

PRODUCTOS NATURALES A TRAVES DE LOS AÑOS: UN BREVE RECUESTO

Olga Lock de Ugaz*

Pontificia Universidad Católica del Perú

Presentaré un breve recuento de cómo una cooperación multidisciplinaria entre el hombre y un sistema bioquímico experimentado, como son las plantas, ha permitido el conocimiento de cientos de compuestos químicos benéficos y, por qué no decirlo también, malignos para la humanidad.

Si bien es cierto que los hombres han vivido milenariamente en una dependencia absoluta de la vegetación y con un conocimiento increíblemente extenso de las propiedades de sus plantas, es también cierto que estas propiedades eran intuídas de acuerdo a la Doctrina del Signo en la cual, la forma, el color, el hábitat u otras características físicas de las plantas daban pautas para su valor principalmente medicinal; así, el hombre utilizaba la raíz de *Rauwolfia* por su forma de serpentina para curar las mordeduras de las serpientes; la forma de gusano de las semillas de *Chenopodium* sugirió su valor como antihelmíntico; el color amarillo del azafrán sirvió de punto de vista para su valor en desórdenes del hígado [1]. En otros casos, estos conocimientos eran adquiridos en forma accidental; existen, por ejemplo, numerosas leyendas relativas al origen del uso medicinal de la quina; una de ellas refiere que un indio peruano, agobiado por la fiebre, bebió el agua estancada de un charca, en la cual habían caído varios árboles de quina, y se asume que debido a la maceración prolongada de estos árboles se produjo la extracción de una cantidad tal de alcaloides, que a las pocas horas de beber esta solución, cesó la fiebre del indio y even-

* PUCP, Departamento de Ciencias, Sección Química.

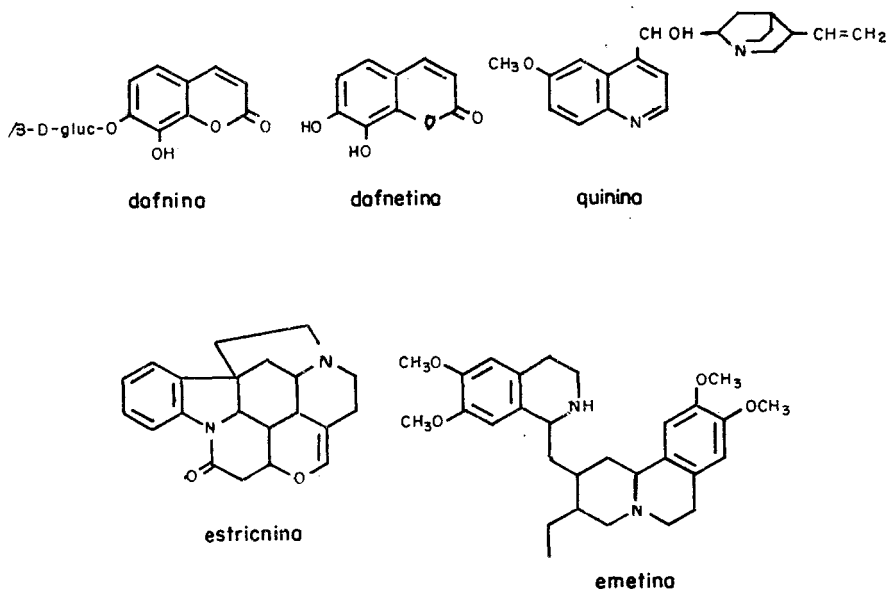
tualmente se curó [2].

