

43



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO ETNOBOTÁNICO SOBRE *Vitex ssp*

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA EN ALIMENTOS
P R E S E N T A :
ERÉNDIRA MEJÍA ARANGURE

DIRECTO DE TESINA
DR. BLAS LOTINA-HENNSEN



MÉXICO, D.F.



2002

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof. Blas Lotina Hensen
Vocal	Prof. María Luisa Aguilar Laurents
Secretario	Prof. Luz Del Carmen Castellanos Román
1er suplente	Prof. Javier Plasencia De la Parra
2do suplente	Prof. Enrique Martínez Manrique

Sitio donde se desarrollo el Tema:
Conjunto E Laboratorio 115
Facultad de Química
UNAM

Asesor:



Dr. Blas Lotina Hensen

sustentante:



Eréndira Mejía Aranguré

AGRADECIMIENTOS

A mis padres primeramente y a mis hermanos; esto es para ustedes con mucho cariño.

A Alejandro y Rogello mis sobrinos, por su ternura y amor que han hecho de mi vida algo mucho más placentero.

A las niñas Sarita, Rebeca, Vivian y Ana Cristina.

A mis amigas Maritza, Claudia, Gabriela, Perla, Marisela, Silvia, Luisa, Rosita, Graciela, Bárbara, Janisse, Rosalba, Carmen, Irma, Noemí, Leonor, Elizabeth, y Anita; gracias por todo.

A mis amigos Rafael, Miguel Ángel, Juan Luis, Daniel, Guillermo y Raúl.

A mi cuñada Pafita.

Para ti Lourdes muchas gracias por tu vida.

A mi amigo y consejero de años Oscar, muchas gracias.

A mi Nina Sabina, por tu paciencia, tu comprensión y tus deliciosos camarones.

A mi abuelita Regina con todo mi cariño; nunca te olvidaré.

A ti Dios por ser consuelo y esperanza incondicionales.

“Y DIOS DIJO AL HOMBRE: HE AQUÍ QUE EL TEMOR DEL SEÑOR ES LA SABIDURÍA, Y EL APARTARSE DEL MAL, LA INTELIGENCIA”.

Job 28:28

INDICE

Introducción	3
Objetivos	6
Insecticidas y herbicidas	7
Terapéutica	20
Flavonoides	38
Discusión	48
Conclusiones	51
Perspectivas	53
Bibliografía	54

INTRODUCCIÓN

A través del tiempo la humanidad ha utilizado las plantas en el campo de la medicina y la botánica entre otras áreas. Por otro lado la química farmacéutica tiene como objetivo buscar sustancias con actividad farmacológica y una de las fuentes tradicionales de estas sustancias son los metabolitos secundarios de plantas.

El uso de plantas medicinales como fuente de ayuda al alivio de enfermedades tiene vestigios de hace cinco milenios en documentos escritos por las civilizaciones antiguas como China, India, Egipto y América (Teotihuacan, Mayas, Incas).

Después de siglos del uso empírico de preparaciones herbales fue en el siglo diecinueve cuando se aisló el primer principio activo; entre los primeros que fueron aislados encontramos los alcaloides como la morfina, estricnina, quinina, etc.; este hecho marca una nueva era en el uso de plantas medicinales y el comienzo de la investigación moderna en la búsqueda de fármacos en plantas.

Hoy día las plantas son la fuente más común de drogas para el uso de la población mundial. Las plantas medicinales son usadas básicamente de dos formas diferentes: como mezclas complejas que tienen un amplio rango de constituyentes (infusiones, aceites esenciales, tinturas, extractos); o bien en forma pura como principios químicos activos definidos (Hamburger *et al.*, 1991).

Los compuestos puros aislados de plantas, se emplean como principios activos cuando son de amplio espectro o muy activos, o bien específicos y/o tienen un pequeño grado terapéutico; además requieren una dosificación precisa y reproducible.

Por otro lado, el uso de extractos y tinturas, en la medicina herbolaria, es el adecuado para plantas con baja especificidad en la actividad farmacológica y el principio activo responsable es aún desconocido.

En la literatura se menciona que de 250 000 – 500 000 especies de plantas estimadas, solamente un porcentaje bajo ha sido estudiado por los fitoquímicos que han identificado las estructuras de los metabolitos secundarios; además de estos compuestos solo una fracción más pequeña se ha estudiado por sus propiedades farmacológicas y/o biológicas.

En este trabajo se realizó una investigación bibliográfica sobre los estudios químicos acerca de las plantas del género *Vitex* que a lo largo de las últimas décadas ha sido motivo de estudios en países como China, India, Alemania y más recientemente en México. Recientemente el género *Vitex* se ha clasificado dentro de la familia *Lamiaceae* (Labiadas) y anteriormente en el género *Verbenaceae* (Paton *et al.*, 2000) aunque aún no es oficial; por lo que en este trabajo se usará la clasificación Labiada. Las Labiadas (*Lamiaceae*) es una extensa y diversificada familia de plantas que consiste de 224 géneros y de aproximadamente 4000 especies. Las áreas geográficas con una gran diversidad en *Lamiaceae* son el Mediterráneo, Asia Central, las Américas, las Islas del Pacífico, Africa tropical, China y México (existen 27 géneros). La familia *Lamiaceae* ha sido sujeta de estudios enfocados al aislamiento de diversos compuestos. Las plantas de diferentes géneros, como *Ajuga*, *Rabdosia*, *Teucrium*, *Salvia*, *Scutellaria*, *Stachys*, *Leonorus*, *Ballota* y *Coleus* han sido estudiadas por los fitoquímicos que han encontrado metabolitos secundarios como los siguientes: esteroides, flavonoides, iridoides, sesquiterpenos triterpenos y sesterterpenos (Esquivel *et al.*, 1996). La química de los productos naturales, está relacionada con la formación, estructura y propiedades de los metabolitos secundarios, de estructuras diversas; y ésta es característica para cada Familia, Género o Especie.

En el género *Vitex* se encuentran aproximadamente 270 especies, entre árboles y arbustos, éstos se encuentran en regiones del trópico y sub-trópico. En el Índice Internacional de

Plantas se indica que hay alrededor de 679 variantes de este género (The International Plant Name Index <http://www.ipni.org/index.html>)

La fitología del género describe hojas opuestas, compuestas digitalmente, los folíolos son enteros o lisos; cimas axilares o panículos terminales; cáliz campanulado, penta dentado; el tubo de la corola es corto, el limbo oblicuo, bilabiado generalmente, cuatro estambres; y el fruto es una drupa (de semilla pequeña y sin cáscara).

Una gran variedad de especies de *Vitex* se usan como remedios por el pueblo Mexicano. Así *Vitex mollis* es un remedio para la disentería, es analgésico y anti-inflamatorio (Argueta *et al.*, 1994). Otros pueblos lo usan para tratar picaduras de escorpiones, diarrea y dolores estomacales. Varias especies de *Vitex* también son usadas como remedios contra diarrea y afecciones gastrointestinales en especies de *V. pyramidata*, *V. pubescens*, *V. agnus-castus* y *V. gaumeri* (Argueta *et al.*, 1994; Ahmad and Holdsworth, 1995). También se han encontrado propiedades antimaláricas, antimicrobianas y antifúngicas en especies de *V. gaumeri*, *V. agnus-castus* y *V. negundo* respectivamente; además *V. negundo* es usado como agente anti-inflamatorio, y la especie *V. gaumeri* es usada para tratar la tos (Ekundayo *et al.*, 1990; Chawla *et al.*, 1992; Argueta *et al.*, 1994; Damayanti *et al.*, 1996).

En este trabajo haremos una revisión bibliográfica y discutiremos los productos naturales aislados de Labiadas que poseen actividad biológica, ya que algunos de los metabolitos secundarios aislados de Labiadas poseen funciones de interés biológico como antiasmódicos, antivirales, insecticida, antitumoral, antibacterial y actividad antialimentaria para insectos entre otras. Entre estos metabolitos aislados de varias especies del género *Vitex* destacan los flavonoides, diterpenos, triterpenos, esteroides y fenilpropanoides entre otros, por lo que son de interés medicinal y agroquímico y por ende de importancia económica. De la variedad de metabolitos secundarios aislables de esta

familia de plantas y del uso potencial de estos, así como en su abundancia y distribución en nuestro país radica la importancia de este estudio.

OBJETIVOS

Revisar la bibliografía de los estudios fitoquímicos y los ensayos de actividad biológica de los extractos y compuestos puros aislados de las plantas del género *Vitex*.

Describir los compuestos identificados por estudios fitoquímicos de las diferentes especies estudiadas del género *Vitex* ssp.

Enlistar los nombres de compuestos encontrados en *Vitex* ssp en algunos resúmenes del Chemical Abstracts en los cuales no se menciona la estructura química de éstos.

Enunciar los extractos de *Vitex* ssp utilizados con fines farmacéuticos o curativos en los que no se ha determinado la naturaleza del compuesto responsable.

Investigar bibliográficamente si hay estudios alelopáticos producidos por la interacción de compuestos en este género.

Hacer un estudio etnobotánico bibliográfico de *Vitex* ssp.

Proponer perspectivas de este estudio.

INSECTICIDAS Y HERBICIDAS

Se han realizado estudios sobre las interacciones hormonales entre plantas e insectos; se ha identificado una gran variedad de fitoecdisteroides en plantas medicinales del trópico dentro del género *Vitex* (Kubo *et al.*, 1981, 1984a; Kubo *et al.*, 1983). Algunos de estos fitoecdisteroides interrumpen el desarrollo normal de varias plagas de insectos en ensayos donde se les alimentó artificialmente (Kubo *et al.*, 1983, 1984b).

Un insecticida es cualquier sustancia que produce la muerte de insectos. Estas sustancias actúan mecánicamente por destrucción de la cutícula o químicamente, por inhalación, por ingestión o al contacto.

Se ha logrado determinar la estructura de una gran variedad de estos fitoecdisteroides.

Los ecdisteroides son esteroides polihidroxilados formalmente conocidos como ecdisonas. Originalmente se identificaron como reguladores hormonales del proceso de pupación en insectos. Después se encontró que estaban relacionados con muchos procesos complejos de su desarrollo como metamorfosis, diferenciación y reproducción (Goodwin *et al.*, 1978). Los términos zooecdisteroides y fitoecdisteroides son usados para distinguir ecdisteroides aislados de especies animales de aquellos de origen vegetal.

El término alelopatía fue definido por primera vez por Molish para indicar que las plantas se comunican con otra planta u otros organismos por transferencia química de una planta a otra u otro organismo. La aceptación de este parámetro en el reino vegetal incluye algas, hongos y diferentes microorganismos así como plantas superiores e insectos. Un concepto clave en alelopatía es que la transferencia química es directa al medio ambiente de un organismo a otro. Los investigadores han adoptado el uso de una terminología general de químicos alelopáticos o aleloquímicos al referirse a las sustancias transferidas de esta forma, en bioquímica se les conoce como metabolitos secundarios y en fitoquímica como

productos naturales. Frecuentemente el origen de un compuesto alelopático no es claro. Por ejemplo, compuestos relacionados con plantas superiores pueden ser alterados por microorganismos y después, la sustancia ya alterada, entrar en contacto con otra planta superior. Del mismo modo es muy difícil determinar el origen cuando un compuesto es aislado directamente del medio de la planta.

La interacción planta insecto puede llevarse a cabo por medio de aleloquímicos. El término aleloquímico incluye compuestos químicos no nutrimentales producidos por organismos vivos que afectan el crecimiento, la salud, la conducta o la población biológica de otras especies (Einhellig *et al.*, 1995).

Un herbicida puede tener un origen sintético o natural, se utiliza en el control de malas hierbas y su acción puede ser selectiva.

Los herbicidas comercialmente disponibles actúan específicamente en sitios relacionados al metabolismo de las plantas; principalmente sobre el proceso fotosintético. Así mismo sobre división celular, elongación celular y en mecanismos reguladores del crecimiento. El metabolismo y la biosíntesis de lípidos, aminoácidos y pigmentos también son afectados por herbicidas (Duke *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1993).

Una larga lista de diferentes clases de compuestos químicos inhiben el transporte de electrones en la fotosíntesis por actuar sobre un determinado sitio, el fotosistema II (PSII) reacción central. Esta incluye ureas, triazinas, anilidas, triazinonas, piridazinonas, bencimidazoles, *bis*-carbamatos, fenilbiuratos, cianocrilatos, pironas, ciclohexanodionas, tiazolilidencetonitrilos, naftoquinonas y nitrofenoles (Barber *et al.*, 1991). Muchos de estos compuestos son herbicidas comerciales; los síntomas fitotóxicos finalmente se originan de las interacciones con el fotosistema II. Dentro de los herbicidas se encuentran comúnmente

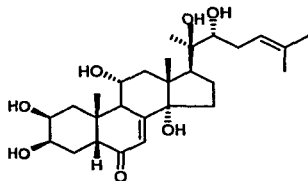
ureas, triazinas, carboxianilidas, carbamatos, biuratos, N-arilpirroles, 1,2,4-triazinonas, aminopirazolonas, 3-alcoxi-uracilos y cianocrilatos.

