

El genero *Werneria* y sus metabolitos secundarios

Olga Lock Sing de Ugaz

Ingeniero químico. Profesora Principal de la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP), Departamento de Ciencias. Apartado 1761, Lima - Perú.

WERNERIA GENUS AND ITS SECONDARY METABOLITES. Lock Sing de Ugaz, Olga.

Keywords: Asteraceae, *Werneria ciliolata*, *W. dactylophylla*, *W. cf. decora* Blake, *W. poposa*, *W. nubigena*, *W. sp.* "varita de San José", diterpenes, benzofuranes, benzopiranes, cromenes, p-hidroxiacetofenone and derivates, flavonoides, cumarines, alkaloids, pirrolizidinics, HIV activity, hypotension

English abstract: *Werneria* genus is composed of 40 species distributed in pantropical America, 30 of it in Peru. Several of these species are used in traditional medicina as antirreumatic, antihypertensive, and also in digestive disorders and symptoms related to high altitude. This is a study made in the Pontificia Universidad Católica del Perú. *Werneria* genus is a potential medicinal plant, due to the formation of secondary metabolites.

Introducción

El género *Werneria* (familia *Asteraceae*, tribu *Senecionae*) está formado por 40 especies distribuidas geográficamente en los países de Guatemala, Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú, Chile, Bolivia y Argentina. En el Perú se han identificado aproximadamente unas 30 especies, algunas de las cua-

les se utilizan en la Medicina Tradicional como drogas anti-reumáticas, remedios contra la hipertensión, enfermedad de altura y desórdenes digestivos; es en la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP) donde se inician, en 1982, las primeras investigaciones sobre este género, en los aspectos químicos y biológicos.

La presente publicación es una revisión de lo reportado a la fecha sobre las *Wernerias*, como un aporte a su conocimiento científico y para incentivar mayores estudios, ya que los resultados logrados hacen de este género una fuente de metabolitos secundarios de mucha importancia química y biológica.

Especies identificadas en Perú

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 cornea*

Tabla 1. Especies recolectadas del Género *Werneria*

	NOMBRE VULGAR	DEPARTAMENTO	PROVINCIA	LOCALIDAD
<i>W. orbignyana</i> Weddell		Ancash	Huaylas	Huaylas
<i>W. villosa</i> A. Gray	Uña- Cusma	Junín	Huancayo	Quilca
<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	Cunuca, pochanco conuco	Lima	Huarichirí	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 / N° VOUCHER
W. orbignyana Weddell	4,400	Mayo 1995		G. Yarupaitan / 1507
W. villosa A. Gray	4,600	Abril 1994	Infecciones uterinas	G. Yarupaitan / 1507
W. dactylophyla Schultz	5,000	Mayo 1985	Hipertensión arterial, afecciones estomacales, de las vías respiratorias	B. Millán
W. digitata Weddell	4,700	Diciembre 1994		G. Yarupaitan / 1471
W. poposa Philippi	4,300	Agosto 1993	Estomática, facilita la digestión	G. Yarupaitan
W. nubigena HBK	2,830		Tratamiento de inflamaciones,	A. Sagástegui
W. strigosissima A. Gray			reumatismo, gastrointestinal	
W. ciliolata A. Gray	5,000	Septiembre 1990		E. Pérez, B. Millán
W. cf. decora Blake	4,975	Noviembre 1985		B. Millán
W. sp.	4,900	Mayo y Sept. 1994	Antiasmático	G. Yarupaitan

Los resultados de la marcha fitoquímica se encuentran en la Tabla 2 (7)

Tabla 2. Resultados del Screening Fitoquímico de Especies de *Werneria*

REACCIÓN	FRACCIÓN	W. ciliolata	W. cf. decora	W. dactylophyla	W. digitata	W. nubigena
SHINODA: Flanovoides	A	(+)		(+)	(+)	(+) R
	D	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
	E	(-)	(+)	(+)	(-)	(+) R
TRICOLOR. FERRICO: Grupo 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 Droga cruda	(-)	(+)	(+) (-)	(-) (-)	(-) (-)
DRANGENDORFF: MAYER: HAGER: Alcaloides	C, D C, D C, D	(-), (-) (-), (-) (-), (-)	(+), (+) (-), (-) (-), (-)	(-), (-) (-), (-) (-), (-)	(-), (-) (-), (-) (-), (-)	(+), (+) (+), (+) (-), (-)
ESPUMA: Saponinas	F	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
GRIGNARD: Glicosidos cianogénicos	Droga cruda			(-)	(-)	(-)
NINHIDRINA Grupos aminos primarios y secundarios	A	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
KEDDE: Glicósidos cardíacos	C	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
	D	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

