

QUÍMICA DE LOS PRODUCTOS ORGÁNICOS DE ORIGEN NATURAL

LOS TRITERPENOIDES

José L. Bretón Funes

INTRODUCCIÓN

El término triterpenoide se aplica a un conjunto de productos químicos de origen natural que contienen treinta átomos de carbono procedentes de la unión de seis unidades de isopreno. Esta definición no debe de ser considerada rigidamente porque existen sustancias aisladas y caracterizadas como triterpenoides, que contienen diferente número de átomos de carbono, otras que no siguen exactamente la regla del isopreno, enumerada por Ruzicka, y bastantes que gozan simultaneamente de ambas desviaciones.

La utilización de técnicas fisicoquímicas altamente sofisticadas, en conexión con el desarrollo de las teorías biogénéticas, han conducido al continuo descubrimiento de triterpenos de estructuras no convencionales. Su distribución en la naturaleza es muy amplia: se encuentran en hongos, líquenes, licopodios, helechos, plantas de la clase Gimnospermas, de la Angiospermas - monocotiledoneas y dicotiledoneas- organismos marinos, tales como los holoturias, plantas fósiles, aceites procedentes de pizarras, sedimentos varios, etc., etc.

Tan amplia distribución ha incentivado el interés por su actividad biológica, así se ha podido determinar alto poder citotóxico en las meliacinas y diterpenos del tipo del damarano, **2**, citostática en *Maytenus*, antifúngica, herbicida, antiinflamatoria, sales del ácido glycyrrhético, entre otros.

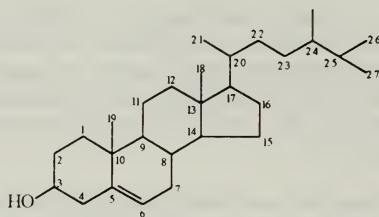
Desde el punto de vista histórico la era de la química de esta clase de sustancias comenzó, en 1949, con la elucidación de la estructura del ácido oleanólico **8**, 3C-OH, 28 COOH por Bischof et al.

Los triterpenos se encuentran en la naturaleza bien en estado libre, bien en forma de saponinas (unidos a restos de azúcar). En el primer caso, la extracción con disolventes y cromatografía en columna sobre gel de sílice permite su obtención en estado puro. En el segundo caso su aislamiento exige la hidrólisis, ácida o enzimática, del compuesto bruto, antes de la purificación cromatográfica del triterpeno. No hay que perder de vista que tal procedimiento, aun el realizado por vía enzimática, puede modificar la estructura de la sustancia original, esto es: conducir a la formación de artefactos. Para obviar estas transformaciones, no deseadas, se han utilizado, como método de hidrólisis, procedimientos fotolíticos y oxidaciones anódicas. La cromatografía en capa fina, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y la combinación cromatografía de gases-espectrometría de masas, son técnicas ampliamente utilizadas en este campo. Una serie de reacciones coloreadas, también aplicadas a los esteroides, son muy útiles para reconocer la presencia de estas sustancias. Citaremos, entre otras, las de Liebermann-Burchard y Salkowski. En el primer caso se coloca en un pequeño tubo de ensayo una mínima porción de la sustancia a ensayar, se disuelve en unas gotas de cloroformo, se añade una cantidad igual de anhídrido acético y se deja resbalar por las paredes del tubo unas gotas de ácido sulfúrico concentrado. En la interfase se desarrolla un anillo de vistoso color, violeta para los triterpenos pentacíclicos. En el de Salkowski una solución del material en cloroformo se agita con unas gotas de ácido sulfúrico concentrado. Aparecen colores en las dos capas. Una reacción negativa no elimina la posibilidad de la presencia de triterpenos o esteroides

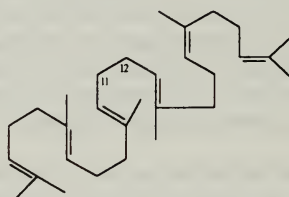
La mayor parte de los diferentes esqueletos de los triterpenos se exponen en el cuadro adjunto. Tal variedad estructural no puede comprenderse bien sin un estudio previo de su biosíntesis.

Alrededor del año 1950 se tuvo la convicción de que el colesterol, **27**, se sintetizaba en los organismos vivientes vía ácido acético y de otras sustancias de bajo peso molecular tales como etanol, ácido pirúvico, etc. Se observó también que la cadena lateral de este esteroide tenía carácter isoprenoide por lo que debía de pertenecer biogenéticamente a la clase de los compuestos isoprenoides a pesar de poseer sólo 27 átomos de carbono.

El descubrimiento del escualeno —en aquel entonces raro hidrocarburo aislado del aceite de tiburón, cuya estructura se halla representada en la figura **28**, sugirió que el colesterol fue elaborado por ciclación del escualeno y posterior pérdida de tres átomos de carbono.

