



AVANCES EN EL ESTUDIO DEL GENERO WERNERIA Y SUS METABOLITOS SECUNDARIOS

Olga Lock Sing de Ugaz

*Pontificia Universidad Católica del Perú, Departamento de Ciencias,
Sección Química
Apartado 1761. Lima 100 - Perú.*

RESUMEN

La presente publicación es una revisión de lo reportado a la fecha sobre las *Wernerias* como un aporte a su conocimiento científico. Se está incluyendo los resultados que hemos logrado en las investigaciones sobre la *W. ciliolata*, *W. dactylophylla* y la *W. cf. decora* Blake resumidos previamente en el Vol. VII (1993), así como los resultados logrados en los últimos 4 años con la *W. poposa*, *W. nubígena*, *W. sp. "varita de San José"*, y *W. ciliolata*.

De las marchas fitoquímicas realizadas sobre 10 especies de *Werneria* se detecta la presencia de terpenoides, flavonoides, leucoantocianidinas, catequinas, saponinas y alcaloides. No se detecta la presencia de quinonas y glucósidos cardiacos.

El estudio fitoquímico de las 6 especies ha conducido al aislamiento y caracterización de diterpenos, benzofuranos, benzopiranos, flavonoides, cumarinas, p-hidroxiacetofenona y derivados, y de alcaloides pirrolizidínicos.

Los ensayos farmacológicos preliminares de actividad hipotensora realizados en extractos, fracciones y compuestos purificados dieron interesantes resultados, los que deberán ser confirmados posteriormente

Revisión

INTRODUCCION

El género *Werneria* (familia Asteraceae, tribus Senecionae), está formado por 40 especies distribuidas geográficamente en los países de Argentina, Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador, Perú y Venezuela. En el Perú se han identificado alrededor de 30 especies, algunas de las cuales se utilizan en la medicina tradicional como drogas antirreumáticas, y como remedios contra la hipertensión, enfermedad de altura y desórdenes digestivos.

Es en la Pontificia Universidad Católica del Perú donde se inician en 1982 las primeras investigaciones sobre este género, en los aspectos químicos y biológicos. Los resultados logrados hacen de las *Wernerias* una fuente de metabolitos secundarios de gran interés, de allí la importancia de dar a conocer los estudios realizados a la fecha.

ESPECIES IDENTIFICADAS EN EL PERU

W. amblydactyla S.F. Blake, *W. apiculata* Schultz Bip., *W. aretioides* Weddell, *W. caespitosa* Weddell, *W. carnulosa* A. Gray, *W. ciliolata* A. Gray, *W. cornea* S.F. Blake, *W. cf decora* Blake, *W. dactylophylla* Sch., *W. decumbes* Hieronymus, *W. digitata* Wedd., *W. esquilachensis* C., *W. heteroloba* Weddell, *W. incisa* Phil., *W. marcida* S.F. Blake, *W. melanandra* Weddell, *W. nubigena* HBK, *W. obtusiloba* S.F. Blake, *W. orbignyana* Weddell, *W. pygmaea* Gillies, *W. poposa* Philippi, *W. pigmophylla* S.F. Blake, *W. pseudodigitata*, *W. rosenii* Fries, *W. staticaefolia* Sch. Bip., *W. strigosissima* A. Gray, *W. villosa* A. Gray, *W. weberbaueriana* Rockhausen y otras dos especies no identificadas aún botánicamente conocidas como "varita de San José" y "pura-pura" [1-5].

Marcha Fitoquímica Preliminar

Se recolectaron 10 especies, las cuales fueron sometidas a una marcha fitoquímica preliminar [6].

La Tabla 1 indica las especies colectadas, señalándose además su nombre común, lugar de recolección, usos reportados y el nombre del colector. Un ejemplar de cada especie se encuentra depositado en el Museo de Historia Natural de la UNMSM.

Los resultados de la marcha fitoquímica se encuentra en la Tabla 2 [7].

