

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA

TERPENOIDES AISLADOS DE FUENTES MARINAS

MONOGRAFIA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
Q U I M I C O  
P R E S E N T A

*Leonardo Jorge Breña Valle*

México, D. F.

1977



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CLAS. M-53  
TÍTULO Tesis  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROF. \_\_\_\_\_



QUÍMICA

J U R A D O

Presidente - Prof. Fernando Walls Armijo,

Vocal - Prof. Víctor M. Coronado Bravo,

Secretario - Prof. Francisco Yuste López,

1er. Suplente - Profa. Yolanda Caballero Arroyo,

2do. Suplente - Prof. Rubén Sánchez Obregón.

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA BIBLIOTECA  
DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM  
BAJO LA DIRECCIÓN DEL  
M. EN C. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

## CONTENIDO

I. - INTRODUCCIÓN	Página	1
II. - MONOTERPENOIDES	"	4
III. - SESQUITERPENOIDES	"	23
IV. - DITERPENOIDES	"	62
V. - SESTERTERPENOIDES	"	86
VI. - TRITERPENOIDES	"	99

## INTRODUCCIÓN

La química orgánica originalmente era la química de las sustancias producidas por organismos vivos, es decir, el objetivo consistía en averiguar la composición de dichas sustancias en un intento por saber qué distinguía a lo vivo de lo inanimado. De entonces a la actualidad, la química orgánica ha experimentado un gran desarrollo; ya no se limita a los productos sintetizados por seres vivos. Sin embargo, desde el punto de vista de síntesis, gran parte de ese desarrollo ha dependido en cierta forma de tales productos. Es cuando se han tratado de imitar sus estructuras, que se han incrementado los conocimientos en la química orgánica; es entonces cuando se han hallado nuevos reactivos.

En el párrafo anterior se hizo referencia a las sustancias aisladas de plantas y animales. Para su estudio, actualmente se les subdivide en dos grupos: metabolitos primarios y metabolitos secundarios. Los metabolitos primarios son las proteínas, carbohidratos y lípidos, o sea, sustancias de las que el ser depende directamente para crecer y subsistir. Los secundarios son aquellas sustancias que los seres sintetizan y que en muchos casos no se sabe con qué fin. Esta subdivisión tiene cierto carácter arbitrario y por lo tanto es refutable, pero se menciona porque son precisamente los metabolitos secundarios los comúnmente conocidos en el lenguaje químico como productos naturales.

El aislamiento de diversos productos naturales se ha incrementado gracias al desarrollo de diversas técnicas cromatográficas

cada vez más sofisticadas. Por otra parte, las nuevas técnicas espectroscópicas, siendo cada vez más informativas de la estructura, requieren de muy poca cantidad de material, lo que ha permitido identificar compuestos que se encuentran en pequeñas cantidades en la naturaleza. Baste mencionar la cromatografía de gases acoplada al espectrómetro de masas, que permite identificar compuestos volátiles y/o lábiles como son algunos productos naturales, especialmente los de bajo peso molecular, los cuales son difíciles de caracterizar de otro modo.

Dentro de los productos naturales existen unas sustancias conocidas como terpenos o terpenoides; son aquellas cuya estructura puede ser "disecada" en bloques iguales de cinco carbonos. A cada bloque se le llama unidad isoprenica y entonces se dice que dichas sustancias obedecen la regla del isopreno. Una gran cantidad de estos compuestos han sido aislados de plantas terrestres. Por el contrario, los organismos marinos sólo hasta fechas comparativamente recientes se han comenzado a investigar, encontrándose en ellos terpenoides nuevos de origen marino exclusivamente. Desde que apareció en 1973 la primera revisión sobre productos naturales marinos, y que es exhaustiva más o menos hasta 1971 en lo que a terpenoides marinos se refiere, el número de compuestos identificados se ha incrementado tremendamente. En muchos de ellos se ha detectado actividad contra microorganismos o contra depredadores.

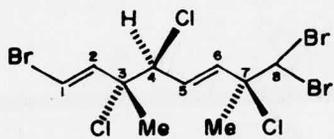
Conforme se vayan aislando más terpenoides se podrá saber qué tan útiles son para efectuar clasificaciones taxonómicas y a qué nivel.

Aunque las secciones de mono- y sesterterpenoides son nuevas en su totalidad, la presente recopilación (de 1971 - 1976) tiene carácter de avance y no incluye en general los terpenoides descritos en la primera revisión; se les ilustra sólo en aquellos casos en que se corrigieron o completaron estructuras o el compuesto en cuestión se relaciona con alguno recién aislado. Es un testimonio de la capacidad y diversidad de biosíntesis encontradas en la naturaleza. Queda al hombre hallarle a estos compuestos alguna utilidad, intentar su síntesis o conservarlos como curiosidades estructurales.

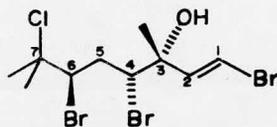
## MONOTERPENOIDES

Las investigaciones que condujeron al aislamiento de los primeros nomoterpenoides de origen marino se llevaron a cabo en Aplysia californica, un molusco cuyo aspecto al alimentarse de algas y los pliegues junto a la boca en forma de orejas motivó el sobrenombre de liebre marina. Este animal, a diferencia de otros moluscos no posee más que un vestigio de concha oculto bajo el manto de piel; esto lo hace aparentemente indefenso. Sin embargo, cuando se le molesta lanza sustancias tóxicas que lo salvan de sus enemigos. Sólo una anemona, Anthopleura xantogrammica, los come cuando jóvenes, pero regurgita la glándula digestiva.<sup>1</sup> El estudio del sistema defensivo de la "liebre", orientando al análisis de los componentes químicos de su glándula digestiva, llevó al aislamiento de varios monoterpenoides y sesquiterpenoides. Cabe hacer la aclaración de que es la estructura de estos compuestos y no si son las sustancias tóxicas por medio de las cuales el animal se defiende, lo que interesa en la presente recopilación.

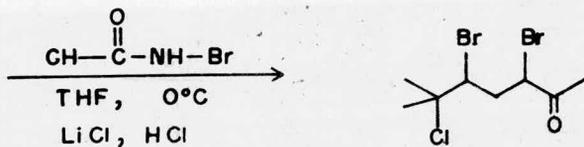
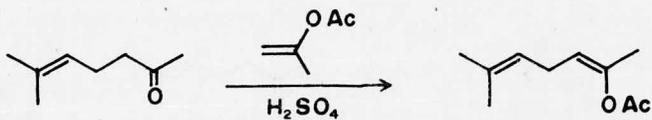
El primer monoterpenoide aislado resultó ser un compuesto polihalogenado ópticamente activo cuya constitución y configuración absoluta se obtuvo por análisis con rayos X,<sup>2</sup> como (3R, 4S, 7S)-trans,trans-3,7-dimetil-1,8,8-tribromo-3,4,7-tricloro-1,5-octadieno (1). Un segundo compuesto aislado inicialmente de Aplysia californica fue el alcohol 7-cloro-3,7-dimetil-1,4,6-tribromo-1-octen-3-ol inestable a la destilación y también ópticamente activo. La estructura de dicho alcohol (2), a excepción de



(1)

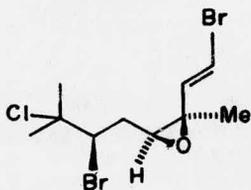


(2)



(2a)

FIGURA 1



(2b)

la configuración del bromo en C-6, se obtuvo de datos de resonancia de protones y de su fragmentación en el espectrómetro de masas. Dicha estructura se confirmó por síntesis de la cetona (2a) generada de tratar el alcohol con reactivo de Jones, del siguiente modo<sup>3</sup> (fig. 1): 6-metil-5-hepten-2-ona con acetato de isopropenilo en ácido sulfúrico como catalizador, dió el acetato de enol, que con N-bromoacetamida en THF con LiCl y muy pequeñas cantidades de ácido clorhídrico a 0°C produjo una cetona igual a la obtenida del producto natural. Por tratamiento del alcohol (2) con base se obtuvo el epóxido 3,4 (2b) por pérdida de bromo, lo cual determinó la posición de uno de los bromos.<sup>4</sup> El epóxido sirvió además para establecer la configuración del bromo en C-6 en el alcohol, por análisis de su espectro de RMP, obtenido utilizando el reactivo de desplazamiento Yb (DPM)<sub>3</sub>.

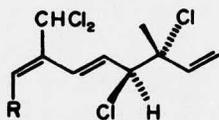
Cuando se analizaron las algas que forman parte de la dieta de la "liebre marina" se encontró en ellas, no sólo los monoterpenoides aislados del molusco sino una gran variedad de compuestos polihalogenados con bromo y/o cloro. Así, del alga roja Plocamium coccineum, también conocida como Plocamium cartilagineum y recogida en La Jolla, California, se aislaron, además de (1) y (2), once monoterpenoides (3)-(6) y (9)-(15) cuya estructura contiene el esqueleto del 3,7-dimetil-1,5,7-octatrieno. Se detectaron por cromatografía de gases y se separaron por diversos métodos cromatográficos.<sup>5</sup> El componente encontrado en mayor cantidad fue (13), que junto con (1) son los monoterpenoides marinos con más contenido en halógeno

que se han aislado. Los policlorados (3)-(6) presentaron en el espectro de masas los picos base a  $m/e$  89 y 91 debidos a la formación del ión I que los distinguió de los bromados (9)-(15); éstos exhibieron señales a  $m/e$  167, 169, 171 provocadas por el ión II, formado también de la fragmentación de (1).

De Plocamium cartilagineum, pero coleccionada al norte de Sta. Cruz, California,<sup>6</sup> se aisló un líquido ictiotóxico destilable a presión reducida, pero que se descompone en contacto prolongado con el aire, al que se llamó cartilagineal (7). Por sus espectros de UV, IR y RMP se vió que se trata de un aldehído  $\alpha, \beta$ -insaturado. Debido a su labilidad, la constitución se obtuvo principalmente del espectro de RMP, en donde se observa un acoplamiento del tipo W entre los protones  $H_a$  y  $H_b$  ( $J_{ab} = 2 \text{ Hz}$ ), que indica una estructura relativamente rígida para la función aldehído.<sup>6</sup>

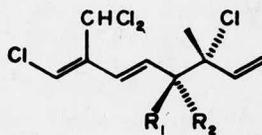
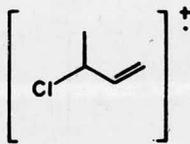
Un compuesto que ha sido encontrado sólo en Aplysia californica es el acetato (8) que por hidrólisis alcalina al alcohol y oxidación subsecuente al aldehído se intentó correlacionar con cartilagineal (7), pero el aldehído resultante (8a) por su labilidad no permitió más que la comparación de los espectros de RMP, en particular la señal debida al protón aldehídico: 9.04 ppm en (7) contra 9.52 ppm en (8a) lo cual sugiere que (7) y (8a) son diastereoisómeros.<sup>7</sup>

Como se ve de sus estructuras, los compuestos (3)-(8) pueden clasificarse dentro de un grupo, pues tienen el mismo esqueleto y únicamente cloro como halógeno; difieren en el grado de cloración y en la

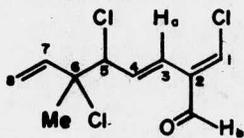


(3) R = H

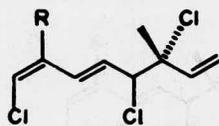
(6) R = Cl

(4) R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = Cl(5) R<sub>1</sub> = Cl ; R<sub>2</sub> = H

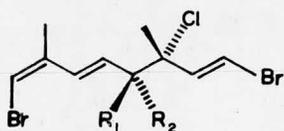
I



(7)

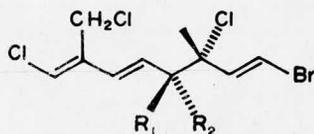
(8) R = CH<sub>2</sub>-OAc

(8a) R = CH=O



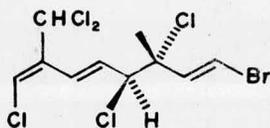
(9)  $R_1 = H$  ;  $R_2 = Cl$

(10)  $R_1 = Cl$  ;  $R_2 = H$

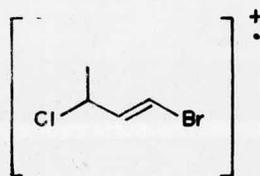


(11)  $R_1 = H$  ;  $R_2 = Cl$

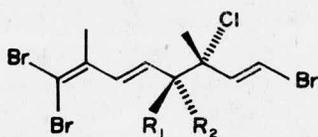
(12)  $R_1 = Cl$  ;  $R_2 = H$



(13)

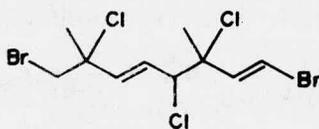


II



(14)  $R_1 = H$  ;  $R_2 = Cl$

(15)  $R_1 = Cl$  ;  $R_2 = H$



(16)

substitución en el metilo a C-7.

Otro monoterpenoide que como (13) es similar a (1) y sólo ha sido aislado de Aplysia californica, es el compuesto (16); la diferencia entre (1) y (16) está en la señal de la resonancia de los protones en C-8; en (1) es un singulete a 5.76 ppm ( $\text{CHBr}_2$ ) y en (16) es un singulete a 3.65 ppm ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ).<sup>7</sup>

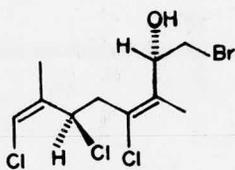
Los monoterpenoides (1), (2), (9)-(16) caen dentro de otro grupo muy similar al de los policlorados en cuanto a esqueleto, pero la característica que los distingue es el bromo en posición vinílica terminal.

Un monoterpenoide lineal no clasificable en ninguno de los grupos anteriores es costatol (17), recientemente aislado del alga Plocamium costatum, encontrada al sur de Australia, en el puerto Mc. Donnell.<sup>8</sup> La presencia del oxhidrilo secundario se demostró por oxidación a la cetona con reactivo de Jones. El espectro de RMP de dicha cetona y el de costatol proporcionaron datos estructurales, sin embargo, la estructura completa, junto con la configuración absoluta de (17) se obtuvo por análisis con rayos X.<sup>8</sup> La característica distintiva de costatol, comparándolo con los monoterpenoides de los otros grupos, es la saturación con agua de la doble ligadura entre C-1 y C-2.

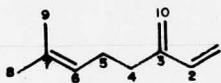
Un tercer grupo de monoterpenoides lo constituyen una serie de compuestos encontrados en el alga Chondrococcus hornemanni en diversos lugares del océano Pacífico.<sup>9</sup> Poseen la estructura del mirceno ó 7-metil-3-metiliden-1,6-octadieno (18) como esqueleto. Los primeros

reportados se encontraron en una variedad de Chondrococcus hornemanni existente en las costas de las islas Amami del Japón.<sup>9</sup>

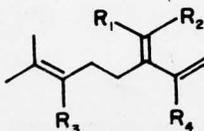
Del residuo con olor característico del alga se logró la separación de los compuestos (19)-(26) por cromatografía de gases de la parte soluble en hexano. En el alga se encontró también algo de mirceno (18) que sirvió para correlacionar con los otros compuestos. Los monoterpenoides (19) y (20) se deshalogenaron con  $\text{NaBH}_4$  en metanol a reflujo por 8 horas para dar mirceno; el espectro de masas proporcionó la diferencia entre ellos: el halógeno; la RMP la posición. Los compuestos (21) y (22) son isómeros geométricos en el C-10; (23) y (24) no se deshalogenan bajo las condiciones antes descritas, pero el espectro de masas indicó la fórmula  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrCl}$ ; además el pico base a  $m/e$  69 se debe a la formación del ión isopentenilo por ruptura entre C-4 y C-5. Esto indica la estructura acíclica del mirceno y que no hay halógeno en C-6. La resonancia de los protones en los carbonos halo-sustituídos indica la posición de los halógenos: C-10 y C-2. También son isómeros geométricos entre sí en C-10. Los monoterpenoides (25) y (26) son trihalogenados y por comparación de sus espectros de RMP con los de los otros compuestos se propusieron las estructuras mostradas. Algunos de estos mircenos halogenados han sido encontrados en algas, también de la especie Chondrococcus hornemanni, recogidas en la isla Oahu de Hawaii en dos puntos distantes 9 kilómetros el uno del



(17)



(18)



(19)  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = Cl$

(20)  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ;  $R_4 = Br$

(21)  $R_1 = R_3 = R_4 = H$  ;  $R_2 = Br$

(22)  $R_2 = R_3 = R_4 = H$  ;  $R_1 = Br$

(23)  $R_1 = R_3 = H$  ;  $R_2 = Br$  ;  $R_4 = Cl$

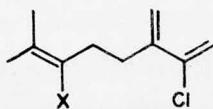
(24)  $R_2 = R_3 = H$  ;  $R_1 = Br$  ;  $R_4 = Cl$

(25)  $R_1 = H$  ;  $R_2 = R_4 = Br$  ;  $R_3 = Cl$

(26)  $R_1 = H$  ;  $R_3 = R_4 = Br$  ;  $R_2 = Cl$

otro.<sup>10</sup> Del alga encontrada en Black Point se aislaron el cloromirceno (19) y el bromomirceno (21). Además se encontraron los compuestos (27), detectado en el alga japonesa, y (28), que no ha sido aislado de otro organismo; y del alga recolectada en Halona Blowhole se extrajeron los compuestos (22) y (23).

Los mircenos halogenados parecen formarse a través de unos intermediarios resultantes de la adición enzimática de BrCl a cualesquiera de las insaturaciones del mirceno; éstos por eliminación de HCl y/o HBr dan el halomirceno.<sup>11</sup> Un ejemplo se ilustra en la figura 2. Una evidencia que apoya esta hipótesis es el aislamiento de dichos intermediarios de las mismas algas que contienen halomircenos. Del alga hawaiana originaria de Black Point se aislaron los monoterpenoides (29)-(34). Tanto el par (29)-(30) como el (33)-(34) son isómeros entre sí en la adición de BrCl a la  $\Delta^6$  del mirceno; (30) y (34) sólo se hallaron en muy poca cantidad en comparación con sus respectivos isómeros (29) y (33), indicando selectividad en la forma de adición a esa doble ligadura. En el alga de Halona Blowhole se encontró una mezcla inseparable de (33) y (34), además de (35). Es de notarse que en los productos de ambas algas hawaianas, siempre que hay halógeno en C-10, este halógeno es bromo, lo que no ocurre en el alga japonesa. Esto indica que la forma en que el BrCl se añade a la insaturación es única en las algas hawaianas.



