



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. II

N. 59

G. B. MARINI - BETTOLO

PRODUCTOS NATURALES
DE ORIGEN VEGETAL DE INTERÉS
FARMACOLOGICO EN LATINO-AMERICA

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN VEGETAL DE INTERÉS FARMACOLOGICO EN LATINO-AMERICA

G. B. MARINI-BETTOLO

Académico Pontificio

SUMMARIVM — Exponit Auctor quibus rationibus fieri debeant indagaciones de substantiis quae in plantis vim pharmacologicam habent. Ex iis autem substantiis nonnullas, quae gravioris sunt momenti, describit, ex Americae Latinae herbis extractas.

La revolución en las Farmacopéas de Europa a principio del siglo XVI se debe no solo al haber dejado el modelo Aristotélico-Dioscorideo por la observacion directa de la naturaleza [1] sino también por la introducción de un gran numero de plantas medicinales descubiertas en las nuevas tierras de occidente

Quina, ipecacuanha y coca rápidamente penetran entre los fármacos empleados en Europa asi que ya en los siglos XVII y XVIII encontramos una serie de observaciones y de prescripciones para su empleo.

Relatado en el Simposium sobre Sustancias naturales en el IV Congreso Latino-Americano de Farmacología y Terapéutica, Caracas 11 de julio de 1972..

En la Pharmacopée universelle el Lemery observa a ese propósito, ya en el 1680, « Si no se investigan a fondo los secretos de la naturaleza... no tendríamos ahora la mayoría de los remedios mas importantes y nunca hubiéramos encontrado la quinquina, la ipecacuanha que producen tan buenos efectos, y tampoco los botánicos non hubieran ido a buscarlas hasta en el Mundo Nuevo » [2].

En Roma se escriben libros sobre el empleo da la corteza de Quina que ya se convierte en una especie de panacea universal [3] así que un siglo después, Vallisnieri en su tratado de Medicina general lleva una serie di « admiraciones » sobre la Quina, o sea de respuestas a las críticas que se movían en ese entonces al uso indiscriminando de esta droga.

Hay que recordar que en aquel tiempo las drogas medicinales eran casi exclusivamente representadas por extractos de plantas, no siendo todavía conocida la síntesis química. De aqui el interés no solo científico sino económico de los Reyes de España.

En Méjico, dessorpués de las primeras observaciones de B. de Sahagun, Felipe II envió a don Francisco Hernández para estudiar los recursos naturales, plantas, animales y minerales que podrían ser útiles para uso medicinal.

Francisco Hernández pasó siete años en México reuniendo una cantidad de datos y observaciones excepcionales. El espíritu, sin embargo, de la ciencia oficial, representada por la decisión del Rey, fue de descartar todos los datos que no interesaran directamente el empleo médico.

Por ese motivo el texto de Francisco Hernández fué entregado a Nardo Recchio, protomédico de Napoles, para que lo adaptase para la publicación. Esta obra fué continuada por la Academia dei Lincei de Roma, encabezada por su fundador Federico Cesi, que pudo salvar el manuscrito perdido después de la muerte de Recchio, y entregarlo después de unos cuantos años en su forma revisada a las imprentas [4, 5].

El espíritu utilitario de la política científica del siglo XVI respecto a América Latina es el mismo que logró traer a Europa plantas medicinales y otras útiles para la alimentación.

Los informes sobre los recursos naturales de los Indias Occidentales llegaban a Cádiz en forma detallada, como resultado de la relación que de estos hizo PIETRO MARTIRE D'ANGHIERA en su obra de *Orbe novo Decades* [6].

Este mismo interés práctico del conocimiento científico inspiró seguramente a Bolívar al traer a Bogotá a Roulin y Boussingault, y a su ayuda a la obra de A. von Humboldt.

En los primeros años del siglo XIX, en efecto, la química está ya tan desarrollada que puede realizar separaciones de sustancias naturales. En este período, Pelletier y Caventou, 1812, aislan de la corteza de *Quina* la quinina, y pocos años después BOUSSINGAULT y ROULIN aislan de *Strychnos* sp. una sustancia que no es la estricnina, anteriormente descrita por Pelletier, sino el primer alcaloide cuaternario hasta entonces aislado [7].

La historia del « curare » veneno de las flechas de los indios amazónicos, cuya preparación estuvo durante siglos rodeada de leyendas y misterios, constituye a través de una serie de estudios etnográficos, botánicos, farmacológicos y luego químicos, un ejemplo de investigación interdisciplinaria sobre un problema de interés práctico que se desarrolló desde el siglo XVII hasta hoy día. En ella, entre otros participaron: Pietro Martire, que dió la primera noticia documentada de este veneno; Maldonado en Ecuador que envió a Europa las primeras muestras; Fontana que en Florencia determinó la acción tan particular de este preparado; Humboldt, La Condamine, de Castelnau y los Schomburgk, que hicieron el estudio etnográfico y botánico; Roulin, Boussingault, Lacerda que estudiaron la naturaleza química del curare, y Claude Bernard que nos dió la base de la fisiología de la curarización, hasta los estudios de nuestro tiempo, es ya historia bien conocida y puede constituir un ejemplo de investigación sobre plantas latino-americanas [8].

I - CRITERIOS PARA UNA METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE SUSTANCIAS NATURALES DE PLANTAS.

Para la exposición de los resultados de las investigaciones sería posible seguir un criterio que puede ser botánico, químico o farmacológico.

Hubiera sido conveniente seguir aquí el criterio farmacológico, reuniendo las sustancias que tengan la misma acción biológica, pero como sustancias químicas de estructura muy distinta, pueden presentar propiedades relacionadas a varios mecanismos de acción, creo sea aquí más conveniente adoptar la clasificación química que nos permite adelantar, de un lado, hipótesis sobre el mecanismo de acción, del otro relacionar las plantas que contienen los mismos principios activos.

En efecto las investigaciones que actualmente se desarrollan sobre plantas latino-americanas tienen tres distintos aspectos.

1) Naturalístico y biogenético, que trata de profundizar los conocimientos sobre la quemiotaxonomía y la formación en las plantas de metabolitos secundarios característicos de la especie y sus relaciones con otras sustancias naturales;

2) utilitario y que se reanuda a la tradición que estudia las posibilidades de obtener de las plantas sustancias que puedan ser útiles para curar enfermedades humanas;

3) encontrar en las plantas, materias primas, fuera de la celulosa, de el almidon y de la liguina que tengan cierto interés para el hombre, por ej. azúcares, taninos, sustancias aromáticas, saponinas.

El objetivo nuestro son las sustancias que se pueden extraer de las plantas que tienen un interés farmacológico actual o potencial. Esta reseña no es fácil porqué en la literatura científica, muchas veces faltan los datos del origen de las plantas.

Para poner unos límites vamos a describir solo los resultados de la investigación — química y farmacológica — en

los últimos quince años, siendo los resultados anteriores generalmente ya objeto de estudios exhaustivos [9].

Antes es de toda manera necesario aclarar la metodología que ha sido empleada para desarrollar estas investigaciones y que tiene que ser utilizada para cualquiera que desee dedicarse a estos estudios.

1) La presencia de ciertos principios activos en determinadas familias, sub-familias y géneros de plantas nos puede proporcionar algunos elementos para orientar nuestras investigaciones.

Por ejemplo, la presencia de alcaloides en algunas *Apocynaceas*, nos indica que en esta familia hay buenas probabilidades de encontrar alcaloides y, según los datos que poseemos, del tipo indólico o bien esteróidales.