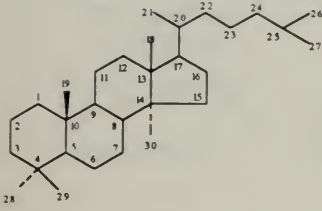


27

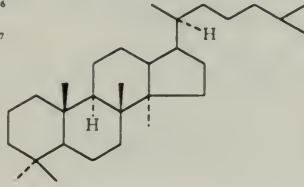


28

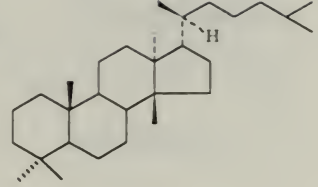
DIFERENTES TIPOS DE TRITERPENOS



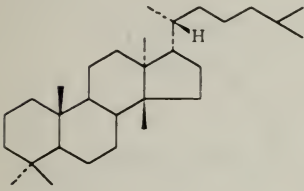
1, LANOSTANO



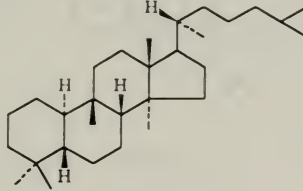
2, DAMARANO



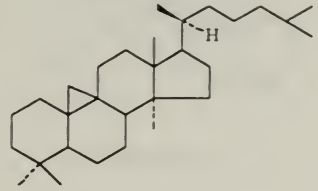
3, TIRUCALLANO



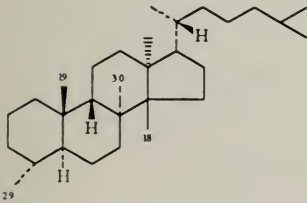
4, EUPHANO



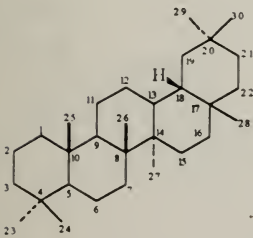
5, CURCUBITANO



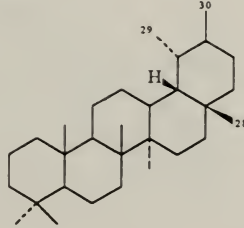
6, CICLOARTANO



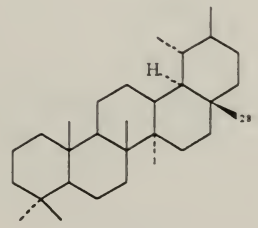
7, FUSIDANO



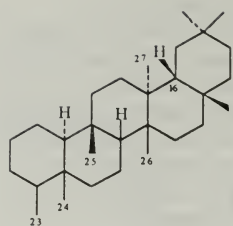
8, OLEANO



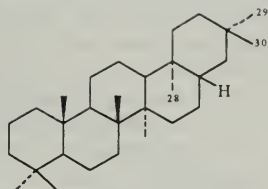
9, URSANO



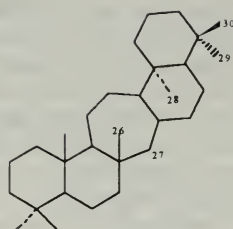
10, φ-TARAXASTANO



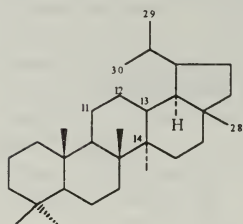
11, FRIEDELANO



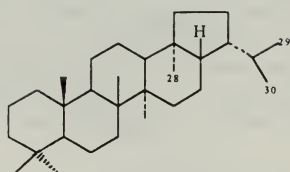
12, STICTANO



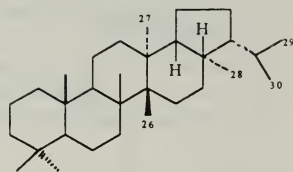
13, SERRATANO



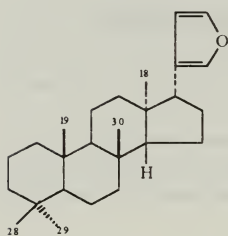
14, LUPANO



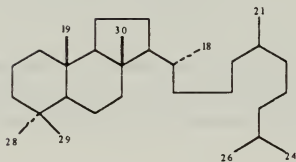
15, HOPANO



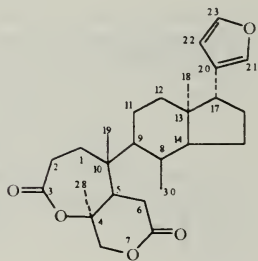
16, FERNANO



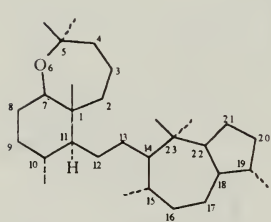
17, MELIACINA



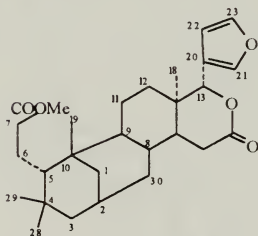
18, MALABARICANO



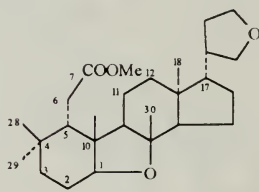
19



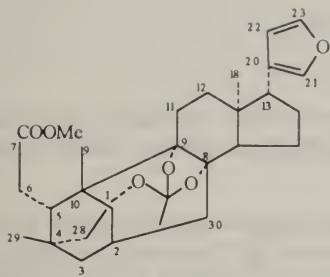
20, SIPHOLANO



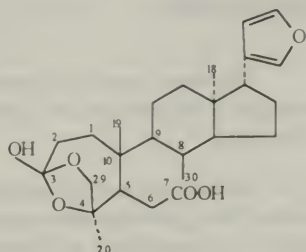
21



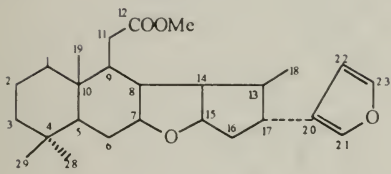
22



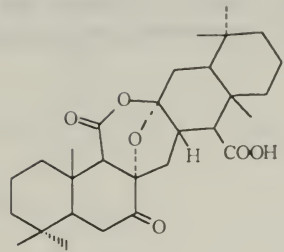
23



24



25



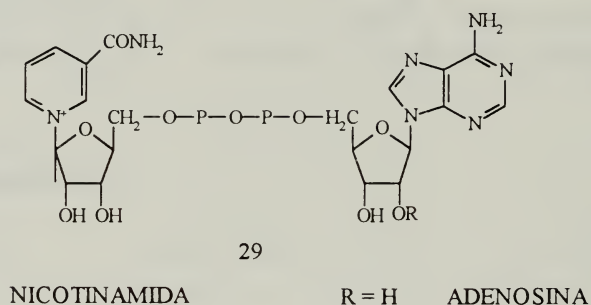
26, ACIDO OFFICINÁLICO

BIOSÍNTESIS

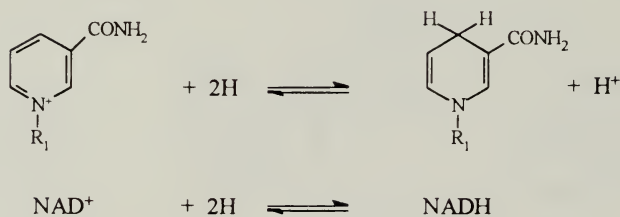
Extensos estudios biogénicos sobre esteroides y triterpenos confirmaron esta hipótesis y llevaron a la conclusión que el escualeno es un metabolito universal y no una rara sustancia típica de los escualos.

Deriva de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo unidas "cabeza a cabeza" de forma inusual. Esta particularidad explica la presencia del grupo $-11\text{CH}_2-12\text{CH}_2-$ en su molécula. Su génesis vía mevalonato \rightarrow pirofosfato de geranilo \rightarrow pirofosfato de farnesilo ha sido firmemente establecida por experimentos con sustancias marcadas isotópicamente.

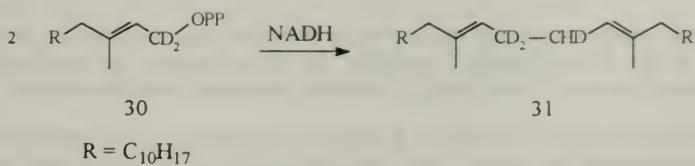
La forma de unión antes citada ha sido extensamente estudiada. Se sabe que uno de los cuatro átomos de hidrógeno del grupo CH_2-CH_2 ha sido facilitado por el coenzima NADH 29. (NAD = nicotinamida adenina dinucleótido).



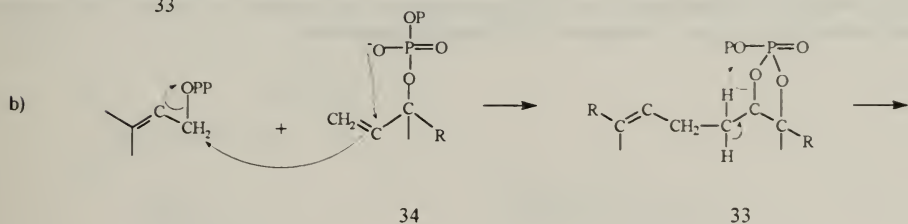
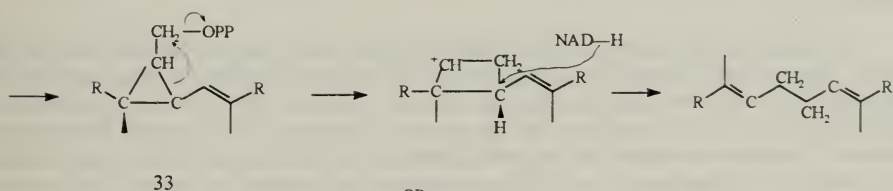
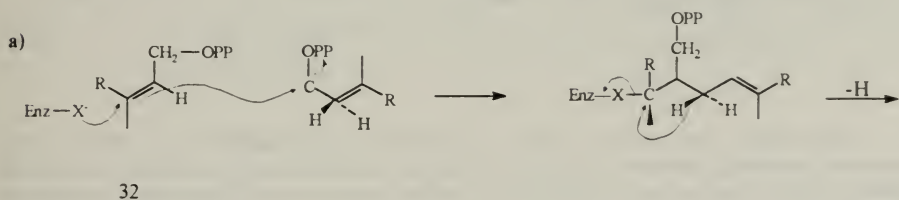
Simplificado:



Cuando el 1,1-dideuteropirofosfato de farnesilo, 30, se convierte en escualeno,

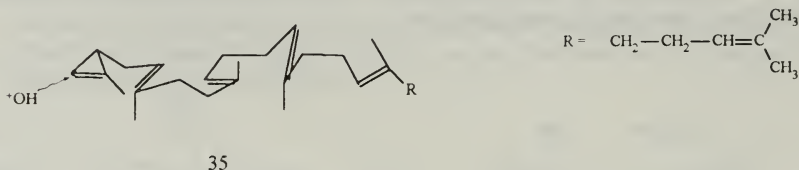


el producto resultante posee 3 átomos de deuterio, **31**. Si en la reacción se utiliza pirofosfato de farnesilo sin marcar y NADH deuterado, la unidad central se transforma en -CH₂-CHD-. Varias hipótesis se han formulado para explicar el mecanismo de la reacción. Recientemente Corey, en experimentos realizados **10** con células de hígado de rata, puso en evidencia la existencia de un pirofosfato de preesqualeno, **33**, como intermediario. Varios esquemas mecanísticos razonables, **a** y **b**, si bien todavía especulativos, pueden escribirse:



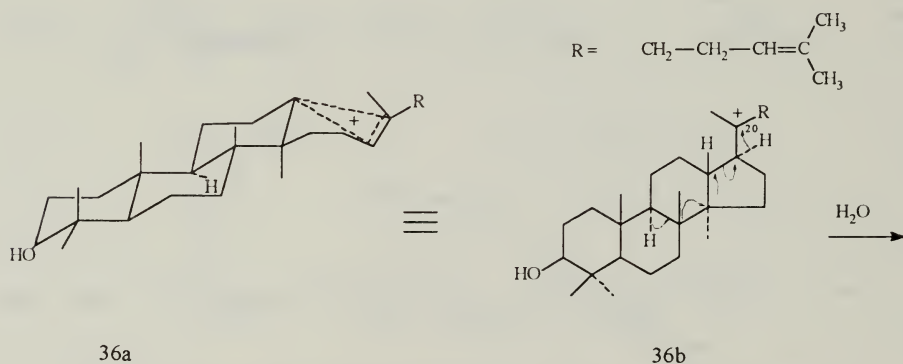
En este segundo esquema la reacción inicial se efectúa entre una molécula de pirofosfato de farnesilo, **32** y otra de pirofosfato de nerolidilo, **34**. No se conocen con exactitud los enzimas implicados en este proceso ni la naturaleza del complejo intermedio pirofosfato-enzima.

