

Artículo de revisión

Productos Naturales (Natural Products)

Por Juan Carlos María Oberti

jco@fcq.unc.edu.ar

Profesor Consulto de la UNC e Investigador Principal del CONICET, Departamento de Química Orgánica, IMBIV-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen:

Desde la aparición del Hombre en el mundo, muchas cosas despertaron su interés. Algunas de ellas, por ejemplo, fueron; conocer nuevos alimentos, posibles especies en calidad de medicamentos u obtener poderosos venenos que servían para su defensa o para cazar animales para su alimentación. Con el avance del tiempo podemos decir hoy que de las 1355 nuevas entidades relacionadas a medicamentos, en los últimos 30 años (1981-2011) los Productos Naturales (como por ejemplo Taxol o Paclitaxel) o sus derivados de distintos orígenes y análogos, representan más del 50% de los fármacos que existen actualmente¹. Usualmente los PN se agrupan en Primarios y Secundarios. Los primeros forman parte de todos los seres vivos, son abundantes en la naturaleza y una de sus funciones básicas es dar lugar a la formación de los productos naturales conocidos como secundarios. A diferencia de los primarios, estos aparecen en algunas especies y por lo general en pequeñas cantidades. Muchas de sus funciones están aún en discusión.

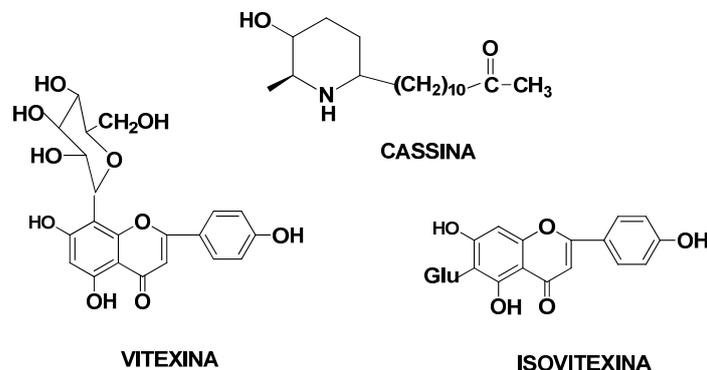
Abstract:

Since the appearance of mankind in the world, many things sparked its interest. Among them, for example, humans were interested on finding new kinds of food, botanical species with healing properties, or getting access to powerful poisons drugs to be used for self defenses well as for hunting animals for food. As of today, we can say that among the existing 1355 new pharmaceutical entities developed in the past 30 years (1981-2011), natural compounds, (such as Taxol or Paclitaxel), their derivatives and/or analogues of different backgrounds, represent over 50% of this group. Usually the Natural Products are grouped into Primary and Secondary metabolites.¹ The members of the first group are key part of all living organisms, are abundant in nature and one of their core functions is to give rise to the formation of natural products known as secondary metabolites. Unlike the primary metabolites, these appear in some species and generally in small quantities. Many of its functions are still under discussion.

Palabras clave

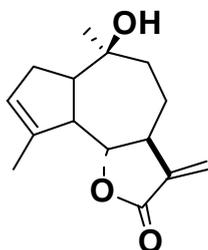
Productos naturales, primarios, secundarios.

Me ingresó al Departamento de Química Orgánica se realizó en Marzo de 1966. Recibido de bioquímico tuve una entrevista sobre mi futuro con el Dr. Héctor Ramón Juliani, quien me comentó que existía la posibilidad de obtener un cargo de Jefe de Trabajos Prácticos con dedicación exclusiva, con el cual iniciar mi doctorado. Este tipo de investigación requiere de algo fundamental y es el asesoramiento botánico, cosa que en nuestro caso, se vio altamente apoyado por los botánicos Ing. Agr. A. T. Hunziker, Luís Ariza Espinar y Gloria E. Barboza, del Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV- CONICET- UNC).



Mi tema de tesis se basó en el estudio de los alcaloides y flavonoides presentes en la corteza de *Prosopis ruscifolia* (Leguminosae) un árbol muy común en el norte de nuestro país, conocido en esa zona como "vinal". De allí, se obtuvo un alcaloide denominado Cassina y dos flavonoides del tipo C-glicósidos cuyo aglucón fue Apigenina: vitexina e isovitexina.^{ii,iii} Después de una corta estancia en el Departamento de Química Orgánica de la UBA, bajo la dirección de los Dres. Eduardo Gros y Alicia Pomilio, trabajé sobre aspectos químicos de *Wedelia glauca* (Asteraceae), tratando de aislar el o los principios tóxicos para el ganado, en ella presentes. Solo estuve 7 meses quedando sin estudiar el extracto acuoso. Años después un nuevo tesisista allí los encontró.