(27) X = Br

(28) X = Cl

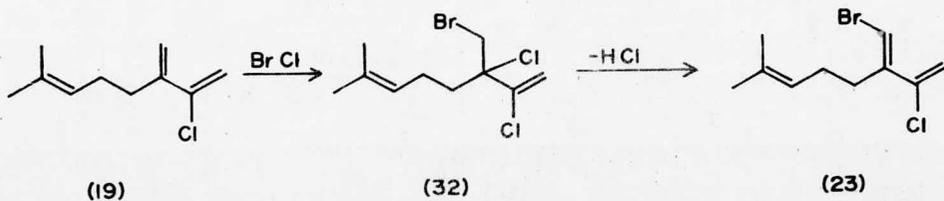
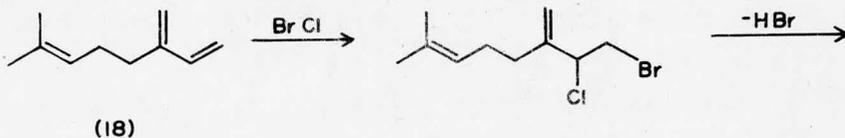
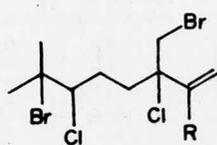
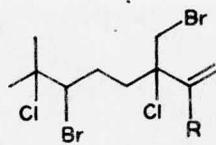


FIGURA 2



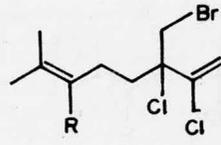
(29) R = Cl

(33) R = H



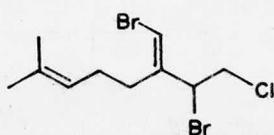
(30) R = Cl

(34) R = H

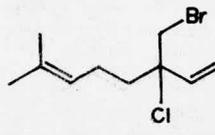


(31) R = Cl

(32) R = H



(35)



(36)

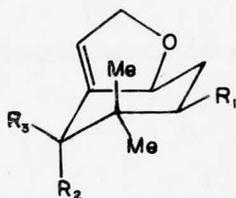
Tanto el alga japonesa, como las de Hawaii se encuentran en regiones subtropicales; en contraste, Chondrococcus hornemanni de región tropical, originaria de Sri Lanka, no presenta contenido de mircenos halogenados. Únicamente se encontró el monoterpenoide (36), sugerido como el precursor de los bromomircenos (21) y (22).<sup>12</sup> Esta alga es un ejemplo de una situación que no es poco frecuente en organismos marinos: el encontrar diferentes componentes químicos en organismos clasificados dentro de una misma especie originaria de sitios diferentes. Esto indica que la clasificación taxonómica necesita revisarse o que no se puede efectuar dicha clasificación en base al contenido en terpenoides, cuando menos a nivel de especies.

En Chondrococcus hornemanni hawaiianas también se han encontrado monoterpenoides cíclicos.<sup>10,11</sup> Hasta ahora, estos monoterpenoides sólo se han hallado en esta especie. En el alga de Black Point, que es la que más componentes tiene o es la que ha sido analizada más detenidamente, se encontraron dos dimetilbenzohidrofuranos que se nombraron condrocolas B (37) y C(38) y un monoterpenoide relacionado (39). En la de Halona Blowhole sólo se halló la condrocola A (40). Se sugiere que las condrocolas provienen de los bromomircenos (21) y (22) por oxidación al alcohol en el C-4 seguida del ataque de un ión halonio en la  $\Delta^6$  y ciclización subsecuente entre el C-7 y el bromometilen por un lado, y entre el

C-1 y el hidroxilo en C-4 por el otro, tal como se ilustra en la figura 3.

Dos monoterpenoides de esqueleto cíclico único se aislaron hace poco del alga australiana Plocamium costatum.<sup>13</sup> Uno de ellos es un hemiacetal que presenta actividad óptica, denominado costatona (41) analizado por rayos X, con lo cual se obtuvo su conformación cristalina y su configuración absoluta. Parece formarse por sustitución del tipo  $SN_2$  del ión cloruro sobre un precursor similar a costatol (17). Esto se sugiere en base a la observación de que en (17) la configuración del C-3 es R mientras que en (41) es S, es decir, hay inversión, que es lo que se esperaría en una  $SN_2$ . El otro monoterpenoide cíclico es una lactona obtenida del extracto crudo como un aceite ópticamente activo que se identificó por su espectro de infrarrojo y ultra-violeta como una  $\delta$ -lactona  $\alpha, \beta$ -insaturada. Se le nombró costatólido (42) y como se obtiene de la costatona por tratamiento con 1,5-diazabicyclo [5.4.0]undeceno-5 se pudo determinar su estructura.

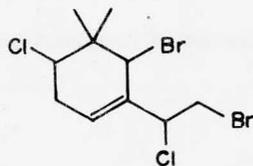
En las costas californianas existen unas algas en las que se han encontrado monoterpenoides cíclicos, algunos de los cuales no siguen la regla isoprénica. Tales algas pertenecen a los géneros Plocamium y Microcladia. En Plocamium violaceum se encontró un compuesto al que se denominó violaceno (43), ópticamente activo y cuya estructura, que como se ve, sigue la regla del



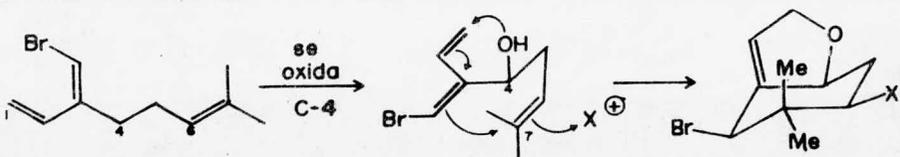
(37)  $R_1 = \text{Cl}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $R_3 = \text{Br}$

(38)  $R_1 = \text{Br}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $R_3 = \text{Br}$

(40)  $R_1 = \text{Cl}$ ;  $R_2 = \text{Br}$ ;  $R_3 = \text{H}$



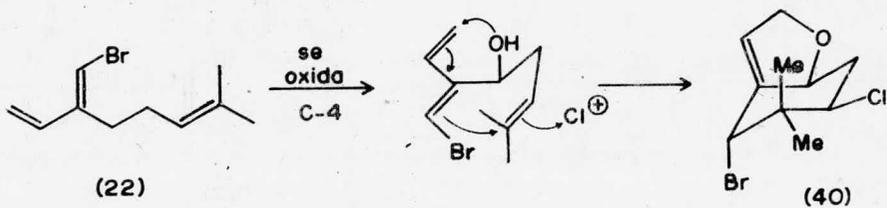
(39)



(21)

(37)  $X = \text{Cl}$

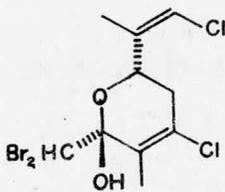
(38)  $X = \text{Br}$



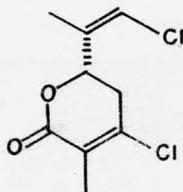
(22)

(40)

FIGURA 3

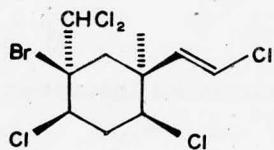


(41)

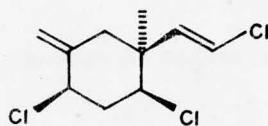


(42)

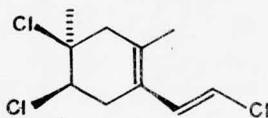
isopreno, se obtuvo de su patrón de fragmentación y del análisis de los espectros de resonancia de protones y  $^{13}\text{C}$ ;<sup>14</sup> posteriormente se encontró también en Microcladia.<sup>15</sup> Tanto en Microcladia borealis como en M. californica se halló el monoterpenoide plocameno D (44), detectado por cromatografía de gases de la fracción menos polar del extracto y cuya estructura obedece la regla isoprénica. Con respecto a los monoterpenoides que se desvían de la regla original, sí siguen la llamada regla isoprénica biogenética, que incluye a los compuestos con un precursor isoprenoide inmediato. El compuesto denominado plocameno B (45) fue encontrado en Plocamium violaceum del norte de Sta. Cruz, California.<sup>16</sup> Su estructura se obtuvo de su espectro de RMP. Es un ejemplo de terpenoide no isoprénico. En Plocamium violaceum de Bird Rock, La Jolla, California,<sup>17</sup> se encontró un producto (epímero de plocameno C (47) detectado en especies Microcladia) cuya estructura cristalina se analizó por rayos X, en base a lo cual se le dió el siguiente nombre: (1R, 2S, 4S, 5R)-1-bromo-trans-2-clorovinil-4, 5-dicloro-1, 5-dimetilciclohexano (46); ni (46) ni (47) obedecen la regla del isopreno. La similitud de estructuras entre violaceno (43) y los plocamenos B, C y D, (45), (47) y (44), parece sugerir que entre ellos existe una relación biogenética.<sup>15</sup> En ellos, el halógeno abundante es el cloro. En términos de biosíntesis, cada par, el violaceno-plocameno D por una parte, y el plocameno B-plocameno C por la otra, forma un



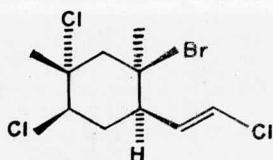
(43)



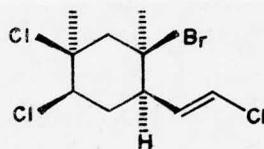
(44)



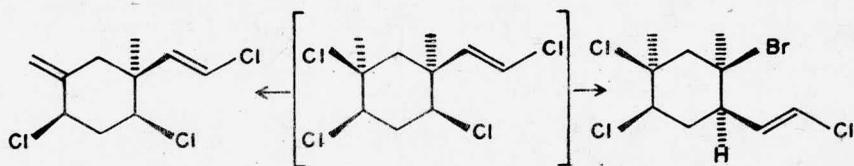
(45)



(46)



(47)



(44)

(48)

(47)

FIGURA 4

conjunto cuyos componentes están relacionados entre sí por deshidrobromación en el segundo par y desclorobromación en el primero. La conversión del conjunto isoprenoide (43) - (44) al no isoprenoide (45)-(47) puede verse como una migración trans-clorovinílica cuyo intermediario podría ser la entidad (48); esto se muestra en la figura 4; el intermediario (48) aún no ha sido encontrado.

REFERENCIAS

- 1.- M.O. Stallard y D.J. Faulkner, Comp. Biochem. Physiol. B., 49, 25 (1974).
- 2.- D.J. Faulkner, M.O. Stallard, J. Fayos y J. Clardy, J. Amer. Chem. Soc., 95, 3413 (1973).
- 3.- D.J. Faulkner et al., Tetrahedron Lett., 1171 (1973).
- 4.- M.R. Willcott, R.E. Davis, D.J. Faulkner y M.O. Stallard., Ibid., 3967 (1973).
- 5.- J.S. Mynderse y D.J. Faulkner, Tetrahedron, 31, 1963 (1975).
- 6.- P. Crews y E. Kho, J. Org. Chem., 39, 3303 (1974).
- 7.- C. Ireland, M.O. Stallard y D.J. Faulkner, Ibid., 41, 2461 (1976).
- 8.- R. Kazlauskas, P.T. Murphy, R.J. Quinn y R.J. Wells, Tetrahedron Lett., 4451 (1976).
- 9.- N. Ichikawa, Y. Naya y S. Enomoto, Chem. Lett., 1333 (1974).
- 10.- B.J. Burreson, F.X. Woolard y R.E. Moore, Tetrahedron

Lett., 2155 (1975).

- 11.- B.J. Burreson et al., Chem. Lett., 1111 (1975).
- 12.- F.X. Woolard, R.E. Moore, M. Mahendran y A. Sivapalan,  
Phytochem., 15, 1609 (1976).
- 13.- D.B. Stierle et al., Tetrahedron Lett., 4455 (1976).
- 14.- J.S. Mynderse y D.J. Faulkner, J. Amer. Chem. Soc.,  
96, 6771 (1974).
- 15.- P. Crews, P. Ng, E. Kho y Ch. Pace, Phytochem., 15,  
1707 (1976).
- 16.- P. Crews y E. Kho, J. Org. Chem., 40, 2568 (1975).
- 17.- J.S. Mynderse et al., Tetrahedron Lett., 2175 (1975).

## SESQUITERPENOIDES

Este es el grupo al cual pertenece la mayoría de los terpenoides marinos que se han encontrado, lo cual, en cierto modo, parece estar de acuerdo con que es el grupo en donde se presenta un mayor número de variaciones estructurales. Se han aislado sesquiterpenoides tanto de algas como de invertebrados, algunos de esqueleto conocido pero composición diferente, otros totalmente novedosos, de tipo no encontrado en organismos terrestres. Existen también casos de compuestos idénticos en composición a otros hallados en especímenes terrestres; en tales casos se ha visto que el sesquiterpenoide marino mantiene una relación enantiomérica con el terrestre.<sup>1a</sup> Acerca de los sesquiterpenoides aislados de invertebrados se piensa que éstos los obtienen de algas, lo que en el caso de los moluscos ha podido ser comprobado al aislar los mismos compuestos de algún alga. En el caso de los corales se ha observado que viven en simbiosis con unas algas unicelulares (zooxanthellae) que se cree son la fuente de terpenoides encontrados en los extractos de estos animales.

Una característica que llamó la atención cuando se aislaron los primeros sesquiterpenoides fue que contuvieran halógeno, pero más curioso resultó el hecho de que el halógeno fuese bromo pues en el ambiente marino el cloro se halla presente en mayor concentración que el bromo. Cuando se aisló pacifenol (20a), el primer producto natural con bromo y cloro se pensó que, dada la presencia de insecticidas halogenados en el mar, en el alga de donde se obtuvo este compuesto existía

un mecanismo metabólico natural que podía eliminar la toxicidad de dichos insecticidas.<sup>2</sup> Posteriormente se aislaron más compuestos polihalogenados con más o menos cantidad de cloro y de la hipótesis anterior no se volvió a hacer mención, porque se observó que eran metabolitos producidos naturalmente por los organismos marinos.

Los primeros compuestos que se mencionarán serán aquellos pertenecientes al grupo hasta ahora más numeroso de los sesquiterpenoides marinos, aquellos que poseen el esqueleto dicarbocíclico espiró [ 5.5 ] undecano. Este esqueleto es el mismo que presenta un terpenoide terrestre llamado chamigreno y que según la posición de la doble ligadura se denomina  $\alpha$ -chamigreno (1) o  $\beta$ -chamigreno (2). De aquí que estos sesquiterpenoides se conozcan como derivados del chamigreno. Algunos de ellos presentan un puente etéreo entre los carbonos C-1 y C-10 (ver pacifenol (20a) ). Casi todos han sido encontrados en última instancia en especies de algas Laurencia. La mayoría de los que se han aislado del molusco Aplysia californica se han hallado también en algún alga Laurencia aunque en menor cantidad. En relación con esto se ha hecho notar el valor que tiene estudiar primero el herbívoro, que parece fungir como almacén de metabolitos de las algas que consume.<sup>3,14</sup>

A continuación se citarán los sesquiterpenoides derivados del  $\alpha$ -chamigreno seguidos por los  $\beta$ -chamigrenos para terminar con los tricíclicos con puente etéreo:

Del alga L. \* intricata encontrada en Key Largo, Flo-

\* L. = Laurencia

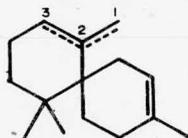
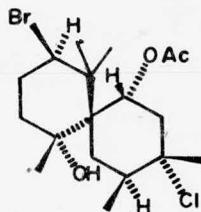
rida se aisló el acetoxi-intricatol (3) cuya fórmula se dedujo de los picos m/e 472, 474, 476, 478 observados en espectrómetro de masas de alta resolución:  $C_{17}H_{27}O_3Br_2Cl$ . En el espectro de IR se observaron las bandas para un alcohol y un acetato; la RMP proporcionó, además, otros datos estructurales, pero la estructura y estereoquímica del compuesto se obtuvieron por análisis cristalográfico con rayos X, con lo cual se observó que, en el cristal, ambos anillos presentan la conformación de silla.<sup>4</sup>

En el alga japonesa L. glandulifera se han encontrado varios chamigrenos con poco contenido en halógeno, tres de ellos son: 8,9-epoxi-4-bromo- $\alpha$ -chamigreno (4), 4-Br- $\alpha$ -chamigren-8-ona (5) y glanduliferol (6). Sus estructuras fueron obtenidas por medio de datos espectroscópicos, por ejemplo: la distinción entre (4) y (5) se logró por medio del IR en donde sólo el segundo presentó una banda debida a carbonilo; (6) presentó, también en el IR, bandas características de un alcohol terciario, lo que fue confirmado por el intento infructuoso de acetilación en condiciones normales. Los espectros de RMP junto con los experimentos de desacoplamiento de las señales fueron valiosos en la determinación de sus estructuras y estereoquímicas parciales.<sup>5,6</sup>

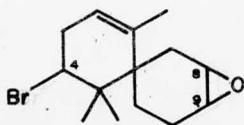
El sesquiterpenoide (7) y su epóxido (8) se aislaron de una especie Laurencia originaria de la isla Angel de la Guarda en el Golfo de Baja California, México. Son dos de los metabolitos presentes en mayor cantidad en esta alga. Por medio de sus espectros de masas

se obtuvieron las fórmulas mínimas  $C_{15}H_{23}Br_2Cl$  para (7) y  $C_{15}H_{23}OBr_2Cl$  para (8) y mediante la RMP se llegó a las estructuras mostradas, exceptuando la configuración del epóxido en (8) relativa al Br en el mismo anillo; ésta se obtuvo de la siguiente manera: (8) tratado con p-TsOH generó un alcohol (8a), que acetilado, (8b), proporcionó un espectro de RMP muy claro que permitió asignar estereoquímicas relativas pues el protón alfa al grupo hidroxilo (reconocido por acetilación) presentó un doblete de doblete con  $J=12.5$  Hz característica de protón axial, lo que indicó que el Br y el OH están en posición ecuatorial y por lo tanto en (8), el epóxido está cis al Br.<sup>7</sup>

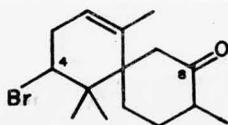
En fecha relativamente reciente se encontró en L. pacifica de Ensenada, México, un bromochamigreno (9) diferente a los aislados de L. pacifica de La Jolla, California.<sup>8</sup> Anteriormente se pensaba que la biosíntesis de este tipo de compuestos era específica de cada especie, pero este hallazgo pone en duda esta idea y pone también de manifiesto que tal vez no es posible efectuar una clasificación taxonómica a nivel de especies en base al contenido de terpenoides. La estructura del bromochamigreno (9) se dedujo de su espectro de RMP y de los de algunos de sus derivados. Así, por oxidación de (9) con reactivo de Jones se obtuvo una cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada que estableció las posiciones relativas del OH y la doble ligadura; por hidrogenación con Pt/Et<sub>2</sub>O (9) generó una halohidrina cuyas señales en resonancia proporcionaron la estereoquímica entre el Br y el OH.<sup>8</sup>

(1)  $\Delta^2$ (2)  $\Delta^1$ 

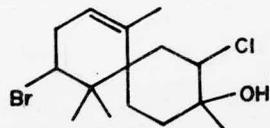
(3)



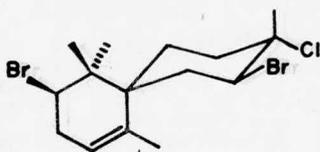
(4)