REACCIÓN	W. orbygnyana	W. poposa	W. strigosissima	W. villosa	W. sp. "varita de San José"
SHINODA:	(+) R	(+) A	(+) A	(+) R	(+) R
Flanovoides	(+) R	(-)	(-)	(+) R	(+) R
	(+) R	(+) R	(+) R	(+) R	(+) R
TRICOLOR. FERRICO:	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Grupo Fenólicos libres					
SOLUCION DE GELATINA:	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Taninos					
LIEBERMAN BURCHARD:	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Esteroides y/o triterpenoides	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
ROSENHEIM:	(+)	(+)	((+)	(+)	(+)
Leucoantocianidinas y catequinas	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
BORNTRAGER:	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Naftoquinonas y/o antraquinonas	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
DRANGENDORFF:	(+), (+)	(+), (+)	(+), (+)	(+), (+)	(+), (+)
MAYER:	(+), (+)	(+), (+)	(+), (+)	(+), (+)	(+), (+)
HAGER:	(+), (+)	(+), (+)	(+), (+)	(-), (-)	(+), (+)
Alcaloides					
ESPUMA:	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Saponinas					
GRIGNARD:	(-)	(-)	(-)	(-)	
Glicosidos cianogénicos					
NINHIDRINA	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Grupos aminos primarios y secundarios	(+)	(+)	(+)	(+)	
KEDDE:	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Glicósidos cardíacos	(-)	(+)	(-)	(+)	

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, *N. 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 espe-

cies recolectadas, señalándose, además, su nombre común, lugar de recolección, usos reportados y el nombre del recolector. Un ejemplar de cada especie se encuentra depositado en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima.

Estudio fitoquímico

Werneria ciliolata

El material vegetal fue recolectado por la Prof. E. Pérez y col. (UNMSM), en la localidad de Ticlio, provincia de Huarochirí, departamento de Lima, a una altitud de 5,000 m.s.n.m.

Se aislaron por técnicas cromatográficas y se determinaron en base a datos espectroscópicos los benzofuranos: dihidroeuvarina 1 [8], 2,5-dia-

cetil-6-hidroxibenzofurano 2 [9,10], toxol 3 y acetato de toxilo 4; los flavonoides: quercetina y rutina; el esteroide sitosterol; el diterpeno; ácido Kaurenico; la cumarina: escopoletina y dos compuestos derivados de p-hidroxiafetofenona, no descritos previamente, 5 y 6 [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 los p-hidroxiafetofenonas, que -dada su distribución restringida a esta familia- han sido propuestos como marcadores quimiota-xonómicos. 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 acuosos, etanólico y con uno de los benzofuranos, mostraron resultados significativos en cuanto al efecto hipotensor [11,14]. Los compuestos 1,7-12 y las cumarinas fueron sometidos 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 emenagogo.

Werneria stuebelii

En el año 1984, se reporta las investigaciones hechas en la Universidad de Berlín, R.F.A. [15] sobre esta especie recolectada, en febrero de 1982, en el Perú.

Del extracto éter de petróleo de las partes aéreas de esta planta se obtuvieron: biciclo-

germacreno, β -cedreno, una mezcla compleja de compuestos aromáticos, de la que por CCD se obtuvieron 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-hidroxiaacetofenona 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 recolectado, también en Ticlio, por la Prof. B. Millán y colab. (UNMSM), e identificado 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.

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-O-ramnósido, hesperidina (hespere-

tin-7-O-ramnoglucósido), y la cumarina escopoletina (Fig.4).

Se realizaron ensayos farmacológicos con los extractos acuoso y etanólico, obteniéndose efectos hipotensores; 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, Perú, dieron como resultado 4 diterpenos derivados del óxido de manoilo, de los cuales el óxido de ent-16-hidroxi-14,15-epoxi-13-epimanoilo-28 es reportado por primera vez; los otros son óxido de ent-13-epimanoilo, óxido de ent-16-hidroxi-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 4,600 y 5,000 m.s.n.m. en Huamahuaca, provincia de Jujuy, Argentina. De la muestra recolectada en el Perú, estamos reportando el aislamiento y la identificación de 4, 22, 23, 29, además de p-hidroxiaacetofenona, escopelitina, quercetina y rutina [23].

Los ensayos 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 y del mal de altura.

