



FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS y NATURALES
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA

ESTUDIO FITOQUÍMICO DE
EUPHORBIA DENTATA

Trabajo de tesina para alcanzar el grado de Licenciada en
Química presentado por:

Jorgelina Soraya Wals

Director: Dr. José Roberto Saad
Santa Rosa – La Pampa

2007

Proyecta
lo difícil,
partiendo de donde aún es fácil.
Realiza lo grande,
partiendo de donde aún es pequeño.
Todo lo difícil comienza siempre fácil.
Todo lo grande comienza siempre pequeño. **Lao**
Tsé.

Mis agradecimientos en forma muy especial a:

La Universidad Nacional de La Pampa, por permitir la realización de este proyecto.

La Universidad Nacional de San Luis, por proporcionar los medios necesarios para la ejecución de este trabajo.

Al Dr. José Roberto Saad, mi Director, por brindarme su confianza, por el asesoramiento científico, por todo su apoyo durante mi estadía en San Luis y por abrirme las puertas de la Universidad Nacional de San Luis donde me hicieron sentir como en casa.

A todos los integrantes del Departamento de Química, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis, por su ayuda desinteresada y por el constante apoyo. Especialmente al Lic. Martín Purino, al Técnico Mario Soloa, a la Dra. Virginia Elena Juan Hikawczuk y a la Magíster María Eugenia Alvarez, gracias por los momentos compartidos, los considero mis amigos.

A la Lic. Gladis Scoles, mi Codirectora y a la Lic. Silvia Pattacini; por la buena predisposición, por su guía y por brindarme un permanente incentivo durante la realización del trabajo.

Al Ingeniero Agrónomo Oscar Martínez, que con entera predisposición colaboró en la realización del proyecto desde un comienzo.

A mis amigas del alma: Viqui, Jesi, Flor y Pilar, simplemente gracias por TODO, las llevo en mi corazón.

A mis AMIGAS y compañeras: Ana, Paula, Nanci, Laura, Flor y Lili... gracias por los momentos compartidos, por dejarme entrar en sus vidas y ser parte de la mía. Sin ustedes esta aventura llamada "Universidad" no hubiera sido la misma.

A mi familia, especialmente a mi mamá Elida y mi papá Cacho, gracias por la fuerza y el apoyo que constantemente me dieron en estos últimos 5 años y por haberme dado la oportunidad de llegar a cumplir mi sueño.

A mi novio, simplemente gracias por todo, por estar, por sostenerme y por acompañarme en este camino.

A mis compañeros de trabajo, que me acompañan en estos últimos meses, por brindarme siempre su ayuda, darme energía para que las cosas marchen bien y por querer compartir conmigo este momento tan importante en mi vida.

A todos aquellos que no nombro, perdón...y gracias por aportar su granito de arena para que pueda llegar a la meta.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
--------------	---

PARTE A: Monografía

Capítulo I: INTRODUCCIÓN

1. Un poco de historia.....	2
2. Primeros avances en fitoquímica.....	2
2.1. fitoterapia: plantas medicinales.....	4
3. Toxicología: plantas tóxicas.....	7
3.1. Consideraciones sobre plantas tóxicas.....	8
4. Plantas plaguicidas.....	9
4.1. Perspectivas de uso de plaguicidas naturales.....	10
4.2. Estudios realizados de toxicidad.....	11
REFERENCIAS.....	12

Capítulo II: INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO SECUNDARIO

1. Conceptos generales.....	14
2. Principales tipos de metabolitos secundarios en plantas.....	18
2.1. Compuestos fenólicos.....	18
2.1.1. Clasificación.....	19
2.2. Terpenos.....	21
2.1.1. Ruta del ácido mevalónico.....	21
2.2.2. Clasificación.....	24
2.3. Biosíntesis de algunos núcleos encontrados en especies del género <i>Euphorbia</i>	33
2.4. Alcaloides.....	35
2.4.1. Clasificación.....	36
3. Hipótesis sobre la presencia de metabolitos secundarios.....	41
3.1. Hipótesis de los metabolitos de deshecho.....	41
3.2. Hipótesis del “metabolismo primario en exceso”.....	42

3.3. Hipótesis del “aumento de la adaptabilidad”.....	43
4. Factores que influyen en la producción de metabolitos secundarios.....	44
5. Funciones de los metabolitos secundarios en las plantas.....	46
5.1. Papel de los metabolitos secundarios en las interacciones planta-insecto.....	46
5.2. Papel en las interacciones planta-vertebrados.....	47
5.3. Papel en las interacciones planta-planta.....	48
6. Importancia para el hombre de los metabolitos secundarios en las plantas.....	48
REFERENCIAS.....	52

Capítulo III: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL GÉNERO *Euphorbia*

1. Características de la familia.....	53
2. Clasificación taxonómica.....	53
3. Antecedentes fitoquímicos del género.....	54
REFERENCIAS.....	73

Capítulo IV: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE *Euphorbia dentata*

1. Descripción técnica.....	76
2. Organización taxonómica.....	77
3. Nombres.....	78
4. Origen y distribución geográfica.....	78
5. Impacto e importancia.....	79
5.1. Cultivos afectados y efectos sobre los cultivos.....	79
5.1.1. Malezas.....	79
5.1.2. Antecedentes en Argentina.....	80
5.2. Impacto sobre la salud humana.....	81
5.3. Impacto económico y social.....	81
REFERENCIAS.....	86

OBJETIVOS.....	88
----------------	----

PARTE B: Experimental

Capítulo V: ESTUDIO FITOQUÍMICO DE *Euphorbia dentata*

Recolección del material estudiado.....	89
Extracción del material vegetal.....	89
Estudio del extracto metanólico.....	89
Estudio de la fracción 3.....	91
Estudio de la fracción 6.....	108

Capítulo VI: CONCLUSIONES.....110

ABREVIATURAS.....111

RESUMEN

El género *Euphorbia* tiene cerca de 1000 especies de distribución mundial. Muchas de estas especies (lechetreznas) contienen un jugo acre, blancuzco, vesicante y algunos glucósidos cianogénicos. Asimismo la bibliografía indica que de las especies recolectadas en diferentes partes del mundo se han aislado compuestos biológicamente activos. Estos compuestos se denominan metabolitos secundarios, son sustancias que no parecen participar directamente en el crecimiento o desarrollo, sustancias que no son necesarias para que un organismo pueda existir como tal, sino que simplemente aportan al individuo que las produce una ventaja para responder a estímulos del entorno.

El presente trabajo se centra en el estudio fitoquímico de *Euphorbia dentata*, especie encontrada en la provincia de La Pampa. El descubrimiento de los metabolitos secundarios presentes en esta especie tiene como fin conocer nuevos Productos Naturales para una eventual aplicación en el campo de la Agronomía, Farmacoquímica y Fitoquímica.

La investigación se llevó a cabo empleando métodos cromatográficos de separación y dilucidación estructural por métodos espectroscópicos. Se logró la identificación de β -Sitosterol y el aislamiento de otros metabolitos cuyos estudios espectroscópicos quedaron pendientes para estudios de posgrado posteriores.

PARTE A:
MONOGRAFIA



CAPITULO I

Introducción



INTRODUCCION

1. UN POCO DE HISTORIA

La historia de la química está intensamente unida al desarrollo del hombre, ya que abarca todas las transformaciones de materias y las teorías correspondientes.

A menudo la historia de la química se relaciona íntimamente con la historia de los químicos y -según la nacionalidad o tendencia política del autor- resalta en mayor o menor medida los logros hechos en un determinado campo o por una determinada nación.

La ciencia química surge en el siglo XVII a partir de los estudios de alquimia populares entre muchos de los científicos de la época. Se considera que los principios básicos se recogen por primera vez en la obra del científico británico Robert Boyle: *The Sceptical Chymist* (1661).

La química como tal comienza sus andares un siglo más tarde con los trabajos del francés Antoine Lavoisier y sus descubrimientos del oxígeno, la ley de conservación de masa y la refutación de la teoría del flogisto como teoría de la combustión. [www.wikipedia.org.es]

2. PRIMEROS AVANCES EN FITOQUIMICA

La vida del hombre esta íntimamente unida a su medio ambiente, en particular a los vegetales, los cuales le proporcionan alimento, vestido, materiales de construcción, solaz estético, tanto visual como olfatorio, salud o muerte.

Los vegetales, en diversas formas han sido factor decisivo en los fenómenos sociales y económicos, determinantes de la evolución de la Humanidad. El conocimiento y

utilización total del mundo vegetal es una meta llena de recompensas intelectuales y materiales.

Por su participación en los ciclos biológicos, las plantas son indispensables para la supervivencia del hombre. La información obtenida de la investigación de compuestos de origen vegetal ayuda a comprender la fisiología y bioquímica de los organismos que los producen y lograr así su mejor aprovechamiento con fines científicos y económicos.

La historia de la Química abunda en intentos de separar sustancias puras de los vegetales. Entre ellos se destacan el aislamiento de la sacarosa por Margraff en 1747, y la obtención por Scheele, entre 1769 y 1786, de los ácidos láctico, cítrico, oxálico, málico, gálico y tartárico.

En 1806, Serturmer señaló una etapa importante en la ciencia, con la obtención del primer alcaloide: la morfina. Años después, Pelletier y Caventou separan de otras plantas medicinales la quinina, estricnina y otros alcaloides.

Liebig y Woehler en 1837, separan de la goma de benjuí el ácido benzoico y el benzaldehído. De las hojas de la dedalera se aisló, en 1828, la digitalina.

Abreviando una larga historia, la teoría estructural de la Química Orgánica propuesta en 1858, permitió visualizar cómo estaban dispuestos los átomos en la molécula e inspiró la búsqueda de la estructura y síntesis de los productos vegetales y así, en 1868, Lieberman y Graebe aclararon la estructura de la alizarina y en 1873 lograron su síntesis total.

En 1883 se sintetizó el índigo. En 1923, Willstetter sintetizó la cocaína, aislada por Niemann en 1860.

A partir de 1917, Robinson empezó a estudiar la biogénesis de alcaloides, de pigmentos vegetales y de otros productos de las plantas, mientras que otros investigadores trataron de encontrar la relación entre las sustancias aisladas de los vegetales y su

clasificación taxonómica, sus condiciones de cultivo y otros factores externos.
[Domínguez, X., 1973]

2.1. FITOTERAPIA: PLANTAS MEDICINALES

De acuerdo a la OMS, una planta medicinal, es todo vegetal que contiene, en uno o más de sus órganos, sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o que son los precursores de hemisíntesis farmacéutica. Por ejemplo, la digital es una planta medicinal, sus hojas contienen principios activos de acción sobre el corazón; los rizomas de plantas del género *Dioscorea* contienen saponinas esteroideas útiles para la hemisíntesis de hormonas, como la progesterona y la cortisona.

El valor medicinal de una planta se debe a la presencia en sus tejidos de una o varias sustancias químicas que producen una acción fisiológica concreta sobre el organismo humano. Estas sustancias se denominan principios activos.

Muchos de los principios activos son de estructura química sumamente compleja y ocasionalmente para algunos se desconoce su naturaleza química; otros, en cambio, han sido aislados, purificados e incluso sintetizados o imitados. Por lo general, pertenecen a una de las siguientes categorías: alcaloides, heterósidos, aceites esenciales, resinas, aceites grasos, sustancias antibióticas, entre otros.

Si examinamos la estructura química de estos componentes podremos ver que muchos pertenecen a grupos químicos definidos: alcaloides, heterósidos; en cambio, otros son mezclas complejas (aceites esenciales, bálsamos, resinas). Generalmente no pertenecen a las sustancias fundamentales que desempeñan un papel importante en los fenómenos vitales de la planta. Se las clasifica como sustancias secundarias que resultan de la fotosíntesis y de las cuales se ignora la mayoría de las veces el rol que desempeñan en el metabolismo.

Tampoco podemos dejar de lado aquellas sustancias que si bien es cierto que no participan de la acción terapéutica, pueden ser importantes para el reconocimiento de la droga. Por ejemplo, los colorantes presentes en la capa externa del cornezuelo del centeno sirven para identificarlos; en la belladona existe una cumarina, la escopoletina, útil para diferenciarla de las drogas afines como son el beleño y el estramonio.

El uso de las plantas medicinales se remonta a tiempos inmemoriales, desde el momento en que el hombre primitivo recurrió al mundo que lo rodeaba en busca de remedios que pudieran aliviar el sufrimiento físico y curar las enfermedades.

El conocimiento de estas plantas se desarrolló junto con la evolución del progreso social y científico. El hombre primitivo, expuesto a las inclemencias del tiempo, atacado por los animales salvajes, atormentado por los insectos, encuentra necesario defender su integridad física, curar sus heridas, enfermedades, para lo cual sólo cuenta con su instinto de conservación. Basándose en la experiencia y observación llegó a tener su propio conocimiento acerca de las propiedades de las plantas, distinguiendo cuáles eran beneficiosas para su salud, las útiles para su alimentación y aquellas que debía evitar por ser tóxicas o venenosas.

Todos los pueblos y todas las culturas tuvieron en mayor o menor grado conocimiento acerca de las plantas medicinales, que fueron los primeros medicamentos utilizados por el hombre.

La mayoría de los medicamentos provenientes del reino vegetal que ahora usamos no fueron descubiertos por las ciencias de las sociedades modernas, cultas y refinadas, sino por métodos de tanteo practicados durante milenios por las sociedades analfabetas.

[www.mazinger.sisib.uchile.cl]

Estos conocimientos, generalmente los han acumulado determinados individuos, sacerdotes, hechiceros, curanderos, etc., quienes los han transmitido de generación en generación, a determinados aprendices y sus descendientes. En ocasiones, historiadores, viajeros o curanderos, han dejado útiles descripciones de plantas medicinales y su utilidad.

[Domínguez X., 1973]

Los primeros documentos escritos sobre las propiedades y usos de las plantas se remontan a Egipto. Unos 2300 años a.C. los egipcios cultivaban a orillas del Nilo el ricino, el lino y el cáñamo. [www.mazinger.sisib.uchile.cl]

En la Biblia están descritas unas 200 plantas medicinales y sus aplicaciones. El Papiro de Ebers (hacia 1500 a.C.) contiene información referente a muchos venenos reconocidos; entre ellos la cicuta (el veneno estatal de los griegos), el acónito (un veneno chino que se colocaba en las flechas) y el opio (usado como veneno y como antídoto). También hay una indicación de que se conocían las plantas que contienen sustancias similares a digitálicos y alcaloides de la belladona. [Klaassen, 1999]

Dentro de la historia de las plantas medicinales se destacan los nombres de Hipócrates, Aristóteles, Teofrasto, Dioscórides y Galeno, que con sus estudios hicieron un notable aporte al conocimiento de las propiedades medicinales de las plantas.

Hipócrates (460-301 a.C.) es el llamado padre de la Medicina. Dioscórides, médico griego que vivió en el siglo I a.C., escribió de *Materia Médica*. En ella describe varios miles de plantas con propiedades medicinales, un gran número de las mismas tienen todavía importancia en la medicina actual: opio, cornezuelo de centeno, beleño.

Galeno (138-210 d.C.) fue un médico y farmacéutico griego que vivió en Roma; describió la preparación de fórmulas que contenían drogas vegetales y animales. Su nombre originó el término Farmacia Galénica. [www.mazinger.sisib.uchile.cl]

Plinio el viejo, naturista latino (23-79 d.C.), escribió 47 volúmenes sobre *Historia Natural*, en los que nombra, entre más de mil, varias plantas medicinales aún en uso: anís, alheña, casia, helecho macho. [Domínguez X., 1973]

Hacia el año 1300 de nuestra era, los herbolarios (quienes sin principios científicos se dedicaban a recoger hierbas y plantas medicinales para venderlas) se dejaron influir por un cirujano suizo itinerante que se apodaba a sí mismo “Paracelso”. Fue el más importante defensor de las drogas preparadas químicamente a partir de plantas y creía firmemente que la recolección de estas sustancias estaba determinada por la astrología. Afirmaba una y otra

vez su total fe en la observación, al mismo tiempo que predicaba la “doctrina de la rúbrica”, la creencia de que Dios había puesto un signo en las sustancias curativas para indicar su uso contra las enfermedades. Por ejemplo, la hepática se parece a un hígado y por tanto, debe ser buena para las dolencias de hígado. Así también, la pulpa de la nuez, semejante en su apariencia al cerebro, era aconsejada para el tratamiento de las enfermedades mentales. [Remington, 1998]

Cabe resaltar, que en China, India y Japón se ha encontrado abundante información escrita sobre la flora medicinal. Por otra parte, vale decir también, que la mayor parte de los conocimientos africanos sobre plantas medicinales, continúa transmitiéndose verbalmente entre unos cuantos elegidos; lo mismo ocurre con los conocimientos de muchas tribus de América, que fueron transmitidos por los aborígenes a misioneros y viajeros españoles, quienes los inmortalizaron en diversas obras. Si se logra difundir esta información y estudiarla científicamente, la humanidad obtendrá sorprendentes e importantes sustancias que, de lo contrario, permanecerán ignoradas por muy largo tiempo, pues la civilización tiende a romper la cadena de la tradición verbal que ha preservado esta información. [Domínguez X., 1973]

3. TOXICOLOGIA: PLANTAS TOXICAS

Paralelo al estudio de las plantas medicinales, también corresponde conocer las plantas tóxicas y las de uso industrial. [www.mazinger.sisib.uchile.cl]

Puede decirse que cada época de la historia tiene su tóxico, y que los venenos han desempeñado un importante papel en la historia, sea con fines positivos (caza, exterminio de plagas o animales dañinos, medicamentos, etc.) o con fines criminales.

Muy probablemente fueron los productos de origen vegetal los tóxicos primeramente manejados. Así, por ejemplo:

- ✓ En algunos palafitos de la Edad del Bronce se han encontrado frutos del papaver.

- ✓ En el *Papiro de Saggarah* se hace referencia a las propiedades tóxicas de la almendra amarga que, según el Papiro de Louvre, resulta ser el ejemplo más antiguo del uso de un veneno como medio de ejecución.
- ✓ En los libros Vedas (1500 a.C.), especialmente en el *Ayurveda*, en la parte denominada *Surusta*, se citan venenos vegetales como el oleandro.
- ✓ No puede olvidarse el establecimiento en Grecia del “Veneno del Estado”, principalmente la cicuta, como medio de ejecución.
- ✓ Teofrasto (371-287 a.C.), el más célebre discípulo de Aristóteles y el botánico mejor conocido de la antigüedad, describió las plantas de su tiempo señalando algunas venenosas.
- ✓ Para los árabes, herederos de la medicina griega, la cual desarrollaron con su química práctica mediante la preparación y extracción de medicamentos, tras inventar tres de las operaciones básicas de la química: destilación, sublimación y cristalización, no fueron desconocidos los venenos. Así, el más prominente de los médicos árabes, Avicena (980-1037), nacido en Persia y conocido como el Príncipe de los Médicos, dedica el libro V de su *Canon de Medicina* a tratar las drogas y sus prescripciones; al final de su vida se permitió una existencia desordenada y murió intoxicado por un midriático preparado con opio. [Repetto, M., 1997]

3.1. CONSIDERACIONES SOBRE PLANTAS TOXICAS

Las plantas han evolucionado por más de 400 millones de años, y para oponerse al ataque de los insectos, han desarrollado un buen número de mecanismos de protección, tales como repelencia y acción insecticida (García, 1991).

De las casi 700.000 especies de plantas que hay en el mundo (la mayoría en los trópicos), solamente algunas se conocen y se han investigado con fines de aprovechamiento. Según investigaciones, más de 2000 especies en el mundo tienen propiedades plaguicidas (Munch, 1988). Solamente pocas de estas especies han sido aprovechadas hasta el momento para el control de plagas y enfermedades.

Al hablar de plantas tóxicas y de su acción, es necesario definir en primer lugar el concepto de "planta tóxica". En un sentido amplio, plantas tóxicas son aquellas que originan graves alteraciones de salud en los animales susceptibles que consumen pequeñas cantidades de sus semillas, raíces u órganos aéreos (Forsth, 1968). [www.benson.byu.edu]

4. PLANTAS PLAGUICIDAS

El uso de tóxicos vegetales en forma de extractos para el control de insectos no es nuevo. Su aplicación se registra desde antes de la segunda guerra mundial, la cual fue discontinuada por el surgimiento del DDT y compuestos organoclorados en general, los cuales eran más tóxicos y baratos, pero más persistentes en el ambiente.

La utilización de extractos vegetales para el control de plagas tiene la ventaja de no provocar contaminación debido a que estas sustancias son degradadas rápidamente en el medio (Cooperación, 1991).

Existen muchas plantas cuyos extractos poseen propiedades insecticidas; sin embargo, desde el punto de vista comercial, sólo algunas se han aprovechado. Otras plantas contienen sustancias "venenosas", como la nicotina del tabaco, que es un veneno muy fuerte (Arenas, 1984; Forsth, 1968). Según Lukonsky, el laurel rosa (*Nerium oleander* L.) contiene propiedades tóxicas y dos alcaloides: la seudoumarina y oleandrina. Muchos autores opinan que sólo la oleandrina es tóxica. La oleandrina posee además estrofantina, que es un potente glicósido cardiotónico capaz de inducir un paro cardíaco en humanos. Un animal experimentalmente envenenado con *N. oleander* muere con dosis de 300 mg por cada kg de peso (Gutiérrez, 1988).

Por lo general, ninguna de las especies vegetales insecticidas tienen la actividad fulminante de los insecticidas organosintéticos. Es por esto que la población de insectos no disminuye rápidamente con el uso de insecticidas fabricados de plantas.

Entre los efectos que causan los insecticidas naturales en las plagas se encuentran los siguientes: a) repelencia en larvas y adultos; b) suspensión de alimentación; c) reducción de la movilidad del intestino; d) impedimento de la formación de quitina; e) bloqueo de la muda en ninfas y larvas; f) impedimento del desarrollo; g) impedimento del crecimiento; h) toxicidad en larvas y adultos; i) interferencia en la comunicación sexual en la cópula; j) suspensión de la ovoposición; y k) esterilización de adultos. Como se observa, la gran mayoría de los efectos de los insecticidas naturales son fisiológicos, por lo que el insecto tiene que adquirirlos a través de su alimentación (Solórzano, 1993).

El efecto de un plaguicida vegetal, sobre todo el contenido de sus ingredientes activos, depende de algunos factores como lo son la especie y variedad de la planta, época de recolección, influencia del ambiente (clima, suelo, enfermedades), parte cosechada de la planta, forma de preparación, forma de extracción y aplicación del plaguicida.

Comúnmente, no se conoce el modo exacto de aplicación de los plaguicidas vegetales, razón por la que se debe mantener una experimentación constante; es necesario también recopilar y anotar todos los datos y resultados obtenidos (Girón, 1994).
[www.benson.byu.edu]

4.1. PERSPECTIVAS DE USO DE PLAGUICIDAS NATURALES

Los plaguicidas producidos de plantas no representan el remedio universal para proteger las plantas contra los organismos nocivos. Existen también plantas que producen plaguicidas que pueden ser tóxicos y que eventualmente matan predadores (animales útiles) o provocan resistencia entre las plagas.

Para una protección vegetal realmente ecológica, la cual no se puede lograr por medio de la sustitución única de plaguicidas sintéticos por plaguicidas naturales, se

necesitan buenos conocimientos acerca de las relaciones biológicas y ecológicas entre planta y plaga, plaga y ambiente, depredador y plaga. Estos conocimientos deben ser recolectados y divulgados a través de las instituciones de extensión de manera que estén disponibles para el uso de los campesinos (Munch, 1988). [www.benson.byu.edu]

4.2. ESTUDIOS REALIZADOS DE TOXICIDAD

Se han planteado algunas hipótesis acerca de la toxicidad en el hígado de la presencia de ciertos materiales de plantas que son tóxicos cuando se usan como hierbas medicinales. Asimismo, se ha evaluado el potencial mutagénico que estas plantas pueden tener, el cual se encuentra asociado a su riqueza en flavonoides y taninos.

Muchos químicos contenidos en plantas que manifiestan su teratogenicidad (de las sustancias que pueden producir malformaciones congénitas) en animales, han demostrado ser inocuos en humanos. [www.benson.byu.edu]

Una misma planta, de acuerdo a la dosis, puede ser medicinal y tóxica. Es el caso de la belladona, cólchico y digital. Otras, por su toxicidad, no tienen empleo en terapéutica, por ejemplo, la cicuta. [www.mazinger.sisib.uchile.cl]

REFERENCIAS

- Arenas, C., T. Lagones & H. Rodríguez. Extractos acuosos y polvo vegetales con propiedades insecticidas. México: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Apropiciada, 1984.
- Cooperación Guatemalteca Alemana. Seminario sobre el manejo y uso de plaguicidas en actividades agrícolas. Piedra Santa, Guatemala, 1991.
- Domínguez, Xorge A. Métodos de Investigación Fotoquímica. Editorial Limusa. México, 1973.
- Eckert, T.S. & S.M. Wubker. Control natural de plagas en el Paraguay. Asunción del Paraguay: Centro de Educación, Capacitación y Tecnologías Campesina, 1991.
- Forsth, A.A. Iniciación a la toxicología vegetal: Manuales de técnicas agropecuarias. Traducido por Samuel Bengio Bencheton. España: Acribia, 1968.
- García, M.M. Aplicación de polvos y extractos de plantas para el combate del gusano cogollero del maíz (*Spodoptera frugiperda*) en la región control costera del Estado de Veracruz, México. Tesis. México: Departamento de Parasitología Agrícola, Universidad Autónoma Chapingo, 1991.
- Girón, L.M. & A. Cáceres. Técnicas básicas para el cultivo y procesamiento de plantas medicinales. Guatemala: Centro Mesoamericano de Estudios sobre Tecnología Apropiciada, 1994.
- Gutiérrez, A. Uso de extractos vegetales para el control de nematodos en el cultivo de tomate (*Lycopersicum sculentum* Miller). Tesis. Guatemala: Facultad de Agronomía-USAC, 1988.
- Klaassen, C.D. Casaret and Doull's, Toxicology: The basic science or poisons. Editorial Mc. Grawtill (USA), 1999.
- Munch, E.L. Plantas con propiedades plaguicidas de Choluteca. Honduras, Lithaca, 1988.
- Remington. Farmacia. Tomo I. Editorial médica Panamericana 19° Edición. Buenos Aires, Argentina, 1998.
- Repetto M. Toxicología Fundamental. Ediciones Diaz de Santos. Madrid, 1997.

- Solórzano, R. Manejo de plagas y el sistema de producción orgánica en Guatemala: Bases prácticas de la agroecología en el desarrollo centroamericano. Guatemala: Tecnología Apropriada, 1993.
- www.wikipedia.org.es
- www.mazinger.sisib.uchile.cl
- www.benson.byu.edu

CAPITULO II
Introducción al metabolismo
secundario



INTRODUCCION AL METABOLISMO

SECUNDARIO

1. CONCEPTOS GENERALES

Los organismos, al evolucionar, se dividieron en dos clases: animales y vegetales. Ambos conservaron comunes sus principales macromoléculas y las unidades que las forman: proteínas y aminoácidos, polisacáridos y azúcares, lípidos y ácidos grasos, ácidos nucleicos y bases púricas, bases pirimidínicas, pentosas y ácido fosfórico, enzimas y coenzimas.

Tanto en animales como en vegetales, la energía para los fenómenos vitales proviene de una cadena de oxidaciones y reducciones, en las que se producen sustancias (metabolitos) útiles para el crecimiento o reproducción del organismo o inútiles y hasta tóxicas.

Entre los numerosos tipos de sustancias producidas por una planta, los alcaloides, aceites esenciales, terpenoides, glicósidos, flavonoides, etc., pueden o no encontrarse en un determinado vegetal; y, por su abundancia o ausencia, proporcionan a una planta características químicas útiles para su clasificación botánica o su aprovechamiento por el hombre. [Domínguez, X., 1973]

Todas las células vegetales realizan procesos metabólicos comunes que conducen a la formación de compuestos como los azúcares simples, aminoácidos, nucleótidos, ácidos grasos y polímeros derivados de ellos (polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, entre otros), esenciales para la vida celular y, en general de la planta. Estos procesos constituyen, en su conjunto, el **metabolismo primario**, y los compuestos indicados se denominan **metabolitos primarios**. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

Los vegetales, además de metabolitos primarios, también producen **metabolitos secundarios**, es decir, sustancias que no parecen participar directamente en el crecimiento o desarrollo, sustancias que no son necesarias para que un organismo pueda existir como tal, sino que simplemente aportan al individuo que las produce una ventaja para responder a estímulos del entorno. El **metabolismo secundario** se puede definir como la biosíntesis, transformación y degradación de compuestos endógenos mediante proteínas de especialización. [www.psicostasia.com]

Sin embargo, debido a que los metabolitos secundarios derivan biosintéticamente de ciertos compuestos primarios (**Figura 1**), ambas clases de compuestos están interconectadas en una extensión que hace difícil el establecimiento de una clara división entre ellos.

La biosíntesis de los metabolitos secundarios suele hallarse restringida a fases específicas del desarrollo, tanto del organismo como de las células especializadas, y a períodos de estrés causados, por ejemplo, por la deficiencia de nutrientes, factores ambientales, o el ataque de microorganismos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000].