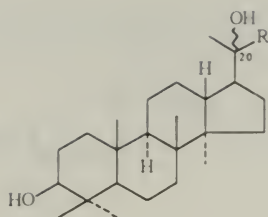
Las varias estructuras policíclicas derivadas del escualeno, con su diversa estereoquímica pueden explicarse teniendo en cuenta las diversas formas en las que este hidrocarburo puede plegarse sobre las superficies de los enzimas implicados en la ciclación, presumiblemente en la forma "todo trans". Si se dobla en la conformación silla-silla-silla-bote de la figura **35** la reacción iniciada por un agente electrofílico X^+ conduce a un producto inicial representado por el ion carbonio no clásico **36a**.



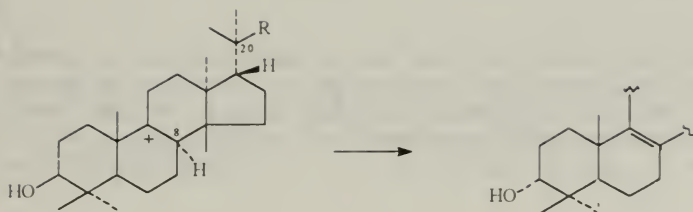
Una especie descrita como OH^+ por razones de conveniencia, no descrita como componente de sistemas celulares, de la que se duda de su existencia real, se utiliza en textos de bioquímica como promotora de la ciclación. Se ha podido demostrar que es necesaria la presencia de oxígeno molecular para llevarla a término. Se especula sobre la existencia de un complejo enzima- O_2 o enzima- O^+ .

El catión **36a**, que también se representa en la forma clásica, **36b**, al reaccionar con agua en el centro positivo, daría origen a los damaranedioles **37**. En estos productos la disposición de los grupos metilo es la que corresponde a la de un verdadero triterpeno. En el proceso no se define la estereoquímica del C-20. Si el precursor **36b** experimenta la emigración de los grupos señalados por las flechas, el esqueleto carbonado se transforma en **38** que, por expulsión del $8\alpha H$ da origen al eufol **39**. La indefinición estereoquímica en C-20, anteriormente mencionada, da origen al otro isómero sobre este carbono, esto es, a triterpenos de la serie del tirucallol **40**.



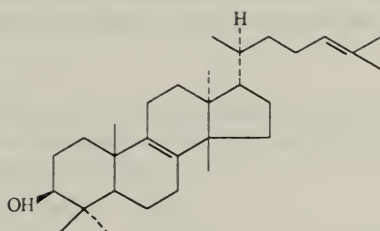


37



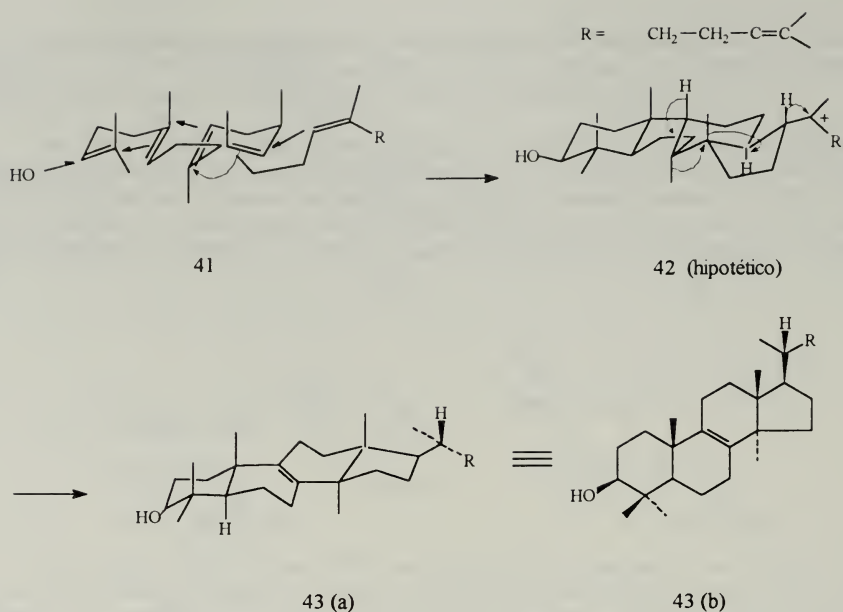
38

39

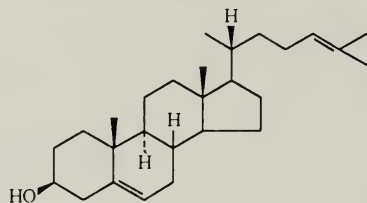


40

La ciclación del escualeno puede tomar también otra ruta estereoquímica distinta de la anteriormente señalada, dependiendo de la forma en que este hidrocarburo esté plegado, así su disposición es de silla-bote-silla-bote como en la figura 41 y a continuación se reordena el esqueleto de la forma reseñada para el conjunto eufol-tirucallol, se obtiene el lanosterol 43. La pérdida de los

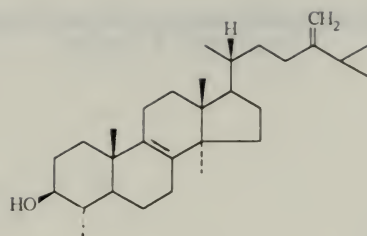


tres grupos metilo, los dos en C-4 y el de C-14, vía oxidación: $\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CHO} \rightarrow \text{COOH} \rightarrow \text{CO}_2$, conduce al colesterol **43**. El orden de eliminación varía, depende del sistema enzimático implicado. En la naturaleza se han encontrado mono- y dimetil esteroides con sustituyentes en 4C, 14C o en ambos.



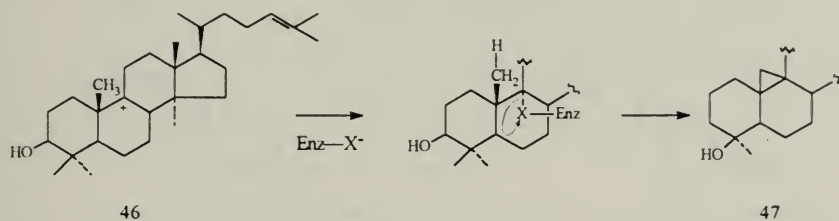
44

Como ejemplo se puede citar el obtusifoliol **45** que es un 4C, 14C, dimetil esteroide encontrado en la *Euphorbia obtusifolia* Poir, especie endémica de las Islas Canarias y, posteriormente, en otras euforbias.



45

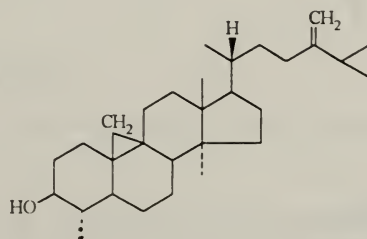
En general, los animales utilizan la ruta lanosterol→colesterol para satisfacer sus necesidades de esteroides mientras que los vegetales siguen la senda cicloartenol **47** probablemente formado a partir del catión **46**, epimero de **38** en el 17-C, obtusifoliol→fitosteroles. Los hongos, y otros organismos inferiores utilizan ambas rutas indistintamente debido, probablemente, a la poca especificidad de sus sistemas enzimáticos



46

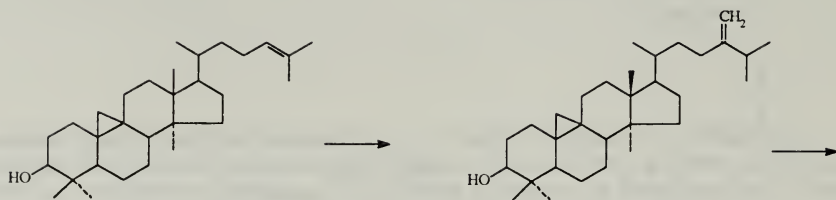
47

Un homólogo del cicloartenol, el cicloeucalenol **47**, ha sido también encontrado en fuentes vegetales. En lo que sigue se representa una probable ruta biogénica utilizada por las plantas superiores para la elaboración de fitosteroles.



