

ESTUDIO QUIMICO DEL GELSEMIUM ELEGANS BENTH (Loganiáceas)

Aislamiento de la sempervirina*

Maurice-Marie Janot, Robert Goutarel y Ma. Cristina Pérez Amador

El *Gelsemium elegans* Benth. (Loganiáceas) abundante en China, se encuentra también en Laos y en Tonkin. Esta especie es muy parecida al *Gelsemium sempervirens* Ait. de América del Norte.

Del *Gelsemium sempervirens* se han aislado tres alcaloides cristalinos: la *gelsemina*, la *gelsemicina* y la *sempervirina*.

Después de las investigaciones de dos de nosotros en unión de V. Prelog (4, 8) y las de Woodward, Witkop y Mac Lamore (9), la fórmula de la sempervirina quedó perfectamente establecida.

La constitución de los otros dos alcaloides no está aún bien definida. Dos de nosotros, en unión de Sneed, Taylor y Prelog (5), hemos propuesto para la gelsemina una fórmula que resume todos los hechos conocidos hasta el momento y después hemos estudiado la *gelsemicina* en colaboración con W. Friedrich (7).**

El *gelsemium elegans* chino denominado comúnmente kouwen ha sido estudiado por Shou (T. Q.) (2) y después por Chi, Kao y Huang (1). Estos autores han aislado un nuevo alcaloide llamado *Koumi-*

* Traducido de los *Annales pharmaceutiques françaises*, Tomo XI, p. 602, con permiso de los editores.

** Recientemente H. Schwarz y L. Marion [J. Am. Chem. Soc., 75, 4372 (1953)] han demostrado que el producto $C_{15}H_{20}O_2N_2$, aislado por nosotros y descrito bajo el nombre de gelsemicina, por la gran semejanza de sus puntos de fusión y $[\alpha]_D^{25}$ con la gelsemicina de T. Q. Chou, es en realidad un *alcaloide nuevo*, al cual han dado el nombre de *gelsedina*. Estamos de acuerdo con estos autores. Por otra parte hemos verificado que, contrariamente a la gelsemicina de T. Q. Chou, nuestro producto es muy poco tóxico.

na, cuya fórmula es: $C_{20}H_{22}ON_2$; p. f. 170° ; $[\alpha]_D -275^\circ$ (etanol). Encontraron también otras bases amorfas, *kouminina* y *kouminicina* y otro alcaloide cristalino, la *kouminidina* $C_{19}H_{25}O_4N_2$; p. f. 299° . Además, Chi, Koa y Huang aislaron la *gelsemina*.

F. Guichard (6) hizo un estudio del *Gelsemium elegans* indochino. Este investigador aisló y caracterizó la *koumina*, pero no pudo obtener otros productos cristalinos.

La remesa de *gelsemium elegans* que recibimos proveniente de Sud-Annam,* clasificada como "planta entera" y con un peso de 5.360 kgs., se dividió en tres partes que fueron pulverizadas y tratadas separadamente: hojas, 0.690 kg.; tallos y raíces, 3.160 kg.; ramas, 1.780 kg.

A.—Hojas; 690 g. de hojas fueron agotadas por percolación con alcohol de 96° , hasta que una fracción del percolado, evaporada a sequedad, no dió reacción positiva de alcaloides (Mayer). Se obtuvieron 4 litros de una solución que se destiló hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en clorhídrico al 2%. Se dejó reposar tres días. Se formó un precipitado que se separó por filtración. El filtrado se alcalinizó a pH 8.5 con carbonato de sodio y se extrajo primero con 500 c. c. y después cuatro veces con 250 c. c. de éter, y en seguida cinco veces con 500 c. c. de cloroformo.

En este punto, la fase acuosa presentaba todavía una fuerte reacción positiva de alcaloides. Por lo tanto, se alcalinizó fuertemente con sosa y se agotó de nuevo con 500 c. c. y después cuatro veces con 250 c. c. de cloroformo. En esta forma se obtuvieron tres fracciones:

1º La primera fracción (extracto etéreo) dejó, después de evaporar a sequedad un residuo de 1.91 g.

2º La segunda fracción (extracto clorofórmico), evaporada a sequedad dejó un residuo de 0.836 g.

