



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**“FITOQUÍMICA Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS
CUMARINAS”**

SEMINARIO DE TITULACIÓN
TÓPICOS SELECTOS EN BIOLOGÍA

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGO

PRESENTAN

ALMA DELIA BUTRÓN HERNÁNDEZ

Y

MARÍA ISABEL SOLANO CORTÉS

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MA. MARGARITA CANALES MARTÍNEZ

LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MÉXICO

ABRIL 2008



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.

DEDICATORIA

A la memoria de mis **PADRES** quienes me infundieron el coraje para levantar el vuelo y volar siempre alto, con la cabeza en las nubes y los pies muy fijos en el suelo.

A mi pequeño **EDUARDO** quien ha sido mi aliciente para vivir, levantarme en momentos difíciles, a continuar y luchar a cada momento.

AGRADECIMIENTOS

A mi alma mater la **Universidad Nacional Autónoma de México** por permitirme desarrollar en la carrera de **BIOLOGÍA**, reconozco mi profundo respeto y lealtad.
A mi directora de tesina Dra. Ma. Margarita Canales Martínez por su gran apoyo, dedicación, comprensión, experiencia, compromiso y sobre todo por su calidez humana.

A mi amiga y compañera Isabel por haber compartido conocimientos, intereses y desvelos al realizar este trabajo.

A todos y cada uno de mis profesores por su excelencia y sabiduría compartida.

A mis hermanos por su apoyo brindado

A mi hijo Eduardo tan sólo por... **EXISTIR**

A mis amigos y compañeros quienes me han apoyado incondicionalmente: Paty, Elsa, Xavier, Lety, Martín, Vero, Manuel, Eliphalet, Alma, Alicia, Aideé, Gerardo, Elia, Rossy.

A mi cariño Arturo por enseñarme, guiarme, apoyarme y cuidarme.

Lo más importante agradecerle a mi **SEÑOR** por darme la vida y los principios para crecer como ser humano.

ALMA

DEDICATORIA

Como un homenaje a la memoria de mis padres a quienes debo la vida, que aunque ya no se encuentran conmigo sus enseñanzas siempre están presentes en mi pensamiento.

A mis hijos **DEODATO, GABRIELA** y **DIEGO** porque ustedes constituyen una de las más importantes motivaciones para luchar por lo que quiero y lograr mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a DIOS por todo lo que me ha dado en la vida, por brindarme la firmeza y sabiduría para trabajar con profesionalismo sirviendo a los demás y por el amor y las fuerzas que siempre me da para seguir adelante.

A la UNAM por haberme dado la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios en su Campus Iztacala y me dio las bases para una integral formación profesional.

A Blanca y Carlos con quienes compartí mi preparación profesional y ahora comparto la mejor de las amistades, porque confiaron en mí y me apoyaron para lograr esta meta.

A Gaby porque colaboraste conmigo en todo momento para la elaboración de esta tesina.

A todos mis maestros que me transmitieron sus conocimientos.

De manera especial a Margarita Canales que tan amablemente nos dio su tiempo para la dirección de esta tesina, por sus sugerencias y comentarios pero sobretodo porque conoce el significado de la enseñanza.

A Sergio Cházaro por darme la oportunidad de concluir este trabajo.

A Manuel porque a pesar de todo cuento con su apoyo.

A Alma por ser una gran persona y aceptar ser mi compañera en la realización de este trabajo, por su esfuerzo y comprensión.

A Susana, Josefina, Regina, Rosa Ma., Mercedes, Dulce, Amparo, Guillermo, César, Rocío, José, Juan y Pascual por su apoyo incondicional, por estar ahí siempre presentes cuando los necesito, por sus consejos, y por brindarme su AMISTAD.

A mis hermanos por su amor y respeto.

ISABEL

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Resumen	
Introducción	1
Metabolitos secundarios generalidades	2
Terpenos	5
Alcaloides	6
Fenilpropanoides	7
Cumarinas	9
Propiedades e identificación de las cumarinas	15
Distribución de las cumarinas	15
Actividades biológicas asociadas a las cumarinas	16
Propiedades biológicas y usos de las cumarinas	16
Actividad antimicrobiana de las cumarinas	19
Conclusiones	21
Bibliografía	22

ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Metabolismo primario y secundario en los vegetales	4
Cuadro2. Vías de síntesis de los compuestos fenólicos	8
Cuadro 3. Biosíntesis de las cumarinas	14
Cuadro 4. Cumarinas presentes en diversos vegetales	18

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Fig. 1. Diferentes tipos de cumarinas	10
Fig. 2. Cumarinas complejas	11
Fig. 3. Furanocumarinas	11
Fig. 4. Piranocumarinas	12
Fig. 5. Dicumarol	12

Fig. 6. 7-metoxi-cumarina (herniarina) compuesto con actividad antimicrobiana en *A. caracasana*

20

RESUMEN

Desde épocas remotas el hombre ha utilizado la medicina tradicional para el tratamiento de algunas enfermedades y aliviar cierta sintomatología.

La realización del presente trabajo tiene como propósito dar a conocer la importancia que tiene la fitoquímica para el conocimiento de las sustancias elaboradas por las plantas, así como los tipos de metabolitos existentes. Algunos metabolitos secundarios intervienen en la interacción planta-ambiente, (atracción de los polinizadores), algunos son responsables de la coloración o del aroma de flores y frutos, de gran importancia como principios activos de drogas y medicamentos. En particular, en este trabajo se aborda el tema de las cumarinas por las diferentes actividades biológicas que presentan como: venotónicos, protectores vasculares, fotosensibilizadores, antiinflamatorios, antiespasmódicos, efectos sedantes, actividad antimicrobiana, fungicida y antiviral. Cada una de estas actividades está documentada científicamente, por otro lado, hay diversas especies de plantas medicinales que presentan dentro de su composición química diferentes tipos de cumarinas. Finalmente este trabajo es un aporte para validar científicamente el uso tradicional de la flora medicinal.

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos siempre han dependido de las plantas para su alimentación y muchas otras necesidades, es posible que el hombre se haya llevado a la boca la mayoría de las plantas. Muchas le eran inocuas, otras le enfermaban o mataban. Sin embargo, algunas de ellas aliviaban síntomas de indisposición y enfermedad, y unas pocas, por medio de alucinaciones, provocaban cambios en el comportamiento. Las plantas de estas dos últimas categorías se convirtieron en sus medicamentos (Canales, 2000).

