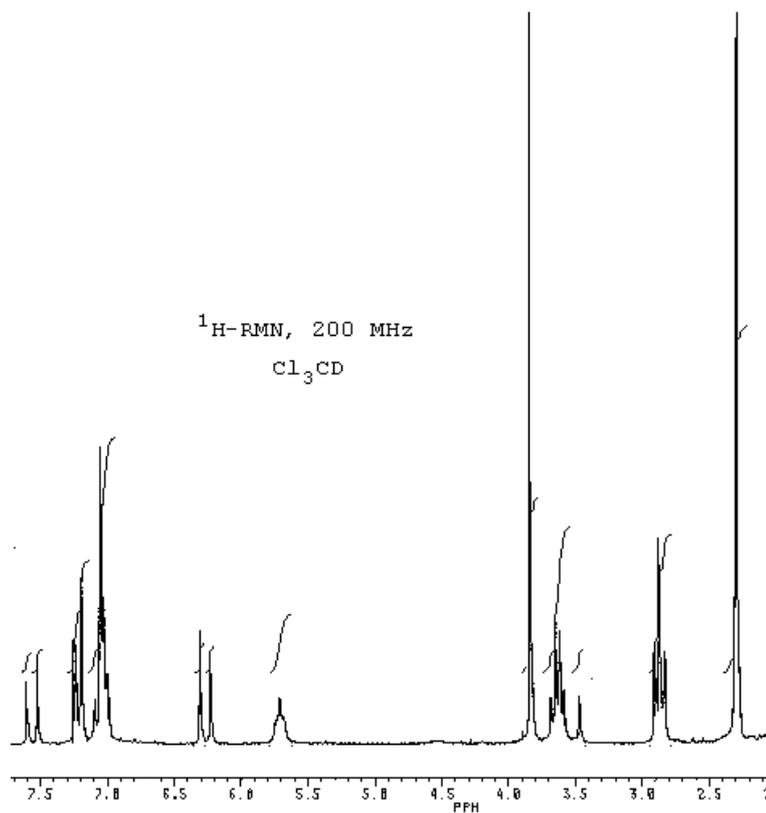
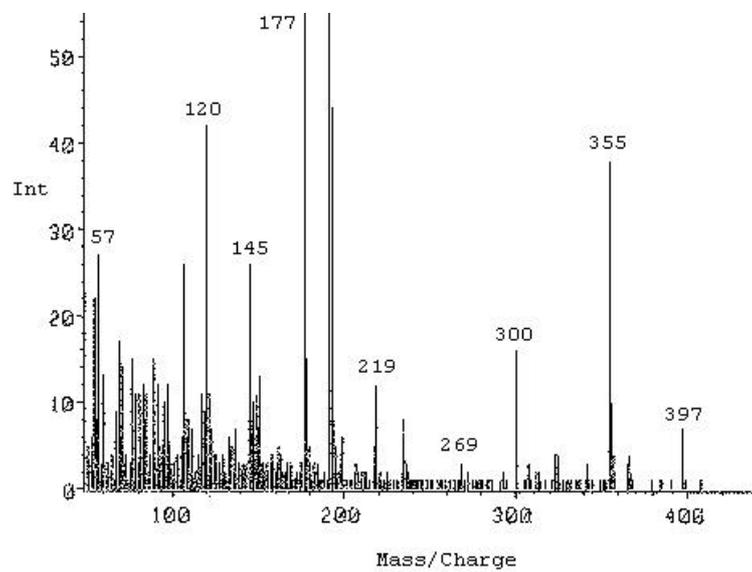
N-TRANS-FERUOIL-TIRAMINA

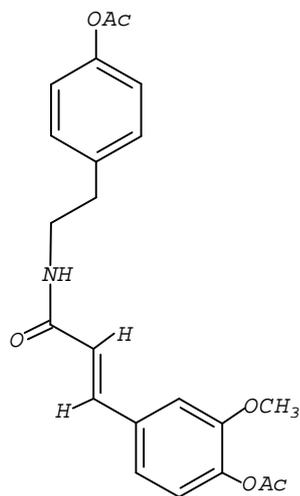
^{13}C -RMN, 50 MHz
 $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4 : \text{CD}_3\text{OD}$