W. nubigena HBK

El material vegetal ha sido recolectado por el Prof. A. Sagástegui (Univ.

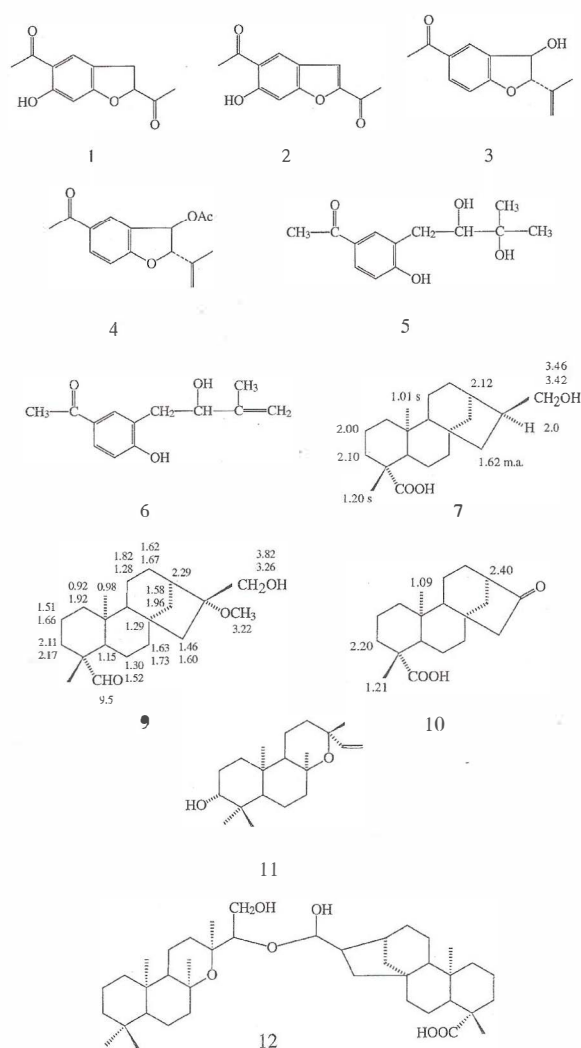


Figura 1. Compuestos aislados de *W. ciliolata*

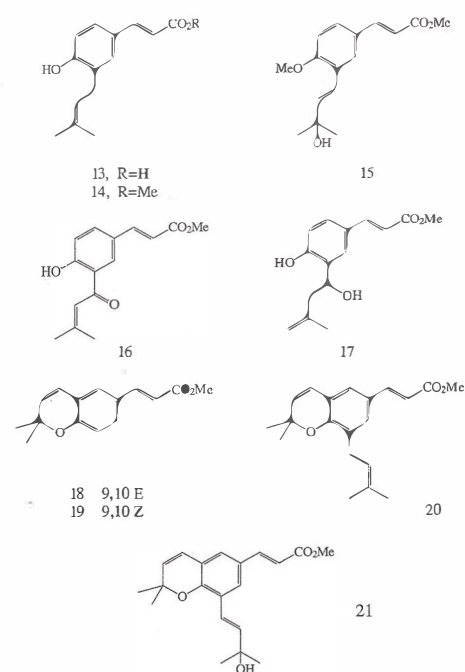


Figura 2. Compuestos aislados de *W. stuebelli*

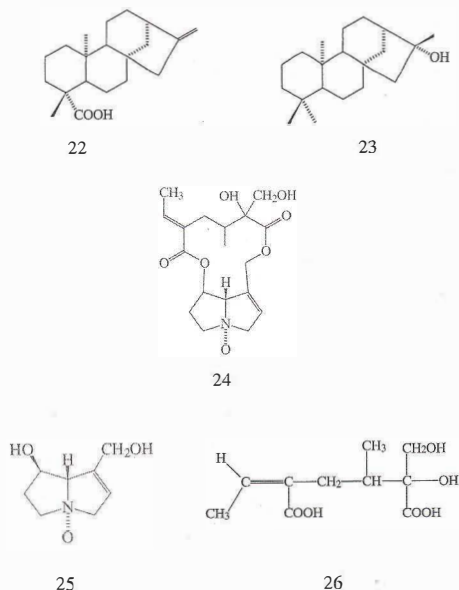


Figura 3. Compuestos aislados de *W. cf. decora* Blake

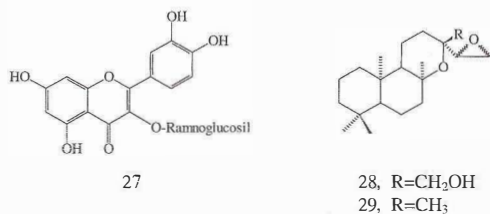


Figura 4. Compuestos aislados de *W. dactylophylla*

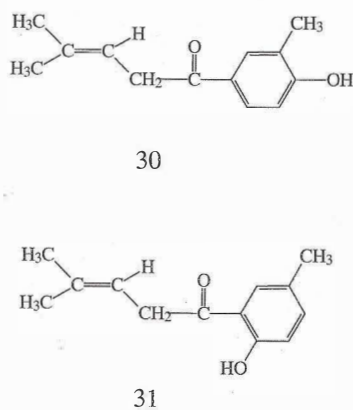


Figura 5. Compuestos aislados de *W. poposa*

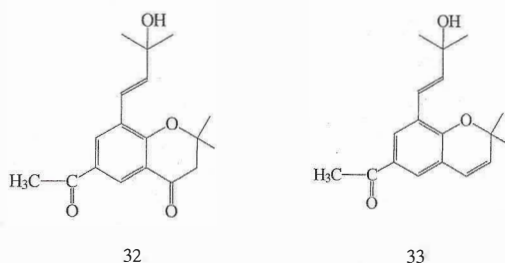


Figura 6. Compuestos aislados de *W. nubigena*

Antenor Orrego), en la localidad de Yamobamba, Agallpampa, provincia de Otuzco, departamento de La Libertad, a 2,830 m.s.n.m.; el uso popular por los pobladores de la zona, así como de la zona central del país, es para el tratamiento de reumatismos, "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'-hidroxil-3'-metil-trans-but-1'-enil)-cromona-4-ona, 32, y un cromeno poco común, 2,2-dimetil-6-acetil-8-(3'-hidroxil-3'-metil-trans-but-1'-enil)-

