

investigación

INVESTIGACIONES FITOQUIMICAS EN LA UTE

Dr. Bruce K. Cassels

Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Técnica del Estado.

Entre las ramas tradicionales de la química orgánica, una que sigue creciendo, estableciendo nuevos contactos con otras ciencias, nutriéndose de los avances en otros terrenos y dando frutos de una variedad al parecer inagotable, es la fitoquímica. Esta Química de sustancias de origen vegetal tiene en Chile un campo propicio si se consideran algunas características de nuestra flora. En efecto, el aislamiento producido por la cordillera, el océano, el desierto nortino y la estepa patagónica, han permitido que en este territorio hayan quedado atrapadas plantas terrestres de origen tropical que, sometidas a la presión de las variaciones climáticas, han dado origen a una riqueza de géneros y especies extraordinaria para un ámbito tan reducido. Así el lingue, de corteza cortante y frutos tóxicos, pariente cercano del palto panamericano, es la laurácea más austral del mundo. El tineo y la tiaca de nuestros bosques sureños son los representantes extremos de una familia cuyos otros doscientos o trescientos miembros habitan casi todos la selva tropical sudamericana y de Oceanía. Las cactáceas, llegadas desde un centro de dispersión lejano, se han instalado en los valles transversales y en la costa evolucionando hasta constituir géneros nuevos, exclusivamente chilenos, en los cuales no siempre es fácil descubrir afinidades con los representantes extranjeros de la familia. Los ejemplos son muchos, y los fitoquímicos de Chile disfrutan de esta abundancia extrayendo de nuestras plantas decenas de compuestos al año.

Los productos naturales que más interesan a la mayoría de los fitoquímicos son los llamados metabolitos secundarios, que son sustancias de peso molecular mediano (del orden de los centenares de unidades atómicas de masa) que no son comunes a los caminos metabólicos principales de todos los organismos y que, por lo tanto, son más o menos característicos de grupos relativamente restringidos de plantas.

El interés por el estudio de estas sustancias responde, sobre todo, al deseo de saber más acerca del mundo que nos rodea. Por este motivo el fitoquímico da las mayores muestras de entusiasmo cuando encuentra un compuesto nuevo para la ciencia, demuestra su estructura, y lo sintetiza en su laboratorio o averigua cómo lo produce la planta. Al mismo tiempo, una sustancia "nueva" puede servir de objeto para estudios químicos más fundamentales, para investigaciones farmacológicas, o como nexo entre grupos botánicos cuya relación se hace así más evidente. No por esto deja de ser interesante el hallazgo mucho más común de sustancias conocidas en plantas que no se sabía que las contenían. Los metabolitos secundarios conocidos son tan útiles como los desconocidos como auxiliares de la botánica sistemática, y muchísimos de ellos tienen aplicaciones prácticas de importancia económica. Una proporción muy alta de los fármacos utilizados en la preparación de medicamentos son productos naturales de origen vegetal o compuestos sintetizados a partir de éstos. También hay que pensar que de la misma fuente se nutren las industrias de plaguicidas, saborizantes y perfumes, etc.; de manera que descubrir en una planta chilena una buena materia prima puede significar una contribución directa al desarrollo económico.

Las primeras investigaciones fitoquímicas en Chile se iniciaron hace más de medio siglo, con medios muy precarios y con un enfoque más farmacéutico que químico, al crearse las carreras de Farmacia en las Universidades de Chile y de Concepción. El desarrollo de la fitoquímica moderna en Chile, en cambio, se puede decir que se ha producido en los últimos veinticinco años, extendiéndose en mayor o menor grado a todas las universidades del país. Un grupo activo en este campo, acerca de cuya labor daremos reseña en este artículo, es el que trabaja desde 1968 en el Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la