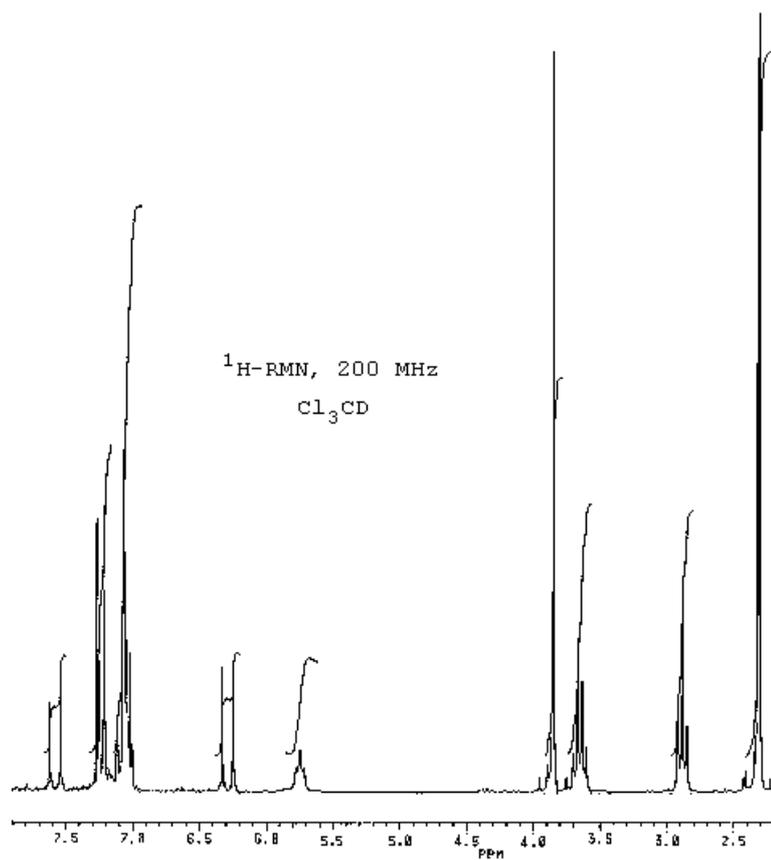


DIACETATO DE N-TRANS-FERUOIL-TIRAMINA





DIACETATO DE N-TRANS-FERUOIL-TIRAMINA
(SINTÉTICO)



Capítulo 5
PUBLICACIONES

Esta Tesis Doctoral ha dado lugar a las siguientes
publicaciones:

Matías Reina, Alberto Madinaveitia, Gabriel de la Fuente,
Matías L. Rodríguez y Ivan Brito.

"Cardionidine, an Unusual C-20 Diterpenoid Alkaloid from
Delphinium cardiopetalum D.C."
Tetrahedron Letters, **33**(12), 1661(1992).

o0o

Emir Valencia, Alberto Madinaveitia, Jaime Bermejo y Antonio G. González.

"Obovatine, a New Bisindole Alkaloid from
Stemmadenia obovata"
Journal of Natural Products, **58**, 134(1995).

o0o

Alberto Madinaveitia, Emir Valencia, Jaime Bermejo y Antonio G. González.

"A New Sarpagine-Type Alkaloid,
N(1)-methyl-11-hydroxymacusine A"
Journal of Natural Products, **58**, 250(1995).

o0o

Alberto Madinaveitia, Emir Valencia, Jaime Bermejo y Antonio G. González.

"Indole Alkaloids from *Rauwolfia sprucei*"
Biochemical Systematics and Ecology, **23**(7/8), 877(1995).

o0o

Matías Reina, Alberto Madinaveitia, J. A. Gavín y Gabriel de la Fuente.

"Five Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium cardiopetalum*"
Phytochemistry, **41**(4), 1235(1996).

o0o

Matías Reina, J. A. Gavín, Alberto Madinaveitia, Rafael D. Acosta
y Gabriel de la Fuente.

"The Structure of Cossonidine: A Novel Diterpenoid Alkaloid"

Journal of Natural Products, **58**, 145(1996).

o0o

Alberto Madinaveitia, Matías Reina, Gabriel de la Fuente
y Antonio G. González.

"Obovamine, A New Indole Alkaloid from *Stemmadenia obovata*"

Journal of Natural Products, **58**, 185(1996).

o0o

Ivan Brito, Matías L. Rodríguez, Matías Reina, Gabriel de la Fuente
y Alberto Madinaveitia

"Crystal Structure of Cardionidine"

Boletín de la Sociedad Chilena de Química, **41**, 21(1996).

o0o

Matías Reina, Alberto Madinaveitia, y Gabriel de la Fuente.

"Further Norditerpenoid Alkaloids from

Delphinium cardiopetalum"

Phytochemistry, **45**(8), 1707(1997).

o0o

Alberto Madinaveitia, Gabriel de la Fuente y Antonio G. González.

"The Absolute Configuration at C(7) in Voacangine
hydroxyindolenine"

Helvetica Chimica Acta, **81**, 1645(1998).

o0o

Alberto Madinaveitia, Gabriel de la Fuente y Antonio G. González.

"A New Rearrangement in Iboga Alkaloids"

Helvetica Chimica Acta, **82**, 170(1999).

o0o