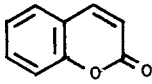
Es a inicios del siglo XIX que el hombre quiere analizar, precisar, comparar y clasificar las diversas propiedades de las plantas, quiere conocer los principios activos responsables de las propiedades atribuidas a ellas, quiere separarlos de las plantas que los contienen, determinar sus estructuras químicas, procurar su síntesis, proponer modificaciones estructurales en la búsqueda de una mayor actividad y así, en el año 1812 es aislada la **dafnina** de las cortezas de *Daphne mezereum*, cuya estructura fue determinada recién en 1930 por Wessely y Sturm y su síntesis es reportada por Gandini en 1940 [3]; a su aglicona la **dafnetina** se le atribuye propiedades sobre las enfermedades cardíacas coronarias [4]. En el año 1820 se produce el aislamiento de la **quinina** por Pelletier y Caventou a partir de la corteza de *Cinchona* [5], que fue llevada por los sacerdotes jesuitas desde nuestros Andes a Europa en 1638 después de la cura de la condesa Cinchón; Pelletier también aisló la **estricnina** de especies de *Strychnos* en 1819 [5], tomó 130 años antes que Robinson y colaboradores pudieran determinar la estructura en 1946 [6].

La primera mención al uso de la **ipecacuana** por los indios sudamericanos es registrada por un fraile jesuita en 1601, su uso fue introducido en Europa en 1762 por Le Gras [7], y la **emetina**, su principio activo, recién fue descubierta por Pelletier y Magendie en 1817 [5], estudios sobre su estructura fueron hechos por Robinson en 1948 [8]. En 1820 Vogel aisla la **cumarina** de la *Coumarona odorata* y fue en 1877 que Tiemann y Herzfeld independientemente dan la estructura correcta y a fines del siglo XIX Perkin y Pechmann introducen métodos sintéticos [9, 10], era usada como agente saporífero, aunque actualmente este uso está restringido [11], Duke [12] reporta propiedades antitumoral, antiinflamatoria, e hipoglucémica. Así fueron sucediéndose otros hechos, como el aislamiento de la **coniina** de la cicuta *Conium maculatum* en el año 1826 por Pelletier y Caventou [5], la cicuta fue la responsable de la muerte de Sócrates en el año 399 a. C. [13], la **coniina** fue el primer alcaloide caracterizado, en el año 1870, y el primero también en ser sintetizado en 1886 por Ladenburg [14]; es un violento convulsionante que actúa directamente sobre el sistema nervioso central.

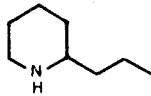
La **rutina** fue aislada de la *Ruta graveolens* por Weiss en 1842, los estudios de su estructura fueron iniciados por Hlasiwets en 1855, y Perkin en 1896 confirmó la fórmula molecular [15], este flavonoide es usado para el tratamiento de la fragilidad capilar, también se le atribuye propiedades antiinflamatoria, hipotensiva y espasmolítica [16]; la **morina** fue aislada del *Morus tinctoria* en 1850 por Wagner, la fórmula empírica fue establecida por Löwe en 1875, y su estructura por Bablich y Perkin en 1896 [17]. La **cocaína** fue

aislada por Niemann en 1860 de las hojas de coca, presenta importante efecto anestésico local y ha servido de modelo para un sinnúmero de anestésicos sintéticos [18]; el **boldino**, de actividad diurética, fue aislado de *Peumus boldo* en 1872 por Bourgoïn y Verne y su estructura determinada en 1926 por Warnat [19]; a Peckolt se le atribuye ser el primero en aislar, descubrir y nombrar un iridoide llamado **agoniadina** en 1870, más tarde conocida como **plumierida**, aislada de la *Plumeria lauricifolia* del Brasil, la estructura fue elucidada 88 años más tarde en 1958 por Halper y Schmidt, esta sustancia mostró una débil propiedad contra ciertos hongos a diferencia de efectos más potentes que han mostrado posteriormente otros iridoideos [20]; la hierba Ma Huang (nombre atribuído probablemente por el color y el sabor de la droga, Ma: astringente, Huang: amarillo), *Ephedra vulgaris*, ha sido utilizada por los médicos chinos hace miles de años, su principio activo, la **efedrina**, fue aislada recién en 1885 por investigadores japoneses, pero su conocimiento en el mundo occidental fue recién alrededor de 1925 después de las investigaciones de Chen y Schmidt en los E.U.A.; sigue aún siendo utilizada para el asma bronquial y ha sido la base para las feniletilaminas sintéticas [21-24].

