

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA



**ALCALOIDES
Y
COMPUESTOS NITROGENADOS**

Profesor

**Gabriel Jaime Arango Acosta PhD
Facultad de Química Farmacéutica**

Medellín, junio de 2008

CONTENIDO

Generalidades	3
Incorporación del Nitrógeno	5
Función de los alcaloides en las plantas	6
Propiedades fisicoquímicas	7
Reconocimiento de los alcaloides	7
Extracción y aislamiento	8
Clasificación de los alcaloides	13
Biosíntesis de alcaloides	14
Métodos generales para determinar alcaloides	17
Alcaloides derivados de aminoácidos alifáticos	19
Alcaloides derivados de la ornitina	20
Alcaloides derivados de la lisina	30
Alcaloides derivados del ácido nicotínico	36
Alcaloides derivados de la fenilalanina y tirosina	38
Aminas simples o fenil etil aminas	39
Alcalóides Isoquinoleicos	40
Alcalóides Morfinanos	45
Aporfinoides	47
Métodos generales para determinar alcaloides derivados de fenilalanina y tirosina	55
Alcaloides derivados del triptofano (Alcaloides indólicos)	59
Triptaminas simples	60
Triptaminas complejas no isoprénicas	62
Triptaminas complejas isoprénicas	63
Alcaloides provenientes del triptofano que contienen el núcleo quinoleico	66
Métodos generales para determinar alcaloides derivados del triptofano	67
Alcaloides derivados del ácido antranílico	69
Alcaloides derivados de la histidina	69
Alcaloides derivados del metabolismo terpénico	70
Alcalóides sesquiterpénicos	70
Alcalóides diterpénicos	70
Alcalóides esteroidales	71
Alcaloides derivados de bases púricas	72
Glicósidos cianogénicos	75
Taller de alcaloides	78
Bibliografía	82

ALCALOIDES

1. GENERALIDADES

En el siglo XIX se lograron verdaderos adelantos en la farmacología, con el sucesivo aporte de remedios procedentes de plantas, este avance había sido precedido por los trabajos del sueco Carl Scheele, quien logró aislar los ácidos orgánicos de las plantas, y del joven boticario Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) que con sus audaces y llamativos experimentos descubrió en 1816 el principio activo más importante del opio de la amapola, la morfina cuyos cristales dieron lugar al “principium somniferum”(que Gay-Lussac llamaría luego “morfina”, por el dios griego Morfeo) que Osler llamó “La medicina de Dios”, porque revolucionó la lucha contra el dolor; al igual que otros compuestos orgánicos obtenidos de las plantas, fue llamada “alcaloide”, término acuñado en 1818 por Wilhelm Meissner y se aplicó a los compuestos de origen vegetal con propiedades alcalinas, y que recuerdan la reacción de los minerales con carácter básico.

Dos farmacéuticos franceses aislaron un año más tarde otro alcaloide de la ipecacuana, la emetina. Fueron ellos Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) y Joseph Caventou (1795-1877), quienes siguiendo el ejemplo de Sertürner continuando los experimentos con alcaloides, posteriormente lograron aislar la estricnina y la brucina de la Nuez Vómica, la colchicina, la cafeína y posteriormente la quinina –además de la cinchonina-, de las que prepararon sales puras, hicieron los estudios clínicos y construyeron plantas para su aislamiento industrial.

La diversidad estructural y la variedad en la actividad biológica, de los alcaloides y los antibióticos, hacen de estos dos grupos, los más importantes entre las sustancias naturales de interés terapéutico.

Un gran número de medicamentos se han obtenido de plantas que contienen alcaloides, estos se han aislado principalmente en plantas superiores y se han encontrado en mas de 100 familias de Fanerógamas (aquellas plantas que se reproducen por semillas producidas en sus inflorescencias), en menor proporción en Criptógamas (Plantas que tienen sus órganos reproductores ocultos) del tipo lycopodios, también en microorganismos (ergot) y animales como peces y ranas del género *Phyllobates* cuyos alcaloides constituyen algunas de las sustancias mas venenosas para el hombre^[2]. Su actividad biológica a nivel del sistema nervioso, dio pie a las primeras investigaciones, siendo los alcaloides las primeras sustancias naturales estudiadas.

No existe una definición exacta para los alcaloides, pero se puede considerar como: “Un compuesto orgánico de origen natural (generalmente vegetal), nitrogenado (el nitrógeno se encuentra generalmente intracíclico), derivados generalmente de aminoácidos, de carácter mas o menos básico, de distribución restringida, con propiedades farmacológicas importantes a dosis bajas y que responden a reacciones comunes de precipitación”^[1,2].

De acuerdo a las características de esta definición, algunos autores han dividido a los alcaloides en cuatro clases (ver figura 1)

- Alcaloides verdaderos
- Protoalcaloides
- Pseudoalcaloides
- Alcaloides imperfectos

Alcaloides Verdaderos cumplen estrictamente con las características de la definición de alcaloide: son formados a partir de aminoácidos, tienen siempre un nitrógeno intracíclico, son de carácter básico y existen en la naturaleza normalmente en estado de sal.

Protoalcaloides son aminas simples con nitrógeno extracíclico, de carácter básico y son productos del metabolismo de los aminoácidos.

Pseudoalcaloides presentan algunas de las características de la definición de alcaloide, pero no son derivados de aminoácidos.

Alcaloides imperfectos son derivados de bases púricas, no precipitan con los reactivos específicos para alcaloides.

No son alcaloides los aminoácidos, las betalainas, los péptidos, los amino azúcares, las vitaminas nitrogenadas, las porfirinas, algunas bases como la tiamina ampliamente distribuida en los seres vivos y los alquil aminas de bajo peso molecular.

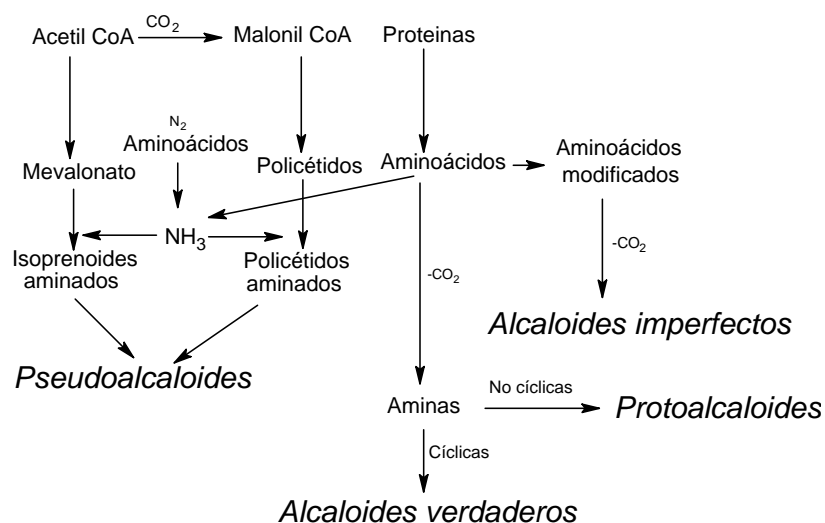


Figura 1: Aspectos biogénicos para la clasificación de los alcaloides

En cuanto a su estado natural, los alcaloides son esencialmente sustancias presentes en todos los órganos de la planta, pueden encontrarse mayoritariamente en hojas (cocaina, nicotina, pilocarpina), en flores (escopolamina, atropina), en frutos (alcaloides del opio, peletiarina, conina), en semilla (piperina, arecolina), en corteza (quinina, tubocurarina), en la raíz (emetina y cefalina).

A mediados del siglo XX se habían aislado unos 800 alcaloides y a finales del siglo debido a las nuevas tecnologías, ese número se incrementó a unas 7000 estructuras, los alcaloides se encuentran principalmente en las angiospermas (plantas que tienen sus semillas recubiertas por un epicarpio), sobre todo en ciertas familias como: Apocynaceae (~800), Annonaceae (~350), Loganiaceae (~400), Magnoliaceae (~350), Menispermaceae (~300), Papaveraceae (~550), Renunculaceae (~300), Rutaceae (~250), Rubiaceae (~450), Solanaceae (~150), Fumariaceae, Lauraceae, excepcionalmente en bacterias (Pilocianina de *Pseudomonas aeruginosa*); y en hongos (psilocina de los hongos alucinógenos mexicanos y ergopéptidos del ergot del centeno).

1.1 INCORPORACIÓN DEL NITRÓGENO [3, 4]

El nitrógeno está presente en muchas sustancias orgánicas en los seres vivos, en especial en forma de aminoácidos y proteínas, en nucleótidos y ácidos nucleicos, el cual proviene del Nitrógeno molecular. Todos los organismos son capaces de sintetizar proteínas a partir de aminoácidos, pero no pueden sintetizar todos los aminoácidos indispensables para la síntesis, debido a esto, requieren en su dieta de algunos aminoácidos protéicos; solo las plantas (por medio de algunas bacterias o asociaciones con estas) y algunos microorganismos pueden sintetizar los aminoácidos a partir de nitrógeno inorgánico, ya sea nitrógeno molecular N_2 o como nitratos. (ver figura 2)

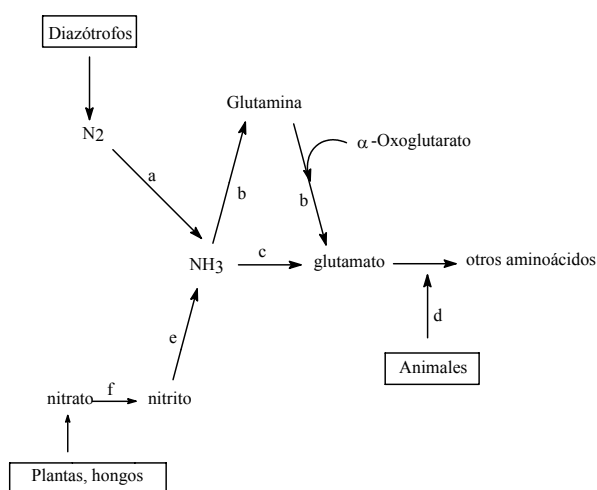


Fig. 2: Vías de incorporación de nitrógeno a aminoácidos las enzimas que intervienen son:
a: nitrogenasa, **b:** glutamato sintetasa, **c:** glutamato deshidrogenasa,
d: transaminasas, **e:** nitrito reductasa y **f:** nitrato reductasa

El término fijación de nitrógeno comprende los pasos que intervienen en la conversión del Nitrógeno molecular (N_2) o del nitrato en amoníaco. En el primer caso, ocurre en bacterias por medio de diazotrofos, organismo capaz de utilizar el nitrógeno molecular, como única fuente de nitrógeno, reduciéndolo a amoníaco por medio de una nitrogenasa e incorporándolo luego como nitrógeno orgánico. Los diazotrofos pueden ser de vida libre o formar asociaciones con otros organismos formando bacteriodes (nódulos formados por

una simbiosis entre la planta y la bacteria) estos nódulos se encuentran en las raíces, como es el caso de algunas leguminosas. Las bacterias asociadas a los diazótrofos hace posible el intercambio de metabolitos, por un proceso que implica un cambio en la permeabilidad de la pared celular, por medio de la proteína leghemoglobulina, que asegura una disminución de la presión de oxígeno para que tenga lugar la fijación de nitrógeno, la planta posee el gen para la formación de la globina pero el bacteriote es el que suministra el grupo hemo prostético; estos nódulos se forman únicamente en suelos pobres en nitrógeno, por lo que la fertilización con nitrógeno reduce la formación de nódulos, por lo tanto disminuye la fijación del N_2 .

1.2 FUNCIÓN DE LOS ALCALOIDES EN LAS PLANTAS

La función de los alcaloides en las plantas no es aun clara, existen algunas sugerencias sobre el “rol” que juegan estas sustancias en los vegetales como:

- Sirven como productos de desecho o almacenamiento del nitrógeno sobrante, esta función es equivalente a la del ácido úrico o de la urea en los animales.
- Debido a que en su mayoría, los alcaloides son asociados con ácidos orgánicos que le facilita el transporte en la planta, pueden servir como productos de almacenamiento del nitrógeno no metabolizado o para transporte del mismo; en el caso de las Solanaceas midriáticas, los ésteres del tropano se forman en las raíces y son transportados a las partes aéreas donde pueden ser hidrolizados.
- La microquímica ha permitido mostrar en forma general, que los alcaloides son localizados en los tejidos periféricos de los diferentes órganos de la planta, es decir en el recubrimiento de las semillas, corteza del tallo, raíz o fruto y en la epidermis de la hoja; esto nos permite pensar que los alcaloides cumplen una importante función como es la de proteger a la planta, por su sabor amargo de estos, del ataque de insectos.
- los alcaloides pueden servir de reguladores del crecimiento, se ha demostrado que los alcaloides derivados de la putrescina se incrementan notablemente durante la germinación de algunas plantas como la cebada, cuando se encuentran en suelos deficientes de potasio [2,5].
- Mediante técnicas biotecnológicas, las plantas que normalmente acumulan alcaloides en las partes aéreas, como es el caso de la *Nicotiana* y *Daturas*, se han producido sin alcaloides, la pérdida de alcaloides en el vástago, no impide el desarrollo de la planta, lo cual sugiere que los alcaloides no son esenciales para los vegetales

Si bien, la presencia de alcaloides no es vital para la planta, estos deben de participar en secuencias metabólicas y no son solamente productos de desecho del metabolismo.

1.3 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Los alcaloides tienen masas moleculares que varían entre 100 y 900 (coniína $C_8H_{17}N=127$, vincristina $C_{46}H_{56}N_4O_{10}=824$); son casi siempre incoloros a excepción de aquellos altamente conjugados como berberina (amarillo), sanguinarina (rojo), urabaina (verde) y oxoaporfina que van de amarillo a rojo; son normalmente sólidos a temperatura ambiente, algunas bases no oxigenadas como la coniína, la nicotina y la esparteína que son líquidas; con algunas excepciones como la arecolina que es oxigenada y líquida; los alcaloides base son poco solubles en agua.

1.4 RECONOCIMIENTO DE LOS ALCALOIDES

Las técnicas de reconocimiento son basadas en la capacidad que tienen los alcaloides en estado de sal (extractos ácidos), de combinarse con el yodo y metales pesados como bismuto, mercurio, tungsteno formando precipitados; estos ensayos preliminares se pueden realizar en el laboratorio o en el campo.

En la práctica, se utilizan reactivos generales para detectar alcaloides como: la solución de yodo-yoduro de potasio (Reactivo de **Wagner**), mercurio tetrayoduro de potasio (reactivo de **Mayer**), tetrayodo bismuto de potasio (reactivo de **Dragendorff**), solución de ácido pícrico (reactivo de **Hager**), ácido sílico túngtico (reactivo de **Bertrand**), *p*-dimetilamino benzaldehído (reactivo de **Ehrlich**); nitración de alcaloides (reacción de **Vitali-Morin** se usa para alcaloides en estado base).

Preparación de algunos reactivos para alcaloides ^[6,7,8,9]:

El reactivo de **Mayer**: se prepara disolviendo 1.3 g de bicloruro de mercurio en 60 ml de agua y 5 g de yoduro de potasio y se afora a 100 ml. Los alcaloides se detectan como un precipitado blanco o de color crema soluble en ácido acético y etanol.

El reactivo de **Dragendorff**: se prepara mezclando 8 g de nitrato de bismuto pentahidratado en 20 ml de ácido nítrico al 30% con una solución de 27.2 g de yoduro de potasio en 50 ml de agua. Se deja en reposo por 24 horas, se decanta y se afora a 100 ml. La presencia de alcaloides se detecta por la formación de un precipitado naranja rojizo cuando se le adiciona este reactivo a una solución ácida de alcaloides. De los precipitados lavados se puede recuperar los alcaloides con una solución saturada de carbonato de sodio ^[6].

Algunas sustancias oxigenadas con alta densidad electrónica como es el caso de las cumarinas, chalconas, maltol, acetogeninas, etc. pueden dar falsos alcaloides con el reactivo de Dragendorff.

El reactivo de **Dragendorff modificado** ^[7]: Comprende dos soluciones: Solución a: 0.85 g de subnitrato de bismuto disueltos en una mezcla de 10 ml de ácido acético y 40 ml de agua.

Solución b: 8 g de yoduro de potasio disueltos en 20 ml de agua.

Se mezclan 5 ml de solución **a** con 5 ml de solución **b** y 20 ml de ácido acético para luego completar a 100 ml con agua.

El reactivo de **Hager**: consiste en una solución saturada de ácido pícrico en agua, este reactivo precipita la mayoría de los alcaloides, los picratos se pueden cristalizar y ello permite por medio de resinas intercambiadoras, separar los alcaloides ^[7].

El reactivo de **Bertrand**: se disuelve 12.0 g de ácido sílico túngstico en agua y se afora a 100 ml, se ensaya con solución de alcaloides sales (en HCl 1%).

El reactivo de **Ehrlich**: se prepara disolviendo *p*-dimetil amino benzaldehído al 1% en etanol y luego se le adiciona cloruro de hidrógeno, en presencia de alcaloides, se forma una coloración naranja.

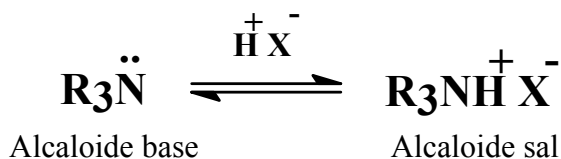
La reacción de **Vitali-Morin**: consiste en la nitración de los alcaloides con ácido nítrico fumante, se forma una coloración en presencia de hidróxido de potasio con los derivados nitrados en solución alcohólica, la presencia de acetona estabiliza la coloración.

La técnica consiste en adicionar a los alcaloides **base** 10 gotas de ácido nítrico fumante, evaporar al baño de maría, después de enfriar, se adiciona 1 ml de etanol 96°, 0,5 ml de acetona y una pastilla de KOH; sin agitar se observa una coloración violeta que se desarrolla alrededor de la pastilla.

Existen reactivos específicos que colorean ciertos grupos de alcaloides ^[8].

- el *p*-dimetilamino benzaldehído para los alcaloides del ergot del centeno
- el sulfato de cerio (IV) y amonio, diferencia los indóles (amarillo), los dihidroindóles (rojo) los β-anilino acrilatos (azul). 1% de solución de sulfato de cerio y amonio en una solución al 85% de ácido fosfórico.
- el sulfato cérico ácido sulfúrico para los alcaloides esteroideos, esteroides y saponinas. Se satura una solución al 65% de ácido sulfúrico con sulfato cérico, se calienta x 15 min a 120° (J. Chomatog. **12**, 63 (1963))
- el nitroprusiato de sodio y amoniaco para los alcaloides de la cicuta
- el sulfato de hierro y amónio para los alcaloides de la vinca
- los reactivos de percloruro férrico en medio clorhídrico para tropolonas y en medio perclórico para alcaloides de las *Rauwolfias*.
- el reactivo de yodoplatinato para los alcaloides del opio (morfina y codeína da coloración gris azulado y los otros color castaño).
- ciertos alcaloides de la quina (principalmente quinina y quinidina) tienen la propiedad de ser fluorescentes (λ_{366} nm) en presencia de un ácido oxigenado.

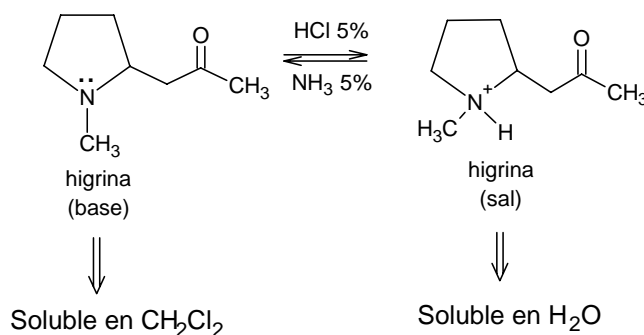
1.5 EXTRACCIÓN Y AISLAMIENTO



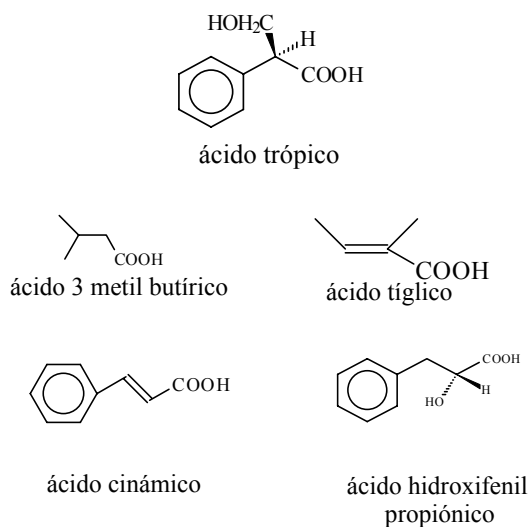
Puesto que los alcaloides son compuestos de carácter básico, su solubilidad en los diferentes solventes varia en función del pH, es decir según se encuentre en estado de base o de sal:

En forma de **base**, son solubles en solventes orgánicos no polares como benceno, éter etílico, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo....

En forma de **sales**, son solubles en solventes polares agua, soluciones ácidas e hidroalcohólicas.



El fundamento de la extracción se basa en el carácter básico de los alcaloides y en el hecho de su existencia en las plantas como sales de ácidos orgánicos o como combinaciones solubles de otras sustancias ^[1, 2], entre los principales se encuentran: los ácidos tíglico, 3 metil butírico, benzoico, cinámico, hidroxifenil propiónico, trópico y tricarboxílicos, y además con otro tipo de sustancias como taninos y fenoles.



Los vegetales contienen generalmente cantidades apreciables de materia grasa que impide el buen desarrollo en los procesos extractivos, produciendo emulsiones, por lo tanto, es útil proceder a una delipidación o desengrase de la planta seca y molida con solventes como hexano o éter de petróleo; es excepcional, pero puede ocurrir que se extraiga en estos solventes y en medio neutro alcaloides ^[10, 11].

Preparación del material vegetal

El material vegetal (raíces, hojas, semillas, corteza o flores) seleccionados con base a los resultados de las reacciones de precipitación, es secado en estufa a una temperatura menor de 50°C, pulverizado, para luego ser desengrasado en soxhlet con un solvente orgánico apolar.

Extracción de Alcaloides

Para la extracción existen dos métodos generales: La extracción en medio alcalino (por un solvente orgánico) y la extracción en medio ácido (con agua, alcohol o solución hidroalcohólica).

Extracción por un solvente orgánico en medio alcalino (figura 3):

a) La droga pulverizada y desengrasada se mezcla con una solución alcalina que desplaza los alcaloides de sus combinaciones salinas (aproximadamente 1 Kg de droga con un litro de solución de hidróxido de amonio al 5% durante aproximadamente 4 horas); las bases liberadas son en seguida solubilizadas en un solvente orgánico de polaridad media.

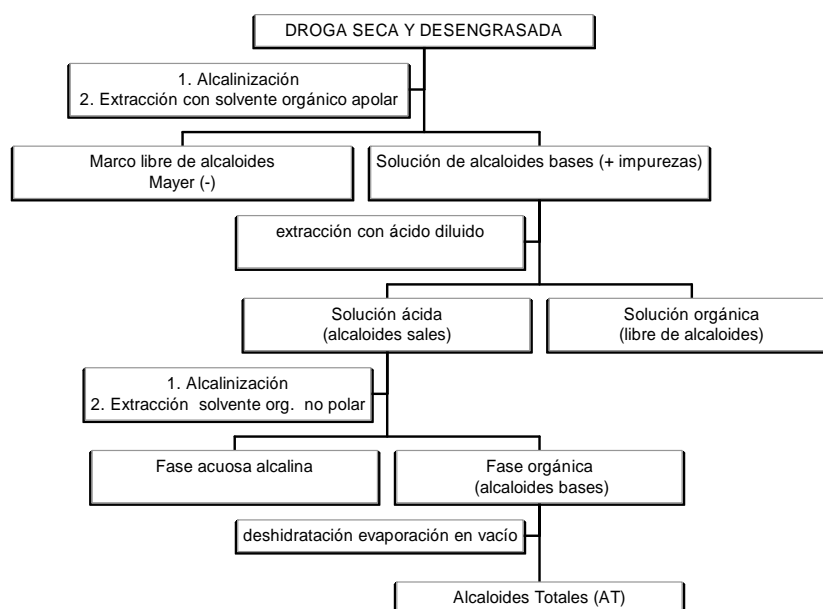


Figura 3: Extracción de alcaloides con solvente orgánico apolar en medio alcalino

b) El solvente orgánico conteniendo los alcaloides bases es separado y concentrado a presión reducida, luego se agita con una solución acuosa ácida, donde los alcaloides se solubilizan en su forma de sales, mientras que otras sustancias que se encuentren en el extracto como pigmentos, esteroides y otras impurezas restan en la fase orgánica.

c) Las soluciones acuosas de las sales de alcaloide son nuevamente alcalinizadas y extraídas con un solvente orgánico no miscible; el solvente orgánico es deshidratado sobre una sal anhidra, filtrado y concentrado a presión reducida, el residuo que queda son los **alcaloides totales (AT)**.

Extracción de alcaloides en medio ácido:

Hay que recordar que en su estado natural, los alcaloides se encuentran en forma de sales solubles en soluciones acuosas o hidroalcohólicas.

La droga seca, pulverizada y desengrasada es extraída con agua acidulada o con alcohol o solución hidroalcohólica acidulada, tendremos extractos de alcaloides en forma de sales. En estos casos los extractos pueden ser tratados de diferentes formas:

- Alcalinización y extracción de los alcaloides base con un solvente orgánico no miscible. (figura 4).

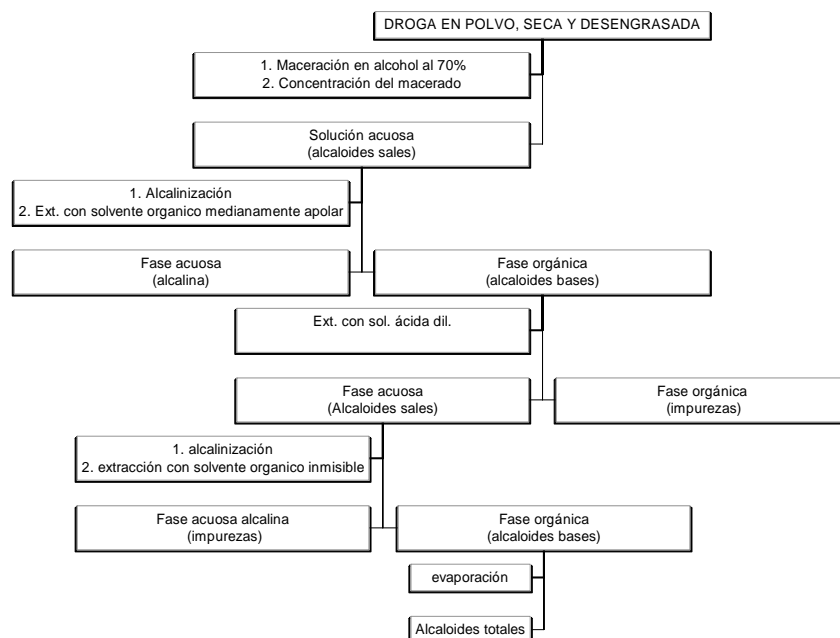
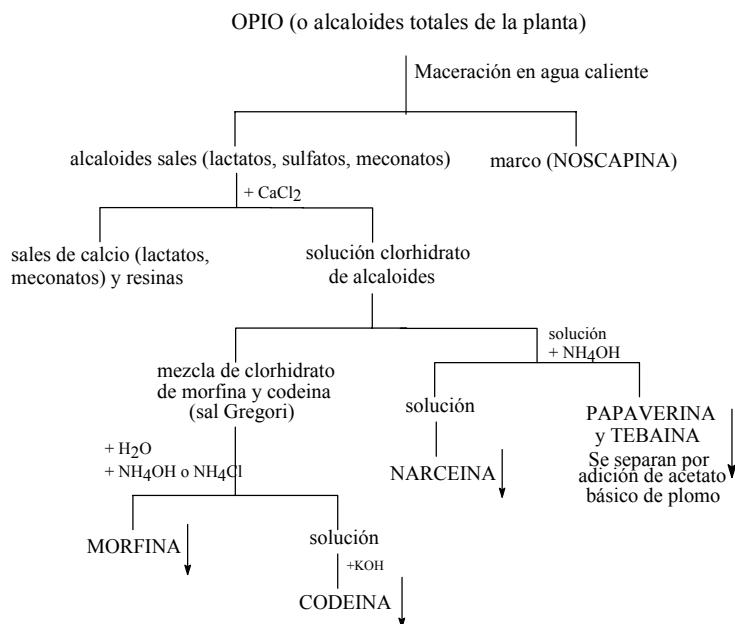


Figura 4: Extracción de alcaloides con un solvente orgánico polar en medio neutro o débilmente ácido

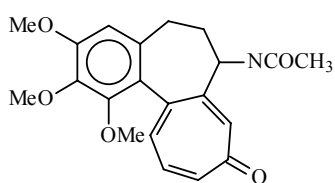
- Fijación de los alcaloides sobre resinas intercambiadoras de iones para luego separarlas por elución con ácidos fuertes.
- Precipitación de los alcaloides en forma de yodomercuriats con el reactivo de Mayer concentrado; el complejo formado es recuperado por filtración o centrifugación, luego se redisuelve en una mezcla de agua-alcohol-acetona y se separan los alcaloides haciéndolos pasar sobre resinas intercambiadoras de iones. (esta técnica es particularmente útil para alcaloides amonio cuaternarios).