Según su función, serán metabolitos primarios aquellos que participan en la nutrición y procesos metabólicos esenciales para la planta, mientras que metabolitos secundarios serán los que permitan interacciones ecológicas de la planta con su entorno. Es decir, algunos metabolitos secundarios sólo están presentes en determinadas especies y cumplen una función ecológica específica, como por ejemplo, atraer a los insectos para transferirles el polen, o a animales para que éstos consuman sus frutos y así poder diseminar sus semillas; también pueden actuar como pesticidas naturales de defensa contra herbívoros o microorganismos patógenos, incluso como agentes alelopáticos (sustancias que permiten la competición entre especies vegetales); también se pueden sintetizar metabolitos secundarios en respuesta al daño en algún tejido de la planta, así como contra la luz UV y otros agentes físicos agresivos, incluso actuar como señales para la comunicación entre plantas con microorganismos simbiotes.

Así pues, hay metabolitos secundarios que teniendo estructuras u orígenes muy similares a los de metabolitos primarios, ejercen funciones distintas, como por ejemplo, es el caso del ácido caurenóico y el ácido abiético, ambos formados por una secuencia de reacciones enzimáticas muy relacionadas. Sin embargo, el ácido caurenóico es considerado un metabolito primario porque es un intermediario esencial en la síntesis de giberelinas (que son un tipo de hormonas que producen y necesitan todas las plantas para su existencia), mientras que el ácido abiético es un componente de la resina de algunos grupos de Fabaceae y Pinaceae, siendo por tanto un metabolito secundario. Otro ejemplo es el de la prolina, considerada como un metabolito primario, mientras que el análogo, el ácido pipecólico, es un alcaloide y por lo tanto, un metabolito secundario. Incluso la lignina, el polímero estructural esencial de la madera y el segundo compuesto más abundante en plantas tras la celulosa, se considera más bien un metabolito secundario que primario, ya que, por ejemplo, para las plantas no vasculares, la lignina no es un compuesto esencial en su supervivencia. [www.psicostasia.com]

El metabolismo primario proporciona un número de pequeñas moléculas, entre las que cabe destacar el ácido shikímico, el acetato y los aminoácidos, los cuales constituyen los materiales de partida para las más importantes rutas del metabolismo secundario.

El ácido shikímico, por la ruta metabólica que lleva su nombre, da origen a muchos compuestos aromáticos, entre ellos, los aminoácidos aromáticos, los ácidos cinámicos y ciertos polifenoles.

El acetato es el precursor de los ácidos grasos y de los policétidos por la ruta del acetato-malonato, y de los terpenos o isoprenoides por la ruta del acetato-mevalonato.

Los aminoácidos son precursores de los alcaloides y de antibióticos peptídicos que incluyen las penicilinas y las cefalosporinas.

Finalmente, existen metabolitos secundarios en cuya formación concurren varias rutas metabólicas. Entre estos compuestos de síntesis mixta se destacan los flavonoides, formados por la ruta del ácido shikímico y del acetato-malonato.

También, variaciones en las rutas del metabolismo primario pueden conducir a la formación de metabolitos secundarios. Así, variaciones de la ruta de las pentosas-fosfato son fuente de los azúcares raros encontrados en los glúcidos cardiotónicos, y variaciones en las rutas de síntesis de los aminoácidos proteicos dan origen a los aminoácidos no proteicos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

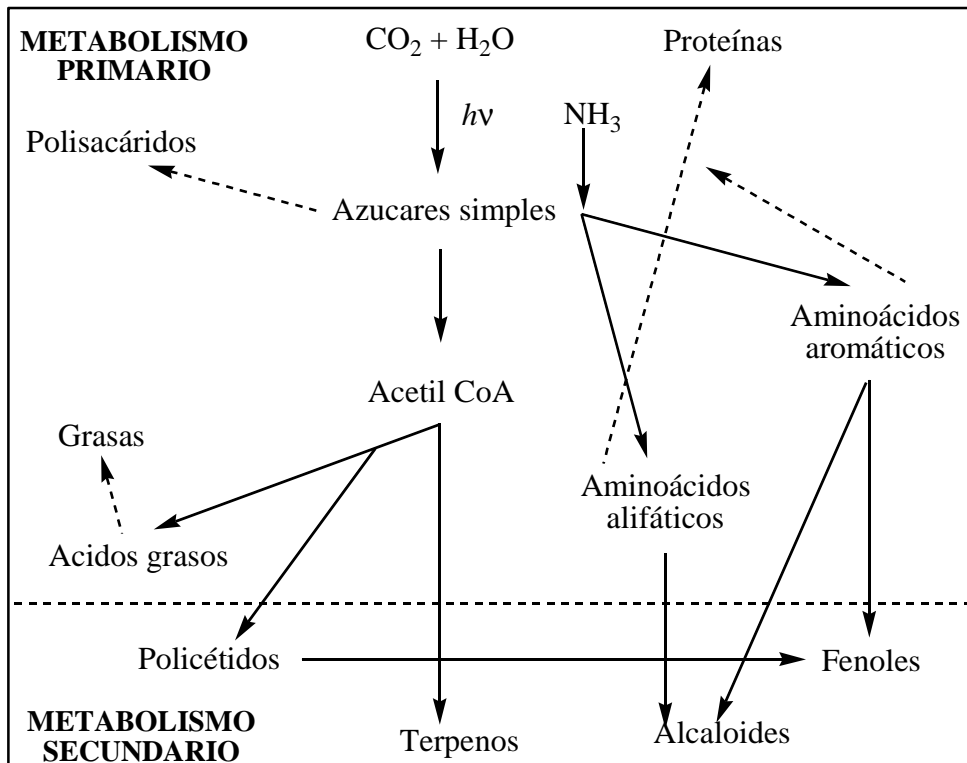


Figura 1. Relaciones entre el metabolismo primario y secundario. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

2. PRINCIPALES TIPOS DE METABOLITOS SECUNDARIOS EN PLANTAS

2.1. COMPUESTOS FENOLICOS

La presencia de fenoles (fenilpropanoides) es una característica de todos los tejidos vegetales.

Los fenoles son compuestos de estructura aromática con uno o varios grupos hidroxilo, libres o sustituidos. El compuesto básico es el fenol, pero la mayoría de estos compuestos son polifenoles.

Entre los polifenoles vegetales, de los que actualmente se conocen mas de 8000, figuran las quinonas fenólicas, las cumarinas, los lignanos y los flavonoides. Estos últimos compuestos forman el grupo más numeroso. Además existen importantes grupos de polímeros fenólicos, como las ligninas y los taninos.

Los polifenoles son importantes económicamente, porque contribuyen al sabor, aroma y color de alimentos y bebidas. El aroma y el sabor del té están relacionados con el contenido en polifenoles de la hoja. Asimismo, el amargo de la cerveza se debe a su contenido de un derivado del floroglucinol, la humulona; mientras que el color rojo del vino es debido a la presencia de antocianinas.

En la naturaleza, los compuestos fenólicos desempeñan un papel importante en la protección de la planta frente a depredadores, como fitoalexinas y sustancias alelopáticas. También actúan como señales químicas en la floración y la polinización de las plantas, y en los procesos de simbiosis vegetal y de parasitismo vegetal (por ejemplo, por *Agrobacterium*). A su vez, el contenido y la naturaleza de los fenoles en la planta pueden actuar sobre su crecimiento. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

2.1.1. CLASIFICACION

- Existen **fenoles simples** (C_6), como el fenol, el catecol y el floroglucinol; también derivados con cadenas laterales de uno, dos o tres carbonos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]
- **Ligninas**: son los polímeros fenólicos más importantes en la naturaleza, puesto que proporcionan fuerza y rigidez estructural a la pared de la célula vegetal. La lignificación fue un suceso clave en la evolución de los vegetales, permitió el desarrollo de las plantas herbáceas como árboles y separa a las plantas vasculares de las algas y las briófitas, las cuales no están lignificadas. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

Estrechamente relacionados con las ligninas, los **lignanós** pueden variar desde dímeros a grandes oligómeros. Los lignanos pueden, por ejemplo, tanto ayudar a defenderse de patógenos como actuar de antioxidantes en flores, semillas, frutos, tallos, cortezas, hojas y raíces. [www.psicostasia.com]

- **Taninos**: se clasifican en hidrolizables y condensados (no hidrolizables por el calor o los ácidos diluídos, a diferencia de los primeros). Los taninos reaccionan con las proteínas salivares y las glucoproteínas de la boca ejerciendo un efecto astringente, lo cual hace que actúen como disuasorios alimentarios para depredadores. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]
- **Flavonoides**: derivan estructuralmente del compuesto básico, flavona. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

Constituyen un grupo atónicamente diverso con más de 4500 compuestos. Entre sus subclases están las antocianinas (pigmentos), proantocianidinas o taninos condensados (repelente de herbívoros y protectores de la madera), e isoflavonoides (productos de defensa y moléculas de señalización).

Están presentes principalmente en las vacuolas de la mayoría de los tejidos vegetales, y pueden encontrarse en forma de monómeros, dímeros o grandes oligómeros. También pueden presentarse como mezclas de componentes oligoméricos/poliméricos coloreados de cortezas y maderas.

Existen flavonoides que participan en las interacciones planta-animal, así por ejemplo, los colores de las flores y frutos, los cuales normalmente funcionan para atraer a los polinizadores y dispersadores de las semillas, suelen proporcionarlos las antocianinas presentes en las vacuolas celulares, tales como las pelargonodinas (naranja, salmón, rosa y rojo), las cianidinas (magenta y crisol), y las delphinidinas (púrpura, malva y azul). Otros flavonoides relacionados, como son los flavonoles, las flavonas, chalconas y auronas, también contribuyen a la definición del color. La manipulación por el hombre del color floral afectando las síntesis de determinados flavonoides ha tenido bastante éxito, particularmente en las petunias.

Determinados flavonoides, como por ejemplo el kaempferol, pueden aportar a la planta protección frente a la radiación UV-B. Otros pueden actuar como atractivos de insectos, como es el caso de la isoquercitina en las moreras, un factor implicado en el reconocimiento de sus especies hospedadoras. En contraste, otros flavonoides como son las proantocianidinas dan mal sabor a ciertas partes de la planta actuando así como repelentes de herbívoros.

Los flavonoides apigenina y luteolina sirven como moléculas señal en las interacciones simbióticas entre las leguminosas y las bacterias fijadoras de nitrógeno.

Por otra parte, los isoflavonoides están implicados en inducir respuesta de defensa ante el ataque de hongos en la alfalfa y otras especies vegetales.
[www.psicostasia.com]

- **Cumarinas, furanocumarinas y estilbenos:** protegen frente al ataque bacteriano y de hongos patógenos, repelen herbívoros e inhiben la germinación de las semillas.
[www.psicostasia.com]

El 40% del carbono orgánico de la biosfera se presenta en forma de compuestos fenólicos vegetales, los cuales derivan principalmente de las llamadas vías biosintéticas del shikimato o del malato/acetato. [www.psicostasia.com]

2.2. TERPENOS

Los terpenos o isoprenoides constituyen uno de los grandes grupos de compuestos secundarios ampliamente presentes en el reino vegetal. Entre ellos se encuentran metabolitos claramente secundarios (como los componentes de esencias, bálsamos y resinas) y un importante grupo de metabolitos considerados fisiológicamente primarios.

Entre los isoprenoides considerados primarios figuran las fitohormonas giberelinas y el ácido abscísico; la cadena isoprenoide de algunas citoquininas, de la plastoquinona y de la ubiquinona; el fitol de la clorofila; los carotenoides; los fitoesteroles esenciales para la integridad de las biomembranas y los dolicoles.

En las plantas, los isoprenoides se sintetizan a partir del compuesto de C₅ isopentenil pirofosfato (IpPP), que se puede considerar el isopreno activo, hipotético de Ruzicka.

Los isoprenos se clasifican, según el número de unidades teóricas de isopreno de que se componen en: monoterpenos (2 unidades); sesquiterpenos (3 unidades); diterpenos (4 unidades); triterpenos (6 unidades); tetraterpenos (8 unidades) y politerpenos (más de 8 unidades). [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

2.2.1. RUTA DEL ACIDO MEVALONICO

Todos los isoprenoides naturales proceden del acetato activo, es decir, del acetyl CoA por la ruta del ácido mevalónico.

En los primeros pasos de la biosíntesis de los isoprenoides (**Figura 2**), se condensan tres moléculas de acetil CoA y originan el ácido mevalónico (MVA): compuesto de 6 carbonos que experimenta una descarboxilación y dos fosforilaciones consecutivas para transformarse en el IpPP. Este compuesto puede transformarse en su isómero: dimetilalil pirofosfato (DMAPP) por desplazamiento del doble enlace de la posición 3-4 a la 2-3. Estos dos compuestos dan origen a todos los terpenos naturales. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

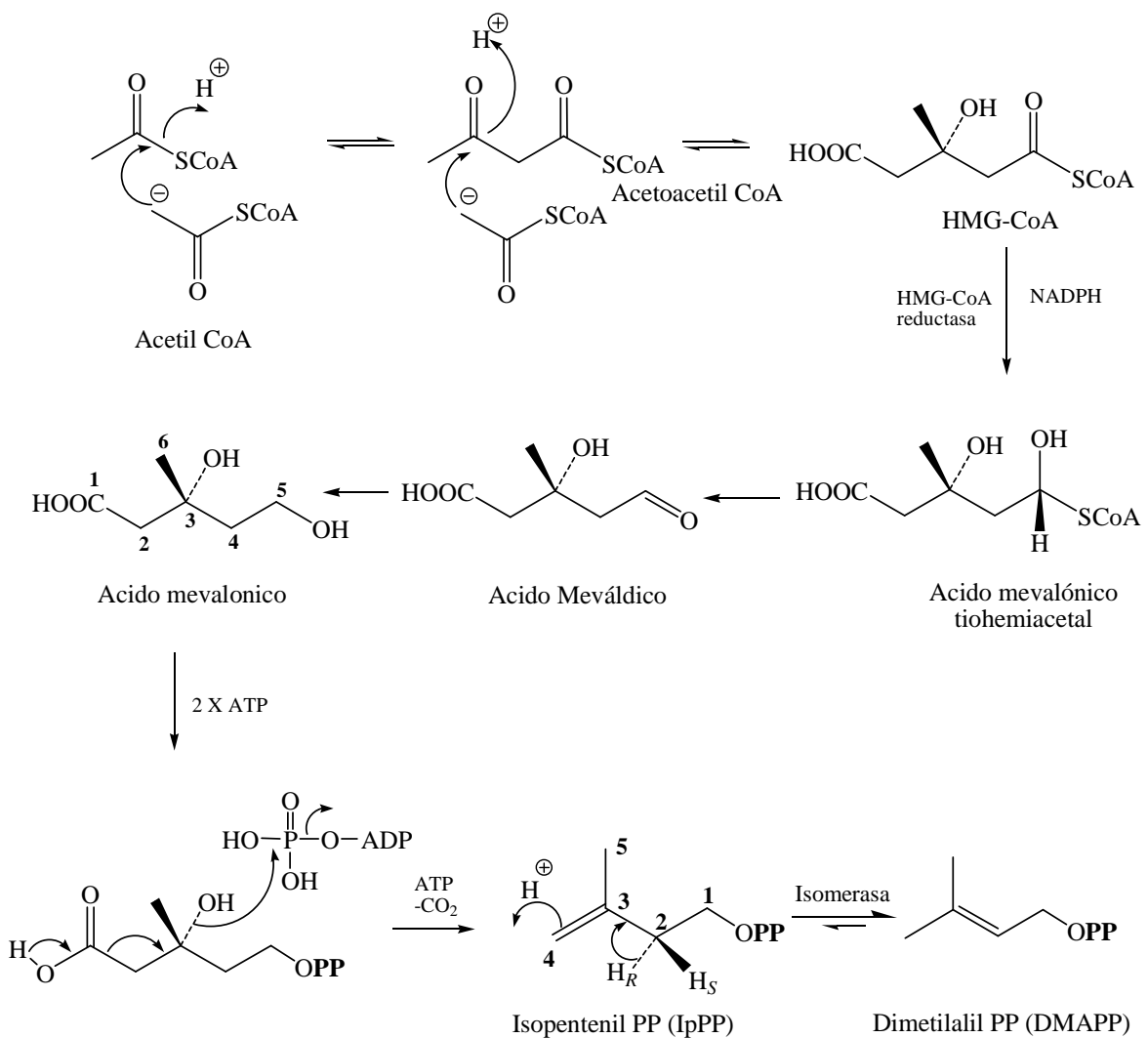


Figura 2. Biosíntesis de IpPP y DMAPP. [Dewick, P., 1997]

IpPP y el DMAPP se condensan siguiendo un modelo cabeza-cola, aportando DMAPP el resto isoprenoide α o inicial para formar el geranil pirofosfato (C_{10}) (GPP), el cual da lugar a todos los monoterpenos de las plantas (**Figura 3**).

También estos dos compuestos, DMAPP e IpPP, se pueden unir en forma cabeza-cola para originar farnesil pirofosfato (C_{15}) (FPP), aunque en este caso es un DMAPP y 2 IpPP los que dan lugar a FPP. El FPP es el compuesto que da lugar a todos los sesquiterpenos y, también, a los triterpenos mediante una reacción de dimerización, por unión cola-cola de dos moléculas de sesquiterpeno (**Figura 3**).

La extensión de la cadena terpénica puede proseguir en el cloroplasto, donde se condensan, una unidad de DMAPP y 3 de IpPP para formar geranilgeranil pirofosfato (C_{20}) (GGPP), precursor directo de los diterpenos y, por dimerización de estos últimos, de los tetraterpenos (**Figura 3**).

Por la unión de dos moléculas de FPP se forma escualeno, que es un compuesto de 30 átomos de carbono, precursor de los triterpenos. La enzima que cataliza esta reacción, la escualeno sintasa, requiere poder reductor en forma de NADPH y se localiza en la fracción microsomal.

Existen también otras enzimas, las preniltransferasas, que pueden incrementar con más unidades de IpPP la longitud de la cadena terpénica hasta formar grandes polímeros, los politerpenos ($C > 40$), como son la parte isoprenoide de la plastoquinona y la ubiquinona, los dolicoles, el caucho y la gutapercha. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

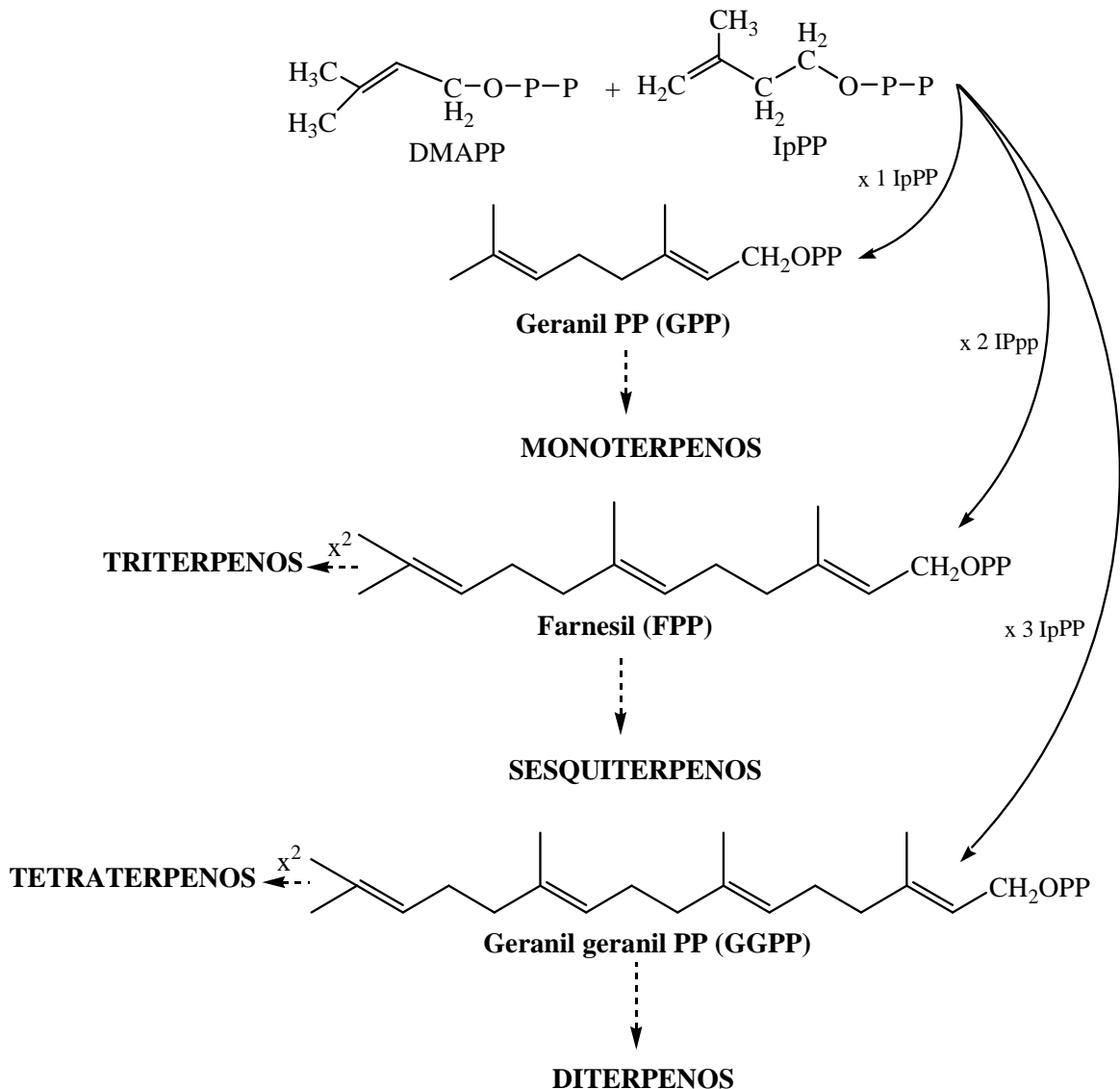


Figura 3. Extensión de la cadena terpénica de C_5 a $C_{20} \cdot x^2$, reacciones de dimerización.

[Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

2.2.2. CLASIFICACION

- **Isopreno (hemiterpenos):** es el terpenoide más simple, es un producto volátil producido por los tejidos fotosintéticos. Se cree que al isopreno lo producen ciertas plantas para hacer frente a las altas temperaturas. El isopreno a su vez, participa en cierta medida en la producción del ozono de la troposfera. [www.psicostasia.com]

- **Monoterpenos** (formados por dos moléculas de isopreno): son compuestos de C₁₀ que derivan del GPP.

Del GPP se originan directamente los monoterpenos acíclicos, o bien el mismo compuesto se puede convertir en neril pirofosfato (isómero *cis*) y originar los terpenos cíclicos. La mayoría de los monoterpenos presentan funciones oxigenadas, como aldehídos o alcoholes, y las reacciones de oxidación tienen lugar en el citoplasma celular. Como ejemplos se pueden destacar: limoneno, mentol, timol y alcanfor (**Figura 4**); todos ellos con acción antiséptica y expectorante.

Muchos de estos compuestos se acumulan en estructuras vegetales específicas y constituyen las esencias naturales, por lo que se utilizan en cosmética y perfumería.

También muchos monoterpenos están implicados en relaciones ecológicas de las plantas que los producen, ya que, debido a sus propiedades organolépticas, atraen insectos y otros animales que favorecen la polinización. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

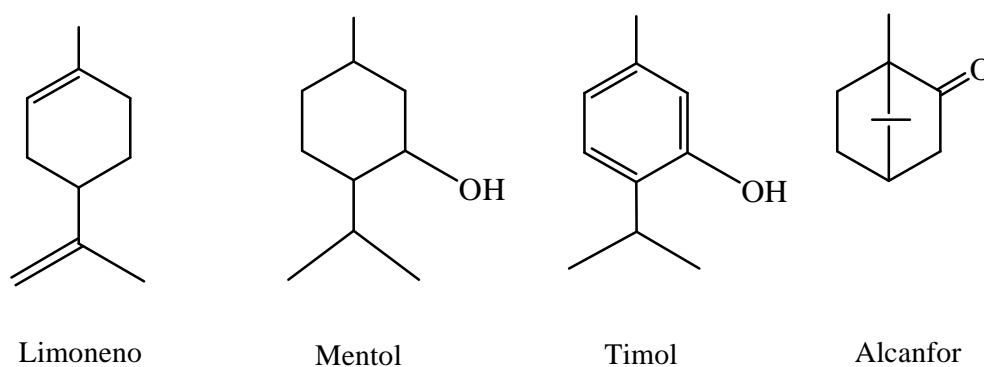


Figura 4. Monoterpenos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

- **Sesquiterpenos** (formados por tres moléculas de isopreno): son compuestos de C₁₅ que derivan del FPP.

Se pueden encontrar sesquiterpenos con estructuras cíclicas o acíclicas, saturadas o con dobles enlaces aislados. Muchos de ellos poseen funciones hidroxilo, cetona, carboxilo, etc. En general son compuestos lipófilos y volátiles, y se localizan en glándulas de esencias junto con monoterpenos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

A su vez, muchos sesquiterpenos actúan como fitoalexinas (antibióticos producidos por las plantas en respuesta al ataque de microorganismos) y como agentes repelentes de herbívoros. [www.psicostasia.com]

- **Diterpenos** (formados por cuatro moléculas de isopreno): son compuestos de C_{20} derivados del GGPP.

Los diterpenos se pueden encontrar en forma de cadena abierta (por ejemplo, el fitol, que constituye la cadena lipófila de la clorofila), o en forma de estructuras cíclicas con diversos grupos funcionales (-OH, -CO, -COOH). Incluso pueden contener nitrógeno y formar alcaloides diterpénicos, como la aconitina.

Junto con metabolitos de relevancia fisiológica (giberelinas, fitol, tocoferoles y filoquinonas), se encuentran compuestos con evidente carácter secundario, como son los ácidos resínicos abiético y agático, constituyentes de las resinas localizadas en depósitos o canales de las gimnospermas. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

A este grupo pertenecen también las fitoalexinas y numerosos metabolitos farmacológicamente importantes, como es el caso del taxol, un agente anticancerígeno encontrado en muy bajas concentraciones en la corteza del tejo (0,01% del peso seco), y la forskolina, un compuesto utilizado para tratar el glaucoma. [www.psicostasia.com]

- **Triterpenos** (formados por seis moléculas de isopreno): son compuestos principalmente C_{30} procedentes de la dimerización del FPP.

Los triterpenos y los esteroides (subclase de los triterpenos de C₁₈ a C₂₉) figuran entre los isoprenoides más relevantes. En general, son compuestos policíclicos y están ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Los triterpenos y los esteroides desempeñan importantes funciones fisiológicas en las plantas, y algunos tienen un gran interés farmacológico.

Los triterpenos se forman en el citoplasma celular a partir del escualeno. Este compuesto, presente en todos los seres vivos y carente de una función fisiológica definida, se cicla fácilmente para dar lugar a distintos compuestos.

Si el escualeno adopta una configuración silla-silla-silla-bote, conduce a la formación de un grupo de compuestos triterpénicos con 5 ciclos, tipo oleano o lupeol (**Figura 5**). Estos compuestos, que normalmente se encuentran glucosidados en el hidroxilo de la posición 3, constituyen el grupo de las saponinas triterpénicas. Entre estos compuestos se destacan los ginsenósidos, aislados de *Panax ginseng*, utilizados ampliamente en medicina por su acción estimulante y antiasténica.

Si el escualeno adquiere una configuración espacial silla-bote-silla-bote, puede dar lugar a cicloartenol en vegetales y lanosterol en animales (**Figura 6**). A partir de cicloartenol, se forman los diversos esteroides vegetales o fitoesteroles. Los esteroides vegetales universales son campesterol, estigmasterol y sitosterol (**Figura 5**). Respecto a la función en la planta de estos compuestos, es similar a la de los esteroides en los animales, así:

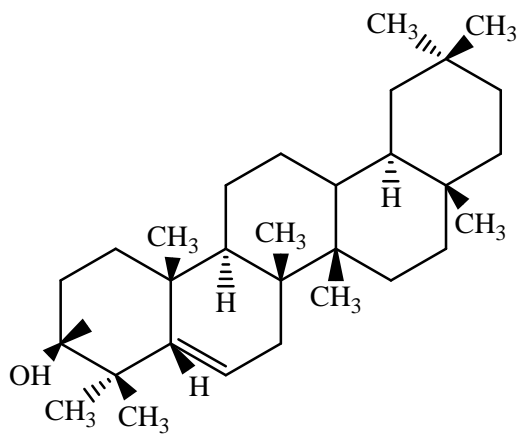
- Son constituyentes de membranas biológicas. Las membranas vegetales, aunque tienen colesterol, son más ricas en sitosterol, campesterol y estigmasterol, variando la concentración de estos compuestos en función del tipo de membrana y su función en la célula.
- Presentan acción hormonal. En su conjunto, los esteroides que presentan cierta acción hormonal en las plantas se denominan brasinosteroides. Estos compuestos actúan de forma similar y sinérgica con las auxinas, activando las

ATPasas de membrana, y de forma similar y aditiva a las giberelinas. Igual que las auxinas, a altas dosis promueven un incremento de la síntesis de etileno.

