

MAS...SOBRE LAS MOLECULAS QUE ENDULZAN

Claudia Ishizawa, Margarita Shironoshita, Olga Lock de Ugaz*

El sabor dulce ha sido uno de los más deseados por el hombre porque sirve como una especie de “tratamiento”, por tener la habilidad de aliviar el hambre. Debido a que el consumo de endulzantes ha sido siempre alto, la búsqueda de nuevos agentes edulcorantes ha sido probablemente uno de los deseos más antiguos de la raza humana.

Muy ligado al sabor dulce de algunos endulzantes se encuentra su relativamente alto contenido calórico, lo que ha llevado a la búsqueda de sustitutos no calóricos. Por ello, se han preparado una gran cantidad de edulcorantes artificiales, pero presentaron algunos problemas de toxicidad y sabores indeseados (resabio).

En una publicación anterior [1], se comentaron algunos aspectos de las “moléculas dulces”, presentándose ejemplos de sustancias químicas sintéticas y naturales que presentan esta propiedad.

En la presente mostraremos otros ejemplos de moléculas naturales que puedan servir de modelo en la búsqueda de otras sustancias edulcorantes no calóricas y no cariogénicas.

* Pontificia Universidad Católica del Perú, Departamento de Ciencias, Sección Química.

EDULCORANTES NATURALES

Stevia rebaudiana Bertoni (Compositae)

De la *Stevia rebaudiana* Bert. se han aislado los siguientes compuestos dulces: Esteviósido, Rebaudósido A y B, Dulcósido A y B.

Desde hace 20 años, en Japón se utilizan extractos de esta planta, los que contienen esteviósido y rebaudósido A, como edulcorante de bebidas y comidas [2].

Sin embargo, un problema que limita a esta planta es su dificultad para propagarse a partir de las semillas, sólo puede reproducirse por cortes de las raíces [3].

Esteviósido 1

En 1931, Bridel y Lavieille aislaron el principio dulce de la *Stevia rebaudiana*, establecieron un núcleo esteviol asociado a tres moléculas de glucosa y lo llamaron esteviósido. Ellos reportaron que era amargo en altas concentraciones, pero que su sabor dulce era intenso (150 a 300 veces más que la sacarosa) y que tenía relativamente alta producción (6-10% de las hojas) lo que estimuló el interés [4].

Se han hecho pruebas de toxicidad con extractos crudos y purificados de esteviósido en roedores, sin observarse evidencia de algún efecto dañino. Tampoco hay evidencias toxicológicas. A pesar de que el esteviósido no es mutagénico, se ha encontrado que el esteviol, la aglicona producida enzimáticamente, es mutagénico frente a la *Salmonella typhimurium* en presencia de un sistema metabólico activado, derivado del hígado de las ratas pretratado con Aroclor-1254 [5]. Debido al gran interés que existe en este compuesto se han establecido diversos métodos para determinar la presencia de esteviósido [6].

Rebaudósido A y B 2-3

De las hojas de la *Stevia rebaudiana* se han aislado dos glicósidos dulces de esteviol: Rebaudósido A (1,4%) y Rebaudósido B (0,04%). Se dice que el Rebaudósido A, es más dulce y que tiene un sabor más agradable que el esteviósido [7].

Dulcósido A y B 4-5

Se aislaron también dos diterpenos glicosidados de la *Stevia rebaudiana*, llamados Dulcósido A y B, de dulzura moderada. Los Dulcósido A y B tiene una dulzura aproximada de 3 veces la de la sacarosa [8].

***Glycyrrhiza glabra* L. [4]**

La glicirricina **6** es el agente saborizante que se obtiene de las raíces de regaliz, *Glycyrrhiza glabra* y *Glycyrrhiza* spp., ha sido usada por cientos de años, especialmente en medicinas. El componente mayoritario del regaliz, la glicirricina, es un glicósido triterpénico ácido que tiene un sabor dulce intenso además de sabor a regaliz.