Estudio Fitoquímico

Werneria ciliolata

El material vegetal, fue colectado por la Prof. E. Pérez y col. (UNMSM) en la localidad de Ticlio, provincia de Huarochirí, Departamento de Lima, a una altitud de 5000 msnm.

Se aislaron por técnicas cromatográficas y se determinaron en base a datos espectroscópicos los benzofuranos: dihidroeparina **1** [8], 2,5-diacetil-6-hidroxibenzofurano **2** [9,10], toxol **3** y acetato de toxilo **4**; los flavonoides: quercetina y rutina; el estero, β -sitosterol; el diterpeno, ácido kaurenico; la cumarina: escopoletina, y dos compuestos derivados de p-hidroxiacetofenona, **5** y **6**, no descritos previamente, [11,12], (Fig.1).

Dentro de la gama de compuestos aislados, podemos destacar a los benzofuranos por la variada actividad biológica que presentan especialmente como insecticidas naturales, y a las p-hidroxiacetofenonas, que dada su distribución restringida a esta familia, han sido propuestas como marcadores quimiotaxonómicos. Asimismo, últimamente hemos aislado y caracterizado seis nuevos diterpenos, **7-12**, además de las cumarinas aesculetin y aesculetin -7-O- β -D-glucofuranosido [13].

Los ensayos farmacológicos realizados con los extractos acuoso, etanólico y con uno de los benzofuranos, mostraron resultados

Tabla 1. Especies colectadas del Género *Werneria*

	Nombre común	Departamento	Provincia	Localidad
<i>W. orbignyana</i> Weddell		Ancash	Huaylas	Huaylas
<i>W. villosa</i> A. Gray	Uña-cusma	Junín	Huancayo	Quilcas
<i>W. dactylophylla</i> Schultz	Conuca, cunuca, botoncillo	Lima	Huarocharí	Ticlio
<i>W. digitata</i> Weddell	Cunuca	Junín	Yauli	Entre Ticlio y Morococha
<i>W. poposa</i> Philippi	Cunucu, pochanco, conuco	Lima	Huarocharí	Huachupampa
<i>W. nubigena</i> HBK	Kallua-Kallua	La Libertad	Otuzco	Yamobamba, Ayullpampa
<i>W. strigosissima</i> A. Gray	Michi-michi			
<i>W. ciliolata</i> A. Gray		Lima	Huarocharí	Ticlio
<i>W. cf. decora</i> Blake		Lima	Huarocharí	Ticlio
<i>W. sp.</i>	Varita de San José	Lima	Huarocharí	Ticlio

	Altura (msnm)	Fecha	Usos reportados	Colecta/Nº Voucher
<i>W. orbignyana</i> Weddell	4400	mayo 1995		G. Yarupaitan/1507
<i>W. villosa</i> A. Gray	4600	abril 1994		G. Yarupaitan/1313
<i>W. dactylophylla</i> Schultz	5000	mayo 1995	Infecciones uterinas Hipertensión arterial, afecciones estomacales, de las vías respiratorias	B. Millan
<i>W. digitata</i> Weddell	4700	diciembre 1994		G. Yarupaitan/1471
<i>W. poposa</i> Philippi	~4300	agosto 1993		G. Yarupaitan
<i>W. nubigena</i> HBK	2830	setiembre 1995	Estomática, facilita la digestión Tratamiento de inflamaciones, reumatismo, gastrointestinal	A. Sagastegui
<i>W. strigosissima</i> A. Gray				
<i>W. ciliolata</i> A. Gray	5000	setiembre 1990		E. Pérez, B. Millan
<i>W. cf. decora</i> Blake	4975	noviembre 1985		B. Millán
<i>W. sp.</i>	4900	mayo y set. 1994	Antiasmático y pectoral	G. Yarupaitan