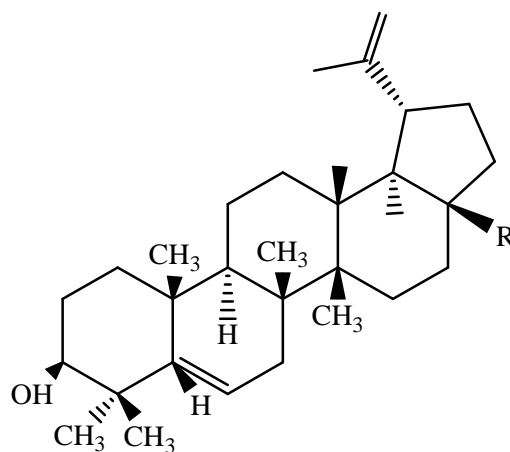
Además de los esteroides indicados, de distribución general en los vegetales, las plantas presentan otros grupos de esteroides de distribución más restringida y característicos de determinadas familias y géneros, pero de gran interés para la industria. Entre este grupo de esteroides figuran las saponinas esteroídicas y los glucósidos cardiotónicos.

Las saponinas esteroídicas se hallan en la célula vegetal asociadas a sistemas de membrana y ejercen diferentes acciones biológicas, entre ellas, la promoción de la germinación de las semillas y la inhibición del crecimiento de la raíz. En general se consideran compuestos de defensa para el vegetal. Estos compuestos tienen, además, importancia como moléculas de partida en la síntesis de hormonas esteroídicas utilizadas en medicina. La saponina esteroídica más utilizada con este fin es la diosgenina (**Figura 5**), aislada de varias especies del género *Dioscorea*. También estas saponinas son ampliamente utilizadas como expectorantes, antiinflamatorios, antifúngicos y antibacterianos.

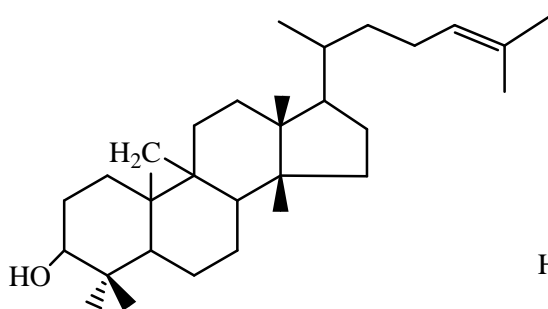
Los glucósidos cardiotónicos más importantes para la industria son la digoxina y la digitoxina, aisladas de especies del género *Digitalis*. En medicina, estos compuestos se utilizan principalmente como cardiotónicos, fármacos irremplazables en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y algunas arritmias. La digoxina es uno de los 10 productos naturales más prescritos actualmente. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]



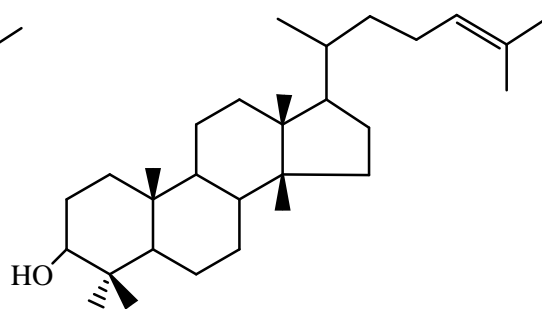
Oleano



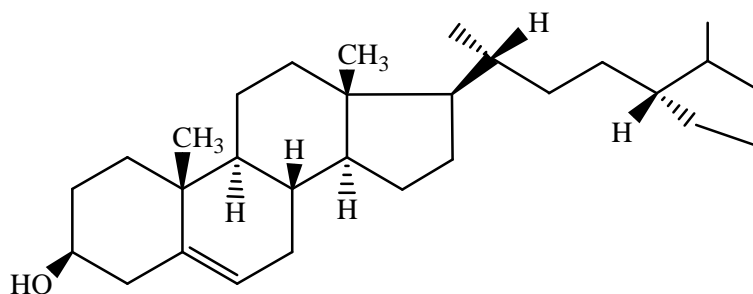
Lupeol



Campesterol



Stigmasterol



β -Sitosterol

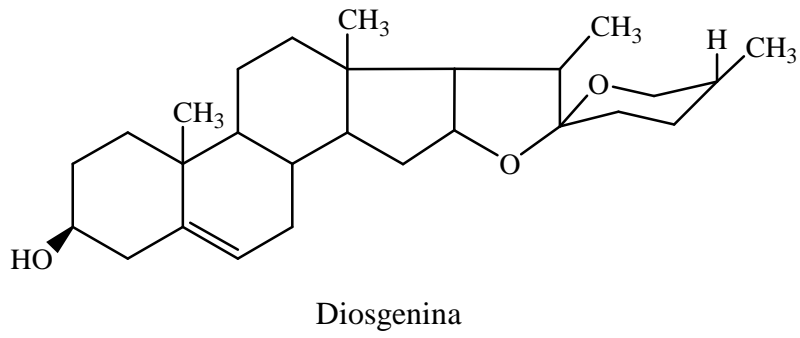


Figura 5. Triterpenos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

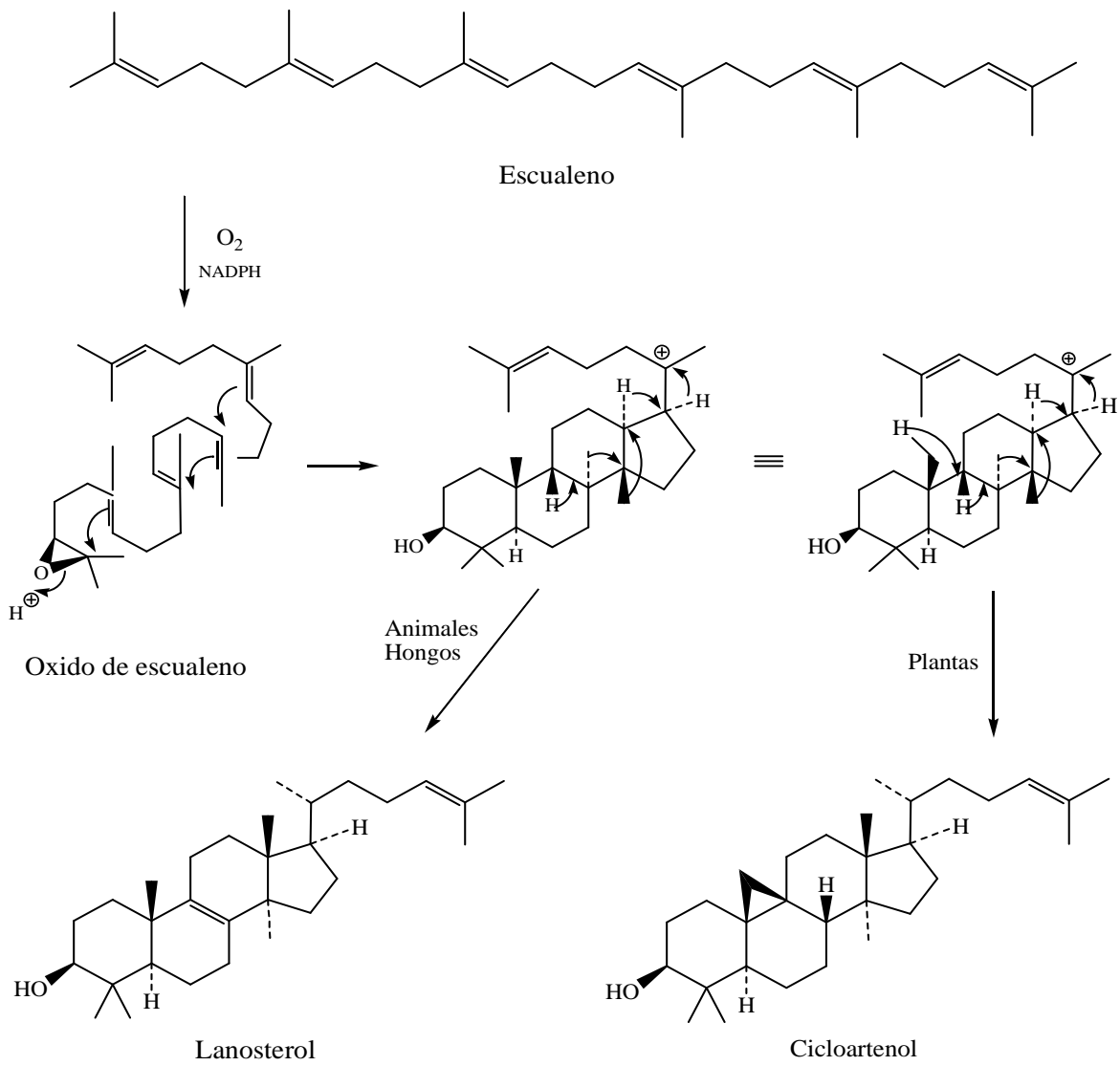


Figura 6. Biosíntesis de lanosterol y cicloartenol. [Dewick, P., 1997]

- **Tetraterpenos** (formados por ocho moléculas de isopreno): son compuestos C_{40} procedentes de la dimerización del GGPP.

Los tetraterpenos, en general, presentan una serie de dobles enlaces conjugados y uno o dos anillos con la estructura de la ionona α o β , según la posición del doble enlace.

Los compuestos sin funciones oxigenadas forman el grupo de los carotenos, mientras que los que poseen oxígeno en su molécula constituyen el grupo de las xantófilas; ambos grupos de compuestos constituyen los carotenoides, por ejemplo, α -caroteno, luteína (xantófila) (**Figura 7**). Carotenos y xantófilas se presentan en las hojas de todas las plantas y también en flores y frutos, localizados en los plastos. Actúan en la fotosíntesis como pigmentos accesorios en la captación y transporte de la energía luminosa y protegen a los vegetales del efecto letal combinado de la luz y el oxígeno formando epóxidos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

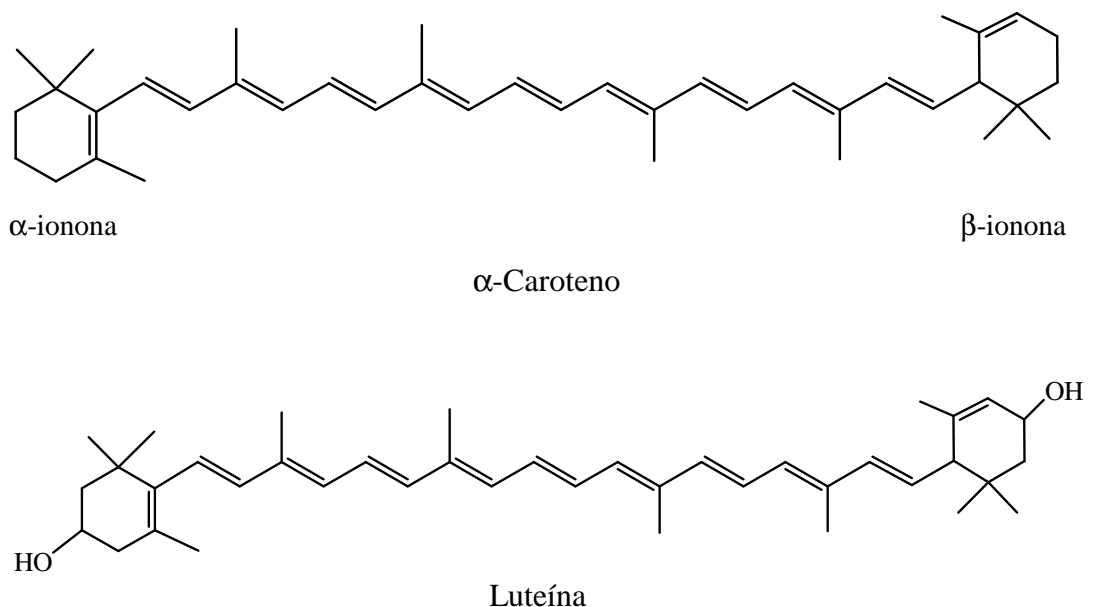


Figura 7. Tetraterpenos. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

- **Politerpenos** (formados por más de ocho moléculas de isopreno): son alcoholes primarios monohídricos de cadena abierta.

Estos alcoholes pueden encontrarse libres o unidos a estructuras quinónicas. Entre éstos últimos figuran la cadena isoprenoide de la plastoquinona y la correspondiente a ubiquinona. Otros poliisoprenoides, sintetizados a partir del FPP, son los dolicoles. Estos compuestos, en su forma fosforilada, participan en el transporte de azúcares a través de las membranas del retículo endoplásmico. Los poliisoprenoides pueden llegar a presentar un grado de polimerización muy elevado, como es el caso del caucho (3000-6000 restos de isopreno) y la gutapercha (de menor peso molecular). [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

- **Meroterpenos:** son moléculas mixtas que llevan en su composición isopreno, así por ejemplo, la vincristina y la vinblastina, que son alcaloides con propiedades anticancerígenas, contienen fragmentos de terpenoides en su estructura. Además, hay muchas proteínas que gracias a su unión covalente a cadenas de isopreno, pueden quedar ancladas a las membranas celulares.[www.psicostasia.com]

2.3. BIOSÍNTESIS DE ALGUNOS NUCLEOS ENCONTRADOS EN ESPECIES DEL GENERO *EUPHORBIA*

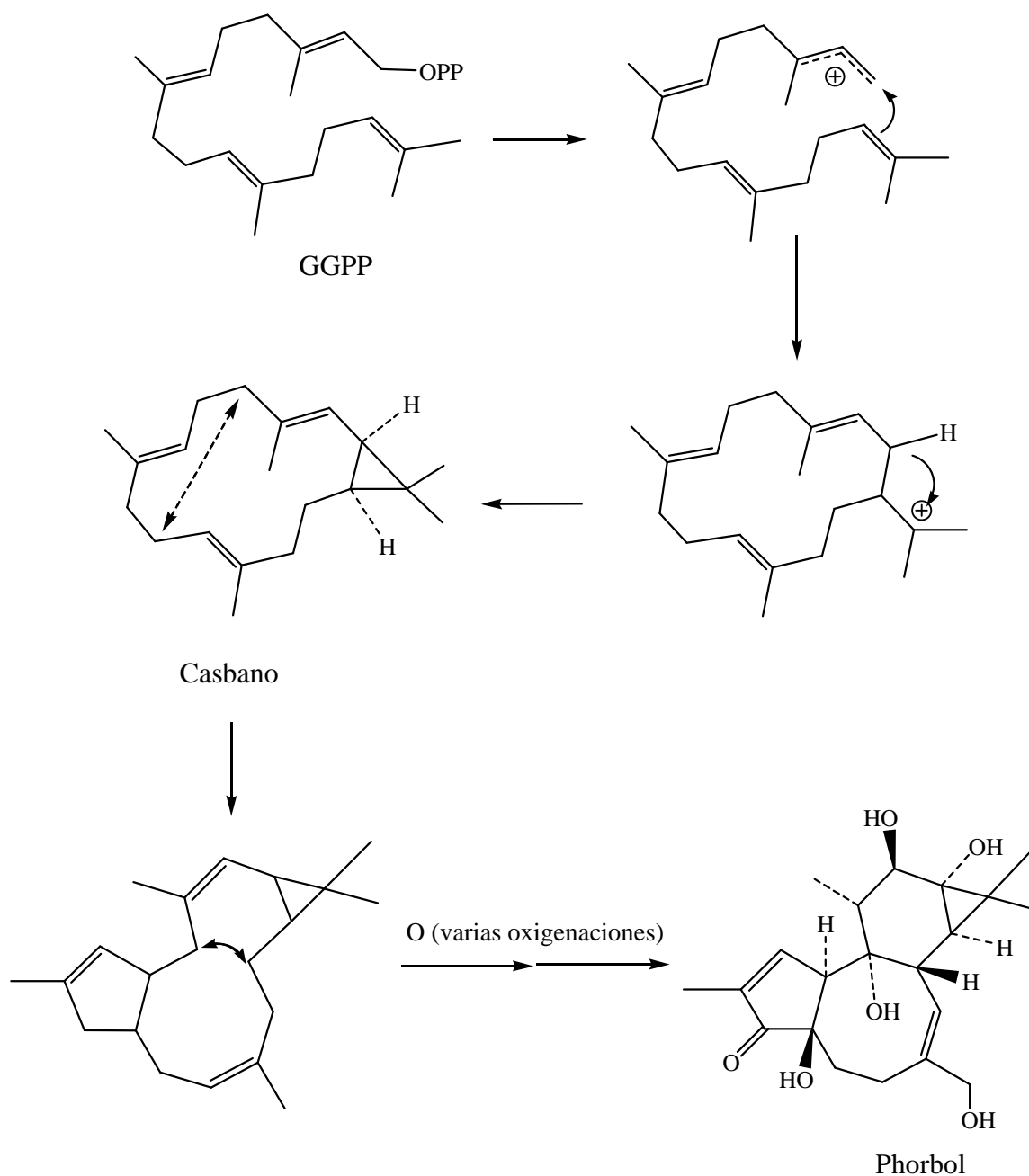


Figura 8. Biosíntesis de Phorbol. [Dewick, P., 1997]

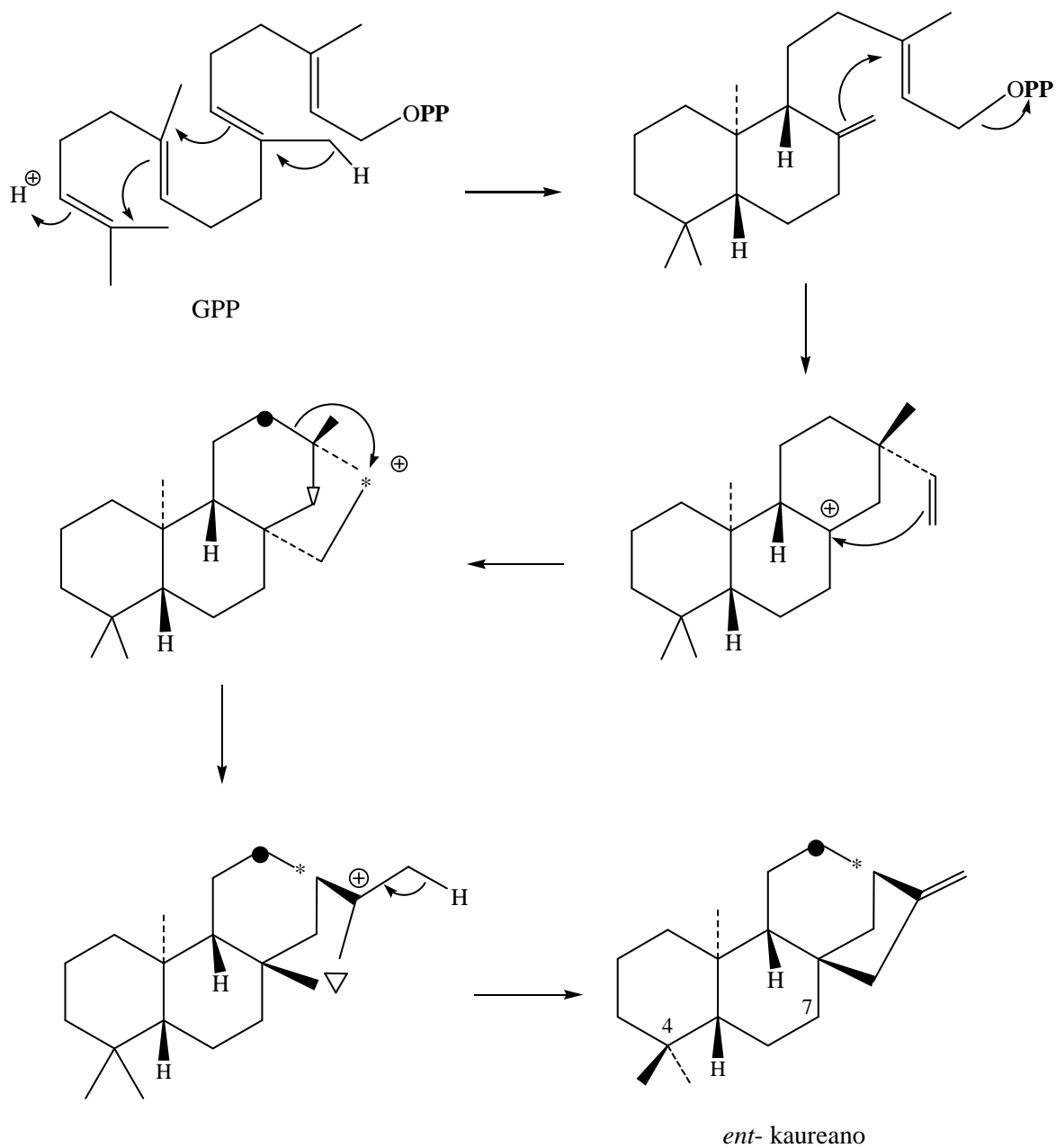


Figura 9. Biosíntesis de *ent*-kaureano. [Dewick, P., 1997]

2.4. ALCALOIDES

Los alcaloides, a diferencia de la mayoría de los otros grupos de productos naturales, son química y biológicamente muy heterogéneos, constituyendo el grupo de sustancias vegetales secundarias más representativo, numeroso y diverso.

Debido a su diversidad, los alcaloides son muy difíciles de definir de forma general y precisa. No obstante, presentan unos caracteres comunes que los diferencian de los demás compuestos secundarios: son moléculas orgánicas más o menos complejas, de carácter básico por la presencia en ellas de uno o más átomos de nitrógeno formando parte de un heterociclo; se sintetizan de aminoácidos o de sus derivados inmediatos; su presencia en las plantas está limitada a determinados grupos taxonómicos; finalmente, son sustancias más o menos tóxicas, preferentemente activas sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, existe una variedad de compuestos secundarios que, aunque no cumplan todas las características mencionadas, se incluyen en este amplio grupo de compuestos naturales. [Azcón-Bieto, J. & M. Talón, 2000]

La importancia de los alcaloides para la planta que los produce radica en que constituyen reservorios de nitrógeno para la misma; a la vez, pueden actuar como sustancias alelopáticas o como disuasorios alimentarios, con lo que contribuyen a la defensa del vegetal frente a la competencia con otras especies vegetales o el ataque de determinados patógenos depredadores. Aunque hay alcaloides que son tóxicos tanto para el hombre como para los animales superiores, pero no para los insectos.

Por otra parte, se ha sugerido que algunos alcaloides participan en el crecimiento del vegetal, ya sea por su capacidad de formar quelatos o intervenir en fenómenos de óxido-reducción.

El átomo de nitrógeno de los alcaloides es originario de un aminoácido y en general la estructura carbonada del aminoácido es mantenida intacta en la estructura del alcaloide, mientras que el carbono del ácido carboxílico sufre descarboxilación.

Los aminoácidos precursores que participan en la biosíntesis de los alcaloides, principalmente son lisina, ácido nicotínico, tirosina, triptofano, ácido antranílico e histidina. El acetato, shikimato o mevalonato son frecuentemente incorporados a las estructuras de los alcaloides. Sin embargo, un gran grupo de alcaloides adquiere el átomo de nitrógeno vía reacciones de transaminación incorporando sólo el nitrógeno del aminoácido y el resto de la molécula es derivada por la ruta del acetato o shikimato o para el origen de terpenoides o esteroides. El término “pseudoalcaloides” se utiliza para distinguir estos grupos de compuestos.

Algunas de las familias de plantas que tienen alcaloides son Papaveráceas (adormidera, amapola), Papilionáceas (retama), Ranunculáceas (acónitos), Solanáceas (tabaco, patata), Rubiáceas (quina, café). Se localizan generalmente en las semillas, hojas, corteza u órganos de reservas de las plantas, siendo usual que en cada lugar se encuentren varios alcaloides estrechamente vinculados entre sí. Por ejemplo, la nicotina es el alcaloide principal de la hoja de tabaco, pero se encuentra junto a las tres bases afines que se indican: nor-Nicotina, Miosmina y Nicotimina.

A su vez, el contenido total de los alcaloides y la proporción relativa de las distintas bases pueden variar considerablemente con el estado de crecimiento de la planta. Las bases se encuentran casi siempre en forma de sales con ácidos vegetales comunes (acético, oxálico, láctico, málico, tartárico, cítrico) o con ciertos ácidos especiales: fumárico en *Fumaria officinalis*, verátrico en *Veratrum sabadilla*, acónito en *Aconitum napellus*.
[www.agro.unlpam.edu.ar]

2.4.1. CLASIFICACION

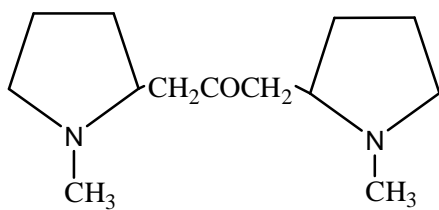
La clasificación sistemática de los alcaloides se ve sumamente dificultada al ser tan numerosos y poseer variadas estructuras.

La agrupación de los alcaloides suele realizarse en base al tipo de anillo heterocíclico y se ordenan a medida que va aumentando la complejidad, sin embargo existen excepciones.

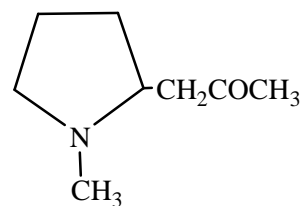
A continuación se detallan algunos grupos de alcaloides, según el anillo heterocíclico del que derivan [www.agro.unlpam.edu.ar]:

- **Derivados de las pirrolidinas**

Son metabolitos secundarios de una gran variedad de plantas, que incluye especies que se encuentran en todo el mundo. Estas plantas son la causa de numerosos casos de envenenamiento de ganado, y ha causado grandes pérdidas económicas. También son causa de muerte en humanos, especialmente en países poco desarrollados, como consecuencia de la contaminación de cereales y semillas por lo que son de gran importancia en el campo de los alimentos. Se cree que la ingestión de hierbas y vegetales que contienen estos alcaloides, son causa de dolencias. [www.ub.edu.ar]



Cuscohigrina

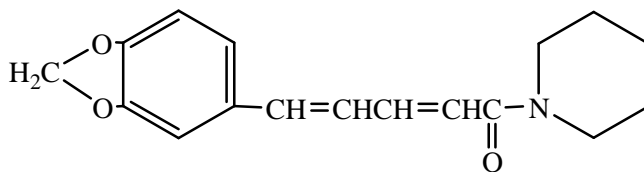


Higrina

- **Derivados de la piperidina**

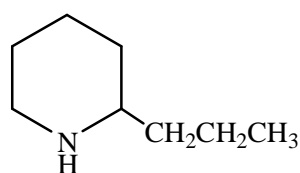
Dentro de este grupo se encuentran:

- ✓ La piperina, un alcaloide del fruto de la pimienta negra (*Piper nigrum*) que es una amida.

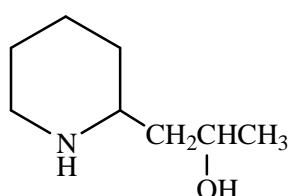


Piperina (*Piper nigrum*)

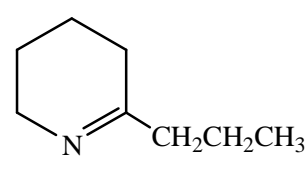
- ✓ Laconiina, un alcaloide dextrógiro de olor peculiar aislado en 1827 de la planta venenosa de cicuta (*Conium maculatum*); acompañan a este alcaloide en la cicuta, la conhidrina y la gama coniceína.



Coniina

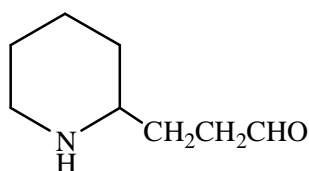


Conhidrina



γ -Coniceína

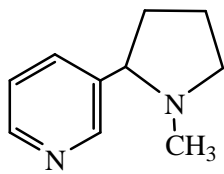
- ✓ Las peletierinas, consistentes en cuatro alcaloides presentes en la corteza de granado (*Punica granatum L.*); aisladas en 1878 y cuya denominación fuera en honor al químico francés J. P. Pelletier. [www.agro.unlpam.edu.ar]



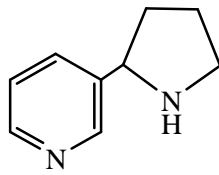
Peletierina

▪ Derivados de la piridina

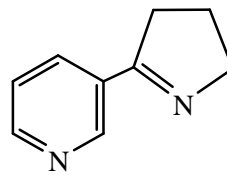
La nicotina, alcaloide principal de la hoja de tabaco (*Nicotiana tabacum*) se halla acompañado por tres bases afines, la nor-nicotina, miosmina y nicotimina.



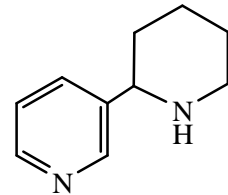
Nicotina



nor-Nicotina



Miosmina

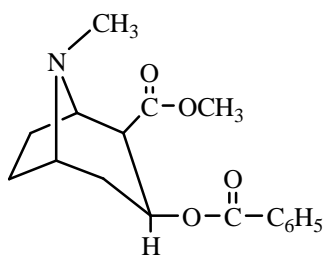


Nicotimina

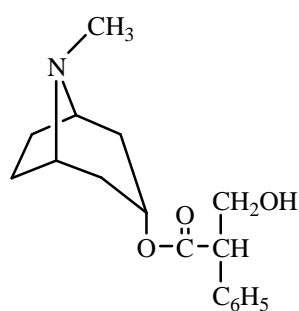
La proporción relativa de las distintas bases pueden variar considerablemente con el estado de crecimiento de la planta. Las bases se encuentran casi siempre en forma de sales con ácidos vegetales comunes. [www.agro.unlpam.edu.ar]

▪ Derivados del tropano

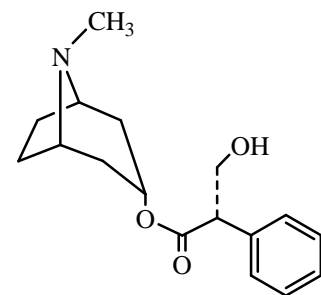
La cocaína, la atropina y la escopolamina, son los miembros más importantes del grupo, derivan de la base fundamental denominada tropano, que tiene un anillo de siete átomos de carbono con un puente interior de nitrógeno que fija el esqueleto de una manera similar a una jaula.