3º La tercera fracción (extracto clorofórmico) mostró un fuerte color rojo fluorescente. Acidificando con ácido clorhídrico concentrado, el color se convierte en amarillo paja, con una bella fluorescencia azul. Evaporando a sequedad se obtuvieron 0.138 g. de residuo. Este residuo disuelto en metanol dió 60 mg. de clorhidrato de sem-

* Agradecemos al Sr. F. Guichard el habernos enviado un lote de *gelsemium elegans*.

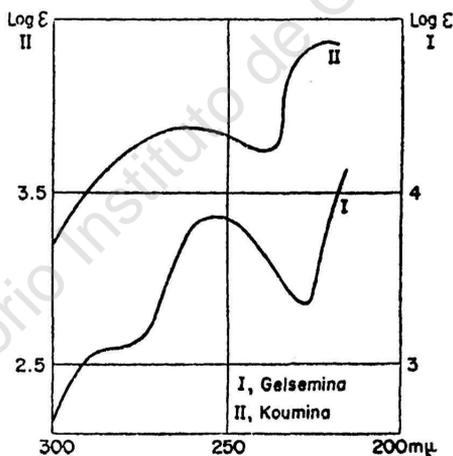
pervirina cristalizado en forma de agujas finas de color amarillo pálido (ver esquema 1).

La fracción 1 (1.910g.) se disolvió en 40 c. c. de benceno y cromatografió en 60 g. de alúmina (Merck standard). Se obtuvieron las fracciones siguientes:

Elución con benceno	0.525 g.
Elución con éter	0.780 g.
Elución con éter-metanol al 10%	0.433 g.

La 1ª fracción (0.525 g.) disuelta en 3 c. c. de acetona no cristalizó. Lo mismo sucedió con la tercera.

La 2ª fracción (éter) disuelta en 3 c. c. de acetona dió rápidamente bellas agujas blancas de gelsemina (0.555 g.)*, p. f. 175°; (α)_D +13° (CHCl₃, c. 1.2); espectro en el ultravioleta, fig. 1, curva I.



Las aguas madres, evaporadas a sequedad, dejaron un residuo (230 mg.) que por sublimación a 130° y 0.01 mm. dieron 42 mg.

* Cristalizada con una molécula de acetona.

de una fracción incolora no cristalina. Esta fracción no cristalizó de acetona.

B.—Tallos y raíces.—El polvo de tallos y raíces se agotó según la técnica indicada por A. Debay (3) para el *Gelsemium sempervirens*.

Se humedecieron 400 g. de polvo con 200 c. c. de solución de carbonato de sodio al 20%. El polvo, secado al aire, fué agotado con cloroformo en un aparato de Soxhlet. La solución clorofórmica de color amarillo rojizo con fluorescencia azul verdosa, se concentró a 150 c. c., se agregaron 450 c. c. de éter y se extrajo con una solución de ácido fórmico al 2% en fracciones de 250 c. c., hasta que la capa acuosa dió reacción negativa con reactivo de Mayer.

La fase acuosa se lavó con éter y después se alcalinizó a pH 8.5 con carbonato de sodio. Se extrajo primero con 500 c. c. de éter y después otras cuatro veces con 250 c. c. (fracción 1), en seguida con 500 c. c. de cloroformo, y después cuatro veces más con 250 c. c. (fracción 2). Finalmente se alcalinizó con sosa y extrajo con cloroformo (fracción 3).

La fracción 1, después de evaporar dejó un residuo de 1.355 g. Este residuo, disuelto en 30 c. c. de benceno, se cromatografió sobre 50 g. de alúmina; se obtuvieron sucesivamente:

Elución con benceno	0.464 g.
Elución con éter	0.250 g.
Elución con éter-metanol al 10%	0.630 g.