Este grupo está compuesto en la actualidad por Bruce Cassels, Silvia Sepúlveda, René Torres y Alejandro Urzúa. Desde su primera publicación en 1970, ha aparecido una decena de trabajos impresos en revistas internacionales y unos cuantos en la revista Contribuciones de la UTE sobre los metabolitos secundarios de plantas casi siempre chilenas, aunque a veces también de otras procedencias. Algunos resultados de interés práctico, como el hallazgo de aceites abundantes y de buena calidad alimenticia en las semillas de dos leguminosas chilenas, han estimulado el desarrollo de investigaciones aplicadas en el Departamento de Ingeniería Química de la misma universidad. Una búsqueda sistemática en plantas chilenas de materias primas para la industria de hormonas esteroidales, que no ha dado resultados muy alentadores desde el punto de vista industrial, sirvió de base para que otro grupo estudiara la optimización del proceso extractivo, alcanzando conclusiones que se pueden extender a fuentes vegetales más convenientes económicamente. Este trabajo ha permitido desarrollar al mismo tiempo la tecnología correspondiente a los primeros pasos en la síntesis de dichas hormonas.

La primera publicación del grupo de la UTE se refirió a los alcaloides que contienen las semillas del pelú, un arbolito ornamental que crece desde el Maule a Chiloé. El tema fue sugerido por el botánico Carlos Muñoz Pizarro, preocupado por las opiniones divergentes de colegas suyos que sostenían, algunos, que el pelú es una especie exclusivamente chilena, y otros que es la misma planta que en Nueva Zelanda se llama "kowhai" (*Sophora Microphylla*). El estudio químico no bastó para aclarar la situación de esta especie, aunque quedó en claro que el material chileno estudiado difiere del neocelandés en las cantidades relativas de sus principales alcaloides (citisina, metilcitisina y matrina) que, de paso, pueden ser de utilidad como insecticidas biodegradables.

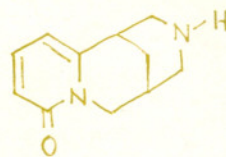
Ahora, con la colaboración de investigadores y alumnos de las Universidades de Chile y Austral, se espera retomar este problema botánico comparando los componentes fenólicos de las hojas de un gran número de muestras de "kowhai", de pelú, de mayu (*Sophora macrocarpa*) y de híbridos de ambos.

La colaboración con colegas de otras universidades es un rasgo característico del trabajo de este grupo. Así, académicos de la Universidad de Chile cooperan actualmente en el aislamiento de metabolitos secundarios de varias especies de plantas chilenas. En los años 1972 y 1973 se publicaron dos trabajos conjuntamente con académicos de la Universidad Católica. En el primero de éstos se demostró que el quisco de la cordillera (*Trichocereus chilensis*), en el cual investigadores extranjeros habían buscado infructuosamente alcaloides, contiene efectivamente pequeñas cantidades de estas sustancias (principalmente candicina).

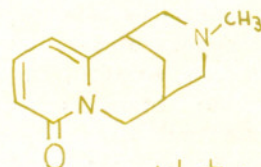
En el segundo se dieron a conocer los principales com-



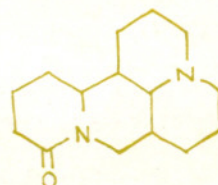
Papilionaceae. *Sophora microphylla*



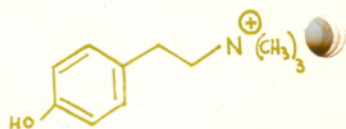
citisina



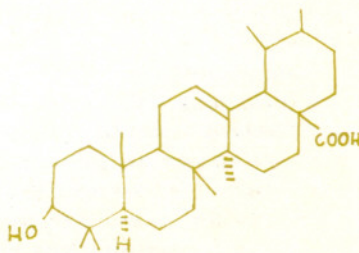
metilcitisina



matrina



candicina

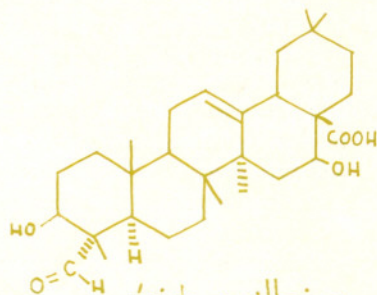


ácido ursólico

ponentes triterpénicos del bollén (*Kageneckia oblonga*), ácido ursólico y derivados que, contrariamente a lo esperado, no realzan el parentesco cercano que existe entre este arbusto y el quillay, cuya saponina, es un derivado del ácido quillaico, también triterpénico y pentacíclico.