A continuación se describirán los estudios más relevantes realizados para especies *Vitex* al igual que se enunciarán los activos químicos aislados más importantes dentro de este género.

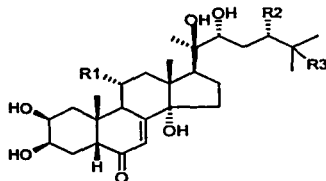
Vitex canescens

En la corteza de las especies de *Vitex* tales como *V. canescens* (Werawaattanametin *et al.*, 1986 y Suksamrarn *et al.*, 1993), *V. madiensis* (Kubo *et al.*, 1984), *V. thyrsoiflora* (Kubo *et al.*, 1985), *V. megapotamica* (Rimpler *et al.*, 1967, Banerji *et al.*, 1969) y *V. glabrata* (Werawaattanametin *et al.*, 1986) se han aislado los ecdisteroides 20-hidroxiccdisona **2** y turkesterona **3**. *V. glabrata* y *V. pinnata* contienen ambos compuestos (Werawaattanametin *et al.*, 1986 y Suksamrarn *et al.*, 1993). Los compuestos pinnatasterona **10** (Suksamrarn *et al.*, 1993) y canescensterona (Suksamrarn *et al.*, 1995) son ecdisteroides minoritarios en *V. pinnata* y *V. canescens* respectivamente. Igualmente se reporta la presencia del ecdisteroide, 24-epi-abutasterona **8** en la corteza de raíz de *V. canescens* (Suksamrarn *et al.*, 1997). El extracto en metanol de la corteza de raíz de *V. canescens* revela una mezcla más compleja que en el caso de la corteza del tallo de la misma (Suksamrarn *et al.*, 1995), lo mismo ocurre en especies de esta familia (Suksamrarn *et al.*, 1993). El extracto metanólico se separó en diferentes extractos, 20-hidroxiccdisona fue el ecdisteroide mayoritario obtenido de los extractos en cloroformo y acetato de etilo. Otros ecdisteroides como la 24-epi-Mak-isterona **A 4** (Miller *et al.*, 1985, Maurer *et al.*, 1993) fue aislada en menor cantidad; le siguieron la shidasterona **9** (Hiniko *et al.*, 1975, Roussel *et al.*, 1995),

calonisterona **11** (Suksamrarn *et al.*, 1994, Canonica *et al.*, 1973) y turkesterona **3** fue el menor al igual que abutasterona **5** y pterosterona **7**.



1. Vitexirona



2. R1=R2=H, R3=OH 20-Hidroxicdisona

3. R1=OH, R2=H, R3=OH Turkesterona (11a. 20-hidroxicdisona)

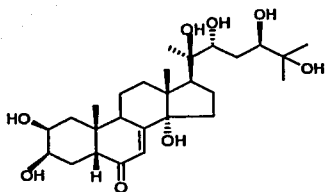
4. R1=H, R2=Me, R3=OH 24-*epi*-Makisterona A

5. R1=H, R2=OH, R3=OH abutasterona

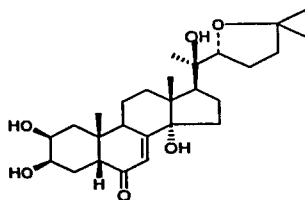
6. R1=OH, R2=OH, R3=H ajugasterona C

7. R1=R3=H, R2=OH pterosterona

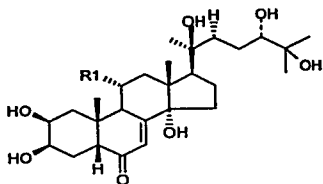
El compuesto 20-hidroxicdisona **2** presenta una actividad biológica sobre insectos como *Musca domestica*, inhibiendo el proceso de muda o pupación (Kaplanis *et al.*, 1966, Slama *et al.*, 1974). Pinnatasterona presenta una baja actividad biológica sobre *Musca domestica*. Los estudios del efecto de otros ecdisteroides como este sobre insectos, se realiza por su similitud a 20-hidroxicdisona. Nuevos ecdisteroides sin mayores estudios se han aislado como 26-hidroxi-pinnatasterona que se aisló de *V. cymosa* junto con **2** (dos Santos *et al.*, 2001).



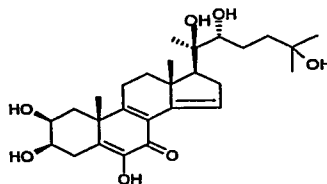
8. 24-epi-abutasterona



9. Shidasterona



10. Pinnasterona



11. Calonasterona

Otros ecosteroides aislados de *V. Canescens* y *V. glabrata* han sido inokosterona, polipodina B y viticosterona (Rimpler *et al.*, 1967, 1969), la cantidad aislada de estos compuestos así como de canescensterona es muy pequeña (Suksamrarn *et al.*, 1993).

Vitex divaricata

El corazón de la madera de esta planta contiene esteres y largas cadenas de alcanos y ácidos en los cuales los compuestos C-30 son predominantes (Wesley *et al.*, 1962).

Vitex fisherii

Del extracto metanólico de la corteza de raíz de *V. fisherii* se aisló 20-hidroxiecdisona **2**, ajugasterona **C 6**, turkesterona **3** y vitexirona **1** (Kubo *et al.*, 1990), se demostró que estos fitoecdisteroides tienen acción insecticida; lo que hacen es evitar que las larvas lleguen a término, ejemplo es el gusano *Pectinophora gossypiella* y otros insectos.

Vitex glabrata

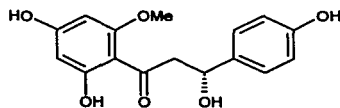
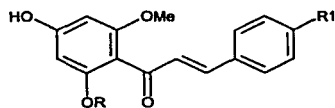
La corteza de *V. glabrata* también contiene 20-hidroxiecdisona **2** y turkesterona **3** como el ecdisteroide mayoritario (Werawaattanaametin *et al.*, 1986 y Suksamrarn *et al.*, 1993), además de calonisterona **11** (Suksamrarn *et al.*, 1994).

Vitex leptobotrys

Otra de las plantas estudiadas es *V. leptobotrys*, en la cual se han encontrado chalconas y ecdisteroides en el extracto de acetato de etilo, de aquí se identificó a la cardamomina **a** (Itokawa *et al.*, 1981), helicrisetina **b** (Van Puyvelde *et al.*, 1989) y 4,4'-dihidroxi-2',6'-dimetoxichalcona **d** (Watanabe *et al.*, 1989). Entre los ecdisteroides encontrados están (Bandara *et al.*, 1989) los compuestos 24(28)-dehidromakisterona **A**, makisterona **A**,

aislados en cantidades muy pequeñas; también se aislaron 24-epi-makisterona A 4 (Miller *et al.*, 1985), ajugasterona C 6 (Zhang *et al.*, 1992), deoxicrustecdisona (2-deoxi-20-hidroxiecdisona) (Chong *et al.*, 1970) y N-trans-feruloil tiramina (Fukuda *et al.*, 1983). El extracto crudo en metanol de la corteza de raíz de *Vitex strickeri* se aisló ajugasterona C-20 y 11- α ,20-hidroxiecdisona 3 (turkesterona) (Zhang *et al.*, 1992).

En 1998 se aislaron nuevas chalconas de *V. leptobotrys* tales como 2',4'-dihidroxi-4,6'-dimethoxichalcona c , 4'-hidroxi-4,2',6'-trimethoxichalcona e y 4,2',4', β -tetrahidroxi-6'-methoxi- α,β -dihidrochalcona (Thi *et al.*, 1998) f.

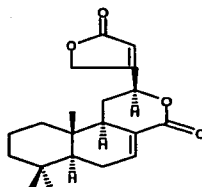


- a. R=H=R1=H
- b. R=H, R1=OH
- c. R=H, R1=OMe
- d. R=Me, R1=OH
- e. R=Me, R1=OMe

f

Vitex limonifolia

La limonidilactona 15 es un diterpeno del tipo labdano aislado del extracto *n*-hexánico de las hojas de *Vitex limonifolia* Wall (Aphajitt *et al.*, 1995). Aunque los diterpenos no son característicos del género *Vitex*, se han encontrado diterpenos en otras especies de este género.



15. Limonidilactona

Al analizar el aceite esencial de las hojas se encontraron 16 monoterpenos y 17 sesquiterpenos (Suksamram *et al.*, 1990) que son comparables con los hallados en *V. agnus-castus*.

Vitex madiensis

Esta planta es conocida por presentar una especial resistencia a los ataques por insectos. La composición química de esta planta aún no se ha determinado. El extracto crudo metanólico de la corteza de raíz fue incorporado a la dieta de dos insectos de importancia económica en la agricultura, *Pectinophora gossypiella* y *Spodoptera frugiperda*. En el estudio se encontró que la muerte de los insectos resulta de suspender el funcionamiento normal del ciclo de muda (Kubo y Asano *et al.*, 1983). Aparentemente el extracto de *V. madiensis* interrumpe el ciclo de muda causando el endurecimiento de cada nueva cutícula de manera prematura y el resultado es una larva con tres cápsulas cuticulares sobre su cabecera, todas sobrepuestas una sobre otra no logrando así el insecto su completo desarrollo. Este tipo de reacción (inhibición de insectos-ecdisis) sugiere a los fitoecdisteroides como responsables de la

actividad del extracto (Kubo *et al.*, 1981). El extracto se separó en tres fracciones diferentes; en éter, acetato de etilo y agua que es la porción soluble. En el extracto de acetato de etilo se encontró la fracción activa; de aquí se aislaron los fitoecdisteroides 20-hidroxicdisona **2** y ajugasterona **C 6** (Kubo *et al.*, 1984). Las estructuras fueron confirmados por comparación directa con muestras auténticas aisladas previamente de plantas *Ajuga* (Kubo e Ichikawa *et al.*, 1983).

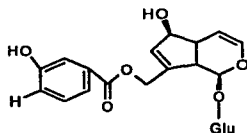
Kubo y Matsumoto, en el año de 1984 reportan que *V. madiensis* reporta el mayor número de fitoecdisteroides en su especie. Ciertamente aun no se ha determinado si todos los fitoecdisteroides provenientes de este género tienen este efecto inhibitor. Asimismo se desconoce si el efecto de los componentes en mezcla pueda ser mejor al que pudiera presentar cada compuesto aislado. Para un estudio bioquímico detallado se necesitan análisis cuantitativos de los fitoecdisteroides.

La corteza de raíz fresca de *V. madiensis* contiene 0.4% 20-hidroxicdisona **2**, 0.2% ajugasterona **C 6** (3.6% y 1.4% del extracto en metanol respectivamente) (Kubo *et al.*, 1984a). El mismo autor revela que a su consideración no hay entre las plantas superiores alguna que contenga cantidades mayores de fitoecdisteroides que *V. madiensis*.

Vitex megapotamica

Del extracto en metanol de las hojas de *V. megapotamica* se aisló 20-hidroxicdisona **2** (Rimpler *et al.*, 1967) que como se ha mencionado tiene un efecto inhibitor de plagas. Una nueva fitoecdisona, viticosterona **E 12** se aisló del extracto etanólico de las hojas. De este extracto también se han aislado otras fitoecdisonas como ecdisterona, inokosterona, polipodina **B** y pterosterona que fueron aisladas en cantidades muy pequeñas al igual que

de *V. canescens* y *V. glabrata*. También se encontró el iridoide agnusido 13 en el mismo extracto (Rimpler *et al.*, 1972). Se sabe que las ecdisonas son secretados por tejidos ecdisiales de las plantas para ser transformados más tarde en compuestos más activos, como 20-hidroxiccdisona 2 (Butenandt *et al.*, 1954).



13. Agnusido

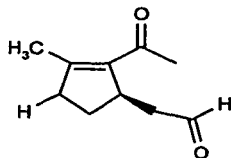
V. negundo

V. negundo posee actividad larvica contra especies de mosquito *Culex quinquefasciatus* y *Anopheles stephensi*, algunos gases volátiles de las hojas son tóxicos al vector filarial del mosquito (Pushpalatha *et al.*, 1995), frena el ataque del mosquito *Aedes aegypti* (Hebbalkar *et al.*, 1992); el desarrollo de huevecillos de *Callosobruchus maculatus* (Raja *et al.*, 2000). Actualmente es común el uso de plantas del género *Vitex*, especialmente *V. negundo*, como insecticidas (Sundararajan *et al.*, 2000; Rajappan *et al.*, 2000).