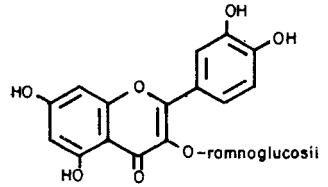




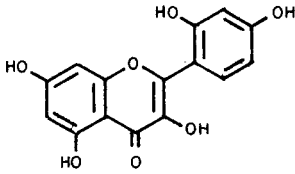
cumarina



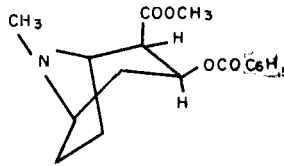
coniina



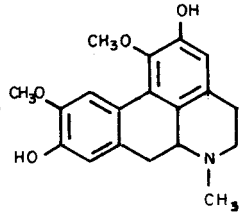
rutina



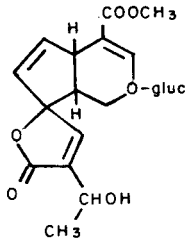
morina



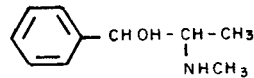
cocaína



boldino



plumierido



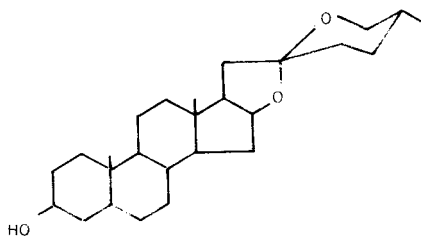
efedrina

Es de resaltar que, aunque muchos compuestos fueron aislados en el siglo pasado, sus estructuras han sido determinadas años después con el conocimiento de la teoría de la tetravalencia del carbono propuesta por Couper y Kekulé en 1859 y la teoría espacial de las moléculas propuesta por Van't Hoff y Le Bel en 1876. Es en el presente siglo cuando se registran los más numerosos estudios fitoquímicos, y esto es una consecuencia del desarrollo de diversas técnicas que facilitan la labor del químico: espectrometría ultravioleta e infrarroja (1950), espectrometría de masas, de resonancia magnética nuclear de protón (1960), y de carbono-13, y cromatografía líquida de alta performance (1970), entre otras.

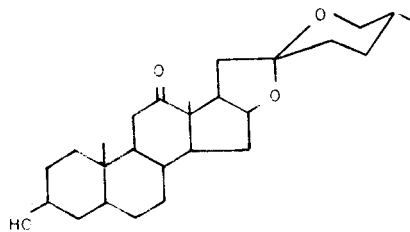
Otros ejemplos son: el aislamiento de la **diosgenina**, por primera vez, en 1936, de la *Dioscorea tocoro*, independientemente y casi al mismo tiempo por Tsukamoto y Fujii [25], lo que sumado a los trabajos de Marker y Djerassi entre los años 1940 a 1950 para su transformación en hormonas sexuales, corticoides y otros [26], fue el inicio de una gran industria en el hermano país mejicano; Marker también aisló la **hecogenina** de *Agave sisalana*; recién en 1952, Müller logró aislar la **reserpina** de la *Rauwolfia serpentina*, aunque esta planta había sido usada muchos siglos antes por los curanderos de la India (ya en 1563 García de Orta la menciona, así como sus usos, en un libro sobre las drogas de India), este alcaloide ha adquirido gran importancia en el tratamiento de la hipertensión arterial y como sedante general [27]. En 1958 la **vincaleurocristina** y **vinblastina**, dos alcaloides de interesante actividad antitumoral y, sobre todo, antileucémica, fueron aislados por Svoboda del *Catharanthus roseus* conocido comúnmente como "isabelita", y han sido puestos en el mercado en 1963 [28].