La glicirricina es aproximadamente 50 veces más dulce que la sacarosa, pero tiene por lo menos dos propiedades que son desventajas para su uso como edulcorante: el sabor a regaliz y su semejanza a la estructura de corticosteroides.

En altas dosis, la glicirricina no está libre de efectos esteroideos en los seres humanos (p.e. produce hipertensión, favorece la retención de agua y de cloruro de sodio), además de presentar una cierta toxicidad. Otras actividades biológicas han sido reportadas en derivados del ácido glicirricico en una gama que va desde antitusivo hasta antibacterial, al igual que actividad anticancerígena.

***Polypodium vulgare* L. [4]**

Jizba *et al.* reportaron el aislamiento y caracterización de una sustancia dulce a partir de los rizomas del *Polypodium vulgare* que fue llamada osladina **7**. Este compuesto es la primera sustancia reportada que tiene la estructura de una saponina esteroidal.

Su dulzura se estima 3000 veces más dulce que la sacarosa, siendo una de las sustancias naturales conocidas más dulces. Desafortunadamente, la cantidad aislada de osladina del *P.vulgare* es baja por lo que su uso como edulcorante no es práctica todavía.

***Polypodium glycyrrhiza* DC. Eaton (Polyodiaceae) [9]**

Los rizomas de esta planta exhiben un sabor dulce amargo y se han utilizado en la región noroeste del Pacífico tanto como fruta como agente medicinal.

En la actualidad, como mayor constituyente dulce de estas especies, se reporta al Polipodósido A **8**, cuya estructura es: 26-O- α -L-ramnopiranosil-polipodogenina-3-O- α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranosido.

Se ha comprobado que el Polipodósido A es 600 veces más dulce que una solución al 6% de sacarosa. Sin embargo, a pesar de ser muy potente y estar presente en la planta en cantidades 10 veces mayor que la osladina en el *Polypodium vulgare*, no se recomienda su uso comercial como sustituyente de la sacarosa por numerosas razones como: exhibir efecto hedónico y ser poco soluble en agua. Además los rizomas del *Polypodium glycyrrhiza* crecen muy lentamente y son difíciles de recolectar.

Aunque se ha comprobado que el Polipodósido A no tiene efecto tóxico, ni mutagénico, su aglicona contiene una función cetona α,β -insaturada, la cual puede producir efectos biológicos no deseados.

***Abrus precatorius* L. (Fabaceae) [10]**

Planta originaria de la India, que se encuentra distribuida en las regiones subtropicales del mundo. Las semillas son venenosas debido al abríñ. A pesar de eso, las raíces y las hojas de la planta no presentan el abríñ, por lo que éstas han sido utilizadas desde el siglo XIX como un sustituyente de las raíces del regaliz. En el este de Africa las hojas del *A. precatorius* han sido usadas para endulzar comidas, bebidas y algunas medicinas para el estómago.

Se creía que la glicirricina era el principio edulcorante de las hojas de la planta, pero algunos reportes presentan como constituyentes de las hojas del *A. precatorius* a los siguientes triterpenos: ácido abrugénico, abruslactona A, metilabrusgenato y compuestos nitrogenados como la precatorina y trigonelina.

Se ha logrado aislar también compuestos llamados Abrusósidos A, B, C y D **9-12**, basados en la abrusogenina, aglicona de tipo cicloartano. Estos compuestos demostraron ser dulces, mientras que sus agliconas no presentaban sabor dulce. Estos compuestos no mostraron toxicidad, ni mutagenia en ensayos con *Salmonella typhimurium*. El poder edulcorante de los Abrusósidos A, B, C y D es aproximadamente de 30, 100, 50 y 75 veces más dulce que la sacarosa respectivamente. No producen resabio, son solubles en agua por conversión a sus sales de amonio.

Debido a su estabilidad térmica y por poseer un efecto hedónico agradable, los abrusósidos A-D han sido patentados y se está buscando su desarrollo comercial [2].