Los constituyentes volátiles de las hojas de *Vitex negundo* han sido analizadas por cromatografía de gases y espectrometría de masas conjuntamente, los estudios indican un contenido de sesenta y seis compuestos. Treinta y cinco compuestos, que constituyen el 74.96% del aceite han sido identificados. Los compuestos mayoritarios son viridiflorol (19.55%), 2-cariofileno (16.59%), sabineno (12.07%), 4-terpineol (9.65%), 3-terpineno (2.21%), óxido de cariofileno (1.75%), 1-oceten-3-ol (1.59%) y globulol (1.05%). Es el

primer reporte de viridiflorol en especies de *Vitex* (Singh *et al.*, 1999; ver también para *V. agnus castus* Sorensen *et al.*, 2000).

Se han aislado sustancias con efecto repelente de mosquitos; se aisló un nuevo ciclopentano natural denominado rotundial 14 (Watanabe *et al.*, 1995). La N,N-dietil-*m*-toluamida (Deet), es el ingrediente químico sintético activo presente en la mayoría de las formulaciones repelentes de mosquitos conocidas comercialmente; esta sustancia presenta un olor desagradable y provoca irritaciones en la piel.



14. Rotundial

Hay una referencia bibliográfica que indica un efecto alelopático en *Stachytarpheta jamaicensis* y se manifiesta una relación alelopática entre esta planta y *V. negundo* (Kuo 2001). La primera es una especie agresiva que ha invadido la parte sur de Taiwán. Se logró elucidar su mecanismo de invasión, sus características autecológicas y su potencial alelopático; aunque no se discute lo mismo para *V. negundo* se les relaciona por que también manifiesta un efecto inhibitor de otras especies de plantas en la Península Hengchun en Taiwán.

Vitex rotundifolia

El rotundial es un compuesto que se aisló de las hojas y vástagos de *V. rotundifolia* y se probó contra *Aedes aegypti* en comparación con el Deet. Ambos compuestos exhiben una potente actividad repelente contra este mosquito inmediatamente después de la aplicación, y luego de una hora del tratamiento, la efectividad del Rotundial fue equivalente a la del Deet. Dos horas después del tratamiento, la repelencia del Rotundial llegó a ser más alta que el Deet, mostrando que la actividad repelente del primero es mayor con respecto a la perdurabilidad del efecto. Esto puede verse más claramente en el siguiente recuadro:

Actividad repelente del Rotundial y Deet contra el mosquito *Aedes aegypti*.

Compuesto probado	Repelencia (%)			
	0 h*	1 h	2 h	3 h
Rotundial	100	90	85	70
Deet	100	90	50	35

* Inmediatamente después del tratamiento.

Un di aldehído monoterpénico ha sido aislado de larvas en crisálida de abejas *Plagiodra versicolora* como la sustancia que ocupan en su defensa. La estructura del rotundial 14 y esta sustancia es muy similar; esta similitud hace suponer que esta sustancia puede servir a la planta como un mecanismo de defensa al ataque de insectos, lo cual podría ser objeto de futuras investigaciones, al igual que otras ventajas de este compuesto sobre el Deet.

Ecdisteroides aislados de especies del género *Vitex* L.

Especie	Compuesto	Referencia
<i>V. fisheri</i>	20-hydroxyecdisona	Kubo <i>et al.</i> , 1990
<i>V. glabrata</i>		Werawaattanaametin <i>et al.</i> , 1986, Suksamrarn <i>et al.</i> , 1993
<i>V. canescens</i>		Werawaattanaametin <i>et al.</i> , 1986, Suksamrarn <i>et al.</i> , 1993
<i>V. madiensis</i>		Kubo <i>et al.</i> , 1984
<i>V. megapotamica</i>		Rimpler <i>et al.</i> , 1967
<i>V. strickeri</i>		Zhang <i>et al.</i> , 1992
<i>V. rehmanni</i> , <i>V. sereti</i>		Rimpler <i>et al.</i> , 1972a
<i>V. thyrsoiflora</i>		Kubo <i>et al.</i> , 1985
<i>V. leptobotrys</i>		Bandara <i>et al.</i> , 1989
<i>V. megapotamica</i>		Rimpler <i>et al.</i> , 1972
<i>V. rehmanni</i>	Rimpler <i>et al.</i> , 1972 ^b	
<i>V. sereti</i>	Rimpler <i>et al.</i> , 1972 ^a	
<i>V. canescens</i>	Turkesterona	Werawaattanaametin <i>et al.</i> , 1986, Suksamrarn <i>et al.</i> , 1993
<i>V. fisheri</i>		Kubo <i>et al.</i> , 1990
<i>V. glabrata</i>		Werawaattanaametin <i>et al.</i> , 1986, Suksamrarn <i>et al.</i> , 1993
<i>V. canescens</i>	Pinnasterona	Suksamrarn <i>et al.</i> , 1993
<i>V. plinnata</i>		Suksamrarn <i>et al.</i> , 1993
<i>V. canescens</i>	Canescensterona	Suksamrarn <i>et al.</i> , 1995
<i>V. canescens</i>	24-epi-abutasterona	Suksamrarn <i>et al.</i> , 1997
<i>V. strickeri</i>	Abutasterona	Zhang <i>et al.</i> , 1992
	11 α , 20-hidroxiectdisona	Zhang <i>et al.</i> , 1992
	20-hidroxiectdisona-20,	
	22-monoacetónida	
	Ajugasterona C-20	
	22-monoacetónida	
<i>V. fisheri</i>	Ajugasterona C	Kubo <i>et al.</i> , 1990
<i>V. leptobotrys</i>		Zhang <i>et al.</i> , 1992
<i>V. madiensis</i>		Kubo <i>et al.</i> , 1984
<i>V. strickeri</i>		Zhang <i>et al.</i> , 1992
<i>V. canescens</i>	Shidasterona	Suksamrarn <i>et al.</i> , 1997
	Calonisterona	Suksamrarn <i>et al.</i> , 1997
	24-epi-Makisterona	Suksamrarn <i>et al.</i> , 1997
<i>V. megapotamica</i>	Viticosterona E	Rimpler <i>et al.</i> , 1972
<i>V. canescens</i>		Rimpler <i>et al.</i> , 1967, 1969
<i>V. megapotamica</i>	Inokosterona	Rimpler <i>et al.</i> , 1972
<i>V. canescens</i>		Rimpler <i>et al.</i> , 1967, 1969
<i>V. megapotamica</i>	Polipodina B	Rimpler <i>et al.</i> , 1972
<i>V. canescens</i>		Rimpler <i>et al.</i> , 1967, 1969
<i>V. megapotamica</i>	Pterosterona	Rimpler <i>et al.</i> , 1972
<i>V. canescens</i>		Suksamrarn <i>et al.</i> , 1994

TERAPÉUTICA

En estas plantas se han encontrado una gran variedad de compuestos con funciones terapéuticas. Varias especies de *Vitex* son usadas como remedios populares para enfermedades en México. Por ejemplo *Vitex mollis* se usa para aliviar disentería, también como analgésico y antiinflamatorio; otros usos son en piquetes de escorpión, diarrea y dolores estomacales (Argueta *et al.*, 1994). Otras especies de *Vitex* también son usadas como remedios en el tratamiento de afecciones gastrointestinales y diarrea como *V. pyramidata*, *V. pubescens*, *V. agnus-castus* y *V. gaumeri* (Argueta *et al.*, 1994; Ahmad y Holdsworth *et al.*, 1995; Bajpai *et al.*, 1995). Presentan propiedades antimalárica, antimicrobiana y antifúngica.

De *V. negundo* tenemos que se ha usado en artritis reumatoide por los indígenas en la India (Anon *et al.*, 1976) en forma de infusiones.

Se han realizado estudios que han revelado este efecto antiartrítico; por ejemplo, se comparó su efecto con el de algunos fármacos como salicilatos, cortisona y butazolidina; se encontró que inhibe la inflamación en esta enfermedad aunque aún no se ha logrado definir el compuesto responsable de ello. No resultó ser mejor que la cortisona y la butazolidina pero sí fue mejor que los salicilatos (Chaturvedi *et al.*, 1965).

Los fármacos de uso habitual para tratar esta enfermedad son corticosteroides como dexametasona y prednisolona.

Los antiartríticos son sustancias que limitan los efectos perjudiciales causados por el sistema inmunitario suprimiendo la producción o la actividad de los glóbulos blancos. Cada uno de estos medicamentos funciona de manera diferente, pero todos los antiartríticos

amortiguan la inflamación provocada por la reacción auto inmune y previenen o limitan la degeneración del cartilago que recubre las articulaciones.

Se han reportado propiedades medicinales e insecticidas en *Vitex trifolia*. Se usa para el alivio de dolores reumáticos y torceduras aplicándola tópicamente. Las hojas de esta especie son usadas en el tratamiento de fiebre intermitente, a modo de infusiones al igual que con fiebre acompañada de vómito y sed severa (Ramesh *et al.*, 1986; Thein *et al.*, 1995). Hay reportes de que el extracto de hojas de *V. trifolia* en éter de petróleo y etanol inhibe moderadamente la actividad de bacterias gram-positivas y gram-negativas (Hossain *et al.*, 2001).

Las plantas del género *Vitex* más estudiadas son *V. negundo* y *V. rotundifolia*.

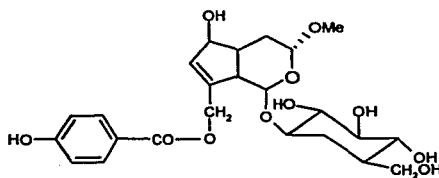
De los trabajos realizados sobre *V. negundo* se reporta el aislamiento de ácidos orgánicos en semillas como ácido palmítico 9.5%, ácido oleico 30.7% y ácido linoleico 51.2% (Quazi *et al.*, 1973), glucósidos compuestos como glucosa y ácidos *p*-hidroxibenzoico 16 y 5-oxiisofáltico (Gupta *et al.*, 1973); aceites esenciales, alcaloides, sitosterol (Joshi *et al.*, 1974) y flavonoides aislados de las hojas (Banerji *et al.*, 1969, Haensel *et al.*, 1967).

Hay una gran variedad de flavonoides encontrados en *Vitex negundo*, de esta especie se han obtenido derivados como 5,3'-dihidroxi-7,8,4'-trimetoxiflavanona y 5,3'-dihidroxi-6,7,4'-trimetoxiflavanona del extracto en CHCl₃ (Achari *et al.*, 1984). Otros han sido 5,3'-dihidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona (Hansel *et al.*, 1965) y 5-hidroxi-3,6,7,3',4'-pentametoxiflavona (Banerji *et al.*, 1969).

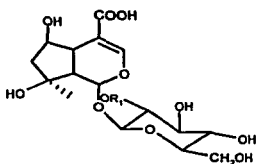
También se han aislado iridoide glucósidos designados como nishindasido 17 y negundósido 18 del extracto metanólico de hojas de *V. negundo* así como el iridoide agnúsido 13 y derivados acetilados (Dutta *et al.*, 1983).

De acuerdo a los mismos autores el tratamiento alcalino-metanólico del negundósido **18** en una cámara con temperatura controlada produce el metil- β -hidroxi benzoato y el ácido mucaenosídico **19**. Ellos sugieren que el negundósido **18** podría ser el derivado 2'- β -hidroxibenzoilado del ácido mucaenosídico **20** como resultado de la hidrólisis alcalina y las diferencias que se observarían en el espectro de RMN.

Esto lo concluyen en base al trabajo de Sehgal *et al.*, 1982 donde podemos ver que el negundósido es un compuesto casi idéntico al que obtuvo.

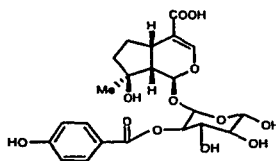


17. Nishindósido



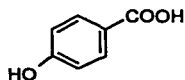
18. R1=COC6H4OH (p) Negundósido

19. R1=H Acido mucaenosídico



20. Acido 2'- β -hidroxibenzoil mucaenosídico

Las reacciones realizadas por Sehegal *et al.* en 1982 revelan que la hidrólisis alcalina del glucósido iridoide esterificado con ácido 2'->-hidroxibenzoil mucaenosídico **20**, presentó dos compuestos, uno de los cuales fue el ácido >-hidroxibenzoico **16**.



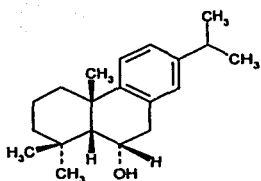
16. Acido >-hidroxibenzoico

Este compuesto se usa como fungicida; es conocido por su uso como conservador de alimentos ya que inhibe el crecimiento de hongos especialmente.

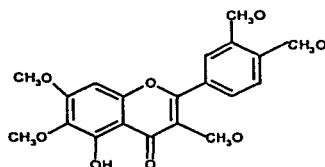
V. negundo es usada como una droga comercial en el sistema medicinal indígena (Anon *et al.*, 1976).

Los análisis farmacológicos realizados se han elaborado sobre extractos o bien en mezclas de compuestos cuyas estructuras y actividades en algunos casos se ha logrado esclarecer.