En la actualidad La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor del 80% de los habitantes del planeta recurren principalmente a remedios tradicionales. Esta afirmación se había hecho ya en los años sesenta. En aquella época, la OMS sugería que esta tendencia podría invertirse en el año 2000 a fin de que, para entonces, el ochenta por ciento de la población pudiera tener acceso a las atenciones primarias de la salud en los dispensarios, y que sólo la quinta parte de la población fuera tratada con la medicina tradicional. Pero, muy pronto, la OMS tuvo que percatarse de que este objetivo no era realista, por lo que la estrategia tuvo que cambiarse y, a partir de 1977, lo que se ha promulgado es una persuasión a la integración de las medicinas tradicionales en los programas de salud. La OMS recomienda a los países en vías de desarrollo que, por una parte, incidan en programas centrados en la identificación, la preparación, el cultivo y la conservación de las plantas medicinales utilizadas por la medicina tradicional, y, por otra parte, que mediante transferencia de tecnología, evalúen la calidad y eficacia de estas medicinas con la ayuda de técnicas modernas (Fleurentin, 1981).

En México, la medicina tradicional ocupa un importante lugar en la realidad médica del país. Mientras la medicina alópata cubre el 40% de los servicios de salud, cerca de 20 millones de habitantes recurren a las plantas medicinales o a otros recursos de la medicina tradicional para poder curarse. Gran parte de la medicina

tradicional mexicana es aún rescatable y puede ser un importante campo para implementar nuevos planes de salud, que combinen el conocimiento popular con el conocimiento científico (Tascon, 1997).

La medicina tradicional es una fuente importante de compuestos nuevos potencialmente usados para el desarrollo de agentes quimioterapéuticos (Paz et al., 1995). La medicina herbolaria se ha desarrollado en diferentes países, no sólo para rescatar las tradiciones ancestrales, sino como una solución alterna a grandes problemas (Martínez, 1996).

La fitoquímica se ha desarrollado como una disciplina independiente, que relaciona la química orgánica de los productos naturales y la bioquímica de la planta. Se interesa por la enorme variedad de sustancias orgánicas que son elaboradas y almacenadas por las plantas, la estructura química de esos compuestos, su biosíntesis, metabolismo, su distribución natural y su función biológica (Harbone, 1973). De tal forma que el estudio de los metabolitos secundarios es tema de gran importancia para la fitoquímica.

METABOLITOS SECUNDARIOS GENERALIDADES

Se llama metabolismo primario de las plantas a los procesos químicos que intervienen en forma directa en la sobrevivencia, crecimiento y reproducción de las plantas. Debido a su carácter universal en el Reino vegetal, los procesos que intervienen en el metabolismo primario y sus metabolitos, se encuentran en todas las plantas sin excepción (Croteau et al., 2002).

El concepto de metabolitos primarios fue creado en contraposición al de “metabolitos secundarios de las plantas”, los cuales cumplen un papel directo en la supervivencia de la planta.

Los metabolitos primarios son compuestos químicos que intervienen como productos finales o intermedios en las rutas anabólicas y catabólicas, desempeñan funciones vitales y es común a todos los seres vivos.

Los metabolitos secundarios son compuestos químicos sintetizados por las plantas, se les considera no esenciales para la vida aunque pueden ser fundamentales para una determinada función biológica. Algunos son responsables de la coloración, de aromas de flores y frutos; otros vinculados con la interacción ecológica como en la atracción de polinizadores; y otros participan en el mecanismo de defensa de las plantas (las fitoalexinas, los alelopáticos); son compuestos de gran interés farmacológico los que van a constituir los “ principios activos” de las drogas. Por el potencial que representan estos metabolitos, las investigaciones se han dirigido a la elucidación de estructuras químicas, evaluación de su actividad biológica y hacia la obtención de cultivos in vitro (Croteau et al., 2002).

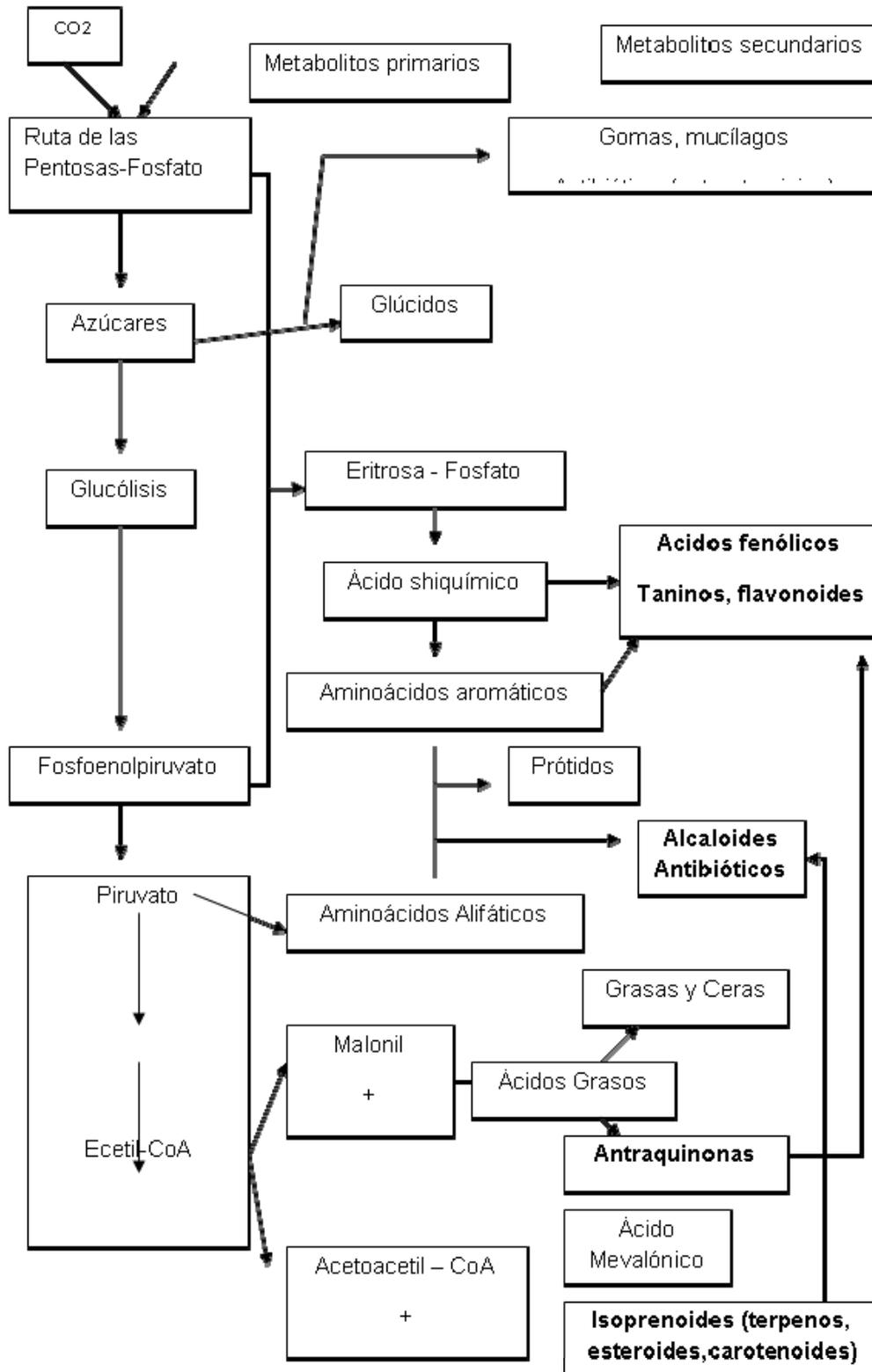
Por su origen biosintético, se han clasificado a los metabolitos secundarios en terpenos, fenilpropanoides y alcaloides (Harbone, 1973).