Tabla 2. Resultados del Screening Fitoquímico de especies de Werneria

Reacción	Fracción	W. ciliolata	W. cf decora	W. dactylophylla	W. digitata	W. nubigena
SHINODA: Flavonoides	A	(+)		(+)	(+)	(+)R
	D	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
	E	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)R
TRICLORUROFERRICO: Grupos fenólicos libres	A	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
SOLUCION DE GELATINA: Taninos	A	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
LIEBERMAN BURCHARD Esteroides y/o triterpenoides	B	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	C	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
	D	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
ROSENHEIM: Leucoantocianidinas y catequinas	E	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	D	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
BORNTRAGER: Naftoquinonas y/o antraquinonas	B	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
	Druga cruda			(-)	(-)	(-)
DRAGENDORFF: MAYER: HAGER: Alcaloides	C,D	(-),(-)	(+),(+)	(-),(-)	(-),(-)	(+),(+)
	C,D	(-),(-)	(-),(-)	(-),(-)	(-),(-)	(+),(+)
	C,D		(-),(-)	(-),(-)	(-),(-)	(-),(-)
ESPUMA: Saponinas	F	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
GRIGNARD: Glicosidos cianogenéticos	Druga cruda			(-)	(-)	(-)
NINHIDRINA: Grupos aminos primarios y secundarios	A	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
KEDDE: Glicosidos cardiacos	C	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

Reacción	W. orbygniana	W. poposa	W. strigosissima	W. villosa	W. sp. "Varita San José"
SHINODA: Flavonoides	(+)R (-)R (-)R	(+)A (-)R (+)A	(+)A (-)R (+)R	(+)R (+)R (+)R	(+)R (+)R (+)R
TRICLORURO FERRICO: Grupos fenólicos libres	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
SOLUCION DE GELATINA: Taninos	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
LIEBERMAN BURCHARD Esteroides y/o triterpenoides	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)
ROSENHEIM: Leucoantocianidinas y catequinas	(+) (+)	(+) (+)	(+) (+)	(+) (+)	(+) (+)
BORNTRAGER: Naftoquinonas y/o antraquinonas	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-) (-)	(+) (-) (-)	(-) (-) (-)
DRAGENDORFF: MAYER: HAGER: Alcaloides	(+),(+) (+),(+) (+),(+)	(+),(+) (+),(+) (+),(+)	(+),(+) (+),(+) (+),(+)	(+),(+) (+),(+) (-),(-)	(+),(+) (+),(+) (+),(+)
ESPUMA: Saponinas	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
GRIGNARD: Glicosidos cianogenéticos	(-)	(-)	(-)	(-)	
NINHIDRINA: Grupos aminos primarios y secundarios	(+) (+)	(+) (+)	(+) (+)	(+) (+)	(+)
KEDDE: Glicósidos cardiacos	(-) (-)	(+) (+)	(-) (-)	(+) (+)	(-)

A = anaranjado

M = magenta

R = rojo

significativos en cuanto al efecto hipotensor [11,14]. Los compuestos **1,7-12** y las cumarinas fueron sometidas a ensayos in vitro contra el retrovirus humano HIV-1, habiéndose encontrado una actividad significativa solamente en **1** [13]. El uso popular de esta especie es como astringente, estomacal y emenagoga.

Werneria stuebelii

En el año 1984 se reporta las investigaciones hechas en la Universidad de Berlín, Alemania [15] sobre esta especie colectada en Febrero de 1982 en el Perú.

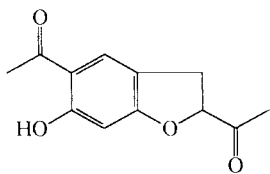
Del extracto éter de petróleo de las partes aéreas de esta planta se obtuvieron: biciclogermacreno, β -cedreno, una mezcla compleja de compuestos aromáticos de la que por CCD se aislaron 9 derivados de metil-p-coumarato de los cuales 4 fueron cromenos **13-21** (Fig.2). En esta publicación se destaca que, los derivados p-hidroxiacetofenona prenilados están extensamente difundidos en la familia de las Compuestas, que los coumaratos prenilados son raros y que sin embargo, los cinamatos y los coumaratos son comunes.

