

RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA ALCALOIZILOR INDOLICI DIN *AMSONIA TABERNAEMONTANA* WALT. ȘI ACȚIUNEA LOR HIPOTENSIVA

dr. G. Răcz, dr. Elisabeta Răcz-Kotilla

Primul alcaloid indolic cu acțiune hipotensivă introdus în terapeutică este reserpina, izolat din rădăcinile de *Rauwolfia serpentina* (Apocynaceae). Din anul 1953, de cînd se utilizează în această calitate, și pînă azi, îi revine un rol bine definit în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale (4). De la începuturile folosirii terapeutice a acestui alcaloid indolic se efectuează cercetări în vederea obținerii de principii active hipotensive din materie primă mai accesibilă și cu mai puține efecte secundare. Cercetările s-au extins asupra unui număr de specii aparținătoare familiei Apocynaceae, pornindu-se de la considerente chemotaxonomice; acestea s-au dovedit utile mai ales în cadrul genului *Vinca* (1). *Rauwolfia serpentina* și celelalte specii de interes terapeutic nu pot fi aclimatizate la noi, iar introducerea în cultură a speciei *Vinca minor* — existentă și în flora spontană a țării — întîmpină dificultăți.

Din punct de vedere fitochimic genul *Amsonia* prezintă o serie de trăsături comune cu unele specii de *Vinca*. Atenția noastră a fost îndreptată asupra taxonului *Amsonia tabernaemontana* Walt. (Apocynaceae), de origine nord-americană, care este cultivat în Grădina botanică a institutului nostru ca plantă perenă comportîndu-se bine, fiind rezistentă la ger și neobservîndu-se pînă în prezent boli sau dăunători.

Material și metodă

1. Alcaloizii indolici: tabersonina și (+) vincadiformina au fost izolați din frunzele de *Amsonia tabernaemontana* de Zsádon și colab. (7), iar din tabersonina izolată din fructele plantei, autorii citați au obținut prin hi-

drogenare catalitică (—) vincadiformina. Caracterul enantiomer al vincadiforminei izolate din plantă și a celei obținute din tabersonină rezultă din datele spectrale (2; 3). Cei trei alcaloizi au fost puși la dispoziția noastră de prof. dr. *Tétényi Péter*, directorul Institutului pentru cercetarea plantelor medicinale din Budapesta, în vederea testării eventualei acțiuni hipotensive (6).

2. Acțiunea hipotensivă a fost urmărită la pisici narcotizate cu etiluretan. Soluțiile de alcaloizi au fost administrate prin vena femorală, iar tensiunea arterială a fost înregistrată în artera carotidiană. Factorul hipotensiv este raportul dintre valoarea tensiunii inițiale și cea înregistrată după administrarea substanțelor medicamentoase (5).

Ambii factori reprezintă valori înregistrate la cel puțin 3 animale, iar în caz de deosebiri mai mari de 10% (limita de eroare a metodei) au fost repetate la un număr mai mare de animale (până la 10).

În calitate de substanță de referință am utilizat reserpina.

Rezultate

Rezultatele sînt exprimate prin factorul hipotensiv, respectiv cel antihipertensiv și sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Acțiunea hipotensivă și antihipertensivă a alcaloizilor indolici cercetați

Alcaloidul (gr. mol.)	Factorii hipotensivi în dozele de			Factorii antihipertensivi în dozele de		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
	(mg/kg)			(mg/kg)		
Tabersonia (336)	1,06	1,15	1,30	1,16	1,24	1,37
(+) Vincadiformina (338)	1,22	1,34	1,60	1,32	1,51	1,74
(—) Vincadiformina (338)	1,10	1,14	1,12	1,11	1,12	1,15
Reserpina (608)	1,25	1,66	—	1,39	1,82	—

După cum rezultă din datele cuprinse în tabelul nr. 1 cel mai pronunțat efect hipotensiv și antihipertensiv s-a înregistrat în cazul (+) vincadiforminei care, administrată în doze de 2 mg/kg este aproape echivalentă cu reserpina administrată în doza de 1 mg/kg corp. Enantiomerul prezintă un efect foarte slab, depășind în mod nesemnificativ limita de eroare a metodei. În cazul tabersoninei acțiunea este de intensitate intermediară între cea observată la cei doi antipozii optici și respectiv în doza de 2 mg/kg este cvasi identică cu cea găsită la reserpina administrată în doza de 0,5 mg/kg corp.