***Hydrangea macrophylla* Seringe var. *thunbergii* (Siebold) Makino [11]**

De las hojas fermentadas de la *Hydrangea macrophylla* y de la *Hydrangea serrata*, se extrae con solventes orgánicos un compuesto edulcorante llamado filodulcina **13**. Con un poder edulcorante de 400 veces mayor que la sacarosa, pero de solubilidad débil (0,02 g/L).

Su sabor dulce recuerda al de la neohesperidina dihidrochalcona. Su estructura parece una dihidro-isocumarina, lo que hace sospechar posibles problemas toxicológicos, aunque no se han publicado estudios relacionados con ellos.

***Lippia dulcis* Trev. (Verbenaceae)**

Conocida por los aztecas como *Tzompelc xihuitl* (“hierba dulce”). De las partes aéreas de esta planta se aisló un sesquiterpeno de tipo bisabolenol extremadamente dulce, al que llamaron (+)-hernandulcina **14**. Compuesto con un poder edulcorante 1500 veces mayor al de la sacarosa, constituyente del aceite esencial de la planta [12].

No es mutagénica, ni tóxica. A pesar de tener un uso comercial difundido, parece ser que los extractos parcialmente purificados no son recomendados como edulcorantes porque la *Lippia dulcis* contiene muy poca cantidad de (+)-hernandulcina y porque el compuesto debe ser separado del canfor, compuesto muy tóxico [13].

***Tessaria dodoneifolia* (Hook. & Arn.) Cabrera (Compositae) [5]**

Vendida también como “hierba dulce” (“ka-a he-e”), encontrada en Asunción, Paraguay. En este caso la planta es usada como un emenagogo.

Los tallos tiernos de la planta son dulces. El compuesto que le daba el sabor dulce era el 3-O-acetato de dihidroquercetina **15**, primer ejemplo de dihidroflavonol. Este edulcorante es 50 veces más dulce que una solución al 2% de sacarosa, pero una modificación sintética al 3-acetato-5,7,3'-trihidroxid-4'-metoxidihidroflavonol **16** es 400 veces más dulce que una solución al 2% de sacarosa. No se encontró mutagenicidad o toxicidad en ratas.

***Selliguea feei* Bory (Polypodiaceae) [2]**

Recolectada en el oeste de Java, Indonesia, en una región con suelo volcánico. Durante los estudios se encontró en los rizomas del helecho, una proantocianidina dulce, Selligueaina A **17**.

Fue sorprendente encontrar un edulcorante natural del tipo proantocianidina, las que se conocen también como “taninos condensados”. Las proantocianidinas están formadas por compuestos fenólicos grandes y son conocidas por su sabor astringente.

La Selligueaina A es 35 veces más dulce que una solución al 2% de sacarosa. Su estructura resultó ser la de un compuesto formado por una sustancia trimérica, con una estructura epiafzelechín-(4 β →8,2 β →O→7)-epiafzelechín-(4 α →8)-afzelechín.

Debido a las características astringentes de las proantocianidinas, se sospecha que este podría ser el único compuesto dulce de este tipo que se puede presentar en el Reino vegetal.

***Thladiantha grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey (Cucurbitaceae)**

Planta altamente dulce conocida como “lo han kuo” en el sur de China, en donde se le utiliza como remedio casero para resfríos, tos y problemas intestinales. Las frutas de esta planta contienen un glicósido triterpénico dulce en grandes cantidades llamado Mogrósido V **18**. Se encontró en niveles de concentración de aproximadamente 1% en peso en frutas secas de la planta [5].

No es mutagénico y ni tóxico en ratas. Es posible usar los extractos directamente como edulcorante [5]. Actualmente, tiene un uso limitado en el Japón [2].

***Dioscoreophyllum cumminsii* (Stapf) Diels [4]**

Planta subtropical del oeste de África, crece desde Guinea hasta Camerún. De esta se logró aislar una proteína conocida como Monelina. Su dulzura se estimó en 800 a 1500 veces la de la sacarosa, es el edulcorante natural más dulce, pero es un compuesto lábil. Su sabor se altera a pH menor de 2 y temperaturas superiores a 60°C, además la fruta es difícil de conservar y su proteína tiende a alterarse espontáneamente.

