

ALCALOIDES BENCILISOQUINOLÍNICOS DEL TALLO DE *Piper augustum* Rudge

Wilman Delgado A., Eliseo Avella M. y Aura M. P. de Díaz*

Recibido: Octubre 21/97 - Aceptado: Febrero 27/98

Keywords: *Piper augustum*, Piperaceae, dioxoaporphines, aristolactams, stigmasterol.

RESUMEN

Del extracto etanólico del tallo de *P. augustum* Rudge se aislaron: 3 β -hidroxi-24-etil- $\Delta^{5,22}$ -colestadieno (estigmasterol) **I**; 1,2-metilendioxi-6-metil-4H-dibenzo(de-g) quinolina-4,5(6H)diona (Cepharadione A) **II**; lactama del ácido 10-amino-3,4-dimetoxifenantreno-1-carboxílico (Cepharanone B) **III** y el nuevo compuesto natural: lactama del ácido N-metil-10-amino-4-hidroxi-2,3-dimetoxifenantreno-1-carboxílico **IV**. Todos los compuestos fueron identificados mediante técnicas espectroscópicas (EM, RMN ^1H y ^{13}C , IR y UV) y comparación con datos reportados en la literatura; adicionalmente **I** y **II** fueron identificados por comparación con muestras auténticas (CCF, pf. y pf. mixto).

El extracto etanólico del tallo de *Piper augustum* Rudge presentó una moderada actividad biológica ($\text{DL}_{50} = 350$ ppm) según el ensayo de mortalidad de *Artemia salina* Leach (Brine Shrimp Lethality).

*Departamento de Química. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. Apartado Aéreo 14490. Santafé de Bogotá, Colombia.

ABSTRACT

From the ethanolic extract of the stem of *P. augustum* Rudge were isolated 3 β -hydroxy-24-ethyl- $\Delta^{5,22}$ -cholestadiene (stigmasterol) **I**; 1,2-methylenedioxy-6-methyl-4H-dibenzo(de-g) quinoline-4,5(6H)dione (Cepharadione A) **II**; 10-amino-3,4-dimethoxyphenanthrene-1-carboxylic acid lactam (Cepharanone B) **III**; and the new natural compound N-methyl-10-amino-4-hydroxy-2,3-dimethoxyphenanthrene-1-carboxylic acid lactam **IV**. All compounds were identified by spectroscopic methods (MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and UV) and comparison with literature; additionally **I** and **II** were identified by comparison with authentic samples (TLC, mp. and mixed mp.). The ethanolic extract of the stem of *Piper augustum* Rudge presented a moderate biological activity ($\text{LD}_{50} = 350$ ppm) according to bioassay of Brine Shrimp Lethality.

INTRODUCCIÓN

Entre los géneros pertenecientes a la familia Piperaceae, *Piper* posee el mayor número de especies; cuenta con más de 2000 (1) de las cuales aproximadamente el 7% existe en Colombia (2). Especies de este género tienen variados usos en alimentación y medicina popular (3,4). *Piper augustum* Rudge es un arbusto ampliamente distribuido en Colombia (n. v.: "Palo Cordoncillo", "Cordoncillo" y "Yaiirai") y en países vecinos, entre los 100 y 2000 de altitud (5, 6). Alcanza una altura de hasta 1,50 m., tiene tallo carnoso, hojas alternas, papiráceas, ovadas,

haz verde oscuro y envés verde claro, con nervaduras prominentes; y de tamaño entre 5x10 a 12x20 cm.; inflorescencia, en amento, verde, de hasta 3 cm. de grosor, que se dispone opuesta a la hoja; frutos amarillentos, con pedúnculo color rojo (5).

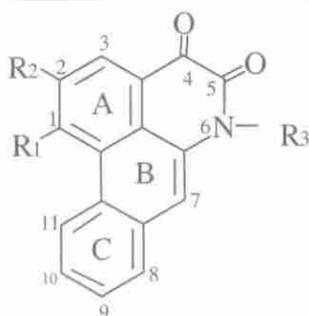
La comunidad indígena AWA que habita las riberas del río Albi. (Departamento de Nariño) utiliza los emplastos hechos con las hojas de esta planta como antiofídico (5).