Otro ejemplo son las *Menispermáceas* que generalmente es sabido que contienen alcaloides benzilisoquinoleínicos y las *Loganiáceas* ricas de alcaloides indólicos.

El planeamiento botánico de una investigación sobre sustancias activas de plantas, sobre la base de un profundo conocimiento de la flora local de un lado, y del otro de la quemiotaxonomía, es indispensable para cualquier programa moderno de estudio sobre plantas, que, sin esta base tendría solo un aspecto imperfecto, fragmentario y ocasional.

Además hay que tener en cuenta las variaciones que una planta puede manifestar en distintos « habitat », por ej. las *Solanáceas* en clima húmedo y caliente producen sobre todo esteroides nitrogenados, mientras que en altura y con clima seco, producen, principalmente, sustancias fenólicas. El género *Strychnos*, contiene alcaloides muy distintos según el « habitat »: los de la hyleia Amazónica son muchos más ricos de alcaloides cuaternarios que las especies de la costa.

Por lo tanto el factor « habitat » y « sensu lato » fitogeográfico es elemento importante para tener en cuenta la orientación de un estudio sobre sustancias naturales de interés farmacológico.

2) El estudio etnológico y etnográfico nos puede proporcionar datos muy importantes para una investigación. Los conocimientos sobre sustancias que tengan acción farmacológica. Los conocimientos de las antiguas culturas autóctonas americanas han sido importantes, como ya mencionamos para todo el mundo occidental.

El estudio etnográfico de las tribus aborígenes de Amazonía y del Orinoco nos ha proporcionado después, valiosos conocimientos sobre propiedades de varias sustancias extraídas de las plantas que constituyen base importante para nuestros conocimientos farmacológicos: curares, alucinógenos, rotenoides.

También en el futuro, la observación etnográfica y etnobotánica sobre las plantas empleadas por varios indios nos puede indicar nuevos rumbos.

Al lado de la tradición *silvestre* está la *popular*, cuya medicina se basa sobre todo sobre el uso de « hierbas ».

Un detallado estudio de éstas puede resultar tal vez interesante aunque muchas veces los « curanderos » tengan el arte persuasivo de transformar un inocuo placebo en un principio sumamente activo.

3) Otra posibilidad para encontrar sustancias de interés farmacológico es el examen sistemático — screening — de centenas de muestras de plantas usando extractos brutos de las plantas, respecto a algunos ensayos biológicos típicos.

Este sistema que requiere una perfecta organización en la colecta y la determinación de las plantas, es particularmente indicada en las investigaciones de sustancias antibacterianas y antitumorales.

Aunque este método está basado sobre la observación de miles de ejemplares botánicos, con la misma técnica empleada para el *screening* de compuestos de síntesis, sin una precisa orientación científica, tal vez puede proporcionar resultados de cierto interés.

En el caso de antibióticos a través de una técnica parecida que emplea como material, terrenos de distinto origen, se encontró justamente en una muestra de terreno de Venezuela el *Streptomyces venezuelae* que produce cloramfenicol.

Otros ejemplos de esta misma técnica aplicada a las plantas, son las investigaciones del grupo del National Cancer Institute de Bethesda, coordinado por HARTWELL [10] que ha estudiado, con buenos resultados, centenares de plantas.

Para llegar a una conclusión sobre la metodología se puede observar que a pesar del número de nuevos compuestos de síntesis que cada año se ensayan respecto a sus actividades farmacológicas y quemioterápicas, se siguen estudiando aún más, bajo su aspecto químico y biológico, las sustancias naturales obtenidas de las plantas.

El conocimiento de nuevas estructuras moleculares que fantasía de ningún químico había hasta entonces ideado, puede en efecto proporcionar nuevos rumbos a la síntesis química de compuestos biológicamente activos.

En el presente período la flora asiática, africana y también australiana han constituido el objeto de un gran número de importantes estudios que han llevado a resultados importantes como los alcaloides de la *Rawolfia serpentina* y los de la *Vinca*, mientras que son menores los aportes positivos de la flora latino-americana.

Es necesario para obtener resultados, que al lado del químico pueda siempre trabajar el farmacólogo o el microbiólogo, y no siempre es fácil lograr esta organización en los centros de investigaciones en América Latina.

Si embargo en estos últimos años han surgido, por impulso de Gobiernos y de particulares, se han formado muchas unidades de investigación en varios países latino-americanos, que ya alcanzan alto nivel científico; además se han creado con varios países extranjeros colaboraciones bilaterales para obtener más rápidamente los resultados en este sector.

Los adelantos de conocimientos se deben en estos últimos

años justamente al desarrollo de estos nuevos centros en América Latina y a una mayor colaboración internacional, como también a resultados logrados en otros países con plantas originarias del continente.

II - SUSTANCIAS QUE CONTIENEN C, H Y O.

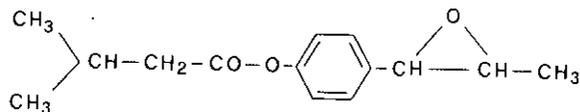
Generalmente las sustancias nitrogenadas poseen propiedades farmacológicas más importantes, pero también las sustancias no nitrogenadas poseen propiedades muy características por. ej. los roténoides, los glucósidos digitálicos, la santonina, los esteroides.

Vamos por lo tanto a considerar algunos grupos de sustancias no nitrogenadas que presentan interés biológico particular.

a) Fenoles

El genero *Croton* nos ha proporcionado últimamente una serie de compuestos de gran interés y de estructura típica que tienen la capacidad de inducir tumores, como el phorbol descrito por HECKER [11].

Entre los *Croton* estudiados en Latino America hay que mencionar al *Croton sellowii*, del N.E. del Brasil que posee una acción antibacteriana [12] debida al componente principal que es la Sellowicina B estudiada por D'ALBUQUERQUE et al [13], que es un epóxido de un p-hydroxy-phenyl-propano:

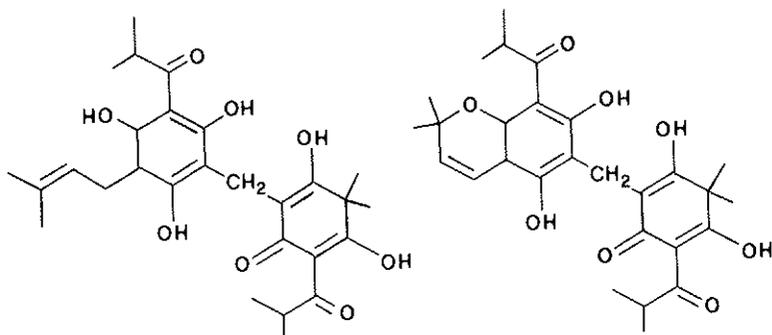


Es interesante aquí subrayar la importancia de los grupos epóxidos en las acciones antibacteriana y antimicrobiana de varias sustancias naturales. Las oleoresinas de algunas Anacardiaceas han sido también objeto de estudio en los últimos años por su acción irritante típica sobre la piel, que provoca dermatitis.

En Venezuela se ha estudiado la oleoresina del « Manzanillo » o *Rhus striata* conocida también como *R. toxicodendron striatum* [14] NAKANO, MEDINA y HURTADO pudieron establecer que los principios activos son derivados alifáticos del catecol y precisamente el 3-pentadecylcatecol y los correspondientes derivados con la cadena lateral con uno, dos y tres dobles enlaces [14].