La materia insaponificable del aceite de semillas de *V. negundo* contiene sustancias antiinflamatorias; se aislaron el diterpeno 5β-hidro-8,11,13-abietatrien-6α-ol **21** y la flavona artemetina **22** encontrándose que inhiben edemas en un 18.2% y 32.4% respectivamente (Chawla *et al.*, 1991). De las semillas también se han aislado triterpenos (Chawla *et al.*, 1992a). La artemetina **22** fue aislada por primera vez de las hojas de esta planta (Banerji *et al.*, 1969, Ferdous *et al.*, 1984).

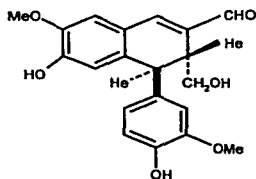


21. 5β-hidro-8,11,13-abietatrien-6α-ol



22. Artemetina

Otros compuestos aislados del extracto en cloroformo de las semillas de *V. negundo* han sido del tipo lignano; este extracto crudo presenta una actividad antiinflamatoria del 34.8% (Chawla *et al.*, 1992b). Compuestos como el 6-hidroxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)3-hidroxi-7-metil-7-metoxi-3,4-dihidro-2-naftaldehído **23** posee actividad anti-edema del 40.6% a 50 mg/kg, p.o., Ibuprofren (50 mg/kg, p.o.) presentó un 63.2% de actividad. El Ibuprofren es un fármaco comercial sintético auxiliar en el tratamiento de inflamaciones como lo es el caso de edemas. Este se usó como control estándar para probar el efecto antiinflamatorio de estos tres compuestos. Las pruebas para determinar el efecto antiinflamatorio de estas sustancias se realizaron en ratas albino hembras.



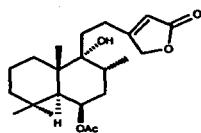
23. 6-hidroxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)3-hidroxi-7-metil-7-metoxi-3,4-dihidro-2-naftaldehído

Vitex pinnata

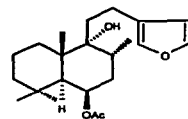
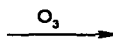
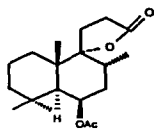
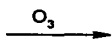
La decocción de la corteza del árbol de *V. pinnata* es usada comúnmente en dolores estomacales y las hojas usadas como cataplasmas, alivian la fiebre y mejoran heridas (Burkill *et al.*, 1966). Las hojas contienen compuestos cianogénéticos y flavonoides (Suksamrarn *et al.*, 1993).

V. cannabifolia

El fruto de *V. cannabifolia* es usado como antiinflamatorio en el Japón bajo el nombre de Bokeishi, un nuevo diterpenoide vitexilactona **24** (Taguchi *et al.*, 1976) fue aislado de las hojas de esta planta; ahora conocido como rotundifurano **25** aislado de *V. rotundifolia* (Kondo *et al.*, 1986). También se aislaron del fruto de *V. cannabifolia* el iridoide glicósido agnúsido **13** (Winde *et al.*, 1960), la flavona artemetina **22** (Mabry *et al.*, 1970) y el ácido *p*-hidroxibenzoico **16**. Del análisis del aceite esencial de las hojas de *Vitex negundo* var *cannabifolia* se identificaron una gran variedad de monoterpenos y sesquiterpenos que son comparables con los hallados en *V. agnus-castus* (Lingfeng *et al.*, 1990); fueron 26 compuestos que se identificaron en total y conformaron el 96.53% del aceite extraído, de este porcentaje el 39.55 % fue de β -cariofileno (ver Meier *et al.*, 2000 y Hoberg *et al.*, 2000).



24. Vitexilactona



25. Rotundifurano

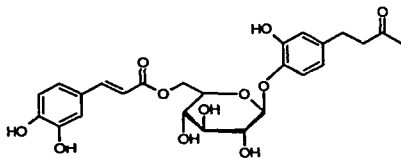
En este esquema se observa que la ozonólisis de vitexilactona produce el rotundifurano.

Esta última sustancia presenta una actividad inhibitoria sobre la proliferación de células HL-60 de leucemia (myeloid) en humanos. La concentración requerida para el 50% de inhibición del crecimiento celular luego de 96 hrs. fue de 22.5 μM . El mecanismo de muerte celular inducido por el rotundifurano **25** se reconoció como apoptosis, la cual fue concluido por las alteraciones morfológicas de las células y por la detección de fragmentos de DNA usando electroforesis en gel de agarosa. Este resultado sugiere que el rotundifurano podría ser usado como un potente agente quimo preventivo y quimo terapéutico (Ko *et al.*, 2001).

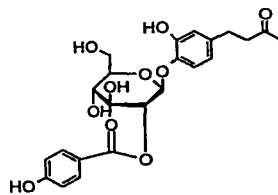
El extracto metanólico del fruto *Vitidis fructus* de *V. rotundifolia* presentó compuestos con actividad analgésica. La fracción activa contenía nuevos compuestos como la vitexfolina A **26**, B **27**, C **28**, 10-*O*-vainilloilaucebina **29** y dihidrodehidroconiferilalcohol- β -D-(2'-*O*-*p*-hidroxibenzol) glucósido **30**, un neolignano glucósido y otros compuestos de menor importancia (Okuyama *et al.*, 1998). De acuerdo a los resultados obtenidos de la prueba ácido-acético inducido realizada en ratones, la administración oral de vitexfolina A **26** produce analgesia en un 23% ($p < 0.01$) y 77% ($p < 0.001$) a dosis de 15 y 50 mg/kg respectivamente; este compuesto se aisló mezclado con vitexfolina B **27** ya que son inestables. El compuesto vitexfolina C **28** es un glucósido fenilbutanona que también

colabora en el efecto analgésico. El neolignano glucósido **30** que también fue aislado produce analgesia en un 31% ($p < 0.001$) a una dosis de 25 mg/kg. Los iridooides 10-*O*-vainilloilaucubina **29** (derivado de aucubina) y agnúsido **13** tienen efecto analgésico en un 56 % ($p < 0.001$) y 20 % ($p < 0.05$) respectivamente a una dosis de 50 mg/kg. Se encontraron otra serie de metabolitos secundarios que por encontrarse en pequeñas cantidades no fueron ensayados.

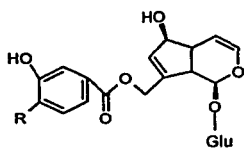
Otra sustancia probada es el iridoide aucubina **31** que inhibe edemas significativamente a dosis de 100 mg/kg. Las pruebas usadas para determinar la actividad analgésica fueron con inducción de carragenina, los edemas fueron inducidos en pata de ratas y el tetradecanoilforbolacetato (TPA)-inducido de edemas en orejas de ratas. De estos estudios el autor concluye que compuestos de diferentes clases tales como fenilbutanoglucósidos, lignanos e iridooides a diferentes potencias, participan en la propiedad analgésica de *Viticis Fructus*. Sin embargo el mecanismo por el cual realizan esta actividad para cada compuesto puede ser diferente.



26. Vitexfolina A (7^R, 8^R-*trans*), **27. B** (7^R, 8^R-*cis*)

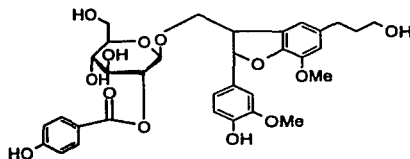


28. Vitexfolina C



13. R=H Agnúsido

29. R=OCH₃ 10-*O*-vainilloilau cubina



30. Neolignano glucósido

De este tipo de resultados podemos ver que la actividad del extracto de *Vitidis Fructus* no corresponde a un solo compuesto sino a una mezcla de compuestos, cuando menos, en lo referente al efecto analgésico. La inestabilidad de los compuestos contribuye a la variedad estructural.

La planta *V. agnus-castus* es usada en infusiones como remedio popular para desordenes del ciclo menstrual (Kartnig *et al.*, 1986 y Roeder *et al.*, 1994; ver también Schellenberg 2001; Berger *et al.*, 2000 y Loch *et al.*, 2000). El fruto de *Vitex negundo* también posee el compuesto aucubina 31. La mastodinia premenstrual se debe frecuentemente a un estímulo de prolactina que provoca una hipersecreción de esta hormona. Se realizó una evaluación de la actividad estro génica del extracto en metanol de semillas de agnus-castus para el tratamiento sintomático de la menopausia encontrándose que puede ser usado como suplemento alimenticio en dietas humanas para el tratamiento de la menopausia (Liu *et al.*, 2001).

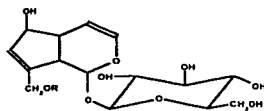
El extracto en metanol del fruto de agnus-castus contiene compuestos inhibidores de la producción de prolactina en células de glándulas pituitarias en ratas (Sabine *et al.*, 1994),

no se indica cuales compuestos tienen este efecto pero se sabe cuales son aquellos que posee el fruto. Estos compuestos debido a este efecto dan indicio de ser dopaminérgicos los cuales inhiben a las células pituitarias. Además esto manifiesta una acción específica del extracto sobre la liberación de hormonas ya que de acuerdo al estudio, la secreción de gonadotropina permanece intacta. De este modo se justifica el uso terapéutico del extracto de esta planta para el tratamiento de mastodinia premenstrual la cual está asociada con la hipersecreción de prolactina.

Como se ha explicado, el fruto es conocido como una potente droga contra desordenes premenstruales pero aún no se ha definido la naturaleza completa del principio activo responsable de ello. Los diterpenos que presenta *V. agnus-castus* poseen una actividad relativamente fuerte para prevenir desórdenes del ciclo menstrual aunque ésta disminuye al fraccionar el extracto original; por lo que la actividad es asignada a todo el extracto (Hoberg *et al.*, 1999, Hoberg *et al.*, 1999).

Aun no se ha logrado estandarizar las preparaciones del fruto Agni-casti. Las sustancias más adecuadas de ser estandarizadas son casticina o vitexicarpina, una flavona lipofílica y el agnúsido 13, un iridoide glicósido, por ser los compuestos mayoritarios.

El agnúsido 13 es una marca quimiotaxonómica del género *Vitex* L. (Haensel *et al.*, 1965), es comercialmente disponible y tiene un efecto analgésico como hemos visto (Okuyama *et al.*, 1998). Otro de los compuestos presentes en el fruto de *Vitex agnus-castus* es el ácido *p*-hidroxibenzoico (PHBA) 16. Hoberg en 2000 concluye que el agnúsido 13 se genera de una combinación entre aucubina 31 y PHBA 16. Propone un método analítico para la determinación no solo de agnúsido 13 sino también de PHBA 16. El método de cromatografía líquida de alta resolución que utiliza permite hacer un análisis cuantitativo y cualitativo para el control del extracto y muestras comerciales del fruto.



31. R=H Aucubina

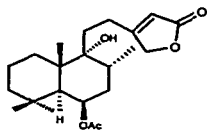
En estudios mas recientes se ha demostrado que los constituyentes volátiles de las hojas de *V. negundo* asciende a un número de 66 compuestos que revelan los análisis cromatográficos y de espectrometría de masas, dichos compuestos se encuentran como una mezcla compleja. Treinta y cinco compuestos de estos, constituyen el 74.96% del aceite. Los principales compuestos son viridiflorol (19.55%), β -cariofileno (16.59%), sabineno (12.07%), 4-terpineol (9.65%), γ -terpinene (2.21%), oxide cariofileno (1.75%), 1-octen-3-ol (1.59%) y globulol (1.05%). Este trabajo es el primer reporte de viridiflorol en especies de *Vitex* (Virendra *et al.*, 1999). Cabe mencionar que a las hojas de esta planta se le han atribuido propiedades pesticida, antifúngica y antibacteriana.

De la fracción soluble en benceno del extracto en etanol de la raíz de *V. negundo* se aislaron el ácido acetil oleanólico, sitosterol y sesquiterpenos como el furanoeremofilano (Vishnoi *et al.*, 1983).

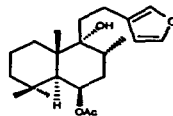
Vitex rotundifolia

Se ha logrado aislar una gran variedad de compuestos con distintas actividades de esta planta. Se encontró agnúsido 13 (Haensel *et al.*, 1965). La viteralona que es un derivado de benzofurano (Tada *et al.*, 1984), también se han aislado labdano-diterpenos de las hojas

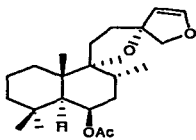
como el rotundifurano **25** y el prerotundifurano **32** (Asaka *et al.*, 1973, ver Ono *et al.*, 2000), este último es más abundante; el rotundifurano **25** se genera como un artefacto durante la purificación del compuesto; más tarde Kondo *et al.*, en 1986 aislaron del extracto metanólico del fruto los mismos compuestos y les dan el nombre de vitexilactona **24** y previtexilactona **33** respectivamente; del mismo modo logra aislar vitexicarpina-casticina y los ácidos *p*-hidroxibenzoico **16** y vainílico. La vitexilactona **24** y rotundifurano **25** están presentes también en *V. cannabifolia* (Taguchi *et al.*, 1976).



