

Evaluación farmacológica de la antioquina

Jairo Sáez Vega

Profesor Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Departamento de Química
Universidad de Antioquia
A. A. 1226, Medellín - Colombia

Resumen

La antioquina, alcaloide bisbencilisoquinolínico fue aislado de *Pseudoxandra sclerocarpa* (Annonaceae). Su estructura se determinó por análisis espectroscópico y degradaciones químicas. La evaluación farmacológica mostró una notable actividad antiespasmódica.

Palabras claves

Annonaceae, Alcaloides, Evaluación farmacológica.

Summary

Antioquine, bisbencilisoquinoline alkaloid has been isolated from *Pseudoxandra sclerocarpa* (Annonaceae). The structure was determined by spectroscopic analysis

and chemical reactions. Pharmacological evaluation showed important antiespasmodic activity.

Key words

Annonaceae, Alkaloids, Pharmacological evaluation.

Introducción

La antioquina es el principal alcaloide de tipo bisbencilisoquinolínico aislado de la corteza de *Pseudoxandra sclerocarpa* (Annonaceae).¹ Pertenece al tipo IV dentro de la clasificación general de estos dímeros, que se caracterizan por presentar dos puentes: uno éster entre los carbonos C-8 y C-7, y el otro carbono en las posiciones C₁₁ y C_{11'}² (como se observa en la figura 1).

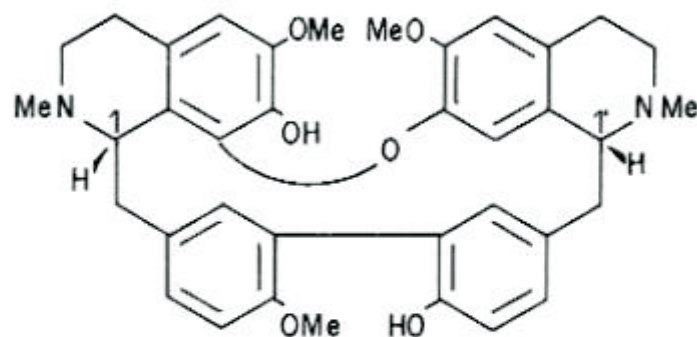


Figura 1:
Estructura de
la antioquina

La elucidación estructural se realizó de acuerdo con los datos espectrales ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, Masas, nOe) y degradaciones químicas. Su estereoquímica a nivel de los centros asimétricos C_1 y C_1' se determinó por rayos X de un monocristal de su derivado acetilado.¹

Parte experimental

Para la determinación del punto de fusión se utilizó un microscopio Reichert, el poder rotatorio óptico se realizó en un polarímetro Schmidt-Haensch. Los espectros UV, en un espectrofotómetro Unicam sp 1800, el espectro IR en un equipo Perkin-Elmer 257. Los espectros de protón y carbono-13 se realizaron en un aparato Bruker de 360 MHz y los espectros de masas en un espectrómetro VG micromas S70.

La corteza seca, molida y desengrasada con hexano se alcalinizó con amoníaco al 5%, extrayéndose luego en soxhlet con diclorometano hasta dar negativa la reacción de Mayer en la fase orgánica.

Los alcaloides totales en el extracto orgánico se purificaron al ser

convertidos a la forma de sales solubles en agua, seguida de posterior alcalinización de la fase acuosa y reextracción de los mismos con diclorometano.

La antioquina se aisló por cromatografía en columna y purificación por cristalización en metanol.

La evaluación farmacológica se realizó con el clorhidrato de antioquina obtenido con metanol/HCl. Las dosis se administraron en general a 200 mg/kg.