Otras sustancias de acción antibacteriana son las uliginosinas aisladas por TAYLOR y BROOKER [16] de *Hypericum uliginosum*, conocido como Tzozil en Méjico, planta usada en la medicina popular.

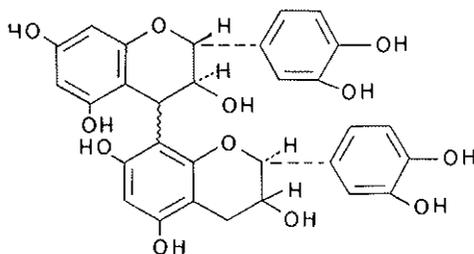
Las uliginosinas son derivados fenólicos que contienen también un anillo cumarínico:



Entre las sustancias fenólicas hay que recordar un nuevo grupo de sustancias, las proantocianidinas diméricas, que resultan de la unión de dos moléculas de catequinas. Estas presen-

tan interesantes propiedades sobre la reproducción celular que se parecen en parte a las de la Actinomicina B.

Esta propiedad recientemente se quiso relacionar con la estructura espacial de esta doble molécula que podría interferir, como la actinomicina con las hélices del DNA [17].



Las proantocianidinas han sido aisladas también de varias plantas latino-americanas: entre estas varias Palmas [18], Ochnaceas como la *Ouratea* [19] y Hydnoraceas como la *Prosopanche* [20].

En *Ruta chalepensis* ha sido aislada por BROOKER [21] una furocumarina, la chalepensina, que tiene la propiedad de aumentar el tiempo de narcosis del hexobarbital.

b) Quinonas

Las quinonas se encuentran muy a menudo en varias plantas ya sea en la forma oxidada como en su forma reducida (hidroquinona).

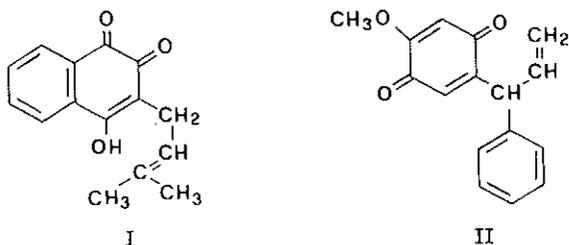
El *lapachol* es la quinona más conocida de todas las que se han extraído hasta ahora de plantas latino-americanas. Fue aislada del *Lapacho* en el siglo pasado por Paternò en Roma, luego estudiada en Norte America por Hooker.

Su actual interés está relacionado con su característica acción antitumoral.

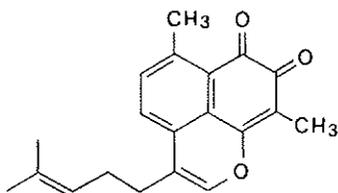
El lapachol (I) está presente en var as plantas de la familia de *Bignonaceae*, como le *Tabebuia* y el *Tecoma*, conjuntamente como se pudo demostrar recientemente con la β -lapacona y el dehidrolapachol [22].

GONÇALVES DE LIMA [23] quiso relacionar la presencia del sistema redox de muchas quinonas en la madera con la resistencia que presentan las maderas de árboles tropicales al ataque de hongos y bacterias.

Otras quinonas son las dalbergionas (II) de *Dalbergia nigra*, leguminosa de Brasil, cuya estructura química está relacionada con las fenil-cumarinas, que presentan acción antibacteriana [24].



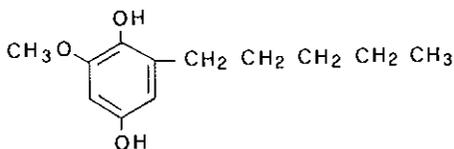
Mas interesante es el aislamiento de *Capraria biflora*, una Escrofulariacea del Brasil [25] de la biflorina, cuya estructura ha sido establecida por COMIN, GONÇALVES DE LIMA, PRELOG y otros [26]:



y que resulta ser un nuevo tipo de quinona natural, derivado del oxafenalena. Las mansononas encontradas en maderas tropicales africanas son el segundo ejemplo de quinonas oxafenalénicas naturales [27].

Otras quinonas que se han aislado sucesivamente en varias plantas son responsables no sólo de la acción antibacteriana de los extractos de esas plantas sino también de ciertas propiedades irritantes y tóxicas de varias maderas.

La *miconidina* es una hidroquinona que se aisló, junto a la correspondiente quinona, de una planta brasileña, la *Miconia* sp. (Melastomaceae) [28]. La quinona, es idéntica a la primina encontrada en una Composita europea, la *Primula obconica*, y considerada responsable de la acción tóxica de las prímulas



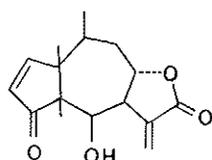
Como otras quinonas, ésta también presenta actividad antimicrobiana y antitumoral.

c) *Terpenos*

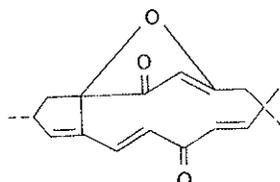
Entre los terpenos tienen particular interés los derivados de C_{15} , sesquiterpenos y de C_{20} , diterpenos, y bajo ciertos aspectos también los triterpenos.

Un grupo de sesquiterpenos derivados de los guayanólidos y germacrolidas han sido aislados y estudiados en la flora mexicana por JESÚS ROMO y colaboradores [29].

No es aquí posible describir aun someramente estas sustancias que han sido además objeto de una reciente y completa



III

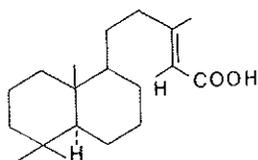


IV

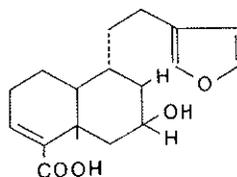
reseña por el mismo ROMO y ROMO DEL VIVAR [30], pero es necesario subrayar que se han caracterizado lactonas, que según los recientes resultados de HARTWELL [10] poseen un notable interés como antitumorales, por ejemplo la elefantopina, la mexicana (III) y el iatrofone (IV) un diterpenoide macrocíclico [31].

Entre los diterpenos hay que mencionar el fraccionamiento y la determinación de la estructura de los diterpenos del oleoresina de *Copaifera multijuga*, estudiada por DELLE MONACHE, D'ALBUQUERQUE y MARINI-BETTÒLO [32].

Cuatro nuevos compuestos han sido aislados como el ácido (+) 7-hidroxi de Hardwick, (VI) el ácido copaiférico, (V) el ácido copaiferólico y el ácido 11-hydroxy-labden-15-oico.



V



VI

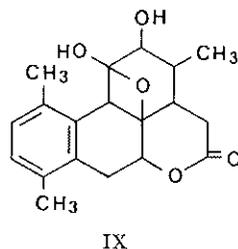
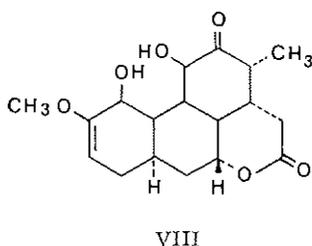
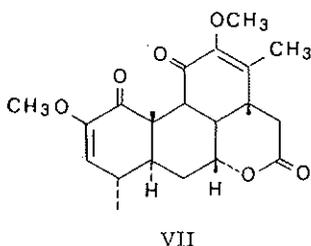
Estos diterpenos de la serie del labdano, presentan como se comprobó recientemente acción inhibitoria sobre *Schistosoma mansoni* [33].