Fuera de estos métodos generales de extracción existen algunos particulares dependiendo del tipo de alcaloide, la extracción de los alcaloides del opio (ver figura).

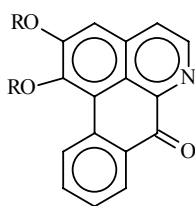
EXTRACCIÓN DE LOS ALCALOIDES DEL OPIO



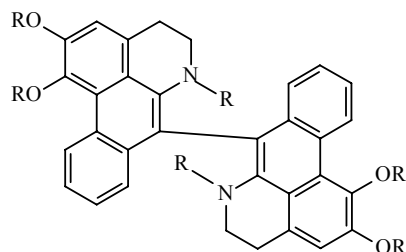
La basicidad de los alcaloides es muy variable y en algunos casos es estrechamente relacionada con el par de electrones libres del nitrógeno: los grupos electro atrayentes adyacentes o vecinos al nitrógeno disminuyen la basicidad, es el caso de del carbonilo de las amidas como la colchicina, la piperina, y de las oxoaporfina, esto hace que sean compuestos prácticamente neutros ^[7]; esto ocurre también cuando en la molécula, el tamaño de la parte hidrocarbonada es muy grande con relación a la nitrogenada (algunos alcaloides esteroidales y bisaporfina ^[10, 11]), se puede extraer en medio neutro con solventes apolares (en el desengrase).



colchicina



oxoaporfina



7,7'-bisdehidroaporfina

1.6 CLASIFICACIÓN DE LOS ALCALOIDES

Habitualmente los alcaloides se han clasificado en función de su estructura, distinguiéndose principalmente los compuestos heterocíclicos de los no heterocíclicos, actualmente existen varias formas de clasificarlos ^[1, 8]:

- De acuerdo a sus propiedades farmacológicas:
 Modificadores del sistema nervioso central: **Estimulantes nerviosos** (alcaloides de la iboga: iboganina; Alcaloides de la nuez vómica: Estricnina; etc.). **Alucinógenos** (alcaloides del peyote: mescalina; alcaloides del yage: harmalina).
 Modificadores del sistema nervioso autónomo: **Parasintopatomiméticos** (De acción directa: Jaborandi: pilocarpina. Anticolinesterásicos habas de Calabar: eserina;). **Parasintopatolíticos** (Belladonna: atropina; efedras: efedrina), etc.
- De acuerdo a su distribución botánica:
Alcaloides del tabaco: nicotina; **alcaloides de las Solanaceae midriáticas**: atropina hiosciamina, etc.
- De acuerdo a su origen biosintético:
Alcaloides derivados de aminoácidos alifáticos: cocaína, lobelina, etc.; **Alcaloides derivados de aminoácidos aromáticos**: morfina, boldina, ergotamina, etc.

En este texto adoptaremos esta última forma de clasificación, donde se muestra una gran diversidad estructural en una gran homogeneidad bioquímica, es decir, podemos agrupar todos los alcaloides naturales conocidos por ser originados por un restringido número de aminoácidos o de precursores biogénicos. Esta aproximación biogénica es indispensable como ayuda quimiotaxonómica y esta aplicada especialmente para la química estructural en la asignación de posiciones oxigenadas y para las síntesis biomimética de sustancias.

Se puede distinguir:

- Alcaloides alifáticos

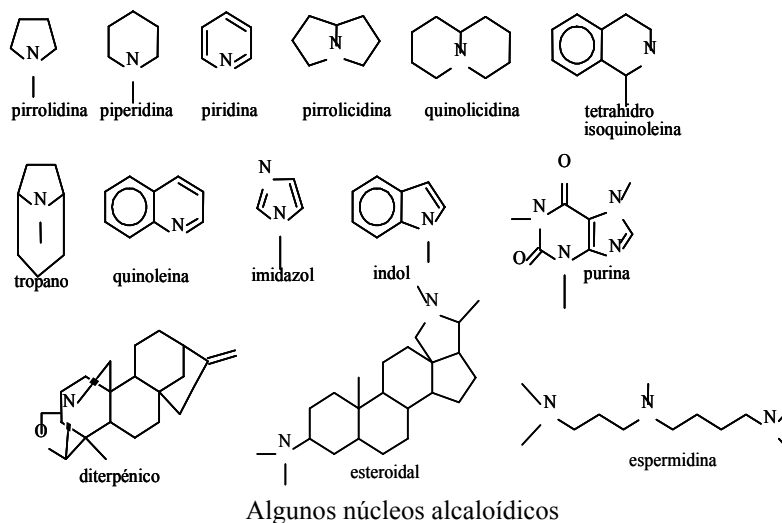
- derivados de la ornitina (pirrolidinas, tropánicos, pirrolizidínicos)
- derivados de la lisina (piperidinas, quinolizidínicos)

-Alcaloides aromáticos

- derivados del ácido nicotínico (piridinas)
- derivados de la fenil alanina y tirosina (isoquinoleinas)
- derivados del triptofano (indólicos, quinoleinas)
- derivados del ácido antranílico (quinoleinas)
- derivados de la histidina (imidazoles)

- Alcaloides de origen diverso

- alcaloides terpénicos y esteroideos
- alcaloides diversos (purinas, macrociclos, etc.)



1.7 BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES [12, 13, 14, 15]

Debido a la diversidad estructural de estos metabolitos, la biosíntesis de los alcaloides no será abordada en forma general, se mostrará en forma detallada, la biosíntesis de algunos grupos de alcaloides presentados.

Según se han clasificación los alcaloides, de acuerdo a su origen biosintético, los aminoácidos precursores son:

Aminoácidos alifáticos la ornitina y la lisina

Aminoácidos aromáticos el ácido nicotínico, la fenilalanina, la tirosina, el triptófano, el ácido antranílico y la histidina.

Además de estos aminoácidos, intervienen también bases púricas, unidades terpénicas y derivadas del acetato. (ver figura 5)

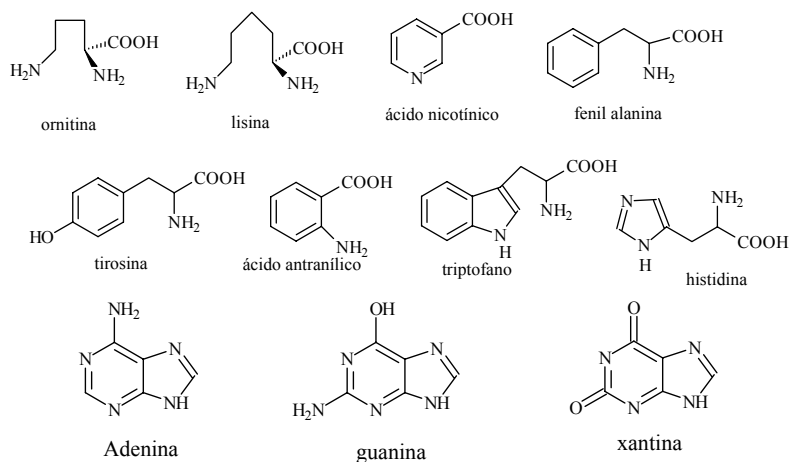


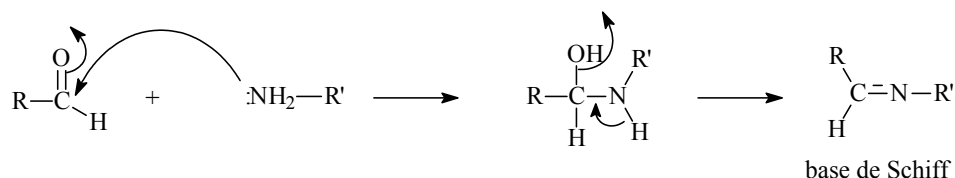
Figura 5: Aminoácidos y bases que dan origen a alcaloides

Para entender bien la biosíntesis de alcaloides se deben recordar algunas reacciones que intervienen:

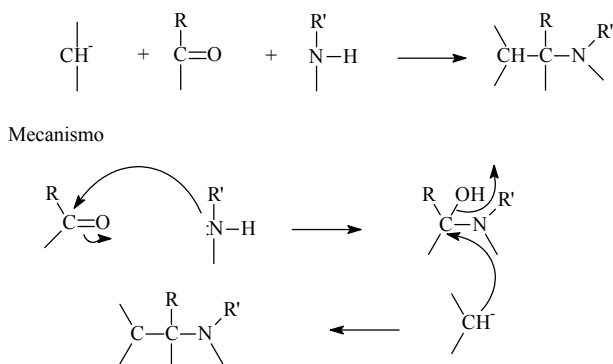
1.7.1 Reacciones comunes en la biosíntesis de alcaloides

Los aminoácidos como precursores de los alcaloides, sufren una serie de transformaciones típicas que pueden resumirse en:

- Formación de bases de Schiff (genera enlaces C=N)



- Condensación Mannich (genera enlaces C-C-N), es una condensación entre un carbanión (orto o para de grupo fenólico), un aldehído o cetona y una amina primaria o secundaria.

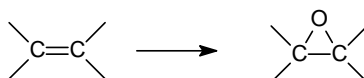


- Oxidaciones



3. Deshidrogenaciones

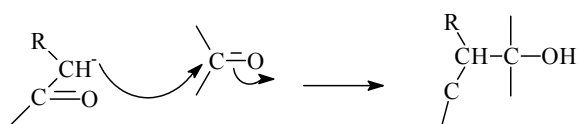
4. Formación de epóxidos



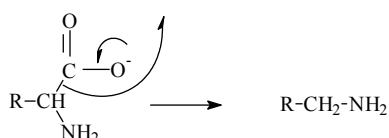
- Reducciones

1. $C=C \longrightarrow -CH-CH-$
2. $C=N \longrightarrow -CH-NH-$
3. $C=O \longrightarrow -CH-OH$

- Condensación aldólica



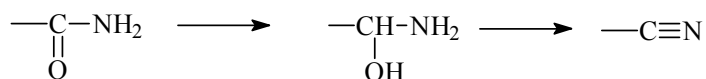
- Descarboxilación (Usualmente catalizada por fosfato de piridoxal)



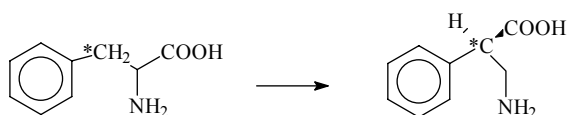
- Deshidratación

1. ALCOHOL \longrightarrow ALQUENO
2. AMINA \longrightarrow NITRILO

(Ocurre en ricinina)

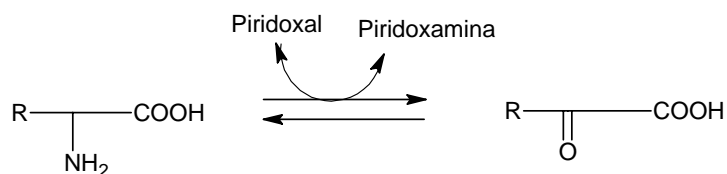


- Reagrupamiento Many



(Ocurre en el ácido trópico luego de una transaminación y reducción de la fenil alanina)

- Reacción de transaminación. La coenzima responsable se presenta en dos formas activas el fosfato de piridoxal y la piridoxamina:



1.8 MÉTODOS GENERALES PARA LA DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL

Desde el aislamiento de los primeros alcaloides, en la mitad del siglo pasado, los métodos usados para la identificación y determinación estructural de estas sustancias han cambiado considerablemente. Originalmente se usaron las técnicas de química húmeda o sea las transformaciones químicas para la preparación de derivados o las reacciones de degradación; luego, con la llegada de los métodos instrumentales de análisis, aumentó considerablemente las investigaciones en productos naturales.

Fecha	Método instrumental
1800	Química húmeda
1950	Espectroscopía en el ultra violeta y en el infrarrojo
1960	Espectrometría de masas, ^1H RMN (60 - 100 MHz), Dicroísmo circular.
1970	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C , EM alto campo.
1980	RMN de alta resolución (300-600 MHz), correlaciones y técnicas bidimensionales, ayuda de la informática
1990	Técnicas de acoplamiento Cromatografía (CPG, HPLC) – SM, RMN

Tabla 1: Fechas aproximadas en la introducción de la instrumentación para la investigación en productos naturales.

Inicialmente, la quimitaxonomía o el origen botánico del compuesto nos puede dar una importante información para la elucidación estructural de alcaloides, ya que generalmente estas sustancias contienen el mismo núcleo alcalóidico en la misma familia o en familias aparentadas, por ejemplo: si aislamos alcaloides de familias tales como Apocynaceae, Loganiaceae o Rubiaceae, con mucha probabilidad serían sustancias del tipo indoloterpénico, puesto que se han aislado en estas familias cerca de 2000 alcaloides de este tipo, así, si aislamos alcaloides de las familias Annonaceae, Lauraceae, Magnoliaceae, Monimiaceae y Menispermaceae, encontraríamos seguramente alcaloides del tipo isoquinoleico.

Otra estrategia para la elucidación de estructuras es la ayuda que nos da el conocer las diferentes rutas biogénicas de estas sustancias, pues nos permite asignar algunos sustituyentes oxigenados en las diferentes posiciones de los núcleos carbonados.

En forma general las estrategias para la determinación estructural de un producto natural se muestran en la tabla 2:

Quimitaxonomía	Tipo de alcaloide
Ultra violeta UV	Grupos cromóforos
Espectrometría de masas	Peso molecular, fragmentos conocidos
^1H RMN	Forma de la molécula, eventualmente una asignación completa
^{13}C RMN	Forma de la molécula, grupos funcionales
Infrarrojo	Grupos funcionales
Biogénesis	Grupos funcionales oxigenados o cadenas hidrocarbonadas

Tabla 2: estrategias para la determinación estructural de un producto natural

Ultravioleta UV

El espectro UV de los alcaloides depende de su estructura, naturaleza, número, tipo y posición de los sustituyentes. Hay grupos de alcaloides que careciendo de cromóforos, no absorben en esta región, como es el caso de la mayoría de los alcaloides derivados de aminoácidos alifáticos y algunos derivados del metabolismo terpénico.

En forma general, los alcaloides que tienen átomos con electrones solitarios, dobles o triples enlaces aislados (grupos cromóforos) absorben con cierta intensidad en la región de 150 a 200 nm (ultravioleta lejano); si hay conjugación de estos grupos, los máximos de absorción se desplazan hacia la región visible (efecto batocrómico) e incrementan la intensidad de la absorción (efecto hipercrómico).

Infrarrojo IR

Aunque el Ir de los alcaloides carece de absorciones que permitan identificarlos, proporciona importante información sobre la presencia o no de ciertos sustituyentes. Las absorciones más útiles son entre 3200 y 3700 cm^{-1} en la que absorben los grupos hidroxilos (los fenólicos entre 3650 y 3500 cm^{-1} , los alcohólicos entre 3200 y 3500 cm^{-1}) y grupos amino entre 3200 y 3400 cm^{-1} y en la región entre 1620 y 1780 cm^{-1} absorben los grupos carbonilo. Ejemplo el alcaloide oxindólico rinchofilina, muestra señales a 3415 cm^{-1} de grupo amino, 1732 y 1706 cm^{-1} de grupo carbonilo, 1643 y 1623 cm^{-1} del sistema aromático; mientras que el alcaloide de tipo carbazol glicozolidol muestra señales a 3500 cm^{-1} de grupo hidroxilo, 3440 cm^{-1} del grupo amino, 1625 y 1600 cm^{-1} del sistema aromático, 1208 cm^{-1} de éter aromático, 815 cm^{-1} del benceno sustituido entre otros^[9].

Espectrometría de masas EM

La gran variedad estructural de los alcaloides dificulta la generalización para la interpretación de los espectros de masas. En general las masas moleculares de los alcaloides son impares si el número de nitrógenos es impar y pares si este es par, así como la señal del pico molecular es generalmente intensa, a menos que no tengan insaturaciones como en el caso de los alcaloides alifáticos.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Protónica ^1H RMN

La identificación de los alcaloides se hace básicamente gracias a la espectroscopía de RMN protónica. Tres regiones del espectro son de una importancia particular, la de los protones aromáticos que resuenan entre 6.70 y 7.40 ppm , la de los grupos metilos ligados a heteroátomos entre 3.20 y 4.10 ppm dependiendo del tipo de heteroátomo (C o N) y la posición en un carbono aromático o alifático y la región de los carbonos alifáticos.

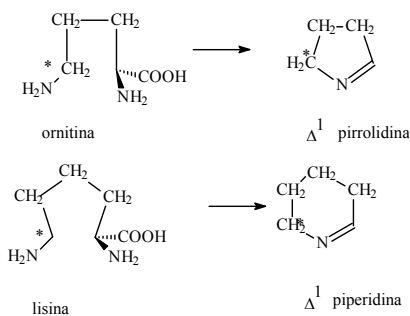
En espectroscopía de RMN, los efectos de los solventes pueden aportar una ayuda suplementaria para determinar la posición de los grupos funcionales (OH, OCH_3 principalmente), midiendo las diferencias en el desplazamiento químico entre los espectros registrados en cloroformo deuterado y en otro solvente como la piridina deuterada, se observa desplazamientos de los protones vecinos sobre todo en *orto* de los grupos funcionales OH y OCH_3

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (^{13}C RMN).

Los espectros de RMN en Carbono 13 de cierto número de alcaloides, han sido descritos en gran número de artículos de la literatura ^[16]. En general, es fácil atribuir las señales de los átomos alifáticos (sp^3), pues estas señales se encuentran a campo fuerte. Los carbonos aromáticos no sustituidos resuenan en la región entre 105 y 112 ppm; los carbonos aromáticos *ipso* (conteniendo) a un grupo oxigenado OH, OCH_3 o OCH_2O son los mas desblindados entre 140 y 151 ppm; los carbonos aromáticos sp^2 cuaternarios resuenan entre 119 y 130 ppm. Los carbonos unidos a N hacia 43 ppm, los carbonos de metoxilos entre 56 y 62 ppm, aquellos que son *orto* sustituidos resonarán a campo mas bajo que 60 ppm. Los metilendioxi resonarán entre 100 y 102 ppm.

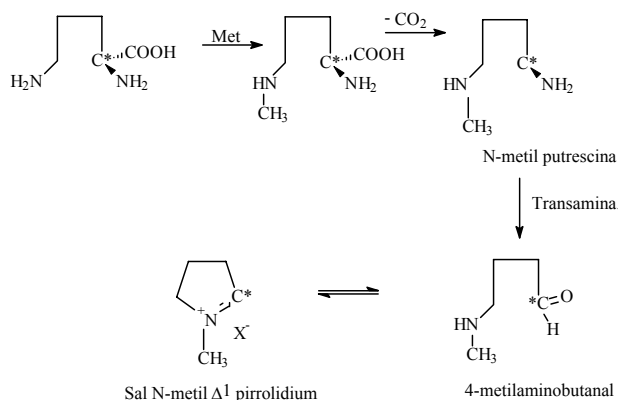
2. ALCALOIDES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS ALIFÁTICOS

Los alcaloides pirrolidínico y piperidínicos provienen salvo raras excepciones del metabolismo de los aminoácido ornitina y lisina, la utilización de aminoácidos con el nitrógeno marcado (^{15}N), permitió que Herbert y col. demostraron por marcación isotópica en plantas del género *Belladonna*, que la δ -N-metilornitina es un componente natural de estas plantas y que el amino terminal de la ornitina y lisina es el que finalmente se incorpora para formar las iminas cíclicas ^[18].



Mecanismo

Los mecanismos para la formación del Δ^1 pirrolidina y del Δ^1 piperidina son muy semejantes, por lo tanto se va a mostrar solo el mecanismo de formación del Δ^1 pirrolidina:



2.1 ALCALOIDES DERIVADOS DE LA ORNITINA (PIRROLIDÍNICOS).

Los alcaloides derivados de la ornitina llamados alcaloides pirrolidínicos, son menos frecuentes que sus análogos piperidínicos, varios tipos de alcaloides se derivan del aminoácido ornitina, estos son biogénicamente derivados del Δ^1 pirrolidina, algunos adicionan cadenas laterales formadas por unidades de acetato y comprenden (ver figura 6):

- Las pirrolidinas simples como las higrinas y los alcaloides tropánicos de ciertas Solanaceae y Erythroxylaceae (coca), los alcaloides del tabaco y la stachidrina de *Stachys officinalis*.
- Las pirrolicidinas de Boraginaceas y de algunas Compuestas.
- las indolicidinas aunque tienen la estructura Δ^1 pirrolidina y Δ^1 piperidina solo los encontrados en los géneros *Eleaocarpus* y *Tylofora*, son derivadas del metabolismo de la ornitina, en los otros casos como los alcaloides del género *Securinega*, son del metabolismo de la lisina.

De este grupo y por su acción farmacológica, los alcaloides derivados del núcleo tropánico son los de mayor interés.

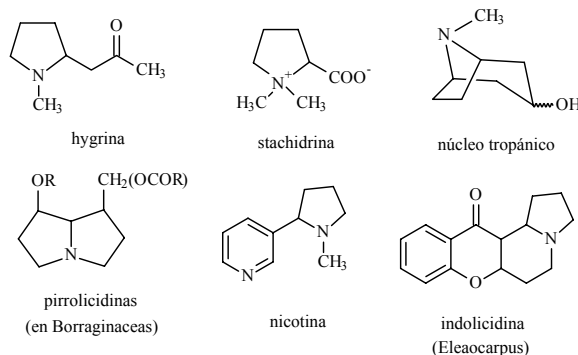
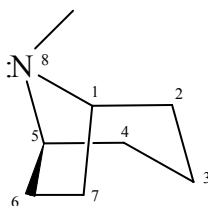


Figura 6: Alcaloides derivados de la ornitina

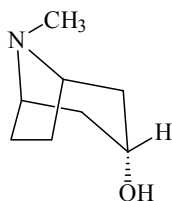
2.1.1 Alcaloides derivados del núcleo tropánico

El núcleo tropánico comprende un heterocíclico nitrogenado bicíclico:

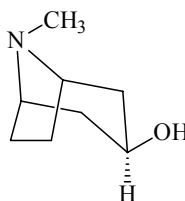


La posición 3 es hidroxilada (tropanol) dando origen a dos isómeros:

- El *trans* tropanol o el verdadero tropanol tiene el grupo OH en α (OH en posición *trans* en relación al grupo N-CH₃).
- El *cis* tropanol o pseudotropanol tiene el grupo OH en β (OH en *cis* en relación al grupo N-CH₃).

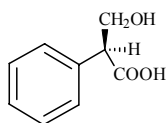


tropanol (3 α ol)



Pseudotropanol (3 β ol)

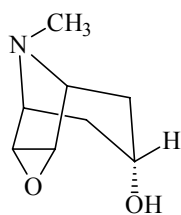
El tropanol o sus derivados, son esterificados con ácidos orgánicos. El principal de estos ácidos es el ácido trópico el cual posee un carbono asimétrico y se forma por un reagrupamiento tipo *Wittig* de la fenil alamina luego de una transaminación y posterior reducción.



ácido trópico

Existen dos importantes grupos con alcaloides conteniendo este núcleo tropánico:

1. Grupo de la atropina (alcaloides derivados del tropanol) :
 - La hiosciamina = éster del tropanol con el ácido *l*-trópico
 - La atropina = éster del tropanol con el ácido *dl*-trópico
 - La escopolamina o hioscina = éster del escopanol con el ácido *l*-trópico



escopanol

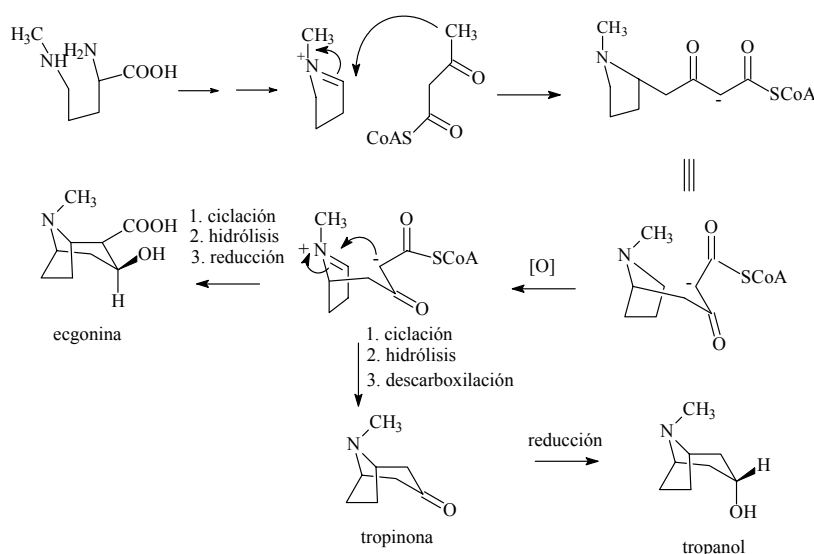
Estos alcaloides son midriáticos (dilatan la pupila) con propiedades parasimpáticas y se encuentran en algunos géneros de la familia Solanaceae (*Atropa*, *Datura*, *Brugmansia*, *Hyoscyamus* y *Duboisias*).

2. El grupo de la cocaína (alcaloides derivados del pseudotropanol) tiene propiedades anestésicas y es el principio activo de la coca (*Erythroxylacea*).

Biogénesis del núcleo tropánico^[15,19]

La mayoría de los trabajos sobre la biosíntesis de los alcaloides del núcleo tropánico se han realizado sobre diversas especies del género *Datura*, los datos disponibles, evidencian la similitud de las rutas de formación del núcleo tropánico en este género con otras plantas productoras de este tipo de alcaloides.

El primer trabajo con isótopos radiactivos mostró que al aminoácido ornitina se le incorporaban unidades de acetato para formar el núcleo, luego se demostró que esta incorporación era estereoespecífica dependiendo de la especie.



Biosíntesis de alcaloides con el núcleo tropánico

Para el caso del tropanol de Solanaceas y de la ecgonina de Erythroxylaceas, el mecanismo de formación del núcleo, se divide luego de la condensación de la cadena de acetato ^[15]. (ver figura anterior)

Actividad Biológica ^[1, 2, 8, 20]

Actividad del grupo Atropina - hiosciamina.

Estos dos alcaloides poseen las mismas propiedades farmacológicas, en general la hiosciamina es entre 10 y 50 veces más activa que la atropina, pero esta es más estable.

- Sobre el Sistema Nervioso Central (SNC).

A dosis bajas tienen poca acción pero a dosis altas, provocan una excitación que se traduce en delirio llamado “delirio atropínico”.

- Sobre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

A dosis terapéuticas estos alcaloides son antagonistas de la acetil colina produciendo:

- A nivel de los ojos, midriasis
- A nivel del corazón, una aceleración
- A nivel de los vasos capilares una vaso constricción
- A nivel del tubo digestivo un relajamiento del peristaltismo y un agotamiento de las secreciones.
- Tienen además, una acción espasmolítica neurotópica

Acción de la escopolamina

- A dosis terapéuticas es una sustancia sedativa del SNC y antiparkinsoniana.
- Es un parasimpatolítico de acción mas débil que los dos alcaloides anteriores
- Tiene una acción sedativa del SNC con un efecto hipnótico.
- A dosis fuerte la escopolamina es capaz de provocar una intoxicación con narcosis y de vez en cuando alucinaciones.

Acción de la cocaína

- La cocaína es el principal anestésico de superficie natural, potencia la conducción a nivel de todo tipo de fibras nerviosas, ha servido de modelo para la síntesis de los actuales anestésicos locales.
- Otro efecto de la cocaína son las propiedades simpatomiméticas que se manifiesta por una aceleración cardiaca y una vasoconstricción prolongando la acción anestésica.
- La cocaína disminuye la reacción sobre las fibras lisas y agota las secreciones
- Estimula el sistema nervioso central aumentando la eficiencia muscular, al mismo tiempo disminuye la sensación de hambre.
- También es usado como remedio para tos, TBC, alcoholismo, adicción al opio, tónico sexual, asma.

Farmacocinética de la cocaína ^[21]

Rutas de administración:	Inicio (min)	Pico (min)
Inhalado	1-3	20-30
Intravenoso	0.5-1.5	40-80
Fumado	3-5	30-50
Mucosas	5-10	30-60
Oral	Lenta	50-60

Plantas con alcaloides derivados del tropanol:

Solanaceae midriáticas ^[1, 2, 8, 20]

Generalidades:

Desde el punto de vista botánico, las Solanaceae son grandes plantas herbáceas, poseen hojas aisladas y flores regulares, con cáliz gamosépalo persistente, el fruto es una baya polisperma como el caso de la Belladona o una cápsula como la Datura, la hoja presenta en las nervaduras y en el limbo, cristales o gránulos de oxalato de calcio.