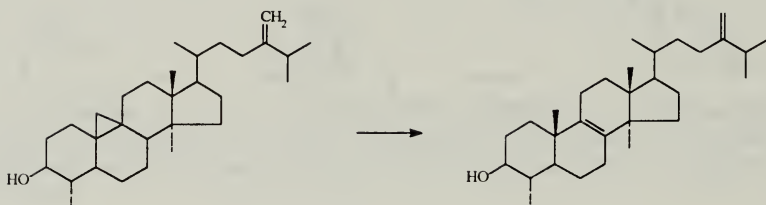
48

BIOGÉNESIS DE ESTEROIDES EN LAS PLANTAS SUPERIORES
(GOODWIN Y GOAD)



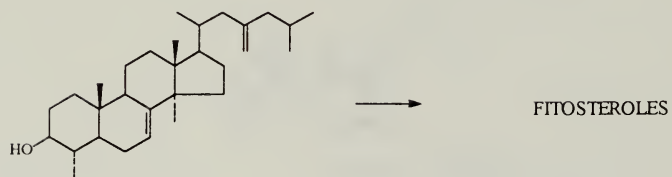
CICLOARTENOL

24-METILENCICLOARTENOL



CICLOEUCALENOL

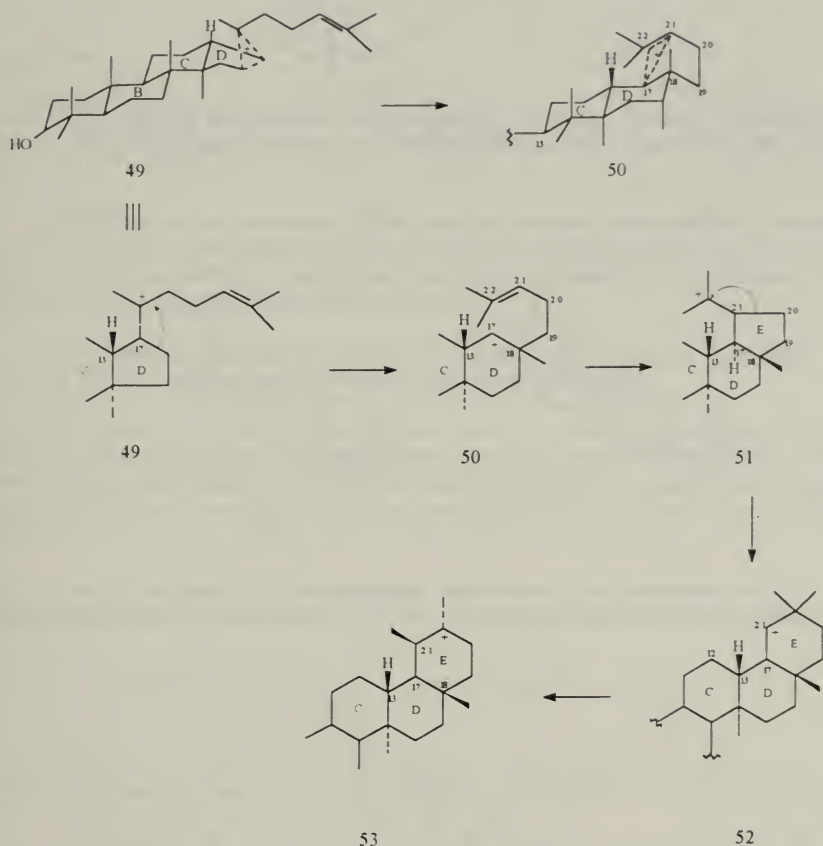
OBTUSIFOLIOL



24-METILENLOPHENOL

FITOSTEROLES

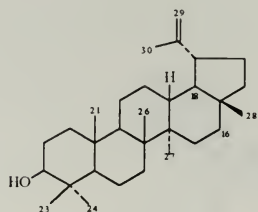
Otra forma de ciclación del ion no clásico **49**, en donde interviene el doble enlace terminal, conduce



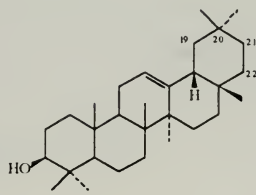
(Numeración del esqueleto de triterpeno tetracíclico)

a la formación de un quinto anillo. La estabilización de los cationes **51**, **52** y **53** mediante la pérdida de H^+ , y/o emigración de H y CH_3 da origen a una serie de triterpenos pentacíclicos. La eliminación de H^+ del gem dimetilo de **50** da origen al lupeol, **54**, la emigración al centro cationico en **52**, del $17\alpha H$ a $21C$, del $13\beta H$ a $17C$ y expulsión del $12\alpha H$ da origen a la β -amirina **55**. El reagrupamiento de los metilos en **52** da origen a la α -amirina **56**. La estabilización de **52** por pérdida

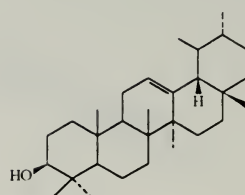
de un protón del grupo metilo engendra el ϕ -taraxasterol **57**, etc. La disposición silla-silla-silla-silla-silla del escualeno da lugar a los triterpenos de la serie del hopano, **15**.



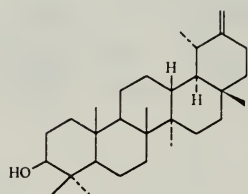
54



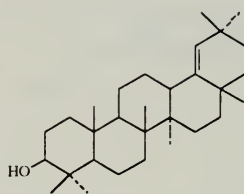
55



56

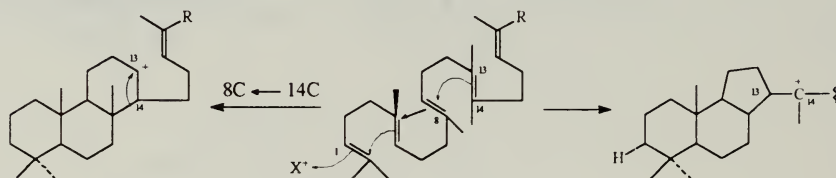


57



58

En las ciclaciones antes mencionadas, especialmente en la creación del anillo C, debe contemplarse la formación de un intermedio tal como **59**, el cual, desde un punto de vista mecanis

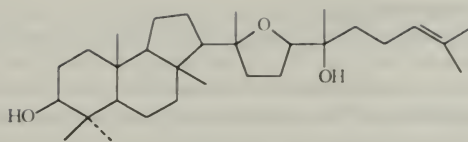


59

60

tico, no sigue la regla de Markovnicov. Su aplicación debería conducir a un anillo C pentagonal, puesto que un ion carbonio secundario, como en **59**, es menos estable que un terciario, **60**

Este tipo de ciclación no se observa frecuentemente en la naturaleza. Sin embargo, el malabaricol, **61**, procedente del *Ailanthus malabaricus* D.C. (Simaroubaceae) responde a este



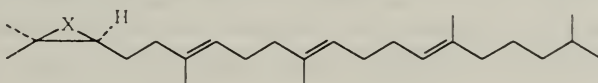
61

esquema Como se verá más adelante, el 2,3-óxido de escualeno, aislado en condiciones no enzimáticas, sigue la regla antes mencionada formando sustancias que poseen un anillo C con cinco eslabones.

En otro lugar se ha mencionado que las especies catiónicas postuladas son hipotéticas, no obstante, las deficiencias electrónicas supuestas se ven, hasta cierto punto, confirmadas por el hecho de que, a menudo, nucleófilos se incorporan al esqueleto carbonado en las posiciones previstas supuesto se utilicen sustratos apropiados en la reacción.