(Fig.7), y otras dos quercetinas-3-O-diglicosidas, cuyas unidades de azúcar aún no han sido determinadas; asimismo, el diterpeno 7 y otros tres compuestos de naturaleza triterpénica y/o esteroidal no caracterizados [27,28].

BIBLIOGRAFIA

1. SOUKUP, J.: Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana. Ed. Salesianos. Lima, Perú. 1987. Pág. 426.
2. RUTTER, R.: Catálogo de Plantas Útiles de la Amazonía Peruana.

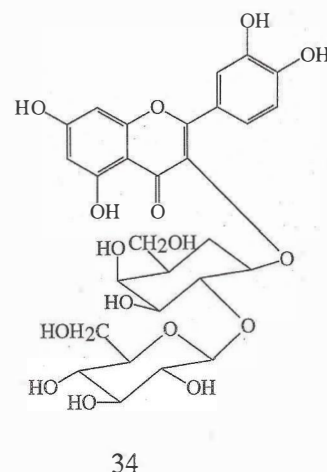


Figura 7. Compuestos aislados de *W. sp.*

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 rosmarimina.

La *W. nubigena* 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-O-(bD-glucopiranosil-(1"--->2"))-β-D-34

Ministerio de Educación. Instituto Lingüístico de Verano. Lima, Perú. 1990. Pág. 260.

3. ALDAVA, A., MOSTACERO, L.: Botánica Farmacéutica. Ed. Libertad. Trujillo, Perú. 1988. Págs. 330, 331.

4. SECAB.: Especies Vegetales Promisorias de los Países del Convenio Andrés Bello. Ed. Guadalupe, Bogotá, Colombia. 1983. Pág. 85.

5. YARUPAITAN G.: Museo de Historia Natural, UNMSM. Comunicación personal.

6. LOCK DE UGAZ, O.: Investigación Fitoquímica. Métodos de Estudios de Productos Naturales. Fondo Editorial, PUCP. Lima, Perú. 1994. Pág. 7.