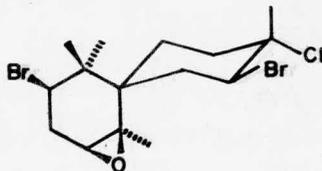
(5)



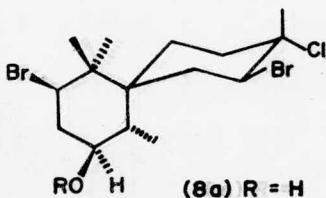
(6)



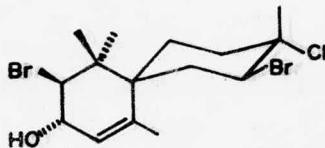
(7)



(8)



(8a) R = H

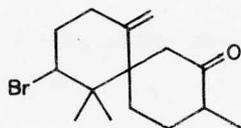


(8b)

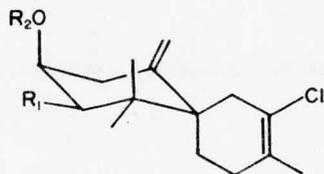
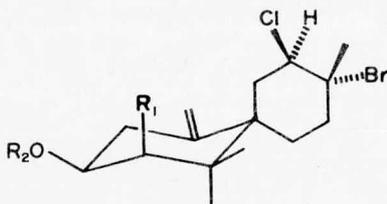
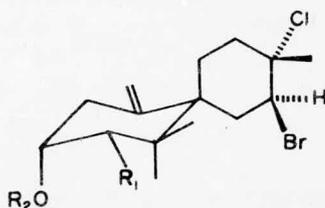
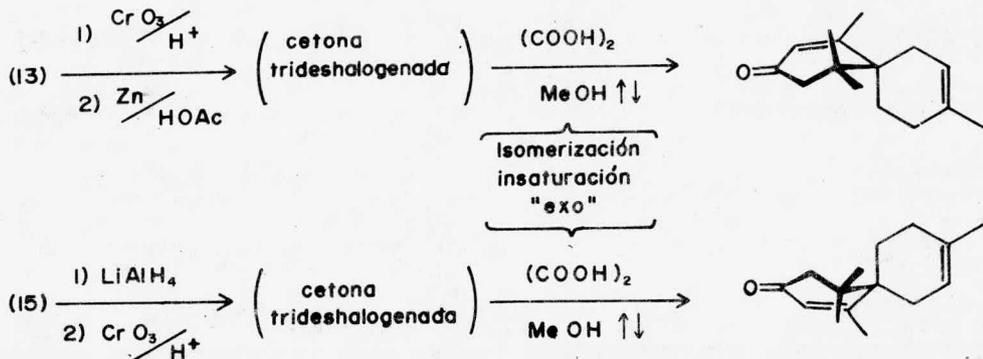
(8b) R = Ac

También se han encontrado una serie de derivados del  $\beta$ -chamigreno que se describen a continuación; de L. glandulifera se extrajo el compuesto 4-Br- $\beta$ -chamigren-8-ona (10) que se distinguió de (5) por sus señales en IR y RMP debidas a la insaturación exocíclica terminal característica de este tipo de compuestos.<sup>5</sup>

Del alga L. elata recolectada en la costa de New South Wales, Australia, se aisló el sesquiterpenoide elatol (11) cuyo acetato cristalino se estudió con rayos X.<sup>9</sup> Este compuesto, encontrado también en L. obtusa,<sup>10</sup> sirvió como referencia para la dilucidación de las estructuras de los  $\beta$ -chamigrenos (12) - (16) aislados de esta alga, que es originaria de las islas Canarias en el Océano Atlántico. El compuesto (12) se obtuvo por reducción de elatol (11), efectuada a 90°C con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /o-xileno y catalizador; (13) agitado durante 78 horas con gel de sílice a temperatura ambiente se transformó en elatol. Para lograr su separación, el compuesto (14) se convirtió al acetato, que por tratamiento con gel de sílice a temperatura ambiente generó el correspondiente acetato de (12) y así quedó indirectamente correlacionado con (11). Los compuestos (15) y (16) se relacionaron entre sí de la siguiente manera: (15) se redujo con  $\text{LiAlH}_4$  al alcohol trideshalogenado que por acetilación produjo un acetato idéntico al obtenido también por reducción con  $\text{LiAlH}_4$  del acetato de (16). A través de las rotaciones ópticas de sus derivados parcialmente reducidos, se observó que los sesquiterpenoides (13) y (14) son enantiómeros de (15) y (16) respectivamente y esto se corroboró por medio de las curvas de



(10)

(11)  $R_1 = \text{Br}$  ;  $R_2 = \text{H}$ (12)  $R_1 = \text{H}$  ;  $R_2 = \text{H}$ (13)  $R_1 = \text{Br}$  ;  $R_2 = \text{H}$ (14)  $R_1 = \text{H}$  ;  $R_2 = \text{H}$ (15)  $R_1 = \text{Br}$  ;  $R_2 = \text{H}$ (16)  $R_1 = \text{H}$  ;  $R_2 = \text{H}$ 

ESQUEMA I

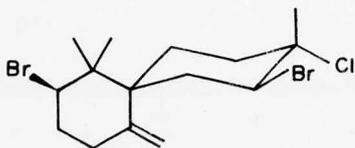
dicroísmo circular de las cetonas producidas a partir de (13) y (15) como se ilustra en el esquema 1.<sup>10</sup>

El análisis más detallado de los extractos etéreo-meta-nólicos de L. nidifica hawaiiiana reveló la presencia, además de laurinterol,<sup>1b</sup> aplisina<sup>1b</sup> y pacifenol,<sup>1b</sup> de pequeñas cantidades de nidificeno (17) y nidifidieno (18) cuyos espectros de masas mostraron a m/e 202 y 201, el esqueleto del chamigreno; se utilizó IR y RMP para proponer las estructuras mostradas.<sup>11</sup> De otra variedad de la misma especie de alga se extrajo el compuesto nidifidienol (19), que posee un grupo OH cuya naturaleza impedida quedó demostrada tanto por los intentos fallidos de deshidratación o acetilación, como por sus señales en RMP e IR que lo muestran virtualmente libre de asociación por puente de hidrógeno. Las posiciones relativas entre este alcohol y los halógenos presentes en la molécula, se obtuvieron por reacciones de oxidación y deshalogenación y su estereoquímica relativa se dedujo del acoplamiento que presentaron los metinos.<sup>12</sup>

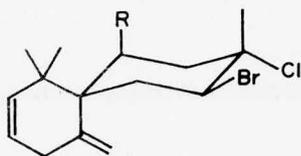
La relación existente entre los sesquiterpenoides chamigrenos y los compuestos tricíclicos con puente etéreo se ha podido demostrar en algunos casos. Cuando se analizó el extracto hexánico de L. filiformis, se encontró un compuesto al que se llamó prepacifenol, cuyos espectros de masas, IR y RMP proporcionaron datos concordantes con la estructura (20), que se confirmó al producir pacifenol(20a) a partir de este compuesto por diversos métodos, incluyendo la cromatografía, tanto en sílice como en alúmina. Puesto que pacifenol (20a) se obtuvo de L. pacífica por medio de cromatografía,<sup>2</sup> lo anterior hizo pensar que éste era

un artefacto resultante del proceso de aislamiento; esto quedó confirmado al extraer esta alga con hexano y, sin cromatografiar el extracto, aislar por recristalización exclusivamente prepacifenol (20). Sin embargo, pacifenol (20a) sí es producto natural de L. tasmanica, porque cuando se empleó en ésta el mismo proceso de extracción, se obtuvo como componente en mayor cantidad.<sup>13</sup>

Otro sesquiterpenoide tricíclico que también parece ser artefacto es el johnstonol (21a), aislado originalmente de L. johnstonii y encontrado también en Aplysia californica.<sup>3,14</sup> Cuando la glándula digestiva del molusco originario de Sunset Cliffs, Sn. Diego, California, se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se obtuvo un sesquiterpenoide, el epóxido de prepacifenol, cuyo espectro de masas indicó que se trataba de un isómero del johnstonol; se llegó a la estructura (21) por medio de su espectro de RMP y se confirmó al convertirlo a (21a) con ácido oxálico/MeOH a reflujo. Al extraer L. johnstonii fresca con EtOAc en lugar de secarla previamente al aire, se obtuvo predominantemente (21) en vez de (21a); esto indica que tal vez johnstonol no sea producto natural.<sup>15</sup> El mismo molusco de Sn. Diego ha proporcionado el bromochamigreno (22) y el sesquiterpenoide tricíclico (23). El compuesto (22), similar al prepacifenol (20), se analizó con rayos X para obtener su estereoquímica. La diferencia entre (22) y (20) se vio en los espectros de infrarrojo: el de (22) no mostró la banda del hidroxilo presente en el de (20).<sup>3</sup> La estructura del diol (23), deducida de sus datos espectroscópicos, se confirmó obteniéndolo tanto de (21) (p-TsOH), co-

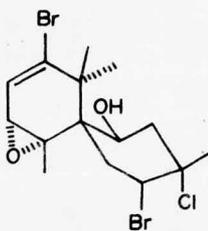


(17)

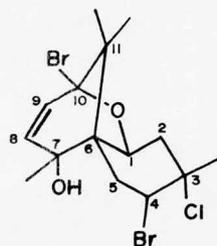


(18) R = H

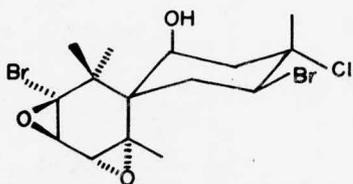
(19) R = OH



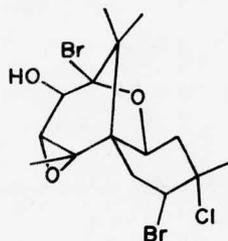
(20)



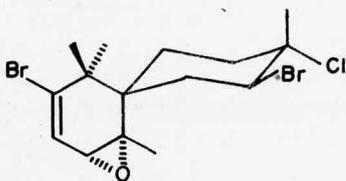
(20a)



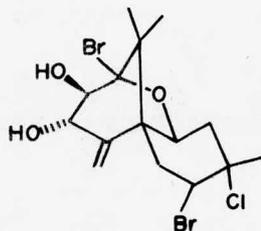
(21)



(21a)



(22)



(23)

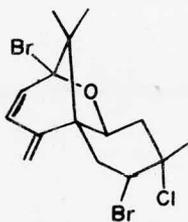
mo de (21a) (HBr/HOAc).<sup>3</sup>

Los estudios acerca de las transformaciones químicas que ocurren en Aplysia californica han llevado al aislamiento y caracterización de dos sesquiterpenoides tricíclicos: pacifidieno (24) y el compuesto (25).<sup>14,16</sup> El origen del primero quedó establecido al obtenerlo de pacifinol (20a), lo que ocurre en condiciones ácidas suaves, por lo que no se sabe si en el animal la reacción es química o enzimática.<sup>16</sup> El sesquiterpenoide (25) no se ha encontrado ni en L. pacifica ni en L. crispa o subopposita. Se produjo a partir de (24) y las condiciones de reacción (éter seco burbujeando HCl entre 0°C y 5°C) sugirieron que, en el molusco, la reacción es enzimática. Es de notarse que dicha reacción es una adición 1-4 de HCl lo cual no ha sido observado previamente en sistemas naturales.<sup>16</sup> Debido a la rapidez de descomposición de (25), no se pudo determinar la estereoquímica del carbono con el cloro añadido.

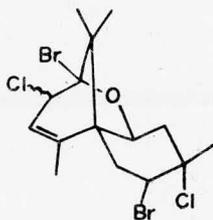
Un sesquiterpenoide tricíclico con puente etéreo que se distingue por no tener bromo en C-10 es nidifoceno (26), aislado de L. nidifica de la isla Oahu en Hawaii.<sup>17</sup> Cuando se trató con LiAlH<sub>4</sub> en un intento de deshalogenación, sólo se substituyó el Br por un OH; con sulfato cromoso se deshalogenó a la olefina, indicando con esto que los halógenos están insertados en carbonos vecinos. La insaturación se observó por RMP y su naturaleza exocíclica terminal se aseguró por las bandas a 1640 y 900 cm<sup>-1</sup> en el IR; por medio de RMP se obtuvieron los demás detalles estructurales.<sup>17</sup>

El alga L. caespitosa se distingue de las demás porque en ella se han encontrado dos sesquiterpenoides bicíclicos cuyo esqueleto no es espiró [5.5] undecano sino que son dos anillos de seis miembros unidos por una ligadura sencilla. Tales compuestos son caespitol (28)<sup>18</sup> e isocaespitol (29).<sup>20</sup> A caespitol, encontrado también en L. obtusa,<sup>10</sup> se le había asignado originalmente la estructura (27) con esqueleto espiró en base a la creencia de que poseía una función OH terciaria y por la comparación entre sus espectros de RMP y los de prepacifenol y johnstonol.<sup>18</sup> Posteriormente se efectuó una correlación química entre caespitol e isocaespitol, cuya estructura y estereoquímica relativa se había establecido por difracción cristalina de rayos X<sup>20</sup> y en base a que ambos generaron con LiAlH<sub>4</sub> el deshalogenado parcial (28a), el trideshalogenado (28b) y el glicol (28c) se corrigió la estructura de caespitol y se le asignó la mostrada en (28).<sup>19</sup>

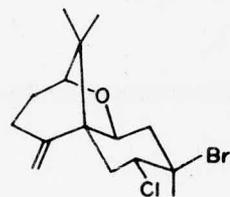
Las diversas especies de algas Laurencia también han sido fuente de sesquiterpenoides aromáticos. De un alga clasificada como L. nidifica, aunque verde y de habitat diferente a las otras, se extrajo el sesquiterpenoide (30a) y su estructura se determinó mediante la interpretación de sus datos espectroscópicos; además se encontró el compuesto (30), el análogo no aromático de (30a), y el hecho de que cuando éste se deja por varios días a temperatura ambiente se transforma a (30a) hizo suponer que el compuesto aromático es un artefacto.<sup>21</sup>



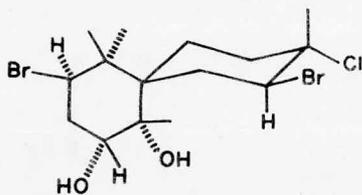
(24)



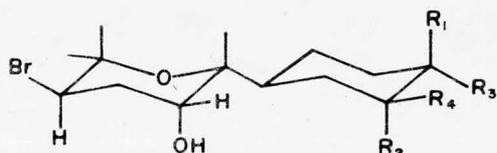
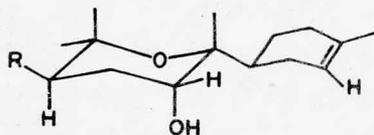
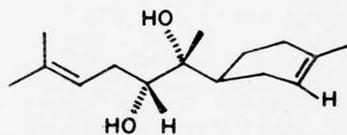
(25)



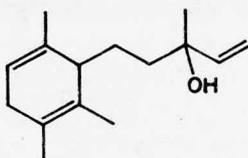
(26)



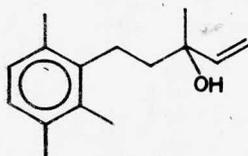
(27)

(28)  $R_1 = \text{Me}$  ;  $R_2 = \text{H}$  ;  $R_3 = \text{Cl}$  ;  $R_4 = \text{Br}$ (29)  $R_1 = \text{Br}$  ;  $R_2 = \text{Cl}$  ;  $R_3 = \text{Me}$  ;  $R_4 = \text{H}$ (28a)  $R = \text{Br}$ (28b)  $R = \text{H}$ 

(28c)



(30)



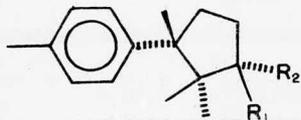
(30a)

El alga japonesa L. glandulifera proporcionó los primeros ejemplos de sesquiterpenoides del tipo cuparano aislados de organismos marinos; tales compuestos se llaman  $\alpha$ -bromocupareno (31) y  $\alpha$ -isobromocupareno (32), sus estructuras se determinaron a partir de datos espectroscópicos,<sup>22</sup> principalmente RMP, y se confirmaron por síntesis al tratar  $\alpha$ -cupareno (31a) y  $\alpha$ -isocupareno (32a), cuya estereoquímica ya se conocía, con  $\text{CBr}_4\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .<sup>23</sup> El compuesto (32) también se encontró en L. nipponica.<sup>22</sup>

Cerca de Corralejos, Fuerteventura, en las islas Canarias, se encuentra el alga L. perforata de la que se aisló el perforeno (33), un sesquiterpenoide aromático bicíclico único, cuya estructura propuesta por los datos de RMP se confirmó por síntesis<sup>24</sup> del derivado deshalogenado (33a), obtenido por tratamiento de (33) con  $\text{Zn}/\text{AcOH}$ .

