

# RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR BIDIMENSIONAL DE KHELLIN AISLADO DEL *Amni visnaga* QUE CRECE EN COLOMBIA

Lucía Arteaga de García\*  
 Jairo Calle A.\*  
 Pedro Joseph-Nathan\*\*

## RESUMEN

De las semillas del *Amni visnaga* que crece silvestre en Colombia se aisló khellin en una proporción del 1%. El compuesto se identificó por comparación de sus propiedades fisicoquímicas con las de una muestra auténtica y por espectroscopía infra-roja y resonancia magnética protónica y de  $^{13}\text{C}$ , incluyendo el espectro bidimensional heteronuclear. El khellin está en fase de experimentación en Colombia en acromias de la piel.

## SUMMARY

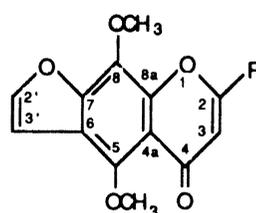
Khellin (1%) was isolated from the seeds of *Amni visnaga* growing wild in Colombia. The compound was identified by comparison of their physicochemical properties with those of an authentic sample and by means of infrared and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy, including two dimensional heteronuclear correlated shift. Khellin is being experimentally used in Colombia in the treatment of skin depigmentation.

## INTRODUCCION

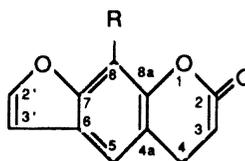
El *Amni visnaga* se conoce desde remotos tiempos en el Medio Oriente y particularmente en Egipto con el nombre de "khella" (1). La droga consiste en los frutos maduros. El principio activo es el khellin [1], el cual se encuentra en una proporción de aproximadamente el 1%. También se han aislado otros compuestos presentes en menor proporción tales como la visnagina [2], glucósido del khellol [3], xantotoxina [4] y amnidina [5] (2,3). El khellin es útil en el tratamiento de la angina de pecho y el asma bronquial, debido a su potente actividad como vasodilatador coronario; sin

embargo su uso se ha limitado por las reacciones secundarias indeseables que ocasiona (1,3).

El *Amni visnaga* crece silvestre en algunas regiones de Colombia, en donde se el conoce con el nombre vulgar de "Cicuta". La planta no es usada en medicina popular. Recientemente el khellin se está ensayando en dermatología para estimular la repigmentación de la piel en casos de acromias (4).



- 1 R= CH<sub>3</sub>
- 2 R= CH<sub>2</sub>-O- GLUCOSA
- 3 R= H



- 4 R= COCH<sub>3</sub>
- 5 R= O-CH=CH-CH<sub>3</sub>

## MATERIALES Y METODOS

**Material Vegetal:** La planta se recogió en las cercanías de la población de Cáqueza, en donde se la conoce con el nombre común de "Cicuta". La planta se clasificó como *Amni visnaga* en el Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia. Allí, se encuentra un ejemplar botánico.

**Extracción y separación:** 130 g. de semillas secas y molidas se extrajeron con éter de petróleo. El extracto etéreo se concentró a un volumen pequeño y de allí se separó un sólido (1.28 g.). La sustancia aislada se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CHCl<sub>3</sub>:ciclohexano:acetona (7:3:1). Se recogieron 10 fracciones de 50 ml cada una. El khellin eluyó en las fracciones 5 y 6.

\* Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. Apartado Aéreo 14490. Bogotá, Colombia.

\*\* Departamento de Química del Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional. Apartado Postal 14-740. México D.F. México.

La identificación se hizo por comparación de las propiedades físicas con las de una muestra auténtica y por sus propiedades espectroscópicas (ir,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ; y el espectro bidimensional heteronuclear).