Estudio sobre Asteraceae (Compuestas) por consejo del Dr. Venancio Deulofeu pensé en comenzar en nuestra facultad una línea de investigación sobre lactonas sesquiterpénicas. Las especies que las contienen pertenecen principalmente a las Asteraceae. Asesorado por la inestimable ayuda y enseñanzas del Prof. Luis Ariza Espinar comenzamos nuestros estudios. En primer lugar, sobre *Stevia achalensis* una especie que crece en nuestras sierras. Los resultados obtenidos por Virginia Sosa fueron dos estructuras, el achalensólido y su dihidroderivado. Mediante la intervención del Prof. Werner Herz, de la Florida State University, USA Virginia pudo realizar un posdoctorado en su laboratorio lo que fue muy importante para su formación y para el inicio de varios trabajos en colaboración. Muy buenos resultados se obtuvieron sobre nueve especies de este género. Otros géneros abordados fueron *Mikania*, *Schkuria*, *Helenium* y *Ambrosia*; todos ellos contenían un variado tipo de estas lactonas.



8 DEOXI-10-EPICUMAMBRINA B

Con la posibilidad de realizar investigación con otras disciplinas se contactó al grupo de Bioquímica Clínica dirigido por el Prof. A. Flury y con la asistencia del Dr. J. Blanco. Se comenzó a trabajar sobre la enzima aromatasa frente a una serie de

lactonas sesquiterpénicas (conviene señalar el hecho de que este tipo de metabolitos poseen en su estructura un doble enlace exocíclico, el cual es altamente reactivo, reportado en muchas ocasiones como tóxico hepático). La actividad se desarrolla por un mecanismo que no involucra el doble enlace antes mencionado, el cual está conjugado con el carbonilo de la lactona. En un estudio más detallado sobre el mecanismo de acción, se corroboró esta presunción, ya que la actividad antiaromatasa de la 10-epi-8-deoxycumambrina B (10-Epi) no desaparece al reducir el doble enlace con borohidruro de sodio. Además, la toxicidad del compuesto desapareció por completo y eso permitió medir la actividad aromatasa dentro de células HELA que sobre expresan esta enzima. Finalmente, se realizaron estudios en ratones. La conclusión final de este trabajo es que estábamos en presencia de un inhibidor competitivo y selectivo de la enzima aromatasa, enzima que participa en los tipos de cáncer de mama hormona-dependientes que ocurren en mujeres postmenopausicas. La 10-Epi reducida no es citotóxica, y es selectiva porque no ataca la enzima que corta la cadena lateral del colesterol por lo que no bloquea la cascada esteroidogénica en el organismo.^{iv,v} Un ejemplo de lo antes mencionado es el medicamento que más se usaba en esa época era la Aminoglutethimide; esta tenía entre sus efectos secundarios la inhibición de la producción de cortisol en el cuerpo humano; también podía producir hipotiroidismo. De todos modos, la potencia de la 10-Epi reducida era de 1 micromolar y si bien era un inhibidor bastante original estructuralmente y selectivo, no era lo suficientemente potente para ser usado directamente como droga, pero sí podría ser un nuevo líder para el desarrollo de otros inhibidores. El problema, en esa oportunidad, era que el mercado de inhibidores de aromatasa era de solo 400 millones de dólares anuales compartido por 4 drogas. Nadie estaba interesado en competir en un mercado tan pequeño.

Familia solanaceae

Nuestro grupo de trabajo ha realizado un estudio amplio de especies pertenecientes a la familia Solanaceae en busca de metabolitos secundarios de naturaleza esteroideal prácticamente exclusivos de dicha familia, los **withanólidos** (w.). Los w. son lactonas esteroidales con base de un esqueleto tipo ergostano de 28 átomos de carbono, en el cual el C-22 y C-26 están apropiadamente oxidados para formar, en general, una δ -lactona. De los aproximadamente 650 w. descriptos hasta el

momento, más del 95% están presentes en unos pocos géneros de la Subfam. Solanoideae (Solanaceae).

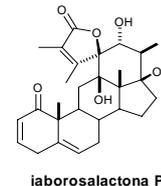
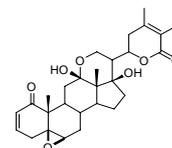
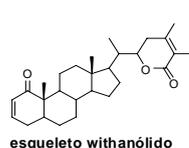
El estudio de estos metabolitos secundarios ha dado lugar a varias revisiones.^{vi,vii,viii,ix} Muchos de los w. informados han mostrado variada actividad biológica, tal como actividad antialimentaria contra insectos, antitumoral, quimiopreventiva, fitotóxica, entre otras.^{6,7}

Es de destacar, además, la importancia de estos compuestos como marcadores quimiotaxonómicos, ya que de los numerosos w. descritos hasta la fecha, se ha observado en repetidas ocasiones la aparición de núcleos exclusivos en determinados géneros.⁸

Nuestro grupo ha abordado el estudio de especies pertenecientes a los géneros **Deprea**, **Exodeconus**, **lochroma**, **Jaborosa**, **Nicandra**, **Salpichroa** y **Vassobia**. Dichas investigaciones, han dado lugar a alrededor de veinte publicaciones. Los géneros más exhaustivamente estudiados son los géneros **Jaborosa** y **Salpichroa**. El estudio fitoquímico de especies pertenecientes a estos dos géneros ha permitido, no solamente tener un conocimiento acabado de la composición química de dichas especies, sino también realizar consideraciones taxonómicas y demostrar las propiedades farmacológicas que poseen los metabolitos motivos de estudio.