Cactaceae. *Cereus chiloensis*



ácido quillaico

El naranjillo de Juan Fernández (*Fagara mayu*) es la especie forestal más abundante en la isla Más a Tierra y, con su congénere de Más Afuera, son los únicos representantes del género en territorio chileno. La corteza de este árbol fue investigada en conjunto con colegas de la Universidad de Buenos Aires, que tenían cierta experiencia en el estudio de especies argentinas de *Fagara*, y las hojas fueron analizadas en la UTE. Este trabajo puso de manifiesto la capacidad de esta especie de sintetizar alcaloides de una variedad estructural bastante amplia (cantin-6-ona, derivados de la 4-metoxi-furoquinolina y de la 4-quinolona, queleritrina y magnoflorina) así como también algunas furocumarinas, entre ellas la xantotoxina. Desde el punto de vista utilitario se puede decir que la xantotoxina se emplea en el tratamiento de enfermedades de la piel tales como vitiligo y psoriasis. Los resultados parecerían indicar que nuestro naranjillo está menos relacionado con las especies americanas del género que con algunas africanas.

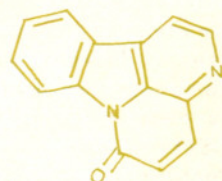
Más regulares en cuanto a su composición resultaron ser los cruceros (*Colletia* spp), la retamilla (*Retanilla ephedra*) y el traiguén (*Talguenea quinquenervis*), ricos en alcaloides del grupo de las benciltetrahydroisoquinolinas, y también caracterizados por la presencia de una cetona triterpénica, la friedelina.

Todas estas plantas pertenecen a la tribu Colletieae de la familia de las ramnáceas, y tienen estos componentes en común con dos especies argentinas de *Colletia*, lo cual pone de manifiesto la homogeneidad química del grupo.

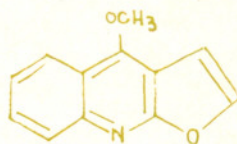
Otra regularidad, esta vez transpacífica, se encuentra en el género *Laurelia*. Este género, sumamente pequeño, tiene sólo dos especies americanas, el laurel chileno y la tepa o huahuán, y una neocelandesa llamada "pukatea". La especie de Nueva Zelanda había sido estudiada al parecer de manera bastante exhaustiva hace unos cuantos años.

Las dos chilenas se encuentran actualmente en estudio en la UTE. En el transcurso de este trabajo se vió que era característica de las cortezas del laurel y de la tepa la presencia de alcaloides del grupo de las oxoaporfinas, entre ellas la liriodenina, conocida por su actividad anticancerosa en animales de laboratorio.

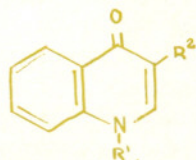
No se había informado acerca de la presencia de compuestos de este tipo en la *Laurelia* de Nueva Zelanda, por lo cual se consideró interesante orientar un nuevo análisis de esta especie hacia la búsqueda de oxoaporfinas, y gracias a la gentileza del Servicio Forestal de ese país fue posible recibir una muestra de corteza de "pukatea". Efectuando una extracción en las condiciones utilizadas para las especies chilenas se logró en poco tiempo demostrar la presencia de



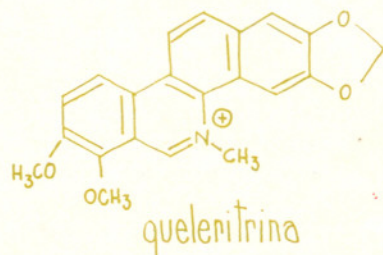
cantin-6-ona



4-metoxi-furoquinolina



4-quinolonas



queleritrina

liriodenina y de una segunda oxoaporfina, aparentemente "nueva", cuya estructura se encuentra en estudio. Debido a las características fisicoquímicas de estos compuestos, parece probable que los contengan muchas plantas que han sido estudiadas anteriormente y en las cuales no se han encontrado usando los métodos tradicionales. Como las oxoaporfinas se forman casi seguramente por oxidación de otros alcaloides del grupo de las aporfinas (la boldina, sin ir más lejos), se pensó que el boldo (*Peumus boldus*), que como las *Laurelias* es una monimiácea y que es conocido desde hace mucho tiempo como fuente de aporfinas, podría contener también oxoaporfinas.