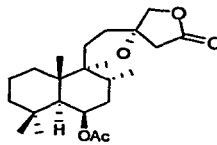
24 Vitexilactona



25 Rotundifurano



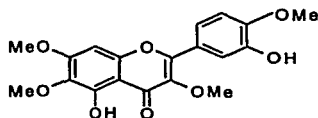
32 Prerotundifurano



33 Previtexilactona

El prerotundifurano **32** es el constituyente mayoritario, de este compuesto es generado el rotundifurano **25** como un artefacto durante su purificación (Asaka *et al.*, 1973).

El compuesto vitexicarpina **38** (3',5-dihidroxi-3,4',6,7-tetrametoxiflavona) aislado de *V. rotundifolia* presenta una potente actividad contra la proliferación de linfocitos. Esta sustancia inhibe la proliferación de linfocitos-T así como la de linfocitos-B a concentraciones $> 0.1 \text{ :M}$. El IC_{50} fue de aproximadamente 0.7 :M para inhibir este tipo de células. La actividad inhibitoria de la vitexicarpina **38** fue reversible. También inhibe el crecimiento de ciertas líneas celulares cancerígenas, EL-4 y P815.9 ($IC_{50} = 0.25\text{-}0.3 \text{ :M}$) (Man Yuo *et al.*, 1998, ver también Shin *et al.*, 2000). Estos resultados sugieren que se trata de un potente agente terapéutico envuelto en desordenes inflamatorios, inmuno regulatorios tales como artritis reumatoide y linfomas.



38 Vitexicarpina

Las polimetoxiflavonas vitexicarpina **38**, artemetina **22** y 2',3',5-trihidroxi-3,6,7-trimetoxiflavona presentan un efecto inhibitor sobre la proliferación de células HL-60 de leucemia mieloide (Ko *et al.*, 2000), efecto que también presenta el rotundifurano como hemos visto. El tratamiento de células HL-60 con éstos flavonoides induce cambios morfológicos que son característicos de apoptosis. Se logra inhibir su crecimiento hasta en un 50 %; esto efecto lo manifiesta cada compuesto por separado. El más potente fue la vitexicarpina; de la que se necesitaron $0.12 \text{ }\mu\text{M}$ para lograr este efecto aún después de 96 horas. Estos resultados sugieren que los polimetoxiflavonoides aislados de *V. rotundifolia*

pueden usarse como agentes quimo preventivos y quimo terapéuticos (ver también Ikawati *et al.*, 2001).

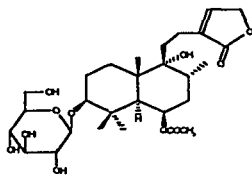
En la búsqueda de antioxidantes naturales, se encontró que el extracto metanólico del fruto de *V. rotundifolia* presenta un alto poder antioxidante (Ono y Yamamoto *et al.*, 1999); este fruto que se conoce como *Vitidis Fructus* (Mankeishi en Japonés) o *Vitidis trifoliae Fructus*, es usado en prescripciones en medicina tradicional del Japón (Kampo) y China para el tratamiento del dolor de cabeza, resfriado, migraña, dolor de ojos, etc. (Kimura *et al.*, 1981; Kimura *et al.*, 1996).

Las especies oxígeno reactivas (EOR) están implicadas en muchos procesos patológicos, incluyendo el sistema cardiovascular. La desintoxicación de EOR se da por antioxidantes (AO) por lo que permiten la protección contra enfermedades; a este respecto se realizaron estudios sobre el potencial antioxidante de *V. negundo* encontrándose que puede ser usada en terapias para desordenes cardiovasculares por una vía antioxidante (Munasinghe *et al.*, 2001).

Se ha reportado el aislamiento y se logró elucidar la estructura de ocho diterpenos tipo labdano y dos diterpenoides tipo abietano en el extracto en metanol de *Vitidis trifoliae Fructus*. También se realizaron pruebas para determinar el poder antioxidante de estos compuestos (ver también Suksamrarn *et al.*, 2000). Se encontró que un diterpeno tipo abietano denominado ferruginol 34 exhibe una fuerte actividad antioxidante semejante al 3-*ter*-butil-4-hidroxianisol (BHA), también se comparó con el α -tocoferol resultando ser más efectivo que este compuesto. Analizando el efecto de ferruginol 34 sobre el radical estable 1,1-difenil-2-picrilhidracil (DPPH), se encontró que su efecto se da a la mitad de concentración a la que actúa la L-cisteína. Esto probablemente se debe a la presencia de un

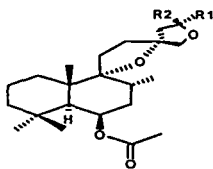
grupo hidroxilo fenólico en C-12 en la estructura del ferruginol **34**. (Ono y Yamamoto *et al.*, 1999; Ono e Ito *et al.*, 1997).

Otros compuestos aislados de *V. rotundifolia*, *Viticis trifoliae* Fructus (Ono e Ito *et al.*, 1998) son el glicósido diterpeno de tipo labdano llamado viteósido A **35** que también fue aislado del extracto en metanol del fruto.

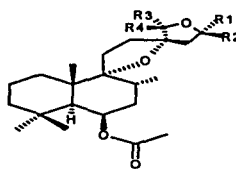


35 Viteósido A

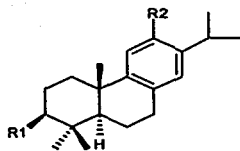
Otros labdano diterpenos aislados:



R1	R2
a. OCH ₃	H
b. H	OCH ₃



R1	R2	R3	R4
c. OCH ₃	H	H	H
d. H	OCH ₃	H	H
e. OCH ₃	H	OCH ₃	H
f. H	OCH ₃	OCH ₃	H
g. OCH ₃	H	H	OCH ₃
h. H	OCH ₃	H	OCH ₃

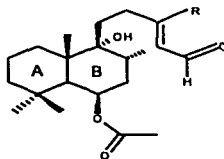


	R1	R2
34.	H	OH
L.	OH	H

Los compuestos **a-h** son del tipo labdano diterpenos. Los compuestos **34** e **i** son diterpeno abietanos. Son sustancias antioxidantes los compuestos **f**, **34** e **i**; particularmente el ferruginol **34**.

Aunque la configuración absoluta de los compuestos **a-h** no ha sido confirmada, desde un punto de vista biogénico estos tienen probablemente la misma estereoquímica que el viteosido **A 35**. Sin embargo, es posible que estos sean artefactos formados de aldehídos durante la extracción o en los procedimientos de aislamiento del ferruginol **34**.

Cabe hacer notar que los compuestos **32**, **25** y **a-h** tienen en común con el (+)-ácido poliáltico **36** los anillos **A** y **B** dentro de su estructura y además que el precursor de las ocho sustancias antioxidantes **a-h** es el siguiente:



R= CH₂OH : precursor de **a-d**

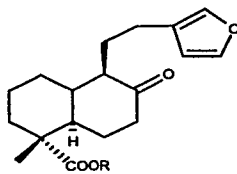
R= CHO : precursor de **e-h**

Por otra parte, los ecdisteroideos mencionados también poseen en su estructura estos dos anillos y en el caso de estos últimos compuestos, poseen acción herbicida. A la fecha no existen compuestos utilizados con este fin, que posean estas estructuras; es por ello que sería interesante probar la actividad insecticida de los compuestos del tipo labdano-diterpeno y abietano diterpeno mencionados.

La actividad antioxidante de **f**, **34** e **i** se evaluó usando ácido linoleico como sustrato para el método del tiocianato férrico; la actividad antioxidante fue comparada con α -tocoferol y BHA (3-*ter*-butil-4-hidroxianisol) el cual es un antioxidante sintético. El resultado manifestó el poder oxidante del ferruginol **34** sobre todos los demás; el efecto de BHA es muy similar. Este poder antioxidante puede deberse a la presencia de un grupo hidroxilo fenólico al C-12 en el ferruginol **34**.

Se han realizado una serie de estudios en relación con la actividad antimutagénica, del ácido (+)-polialtico aislado del extracto metanólico de *V. rotundifolia*. Presenta un efecto supresor de la expresión del gene *umu* del SOS respuesta en *Salmonella typhimorium* TA1535/pSK1002 contra el mutágeno Trp-P-1 (3-amino-1,4-dimetil-5H-pirido[4,3-b]indol), el cual metaboliza enzimas en el hígado. Este compuesto supresor se aisló al re-extraer con diclorometano el extracto metanólico.

El ácido (+)-polialtico suprime la actividad SOS-inductiva de Trp-P-1 (triptofano) en la prueba *umu*. La expresión del gene fue suprimida en 90% a $<0.32 \mu\text{mol/mL}$ y el valor ID_{50} fue $0.19 \mu\text{mol/ml}$ (Miyazawa *et al.*, 1995). La estructura de este ácido es muy similar a la de los compuestos rotundifurano, prerotundifurano, previtexilactona y en general a otros compuestos aislados de *V. rotundifolia* con un efecto antioxidante. Este ácido se aisló primeramente de las hojas de *Sequoia semperivirens* (Taxodiaceae). Se encontró que el compuesto inhibe caracoles marinos como *Monodonta neritoides* (Ohta *et al.*, 1987).



36 R=H

37 R=Me

Los compuestos (+)-ácido polialtico **36** y (+)-metil polialtato **37**, tienen efecto supresivo sobre la activación metabólica de Trp-P-1.

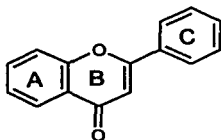
FLAVONOIDES

Los flavonoides constituyen una de las clases de compuestos más característicos entre las plantas superiores. Muchos de ellos son fácilmente reconocibles como pigmentos florales en la mayoría de las angiospermas. Sin embargo, su presencia no solo se restringe a las flores sino que también se incluyen todas las partes de la planta como hemos podido constatar en los estudios fitoquímicos que se han realizado sobre el género *Vitex*.

Varios subgrupos de flavonoides son clasificados de acuerdo a la sustitución en el anillo básico que es el de benceno. El estado de oxidación del heterociclo y la posición del anillo B son importantes en la clasificación de los flavonoides. Los subgrupos mayoritarios entre los flavonoides son seis; chalconas y las flavanonas isoméricas, flavonas, flavonoles, antocianinas e isoflavonoides.

Químicamente, los flavonoles son 3-hidroxi flavonas. Existen cientos de sustituciones diferentes en flavonol agliconas. La mayoría de estos aparecen como glucósidos con diferentes combinaciones de uniones al grupo hidroxilo. Algunas flavonoides aparecen como derivados C-glicosilados en la posición seis u ocho.

La función de los flavonoides en plantas es la de atraer insectos relacionados con la polinización.



Flavona

El término flavonoide o C-glicósido se ha usado para estos compuestos, sin embargo, C-glicosilflavonoide es el mejor para denominarlos debido al comportamiento de aglicón que presentan en procesos hidrolíticos.

La resistencia que presentan estos compuestos a la hidrólisis ácida los hace distintivos de otros, esto se debe a que el azúcar está unido directamente al núcleo de la flavona por un enlace carbono-carbono. En el caso de estos compuestos la inter conversión química iso la cual genera una mezcla en equilibrio no es reversible (Harborne *et al.*, 1975).

Los flavonoides son sustancias de bajo peso molecular, encontrados en todas las plantas vasculares, son fenilbenzopironas (fenilcromanos) con una estructura básica variada.

Primeramente se les reconoce como los pigmentos responsables de la aparición de los matices otoñales y de muchos matices amarillo, naranja y verde en flores y alimentos, se han hallado en fruta, vegetales, semillas, nueces, uvas, flores usadas para pigmentar té o vinos y son compuestos importantes de la dieta humana (Harborne *et al.*, 1994).

Son componentes importantes de frutas cítricas y otros alimentos. En promedio, la dieta diaria occidental contiene aproximadamente 1g de una mezcla de flavonoides, una cantidad que podría proveer una concentración farmacológica considerable a fluidos y tejidos corporales (asumiendo una buena absorción del tracto intestinal).

Estos compuestos tienen importantes efectos en la bioquímica y fisiología de la planta, actúan como antioxidantes, inhibidores de enzimas, precursores de sustancias tóxicas, pigmentos y una pantalla protectora (Harborne *et al.*, 1975, 1994)

Asimismo estos compuestos están relacionados con la foto sensibilización y la transferencia de energía en procesos metabólicos, el control del desarrollo hormonal de la planta y

mecanismos reguladores, así mismo, el control de la respiración, la fotosíntesis, la morfogénesis y la determinación sexual y en mecanismos de defensa contra infecciones.