Con respecto al valor de los withanólidos como marcadores quimiotaxonómicos, el arreglo estructural de los w. aislados en *Jaborosa* y *Salpichroa* acompañan los resultados obtenidos a partir del estudio de marcadores moleculares cloroplastidiales y nucleares, esto contribuye a resolver las discrepancias existentes entre la filogenia propuesta a partir de caracteres morfológicos y las más recientes en base a marcadores moleculares.

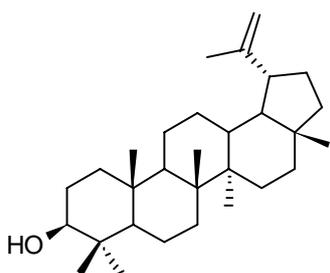
Con respecto a la actividad biológica probada a los w., varios de ellos han mostrado interesantes propiedades; actividad fitotóxica,^x antiproliferativa^{xi} y quimiopreventiva.^{xii} Los ensayos de actividad biológica probados sobre familias de compuestos naturales íntimamente relacionados, como así también, sobre derivados semisintéticos preparados a partir de los metabolitos aislados en cantidades apreciables, han permitido establecer relaciones estructura-actividad.^{xiii} Cabe mencionar la apreciable actividad antiproliferativa de la jaborosalactona 38 aislada de *Jaborosa cabreriae*¹³ y la marcada actividad quimiopreventiva (inductora de la quinona reductasa) de la jaborosalactona P aislada de *Jaborosa odonelliana*.¹²



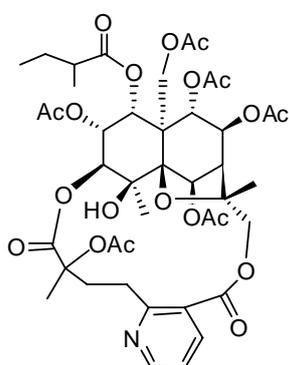
Celastraceae

En lo que se refiere a la investigación de productos naturales, la familia Celastraceae resulta bastante significativa, debido a que presenta numerosas especies conocidas por su uso en la medicina tradicional lo que hace que sea considerada como una fuente de importantes metabolitos bioactivos. Está compuesta por 106 géneros y 1300 especies distribuidas pantrópicamente, aunque un elevado número de ellas se localizan en climas cálidos y cálido-templados. Numerosos estudios fitoquímicos realizados en especies de esta familia han dado como resultado el aislamiento de un gran número de metabolitos secundarios de gran interés debido a su amplio rango de actividades biológicas, donde destacan aquellos compuestos que presentan esqueleto de sesquiterpeno^{xiv,xv} y de triterpeno^{xvi,xvii}. De las actividades descritas para ambos tipos de resaltamos la anti-VIH, ya que algunos autores los consideran como una nueva clase de potentes agentes anti-VIH con nuevos mecanismos de acción^{xviii,xix,xx,xxi}.

En nuestro grupo, el abordaje de estudios fitoquímicos de especies de la familia Celastraceae se originó a través de colaboraciones con el grupo de investigación del Dr. Ángel Gutiérrez Ravelo, catedrático de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna (España). Los estudios llevados a cabo en especies de diferentes géneros (**Plenckia integerrima**, **Maytenus spinosa** y **Schaefferia argentinensis**) dieron como resultados el aislamiento y caracterización de triterpenos y sesquiterpenos β -dihidroagarofuránicos con estructura novedosa en la bibliografía científica, así como cantidades suficientes para preparar una serie de derivados que permitieron explorar el capacidad anti-VIH y citotóxica de los mismos^{xxii,xxiii,xxiv}. Nuestros antecedentes junto al elevado número de publicaciones que siguen surgiendo de esta familia, ponen de manifiesto la importancia de la continuidad de esta línea de investigación.