BELLADONA: *Atropa belladonna*, Solanaceae.

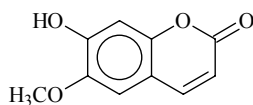
Droga: Hojas solas o mezcladas con inflorescencia.

Descripción ^[20, 22]: Planta de 50-150 cm de altura, muy ramificada. Hojas ovadas, de bordes enteros, de hasta de mas de 15 cm de largo, en la zona de la inflorescencia se agrupan por pares, con una hoja del par siempre mayor que la otra, sus frutos son bayas del tamaño de una cereza, tan tóxicas que 3 o 4 pueden producir la muerte a un niño.

La *Atropa belladonna* es actualmente cultivada en Inglaterra, en Europa continental y en los Estados Unidos.

Composición química: La droga contiene una importante cantidad de material mineral (12 al 15%) donde el principal componente es oxalato de calcio que se encuentra únicamente a nivel del limbo.

Se encuentra además una cumarina la 7-hidroxi 6 metoxi cumarina, llamada escopoletol, la cual puede servir para diferenciar la belladona de otras Solanaceas midriáticas.



escopoletol

Los principios activos son alcaloides entre 0.3 y 1%, principalmente derivados del tropanol esterificado por el ácido trópico: hiosciamina, atropina y escopolamina, durante el período de secado, la hiosciamina se transforma en atropina; el conjunto de hiosciamina y atropina

representan entre 90 y 95% de los alcaloides totales^[1,8]. Existen también trazas de alcaloides menores como apoatropina (éster del tropanol y del ácido atrópico).

La raíz de belladona contiene alrededor de 0.3 - 1.0% de alcaloides de estos un 83 -97% es de hiosciamina, 3 -15% de atropina y hasta 2.6% de escopolamina y otros alcaloides menores^[12].

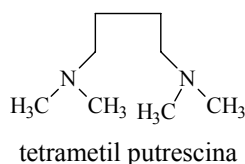
Adulterantes. Entre los numerosos adulterantes conocidos de las hojas de *A. belladonna*, los mas importantes son: *Phytolacca decandra* (Phytolaccaceae) y *Ailanthus glandulosa* (Simaroubaceae). En la *Phytolacca* el limbo es mas denso y menos recurrente que en la belladona; las células epidérmicas tienen paredes rectas, los estomas son de tipo amonocítico y algunas de las células del mesófilo contienen haces de cristales aciculares de oxalato de calcio. Las hojas de *Ailanthus* son aovado triangulares, tienen células epidérmicas con paredes rectas, mostrando una cutícula fuertemente estriada, drusas de oxalato de calcio y en ambas caras pelos tectores blancos, unicelulares que están lignificados^[2].

BELEÑO: *Hyoscyamus niger* Solanaceae.

Droga: hojas e inflorescencia

Descripción: Es una planta herbácea, bienal o anual según la variedad, se encuentra espontáneamente, principalmente en cercanía de viejas edificaciones y cultivada en Europa del este; con hojas recortadas, radicalarias pecioladas en la base, ovaladas alargadas, de color verde pálido, las flores axiliares de color amarillo pálido veteadas de un color púrpura o negro violáceo, el cáliz es acrecentado, tubular con cinco puntas agudas; la corola es formada por cinco pétalos pegados los cuales se prolongan en forma de campana; el fruto es una cápsula que se abre en la cima por un opérculo regando numerosos granos pequeños.

Composición química: La droga es rica en material mineral (18-20%), se nota la presencia de una base volátil la tetrametil putrescina o tetrametil diamino butano la cual sirve para su identificación.



los principios activos son los mismos de la Belladona pero su contenido en alcaloides totales en menor entre 0.05 y 0.15%. la escopolamina representa mas de la mitad de estos alcaloides.

ESTRAMONIO: *Datura stramonio*, Solanaceae

Droga: hojas e inflorescencia

Descripción: Es una planta anual originaria del Oriente que alcanza una altura de 1.5 m, tiene una raíz blanquecina y numerosas raicillas, el tallo aéreo es erecto, redondo, liso, ramificado y de color verde. Hojas alternas, cortamente pecioladas, triangulares y dentadas, miden de 8 a 25 cm de largo por 7 a 15 de ancho. Las flores solitarias son grandes

tubulosas, axilares y cortamente pecioladas, poseen un suave aroma, tienen el cáliz tubular con cinco dientes de unos 5 cm de largo, la corola acampanada, blanca de unos 8 cm de longitud, cinco estambres. El fruto es una cápsula espinosa, consta de cuatro cavidades conteniendo numerosos granos de color pardo oscuro.

Composición química: La composición química del estramonio es cualitativamente análoga al de la belladona y al beleño. El contenido de alcaloides totales esta entre 0.2 y 0.45% donde la escopolamina representa una tercera parte, en las plantas jóvenes el alcaloide predominante es la escopolamina. Las semillas de estramonio contienen alrededor de 0.2% de alcaloides midriáticos y entre 15 y 30% de aceites.

HOJA DE DATURA: *Datura metel*, Solanaceae

Droga: Hojas

Descripción ^[2, 23]: Planta herbácea con flores blancas o violetas de olor desagradable. Al igual que el estramonio, las hojas desecadas de *Datura metel* están abarquilladas y retorcidas, son de color mas pardusco con márgenes enteros y con diferenciación en cuanto a la nervadura y a los pelos, los frutos también característicos son cápsulas espinosas pero los granos de color pardo claro, tienen forma de oreja, son mayores y mas aplanadas que las semillas de estramonio.

Composición química: El contenido alcaloídico (escopolamina, con trazas de atropina y de hiosciamina) es aproximadamente 0.2% y algunos alcaloides menores como el caso de la datumetina (éster del tropanol con el ácido *p*-metoxibenzoico) ^[24].

ARBOL DATURA: *Brugmansia sanguinea* (R&P): El género *Brugmansia* considerado como una sección del género *Datura* por lo que se refiere a su morfología y química ^[25], da origen a varias especies, la *B. sanguinea*, es la mas importante del género por su contenido alcaloídico.

Droga: Flores y hojas

Descripción ^[2, 26, 27]: Son especies arbóreas 1,5 - 4.0 m de altura, perennes originarias de Sudamérica, cultivadas principalmente como ornamentales, entre 2000 y 3700 m. s.n.m. sus hojas son alternas de 9.0-14 cm de largo por 4.5-6.5 de ancho, ovaladas, base oblicua, ápice agudo, margen lobado-dentado, haz y envés estrigosos; pecíolo tomentoso. Flores solitarias, axilares, péndulas, pedicelo de 3-6 cm de largo, cáliz gamocépalo de color verde, corola infundibuliforme de 19-24 cm de longitud, anteras blancas, estigmas verdosos. Fruto capsular, oval acuminado.

Composición química ^[25]: Alcaloides derivados del tropano se encuentran en varios órganos de la planta en diferentes proporciones:

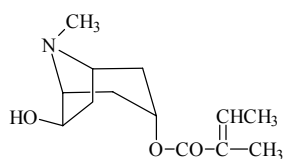
Como se observa en el siguiente cuadro las flores tienen el mayor contenido de alcaloides principalmente de escopolamina y de atropina, encontrándose también apoescopolamina y 6β hidroxí 3α tigloiloxitropano.

Órgano de la planta	Alcaloides totales expresados como % de atropina
Hojas	0.34

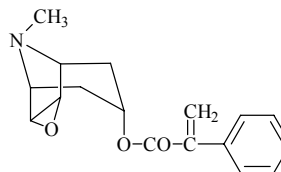
Tallos	0.15
Frutos (cápsulas)	0.16
Semillas	0.24
Flores	0.38

DUBOISIAS ^[1] Solanaceae

Comprenden árboles y arbustos originarios de Australia; dos especies son utilizadas para la extracción de hiosciamina y escopolamina: la *Duboisia myoporoides* que contiene en sus hojas entre 0.6 y 3% de alcaloides totales donde el mayoritario es la escopolamina y la *Duboisia leichardtii* cuyas hojas contienen entre 2 y 4% de alcaloides tropánicos donde la hiosciamina es el mayoritario.



6β hidroxí 3α tigloiloxitropano



Apoescopolamina

MANDRÁGORA *Mandragora officinarum*, Solanaceae

Esta hierba mediterránea tiene un rizoma carnudo, a veces bifurcados antropomorfo, de hace tiempo tiene una gran reputación y ha suscitado múltiples leyendas: soporífero para los griegos y los romanos, en la edad media se usaba como analgésico, por sus características antropomorfás se decía que era una planta demoniaca.

Seis variedades se han encontrado desde el Mediterráneo hasta los Himalayas y comprenden diferentes proporciones de alcaloides tropánicos como la hiosciamina escopolamina y mandragorina, además, como la belladona contiene también la sustancia fluorescente escopoletina

Plantas con alcaloides derivados del pseudotropanol:

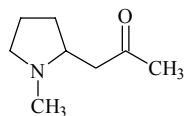
COCA: *Erythroxylon coca* o *E. truxillense*, Erythroxylaceae.

Descripción: Es un pequeño arbusto (alrededor de 1.5 m de altura) de las regiones tropicales y subtropicales de Sudamérica. Las hojas son enteras y elípticas de longitud variable según la variedad y el origen geográfico. Comercialmente existen dos variedades de coca: la coca de Bolivia o de huanuco la (*E. coca*) y la de Perú o Trujillo la (*E. truxillense*), cultivados en Perú, Bolivia, Colombia e Indonesia.

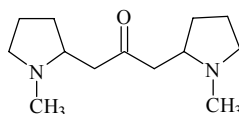
Las hojas de coca de Huanuco o Bolivia son cortamente pecioladas, ovaladas de 2.5 a 7.5 cm de longitud y de 1.5 a 4 cm de ancho, el limbo va de color pardo-verdoso a pardo, el nervio medio que es prominente, sobre el envés tiene una arista en su superficie superior. También muestra dos líneas curvas muy características una a cada lado del nervio medio. Olor característico sabor amargo y producen adormecimiento en la lengua y los labios.

Según Johnson, la cocaína es mas abundante en las hojas nuevas durante el comienzo de la floración ^[28].

Composición química: La droga contiene pequeñas cantidades de taninos, flavonoides y aceite esencial. La hoja de coca contiene además de alcaloides con el núcleo tropánico, bases volátiles derivadas de la N-metil pirrolidina como la α y β higrina y la cuscohigrina.

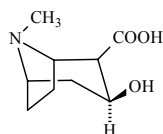


higrina



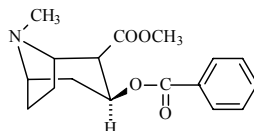
cuscohigrina

Los principios activos (entre 0.7 y 1.5%) son alcaloides derivados del pseudotropanol (3 β - alcohol) mas precisamente del núcleo ecgonina



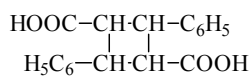
ecgonina

Comprende monoésteres y diésteres de la ecgonina donde el principal es el diéster (cocaína) o metil benzoil ecgonina.



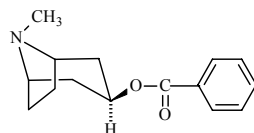
cocaína

También se encuentran pequeñas cantidades de cinamil cocaína (metil cinamil ecgonina) y truxilina (metil truxilil ecgonina).



ácido truxílico

En cuanto a los monoésteres estos se encuentran en trazas siendo el principal la tropacocaína o benzoil pseudotropanol el cual no tiene interés terapéutico.



tropacocaína

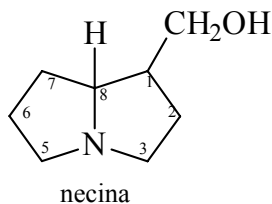
En el comercio ilícito se ven diferentes formas de cocaína ^[29], la cocaína pura al 100% llamada “nieve” es el clorhidrato de cocaína, en forma de pequeños cristales blancos la cual

permite ser inhalada, es sobre todo la forma exportada ilícitamente, se vende de 10 a 15 veces mas cara que la “torta o pasta de cocaína” o “bazuco” o “crack” siendo esta el sulfato de cocaína, se trata de una sustancia químicamente análoga al clorhidrato de cocaína, es el producto de la primera parte de la extracción a partir de hojas de coca, La pasta de cocaína es llamada la cocaína del pobre pues su costo es bajo debido a la simplicidad de su extracción y a los bajos precios de los productos utilizados: carbonato de sodio, gasolina o kerosene, ácido sulfúrico, y soda cáustica. El “bazuco” se extrae como una pasta pardusca donde el grado de pureza varia entre 80 y 90%; para su consumo no se puede inhalar (es una pasta), ni inyectar (el sulfato de cocaína es insoluble en agua), solamente se puede fumar combinada con tabaco, esta práctica es muy usada en América del sur principalmente en Bolivia, Colombia y Perú. En cambio el “crack” preparado en los países no productores es de mayor pureza, pues se toma el clorhidrato de cocaína pura, se pasa por medio de un álcali a base, para luego pasarla a sal en forma de sulfato de cocaína, este tiene un costo mas bajo (alrededor de 10 veces menor) que el clorhidrato puro, pero al pasarla a sulfato aumenta su peso lo que lo hace rentable. El “crack” es la versión Norteamericana de la “pasta” colombiana o boliviana.

Alcaloides Pirrolicidínicos

Mas de un centenar de alcaloides pirrolicidínicos son actualmente conocidos, aunque no alcanzan una importancia farmacológica; la gran mayoría son ésteres de alcalinas formados entre aminoalcoholes de tipo pirrolicidina llamados necinas y ácidos alifáticos monocarboxílicos (característicos de Boraginaceae) como acético, tíglico, ácido 3-metil butírico o hidroxipropil butanoico o ácidos mas complejos (característicos de Compuestas y Leguminosae) como el ácido senésico o el ácido monocrotálico. Excepcionalmente estos alcaloides son esterificados por ácidos aromáticos. Se han encontrado principalmente en plantas de familias pertenecientes a las Boraginaceae como *Echium*, *Cynoglossum*, *Heliotropium*, etc. en las Asteraceae (Compuesta) en el género *Senecio* y *Eupatorium* y en algunas Leguminosae, Orchidaceae y Apocynaceae.

El núcleo pirrolicidina puede variar su estructura o configuración: puede haber un hidroxilo en 7, puede cambiar su configuración en 8 o dobles enlaces en su estructura generalmente entre los carbonos 1 y 2.



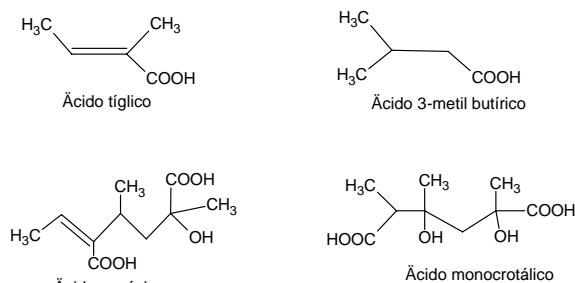
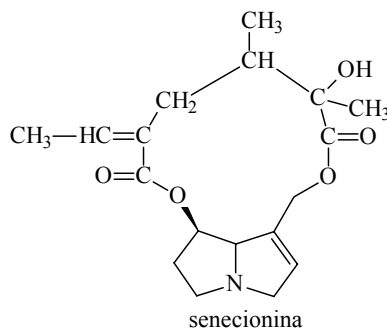


Figura 7: Ácidos que comúnmente esterifican las necinas

Alcaloides de este tipo han sido aislados de especies de la familia Compuesta (Asteraceae) como la senecianina de *Senecio formosus*²⁷: árnica o suelda consuelta. Hierba de unos 0.40 a 1.50 m, crece en grupos mas o menos densos, con tallos acanalados de color púrpura; hojas alternas, sésiles, lanceoladas, obtusas y agudas en el ápice de 8-15 cm de largo por 2-3 cm de ancho; con numerosas flores radicales de color morado, disco de 1.5 de largo y de 1.5 a 2.5 de diámetro, con pedicelos pilosos de 1 a 7 cm de largo, con bractéolas lineales. La toxicidad de diversos *Senecios* es conocida por su efecto en animales, produciendo lesiones en el hígado.



Biogénicamente, el heterociclo necina es formado a partir de dos moléculas de ornitina, según se muestra en la figura 8.

2.2 ALCALOIDES DERIVADOS DE LA LISINA

La lisina como homólogo de la ornitina, producen alcaloides análogos a los producidos por la Δ^1 pirrolidina, por lo tanto, su biosíntesis, es similar a los de los alcaloides derivados de la Δ^1 piperidina, estos poseen anillos de seis miembros, mientras que los primeros poseen anillos de cinco miembros.

Comprenden estructuras simples como en el caso de los alcaloides de las Lobelias, de la granada, los alcaloides de las Piperaceae y algunas estructuras policíclicas como es el caso de los alcaloides quinilicidínicos (bi, tri, tetra y pentacíclicos) y las indolicidinas de la familia Fabaceae.

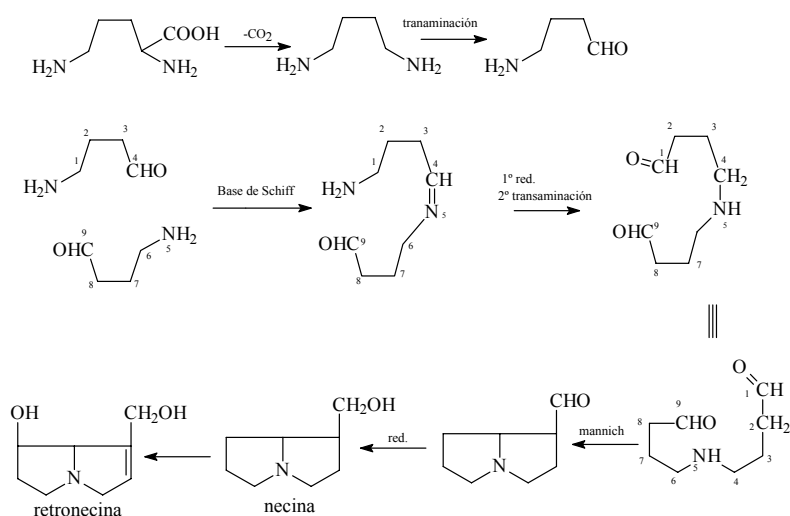
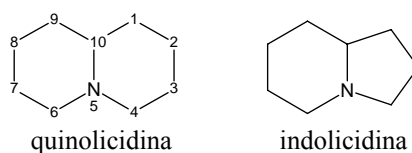
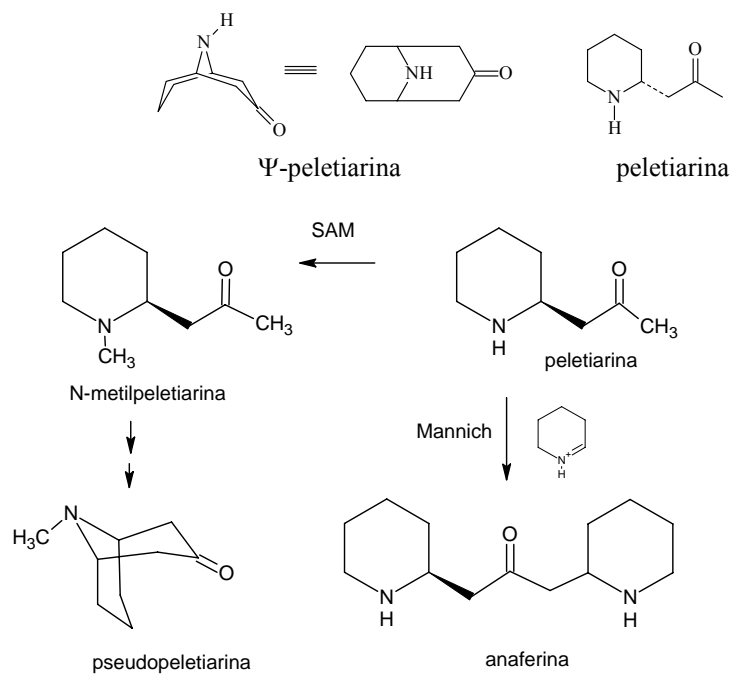


Figura 8. Biogénesis de necinas



La N-metilpeletiarina es un alcaloide constituyente de la granada (*Punica granatum*: Punicaceae) con la peletiarina, la pseudopeletiarina y anaferina, son homólogos de la higrina, la tropinona y la cuscohigrina que provienen de la ornitina ^[15].



Alcaloides conteniendo el núcleo Indolicidina ^[8, 15]

condensan dos moléculas de cadaverina formando una base de Schiff para luego dar la lupinina y luego condensarse nuevamente con otra molécula de cadaverina.

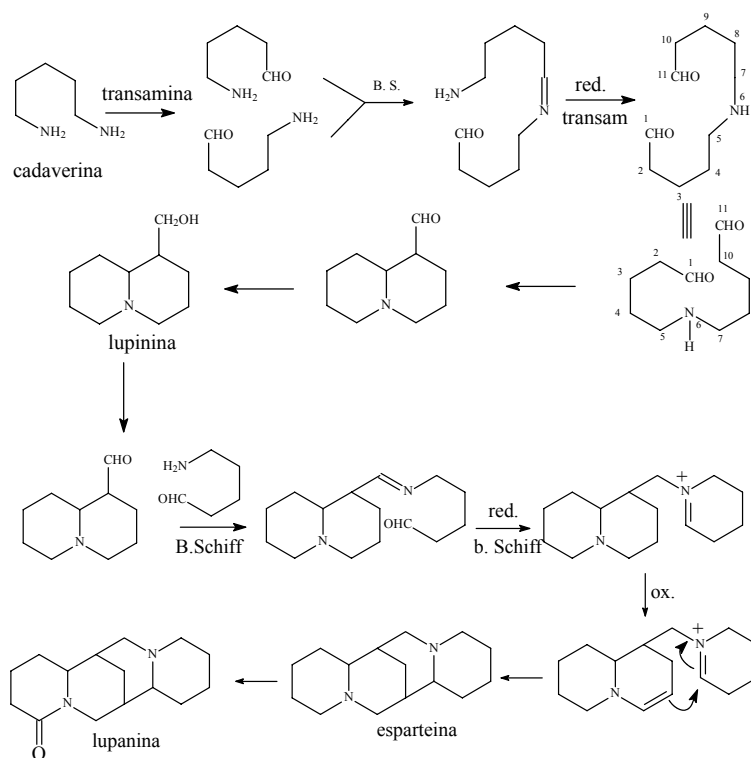
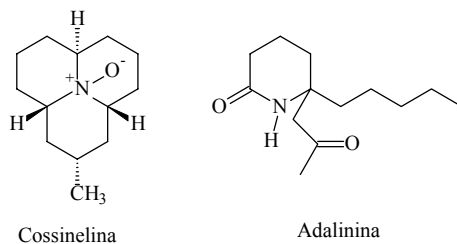
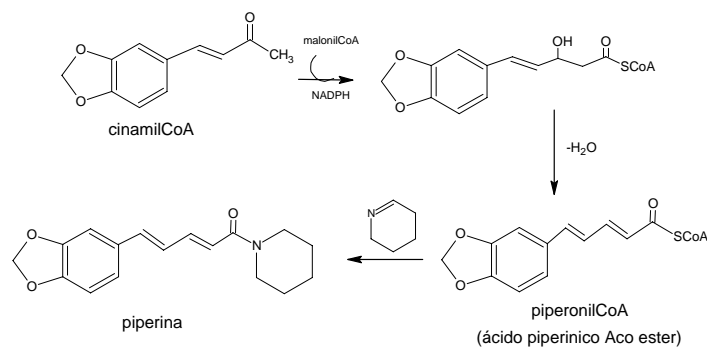


Figura 9: biogénesis de las quinolizidinas

Un grupo especial de derivados quinolizidínicos es constituido por los azafenalenos, cuyo principal representante es el N-óxido de la coccinellina, feromona de defensa del insecto coleóptero del género *Coccinellidae* [6], pequeños cucarrones, comúnmente llamados mariquitas, donde también se ha reportado la adalinina [30].



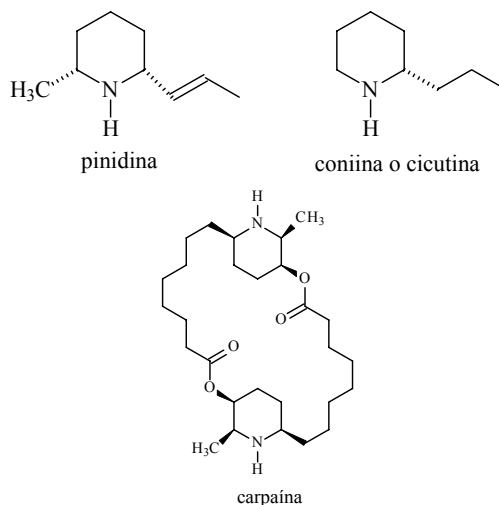
Los alcaloides de las Piperaceae poseen una porción que comprende el ácido pipérico, el cual proviene del ácido shiquímico via cinamil CoA mas una extensión de cadena proveniente de la vía acetato/malonato (comparable a los flavonoides); y la condensación de una molécula de Δ^1 -piperidina para dar la piperina como se muestra en la figura 10 [15]



Alcaloides piperidínicos no derivados del metabolismo de la lisina ^[8].

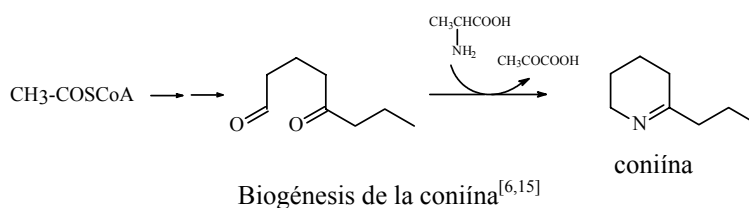
Hay algunos alcaloides que teniendo el núcleo Δ^1 piperidínico, como en el caso de la conina y pinidina, aunque su origen no es el aminoácido lisina sino vía acetato, los veremos en este capítulo.

Este restringido grupo de alcaloides comprende el núcleo de la piperidina sustituido por una cadena alifática ya sea corta como la conina de la cicuta *Conium maculatum*



Umbeliferae y pinidina de *Pinus sabiniana* Coniferae o larga como la carpaína extraída de *Carica papaya*

Su biosíntesis es a partir de un policétido que incorpora uno o varios átomos de nitrógeno como en el caso de la conina:



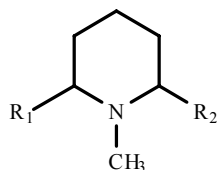
Plantas con alcaloides conteniendo el núcleo Δ^1 piperidínico.

TABACO INDIO: *Lobelia inflata* Lobeliaceae

Droga: partes aéreas.

Descripción ^[2, 8]: Hierba anual (20-50 cm) originaria de Norte América, actualmente se cultiva en Estados Unidos y Holanda, hojas cortamente pecioladas y cubiertas de pelos, flores de color azul claro, el fruto es una cápsula.

Composición química: El tabaco indio contiene entre 0.25 y 0.4% de alcaloides totales donde el principal es la lobelina:



Lobelina: $R_1 = C_6H_5CH(OH)CH_2 -$

$R_2 = C_6H_5COCH_2 -$

Lobelanina: $R_1 = R_2 = C_6H_5COCH_2 -$

Lobelanidina: $R_1 = R_2 = C_6H_5CH(OH)CH_2 -$

La lobelina es usada contra diferentes afecciones broncopulmonares como analéptico respiratorio, en la reanimación de los recién nacidos.

GRANADA: *Punica granatum*, Punicaceae ^[2, 8]

Droga: Corteza de la raíz y del fruto.

Descripción: Arbusto abundante en zonas tropicales, se caracteriza por flores rojas de 5 a 7 pétalos y el fruto que es una baya con pequeños granos rojos comestibles.

Composición química: Contiene entre 0.5 y 0.7% de alcaloides totales, donde los principales son la peletiarina y la Ψ -peletiarina y sus derivados N-metilados.

La droga tiene propiedades antihelmínticas (tenífugo), actualmente es usada solo en medicina veterinaria.

PIMIENTA *Piper nigrum*, Piperaceae

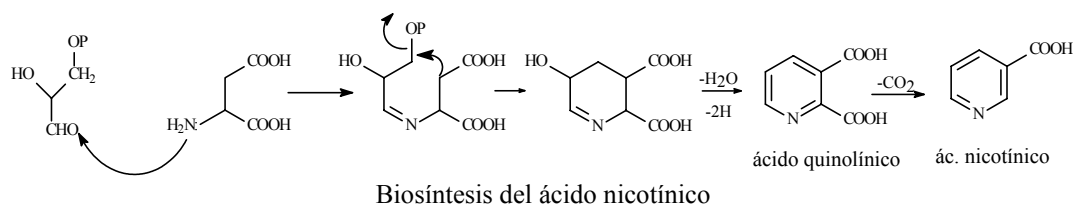
Droga: fruto

Descripción ^[26]: La planta es mas conocida como especie alimenticia, de tallo sarmentoso y trepador, nudoso, verde, redondo y ramoso. Las hojas son alternas, de forma aovada, de color verde oscuro; las flores pequeñas, crecen a lo largo de una especie de cordón de 4 a 5 pulgadas de longitud. Los frutos son pequeños y redondos y constituyen la pimienta que se vende en el comercio.