Los compuestos mayoritarios del tallo de *P. augustum* Rudge son un esteroles **I** y

tres compuestos nitrogenados entre los cuales se caracterizó un alcaloide tipo dioxoaporfina **II** y dos aristolactamas **III** y **IV**. Estos compuestos se identificaron como: 3 β -hidroxi-24-etil- $\Delta^{5,22}$ -colestadieno (estigmasterol) **I**; 1,2-metilendioxi-6-metil-4H-dibenzo(de-g)quinolina-4,5(6H)diona (Cepharadione A) **II**; lactama del ácido 10-amino-3,4-dimetoxifenantreno-1-carboxílico (Cepharanone B) **III** y lactama del ácido N-metil-10-amino-4-hidroxi-2,3-dimetoxifenantreno-1-carboxílico **IV**, reportada por primera vez en este trabajo. Adicionalmente se ensayó la actividad biológica del extracto sobre *Artemia salina* (7,8,9).

Tabla 1. Alcaloides dioxoaporfínicos aislados de especies del género *Piper*.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Especies de <i>Piper</i>	Ref.
Cefaradiona A	-OCH ₂ O-		CH ₃	<i>P. sanctum</i> , <i>P. acutislegimun</i> , <i>P. attenuatum</i> , <i>P. longum</i> , <i>P. bohemerifolium</i> , <i>P. hamiltonii</i> , <i>P. manausense</i> , <i>P. methysticum</i> , <i>P. divaricatum</i> , <i>P. argyrophyllum</i> , <i>P. augustum</i> Rudge.	14, 15, 16, 17, 18
Cefaradiona B	OCH ₃	OCH ₁	CH ₃	<i>P. longum</i> , <i>P. bohemerifolium</i> , <i>P. hamiltonii</i> , <i>P. attenuatum</i> .	14, 17
Norcefardiona B	OCH ₃	OCH ₃	H	<i>P. longum</i> , <i>P. bohemerifolium</i> , <i>P. hamiltonii</i> , <i>P. attenuatum</i> .	14, 17
Piperadiona	OCH ₃	OH	CH ₃	<i>P. longum</i> , <i>P. hamiltonii</i> , <i>P. attenuatum</i> .	14, 17
4,5-Dioxodehidro asimilobina	OCH ₃	OH	H	<i>P. longum</i> , <i>P. bohemerifolium</i> , <i>P. attenuatum</i> .	14, 17



El compuesto **III** ha demostrado tener actividad selectiva contra bacterias Gram-positivas y acción citotóxica contra Hela (carcinoma cervical de humanos) (10,11). Los alcaloides oxoaporfínicos son importantes por su actividad citotóxica (inhibición tumoral) (12). El estigmasterol **I** junto con el sitosterol han presentado

actividad antiviral contra el virus mosaico del tabaco (tobamovirus) (10,13).

Una revisión sobre la ocurrencia de alcaloides bencilisoquinolínicos en especies del género *Piper* (tablas 1, 2 y 3) muestra la presencia significativa de estos metabolitos en el mismo.

Tabla 2. Alcaloides tipo aristolactama aislados de especies del género *Piper*.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Especies de <i>Piper</i>	Ref.
Piperolactama B	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	<i>P. acutisleginum</i> , <i>P. argyrophyllum</i> .	15, 19
Piperolactama A	OH	OCH ₃	H	H	<i>P. longum</i> , <i>P. argyrophyllum</i> .	14, 15, 17
	OH	OCH ₃	H	CH ₃	<i>P. ribesioides</i> .	20
Cefaranona B	OCH ₃	OCH ₃	H	H	<i>P. longum</i> , <i>P. chiadoense</i> , <i>P. argyrophyllum</i> , <i>P. augustum</i> Rudge.	10, 11, 14, 15
Piperolactama S	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	<i>P. puberullum</i> .	21
	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	<i>P. argyrophyllum</i> .	15
Piperolactama C	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	<i>P. argyrophyllum</i> .	15
Aristolactama A ₂	OCH ₃	OH	H	H	<i>P. longum</i> .	14
	OH	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	<i>P. augustum</i> Rudge.	