Se han realizado numerosas ciclaciones de polienos, más o menos relacionados con el escualeno, en estudios conducentes a la síntesis de triterpenos y esteroides

Conviene hacer notar que en los procesos realizados in vitro se obtienen, entre otros, un producto principal de la reacción que posee las uniones entre ciclos de la forma trans-anti-trans como en el caso del colesterol. Estos trabajos han permitido conocer los mínimos requerimientos estructurales necesarios para que las ciclasas puedan actuar en homólogos del escualeno tales como, por ejemplo, el polieno 62



62

Los grupos metilo en el interior de la cadena pueden estar presentes total o parcialmente

ELUCIDACIÓN DE ESTRUCTURAS.

Para el conocimiento de las estructuras del esqueleto carbonado de este grupo de productos naturales se utilizan ampliamente las técnicas espectroscópicas usuales. El empleo de la espectroscopia en el ultravioleta conduce a la determinación de configuraciones y de la presencia de algún grupo de átomos que absorba en esta región espectral. El espectro UV de los triterpenos pentacíclicos determinado en ácido sulfúrico muestra un máximo en 310 nm, que es independiente de la sustitución que presenta la molécula.

La espectroscopia infrarroja revela la presencia de determinados grupos funcionales y se emplea generalmente de forma rutinaria. Algunos autores la han utilizado con éxito en la investigación de algunas particularidades estructurales tales como la diferenciación de las series del oleano y del ursano, la determinación de la estereoquímica del 18H en derivados del olean-12-eno, y la sustitución en algunos trioles de esqueleto del hopano.

Los métodos de elección para el estudio de este tipo de problemas son la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, protónica y de ^{13}C así como la de masas.

Desde el estudio realizado por Shamma y col. sobre las relaciones existentes entre el espectro de R.M.N. protónica y las estructuras de los triterpenos pentacíclicos, un aluvión de publicaciones, relacionadas con la asignación de resonancias de grupos metilo en diferentes esqueletos y la influencia de sustituciones en diversos puntos de la molécula, han inundado la bibliografía química relacionada con estos temas. Está muy estudiado el uso de disolventes aromáticos, deuterobenceno, deuteropiridina (ASIS, aromatic solvent INDUCED shifts) y de sales de lantánidos, $\text{Eu}(\text{dpm})_2$ (LIS, lanthanide induced shifts) para la asignación de resonancias de protones, especialmente los integrados en grupos metilo. Lo anteriormente expuesto es válido también en la resonancia de ^{13}C .

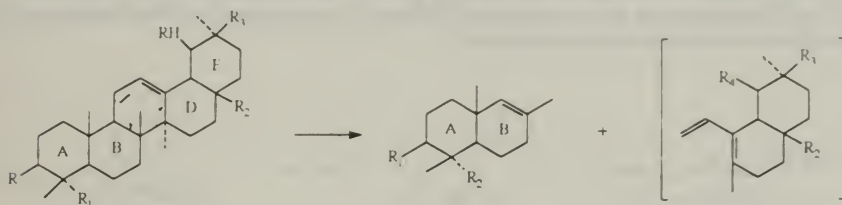
Varias técnicas han ido emergiendo con la aparición de espectrometros con gran poder de resolución (300, y más, Mh). La espectrometría en dos dimensiones, 2D-J NMR, COSY (J-correlated spectroscopy), tanto hetero- como homonuclear, contribuye eficazmente a la asignación de todas las señales en espectros complicados así como para deducir la estructura completa de un triterpeno dado.

El método conocido como 2D-correlation spectroscopy permite la obtención simultánea de los espectros de protón y carbono y su correlación. La llamada 2D-J homonuclear suministra un espectro que contiene, en el caso de sistemas débilmente acoplados, en uno de los ejes (f_2) información sobre desplazamientos químicos y, en el otro, (f_1) los valores correspondientes de J, ello permite medir valores de σ y J en regiones espectrales que aparecen normalmente como una maraña de multipletes de análisis imposible.

La espectrometría de masas aporta también interesantes datos sobre la estructura de los triterpenos. En este campo hay una gran cantidad de literatura relacionada con las diferentes fragmentaciones que sufren los distintos tipos de esqueleto.

En general se ha observado (C. Djerassi) que en las series de la α - y β -amirina, así como en derivados del lupano, taraxerano, bauereno, friedelano el doble enlace originalmente presente, o formado por eliminación de agua o ácido acético, controla el comportamiento de la fragmentación, ordinariamente del tipo retro Diels-Alder. Del estudio del espectro se pueden deducir características

que, frecuentemente, permiten la inclusión de un determinado triterpeno en alguna de las clases señaladas anteriormente. Además, la situación de algunos grupos funcionales puede ser deducida de la consideración del conjunto de la fragmentación, todo ello con muy pequeñas cantidades de sustancia. Como ejemplo de lo dicho se sabe que en la serie del oleano o del ursano, el principal modo de rotura del esqueleto aparece como una reacción retro Diels-Alder en el anillo C donde R,



R_1 , R_2 , R_3 , R_4 pueden ser distintos sustituyentes OH, OAc=O, COOH, COOMe, etc. En el β -amireno, $R_2=CH_3$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$, el fragmento a aparece en m/z 218 y en el oleanolato de metilo $R_2=COOCH_3$, $R_3=CH_3$, $R_4=H$, el valor medido es de 262 ($218-15(CH_3) + 59 (COOCH_3)$). Ulterior ruptura de los fragmentos antes citados da origen a otras señales características.

También existen estudios sobre la fragmentación de los triterpenos tetracíclicos (R.R. Muccino).

Se ha descrito en la literatura un método (L. Ogunkoya) que intenta dar una respuesta a la pregunta: Si se conoce el ion molecular de un triterpeno pentacíclico y el pico base ¿cuál es su esqueleto?

La espectroscopia de masas de alta resolución es, además, un excelente método para la determinación del peso molecular bien a través de impacto electrónico, ionización química, FAB (fast atom bombardment), etc.

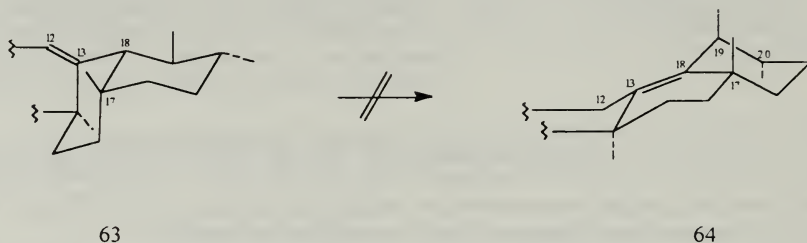
En algunos casos, los datos espectroscópicos disponibles, así como otros procedimientos físicos o químicos que pudieran utilizarse, pueden resultar inadecuados, por ello la última palabra en la determinación de la estructura y estereoquímica de los triterpenos, como en otras especies químicas, la tiene la espectrometría de rayos X de la que hay amplia bibliografía (R.P. Rastogi). La condición requerida es la obtención de un cristal de la sustancia en estudio que sea adecuado lo que, a veces, no es tan sencillo como parece.

ANÁLISIS CONFORMACIONAL

El estudio de las propiedades físicas y químicas de un compuesto, como resultado de las distintas conformaciones que puede adoptar la molécula en su estado fundamental, de transición y, en su caso, excitado es, según varios autores, el objetivo del análisis conformacional. Sus principios, claramente enunciados por Barton en 1960, se han aplicado con éxito en la determinación de la estereoquímica de los triterpenos así como para alcanzar una explicación razonable de ciertas transformaciones sufridas por esta clase de sustancias.

Por ejemplo, a las series de la β - y α -amirina, **55** y **56**, a pesar de que la única diferencia entre ellas es la disposición de los grupos metilo en el anillo E, el comportamiento de algunos de sus derivados es muy diferente.

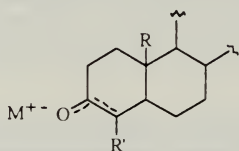
Así, el doble enlace de la β -amirina se isomeriza rápidamente a $\Delta^{13(18)}$ mientras que la α -amirina permanece estable en las mismas condiciones. Esta transformación se explica fácilmente si tenemos en cuenta que la emigración del doble enlace en este segundo triterpeno obligaría a un cambio en la conformación de los metilos en 19C y 17C que pasarían de ser diecuatoriales **63** a diaxiales **64** con una desestabilizante relación 1-3.