***Thaumatococcus daniellii* (Bennett) Benth. (Marantaceae)**

Planta oriunda de la zona tropical del oeste de Africa, produce frutos debajo de la tierra que contienen una sustancia intensamente dulce en forma de gelatina en el aril que rodea la base de la semilla [4].

Se aislaron dos proteínas casi idénticas compuestas de 207 aminoácidos, conocidas como Taumatina I y II, que presentaron un poder edulcorante de 2000 veces mayor a la sacarosa. Pero los estudios demostraron que las fuentes limitadas e inestables de esta fruta hace cuestionable su potencial para un desarrollo práctico [4].

Mezclas comerciales de estas proteínas son usadas como edulcorantes potentes en Australia, Japón y el Reino Unido [2].

***Hymenoxys turneri* K. Parker [14]**

Muchos miembros del género *Hymenoxys* Cas., tribu Heliantheae, familia Asteraceae, son conocidas por contener sesquiterpenlactonas amargas; mientras que *Hymenoxys turneri* K. Parker se caracteriza por una serie de dihidroflavonoles, algunos de los cuales han sido acetilados, presentando individualmente una intensidad de 15-80 veces mayor que la sacarosa. La información obtenida ha permitido hacer observaciones entre relación estructura-actividad.

El compuesto aislado fue el 3-O-acetato de dihidroquercetina **15** que también había sido aislado de la *Tessaria dodoneifolia* (Hook & Arn.) Cabrera, que es 80 veces más dulce que la sacarosa.

***Rubus suavissimus* S. Lee (*R.chingii* Hu, Rosaceae)**

Planta conocida en las poblaciones locales de la región autónoma de Guanxi en China, donde es usada como un té dulce libre de cafeína. La planta biosintetiza un compuesto muy dulce: rubusósido estructuralmente relacionado con los glicósidos *ent*-kaurenoides de la *Stevia rebaudiana*. Las hojas contienen 5% en peso de rubusósido, compuesto basado en el esteviol [5].

Además del rubusósido, se aislaron dos diterpenos glicosidados minoritarios de tipo *ent*-kaureno: sugerósido, glicósido amargo que había sido aislado anteriormente de las hojas del *Ilex sugerokii* var. *brevipedunculata* y el Suaviósido, *ent*-kaurano-3, 16, 17-triol-17-O-β-D-glucopiranosido, glicósido dulce [15].

***Haematoxylon campechianum* [16]**

El principio dulce extraído del duramen del *H.campechianum*, fue identificado como hematoxilina.

***Schlerochiton ilicifolius* [17]**

De la corteza de la raíz de *Schlerochiton ilicifolius*, se extrajo un edulcorante el 3-(1-amino-1,3-dicarboxi-3-hidroxibut-4-il) indol, con un poder edulcorante de cientos de veces mayor que el de la sacarosa.

***Helianthus tuberosus* [18]**

De esta planta se obtiene un polvo de fructosa, edulcorante muy útil en alimentos bajos en calorías o simplemente como endulzante. El proceso de manufactura consiste en moler los tubérculos hasta partículas de 0,003-0,05 mm de diámetro, luego tratar con vapor ácido a 90-150°C y secar por atomización.

***Lithocarpus polystachyus* [19]**

En el extracto etanólico de esta planta se detectaron los siguientes compuestos: phloricina, trilobatina e hidroxiphloricina. La trilobatina es 300 veces más dulce que la sacarosa, tiene baja toxicidad y tiende a bajar la presión en ratones y conejos.