Cocaína



Atropina



Escopolamina

La cocaína se obtiene comercialmente de las hojas de coca. El clorhidrato se emplea en medicina como anestésico local de superficie. La atropina, que se aísla

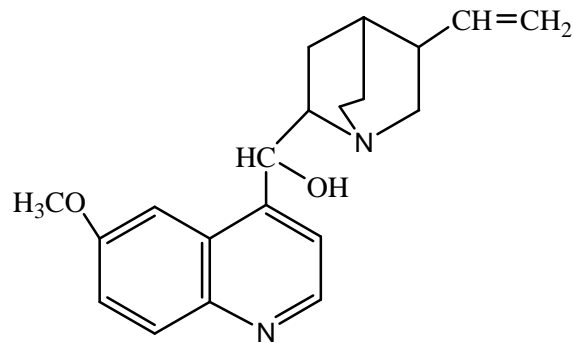
de *Atropa belladonna*, se emplea como sulfato de atropina para suprimir las secreciones salivares, gástricas y del aparato respiratorio.

Restos de hojas de coca halladas en tumbas incas, indican que era usada por esta civilización para resistir largas caminatas y saciar el apetito.

Derivados de éstos alcaloides se hallan presentes en *Datura*.
[www.agro.unlpam.edu.ar]

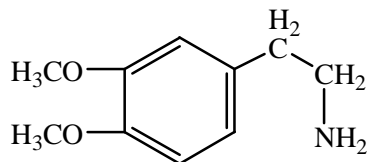
▪ Derivados quinolínicos e isoquinolínicos

- ✓ La quinina se extrae del árbol de la quina (*Cinchona officinalis*), junto con diversos alcaloides acompañantes. Se lo cultiva en India, Ceilán y Java. Durante varios siglos la quinina ha sido el único agente capaz de curar el paludismo.



Quinina

- ✓ La mezcalina, alcaloide presente en cactus, es un potente alucinógeno, utilizado por los indios de Méjico en rituales religiosos.



Mezcalina

- ✓ La papaverina es un alcaloide isoquinolínico, encontrado en el opio, junto con morfina, narcotina, codeína, papaverina y tebaína.
- ✓ Otro derivado, el curare, hallado en *Chondodendron tomentosum* era utilizado por los indios americanos para envenenar las flechas, causando una relajación completa de los músculos, muriendo la víctima por falta de respiración.
[www.agro.unlpam.edu.ar]

- **Indólicos**

Amplio y variado grupo que contienen sistemas cíclicos. Los alcaloides del cornezuelo (ergotamina, ergotoxina, ergonovina) son una mezcla de alcaloides peptídicos obtenidos del hongo *Claviceps purpurea*, posee color pardo grisáceo o pardo purpúrea característico. Parásita del centeno, recibe el nombre de “Cornezuelo del centeno”, también es parásita de otras gramíneas. Posiblemente forme los alcaloides altamente tóxicos a partir de la acción parasitaria del hongo sobre las proteínas de las plantas. Empleado en medicina como vasoconstrictor. El envenenamiento por la ingesta de ellos se conoce con el nombre de ergotismo.
[www.agro.unlpam.edu.ar]

3. HIPOTESIS SOBRE LA PRESENCIA DE METABOLITOS SECUNDARIOS

3.1. HIPOTESIS DE LOS “PRODUCTOS DE DESHECHO”

La síntesis de metabolitos secundarios de las plantas requiere de complejos sistemas enzimáticos que se encuentran codificados por muchas kilobases de ADN. Por lo tanto, sugerir que estos procesos tan altamente ordenados se producen por una serie de mutaciones neutrales que se fueron acumulando, contradice las bases de la evolución de las especies. Aún más, se sabe hoy en día, que muchos metabolitos secundarios se encuentran

en un estado de equilibrio dinámico o recambio, en el que los compuestos están siendo constantemente sintetizados y degradados por enzimas anabólicas y catabólicas.

La detoxificación parece una teoría inadecuada para explicar la variedad de metabolitos secundarios presentes en las plantas.

Si los metabolitos secundarios fuesen “productos de deshecho”, el gasto metabólico involucrado en hacer, acumular y mantener estos compuestos sería significativo, por lo que estas plantas estarían en una considerable desventaja con respecto a aquellas que no los producen.

3.2. HIPOTESIS DEL “METABOLISMO PRIMARIO EN EXCESO”

En algunos casos de crecimiento desequilibrado, se ha propuesto que los metabolitos secundarios serían “metabolitos de desvío”, producidos para reducir las concentraciones anormales de los constituyentes que normalmente están presentes en las células. La síntesis de enzimas que lleva a cabo el metabolismo secundario, permite que las enzimas del metabolismo primario continúen sus funciones hasta que las circunstancias sean propicias para reanudar la actividad metabólica y el crecimiento.

Por ejemplo, el fosfoenolpiruvato, el piruvato, la acetilcoenzima A y una serie de aminoácidos involucrados en la biosíntesis de glicósidos cianogenéticos, alcaloides, glucosinolatos, y antibióticos, son incorporados en la porción final de la secuencia glicolítica e inmediatamente antes de la entrada al ciclo de Krebs. Una desviación del crecimiento normal, en el que hay un consumo disminuido de acetilcoenzima A en el ciclo de Krebs, puede reflejar un requerimiento disminuído de nucleótidos trifosfatos tal como el ATP. En este caso se interpreta la síntesis de los compuestos secundarios como una “sobreproducción” de metabolitos.

Aunque es común este “exceso”, en muchos casos hay plantas en donde no se presenta y, sin embargo, poseen una gran variedad de metabolitos secundarios, por lo que

esta teoría no explicaría adecuadamente el vasto número de metabolitos secundarios existentes, como tampoco las funciones que hoy se saben que estos compuestos poseen.

3.3. HIPOTESIS DEL “AUMENTO DE LA ADAPTABILIDAD”

Muchos ecologistas han llegado a aceptar la hipótesis de que los metabolitos secundarios aumentan la adaptabilidad de los organismos que los producen y que éstos han sido favorecidos por el proceso de selección natural.

No todos los metabolitos secundarios presentes en una planta en particular tendrán beneficios. Simplemente estos beneficios pueden no estar reconocidos en la actualidad, aunque se ha sugerido que “existen mecanismos que deben haber evolucionado de modo tal de asegurar la generación y conservación de la diversidad química”.

El mantenimiento de los compuestos inactivos es una forma de aumentar la diversidad química y la probabilidad de producir compuestos activos en la etapa de adaptación.

La hipótesis del “aumento de la adaptabilidad” es la única que da razón al hecho de que muchos productos naturales causan respuestas fisiológicas muy específicas en otros organismos y, en muchos casos, se unen a receptores con una complementariedad destacable. También se sugiere que los productos naturales pueden ayudar a la supervivencia de un organismo en ausencia de un sistema inmune.

Una de las consideraciones claves de la hipótesis, es que puede haber una selección evolutiva de aquellos organismos que poseen metabolitos secundarios con aspectos beneficiosos frente a los que carecen de los mismos, siendo de esta manera favorecidos. De acuerdo con esto, los compuestos útiles para las plantas son los que más se destacan.

Los metabolitos con funciones “neutras” pueden sufrir una selección negativa debido al costo metabólico asociado con su producción, pero si este costo es lo

suficientemente bajo, muchos compuestos relativamente inactivos podrían ser tolerados por un cierto período de tiempo. [Seingler D.S., 1998]

4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRODUCCION DE METABOLITOS SECUNDARIO

Existen diferencias en las cantidades y en los tipos de compuestos que presentan los individuos de las poblaciones naturales de los vegetales.

Las raíces, las hojas, los tallos, las semillas, las cáscaras de las frutas, las flores y los brotes poseen, a menudo, diferencias en su composición química. Por otra parte, la misma puede variar en las etapas del desarrollo, con las distintas estaciones del año, como así también en las diferentes horas del día.

Las plantas son a menudo bastantes “flexibles”, presentando variaciones complejas en el contenido de sus metabolitos secundarios, no sólo por las diferencias genéticas sino también como respuesta a factores ambientales. Tanto las variaciones cualitativas como cuantitativas se sabe que se producen como respuesta a varios tipos de estrés. Entre éstos se encuentra el estrés biológico tal como el ataque por hongos, bacterias, nematodos, insectos, pastoreo de mamíferos y el estrés abiótico como los cambios extremos de temperatura, humedad, escasa luminosidad, presencia de metales pesados e injurias.

La formación de muchos metabolitos secundarios está influenciada en forma general y específica por el estrés del medio ambiente.

La síntesis de los metabolitos secundarios en las plantas puede asimismo responder a modificaciones de los nutrientes del suelo, pero no todas las plantas se comportan de manera similar. En general la producción de metabolitos no nitrogenados derivados del ácido shikímico, aumenta cuando las plantas son cultivadas en condiciones de déficit de nutrientes; pero los compuestos derivados de las vías del ácido mevalónico, no muestran una relación significativa ante estas condiciones.

Una mayor intensidad luminosa tiende a producir un incremento de los compuestos fenólicos y terpenoides.

Se ha informado que el estrés acuoso conduce a un aumento de los glicósidos cianogénicos, terpenoides, alcaloides y taninos condensados.

La injuria en los vegetales debido al pastoreo, puede desencadenar la acumulación de metabolitos secundarios en las plantas, cuya síntesis permanecía reprimida bajo condiciones de crecimiento normal del vegetal.

Por ejemplo, las fitoalexinas, constituyen un tipo de respuesta más específica de los vegetales. La definición más utilizada fue acuñada por Praxton en 1981 y señaló que “una fitoalexina es un compuesto de bajo peso molecular, con características antimicrobianas, que se sintetiza y acumula en células vegetales luego de ser expuestas a microorganismos”. Se ha demostrado que la producción de estos compuestos secundarios en cultivos de células también puede aumentar debido al estrés ambiental y por el tratamiento con material proveniente de hongos, bacterias o paredes celulares vegetales.

De tal modo, el papel fundamental de las fitoalexinas se vincula con la defensa de las plantas.

En general, la regulación, la tasa de acumulación y las cantidades de fitoalexinas, juegan roles significativos en la resistencia de las plantas a la invasión por patógenos. Actualmente se conocen fitoalexinas de estructura química muy diversa, pero generalmente asociadas con una familia de plantas particular.

Otras consideraciones a tener en cuenta con respecto a los factores que influyen en la producción de metabolitos secundarios son: las variaciones que se presentan sobre los mismos cuando se realiza hibridación o combinación de dos grupos genéticamente diferentes. [Seigler, D.S., 1998]

5. FUNCIONES DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS EN LAS PLANTAS

Durante los primeros estudios, aunque los valores para el hombre de los metabolitos secundarios eran bien reconocidos, su importancia para las plantas no lo era. De hecho, en un principio se pensaba que los metabolitos secundarios no tenían función alguna para la fisiología de la planta, y que no eran más que sustancias de reserva para el metabolismo primario. De este modo, el carbono, nitrógeno o azufre orgánicos sobrantes se acumularían en forma de metabolitos secundarios, que podrían ser posteriormente reutilizados por la planta en el metabolismo primario. Sin embargo, hoy día se sabe que esta hipótesis no tiene validez alguna y que sólo se cumple en casos aislados como es el ejemplo de las hojas y granos en desarrollo del té y del café respectivamente, en los que el alcaloide cafeína representa entre un 4% y un 2% del peso seco en cada caso. Pero durante la maduración, la cafeína es degradada y su nitrógeno es reutilizado en la síntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos (metabolitos primarios).

No obstante, en la mayoría de las plantas, la cantidad de carbono, nitrógeno o azufre orgánicos presentes en metabolitos secundarios es demasiado bajo como para considerarlos como de reservas para el metabolismo primario. Hoy día se sabe que lejos de ser meros anacronismos metabólicos, los metabolitos secundarios son importantes para la interacción de la planta con su entorno. [www.psicostasia.com]

5.1. PAPEL DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS EN LAS INTERACCIONES PLANTA-INSECTO

Las plantas presentan una interacción compleja con los insectos, ya que los requieren para la polinización, pero también se han de defender si los mismos se transforman en plagas.

En lo que se refiere a la polinización, los metabolitos secundarios son utilizados como pigmentos de las flores y aromas atractivos.

Respecto a defensa contra insectos, hay metabolitos secundarios que son tóxicos por ingestión para determinadas especies, los hay que incluso actúan antes de que el insecto se pose sobre la planta y la pruebe, como es el caso de algunos terpenoides volátiles.

Sin embargo, cada especie de insecto suele ser hospedadora de unas especies determinadas de plantas habiéndose adaptado a las toxinas que éstas producen. Es más, hay insectos que incluso se benefician, por ejemplo, algunas mariposas utilizan alcaloides derivados de la pirrolidina procedentes de los exudados de las plantas como base para producir sus propias feromonas. [www.psicostasia.com]

5.2. PAPEL EN LAS INTERACCIONES PLANTA-VERTEBRADOS

Al igual que los insectos, los mamíferos y aves pueden jugar un papel importante como polinizadores, dispersores de semillas, o incluso causarle daños a la planta.

Las plantas igualmente hacen uso de sus metabolitos secundarios para selectivamente atraer o bien repeler a los animales. Así pues, pueden atraer a los polinizadores y dispersores de semillas utilizando plantas aromáticas y/o coloreadas flores o frutos. Por ejemplo el monoterpeno limoneno, es el principal causante del aroma de los cítricos, mientras que el compuesto fenólico eugenol, es el característico de las bananas. Los metabolitos secundarios son también utilizados como edulcorantes de la fruta, tal es el caso de un derivado del compuesto fenólico naringenina presente en las uvas, y que es 500 veces más dulce que la sacarosa.

En lo que se refiere a defensa frente a herbívoros, lo más común es producir simplemente sustancias desagradables al paladar de estos individuos. Sin embargo, en algunos casos, esas mismas sustancias resultan ser de atractivo para los humanos y las utilizamos como aditivos de nuestras comidas, tal es el caso de los monoterpenos y compuestos aromáticos producidos por las hierbas y especias. A su vez, las plantas también producen metabolitos secundarios que son tóxicos para el herbívoro, éstos también

suelen tener mal sabor y hacen su efecto en poco tiempo tras su ingestión. Un ejemplo es la conína del abeto. Otros venenos tienen riesgo de toxicidad crónica, como es el caso del sesquiterpeno ptaquilósido, que está presente en helechos y provoca ceguera y cáncer en el hígado.

De manera alternativa, las toxinas vegetales pueden afectar el éxito de reproducción de los mamíferos que pastan debido a que son tóxicos, causan malformaciones en los fetos en desarrollo, como ha sido demostrado que ocurre con alcaloides de solanáceas, o incluso previenen la ovulación, como hace la daidzeína, que actúa como los estrógenos. [www.psicostasia.com]

5.3. PAPEL EN LAS INTERACCIONES PLANTA-PLANTA

Las plantas utilizan los metabolitos secundarios como herbicidas o como moléculas de señalización en la interacción con otras plantas. Muchos de estos metabolitos son tóxicos para las plantas y son exudados desde las plantas que los producen hacia el suelo para controlar el crecimiento de otras especies vegetales, a este fenómeno se le conoce por alelopatía. Está el ejemplo del nogal (*Juglans nigra*), del que es bien conocida su habilidad para prevenir el crecimiento de otras plantas a sus alrededores. Estos árboles producen un glucósido en abundancia, este compuesto es secretado por las hojas y raíces hacia el suelo, allí es hidrolizado y oxidado a la naftoquinona, juglona. La juglona es tóxica para muchas plantas siendo pocas las especies capaces de sobrevivir a las concentraciones en las que aparece en el suelo. [www.psicostasia.com]

6. IMPORTANCIA PARA EL HOMBRE DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS DE LAS PLANTAS

Las plantas han sido utilizadas por el hombre a lo largo de muchos años como fuente para elaborar medicinas, conservantes, aromatizantes o pigmentos. Además, la

madera, que como se ha dicho está principalmente compuesta por lignina, que es un material para la construcción muy versátil.

La mayoría de metabolitos de las plantas siguen siendo utilizados hoy día en medicina, bien en forma de preparados homeopáticos (que consisten básicamente en preparaciones relativamente crudas de la planta), o bien en forma de productos naturales purificados.

El empleo de los productos naturales en la medicina ha llevado al surgimiento de una nueva rama de la farmacología llamada farmacognosis, y de la etnobotánica, que se dedica a estudiar activamente el empleo de los extractos de plantas como compuestos base de los medicamentos.

Muchos de los principios activos utilizados en la medicina folclórica han podido ser ahora identificados. Por ejemplo, las infusiones de corteza de sauce eran utilizadas por ciertas culturas para reducir la fiebre, pues bien, hoy día se sabe que la corteza de sauce contiene altas concentraciones de salicina, la cual tiene propiedades similares al ácido acetilsalicílico, más comúnmente conocido como aspirina.

Los alcaloides son especialmente importantes por sus aplicaciones medicinales. Por ejemplo los derivados del tropano, hiosciamina y escopolamina tienen variadas utilidades, entre ellas, la de relajar ciertos músculos. La hiosciamina también es conocida por el nombre de atropina y se utiliza actualmente en oftalmología. Este alcaloide era aislado históricamente de la hierba mora (*Atropa belladonna*), el nombre de belladona (bella dama) deriva de las mujeres del renacimiento europeo las cuales usaban la atropina presente en los extractos vegetales para dilatar sus pupilas y parecer así más atractivas. Hoy en día estos alcaloides son aislados de una planta conocida como Dubosia, ya que ésta es más fácil de manipular genéticamente para la producción comercial de atropina y escopolamina.

El isoquinólido, alcaloide de la morfina, que es aislado de la amapola del opio, sigue siendo utilizado hoy día. La metilación o acetilación de la morfina ha dado origen a un número de drogas semisintéticas tales como son la heroína y la codeína.

Los alcaloides derivados del indol, son también drogas activas importantes. La Estrictina, que está presente en las semillas de *Strychnos nux vomica* es un veneno bien conocido, y que en el pasado era utilizado como tónico nervioso. Los compuestos relacionados, cumarina y toxiferina, que están compuestos por dos moléculas de estrictina, son los agentes activos del curare, un poderoso relajante muscular utilizado en procedimientos quirúrgicos.

Los metabolitos secundarios vegetales también pueden actuar como valiosos anticancerígenos. La vincristina y la vinblastina son indol alcaloides sintetizados por la vincapervinca *Catharanthus roseus* de Madagascar y es utilizada para tratar la enfermedad de Hodgkin y la leucemia. Aproximadamente 50 kg de material vegetal se requieren para la obtención de 1g de vincristina. Debido a su baja concentración natural en los tejidos de *Catharanthus*, hay interés en utilizar la ingeniería genética para incrementar la síntesis de estos alcaloides anticancerígenos.

Otro importante anticancerígeno de reciente descubrimiento es el terpenoide taxol, producido por el Tejo del Pacífico.

Además de ser importantes como medicamentos, hay evidencias de que los metabolitos secundarios son importantes para nuestro estado de salud en general. Algunos metabolitos secundarios tales como los flavonoides y otros compuestos fenólicos, actúan como antioxidantes, capturando especies reactivas de oxígeno previniendo así de la oxidación celular. Otros, tales como los glucosinolatos, parecen ser tóxicos selectivamente sólo para las células pre-cancerosas reduciendo el riesgo de formación de carcinomas.

Por otro lado, además de utilizarse para dar sabor, aroma y color a nuestros alimentos, surge ahora el interés por utilizarlos como sustitutos de los aditivos artificiales. Así por ejemplo, se pretende aprovechar las cualidades preservativas y antioxidantes de ciertos compuestos derivados de fenilpropanoides para utilizarlos como aditivos “naturales”.

Tanto los taninos condensados como los hidrolizables son utilizados desde hace bastante tiempo como conservantes naturales y clarificantes de soluciones por su capacidad para desnaturalizar proteínas.

Los aceites esenciales (principalmente monoterpenos, sesquiterpenos o compuestos fenólicos del grupo de los flavonoides), además de contribuir en el sabor y aroma de los alimentos, son también componentes importantes de los perfumes y se extraen de las plantas por destilación.

Incluso los metabolitos secundarios de las plantas también pueden ser utilizados por ejemplo como insecticidas, como es el caso del terpeno piretrina producido por la margarita *Chrysanthemum cinerariaefolium*. [www.psicostasia.com]

REFERENCIAS

- Azcón-Bieto, J. & M. Talón. Fundamentos de Fisiología Vegetal. Edicions Universitat de Barcelona, McGraw-Hill Interamericana. España, 2000.
- Dewick, Paul M. Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach. Editorial John Wiley & Ltd. Inglaterra, 1997.
- Domínguez, X. Métodos de Investigación Fitoquímica. Editorial Limusa. México, 1973.
- Seigler D.S. Plant Secondary metabolism. Copyright by Kluwer Academic Publishers, 1998.
- www.agro.unlpam.edu.ar
- www.psicostasia.com
- www.fbio.uh.cu
- www.ub.edu.ar/revistas_digitaless/Ciencias/A2Num5/articulos

CAPITULO III
Revisión bibliográfica del
género *Euphorbia*



EL GENERO *EUPHORBIA*

1. CARACTERISTICAS DE LA FAMILIA

Hierbas, arbustos o plantas perennes (a veces cactiformes), con látex.

Hojas alternas y opuestas, a veces decusadas, verticiladas; las superiores o florales siempre opuestas y verticiladas, de borde entero o dentado, con estípulas en algunas especies.

Inflorescencia umbeliforme, con ciatios, cimas terminales o solitarios terminales. [Cabrera, A.L., 1965]

Fruto: cápsula o esquizocarpo, mericarpos con dehiscencia elástica, a partir de la columela persistente y abriéndose ventralmente para liberar las semillas, a veces fruto drupáceo, samaroide o baciforme; semillas con una carúncula micropilar. [www.unex.es]

Género dividido en subgéneros muy diferentes entre sí, pero a la vez muy uniforme en la estructura del ciatio.

Existen más de 1000 especies distribuídas en zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo. Muchas especies herbáceas a menudo constituyen malezas.

Se conocen varias especies en cultivo, como por ejemplo: “Poinsettia”, “flor de Pascua” o “estrella federal” (*E. pulcherrima* WILLD., originaria de México); “Corona de Cristo” (*E. milii* DES MOULINS = *E. splendens* BOJ., originaria de Madagascar); y “nieve de las montañas” (*E. marginata* PURSH, de América Boreal). [Cabrera, A. L., 1965]

2. CLASIFICACION TAXONOMICA

REINO: Plantae.

SUPERDIVISION: Spermatophyta (plantas con semillas).

DIVISION: Magnoliophyta.
CLASE: Dicotiledóneas.
SUBCLASE: Rosidae.
ORDEN: Euphorbiales.
FAMILIA: Euphorbiaceae.
SUBFAMILIAS: Acalyphoideae.
 Crotonoideae.
 Euphorbioideae.

[Fuente: www.usda.gov]

Algunas euforbiáceas son tóxicas, tanto para el ser humano como para los animales; otras producen reacciones alérgicas y unas pocas se utilizan en la medicina popular; algunas son forrajeras y otras industriales de importancia. [Steibel, P., 1995]

También existe cierto interés médico en el género por hospedar flagelados en el látex de algunas especies herbáceas (se ha citado en *E. hirta* entre otras), que en regiones tropicales causan úlceras en las piernas. (MESNIL, *Ann. Sc. Nat. Ser.* **18 (3)**: 42-52, 1921). [Cabrera, A.L., 1965]

Existen datos químicos disponibles para varios géneros especialmente *Euphorbia* donde se han investigado más de 120 especies. Una revisión de estos datos demostró que los triterpenoides, seguidos por los diterpenoides, flavonoides y alcaloides, son las principales clases de sustancias de interés para los fitoquímicos. Sin embargo, también se ha reportado la presencia de otras sustancias como cumarinas, glucósidos cianogénicos y taninos.

3. ANTECEDENTES FITOQUIMICOS DEL GENERO

A continuación se detalla una revisión de estudios fitoquímicos del género *Euphorbia* en los últimos años, siguiendo con el detalle de las estructuras de los metabolitos más importantes (Página 61 a 72):

❖ Año 1997

- De *Euphorbia wangii* se aislaron tres sesquiterpenos conocidos relacionados al cariofilano (1), ellos son ciclocariofila-4-en-8-ol (2), 14-hidroxi-4 β ,5 α -epoxi-4,5-dihidrocariofilano (3) y clovandiol (4), además se identificó un nuevo sesquiterpeno, el eufanginol (5).

El género *Euphorbia* se conoce por poseer gran variedad de diterpenos irritantes, y no habían sido aislados hasta el momento sesquiterpenos. [Jian-Gong *et al.*, 1997]

- De las partes aéreas de *Euphorbia terracina* se comunicó el aislamiento de cinco nuevos bishomoditerpeno lactonas, las cuales fueron llamadas terracinolidos C-G (8-12). Estos compuestos muestran un original fragmento de C₂₂ formalmente derivado del sistema jatropano.

En trabajos previos de esta planta ya se habían aislado bishomoditerpenos lactonas, las cuales fueron llamadas terracinolidos A (6) y B (7). [Marco *et al.*, 1997]

- De las raíces de *Euphorbia fischeriana* se aislaron tres diterpenoides del tipo tigliano, langduin A (13), 12-deoxiforbol-13-hexadecanoato (14) y prostatina (15). El tercer compuesto fue aislado previamente de esta misma planta y muestra actividad analgésica y sedante.

Cabe destacar que en anteriores investigaciones se han aislado también de esta planta triterpenoides y esteroides, además de diterpenoides. Por ejemplo se aislaron varios diterpenoides del tipo abietano, algunos de los cuales exhibieron una significativa actividad antitumoral. [Quing-Gao *et al.*, 1997]

- Del látex de *Euphorbia canariensis* se obtuvo, junto a cinco ésteres ingenol ya conocidos, dos ingenanos derivados del ingenol, 3-angelato-5,20-diacetato (16) y 5-deoxiingenol-3-angelato-20-acetato (17) y los derivados latiranos relacionados estructuralmente con el ingol, 2,3-diepiingol 7,12-diacetato 8-benzoato (18), 2,3-diepiingol 7,12-diacetato 8-

isobutirato (19) y 2-epiingol 3,7,12-triacetato 8-benzoato (20). Se reconocen a estos compuestos como nuevos productos naturales. [Marco *et al.*, 1997]

❖ Año 1998

- Se aislaron trece diterpenos de diferentes tipos estructurales de *Euphorbia paralias*, de los cuales, seis son jatropanos (21), cuatro son segetanos (22), uno es un diterpeno tetracíclico (23) y los dos últimos son ingenanos (24); junto a los mismos se obtuvo también gran cantidad de triterpenos. [Jakupovic *et al.*, 1998]
- De distintos ejemplares de *Euphorbia peplus* recolectados en diferentes partes del mundo se aislaron metabolitos secundarios similares. En términos generales, se obtuvieron compuestos como ingenanos, jatropanos y diterpenos tetracíclicos con un nuevo esqueleto carbonado, para el cual se propuso el nombre pepluano (25).
Son conocidas las propiedades irritantes debidas a la presencia de diterpenos policíclicos, con esqueleto tigliano o ingenano principalmente. Esta planta, sin embargo, ha sido utilizada medicinalmente para el tratamiento de asma, catarro y como purgante. [Jakupovic *et al.*, 1998]
- Del extracto de la planta entera de *Euphorbia segetalis* se obtuvieron numerosos diterpenos: siete jatropanos, un latirano (ingol derivado) (26), ocho bishomojatropanos (terracinolidos) (27), cuatro paralianos (28), un pepluano (29), cuatro diterpenos con esqueletos nuevos (por ejemplo, segetanos) y el 15-epipresegetano (30), así como también un derivado manoiloxido (31) [Jakupovic *et al.*, 1998]
- De *Euphorbia esula* se aislaron dos nuevos diterpenoides jatropano, esulatina D (32) y E (33), obtenidos del extracto diclorometanoico de la planta entera y sin secar.