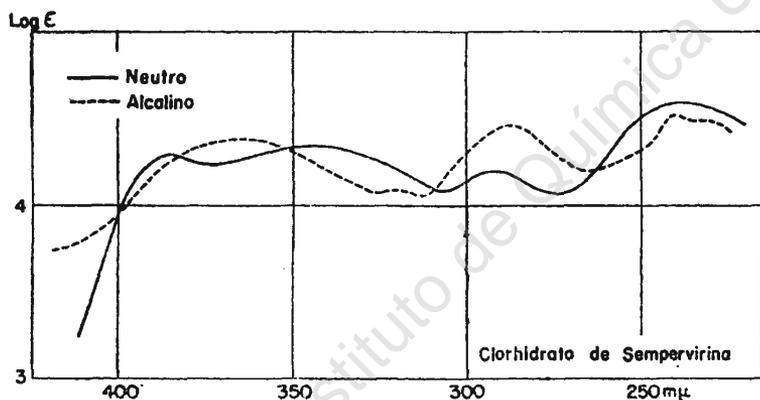
La primera y tercera fracciones no cristalizaron de acetona.

La segunda fracción (0.250 g.) disuelta en acetona, dió después de varios días de permanecer en el refrigerador, 26 mg. de prismas blancos que se sublimaron a 150° y 0.01 mm. Se identificaron como *koumina*, p. f. 165°; (α)_D -272° ± 7 (etanol, c. 0.22) espectro en el ultravioleta fig. 1, curva II.

Calc. para C ₂₀ H ₂₂ ON ₂ :	C, 78.22; H, 7.30.
Encontrado	C, 78.40; H, 7.24.

La fracción 2 (cloroformo), evaporada a sequedad dejó 0.638 g. de un residuo, que no cristalizó al ser disuelto en acetona.

La fracción 3 (cloroformo) mostró un fuerte color rojo con fluorescencia azul verdosa. Se aciduló a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado y la coloración cambió a amarillo paja, con fluorescencia azul. Se agregó 10% de metanol para disolver el precipitado y se evaporó a seco. Se obtuvieron 0.250 g. de un residuo cristalino amarillo claro. Cristalizando de metanol, se obtuvieron 0.100 g. de *clorhidrato de sempervirina*, p. f. 350°; espectro en el ultravioleta fig. 2.



Calc. para $C_{19}H_{16}N_2 \cdot H_2O, HCl$ C, 69.82; H, 5.86.

Encontrado: C, 69.92; H, 5.80.

Los 2.660 Kg. restantes de polvo de tallos y raíces, fueron tratados de la misma manera (esquema II). Extrayendo en medio ácido y después alcalinizando, se obtuvieron tres fracciones, respectivamente:

1.—Extracto etéreo 8.077 g., que dieron por cromatografía 0.160 g. de *koumina*.

2.—Extracto clorofórmico 2.545 g.

3.—Extracto clorofórmico, alcalinizando con sosa y acidulando después con ácido clorhídrico: 1.5 g. de clorhidrato crudo de *sempervirina*, por cristalización: 0.8 g. de clorhidrato puro.

C.—Ramas.—Se trataron 200 g. de polvo en la misma forma que el polvo de tallos y raíces. Después de extraer con ácido fórmico diluido al 2% y de alcalinizar primero con carbonato de sodio a pH 8.5 y después con sosa, se separaron tres fracciones:

- 1.—Eter 0.309 g.
- 2.—Cloroformo 0.060 g.
- 3.—Cloroformo, que después de acidular y recrystalizar de metanol dió 0.025 g. de *clorhidrato de sempervirina*.

De las fracciones 1 y 2, fuertemente coloridas, no se obtuvieron productos cristalinos después de disolver en acetona. No habiendo obtenido resultados interesantes de las ramas, el tratamiento del resto (1.580 Kg.) no se prosiguió.

RESUMEN

Se aislaron del *Gelsemium elegans* Benth. (Loganiáceas): *Gelsemina*, de las hojas; *koumina*, de los tallos y raíces, y *sempervirina*, de todas las partes de la planta.