SÍNTESIS

Los esfuerzos para sintetizar esta clase de sustancias son relativamente recientes. Dejando aparte algunas importantes aportaciones, se puede decir que es en la década de los sesenta cuando los trabajos en este campo aparecen con frecuencia en las revistas especializadas. El retraso en abordar la preparación de los triterpenos se debe a la complejidad de tales moléculas que, al poseer 7 o más centros de asimetría dan origen a, como mínimo, 128 isómeros posibles, de los que sólo uno es el deseado. Se pueden comprender fácilmente los problemas de separación y purificación que se le presentan al investigador en este terreno.

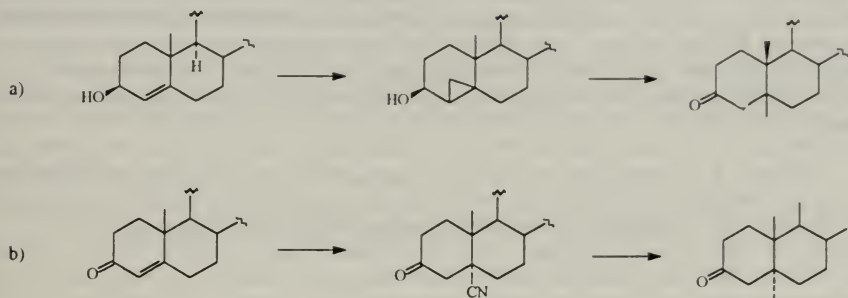
Afortunadamente, la estereoquímica de varias reacciones de sustitución y aniónicas en sistemas policíclicos rígidos puede ser prevista y, por ende, aliviar la situación.



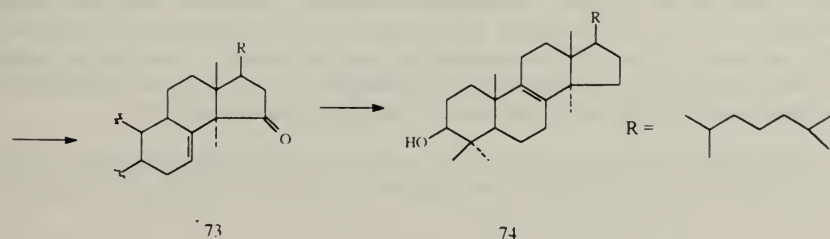
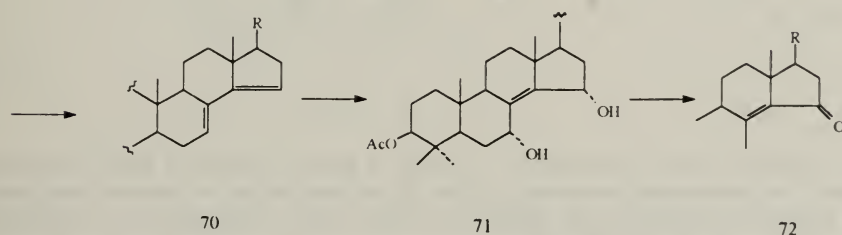
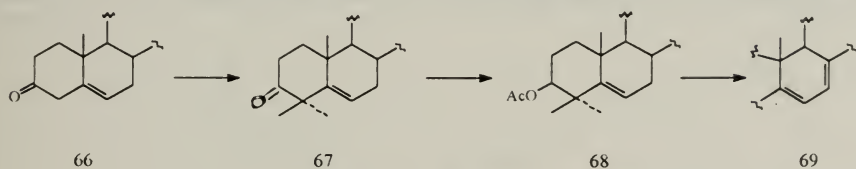
65

La alquilación de enolatos como el representado en la fig. 65 se puede realizar por la cara α de la molécula según sea el sustituyente R. Si R=H, el nuevo grupo tendrá la orientación β . Si R=CH₃, la reacción procederá por la cara α . Factores estéricos y estereoelectrónicos son los

responsables de este comportamiento. En especial los enolatos de litio y la alquilación reductiva (Stork) son particularmente útiles en este sentido

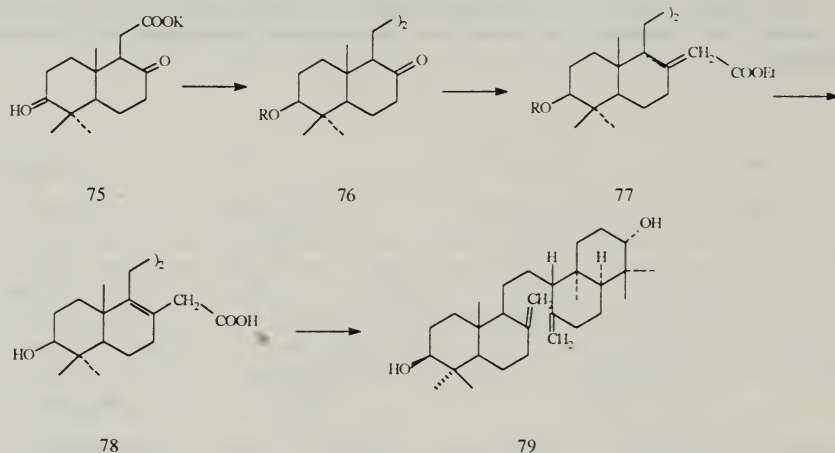


En la primera reacción (a), el ataque tiene lugar por el mismo lado en el que se encuentra el grupo hidroxilo. En la segunda (b) se pueden tener ambos epimeros dependiendo de las condiciones experimentales



Los triterpenos de esqueleto esterooidal se han sintetizado a partir de un derivado apropiado del colesterol. Es clásica la síntesis del lanostenol realizada por Woodward y Barton utilizando como material de partida la Δ^5 -colesteno-3-ona **66** convertida en el 4-dimetil derivado **67** por métodos convencionales, este producto por reducción y acetilación se transformó en el derivado **68**. Bromación alílica con NBS y dehidrohalogenación condujeron al dieno **69** que es isomerizado por ácidos al dieno **70**. Este producto, por reacción con ácido monoperftálico, produjo un ftalato que, hidrolizado, evolucionó al triol **71**. Su deshidratación, con ácido, llevó a la cetona **72** que es convenientemente alquilada a **73**. Reducción del grupo ceto en 15C e isomerización del Δ^7 llevó al lanostenol **74**.

Referente a la preparación de triterpenos pentacíclicos, es particularmente instructiva la síntesis de la α -onocerina a partir del ácido **75**, por diversos autores (Stork, Ireland, Sondheimer). Es un buen ejemplo de los problemas que encierra la preparación de estos compuestos



El ácido **75** fue transformado en el dimero **76** según el método de Kolbe, reacción que transcurre con un apreciable rendimiento (~35%). La introducción de los metilenos exocíclicos no puede alcanzarse directamente vía reacción de Wittig debido, probablemente, a impedimentos estéricos. La reacción con el bromuro de etoxiacetilenmagnesio y tratamiento con ácido acuoso dio el acetoxidiéster **77**. Los correspondientes dihidroxiácidos fueron descarboxilados térmicamente a través del intermedio **78**, que es el más estable. La reacción procede a través de un estadio de transición según el cual el protón hidroxílico ataca axialmente al 9C por la cara α reconstruyendo la pérdida estereoquímica en este centro carbonado. Se obtiene así la α -onocerina **79**.

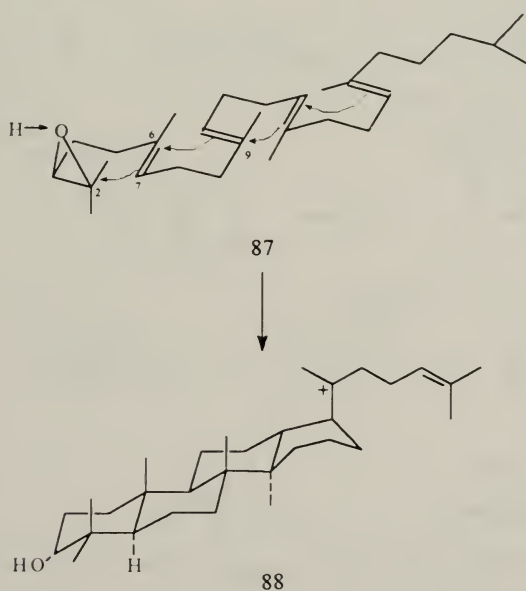
Estos compuestos evolucionan fácilmente, cuando son tratados con catalizadores ácidos, a sustancias del tipo de la β -onocerina **80** y γ -onocerina **81**, reacción que, sin duda, lleva consigo la

La γ -onocerina **81** posee un esqueleto apropiado para la síntesis de otros triterpenos pentacíclicos, así Kishi sometió a una reacción de solvolisis, el tosilato **83**, obteniendo tres productos, la olefina **84**, la hopenona **85** y la hidroxihopanona **86**, compuestos que permiten la preparación de una serie de triterpenos con esqueleto del tropano.