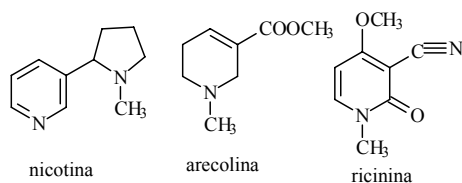
Composición química: Contiene entre el 1 y el 2.5% de aceites esenciales sobre todo hidrocarburos mono y sesquiterpénicos que le dan su olor; su sabor es debido al contenido de amidas (0.5 y 0.7%) donde la piperina es el mayoritario.

3. ALCALOIDES DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

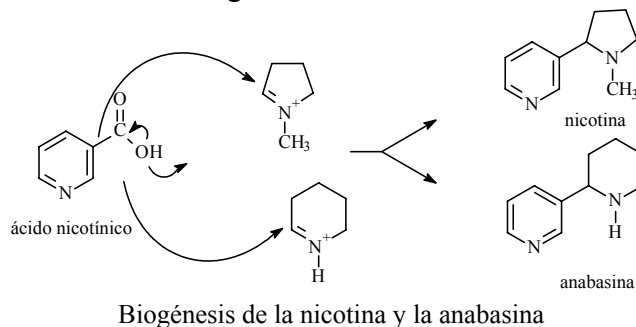
En los vegetales el ácido nicotínico se forma por la condensación del gliceraldehído 3 fostato con el ácido aspártico.



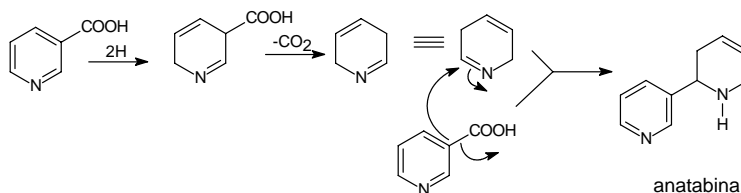
El ácido nicotínico es precursor de alcaloides del tabaco, nuez de areca, de la ricinina de *Ricinus comunes*, entre otros.



En los alcaloides provenientes del tabaco, el ácido nicotínico se condensa con un ion N-metil Δ^1 -pirrolidinium para dar la nicotina o con una molécula de Δ^1 -piperidina para producir la anabasina, como se muestra en la figura:



En el caso de la anatabina a diferencia de la anabasina, alcaloides encontrados en *Nicotiana* sp. y que difieren poco en su estructura, su biogénesis es diferente; en la anabasina el anillo piperidínico proviene del intermediario Δ^1 piperidina, según la figura anterior, mientras que en la anatabina este anillo se origina a partir del ácido nicotínico^[6,15]. El anillo piperidínico tiene entonces dos orígenes el ácido nicotínico y Δ^1 piperidina.



Drogas con alcaloides derivados del ácido nicotínico

EL TABACO. *Nicotiana* sp, Solanaceae

Comprende dos tipos de *Nicotiana* la *N. tabacum* de mayor tamaño y *N. rustica* llamada el pequeño tabaco.

Droga hojas.

Descripción botánica ^[1, 8, 20] Los tabacos son plantas originarias de América del Sur, fue introducido a América Central y Méjico en épocas precolombina, a Europa en el siglo XV por el francés Jean Nicot, dentro de un paquete de plantas terapéuticas; actualmente es usada para la fabricación de productos fitofarmacéuticos y en especial para la fabricación de cigarrillos.

Es una planta herbácea de 1 a 3 metros, hojas ovaladas, agudas o acuminadas de hasta 30 cm o mas, las inferiores decurrentes en el tallo. Racimos o panículas terminales; cáliz de 12 mm. lóbulos aocados; corola embudada de 5 cm rosada, lóbulos triangulares - subulados. Cápsula mas larga que el cáliz.

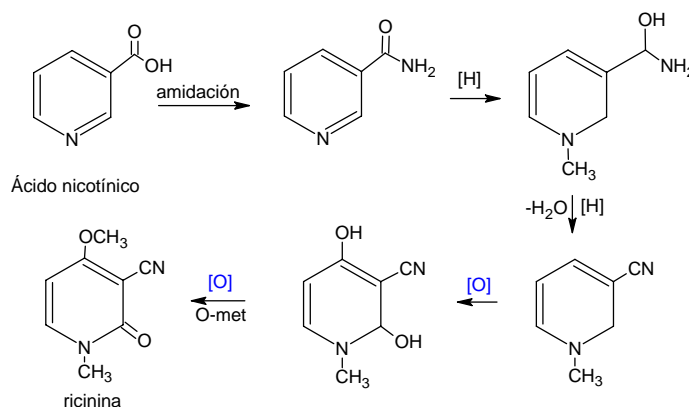
Composición química: El contenido de las hojas en material mineral es elevado (15 a 20%), en cuanto a los alcaloides contiene entre 1 y 10% donde el principal es la nicotina.

HIGUERA *Ricinus communis*, Euphorbiaceae

Droga: semillas

Descripción botánica ^[26, 32]: arbusto de hasta 6 metros. Hojas palmeado lobuladas de 10 a 60 cm., lóbulos oblongos o lanceolados, agudos, glandular-dentados. Flores monóicas en racimos con flores pistiladas en la base; cáliz estaminado de 6 a 12 mm. el pistilado de 4 a 8 mm. Cápsula de 1.5 a 2.5 cm, oval con espinas carnosas; semillas con manchas o enteramente negras de 10 a 17 mm.

Composición química. La semilla contiene 50% de lípidos de donde se extrae el aceite de ricino, rico en ácido ricinoleico, ricina una toxialbúmina de constitución polipeptídica, y la ricinina un cianoalcaloide derivado de la piridona que a su vez se deriva del ácido nicotínico.



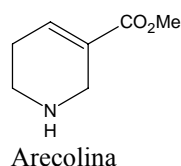
Biosíntesis de la ricinina

NUEZ DE ARECA *Areca catechu*, Palmaceae/Arecaceae

Droga: semillas

Descripción botánica ^[1, 2]: Palmera de 10 a 20 m de altura, cultivada en la India tropical y en el oriente de Africa, el fruto es una drupa fibrosa, ovoide, cuando maduro es de color rojo naranja, el fruto contiene una sola semilla: nuez de areca de sabor astringente y amargo. La nuez de areca junto con tabaco, azafrán, hoja de *Piper betle*, comprenden el “**masticatorio de betel (Paan)**” a este masticatorio se le han asignado propiedades medicinales, principalmente como digestivo. Ahora se ha comprobado que el uso prolongado produce inflamación en la boca con caída de dientes y posiblemente cáncer producto de las N-nitrosaminas formadas a partir de los alcaloides presentes.

Es un agonista de los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina. Es utilizado en forma de distintas sales como estimulante gangliónico, parasimpaticomimético y vermífugo, Actualmente el polvo de nuez de areca (la arecolina) es usada como tenicida especialmente en medicina veterinaria.



Composición química. La semilla contiene entre 10 y 15% de lípidos, 5 a 10% de proteínas y entre 50 y 60% de glúcidos; los principios activos están constituidos por taninos \approx 15% y alcaloides entre 0.3 y 0.5% donde el principal es la arecolina (alcaloide líquido).

4. ALCALOIDES DERIVADOS DE LA FENIL ALANINA Y TIROSINA

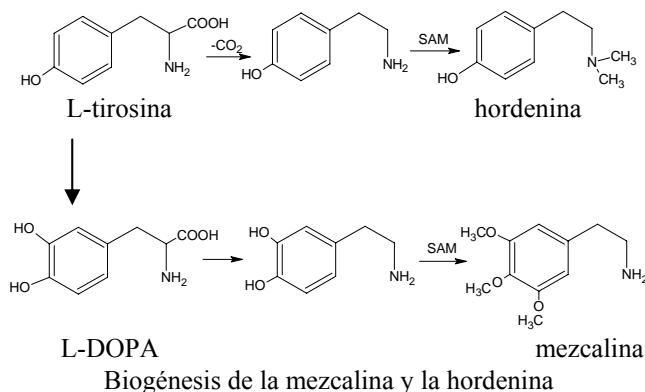
Los derivados de los aminoácidos fenil alanina, tirosina y sus productos de descarboxilación, comprenden una variada y gran cantidad de estructuras alcaloídicas como:

- Aminas simples o fenil etil aminas
- Isoquinoleinas simples
- Derivados bencilisoquinoleinas
 - Bencilisoquinoleinas (BIQ)
 - Alcaloides del opio (morfinanos)
 - Aporfinoides
- Con participación de ácido mevalónico (emetina y cefalina).

Estos alcaloides tienen una variada actividad farmacológica, muchos de ellos usados en terapéutica como es el caso de la emetina, morfina, codeína, tubocurarina, etc.

4.1 AMINAS SIMPLES O FENIL ETIL AMINAS

Las feniletilaminas se presentan en un gran número de vegetales como el caso de la hordenina^[15] de *Hordeum vulgare* Gramineae/Poaceae, un inhibidor de la germinación, la L-DOPA precursor de las catecolaminas y otros compuestos con efectos farmacológicos marcados como es el caso de la mezcalina, efedrina, catinona, etc.



Drogas con alcaloides de tipo fenil etil aminas

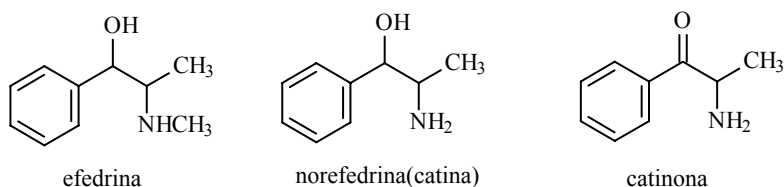
EFEDRAS, *Ephedra* sp. Ephedraceae

Entre las efedras se encuentran la *E. sinica* y *E. equisetina*.

Droga: partes aéreas

Descripción botánica ^[2, 33]: Son hierbas perennes, originarias de China, luego pasaron a la India. Sus tallos poseen numerosas aristas longitudinales muy finas con hojas muy pequeñas cónicas en la base.

Composición química: Sus principios activos son alcaloides de tipo fenil etil aminas (1.5%) donde el principal es la efedrina, además se encuentran la norefedrina y sus isómeros; estas estructuras se conocen como anfetaminas (poseen un OH en el carbono bencílico). La efedrina es empleada contra el asma con acción mas prolongada que la adrenalina.



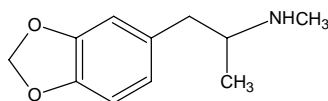
TÉ DE LOS ABISINIOS: *Catha edulis* Celastraceae

Droga: hojas ^[20, 34]

Esta droga es un estimulante vegetal que se masca, parecido al tabaco, usado tradicionalmente en Yemen y otros países árabes vecinos. Se trata de la planta con propiedades psicoestimulantes más potentes que se conoce hasta el momento. Sus principios activos son los alcaloides psicotrópicos *catina* (norefedrina) y *catinona*. Ambas

son moléculas psicoestimulantes, derivadas de la feniletilamina, y emparentadas química y funcionalmente con las anfetaminas. Estas drogas son utilizadas para el tratamiento de ADD (deficit de atencion) en niños y mas concretamente en el tratamiento de ADHD (deficit de atención por hiperactividad), produciendo riesgos cardiovasculares.^[35]

En particular, la catinona es la más activa de las dos, y es conocida, además, porque sirve de sustrato para la obtención de una poderosa droga, la *metcatinona* (*N metil catinona*). Esa síntesis química se realiza de manera relativamente sencilla y a bajo costo, en laboratorios clandestinos distribuidos a lo largo de EE.UU, y su mercado es creciente a causa de la semejanza de la *metcatinona* con la metanfetamina (extasis).



3,4-metilendioximetanfetamina

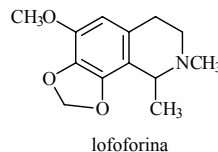
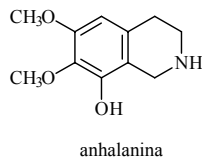
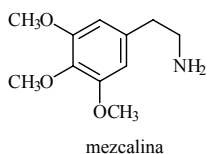
(MDMA extasis)

Composición química: Esta planta originaria de Africa contiene 1% de catinona, sustancia que produce farmacodependencia, la masticación provoca euforia, sensación de bienestar, locuacidad, estimulación motriz e intelectual y una fase depresiva produciendo insomnio.

PEYOTE O BOTONES DE MEZCAL: *Lophophora williamsii* o *Echinocactus williamsii* Cactaceae

Este cactus posee entre 3 y 6% de alcaloides totales donde el principal es la mezcalina, contiene también alcaloides de tipo tetrahidroisoquinoleina como la anhalanina y lofoforina.

El peyote es una de las drogas mágico religiosas usada por lo aztecas en ceremonias rituales, la ingestión produce efectos síquicos: alucinaciones como visiones coloreadas, distorsión en la percepción visual y de los sonidos, luego una fase depresiva acompañada de hipotensión, náuseas, sudación y midriasis. La mezcalina es usada en siquiatria.



4.2 ALCALOIDES ISOQUINOLEICOS

Isoquinoleínas simples

De este tipo de alcaloides se han descubierto pocos ejemplares, su biogénesis es descrita por Herbert^[36]

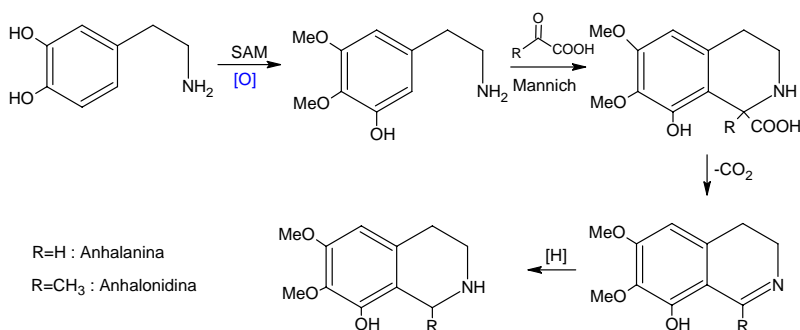
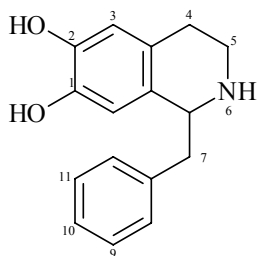


Figura 11: biogénesis de alcaloides isoquinolécicos simples

Bencilisoquinoleinas

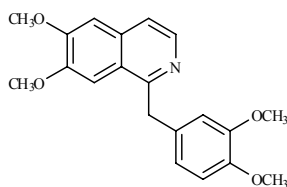
En este grupo de alcaloides se encuentran Bencil isoquinoleinas simples BIQ, Bencil tetrahydro isoquinoleinas BTHIQ, y las Bisbencil terahidro isoquinoleinas BBTHIQ.

Por su origen biogenético (derivados del ácido Shikímico), tienen patrones de oxidación característicos, como se muestra en la siguiente figura:



Posiciones oxigenadas en: 1 y 2
10
9, 10
10, 11
9, 10, 11
7

Aunque estos alcaloides presentan actividad dopaminérgica ^[37], solo la papaverina es usada en terapéutica, esta molécula es un espasmolítico que relaja la musculatura lisa y actúa sobre los nervios periféricos del sistema parasimpático, es poco activa sobre el sistema nervioso central



Papaverina

Biogénesis de benciltetrahydroisoquinoleinas ^[36]

Las bencilisoquinoleinas se biosintetizan a partir de dos moléculas de tirosina donde una de ellas se descarboxila y sufre una transaminación, luego el aldehído formado con la amina se condensan por medio de una reacción tipo Mannich, como se muestra en la figura 12:

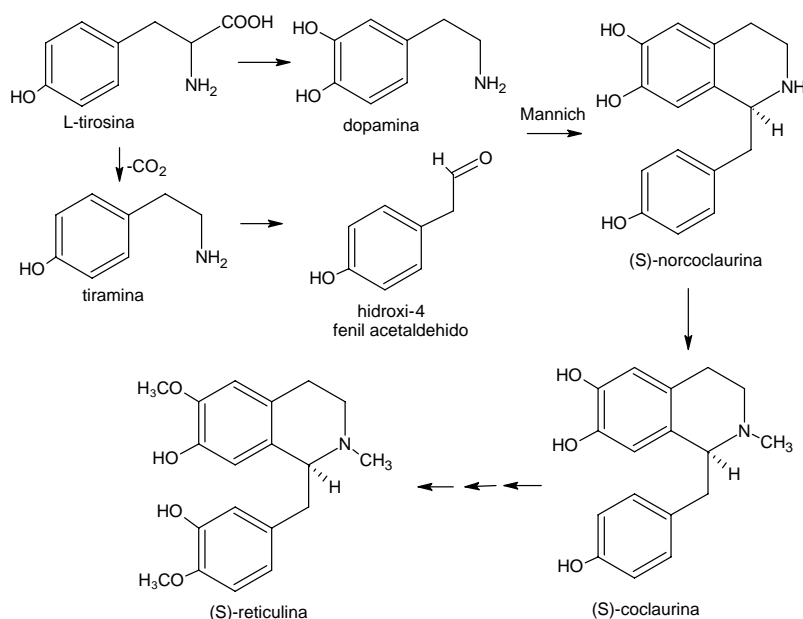
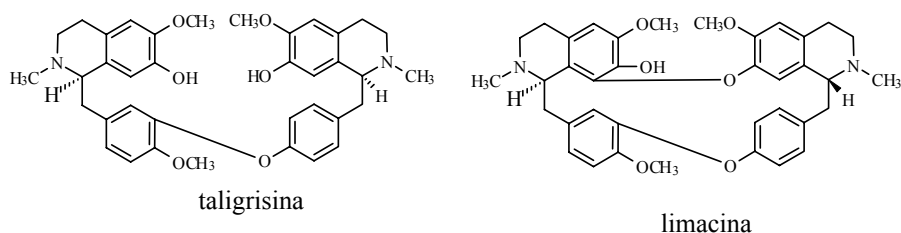


Figura 12: Biosíntesis de la reticulina

Bisbencilisoquinoleína

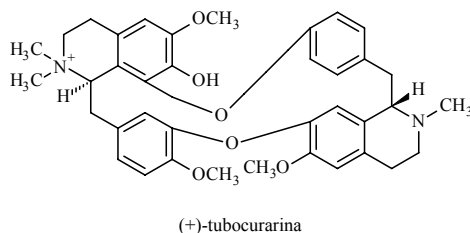
Las bisbenciltetrahidroisoquinoleínas (BBTHIQ) con las BTHIQ representan más de 400 estructuras repartidas en una decena de familias donde las principales son: Menispermaceae (alrededor de 25 géneros), Ranunculaceae, Berberidaceae, Monimiaceae, Annonaceae y Lauraceae. Existen unas 30 clases de compuestos BBTHIQ y dependen del tipo de enlace o puente (bifenílico o de tipo éter), según el número de estos (mono, di o tripunte), según el tipo de sustitución y la presencia de dos centros asimétricos, aumenta la complejidad de estos compuestos.

Las BBTHIQ se forman via radicales libres de sus monómeros, por lo que sus puentes de unión se encuentran en posiciones *ortho* o *para* de OH o de grupos oxigenados y en el oxígeno fenólico.



Farmacológicamente el interés de estas sustancias es limitado, aunque muchas presentan un potencial interesante, ninguna es actualmente comercializada. Un cierto número de estas sustancias tienen una importante actividad como paralizantes musculares, solo son

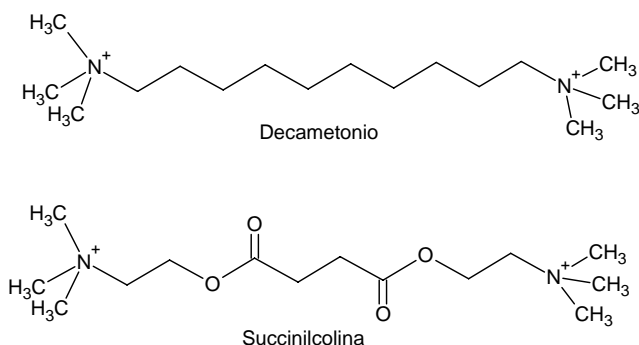
actualmente utilizados sus compuestos hemisintéticos o sintéticos. El término curare se aplica a un gran número de productos vegetales complejos, utilizados por los indígenas de América del Sur por medio del envenenamiento de sus flechas para cazar sus presas, estos productos son inocuos vía oral y activos vía parenteral produciendo parálisis muscular y parálisis respiratoria.



Los curares [8, 15]

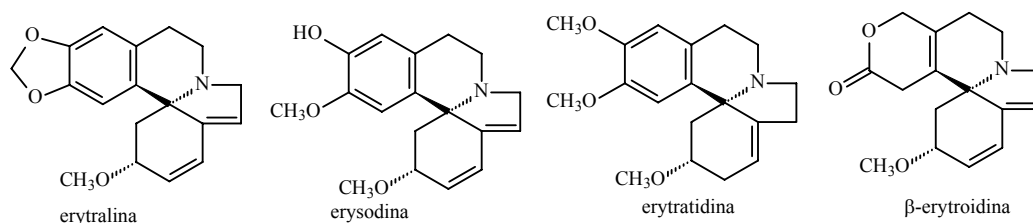
Principalmente constituidos por extractos de corteza de Menispermaceae pertenecientes a los géneros *Chondrodendron* (*C. tomentosum*) y *Curarea* (*C. toxifera* o *C. candicans*), estos curares comprenden alcaloides bisbenzylisoquinoleicos como la tubocurarina y de Loganiaceae al género *Strychnos* (*S. toxifera*, *S. castelnaeana*, *S. letalis* y *S. rodetelioides*), comprenden alcaloides bisindólicos como la toxiferina I (que se vera en el numeral 5, pagina 60). El extracto obtenido es concentrado al fuego y depositados y almacenados en tubos o cañas de bambú, para ser usados impregnando las flechas o dardos de caceria.

Aunque la estructura de la tubocurarina no estaba bien establecida (hace algunos años se creía en forma equivocada que los dos átomos de nitrógeno eran cuaternarios) se demostró por cristalografía de rayos X que la distancia entre los átomos de nitrógeno es de 1.03 nm; esta distancia se puede lograr con análogos sintéticos mas sencillos de la tubocurarina, donde los nitrógenos están separados por cadenas de 9 a 12 átomos de carbono con distintos grados de estiramiento o plegamiento. Esta observación llevó a la síntesis de compuestos con estructura general $\text{Me}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{Me}_3$ encontrándose que estos homólogos muestran fuertes actividades curarizantes. Dos relajantes musculares de uso corriente que surgieron de estas investigaciones de fines de la década de los 40 son el decametonio de acción un poco prolongada y el succinil colina o suxametonium fácilmente hidrolizable y de acción breve.



Otros curares de origen natural

Los alcaloides de las *Erythrinas* [6] tienen una estructura diferente a los curares propiamente dicho. Las *Erythrinas* pertenecientes a la familia Fabaceae presentes en América del sur, en África y Asia tropical; farmacológicamente estos alcaloides son curarizantes muy tóxicos que actúan, a diferencia de los anteriores, por vía oral.



Folkers y Koniuszy en 1937 aislaron por primera vez estos alcaloides de unas 50 especies de *Erythrina* y desde entonces han aparecido muy pocas nuevas estructuras, mas tarde Sir Barton se dedicó a determinar su biosíntesis, su ingestión produce parálisis en la musculatura lisa, como los curares. Estos alcaloides pueden ser extraídos de las semillas de la planta con agua pues se encuentran como ésteres sulfoacéticos o como glicósidos, luego deben ser hidrolizados para luego extraerlos en forma de bases libres con solventes medianamente polares.

Biosintéticamente, estos alcaloides son espiroaminas tetracíclicas. Los experimentos con metabolitos marcados muestran que la biosíntesis pasa por un intermediario simétrico dibenzazónico el cual se ha aislado en *Erythrinas* confirmando esta hipótesis.

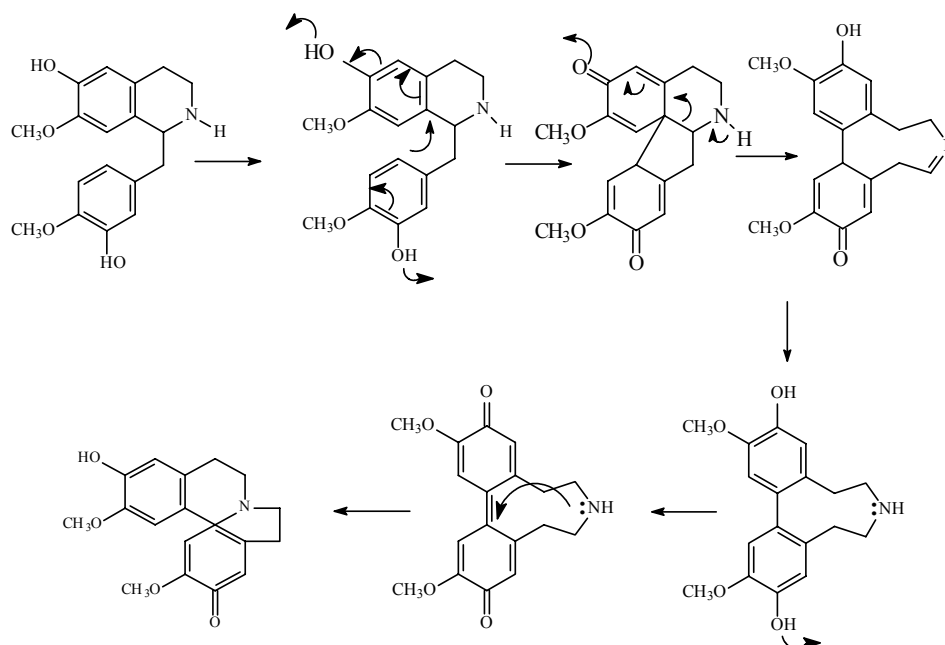


Figura 13: Biosíntesis de eritras

4.3 ALCALOIDES MORFINANOS

Este tipo de alcaloides son exclusivos del género *Papaver*, género que cuenta con mas de cien especies, solo una decena biosintetiza la tebaina y la morfina es solamente elaborada por *P. somniferum* y *P. setigerum* ^[1, 2, 6].

Las adormideras (amapolas)

Pertenecen a la familia Papaveraceae, género *Papaver* la especie principal es *Papaver somniferum* y *P. rhoeas*.

Papaver somniferum: adormidera, es una planta anual de 0.5 a 1.5 m de altura, con flores solitarias insertadas sobre pedúnculo vellosos, la planta contiene entre 5 a 8 cápsulas.

Además de numerosos híbridos de jardín se conocen las siguientes variedades ^[2]:

P. somniferum var. *Grabrum*. Cultivada en Turquía, sus flores son generalmente púrpuras pero a veces se presentan blancas; cápsula subglobular; 10-12 estigmas, semillas de color blanco a violeta oscuro.

P. somniferum var. *Album*. Cultivada en la India, flores y semillas blancas; cápsulas mas o menos aovadas de 4-8 cm de diámetro, sin poros bajo el estigma.

P. somniferum var. *nigrum*, cultivada en Europa, el nombre de la variedad se da por el color de la semilla, las hojas y el calis son glabros, las flores de color violáceo y las cápsulas algo menores que las de la variedad *album* lo que la hace poco usada como opioide. Esta es la variedad que se ha introducido en las montañas latinoamericanas para fines ilícitos.

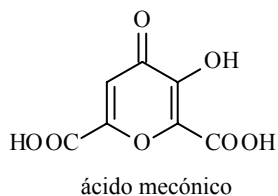
P. somniferum var. *setigerum*. Esta es una forma silvestre del sur de Europa. Los pedúnculos y las hojas están cubiertos de pelos cerdosos; los lóbulos de las hojas son muy puntiagudos y cada uno termina en una cerda.

Papaver rhoeas. comunmente llamada amapola es una planta similar a la anterior, contiene alcaloides de tipo BTHIQ, como la rhoadina, no tiene actividad tipo morfínica.

OPIO. Es el látex desecado obtenido de las cápsulas inmaduras de *P. somniferum*. Obtenido por la incisión de las cápsulas de las diferentes variedades, que luego de secado y oxidado, forma una pasta de color café oscuro y de sabor acre y amargo.