El aislamiento y elucidación final de las estructuras de los ésteres de **forbol** del aceite de semilla de *Croton tiglium* por Hecker en 1968 dieron inicio a un intensivo programa de investigación de diterpenos en diversas especies; podemos mencionar que desde el año 1959 se realiza un esfuerzo sistemático para probar extractos crudos de plantas para su efecto inhibitorio de tumores en animales, más de 180,000 plantas de 2,500 géneros han sido ensayados, bajo los auspicios del Instituto Nacional del Cáncer, RFA, lo que ha conducido al conocimiento de un amplio rango de estructuras con actividad antitumoral como la **vernolepina** de especies de *Vernonia*, **monocrotalina** de *Crotolaria spectabilis*, **alamandina** de *Allamanda cathartica*, **jacarona** de *Jacaranda caucana*, **jatrofano** de *Jatropha macrorhiza*, etc. [29].

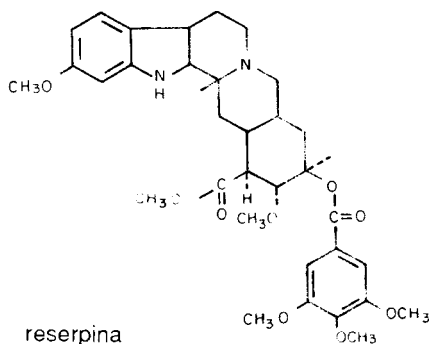
Las **silimarinas**, que agrupan a tres bioflavonoides o flavanolignanos: **silibina**, **silidiamina** y **silicristina** del *Silybum marianus*, han sido estudiadas en el aspecto químico, en la década del 60, por Wagner y colaboradores, y en el aspecto farmacológico por Vogel; son de gran valor para el tratamiento de desórdenes del hígado y han sido registradas en el German Federal Health Bureau en 1969 [30]. Aunque recién en 1971 químicos chinos aislan la sesquiterpenolactona **artemisina** (qinghaosu), principio activo de la *Artemisia annua* L. (qing hao), se registra desde 1596 su uso como droga contra la malaria y para la fiebre en el Compendio de la Materia Médica de China [31].



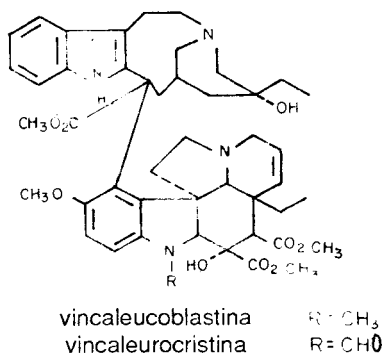
diosgenina



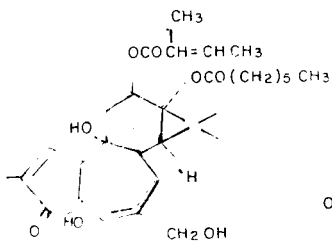
hecogenina



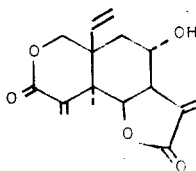
reserpina



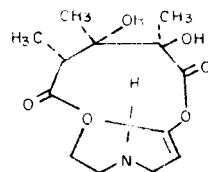
vincalureoblastina R = CH₃
vincalureocristina R = CHOH