În privința duratei acțiunii, rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

Din tabelul nr. 2 rezultă că nu numai tăria acțiunii (conform tabelului nr. 1), dar și durata acesteia este cea mai pronunțată în cazul (+) vincadiforminei, apropiindu-se de cea a reserpinei și fiind urmată de tabersonină. Enantiomerul levogir prezintă o acțiune trecătoare.

Tabelul nr. 2

Durata acțiunii antihipertensive a alcaloizilor indolici cercetați

Alcaloidul	Durata acțiunii antihipertensive (minute)		
	0,5	1,0 (mg/kg)	2,0
Tabersonina	1	6	10
(+) Vincadiformina	6	12	13
(-) Vincadiformina	1	1,5	3
Reserpina	10	15	

Concluzii

Deosebirile de configurație și conformație se repercutează asupra intensității și duratei acțiunii hipotensive respectiv antihipertensive la alcaloizii tabersonină și vincadiformină. (+) Vincadiformina prezintă un efect hipotensiv-antihipertensiv apropiat de cel al reserpinei. Administrat în doza de 2 mg/kg (i.v.) la pisici narcotizate, factorul hipotensiv = 1,60, iar factorul antihipertensiv = 1,74. Enantiomerul prezintă o acțiune neglijabilă. Molecula cu o dublă legătură în structură (între C₆ și C₇), tabersonina, prezintă o acțiune intermediară situată între cea exercitată de cei doi antipodi optici dihidrogenați.

Sosit la redacție: 2 noiembrie 1977.

Bibliografie

1. Aynilian G. H., Farnsworth N. R., Trojaneek J.: în „Chemistry in Botanical Classification” (red.: Benz G., Santesson J.), Nobel Foundation Stockholm, Academic Press, New York and London, 1974, 189—204; 2. Gambetta B.: *Fitoterapia* (1976) 47, 6, 247—327; 3. Gambetta B., Mustich G.: *Spectral Data of Indole Alkaloids*. Inverni della Beffa, Milano, 1975
4. Moldovan T., Anghel S.: *Hipertensiunea arterială esențială*. Editura medicală, București, 1976.
5. Rácz G., Rácz-Kotilla Elisabeta, Zágoni E.: *International Symposium for Medicinal Plants*. Poznan, 1970 (Abstracts, 49).
6. Rácz-Kotilla Erzsébet: *Herba Hungarica* (1975). 14, 57—68.
7. Zsádon B., Kaposi P.: *Tetrahedron Letters* (1970). 4615.

RELATIONSHIP BETWEEN THE STRUCTURE OF INDOLE ALKALOIDS FROM AMSONIA TABERNAEMONTANA WALT. AND THEIR HYPOTENSIVE EFFECT

From the leaves of *Amsonia tabernaemontana* Walt. (Apocynaceae) tabersonine and (+) vincadiformine have been isolated, whereas (–) vincadiformine has been obtained from tabersonine through catalytic hydrogenation by Zsádon and co-workers, who provided us with the three alkaloids. The hypotensive and antihypertensive effects (hypertension produced with levarterenol) have been determined in narcotized cats. (+) Vincadiformine (2 mg/kg) has an effect approaching that of reserpine (1 mg/kg), the optic antipode having practically no effect. As for its effect, tabersonine is between the two 6-7-dihydrogenate enantiomers.