Un compuesto aromático conocido con anterioridad a 1971, pero cuya estructura no se había determinado sin lugar a dudas, es aplisinol (34); la estereoquímica completa quedó definitivamente establecida recientemente por medio del análisis cristalográfico con rayos X.<sup>25</sup>

Los sesquiterpenoides oppositol (35), perforenonas A (36) y B (37) y perforatona (38) constituyen ejemplos de sesquiterpenoides con un nuevo esqueleto, aislados de algas Laurencia. El primero se aisló de L. subopposita de la región de La Jolla, California y mostró actividad moderada contra Staphylococcus aureus. Por reacción con ácido p-TsOH en solución bencénica a ebullición se aromatisó al 1,4-dimetil-7-iso-

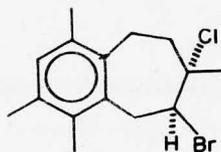


(31) R<sub>1</sub> = Br ; R<sub>2</sub> = H

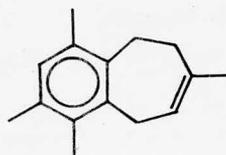
(31a) R<sub>1</sub> = OH ; R<sub>2</sub> = H

(32) R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = Br

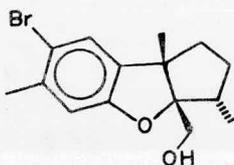
(32a) R<sub>1</sub> = H ; R<sub>2</sub> = OH



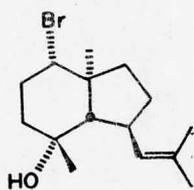
(33)



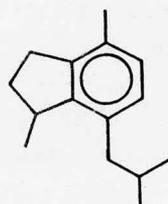
(33a)



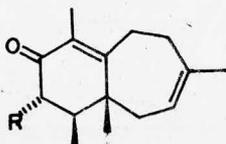
(34)



(35)

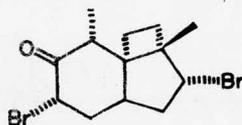


(35a)



(36) R = OH

(37) R = Cl

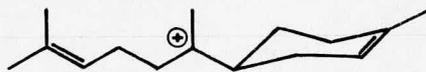


(38)

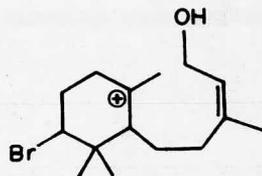
butilindano (35a). Como los datos espectroscópicos de (35) no concordaban con la estructura de (35a) el primero se sometió al análisis de difracción por rayos X y así se determinó su configuración absoluta.<sup>26</sup> Los otros tres se obtuvieron del alga L. perforata mencionada anteriormente. La absorción en ultravioleta de las perforenonas A y B indicó la presencia de cetonas conjugadas. Sus fórmulas,  $C_{15}H_{22}O_2$  y  $C_{15}H_{21}OCl$  respectivamente, se dedujeron de sus espectros de masas de alta resolución y de la RMP se obtuvieron las estructuras indicadas. La diferencia entre (36) y (37) se hizo evidente en el infrarrojo, en donde sólo la primera mostró las bandas correspondientes a un grupo alcohólico.<sup>27</sup> La perforatona (38) de fórmula  $C_{15}H_{22}OBr_2$ , mostró en IR absorción debida al grupo carbonilo; la ausencia de señales para protones olefínicos en la RMP indicó una estructura tricíclica. El alcohol producido por reducción con  $LiAlH_4$  del grupo cetónico fue particularmente útil, pues su espectro de RMP analizado mediante experimentos de doble irradiación y desplazamiento de señales con  $Eu(fod)_3$  permitió la obtención de la estructura con estereoquímica mostrada en (38).<sup>27</sup>

Entre los géneros marinos, Laurencia es uno de los que más se ha investigado, como queda demostrado por todos los compuestos arriba descritos, por su contenido en terpenoides. También se han propuesto hipótesis acerca de su biogénesis. En particular se ha propuesto la hipótesis de que L. obtusa sintetiza sus sesquiterpenoides vía un ión bisabolonio (A). La ruta biosintética sugerida explica la formación

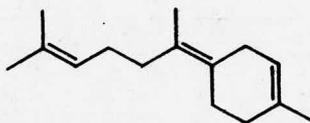
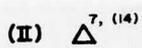
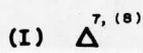
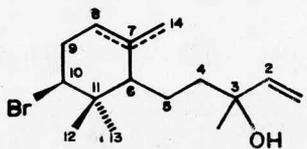
de casi todos los sesquiterpenoides encontrados en ella.<sup>10</sup> También se ha propuesto como precursor un ión bromocarbenio (B) por medio del cual se generan una gran variedad de sesquiterpenoides aislados no sólo de L. obtusa sino también de otras especies del género;<sup>27</sup> aunque esta hipótesis es más general, no explica la formación de caespitol (28) e isocaespitol (29) por lo que la primera no puede ser descartada y debe considerarse como otra posible vía de biogénesis, cuando menos en L. obtusa. Por otro lado, la segunda hipótesis ha sido evidenciada: 1° por el aislamiento de  $\alpha$ -esniderol (I) de L. obtusa y  $\beta$ -esniderol (II) de L. snyderae, ambos con una estructura derivada del bromo-monocloneridol parecida al precursor propuesto;<sup>28</sup> 2° porque  $\beta$ -esniderol se sintetizó por anillación del farnesato de metilo inducida con ión bromonio;<sup>29</sup> y 3° por el aislamiento de 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (III) de L. pacifica,<sup>30</sup> intermediario entre el precursor monocíclico y los chamigrenos. La síntesis de (III) se ha investigado por dos caminos:<sup>31</sup> a través de la ciclización con Br del  $\gamma$ -bisaboleno (III a) y a través de la ciclización de (III b), equivalente al monociclofarnesol bromado. El análisis de los productos de ambas ciclizaciones mostró que 10-bromo- $\alpha$ -chamigreno (III) sólo se formó a partir de (III b). Aunque esto puede tomarse como evidencia contra la hipótesis que propone al  $\gamma$ -bisaboleno como intermediario, no puede tomarse como evidencia concluyente para la segunda hipótesis porque no se está tomando en cuenta el efecto de las enzimas. Como se ve, faltan resultados que permitan asegurar la validez de una o ambas hipótesis.



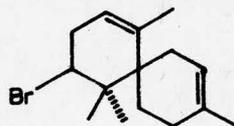
(A)



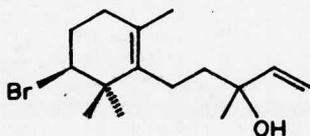
(B)



(III a)



(III)



(III b)

Otros organismos marinos ampliamente investigados por su contenido en terpenoides que generalmente exhiben actividad anti-biótica, son las esponjas. Según el tipo de terpenoides que se han encontrado en estos animales, se pueden clasificar en tres grupos: aquellos que producen sesquiterpenoides con nitrógeno en la molécula, aquellos que producen furanosesquiterpenoides y aquellos que, como se verá más adelante, producen diterpenoides probablemente derivados de los correspondientes sesterterpenoides.

La rareza de la función isonitrilo en la naturaleza, se ha visto disminuída con el descubrimiento de varios sesquiterpenoides marinos conteniendo este grupo. Cuando se iniciaron las investigaciones en la esponja Axinella cannabina en 1973, el único producto natural conocido con esta funcionalidad era el antibiótico xantocilina (39), extraído del hongo Penicillium notatum. Sin embargo, el análisis de las diversas fracciones obtenidas por cromatografía del extracto de A. canabinna reveló que ésta posee tres grupos de sesquiterpenoides, cada uno formado por un isonitrilo, un isotiocianato y una formamida. El primer grupo lo forman axisonitrilo-1 (40), axisotiocianato-1 (41) y axamida-1 (42). Estos sesquiterpenoides tienen un nuevo esqueleto que se dedujo de transformaciones químicas y por espectroscopía de RMP; en particular, el espectro de resonancia de (41), por experimentos de desacoplamiento de señales, mostró la existencia de la estructura parcial (i).<sup>32</sup> Cuando el compuesto (40) se trató con azufre a 120°C generó (41); cuando se hidrató produjo (42).<sup>34</sup>

Esto indicó la relación estructural entre estos sesquiterpenoides.

El segundo grupo está constituido por axisonitrilo-2 (43), axisotiocianato-2 (44) y axamida-2 (45) con un esqueleto de aromadendrano. El único otro sesquiterpenoide marino con el mismo esqueleto es palustrol (82), descrito más adelante. En el IR de (43), se observó la banda característica del grupo isonitrilo; por comparación de espectros y correlación similar a la hecha con el primer grupo, se confirmaron las estructuras indicadas, exceptuando la configuración a C-10.<sup>33,34</sup>

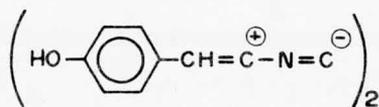
El tercer grupo son los sesquiterpenoides axisonitrilo-3 (46), axisotiocianato-3 (47), axamida-3 (48). Los datos espectroscópicos (E.M., IR, RMP) proporcionaron datos estructurales que no pudiendo ser armados en una estructura sesquiterpenoide conocida, motivaron que (46) se estudiara con rayos X, con lo cual se obtuvo la estructura de espiro [4.5] decano, un ejemplo más de esqueleto nuevo.<sup>35</sup>

Otra esponja en la que se ha encontrado el trío de sesquiterpenoides con las funciones nitrogenadas es de la especie Halichondria y se halla en la isla Oahu de Hawaii.<sup>36</sup> Los sesquiterpenoides son: el isonitrilo (49), el isotiocianato (50) y la amida (51) aislados cada uno junto con un diterpenoide con el mismo grupo funcional (ver diterpenoides lineales). El isonitrilo se purificó por cromatografía; el isotiocianato tratándolo con anilina, con la que sólo reaccionó el diterpenoide; y la amida se redujo con  $\text{LiAlH}_4$  a la amina (51a), para separarla del correspondiente diterpenoide. El esqueleto de estos sesquiterpenoides quedó evidenciado por deshidrogenación con Pd-C tanto de la amida como del isonitrilo

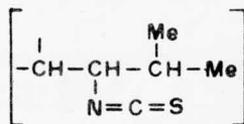
(previamente desfuncionalizado con  $\text{Li}/\text{EtNH}_2$ ) para dar 1,6-dimetil-4-isopropil-naftaleno (cadaleno). Este esqueleto lo presenta también zonareno (74). Los compuestos (50) y (51) se relacionaron a (49) en la forma usual, la estereoquímica la proporcionaron el espectro de dicroísmo circular de una cetona en C-5 obtenida de (49) y las olefinas resultantes de la degradación de Hofmann de la amina (51a) (eliminación diaxial).<sup>36</sup>

En la esponja Acanthella acuta se halló sólo el isonitrilo (52) al cual se le llamó acantelina, con un esqueleto de 4-epi-eudesmano. Por experimentos de doble irradiación en su espectro de RMP, se obtuvieron las posiciones relativas de los sustituyentes; además, las constantes de acoplamiento entre los protones a C-5, C-6 y C-7, proporcionaron información de su estereoquímica relativa ( $J=11$  Hz; protones en posición trans-diaxial).<sup>37</sup>

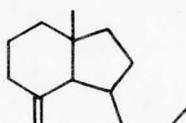
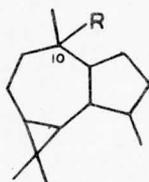
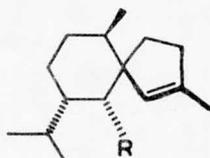
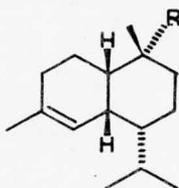
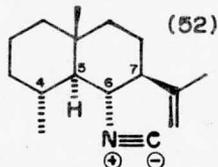
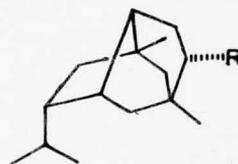
El sesquiterpenoide 9-isociano-pupukeanano (53), se aisló inicialmente del molusco Phyllidia varicosa, pero la observación fortuita de que estos animales ingieren esponjas de la especie Hymeniacidon, causó que éstas también se investigaran encontrándose también en ellas dicho sesquiterpenoide.<sup>38</sup> Este compuesto resultó letal contra peces y crustáceos, lo cual sugiere que es utilizado como defensa contra depredadores. El espectro de infrarrojo exhibió la banda para la función isonitrilo. La reducción con  $\text{Li}/\text{EtNH}_2$  al hidrocarburo y las señales para C-sp<sup>3</sup> observadas en la RMN de <sup>13</sup>C de este último, indicaron que (53) es tricíclico; su configuración absoluta se estableció al estudiar con rayos X un cristal de



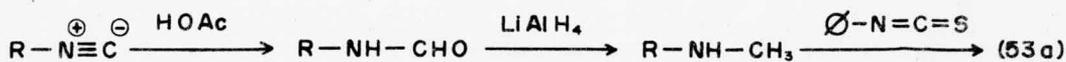
(39)



(1)

(40)  $\text{R} = \overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{C}}$ (41)  $\text{R} = \text{NCS}$ (42)  $\text{R} = \text{NH}-\text{CHO}$ (43)  $\text{R} = \overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{C}}$ (44)  $\text{R} = \text{NCS}$ (45)  $\text{R} = \text{NH}-\text{CHO}$ (46)  $\text{R} = \overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{C}}$ (47)  $\text{R} = \text{NCS}$ (48)  $\text{R} = \text{NH}-\text{CHO}$ (49)  $\text{R} = \overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{C}}$ (51)  $\text{R} = \text{NH}-\text{CHO}$ (50)  $\text{R} = \text{NCS}$ (51a)  $\text{R} = \text{NH}-\text{CH}_3$ (53)  $\text{R} = \overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{C}}$ 

(53a)

$$\text{R} = \begin{array}{c} \text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ | \quad \quad | \\ \text{Me} \quad \text{S} \end{array}$$


ESQUEMA 2

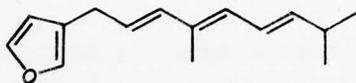
la feniltiourea (53a) obtenida, según se ilustra en el esquema 2.<sup>38</sup> El esqueleto isoprenoide en (53) está transpuesto.

Las esponjas de la familia Aplysillidae se caracterizan por sintetizar una gran variedad de furnosesquiterpenoides, característica que las distingue de las de la familia Spongidae, que sintetizan furanoterpenoides de C<sub>21</sub> y C<sub>25</sub>. De Pleraphysilla spinifera de la bahía de Nápoles, se han extraído la deshidrodendrolasina (54), la pleraplisilina (55) y la pleraplisilina-2 (56). La deshidrodendrolasina<sup>39</sup> recibió ese nombre por su semejanza con el sesquiterpenoide dendrolasina, aislado de la hormiga Dendrolasius fuliginosus. Su espectro de UV presentó bandas debidas al furano y al trieno conjugado. Por experimentos de doble irradiación en su espectro de RMP se estableció la secuencia de protones en la cadena y la geometría trans de las dobles ligaduras, a excepción de la central; sin embargo, se sugiere, por el desplazamiento del protón unido a esa insaturación (6.09 ppm), que ésta también es trans, como se muestra en (54).<sup>40</sup> La pleraplisina (55) exhibió absorción en UV y consumió dos moles de H<sub>2</sub> por lo que uno de los grados de insaturación en su fórmula C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O se debe a un ciclo. La RMP y los experimentos de doble irradiación en ella, prácticamente establecieron la estructura (55), que se confirmó por ozonólisis oxidante la cual produjo los ácidos 3,3-dimetil-adípico y malónico.<sup>39</sup> La pleraplisilina-2 (56),<sup>41</sup> un sesquiterpenoide más polar que los otros dos, mostró en el IR bandas de éster α,β-insaturado además de las bandas del furano. El UV confirmó la presencia de estos cromóforos. La RMP jun-

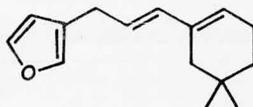
to con los experimentos de desacoplamiento de señales, proporcionaron suficientes datos para llegar a la estructura (56) con la estereoquímica que se muestra.<sup>41</sup>

Una esponja clasificada morfológicamente como Pleraplysilla spinifera presentó un contenido de furanosesquiterpenoides que sugiere que pudiera tratarse de otra especie.<sup>42</sup> En ella no se encontraron los compuestos descritos arriba pero en cambio se aislaron dos compuestos a los que se llamaron espiniferina-1 y espiniferina-2, muy inestables, cuyos datos espectroscópicos no permitieron distinguir entre las estructuras (57a) y (57b) para espiniferina-1 y entre (58a) y (58b) para espiniferina-2. Los intentos para efectuar la distinción, tales como obtener el aducto del anhídrido maléico o la oxidación a la  $\gamma$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada, resultaron fallidos porque se produjeron mezclas complejas.<sup>42</sup>

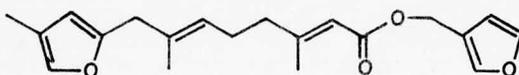
Las palescensinas son otro grupo de furanosesquiterpenoides que se encuentran en la esponja Disidea pallescens. Se aislaron por cromatografía en gel de sílice obteniéndose por orden de elución palescensina-1 (59), palescensina-2 (60), palescensina-3 (61) y palescensinas A-G (62)-(68).<sup>43-45</sup> Las primeras tres tienen un esqueleto del tipo monociclofarne-sano. La palescensina-1 (59), presentó en el espectro de masas el patrón de fragmentación por retro Diels-Alder típico de ciclohexenos. La diferencia entre (59) y (60) se obtuvo en el UV, en donde la segunda presentó absorción para el dieno conjugado que la primera no tiene.<sup>43</sup> La palescensina-3 (61) posee un grupo  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -butenólido, cuya presencia se dedujo de los espectros de IR y RMP. Por tratamiento con  $\text{NaBH}_4$  se eliminó el grupo hidroxilo; el grupo cetónico del compuesto resultante se redujo con



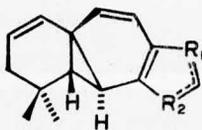
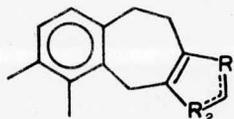
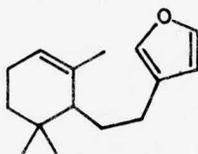
(54)



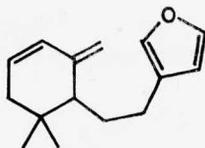
(55)



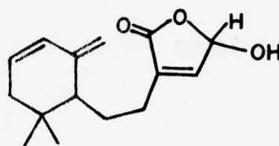
(56)

(57 a)  $R_1: -CH=$  ;  $R_2: O$ (58 a)  $R_1: -CH=$  ;  $R_2: O$ (57 b)  $R_1: O$  ;  $R_2: -CH=$ (58 b)  $R_1: O$  ;  $R_2: -CH=$ 

(59)

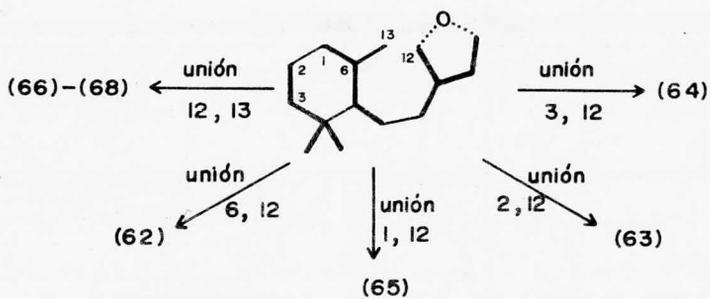


(60)

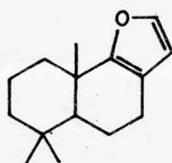


(61)

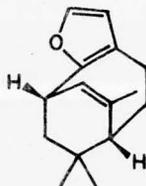
hidruro de diisobutil-aluminio para generar (60). La palescensina-2 natural (60), se hidrogenó parcialmente con Pd-C en etanol para producir (59), con lo cual quedaron correlacionados los tres sesquiterpenoides.<sup>43</sup> Las palescensinas A-G, (62)-(68), posiblemente se generan por diversos modos de ciclización de un precursor similar a las palescensinas-1 ó -2 tal y como se ilustra en el esquema 3.<sup>44</sup> La palescensina A (62), de fórmula  $C_{15}H_{22}O$ , no presentó señales olefinicas en su espectro de RMP por lo que los grados de insaturación se deben a su estructura cíclica.<sup>44</sup> La palescensina B (63), contiene un furano 2,3-disustituido, una doble ligadura trisustituida y dos anillos adicionales al del furano; por experimentos de doble irradiación en RMP se determinó la secuencia de protones en el anillo de seis carbonos. También por reacción tipo retro Diels-Alder en el espectrómetro de masas dió isobuteno, lo que sugirió un anillo de dimetilciclohexeno. La estructura mostrada obedece la regla isoprénica.<sup>44</sup> La palescensina C (64), presentó bandas en el UV para dieno conjugado; en la RMP se observó un sistema  $A_2B_2$  que se asignó a los protones de C-7 y C-8 y por medio del desacoplamiento de señales, se localizó al dieno en el anillo de seis miembros. La estructura (64) se propuso de acuerdo a la regla isoprénica.<sup>44</sup> La palescensina D (65), no posee el sistema dieno pero sí una doble ligadura exocíclica; la estructura se determinó principalmente por medio de RMP.<sup>44</sup> Las palescensinas E-G (66)-(68),<sup>45</sup> se originan según el esquema 3, por unión entre el C-12 y C-13. Las diferencias entre ellas se observaron en RMP; (67) mostró resonancias



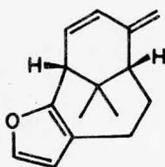
ESQUEMA 3



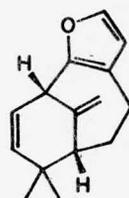
(62)



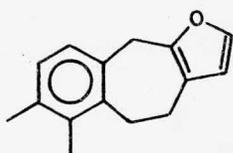
(63)



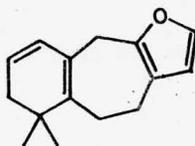
(64)



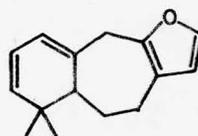
(65)



(66)



(67)



(68)

para dos protones vinílicos con una constante de acoplamiento cis, pero contiene un sistema diénico como (68), por lo que una de las dobles ligaduras está tetrasustituida; (66) contiene un anillo aromático. Esta última parece originarse de (68) ó (67) por migración de un grupo metilo.<sup>46</sup>

Otra esponja que contiene furanosesquiterpenoides es Microciona toxystila.<sup>46</sup> Cuando se la sometió a extracción con acetona y se cromatografió la fracción soluble en éter, se obtuvieron las microcionas-1 a -4 (69)-(72). Las cuatro son isómeros de fórmula  $C_{15}H_{22}O$ , la única que sigue la regla isoprénica es la microciona-3 (71); las otras tres son esqueletos monociclofarnesanos transpuestos. La microciona-2 (70) se diferencia de (72) por la posición de la insaturación: la primera mostró una señal para metilo vinílico en su espectro de RMP que no apareció en el de la segunda, en cuyo espectro de IR se observó la banda para una insaturación exocíclica terminal. El epóxido formado de tratar (70) con ácido cloroperbenzóico, sirvió para determinar la estereoquímica relativa entre el metilo terciario y el cuaternario, determinación que se logró interpretando el espectro de RMP de dicho epóxido cuyas señales se desplazaron con  $Eu(fod)_3$ . La microciona-1 (69) se obtuvo al tratar (70) con eterato de  $BF_3$ , lo cual permitió establecer su estructura.