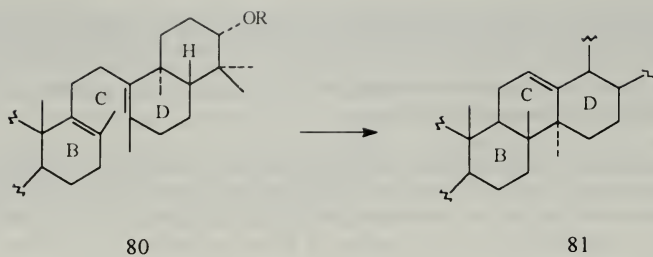
Para la síntesis total de esteroides policíclicos se llevó a cabo una estrategia consistente en la formación, paso a paso, de los diferentes anillos del esqueleto molecular o, si la estructura a formar es simétrica, como en el caso de los triterpenos pentacíclicos que hemos visto, se procede a la unión de dos partes, que contienen cada una los anillos A, B por un lado y D, E por otro, elaborándose luego el anillo C.

W.S. Johnson y E.E. Van Tamelen desarrollaron un procedimiento basado en la hipótesis biogenética de la formación de estas sustancias por los organismos vivos a partir del escualeno, como ya hemos visto en otro lugar. Fundamentaron la síntesis biomimética de estas sustancias como el diseño y ejecución de reacciones de laboratorio basadas en transformaciones bioquímicas ya establecidas o presumibles. En este contexto, la formación de los anillos del esqueleto tanto de esteroides como de triterpenos se realiza estereoespecíficamente, en un solo paso, a partir de una cadena poliénica acíclica con enlaces olefinicos *trans* y grupos metilo convenientemente situados.

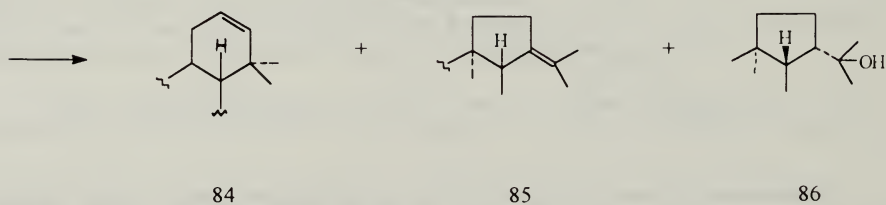
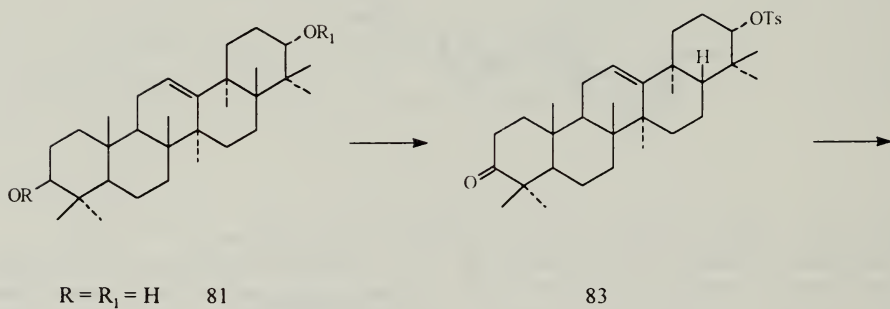
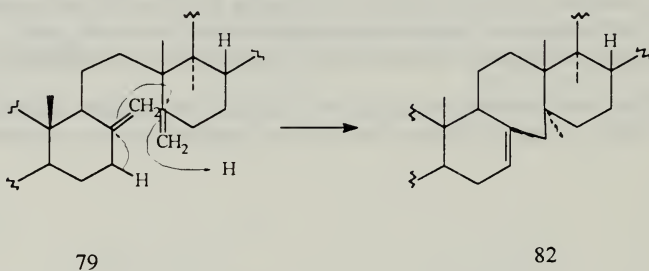
El proceso puede considerarse como una secuencia de adiciones electrofílicas, *trans*-antiparalelas, a dobles enlaces, de la misma forma que el bromo se añade estereoespecíficamente a los alquenos.



La protonación del átomo de oxígeno de óxido de escualeno **87** genera un centro catiónico incipiente en 2C que ataca al doble enlace 6C-7C generando una unión entre 2C y 7C, el nuevo



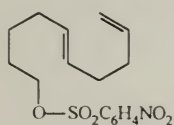
protonación de ambos metilenos exocíclicos. El empleo de catalizadores voluminosos, por ejemplo el trifluoruro de boro en cloroformo, conduce a derivados del serrateneno **82** que poseen el anillo C heptacíclico. En este caso un solo metileno se protona.



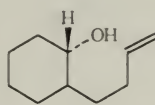
centro producido en 6C ataca al doble enlace 10C-11C y así sucesivamente. Se llega a una molécula con todos los anillos unidos en **trans**, **88**. Obviamente un enlace olefinico *cis* da origen a un anillo con esta estereoquímica.

La imitación de este mecanismo en el laboratorio no es nada fácil. La protonación de un enlace terminal en una cadena poliolefinica no se consigue de una manera satisfactoria. Es necesario el uso de catalizadores ácidos apropiados para evitar la protonación indiscriminada del polieno.

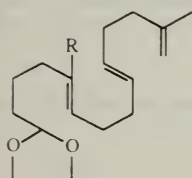
Esta dificultad se superó mediante el empleo de grupos funcionales, correctamente situados, tales como epóxidos olefinicos (Van Tamelen) así como sulfonatos **89**, acetales de polialdehidos **91**, o cationes de alcoholes alílicos **93** (Johnson).



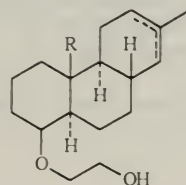
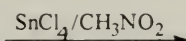
89



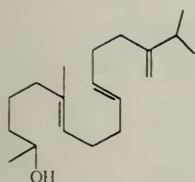
90



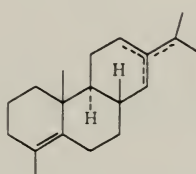
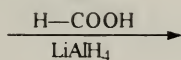
91



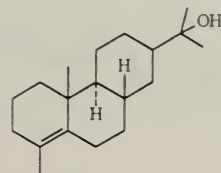
92



93



94

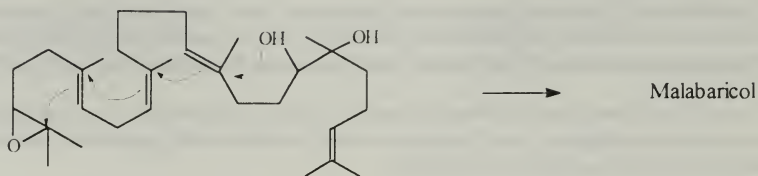


95

Con polienos de mayor entidad, surgió un problema relacionado con la formación del anillo C

La posición de los metilos en la molécula de escualeno controla el desarrollo de la carga catiónica y, de una manera diferente a la ciclación enzimática, el procedimiento de laboratorio conduce a un anillo C pentagonal y no de seis eslabones.

De esta tendencia química se ha hecho uso para sintetizar el malabaricol **61**, como ya hemos manifestado anteriormente, utilizando como sustrato el 2,3-óxido-18,19-dihidroescualeno

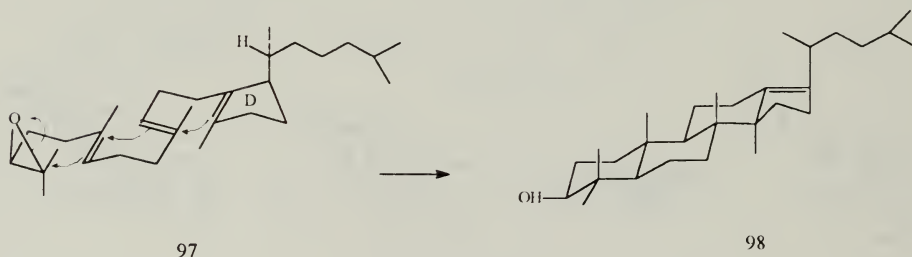


96

Numerosos estudios pusieron de manifiesto que se podían obtener polienos de partida en forma de "todo silla" o bien silla-bote-silla por medio de la introducción de impedimentos estéricos, o efectos del disolvente.