Existen reportes (Harborne *et al.*, 1994) donde se indica que los flavonoides de las plantas activan la modulación de los genes en bacterias relacionadas con el control de la fijación de nitrógeno, esto sugiere una importante relación entre flavonoides particulares con la activación y expresión de genes. Los C-glicoflavonoides se han hallado en mono y dicotiledóneas, helechos, musgos y algas verdes.

Vitex agnus-cactus

Vitex agnus-cactus está dentro de las especies que se encuentran en México. En el año 1903 el Prof. Malet obtiene de esta planta dos sustancias cristalinas, la vitexina y la vitexinina (Malet *et al.*, 1903), a la primera sustancia se le asignaría mas tarde el nombre de casticina (5,3'-dihidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona) o vitexicarpina **38**, ambas sustancias se aislaron del extracto en éter de petróleo de las semillas (Bergant y Morton *et al.*, 1961). Casticina es una flavona presente en las hojas de *V. trifolia*, *V. negundo* (Rimpler *et al.*, 1962), *V. lucens* (Haensel *et al.*, 1965), en la raíz de *V. peduncularis* (Rao *et al.*, 1965) en la corteza (Bheemasankara *et al.*, 1962) y en las hojas, raíces y el corazón de madera de *V. altissima*.

También se han aislado algunos iridoides y flavanonas de sus hojas y fruto; de la corteza de raíz se aislaron las siguientes flavonas:

luteolina 6-C-(4''-metil-6''-O-trans-cafeoilglucósido) **39**

luteolina 6-C-(6''-O-trans-cafeoilglucósido) **40**

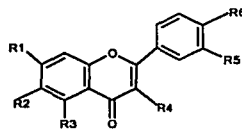
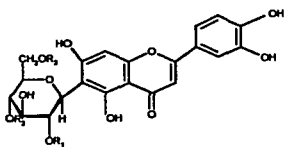
luteolina 6-C-(2''-O-trans-cafeoilglucósido) 41

luteolina 7-O-(6''->-bencilglucósido) 42

4',5'-dihidroxi-3,3',6,7-tetrametoxiflavona 43

artemetina o 5-hidroxi-3,6,7,3',4'-pentametoxiflavona 45

estos metabolitos secundarios poseen actividad citotóxica contra P388 célula linfocito de leucemia (Chieko *et al.*, 1997). También se encontraron luteolina 44 e isoramnetina 46.



39. R1=H, R2=CH3, R3= trans cefeoil

40. R1=R2=H, R3= trans cefeoil

41. R1= trans cefeoil, R2=R3=H

42. R1= O-Glc (6''-p- hidroxibenzoil),

R2=R4=H, R3=R5=R6=OH

43. R1=R2=R4=R5=OCH3, R3=R6=OH

44. R1=R3=R5=R6=OH, R2=R4=H

45. R1=R2=R4=R5=R6=OCH3, R3=OH

46. R1=R3=R4=R6=OH, R5=OCH3, R2=H

Se ha llegado a determinar la composición del aceite esencial de hojas y flores y se encontró que para ambos está compuesta por monoterpenos entre los principales el limoneno, cinneol, sabineno y α -terpineol y sesquiterpenos siendo los principales el β -cariofileno, β -gurjuneno, cupareno y globulol (Zeljjan *et al.*, 1998).

Plantas del género *Compositae* como *Psiadia trinervia* son usadas en Africa como medicina tradicional para el tratamiento de bronquitis y asma, también como expectorante y

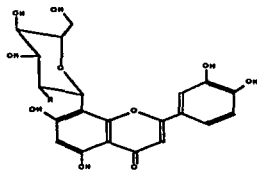
emplastos para artritis reumatoide al igual que como analgésico en dolores de cabeza y nervios. Esta planta contiene casticina y otras flavonas metiladas como en el caso de varias especies del género *Vitex* L. Por ejemplo 5,7,4'-trihidroxi-3,8-dimetoxiflavona que al igual que casticina tienen actividad antifúngica, entre otros. 5,7,4'-trihidroxi-3,3'-dimetoxiflavona y 5,7,4'-trihidroxi-3,8-dimetoxiflavona exhiben actividad antibacteriana (Wang *et al.*, 1989); estos compuestos son estructuralmente similares a las flavonas encontradas en el género objeto de este estudio.

Vitex poligama

La corteza y el fruto de esta planta son usados tradicionalmente como diuréticos, en las hojas se han encontrado hentriacontano, nonacosano, tetracosanoil acetato, etil cafeato y (+)-espatulenol (Barbosa *et al.*, 1995).

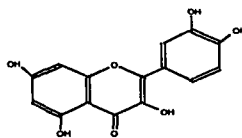
Del extracto metanólico de las hojas se aislaron flavonas como 2''-O-cafeoil-orientina 47, orientina 48, iso-orientina, vitexina, isovitexina, luteolina, quercetina 49, quercetina 3-metil éter y el ácido *p*-hidroxibenzoico 16 (Leitao *et al.*, 1998), este último, como ya vimos también se encontró en el fruto de *V. cannabifolia* (Mabry *et al.*, 1970); la vitexina-casticina- se aisló de las semillas de *V. agnus castus* (Bergant y Morton *et al.*, 1961) así como de otras especies de *Vitex*. Quercetina y otros derivados de flavonoides presentan actividad inhibitoria contra linfocitos inducidos por antígenos (Mookerjee *et al.*, 1986).

Esta actividad que pueden presentar derivados de flavonas puede ser el planteamiento de otras investigaciones. Del mismo modo el que quercetina posea esta actividad biológica ya que derivados de esta sustancia como quercetagina podrían presentar esta actividad.



47. R=Cafeoyl, 2''-O-cafeoyl-orientin

48. R= H Orientina



49. Quercetina

Se han realizado estudios donde se ha demostrado que las flavonas lipofílicas exhiben actividad antimicrobiana, y esto se atribuye a su habilidad de penetrar membranas biológicas (Harborne *et al.*, 1983). La metilación en 5-OH se considera un rasgo estructural esencial para una buena actividad antifúngica (Barberan *et al.*, 1988); en tanto que las flavonas 3-metiladas exhiben actividad antiviral (Van Hoof *et al.*, 1984).

Se encontró que 5 μ g del compuesto casticina y por su parte, con la misma cantidad, la 5,7,4'-trihidroxi-3,8-dimetoxiflavona pueden inhibir el desarrollo del hongo *Cladosporium cucumerinum*. Sin embargo se encontró que las flavonas permetiladas, los 5-metil éteres y los compuestos parcialmente acetilados fueron inactivos aun utilizando 20 μ g de cada compuesto en las pruebas de inhibición.

Aucubina y agnúsido son iridoides glucósidos presentes en las hojas de esta planta (Anon *et al.*, 1976), así como el eurostosido (Goerler *et al.*, 1985). *V. negundo*, *V. rehmanni* y *V. sereti* contienen agnúsido, las dos primeras también contienen aucubina y *V. rehmanni*

como *V. sereti* contienen ecdisterona (Rimpler *et al.*, 1972a). Las hojas de *V. megapotamica* también contienen aucubina, agnusido y casticina (Haensel *et al.*, 1965).

Otras especies que también contienen agnusido son *V. trifolia* (Siriati *et al.*, 1966) y *V. cannabifolia* (Winde *et al.*, 1960)

Las antocianinas son el grupo más importante de pigmentos en plantas visibles por el ojo humano. Las agliconas (antocianidinas) están estructuralmente relacionados con este grupo. Otros grupos de menor importancia entre los flavonoides son los biflavonoides, proantocianidinas, C-glicosil flavonoides y neoflavonoides.

Flavonoides encontrados en especies de *Vitex* L.

Especie	Compuesto	Referencia
<i>V. agnus castus</i> <i>V. rotundifolia</i> <i>V. trifolia</i> <i>V. negundo</i> <i>V. lucens</i> <i>V. peduncularis</i> <i>V. altissima</i> <i>V. megapotamica</i> <i>V. poligama</i>	Vitexina (casticina o vitexicarpina)	Malet <i>et al.</i> , 1903; Bergant y Morton <i>et al.</i> , 1961 Man You <i>et al.</i> , 1998 Rimpler <i>et al.</i> , 1962 Rimpler <i>et al.</i> , 1962 Haensel <i>et al.</i> , 1965; Cambie <i>et al.</i> , 1959 Bheemasankara <i>et al.</i> , 1962; Rao <i>et al.</i> , 1965 Bheemasankara <i>et al.</i> , 1962; Rao <i>et al.</i> , 1965 Haensel <i>et al.</i> , 1965 Leitao <i>et al.</i> , 1998
<i>V. agnus castus</i> <i>V. cannabifolia</i> <i>V. negundo</i>	Artemetina	Chicko <i>et al.</i> , 1997 Mabry <i>et al.</i> , 1970 Chawla <i>et al.</i> , 1991; Banerji <i>et al.</i> , 1969
<i>V. agnus castus</i> <i>V. rotundifolia</i>	Eurostosido	Goerler <i>et al.</i> , 1985 Kouno <i>et al.</i> , 1988
<i>V. agnus castus</i> <i>V. megapotamica</i> <i>V. negundo</i> <i>V. rehmanni</i>	Aucubina	Anon <i>et al.</i> , 1976 Haensel <i>et al.</i> , 1965 Rimpler <i>et al.</i> , 1972 ^a Rimpler <i>et al.</i> , 1972 ^a
<i>V. agnus castus</i> <i>V. cannabifolia</i> <i>V. megapotamica</i> <i>V. negundo</i> <i>V. rehmanni</i> <i>V. rotundifolia</i> <i>V. sereti</i> <i>V. trifolia</i>	Agnusido	Anon <i>et al.</i> , 1976 Winde <i>et al.</i> , 1960 Haensel <i>et al.</i> , 1965; Rimpler <i>et al.</i> , 1972 Dutta <i>et al.</i> , 1983 Rimpler <i>et al.</i> , 1972 ^a Haensel <i>et al.</i> , 1965; Kouno <i>et al.</i> , 1988 Rimpler <i>et al.</i> , 1972 ^a Siriati <i>et al.</i> , 1966

<i>V. rotundifolia</i>	Luteolina	Kondo <i>et al.</i> , 1986
<i>V. agnus castus</i>	Luteolin-6-C-(4"-metil-6"-O-trans-cafcoylglucosido)	Chieko <i>et al.</i> , 1997
<i>V. agnus castus</i>	Luteolin-6-C-(6"-O-trans-cafcoylglucosido)	
<i>V. agnus castus</i>	Luteolin-6-C-(2"-O-trans-cafcoylglucosido)	
<i>V. agnus castus</i>	Luteolin-7-O-(6"-p-bencilglucósido)	
<i>V. agnus castus</i>	4',5'-dihidroxy-3,3',6,7-tetrametoxiflavona	
<i>V. agnus castus</i>	Isoramnetina	
<i>V. agnus castus</i>	Luteolina	

Vitex lucens

En los estudios fitoquímicos de esta planta se encontraron glucoflavonas como la casticina (vitexina) y saponaretina (Cambie *et al.*, 1959), vitexin-O-glucósido (Seikel *et al.*, 1959), isovitexina, orientina e iso-orientina (Seikel *et al.*, 1966). Se descubrió el 6,8-di-C-glucosil-luteolina (Seikel *et al.*, 1965), también casticina (vitexina) y la 1-vicenina se aisló del extracto en metanol del corazón de la madera de esta especie (Bouillant *et al.*, 1971).

El nombre de vitexina es usado para la flavona obtenida de *Vitex lucens* y el nombre de casticina para la flavona obtenida de *Vitex agnus-castus*. Casticina es una dihidroxitetrametoxiflavona y un tetrametil éter de quercetagetina (Belic *et al.*, 1961).

Una lactona es un éster interno de un hidroxiaácido. Las lactonas insaturadas son sustancias inhibitoras del crecimiento de las plantas.

Compuestos del tipo lactona:

Especie	Lactona	Referencia
<i>V. rotundifolia</i>	Rotundifurano (diterpenoide, vitexilactona)	Asaka <i>et al.</i> , 1973, Kondo <i>et al.</i> , 1986
	Prerotundifurano (diterpenoide, previtexilactona)	Asaka <i>et al.</i> , 1973, Kondo <i>et al.</i> , 1986
<i>V. rotundifolia</i>	Lactona	Kondo <i>et al.</i> , 1986
	Viteralona	Tada <i>et al.</i> , 1984

Vitex agnus castus

El fruto de esta planta se usa como condimento para embutidos, pescados, para preservar vegetales, etc. El aceite del fruto, las hojas y las inflorescencias contienen o-cymol. Los principales constituyentes fueron cinneole ($\leq 25.2\%$, α - β -pínenos ($\leq 39.7\%$) y limoneno ($\leq 14.8\%$).