Werneria cf. decora Blake

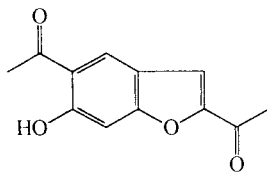
Es la tercera especie de *Werneria* que ha sido estudiada; el material vegetal fue colectado también en Ticlio por la Prof. B. Millán y colab. (UNMSM) e identificada por el Dr. Doel Soejarto de la Universidad de Illinois, Chicago, USA.

Se investigaron las partes aéreas de la planta aislando y caracterizando una mezcla de los diterpenos, ácido kaur -16-en - 19-oico **22**, kauran -16-ol **23**; dos alcaloides pirrolizidínicos, N-óxido de retrorsina **24** y N-óxido de retronecina **25**; y el ácido isatinecínico **26** [16-18], (Fig.3). Este es el primer reporte de alcaloides pirrolizidínicos en este género.

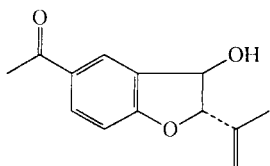
En general, este tipo de alcaloides aún no ha alcanzado importancia farmacéutica por la toxicidad que presentan muchos de ellos; su presencia en algunas plantas ha sido asociada con la mortandad del ganado debido a la actividad hepatotóxica y carcinogénica.



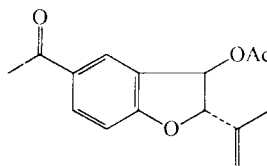
1



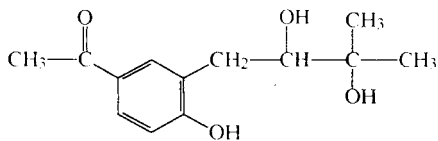
2



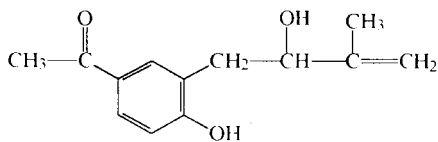
3



4



5



6

continúa...