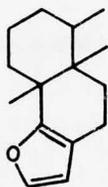
Existen una serie de sesquiterpenoides encontrados en otras especies marinas y que a continuación se mencionarán en orden creciente de esqueleto carbocíclico.

Una "liebre marina" relativamente poco investigada es

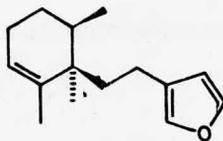
*Aplysia dactylomela*.<sup>47</sup> En este molusco se encontró un sesquiterpenoide de fórmula  $C_{15}H_{24}O$  relacionado con  $\alpha$ -esniderol (36); se llama dactiloxeno B (73) y se aisló junto con dactiloxeno A cuya estructura no se ha determinado. La formación de (73) se explicó por migración de uno de los metilos gem en C-11 a C-10 en una estructura hipotética análoga a (36) que sigue la regla del isopreno. Por ausencia de señales para alcohol o carbonilo, el oxígeno se asignó a una función etérea. La estructura de (73), sin estereoquímica, se determinó interpretando sus espectros de RMN de  $^{13}C$  y RMP, efectuando en ésta última experimentos de doble irradiación.<sup>47</sup>

El alga café *Dictyopteris zonarioides* o *D. undulata* contiene el hidrocarburo zonareno (74).<sup>48</sup> Su RMP y la comparación de espectros con los de  $\delta$ -selineno (74a), un hidrocarburo con el mismo sistema diénico, permitieron obtener su estructura. La estereoquímica a C-10 se definió por comparación del espectro de dispersión óptica rotatoria con el de (-) $\delta$ -selineno. Falta por determinar la estereoquímica a C-1.<sup>48</sup>

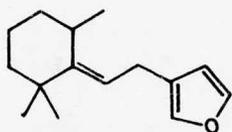
Un potente antibiótico contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, de fórmula  $C_{15}H_{26}O$ , se aisló de un alga en la vecindad de Puerto Peñasco, México.<sup>49</sup> El hecho de perder fácilmente una molécula de agua, pérdida que se detectó en el espectrómetro de masas ( $M^+-18$ ), junto con la dificultad que mostró para acetilarse indicó que se trata de un alcohol terciario. Tanto los datos espectroscópicos como los derivados (por ej. la formación del grupo isopropenilo por deshidratación en el intento de formar el uretano) indicaron la relación de este sesquiterpenoide con eudesmol, por lo que se le llamó cicloeudesmol (75). La diferencia



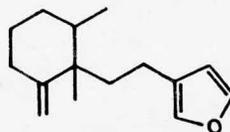
(69)



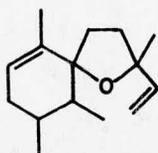
(70)



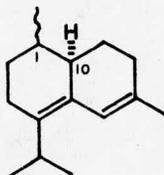
(71)



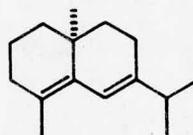
(72)



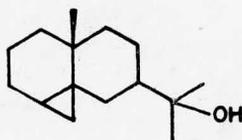
(73)



(74)



(74a)



(75)

la proporcionaron las señales a campo alto (0.35 y 0.47 ppm, dos dobles con  $J=5$  Hz) debidas a un ciclopropano. La estereoquímica de la fusión anular resultó igual a la de (+)  $\delta$ -selineno, que es la que se muestra.<sup>49</sup>

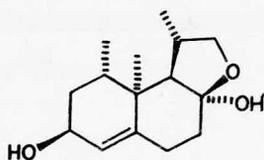
A raíz del descubrimiento de prostaglandinas en un coral, estos invertebrados marinos adquirieron popularidad entre los químicos. Los estudios recientes llevados a cabo en corales blandos o Alciónidos han suministrado varios sesquiterpenoides y diterpenoides. El lemnacarnol (76) es un sesquiterpenoide singular encontrado en Lemnalia carnosa, un coral del Indopacífico.<sup>50</sup> Resultó muy sensible a los ácidos y mostró inestabilidad considerable hacia los reactivos usuales por lo que su estructura y su configuración absoluta se determinaron por medio de rayos X. Es un sesquiterpenoide que no sigue la regla isoprénica. Tampoco la siguen cuatro compuestos aislados de Capnella imbricata<sup>51,52</sup> que se encuentra en Nueva Guinea e Indonesia. Los cuatro presentan un nuevo esqueleto trispentacarbocíclico nombrado capnelano, que parece originarse<sup>52</sup> por la ciclicación del 3, 7, 11-trimetil-2, 7, 10-dodecatrien-1-ol (isómero del farnesol) con transferencia de un metilo de la posición 7 a la 8 como se muestra en la figura 1. Los nombres para los cuatro sesquiterpenoides derivados son:  $\Delta^9(12)$ -capnelen-8 $\beta$ , 10 $\alpha$ -diol (77),  $\Delta^9(12)$ -capnelen-5 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 10 $\alpha$ -triol (79) y  $\Delta^9(12)$ -capnelen-2 $\xi$ , 8 $\beta$ , 10 $\alpha$ -triol (80). A (78) se le determinó su configuración absoluta por medio de rayos X.<sup>51</sup> La estructura de los otros tres se dedujo de sus datos espectroscópicos y de interrelación química a través de la cetona deriva (77a) obtenida también a par-

tir de (78). Sólo a (80) faltó determinarle la configuración del C-2.<sup>52</sup>

El sesquiterpenoide africanol (81), de fórmula  $C_{15}H_{26}O$  se aisló del coral Lemnalia africana.<sup>53</sup> El espectro de infrarrojo indicó bandas debidas a hidroxilo terciario. El espectro de RMN de  $^{13}C$  no mostró señales para carbonos  $sp^2$ , por lo que los grados de insaturación indican estructura tricíclica; la señal a campo alto en la RMP (a menos de 1 ppm), evidenció la presencia del grupo ciclopropano. El análisis con rayos X permitió la obtención de la estructura total y la configuración relativa de (81).<sup>53</sup>

Además de haberse facilitado por el incremento en los métodos espectroscópicos de análisis, la determinación de las estructuras tiende a automatizarse. Un programa de computadora llamado CONGEN (por constrained structure generation),<sup>54</sup> que genera estructuras cuyo número se va disminuyendo conforme se van aplicando restricciones proporcionadas por datos químicos y espectroscópicos, se ha utilizado en la determinación de varias estructuras; una de ellas es un sesquiterpenoide encontrado en un coral blando del género Cespitularia. La estructura con esqueleto aromadendrano obtenida y la rotación óptica, determinaron que dicho sesquiterpenoide es el enantiómero de (-) palustrol, un alcohol aislado de la planta Baccharis genistelloides,<sup>55</sup> al cual por lo tanto, se llamó (+) palustrol (82).<sup>56</sup>

Por último se menciona un sesquiterpenoide lineal raro en cuanto a que es de sólo catorce carbonos y que fue encontrado en el alga café Cystoseira crinita del Mediterráneo: oxocrinol (83). En su es-



(76)

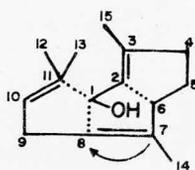
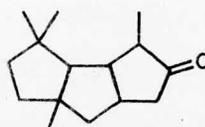
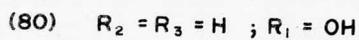
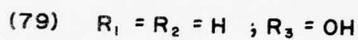
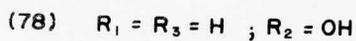
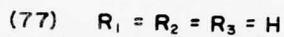
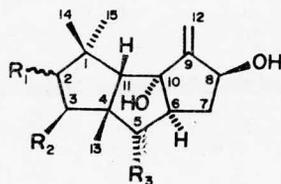
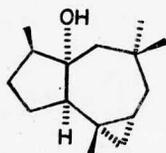


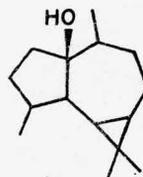
FIGURA 1



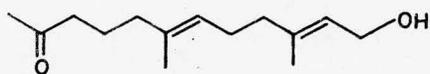
(77 a)



(81)



(82)



(83)

pectro de IR se observó su carácter de ceto-alcohol; la RMP y los experimentos de desacoplamiento de señales determinaron la estructura con la posición y geometría de las insaturaciones.<sup>57</sup>

REFERENCIAS

- 1.- (a) L.S. Cierezko, "Comparative Biochemistry of Coral Reef Coelenterates in Biology and Geology of Coral Reefs", Vol. II, (1), pp 183, 1973, Academic Press.  
(b) P.J. Scheuer, "Chemistry of Marine Natural Products", 1973, Academic Press.
- 2.- J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing y P. Radlick, J. Amer. Chem. Soc., 93, 3774 (1971).
- 3.- C. Ireland, M.O. Stallard y D.J. Faulkner, J. Org. Chem., 41, 2461 (1976).
- 4.- A. Joyce, I.C. Paul, R.H. White y L.P. Hager, Tetrahedron Lett., 2039 (1974).
- 5.- M. Suzuki, E. Kurosawa y T. Irie, Ibid., 821 (1974).
- 6.- M. Suzuki et al., Ibid., 1807 (1974).
- 7.- B.M. Howard y W. Fenical, Ibid., 1687 (1975).
- 8.- W. Fenical, Phytochem., 15, 511 (1976).
- 9.- J.J. Sims, G.H.Y. Lin y R.M. Wing, Tetrahedron Lett., 3487 (1974).
- 10.- A.G. González et al., Ibid., 3051 (1976).

- 11.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson, Ibid., 2003 (1974).
- 12.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson, Ibid., 281 (1975).
- 13.- J.J. Sims et al., J. Amer. Chem. Soc., 95, 972 (1973).
- 14.- M.O. Stallard y D.J. Faulkner, Comp. Biochem. Physiol. B., 49, 25 (1974).
- 15.- D.J. Faulkner, M.O. Stallard y C. Ireland, Tetrahedron Lett., 3571 (1974).
- 16.- M.O. Stallard y D.J. Faulkner, Comp. Biochem. Physiol. B. 49, 37 (1974).
- 17.- S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson, Tetrahedron Lett., 1443 (1976).
- 18.- A.G. González, J. Darías y J.D. Martín, Ibid., 2381 (1973).
- 19.- A.G. González et al., Ibid., 1249 (1974).
- 20.- A.G. González et al., Tetrahedron, 31, 2449 (1975).
- 21.- H.H. Sun, S.M. Waraszkiewicz y K.L. Erickson, Tetrahedron Lett., 585 (1976).
- 22.- T. Suzuki, M. Suzuki y E. Kurosawa, Ibid., 3057 (1975).
- 23.- B. Tomita, Y. Hirose y T. Nakatsuka, Ibid., 843 (1968).

- 24.- A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M.L. Rodríguez, Ibid., 205 (1976).
- 25.- J.A. Mc Millan, I.C. Paul, S. Caccamese y K.L. Rinehart, Jr., Ibid., 4219 (1976).
- 26.- S.S. Han, D.J. Faulkner, J. Fayos y J. Clardy, J. Amer. Chem. Soc., 95, 7187 (1973).
- 27.- A.G. González, J.M. Aguiar, J.D. Martín y M. Norte, Tetrahedron Lett., 2499 (1975).
- 28.- B.M. Howard y W. Fenical, Ibid., 41 (1976).
- 29.- A.G. González et al., Ibid., 137 (1976).
- 30.- B.M. Howard y W. Fenical, Ibid., 2519 (1976).
- 31.- L.E. Wolinsky y D.J. Faulkner, J. Org. Chem., 41, 597 (1976).
- 32.- F. Cafieri, E. Fattorusso, S. Magno, C. Santacroce y D. Sica, Tetrahedron, 29, 4259 (1973).
- 33.- E. Fattorusso et al., Ibid., 30, 3911 (1974).
- 34.- E. Fattorusso et al., Ibid., 31, 269 (1975).
- 35.- B.D. Blasio et al., Ibid., 32, 473 (1976).

- 36.- B.J. Burreson, C. Christophersen y P.J. Scheuer,  
J. Amer. Chem. Soc., 97, 201 (1975); Tetrahedron, 31,  
2015 (1975).
- 37.- L. Minale, R. Riccio y G. Sodano, Tetrahedron, 30, 1341  
(1974).
- 38.- B.J. Burreson et al., J. Amer. Chem. Soc., 97, 4763  
(1975).
- 39.- G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale y E. Trivellone,  
Tetrahedron, 28, 4761 (1972).
- 40.- J. A. Edwards et al., J.C.S., Chem. Comm., 292 (1971).
- 41.- G. Cimino, S. De Stefano y L. Minale, Experientia, 30,  
846 (1974).
- 42.- G. Cimino et al., Tetrahedron Lett., 3727 (1975).
- 43.- G. Cimino et al., Ibid., 1417 (1975).
- 44.- G. Cimino et al., Ibid., 1425 (1975).
- 45.- G. Cimino et al., Ibid., 1421 (1975).
- 46.- G. Cimino et al., Ibid., 3723 (1975).
- 47.- F.J. Schmitz y F.J. Mc Donald, Ibid., 2541 (1974).

- ✓ 48.- W. Fenical, J.J. Sims, R.M. Wing y P.C. Radlick,  
Phytochem., 11, 1161 (1972).
- ✓ 49.- W. Fenical y J.J. Sims, Tetrahedron Lett., 1137 (1974).
- 50.- B. Tursch, M. Colin, D. Daloze, D. Losman y R. Karlsson,  
Bull. Soc. Chim. Belges, 84, 81 (1975).
- 51.- M. Kaisin et al., Tetrahedron Lett., 2239 (1974).
- 52.- Y.M. Sheikh et al., Tetrahedron, 32, 1171 (1976).
- 53.- B. Tursch et al., Tetrahedron Lett., 747 (1974).
- 54.- R.E. Carhart, J. Amer. Chem. Soc., 97, 5755 (1975).
- 55.- L. Dolejs, V. Herout y F. Sorm, Coll. Czech. Chem. Comm.,  
26, 811 (1961).
- 56.- C.J. Cheer et al., Tetrahedron, 32, 1807 (1976).
- ✓ 57.- E. Fattorusso et al., Tetrahedron Lett., 937 (1976).

## DITERPENOIDES

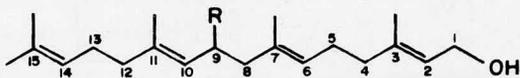
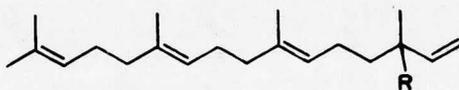
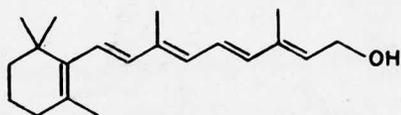
A diferencia de los mono- y sesquiterpenoides, en este grupo son muy pocos los compuestos que contienen halógeno y en todos ellos éste es bromo. La mayoría son compuestos cíclicos y para fines de organización se citarán en orden creciente del número de carbocíclos. Sin embargo, existen también diterpenoides acíclicos. Con anterioridad a 1971 sólo existían reportados unos compuestos de diecinueve carbonos de cadena abierta y de origen animal.<sup>1</sup> Actualmente se hallan reportados varios de veinte y veintiún carbonos. Del alga Cystoseira crinita de donde se aisló el sesquiterpenoide de catorce carbonos, se obtuvo un producto relacionado con el geranilgeraniol (1) al cual se le dió el nombre de crinitol (2).<sup>2</sup> Su estructura se estableció por medio de datos espectroscópicos y transformaciones químicas: la presencia de dos grupos hidroxilos alílicos se detectó vía la RMP y por la formación del diacetato; las señales debidas a cinco metilos y a cuatro protones vinílicos en RMP junto con la reducción con sodio en amoníaco al tetraeno indicaron que crinitol tiene estructura lineal insaturada. La posición del oxhidrilo, que lo distingue del geranilgeraniol, se determinó por experimentos de doble resonancia y por la fragmentación observada en el espectro de masas, compatibles sólo con la posición C-9.<sup>2</sup>

En una esponja del género Halinchondria de Hawaii se encontraron el isonitrilo (3), la formamida (4) y el isotiocianato (5) en mezcla con sesquiterpenoides conteniendo el correspondiente grupo funcio-

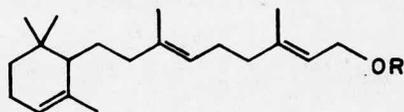
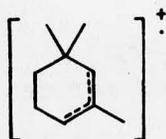
nal.<sup>3</sup> Hasta la fecha parece ser el único trío de diterpenoides con funcionalidad nitrogenada que se ha aislado; esto contrasta marcadamente con los sesquiterpenoides, en donde existen varios ejemplos. El grupo isonitrilo se identificó por su banda característica en IR. Mediante el análisis de los espectros de RMN de protones y de  $^{13}\text{C}$  de (3) se determinó su estructura, que resulta ser geranil-linalool (6) con el hidroxilo substituído por un isonitrilo. La formamida (4) se identificó por conversión al isonitrilo (3) mediante deshidratación con cloruro de bencen-sulfonilo/pi. La reacción de (3) con S a  $120^\circ$  generó el isotiocianato (5). Se ha visto que (3), (4) y (5) son activos contra Staphylococcus aureus, al igual que los sesquiterpenoides aislados de la misma fuente.<sup>3</sup>

Un diterpenoide que tiene esqueleto similar al diterpenoide animal retinol (7), es caulerpol (8), encontrado en el alga verde Caulerpa brownii de Tasmania y aislado junto con su acetato (9)<sup>4</sup> (identificado por acetilación de caulerpol). La estructura de (8) se obtuvo principalmente al interpretar sus espectros de RMN de protones y de  $^{13}\text{C}$ . La presencia en el espectro de masas del pico a m/e 123 se racionalizó como debida al ión (I), evidencia de la parte cíclica de (8). Es de notarse que caulerpol es el primer diterpenoide relacionado con la vitamina A aislado de un vegetal.