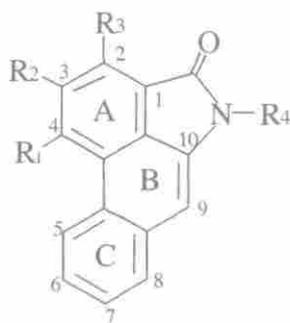
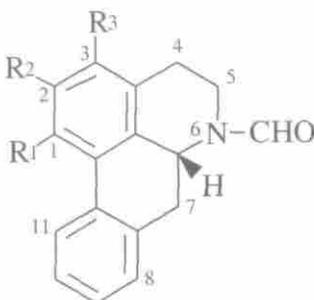


Tabla 3. Otros alcaloides bencilisoquinolínicos aislados de especies de *Piper*.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Especies de <i>Piper</i>	Ref.
N-formilnornuciferin isómeros E y Z	OCH ₃	OCH ₃	H	<i>P. argyrophyllum</i> .	15
Formauregina isómeros E y Z	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	<i>P. argyrophyllum</i> .	15



PARTE EXPERIMENTAL

Equipos.

Los puntos de fusión (pf), corregidos, fueron tomados en una platina Fisher-Johns, Meltig Point Apparatus Fisher Scientific C. O.; los espectros fueron tomados en: IR: Perkin Elmer 1750 Infrared Fourier Transform Spectrometer; UV: Perkin Elmer UV-VIS. Spectrometer Lambda 2S; RMN: Jeol EX-90 a 90MHz para RMN ¹H y a 22.5 MHz para RMN ¹³C, TMS como Patrón. interno; Masas: Shimadzu 920 DF a 70 eV. *Artemia salina* San Francisco Bay Brand Inc. Newark U.S.A. adquiridas a través del Dr. Jerry L. McLaughlin (Purdue University).

El material vegetal fue recolectado en el bosque de Yotoco (Palmira, Valle) a 800 m. de altitud y fue identificado por el doctor Gustavo Lozano del Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; una muestra de este material reposa en el Herbario Nacional Colombiano (COL 286863.)

Tallo seco y molido (1750 g.) fue sometido a extracción exhaustiva con eta-

nol en un aparato Soxhlet. El extracto etanólico (30 g), fue fraccionado sobre una columna filtrante de sílica gel (60 g.) usando éter de petróleo 40-60, tolueno, 2-butanona, etanol, metanol y mezclas de éstos en orden de polaridad creciente como eluyentes. Los compuestos o mezclas obtenidos por este procedimiento fueron purificados por cromatografía sobre columna (CC) de sílica gel en proporción de 1:20 (compuesto o mezcla: sílica gel).

El compuesto I (121 mg) fue obtenido de las fracciones eluidas con éter de petróleo y tolueno puros y en mezclas de polaridad creciente y fue purificado por CC usando sílica gel como adsorbente y tolueno, hexano-diclorometano como eluyentes con posterior cristalización en EtOH.

El compuesto II (20 mg) fue aislado en su mayor parte de las fracciones eluidas con mezclas de polaridad creciente de tolueno: 2-butanona y fue purificado mediante lavados con éter de petróleo seguida de CC usando sílica gel como adsorbente y diclorometano-acetona en mezclas de polaridad creciente como elu-

yentes. También se obtuvo parte del compuesto **II** de las fracciones eluidas con 2-butanona pura, 2-butanona-etanol (1:1) y etanol puro y fue purificada mediante CC usando sílica gel como adsorbente y cloroformo como eluyente.

Los compuestos **III** (7 mg.) y **IV** (4 mg.) fueron obtenidos de las fracciones eluidas con tolueno: 2-butanona y 2-butanona pura y fueron purificados mediante sucesivas CC usando sílica gel como adsorbente y mezclas de diclorometano : acetona (99:1) como eluyente.

Bioensayo de actividad biológica sobre *Artemia salina*.