Por este motivo han sido estudiadas recientemente en Brasil otras oleoresinas de varias plantas. Así el ácido (-) de Hardwick ha sido aislado de una *Anonea* de Brasil [33].

Entre los diterpenos hay que mencionar también la quassina (VII) de *Quassia amara*, una simarubacea de la Guyana, conocida desde años por sus propiedades y sobre todo por su gusto amargo.

Después que VALENTA [34] y CARMAN [35] esclarecieron su estructura en 1962, CASINOVI et al. [36] pudieron demostrar en la planta la presencia de la 18-hidroxi-quassina, además las relaciones de la quassina con otras sustancias del grupo como el quassinol han sido completamente esclarecidas. Sucesivamente COMIN et al. [37] encontró análogos de la quassina en una planta del norte Argentino como la paraina (VIII).

También la chaparrina (IX) obtenida de *Castela nicholsonii* se ha demostrado estar íntimamente relacionada con la estructura de la quassina [38].



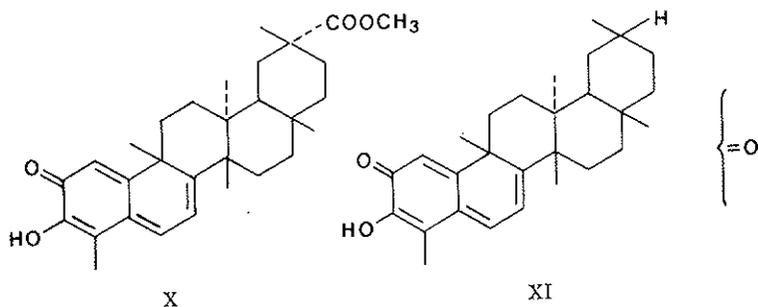
Todos estos compuestos, como los análogos obtenidos de otras *Simarubaceas*, presentan una notable acción antiamebiana.

Entre los triterpenos un interesante compuesto es la mantenina (XI) aislada por GONÇALVES DE LIMA y colaboradores [39] en varias *Celastraceae* y *Hippocrateaceae* de Brasil.

Esta sustancia se ha comprobado estar relacionada con la

pristimerina, (X) encontrada en plantas del mismo género, y contiene respecto a ést un grupo carbonílico mas [40].

Esta sustancia se puede considerar un quinon-metido terpenico.



BIANCHI y COLE [41] han descrito un nuevo lignano, del tipo de la podofillotossina, o sea la deoxopodofillotoxina, que tiene una acción antiblástica.

III - SUSTANCIAS NITROGENADAS

Las sustancias nitrogenadas más importantes respecto a su actividad farmacológica son sin duda los alcaloides, que constituyen un grupo de productos del metabolismo secundario de las plantas.

Con excepción con los polipéptidos, los alcaloides representan la mayoría de los compuestos nitrogenados que vamos a examinar.

I. *Alcaloides*

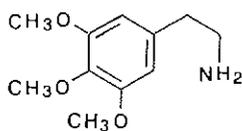
a) *Derivados de la fenil-amina* — El tipo mas sencillo de alcaloides está representado por los de la fenil-amina, que estan íntimamente relacionados con los amino-acidos aromáticos de

los cuales se originan por decarboxilación seguida por hidroxilación y metilación.

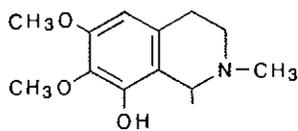
Estos alcaloides habían sido encontrados hace años en el *Anahalonium*, el Peyotl de México, y después en varias *Cactaceas* americanas.

Se atribuye a la presencia de estas aminas las propiedades alucinógenas de las bebidas preparadas con el jugo de estas plantas.

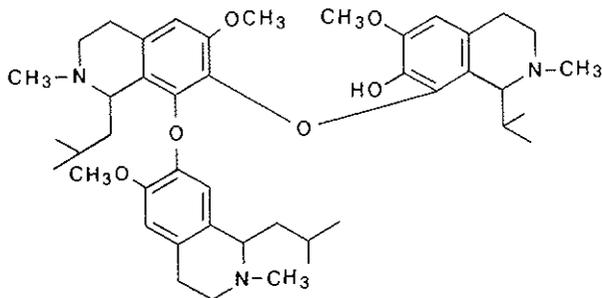
Recientemente además de la mescalina (XII) y de otros compuestos relacionados como la pelotina (XIII) se han encontrado varios otros derivados, entre ellos alcaloides diméricos, como la pilocereina (XIV), así actualmente poseemos un cuadro completo de todas estas aminas y de sus relaciones biogénicas que unen este grupo de sustancias farmacológicamente tan importantes [42].



XII

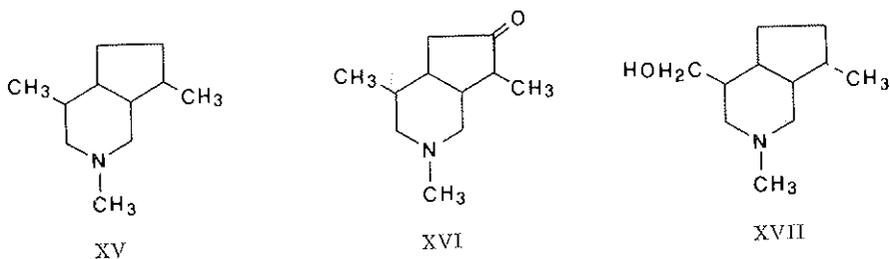


XIII



XIV

Derivados de la piperidina — Un alcaloide formalmente derivado de la piperidina, pero biogenéticamente monoterpénico es la skitantina (XV) cuya estructura se ha sido objeto de investigaciones ya sea en Italia como en América [43].



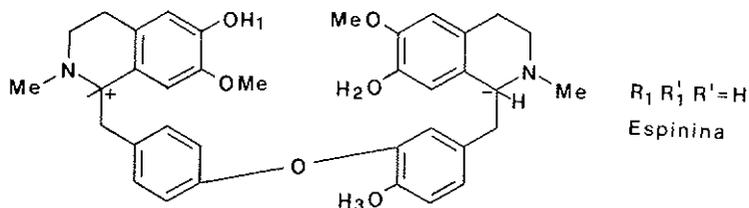
Su interés biogenético, la pone al par de la loganina, como precursor de la parte no indólica de los alcaloides indólicos.

Oxi derivados de la skitantina han sido encontrados además que en el *Skitantus acutus*, una Apocynacea chilena, también en *Tecoma. sp.*: la tecomanina (XVI) y la tecostidina (XVII).

Mientras que la skitantina tiene propiedades hipotensivas y tiene efectos sobre el comportamiento aumentando la capacidad de aprendizaje [44], la tecomanina tendría una acción antidiabética que sería interesante estudiar en relación al empleo de estas plantas en la medicina popular [45].

c) *Derivados benzil-isoquinoleínicos* — Además de los alcaloides de las Menispermaceas, que se van a examinar conjuntamente con los alcaloides curarizantes, recientemente han sido aclaradas varias sustancias que merecen aquí ser recordadas.

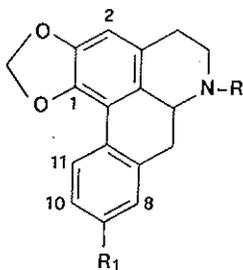
De *Berberis laurina*, una planta del Río de la Plata, Falco y colaboradores [46] aislaron nuevos alcaloides diméricos, como la lauberina, la espinina, la espinidina y la belanina: [47] que se pueden considerar derivados del sistema:



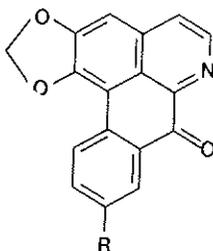
Alcaloides del mismo grupo han sido aislados de *Laurelia sempervirens*, una *Monimiacea* chilena por BIANCHI y GARBARINO que contiene un derivado bis-benzil-isoquinoleínico, como la isotetraendrina [48].