En una búsqueda orientada análoga a la realizada con la *Laurelia novae-zelandiae* no fue posible encontrar indicios de la presencia de oxoaporfinas en el boldo, lo que por lo menos parecería probar que no todas las plantas que producen aporfinas contienen sus productos de oxidación, y que por lo tanto la formación de oxoaporfinas debe ser también un proceso metabólico del que son capaces algunas plantas y no otras.

El laurel y la tepa, como muchos otros árboles chilenos, son ricos en aceites esenciales. Curiosamente, éstos no han sido estudiados con técnicas modernas ni se aprovechan industrialmente a pesar de su abundancia en dos especies madereras amenazadas por una explotación que sólo persigue el lucro inmediato. El grupo de la UTE ha iniciado la investigación de estos componentes, extendiendo el estudio a plantas que interesan también por la presencia de otros metabolitos secundarios. Este es el caso, entre otros, del peumo (*Cryptocarya alba*), laurácea que como los bellotos (*Beilschmiedia* spp) pertenece a un género bastante difundido en la cuenca del Pacífico. En un estudio reciente se demostró que la corteza del peumo contiene un único alcaloide relativamente simple, la reticulina.

La ausencia de otros alcaloides más elaborados es un rasgo interesante en un género que exhibe capacidades metabólicas mucho más variadas en especies que crecen en Oceanía.

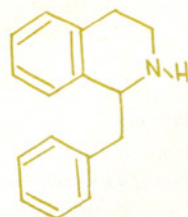
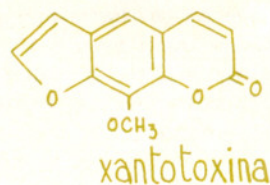
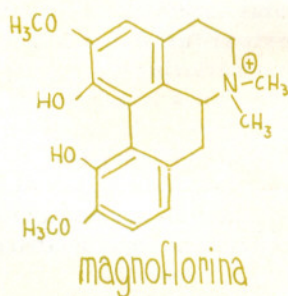
Hasta aquí se ha hablado de especies del Centro y Sur de Chile, mucho más rico en vegetales que el Norte. Sin embargo, en la búsqueda de fuentes de materias primas para la industria de hormonas esteroideas, se han examinado solanáceas de Coquimbo y de Antofagasta. Entre las primeras se pueden mencionar la hierba del chavalongo (*Solanum pinnatum*) que cubre con sus flores azules los arbustos de la región costera, planta en la cual se han encontrado concentraciones industrialmente interesantes de glicósidos de solasodina.

El rendimiento de estas sustancias supera el que se encuentra en especies de *Solanum* cultivadas en la Unión Soviética para extraer su solasodina, pero es inferior al que dan otras especies susceptibles de cultivo en Chile.

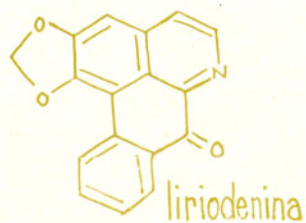
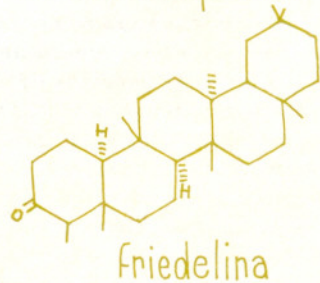
La solanácea más nortina estudiada (en conjunto con un académico de la Universidad de Chile) es el tomate silvestre



Monimiaceae. *Laurelia philippiana*



1-bencil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina



(*Solanum chilense* = *Lycopersicon chilense*). En esta planta se encontró solamente un glicósido de la tomatidina, menos interesante comercialmente que la solasodina.