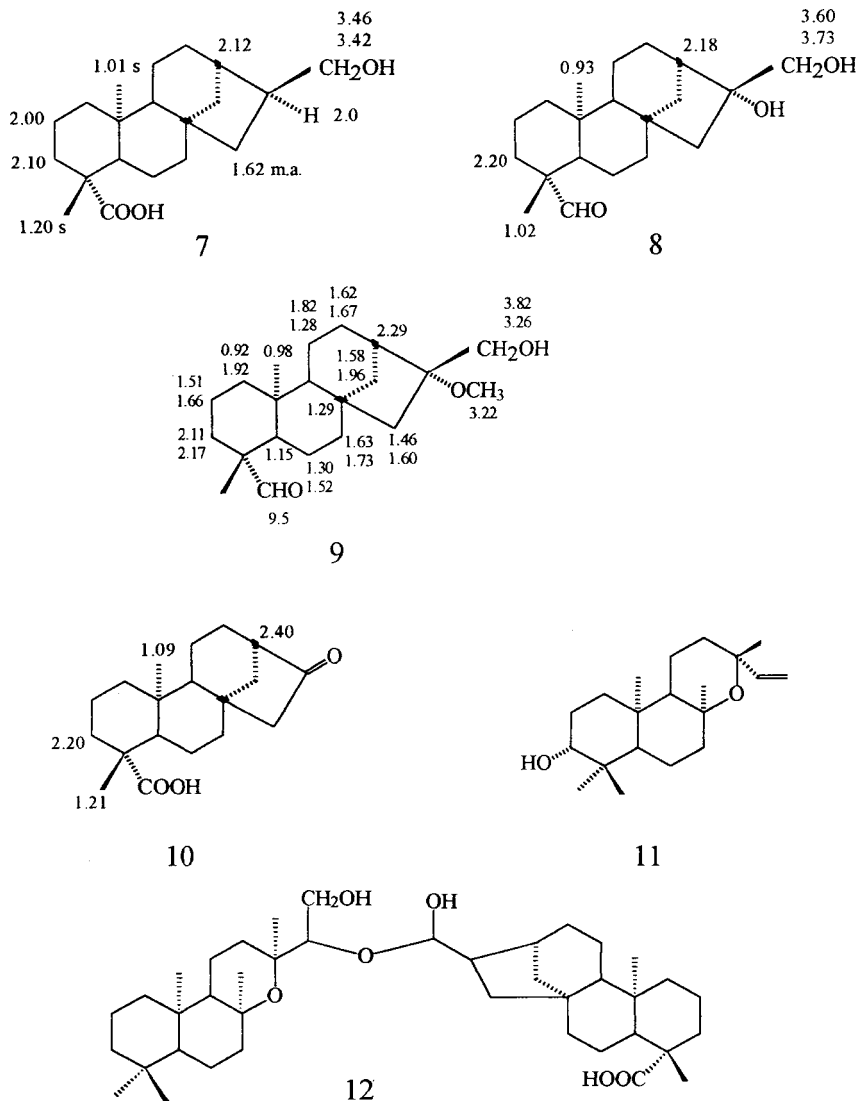


Figura 1. Compuestos aislados de la *W. ciliolata*.

El hecho de que la *Werneria decora* contenga este tipo de alcaloides carcinogénicos, imposibilita su uso medicinal, pero revela aspectos importantes para la quimiotaxonomía de este género, estimulando a la vez los estudios químicos.

Werneria dactylophylla Sch. Bip.

El material vegetal fue recolectado en Ticlio. Se aislaron de un extracto polar, flavonoides glicosídicos y cumarinas, entre ellos los flavonoides rutina **27**, quercetin-7-0-ramnósido, hesperidina (hesperetin-7-0-ramnoglucósido), y la cumarina escopoletina [19, 20], (Fig.4).

Se realizaron ensayos farmacológicos con los extractos acuoso y etanólico, obteniéndose efectos hipotensivos; las pruebas de actividad antimicrobiana con el extracto acetato de etilo dio buenos resultados a *E.coli*, resultados moderados a *S.aureus* y *P.aeruginosa* y negativo a *S.lutea* [19,20]. Es utilizado en forma popular como antiinflamatorio y para enfermedades gastrointestinales.

Otros estudios realizados sobre esta especie en la Universidad de Nápoles-Italia, con una muestra recolectada en la provincia de Ayabaca, departamento de Piura, dieron como resultado cuatro diterpenos derivados del óxido de manoil, de los cuales el óxido de ent - 16 - hidroxí -14, 15 -epoxi - 13-epimanoilo **28**, es reportado por primera vez; los otros son óxido de ent-13-epimanoilo, óxido de ent-16-hidroxí-13-epimanoilo y óxido de ent-14,15-epoxi-13-epimanoilo **29**, este último aislado por primera vez de una fuente natural [21], (Fig.4).

Werneria poposa Philippi

En el año 1990 se reporta en Argentina [22] los estudios fitoquímicos de *Werneria poposa* Philippi, de la cual se obtuvieron dos compuestos derivados de p-hidroxiaacetofenona **30**, **31** (Fig.5). El material fue recolectado entre 4600 y 5000 msnm en Huamahuaca, provincia de Jujuy, Argentina. De la muestra colectada en Perú, estamos reportando el aislamiento e identificación de **4**, **22**, **23**, **29**, además de p-hidroxiaacetofenona, escopoletina, quercetina y rutina [23]. Los ensayos