Hay metabolitos secundarios que proceden de una ruta biosintética y los hay que proceden incluso de varias:

Ácidos Fenólicos	Ruta del ácido shiquímico
Taninos	Ruta del ácido shiquímico
Flavonoides	Ruta del ácido shiquímico y ruta de los policétidos
Alcaloides	Ruta del ácido shiquímico y ruta del ácido mevalónico
Antraquinonas	Ruta de los policétidos
Lignanós y Cumarinas	Ruta del ácido shiquímico
Terpenos	Ruta del ácido mevalónico

En el cuadro 1 se presenta una síntesis del metabolismo primario y secundario, donde se puede observar el origen biosintético de los grupos principales de metabolitos secundarios.

Cuadro 1. Metabolismo primario y secundario en los vegetales.



TERPENOS

Los compuestos isoprenoides son metabolitos secundarios formados a través de la ruta de condensación isoprenica, o ruta del ácido mevalónico, en las que se incorporan unidades de C_5 (Croteau et al., 2002).

La unidad isoprenica es uno de los bloques constructivos favoritos de la naturaleza, aparecen en el caucho y en una amplia variedad de compuestos por ejemplo, casi todos los terpenos. Tienen esqueletos carbonados constituidos con unidades de isopreno unidas entre sí de un modo regular (regla isoprenica). Los terpenos son compuestos que se encuentra frecuentemente en los aceites esenciales de muchas plantas (Dey y Harborne, 1991).

Los compuestos isoprenoides son muy numerosos y de estructura diversa, y se pueden encontrar tal cual o formando parte de estructuras más complejas (saponinas) o de mezclas complejas (aceites esenciales).

Los isoprenoides se clasifican según el número de unidades de C_5 que forman la estructura isoprenoide en:

- 1.- **Hemiterpenos:** C_5 de escaso interes farmacológico.
- 2.- **Monoterpenos:** C_{10} (dos unidades de isopreno).
 - * Regulares: Se encuentran en los aceites esenciales y en las oleorecinas.
 - * Irregulares: Iridoides (valeriana), secoiridoides (genciana) y piretrinas.
- 3.- **Sesquiterpenos:** C_{15} se encuentran libres, formando parte de aceites esenciales o como lactosas esquiterpenicas (valeriana y árnica).
- 4.- **Diterpenos:** C_{20} (Tejo).
- 5.- **Triterpenos:** C_{30} (Lanolina, levaduras).
- 6.- **Tetraterpenos:** C_{40} (Carotenos).
- 7.- **Poliisoprenoides:** $(C_5)_n$ (Caucho, Gutapercha) (Dey y Harborne, 1991).

Los aceites esenciales son productos volátiles elaborados por ciertos vegetales a los que le confieren un aroma agradable. Los compuestos presentes en los aceites esenciales son en su mayoría monoterpenos y sesquiterpenos. Los aceites esenciales se encuentran casi exclusivamente en vegetales superiores concretamente en ciertas familias de Angiospermas y están localizados en diferentes órganos: raíz, fruto, corteza, leño, flores y hojas (Harborne, 1990).

En los vegetales intervienen en la polinización y actúan como defensa frente al ataque de parásitos e insectos. Por sus propiedades aromáticas se utilizan en perfumería, en la industria alimentaria y en la fabricación de productos de limpieza (Dey y Harborne, 1991; Harborne y Tomas-Barberan, 1991).

Por sus propiedades farmacológicas se emplean en la industria farmacéutica en múltiples aplicaciones.

ALCALOIDES

De varias plantas se pueden aislar ciertas bases complejas llamadas alcaloides (semejantes a los álcalis). Son sustancias orgánicas nitrogenadas con carácter básico entre los que figuran la cocaína, la morfina, la estricnina y quinina. Tienen una estructura compleja y ejercen diversas acciones fisiológicas incluso a dosis bajas son tóxicas (Croteau et al., 2002).

Sin embargo hay sustancias que se consideran alcaloides y que no cumplen las características de los alcaloides: no todos los alcaloides son de origen vegetal, también hay alcaloides de origen animal y bacteriano, no todos los alcaloides son bases, no todos los alcaloides tienen nitrógeno heterocíclico (efedrina y colchicina), no todos tienen estructura compleja (coniína), no todos son tóxicos (betalaínas) (Croteau et al., 2002).

En los vegetales, los alcaloides proceden del metabolismo secundario y se forman generalmente a partir de aminoácidos (fenilalanina, triptofano, ornitina, lisina, histidina y ácido antrónico). También hay alcaloides de origen diverso: esteroídicos y las bases xánticas (Croteau et al., 2002).

Los principales productores de alcaloides son los vegetales aunque también los hay procedentes de bacterias, insectos y otros animales. Los alcaloides no están presentes en todos los vegetales, se encuentran, sobre todo en plantas superiores. Los vegetales inferiores, las Gimnospermas y las Monocotiledóneas no producen alcaloides y dentro de las Angiospermas, las Dicotiledóneas concentran las especies que poseen alcaloides. Dentro de las Dicotiledóneas hay familias en las que abundan los alcaloides. Los alcaloides se encuentran en corteza, raíces, hojas, frutos y semillas. En los vegetales los alcaloides pueden ser productos de excreción de los vegetales, tener función defensiva frente a parásitos o insectos y son productos de almacén de nitrógeno (Croteau et al., 2002).

Propiedades de los alcaloides: los que carecen de oxígeno son líquidos y volátiles con olor característico. Los alcaloides oxigenados son sólidos cristalizables, incoloros o blancos. Todos son amargos, insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos polares (alcoholes) y apolares (éter, cloroformo, hexano). Aunque hay excepciones como las bases xánticas y sales de amonio son solubles en agua. Todos los alcaloides que están en forma de sal son solubles en agua y mezclas hidroalcohólicas e insolubles en disolventes orgánicos no polares (Croteau et al., 2002).