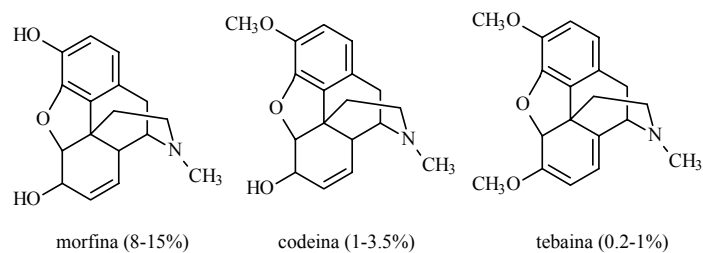
Composición química

El opio contiene cerca de 25 alcaloides combinados con en gran parte con ácido mecónico el cual se puede detectar por la prueba del cloruro férrico: Se extrae el ácido mecónico con éter en medio clorhídrico y luego se caracteriza por una coloración roja granate en presencia de una solución diluida de percloruro de hierro. La presencia de taninos, ácido oxálico y grasas indica adulteración.



La mayoría de los alcaloides se pueden clasificar en cuatro grupos:

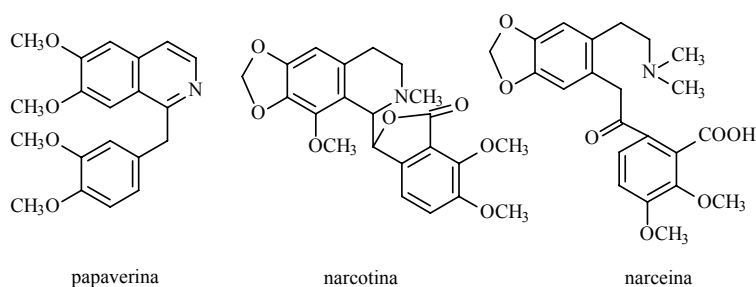
Grupo de la morfina (Morfina, tebaina, codeína).



Grupo de la papaverina o Bencil Iso Quinoleína (BIQ).

Grupo de la narcotina o noscapina: Bencil Tetra Hidro Iso Quinoleína (BTHIQ).

Grupo de la narceína.



Su biogénesis es a partir de la reticulina, girando la molécula por una línea imaginaria entre

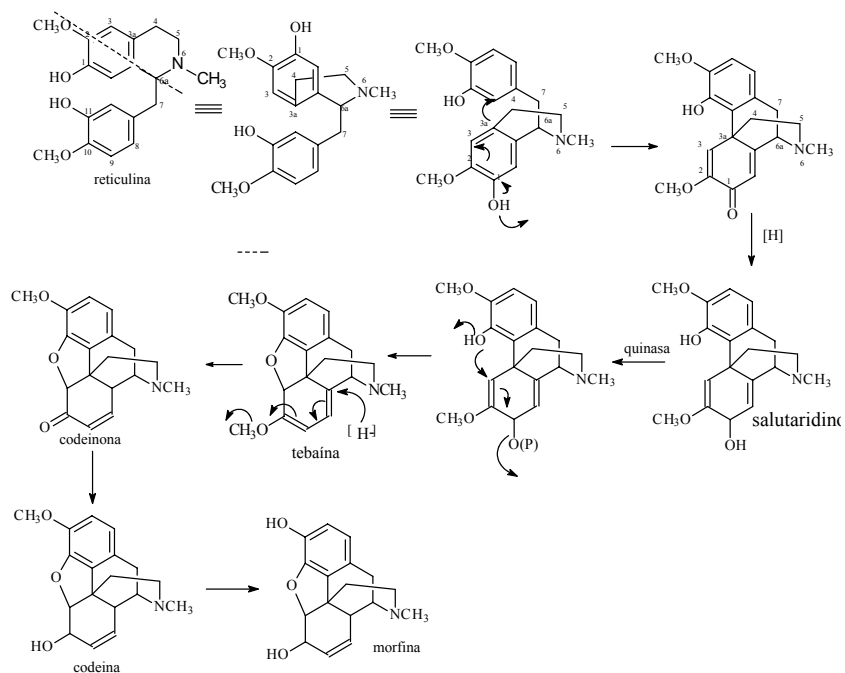


Figura 14: biosíntesis de alcaloides derivados de la morfina

el metoxilo en 2 y el carbono en 6^a vecino al nitrógeno, luego un acoplamiento oxidativo de fenoles con el fin de formar el núcleo fenantrénico como se muestra en la figura 14.

Acción fisiológica ^[1, 38]

La morfina

- Sobre el sistema nervioso central (S.N.C.): acción analgésica que se manifiesta a dosis bajas produciendo depresión de la percepción dolorosa; paralelamente, desarrolla una sedación seguida de euforia que pasa progresivamente a sueño, el despertar es particularmente desagradable; por lo tanto es un buen analgésico pero mal hipnótico.
- Sobre la respiración: es un depresor respiratorio; la morfina y sus derivados a bajas dosis tiene acción antitusiva.

La etilación del OH fenólico de la morfina produce un producto mas potente que la codeína de aplicación oftalmológica. Mientras que la diacetil morfina, La heroína, tiene via intravenosa una acción euforizante; mientras que si se sustituye el N-metilo de la morfina por un grupo N-alilo produce la nalorfina, aunque tiene un efecto analgésico, se usa como antagonista del efecto narcótico de la morfina.

La codeína

Es el mas usado en terapéutica la metilación del hidroxilo fenólico de la morfina produce modificaciones de la actividad farmacológica:

- Disminución de la acción analgésica
- Disminución del efecto depresor respiratorio
- Disminución de la toxicomanía

Excelente antitusivo

Produce acción sedativa a dosis fuertes y prolongadas.

La tebaína

Este es un alcaloide sin acción terapéutica propia.

- Tóxico (convulsivante a dosis altas)

La papaverina

- Espasmolítico sobre la musculatura lisa

La noscapina

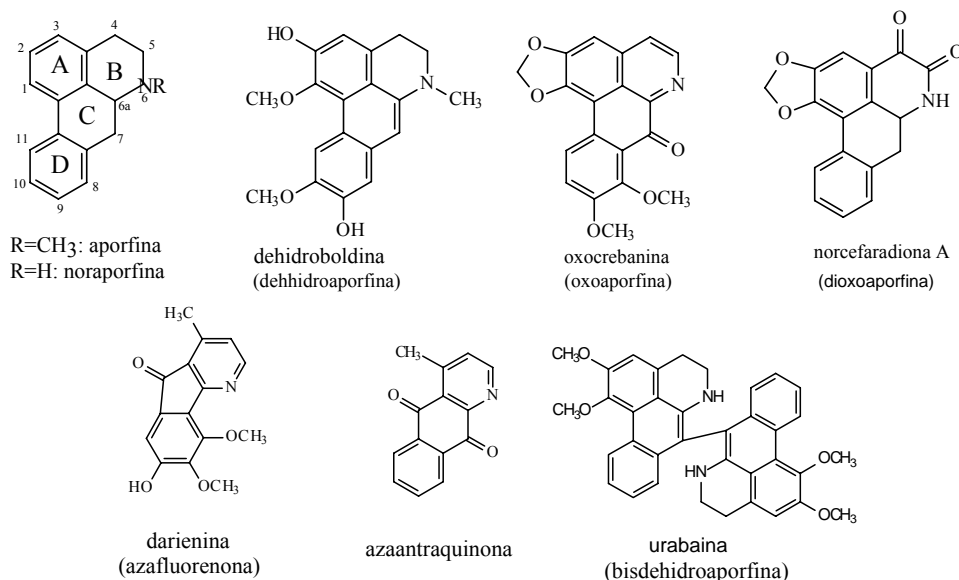
- No tóxico, sedativo de la tos.

4.4 APORFINOIDES

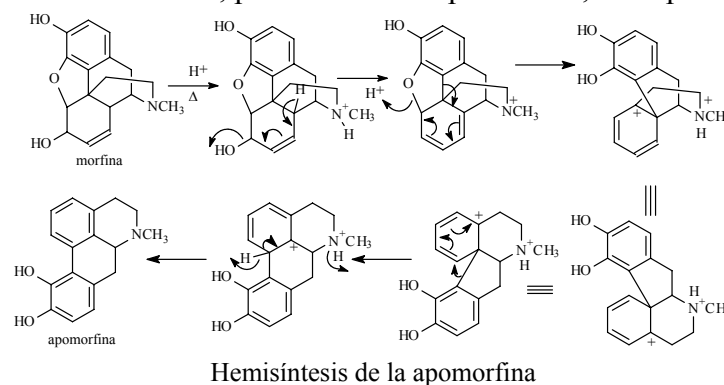
El término aporfinoide comprende las aporfinas las mas ampliamente distribuidas y los derivados de estas como oxoaporfinas, dioxo 4,5 aporfinas, dehidroaporfinas, azaantraquinonas, azafluorenonas y los dímeros bisaporfinas entre otros ^[39, 40].

Las aporfinas (N-metiladas) y las noraporfinas se encuentran casi siempre con sustituciones oxigenadas en las posiciones 1 y 2 (hidroxilos, metoxilos o metilemdioxilo). Además, debido a su origen biogenético, suelen estar sustituidas en las posiciones (10) o (10, 9) o (10, 11) o (9, 10, 11) y en 7 en el caso de las 7 hidroxil aporfinas; raramente en 3 y en 8. En las posiciones 4, 5 y en la posición 7 puede haber carbonilos, en el primer caso como las dioxoaporfinas y en el segundo caso las oxoaporfinas; se conocen también las 7 alquil

aporfina y diferentes productos de degradación como el caso de los derivados fenantrénicos y las azafluorenas [10, 40, 41].



El término aporfinoide está estrechamente ligado a la morfina debido al rearrreglo estructural de esta en medio ácido, produciendo la apomorfina, una aporfina hemisintética.



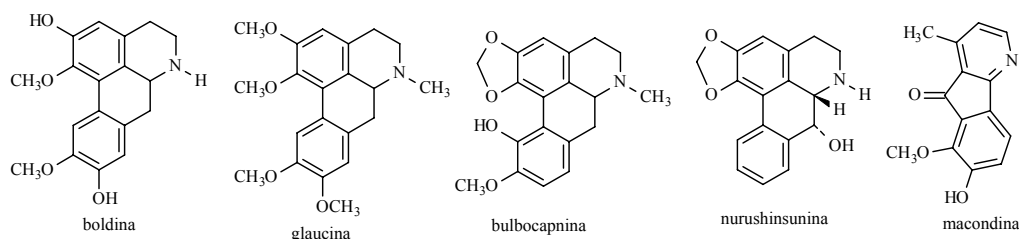
La apomorfina es utilizada en humanos vía parenteral para producir vómito cuando se ha ingerido tóxicos, este alcaloide también es disponible en comprimidos sublinguales en caso de intoxicaciones alcohólicas, actualmente es usado contra la disfunción eréctil y comercializado con el nombre de Uprima[®].

Esta sustancia le dio el nombre a los aporfinoideos (proaporfina, aporfina y derivados), actualmente hay más de 600 estructuras conocidas y frecuentemente encontradas en familias consideradas arcaicas, del orden de las Magnoliales como Annonaceae, Lauraceae, Magnoliaceae, Monimiaceae, Menispermaceae y en otras familias como Renunculiaceae, Papaveraceae, Hernandiaceae.

Ensayos *in vitro* e *in vivo* han mostrado en ciertos aporfinoideos un potencial farmacológico importante, como por ejemplo: antagonistas dopaminérgicos (anonaína, bulbocapnina) [40],

depresor del SNC (coridina), antitusivo (glaucina), antibacteriana y antifúngica (liriodenina, macondina) ^[41, 42], efecto vasodilatador en aorta de rata (liriodenina y norushinsunina) ^[42, 43], antiplaquetaria (boldina, glaucina) ^[44], antioxidante (melosmina) ^[45] actividad citotóxica (lisicamina, liriodenina y algunas bisaporfinas) ^[46].

Solamente dos aporfínas son actualmente incluidas como especialidades farmacéuticas: el extracto de hojas y de corteza del boldo donde se extrae la boldina y la apomorfina, aunque producto hemisintético, tiene como se dijo anteriormente, gran importancia farmacológica.



Biogénesis de Aporfinoides ^[15, 48, 49]

Los aporfinoides pueden ser biosintetizados a partir de benciltetrahidro isoquinoleinas

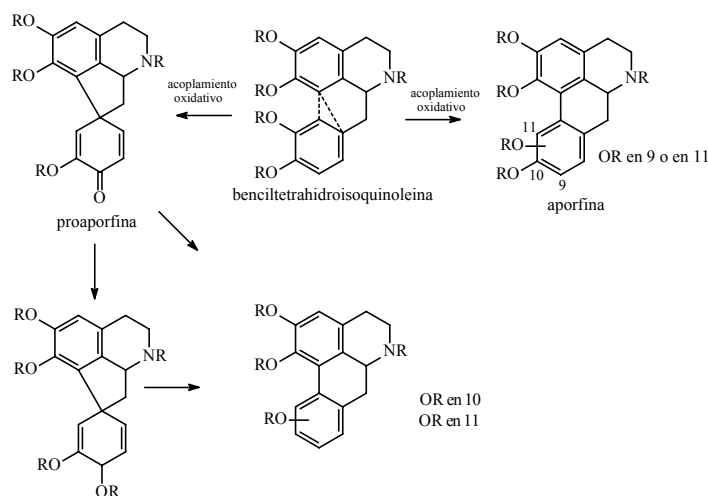
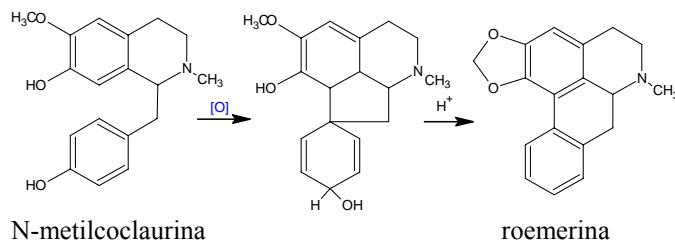
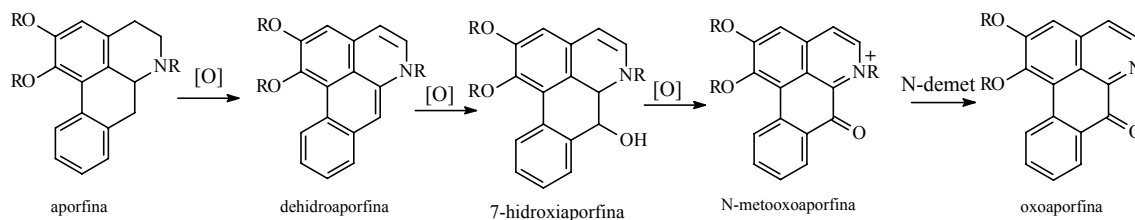


Figura 15: Biogénesis simplificada de alcaloides aporfinicos ^[48]

(cocclairina o reticulina) por acoplamiento oxidativo directo o por reagrupamientos que conduzcan a diferentes sustituciones en el ciclo D. (ver fig. 15 página anterior). Barton y colaboradores ^[49] propusieron una variación de reagrupamiento dienona-fenol pasando por un intermediario proaporfinol, que seguido de un reagrupamiento dienol-benceno, se llega a los aporfinoides no sustituidos en el anillo D.



Para el caso de las oxoaporfina, Shamma y Guinaudeau ^[48] postularon la siguiente secuencia de oxidaciones:



Dímeros de aporfinoides ^[50]

En los últimos años, mas de una centena de alcaloides dímeros de aporfinoides han sido obtenidos por vía sintética y en estado natural de familias como Berberidaceae, Hernandiaceae, Ranunculaceae y Annonaceae. Se pueden clasificar en diferentes grupos en función del tipo de monómero que lo componen:

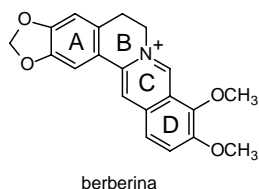
Proaporfina - bencilisoquinoleina
 Aporfina - bencilisoquinoleina
 Aporfina - aporfina (bisaporfinas)

Las bisaporfinas se han obtenido además de la vía sintética, en estado natural solo se han aislado en la familia Annonaceae ^[10]

Protoberberinas y derivados

Las protoberberinas son alcaloides tetracíclicos terciarios o cuaternarios donde se han aislado unas 40 estructuras de este tipo y distribuidos en Berberidaceae, Menispermaceae, Ranunculaceae y en Annonaceae y Papaveraceae.

El prototipo de estas sustancias es la berberina una base cuaternaria actualmente estudiado como antiparasitario. Todas las bases cuaternarias son coloreadas y la intensidad del color es un indicio de la posición de los sustituyentes en el anillo D.



Como los otros alcaloides isoquinoleicos, las protoberberinas son formadas a partir de una bencil tetrahydroisoquinoleína ^[15] donde el carbono suplementario proviene de la ciclación oxidativa de una molécula N-metilada como se muestra en la figura 16.

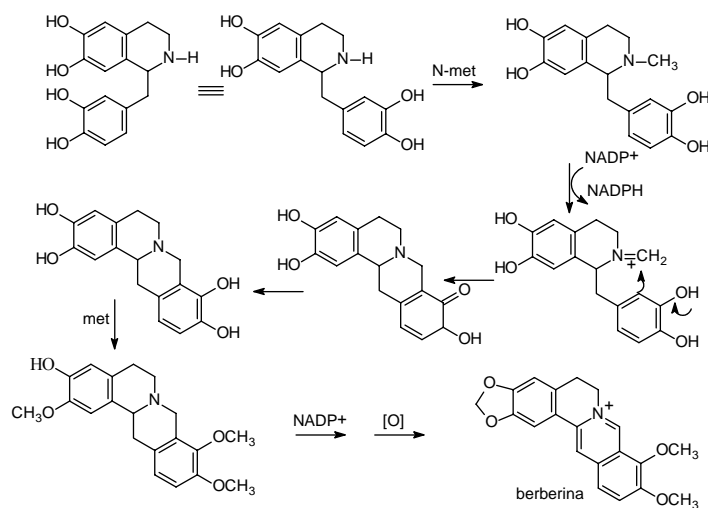


Figura 16: biosíntesis de la berberina

Plantas que contienen alcaloides aporfinoides

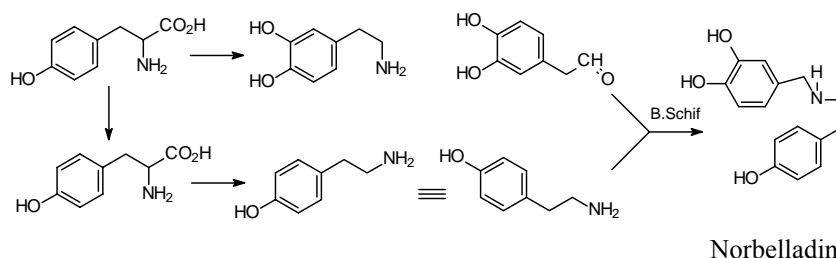
BOLDO ^[26] *Peumus boldus*, Monimiaceae

Droga: hojas

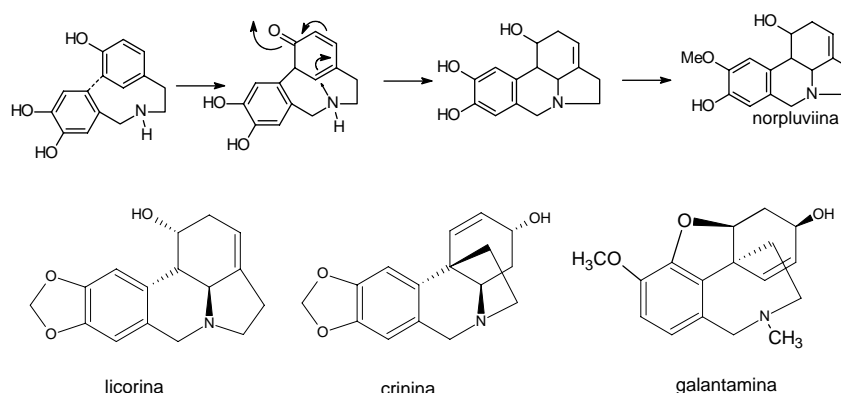
Arbol chileno, dioico de hasta 2 m de altura, copa frondosa redondeada, tronco corto con corteza gris parda, delgada y ligeramente rugosa y agrietada en los árboles mas viejos, hojas simples, opuestas, coriáceas, ovaladas-elípticas; flores unisexuales, blanco-amarillentas, masculinas y femeninas con perianto acampanado con 10-12 segmentos imbricados; fruto, una drupa ovoide de 6-8 mm de largo. Esta planta presenta actividad estimulante de la alanina aminotransferasa, actividad antihepatotóxica en hepatocitos de rata, el extracto etanólico en ratas muestra actividad antiinflamatoria y una inhibición de xantina oxidasa.

Alcaloides de Amaryllidaceae

Los lirios de la familia Amaryllidaceae contienen un grupo de alcaloides de estructuras relacionadas donde el mas importante de estos es la galantamina pues es un potente analgésico, se forman a partir de dos unidades del aminoácido tirosina, luego de descarboxilarse, una de ellas sufre una transaminación y una oxidación para formar el 3, 4 dihidroxi fenil acetaldehído, este y la tiramina forman una base de Schiff dando la norbelladina, que al reducirse puede sufrir un acoplamiento oxidativo *para-ortho* (A), *para-para* (B) o *ortho-para* (C).



que luego de varios pasos forma la norpluvina si el acoplamiento es (A), la crinina si es (B) o la galantamina si el acoplamiento es (C). Como se muestra en la figura siguiente ^[15]:

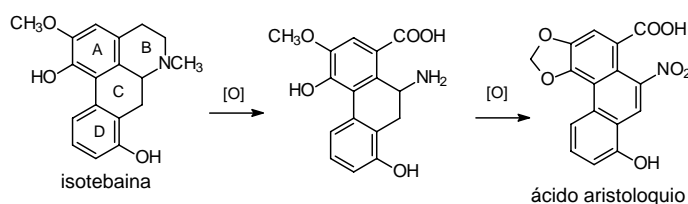


La galantamina aislada de varias especies de Amaryllidaceae, con un contenido entre 0.05 y 0.2% en el bulbo, comercialmente no es económicamente sintetizable, por lo que la droga es extraída principalmente de los géneros *Galanthus*, *Narcissus* y *Leucojum*, la galantamina es un inhibidor competitivo de colinesterasas, mejora la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer^[15].

Ácidos Aristolóquicos

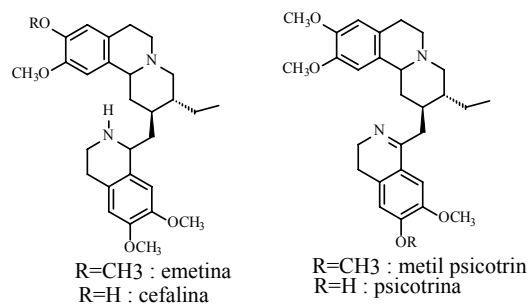
De la familia Aristolochiaceae se han aislado varios ácidos derivados aporfínicos llamados ácidos aristolóquicos donde por sus usos, el principal es el aislado de las raíces y rizomas de *Aristolochia reticulata* usada como amargo aromático en alimentación, aunque en grandes cantidades causa como la pimienta irritación gastro - intestinal. En la literatura médica reciente ^[51] han sido publicados varios casos de nefritis intersticial en mujeres jóvenes debido al consumo de hierbas para adelgazar que contenían especies del género *Aristolochia*.

Estos ácidos se forman por una oxidación en el anillo B de una aporfina.



Alcaloides isoquinolólicos monoterpénicos [2, 15]

El rizoma de la ipecacuana *Cephaelis* sp. Rubiaceae, Planta típica de los bosques fluviales tropicales de América del sur y central, causan vómito y son utilizadas en infusiones contra la disentería amibiana.



Los principios activos son alcaloides donde los principales son la emetina y la cefalina, aislados como mezcla en 1817, solo se purificaron en 1898 y su fórmula se estableció en 1914. La parte monoterpénica está formada por la secologanina cuya biosíntesis se describe en la figura 17.

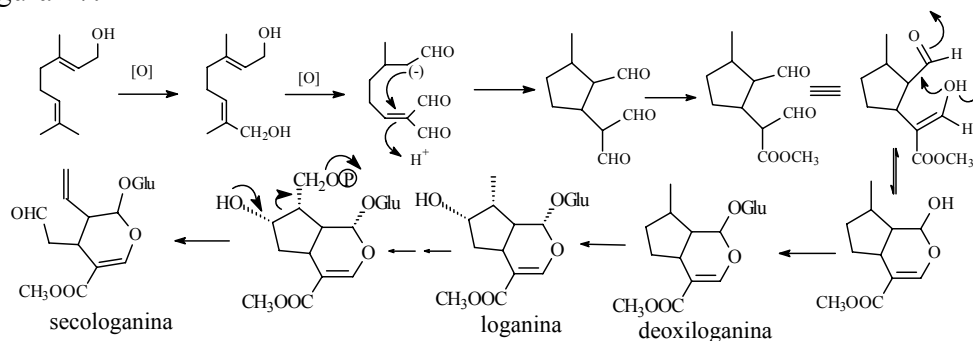


Figura 17: biosíntesis de la secologanina

Estos alcaloides isoquinolinos monoterpénicos no son muy comunes, se encuentran en pocas especies de Rubiaceae como *Cephaelis* y *Pogonopus*, en las familias Alangiaceae y Icacinaceae, su biogénesis comienza por la condensación de tipo Mannich de la dopamina proveniente de la tirosina con un secoiridoide proveniente del geraniol la secologanina, como se muestra en la figura 18.

La Ipecacuana o Ipeca. Comprende el rizoma y raíces de dos especies de *Cephaelis*, la *C. ipecacuanha* y la *C. acuminata*, la *C. ipecacuanha* se encuentra en el Brasil principalmente en los bosques húmedos de la región del Matto Grosso y Minas Geraes y conocida como ipeca de Matto Grosso, la variedad *C. acuminata* conocida como ipeca de Cartagena se encuentra en Colombia y Centro América. Las ipecas contienen entre 2 y 2.5% de alcaloides totales donde los principales son la emetina comprende entre 60 y 70% de los AT, la cefalina 25% y otros en menor cantidad como la psicotrina y metil psicotrina. estas plantas también están en peligro de extinción por falta de políticas de cultivo.

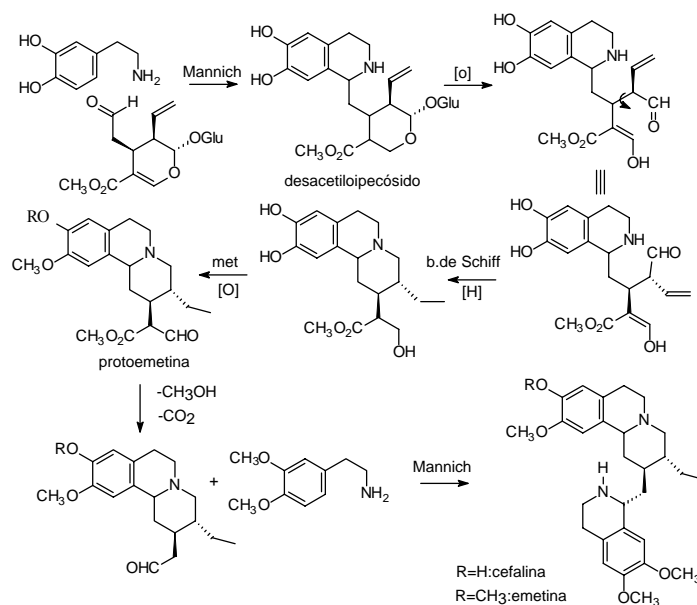
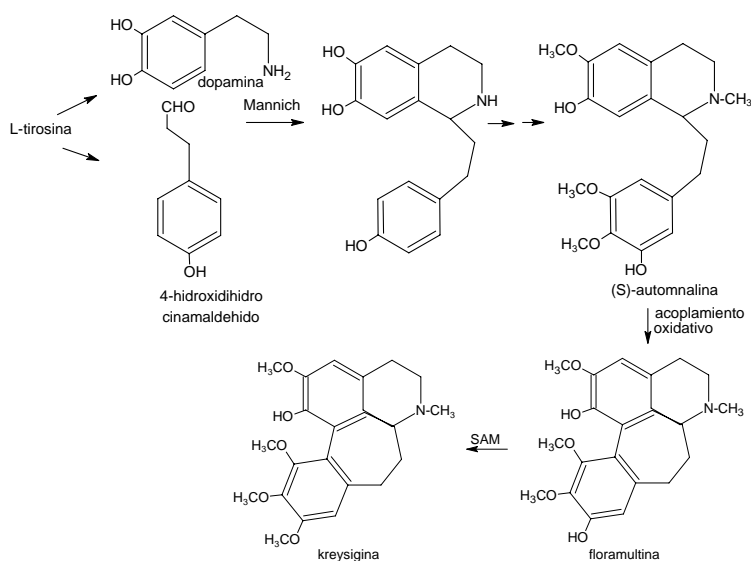


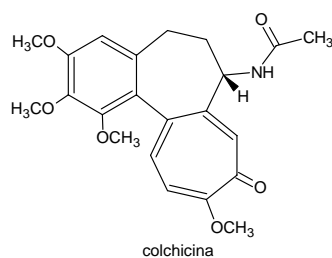
Figura 18: Biosíntesis de la emetina y la cefalina

Alcaloides derivados de la tropolona (fenetilisquinoleína) [6, 8, 15, 56]

Este tipo de alcaloides es poco común en la naturaleza, se han encontrado en varias especies de la familia Liliaceae, donde el principal es la colchicina aislado de *Colchicum autumnale* y usado como un tratamiento curativo y específico para crisis aguda de gota.