El aceite esencial del fruto presenta un efecto inhibitor de algunas bacterias como *Escherichia coli* y *Candida albicans*, éstas fueron más sensibles al aceite del fruto que *Staphylococcus aureus* y *Bacillus anthracoides* que fueron resistentes, el aceite contiene 9 compuestos no identificados (Mishurova *et al.*, 1986, ver también Kawazoe *et al.*, 2001).

Vitex doniana

Vitex doniana es una especie común en el oeste africano, su fruto es comestible y de consumo común en esta comunidad. Es semejante a las ciruelas y de color verdoso, y cambia a café oscuro al madurar. La piel del fruto es removida para su consumo. El análisis del valor nutrimental indica un moderadamente alto valor de grasa cruda y de glucosa, equitativamente un alto contenido de minerales y de aminoácidos esenciales, al igual que de azúcares lo que lo hace un fruto de considerable aportación nutrimental en la dieta local (Olusola y Zebulun *et al.*, 1993).

Se encontró que el extracto en éter de petróleo presenta el 10% de un aceite negro el cual tiene un efecto tipo progesterona en experimentos sobre ratas hembra maduras. Una diminuta cantidad de sustancia por 100 g de masa corpórea es necesaria para prevenir el

celo en 50 % de animales, se propuso como una unidad de actividad biológica. Se encontró que 0.7 g de semillas secas contienen una unidad. La actividad biológica se presentó en la parte in saponificable que se obtuvo del extracto, esta parte asciende a un 1.2 % del material de inicio (Belic *et al.*, 1958). En este estudio no se habla de compuestos particulares causantes de este efecto.

Ácidos orgánicos presentes en este género.

Especie	Ácido orgánico	Referencia
V. cannabifolia	p-Hidroxibenzoico	Mabry <i>et al.</i> , 1970
V. rotundifolia		Kondo <i>et al.</i> , 1986
V. rotundifolia	Vainillico	Kondo <i>et al.</i> , 1986
V. negundo	Ácido palmítico	Quazi <i>et al.</i> , 1973
	Ácido oleico	
	Ácido linoleico	

DISCUSIÓN

Los compuestos encontrados en las especies de *Vitex* no presentan relación directa, en cuanto a la estructura química, con compuestos químicos sintéticos usados comercialmente como herbicidas; por esta razón en esta revisión bibliográfica no encontramos ningún compuesto químico en esta especie que presente actividad herbicida. Entre los compuestos sintéticos se encuentran ureas, triazinas, carboxianilidas, carbamatos, biuratos, N-arilpirroles, 1,2,4-triazinonas, aminopirazolonas, 3-alcoxi-uracilos y ciano crilatos.

Los metabolitos secundarios aislados de plantas se han utilizado para estudios de alelopatía, es decir, interacciones entre planta-planta y planta-microorganismo. Estas interacciones se llevan a cabo mediante estos compuestos que también son llamados productos naturales o aleloquímicos. En este estudio bibliográfico no se encontraron reportes de que los metabolitos secundarios aislados de *Vitex* se comporten como alelopáticos. Aunque existen evidencias de que plantas de este género son responsables de inhibir el crecimiento de otras plantas por el halo de inhibición que presentan a su alrededor en los campos, sin embargo no hay reportes de estudios fitoquímicos que certifiquen este efecto alelopático.

La especie *V. rotundifolia* contiene lactonas, a las que se atribuye una acción inhibitoria del crecimiento de plantas. Hasta ahora no se han realizado pruebas para determinar este efecto en las lactonas encontradas de esta especie.

La mayoría de los metabolitos secundarios encontradas en *Vitex* ssp son ecdisteroides con propiedad insecticida. Los estudios han hecho manifiesta esta actividad sobre insectos específicos de importancia económica, *Pectinophora gossypiella*, *Spodoptera frugiperda*, *Aedes aegypti* y los mosquitos *Culex quinquefasciatus* y *Anopheles stephensi*. La sustancia

encontrada más importante con efecto insecticida es el rotundial 14, no es un ecdisteroide sino un ciclopentano de estructura sencilla. No se reporta que su uso sea comercial (Watanabe *et al.*, 1995).

Ciertamente aun no se ha determinado si todos los fitoecdisteroides provenientes de este género presentan un efecto inhibitor de insectos. 20-hidroxiectidisona 2 es el ecdisteroide más común al género *Vitex*.

Este estudio bibliográfico revela que las plantas del género *Vitex* tienen un uso popular medicinal. Los estudios biológicos más comunes para la actividad biológica son el uso de infusiones llevada a cabo por curanderos para aliviar dolores de cabeza, diarreas, dolores artríticos e inflamaciones, como las más comunes; y por los fitoquímicos en combinación con médicos clínicos. Este tipo de investigadores las estudian y usan como extractos y compuestos aislados. Se ha comprobado el efecto antiinflamatorio, como analgésico y aquellos que se dan por consecuencia de este efecto. Resulta particularmente importante el efecto inhibitorio sobre células linfocitos-T y B cancerígenas. Con respecto a su actividad biológica medicinal (y cualquier otra) aún no se determina la cantidad mínima de los compuestos activos necesaria para llevar a cabo su acción; ya que solo se han determinado las cantidades del compuesto activo contenidas por cantidad de materia analizada.

Resulta relevante que el fruto *Vitex Fructus* de *V. rotundifolia* presenta un extracto que tiene una potencia mayor en actividad analgésica comparativa a cuando se ensayan los compuestos químicos aislados puros (Okuyama *et al.*, 1998). Los estudios fitoquímicos demuestran que la acción conjunta de fenilbutanoglucósidos, liganos e iridoides es la

responsable del efecto analgésico. El mecanismo por el cual realiza esta actividad cada compuesto puede ser diferente. Los compuestos estudiados presentan inestabilidad al ser aislados lo que contribuye a una alteración estructural y esto probablemente influya sobre la actividad analgésica y antiinflamatoria.

También el extracto de hojas de *Vitex agnus castus* (Hoberg *et al.*, 1999) es más potente para aliviar los desordenes del ciclo menstrual; ya que el estudio cromatográfico reveló que las fracciones de diterpenos (no se menciona cuales) fueron menos activas (aunque los autores tampoco indican que los diterpenos sean los responsables de esta actividad).

El agnúsido 13 es una marca quimiotaxonómica del género *Vitex* L. (Haensel *et al.*, 1965), es comercialmente disponible y tiene un efecto analgésico (Okuyama *et al.*, 1998).

El agnúsido 13 y la vitexicarpina 38 son sustancias a las que se atribuyen efectos terapéuticos importantes y están presentes en la mayoría de las plantas estudiadas de este género.

Podemos observar como ecdisteroideos (1-12), labdano diterpenos (a-i) y flavonas (38- 49) aislados de esta especie son estructuralmente semejantes.

CONCLUSIONES

De este estudio bibliográfico se concluye que en plantas del género *Vitex* existen propiedades insecticidas y en menor grado terapéuticas en el tratamiento de dolores artríticos, inflamaciones y mastodinia premenstrual.

Hay diferentes mecanismos de acción para inhibir a los insectos. Algunos inhiben el ciclo de muda del insecto como en el caso de *Pectinophora gossypiella* y *Spodoptera frugiperda*. Este estudio revela cuales especies han sido estudiadas fitoquímicamente así como aquellas que no.

No hay una correlación entre los metabolitos secundarios identificados en las especies del género *Vitex* y la actividad biológica estudiada, aunque llama la atención que en este género se requiere la mezcla de los metabolitos secundarios aislados que se encuentran en el extracto para ser más efectivos.

No hay un estudio cuantitativo que indique la cantidad mínima necesaria para obtener la mayor actividad en el extracto; es decir, no sabemos la composición química del extracto con la que se obtenga la actividad o efectividad mayor.

Los extractos de *Vitex rotundifolia* y *Vitex negundo* utilizados como antiinflamatorios y analgésicos han sido probados en ratas; y se ha determinado la naturaleza de los compuestos químicos para cada actividad biológica relevante que se les atribuye.

La revisión de los artículos se realizó en las instalaciones de la Facultad de Química; aquellos artículos que no fueron encontrados fueron solicitados al extranjero; en países como China, India y Japón. Los estudios más reveladores han sido elaborados en China y Japón, especialmente para *Vitex rotundifolia*.

Especialmente vemos como productos naturales con una actividad muy diferente entre sí son aislados de una misma especie, como en el caso de *V rotundifolia* que presenta metabolitos con un efecto terapéutico (26-31) importante lo mismo que sustancias con efecto insecticida muy potente (14). Para el caso de este insecticida no se menciona si tiene uso en humanos (tópicamente) como repelente de insectos ni su mecanismo de acción.

En las diferentes partes de la planta (hojas, fruto, corteza o raíz) estudiadas se han aislado ecdisteroides y flavonoides; aunque varía la cantidad contenida del metabolito en cada parte de la planta.

No se han realizado estudios fitoquímicos de todas las especies.

Hemos concluido que este género no presenta compuestos químicos con efecto herbicida semejantes a los conocidos comercialmente.

No se han encontrado evidencias de estudios alelopáticos sobre esta especie; excepto similitudes con aquellas que sí han sido estudiadas por sus propiedades alelopáticas.

PERSPECTIVA

Como hemos visto no se han realizado estudios que determinen un efecto herbicida en esta especie, no obstante de las observaciones de campo donde la planta crece con un halo de inhibición a su alrededor. Este efecto y la presencia de lactonas parecen ser la base de un estudio a realizar para determinar este efecto; especialmente desde un punto de vista alelopático.

El rotundial es un insecticida que se presenta como un alternativa más conveniente al del uso de Deet, de origen sintético y que podría estar presente en otras especies; considerando que hay marcas quimiotaxonómicas en esta especie y que muchos de los compuesto encontrados en las diferentes especies no difieren en gran medida entre si. Es un hecho que muchas de estas sustancias, especialmente fitoecdisteroides y flavonas están presentes; las mismas, en la mayoría de las especies. Lo mismo puede ocurrir en cuanto a las sustancias con efecto terapéutico.

China e India son países donde el fruto de estas plantas se consume y es considerado importante dentro de su dieta debido a su alto contenido de carbohidratos.

La variedad de efectos encontrados en esta especie nos hace pensar en una planta muy particular que requiere de estudios minuciosos para revelar y justificar cada actividad biológica que presenta. Se deben establecer relaciones y comparaciones con sustancias ya conocidas y determinar si las conocidas pueden ser reemplazadas por éstas de origen natural.

BIBLIOGRAFÍA

Argueta, A., Cano, L. M., Rodarte, M. E. (1994) Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional I y III. Instituto Nacional Indigenista, México, pp. 537-538 y pp. 1200, 1397.

Aphajitt, S., Suksamram, A. (1995) Aust. J. Chem., 48, 133-137.

Anon. (1976) The Wealth of India: Raw materials, Publications & Information Directorate, C.S.I.R., (10) pp. 520, 522.

Achari, B., Chowdhury, U. (1984) Phytochem., 23, 703-704.

Asaka, Y. (1973) Chemistry Letters 9, 937-940

Baker, N. R., Percival, M. P. (1993) Eds. In herbicides. Elsevier. Amsterdam. London. New York. Tokio.

Bandara, B. (1989) Phytochemistry 28, 1073.

Banerji, A., Chadha, M. (1969) Phytochemistry (8), 511.

Barber, J., Camilleri, P. (1991) Herbicides. Vol.10. Cpt. 1,2. Ed. Elsevier

Barbosa, L., Demuner, A. (1995) Fitoterapia 66 (3), 279-80.

Barberan-Tomas, F. (1988) Phytochemistry 27, 753.

Bheemasankara, R. (1962) J. Sci. Ind. Res. 21B, 313-17.

Bergant, D. J., Morton, R. A. (1961) J.Chem. Soc. pp 2523-5

Belic, I., Bergant, J. (1958) Vestnik Sloven. Kemidrustva (5) 63-7.

Belic, I., Bergant, J. (1961) Constituents of *Vitex Agnus Castus* Seeds. Part I. pp 2523-2525.

Berger, D., Schaffner, W. (2000) Archives of gynecology and obstetrics 264 (3), 150-3.

Bouillant, M., Chopin, J. (1971) C.R. Acad. Sci., Ser. C., 273 (25) 1759-62.

Butenandt, A. Karlson, P. (1954) Z. Naturforsch, 9b, 389.

Burkill, I. (1966) A dictionary of the Malay Peninsula Vol. III, p 2280. Ministry of Agriculture and Co-operatives, Kuala Lumpur.

Cambie, R. (1959) New Zwaland J. Sci. Tech. 2, 230.

Canonica, L., Danieli, B. (1973) Chem. Commun., pp 737.

Chawla, S., Sharma, K. (1991) Ind. J. Chem. (30B) pp 773-776.

Chawla, S., Sharma, K. (1992a) J. Nat. Prod. (55) 163.

Chawla, S., Sharma, K. (1992b) Phytochem. (31), 12 pp 4378-4379

Chaturvedi, G. (1965) Indian J. Med. Res. (53) 1, 71-80.