FENILPROPANOIDES

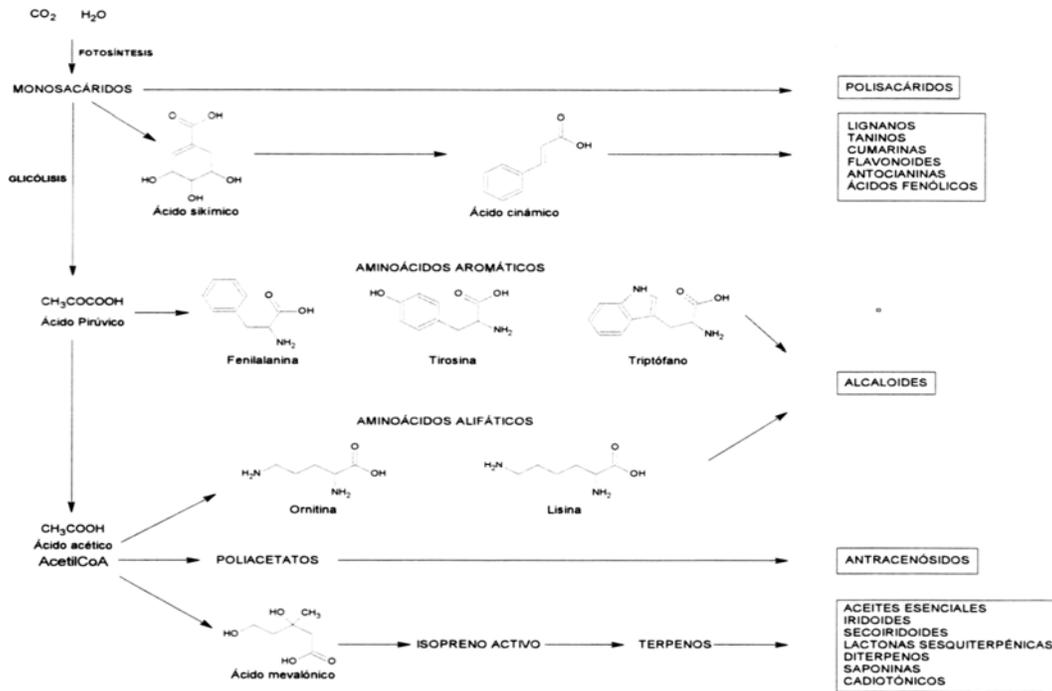
Son metabolitos secundarios en las plantas y poseen características químicas de contener al menos un grupo fenol en su estructura molecular. Los compuestos fenólicos en las plantas son un grupo heterogéneo con más de 10000 compuestos. Algunos son solubles en disolventes orgánicos. Otros son glucósidos o ácidos carboxílicos solubles en agua y otros son polímeros muy grandes e insolubles (Trease y Evans, 1993).

Los compuestos fenólicos juegan una variedad heterogénea de roles en las plantas: muchos son productos de defensa ante herbívoros y patógenos, soporte mecánico a la planta, atraen polinizadores, algunos absorben la radiación ultravioleta o actúan como agentes alelopáticos (Croteau et al., 2002).

Los fenoles metabolitos secundarios de las plantas son sintetizados por muchas vías distintas, pero principalmente dos vías básicas están involucradas:

Vía del Ácido Shiquímico. Participa en la biosíntesis de la mayoría de los fenoles de las plantas superiores. Encontramos a los fenoles simples: cumarinas, ácido benzoico y a los fenoles complejos: ligninas y flavonoides

Vía del ácido mevalónico (o de los acetatos). Es una importante fuente de fenoles en bacterias y hongos y en las plantas superiores existe aunque no es tan utilizada (Dey y Harborne, 1989) (Fig. 2).



Cuadro 2. Vías de síntesis de compuestos fenólicos

En particular, un grupo de compuestos fenólicos sintetizados por las plantas muy importante es el de las cumarinas, tema de este trabajo.

CUMARINAS.

El nombre cumarina, deriva de cumarouna, árbol nativo de Guayana, que es el nombre común de *Coumarouna odorata* llamada hoy *Dipteryx odorata* Wild. En 1820 Vogel fue el primero en aislar un compuesto aromático de las semillas de *D. odorata*. Gerhard y Dumas en 1846, determinaron su fórmula molecular como $C_9H_6O_2$ (Grigg, 1977).

Las cumarinas son benzo- α -pironas o α -cromonas y, por lo tanto, poseen el mismo esqueleto carbonado que los ácidos cinámicos. En realidad, son lactonas del ácido *o*-hidroxi-Z-cinámico (Dey y Harborne, 1989).

No está claro en qué consiste el mecanismo de conversión de ácidos cinámicos en cumarinas. Ante todo, debe tenerse en cuenta que los ácidos cinámicos naturales son *trans*, por lo que para convertirlos en cumarinas deben isomerizarse a *cis* y, además, experimentar una *o*-hidroxilación. Como es muy raro encontrar *o*-hidroxifenilpropanos naturales, se supone que ha ocurrido una isomerización *trans-cis* acompañada de una *o*-hidroxilación (Dey y Harborne, 1989).

Las cumarinas se caracterizan por una variedad de modelos de oxigenación en el núcleo benzopirano, siendo la oxigenación más común en C-7 (Murria et al., 1982). La 7-hidroxycumarina (umbeliferona, Fig. 1) es la más común en la naturaleza y es considerada el precursor de las cumarinas di y trioxigenadas. Los procesos enzimáticos de *o*-metilación, *o*-glicosilación y *o*-prenilación son reacciones terminales en la biosíntesis de las cumarinas (Dey y Harborne, 1989).

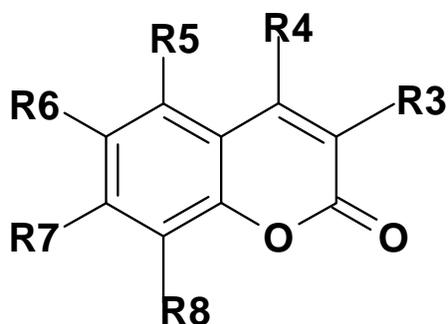


Fig. 1. Diferentes tipos de cumarinas.

R₇ = OH (umbeliferona)

R₆ = R₇ = OH (aesculetina; 6-*o*-glucósido, aesculina; 7-*o*-glucósido, cichoriina)

R₆ = OMe, R₇ = OH (escopoletina)

R₇ = R₈ = OH (dafnetina; 7-*o*-glucósido, dafnina)

R₆ = R₇ = OMe, R₈ = OH (fraxidina)

R₇ = OH, R₆ = R₈ = OMe (isofraxidina; 8-*o*-glucósido, fraxina)

La mayoría de las cumarinas simples poseen un hidroxilo en C-7, otro hidroxilo ó metoxilo puede encontrarse en C-6 y, con menos frecuencia, en C-4, C-5 o C-8. Los glucósidos más comunes son los 7-*o*-monoglucósidos, en la figura 5 se pueden observar algunos ejemplos de cumarinas. Las cumarinas presentan, en general, una intensa fluorescencia azul o azul-verdosa, por lo que es muy fácil detectarlas cromatográficamente (Dey y Harborne, 1989).