Su biogénesis es análoga a las benciltetrahydroisoquinoleínas (ver figura 12) conteniendo un carbono extra entre el núcleo tetrahydroisoquinoleína y el anillo aromático, debido a que no ocurre la descarboxilación de la segunda molécula de tirosina sino una reducción del grupo carbonilo y una deaminación como se muestra en la figura:





Métodos generales para determinar alcaloides derivados de fenilalanina y tirosina

Ultra Violeta

Los alcaloides de tipo isoquinoleicos (figura 19a, 19b, 19c), como bencilisoquinoleinas, bis-bencilisoquinoleinas, aporfinoides y protoberberinas tienen espectros ultravioleta relativamente complejos, por encima y debajo de 300 nm; las bencilisoquinoleinas y bis-bencilisoquinoleinas (fig 19^a), presentan máximos de absorción hacia 225 y 280 nm y un mínimo entre 250 y 260 nm.

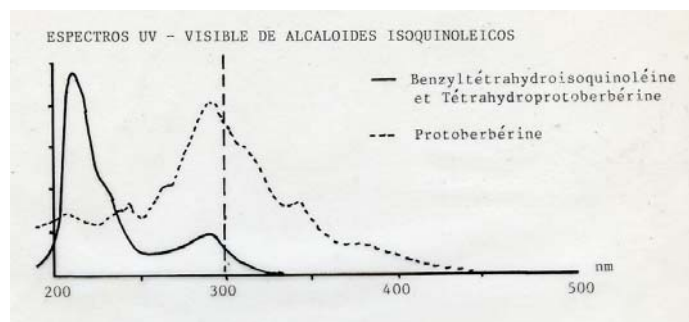


Figura 19a

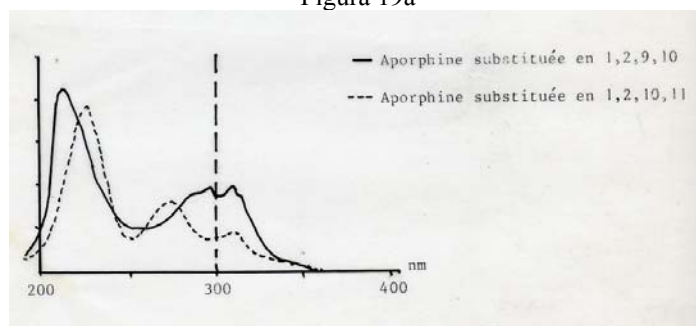


Fig.19b

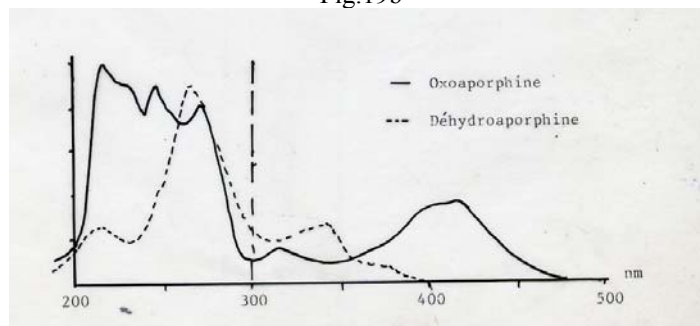
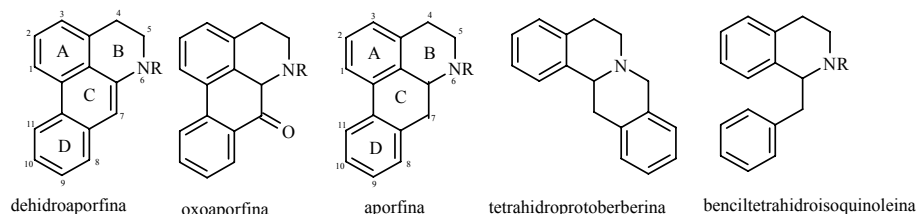


Fig 19c

Para los alcaloides del tipo aporfinoides, los espectros de UV característicos (figura 19b y 19c), las oxoaporfina, moléculas altamente conjugadas, presentan espectros complejos, las dehidroaporfina, presentan un espectro característico donde se observa un máximo de absorción con una alta densidad óptica cerca de 280 nm ^[51].



Alcaloides isoquinoleicos

La presencia de hidroxilos fenólicos es sugerida por un desplazamiento batocrómico en medio alcalino de los máximos de absorción. Las aporfina monofenólicas en posición 3 o en 9, presentan además del efecto batocrómico uno hiperocrómico entre 315 y 330 nm ^[52], en el caso de las oxoaporfina, estas presentan un desplazamiento batocrómico en medio ácido. Los espectros de absorción de los alcaloides quinoleicos presentan absorciones como el caso de la quinoleina simple hacia 225, 280 y una señal a veces bifurcada hacia 310 y 335 nm ($\log \epsilon \cong 4.5, 3.5$ y 3.4) las furoquinolinas presentan dos máximos a 245 ($\log \epsilon \cong 4.7$) y una banda muy ancha a 290 - 330 nm.

Por ser las azafluorenonas (moléculas planares y altamente conjugadas) presentan en el UV un espectro complejo que comprende tres zonas

- Zona I absorciones menores de 240 nm
- Zona II Absorciones entre 240 y 285 nm
- Zona III Adsorciones entre 285 y 330 nm

Espectro de Masa

Los alcaloides del tipo bencil tetrahidro isoquinoleinas presentan una fragmentación característica a nivel del enlace bencílico. El pico molecular es generalmente muy débil por lo que hay que utilizar ionización química; los fragmentos principales son mostrados en la figura 20. Los picos dados por los fragmentos **a** y **b** permiten determinar la naturaleza de los sustituyentes en los ciclos A y C respectivamente ^[52].

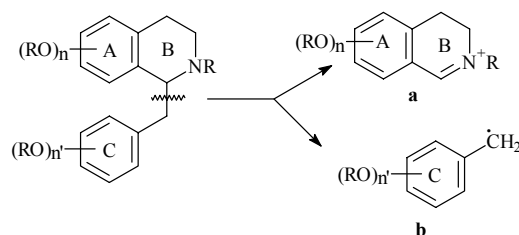


Figura 20: Fragmentación típica de bencil tetrahidro isoquinoleinas

Para la determinación estructural de alcaloides de tipo tetrahidroprotoberberina, la espectrometría de masas proporciona una amplia información: La apertura del ciclo **C** a nivel de los enlaces bencílicos produce debido a un mecanismo de tipo retro Diels-Alder formando tres iones **a**, **b** y **c** como se muestra en la figura 21

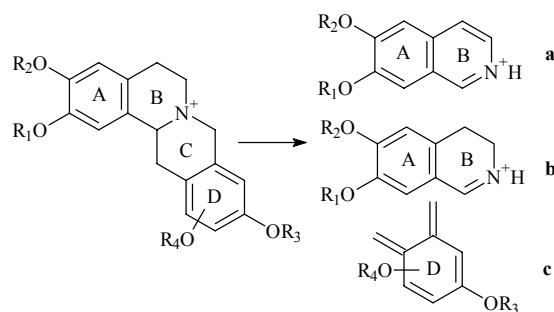


Figura 21: Fragmentaciones típicas de tetrahidroprotoberberinas ^[53]

El examen del espectro de masas de tetrahidroprotoberberinas, permite determinar la naturaleza de los sustituyentes de los ciclos A y D. Los fragmentos a m/z 190 y 192, a m/z 176 y 178 correspondiente a los iones **a** y **b**, indican que el ciclo A es sustituido respectivamente por un metilendioxisilo, por dos metoxilos o por un metoxilo y un hidroxilo. De igual manera con el fragmento **c**, se puede determinar los sustituyentes del ciclo D.

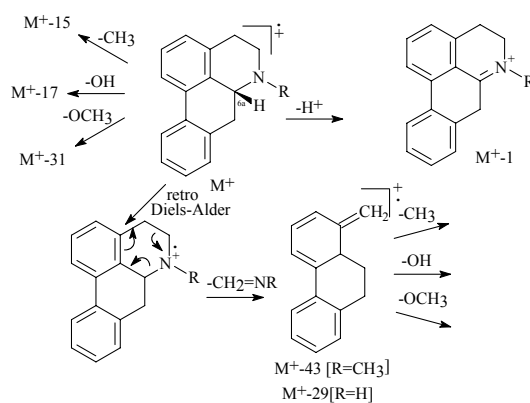


Figura 22: Principales fragmentaciones de aporfina y noraporfina

El espectro de masas de una aporfina o noraporfina ^[53], muestra además del pico molecular, un pico siempre intenso a M^+-1 que corresponde a la pérdida del hidrógeno en 6a con la formación del ion iminium. Los fragmentos M^+-15 , M^+-17 y M^+-31 corresponden respectivamente a la pérdida de un metilo, un hidroxilo y un metoxilo; se observa también un pico importante a M^+-29 en el caso de noraporfina o a M^+-43 en el caso de aporfina debido a la apertura del anillo B por un mecanismo de tipo retro Diels-Alder, con la pérdida de un grupo metileno imino $CH_2=NR$ según se muestra en la figura 22.

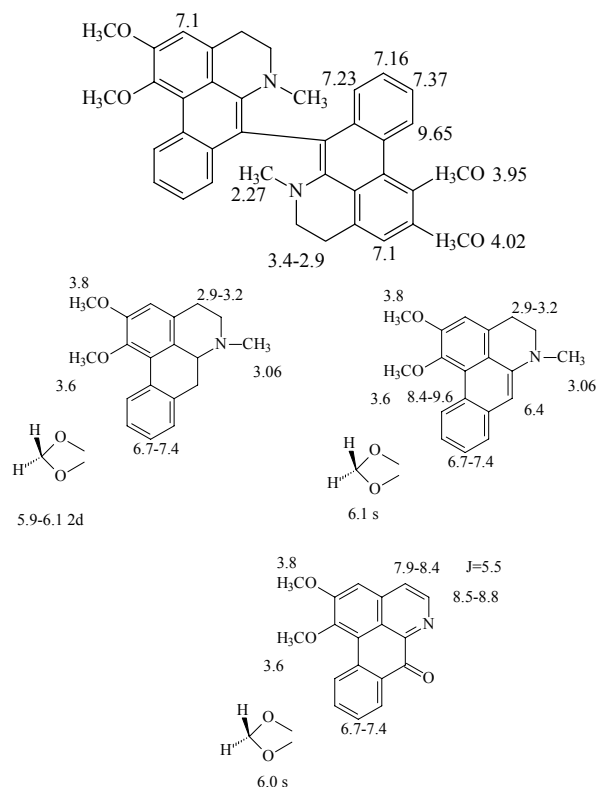
El espectro de masas de una oxoaporfina presenta el ion molecular generalmente como pico de base, además de los fragmentos mencionados correspondientes a la pérdida de sustituyentes, muestra el fragmento M^+-28 que corresponde a la pérdida de CO. Como en

el caso de las oxoaporfinas, en el espectro de masa de dehidroaporfinas, el ion molecular corresponde generalmente al pico de base debido a la gran aromaticidad de la molécula.

La elucidación estructural de bis aporfinas depende en gran parte del espectro de masas. El pico molecular tiene un valor par (moléculas diméricas) y se nota la ausencia de fragmentos en el intervalo comprendido entre el ion molecular y el valor m/z de sus unidades monoméricas ^[10]

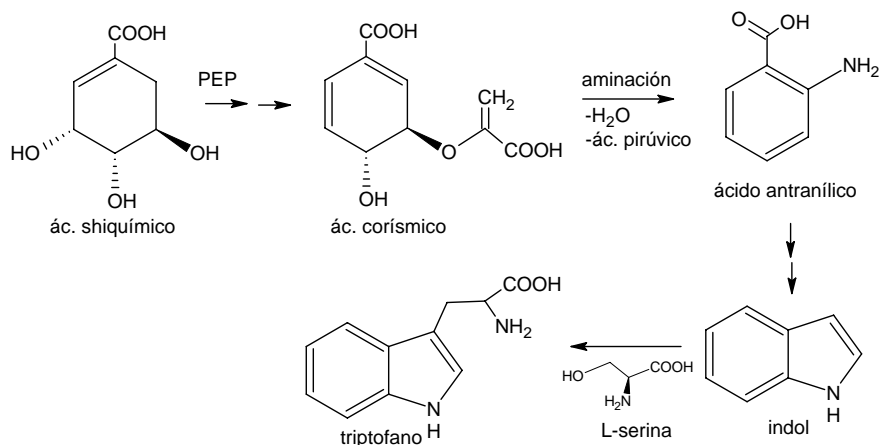
Para el caso de las aporfinas, el protón en posición 3 es el mas blindado hacia 6.60 ppm y el protón en 11 es el mas desblindado entre 7.60 y 8.30 ppm, debido al efecto anisotrópico del anillo A ^[54].

En el caso de oxoaporfinas, estas presentan un espectro de RMN particular, los protones 4 y 5 del ciclo B forman un sistema AB (J alrededor a 5.5 Hz) y resuenan a desplazamientos químicos elevados (7.9-8.4 y 8.5-8.8 ppm respectivamente) y una J baja, además, los protones aromáticos en 8 y en 11 son siempre fuertemente desblindados, los metilendioxis, así como en el caso de las dehidroaporfinas, resuenan como singletes no importa cual sea su posición, esto debido a la planaridad de las moléculas, diferente en el caso de las aporfinas qu la molécula no es planar, donde los protones de un metilendioxilo son magnéticamente equivalentes debido a la tensión del bifenilo constituido por los ciclos A y D, resonando por este hecho en forma de un sistema AB típico (cuadruplete entre 5.9 y 6.1 ppm con una J aproximada de 1.5 Hz).



5. ALCALOIDES DERIVADOS DEL TRIPTOFANO (ALCALOIDES INDÓLICOS)

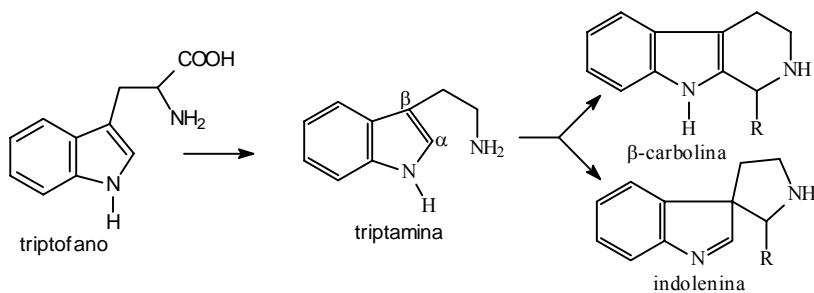
El aminoácido L-triptofano contiene el grupo indólico y tiene su origen por la vía shiquimico o por la vía ácido antranílico^[15, 56].



Desde el punto de vista farmacológico hay mucho interés sobre las bases que contienen el núcleo indólico, a raíz del descubrimiento de la actividad alucinógena del LSD así como la actividad sedante de la reserpina, aislada del género *Rauwolfia*, el auge de este estudio fitoquímico ocurrió en la década de los 60 y se dirigía principalmente a la familia Apocynaceae.

Existen unos 800 alcaloides de este tipo distribuidos principalmente en la familia Apocynaceae, (géneros *Rauwolfia*, *Aspidos-perma*, *Strychnos* y *Vinca*), menos frecuentes en hongos y familias como Leguminosae, Malphigiaceae, Rubiaceae y Rutaceae donde los alcaloides presentan el grupo indólico sencillo.

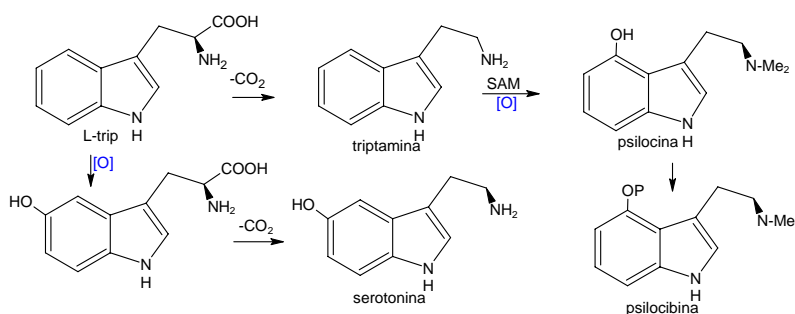
El triptófano es el precursor de estos alcaloides los cuales se clasifican en triptaminas y en no triptaminas; las triptaminas a su vez, se subdividen en β -carbolinas y en indoleninas y pueden ser triptaminas simples o triptaminas complejas y estas pueden ser isoprénicas o no isoprénicas.



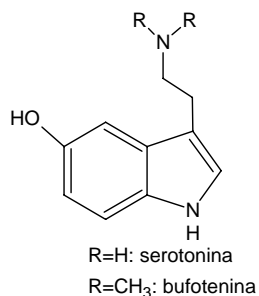
5.1 TRIPTAMINAS SIMPLES

Las triptaminas simples juegan un importante papel en la cultura indígena de América por sus efectos alucinógenos y extáticos en sus ceremonias mágico religiosas^[57]; se han encontrado en hongos alucinógenos de Mesoamérica de los géneros *Psilocybe*, *Stropharia* y *conocybe* (“teonacatl” o “carne de los dioses”) usados por los indios Aztecas en sus ceremonias religiosas desde hace mas de 1700 años, se ha encontrado en estos hongos los alcaloides alucinógenos la psilocibina y la psilibina que al ingerirlos produce diferentes sensaciones auditivas y visuales, relajación muscular, depresiones y euforias alternadas^[6]. La serotonina que juega un importante papel en la actividad neuronal, se encuentra también en vegetales, se ha aislado en el pericarpio del banano el cual seco es fumado, actúa como un alucinógeno ligero.

Las triptaminas simples por reacciones de descarboxilación, metilación y oxidación del triptofano^[15].

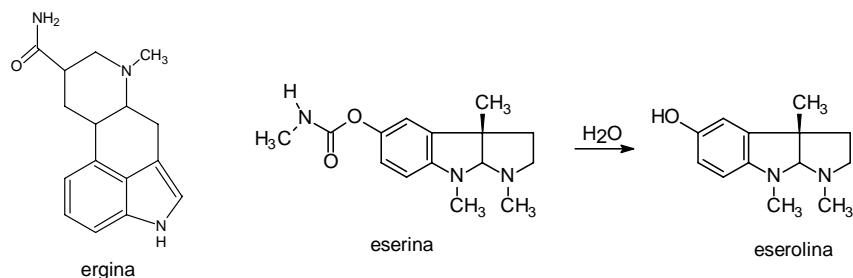


De las glándulas parótidas del sapo común *Bufo vulgaris* se aísla la bufotenina derivado N dimetilado de la serotonina que también es el principio activo del Yopó, polvo de las semillas de *Anadenanthera peregrina* (*Piptadenia peregrina*) Leguminosae y especies del género *Virola* (Myristicaceae), son mezclados con cenizas e inhalados por medio de tubos de bambú por los indígenas del Orinoco en ceremonias mágico religiosas produciendo alucinación e incoordinación motriz.

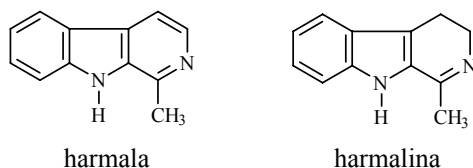


Entre las triptaminas simples se incluyen estructuras un poco más complejas como la ergina, alcaloide extraído de las Convolvulaceae del Nuevo mundo consideradas plantas sagradas de México llamadas “planta serpiente” han sido usadas en el imperio Azteca por

chamanes en ceremonias mágico religiosas para conocer el futuro, curar enfermedades o en sacrificios religiosos ^[57]; la fisostigmina o eserina y la eserolina que se encuentran en *Physostigma venenosum* (Leguminosae), una liana de la Guinea que produce una gran vaina con 2 o 3 semillas de 2 a 3 cm de longitud conocidas como habas de calabar, usadas en Africa en ordalías como alucinógenos orales, su ingestión produce hipersecreción: de la saliva, de sudor, de lagrimas y de orina, trastornos visuales, sed, temblor, contracciones y a veces muerte por paro cardiaco.

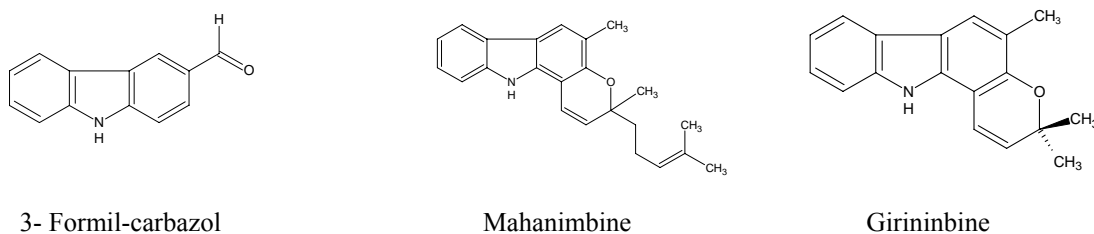


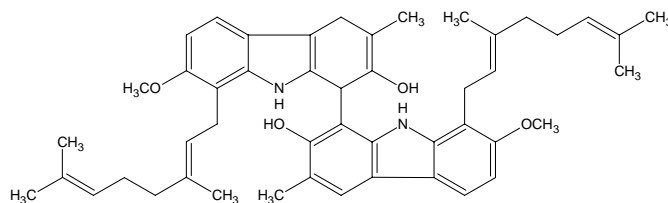
El yagé, ayahuasca o caapi es la corteza de la liana del género *Banisteriopsis* Familia Malpighiaceae de la Amazonía y la Orinoquía, se encuentran principalmente en *B. caapi*, *B. inebrians* y *B. rusbiana* donde se han extraído bases como la harmala y la harmalina, este último usado en el tratamiento del mal de Parkinson.



Alcaloides de este tipo fueron encontrados también *Pegamun harmala* (Zygophillaceae) y en menos cantidad en familias Rutaceae, Leguminosae, Rubiaceae y Passifloraceae en el género *Passiflora*. La ingestión del yagé produce en los chamanes efectos alucinógenos y adivinativos.

Existe un tipo de alcaloide el cual tiene el núcleo indólico con un solo Nitrógeno en su estructura, de tipo carbazol aislados de la familia Rutaceae, concretamente del género *Muraya*^[58, 59], este tipo de alcaloides tambien se han aislado como dímeros con importante actividad citotóxica.





Bismurrayafolina E

Tradicionalmente las especies de género *Muraya* se han utilizado para analgesia y anestesia local, tratamiento del eczema, reumatismo dolor abdominal, hidropesía, diarrea, edema, trombosis, éxtasis venoso, anticonvulsivante y expectorante; desde el punto de vista químico se ha encontrado que este género presenta cumarinas flavonoides, alcaloides tipo carbazol [58, 59].

5.2 TRIPTAMINAS COMPLEJAS NO ISOPRÉNICAS

La rutaecarpina y la evodina, alcaloides presentes en los frutos del género *Evodia* como *E. rutaecarpa* familia Rutaceae, usada hace muchos años por los chinos y conocida como “Won Chou-yu”, estos mismos alcaloides se han aislado del género *Fagara*, además de su actividad alucinógena, tienen actividad uterotónica. Su biogénesis es a partir de β -carbolina y ácido antranílico por medio de una condensación de tipo Mannich como se muestra en la figura 23.

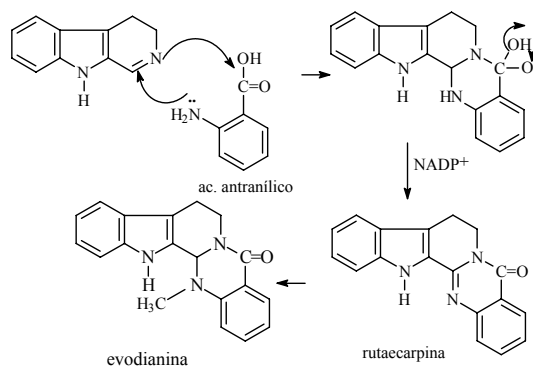
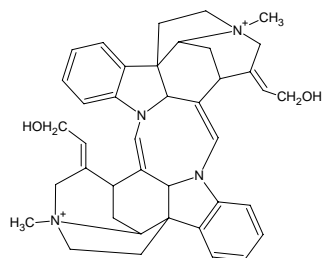


Figura 23: biosíntesis de la evodina y rutaecarpina

Los indígenas del Amazonas han utilizado la corteza de diversas especies del género *Strychnos*, familia Loganiaceae, como curares, donde se han encontrado dímeros indólicos como el caso de los curares de Menispermaceae son también bases cuaternarias, el principal de ellos es la toxiferina I.



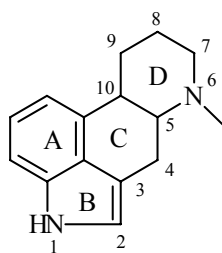
Toxiferina I

5.3 TRIPTAMINAS COMPLEJAS ISOPRÉNICAS

Las triptaminas isoprénicas más importantes son las ergolinas nombre dado al núcleo de los alcaloides del ergot (cornesuelo de centeno) y comprende el esclerocio desecado producido por el hongo del género *Claviceps*, Familia Clavicipitaceae, se encuentran aproximadamente 50 especies de este género pero el principal es la *C. purpurea*, el cual se desarrolla en lo ovario del centeno produciendo granos alargados en forma de un pequeño cuerno de ahí su nombre. Este núcleo también se encuentra en *Rivea corimbosa* cuyas semillas se usan como alucinógenos y en *Ipomea tricolor*. La mayoría de las especies de *Ipomoeas* (batatillas) contienen derivados de la ergolina.

En la primera guerra mundial al almacenar los alimentos perecederos en lugares no apropiados se presentaron diversas enfermedades en los habitantes que consumieron granos almacenados por sus manifestaciones dolorosas tipo gangrenosas a nivel del estómago, se le llamó “fuego sagrado” o “mal de los ardientes” que producían delirio y alucinaciones.

El núcleo ergolina comprende un sistema tetracíclico dinitrogenado. Todas las ergolinas naturales presentan un sustituyente en C-8 y la razón de esto es que en la biogénesis intervienen una unidad de triptofano y una de ácido mevalónico (isopreno), algunos autores no incluyen las triptaminas en el grupo de las isoprénicas, pues solo consideran las que contienen un fragmento monoterpénico (C10).



Según el tipo de sustitución en el carbono 8 se dividen en:

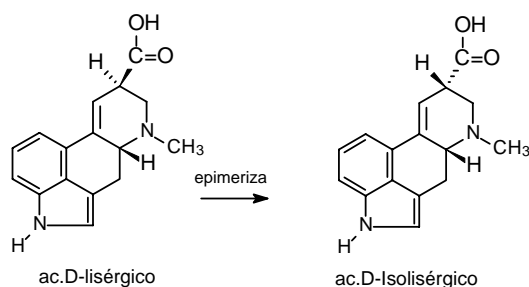
- Derivados del ácido lisérgico: sustitución carboxílica.
- Clavinas: sustitución metilo o alcohol metílico

Origen biosintético

Las experiencias con isótopos marcados han permitido mostrar los precursores y la vía de formación de la ergolina, siendo estos el triptofano y el ácido mevalónico como se muestra en la figura 20:

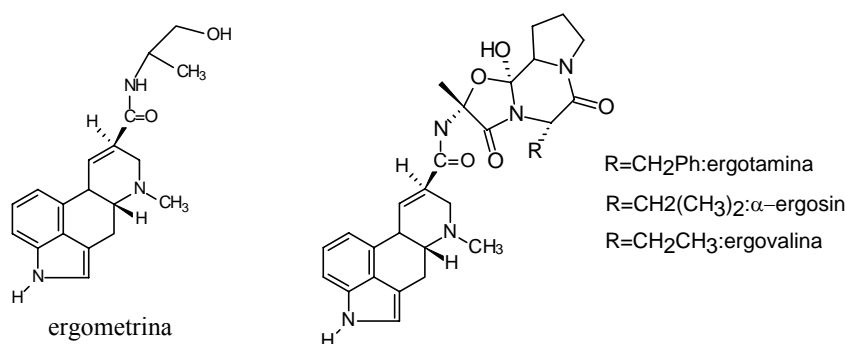
Amidas del ácido lisérgico

Los derivados del ácido lisérgico (los hidrógenos en C₅ y en C₈ se encuentran en posición *trans*) epimerizan fácilmente en 8 para formar el ácido isolisérgico, esta epimerización es favorecida por los solventes polares haciendo que el carbonilo del ácido enlice.