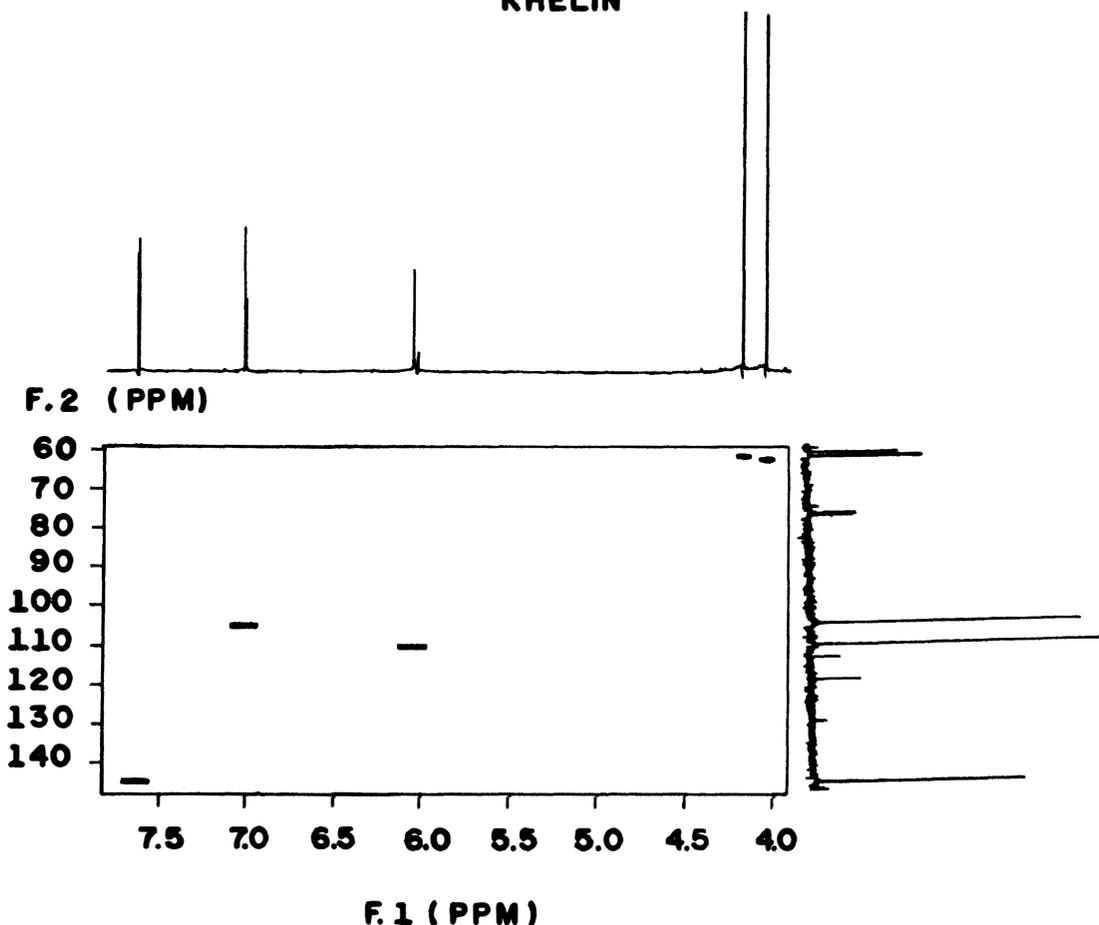
DISCUSION

El compuesto aislado muestra en el espectro al infra-rojo bandas en 3.152, 3.106, 1650 y 1.547  $\text{cm}^{-1}$  de compuesto aromático, en 2.997, 2.950, 2.933 y 2.842  $\text{cm}^{-1}$  debidas a grupo furano, en 1.651  $\text{cm}^{-1}$  grupo carbonilo. En el espectro de  $^1\text{H}$  se observa un doblete en 2.39 ppm  $J = 0.74$  Hz debida al grupo metilo en posición  $\alpha$  al Oxígeno del anillo benzopirano y  $\beta$  al carbonilo y acoplado con el protón  $\text{H}_3$ . La magnitud de  $J$  es debida a un acoplamiento a larga distancia. La señal correspondiente de carbono aparece a 20.1 ppm. En 4.19 y 4.06 ppm del espectro de  $^1\text{H}$   $^1\text{H}$  se observan las señales debidas a los grupos metoxilo en posiciones 5 y 8, la señal en 4.19 se debe al metoxilo en 5, desplazada hacía campos bajos por la desprotección generada por el carbonilo en posición 4. Mediante el espectro de  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  bidimensional heteronuclear