Cabe destacar que los jatropanos, presentes en unas pocas especies, son importantes debido a que presentan actividad analgésica, antitumoral y fitotóxica. [Günther *et al.*, 1998]

- De *Euphorbia segetalis* se aisló un nuevo diterpeno tetracíclico (segetalol) (23); también se aislaron siete compuestos conocidos: los triterpenos pentacíclicos friedelina, lupenona y glutinol, los triterpenos tetracíclicos dammaradienol, cicloartenol y 24-metilencicloartanol, y β -sitosterol. [Ferreira *et al.*, 1998]
- De *Euphorbia ebracteolata*, más precisamente del extracto etanólico de sus raíces, se aislaron dos nuevos diterpenoides tipo casbano, llamados yuexiandajisu A (34) y B (35).
Bioensayos in vitro mostraron que yuexiandajisu A exhibe actividad antibacterial y yuexiandajisu B inhibe la proliferación de linfocitos B. [Zhi-Hong *et al.*, 1998]
- De *Euphorbia acruensis* se aislaron los triterpenos eufol y euforbol como componentes mayoritarios, y dos ésteres ingenol (36) y nueve derivados latirano (37) como componentes minoritarios. Todos los diterpenos latiranos son ésteres de ingol. [Marco *et al.*, 1998]
- Del látex de *Euphorbia neriifolia*, se aisló un nuevo triterpeno llamado neriifoliona (38) junto a cicloartenol.
Esta planta, especialmente su látex, es conocida por poseer una amplia gama de propiedades medicinales. [Ilyas *et al.*, 1998]
- De *Euphorbia dicipiens* se aislaron dos nuevos ésteres diterpeno con esqueleto latirano, llamados karajinona A (39) y B (40). [Ahmad *et al.*, 1998]

❖ Año 1999

- De *Euphorbia obtusifolia* var. *obtusifolia* se aislaron 12 nuevos diterpenos poliésteres. Siete de ellos presentan el fragmento jatropano (41) y cinco son 4-deoxiforbolesteres (42). [Marco *et al.*, 1999]
- *Euphorbia fischeriana*: las raíces de esta planta se conocen en medicina China tradicional como “Lang Du” y se la califica como una droga tóxica debido a sus efectos farmacológicos. Es usada con gran cuidado para el tratamiento de edemas, indigestión, tos, asma y bronquitis crónica.
Se aislaron de las raíces de esta planta, dos lactonas diterpénicas, langduin B (43) y 17-acetoxijolkinolida A (44), junto con cinco diterpenos conocidos, jolkinolida A (45), 17-hidroxijolkinolida A (46), jolkinolida B (47), 17-hidroxijolkinolida B (48) y *ent*-11 β -hidroxiabieta-8(14),13(15)-dien-16,12 β -olido (49).
Se reporta también la citotoxicidad de jolkinolida B y efectos antitumorígenos de jolkinolida A y B. [Chun-Tao *et al.*, 1999]
- De *Euphorbia boetica* se aisló un diterpeno tetracíclico polifuncional, junto a tres esteroides ya conocidos, 5 α -stigmastano-3 β -6 α -diol, 5 α -stigmastano-3 β -5,6 β -triol y β -sitosterol glucopiranósido. [Ferreira *et al.*, 1999]
- Se estudió *Euphorbia leuconeura*, una planta de interiores, debido a su potencial promoción de tumores. Los ésteres diterpénicos del tipo forbol e ingenol son conocidos por ser agentes promotores de tumores altamente activos.
En este caso, se investigó el látex junto al total de los extractos de las hojas, exhibiendo una actividad inductora EBV (Epstein- Barr- virus). La actividad de las fracciones individuales se relaciona al contenido de ésteres de ingenol.

Tres ésteres de ingenol con actividad inductora EBV fueron aislados e identificados. Estos pertenecen a los diterpeno ésteres del tipo milliamina, que contienen grupos aromáticos peptidil. Dos de ellos, milliamina L y M, se conocen de *Euphorbia milii*, el tercer compuesto es un isómero de milliamina F con un arreglo 3,20-diéster.

Los resultados mostraron una amplia relación entre *Euphorbia leuconera* y *Euphorbia milii*, cuyo látex es también usado como un poderoso molusquicida. [Vogg *et al.*, 1999]

- De un extracto altamente irritante de *Euphorbia peplus*, se aisló un nuevo diterpeno jatropano (50), junto a otros cuatro ésteres jatropanos (51). [Hohmann *et al.*, 1999]

❖ Año 2001

- De la parte aérea de *Euphorbia paralias* se aislaron dos diterpenoides segetanos llamados segetanos A (52) y B (53), junto a once diterpenoides conocidos: cuatro segetanos, cinco jatropanos y dos paralianos.

Es importante destacar que esta especie contiene compuestos que han sido investigados por poseer propiedades irritantes y citotóxicas: ingenanos, paralinonas, segetanos, jatropanos, paralianos y distintos diterpenoides tetracíclicos, así como también triterpenoides y flavonoides. [Abdelgaleil *et al.*, 2001]

❖ Año 2002

- Del látex de *Euphorbia nivulia* se aislaron dos diterpenos con núcleo de ingenol, 3,12-diacetil-8-benzoilingol y 3,12-diacetil-7-benzoil-8-nicotinilingol.

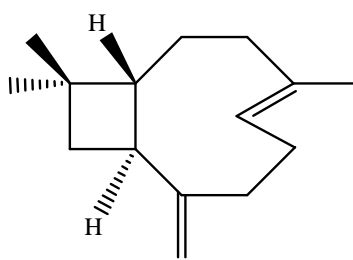
El látex y las hojas de esta planta se utilizan para el tratamiento de bronquitis y reuma.

Los ingoles son derivados de diterpenos latiranos macrocíclicos; naturalmente éstos carecen de las propiedades irritantes y tóxicas de los dafnano o tiglianos, los cuales están biogenéticamente relacionados. Sin embargo, los ingoles son importantes agentes antineoplásticos. [Ravikanth *et al.*, 2002]

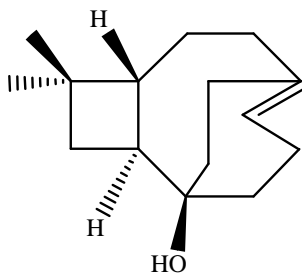
- De un extracto de las raíces de *Euphorbia hyberna* se aisló un nuevo tetraester diterpeno de la familia jatropano (54) junto a dos nuevos triesteres diterpénicos con esqueleto latirano (55). [Margarida *et al.*, 2002]

❖ Año 2003

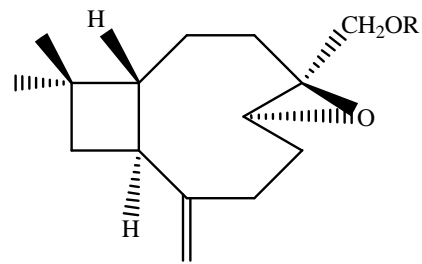
- De las hojas de *Euphorbia stygiana* se aislaron dos triterpenos pentacíclicos llamados madeiranilacetato e isomadeiranilacetato junto a dos madeiranos conocidos, los cuales fueron obtenidos de la corteza del tallo. [Lima *et al.*, 2003]



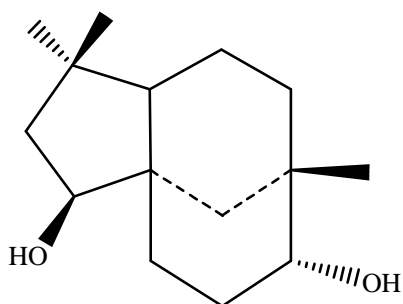
(1) Cariofilano



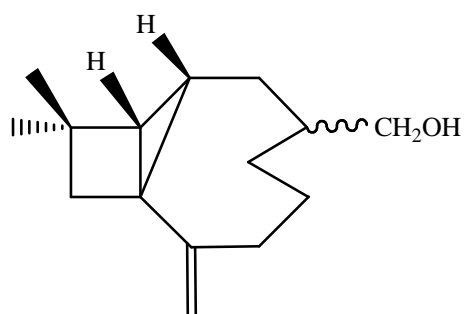
(2) Ciclocariofila-4en-8-ol



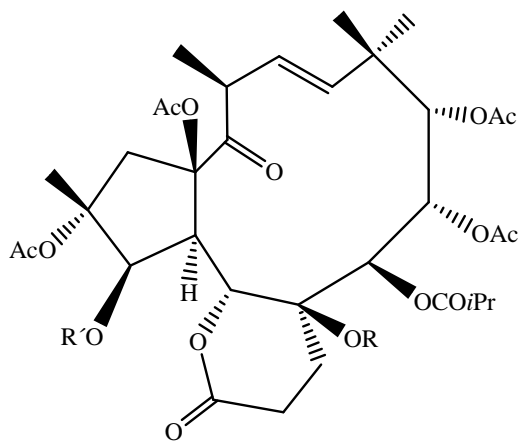
(3) 14-hidroxi-4b,5a-epoxi-4,5-dihidrocariofilano



(4) Clovandiol



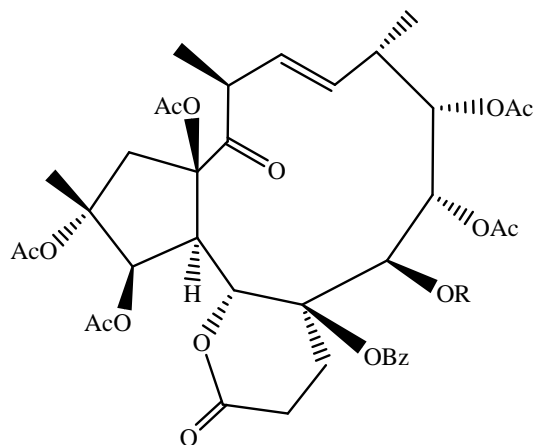
(5) Eufanginol



(6) Terracinolido A = R = Bz R' = Ac

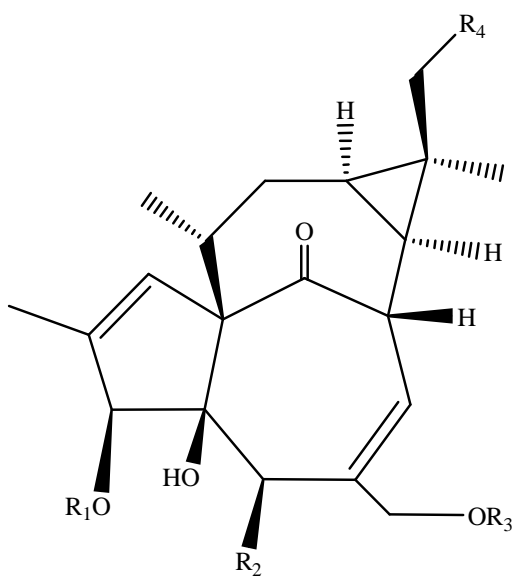
(7) Terracinolido B = R = R' = Ac

(8) Terracinolido C = R = Ac R' = H



(9) Terracinolido D = R = Ac

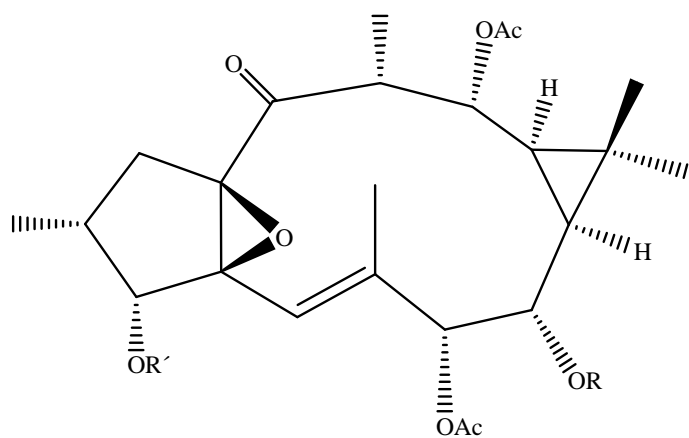
(10) Terracinolido E = R = COEt



(16) Ingenol-3-angelato-5,20-diacetato

(17) 5-deoksiingenol 3-angelato 20-acetato

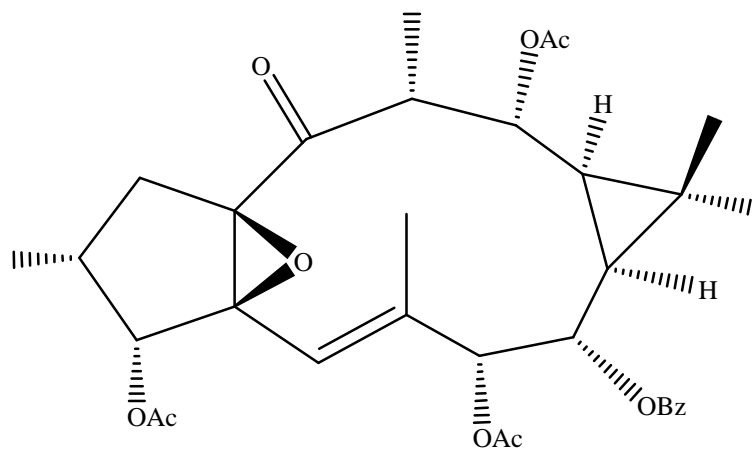
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
16.	Ang	OAc	Ac	H
17.	Ang	H	Ac	H



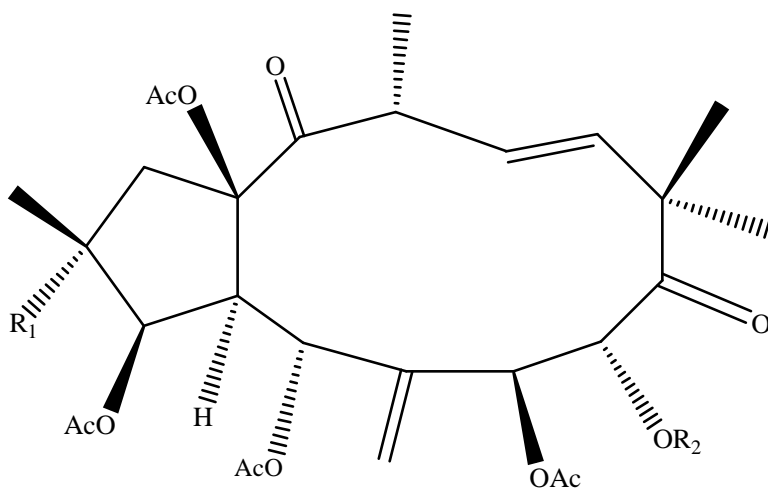
(18) 2,3-Diepilingol 7,12-diacetato 8-benzoato

(19) 2,3 Diepilingol 7,12-diacetato 8-isobutirato

	R	R'
18.	Bz	H
19.	iBu	H

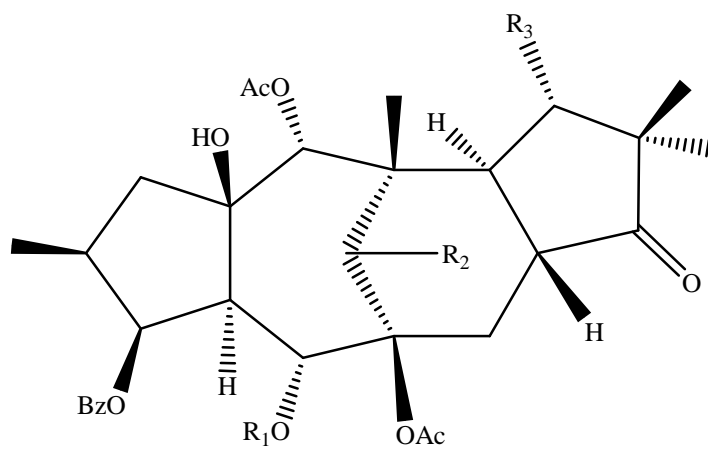


(20) 2-Epiingol 3,7,12-triacetato 8-benzoato



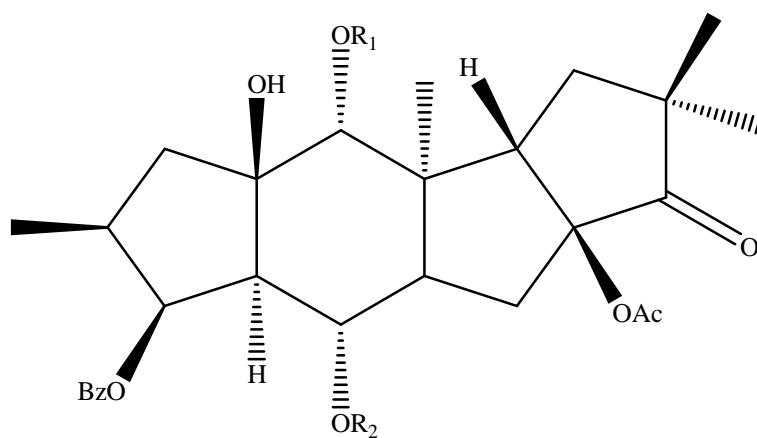
(21) Jatropanos

	1	2	3	4	5	6
R ₁	OAc	OAc	OAc	OAc	OAc	H
R ₂	Bz	iBu	Mebu	Ang	Ac	iBu



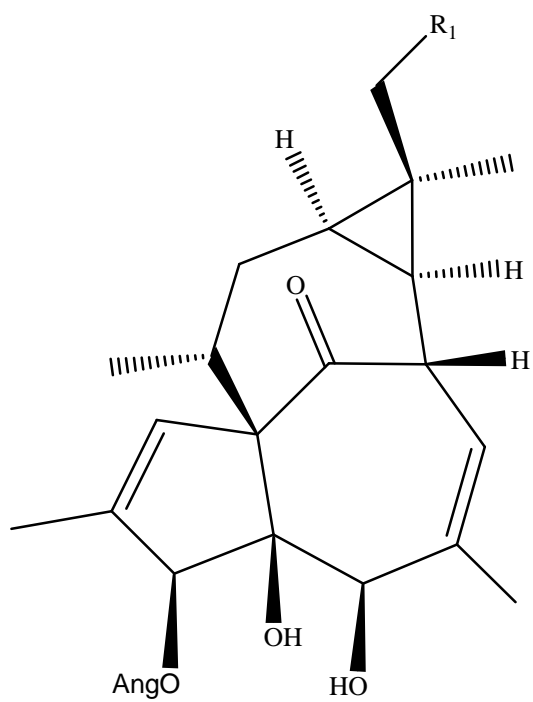
(22) Segetanos

	1	2	3	4
R ₁	AcOAc	Ac	AcOAc	AcOAc
R ₂	H	OAc	OAc	OAc
R ₃	OAc	OAc	OAc	H



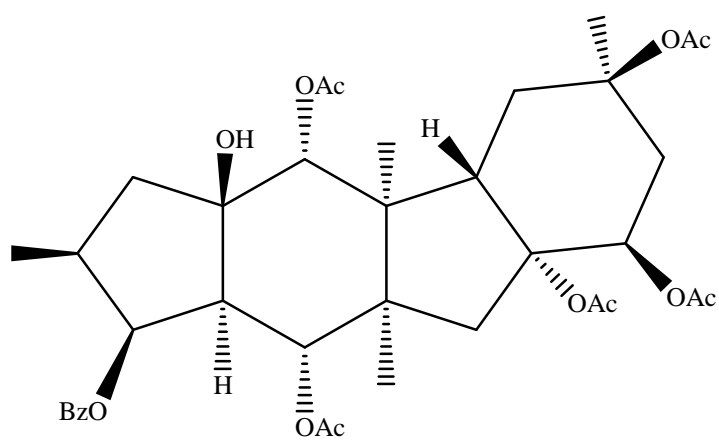
(23) Diterpeno tetracíclico

R1 = R2 = H = Segetalol

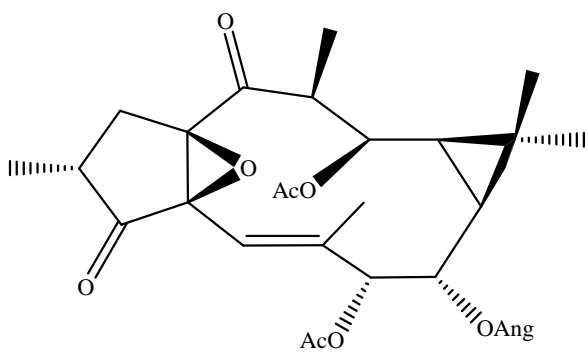


(24) Ingenanos

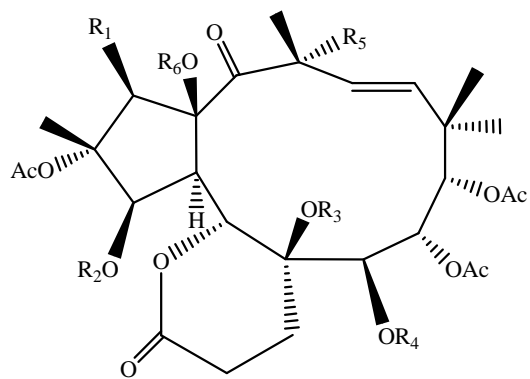
	1	2
R ₁	H	OAng



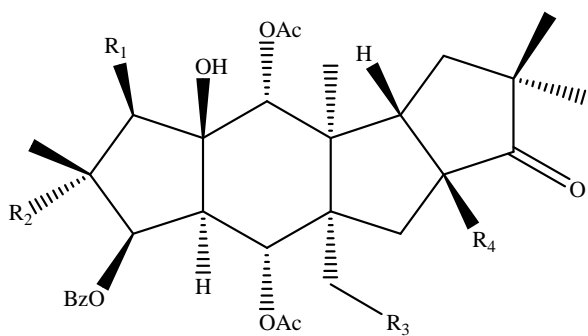
(25) Pepluano



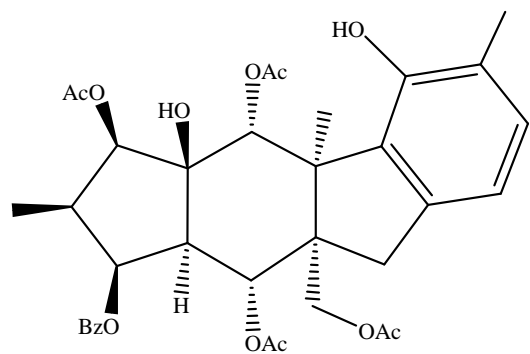
(26) Latirano (Ingol derivado)



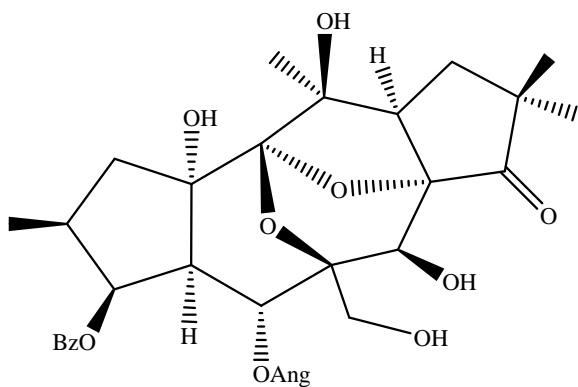
(27) Bishomojatropanos
(Terracinolidos)