Estas sustancias se parecen mucho a la thalidasina de la cual se conocen las propiedades antiblásticas y por lo tanto merecen ser estudiadas también bajo este aspecto.

d) *Derivados aporfínicos* — Alcaloides aporfínicos han sido recientemente encontrados en varias plantas. El primer y más importante representante es la boldina de *Peumus boldus*, conocido desde muchos años: en la misma planta se ha encontrado ahora una isoboldina [49], pero también en otras plantas han sido encontrado alcaloides de este grupo. En una Anonacea brasileña la *Duguetia* sp. [50] se ha aislado un nuevo derivado de la glaucina la duguetina (XVIII): 9,10 dimetoxi-1,2 metilendioxiaporfina, mientras que en *Xylopia brasiliensis* la xilopina (XIX) [51]:



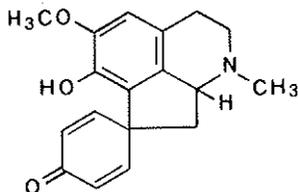
XVIII



XIX

Estas sustancias tienen acción sedativa y analgésica.

Junto con los alcaloides aporfínicos hay que considerar un grupo nuevo, los de la proaporfina, cuyos derivados se han encontrado en varias Lauraceas [52].



XX

En *Ocotea glazovii* ha sido aislada la D(+) glaziovina (XX) que tiene notable interés por sus propiedades que la hacen muy parecida a la clorpromazina, sin efectos depresores [53]. Por este motivo esta sustancia está actualmente siendo estudiada bajo sus posibles aplicaciones prácticas.

e) *Derivados indólicos* — Los alcaloides indólicos representan el 90% de los alcaloides que se encuentran normalmente en las plantas, y poseen importantes actividades biológicas: entre estos recordamos la reserpina, la estricnina, la harmina. A pesar de ser conocidos muchos alcaloides de este grupo las investigaciones en los últimos años han podido aislar y determinar la estructura de varios nuevos compuestos algunos de interés farmacológico.

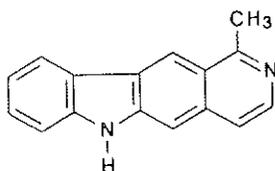
En la familia de las Apocynaceas el género *Aspidosperma* ha proporcionado sustancias de notable importancia para su empleo en medicina.

En el *Quebracho blanco* se han aislado varios alcaloides entre estos la (+) Quebrachamina, que tiene acción hipertensiva y vasoconstrictora y la aspidospermina que actúa sobre

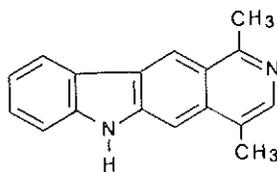
cuspa y *Aspidosperma fendleri*. En esta se encontraron nuevos alcaloides del grupo de la aspidolimidina, como la fendlerina. En *Tabernamontana psychotriifolia* también se aisló un nuevo alcaloide indólico la taberpsychina [56].

La actividad biológica de estos derivados de la ibogamina no es todavía bien clara, pero es cierto que varias *Tabernamontana* se emplean para la preparación de preparados alucinógenos [58].

En plantas muy parecidas a las anteriores, *Aspidosperma olivaceum*, *A. ellipticus* y también en algunas *Tabernamontana* se han aislado tres alcaloides que pertenecen a un nuevo grupo, que podemos denominar del piridocarbazol: la guatambuina [59], la olivacina (XXIII) [60] y la ellipticina (XXIV) [61].



XXIII



XXIV

Los olivacina además de tener acción dilatadora de la coronarias y cardiotónica del tipo de la ouabaina, presentan acción antitumoral [10]; derivados de la (+)guatambuina es activa contra la Leucemia (L. 1210) y la ellipticina también por vía oral. Por ese motivo han sido sintetizados y estudiado varios derivados de estos tres alcaloides naturales.

Los alcaloides de *Strychnos* y los del curare, constituyen un grupo homogéneo, por la actividad farmacológica y conviene considerarlos conjuntamente.

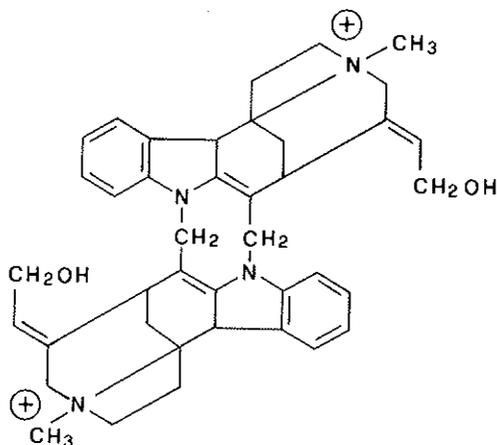
Sería imposible hacer aquí una reseña de los adelantos sea químicos o farmacológicos en esta exposición que tiene sólo

que dar los rasgos esenciales del problema, por lo tanto vamos a enfocar los aspectos más importantes y sobre todo los nuevos conocimientos que han modificado en estos últimos años las anteriores adquisiciones. Los detalles se podrán encontrar en muchas publicaciones y reseñas recientes [62].

El estudio de los alcaloides de *Strychnos* americanos ha sido desarrollado desde el 1953 hasta ahora sobre todo por las escuelas de Zurich y de Roma, y los resultados nos permiten tener un cuadro suficientemente completo de la estructura de estas sustancias y de las relaciones biogenéticas que las unen.

Los alcaloides se pueden clasificar en cuaternarios y terciarios que a su vez pueden ser monómeros y dímeros.

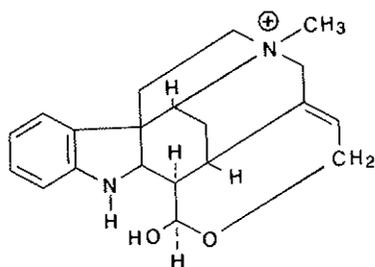
Los biscuaternarios son curarizantes típicos. Los más conocidos son los del grupo de la C-Curarina (C-calebassina, C-alcaloides D, K) y de la C-Toxiferina (C-alcaloides E, A, H, G, F) (XXV).



XXV

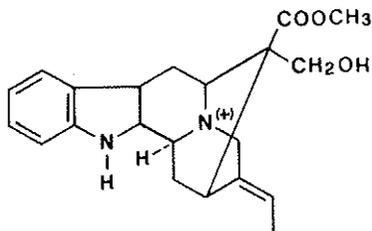
Estos alcaloides presentan gran actividad curarizante debido a la presencia de los grupos amónicos cuaternarios en la molécula.

Los derivados del grupo de la Curarina se pueden considerar originados de la nor-dihidrotoxiferina, que se ha encontrado en *S. toxifera* y en varias otras especies de *Strychnos* mientras que los derivados de la C-toxiferina toman origen de la hemitoxiferina (XXVI):



XXVI

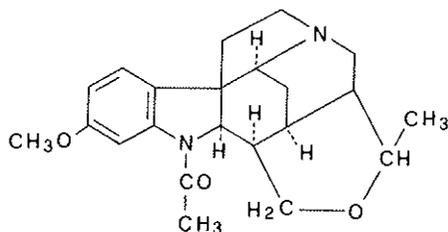
Entre los alcaloides cuaternarios monómeros hay que recordar la mavacurina [63] y las macusinas (XXVII) [64].