Un ensayo de la actividad biológica del extracto etanólico del tallo de *Piper augustum* sobre *Artemia salina* Leach fue realizado de acuerdo al protocolo descrito (8,9), usando concentraciones de 5, 50, 100 y 500 ppm. Los cálculos estadísticos para determinar la dosis letal al 50% ($DL_{50} = 350$ ppm) así como la desviación estándar ($\sigma = 0.13$) y los límites de confianza superior e inferior ($Ls = 551.1.9$; $Li = 251.52$) se realizaron mediante el programa FINNEY para cálculos estadísticos, suministrado por el Dr. Doctor Jerry L. McLaughlin.

3 β -hidroxi-24-etil- $\Delta^{5,22}$ -colestadieno (estigmasterol) I:

(121 mg.) Cristales transparentes, pf experimental 165 - 166 °C (EtOH), (literatura 170 °C (22) y 165-167 (23)); soluble en $C_6H_5CH_3$, CH_3COCH_3 , CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, EtOH y MeOH calientes; CCD/sílica 60 F-254, Rf: 0.25 (CH_2Cl_2); 0.30 (CH_2Cl_2 : AcOEt 97:3); 0.30 ($CHCl_3$); 0.75 ($CHCl_3$: CH_3COCH_3 9:1).

Acetato de stigmasterol Ia:

(43.4 mg) Sólido blanco amorfo, sintetizado por reacción de acetilación de 50.8 mg del compuesto **I** con 0.5 ml. de anhídrido acético en presencia de 0.5 ml. de piridina a temperatura ambiente durante 5 días. pf experimental 137-139 °C

($CHCl_3$), (literatura 144 °C (22)); soluble en $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , EtOH y MeOH, CH_3COCH_3 caliente; CCD/sílica 60 F-254, Rf: 0.55 ($C_6H_5CH_3$); 0.85 ($CHCl_3$).

1,2-metilendioxi-6-metil-4H-dibenzo(de-g)quinolina-4,5(6H)diona (Cefaradiona A) II:

(20 mg.); pf > 300 °C, (literatura 340-342 °C (16), >300 (15)); cristales anaranjados CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, CH_3COCH_3 ; intensa fluorescencia amarillo verdoso en solución; parcialmente soluble en CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, CH_3COCH_3 , EtOH y MeOH; CCD/sílica 60 F-254, Rf: 0.15 (CH_2Cl_2); 0.40 ($C_6H_5CH_3$ - CH_3COCH_3 8:2); 0.75 $CHCl_3$ - CH_3COCH_3 9:1); 0.85 (CH_2Cl_2 - CH_3COCH_3 8:2). IR: γ^{KBr} cm^{-1} : 3078 (H sobre C sp^2); 2920 y 2852 (H sobre C sp^3); 1677 (C=O); 1653 (C=O); 1617 y 1593 (C=C aromático); 1545; 1504 1492; 1467; 1412; 1370; 1337; 1302; 1246; 1202; 1154; 1139; 1110; 1048. RMN 1H ($CDCl_3$, 90 MHz). δ : 3.83 (s, NMe); 6.45 (s, OCH_2O); 7.49 (s, H-7); 7.58 - 7.76 (m, H-9, 10); 7.85 - 7.91 (m, H-8); 8.13 (s, H-3); 8.93 - 9.04 (m, H-11). EM 70eV m/z (int. rel.): 307 [M+2] $^+$ (2.9); 306 [M+1] $^+$ (18.8); 305 [M] $^+$ (89.7); 278 [M+1-CO] $^+$ (21.2); 277 [M-CO] $^+$ (100); 276 [M-CO-H] $^+$ (16.8); 260; 249 [M-CO-CO] $^+$ (10.8); 248 [M- $CH_2N=C=O$] $^+$ (10). UV λ^{EtOH} nm (log. ϵ): 199 (4.29); 219 (4.39); 236 (4.39); 301 (4.01); 314 (4.05); 435 (3.95).