Las cumarinas se pueden clasificar en función de su estructura:

- a) **Cumarinas simples:** las cumarinas simples corresponden a estos, compuestos hidroxilados y a sus ésteres. Las cumarinas simples pueden poseer además hidroxilos adicionales, también libres (umbeliferona) o combinados por ejemplo el esculetol del castaño de Indias con dos hidroxilos libres sobre los carbonos C5 y C7, o en el escopoletol presente en algunas Solanáceas (belladona) que posee un hidroxilo en C5 y un hidroxilo libre en C7.

- b) **Las cumarinas complejas:** son las que tienen sobre el anillo cumarínico básico generalmente hidroxilado en C7, además sobre los carbonos 6 y 8 radicales isoprenílicos de 5, 10 y más raramente de 15 átomos de carbono que por su alta reactividad podrá estar epoxilada, monohidroxilada, dihidroxilada, ciclada, sustituida, lo que explica el gran número de estructuras descritas por ejemplo visnadina, pirano cumarina. Se llaman complejas debido a la gran variabilidad química de sus estructuras (Fig. 2).

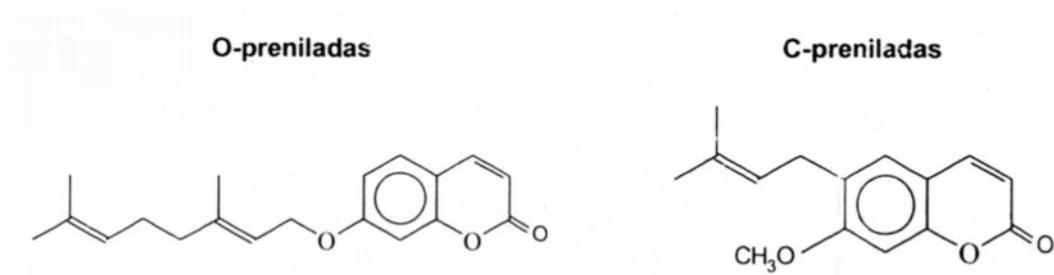


Fig. 2. Cumarinas complejas.

- c) **Furanocumarinas:** con un anillo de furano adicional unido a C-6 y C-7 ó entre C-7 y C-8 (6,7 furanocumarinas y 7,8 furanocumarinas). Es decir implica la alquilación del núcleo aromático por DMAPP en 6, la molécula formada será "lineal" (6,7) en 8, será angular (7,8) (Fig. 3).

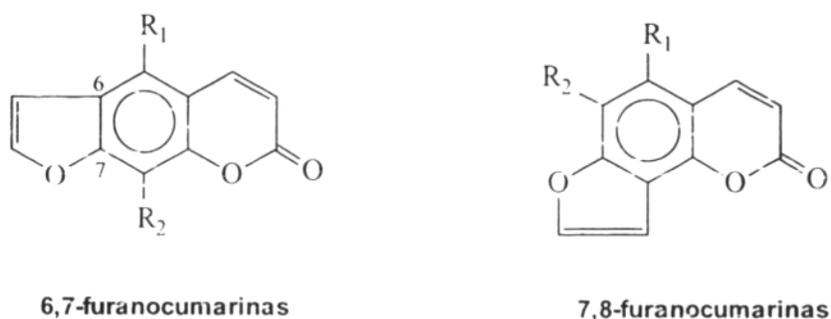


Fig. 3. Furanocumarinas.

d) **Piranocumarinas:** con un anillo de pirano adicional unido a C7 /C8. Son 6,7-piranocumarinas y 7,8-piranocumarinas (Fig. 4).

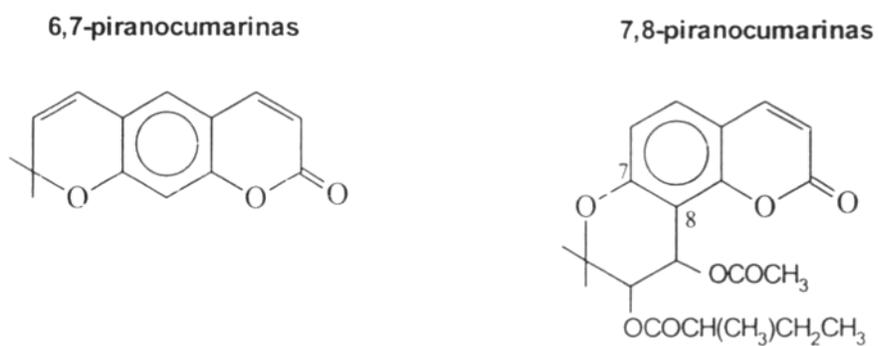
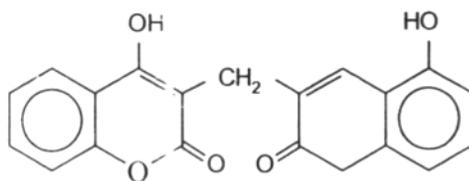


Fig. 4. Piranocumarinas.

e) **Dicumarinas.** Son estructuras dimeras como el dicumarol (Fig. 5).



Dicumarol

Fig. 5. Dicumarol.

Dependiendo de su origen biosintético, las cumarinas se pueden clasificar en simples y en policíclicas.

A) Origen de las cumarinas simples.

Derivan del metabolismo de la fenilalanina vía un ácido cinámico, el ácido o-cumárico. El proceso incluye una hidroxilación en 2' del eslabón tricarbonado, seguido de una reacción de lactonización espontánea.