XXVII

Es interesante observar que la mavacurina está relacionada estructuralmente con la pleiocarpamina, que es un alcaloide típico de Apocynaceas [65]. La macusina B tiene acción farmacológica específica [66].

Entre los alcaloides terciarios, al lado de los diméricos ya considerados arriba, los monómeros más importantes que se han descubierto recientemente son la 11-metoxi-diabolina [67], la tabascanina, la espermostricnina (XXVIII) y la estricnobraasilina [67, 68].



XXVIII

Todavía para estas, falta un estudio farmacológico detallado, pero es sabido que tienen una notable acción tóxica y central.

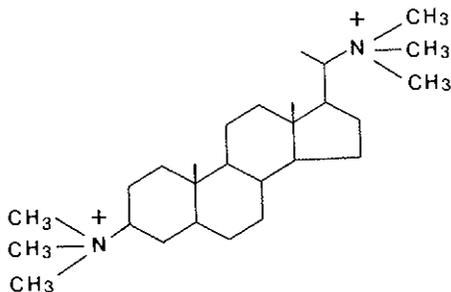
Además ha sido comprobado que también en las especies que vegetan desde México hasta Argentina existen los mismos alcaloides o por lo menos los mismos tipos de alcaloides que se encuentran en las especies africanas y asiáticas.

f) *Alcaloides esteroídales* — Los alcaloides esteroídales más conocidos son los de género *Solanum*. Varios *Solanum* han sido recientemente investigados, y en *S. tomatillo*, una especie chilena, BIANCHI [70] ha aislado un nuevo alcaloide, en forma de glicosido, la tomatillidina; en Venezuela, USUBILLAGA et al. [71] han caracterizado y estudiado farmacológicamente un nuevo importante alcaloide esteroideal de *Solanum hypomala-cophyllum* planta autoctona de los Andes venezolanos.

También las Apocynaceas contienen además de alcaloides indólicos alcaloides esteroídales. El género americano más interesante es el *Malouetia*, que había sido empleado por varias

tribus de indios para envenenar las flechas especialmente en Guyana.

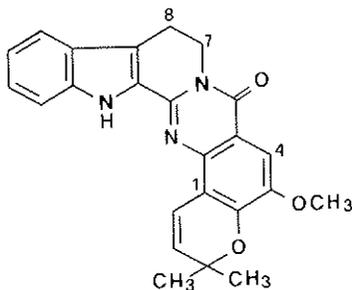
La malouetina (XXIX) aislada por JANOT en 1960 [72], resultó ser un derivado amónico bisquaternario que presenta una acción curarizante típica.



XXIX

g) *Otros alcaloides* — Además de los alcaloides que se pueden referir a esquemas y sistemas clásicos, como los anteriores, se han encontrado en estos últimos años compuestos de estructura bastante particular.

De *Euxylophora paraensis*, una Rutacea silvestre de Brasil, se ha aislado un nuevo tipo de alcaloides que pertenecen al grupo de la piridino-quinazolina [73] la euxilophorina, y la paraensina (XXX).

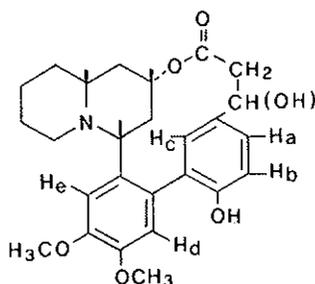


XXX

Muy poco se conoce hasta ahora sobre la actividad farmacológica de estos compuestos, que está siendo investigada [74].

Totalmente inesperada es también la estructura de los alcaloides criogenina, hemidina y litreina aislados de algunas Lytráceas y en particular de *Hemia salicifolia* conocida en México con el nombre de *sinicuichi* [75].

Se trata de lactonas de una bifeníl quinolidizina.



Según los resultados farmacológicos recientes estos alcaloides poseen propiedades tranquilizantes, seguidas por hipotermia, ataxia y analgesia.

2. Alucinógenos

El estudio de alucinógenos de las plantas latino-americanas ha hecho notables progresos sea bajo su aspecto químico como botánico y etnográfico.

Es sabido que los indios de Amazonas y Guyana preparan polvos o bebidas alucinógenas para reuniones rituales.

No siempre las materias primas son locales: es cierto que en el comercio particular de la selva pueden llegar desde miles de kilómetros de distancia.

Los estudios más recientes sobre este tema han sido resumidos por HOLMSTEDT en un libro dedicado a etnopharma-

ciología [16], los adelantos más interesantes se deben a los trabajos de SCHULTES [77], de BIOCCHA [78] y MARINI-BETTOLO [79].

Se ha podido demostrar, por ejemplo que el *epená* de los Yanoamas, que viven en Venezuela en el alto Orinoco contienen los mismos principios presentes en *Piptadenia* una planta que se encuentra sólo en los llanos del bajo Orinoco. En efecto la *Piptadenia* constituye el ingrediente principal del epená: los alcaloides presentes son la N,N dimetil-triptamina, la bufotenina y los respectivos N-óxidos, como fue demostrado por DELLE MONACHE y colaboradores [80].

El *paricá* otro alucinógeno, usado por indios de la hyleia contiene harmina, dihidroharmina y tetrahidroharmina. Se supone que el principio activo provenga de *Banisteria caapi*, de la cual HOCHSTEIN y PARADIES aislaron [81] estos mismos alcaloides.

La *Banisteria* es también empleada por la elaboración del *caapi*; esta preparación tiene otros apellidos en otras regiones eso es *ayahuasca*, o hierba del olvido, y *yagé* [82].

En Venezuela, un componente normal de varios preparados alucinógenos es la *Virola cuspidata* que se demostró contener dos derivados del harmano, el 6-metoxiharmano y la 6-metoxiharmalina [83].

En todos los preparados, como en las plantas se encontraron además de los alcaloides los N-óxidos de los mismos, o gener-alcaloides que, como es sabido, tienen una acción farmacológica retardada, justamente porque se transforman lentamente en el organismo en alcaloides libres, y pueden dar cuenta de ciertos fenómenos debidos a los alucinógenos usados en la selva.

Además según Holmstedt en el *yagé* se encuentran sea alcaloides alucinógenos típicos como la N,N-dimetiltriptamina, sea los derivados del harmano, que actuando como inhibidores de la mono-amino-oxidasa potencian la acción de la triptamina [76].

3. Polipéptidos

Además de los alcaloides, en las plantas se han encontrado sustancias nitrogenadas, no alcaloideas, que presentan interés siempre creciente.

El empleo en medicina de enzimas proteolíticas siempre más activos, ha polarizado el interés de químicos y farmacólogos sobre enzimas proteolíticas vegetales de *Carica papaya*, *Ananas sativa* y de *Ficus antihelmintica*.

Aunque conocidas desde años como enzimas, la estructura química de la papaina era absolutamente indeterminada.

En 1968 ha sido posible aclarar la estructura primaria de esta enzima que contiene 212 amino-ácidos. Su centro activo está representado por la *Cis* en 25 y por la *His* en 158 [84].

Esta misma agrupación se encuentra en la enzima de *Ananas sativa*, la bromelina [85] y también en la ficina. Esta última enzima había sido estudiada [86, 87] porque la leche de híguerón era largamente empleada en Amazonia como anti-helmíntico.