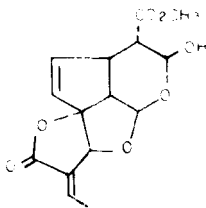
forbol



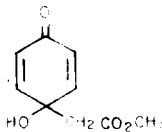
vernolepina



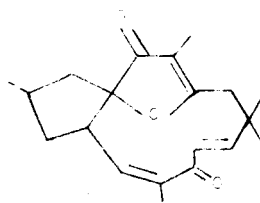
monocrotalina



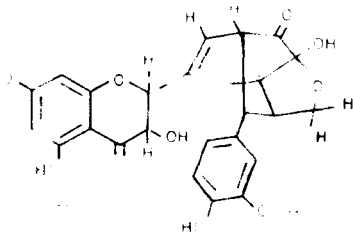
olamondina



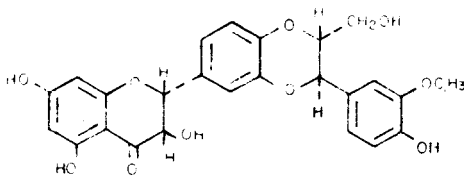
jacarona



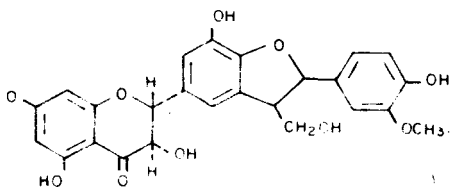
jatrofano



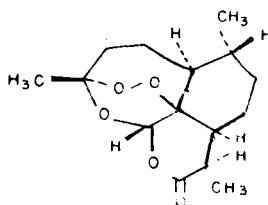
sildianina



silibina



silicristina

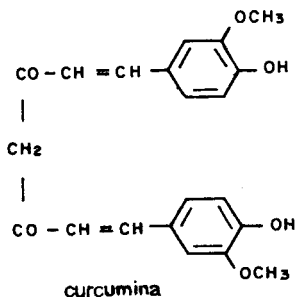


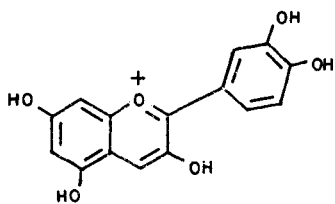
artemisina

En cuanto a sustancias químicas con otros fines que medicinales, no podemos dejar de mencionar a los colorantes naturales para la tinción de fibras y de alimentos que fueron ampliamente usados en la antigüedad, decayendo este uso cuando en 1856 Perkin accidentalmente sintetizó la **mauveína** iniciándose así la era de los sintéticos, con una gran tendencia actualmente al regreso de los naturales por los efectos cancerígenos que han mostrado muchos de aquellos utilizados en la alimentación, por lo que han sido delistados por la FDA como es el caso del Amaranto o FDC N° 2, que fue introducido en 1907 y ha

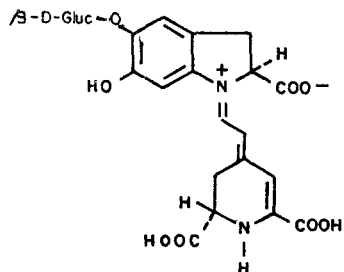
sido prohibido su uso en 1976 [32]; y así tenemos la **curcumina** aislada de *Curcuma longa* por Vogel (1842) y sintetizada por Lampe en 1918 [33], la que además de ser un colorante de alimentos presenta actividad antiinflamatoria comparable con las fenilbutazonas [34]; compuestos antraquinónicos como la **alizarina**, principal colorante de la *Rubia tinctoria*, una de las plantas colorantes más antiguas del mundo [35], fue separada por Colin y Robiquet en 1826 y su síntesis a partir de 1870 fue debida a los trabajos de Graebe y Liebermann [36]; intentos de separar pigmentos **antocianínicos** fueron exitosos recién en 1913 gracias a los esfuerzos de Willstatter y Everest, siendo Robinson quien logró la primera síntesis en la década del 30 [37]; las **betacianinas** fueron muy estudiadas por numerosos investigadores, deben su mayor conocimiento a Wyler y Dreiding que en 1957 separaron la **betanina** del *Beta vulgaris* "betarraga" [38], la estructura fue determinada unos pocos años después, en 1963, por Wyler [39].