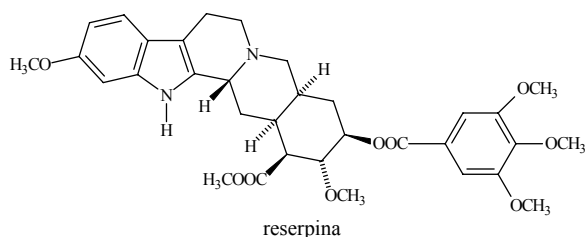


Las amidas del ácido lisérgico conforman los alcaloides del ergot y comprenden dos grandes grupos:

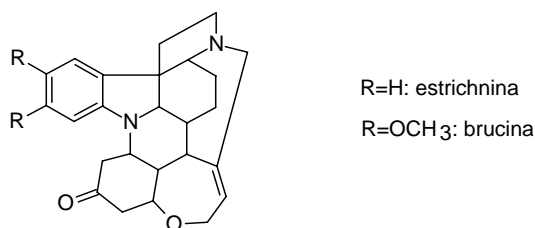
- Las amidas simples del ácido lisérgico comprenden un 20% de los Alcaloides totales del ergot, existen dos la ergometrina (=ergobasina=ergonovina) y la ergobasina.



- Las amidas peptídicas o ergopeptinas, insolubles en agua, donde la ergotamina es el principal y es la responsable de la actividad ocytónica.



Alcaloides de las Loganiaceae, Los más importantes son los alcaloides de la nuez vómica, los granos de la *Strychnos nux-vomica* usados en la lucha contra animales indeseables, contienen la estrichnina y la brucina, alcaloides tóxicos.



5.4 ALCALOIDES PROVENIENTES DEL TRIPTOFANO QUE CONTIENEN EL NÚCLEO QUINOLEICO

Las quinas son árboles originarios de la cordillera de los Andes y pertenecen al género *Cinchona* familia Rubiaceae. Su corteza contiene alcaloides utilizados por sus propiedades tónicas, febrífugas, antimaláricas y antiaritmicas. Su historia se remonta desde la época de la conquista cuando el conde de Chinchón Luis Jerónimo Fernández de Carrera virrey del Perú en 1632 debería dejar el nuevo mundo debido a las constantes fiebres sufridas por su esposa la condesa Ana Ossorio, un indígena le recomendó tomar un brebaje de quina - quina, una planta de la región, sus fiebres fueron curadas y se introdujo por primera vez en Europa una planta medicinal, la corteza de quina.

La quinina es aislada en 1820 por Pelletier y Carventou, actualmente la demanda de quinina y de quinidina es tan grande que el árbol de quina se encuentra actualmente en vía de extinción, por esto hay que buscar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la malaria.

La biogénesis es a partir de triptofano y secologanina que se unen por una condensación de tipo Mannich como se muestra en la figura 25:

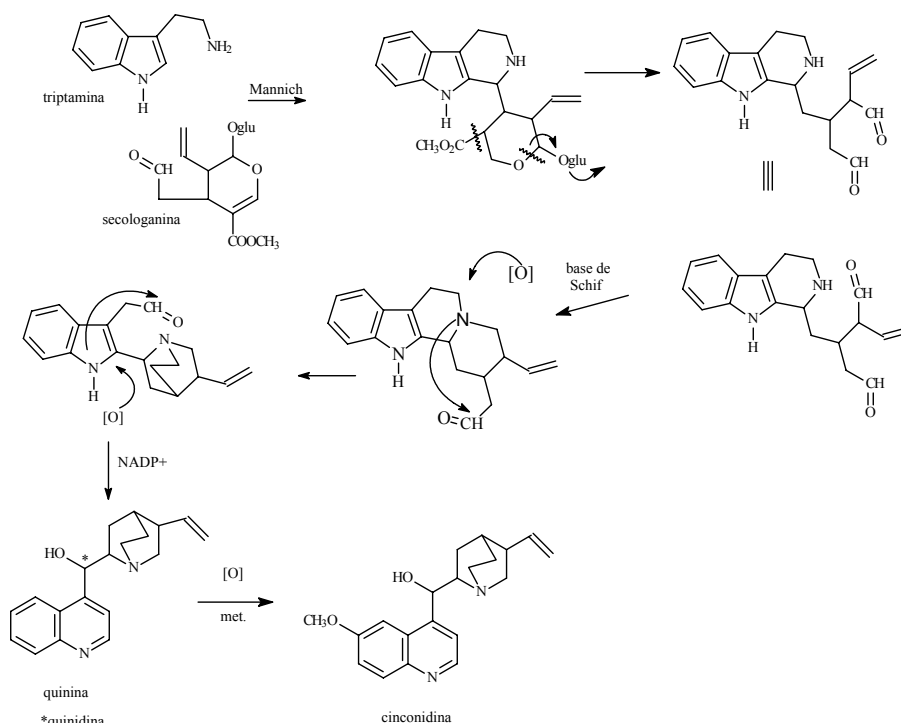


Figura 25: biosíntesis de los alcaloides de la quina.

Métodos generales para determinar alcaloides derivados del triptofano

Ultra Violeta

Los alcaloides del grupo indólico reciben gran información del espectro de ultravioleta, en especial sobre la parte aromática de la molécula así: Los que no tienen sustituyentes en el anillo bencénico absorben a 226 y 290 nm como se muestra en la figura 26a, la última es fina ($\log \xi \cong 4.5$ y 3.8), los sustituyentes en el anillo bencénico hacen que se produzca un efecto batocrómico de la última banda según se muestra en la figura 26b. Los dehidroindoles, muestran dos máximos hacia 245 y 295 nm ($\log \xi \cong 4.2$ y 3.4) ^[9].

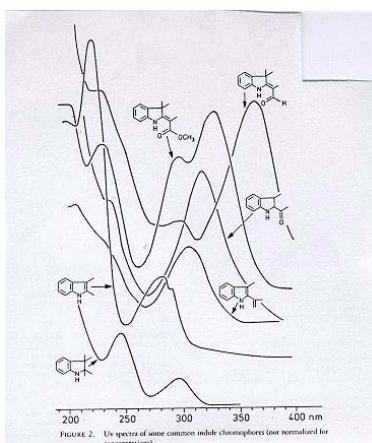


Figura 26a

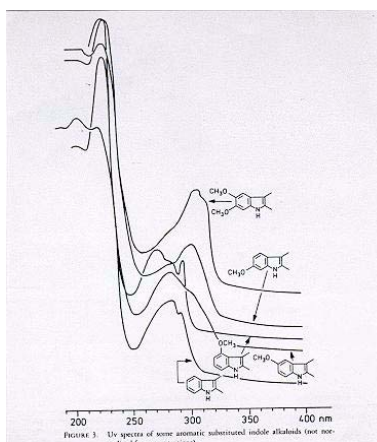
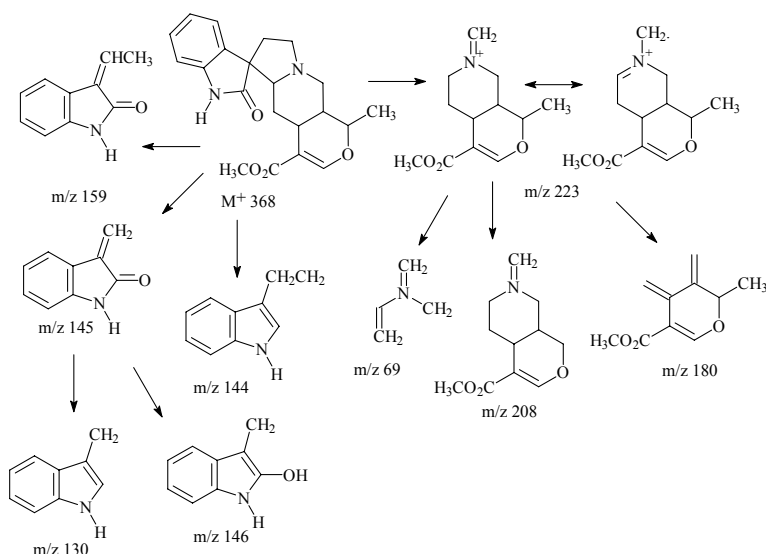


Figura 26b

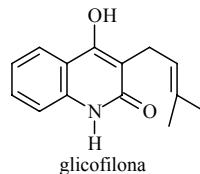
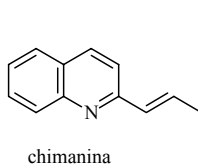
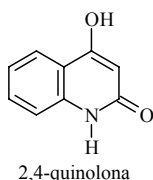
Los alcaloides oxiindólicos tienen un tipo de fragmentación típico como se muestra en la figura: 27.

Figura 27: Esquema de fragmentación de mitrafalina de *Uncaria guianensis*^[9]

6 ALCALOIDES DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

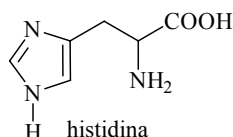
El ácido antranílico da origen a alcaloides variados como quinoleínas simples (de frecuencia rara), 2 y 4 quinolonas simples y preniladas y fura y pirano quinoleínas.

Son distribuidas en Rutaceae, Acanthaceae, Zygophyllaceae, Scrophulariaceae, Fabaceae y Araliaceae.



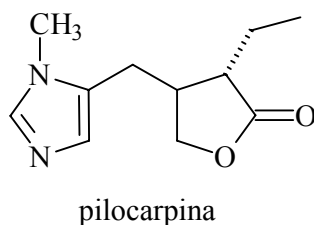
7 ALCALOIDES DERIVADOS DE LA HISTIDINA

La histidina origina un pequeño grupo de alcaloides conteniendo el núcleo imidazol



Jaborandí ^[1, 2, 8]: *Pilocarpus microphyllus*, Rutaceae. El Jaborandi o ruda del monte es un pequeño árbol con ramas hirtelas, hojas alternas, 4-5 pares foliólos, opuestos, elípticos, coriáceos, con glándulas translúcidas, ápice obtuso o retuso, pecíolo corto. Inflorescencia en racimos delgados y recurvados, pedicelos con bractéolas en el medio, flores pequeñas pentámeras, cáliz con tubo hemisférico, limbo con 5 lóbulos, pétalos rosados y amarillos, lanceolados, agudos con una nervadura central, ovario con 5 lóbulos. Fruto con 3-5 carpelos, coriáceo, ápice redondeado; semillas oblongas, negras y brillantes. Las hojas contienen entre 0.7-0.8% de alcaloides totales donde el principal es la pilocarpina.

Las sales de pilocarpina se utilizan en la práctica oftálmica, producen contracción de la pupila, acción antagonista a la que posee la atropina. En el comienzo del glaucoma, sirve para incrementar la irrigación del ojo y disminuir la presión. Las hojas desecados pierden rápidamente su actividad por almacenamiento.

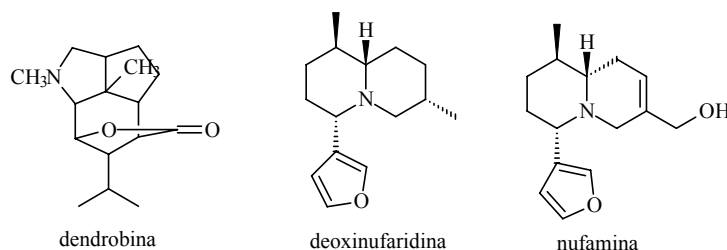


8 ALCALOIDES DERIVADOS DEL METABOLISMO TERPÉNICO

Estos alcaloides tienen origen biogenético común, estructuras, actividad biológica y distribución diversa. La incorporación del nitrógeno es tardía, es decir, se forma el terpenoide y luego se incorpora el nitrógeno, considerándose pseudoalcaloides o falsos alcaloides. Aunque su clasificación se relaciona con la de los terpenoides, los mas importantes son los alcaloides sesquiterpenos, diterpenos y esteroidales.

8.1 ALCALOIDES SESQUITERPÉNICOS

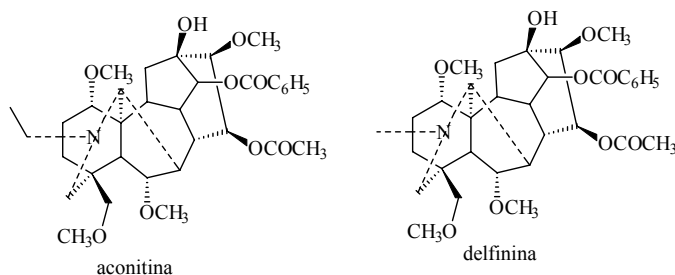
De la orquídea asiática *Dendrobium nobile*, usada como analgésico ligero e hipotensor, se aisló un alcaloide sesquiterpénico la dendrobina; del loto amarillo *Nuphar luteum* así como el blanco *Nymphaea alba*, plantas acuáticas con hojas y flores flotantes, el rizoma de estas plantas contienen diferentes alcaloides sesquiterpénicos como deoxinufaridina y la nufamina, tradicionalmente estas plantas son usadas en infecciones dermatológicas y como sedativo y anafrodisíaco.



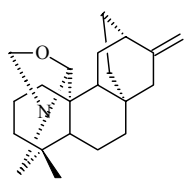
8.2 ALCALOIDES DITERPÉNICOS

Son generalmente aislados de Ranunculaceas y de Rosaceas, se caracterizan por su alta toxicidad, su estructura comprende esqueletos C₂₀ diterpenos y C₁₉ norditerpenos.

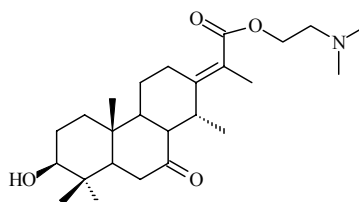
Los alcaloides norditerpenos son de tipo aconitina como la aconitina y la delfinina de *Aconitum napellus* Ranunculaceae, planta herbácea, sus raíces usadas como veneno de flechas, contienen entre 0.5 y 1.5% de alcaloides totales.



Los alcaloides diterpénicos propiamente dichos tienen estructura tipo atisina, el nitrógeno puede estar dentro como la atisina de *Aconitum heterophyllum* o fuera de un ciclo como en el caso de cassaina alcaloide altamente tóxico extraído de plantas del género *Erythrophleum*, Cassalpinaceas.



atisina



cassaina

8.4 ALCALOIDES ESTEROIDALES

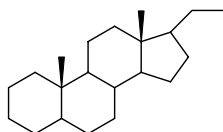
Los alcaloides esteroidales se clasifican en tres grupos:

Los C_{21} : aminopregnanos

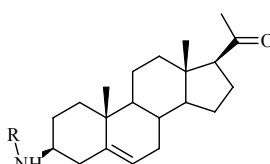
Los C_{24} : cicloartenol

Los C_{27} : esteroidales propiamente dichos

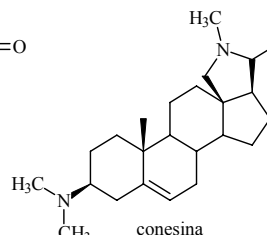
Los alcaloides esteroidales C_{21} son derivados del pregnano, donde el nitrógeno puede ser intra o extracíclico, son característicos de ciertos géneros de Apocynaceae, géneros como *Funtumia*, *Holarrhena*, *Kibatalia*, *Malouetia*, etc., existen también en el género *Pachysandra* de la familia Buxaceae.



núcleo pregnano

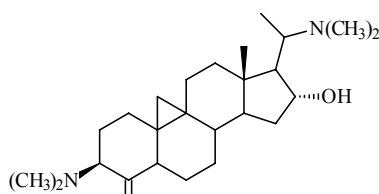


R=H: holaphilamina
R=CH₃: holaphilina

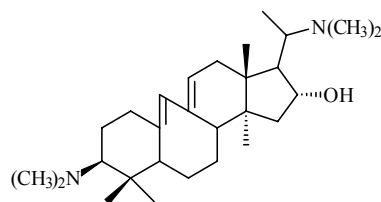


conesina

Los alcaloides de tipo C_{24} , derivados del cicloartenol, son específicos de la Familia Buxaceae y son dinitrogenados en los carbonos 3 y 20.



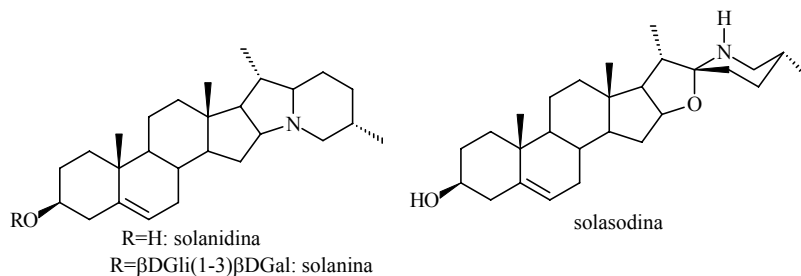
ciclobuxina



buxamina

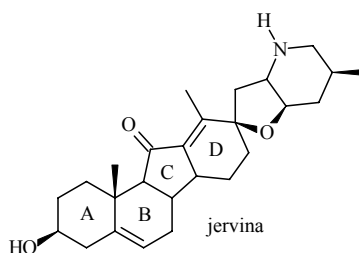
Los alcaloides esteroidales C_{27} están presentes en las familias Solanaceae y Liliaceae.

En las Solanaceae se encuentran los alcaloides esteroidales verdaderos, son estrechamente aparentadas con las sapogeninas esteroidales, encontrándose también como glicósidos.



la solanidina y el glicósido β-solanina se encuentra en la corteza de la papa *Solanum tuberosum* así como en *S. nigrum*.

En la familia Liliaceae, el esqueleto C₂₇ sufre un reagrupamiento C-nor (menos un carbono en el ciclo C) D-homo (igual número de carbonos en el ciclo D).

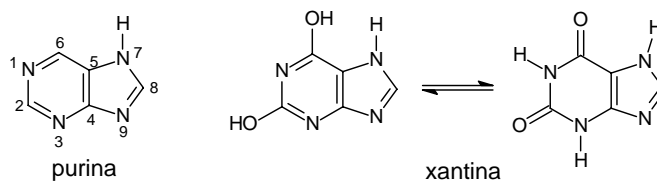


El eléboro blanco *Veratrum album* Liliaceae contiene en el rizoma 1.5% de una mezcla compleja de alcaloides todos C-nor D-homo esteroidales como el caso de la jervina.

Antes fue utilizado para el tratamiento de la presión arterial, ahora es completamente abandonada debido a su alta toxicidad.

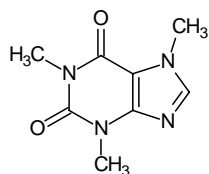
9 ALCALOIDES DERIVADOS DE BASES PÚRICAS

Los alcaloides derivados de bases púricas son importantes debido a su gran consumo en el mundo entero, utilizadas como excitantes del Sistema Nervioso Central donde el principal es la cafeína. Son considerados alcaloides imperfectos pues aunque se derivan de aminoácidos modificados (ver figura 1) como es la purina + pirimidina, mas precisamente la xantina o dioxo-2,6 purina; poseen un carácter básico pero no precipitan con los reactivos específicos para alcaloides.

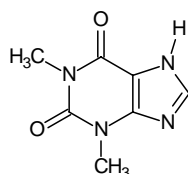


Estos alcaloides son básicamente 3:

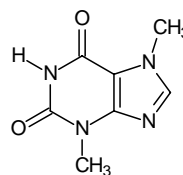
- Cafeína o trimetil 1,3,7 xantina
- Teofilina o dimetil 1,3 xantina
- Teobromina o dimetil 3,7 xantina



cafeína



teofilina



teobromina

Generalmente se encuentran en los vegetales en presencia con taninos y su determinación consiste en desplazar el alcaloide de sus combinaciones tánicas por medio de alcalinización, luego se extrae en forma selectiva por medio de tetracloruro de carbono y se lee espectrofotométricamente en el ultra violeta a 273 nm ^[61].

Plantas con alcaloides derivados de bases púricas

Las plantas que contienen alcaloides derivados de bases púricas son usadas para preparar bebidas estimulantes.

Drogas que contienen cafeína

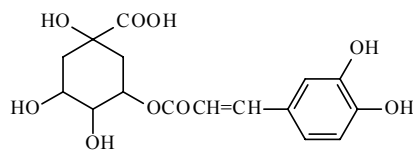
CAFÉ: *Coffea* sp. *Coffea arabica* y *C. Canephora*, Rubiaceae

Droga: granos

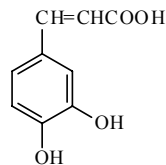
Descripción ^[1, 26]: Arbusto de hasta 7 m de altura, tronco delgado, recto, hojas elípticas y oblongas, brillantes, de 7 a 15 cm. Flores en grupos axilares, fragantes; cáliz de 3 mm, truncado; pétalos blancos; tubo de la corola de 6 a 10 mm; lóbulos alargados. Fruto en baya oblonga a globosa, de 10 a 16 cm.

Los cultivos son realizados con variedades seleccionadas: *Coffea arabica* var. *Typica* y var “Mokka” son cultivadas en las regiones de América, África y Asia: en Brasil, Colombia, Arabia, India, se cultiva *Coffea canephora* var. *Robusta*.

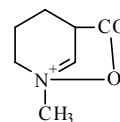
Composición química: La cafeína esta presente en toda la planta excepto en la raíz, se encuentra en mayor concentración en los granos (1 –3%) par *C. Canephora* y 0.6 y 2% para *C. arabica*, además de la cafeína, las semillas verdes son ricas en carbohidratos, ácido clorogénico, ácido cafeíco y una betaína la trigonelina. Trazas de teobromina y de teofilina.



ácido clorogénico



ácido cafeíco



trigonelina

TE: *Thea sinensis* = *Camellia sinensis* (L) O. Kuntze, Theaceae

Droga: hojas

Descripción ^[1, 26]: Originario del Sud Este asiático, el té es un pequeño arbusto frondoso con hojas alternas, ovaladas con bordes dentados, miden entre 5 y 15 cm de largo, las flores son blancas y aromáticas.

Composición química: la droga es rica en sales de potasio y ácidos orgánicos como málico, succínico, clorogénico, galailquínico, además contiene flavonoides sobre todo eterósidos del quercetol y derivados flavan 3 ol como catecol y sus ésteres gálico y taninos catéquicos.

Las bases púricas se encuentran entre 2 y 4% la principal es la cafeína con pequeñas cantidades de teofilina.

CACAO: *Theobroma cacao*, Sterculiaceae.

Droga: Semillas.

Descripción ^[1, 26]: pequeño árbol de las regiones tropicales, de 6 a 8 m de altura, inflorescencia pequeña sobre el tronco y ramas; cáliz rosado de 8-8 mm pétalos amarillos, fruto ovoide oblongo, surcado y rugoso semillas ovoides.

Composición química: Las hojas, la raíz y la semilla contienen las bases púricas cafeína y teobromina, la semilla contiene 50% de lípidos donde el principal ácido graso es el linolol.

KOLA: *Cola nitida*, Sterculiaceae.

Droga: Semillas libres de tegumento y secas.

Descripción: Son árboles de Africa tropical, el fruto es formado por cinco folículos dispuestos en estrella, contienen cada uno entre 5 10 semillas “nuez de kola”

Composición química: La nuez de kola es rica en almidón, taninos entre 5 y 10%, y bases púricas donde la principal es la cafeína.

MATE: *Ilex paraguayensis*, Ilicaceae.

Droga: hojas

Descripción: El mate es un pequeño árbol de América del sur (Brasil, Paraguay y Argentina), las flores secas contienen 2 a 2% de cafeína y son utilizadas como bebidas estimulantes en los países de origen.

GUARANÁ: *Paullinia sorbilis*, Sapindeceae.

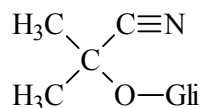
La droga son las semillas de esta liana de América tropical, las semillas secas y libres de tegumento son molidas hasta obtener una pasta que luego se enrolla y se comercializa para la preparación de bebidas. Las semillas son ricas en taninos (10%) y en cafeína (4-5%).

10. GLICÓSIDOS CIANOGENICOS ^[6, 60]

INTRODUCCIÓN:

Las propiedades venenosas de las raíces de tapioca o yuca amarga *Manihot utilissima* familia Euphorbiaceae, han sido conocidas por las tribus primitivas, la han hecho comestible tras haber encontrado los métodos adecuados para eliminar su veneno.

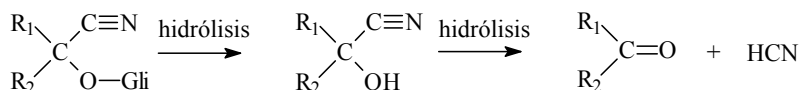
En 1830 se aisló en dichas raíces una sustancia nitrogenada que llamaron Manihotoxina y cuya estructura es muy similar a la de la Linamarina:



Cianogénesis es la facultad que tienen ciertos organismos vivos, en especial los vegetales de producir sustancias que a su vez se descomponen por hidrólisis en ácido cianhídrico (HCN), estas sustancias son generalmente glicósidos de nitrilo alcoholes inestables, llamados glicósidos o heterósidos cianogénicos o cianogenéticos.

La capacidad de cianogénesis es frecuente en el reino vegetal, en helechos, gimnospermas y angiospermas, particularmente en ciertas familias: Rosaceas, Fabaceas, Poaceas, Araceas, Euphorbiaceas, Passifloraceas... Estos compuestos pueden ser elaborados en todos los órganos de un vegetal. Los heterósidos cianogénicos están asociados a estados vegetativos particulares, como regla general, estos compuestos se encuentran en tejidos jóvenes y en fase activa de crecimiento.

Los heterósidos cianogénicos son fácilmente hidrolizables a pH vecino a la neutralidad debido a β -glicosidasas endógenas, liberando un azúcar y una cianohidrina inestable que genera cianuro de hidrógeno y un derivado carbonado aldehído o cetona, esta segunda reacción es catalizada por una hidroxinitrilo liasa. En medio débilmente ácido y calor, la hidrólisis se produce de la misma manera.

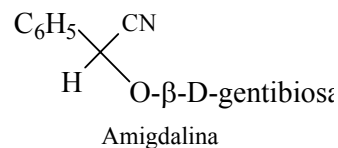
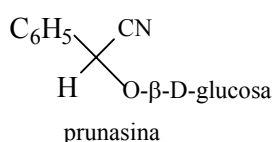
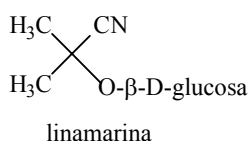


Las reacciones de identificación más usadas son:

- Papel impregnado con ácido pícrico carbonatado (1 g de carbonato de sodio + 100 mg de ácido pícrico y agua hasta 10 ml). Este papel es de color amarillo, en presencia de cianuro de hidrógeno produce una coloración roja o rojo amarillento debido a la formación de isopurpurato de sodio. Este método es llamado el método de guignard.
- La resina de guayaco en alcohol absoluto con solución diluida de sulfato de cobre, cambia a color azul en el ácido cianhídrico.

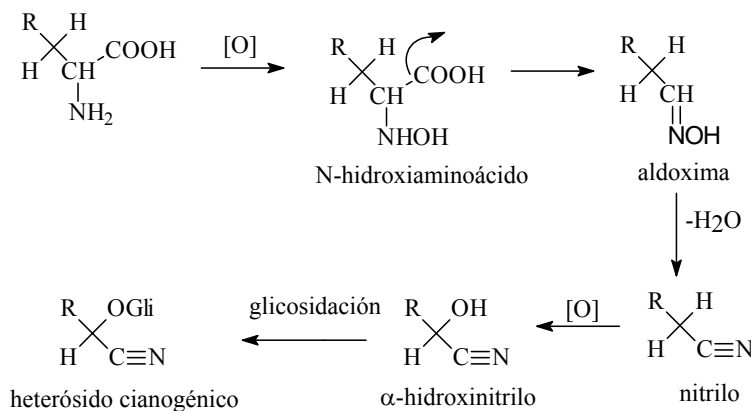
Para eliminar el ácido cianhídrico y reaccionar con los diferentes reactivos de coloración, se efectúa la hidrólisis enzimática del material fresco por una hora entre 37 y 40° C. Se puede conseguir una hidrólisis mas rápida si se agrega ácido sulfúrico diluido y se calienta ligeramente. La intensidad del color picro sódico se puede usar como un método semicuantitativo.

Actualmente existen tres glicósidos cianogénicos que se comercializan, la linamarina extraída de granos de *Linum usitatissimum* (Linaceae); la prunasina de una variedad de cereza *Prunus lauro-cereus* (Rosaceae), usada a dosis débiles es antiespasmolítico y estimulante respiratorio (agua de laurel cereza) y la amigdalina de almendras amargas *Amygdalus communis* Var. *Amara* (Rosaceae), la droga son los granos conteniendo entre 2 y 3% del glicósido, por destilación de los granos se obtiene el aceite de almendras amargas.