SUSTANCIAS MODIFICADORAS DEL SABOR

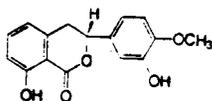
Dentro de este tema, podríamos mencionar la existencia de sustancias modificadoras del sabor, es decir, sustancias que si bien no son dulces por sí mismas, causan alteraciones en los sitios receptores de este sabor. Algunos ejemplos son:

- * Miraculina. Extraída del *Synsepalum dulcificum*, causa que sustancias ácidas tengan un sabor dulce.
- * Acido Gimnémico **19**. Se encontró en la *Gymnema sylvestre*, posee propiedades supresoras del sabor dulce por aproximadamente 24 horas.
- * Acido clorogénico y cinarina. Sustancias extraídas de la alcachofa (*Cynara scolimus*) que causan modificaciones de sabor. Soluciones de diversos com-

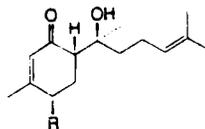
puestos como ácido cítrico, clorhidrato de quinina, cloruro de sodio, parecen dulces cuando previamente se enjuaga la boca con un extracto de alcachofa.

COMENTARIOS

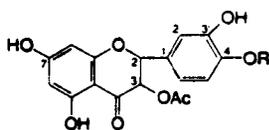
1. La búsqueda de sustancias edulcorantes se inició debido a la necesidad de sabores naturales, sin problemas de toxicidad, calidad de sabor, estabilidad precio, problemas que presentaban los edulcorantes sintéticos.
2. No existe una relación quimiotaxonómica que pueda ser utilizada como ayuda para el descubrimiento de otras sustancias edulcorantes naturales.
3. Existen actualmente 75 compuestos edulcorantes naturales de estructuras variadas.
4. Para localizar “plantas dulces”, se han utilizado dos métodos: mediante encuestas entre los lugareños y en fuentes históricas.
5. Un paso limitante en el descubrimiento de sustancias dulces es la realización de los ensayos de dulzura. Actualmente, se están desarrollando métodos que no requieran de un panel de catadores sino que se base en el comportamiento electrofisiológico de algunos animales.
6. Muchos de los compuestos nombrados aún no poseen un interés comercial por su baja concentración, sin embargo han servido para poder entender la relación estructura-dulzura, conocimiento que actualmente sirve para el diseño de moléculas sintéticas dulces.