También de una *Rhamnacea* argentina, la *Discaria longispina* se han aislado polipéptidos muy particulares, la frangulamina y las discarinas A y B, caracterizadas, según las investigaciones de MASCARETTI y otros [88] una estructura indólica junta a un residuo polipeptídico.

CONCLUSIONES

Los resultados de las investigaciones de los últimos veinte años sobre las sustancias extraídas de plantas latino-americanas, tienen un creciente interés no solo por sus proyecciones farmacológicas sino también por su posible empleo en la quimioterapia antimicrobiana y antineoplástica.

El examen de los resultados comprueba que a los conocimientos en este sector contribuyen en forma determinante centros de investigación científica en América Latina, como

también de una colaboración de estos con otros centros de otros países.

La investigación sobre sustancias activas de plantas siendo estas generalmente productos del metabolismo secundario no puede dejar de lado el aspecto biogénético, que nos podrá quizás proporcionar datos para mejor aprovechar las plantas como laboratorios de síntesis especializadas.

No hay duda que un conocimiento más profundo de los recursos botánicos latino-americanos pueda llevar a resultados importantes en el futuro como lo fué en el pasado.

Es sin embargo indispensable para desarrollar adecuadamente planes para el futuro, una cooperación intensa e inteligente entre el etnólogo y el botánico con el químico y el farmacólogo, para que los datos de la investigación interdisciplinaria lleven a resultados prácticos para el mejoramiento de la salud de todos los hombres.

BIBLIOGRAFIA

- [1] MARINI-BETTOLO G.B., *Le basi storiche della Farmacopea Europea*. Galeno, (1970); *Valerius Cordus*. Galeno (1969).
- [2] LÉMERY N., *Farmacopea Universale*. Hertz, Venezia (1735).
- [3] VALLISNIERI A., *Opere Fisico Mediche*. Coleti, Venezia (1783).
- [4] HERNANDEZ F., *Tesaurus Novae Hispaniae*. Lincei (1653).
- [5] ALESSANDRINI A., *Cimeli Galileani*. Acc. Naz. Lincei (1964).
- [6] MARTIRE D'ANGHERA P., *De Orbe Novo Decades*. Cap. VIII (1530).
- [7] BOUSSINGAULT, ROULIN et VON HUMBOLDT A., *Ann. Chim. Phys.*, 39, 30 (1828).
- [8] MARINI-BETTOLO G.B., *Il Curaro*. in « Idee sull'America Latina », Ed. Nuova Antologia, Roma (1969).
- [9] MARINI-BETTOLO G.B., *Recent advances in the study of natural products from S. American flora*. *Svensk. Farm. Tidskrift*, 3, 4 (1955); *Research progress in Organic and Medicinal Chemistry*. Soc. Ed. Farm., p. 209, Milano (1964).
- [10] HARTWELL J., *Lloydia*, 32, 153 (1969); HARTWELL J. & ABBOT B., *Adv. in Chemiotherapy and Therapy*, 120 (1970).
- [11] HECKER B. et al., *Tetrahedron Lett.*, 3165 (1967).
- [12] GONÇALVES DE LIMA O., LEONCIO D'ALBUQUERQUE I. et al., *An. Soc. Biol. Pernam.*, 12 (1954).
- [13] LEONCIO D'ALBUQUERQUE I., DELLE MONACHE F., FERRARI F. & MARINI-BETTOLO G.B., *Gazz. Chim. Ital.*, 98, 1189 (1968).
- [14] DE HURTADO I., BURNELL R.H. MEDINA J.D. & LAVRISSE M., *Al. and App. Imm.*, 28, 261 (1965).
- [15] NAKANO T., MEDINA J.D. & HURTADO I., *Planta Medica*, 18, 260 (1970).
- [16] TAYLOR H.L. & BROOKER R.M., *Lloydia*, 32, 217 (1969).
- [17] MARINI-BETTOLO G.B. & DELLE MONACHE F., *Comm. Pont. Ac. Sc.* (1972).

- [18] DELLE MONACHE F., FERRARI F. & MARINI-BETTOLO G.B., *Gazz. Chim. Ital.*, 101 (1971).
- [19] DELLE MONACHE F., FERRARI F., LEONCIO D'ALBUQUERQUE I. & MARINI-BETTOLO *Tetrahedron Lett.*, 4211 (1967).
- [20] COUSSIO T.D., JUAREZ R.E., DELLE MONACHE F. & MARINI-BETTOLO G.B., *Gazz.* 101, 245 (1971).
- [21] BROOKER R.M., EBLE J.N. & STRAKOSKI N.A., *Lloydia*, 30, 73 (1967).
- [22] CASINOV I. C.G., GONÇALVES DE LIMA O., DALIA MAIA M. & LEONCIO D'ALBUQUERQUE I., *Ann. Chim.*, 52, 1144 (1963).
- [23] GONÇALVES DE LIMA O. et al., *An. Soc. Biol. Pernam.*, 14, (1956); *Rev. Inst. Ant.*, 8, 73 (1968).
- [24] MARINI-BETTOLO G.B., CASINOV I. C.G., GONÇALVES DE LIMA O., DALIA MAIA M. & LEONCIO D'ALBUQUERQUE I., *Ann. Chim.*, 52, 1190 (1962).
- [25] GONÇALVES DE LIMA O. et al., *An. Soc. Biol. Pern.*, 1, 3 (1953).
- [26] COMIN J., GONÇALVES DE LIMA O., GRANT H.N., JACKMANN L.M., KELLER-SCHERLEIN W. & PRELOG V., *Helv. Chim. Acta*, 46, 409 (1963).
- [27] MARINI-BETTOLO G.B., CASINOV I. C.G. & GALEFFI C., *Tetrahedron Lett.*, 52, 4852 (1965).
- [28] MARINI-BETTOLO G.B., DELLE MONACHE F., GONÇALVES DE LIMA O., LEONCIO D'ALBUQUERQUE I. & DE BARROS COELHO J.S., *Gazz. Chim. Ital.*, 101, 41 (1971).
- [29] ROMO J., IV Congresso Latino Americano de Quimica, Santiago (1972).
- [30] ROMO J. & ROMO DEL VIVAR A., *Forts. Chem. Org. Naturst.*, 25, 112 (1969).
- [31] KUPCHAN S.M. & al., *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3674 (1966); *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 4476 (1970).
- [32] DELLE MONACHE F., CORIO E., LEONCIO D'ALBUQUERQUE I. & MARINI-BETTOLO G.B., *Ann. Chim.*, 59, 239 (1969); 60, 233 (1970).
- [33] DOS SANTOS F. D., VICHNEWSKI W., BAKER P.M. & GILBERT G., *An. Ac. Bras. Ciencias*, 44, 45 (1972). MAHAJAN J.R. & MONTEIRO B., *ibid.* 44, 51 (1972).
- [34] VALENZA Z., PAPADOPOULOS S. & PODESVA C., *Tetrahedron*, 15, 100 (1961).
- [35] CARMAN R.M. & WARD A.D. *Austral. J. Chem.*, 15, 807 (1962).
- [36] CASINOV I. C.G., GRANDOLINI G., BELLAVITA V. & MARINI-BETTOLO G.B. *Ann. Chim.*, 59, 230 (1969); CASINOV I. C.G. GRANDOLINI G. & CECCHERELLI P., *Ann. Ist. Sup. Sanità*, 2, 414 (1966).