(Figura 1) se pueden asignar las señales de los carbonos correspondientes (en  $\text{C}_5$  61.1 y en  $\text{C}_8$  62.0). En 6.05 ppm aparece una señal cuadruple ( $\text{H}_3$ ),  $J = 0.74$  Hz debida al acoplamiento con el  $\text{CH}_3$ . La señal del Carbono correspondiente se puede observar en el espectro bidimensional en 110.63 ppm. Los protones en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  en el anillo furánico originan un sistema  $\text{AB}$   $J = 2,3$  Hz (acoplamiento característico de protones vicinales en posición *cis*), la señal del protón  $\alpha$  ( $2'$ ) aparece en 7.6 ppm y la del carbono en 145.6 ppm. La señal del protón  $\beta$  ( $3'$ ) se localiza en 7.01 ppm y la del carbono en 105.16 ppm. En 178.15 ppm se observa una señal, cuyo desplazamiento químico es característico de carbono de carbonilo y por lo tanto se asigna a la cetona del carbono 4. Las asignaciones de las señales de los carbonos aromáticos cuaternarios aparecen en la Tabla 1.

Las asignaciones de las señales para  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  están de acuerdo con lo reportado por M.H.A. Engamal y col. (5). Las señales de  $^1\text{H}$  se pudieron asignar inequívocamente mediante el espectro de  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  bidimensional heteronuclear.

Fig.1 DIAGRAMA DE CORRELACION DE  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  DE KHELIN



**Tabla I. Resonancia magnética protónica y de  $^{13}\text{C}$  de khellin en  $\text{CDCl}_3$** 

ATOMO #	$^1\text{H}$ nmr		$^{13}\text{C}$ nmr	
	Experimental	Literatura(5)	Experimental	Experimental
1	-	-	-	-
2	-	163.9	164.0	
3	c, 6.05, J= 0.74 Hz	110.3	110.6	
4	-	177.8	178.2	
4a	-	113.5	113.7	
5	-	147.0	147.3	
6	-	119.2	119.4	
7	-	148.6	148.8	
8	-	129.7	129.9	
8a	-	146.8	147.1	
2'	d, 7.6, J= 2.3 Hz	145.4	145.6	
3'	d, 7.01, J=2.3 Hz	104.9	105.2	
OCH <sub>3</sub> (5)	4.08	61.3	61.1	
OCH <sub>3</sub> (8)	4.19	61.5	62.0	
CH <sub>3</sub> (2)	d, 2.39, J= 0.74 Hz	19.5	20.1	

El *Amni visnaga* que crece silvestre en Colombia contiene khellin como compuesto mayoritario, en una proporción (1%). Estos datos son comparables a los reportados para la especie cultivada en Egipto (3).

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al Programa *Farmacología de los Productos Naturales* por su apoyo financiero.

#### BIBLIOGRAFIA

1. P. FONT-QUER. *Plantas Medicinales (El Dioscórides Renovado)*. Editorial Labor S.A. Barcelona, 1985 p. 490.
2. P.W. LE QUESNE, M.N. Do. *J. Nat. Prod.* 48, 496 (1985).
3. TREASE and EVANS. *Pharmacognosy*. 11<sup>th</sup> Edition. Balliere Tindall. London 1978. p. 373.
4. E. NUÑEZ OLARTE. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. Bogotá. *Comunicación personal*. 1988.
5. M. H. A. ELGAMAL, N. H. ELEWA, E. A. M. ELKHRISY, H. DUDDECK. *Phytochemistry*, 18, 139 (1979).