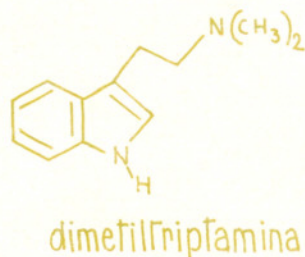
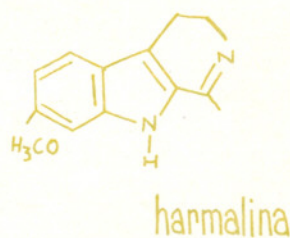
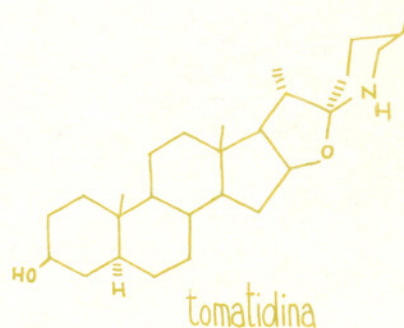
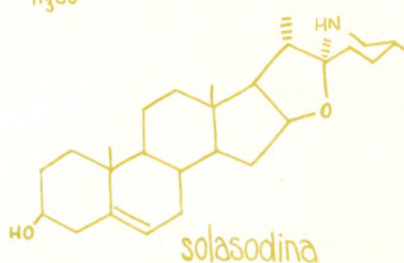
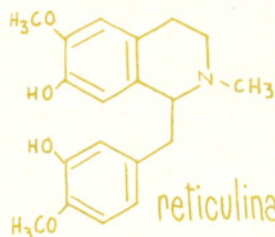
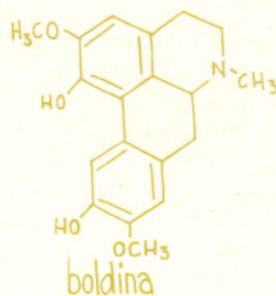
Sin embargo resulta valioso este resultado como un primer dato químico que apoye la ubicación del tomate silvestre en la sección o género del tomate de cultivo, ya que una revisión de los trabajos publicados sobre los alcaloides de *Solanum* (y *Lycopersicon*) muestra que en las especies asignadas de acuerdo con sus características morfológicas a *Lycopersicon* predominan los glicósidos de tomatidina, mientras que en las especies restantes predominan los glicósidos de solasodina.

Algunos años atrás, gracias a un estudio del uso de alucinógenos por algunos grupos humanos de la región amazónica peruana hecho por la Dra. María Cristina Delgado, de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, fue posible obtener muestras de algunas de las plantas utilizadas en la preparación de brebajes que emplean los médicos-brujos indígenas. El estudio químico de estas muestras permitió reconocer una vez más el hecho llamativo que los conocedores asocian habitualmente plantas que contienen harmalina con otras que contienen *N, N*-dimetiltriptamina.

Lo sorprendente de esto es que las dosis de harmalina ingeridas no parecen ser suficientes por sí solas para producir alucinaciones, y que la dimetiltriptamina sola no es absorbida eficazmente por vía oral. Parece razonable suponer que la asociación de ambas drogas logra producir de alguna manera el efecto buscado, pero la investigación farmacológica y farmacodinámica correspondiente está aún por hacerse.

En varios de estos trabajos han colaborado alumnos de la UTE, de la Universidad de Chile y de la Universidad Católica. En los últimos meses han empezado a participar en un proyecto conjunto algunos profesores de la Sede Punta Arenas de la UTE, que tienen acceso a material vegetal escaso o inexistente en el Sur tradicional. Así se incorporan a la tarea científica muchas personas que de otra manera se hallarían lejos de toda actividad creadora de conocimiento. Para los profesores esto tiene especial importancia, ya que el contacto actualizado con la literatura científica y la experiencia personal en la investigación ayudan a mejorar la calidad de la enseñanza que imparten. Falta todavía una integración más amplia y profunda con investigadores que se dediquen a problemas bioquímicos, botánicos y otros relacionados con las actividades farmacológicas de los metabolitos vegetales. Esta falla del sistema científico chileno no es fácil de corregir, pero la difusión amplia del trabajo de cada grupo puede conducir a un diálogo más frecuente, y éste al descubrimiento de campos de interés común en los que finalmente se puede colaborar. Cada proyecto interdisciplinario que se concrete será un paso importante en el arduo camino de nuestro desarrollo cultural.