Chieko, H., Zhi-Sheng, Q. (1997) Phytochemistry 46, 521-524.

Chong, Y., Galbraith, M. (1970) Chem. Commun. pp 1217.

Conn, E. E. The biochemistry of plants. A comprehensive treatise (1981) Academic Press Vol. 7 Cpt. 14.

Einhellig, Frank A. (1995) Allelopathy. Organisms Processes and Applications. Cap. I AES Symposium Series 582. American Chemical Society, Washington DC

Dutta, K., Chowdhury, U. (1983) Tetrahedron (39) 19 pp 3067-3072.

Duke, S., Lyndon, J. (1993) Natural phytotoxins as herbicides. In pest control with enhanced environmental safety. Chapter 9. American Chemical Society. Pp. 110-124.

Esquivel, B., Calderón, J. (1996) Rev. Latinoam. Quim. 24: 44-64.

Ferdous, A., Jabbar, A. (1984) Bangladesh Acad. Sci. (8), 23.

Fukuda, N., Yonemitsu, M. (1983) Chem. Pharm. Bull. (31) 156.

Gupta, G., Sharma, D. (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. 43A, Pt. 3, 268-70.

Goerler, K. (1985) Planta Med. 6, 530.

Goodwin, T. W. (1978) Nature (272), 122.

Haensel, R., Rimpler, H. (1967) Phytochem. (47) 19.

Haensel, R., Rimpler, H. (1965) Phytochem. 4, (1) 19-27.

Harborne, J., Mabry, T. (1975) The Flavonoids. Vol. 2 Cpt. 12 Academic Press.

Harborne, J. (1980 ed.) The Flavonoids. Advances in Research Since. Chapman and Hall, London, 1988.

Harborne, J. (1983) in Handbook of Natural Toxins (1), pp. 743.

Harborne, J. (1994) *The Flavonoids. Advances in Research Since 1986. Cpt. 7, 14 y 15* Chapman & Hall.

Hamburger, M., Hostettmann, K. (1991) *Bioactivity in Plants. Phytochemistry, Vol. 30, No. 12, pp. 3864-3874.*

Hebbalkar, D., Hebbalkar, G. (1992) *Indian J. Med. Res. 95, 200-203.*

Hikino, H. Okuyama, T. (1975) *Chem. Pharm. Bull. 23, 1458.*

Hoberg, E. (1999) *Phytochemistry 52, 1555-1558.*

Hoberg, E. (1999) *Tesis de doctorado (no. 13285) Swiss Federal Institute of Tech., Zurich*

Hoberg, E. (2000) *Phytochem. Anal. 11, 327-29.*

Hoberg, E., Meier, B. (2000) *Planta Medica 66 (4), 352-5.*

Hossain, M., Paul, N (2001) *Fitoterapia Vol. 72, No. 6, 695-697.*

Ikawati, Z., Wahyuono, S. (2001) *Journal of Ethnopharmacology 75 (2-3), 249-56.*

Itokawa, H. (1981) *Phytochemistry 20, 2503.*

Joshi, V., Merchant, J. (1974) *Indian J. Chem. (12) 226.*

Kartnig, T. (1986) *Z. Phytother. 7, 119-122.*

Kaplanis, J., Tabor, L. (1966) *Steroids. 8, 625.*

Kawazoe, K., Yutani, A. (2001) *J. of Natural Products 64 (5), 588-91.*

Kimura, T., and Kimura, T. (1981) *Med. Plants of Japan in Color*. Hoikusha Pub. Co., Ltd., Osaka, p. 183.

Kimura, T., But, P. (1996) "International Collation of Traditional and Folk Medicine", World Scientific, Singapore pp. 141-142.

Kondo, Y., Sugiyama, K (1986) *Chem. Pharm. Bull.* 34 (11), 4829-32.

Kouno, I., Inove, M. (1988) *Phytochemistry* 27, 611-612.

Ko, W., Kang, T., Lee, S. (2000) *Food and Chemical Toxicology* Vol. 38, No. 10, 861-65.

Ko, W., Kang, T., Lee, S. (2001) *Phytotherapy research* 15 (6), 535-37.

Kubo, I., Ichikawa, N. (1983) *J. Chromatogr.* (257) 157.

Kubo, I., Matsumoto, A. (1984) *Agric. Biol. Chem.* (48) 6, pp 1683-1684.

Kubo, I., and Klocke, J. A. (1981) *Agric. Biol. Chem.* 45:1925-1927.

Kubo, I., Matsumoto, A.; and Ayafor, J. F. (1984a) *Agric. Biol. Chem.* 48:1683-1684.

Kubo, I., Matsumoto, T., and Klocke, J. A. (1984b) *J. Chem. Ecol.* 10:547-559.

Kubo, I., Matsumoto, T., Hanke, F. (1985) *J. Chromatog.* 321, 246.

Kubo, I., Asaka, Y. (1990) *J. Chem. Ecol.* Vol. 16, No. 8.

Kubo, I., Asano, S. (1983) *J. Insect Physiol.* (29) 309.

Kubo, I., and Klocke, J. A. (1983) *ACS Symposium Series* 208. Amer. Chem. Soc. Washington, D. C. p 329.

- Kuo, Y. L. (2001) *Taiwán Journal of Forest Science* Vol. 16, No. 2, 103-114
- Leitao, S., Delle, F. (1998) *Phytochemistry* 49 (7), 2167-69.
- Lingfeng, S. (1990) *Linchan Huaxue Yu Gongye* 9(1), 42-47.
- Liu, J., Burdette, J., Xu, H. (2001) *Journal of agric. and food chem.* 49 (5), 2472-79.
- Loch, E., Selle, H. (2000) *J. of Women's Health & Gender-Based Medicine* 9 (3) 315-20.
- Mabry, T., Markham, K. (1970) Springer Verlag, Berlin 308.
- Malet, E. (1903) "Estudio botánico y químico de *Vitex agnus-castus*", Tesis, Montpellier.
- Man Yuo, K. (1998) *Planta Medica* 64, 546-550.
- Maurer, P., Girault, J. (1993) *Arch. Insect Bioch. Phys.*, 23, 29.
- Meier, B., Berger, D. (2000) *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 7 (5), 373-81.
- Miller, R., Clardy, J. (1985) *Planta Medica* 51, 40.
- Mishurova, S., Malinovskaya, T. (1986) *Rastit. Resur.* 22 (4), 526-30.
- Miyazawa, M., Shimamura, H. (1995) *J. Agric. Food Chem.* 43, 3012-3015.
- Mookerjee, B., Lee, T. (1986) *Plant flavonoids in biology and Medicine: Biochemical, pharmacological and structural-activity relationships.* pp 511-550.
- Munasinghe, T., Seneviratne, C. (2001) *Phytotherapy research* 15 (6), 519-23.

- Ohta, K., Nawamaki, T. (1987) *Agric. Biol. Chem.* 42, 1957-1958.
- Okuyama, E., Fujimori, S. (1998) *Chem. Pharm. Bull.*, 46 (4), 655-62.
- Olusola L., Zebulon S. C. (1993) *J. Sci. Food Agric.*, 63, 483-484.
- Ono, M., Yamamoto, M. (1999) *J. Nat. Prod.* 62, 1532-37.
- Ono, M., Ito, Y., Kubo, S. and Nohara, T. (1997) *Chem. Pharm. Bull.*, 45, 1094.
- Ono, M., Ito, Y. (1998) *Phytochem.* 48, 207-209.
- Ono, M., Sawamura, H., Ito, Y. (2000) *Phytochemistry* 55 (8), 873-7.
- Paton, A., Harley, R., Harvey, T. 2000 A Newsletter for Lamiaceae & Verbenaceae
- Pandian, R. (1994) *Geobios* 21 (3), 166-8.
- Pushpalatha, E., Muthukrishnan, J. (1995) *Indian J. Malariol* 32 (1), 14-23.
- Quazi, G. (1973) *J. Oil Technol.* (5) 2, 14.
- Raja, N., Albert, S. (2000) *Indian J. of Experimental Biology* 38 (3), 290-2.
- Rajappan, K., Ushamalini, C. (2000) *Phytoparasitica* Vol. 28, No. 2, 109-113.
- Ramesh, P., Nair, A. G. (1986) *Fitoterapia* LVII (4), 282-283.
- Rao, D. S. (1965) *Naturwissenschaften* 52 (10).
- Research Royal Botanic Gardens Kew Vol. 1 pp 1

- Roeder, D. (1994) *Z. Phytother.*, 15, 155-159.
- Rimpler, H., Shultz, G. (1967) *Tetrahedron Letters*, 2033.
- Rimpler, H. (1972a) *Phytochemistry*, 11 (8), 2653.
- Rimpler, H. (1972) *Arch. Pharm.* 305 (10), 746-51.
- Rimpler, H. (1969) *Tetrahedron Letters*, 329.
- Roussel, P. Turner, N. (1995) *Jour. Chem. Soc., Chem. Com.*, pp 933.
- Sabine, L., Jarry, H. (1994) *Exp. Clin. Endocrinol.* 102 (6), 448-54.
- Schellenberg, R. (2001) *BMJ (Clinical research ed.)* Jan 20, 322 (7279), 134-7.
- Seikel, M. (1959) *Arch. Biochem. Biophys.*, 85, 272.
- Seikel, M. (1965) *Tetrahedron Letters* 16, 1105-1109.
- Seikel, M., (1966) *Phytochem.* 5 (3), 439-55.
- Sehgal, C., Taneja, S. (1982) *Phytochem.*, 21, 363-366.
- Shin, T., Kim, S., Lim, J. (2000) *J. of Ethnopharmacology* 72 (3), 443-50.
- Singh, V., Dayal, R. (1999) *Planta Medica.* 65, 580-582.
- Siriati, M. (1966) *Suara Pharm.* 9 (2), 47-51.
- Slama, K., Romanuk, M. (1974) *Insects Hormones and Bioanalogues.* p 335. Springer, New York.

- Sorensen, J., Katsiotis, S. (2000) *Planta Medica* 66 (3), 245-50.
- Suksamram, A., Aphajitt, S. (1990) *Flavour Fragance J.*, 5, 53.
- Suksamram, A. (1993) *Phytochem.*, 32 (2), 303-306.
- Suksamram, A. (1994) *Tetrahedron Lett.*, 35, 4445.
- Suksamram, A. (1995) *Phytochem.*, 38, 473.
- Suksamram, A. (1997) *Phytochem.*, 45, 1149-1152.
- Suksamram, A., Promrangsang, N. (2000) *Phytochemistry* 53 (8), 921-4.
- Sundararajan, G., Kumuthakalavalli, R. (2000) *J. of Ecobiology* Vol. 12, No. 2, 111-14.
- Tada, H., Yasuda, F. (1984) *Heterocycles* 22 (10), 2203-05.
- Taguchi, H. (1976) *Chem. Pharm. Bull.* 24 (7), 1668-1670.
- Thein, K. Myint, W. (1995) *Int. J. Pharmacognosy* 33 (4), 330-333.
- Thi, Trinh, Porzel, A. (1998) *Phytochem.*, (49), 8 pp 2603-2605.
- Van Hoof, L. (1984) *Planta Med.* pp. 513.
- Van Puyvelde, L. (1989) *J. Nat. Prod.*, 52, pp. 629.
- Virendra, S., Rameshwar, D. (1999) *Planta Med.* (65) pp. 580-82.
- Vishnoi, S., Shoeb, A. (1983) *Phytochem.* 22, pp. 597-98.

- Voirin, B. (1983) *Phytochemistry* 22, 2107.
- Wang, Y., Hamburger, M. (1989) *Phytochemistry* 28 (9), pp. 2323-2327.
- Watanabe, S. (1989) *Phytochemistry* 28, 1776.
- Watanabe, K. (1995) *Biosci. Biotech. Biochem.* 59 (10), pp. 1979-1980.
- Winde, E. and Hansel (1960) *Arch. Pharm.* 293, pp. 556.
- Werawaattanametin, K. (1986) *Jour. Nat. Prod.* 49, pp. 365.
- Wesley, C. (1962) *J. Chem. Soc.* pp. 4906-9.
- Zhang, M., Kubo, I., Stout, M (1992) *Phytochemistry* 31 (1), pp. 247.
- Zeljan, M, (1998) *Planta Medica.* 64, pp. 286-287.



Vitex agnus-castus

N. V. : Avevena
Laredo, Tamaulipas.
U. S. A. Norte de Carolina, Canada.



Vitex megapotamica

Var. Multiflora
Paraguay, Colombia.



Vitex negundo

Var. Cannabifolia
Asia, China, Oceania.



Vitex rotundifolia

N. C. Mankishi
Fruto: Viticis Fructus
Japón, China, Thailandia



Vitex trifolia

N. V. "Huacapulillo morado"
Peru, Ecuador, Venezuela.