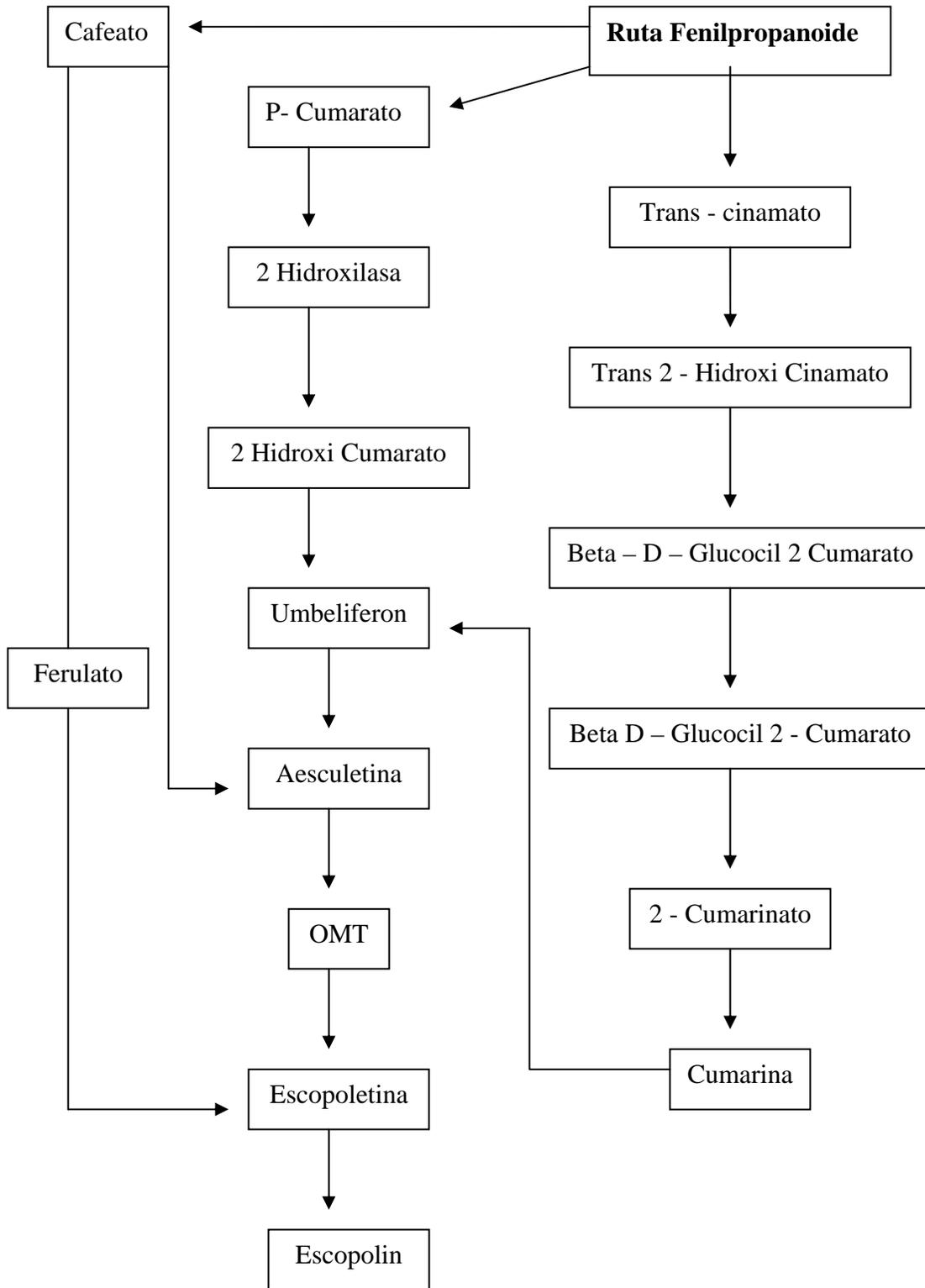
A veces, el ácido o-cumánico se encuentra glucosilado y la cumarina se forma al sufrir el tejido una lesión que trae como consecuencia una hidrólisis enzimática y una lactonización.

B) Origen de las cumarinas policíclicas.

La prenilación por la DMAPP del núcleo bencénico, en 6 o en 8 de una 7-OH cumarina, es el origen del ciclo suplementario que caracteriza estas moléculas. La prenilación en 6 da lugar a las furano y piranocumarinas, denominadas también cumarinas lineales (psoraleno, imperatorina, xantiletina); si se origina en C 8 se forman sus homólogos angulares (angelicina, visnadina).

En el cuadro 2, se puede observar la ruta biosintética de las cumarinas.

Cuadro 3. Biosíntesis de las cumarinas.



Propiedades e identificación de las cumarinas

Las cumarinas son sólidas cristalizables de color blanco amarillento; las hidrocumarinas son solubles en disolventes orgánicos (éter, cloroformo, alcoholes), las furanocumarinas y piranocumarinas lo son únicamente en disolventes orgánicos apolares (éter etílico, cloroformo); las cumarinas presentan fluorescencia a la luz ultravioleta (UV), azul, amarilla, verde, púrpura que se intensifican en presencia de amoníaco lo cual permite su reconocimiento.

Para realizar la extracción de las cumarinas, se lleva a cabo este proceso con disolventes orgánicos, es mejor hacerlo con diferentes solventes empezando por los menos polares y aumentando progresivamente con cloroformo, éter, acetato de etilo, metanol, agua. Se utilizan distintas columnas cromatográficas con diferentes absorbentes y se identifican por la fluorescencia a la luz UV.

Distribución de las cumarinas

Las cumarinas y sus derivados simples están ampliamente distribuidos en diversas especies de vegetales, microorganismos y en animales (Grigg, 1977).

Se hallan ampliamente extendidas en el reino vegetal. Hay sin embargo determinadas familias que poseen una gran cantidad de cumarinas: Leguminosae (Fabáceas), Rubiaceae, Rutaceae, Asteraceae, Umbelliferae y Apocinaceae. También se encuentran cumarinas en ciertos hongos, por ejemplo, las aflatoxinas de hongos del género *Aspergillus* que destacan porque son altamente tóxicas (Kuklinski, 2000).

Hasta hoy se han aislado unas 1000 cumarinas naturales. Las cumarinas se han encontrado en unas 150 especies, que se distribuyen en más de 30 familias diferentes. Dan un característico olor a heno fresco y se encuentran en muchas leguminosas como el meliloto y el haba tonca. (Trease y Evans, 1993).

Actividades biológicas asociadas a las cumarinas

Las cumarinas tienen estructuras muy variadas y, debido a ello, se observa una gran variabilidad en sus acciones farmacognósticas

1. Acción vitamínica P: disminuyen la permeabilidad capilar y refuerzan los capilares, trastornos venolinfáticos (hemorroides, edemas)
2. Tónicos venosos (venotónicos), protectores vasculares, fragilidad capilar.
3. Fotosensibilizadoras (psoriasis, vitiligo)
4. Antiinflamatorios
5. Antiespasmódicos (cólicos, dolor intestinal)
6. Vasodilatadores coronarios (Trastornos cerebrales de la vejez)
7. Ligero efecto hipnótico
8. Sedantes
9. Anticoagulantes (dicumarol)
10. Propiedades estrogénicas
11. Acción antibacteriana
12. Acción hipodérmica (Kuklinski, 2000).

Propiedades biológicas y usos de las cumarinas

Se ha demostrado que sólo un pequeño número de cumarinas causan alteraciones a nivel del DNA, éstas son los psoralenos (furanocumarinas), las cumarinas que son agentes blanqueadores y las aflatoxinas (Grigg, 1977).