Dibujos botánicos: Cortesía Dr. Carlos Muñoz Pizarro, Miembro de Número de la Academia de Ciencias del Instituto de Chile. Láminas originales de E. Sierra y F. Sudzuki.



* FOTOLISIS DEL AGUA PARA EXTRAER HIDROGENO.

Los investigadores del Instituto Hahn Meitner, de Berlín-Wannsee han conseguido extraer hidrógeno del agua gracias a la luz, con lo cual se dispone de una fuente energética de utilización universal que no produce contaminación del medio ambiente.

Con ello se dispondría ahora del fundamento para una economía energética basado en el hidrógeno, que debido a su bajo costo, y sobre todo a que es inagotable, puede reemplazar al carbón, petróleo e incluso a la energía nuclear.

El hidrógeno obtenido no sólo serviría como carburante para el funcionamiento de los motores de automóviles, sino que además podría ser transformado en gasolina y metanol, ser utilizado para calefacción y hacer funcionar las turbinas electrógenas. Presenta la ventaja de ser transportable y almacenable.

Es sabido que la luz solar carece de la propiedad de disociar las moléculas del agua, pues de lo contrario la Tierra no tendría agua desde hace millones de años: el sol habría disociado completamente el agua de los mares y océanos, lagos y ríos, en hidrógeno y oxígeno. Esto no se debe a que la luz solar sea demasiado débil, sino que el agua no la deja "penetrar" en sus moléculas, y de ahí que no puedan generarse las interacciones químicas entre la energía solar y el agua.

Para realizar la disociación se requiere de una materia o sustancia que emita electrones al quedar sometida a los efectos de la luz, de tal manera que los electrones disocian las moléculas de agua.

En todo el mundo los investigadores tratan de obtener hidrógeno del agua mediante la acción de la luz, fenómeno denominado fotólisis. El hidrógeno, el gas más liviano de todos, se puede obtener de otra forma, por ejemplo, por electrólisis pero no de forma rentable, pues para obtenerlo se consume más energía de la que se produce. De ahí, que en la actualidad sólo se produce el hidrógeno necesario para ser usado como carburante en cohetes espaciales, para la síntesis



notas breves

de amoníaco y otros procesos técnicos.

El Dr. Michael Grätzel del Instituto Hahn Meitner, concentró su investigación en la búsqueda de sustancias tan sensibles a la luz solar que liberen electrones en el agua circundante. Estas sustancias se denominan sensibilizadores. Las ideas básicas del doctor alemán, eran las siguientes: si la naturaleza ha sido capaz de crear una sustancia tan sensible a la luz solar como es la clorofila, no tiene por qué tratarse de algo único, sino que tiene que haber sustancias similares. Pronto fueron descubiertos nuevos sensibilizadores, como por ejemplo el tetrametilbencidina.

El descubrimiento de este sensibilizador no bastaba por sí solo, pues si bien bajo los efectos de la luz solar expulsaba al agua circundante electrones, estos trataban de volver de inmediato a unirse a los átomos del sensibilizador. Esto ocurre tan rápidamente que ni siquiera tiene lugar la reacción con las moléculas de agua. El motivo es que el rayo de luz ioniza al sensibilizador y lo convierte en una partícula positiva (muterión); como el electrón posee carga negativa, y puesto que las cargas opuestas se atraen, el electrón y el muterión vuelven a unirse nuevamente regenerando el sensibilizador.

Resultaba imprescindible, entonces, encontrar la forma de impedir al electrón libre regresar al sensibilizador, esto es, al muterión, con el objeto de que ese electrón entrase en colisión con las mo-