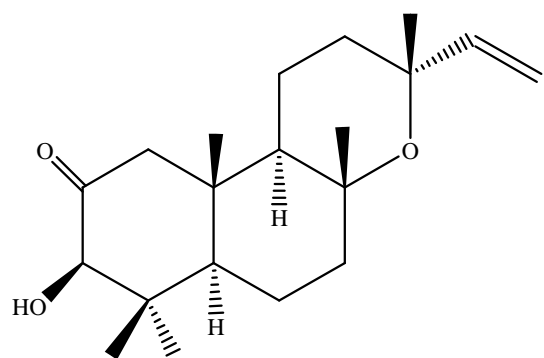
(28) Paraliano



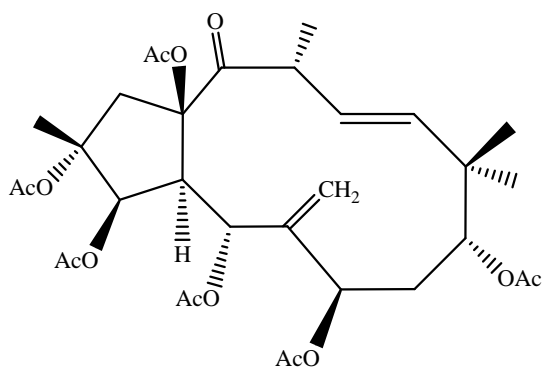
(29) Plepuano



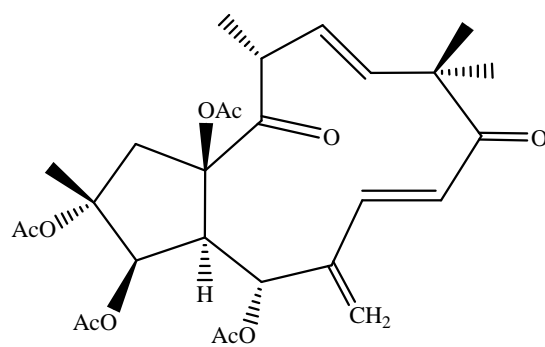
(30) 15-*epipsegetano*



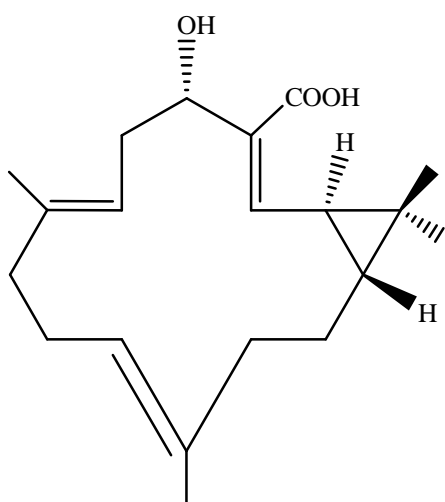
(31) Manoiloxido derivado



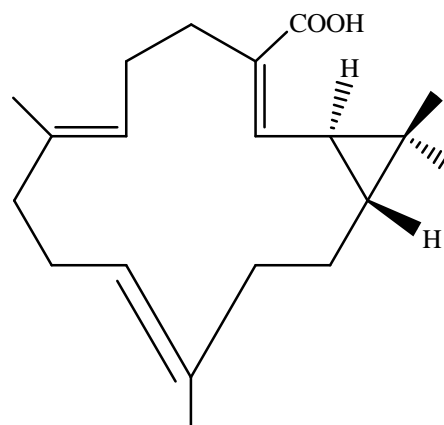
(32) Esulatina D



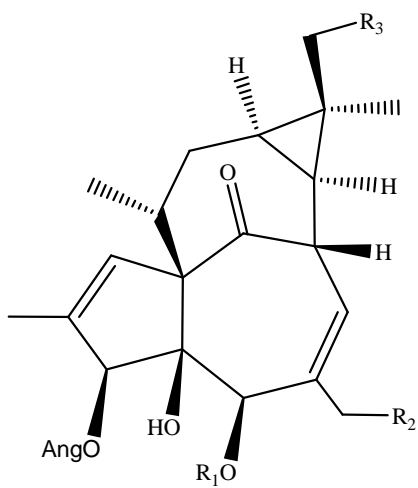
(33) Esulatina E



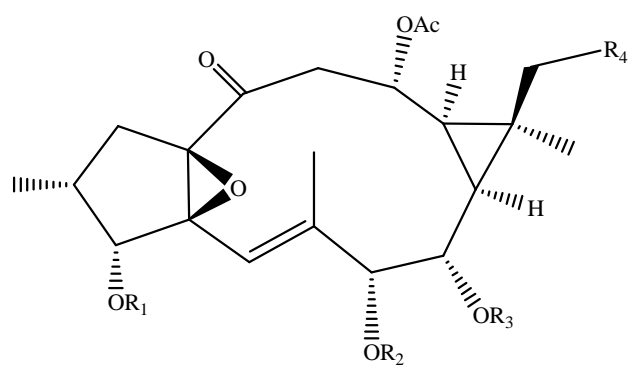
(34) Yuexiandajisu A



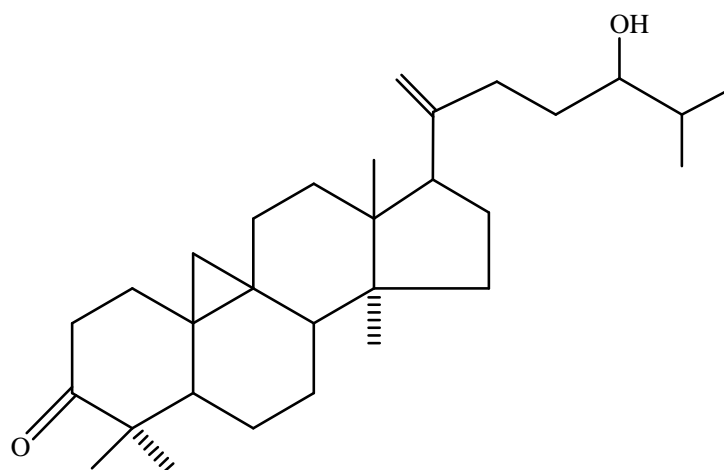
(35) Yuexiandajisu B



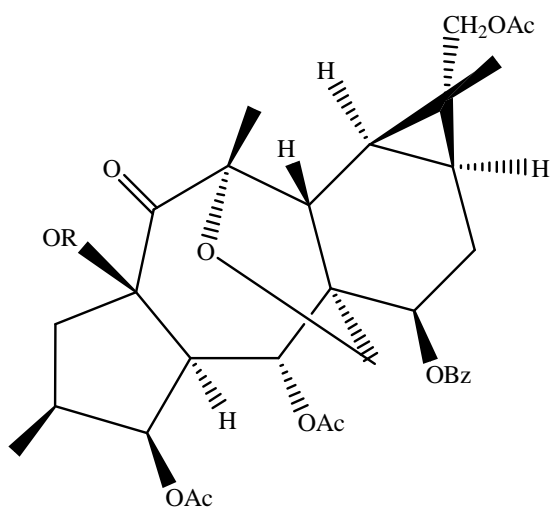
(36) Esqueleto ingenol ester



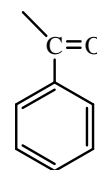
(37) Esqueleto ingol ester



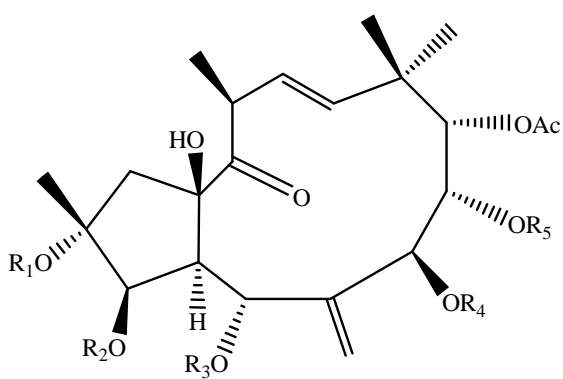
(38) Neriifolina



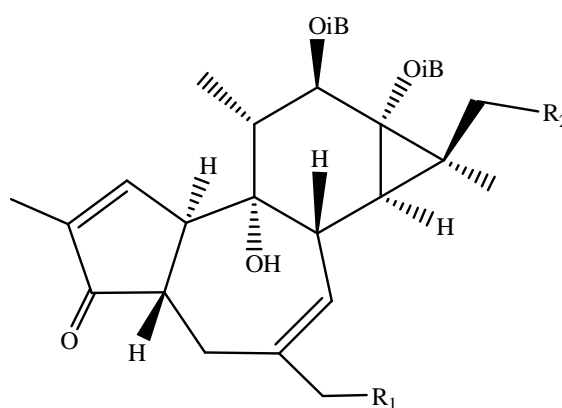
(39) Karajinona A = R = Ac Bz =



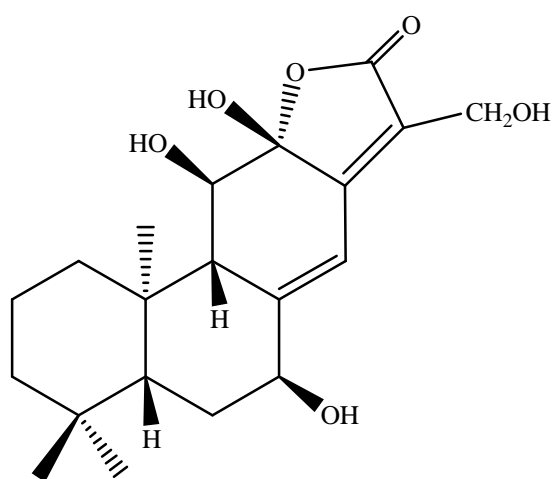
(40) Karajinona B = R = H



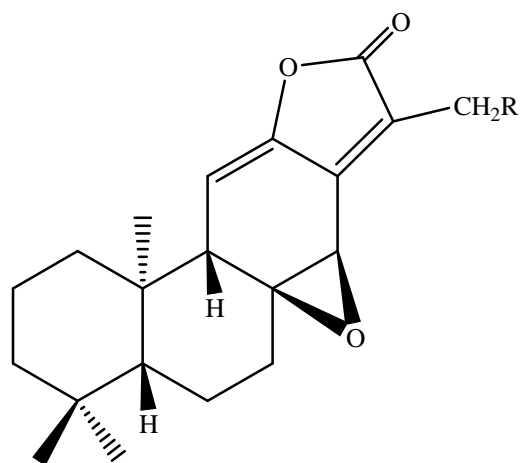
(41) Ester jatropano



(42) Deoxyforbolester



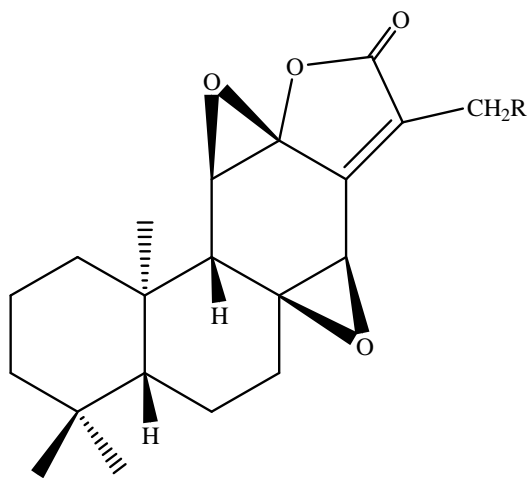
(43) Languin B



(44) 17-Acetoxyjolkinalida A = R = OAc

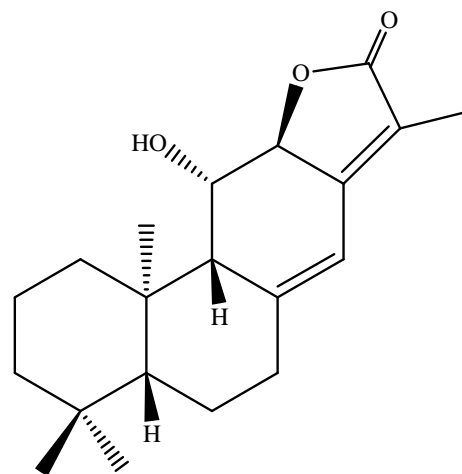
(45) Jolkinalida A = R = H

(46) 17-hidroxyjolkinalida A = R = OH

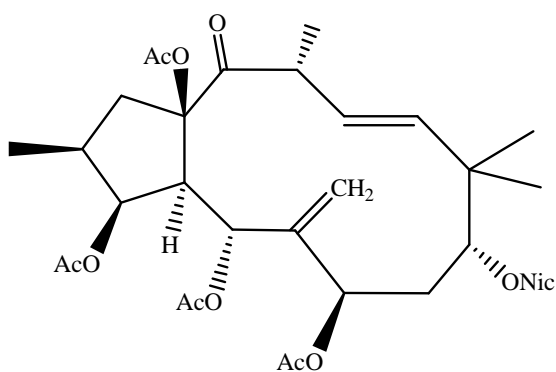


(47) Jolkinolida B = R = H

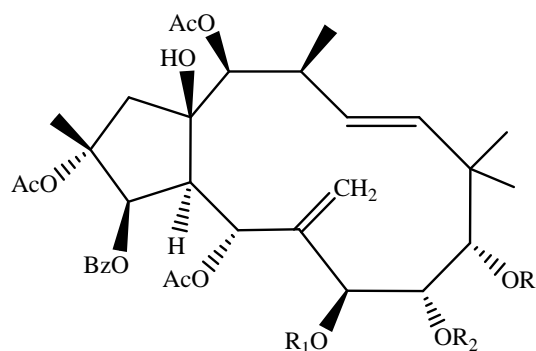
(48) 17-hidroxijolkinolida B = R = OH



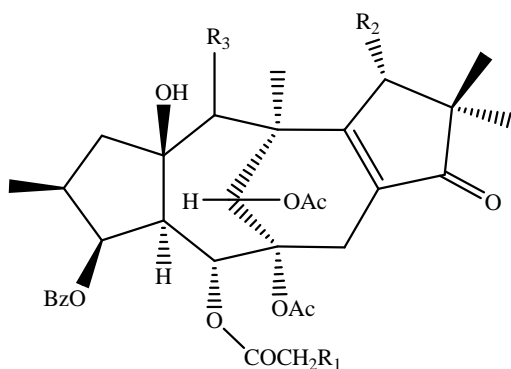
(49) *ent*-11 -hidroxiabieta-8(14),13(15)-dien-16,12 -olido.



(50) Diterpeno jatropano

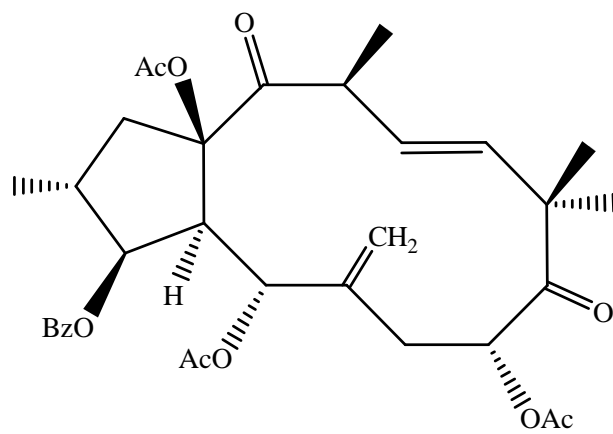


(51) Ester jatropano

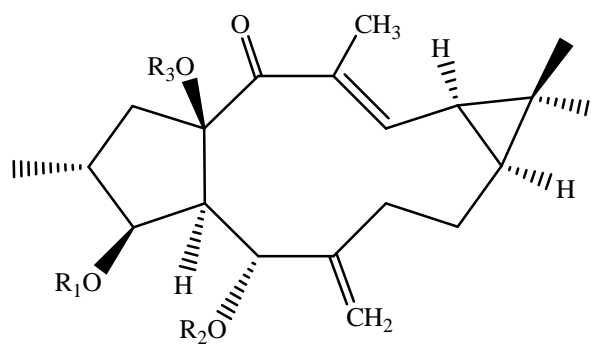


(52) Segetano A = R₁ = H R₂ = OAc R₃ = β-OAc

(53) Segetano B = R₁ = OAc R₂ = H R₃ = α-OAc



(54) Tetraester jatropano



(55) Derivados latiranos

REFERENCIAS

- Abdelgaleil, S.A.M. S.M.I. Kassem, M. Doe, M. Baba & M. Nakatani. Diterpenoids from *Euphorbia paralias*. *Phytochemistry*, Volumen 58, Número 7, 2001, Páginas 1135-1139.
- Ahmad, V.U. & A.R. Jassbi. Two pentacyclic diterpene from *Euphorbia dicipiens*. *Phytochemistry*, Volumen 48, Número 7, 1998, Páginas 1217-1220.
- Cabrera, Angel L. Flora de La Provincia de Buenos Aires, Tomo IV, Parte 4a, Colección Científica del INTA. Buenos Aires, 1965.
- Chun-Tao, C., Z. Tian-Xi, M. Qing-Gao, Q. Guo-Wei, I.D. Williams, W. Hou-Ming & S. Zheng-Shuang. Diterpenes and aromatic compounds from *Euphorbia fischeriana*. *Phytochemistry*, Volumen 52, Número 1, 1999, Páginas 117-121.
- Ferreira, M.J.U., A.M. Madureira & J.R. Ascenso. A tetracyclic diterpene and triterpenes from *Euphorbia segetalis*. *Phytochemistry*, Volumen 49, Número 1, 1998, Páginas 179-183.
- Ferreira, A.M.V.D., L.H.M. Carvalho, M.J.M. Carvalho, M.M. Sequeira & A.M.S. Silva. Jatrophone and lathyrene diterpenoids from *Euphorbia hyberna* L. *Phytochemistry*, Volumen 61, Número 4, 2002, Páginas 373-377.
- Ferreira, M.J.U. & J.R. Ascenso. Steroids and a tetracyclic diterpene from *Euphorbia boetica*. *Phytochemistry*, Volumen 52, Número 3, 1999, Páginas 439-444.
- Günther, G., J. Hohmann, A. Vasas, I. Máthé, G. Dombi & G. Jerkovich. Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia esula*. *Phytochemistry*, Volumen 47, Número 7, 1998, Páginas 1309-1313.
- Hohmann, J., A. Vasas, G. Günther, G. Dombi, G. Blazsó, G. Falkay, I. Máthé & G. Jerkovich. Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia peplus*. *Phytochemistry*, Volumen 51, Número 5, 1999, Páginas 673-677.
- Ilyas, M., M. Parveen & K.M. Yusuf Amin. Neriifolione, a triterpene from *Euphorbia neriifolia*. *Phytochemistry*, Volumen 48, Número 3, 1998, Páginas 561-563.
- Jakupovic J., T. Morgenstern, J.A. Marco & W. Berendsohn. Diterpenes from *Euphorbia paralias*. *Phytochemistry*, Volumen 47, Número 8, 1998, Páginas 1611-1619.

- Jakupovic J., T. Morgenstern, M. Bittner & M. Silva. Diterpenes from *Euphorbia peplus*. *Phytochemistry*, Volumen 47, Número 8, 1998, Páginas 1601-1609.
- Jakupovic, J., F. Jeske, T. Morgenstern, F. Tschritzis, J.A. Marco & W. Berendsohn. Diterpenes from *Euphorbia Segetalis*. *Phytochemistry*, Volumen 47, Número 8, 1998, Páginas 1583-1600.
- Jian-Gong S., S. Yan-Ping & J. Zhong-Jian. Sesquiterpenoids from *Euphorbia Wangii*. *Phytochemistry*, Volumen 45, Número 2, 1997, Páginas 343-347.
- Lima, E.M.C., J.M.R. Medeiros & L.B. Davin. Pentacyclic triterpenes from *Euphorbia styiana*. *Phytochemistry*, Volumen 63, Número 4, 2003, Páginas 421-425.
- Marco J.A., J.F. Sanz-Cabrera, A. Yuste & J. Jakupovic. Terracinolides from *Euphorbia terracina*. *Phytochemistry*, Volumen 45, Número 1, 1997, Páginas 137-140.
- Marco J.A., J.F. Sanz-Cervera & A. Yuste. Ingenane and lathyrane diterpenes from the latex of *Euphorbia canariensis*. *Phytochemistry*, Volumen 45, Número 3, 1997, Páginas 563-570.
- Marco, J.A., J.F. Sanz-Cervera, J. Checa, E. Palomares & B.M. Fraga. Jatrophone and tiglic diterpenes from the latex of *Euphorbia obtusifolia*. *Phytochemistry*, Volumen 52, Número 3, 1999, Páginas 479-485.
- Marco, J.A., J.F. Sanz-Cervera, F.J. Roperro, J. Checa & M. Fraga. Ingenane and lathyrane diterpenes from the latex of *Euphorbia acruensis*. *Phytochemistry*, Volumen 49, Número 4, 1998, Páginas 1095-1099.
- Quing-Gao, M., L. Wen-Zi, W. Xiao-Yun, Z. Tian-Xi & Q. Guo-Wei. Diterpenoids from *Euphorbia fischeriana*. *Phytochemistry*, Volumen 44, Número 4, 1997, Páginas 663-666.
- Ravikanth, V., V.L. Niranjan Reddy, T. Prabhakar Rao, P.V. Diwan, S. Ramakrishna & Y. Venkateswarlu. Macrocyclic diterpenes from *Euphorbia nivulia*. *Phytochemistry*, Volumen 59, Número 3, 2002, Páginas 331-335.
- Steibel, P.E. Las Euphorbiaceas (*Euphorbiceae* Juss.) nativas, naturalizadas y adventicias de la provincia de La Pampa, República Argentina. *Revista Facultad de Agronomía, UNLPam*, La Pampa, Argentina, Volumen 8, N° 2, 1995, Páginas 69-99.

- Vogg, G., E. Mattes, J. Rothenburger, N. Hertkorn, S. Achatz & H. Sandermann Jr. Tumor promoting diterpenes from *Euphorbia leuconera* L. *Phytochemistry*, Volumen 51, Número 2, 1999, Páginas 289-295.
- www.plants.usda.gov
- www.unex.es/polen/LHB
- Zhi-Hong, X., S. Jie, X. Ren-Sheng & Q. Guo-Wei. Casbane diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata*. *Phytochemistry*, Volumen 49, Número 1, 1998, Páginas 149-151.

CAPITULO IV
Revisión bibliográfica de
Euphorbia dentata



REVISION BIBLIOGRAFICA DE *Euphorbia dentata*

1. DESCRIPCION TECNICA

Hábito y forma de vida: Hierba de vida corta, erecta, con pelos a veces largos y suaves. (Figura 3.1).

Tamaño: De hasta 50 cm de altura (Figura 3.1).

Tallo: Cilíndrico, simple o ramificado generalmente desde la base, erecto o ascendente, rojizo.

Hojas: Las caulinares opuestas y arrosietadas, las cercanas a la inflorescencia opuestas, sobre peciolo de 0.3 a 1.5 cm de largo; lámina lanceolada, elíptico-lanceolada, elíptica u ocasionalmente linear, de 1.5 a 8 cm de largo y 0.4 a 2.5 cm de ancho, ápice romo a obtuso, borde dentado o crenado, con la base haciéndose angosta, con pelos en ambas caras. (Figura 3.2).

Inflorescencia: Las flores agrupadas hacia los extremos de las ramas y rodeadas por varias hojas sésiles. (Figura 3.2).

Flores: Las flores de estas plantas se encuentran muy modificadas; la estructura que parece una flor, es decir la que lleva el ovario y los estambres, es en realidad una inflorescencia llamada ciatio, que en su interior lleva numerosas flores masculinas (representadas exclusivamente por estambres desnudos) y una flor femenina (representada por un ovario con 3 estilos, cada uno profundamente dividido en 2 ramas, el ovario sobre una larga columna); estos ciatios son oblongo-acampanados, verdosos, de aproximadamente 2 mm de alto, con el borde dividido en segmentos angostos, con 1 a 3 glándulas acopadas ubicadas en su borde.

Frutos y semillas: El fruto es una cápsula trilobada, generalmente cubierta de pelillos, que al madurar se separa en 3 partes, y cada una se abre para dejar salir su única semilla. Las semillas ovoides, de 2.5 mm de largo y 2.2 mm de ancho, truncadas en la base y picudas en el ápice, con la superficie verrugosa, negra, café grisácea o café rojizo oscuro. (**Figuras 3.3 y 3.4**).

Plántulas: Hipocótilo cilíndrico, de hasta 25 mm de largo, rojizo o verdoso, con pelos; cotiledones rojizos, de 2 a 5 mm de largo, lámina ampliamente oblonga o elíptica de 5 a 8 mm de largo y 5 a 7.5 mm de ancho, con o sin pelos; epicótilo cilíndrico, de hasta 15 mm de largo, rojizo o verdoso, con pelos; hojas opuestas, el primer par con lámina fusiforme o lanceolada, base atenuada, borde entero a dentado, el segundo par similar al primer par.

Ciclo de vida: Anual. [www.conabio.gob.mx]

2. ORGANIZACION TAXONOMICA

REINO: Plantae.

SUBREINO: Traqueobionta (plantas vasculares).

SUPERDIVISION: Spermatophyta (plantas con semillas).

DIVISION: Magnoliophyta (plantas con flor).

CLASE: Magnoliopsida (dicotiledóneas).

SUBCLASE: Rosidae.

ORDEN: Euphorbiales.

FAMILIA: Euphorbiaceae.

GENERO: *Euphorbia* L.

ESPECIE: *Euphorbia dentata* Michx.

Incluye dos taxa aceptado y dos variedades:

Variedad *Euphorbia dentata* var. *dentata*

Variedad *Euphorbia dentata* var. *lasiocarpa*

[Fuentes: www.plants.usda.gov; www.siit.conabio.gob.mx]

3. NOMBRES

3.1. NOMBRES COMUNES USADOS EN ESPAÑOL

Hierba de la araña, lechosilla y lechillo, pascuarilla, hierba del chicle; lecherón, macetilla (Argentina). [www.conabio.gob.mx]

3.2. NOMBRES COMUNES EN INGLES

Toothed euphorbia, toothed spurge, toothedleaf poinsettia. [www.conabio.gob.mx]

4. ORIGEN Y DISTRIBUCION GEOGRAFICA

4.1. AREA DE ORIGEN

Estados Unidos, México, Guatemala. [www.conabio.gob.mx]

4.2. DISTRIBUCION SECUNDARIA

Asia (China), Argentina. [www.conabio.gob.mx]

En La Pampa es frecuente en el este y en el norte donde constituye una maleza de los cultivos de verano y se encuentra también en sitios húmedos incultos. [Steibel, P., 1995]

5. IMPACTO E IMPORTANCIA

5.1. CULTIVOS AFECTADOS Y EFECTOS SOBRE LOS CULTIVOS

Se reporta como maleza en maíz y sorgo (Villaseñor y Espinosa, 1998).

En Argentina se reporta como especie altamente nociva en cultivos de sorgo, después de una introducción relativamente reciente. [www.conabio.gob.mx]

5.1.1. MALEZAS

Acaso sea “intrusas” la mejor manera de calificar a las plantas que crecen donde no se las desea, a las que se aplica comúnmente el nombre de “malezas”. En realidad “intruso” según su definición prístina es el individuo que ocupa un lugar sin derecho a ello, una circunstancia desgraciadamente muy común en todos los estamentos de la comunidad humana. Así es que las plantas que crecen en donde no se las desea bien pueden calificarse de “intrusas”, un término más expresivo y descriptivo que el tradicional “malezas”. Aquí deben entonces incluirse las plantas, mayormente exóticas, que invaden cultivos, se establecen en baldíos, banquinas y cunetas de caminos y penetran en los pastizales naturales, desnaturalizando el paisaje y comportándose como si fueran nativas.

Algunas de ellas son plantas útiles en otras circunstancias que aquellas en que se establecen como malezas.

Es casi seguro que algunas intrusas se hayan establecido antes de la llegada de viajeros o colonizadores del Viejo Mundo, pero muchas de ellas son de introducción relativamente reciente.

Año tras año van apareciendo en los campos nuevas plantas exóticas o de provincias vecinas; algunas llegan a naturalizarse, en tanto que otras desaparecen o no llegan a ser intrusas importantes.

Las intrusas o malezas tienen una consecuencia múltiple que justifican el sentido peyorativo de tales nombres. Son principalmente plantas competidoras con las cultivadas, tanto en el espacio aéreo como en el subterráneo, reduciendo los rendimientos; desmerecen la producción al contaminar como cuerpos extraños el producto cosechado; dificultan la operación de cosecha; albergan plagas y órganos reproductivos de enfermedades de plantas cultivadas; disminuyen la calidad de las pasturas naturales o cultivadas y a veces son tóxicas. [Covas, G., 1999]

5.1.2. ANTECEDENTES EN ARGENTINA

Euphorbia dentata es una maleza, que fue citada por primera vez en la República Argentina por Parodi (1930).

En el partido de Azul, provincia de Buenos Aires, se la ha detectado a partir del año 1983, localizada en focos aislados en cultivos de soja y actualmente se la encuentra en el 85% del área agrícola. [Juan *et al.*, 1996]

En esta zona *E. dentata* es considerada una especie altamente competitiva y de difícil control debido a la baja eficacia de la mayoría de los tratamientos químicos y a la alta dependencia del estado fenológico al momento del control. [Juan *et al.*, 2000]

Si bien inicialmente fue caracterizada como maleza en soja, en la actualidad también está presente en cultivos de girasol y maíz, e incluso en trigos de ciclo corto a partir del mes de octubre. [Juan *et al.*, 1996]

En la zona sojera central de la República Argentina que abarca centro y sur de la provincia de Santa Fé, norte de la provincia de Buenos Aires y centro y sudeste de la provincia de Córdoba, es una maleza de importancia secundaria, debido a que se encuentra presente sólo en un porcentaje bajo de los lotes, comparativamente con otras especies. [Giorda & Baigorri, 1997].

Sin embargo en el área en estudio, su población se encuentra cada vez con mayor frecuencia dominando las comunidades de malezas a pesar de los tratamientos con

herbicidas, lo que indica la dificultad que presenta su control químico y la consecuente expansión del área ocupada por la misma.

Existen pocos antecedentes sobre *E. dentata*, pero la bibliografía indica que la especie tiene ciertas características que la asemejan con otra Euphorbiacea anual ampliamente difundida como es *Euphorbia heterophylla*, que es una de las principales malezas latifoliadas en cultivos de soja de diversos países del mundo y que ha sido motivo de numerosos estudios. [Nester *et al.*, 1979; Harger & Nester, 1980; Wilson, 1981; Willard *et al.*, 1994; Juan *et al.*, 2003]

5.2. IMPACTO SOBRE LA SALUD HUMANA

El látex puede causar heridas y dermatitis en la piel de humanos y animales.
[www.conabio.gob.mx]

5.3. IMPACTO ECONOMICO Y SOCIAL

Se reportan intoxicaciones mortales de terneras después del consumo de la planta en su potrero. [www.conabio.gob.mx]



Figura 3.1. Hábitat y tamaño.

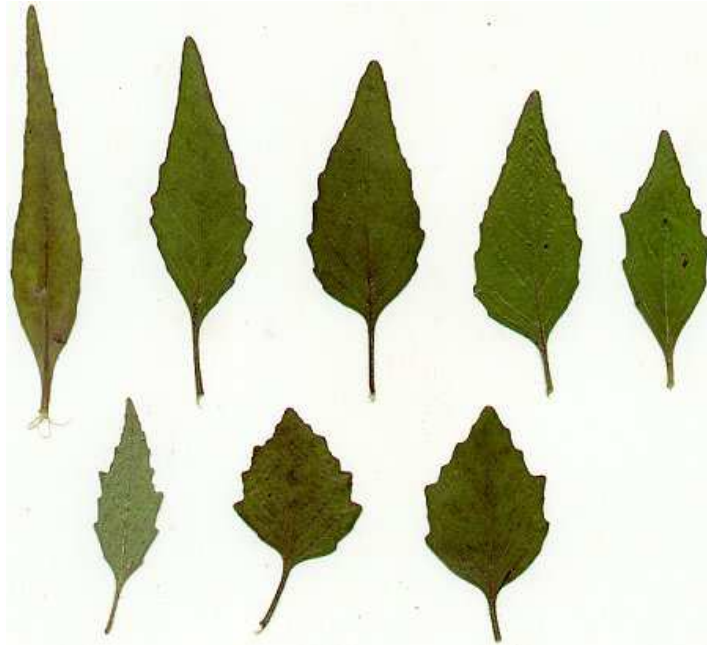


Figura 3.2. Hojas e Inflorescencia



Figura 3.3. Frutos

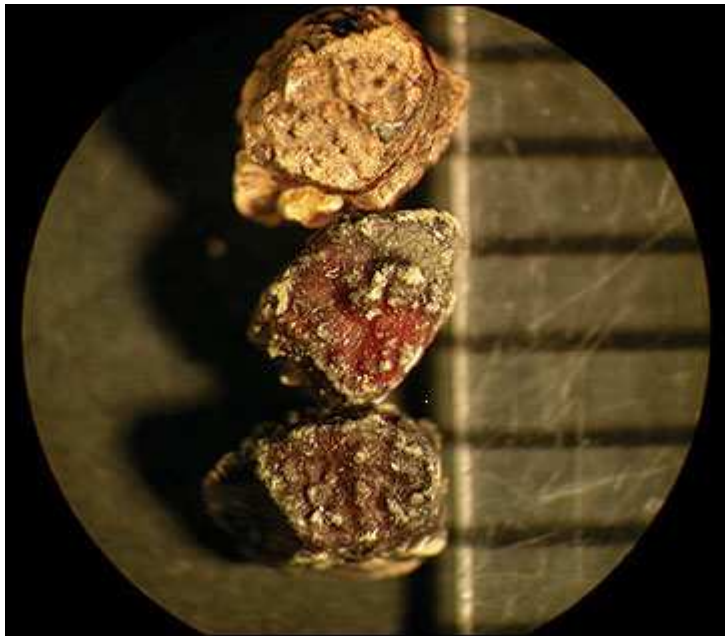


Figura 3.4. Semillas

REFERENCIAS

- Cabrera, Angel L. Flora de La Provincia de Buenos Aires, Tomo IV, Parte 4a, Colección Científica del INTA. Buenos Aires, 1965.
- Covas, Guillermo. Plantas Pampeanas. Fondo Editorial Pampeano. Santa Rosa, La Pampa, 1999.
- Steibel, P.E. Las Euphorbiaceas (*Euphorbiceae* Juss.) nativas, naturalizadas y adventicias de la provincia de La Pampa, República Argentina. Revista Facultad de Agronomía, UNLPam, La Pampa, Argentina, Volumen 8, N° 2, 1995, Páginas 69-99.
- Juan, V.F., H. Saint-Andre & R.R. Fernández. Competencia de Lecherón (*Euphorbia dentata*) en soja. Planta Daninha, Volumen 21, N° 2, 2003, Páginas 175-180.
- Villaseñor Rios, J.L. & F.J Espinosa García. Catálogo de Malezas de México. Consejo Nacional Consultivo Fitosanitario y Fondo de Cultura Económica. México, D. F., 1998.
- Giorda, L.M. & H.E Baigorri. El cultivo de soja en Argentina. Ed. INTA; Centro Regional Córdoba, 1997, Página 448.
- Harger, T.R. & P.R. Nester. Wild poinsettia: a major soybean weed. Louisiana Agric., Volumen 23, Páginas 4-7, 1980.
- Juan, V.F. *et al.* Estudios sobre lecherón (*Euphorbia dentata* Michaux) en la zona centro de la provincia de Buenos Aires. Planta Daninha, Volumen 14, N° 2, 1996, Páginas 102-109.
- Juan V.F. *et al.* Control de *Euphorbia dentata* en soja con herbicidas post emergentes. R. Bras. de Herbic., Volumen 1, N° 2, 2000, Páginas 147-151.
- Nester P.R., T.R. Harger & L.L Mc Cormick. Weed watch-wild poinsettia, Weed Today, Volumen 10, 1979, Página 25.
- Parodi, L.R. Ensayo fitogeográfico sobre el partido de Pergamino. Revista Facultad de Agronomía y Veterinaria, UBA, Volumen 8, N° 1, 1930, Página 218.
- Willard, T.S. *et al.* Interference of wild poinsettia (*Euphorbia heterophylla*) with soybean (*Glicine max.*). Weed Technology, Volumen 8, 1994, Páginas 679-683.
- Wilson, A.K. *Euphorbia heterophylla*: a review of distribution, importance and control. Trop. Pest Manag., Volumen 27, 1981, Páginas 32-38.
- www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/euphorbiaceae/euphorbia-dentata/fichas
- www.plants.usda.gov

- www.unex.es/polen/LHB
- www.siiit.conabio.gob.mx

Objetivos



OBJETIVOS

1. Adquirir una formación adecuada en la búsqueda bibliográfica para realizar un trabajo experimental y de estudio de metabolitos secundarios de plantas.
2. Adquirir una formación adecuada en procesos de aislamiento de productos naturales utilizando diferentes técnicas cromatográficas (cromatografía flash, cromatografía en columna, cromatografía en placa fina y cromatografía de mediana presión).
3. Adquirir una formación adecuada en procesos de elucidación estructural de productos naturales aislados, mediante técnicas espectroscópicas: UV visible, espectrometría de masas, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y determinación de constantes físicas.
4. Contribuir al estudio fitoquímico de *Euphorbia dentata*.