13

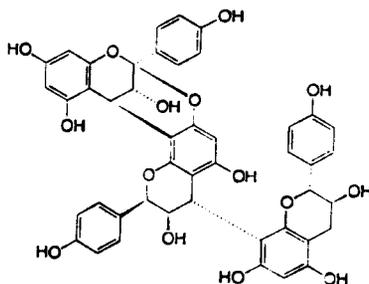


14 R = H

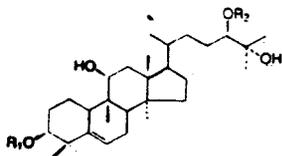


15 R = H (2R, 3R)

16 R = CH₃



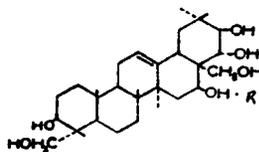
17



18 R¹ = β-glc¹⁻⁶ β-glc

R² = β-glc²⁻⁶ β-glc
 |
 β-glc

1 glc = D-glucopiranosil



19 R = Acido Glucurónico

PLANTA	PARTE	SUSTANCIA EDULCORANTE	TIPO DE COMPUESTO	PODER ¹ EDULCORANTE	PAIS
		Aspartame	dipéptido	100-200	
		Perilartina	L-syn oxima	2000	
<i>Stevia rebaudiana</i>	hojas	Estevisido	glicósido diterpénico	150-300	Paraguay
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	raíces	Glicirricina	glicósido triterpénico	50-100	
<i>Polypodium vulgare</i>	rizomas	Osladina	saponina esteroideal	3000	
<i>Polypodium glycyrrhiza</i>	rizomas	Polipodósido A	saponina esteroideal	10000	
<i>Hydrangea macrophylla</i>	hojas	Filodulcina	dihidro-isocumarina	400	
<i>Abrus precatorius</i>	hojas	Abrusósido A	glicósido esteroideal	30	India
		Abrusósido B	glicósido esteroideal	100	
		Abrusósido C	glicósido esteroideal	50	
		Abrusósido D	glicósido esteroideal	75	
<i>Lippia dulcis</i>	aceite esencial	(+)-hernandulcina	sesquiterperno t/bisaboleno	1500	México
<i>Tessaria dodoneifolia</i>	tallos	3-O-acetato de dihidroquercetina	dihidroflavonol	50	Paraguay
<i>Hymenoxys turneri</i>		3-O-acetato de dihidroquercetina	dihidroflavonol	50	
<i>Rubus suavissimus</i>	hojas	Rubusósido	glicósido diterpénico		China
<i>Thlandiantha grosvenorii</i>	frutos	Mogrósido V	glicósido triterpénico	300-400	China
<i>Schlerochiton ilicifolius</i>	corteza de raíz	3-(amino-1,3-dicarboxi-3-hidroxi-but-4-il) indol	indólico		
<i>Lithocarpus polystachyus</i>		Trilobatina		300	
<i>Dioscoreophyllum cumminsii</i>	frutos	Monelina	proteína	800-1500	Africa
<i>Thaumatococcus daniellii</i>	frutos	Taumatina I y II	proteína	2000-3000	Africa
<i>Selliguea feei</i>	rizomas	Selligueaina A	proantocianidina	35	Indonesia
<i>Helianthus tuberosus</i>	tubérculos	Fructosa	carbohidrato	10-15	

¹ Considerando a la sacarosa con poder edulcorante 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabello, I. and Lock, O. (1991) *Revista de Química*, PUCP, **V**, 141.
2. Kinghorn, A.D. and Kennelly, E.J. (1995) *Journal of Chemical Education*, **72**, 676.
3. Yamazaki, T. and Flores, H. (1991) *Journal of Natural Products*, **54**, 986.
4. Morris, J. (1976) *Llodya*, **39**, 25.
5. Kinghorn, A.D. (1987) *Journal of Natural Products*, **50**, 1009.
6. Mizukami, H., Shiiba, K. and Ohashi, H. (1982) *Phytochemistry*, **21**, 1927.
7. Kohda, H., Kasai, R., Yamazaki, K., Murakami, K. and Tanaka, O. (1976) *Phytochemistry*, **15**, 981.
8. Kobayashi, M., Horikawa, S., Degrandi, I., Veno, J. and Mitsushashi, H. (1977) *Phytochemistry*, **16**, 1405.
9. Kim, J., Pezzuto, J.M., Soejarto, D.D., Lang, F.A. and Kinghorn, A. (1988) *Journal of Natural Products*, **51**, 1166.
10. Choi, Y., Hussain, R.A., Pezzuto, J.M., Kinghorn, A.D. and Morton, J.F. (1989) *Journal of Natural Products*, **52**, 1118.
11. Multon, J.L. (1988) **Aditivos y auxiliares de fabricación de las Industrias Agroalimentarias**, Editorial Acribia S.A., España.
12. Mori, K. and Kato, M. (1986) *Tetrahedron*, **142**, 5895.
13. Soejarto, D.D., Kinghorn, A.D. and Farnsworth, N. (1982) *Journal of Natural Products*, **45**, 590.
14. Hayashi, H., Fukui, H. and Tabata, M. (1990) *Phytochemistry*, **29**, 2149.
15. Hirono, S., Chou, W.H., Kasai, R., Tanaka, O. and Tada, T. (1990) *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1743. (1991) *Chemical Abstracts*, **114**, 225656r.
16. Masuda, H., Ohtani, K., Mizutani, K., Ogawa, S., Kasai, R. and Tanaka, O. (1991) *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1382. (1991). *Chemical Abstracts*, **115**, 252070x.
17. Van Wyk, P.J. and Ackerman, L.G. (1988) *Ger. Offen.* DE 3,820,166. (1990) *Chemical Abstracts*, **112**, 177264w.
18. Canadian Patents and Development Ltd. (1989) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 01,199,554. (1990). *Chemical Abstracts*, **112**, 234195a.
19. Yang, D., Zhong, C. and Xiao, Z. (1991) *Zhongcaoyao*, **22**, 99. (1991). *Chemical Abstracts*, **115**, 203279p.