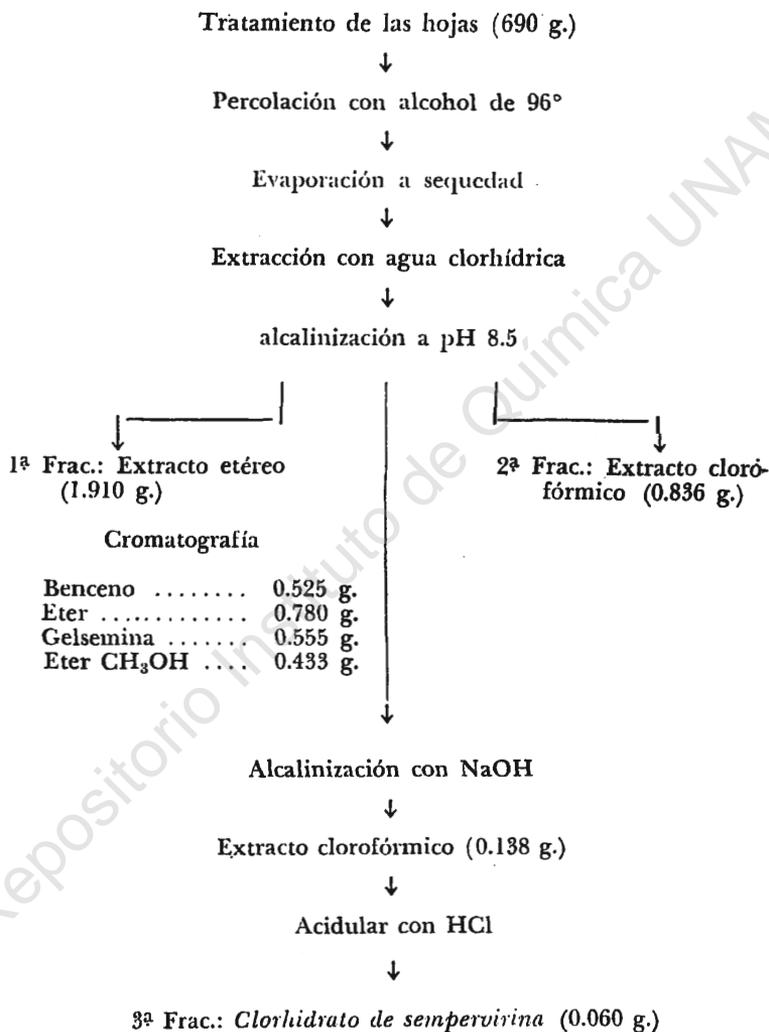
PARTE EXPERIMENTAL*

La parte experimental se encuentra resumida en estos tres esquemas:

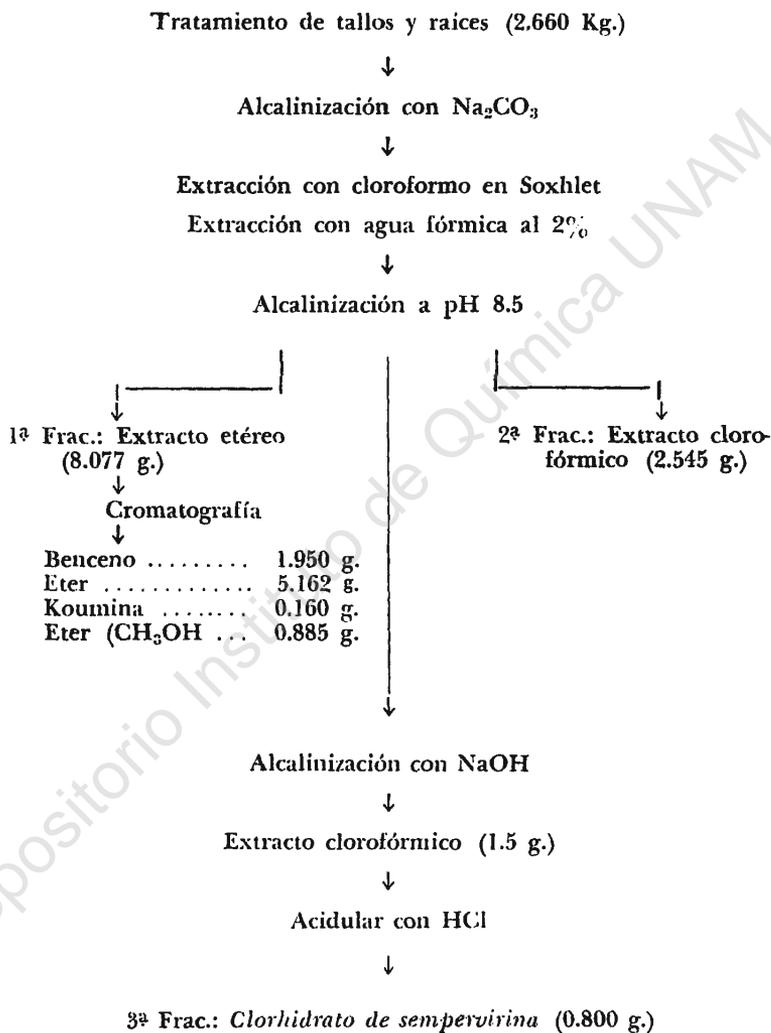
* Una de nosotros (Ma. Cristina Pérez Amador) agradece al Gobierno Francés la beca que le confirió.