El presente trabajo de tesina fue realizado experimentalmente en el Área de Química Orgánica de la Universidad Nacional de San Luis.

**PARTE B:
EXPERIMENTAL**



CAPITULO V

**Estudio fitoquímico de
Euphorbia dentata**



ESTUDIO FITOQUIMICO DE *Euphorbia dentata*

RECOLECCION DEL MATERIAL ESTUDIADO

La muestra de *Euphorbia dentata* fue recolectada en la zona de Winifreda, provincia de La Pampa.

La clasificación botánica del material vegetal fue realizada por el Ingeniero Agrónomo Oscar Martínez, docente de la Facultad de Agronomía de la Universidad Nacional de La Pampa.

EXTRACCION DEL MATERIAL VEGETAL

El material vegetal recolectado se secó a temperatura ambiente y al abrigo de la luz, para luego ser molido a polvo fino. Se utilizó sólo la parte aérea, obteniéndose una cantidad de material seco de 910 gr.

Luego, el material vegetal seco se sometió a maceración en metanol en tres oportunidades y posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un extracto metanólico de 18.4 gr.

ESTUDIO DEL EXTRACTO METANOLICO

El extracto metanólico (18.4 gr) se adsorbió sobre gel de sílice 60G y luego fue cromatografiado en columna de gel de sílice 60H (cromatografía “flash”). Los solventes utilizados para el desarrollo fueron n-hexano y mezclas de n-hexano/acetato de etilo en concentraciones crecientes de éste último.

Cada una de las fracciones obtenidas fue cromatografiada en capa fina de gel de sílice G para detectar los compuestos eluidos, para lo cual se usaron las siguientes mezclas de solventes:

I. n-hexano:acetato de etilo: (90:10); (70:30); (50:50)

II. benceno:dioxano:acético (90:25:4) y (90:10,5:1,7)

El revelador utilizado fue oleum (H_2SO_4 : CH_3COOH : H_2O en la relación 4:20:1) con posterior calentamiento en estufa a 100-105°C.

Luego se agruparon las fracciones de la siguiente manera:

FRACCION	POLARIDAD DEL ELUYENTE
1	n-hexano puro
2	n-hexano:AcOEt 5%
3	n-hexano:AcOEt 10%
4	n-hexano:AcOEt 20%
5	n-hexano:AcOEt 50%
6	n-hexano:AcOEt 70%
7	AcOEt puro
8	AcOEt:metanol 10%

Se seleccionaron para el estudio las fracciones 3 y 6.

ESTUDIO DE LA FRACCION 3

El extracto de la fracción 3, eluída con n-hexano:AcOEt al 10%, pesó 0.27 gr. y fue purificado en una segunda cromatografía “flash”. Para esto, se lo adsorbió sobre gel de sílice 60G y se eluyó con mezclas de n-hexano-acetato de etilo de polaridad creciente.

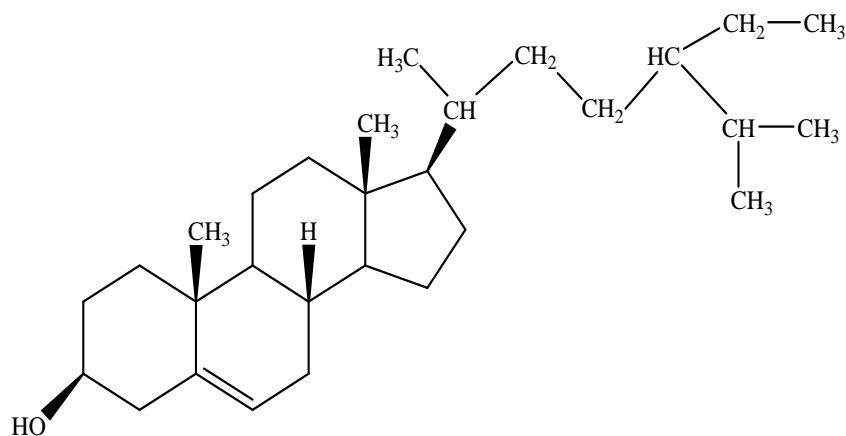
Luego se hizo el seguimiento de los compuestos eluídos por cromatografía en capa fina de gel de sílice G utilizando en este caso, n-hexano:AcOEt (70:30) y (70:70) como mezclas de solventes para las corridas.

Como reveladores se utilizaron oleum y anisaldehído.

Se obtuvieron 67 eluatos, y resultaron de interés las fracciones 17-20, eluídas con n-hexano:AcOEt 11% , que se presentan como pequeños cristales de color naranja debido a la presencia de ceras, por lo tanto se procedió a purificarlos con n-hexano puro. De esta manera, se obtuvieron cristales blancos en forma de pequeñas agujas distribuídas en forma circular.

Estas 4 fracciones (cristales) se cromatografiaron en placa fina, como se indicó anteriormente, y se observó que se trataba de un mismo compuesto en estado puro dado que se visualiza una única mancha y con un mismo Rf.

El componente aislado resultó ser, entonces, un sólido cristalino de pf: 136°, al que a partir de los datos espectroscópicos: ¹H-RMN, ¹³C-RMN y EM, se le asignó la estructura 1-(β-sitosterol) α]_D : - 35° (Cl₃CH).



1- β-SITOSTEROL

Las señales observadas en el espectro ^1H -RMN (**Espectro 4.1**), son las siguientes: el protón olefínico a $\delta = 5.35$ d, $J = 6.4$ Hz, se asignó a H -6, señal típica para Δ -5 esteroides. El protón carbonílico H-3 a $\delta = 3.52$, como multiplete con un ancho de banda medio de 15 Hz define la configuración de C-3 como β -, por los acoplamientos con H-2a, H-2b, H-4a y H-4b.

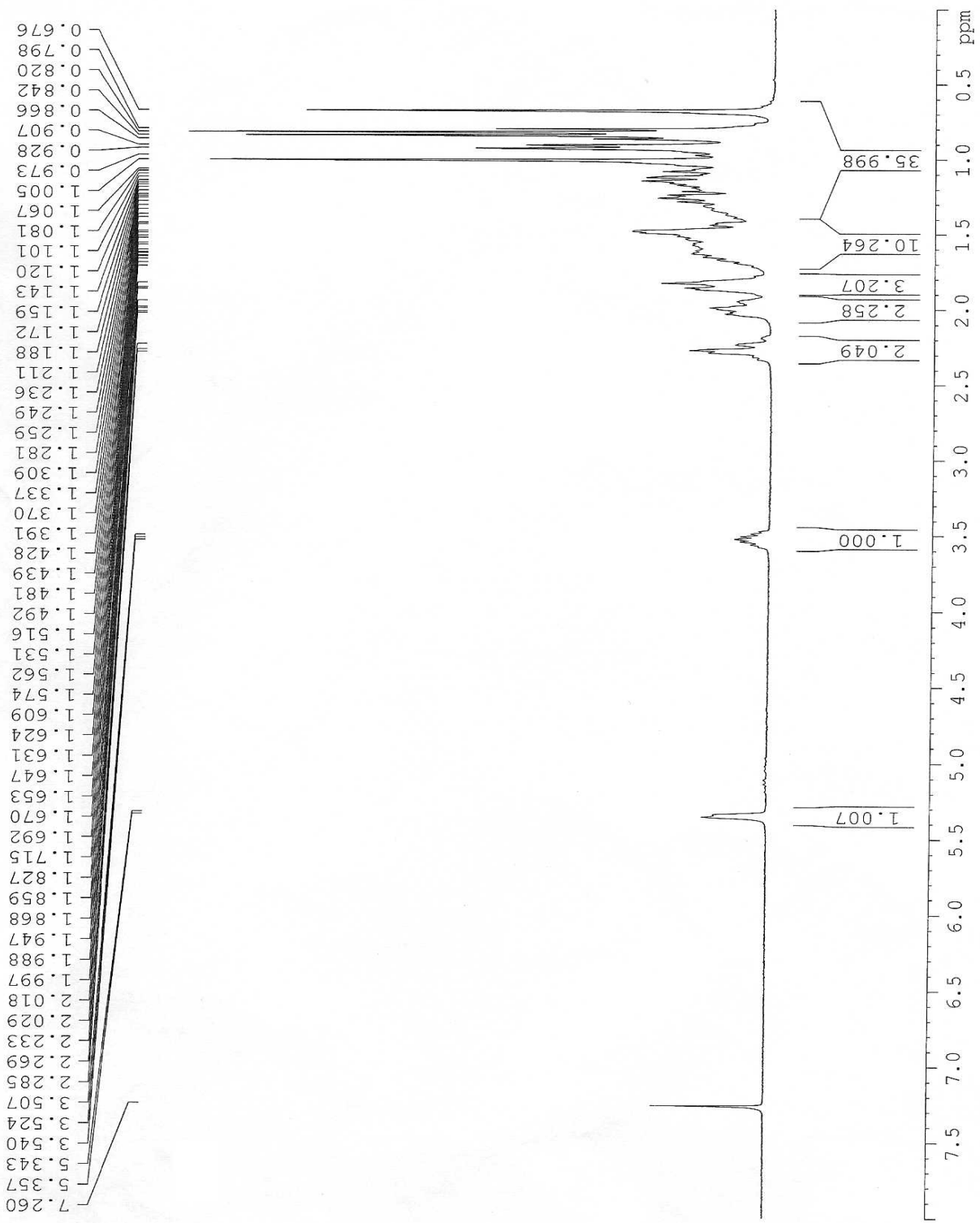
Los metilos H-18 y H-19 como singletes a $\delta = 0.67$ y $\delta = 1.06$, respectivamente. El metilo H-21 a $\delta = 0.95$ como doblete $J = 5.8$ Hz.

Los metilos H-26, H-27 y H-29 se observan como dobletes superpuestos entre las señales de H-18 y H-21.

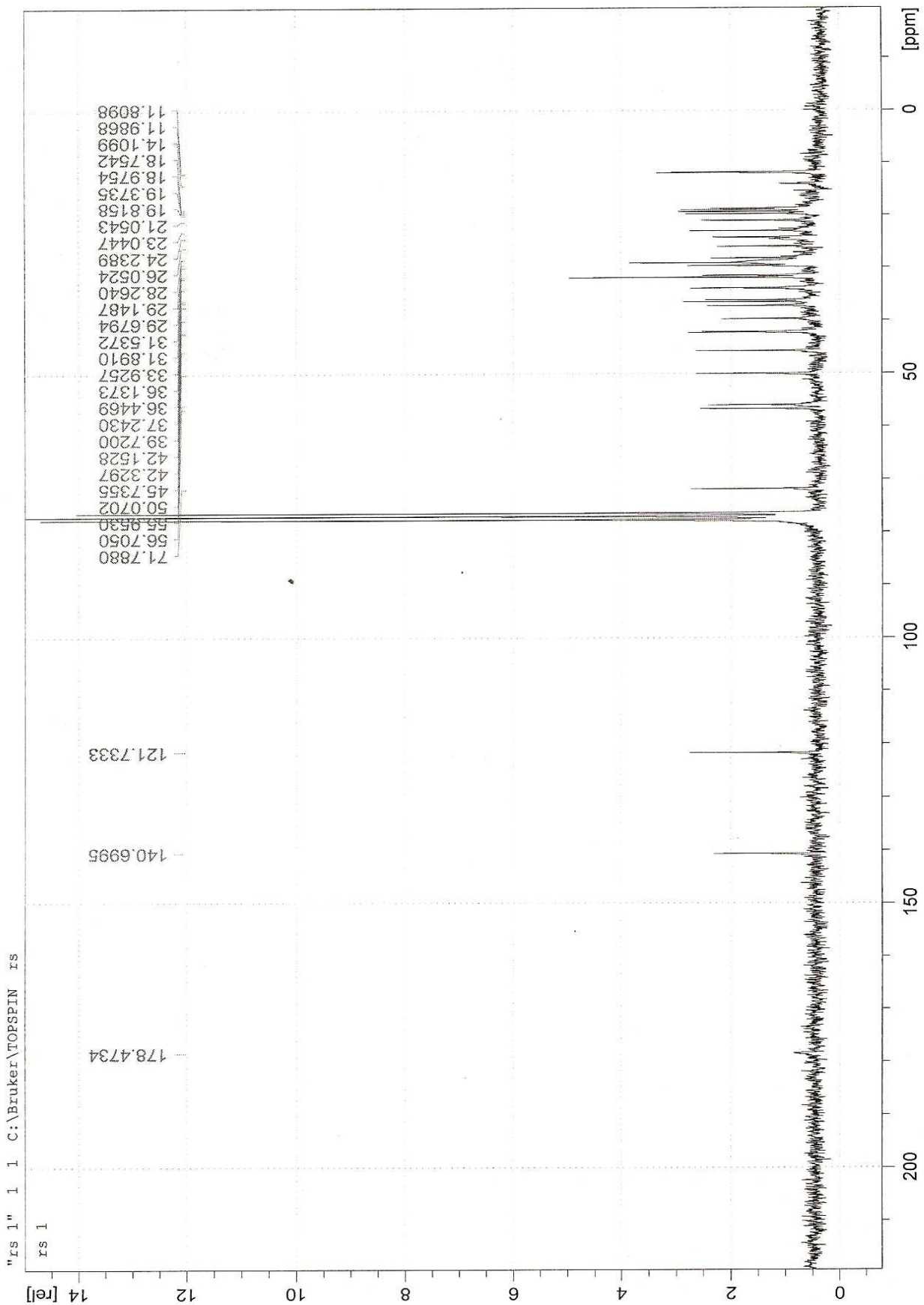
Los datos de ^1H -RMN están en un todo de acuerdo con los descriptos por Ian Rubinstein y col. (Phytochemistry, 1976. Vol 15 p. 195-200)

La información obtenida del espectro de ^{13}C -RMN (**Espectros 4.2 y 4.3**) permitió asignar un total de 29 carbonos. Del estudio DEPT se infiere que nueve corresponden a metinos, seis a metilos, once a metilenos y tres a carbonos cuaternarios. La presencia del doble enlace entre C-5 y C-6 es asignado a $\delta = 140.69$ (C-5) y 121.73 ppm (C-6), característico para Δ -5 esteroides. Se destaca la señal a $\delta = 71.78$ ppm correspondiente a C-3.

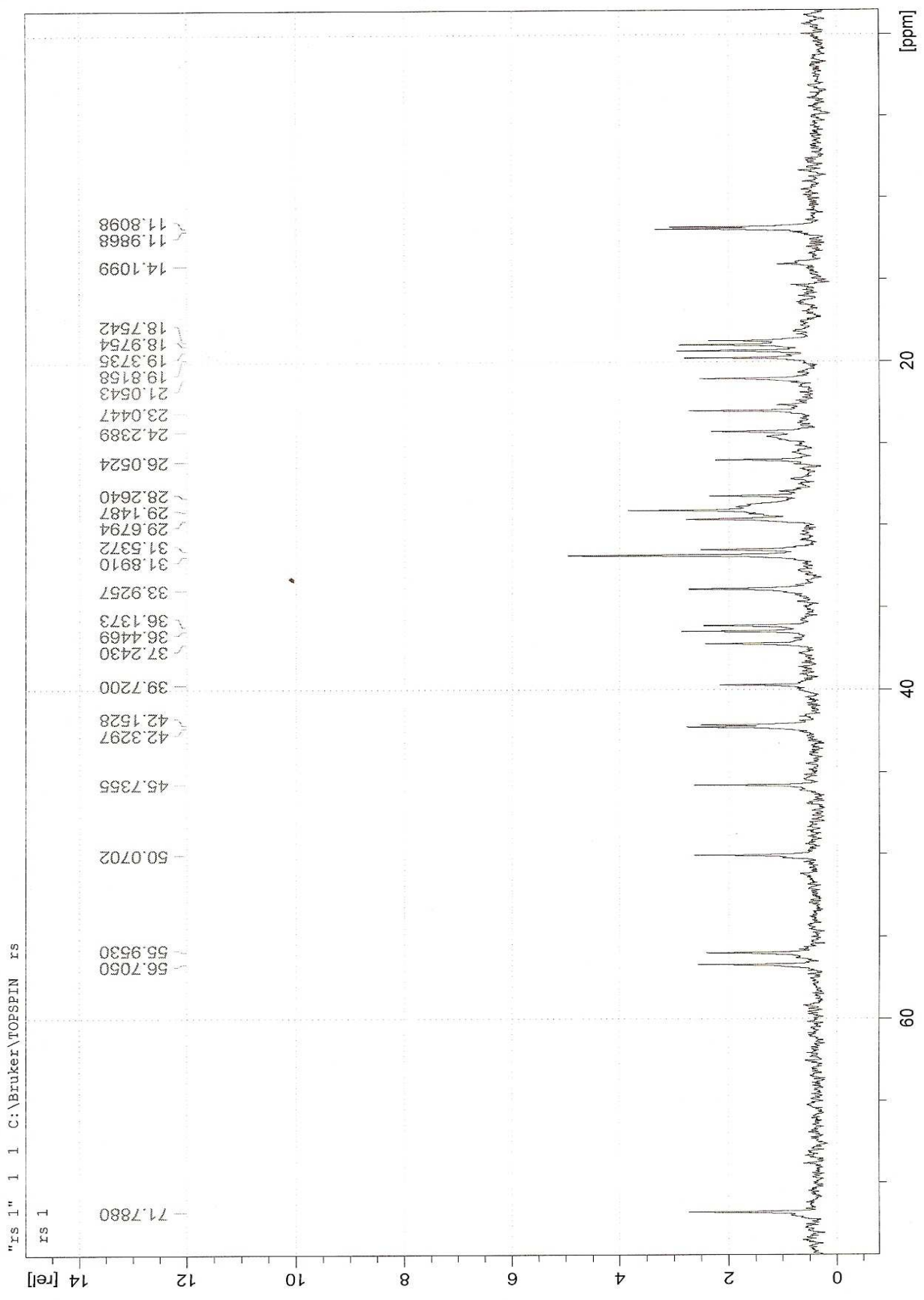
La configuración de C-24 no fue determinada.



Espectro 4.1. ¹H-RMN



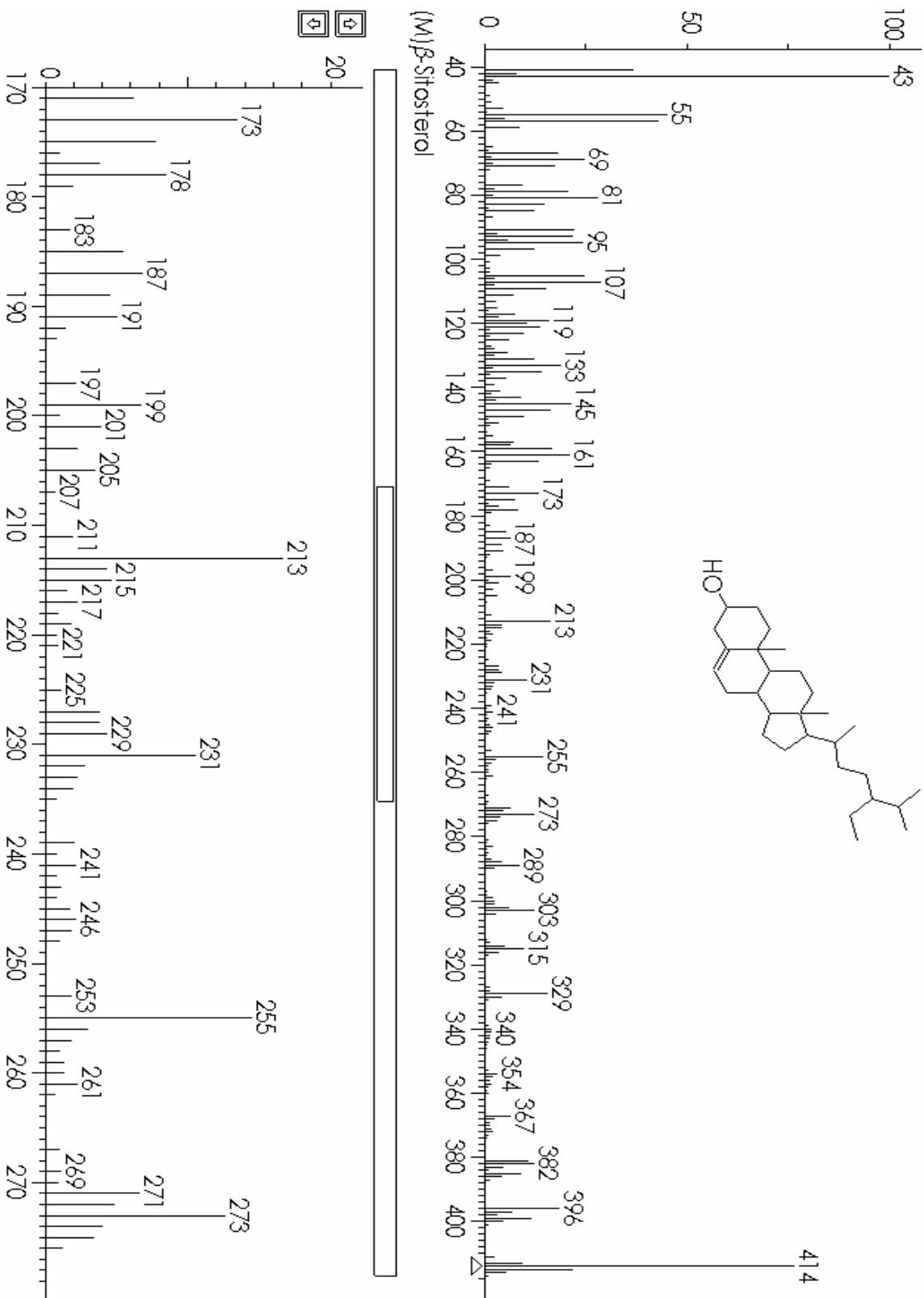
Espectro 4.2. ^{13}C -RMN



Espectro 4.3. ¹³C-RMN

El espectro de masa (EM) (**Espectro 4.4**) que se describe en la **Figura 4.1** muestra el pico del ión molecular a $m/z = 414$ e indica los fragmentos más importantes para el diagnóstico de la cadena lateral.

Otras fragmentaciones de β -sitosterol justifican los fragmentos en el EM de acuerdo a los diagramas que se detallan en las páginas 99 a 106.



Espectro 4.4. EM

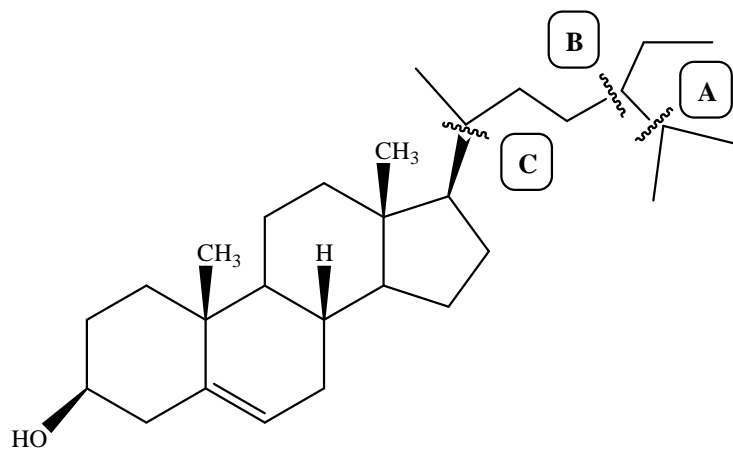


Figura 4.1. $M^+ 414$ ($C_{29}H_{50}O$)