Antioquina: $[\alpha]_D^{25} = +214$ ($c=0,9$; CHCl_3); UV $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH): 212(4.2), 290(3.3), IR $\nu \text{ cm}^{-1}$ (Filme): 3300, 2900, 2750, 1615; Masas (I.E), m/z (%): 608 (100, M^+), 607(67), 593(10), 382(31), 381(98), 367(31), 191(59), 175(6); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 50 MHz), δ ppm: 62.6(C-1), 64.7(C-1'), 44.2(C-3), 48.9(C-3'), 22.3(C-4), 27.1(C-4'), 104.5(C-5), 112.4(C-5'), 145.7(C-6), 148.0(C-6'), 134.3(C-7), 142.5(C-7'), 141.7(C-8), 119.0(C-8'), 39.5(C- ∞), 38.0(C- ∞'), 130.3(C-9), 137.8(C-9'), 135.1(C-10), 135.1(C-10'), 130.3(C-11), 129.5(C-11'), 152.7(C-12), 151.7(C-12'), 116.6(C-13), 110.5(C-13'), 129.2(C-14), 131.0(C-14'), 42.2(NMe-2),

43.3(NMe-2'), 56.0(OMe-6), 55.6(OMe-6'), 56.2(OMe-12); ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ ppm: 2.34(NMe-2), 2.63(NMe-2'), 3.49(OMe-6'), 3.83(OMe-6), 3.87(OMe-12), 6.34(H-5), 6.46(H-5'), 6.96(H-8'), 3.71(H-1'), 3.97(H-1), 7.09(H-10), 6.65(H-10'), 6.85(H-13), 6.85(H-13'), 7.26(H-14), 7.19(H-14').

Resultados y discusión

La evaluación farmacológica de la antioquina mostró los siguientes resultados:

En los ensayos de toxicidad aguda en ratones, por vía oral a dosis de 1 g/kg se observó una hipotermia débil, media hora después de administrado el alcaloide.

Actividad sobre el Sistema Nervioso Central

En dosis de 100 a 400 mg/kg se disminuye la actividad motriz un 35% en ratones.

No se observan efectos ansiolíticos.

No modifica la hipotermia y la akinesia que son inducidas por la reserpina.

No se presenta acción anticonvulsiva frente al pentetrazol.

No se observan efectos antihipóxicos.

Actividad anticolinérgica

La antioquina no presenta efectos anticolinérgicos.

Actividad Analgésica-Antiinflamatoria

La antioquina reduce en un 35% los dolores inducidos por el ácido acético en ratas a dosis de 200 mg/kg.

Presenta una actividad antiinflamatoria del 30% a dosis de 100 mg/kg y su actividad ulcerogénica frente a la aspirina es casi nula.

Actividad Antialérgica

No modifica la reacción anafiláctica inducida por la inyección intradérmica de ovalbúmina en ratas sensibles a este antígeno.

Efecto Antiespasmódico

A una concentración de 1 mg/ml la antioquina inhibe el 50% de los espasmos originados por la acetilcolina y el cloruro de Bario.¹

Este alcaloide mostró una actividad antiparasitaria *in vitro* contra la *Leishmania brasiliensis*, *Leishmania amazoniensis* y *Leishmania donovani*,² así como también contra la enfermedad de Chagas.³

Un estudio farmacodinámico sobre la actividad relajante de músculo liso (útero aislado de ratas), mostró que la antioquina relaja las contracciones inducidas por calcio en medio rico en potasio, sin embargo no modifica la respuesta contráctil a la oxitocina, por lo que el efecto relajante de este alcaloide, está relacionado con un bloqueo en la entrada de calcio a través de receptores operados por voltaje.⁶

Bibliografía

1. SAEZ, J., "Contribution à l'étude chimique des Annonacées: Alcaloides de *Pseudoxandra sclerocarpa*., Tesis Doctoral, Universidad de Paris-Sur (1985). Francia.
2. GUHA, K.P., Mukherjee, B., y Mukherjee, R., *J.Nat.Prod.* 42, 1(1979).
3. RIFFAUD, J.P., *Comunicación personal, Dpto. Farmacología Garches* (Francia).
4. FOURNET, A., MUÑOZ V., MAJON, A.M., ANGELO, A., HOCQUEMILLER, R., CORTES, D. CAVÉ, A., Y BRUNETON, J., *J. Ethnopharmacol.*, 24 327(1988).
5. FOURNET, A., MUÑOZ V., MAJON, A.M., ANGELO, A., HOCQUEMILLER, R., CORTES, D. CAVÉ, A., Y BRUNETON, J., *J. Ethnopharmacol.*, 24 337(1988).
6. D'OCÓN, M.P., CANDENAS, M.L., ANSELMINI, E., ZAFRA-POLO, M.C., CORTES, D., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 297 205(1989).