Las cumarinas han sido muy utilizadas como saborizantes en alimentos y en la industria de la perfumería. Su uso como aditivo en los alimentos, para darle sabor a vainilla, fue prohibido a mediados de los 1950s, ya que se demostró su efecto hepatotóxico en ratas. Pruebas con ratas y perros indicaron que la ingestión de cumarinas iniciaba el deterioro hepático causando daño al retículo endoplásmico. El metabolito principal de cumarina que causaba el daño hepático es el ácido *o*-hidroxifenilacético. Este ácido es un producto minoritario del metabolismo de las cumarinas en el hombre, el principal es la 7-hidroxycumarina que causa un ligero daño hepático. Por otro lado, grandes cantidades de cumarinas son usadas en la industria de la perfumería en lociones y jabones y generalmente en materiales de goma y plástico, en pinturas y sprays para neutralizar el olor desagradable (Grigg, 1977).

Las cumarinas modifican diferentes procesos biológicos. En bajas concentraciones estimulan el crecimiento de las plantas, actuando como auxinas; pero inhiben y retardan el crecimiento de la raíz a altas concentraciones (Grigg, 1977).

El interés terapéutico de las cumarinas es limitado: el esculósido se presenta como venotónico y protector vascular y generalmente como factor vitamínico P. La *otoquímico* posee ligeras propiedades antibióticas frente a las *otoquímico*. Algunas furano-cumarinas son fotosensibilizadoras y se utilizan en el tratamiento de la psoriasis. Una pirano-cumarina, la visnadina, es vasodilatador coronario. Los anticoagulantes cumarínicos utilizados en la actualidad, se han sintetizado sobre el modelo del dicumarol, derivado cumarínico responsable de las hemorragias

observadas en el ganado que consume el forraje a base de meliloto mal conservado (*Melilotus officinalis* L., Leguminosae) (Bruneton,1991).

Algunas cumarinas elaboradas por hongos inferiores, son muy importantes debido a su toxicidad, es el caso de las aflatoxinas cancerígenas. Estas toxinas policíclicas (que, biogenéticamente, son deca-acetatos) se elaboran por diversas cepas de *Aspergillus* que se desarrollan en determinadas circunstancias de temperatura y humedad (Bruneton, 1991).

A continuación (Cuadro 3) se esquematizan algunas de las principales especies vegetales que contienen cumarinas, indicando brevemente algunas de sus características más destacadas.

Cuadro 4. Cumarinas presentes en diversos vegetales.

DROGA	PRINCIPALES COMPONENTES	PRINCIPALES ACCIONES
Unidades floridas de <i>Melilotus officinalis</i> (meliloto, trébol de olor)	Cumarina: se forma al desecar a partir de melitósido y dicumarol Flavonoides Saponósidos	Antiespasmódico, venotónico, anticoagulante, diurético suave, antiinflamatorio, hipnótico, digestivo.
Semillas y corteza de <i>Aesculus hippocastanum</i> (castaño de Indias)	Flavonoides (escina), saponinas, glucósidos cumarínicos (esculósido, esculétósido)	Vasodilatador coronario, antianginoso, venotónico, vasoprotector, antiinflamatorio
Frutos de <i>Amni visnaga</i> (biznaga, kela)	Furocromonas,(kelina, visnagina), furanocumarinas, aceite esencial	Vasodilatador coronario, antianginoso, antiespasmódico

Es importante mencionar que el esculósido, que como se mencionó en el cuadro 3, se encuentra en la corteza del castaño de Indias, así como en las hojas de una especie australiana, *Bursaria spinosa* Cav., actualmente se utiliza en especialidades asociado a los citroflavonoides, rutósido, flavanonas, extractos de rusco o de hamamelis, anestésicos locales o a vitamina K. El esculetol y su derivado sintético (4-metil esculetol) se utilizan en asociaciones del mismo tipo: rutósido o su derivado hidrosoluble, extractos de rusco, ácido ascórbico, hesperidina metil chacona. Estas especialidades se proponen para el tratamiento de síntomas relacionados con la insuficiencia veno-linfática (trastornos funcionales y edemas), para el tratamiento de las manifestaciones funcionales de crisis hemorroidal, en las manifestaciones de trastornos de fragilidad capilar tanto a nivel cutáneo como a nivel coronario.

La kela es una planta herbácea anual, mediterránea, espontánea desde Marruecos hasta el Oriente Próximo, con hojas divididas en segmentos lineales y con umbelas compuestas. La droga está constituida por los frutos, pericarpios muy pequeños, aplastados y generalmente separados, de sabor muy amargo. Los componentes activos pertenecen a dos tipos estructurales diferentes: furanocromonas y piranocumarinas.

- la furano-cromona principal es la kelina (aproximadamente 1% en el fruto), va acompañada de visnagina (0.1%) y de un glucósido del kelol (0.3 %).
- las pirano-cumarinas están representadas por derivados de la seselina: visnadina, samidina y dihidrosamidina.

La droga se utiliza para extraer kelina y visnadina. La kelina es espasmolítico de fibra lisa. La visnadina es vasodilatador coronario usado por vía oral (300mg/día) en las secuelas de infartos, angina de pecho y otras manifestaciones de la insuficiencia coronaria. Se utiliza también en casos de insuficiencia circulatoria cerebral o periférica.

La remarcada versatilidad en la bioactividad de varias cumarinas, ha producido que se estudien nuevas plantas medicinales, y a su vez que se descubran y conozcan nuevas estructuras en los compuestos que son reportados cada año. Se han descubierto nuevas aplicaciones de cumarinas, como la inhibición del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en la transcripción por calanólidos (Wink,1999).

Actividad antimicrobiana de las cumarinas

En diferentes fuentes bibliográficas se ha reportado, en particular, la actividad antibacteriana y antifúngica de diversas cumarinas, de esta manera se presentan a continuación algunos de los estudios realizados sobre este tema.

Se demostró la actividad antimicrobiana de compuestos de Ag (I) de hidroxicarboxilato cumarínico sobre la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, así como actividad antifúngica sobre la levadura *Candida albicans* (Creaven, et.al, 2006).

La planta *Alternanthera caracasana* (tianguis), ha sido utilizada desde antes de la conquista como planta medicinal, en estudios otoquímicos se ha demostrado que uno de sus principales compuestos es la 7-metoxi-cumarina (Fig.) quien le confiere actividad antimicrobiana sobre *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea* y *Vibrio cholerae* (Canales, 2000, Canales et al 2005)

7-metoxi-cumarina

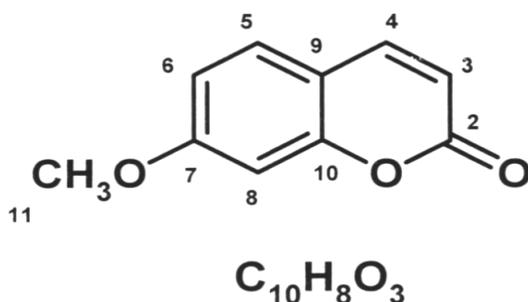


Fig. 6. 7-metoxi-cumarina (herniarina) compuesto con actividad antimicrobiana en *A. caracasana*.