El tercer grupo dentro del cual se clasificaron las esponjas en la sección de sesquiterpenoides es aquel que contiene a las que producen furanoditerpenoides y sesterterpenoides. Tanto de Spongia offi-

(1)  $R = H$ (2)  $R = OH$ (3)  $R : N \equiv C^{\oplus} \ominus$  ; (5)  $R : NCS$ (4)  $R : NH-CHO$  ; (6)  $R : H$ 

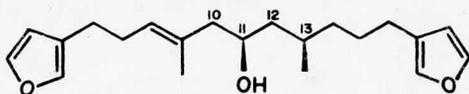
(7)

(8)  $R = H$ (9)  $R = Ac$ 

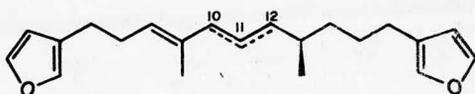
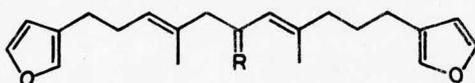
I

cinalis como de Hippospongia communis, ambas del Mediterráneo, se extrajo el compuesto furospingina-1 (10).<sup>5</sup> Se obtuvo como componente principal y exhibió cierta actividad antibacterial. La presencia de grupos furanos  $\beta$ -metileno-substituidos se demostró por medio de RMP y se confirmó con los espectros de UV, IR, masas y la prueba de Ehrlich positiva. El IR reveló también la presencia de un grupo hidroxilo secundario; la RMP, mediante experimentos de desacoplamiento de señales, indicó otros aspectos estructurales como la posición y estereoquímica de las dobles ligaduras. La configuración absoluta a C-11 se determinó por el método de Horeau,<sup>6</sup> esterificando con un exceso de anhídrido  $\alpha$ -fenilbutírico racémico, recuperando el ácido y midiendo su actividad óptica. En base a que el ácido recuperado resultó levógiro, se le asignó configuración S a C-11. La estereoquímica de C-13 se estableció inicialmente de la siguiente manera<sup>6</sup>: la furospingina-1 se deshidrató con  $\text{POCl}_3$  en piridina a las olefinas  $\Delta^{10}$  (10a) y  $\Delta^{11}$  (10b); la olefina (10b) se sometió a ozonólisis que produjo los ácidos succínico y 2-metil -adípico dextrorrotatorio. Este último se suponía con la configuración R<sup>7</sup> y por tanto a C-13, en (10), se le asignó la misma configuración. Sin embargo, la síntesis del ácido 2-metiladípico-levorrotatorio mostró que es el de la configuración R.<sup>8</sup> De aquí que C-13 tiene en realidad la configuración S.

Las esponjas arriba mencionadas han proporcionado otros diterpenoides que están presentes en menor cantidad en sus extractos:<sup>9</sup> anhidrofurospingina-1 (11), furospingina-2 (12), isofurospingina-2

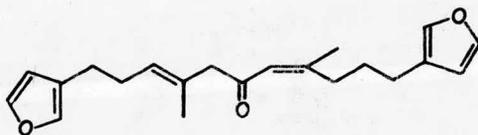


(10)

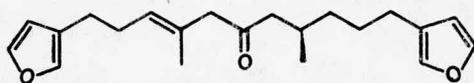
(10a)  $\Delta^{10}$ (10b)  $\Delta^{11}$ 

(11) R = H, H

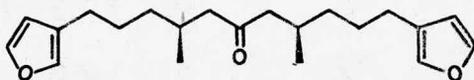
(12) R = O



(13)



(14)



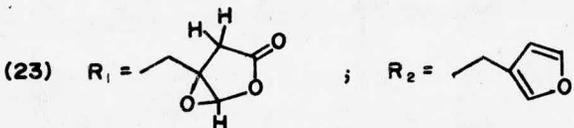
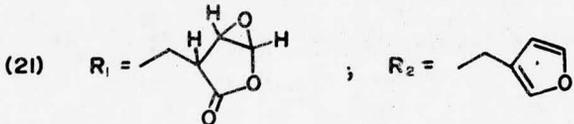
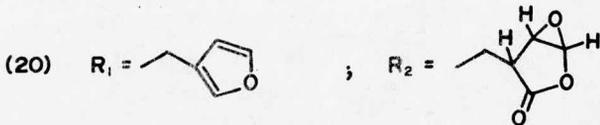
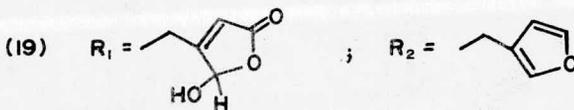
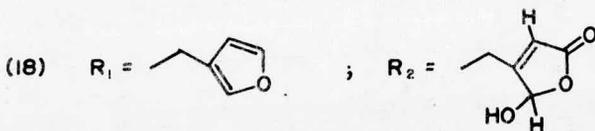
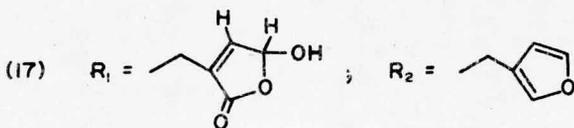
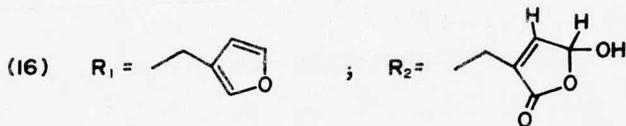
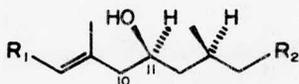
(15)

(13), dihidrofurospongina-2 (14) y tetrahidrofurospongina-2 (15). Como usualmente se ha hecho, los grupos furan- $\beta$ -metilen-substituídos presentes en todas ellas se detectaron principalmente por medio de RMP. La estructura de (11) se confirmó correlacionándola con (10): tanto (11) como la olefina (10b) proporcionaron por hidrogenación con Pd/C en decalina, el mismo tetrahydroderivado. Las posiciones de las dobles ligaduras en (11) se obtuvieron por la identificación de los productos de ozonólisis. El UV, IR y la RMP de (12) mostraron que posee una cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada, y la posición a campo relativamente bajo para la señal del metilo vinílico a C-13 sugirió que éste está cis al carbonilo; (12) por reducción con  $\text{NaBH}_4$  generó (10) idéntico al natural. La única diferencia entre (12) y (13) es la disposición de los substituyentes en una de las insaturaciones: la señal para el metilo vinílico a C-13 que en (12) está a 2.11 ppm, en (13) se encuentra a campo más alto (1.83 ppm), lo que indicó que dicho grupo se encuentra trans al carbonilo. Al oxidar (10) con  $\text{CrO}_3$  en piridina, se obtuvo una cetona de propiedades iguales a (14), con lo cual la estructura y estereoquímica de esta última quedaron establecidas. El compuesto (15) mostró en el IR una banda para carbonilo. La estructura se dedujo de su RMP y la ausencia de actividad óptica (aunque se midió esta última a diferentes longitudes de onda) indicó que tal vez se trata de un racemato, aunque es más probable que sea un compuesto meso, tal y como se muestra.<sup>8</sup>

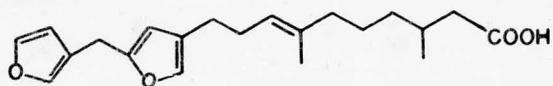
De una fracción más polar del extracto de Spongia  
officinalis se aislaron en pequeñas cantidades, ocho furanoditerpenoides

oxidados.<sup>10</sup> Los diterpenoides (16) - (19) contienen un grupo  $\gamma$ -hidroxi- $\alpha$ ,  $\beta$ -butenólido; los otros cuatro (20) - (23), menos polares, son  $\beta$ ,  $\gamma$ -epoxi-butenólidos que se transforman fácilmente a los correspondientes compuestos (16) - (19). Estos últimos sólo se pudieron separar en dos porciones. Cada una se identificó por medio de sus espectros y los de furospongina-1 (10). En el espectro de masas se observó que cada una era mezcla de dos componentes, la menos polar constituida por (16) y (17) y la más polar por (18) y (19), porque se identificaron los picos debidos a fragmentos diferentes entre sí en cada par, originados por el rompimiento de la ligadura C-10, C-11. Los compuestos (16) y (17) se correlacionaron con (10) a través de los acetatos correspondientes: los primeros se redujeron a lactonas con  $\text{NaBH}_4$ , se acetilaron en C-11 y se redujeron con hidruro de diisobutil-aluminio para generar el acetato de (10). Los diterpenoides (18) y (19) se caracterizaron igual que (16) y (17); lo que distingue a los pares entre sí es la posición de los hidrógenos en el grupo butenólido, distinción que se observó en la RMP. La fracción con los diterpenoides (20) - (23) se identificó por sus datos espectroscópicos; los intentos de separación por cromatografía los transformó a los respectivos (16) - (19). El grupo  $\beta$ ,  $\gamma$ -epoxi-butenólido se detectó principalmente por el desplazamiento de las señales y el acoplamiento de los protones epoxi en RMP. Parece ser que cuando menos (20) - (23) son naturales.<sup>10</sup>

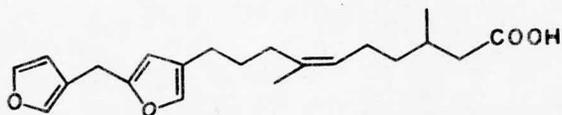
Una esponja en la que es notoria la relación existente entre sesterterpenoides y diterpenoides es Ircinia oros. De ella se extrajeron ircinina-1 e ircinina-2 (ver (1) y (2) en sesterterpenoides) junto con



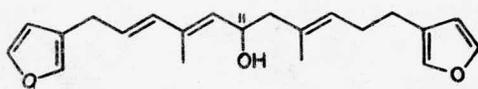
los diterpenoides ircinina-3 (24) e ircinina-4 (25).<sup>11</sup> La mezcla de los cuatro compuestos se trató con diazometano para, por cromatografía en gel de sílice, poder separar los sesterterpenoides de los diterpenoides. Por cromatografía subsecuente en sílice con  $\text{AgNO}_3$  se logró la separación de (24) y (25) en forma de ésteres. La ausencia de señales para metoxilos en la RMP de la mezcla sin metilar, confirmó que al natural se encuentran como ácidos carboxílicos. Sin embargo, las estructuras se obtuvieron por el análisis de los espectros de RMP de los ésteres, que proporcionaron la posición de la insaturación en la cadena (confirmada por ozonólisis) incluyendo su geometría.<sup>11</sup> A diferencia de otros furanoditerpenoides, ircinina-3 (24) e ircinina-4 (25) presentan su segundo grupo furano dentro de la cadena y no al otro extremo. También se han hallado diterpenoides de 21 carbonos en esponjas australianas del género Spongia, y éstos son:<sup>12,13</sup> tetradeshidrofurospongina-1 (26), furospongénol (27) y furospongénona (28). El compuesto (26) resultó sensible al aire y a la luz; el grupo ~~oxi~~hidrilo secundario detectado en el IR, se confirmó por oxidación a la cetona con reactivo de Jones. Por reducción catalítica absorbió tres moles de  $\text{H}_2$ , lo que indicó la presencia del mismo número de dobles ligaduras en la cadena. La estructura, tal y como se muestra, se estableció mediante experimentos de doble irradiación en el espectro de RMP.<sup>12</sup> Falta por determinar la configuración a C-11. Tanto furospongénol (27) como furospongénona (28) son novedosos en cuanto a que la oxidación en la cadena no es en el carbono central. La relación entre uno y otro se obtuvo cuando (27) se oxidó con reactivo de Jones a una



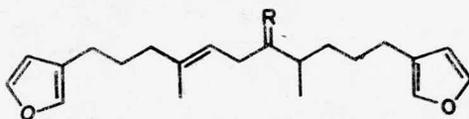
(24)



(25)



(26)



(27) R = H, OH

(28) R = O

cetona idéntica a (28). La estructura de ambos se estableció por la interpretación de los espectros de RMP, especialmente el de furospongona (28), que se analizó con reactivos de desplazamiento y experimentos de doble irradiación.<sup>13</sup>

Como se mencionó en la sección de sesquiterpenoides, la gran popularidad adquirida por los corales ha ocasionado que, entre otras cosas, se les investigue su contenido en terpenoides. Estas investigaciones se han orientado hacia los corales blandos, que habían permanecido hasta últimas fechas relativamente ignorados, las cuales han revelado que dichos corales poseen como constituyentes característicos, diterpenoides con esqueleto tipo cembrano (un ciclo de catorce carbonos). Estos compuestos se encontraron inicialmente en otro tipo de corales, los Gorgónidos,<sup>1</sup> pero el hallazgo de varios de estos diterpenoides en un coral blando dirigió la atención hacia estos últimos. El coral prolífico en cembranos de todos tipos es Sarcophytum glaucum, del mar Rojo.<sup>14,15</sup> Entre los diversos diterpenoides aislados de este coral, el alcohol (29), con fórmula  $C_{20}H_{32}O$ , se encontró en poca cantidad y no en todos los ejemplares analizados. Por infrarrojo se detectó el carácter de olefina, el grupo OH y el gem-dimetilo. Otros datos estructurales se obtuvieron de la RMP, por ejemplo: la posición de la señal para el protón base del OH (4.51 ppm) hizo suponer el carácter alílico del alcohol (C-6, C-9, C-10 ó C-13); por multiplicidad se requerían tres protones vecinos con lo cual quedó C-10 como único sitio. En cuanto a las insaturaciones, 3 metilos y 5 protones vinílicos explicaron cuatro de los cinco grados por lo que se

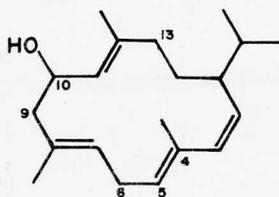
inferió un ciclo que resultó ser tipo cembreno.<sup>14</sup> Otro cembreno, el diol (30), se obtuvo en tan poca cantidad de S. glaucum, que sólo permitió la comparación de sus espectros con los de (29). El espectro de RMP reveló que en (30) hay un metilo vinílico menos que en (29) y un hidroxilo más. La diferencia entre uno y otro parece estar en que la doble ligadura C-4, C-5 en (29) se encuentra substituida por un OH terciario a C-4 en (30); sin embargo, la estructura ilustrada para este último es tentativa.<sup>14</sup>

Otro coral que ha suministrado cembrenos pertenece al género Nephtea y es originario de Eniwetok, islas Marshall, en el Océano Pacífico. En él se encontraron dos diterpenoides: el acetato de epoxineftenol (31) y neftenol (32).<sup>16</sup> La fórmula  $C_{22}H_{36}O_2$  de (31) contiene cinco grados de insaturación. El infrarrojo mostró la presencia del acetato y la RMP dos metilos y dos protones vinílicos; reaccionó con peryodato de plata ácido, revelando que posee un epóxido. Lo anterior evidenció cuatro grados de insaturación, el macrociclo resultó el quinto. Por reducción de (31) con  $LiAlH_4$  en condiciones suaves se produjo el alcohol correspondiente, cuya oxidación subsecuente, primero con  $OsO_4$  y luego con reactivo de Jones, generó las lactonas (31a) y (31b) que, identificadas mediante propiedades físicas y espectroscópicas, comprobaron la estructura asignada a (31). La estereoquímica de (31b), que ya se conocía, determinó la de (31). Por lo que respecta a la estructura de neftenol (32), ésta fue propuesta en base a su RMP y a los productos de oxidación con  $KMnO_4$ - $KIO_4$  (ácido levulínico y (31b)); en este caso, a (31b) no se le pu-

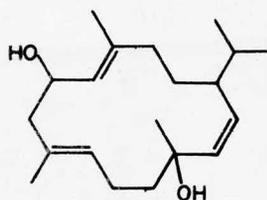
do detectar actividad óptica, por lo que no se pudo determinar la estereoquímica a C-1 en (32). La geometría de las dobles ligaduras se asignó en base a la propuesta para (31), por comparación, pero no se descartan otras posibilidades.<sup>16</sup> Neftenol (32) se ha aislado también de Lytrophyton viridis, un coral que además contiene 2-hidroxineftenol (33) a cuya estructura falta por determinarle las configuraciones en los dos carbonos quirales.<sup>17</sup>

En el coral Sarcophytum glaucum<sup>14</sup> se encontraron dos furanocembrenos, los diterpenoides (34) y (35), ambos con fórmula  $C_{20}H_{30}O_2$ ; en el infrarrojo no se observaron las bandas para  $\gamma$ -lactona ni grupos oxhidrilo, por lo que se presupuso la existencia de puentes etéreos, lo cual quedó confirmado por la interpretación de los espectros de RMP, que revelaron la presencia de un epóxido y un grupo 2,5-dihidrofurano. Estos mismos espectros, mediante experimentos de desacoplamiento de señales y comparándolos con la RMP de la sarcofina (aislada del mismo coral, ver más adelante), permitieron deducir las estructuras. La diferencia entre el compuesto (34) y el compuesto (35) puede estar en cualesquiera de los carbonos quirales (C-1, C-6 ó C-7). Sin embargo, como se observó que los espectros de RMP de uno y otro diferían en las señales asignadas al grupo dihidrofurano, se propuso como diferencia más probable que (34) es epímero de (35) en C-1.<sup>14</sup> Queda por confirmar esta diferencia.