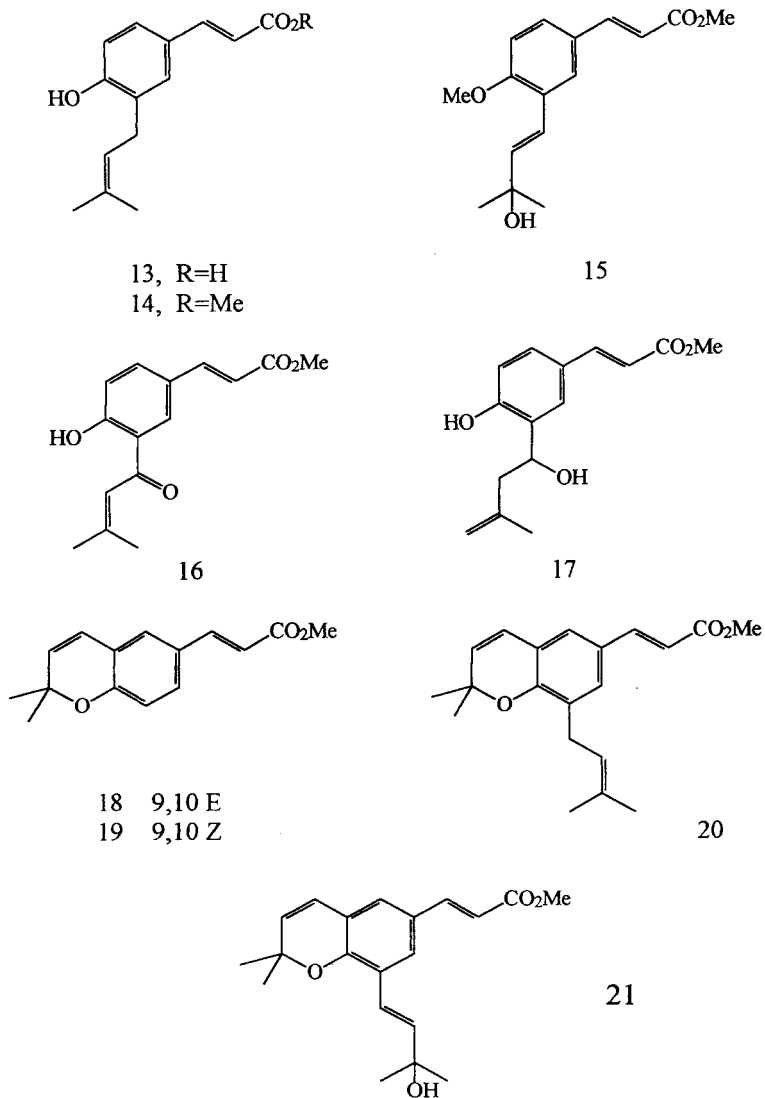
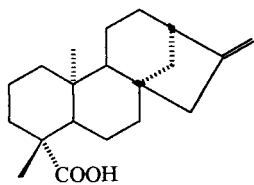
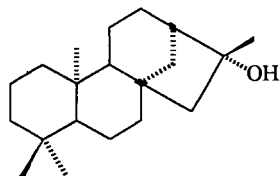


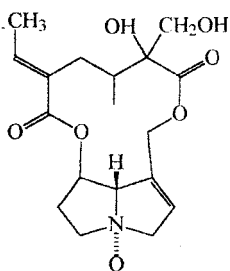
Figura 2. Compuestos aislados de la *W. stuebelii*



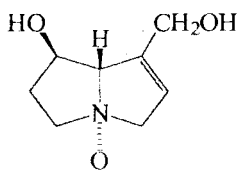
22



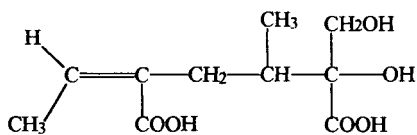
23



24



25



26

Figura 3. Compuestos aislados de la *W. cf. decora* Blake

farmacológicos preliminares en el extracto metanólico muestran un efecto hipotensor tanto en animales normotensos como hipertensos [23]. Esta especie es usada para el tratamiento del insomnio, de dolores de cabeza y estomacales, del mal de altura.

W. nubígena HBK

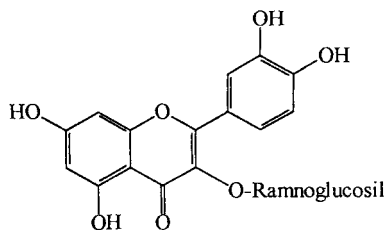
El material vegetal ha sido colectado por el Prof. A. Sagástegui (Univ. Antenor Orrego), en la localidad de Yamobamba, Agallpampa, provincia de Otuzco, Departamento de La Libertad, a 2830 msnm; el uso popular por los pobladores de la zona, así como de la zona central del país es para el tratamiento de reumatismo, susto y hemorragia por susto [24].