Debemos también mencionar a los insecticidas naturales, como la **rote nona**, aislada del barbasco en 1895 y la estructura reportada en 1930 [40], aunque las raíces que lo contienen (*Derris*, *Tephrosia*, *Lonchocarpus*) ya eran utilizadas desde hace siglos como venenos para peces por los nativos de las Indias Orientales y de Centro y Sud-América [41]. Las hojas de tabaco finamente pulverizadas también se usaban como insecticidas antes de aislar la **nicotina** en 1828, trabajos sobre su estructura y síntesis son reportados por Pinner en 1893 y Pictet y Rotschy en 1904 [42, 43]; las **piretrinas** del *Chrysanthemum* recién fueron aisladas por Staudinger y Ruzicka en 1924, sus estructuras estudiadas por Crombie en 1956, aunque fueron utilizadas desde hace siglos por las tribus caucásicas y armenias [44]; todos ellos son aun usados en algunas formulaciones actuales; finalmente podemos citar algunas hormonas juveniles como la **jubaviona** aislada en 1966 por Bowers de la *Abies balsamea* [45]; éstas impiden el desarrollo de los insectos.

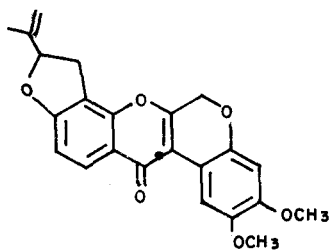




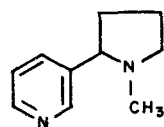
cianidina
(antocianina)



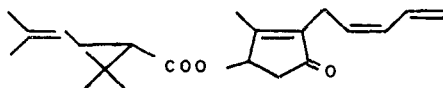
betanina



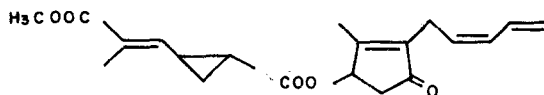
retenona



nicotina



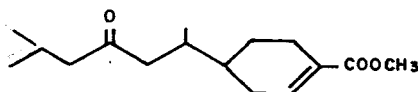
(a)



(b)

(a) piretrina I

(b) piretrina II



jubaviona

Estos pocos ejemplos de metabolitos secundarios o productos naturales bastan para destacar la importancia del conocimiento químico de las plantas, por las innumerables sustancias que han sido puestas y pueden seguir siendo puestas al servicio de la humanidad, y que en un futuro no muy lejano nos debe mover "... de la era petroquímica a la era fitoquímica..." [46].

La flora del Perú, con sus incontables especies, constituye una fuente de estudio interminable, si se dice que a nivel mundial menos del 10% de la flora ha sido estudiada químicamente, sin temor a equivocarme diría que en nuestro país no más del 1% es lo que conocemos, lo que significa que cientos de compuestos están esperando su descubrimiento.

Farnsworth predice que "...en los próximos 20 años nuevas drogas serán descubiertas sobre todo en los países en desarrollo..." [28], pero para lograrlo es necesario una buena dosis de investigación científica que será más tarde base del desarrollo tecnológico, y es también indispensable un trabajo multidisciplinario; el país no debe salir del ámbito de esta frase, también de Farnsworth "... estamos entrando en la era de oro de la fitoquímica ..." [28], y debemos hacer los esfuerzos para que "... este oro verde del Perú ..." [47], sea en provecho de todos los peruanos.

REFERENCIAS

1. Farnsworth, N. R. (1966) Biological and Phytochemical Screening of Plants. *J. Pharm. Sci.* **55**, 225-275.
2. Tyler, C. (1968) *Farmacognosia*. Ed. El Ateneo, Argentina, p. 262.
3. *The Merck Index* (1968) Merck Co., 8ª ed., p. 321.
4. Zeng Meiyi (1988) Conferencia presentada en el 1er. Taller de Trabajo de Plantas Medicinales de la Amazonía. Belém, Pará, Brasil.