Lactama del ácido 10-amino-3,4-dimetoxifenantreno-1-carboxílico III:

(7 mg.); pf observado 255 - 256 °C ($CDCl_3$), 258 - 259 °C (EtOH), (literatura: 264 - 265 °C (15)); Cristales amarillentos; el compuesto sublima por encima de los 220 °C; parcialmente soluble en $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , CH_3COCH_3 , EtOH, MeOH; fuerte fluorescencia azul a 360 nm; CCD/sílica 60 F-254, Rf: 0.15 ($CHCl_3$), 0.5 ($CHCl_3$: CH_3COCH_3 9:1). IR γ^{KBr} cm^{-1} : 3174 (N-H); 2925 y 2854 (H sobre C sp^3); 1718; 1656; 1499; 1460; 1441; 1380; 1318; 1272; 1148; 1137; 1111; 1059; 1036; 742. RMN 1H (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.10 (s, OMe-3); 4.15

(s, OMe-4); 7.10 (s, H-9); 7.50 - 7.70 (m, H-6, 7); 7.80 (s, H-2); 7.95 - 8.15 (m, H-8); 9.20 - 9.35 (m, H-5). RMN ¹H (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.04 (s, OMe-3); 4.05 (s, OMe-4); 7.14 (s, H-9); 7.51-7.68 (m, H-6, 7); 7.86 (s, H-2); 7.90-8.00 (m, H-8); 9.07 - 9.17 (m, H-5); 10.84 (br s, N-H). RMN ¹³C (22.5 MHz, CDCl₃) ppm: 57.01 (O Me-3); 60.38 (OMe-4); 105.70 (C-9); 109.67 (C-2); 121.13*; 126.02 (C-6); 127.66*; 129.06 (C-7 y/o 8); 133.98 (C-8a); 134.82*; 137.09*; 153.82 (C-4); 158.42 (C-3); 169.28 (CO). (*Señales asignadas a C-1, 4a, 4b, 5, 10, 10a).

EM 70 eV. m/z (int. rel.): 281 [M+2]⁺; 280 [M+1]⁺ (18); 279 [M]⁺ (100); 278 [M-1]⁺ (2); 264 [M-CH₃]⁺ (12); 236 [M-CH₃-CO]⁺ (12); 221 [M-CH₃-CO-CH₃]⁺ (14); 218 (6); 209 (9); 208 (4); 206 (4); 193 [M-CH₃-CO-CH₃-CO]⁺ (20); 165 [M-CH₃-CO-CH₃-2CO]⁺ (18); 138 [M-CH₃-CO-CH₃-2CO-HCN]⁺ (7). UV λ^{EtOH} nm (log. ε): 232 (4.32); 263 (4.19); 276 (4.24); 287 (4.23); 318 (3.71); 385 (3.68).

Lactama del ácido N-metil-10-amino-4-hidroxy-2,3-dimetoxifenantreno-1-carboxílico IV:

(4 mg.); pf 172-174 °C (CHCl₃) con descomposición; cristaliza en agujas muy finas en CHCl₃, con una fuerte fluorescencia azul a 360 nm. Soluble en CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃COCH₃, parcialmente soluble en EtOH; CCD/sílica 60 F-254, Rf: 0.20 (CHCl₃), 0.75 (CHCl₃: CH₃COCH₃ 95:5), 0.7 (C₆H₆:CH₂: CH₃COCH₃ 3:1). IR γ^{KBr} cm⁻¹: 3449 (-OH); 2922, 2852 H sobre C sp³; 1736; 1719; 1677; 1648; 1611; 1493; 1459; 1404; 1377; 1350; 1331; 1301; 1251; 1200; 1162; 1105; 1089; 1047; 1016; 978; 832. RMN ¹H (CDCl₃, 90MHz) δ ppm: 3.50 (s, N-Me); 4.06 (s, OMe-3); 4.56 (s, OMe-2); 7.13 (s, H-9); 7.34 (br s, -OH); 7.50 a 7.61 (m, H-6,7); 7.83 a 7.93 (m, H-8); 9.13 a 9.24 (m, H-5). EM 70 eV. m/z (int. rel.): 311 [M+2]⁺; 310 [M+2]⁺ (10); 309 [M]⁺ (100); 308 [M-1]⁺ (4); 294 [M-CH₃]⁺ (50); 291 [M-H₂O]⁺ (8); 290 (4);