En la planta *Conium maculatum* L. las furanocumarinas son los compuestos antifúngicos predominantes. Se ha reportado la presencia de xantotoxina,

bergapteno, angelicina, umbeliferona y escopoletina, dando una actividad fungistática contra cepas fitopatógenas: *Alternaria spp*, *Bipolares spp*, *Fusarium spp* (Al-Barwani y Eltayeb, 2004).

En las especies de *Pterocaulon* (Asteraceae), se ha reportado la presencia de 5-metoxi-6,7-metilendioxicumarina, 7-2',3'epoxi-3'butiloximetilo-6metoxicumarina, 6,7-metilendioxicumarina (ayapina), con una actividad antimicótica muy baja (micosis animal) contra las cepas de *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* (Stein et. al, 2006).

En una larga lista de estudios relacionados con actividad antimicrobiana en plantas superiores, se encontró que en el extracto alcohólico de hojas de *Haplopappus multifolius*, la presencia de cumarinas: preniletina, 6-hidroxycumarina haplopinol y aesculetina confieren actividad antibacterial contra *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* y *Escherichia coli* (Chiang et. al, 1982)

Angelicina, una furanocumarina natural demostró actividad antifúngica, fue considerada como una estructura guía para un grupo de cumarinas sintéticas. Actividades antifúngicas de las cumarinas sintetizadas y derivados angelicinos (benzofurano, alquilaminas-hexadecilamina), fueron reportados contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus Níger*. En muchas cumarinas sintetizadas y furanocumarinas angulares, en el extremo 6-OH se encontró gran actividad antifúngica. El extremo del hidroxilo en la posición 7 del núcleo de la cumarina es importante para la actividad antibacterial (Sardari et.al, 1999).

CONCLUSIONES

1. Los metabolitos secundarios en las plantas son importantes por la función biológica que presentan en la interacción ecológica, en el mecanismo de defensa de la planta y por su importancia farmacológica.
2. Los trabajos realizados en la actualidad, apoyan la efectividad de las plantas medicinales.
3. Se ha determinado que las cumarinas al presentar estructuras planares, pueden interferir con el material genético de algunas bacterias.
4. Algunas cumarinas pueden ser tóxicas, por lo cual es necesario realizar más estudios que evalúen el grado de toxicidad de las cumarinas.
5. Es importante enfatizar la importancia de elucidar la estructura molecular y su mecanismo de acción.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Barwani, F.M., Eltayeb, E.A. 2004. Antifungal compounds from induced *Conium maculatum* L. plants. *Biochemical Systematics and Ecology* 32, 1097-1108.

Bruneton, J. (1991). *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia*. Ed. Acribia. España. 594 pp.

Calvo, M.I., Landa A., Uriarte I., Casado R. Manual de prácticas de farmacognosia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Pamplona. 17-34.

Canales, M. 2000. Actividad antibacteriana de la planta *Alternanthera caracasana* HBK (Tianguis). Tesis. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. UNAM. México.

Canales, M.M., Hernández, D.T., Flores, O.C., Durán, D.A., García, B.A., Avila, A.G. 2005. Antimicrobial activity of *Alternanthera caracasana*. *Pharmaceutical Biology* 43, 305-307.

Creaven, B.S., Egan, D.A., Kavanagh, K., McCann, M., Noble, A., Thati, B., Walsh, M. 2006. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a series of substituted coumarin-3-carboxylatosilver (I) complexes. *Inorganica Chimica Acta* 359, 3976-3984.

Croteau, R., Kutchan, T.M., Lewis, N.G. Natural Products (Secondary Metabolites). In: Buchanan, B., Gruissem, W., Jones, R. Eds. 2002. *Biochemistry & Molecular Biology of plants*. American Society of Plant Physiology. USA. 1250-1318 pp.

Chiang, M.T., Bittner, M., Silva, M., Mondaca, A., Zemelman, R. 1982. A prenylated coumarin with antimicrobial activity from *Haplopappus multifolius* 21, 2753-2755.

Dey, P. M. and Harborne, J. B. 1991. Methods in Plant Biochemistry. Terpenoids. Volume 7. Academic. Press. London. 565pp.

Fleurentin, J., Pelt, J. 1981. Las Plantas Medicinales. Mundo Científico, 10, 926-934.

Dey, P. M. & Harborne, J. B. 1989. Methods in Plant Biochemistry. Vol. I. Plant Phenolics. Ed. Academic Press. USA.

Grigg, G.W. 1977. Genetic effects of coumarins. Mutation Research 47, 161-181.

Harborne, J. B. 1990. Role of secondary metabolites in Chemical Defence Mechanisms in Plants. Bioactive Compounds from Plants. Ciba Foundation Symposium 154. Wiley, Chichester, 126-139 pp.

Harborne, J.B. and Tomas-Barberan, F. A. 1991. Ecological chemistry and biochemistry of plant terpenoids. Oxford University Press. Nueva York. USA. 439 pp.

Hemingway, W. R. (1992). Plant Polyphenols. Plenum Press. USA

Kuklinski, C. 2000. Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Ed. Omega. Barcelona. 515 pp.

Murray, R.D. 1978. Naturally occurring plant coumarins. Fortschritte der Chemie Organischer Natursstoffe 35, 199-300.

Paz, E. A., Cerderías, M. P. Fernández, J., Ferreira, F., Moyna, P., Soubes, M., Vázquez, A., Vero, S. & Zunino, L. 1995. Screening of Uruguayan Medicinal Plants for Antimicrobial Activity. Journal of Ethnopharmacology 45, 67-70.

Sardari, S., Mori, Y., Horita, K., Micetich, R.G., Nishibe, S., Daneshtalab, M. 1999. Síntesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins 7, 1933-1940.

Stein, A.C., Álvarez, S., Avancini, C., Zacchino, S., Von Poser, G. 2006. Antifungal activity of some coumarins obtained from species of *Pterocaulon* (Asteraceae) 107, 95-98.

Tascon, R. 1997. Contribución al Estudio de la Flora en San Nicolas Totoloapan. UNAM. México.

Trease, G. E. y Evans, W. C. 1993. Tratado de Farmacognosia. 15^o ed. Ed. Interamericana. México. 845 pp.

Wink, M. 1999. Biochemistry of plant secondary metabolism. Annual Plant Reviews, Volume 2. Sheffield Academic Press, 1a ed.