De los estudios fitoquímicos [25] hemos aislado y caracterizado una nueva cromona, 2,2-dimetil-6-metil-8-(3'-hidroxi-3'-metil-trans-but-1'-enil)-cromon-4-ona **32** y un cromeno poco común, 2,2-dimetil-6-acetil-8-(3'-hidroxi-3'-metil-trans-but-1'-enil)-crom-3-eno **33** (Fig.6), además de p-hidroxiacetofenona, derivados de ácido quínico y los previamente reportados [26] alcaloides pirrolizidínicos **24**, retrorsina y N-óxido de rosmarinina.

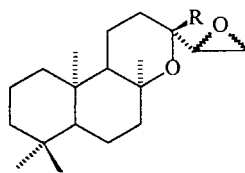
La *W. nubígena* sería la segunda especie en la que se reporta alcaloides pirrolizidínicos. La primera especie fue la *W. cf. decora* Blake [16-18], la presencia de los PAs, con propiedades mutagénicas y hepatotóxicas debe también limitar el uso de esta especie como planta medicinal.

W. sp. "Varita de San José"

Esta especie es utilizada como antiespasmódica y pectoral [1]. Del estudio fitoquímico hemos aislado y caracterizado la quercetina 3-0-(β -D-glucopiranosil-(1" \rightarrow 2"))- β -D-galactopiranosido **34** (Fig.7), y otras dos quercetinas-3-0-diglicosidadas cuyas unidades de azúcar aún no han sido determinadas; asimismo el diterpeno **7** y otros tres compuestos de naturaleza triterpénica y/o esteroideal no caracterizados [27,28].