280 [M-1-CO]⁺ (12); 266 [M-CH₃-CO]⁺ (32); 262 (4); 251 [M-CH₃-CO-CH₃]⁺ (4). UV γ^{EtOH} nm (log. ε): 269 (4.13); 295 (3.96); 335 (3.74); 379 (3.74); 383 (3.76); 391 (3.77). UV γ^{EtOH+EtONa} nm: 295; 340; 386. UV γ^{EtOH+EtONa+HCl} nm: 270; 296; 335; 373. UV γ^{MeOH} nm: 227; 231; 267; 269; 336; 372. UV γ^{MeOH+AcONa} nm: 209; 237; 240; 267; 293; 339.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El espectro de UV de **III** (figura 1) muestra absorción característica del cromóforo fenantreno (14). Su espectro IR contiene bandas en: 3174 cm⁻¹ atribuible al alargamiento N-H; 1718 cm⁻¹ característica de tensión C=O y otras que sugieren la presencia de H sobre C sp³ (2925-2854 cm⁻¹) y unidades estructurales aromáticas (1656, 1499 y 1460 cm⁻¹) (24). Esta información junto con el modelo de fragmentación que se observa en el espectro de masas (EM) (m/z 279 100% [M]⁺; m/z 236 [M-CH₃-CO]⁺ y m/z 221 [M-CH₃-CO-CH₃]⁺) característico de aristolactamas (25) indica que **III** es un compuesto de este tipo. Las señales múltiples, su integración y sus desplazamientos químicos en RMN ¹H (DMSO-d₆) que aparecen en δ 7.51 - δ 7.68 (2H); δ 7.95-δ 8.15 (1H) y δ 9.07 - δ 9.17 (1H) son similares a las señales de los protones aromáticos del anillo C de aristolactamas cuyo anillo A es por lo menos disustituido (ver tabla 2). Las cinco señales simples: en δ 4.04 (3H) y δ 4.05 (3H), atribuibles a grupos metoxilo sobre anillo aromático (14, 15, 20, 25, 26, 27), en δ 7.86 (1H) y en δ 7.14 (1H) de protones aromáticos y en δ 10.84 de protón sobre nitrógeno indican que **III** es una aristolactama disustituida en A.

Los datos espectroscópicos (UV, IR, EM y RMN ¹H y ¹³C) del compuesto **III** coinciden con los reportados para la Lactama del ácido 10-amino-3,4-dimetoxifenantreno-1-carboxílico (Cepharanone B) (10, 11, 14, 15) en consecuencia esta es la identidad del compuesto en estudio.

Los espectros del compuesto **IV** mostraron algunas similitudes con los correspondientes al compuesto **III**. Su espectro de IR a diferencia del de **III** muestra una banda intensa en 3449 cm^{-1} de alargamiento O-H y no aparece la tensión de alargamiento N-H observada en **III**. El espectro de UV de **IV** da un desplazamiento batocrómico de 25 nm del pico de absorción en $\lambda\ 269\text{ nm}$ por adición de EtONa el cual es reversible al agregar HCl lo cual corrobora la existencia del grupo O-H fenólico en la estructura de **IV**. El modelo de fragmentación en el espectro de masas de **IV** es característico de aristolactamas (25).

Entre los compuestos **IV** y **III** existen tres diferencias notables en sus espectros de RMN ^1H en CDCl_3 : Una señal simple en $\delta\ 3.50$ (campo alto para ser metoxilo sobre anillo aromático) atribuible a un grupo metilo unido a un nitrógeno (14, 15, 20), una señal simple ancha (br s) en $\delta\ 7.34$ que desaparece al adicionar D_2O al compuesto que se atribuye al protón del grupo O-H fenólico y la ausencia de la señal simple en la región cercana a $\delta\ 7.80$ que en **III** como en otras aristolactamas es atribuible a la señal del protón sobre C-2 (20). Por otra parte los multipletes correspondientes a los protones aromáticos del anillo C no sustituido se observan en el espectro de RMN ^1H de **IV** en $\delta\ 750 - \delta\ 761$ (2H); $\delta\ 7.83 - \delta\ 7.93$ (H); $\delta\ 9.13 - \delta\ 9.24$ (H) indicando que al igual que en **III** los sustituyentes están sobre el anillo A. Esos