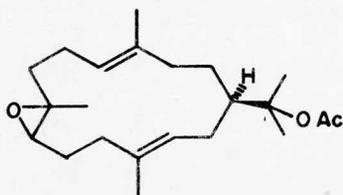
Muchos de estos diterpenoides, además del macrociclo de catorce carbonos, contienen una lactona con una insaturación y en-



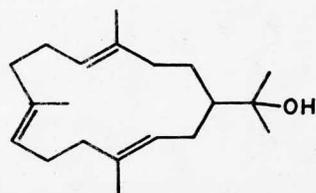
(29)



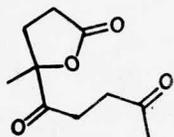
(30)



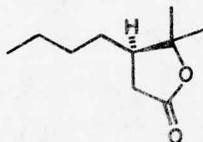
(31)



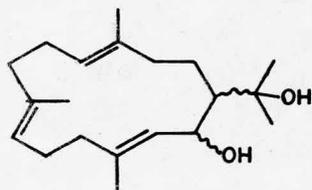
(32)



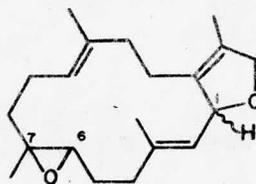
(31a)



(31b)



(33)



(34), (35)

tonces se les conoce como cembranólidos, por analogía con el nombre de butenólido dado a las  $\gamma$ -lactonas con una doble ligadura conjugada con el carbonilo. La observación de que Sarcophytum glaucum no era devorado por depredadores, como sucedía con sus congéneres, llevó al aislamiento de la sarcófina (36) como componente principal del extracto; por su actividad tóxica, parece ser la toxina que protege al animal. Al resultar un cembranólido se convirtió en el primero de estos diterpenoides aislado de un coral blando. La estructura se propuso por estudio de su RMP y quedó establecida junto con la estereoquímica, por análisis cristalino con rayos X.<sup>15</sup> Del mismo coral, aunque en menor cantidad, se extrajo con acetato de etilo otro cembranólido, (37), que presentó un espectro de IR y un patrón de fragmentación en el espectrómetro de masas similares a los de la sarcófina (36); sin embargo, en el espectro de dicroísmo circular, el efecto de Cotton debido a la transición  $n \rightarrow \pi^*$  de la lactona, mostró signo contrario al de (36), por lo que es probable que una de las diferencias entre (36) y (37) radique en la configuración del C-1.<sup>14</sup> Cuando en lugar de acetato de etilo se empleó cloroformo, se obtuvo un compuesto aceitoso (38), de comportamiento en cromatografía, infrarrojo y espectro de masas iguales a (36) y (37), pero RMP diferente. Presentó un efecto de Cotton del mismo signo que (37), con lo cual se descartó la posible diferencia en el C-1 entre estos dos. Al tomarse el espectro de RMP de (37) en  $CDCl_3$  se observó su conversión a (38), conversión que en esas condiciones fue irreversible, pues al evaporarse el disolvente, (38) retornó a (37). Este fenómeno tuvo su explicación en base a uno de los pro-

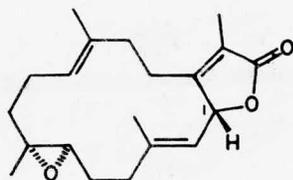
ductos de descomposición del cloroformo: el fósgeno. Cuando se añadieron trazas de  $\text{COCl}_2$  al tubo de resonancia conteniendo (37), ocurrió la conversión  $(37) \rightarrow (38)$ .<sup>14</sup> El mecanismo propuesto para el comportamiento anterior involucra la apertura del epóxido, formación del intermediario (A) y el cierre subsecuente del epóxido por el otro lado. Esta isomerización indicó la diferencia entre (37) y (38) y pone en duda si (38) es natural o es un artefacto. Faltan por determinar las configuraciones de los carbonos 6 y 7 en (37) y (38).

Del coral Lobophytum cristagalli, originario de la isla Leti en Indonesia, se extrajo el diterpenoide lobofitolido (39) de fórmula  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$  cuyos espectros en IR y UV indicaron la presencia de una  $\gamma$ -lactona con el carbonilo conjugado a una doble ligadura exocíclica.<sup>18</sup> Lo anterior se confirmó al tratar (39) con  $\text{NaBH}_4$  puesto que se redujo exclusivamente esa doble ligadura. Este proceso se ve favorecido cuando la insaturación se encuentra conjugada con un grupo carbonilo en posición cisoide, ya que el intermediario es cíclico.<sup>19</sup> En ausencia de otra función oxigenada, el tercer oxígeno de la fórmula se supuso formando un puente etéreo; por el singulete de metilo a 1.29 ppm y el triplete de metino a 2.80 ppm con  $J=6$  Hz y porque (39) con  $p\text{-TsOH}$  dió una cetona, se identificó al éter como epóxido. Por análisis cristalográfico con rayos X se estableció la estructura y la configuración relativa de (39).<sup>18</sup>

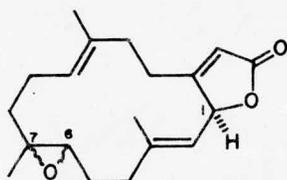
En Sinularia flexibilis, otro coral de la región indopacífica, se halló sinulariólido (40), de fórmula  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ .<sup>20</sup> A diferencia de

otros cembranólidos, (40), posee una  $\delta$ -lactona; igual que (39), se averiguó que está conjugada con una doble ligadura exocíclica, por la reducción selectiva de dicha doble ligadura con  $\text{NaBH}_4$ .<sup>19</sup> En el infrarrojo, además de la lactona, se observó la banda de un alcohol secundario. Cuando (40) se trató con ácido yodhídrico apareció un segundo alcohol secundario, que dió evidencia de la presencia de un epóxido. La estructura, sin estereoquímica, se obtuvo a partir de datos químicos y espectroscópicos; la configuración y conformación de sinulariólido (40), tal como se muestra, resultó del estudio con rayos X.<sup>20</sup>

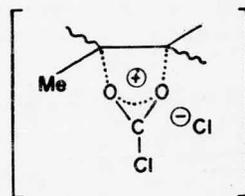
Un cembranólido singular en cuanto a que contiene una entidad no presente en los demás es pukálido (41), aislado de Sinularia abrupta, originario de la costa cercana a un cráter en la isla Oahu, Hawaii. Esto es lo que le da el nombre al compuesto, pues "puka" en hawaiano significa hoyo o agujero. La estructura se obtuvo de sus datos espectroscópicos y por comparación con compuestos conteniendo los mismos grupos funcionales.<sup>21</sup> Como otros cembranólidos, (41), posee la lactona  $\alpha, \beta$ -insaturada y el epóxido metil-substituído. La parte estructural novedosa es el grupo  $\alpha, \alpha'$ -dialquil- $\beta$ -metilcarboxi-furano. La estereoquímica del epóxido se obtuvo por irradiación de la señal en RMP del Me unido a este grupo; no se observó aumento para la señal de  $\text{H}_a$ , pero sí para la de  $\text{H}_b$ . La proximidad del metilo a  $\text{H}_b$  sólo se explica si el epóxido es trans.<sup>21</sup> La estereoquímica de la lactona se dedujo en base al signo de la curva de dicroísmo circular para la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ : en este caso el signo es positivo,



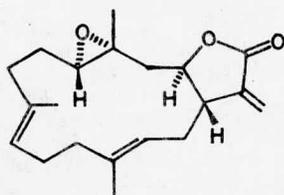
(36)



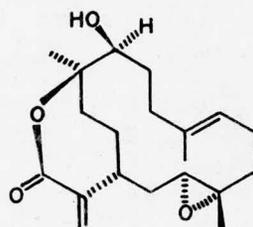
(37), (38)



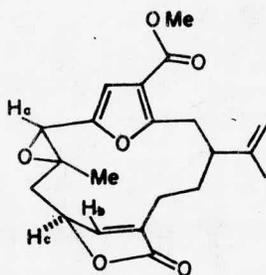
A



(39)



(40)



(41)



lo cual está de acuerdo con la configuración  $\alpha$  del  $H_c$ .<sup>22</sup> QUIMICA

También se han aislado diterpenoides bi- y tricíclicos de varias especies marinas. El alga café Pachydictyon coriaceum encontrada en la costa de California al sur de Sta. Bárbara, proporcionó paquidictiol A (42).<sup>23</sup> En su espectro de IR se observó la banda para hidroxilo, oxidable con reactivo de Jones a la cetona correspondiente identificada también por infrarrojo como heptacíclica. Por medio de RMP y utilizando el reactivo de desplazamiento  $Eu(dpm)_3$  se obtuvieron otros datos estructurales pero la confirmación de la estructura y la determinación de la configuración absoluta se lograron mediante el análisis con rayos X del p-bromofenil-uretano derivado de (42).

Recientemente unos investigadores italianos iniciaron el estudio de los constituyentes químicos de la glándula digestiva de moluscos del género Aplysia. Hasta ahora, el molusco más investigado parece ser A. californica, estudiado independientemente por investigadores americanos. En A. depilans, los italianos encontraron paquidictiol A (42) junto con dictiol A (43) y dictiol B (44).<sup>24</sup> Investigaciones independientes llevadas a cabo en algas revelaron, como es usual, el origen de estos dos últimos, puesto que también fueron encontrados en el alga café Dictyota dichotoma.<sup>25</sup> La estructura de dictiol B (44) resultó similar a la de (42), pues ambos produjeron por deshidrogenación catalítica 1,4-dimetil-7 (1,5-dimetil)-hexil-azuleno. La comparación de espectros de RMN, tanto de protones como de <sup>13</sup>C de uno y otro, y los resultados de la deshidrogena-

ción establecieron sin lugar a dudas la estructura de (44), exceptuando la estereoquímica del carbono con el OH adicional (C-9). Ésta se determinó mediante RMP, al considerar los efectos causados en los protones vecinos por la introducción del grupo OH y los resultados de desplazar las señales con Eu(fod)<sub>3</sub>.<sup>24</sup> Dictiol A (43), C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, posee el mismo esqueleto carbocíclico que los otros dos diterpenoides. Por oxidación con reactivo de Jones dió, igual que (42), una cetona heptacíclica que se identificó por IR, con lo cual se estableció la posición del grupo hidroxilo presente. En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C se observaron señales para tres dobles ligaduras por lo que los otros tres grados de insaturación de la fórmula se deben a anillos; este mismo espectro mostró un metino y un metileno unidos a un grupo electronegativo, un oxígeno que une a ambos para formar el tercer ciclo.<sup>24</sup>

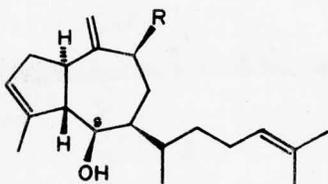
A la fecha existen sólo cinco diterpenoides halogenados aislados de organismos marinos: aplisina-20 (45), concinndiol (46), irieol A (47), iriediol (48) y esferocoquenol A (49).

Aplisina-20 (45) se aisló antes de 1971.<sup>1</sup> Concinndiol (46) resultó ser un isómero de (45) y se encontró en Laurencia concinna recogida cerca de la costa de New South Wales, Australia.<sup>26</sup> Su fórmula se determinó por medio de espectrometría de masas de alta resolución (C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Br). En el infrarrojo se observaron las bandas debidas a grupos alcohólicos que la RMP confirmó, pues dos señales desaparecieron por intercambio con D<sub>2</sub>O. La estructura cíclica de (46) se comprobó también

por RMP, que no mostró señales olefinicas, pero la estructura y configuración absoluta se establecieron al estudiar concinndiol (46) con rayos X.<sup>26</sup>

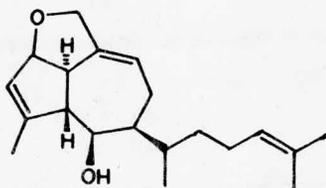
De unas algas pertenecientes al género Laurencia encontradas en Puerto Peñasco, Sonora, México y que probablemente pertenecen a un grupo diferente a las que han proporcionado los sesquiterpenoides chamigrenos, se extrajeron los diterpenoides irieol A (47) e iriediol (48). Parte de estos compuestos incluyendo la estereoquímica, es idéntica a oppositol (ver (35) en sesquiterpenoides). Ambos se sometieron al análisis por rayos X pudiéndose determinar sólo la estereoquímica relativa.<sup>27</sup>

El diterpenoide esferocoquenol A (49) se encontró en el alga roja Sphaerococcus coronopifolius.<sup>28</sup> La espectrometría de masas de alta resolución proporcionó la fórmula:  $C_{20}H_{28}O_2Br$ . Por medio de sus espectros de UV e IR se observó su carácter de cetona  $\alpha,\beta$  insaturada. La presencia del grupo OH y su naturaleza terciaria quedaron substancialmente evidenciadas por el pico a m/e 372 ( $M^+-18$ ), las bandas en el IR y el hecho de que no se acetiló en condiciones suaves. Tanto de la RMN de protones, junto con experimentos de irradiación doble, como de la RMN de  $^{13}C$  se obtuvieron datos estructurales; sin embargo, éstos no se pudieron armar en estructuras de diterpenoides conocidos, por lo que se efectuó un estudio con rayos X. La estructura resultante no obedece la regla del isopreno y parece resultar de migraciones de metilos en un precursor diterpenoide unido cola a cola o de transposiciones moleculares más substanciales.<sup>28</sup>

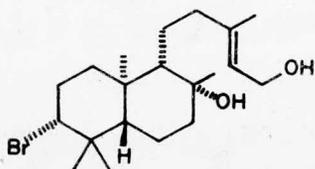


(42) R = H

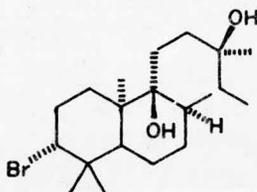
(44) R = OH



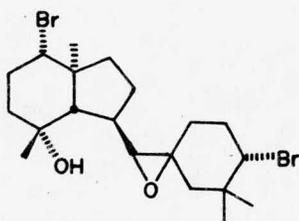
(43)



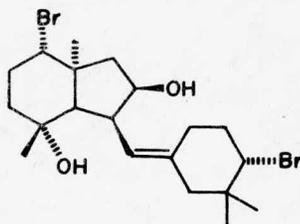
(45)



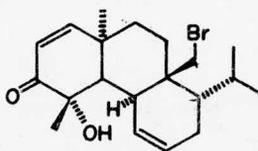
(46)



(47)



(48)



(49)

REFERENCIAS

- 1.- P.J. Scheuer, "Chemistry of Marine Natural Products", 1973, Academic Press.
- ✓ 2.- E. Fattorusso et al., Tetrahedron Lett., 937 (1976).
- 3.- B.J. Burreson, C. Christophersen y P.J. Scheuer, J.C.S. Chem. Comm., 1035 (1974); B.J. Burreson et al., Tetrahedron, 31, 2015 (1975).
- ✓ 4.- A.J. Blackman y R.J. Wells, Tetrahedron Lett., 2729 (1976).
- 5.- G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale y E. Fattorusso, Tetrahedron, 27, 4673 (1971).
- 6.- A. Horeau, Tetrahedron Lett., 506 (1961); Ibid, 965 (1962).
- 7.- T. Kaneko et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1149 (1962).
- 8.- C.F. Wong et al., J. Org. Chem., 35, 517 (1970).
- 9.- G. Cimino, S. De Stefano y L. Minale, Tetrahedron, 28, 267 (1972).
- 10.- G. Cimino et al., Experientia, 30, 18 (1974).
- 11.- G. Cimino et al., Tetrahedron, 28, 5983 (1972).

- 12.- R. Kazlauskas, P.T. Murphy, R.J. Quinn y R.J. Wells, Tetrahedron Lett., 1331 (1976).
- 13.- R. Kazlauskas et al., Ibid., 1333 (1976).
- 14.- Y. Kashman, E. Zadock e I. Néeman, Tetrahedron, 30, 3615 (1974).
- 15.- J. Bernstein, U. Shmeuli, E. Zadock, Y. Kashman e I. Néeman, Ibid., 30, 2817 (1974).
- 16.- F.J. Schmitz, D.J. Vanderah y L.S. Ciereszko, J.C.S., Chem. Comm., 407 (1974).
- 17.- B. Tursch, J.C. Braekman, D. Daloze, M. Herin y R. Karlsson, Bull. Soc. Chim. Belges, 84, 767 (1975).
- 18.- B. Tursch et al., Tetrahedron Lett., 3769 (1974).
- 19.- C. Djerassi et al., J. Amer. Chem. Soc., 79, 3528 (1957).
- 20.- B. Tursch, J.C. Braekman, D. Daloze, M. Herin, R. Karlsson y D. Losman, Tetrahedron, 31, 129 (1975).
- 21.- M.G. Missakian, B.J. Burreson y P.J. Scheuer, Ibid., 31, 2513 (1975).
- 22.- I. Uchida y K. Kuriyama, Tetrahedron Lett., 3761 (1974).
- 23.- D.R. Hirschfeld et al., J. Amer. Chem. Soc., 95, 4049 (1973).

24.- L. Minale y R. Riccio, Tetrahedron Lett., 2711 (1976).

√ 25.- E. Fattorusso et al., J.C.S., Chem. Comm., 575 (1976).

√ 26.- J.J. Sims, G.H.Y. Lin, R.M. Wing y W. Fenical, Ibid,  
470 (1973).

√ 27.- W. Fenical, B. Howard, K.B. Gifkins y J. Clardy,  
Tetrahedron Lett., 3983 (1975).

√ 28.- W. Fenical et al., Ibid., 731 (1976).

## SESTERTERPENOIDES

En organismos marinos, éste, el grupo más novedoso de los terpenoides tiene representantes exclusivamente en esponjas del orden Dictyoceratida en donde casi no se encuentran esteroides, como ocurre en otros órdenes de las Demospongia.<sup>1</sup> Hasta ahora los sesterterpenoides encontrados pueden clasificarse en dos tipos, de acuerdo a su esqueleto: furanos con cadena poliisoprenada o compuestos tetracarbocíclicos.

Una confirmación para la hipótesis de que los furanoditerpenoides de 21 carbonos encontrados en esponjas provienen de la degradación de sesterterpenoides, la constituye el hecho de haber aislado dichos sesterterpenoides de las mismas esponjas.<sup>2</sup> Así, ircinina-3 e ircinina-4 (ver diterpenoides) parecen resultar de la degradación oxidativa de la entidad ácido tetrónico de ircinina-1 (1) e ircinina-2 (2) respectivamente, aislados todos ellos como mezcla de Ircinia oros, una esponja del Mediterráneo.<sup>2,3</sup> Los sesterterpenoides se pudieron separar de los diterpenoides, pero no entre sí. Por medio de espectros de la mezcla, que se comprobó que era de dos componentes por acetilación y detección de dos picos en cromatografía de gases, se obtuvieron las estructuras que se proponen. El UV y el IR detectaron la presencia de un enol y una  $\gamma$ -lactona  $\alpha, \beta$ -insaturada que forman un ácido tetrónico conjugado. La

RMP proporcionó otros datos estructurales y la probable diferencia entre ambos compuestos: la posición de la doble ligadura y/o su geometría. Que varían en cuanto a la posición de la doble ligadura fue confirmado por ozonólisis oxidativa, que dió ácido málico (en relación 2:1 con respecto a los otros ácidos), ácido succínico, ácido 2-metil-6-oxo-heptanóico, ácido 5-oxo-hexanóico y ácido 2-metil-glutárico. Quedan por determinar la disposición de los substituyentes en esa doble ligadura y la configuración a C-18.