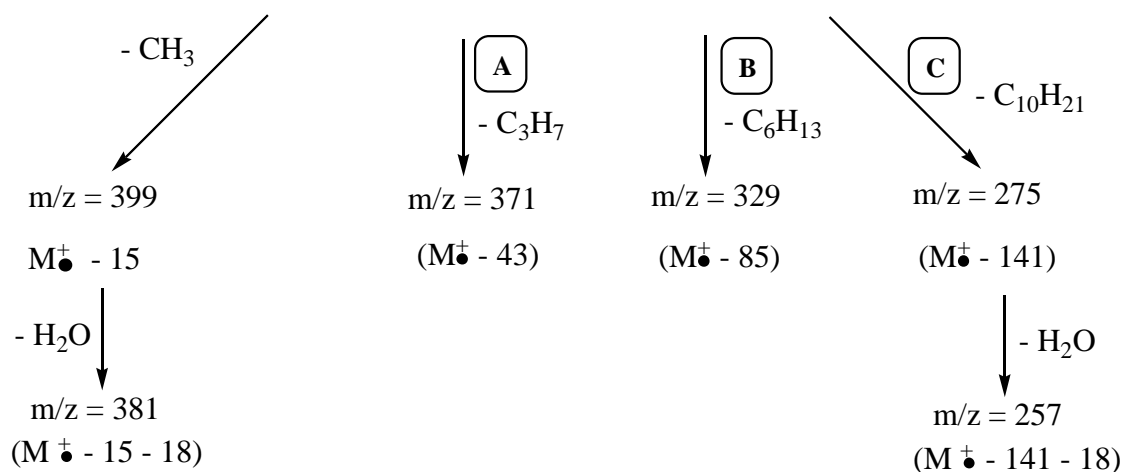
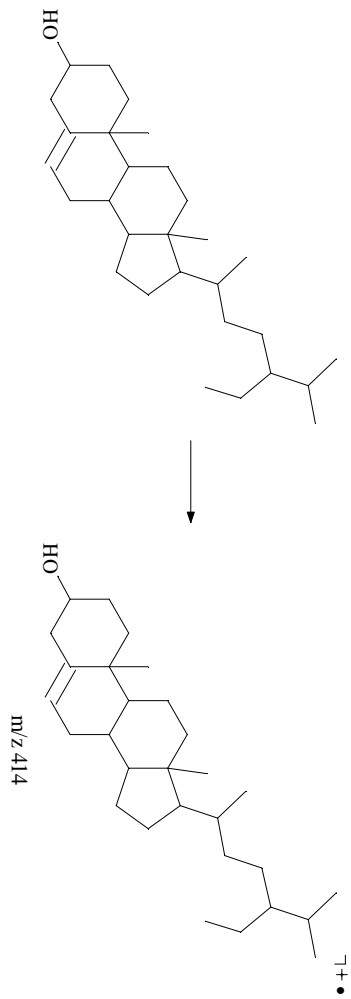
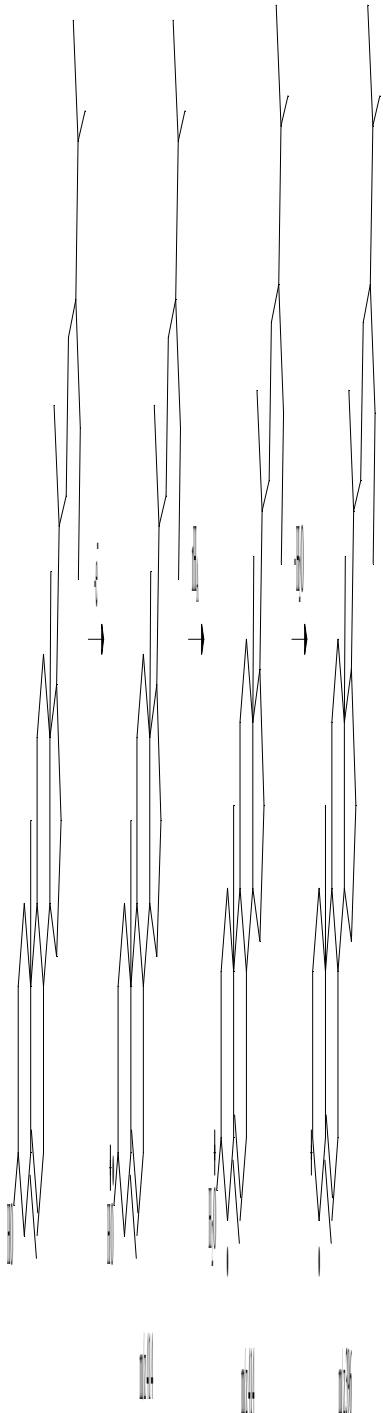
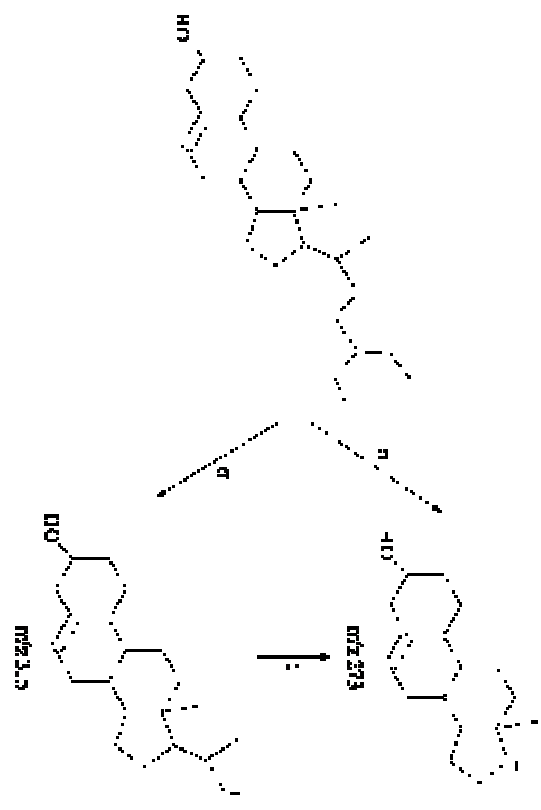
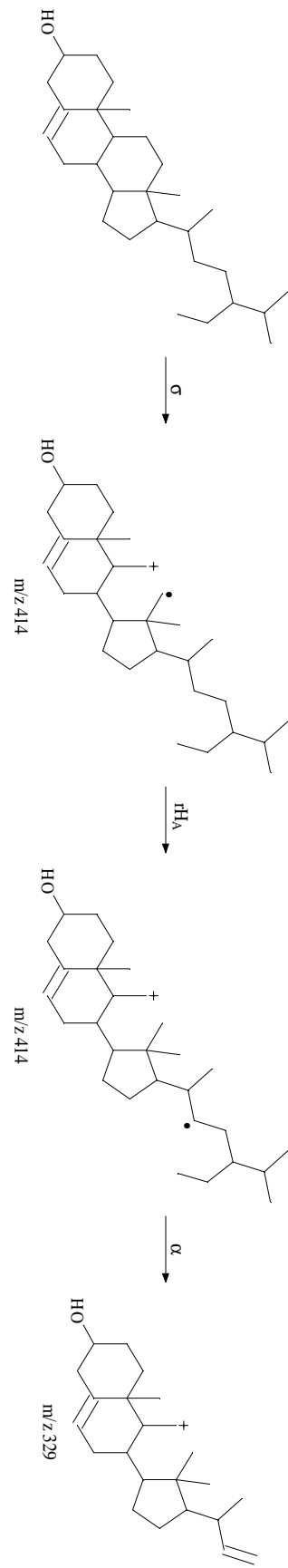
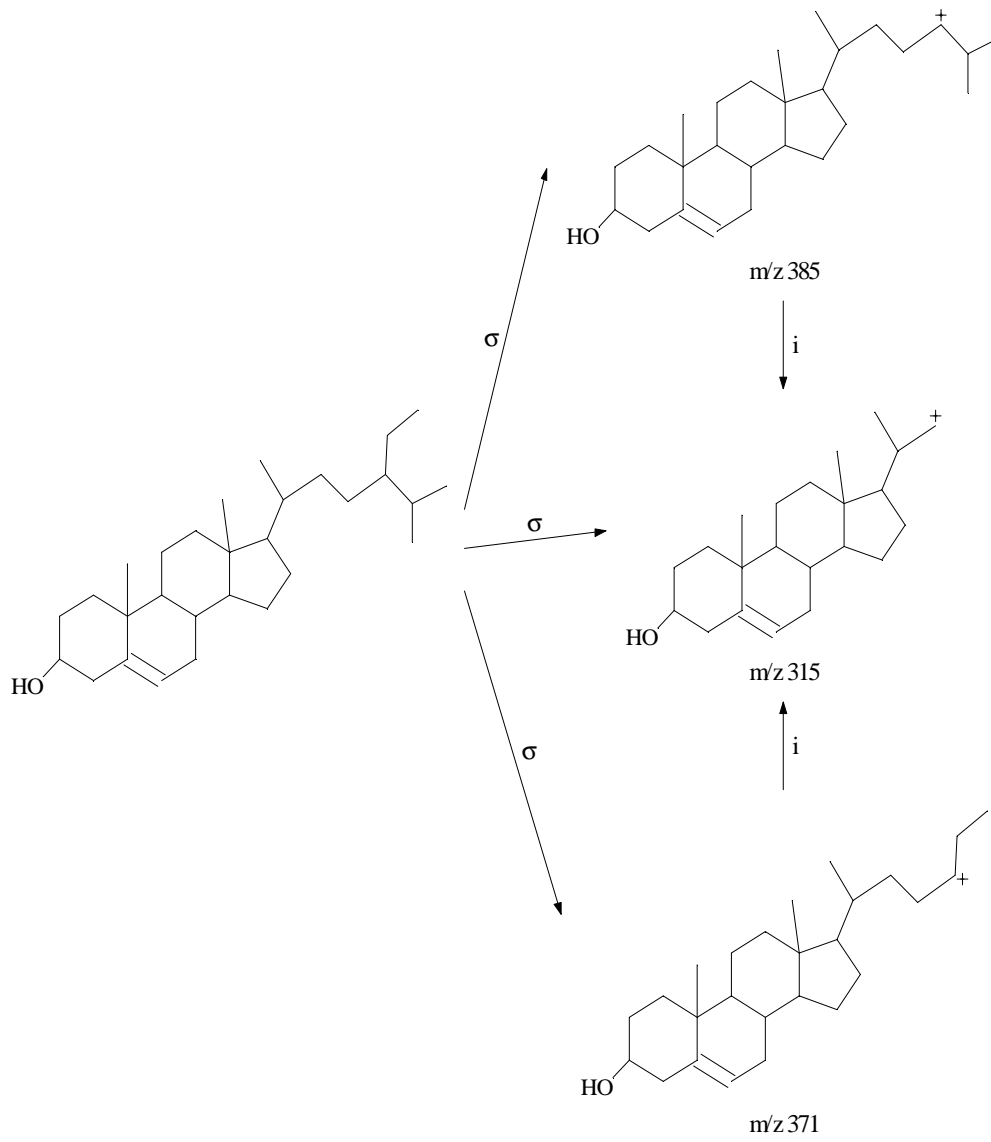
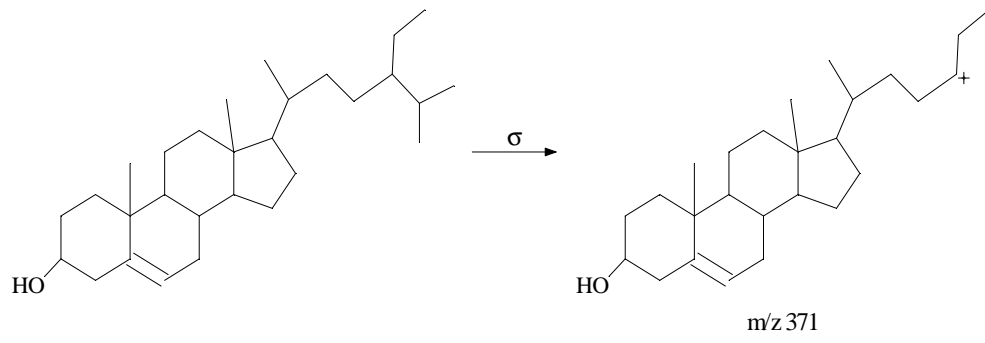
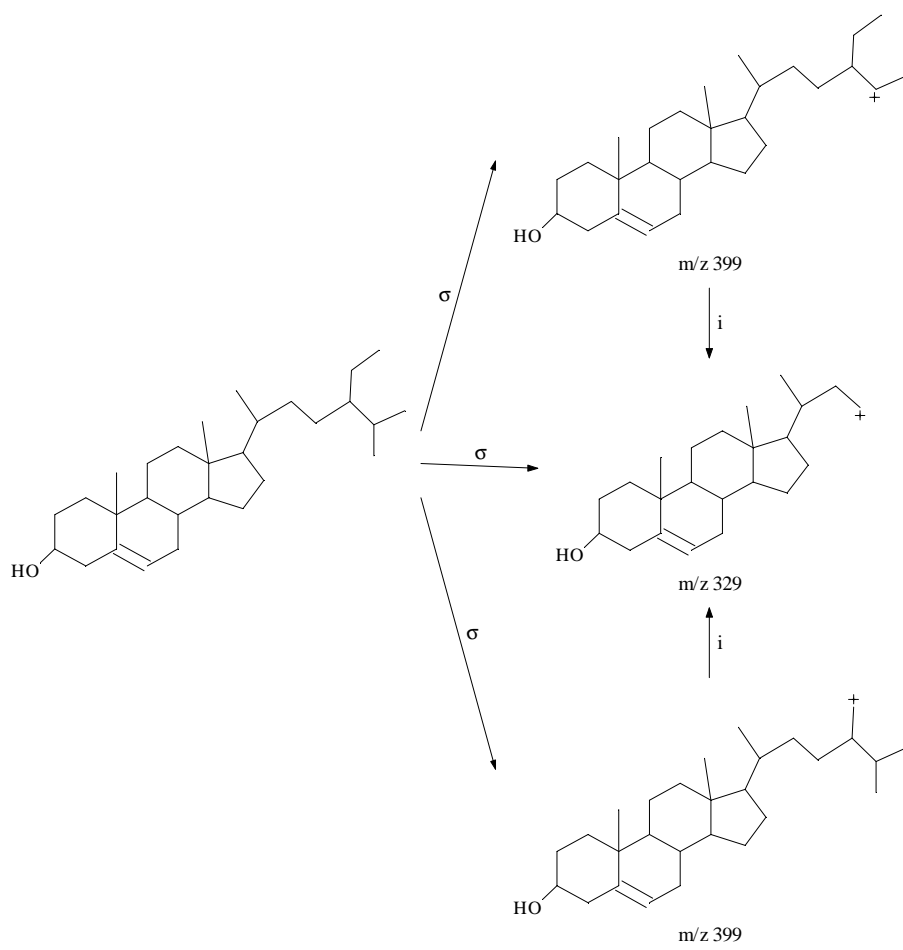
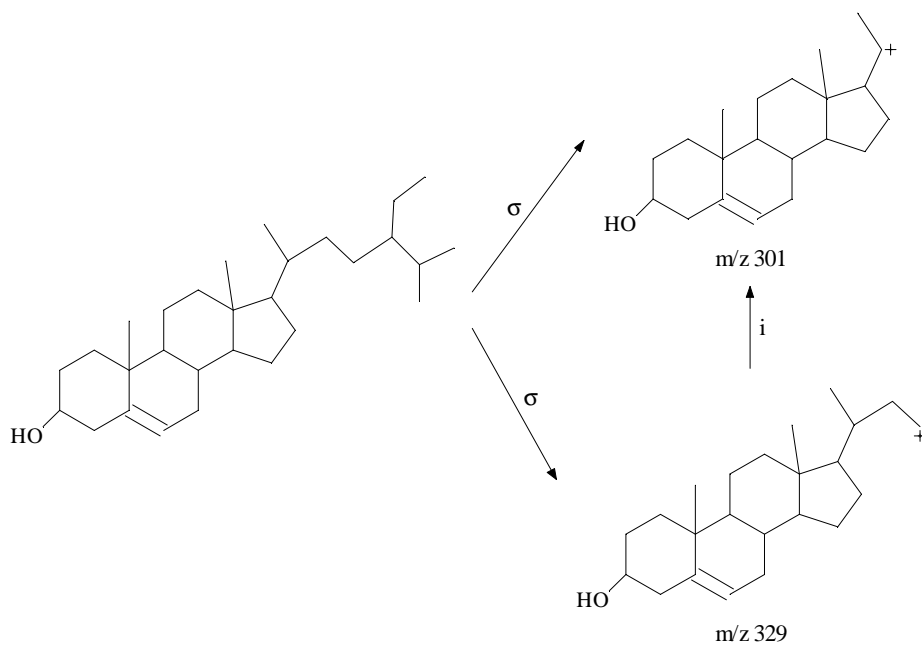


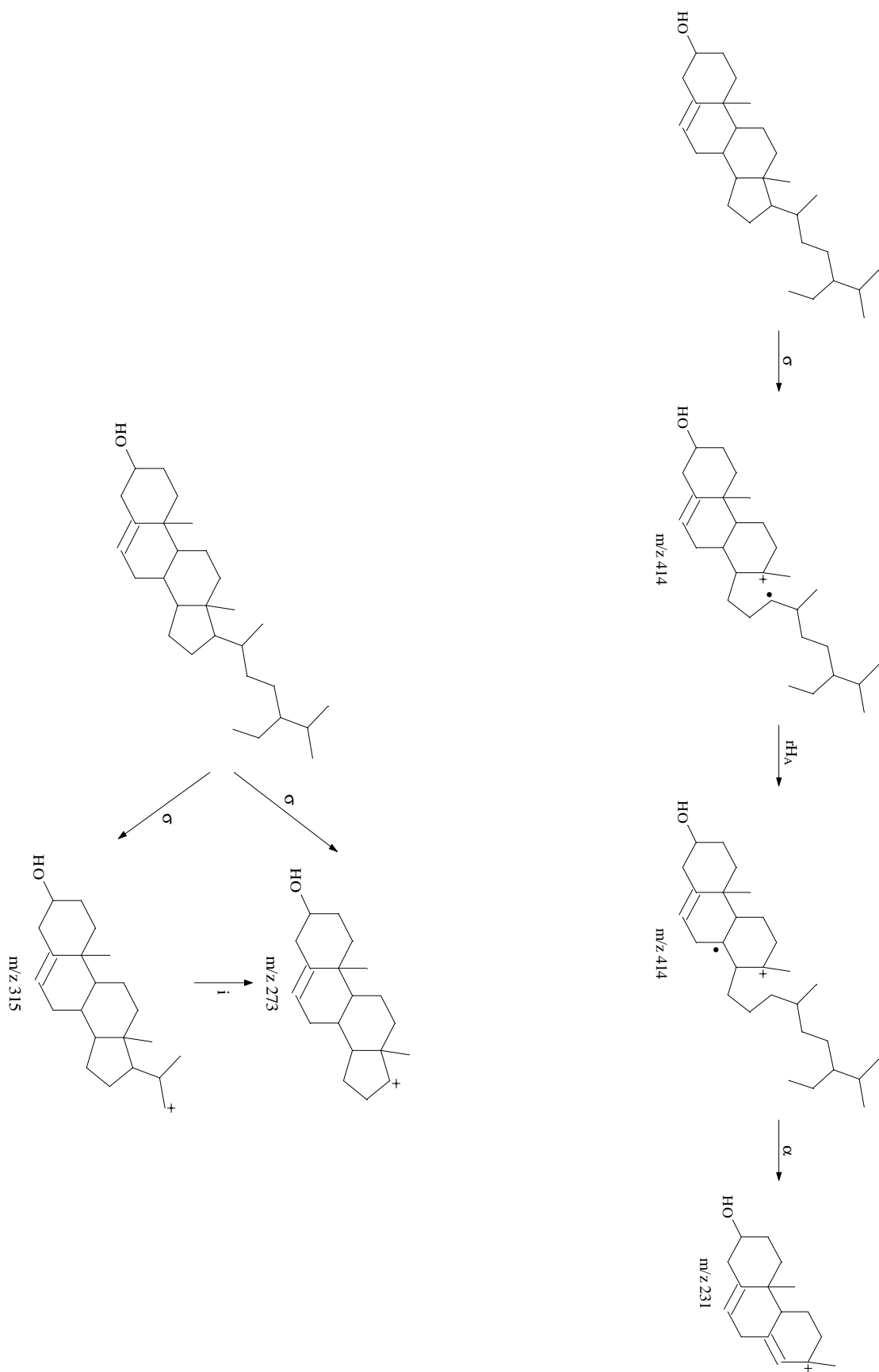
Figura 4.1

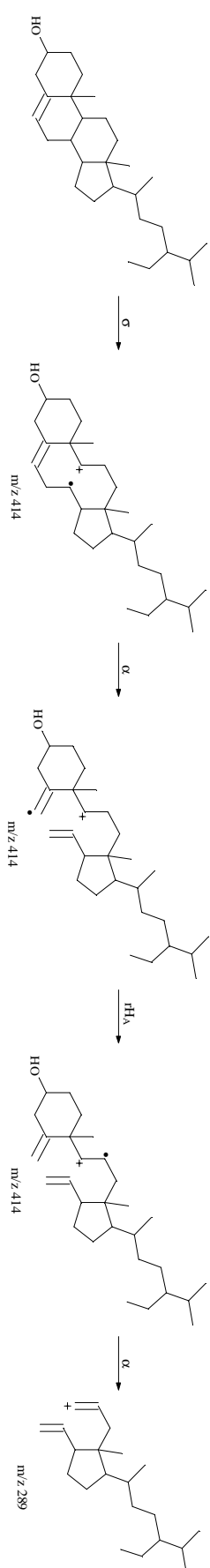
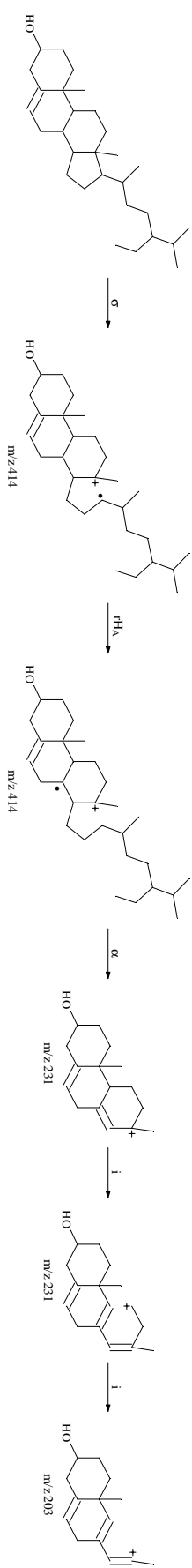
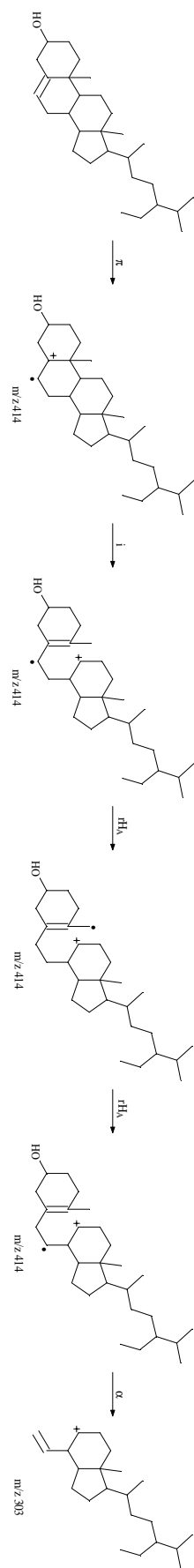


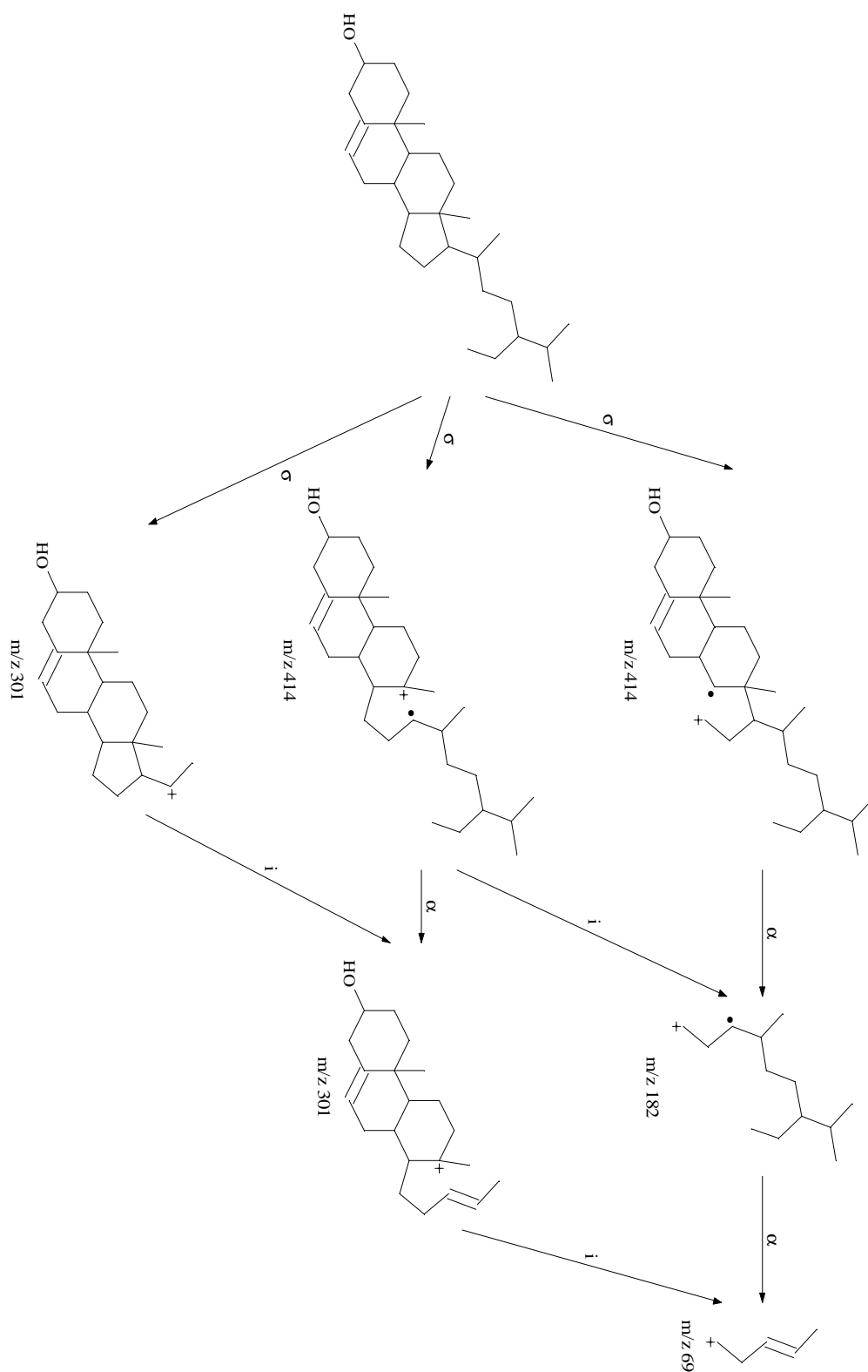


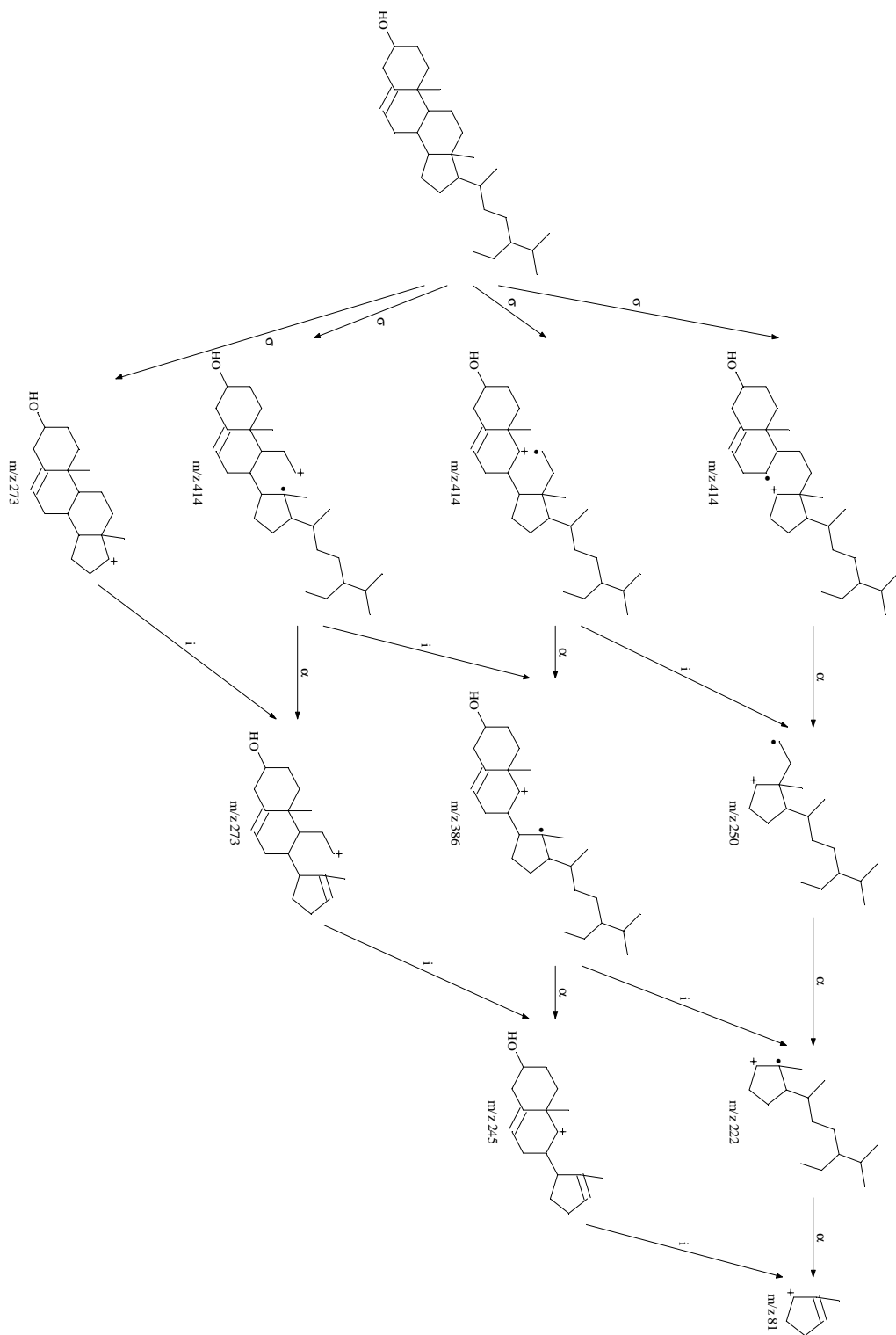












Simbología

$-e^-$: Ionización en electrones no enlazantes.

α : Ruptura en enlace alfa.

σ : Ionización en enlace sigma. π : ionización en enlace pi.

rH_A : Reordenamiento de hidrogeno con electrones desapareados (átomo de hidrogeno).

I: Clivaje por efecto inductivo.

ESTUDIO DE LA FRACCION 6

El extracto, eluído con n-hexano:AcOEt al 70 % se preparó para realizar una nueva cromatografía “flash”. El mismo pesó 0.5 gr. Nuevamente, se lo adsorbió sobre gel de sílice 60G y como solvente de corrida, se utilizaron mezclas de n-hexano:acetato de etilo, en concentraciones crecientes de este último. El seguimiento de los compuestos eluídos se realizó por cromatografía en placa fina de gel de sílice G utilizando como solvente de corrida:

- I. n-hexano:AcOEt (70:30); (50:50)
- II. benceno:dioxano:acético (90:10,5:1,7); (90:25:4); (90:20:4)

En todos los casos, se utilizó como revelador oleum.

En este caso, se obtuvieron 87 eluatos, resultando de interés las fracciones 43-49, eluídas con n-hexano:AcOEt al 60 %.

Puesto que las placas corridas de las fracciones anteriormente nombradas revelaron un mismo Rf, se decidió juntarlas a fin de purificar dicho producto.

En este caso, se realizó una cromatografía en columna de mediana presión. Se eluyó la misma con mezclas de n-hexano:acetato de etilo siempre en polaridad creciente de este último y se fueron realizando las respectivas cromatografías en placa fina para el seguimiento de los productos obtenidos.

En esta oportunidad se corrieron las placas con mezclas de n-hexano:acetato de etilo (30:70) y benceno:dioxano:acético (90:10,5:1,7) y (90:25:4) y en todos los casos se usó oleum como revelador.

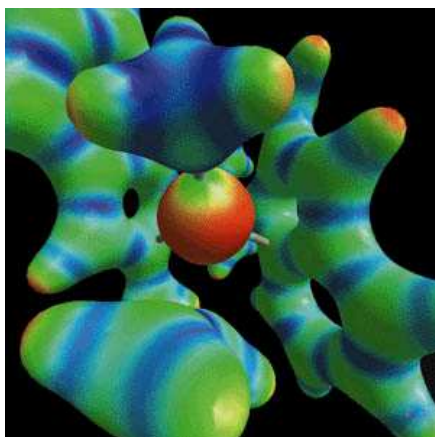
De la fracción eluída con n-hexano:acetato de etilo al 50 % se obtuvo un producto de naturaleza diterpénica, según el espectro de ¹H-RMN.

Se deben completar los estudios espectroscópicos ¹³C-RMN, bidimensionales y EM para la elucidación de la estructura.

Dichos estudios han sido solicitados a laboratorios de servicio en Resonancia Magnética

Nuclear y Espectrometría de Masa. Dicho análisis se incluirá en posteriores estudios de posgrado a realizar.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

Estudio Fitoquímico de *Euphorbia dentata*

El estudio fitoquímico de esta especie permitió aislar e identificar un compuesto: **1- β -Sitosterol** de la fracción N° 3. Dicha identificación se llevó a cabo mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y EM.

También se aisló un compuesto de la fracción N° 6, pero el mismo no ha sido identificado en esta oportunidad, quedando pendiente sus respectivos estudios espectroscópicos para estudios de posgrado posteriores.

ABREVIATURAS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
π	Pi
a.C.	Antes de Cristo
d.C.	Después de Cristo
mm	Milímetro
cm	Centímetro
var.	Variedad
gr	Gramo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ppm	Partes por millón
J	Constante de acoplamiento