5. Pelletier, S. W. (ed.) (1984) **Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives**. Ed. John Wiley, p. V.
6. Ref. 3, p. 989.
7. Ref. 2, p. 267.
8. Ref. 3, p. 407.
9. Soine, O. (1964) Naturally Occurring Coumarins and Related Physiological Activity. Review Article. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 231-263.
10. Murray, R. D. H., Mendez, J., Brown, S.A. (1982) **The Natural Coumarins**. Ed. John Willey, Bristol, p. 1.
11. Ref. 2, p. 131.
12. Duke, J. A. (1988) **Handbook of Medicinal Herbs**. CRC Press USA, 6^a ed., p. 571.
13. Schauenberg, P., París, F (1979) **Guía de las Plantas Medicinales**. Ed. Omega, Barcelona, p. 39.
14. Ref. 3, p. 282.
15. Hattori, S. (1962) Glycosides of Flavones and Flavonols. En: **The Chemistry of Flavonoid Compounds**. (Geissman, T. A., ed.). Pergamon Press, N. Y. p. 338, 351.
16. Ref. 12, p. 577.
17. Gripenberg, J. (1962) Flavones. En: **The Chemistry of Flavonoid Compounds**. (Geissman, T. A., ed.). Pergamon Press, N. Y. p. 423, 432, 438.
18. Ref. 2, p. 257.
19. Ref. 3, p. 159.
20. Gottlieb, O. R., Mors, W. B. (1980) Potential utilization of Brazilian Wood Extractives. *J. Agric. Food Chem.* **28**, 196-215.

21. Ref. 3, p. 410.
22. Ref. 2, p. 300.
23. Wallis, T. E. (1966) **Manual de Farmacognosia**. Compañía Editorial Continental S.A. México, p. 383.
24. Noller, C. R. (1968) **Química Orgánica**, Ed. Interamericana, México, p. 371.
25. Ref. 3, p. 383.
26. Crabbé, P. (1979) Some aspects of Steroid Research based on Natural Products from Plant Origin. Review. *Bull. Soc. Chem. Belg.* **88**, 345-358.
27. Ref. 2, p. 281.
28. Farnsworth, N. R. (1980) "Rational Approaches Applicable to the Search and Discovery of New Drug from Plants". Presentado en el primer Simposio Latinoamericano y del Caribe de Agentes Farmacológicos de Ocurrencia Natural, La habana, Cuba.
29. Wagner, H., Wolff, P. (ed.) (1977) **New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological and Therapeutical Activity**. Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 55, 62, 109, 163, 165.
30. Ref. 29, p. 249-262.
31. Klayman, D. L. (1985) Qinghaosu (artemisin) An Antimalarial Drug From China, *Science*, **228**, 1049-1054.
32. Marmion, D. M. (1979) **Handbook of U. S. Colorants for Foods, Drugs and Cosmetics**. Ed. Wiley, Inter Science, N. Y. p. 14
33. Ref. 3, p. 305.
34. Ref. 29, p. 222.
35. Thomsom, R. H. (1971) **Naturally Ocurring Quinones**. Academic Press, N. Y., London, p. 373.

36. Ref. 3, p. 31.
37. Brouillard, R. (1982) Chemical Structure of Anthocyanins, En: **Anthocyanins as Food Colors**. (Markakis, P., ed.). Ed. Academic Press, N. Y., p. 1.
38. Wiley, H. and Dreiding, S.A. (1957) Kristallisiertes Betanin. *Helv. Chem. Acta*, **40**, 191-192.
39. Wilcox, M. E., Wyler, H., Mabry, T. J., Dreiding, A. S. (1963) Die Struktur des Betanins. *Helv. Chem. Acta*. **48**. 253-259.
40. Ref. 15, p. 97.
41. Ref. 2, p. 492.
42. Ref. 2, p. 490.
43. Ref. 3, p. 730.
44. Ref. 3, p. 889.
45. Bowers, W. S., Fales, H. M., Thompson, M. J., and Vebel, E. C. (1966). Juvenile Hormone: Identification of an Active Compound from Balsam fir. *Science*, **154**, 1020-1021.
46. Duke, J. (1986) Potencial de las Plantas Medicinales. Recursos Biológicos Nuevos, *Boletín Informativo de la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia*, **4**, 8.
47. Crabbé, P. (1986) Conferencia en el 1er Simposio Internacional de Productos Naturales, PUCP, Lima, Perú.