sustituyentes son dos metoxilos ($\delta\ 4.06$ y $\delta\ 4.56$), y un hidroxilo ($\delta\ 7.34$). La adición de AlCl_3 no genera desplazamiento en los picos de absorción en el espectro de UV de **IV** descartando así la existencia de hidroxilo en C-2. La señal del metoxilo en $\delta\ 4.56$, desplazada a campo bajo en comparación con los metoxilos en **III**, junto con la ausencia de la señal del protón sobre C-2, permite asignar un metoxilo sobre este carbono (posición peri al carbonilo).

El desplazamiento batocrómico de 9 y 10 nm de los picos a $\delta\ 227$ y 231 nm respectivamente, en el espectro de UV de **IV** causado por la adición de una base débil (AcONa) sirve para afirmar que el grupo hidroxilo se halla unido al C-4, por que si se hallara unido al C-3 este hidroxilo fenólico sería menos ácido que el ácido acético y su espectro UV no experimentaría desplazamiento batocrómico alguno por neutralización con el acetato (26). En conclusión el compuesto **IV** se identificó como lactama del ácido N-metil-10-amino-4-hidroxi-2,3-dimetoxifenantreno-1-carboxílico. Esta es la primera vez que se reporta este compuesto en una especie de *Piperaceae*.

La caracterización de los compuestos **I** y **II**, se hizo por comparación de los espectros (IR, UV, RMN ^1H y ^{13}C y EM), de las constantes físicas y de los valores de Rf (CCD/sílica) con muestras auténticas aisladas de *Piper manausense* (28): 3β -hidroxi-24-etil- $\Delta^{5,23}$ -colestadieno

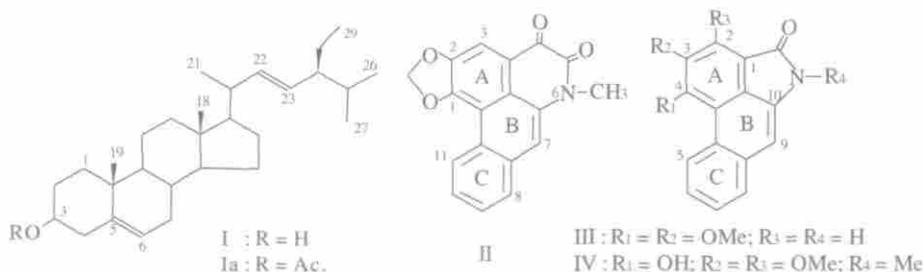


Figura 1. Compuestos mayoritarios aislados de *Piper augustum*.

(estigmasterol I) y 1,2-metilendioxi-6-metil-4H-dibenzo(de-g)quinolina-4,5(6H)diona (Cepharadione A II) respectivamente.

Un ensayo de la actividad biológica del extracto etanólico de *P. augustum* sobre *Artemia salina*, presentó un $DL_{50} = 350$ ppm, lo cual indica una acción tóxica moderada del extracto. Estos resultados permiten seleccionar a este vegetal para estudios posteriores de actividad biológica sobre *A. salina*, utilizando extractos de diferentes partes de la planta y sus constituyentes químicos puros.

AGRADECIMIENTOS

A CINDEC-Universidad Nacional de Colombia y a COLCIENCIAS por la financiación parcial para el desarrollo de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avella, E.; Peña, L.A. y Puentes de Díaz, A.M. "Memorias V Congreso Colombiano de Fitoquímica" Medellín, Colombia, 1997, 168.
2. Huertas, G. y Camargo, L. *Catálogo Ilustrado de las Plantas de Cundinamarca*, Instituto de Ciencias Naturales, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Vol. I. 1976.
3. Atal, C.K.; Dhar, K. L. and Singh, J. *Lloydia*. 1975, 38, 256.
4. Muñoz, A. *Plantas Medicinales, su utilización Práctica*, Ecoe-Ediciones Bogotá, 1984, 143.
5. González Insuasty, M.S. *Flora utilizada por los AWA de ALBI con énfasis en especies medicinales*, Parte II, tomo I, Instituto de Ciencias Naturales, Programa de Botánica Económica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 1994.