- [37] VITAGLIANO J.C. & COMIN J., *Phytochem.*, *11*, 807 (1972).
- [38] HOLLANDS D.H.R., *Can. J. Chem.* *43*, 2996 (1967).
- [39] GONÇALVES DE LIMA O. et al., *Rev. Inst. Antibiòticos*, *9*, 17 (1969).
- [40] DELLE MONACHE F., MARINI-BETTOLO G.B., GONÇALVES DE LIMA O., LEONCIO O'ALBUQUERQUE I. & SYDNEY DE BARROS COELHO J., *Gazz. Chim. Ital.*, *102*, 317 (1972).
- [41] BIANCHI E. & COLE A., *J. Pharm. Sc.*, *5*, 696 (1968).
- [42] AGURELL S., *Lloydia*, *32*, 206 (1969).
- [43] MARINI-BETTOLO G.B., *Ann. Ist. Sup. Sanità*, *4*, 489 (1968).
- [44] GATTI G.L. & MAROTTA M., *Ann. Ist. Sup. Sanità*, *2*, 29 (1966).
- [45] HAMMOUDA Y. & KHALAFALLI N., *J. Pharm. Sc.*, *60*, 1142 (1971).
- [46] FALCO M., DE VRIES J.X. BROVETTO A.G., MACCIÒ Z. & REBUFF S., *Tetrah. Lett.*, *16*, 1953 (1968).
- [47] FALCO M., DE VRIES J.X. & MACCIÒ Z., *Chem. Comm.*, 1056 (1971).
- [48] BIANCHI E., GARBARINO J. & GIORA F., *Gazz. Chim. Ital.*, *92*, 818 (1962).
- [49] FERRARI G., FEROSIDI O. & FERRARI M., *Phytochem.*, *10*, 465 (1971).
- [50] CASAGRANDE C. & FERRARI G., *Farmaco Ed. Sc.*, *25*, 442 (1970).
- [51] CASAGRANDE C. & MEROTTI G., *Farmaco Ed. Sc.*, *25*, 799 (1970).
- [52] BERNAUER K. & HOPHEINZ H., *Forts. Chem. Org. Naturstoffe*, *26*, 245 (1970).
- [53] GILBERT B., GILBERT M.A., DE OLIVEIRA M., RIBEIRO O., WENKERT E. et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, *86*, 694 (1964).
- [54] HAMET R., *C.a. Soc. Biol.*, *158*, 967 (1956); FLORIANI L., *Rev. Farmacia (Buenos Aires)*, *80*, 135 (1938).
- [55] ANTONACCIO L.D., PEREIRA N.A., GILBERT B., VORBRUEGEN H., BUDZIKIEWICZ A., WILSON J.M., DURHAM L.J. & JERASSI C.D., *84*, 2161, (1962).
- [56] BURNELL R.H. & MEDINA J.D., *Can. J. Chem.* *49*, 307 (1971). BURNELL R.H., MEDINA J.D. & AYER W.A., *ibid.*, *44*, 28, (1966).
- [57] DELLE MONACHE G., DELLE MONACHE F. & MARINI-BETTOLO G.B., *Atti Acc. Lincei* (1972).
- [58] MOSHER C.W. et al., *J. Med. Chem.*, *9*, 237 (1966).
- [59] MARINI-BETTOLO G.B. & CARVALHO FERREIRA P., *Ann. Chim.*, *49*, 869 (1955).
- [60] MARINI-BETTOLO G.B. & SCHMUTZ J., *Helv. Chim. Acta*, *42*, 2046 (1959).

- [61] BUCHI J. & WARNHOFF E.W., J. Am. Chem. Soc., *81*, 4433 (1959).
- [62] BOVET D., BOVET NETTI F. & MARINI-BETTOLO G.B., *Curare and Curare like Drugs*. Elsevier, Amsterdam (1958); MARINI-BETTOLO G.B., Farmaco Ed. Sc.; BATTERSBY A.R.; Quarterly Reviews (1969).
- [63] HESSE M., SCHMID H., KARRER P. et al., Helv. Chim. Acta, *47*, 878 (1964).
- [64] BATTERSBY A.R., J. Chem. Soc., 1848 (1960).
- [65] REIL D.D., LEE F.G. & BOEKELHEIDE V., J. Am. Chem. Soc., *94*, 3205 (1972).
- [66] LEONARD B.E., J. pharm. pharmacol., *17*, 566-755 (1965).
- [67] MARINI-BETTOLO G.B., MIRANDA DELLE MONACHE E., ERAZO S. & GALEFFI C., Gazz. Chim. Ital., *101*, 971 (1971).
- [68] IWATAKI I. & COMIN J., Tetrahedron, *27*, 2541 (1971).
- [69] GALEFFI C., CIASCA RENDINA M.A., MIRANDA DELLE MONACHE E. & MARINI-BETTOLO G.B., Farmaco Ed. Sc., *26*, 1100 (1971).
- [70] BIANCHI E., DIAZ R. & GARBARINO J., Gazz. Chim. Ital., *90*, 894 (1960).
- [71] USUBILLAGA A., SEELKOPF C., KARLE I.L., DALY J.W. & WITKOP B., J. Am. Chem. Soc. *92*, 700 (1970).
- [72] JANOT M.M. LAINE F. & GOUTAREL R., Ann. Pharm. France, *18*, 673 (1970); JANOT M. M., KHUONG-HUU Q., YASSI J. & GOUTAREL R., Bull. Soc. Chim. France, 787 (1964).
- [73] DANIELI B., MANETTI P., RONCHETTI F., RUSSO G. & FERRARI G., *11*, 1833 (1972).
- [74] DANIELI B., MANITTO P., RONCHETTI F., RUSSO G. & FERRARI G., Experientia, *28*, 249 (1972).
- [75] EL OLEMY M., STOHS S. J. & SCHWARTING A. E., Lloydia, *34*, 439 (1971).
- [76] HOLMSTEDT B., in «Ethnopharmacologic Search for Psycho-active drugs», Edited by Efron, U.S. Public Health Service n. 1645. Washington, 334 (1967).
- [77] SCHULTES J., Texas J. Pharm., *2*, 168 (1961).
- [78] BIOCICA E., *Viaggi tra gli indi*. CNR. Roma (1966).
- [79] MARINI-BETTOLO G. B. et al., Ann. Sup. Sanità, *1*, 784 (1965).
- [80] DELLE MONACHE F., MARINI-BETTOLO G. B. & BIOCICA E., Ann. Chim., *54*, 1175 (1964).
- [81] HOCHSTEIN F. & PARADIES A. M., J. Am. Chem. Soc., *79*, 5735 (1957).
- [82] PINKLEY A. V., Lloydia, *32*, 305 (1969).
- [83] CASSADY, BLAIR, RAFFAUF R. & TYLER E., Lloydia, *34*, 16 (1971).

- [84] DREUTH J., JANSONIUS J. N., KOEKOEK R., SVEN H. M. & WOHLER B. G., *Nature* (London), 218, 929 (1968).
- [85] HUSAIN S. S. & LOWE G., *Chem. Comm.*, 1387 (1968).
- [86] MARINI-BETTOLO G. B., ANGELETTI P. U., SALVI M. L., TENTORI L. & VIVALDI G., *Gazz. Chim. Ital.*, 93, 1239 (1963).
- [87] PORCELLI G. & MARINI-BETTOLO G. B., *Ann. Chim.*, 55, 792 (1965).
- [88] MASCARETTI O. A., MERKUZA W. M., FERRARO G. E. & RUVEDA E. A., *Phytochem*, 11, 1133 (1972).