Los microanálisis se efectuaron en el Laboratorio de Farmacia Química de la Facultad de Farmacia de París (Prof. R. Delaby) bajo la dirección de R. Damiens a quien expresamos nuestro agradecimiento.

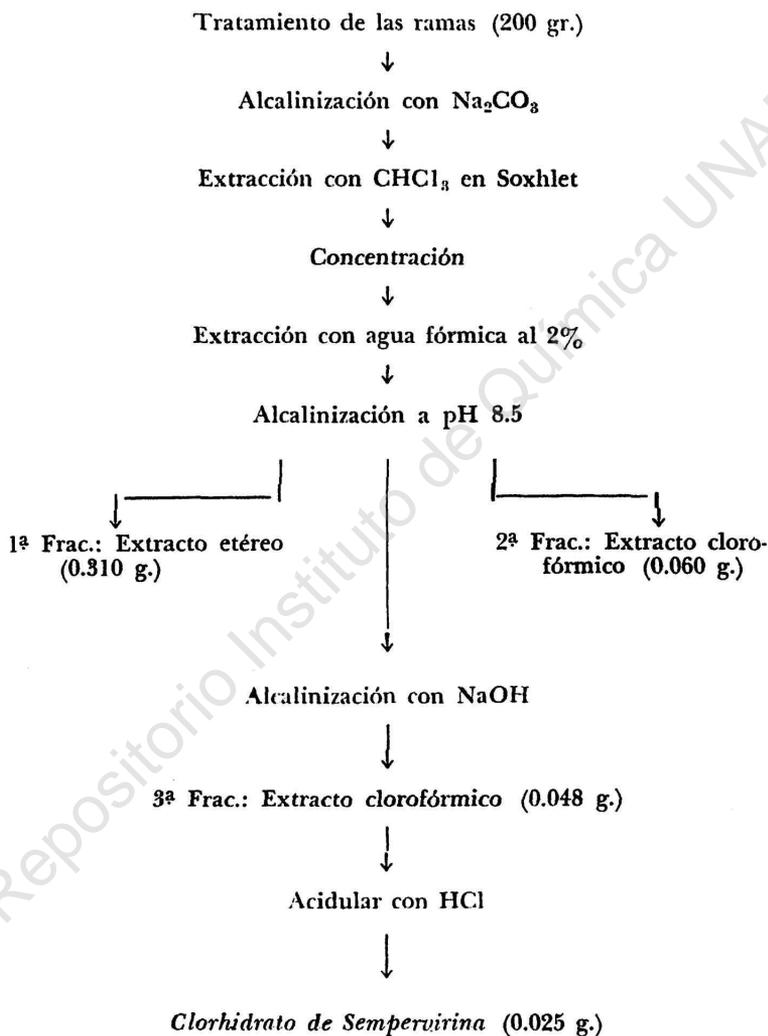
ESQUEMA I



ESQUEMA II



ESQUEMA III



BIBLIOGRAFIA

1. Chi. Kao y Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 1723 (1938).
2. T. Q. Chou, *Chinese J. of Physiology*, 5, 32 (1931).
3. A. Debay, *These Doct. Univ. (Pharm.)*, París (1948).
4. R. Goutarel, M. M. Janot y V. Prelog, *Experientia*, 4, 24 (1948).
5. R. Goutarel, M. M. Janot, V. Prelog, R. P. A. Sneed y W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta*, 34, 1139 (1951).
6. F. Guichard, *C. R. du Xe Congres de la F. E. A. T. M.* 607 (1938).
7. M. M. Janot, R. Goutarel y W. Friedrich, *Ann. Pharm. Franç.*, 9, 305 (1951).
8. V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, 31, 538 (1949).
9. R. B. Woodward, B. Witkop y W. M. MacLamore, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 379 (1949).

Repositorio Instituto de Química UNAM