6. Trelease, W. and Yuncker, T.G. *The Piperaceae of Northern South America*, University of Urbana Press, Illinois, 1950, 404.
7. Dey, P. M. and Harbone J. B. *Methods in Plant Biochemistry*, Assays for Bioactivity, Academic Press Limited. Vol. VI, 1991, 1.
8. McLaughlin, J. L.; Ching-jeer Chang and Smith, D. L. A.C.S. Symposium Series *Human Medicinal Agents for Plants*, Simple Brench-Top Bioassays (Brine Shimp and Potato Discs) for the discovery of Plant Antitumor Compounds. Washington D. C., 1993, Chapter 9.
9. McLaughlin, J.L.; Colman, T.; Saizarbitoria Anderson, J.E. *Revista de la Sociedad Venezolana de Química*. 1995, 18, 13.
10. Peña, L.A.; de Díaz, A.M.P. *Rev. Col. Quim*. 1995, 24, 17.
11. Omar, S.; Chee, C.L.; Ahmad, F.; Jiu Xiang Ni.; Jaber, H.; Huang, J. and Nakatsu, T. *Phytochemistry*. 1992, 31, 4395.
12. Manske, R.H.F. *The Alkaloids Chemistry and Physiology*, Vol. IX, XI, XII, XVII. Academic Press, New York., 1967, 1969, 1970, 1979.
13. Khun, M.M.; Abid, A.; Jain, D.C.; Bhakuni, R.S.; Zaim, M. and Thakur, R. S. *Plant Sci. (Limerick Irel.)*. 1991, 75, 161 in Chem. Abstr. 1991, 115, 110632h.
14. Desai, S.J.; Prabhu, B.R. and Mulchandani, N.B. *Phytochemistry*. 1988, 27, 1511.
15. Singh, S.K.; Prasad, A.K.; Olsen, C. E.; Jha, A.; Jain, C.S.; Parmar, V.S. and Wengel, J. *Phytochemistry*. 1996, 43, 1355.
16. Hänsel, R. and Leuschke, A. *Phytochemistry*. 1976, 15, 1323.

17. Guinaudeau, H.; Leboeuf, M. and Cave, A. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1033.
18. Avella, E.; Díaz, P.P. y Díaz, A.M. P. de. *Planta Médica.* **1994**, 60, 195.
19. Olsen, C.E.; Tyagy, O.D.; Boll, P.M.; Hussaini, F.A.; Parmar, V.S.; Sharma, N.K.; Taneja, P. and Jain, S.C. *Phytochemistry.* **1993**, 33, 518.
20. Rangrunsi, N.; Prathanturug, S.; Lange, G.L. and Organ, M.G. *Phytochemistry.* **1992**, 31, 2397.
21. Sing, Li-Wu.; Sheng-Ping, Wang.; Guang-Zhong Tu.; Yu-Xiu, Feng And Jun-Shan, Yang. *Phytochemistry.* **1997**, 44, 727.
22. The Merck Index, 11 Edición. New Jersey, **1989**, 1388.
23. Aldrich Chemical Company. *Catalog Handbook of Fine Chemicals*, Milwaukee U.S.A. **1994-1995**, 1281.
24. Calderon Gómez, C. E. *Manual para la interpretación de espectros infrarrojos*. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. E. **1985**.
25. Priestap, H. A. *Phytochemistry.* **1985**, 24, 3035.
26. Nan-Jun Sun; Antoun, M.; Ching-Jer, Chang and Cassidy, J.M. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 843.
27. Priestap, H.A. *Phytochemistry.* **1985**, 24, 849.
28. Díaz, A.M.P. de; Díaz, P.P. and Joseph-Nathan, P. *Rev. Col. Quim.* **1990**, 19, 63.