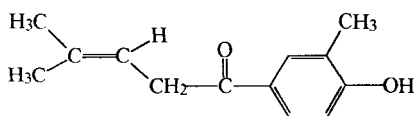
27



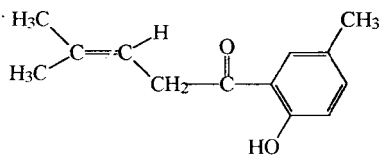
28, R=CH₂OH

29, R=CH₃

Figura 4. Compuestos aislados de la *W. dactylophylla*

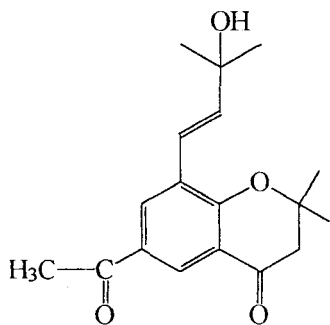


30

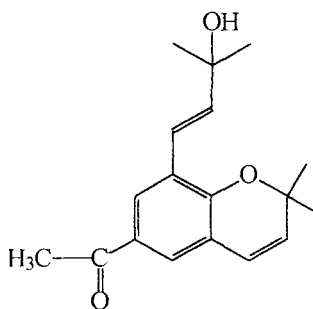


31

Figura 5. Compuestos aislados de la *W. poposa*

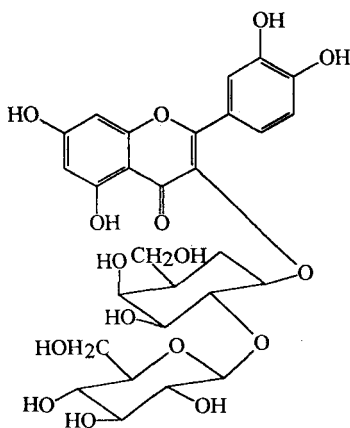


32



33

Figura 6. Compuestos aislados de la *W. nubigena*



34

Figura 7. Compuestos aislados de la *W. sp.*

BIBLIOGRAFIA

1. Soukup, J. 1987. **Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana**, Editorial Salesianos. Lima-Perú. pp. 426.
2. Rutter, R. 1990. **Catálogo de Plantas Útiles de la Amazonía Peruana**. Ministerio de Educación. Instituto Lingüístico de Verano. Lima-Perú. pp. 260.
3. Aldava, A., Mostacero, L. 1988. **Botánica Farmacéutica**. Editorial. Libertad. Trujillo-Perú. p. 330, 331.
4. SECAB 1983. **Especies Vegetales Promisorias de los Países del Convenio Andrés Bello**, Editorial Guadalupe. Bogotá-Colombia. pp. 85.
5. Yarupaitán G., *Museo de Historia Natural, UNMSM*. Comunicación personal.
6. Lock de Ugaz, O. 1994. **Investigación Fitoquímica. Métodos de Estudios de Productos Naturales**. Fondo Editorial, PUCP. Lima-Perú, p. 7.
7. Chávez, H., Lock de Ugaz, O. *Resultados no publicados*.
8. Lock de Ugaz O., Hajar, A., Borges de Castillo, J., Seligmann, O. y Wagner, H. 1984. *Fitoterapia*. 55, 248.
9. Peralta Logan, A. 1987. *Tesis para Optar el Grado de Bachiller en Química*. PUCP. Lima.
10. Lock de Ugaz, O. y Peralta, A. 1988. *Revista Latinoamericana de Química*. 19, 71.
11. Chávez Orellana, H. 1992. *Tesis para Optar el Grado de Magíster en Ciencias*. PUCP. Lima.
12. Piacente, S., Aquino, R. De Tommasi, N., Lock de Ugaz, O., Chávez Orellana, H. 1992. *Phytochem*. 31, 2182.
13. Piacente, S., Aquino, R., De Tommasi, N., Pizza, C., Lock de Ugaz, O., Chávez O., H. Mahmood, N. 1994. *Phytochem*. 36, 991.
14. Lock de Ugaz, O., Jurupe, H. y colab. 1989. *Estudio Químico y Farmacológico de Werneria ciliolata*. Informe Técnico. Proyecto CONCYTEC.
15. Bohlmann, F., Zdero, C., King, R., Robinson, H. 1984. *Phytochem*. 23, 1135.
16. Franco Ampuero, J. 1989. *Tesis para Optar el Grado de Magíster en Ciencias*. PUCP. Lima.
17. Seminario Mendoza, G. 1989. *Tesis para Optar el Grado de Bachiller en Química*. PUCP. Lima.

18. Lock de Ugaz, O., Franco, J., Seminario, G., Delle Monache, F., Millan, B., Ubillas, R., Schlemper, E., Tempesta, M. 1990. *Phytochem.* **29**, 2373.
19. Bonilla Rivera, P., 1991. *Tesis para Optar el Grado de Magíster en Ciencias*. PUCP. Lima.
20. Bonilla Rivera, P., Lock de Ugaz, O., Jurupe, H. 1991. *Boletín Sociedad Química del Perú.* **57**, 182.
21. De Tommasi, N., Aquino, R., De Simone, F., Piacente, S., y Pizza C. 1992. *Phytochem.* **31**, 1042.
22. Gross, E. 1990. *Trabajo presentado en el Congreso Latinoamericano de Química*. Buenos Aires, Argentina.
23. Córdova, A., Lock de Ugaz, O. *En preparación*.
24. Calier, A. 1981. **Así nos curamos en el Canicapo**. Huancayo, Editorial El Graficolor. Lima-Perú. pp. 100.
25. Piacente, S., Herrera, N., De Simone, F., Lock de Ugaz, O., Pizza, C. 1997. *Phytochem.* **46**, 795.
26. Roeder, E., Bouranel, T. y Theisen, J. 1992. *Natural Toxins.* **1**, 81.
27. Chávez, R., 1997. *Tesis para Optar el Grado de Bachiller en Química*. PUCP. Lima.
28. Chávez, R., Lock de Ugaz, O. 1997. *Revista de Química*. PUCP. **XI**, 9.