Lupeol



Sesquiterpeno β-dihidroagarofurano

Referencias:

- ⁱ Newman, D.; Cragg, G. *J. Nat. Prod.*, 75, 311-335, **2012**.
ⁱⁱ Oberti, J.C.; H. R. Juliani. *Anales de la Asociación Química Argentina* 59, 101-103, **1974**
ⁱⁱⁱ Parente, J.L.; Herrera, J.A.; Oberti, J.C.; H. R. Juliani. *Anales de la Asoc. Quím. Argentina* 60, 527-529 **1972**
^{iv} Blanco, J.; Gil, R.R.; Álvarez, C.; Patrino, L.C.; Genti-Raimondi, S.; Flury, A. *FEBS Letters* 409, 396-400, **1997**.
^v Blanco, J.; Gil R.R.; Bocco, J.L.; Meragelman T.L.; Genti-Raimondi, S.; Flury, A. *J. of pharmacology an Experimental Therapeutic* 297, 1095-1105, **2001**.
^{vi} Anjaneluyu, A. S.; Rao & Lequerne, P. *Studies in Natural Products Chemistry* 20, 135-261, **1998**.
^{vii} Ray, A. B. & Gupta, M. *J. Indian Chem. Soc.*, 75 (10-12), 672-678, **1998**.
^{viii} Misico, R.; Nicotra, V.; Oberti, J.; Barboza, G.; Gil, R.; Burton, G. *Withanolides and related steroids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 94, 127-216, **2011**.
^{ix} Li-Xia Chen, Hao He, Feng Qiu, Natural withanolides: an overview, *Nat. Prod. Rep.*, 28, 705, **2011**.

^x Nicotra, V. E.; Gil, R. R.; Vaccarini, C.; Oberti, J. C.; Burton, G. *J. Nat. Prod.*, 66, 1471-1475, **2003**.

^{xi} Machin, R. P.; Veleiro, A. S.; Nicotra, V. E.; Oberti, J. C.; Padrón, J. M. *J. Nat. Prod.*, 73, 966-968, **2010**.

^{xii} Misico, R. I.; Song, L. L.; Veleiro, A. S.; Cirigliano, A. M.; Tettamanzi, M. C.; Burton, G.; Bonetto, G. M.; Nicotra, V. E.; Silva, G. L.; Gil, R. R.; Oberti, J. C.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M., *J. Nat. Prod.*, 65, 677-680, **2002**.

^{xiii} García, M. E.; Barboza, G. E.; Oberti, J. C.; Ríos-Luci, C.; Padrón, J. M.; Nicotra, V. E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G. (2012) *Phytochemistry*, 76, 150-157.

^{xiv} Spivey, A. C.; Weston, M.; Woodhead, S. *Chem. Soc. Rev.*, 31 (1), 43-59, **2002**.

^{xv} Núñez, M. J.; Guadaño, A.; Jiménez, I. A.; Ravelo, A. G.; González-Coloma, A.; Bazzocchi, I. L. *J. Nat. Prod.*, 67, 14-18, **2004**

^{xvi} González, A. G.; Jiménez, I. A.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L. *Tetrahedron*, 49, 697-702, **1993**.

^{xvii} González, A. G.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Jiménez, J.; González, C. M.; Luis, J. G.; Ferro, E. A.; Gutiérrez, A.; Moujir, L.; Las Heras, F. G.; *Il Fármaco*, 43, 451-455, **1988**.

^{xviii} Horiuch, M.; Murakami, C.; Fukamiya, N.; Yu, D.; Chen, T.; Bstow K. F.; Zhang, D.; Takaishi, Y.; Imakura, Y.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* 69, 1271-1274, **2006**.

^{xix} Kashiwada, Y.; Chiyo, J.; Nagao, T.; Okabe, H.; Cosentino, L. M.; Fowke, K.; Lee, K. H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 183-185, **2001**.

^{xx} Zhang, H.-J.; Tan G. T.; Hoang, V. D.; Hung, N. M.; Coung, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *J. Nat. Prod.*, 66, 263-268, **2003**.

^{xxi} Barroso-González, J.; El Jaber-Vazdekis, N.; García-Expósito, L.; Machado, J. D.; Zárate, R.; Ravelo, A. G.; Estévez-Braun, A.; Valenzuela-Fernández, A. *J. Biol. Chem.*, 284, 16609-16620, **2009**.

^{xxii} F. Gutiérrez-Nicolás, J. C. Oberti, L. Ariza-Espinar, Á. G. Ravelo, A. Estévez-Braun, *Planta Medica*, 15, 1718-1724, **2011**.

^{xxiii} F. Gutiérrez-Nicolás, B. Gordillo-Román, J. C. Oberti, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, P. J. Nathan. *Journal of Natural Products*, 75, 669-676, **2012**.

^{xxiv} Manuela E. García ,Rubén Motrich, Beatriz Caputto, Marianela Sánchez, Jorge A. Palermo, Ana Estévez-Braun, Ángel G. Ravelo, Viviana E. Nicotra, *Phytochemistry* 94, 260-267, **2013**.