7. CHAVEZ, H., LOCK DE UGAZ, O.: Resultados no publicados.

8. LOCK DE UGAZ, O., HIJAR, A., BORGES DE CASTILLO, J., SELIGMANN, O. y WAGNER, H.: Fitoterapia. 1984. 55, 248.
9. PERALTA LOGAN, A.: Tesis para Optar el Grado de Bachiller en Química. PUCP. Lima, Perú. 1987.
10. LOCK DE UGAZ, O. y PERALTA, A.: Revista Latinoamericana de Química. 1988. 19, 71.
11. CHAVEZ ORELLANA, H.: Tesis para Optar el Grado de Magister en Ciencias. PUCP. Lima, Perú. 1992.
12. PIACENTE, S., AQUINO, R., DE TOMMASI, N., LOCK DE UGAZ, O., CHAVEZ ORELLANA, H.: Phytochem. 1992. 31, 2182.
13. PIACENTE, S., AQUINO, R., DE TOMMASI, N., PIZZA, C., LOCK DE UGAZ, O., CHAVEZ O., MAHMOOD, N.: Phytochem. 1994. 36, 991.
14. LOCK DE UGAZ, O., JURUPE, H. y colab. Estudio Químico y Farmacológico de *Werneria ciliolata*. Informe Técnico. Proyecto CONCYTEC. Lima, Perú. 1989.
15. BOHLMANN, F., ZDERO, C., KING, R., ROBINSON, H.: Phytochem. 1984. 23, 1135.
16. FRANCO AMPUERO, J.: Tesis para Optar el Grado de Magister en Ciencias, PUCP. Lima, Perú. 1989.
17. SEMINARIO MENDOZA, G.: Tesis para Optar el Grado de Bachiller en Química. PUCP. Lima, Perú. 1989.
18. LOCK DE UGAZ, O., FRANCO, J., SEMINARIO, G., DELLE MONACHE, F., MILLAN, B., UBILLAS, R., SCHELEMPER, E., TEMPESTA, M.: Phytochem, 1990, 29, 2373.
19. BONILLA RIVERA, P.: Tesis para Optar el Grado de Magister en Ciencias, PUCP. Lima, Perú. 1991.
20. BONILLA RIVERA, P., LOCK DE UGAZ, O., JURUPE, H.: Boletín Sociedad Química del Perú. 1991. 57, 182.
21. DE TOMMASI, N., AQUINO, R. DE SIMONE, F., PIACENTE, S., PIZZA C.: Phytochem, 1992. 31, 1042.
22. GROSS, E.: Trabajo presentado en el Congreso Latinoamericano de Química. Buenos Aires, Argentina, 1990.
23. CORDOVA, A., LOCK DE UGAZ, O.: En preparación.
24. CALIER, A.: Así nos curamos en el Canicapo. Huancayo. Ed. El Graficolor. Lima, Perú. 1992. Pág. 100.
25. PIACENTE, S., HERRERA, N., DE SIMONE, F., LOCK DE UGAZ, O., PIZZA, C. Phytochem, 1997. 46, 795.
26. ROEDER, E., BOURANEL, T. y THEISEN, J.: Natural Toxins. 1992. 1, 81.
27. CHAVEZ, R.: Tesis para Optar el Grado de Bachiller en Química. PUCP. Lima, Perú. 1997.
28. CHAVEZ, R., LOCK DE UGAZ, O.: Revista de Química. PUCP. XI, 9. Lima, Perú, 1997.

MYCOLOGY RESEARCH LABORATORIES, LTD.



- a) Coriolus- MRL 500 mg x 90 tabletas
- b) Cordyceps- MRL 500 mg x tabletas
- c) Ganoderma- MRL 500 mg x 90 tabletas
- d) Maitake- MRL 500 mg x 90 tabletas
- e) Triton- MRL
 - 33% Lentinus edodes
 - 33% Ganoderma lucidium
 - 33% Cordyceps sinensis 500 mg x 90 tabletas
- f) Green-Tea- MRL 500 mg x 30 tabletas
- g) Ginger_ MRL 22 mg x 30 tabletas

Los productos micológicos contienen tanto el micelio como los primordios del hongo. La tecnología patentada utilizada en el cultivo de los productos de MRL garantiza que los productos están libres de contaminantes provenientes de otros hongos y que carecen de pesticidas y metales pesados. En el Reino Unido, el polvo estéril es prensado en tabletas de 500 mg y recubierto de una película que protege al polvo de la humedad. El proceso de producción se realiza según las normas farmacéuticas que garantizan que cada tableta contiene 500 mg de producto estandarizado. Los productos no micológicos son fabricados siguiendo también las normas farmacéuticas y tienen certificados de análisis de todas las materias primas utilizadas en el proceso de producción.

SALUTAS S.L.

57 Méndez Alvaro
28045 Madrid-España
Tel: (91) 539 08 62
Fax: (91) 539 08 62
eastwest@mail.telepac.pt

<http://www.aneid.pt>

ANEID

Rua do Alcaide nº 2
2750-970 Cascais, Portugal
Tel. (351-1) 483 65 85
Fax (351-1) 483 69 46
infor@aneid.pt