Biogénesis

La biogénesis de los heterósidos cianogénicos parte de los aminoácidos: L-fenilalanina, L-tirosina, L-leucina, L-valina y L-isoleucina vía aldoximas como se muestra en la figura:



10 BIBLIOGRAFÍA

1. Paris, M. et M. Hurabielle "Abrégé de Matière Médicale - Pharmacognosie", tomo 1, y tomo 2. Ed. Masson. París, 1981
2. Evans, W.C. "Trease and Evans -Pharmacognosy", 15TH ed. Ed. Saunders, Edinburgh, 2000.
3. Smith, C.A. y E.J. Wood "Biosíntesis" Ed. Addison-Wesley Iberoamericana, Wlmington, USA 1998
4. Brock, J, M. Madigan, J. Martinko, J. Parker "Biología de los microorganismos". 8^a ed. ,Prentice Hall 2000
5. Robinson, T. "The organic constituents of Higher Plants" Editorial Cordus press, North Amherst, 1983.
6. Mercano, D y M. Hasegawa "Fitoquímica Orgánica" Ed. Universidad Central de Venezuela, Caracas 1991.
7. Maldoni, B. "Alkaloids: Isolation and Purification" Journal of Chemical Education, **68**, 700-703, (1991)
8. Bruneton, J. "Eléments de Phytochimie et de Pharmacognosie" Ed. Technique et Documentation (Lavoisier), 1987.
- Idem, "Pharmacognosie - Phytochimie - Plantes Medicinales, 2^a édition, Ed. Technique et Documentation (Lavoisier). 1993.
9. Lock de Ugaz, O. "Investigación Fitoquímica - Métodos en el estudio de productos naturales -". Pontificia Universidad Católica del Perú. Fondo Editorial, 1994
10. Arango G.J., D. Cortes y A. Cavé "Three Bis-dehydroaporphines from *Oxandra* cf. *major* " Phytochemistry, **26**, 1227-1229 (1987).
11. Arango G.J., D. Cortes, A. Cavé M.P. D'Ocom. "Bis dehidroaporfina de *Unonopsis pacifica*" Anales de Química, **84, Serie C**, 124-127 (1988).
12. Rosazza, J.P.N. and M.W. Duffel "Metabolic Transformations of Alkaloids" in The Alkaloids, Arnold Brossi editor, **27**, Editorial Academic Press, inc. 1986.
13. Manitto, P. "Biosynthesis of Natural Products" Editorial John Wiley & sons, 1981
14. Lobo A.M. "Biossíntese de Produtos Naturais - Metabolismo Secundário" Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 1976.
15. Dewick, P.M. "Medicinal Natural Products –A Biosynthetic Approach-", 2^a ed. Ed. John Wiley & Sons Ltd. England, 2002.
16. Shamma M. y D.M. Hindenlang "Carbon-13 NMR shift assignments of amines and alkaloids. Plenum Press, NY, 1979.
17. Boadbent T.A. y E.G. Paul, "Carbon-13 nuclear magnetic resonance in alkaloids chemistry" Heterocycles, **20**, 863-980 (1983).
18. Heages S.H. and R.B. Herbert "δ-N metil ornitina: A natural constituent of *Atropa belladonna*" Phytochemistry, **20**, 2064-2065 (1981)
19. Huang, M.N., T.W. Abraham, S.H. Kim and E. Leete "1 Methylpyrrolidina-2-acetic acid is not a precursor of tropano alkaloids" Phytochemistry, **41**, 767-773 (1996).
20. Bravo-Díaz, L. "Farmacognosia" Elsevier España S.A. Madrid 2003.

21. Grau, Jung, Munker "Plantas medicinales, bayas, verduras silvestres", Ed. Blume, Barcelona, 1985.
22. Ansel, D, J.J.Darnault et J.L. Longuefosse "Plantes toxiques des Antilles" Editorial Exbrayat Fort-de-France, 1989.
23. Siddiqui, S., N. Sultana, S.S.Ahamed and S.I.Haider, "Isolation and Structure of a new Alkaloid Datumetine from the leaves of *Datura metel*", J. of Natural Products, **49**, 511-513, (1986).
24. Lockwood, J.E. "A taxonomic revision of *Brugmansia*" Tesis PhD. Harvard University. Cambrige, Mass (1973).
25. Arteaga de G. L., M. Pera y M.T. Reguero "*Brugmansia* : Una especie promisorio para la producción de alcaloides del tropano" Revista Colombiana de Ciencias Químio-Farmacéutica, N° 21, 36-40 (1993)
26. Gupta, M.P. Editor "270 Plantas Medicinales Iberoamericanas" CYTED-CECAB. 1995.
27. Bristol, Evans and Lampart, Lloydia, **32**, 123, (1969).
28. Johnson E.L. "Alkaloids content in *Erythroxylon coca* tissue during reproductive development" Phitochemistry, **42**, 35-38 (1996).
29. Fagnen, Y. "la cocaïne du pauvre" Science & vie, Paris, **160**, 20-22, 1987.
30. Logniy, G, J.L.Hamptonne, F.Y.Chan, CH.Gaspar, M.Marlier, J.C.Braekman, D.Dazole and J.M.Pasteels "Adalinine, a new piperidine alkaloid from the Ladybird Beetles *Adalia bipunctata* and *Adalia decempunctata* "J. Nat. Prod. **59**, 510-511 (1996).
31. Blair, S., A. Correa, B. Madrigal, C.B.Zuluaga y H.D.Franco. "Plantas Antimaláricas una revisión bibliográfica" Editorial Universidad de Antioquia, Medellín, 1991.
32. Germosén-Robineau L. Editor, "Hacia una Farmacopea Caribeña", edición TRAMIL 7. Enda-caribe, UAG&Universidad de Antioquia, Santo Domingo, 1995.
33. "British Herbal Pharmacopoeia" British Herbal Medicine Association, 1983.
34. Pendell, Dale. *Pharmakodynamis: Stimulating Plants, Potions and Herbcraft: Excitantia and Empathogenica*. San Francisco: Mercury House, 2002.
35. Nissen, S.E. "ADHD Drugs and Cardiovascular Risk" The New England Journal of Medicine **354**:34, 1445-1448 (2006).
36. Herbert R.B. "The chemistry and Biology of isoquinoline alkaloids" p. 214. Editorial Springer-Verlag. Berlin 1985.
37. Bermejo, A., P.Protais, M.A. Blazquez, K.S.Rao, M.C.Zafra-Polo and D.Cortes. "Dopaminergic Isoquinoline Alkaloids from Roots of *Xylopia papuana*" Natural Product Letters, **6**, 57-62 (1995).
38. Katzung, B.G. "Farmacología Básica y Clínica" 9ª ed. Ed. Manual Moderno. Mexico D.F. 2005
39. Guinaudeau, H, M.Leboef y A. Cavé "Aporphine Alcaloids" Lloydia, **38**, 275-338 (1975).
40. Cavé A., S. Rasamizafy, R. Hocquemiller, J.R. Deverre y A.H.A. Hadi. "Alcaloides de Annonaceas 70". Pl. Med. Phytoth. **20**, 251-254 (1986).
41. Arango G.J., D.Cortes, B.K.Cassels, A.Cavé y C. Mérienne. "Azafluorenones from *Oxandra* cf. *major* and Biogenetic considerations". Phytochemistry, **25**, 1691-1695 (1987)

42. Hufford, C.D., A.S.Sharma y B.O.Oguntimein, "Antibacterial and antifungal activity of lirioidenina and related oxoaporphine alkaloids". J. Pharm.Sci, **69**, 1180-1183 (1980).
43. Chuliá S., M.A.Noguera, M.D.Ivorra, D.Cortes y M.P.D'Ocón "Vasodilator effects of Lirioidenine and Norushinsunine, two aporphine alkaloids isolated from *Annona cherimolia*, in ret aorta. Pharmacology, **50**, 380-387 (1995)
44. Che, K-S, F-N.Ko, C-M.Teng, y Y-C.Wu "Antiplatelet and vasorelaxing actions of some aporphinoids" Planta Medica, **62**, 133-136 (1996).
45. Montoya G., E.J. Osorio, N. Jiménez, G.J.Arango "Actividad Captadora de Radicales Libres de Alcaloides de *Rollinia pittieri* (Annonaceae) por el Método del DPPH" Vitae **11**, 2 :51-57.(2004)
46. Adesogan E.K. y J.I.Durodola "Antitumor and antibiotic principles de *Annona senegalensis*" Phytochemistry, **15**, 1311-1312 (1976).
47. Kupchan S.K., O.P.Dhingra, V.Ramachandran y C.K.Kim, Proaporphine-aporphine demers and bisaporphine derived from the tumor-inhibitory alkaaloid thalicarpine. J.Org. Chem., **43**, 105-108 (1978).
48. Shamma M. y H. Guinaudeau. "Biogenetic pathways for the aporphinoid alkaloids" Tetrahedron, **40**, 4795-4822 (1984).
49. Barton D.H.R., D.S.Bhakuni, G.M.Chapman y G.W.Kirby, "The biosynthesis de roemerine, anonaine and mecambrine". J. Chem. Soc. Commun., 259 (1966).
50. Guinaudeau, H, M. Leboeuf y A.Cavé "Dimeric Aporphinoid Alkaloids III" J. Nat. Produits **51**, 1025-1053 (1988).
51. Arango Toro O. "El uso de hierbas medicinales puede producir graves problemas nefrológicos y urológicos" Actas Urol Esp vol.29 no.8 Madrid Sept. 2005.
52. M. Shamma "The isoquinoline alkaloids : Chemistry and Pharmacology", Academic Press, Verlag Chemie, NY, 1972
53. D. Cortes, R.Hocquemiller, M.Leboef y A.Cavé "Pentouregine, an apotphine alkaloid with a methylenoxy bridge from *Guatteria ouregou*" Phytochemistry, **24**, 2776-2777 (1985).
54. A.Cavé, M. Leboef y P.G.Waterman, "The Aporphinoids of the Annonaceae, in Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" S.W Pelletier Editor. **5**, 133-269, John Wiley & sons, NY. 1987.
55. Urzua A. and B.K Cassels "Weak bases of *Laurelia novae-zelandiae*. A cautionariy note on oxoaporphines NMR assignments." Heterocycles, **4**, 1881-1892 (1976).
56. Cortes D. "Farmacoquímica Natural" Ed. Moliner-40, Valencia España 2007.
57. Furst, P,T. "Alucinógenos y Cultura", Fondo de Cultura Económica, México 1994.
58. Rahman M. Mukhlesur, Gray Alexander I. A benzoisofuranone derivative and carbazole alkaloids from *Murraya koenigii* and their antimicrobial activity. Phytochemistry **66** (2005) 1601-1606
59. Wu T., Wang M., Wu P. Seasonal variations of carbazole alkaloids in *Murrays euchrestifolia*. Phytochemistry, Vol. 43, No. 4, pp. 785-789, 1996.
60. Seigler, D.S. "Recent development in the chemistry and biology of cyanogenic glycosides and lipids" Rev. Lainoamer. Quim., **12**, 36-48 (1981).
61. Pharmacop. Fse. IX^e Ed. Monografía del té

1. Se tomaron 100 gr de corteza de tallo de *Brunfelsia latifolia* y se maceraron en metanol por 15 días, el extracto se secó y fraccionó, AcOEt - agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se rotaevaporó y por cromatografías sucesivas se obtuvo 15 mg de un compuesto $C_5H_7N_3$ que cristalizó en forma de agujas pf: 206-207°C. y con las siguientes características:

UV $\lambda_{max}nm$ (log ϵ) Et-OH: 234.5(4.3), 262.1(2.8).

IR(KBr) $\nu_{max} CM^{-1}$: 3311, 3128, 1691, 1668, 1582, 1517, 1438, 1190, 1136, 1055, 806, 706.

1H RMN (500 MHz, D_2O) δ , (J: Hz): 7.50d (2.6) 1H, 6.85s 1H, 6.51d (2.6) 1H.

^{13}C RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) ppm, δ : 163.7q, 107.7q, 105.7t, 118.2t, 118.5t.

EM IQ (%): 109(81), 93(100), 92(19), 69(87), 66(56).

Determine la estructura del compuesto

2. De una planta del género *Piper*, se extrajo un compuesto con las siguientes características:

UV $\lambda_{max}nm$ (log ϵ) Et-OH: 244(3.5), 267(3.6), 312(3.8), 339(3.9).

IR($CHCl_3$) $\nu_{max} CM^{-1}$: 2950, 1640, 1530, 1445, 1250, 1200, 1140, 1030.

EM IE (%): 285(100), 201(95), 173(35), 143(25), 115(82).

1H RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ , (J: Hz): 1.6m 6H, 3.6s (alargado) 4H, 6.02s 2H, 6.4d (19.1) 1H, 6.8m 3H, 7.0d (1.5) 1H, 7.3dd (7, 1.5) 1H, 7.45d (7) 1H.

^{13}C RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) ppm, δ : **Carbonos cuaternarios**: 130.8, 147.9, 147.9, 165.

Carbonos terciarios: 105.4, 108.1, 119.9, 122.2, 125.0, 137.8, 142.0. **Carbonos secundarios**: 24.3, 25.7, 25.7, 43.2, 46.2, 101.0.

Cual es la estructura del compuesto

3. De la corteza de una planta del género *Oxandra* Fam. Annonaceae se extrajo una sustancia microcristalina con las siguientes características espectrales:

UV $\lambda_{max}nm$ (log ϵ) Et-OH: 230sh(4.12), 282(3.9).

Et-OH + NaOH 0.1M : 246(4.07), 296(3.91).

EM IQ (%): 330(M+1, 100), 208(26), 192(4)

IE (%): 192(100), 177(29), 149(21), 137(6).

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ , (J: Hz): 2.47s 3H, 3.82s 6H, 6.30s 1H, 6.53s 1H, 6.55dd (8.1, 1.5) 1H, 6.71d (8.1) 1H, 6.76d(1.5) 1H, 2.5m 7H. Dos protones que adicionan D_2O .

^{13}C RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) ppm, δ :

Carbonos cuaternarios: 125.6, 130.7, 133.5, 143.4, 144.9, 145.0, 145.3. **Carbonos terciarios**: 64.6, 110.0, 110.4, 113.6, 115.3, 120.9. **Carbonos secundarios**: 25.3, 42.6, 47.0.

Carbonos primarios: 41.0, 55.8, 55.9.

Cual es la estructura del compuesto.

4. Del extracto básico de la corteza del tronco de una planta del género *Annona* (Annonaceae), se aisló una sustancia con las siguientes características espectroscópicas :

$[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ (EtOH, c=0.2)

UV (EtOH), $\lambda_{max} nm$ (log ϵ): 234(4.22), 271(4.26), 314(3.54).

IR (film) νcm^{-1} : 1040, 945

Espectrometría de masas EM (IE) = M^+ = 265 ; m/z (%) : 264(100), 236(17), 206(21), 178(25).

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ ppm : 8.07d(7.6) 1H, 7.3m 3H, 6.57s 1H, 6.09s 1H, 5.93s 1H, 4.02dd(13, 3) 1H, 3.02d(13) 2H, 2.70t 2H, 2.45t 2H, un protón que intercambia con D_2O .

RMN ^{13}C (DMSO) ppm : 24.99s, 32.45s, 51.58t, 69.90s, 101.40s, 107.83t, 115.24q, 121.51q, 126.78t, 127.71t, 128.31t, 124.82t, 128.59q, 129.97q, 132.66q, 142.91q, 147.73q.

Con estos datos determine la estructura del compuesto.

5. De varias plantas de varios género de la familia Cactaceae, se aisló un compuesto con mp = 244°C y las siguientes características espectrales:

UV (EtOH), λ_{max} . nm (log ϵ): 220sh(3.81), 222(3.85), 277(3.23), 285(3.20)

IR (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 2920, 2830, 2780, 1420, 1215, 1160

Espectrometría de masas EM (IE) = M^+ : 163(53), 162(100), 134(77), 118(21), 91(48), 44(27).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ ppm : 3.09t(6) 2H; 3.50t(6) 2H; 3.81s 3H; 4.30s 2H; 6.87d (2) 1H, 6.90d (8) 1H; 7.17dd (8; 2) 1H.

RMN ^{13}C (DMSO) ppm : 29.2s, 43.5s, 47.4s, 54.8p, 111.7t, 113.4t, 126.7t, 127.8q, 135.5q, 157.4q

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

6. De la corteza seca y molida de la planta *Sickingia tinctoria* Rubiaceae, se extrajo y se separó por cromatografías sucesivas una fracción que presenta una fluorescencia azul-celeste, luego con hexano precipitan agujas de color amarillo pf.: 205°C, con las siguientes características espectroscópicas:

UV (MeOH), λ_{max} . nm (log ϵ): 234(4.5), 240sh(4.2), 248(3.9), 255sh(3.7), 283sh(2.5), 288(3.1), 336(1.8), 348(1.8).

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3440, 3130, 3060, 2960, 2870, 1625, 1565, 1502, 1475, 1455, 1405, 1328, 1288, 1240, 745, 640, 590, 565.

Espectrometría de masas muestra un peso molecular de 182

Análisis elemental: C: 79.1%, H: 5.5%, N: 15.4%

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz), (J:Hz) δ ppm: 8.57s 1H, 8.40d(5.5)1H; 8.08dd(7.8, 1.2)1H, 7.85t(8.2)1H, 7.52d(5.5)1H, 7.51dd(8.2, 1.2)1H, 7.30t(7.8)1H, 2.83s 3H

RMN ^{13}C (DMSO) ppm : **Carbonos cuaternarios**: 127.7, 136.2, 134.1, 142.4, 147.1

Carbonos terciarios: 110.5, 117.9, 119.2, 121.0, 120.6, 139.0 **Carbono primario**: 16.1

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

7. El compuesto extraído de la corteza de tronco de *Unonopsis pacifica* Annonaceae, presentó las siguientes características: Polvo microcristalino de color verde claro, pf: 280°C, $[\alpha]_D^{25}$ = +23 (CDCl_3 , c=0.7), fórmula mínima: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$.

UV (EtOH), λ_{max} . nm (log ϵ): 256sh(4.17), 263(4.19), 328(3.82).

IR (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3340, 1592, 1488, 1380, 1110, 1010.

Espectrometría de masas EM (IE) (%) = 556(100), 279(20), 263(22), 247(7), 233(7).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz), (J:Hz) δ ppm : 7.10s 2H, 3.22m 8H, 7.14d (8)2H, 7.20t(8)2H, 7.33t(8)2H, 9.62dd(8, 2.5)2H, 4.00s6H, 4.06s6H, una señal de 2 protones que intercambia con D_2O .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) ppm δ :

Carbonos cuaternarios: 146.2, 125.6, 118.6, 151.8, 130.3, 140.4, 118.6, 134.0, 125.6 **Carbonos**

terciarios: 112.3, 128.8, 127.4, 124.0, 122.7 **Carbonos secundarios**: 31.3, 41.3 **Carbonos**

primarios: 56.8, 60.0

8. De las raíces de *Sarcococca vagans*, Buxaceae se extrajo con alcohol al 95%, el extracto luego de evaporado dio una goma, se trató con HCl al 5% y CHCl_3 dando una mezcla alcaloídica que por cromatografías sucesivas dio un producto en forma de cristales coloreados con las siguientes características: Fórmula: $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$, $[\alpha]_D^{25} : + 9.43^\circ$ (CDCl_3), IR γ_{max} en KBr cm^{-1} : 3444, 2930, 2849, 1664, 1619, 1519, 1384, 1152, 1080, SM (%): 458 (4), 443(100), 100(8), 83(8), 72(10), 55(2). RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz), (J:Hz) δ ppm: 6.73*d(7.6)1H, 6.50q(6.9) 1H, 5.52s br 1H, 4.14s br 1H, 3.90m 1H, 3.89s br1H, 2.82q(6.6) 1H, 2.22s 6H, 2.17dd(14.5, 3.1)1H, 2.06m1H, 1.87s 3H, 1.86m 1H, 1.76d(6.9)3H, 1.27s 3H, 1.08d(6.6)3H, 0.85s 3H entre otras señales, *intercambia con D_2O .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) ppm δ :

Carbonos cuaternarios: 35.12, 46.77, 127.23, 131.74, 160.03 Carbonos terciarios: 53.19, 75.77, 50.13, 33.49, 57.38, 57.38, 123.58, 59.00, 131.17 Carbonos secundarios: 44.27, 71.39, 25.74, 31.02, 20.29, 31.96, 34.43, Carbonos primarios: 15.94, 17.38, 16.08, 42.45, 42.45, 13.93, 12.36.

9. Del extracto básico de la corteza de tronco y de la raíz de *Geniothalamus borneensis* (Annonaceae), se aisló una sustancia en forma de cristales amarillos las siguientes características espectroscópicas:

pf 257-259°C. UV λ_{max} .

nm (log ϵ): 236(4.58), 256(4.45), 262(4.48), 294(4.35), 320(4.21), 342(4.10), 400(3.9), IR γ_{max} en KBr cm^{-1} = 3394, 3226, 1651, 1550, 1457, 1376, 1308. SM IE (%): M^+ 295(100), 280(12), 265(44), 252(40), RMN ^1H (Acetona d_6 , 500MHz), (J:Hz) δ ppm: 4.10s 3H, 4.12s 3H, 7.07s 1H, 7.16dd(7.6, 2.6) 1H, 7.75d(7.6) 1H, 7.8s 1H, 8.77d(2.6) 1H, 6.93s 1H (intercambia con D_2O), y otra señal alargada que intercambia con D_2O .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) ppm δ : 58.1p, 61.1p, 106.3t, 111.1t, 113.9t, 118.5t, 121.9q, 123.4q, 126.0q, 129.6q, 130.0q, 131.6t, 134.4q, 152.9q, 155.9q, 157.1q, 169.7q.

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

10. Del extracto básico de la corteza de tronco de una planta de la familia Cactaceae, se aisló un compuesto con las siguientes características:

pf 151-152°C. $[\alpha]_D^{25} : + 27^\circ$ (CDCl_3)

UV λ_{max} . nm (log ϵ): 203(4.3), 214(3.7), 286(2.88), 293(2.55). IR γ_{max} en KBr cm^{-1} = 3550

SM IE (%): 237(4), 222(100), 206(22), 194(25), 179(25), 161(10), 111(5), 91(12), 77(15), 58(60).

RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz), (J:Hz) δ ppm: 6.6s* (1H), 6.18s(1H), 3.84s(3H), 3.82s(3H), 2.45s (3H), 1.37d(J:6, 3H), 2.90m(4H), 3.53q(J:6, 1H); * intercambia con D_2O .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) ppm δ : Cuaternarios: 143.0, 145.9, 143.2, 130.4, 121.2.

Terciarios: 108.1, 59.3. Secundarios: 58.5, 29.3. Primarios: 60.5, 56.3, 36.1, 21.6.

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

11. De la corteza de tronco de la planta originaria de China *Sinofranchetia chinensis* Fam. Lardizabalaceae y usada contra la gota, se extrajo la siguiente sustancia con las características espectrales: cristales amarillos, pf 193-195°C. UV γ_{max} . nm (log ϵ) 238(2.3),

273 (4.4), 430 (2.8); en medio alcalino sufre un desplazamiento batocrómico. **IR** γ_{\max} en KBr cm^{-1} = 3545, 1661 cm^{-1} , 1579 y 1392.

SM IE (%): 337(100), 322(55), 294(19), 251(31).

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), (J:Hz) δ ppm: 7.99d(5.5, 1H), 8.77d(5.5, 1H), 7.93d(3, 1H), 7.45dd(9.0, 3, 1H), 8.95d(9.0, 1H), 4.10s(3H), 4.36s(3H), 4.02s(3H), un proton que intercambia con D_2O .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) ppm:

Cuaternarios: 140.6, 154.6, 160.9, 130.3, 143.7, 181.6, 160.9, 131.9, 106.0, 127.4, 117.4

Terciarios: 122.7, 143.6, 107.1, 116.0, 127.0

Primarios: 61.6, 61.7, 55.8

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

12. De las partes aéreas de *Senecio aquaticus* Fam. Asteraceae, se extrajo un aceite amarillo con las características espectrales: $\alpha]_D^{25^\circ}$: 0° (CDCl_3), **UV** γ_{\max} nm (log ϵ): 290, 265. **SM IE (%)**: 240(M^+ 1; 100), 239(5), 221(12), 140(8), 122(8), 96(40), 95(98), 83(10). **IR** γ_{\max} en KBr cm^{-1} = 3445, 1670. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 250 MHz (J:Hz) δ ppm: 1.90s(3H), 2.0d(7.3, 3H), 2.15m(2H), 2.30m(2H), 2.70t(2H), 2.90m(1H), 3.60t(2H), 3.85m(1H), 4.39bs(1H), 4.15dd(11.1, 7.6, 1H), 4.30dd(11.1, 6.2, 1H), 6.12q(7.3, 1H), un proton que intercambia con D_2O .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.89 MHz) ppm: **Cuaternarios**: 127.1, 167.6 **Terciarios**: 35.9, 69.6, 72.9, 139.6 **Secundarios**: 29.7, 37.2, 51.3, 54.5, 64.9 **Primarios**: 15.9, 20.6

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

13. De las semillas de *Castanea sativa* (Fagaceae) especie Mediterránea usada en pediatría para el tratamiento de gastroenteritis, luego del desengrase, fue extraído con metanol y separado en una columna de Sephadex un compuesto con las siguientes características:

Fórmula mínima $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

UV γ_{\max} nm (log ϵ): 291, 255sh, **IR** γ_{\max} en KBr cm^{-1} = 3450, 3380, 1700, 1670. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 250 MHz (J:Hz) δ ppm: 6.97d(4, 1H), 6.25d(4, 1H), 9.41s(1H), 4.46s(2H), 4.37t(7, 2H), 2.24t(7, 2H), 1.98m(2H), dos protones que intercambian con D_2O .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.89 MHz) ppm:

Cuaternarios: 136.51, 125.12, 175.85 **Terciarios**: 111.41, 126.09, 180.81 **Secundarios**: 56.38, 32.05, 28.56, 61.12

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

14. De bulbos de *Hymenocallis festales* Fam. Amarillidaceae se extrajo una sustancia con las siguientes características: $\alpha]_D^{25^\circ}$: -13° (CDCl_3), **UV** γ_{\max} nm (log ϵ): 252(4.29), 300.5(3.63), 312.5(3.64), 329sh(3.48), 346sh(3.35). **SM IE (%)**: 256(M^+ 1), 254, 224, **RMN ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz (J:Hz) δ ppm: 8.78s (1H), 7.36s(1H), 7.14s(1H), 7.12d(10.0, 1H), 6.31dd(10.0, 4.2 1H), 6.09s(2H), 4.27dt(6.6, 4.2, 1H), 3.40dd(17.0, 6.6, 1H), 3.60s(3H), 3.27dd(17.0, 6.6, 1H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.89 MHz) ppm: **Cuaternarios**: 150.53, 150.24, 121.31, 122.65, 147.02, 128.24. **Terciarios**: 121.52, 120.95, 145.93, 102.78, 129.47, 73.59 **Secundarios**: 101.3, 35.65

Primarios: 55.65

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

15. De la raíz de *Semiaquilegia adoxoides* fam. Ranunculaceae se aisló un compuesto con las siguientes características $C_{20}H_{24}NO_4$, UV γ_{\max} . nm : 226.2, 270.2, 308.6.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz (J:Hz) δ ppm) 3.83s(6H), 2.75m(1H), 3.23m(1H), 3.59m(1H), 3.32m(1H), 3.05s(3H), 3.32s(3H), 2.52d(12.8, 2H), 4.02t(12.8, 1H), 6.64s(1H), 6.67d(8, 1H), 6.78d(8, 1H), dos protones que intercambian con D_2O .

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.89 MHz) ppm:

Cuaternarios: 152.2, 151.0, 147.3, 147.0, 122.1, 121.3, 118.3, 122.5, 126.3 **Terciarios:** 110.1, 118.7, 111.1, 70.7. **Secundarios:** 24.6, 62.2, 31.6 **Primarios:** 56.3, 56.3, 54.0, 43.0.

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.

16. Del rizoma de *Sinomenium acutum* (Menispermaceae) e aisló un compuesto con las siguientes características mp: 170°C, α_D^{25} : -170.5° ($CDCl_3$) HREIMS m/z : 343.1781 (calc.

para $C_{20}H_{25}NO_4$) UV γ_{\max} . nm : 216.2, 279.2, 318.6. **SM IE (%)**: 343(M^+ ; 25.8), 328(8.1), 315(6.7), 300(47.9), 284(100), 268(9.3), 258(15.9), 241(13.2)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz (J:Hz) δ ppm: 6.65s(1H), 6.51s(1H), 5.63s(1H), 3.82s(3H), 3.81s(3H), 3.63s(3H), 3.04d(J: 16.4, 1H), 2.65d(J:16.4, 1H), 2.7m(2H), 1.89m(2H), 2.48m(2H), 2.55m(2H), 2.41s (3H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) ppm:

Cuaternarios: 193.15, 151.11, 147.81, 146.99, 135.19, 126.25, 48.03, **Terciarios:** 114.58, 110.99, 110.44, 63.68, **Secundarios:** 51.38, 49.52, 36.31, 26.59, 24.88, **Primarios:** 55.95, 55.69, 54.93, 33.48

Cual es la estructura del compuesto y asígnele todos los datos.