En la elaboración del esqueleto de los triterpenos tetracíclicos se utilizó una sustancia con el anillo D ya formado con el doble enlace tetrasustituido; en este caso, el enlace π en el anillo D controla el comportamiento del ion carbonio y permite la formación de un anillo C de seis miembros en lugar de uno de cinco.

Con estas ideas se preparó el epóxido **97** que, en su conformación "todo silla", conduce al

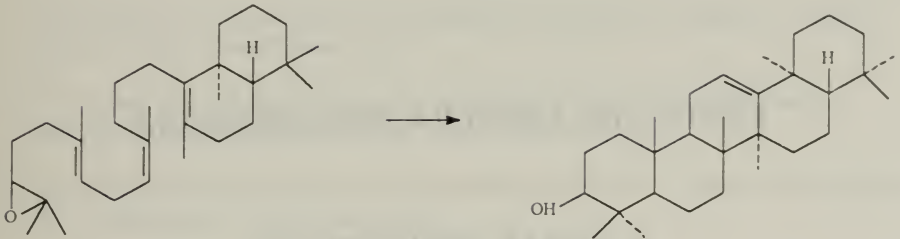


isoeuphenol **98**. Otra orientación del anillo epoxidico, así como la disposición silla-bote-silla da origen a otros triterpenos tetracíclicos; las sustancias **99** y **100** dan origen a la δ -amirina **101** y al tetrahidrohimanol **104**, respectivamente.



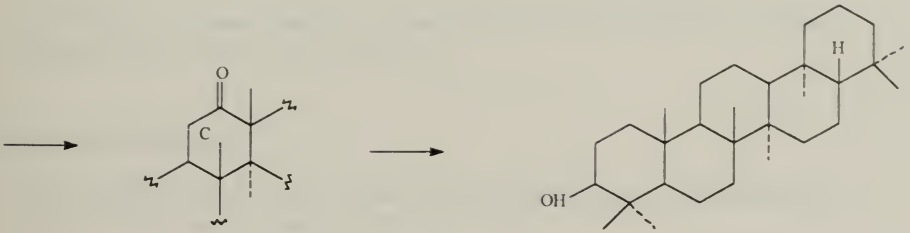
99

101



100

102



103

104

La α -amirina se ha transformado en δ -amireno y éste en β -amirina 55 (Barton) La fotólisis de 55 en p-xileno la transforma en germanicol 58

TEXTOS DE LECTURA RECOMENDADA

Y OTRAS REFERENCIAS

a) Obras de interés general.

Química de los triterpenos

Elsevier Encyclopaedia of Organic Chemistry. E. Josephy and F. Radt Elsevier, Amsterdam, 1940, Vol. 14 y Suplementos, 1955, págs. 938s-1346s

D.E. White, Rev. Pure Appl. Chem., 191, 6 (1956).

L.F. Fieser y M. Fieser. Methylsterols, en Steroids, Reinhold Publishing Corporation, Nueva York, 1959, cap. 12, pág. 364

P. De Mayo, The Higher Terpenoids. The Chemistry of Natural Products. K.W. Bentley Ed., Interscience Publishers, Londres, 1989.

J. Simonsen y W.C.J. Ross. The Terpenes. Cambridge University Press, 1961. Vol. 5

P.P. Boiteau y R. Ratsimamanga. Triterpenoides en Physiologie Vegetable et Animale Gauthier-Villars. Paris, Francia, 1964.

T.G. Halsall y R.T. Aplin. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. L. Zechmeister Ed. Springer, Nueva York, 1964, Vol. 22, pág. 153.

J.H. Richards y J.B. Hendrickson. The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins. W.A. Benjamin Inc., Nueva York, 1964.

G. Ourisson, P. Crabbé y O. Rodig. Tetracyclic Triterpenes. Holden Day, San Francisco, 1964.

T.K. Devon y A.I. Scott. Handbook of Naturally Occurring Compounds. Terpenes. Academic Press, Nueva York, 1972, Vol. II,

b) Aspectos biosintéticos.

T.A. Geissman y D.H.G. Crout. Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism. Freeman, Cooper and Company, San Francisco, 1969.

S. Mann. Secondary Metabolism. Clarendon Press, Oxford, 1978.

c) Artículos de puesta a punto sobre la problemática de los triterpenos.

M. Kulshreshtha, D.K. Kulshreshtha y R.P. Rastogi. The Triterpenoids. Phytochemistry, 1979, 18, 1095. Revisión del tema -años 1971-1977.

M.C. Das y S.B. Mahato. Triterpenoids. Phytochemistry, 1983, 22, 1071. Años 1977 a 1981

Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical Reports, The Chemical Society. Vols. 1 al 12. Incluyen un capítulo sobre triterpenos en el que se revisa la literatura sobre el tema durante los años 1969 (septiembre) a 1981 (agosto).

En la revista Natural Product Reports, editada por The Royal Society of Chemistry, Vols. 1, pág. 58; 2, pág. 1; 3, pág. 421 y 6, pág. 475, se amplía la revisión antes citada hasta junio de 1987.

d) Procedimientos físicos, análisis y determinación de estructuras. Véase también la literatura citada en los artículos del apartado c).

M. Shamma, R.E. Glick y O.R. Mumma. J. Org. Chem., 1962, **27**, 4512.

H. Budzikiewicz, J.M. Wilson y C. Djerassi. Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. XXXII. Pentacyclic Triterpenes. J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 3688.

J. Karliner y C. Djerassi. Terpenoids. LVII. Mass Spectral and Nuclear Magnetic Resonance Studies of Pentacyclic Triterpene Hydrocarbons. J. Org. Chem., 1966, **31**, 1945.

R.R. Muccino y C. Djerassi. Interpretación Espectros de Masa. Triterpenos Tetracíclicos. J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 556.

C.R. Ensell e I. Wahlberg en Biochemical Applications of Mass Spectrometry. First Supplementary Volume. G.R. Waller y O.C. Desmer, Eds. John Wiley and Sons, Nueva York, 1980, pág. 385.

L. Ogunkoya. Application of Mass Spectrometry in Structural Problems in Triterpenes. Phytochemistry, 1981, **20**, 121.

e) Reagrupamientos.

E. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal y G.A. Morrison. Conformational Analysis. John Wiley and Sons, Nueva York, 3 ed., 1967.

R.M. Coates. Biogenetic-type Rearrangements of Terpenes. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. L. Zechmeister Ed., Springer, New York 1976, **33**, 73.

f) Síntesis de triterpenos. Bibliografía seleccionada.

J.W. ApSimon y J.W. Hooper. The Total Synthesis of Natural Products. J. ApSimon Ed. John Wiley and Sons, Nueva York, 1973, Vol. 2, pág. 559.

G.S. Stork, P. Rosen y N. Goldman. J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 275.

- H.E. Simmons y R.O. Smith *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5323
- J.H. Chan y B. Rickborn, *ibid.*, 1968, **90**, 6406.
- W. Nagata, M. Yoshioka y S. Herai, *Tetrahedron Letters*, 1962, 461, W. Nagata y M. Yoshioka, *ibid.*, 1966, 1913
- G.H. Posner *Alkyl Cuprates in Organic Reactions* W.G. Dauben, Ed. John Wiley and Sons, Nueva York, 1972, Vol. 9, pág. 1.
- R.B. Woodward, A.A. Patchett, D.H.R. Barton, D.A.J. Ives y R.B. Kelly *J. Chem. Soc.*, 1957, 1131
- G. Stork, A. Meisels y J.E. Davies *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3419.
- R.F. Church, R.E. Ireland y J.A. Marshall. *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 1118.
- N. Daniel, Y. Mazur y F. Sondheimer. *Tetrahedron*, 1967, **23**, 509
- E.E. Van Tamelen. *Bioorganic Chemistry. Total Synthesis of Tetra- and Pentacyclic Triterpenoids. Accounts of Chemical Research*, 1975, **8**, 152
- W.J. Johnson. *Biomimetic Polyene Cyclizations. Angew. Chem. Int. Ed. (Engl.)* 1976, **15**, 9
- D.H.R. Barton, E.E. Lier y J.F. McGhie. *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1031.

Recibido: 20 de Diciembre de 1992