Otros sesterterpenoides que dan evidencia de la hipótesis anterior son la furospongina-3 (3) y la furospongina -4 (4) aislados como mezcla de Spongia officinalis, también del Mediterráneo, del mismo extracto del cual se obtienen los correspondientes compuestos de 21 carbonos.<sup>2</sup> La mezcla de sesterterpenoides, por ser más polar, se eluyó después de los diterpenoides y no se pudo separar. El anillofuranoide se detectó por UV y por IR los otros grupos funcionales; la estructura y la geometría de las insaturaciones se obtuvieron por análisis del espectro de RMP. La posición de los grupos carboxi y carbometoxi se determinó por ozonólisis de (3) y (4) y de sus metil-ésteres, así como por el análisis de los espectros de masas de los cuatro compuestos.

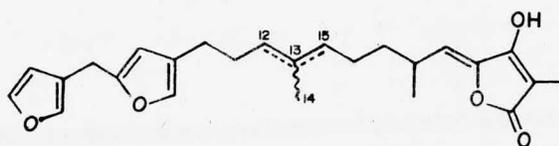
En Ircinia fasciculata, de la bahía de Nápoles, se encontró y aisló un sesterterpenoide al que se dió el nombre de fasciculatina (5) que presenta los grupos característicos: el furano  $\beta$ -

substituído y el ácido tetrónico, detectados por UV, IR y RMP.<sup>4</sup> La estereoquímica de la insaturación, C-11 a C-12, se obtiene de la siguiente manera: el espectro de RMP del éter metílico (preparado por diazometilación de (5) ) contiene entre otras, las siguientes señales; a 5.90 ppm un doblete ancho con  $J_{10,11} = 10$  Hz debido al H-C<sub>10</sub>; a 6.36 ppm un doblete doble,  $J_{10,11} = 10$  Hz y  $J_{trans} = 15$  Hz debido al H-C<sub>11</sub>; y a 5.50 ppm otro doblete doble,  $J_{12,13} = 10$  Hz y  $J_{trans} = 15$  Hz debido al H-C<sub>12</sub>. Los datos anteriores indican la presencia de la entidad  $\text{>C=CH-CH=CH-CH(CH}_3\text{)-}$  y las constantes de acoplamiento señalan su geometría que es la que se muestra en (5). Por ozonólisis oxidativa y diazometilación se obtuvieron los ésteres metílicos de los ácidos 5-oxo-hexanóico y (2S, 6S)-2,6-dimetil-pimélico. La estereoquímica de éste último permite establecer la estereoquímica a C-13 y C-18. Con esto falta por determinar la geometría de las insaturaciones en C-8 y C-20.

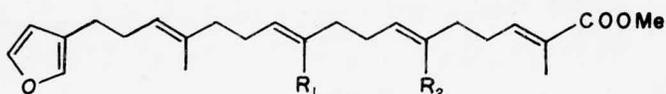
En algunos de estos sesterterpenoides se ha detectado actividad antibiótica. En Ircinia variabilis, una esponja que se encuentra en el mar de Cortés, se observó actividad contra Staphylococcus aureus y de la fracción soluble en éter del extracto metanólico se aisló la variabilina (6), cuyos datos espectroscópicos<sup>5</sup> resultan similares a los de fasciculatina (5). Mucha de la información estructural se obtuvo por comparación de espectros y las posiciones de las insaturaciones se dedujeron principalmente de los pro-

ductos de la ozonólisis oxidativa y diazometilación (succinato de dimetilo, levulinato de metilo y 2-metil-6-oxo-heptanoato de metilo), quedando por determinar la disposición espacial de los substituyentes. Este sesterterpenoide se encontró junto con otro nombrado estrobilina (7) en Ircinia strobilina recolectada en Florida.<sup>6</sup> La mezcla resultó activa contra Bacillus subtilis y Staphylococcus aureus. Se analizaron los espectros de la mezcla, sobre todo los de RMP y masas para obtener datos estructurales de la estrobilina que se confirmaron al lograr la separación entre sí de los sesterterpenoides a través de sus éteres metílicos, con lo que además se observó que (7) es el componente en menor cantidad. La ozonólisis de estos éteres y el tratamiento usual reveló que la estrobilina difiere de la variabilina en la posición de las dobles ligaduras en la cadena. Como sucede con los otros sesterterpenoides, tampoco se ha dilucidado la estereoquímica de esas ligaduras.

El haber encontrado compuestos similares en esponjas de la especie Ircinia localizadas en diversos lugares geográficos sin duda apoya la clasificación taxonómica de esta especie. Sin embargo, también se han encontrado furanosesterterpenoides en otras esponjas de diferente especie. En Theorecta marginalis, esponja australiana que se halla cerca de Sydney, se encontraron ircinólido (8) y 24-hidroxi-ircinólido (9), aceites incoloros obtenidos por cromatografía en gel de sílice del extracto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .<sup>7</sup> La RMP de

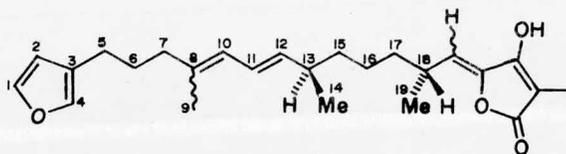


(1)  $\triangle^{12}$  ; (2)  $\triangle^{13}$

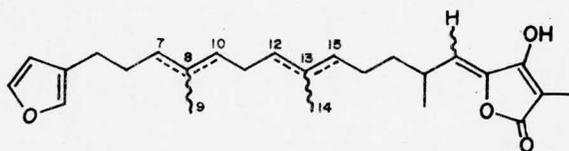


(3)  $R_1 = \text{COOH}$  ;  $R_2 = \text{Me}$

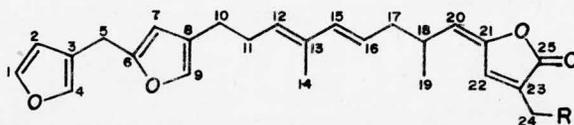
(4)  $R_1 = \text{Me}$  ;  $R_2 = \text{COOH}$



(5)



(6)  $\triangle^7, \triangle^{12}$  ; (7)  $\triangle^8, \triangle^{13}$



(8)  $R = \text{H}$

(9)  $R = \text{OH}$

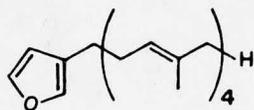
(8) permitió la obtención de casi todos los datos estructurales; en el infrarrojo se observó la banda característica de la  $\gamma$ -lactona y en el UV, que es una lactona doblemente conjugada. La diferencia entre (8) y (9) se obtuvo de sus espectros de RMP: el singulete (1.93 ppm) para el metilo en C-24 de (8) no apareció en el espectro de (9); en su lugar se observó un singulete debido a un metileno (4.41 ppm) y una señal intercambiable por  $D_2O(OH)$ . Para tener la estructura con estereoquímica completa falta por averiguar la configuración del C-18 quiral.

En cuanto a la biogénesis de este tipo de sesterterpenoides, los compuestos encontrados en la esponja australiana de el género Fasciospongia han dado origen a la siguiente hipótesis: puesto que en dicha esponja coexisten en cantidades aproximadamente iguales variabilina (6), el furano (10), que junto con otros furanos poliisoprenilados se ha encontrado en Ircinia spinulosa,<sup>8</sup> y geranil-farnesol (11), se propone que geranil-farnesol es el precursor de los furanosesterterpenoides siendo (10) un intermediario de la biogénesis.<sup>7</sup>

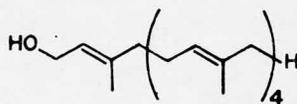
El primero aislado en el otro grupo de sesterterpenoides y que le da el nombre al tipo de esqueleto, fue la escalarina (12). Se encontró en Cacospongia scalaris, esponja del Mediterráneo.<sup>9</sup> En el IR y en la RMP se observaron señales para el grupo acetato. El lactol

se detectó por UV e IR y por el espectro de resonancia obtenido en piridina, un disolvente básico que causa la apertura de dicho grupo para dar un ácido aldo-carboxílico. Por degradación se confirmó el esqueleto asignado por la fragmentación en el espectrómetro de masas y por la RMP, exceptuando si el acetato está en C-12 ó C-13 y si el metilo está en C-13 ó C-14. En el proceso de degradación de (12), se obtuvo una cetona (12a), que resultó de la reducción con  $\text{NaBH}_4$ , hidrólisis del acetato para generar el alcohol, hidrogenación a temperatura ambiente con Pd/C de la  $\Delta^{16}$  y oxidación con reactivo de Jones. El espectro de masas de dicha cetona, en donde los protones enolizables se intercambiaron por deuterio, mostró que sólo se incorporaron tres átomos de deuterio, lo que sugirió que la función acetato en (12) se encontraba unida a C-12 y el metilo a C-13. La estereoquímica de escalarina no se ha determinado; los productos de degradación indicaron fusión trans de los anillos A y B y el metilo en C-10 trans al protón a C-9.

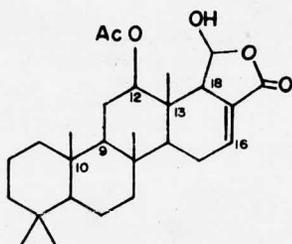
Una vez identificada la escalarina, se hizo más sencilla la dilucidación de la estructura de los compuestos que presentaron similitudes en sus espectros con los de (12). Así, tanto de Spongia officinalis como de Cacospongia mollior, de la bahía de Nápoles, se aislaron algunas sustancias que por correlación con escalarina se demostró que su esqueleto carbocíclico es del mismo tipo. El compuesto de S. officinalis se denominó desoxoesclarina (13). Se



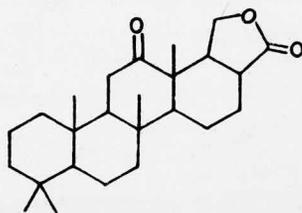
(10)



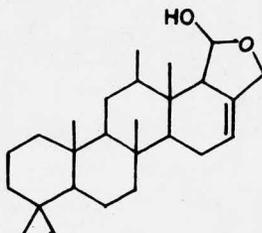
(11)



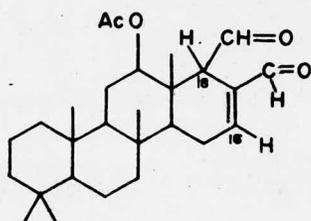
(12)



(12 a)



(13)



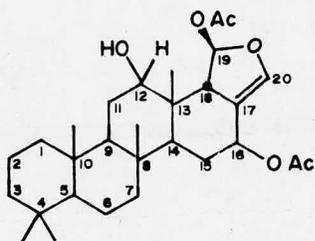
(14)

identificó por RMP y su patrón de fragmentación resultó muy parecido al de (12).<sup>10</sup> El compuesto obtenido de C. mollior se nombró escalaradial (14);<sup>11</sup> en IR y RMP se observó, además del acetato, la presencia de un aldehído aislado y uno conjugado. La naturaleza de este último se confirmó por UV. La posición relativa de los aldehídos en la molécula se obtuvo por experimentos de doble irradiación los cuales revelaron un acoplamiento a larga distancia entre el protón vinílico en C-16 y el de C-18, así como entre este último y el del aldehído sencillo. Además la reducción con NaBH<sub>4</sub> de (14) generó un diol cuyas propiedades concordaron con las del obtenido de desoxoesclarina.<sup>11</sup>

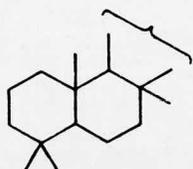
El más reciente ejemplo de este tipo de sesterterpenoides lo constituye la heteronemina (15), encontrado en la esponja australiana Heteronema erecta.<sup>1</sup> Su espectro de RMP mostró una señal intercambiable con D<sub>2</sub>O asignada a un OH alcohólico y dos señales simples correspondientes a los metilos de los acetatos. En el EM el fragmento m/e 191 (C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>), que también se observó en los otros sesterterpenoides, sugirió la estructura parcial (15a). La oxidación de heteronemina produjo una cetona, que pirolizada a 225°C generó el vinilfurano por eliminación de los grupos AcO. Los espectros de UV y de RMP del vinilfurano dieron evidencias de la presencia de la estructura parcial (15b). Por medio de reactivos de desplazamiento y experimentos de doble irradiación en el espectro

de RMP de la cetona, producto de oxidación de heteronemina, se obtuvo la posición del carbonilo y de ahí se infirió la posición del oxhidrilo en (15). También por experimentos de desacoplamiento en la misma cetona se determinaron las posiciones de los acetatos, identificándose la estructura parcial (15c), tanto para la cetona como para heteronemina. Todos estos datos confirmaron la estructura que se muestra para esta última. La estereoquímica se infirió del espectro de RMP de (15) como sigue: los anchos de los picos a la mitad de la altura de las señales correspondientes a los protones en C-12 y C-16 fueron de 15 y 16 Hz respectivamente. Esto indicó protones axiales y substituyentes (OH y AcO) ecuatoriales. La constante de acoplamiento de 2.2 Hz entre los protones a C-18 y C-19 sugiere una orientación cis entre el acetato a C-19 y el protón a C-18, sugerencia que fue apoyada por la fácil eliminación de una molécula de ácido acético.<sup>1</sup>

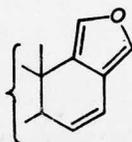
Todos estos sesterterpenoides igual que los del primer grupo parecen tener como precursor biosintético al geranil farnesol. Sin embargo, se ha encontrado un compuesto con estructura policíclica del tipo de la escalarina, pero que, por ser de biogénesis mixta es probable que tenga otro tipo de precursor. Este compuesto, encontrado en la esponja Disidea pallescens, se llama disideína (16) y se le aisló como disulfato doble de Na y Ca junto con una pequeña cantidad de la benzoquinona 2-pentaprenilada (17) que es la que se supone su precursora.<sup>12</sup>



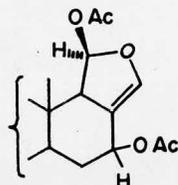
(15)



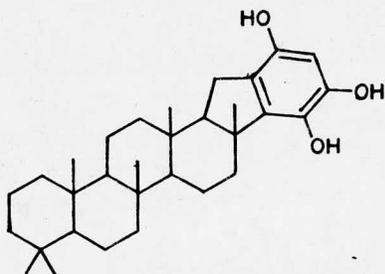
(15 a)



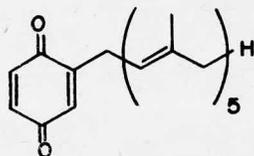
(15 b)



(15 c)



(16)



(17)

REFERENCIAS

- 1.- R. Kazlauskas, P.T. Murphy, R.J. Quinn y R.J. Wells,  
Tetrahedron Lett., 2631 (1976).
- 2.- G. Cimino, S. De Stefano y L. Minale, Tetrahedron, 28,  
5983 (1972).
- 3.- G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale y E. Fattorusso,  
Ibid., 28, 333 (1972).
- 4.- F. Cafieri, E. Fattorusso y C. Santacroce, Ibid., 28,  
1579 (1972).
- 5.- D.J. Faulkner, Tetrahedron Lett., 3821 (1973).
- 6.- I. Rothberg y P. Shubiak, Ibid., 769 (1975).
- 7.- R. Kazlauskas, P.T. Murphy, R.J. Quinn y R.J. Wells,  
Ibid., 2635 (1976).
- 8.- E. Fattorusso, S. Magno, C. Santacroce y D. Sica,  
Tetrahedron, 28, 267 (1972).
- 9.- E. Fattorusso et al., Ibid., 28, 5993 (1972).
- 10.- G. Cimino, S. De Stefano y L. Minale, Experientia, 29,  
934 (1973).

11.- G. Cimino et al., Ibid., 30, 846 (1974).

12.- G. Cimino et al., Tetrahedron, 31, 271 (1975).

## TRITERPENOIDES

En lo que a triterpenoides marinos se refiere, bien sea porque sólo se han aislado de organismos de una especie o bien sea porque sólo así se encuentran naturalmente, el hecho es que hasta la fecha sólo se les ha aislado como parte de unos compuestos conocidos como saponinas. Estas sustancias deben su nombre a la propiedad de formar soluciones jabonosas. Son un caso particular de glicósidos en donde la aglicona se denomina sapogenina y puede ser un esteroide o un triterpenoide. Hasta la fecha, los únicos organismos marinos con saponinas cuya aglicona ha resultado ser un triterpenoide son unos animales, los holotúridos, más conocidos como cohombros o pepinos de mar por la forma cilíndrica que los caracteriza. Estos animales son muy populares en China porque de varios de ellos se prepara una sopa muy apreciada, de gusto similar al de la sopa de tortuga y con un alto contenido en proteínas. El interés que, desde el punto de vista científico poseen, es por la observación de que contienen toxinas antifungales e ictiotóxicas en la piel y en unos órganos defensivos llamados glándulas de Cuvier. Es en los extractos de tales sitios donde se han hallado los glicósidos triterpenoides y la estructura de varios de estos compuestos fue dilucidada con anterioridad a 1971. Dado el carácter de avance que tiene esta recopilación, aquí se describen sólo los triterpenoides cuya estructura se obtuvo con posteriori-

dad a ese año. Sin embargo existe un caso de corrección a la estructura de un triterpenoide aislado de Stichopus japonicus. Dos grupos de investigadores, uno ruso y uno japonés, trabajando independientemente, obtuvieron glicósidos con actividad antifungal de los extractos metanólicos del animal. El grupo ruso aisló dos y les dió los nombres de esticopósidos A y C.<sup>1</sup> Del esticopósido A, por hidrólisis con HCl acuoso al 12% obtuvo dos agliconas, la esticopogenina A<sub>2</sub> y la esticopogenina A<sub>4</sub> a las que asignó las estructuras (1) y (2) respectivamente en base a los datos de su IR y RMP.<sup>2</sup> Por otro lado, los japoneses llamaron holotoxina al glicósido que ellos obtuvieron.<sup>3</sup> Aunque no se han comparado, se ha sugerido que la holotoxina es idéntica a uno de los esticopósidos.<sup>4</sup> Más recientemente, otros investigadores japoneses trabajando sobre extractos metanólicos del mismo pepino de mar y con el fin de dilucidar la estructura de los glicósidos obtenidos, encontraron que el componente principal coincidía con la holotoxina y lo llamaron holotoxina A.<sup>5</sup> De este glicósido, por hidrólisis ácida en condiciones suaves (2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso/MeOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), obtuvieron una sapogenina y su metiléter en C-25; por comparación de constantes físicas con la esticopogenina A<sub>4</sub> llegaron a la conclusión de que se trataba de la misma aglicona. Por medio del espectro de dicroísmo circular de esta aglicona, en donde se observaron las absorciones de tres cromóforos (γ-lactona, olefina y cetona) dedujeron que en lugar del dieno y el grupo oxhidrilo, tal y como se muestra en (2), la molécula te-

nía una doble ligadura aislada y un carbonilo, cuya banda de infrarrojo lo identificaba como perteneciente a una ciclopentanona. Con estos datos y los de la RMP llegaron a las estructuras (3), para la sapogenina y (3á), para el éter metílico.<sup>6</sup> Los rusos habían obtenido su estructura en base a datos de IR y RMP exclusivamente; aquí se ve la importancia de considerar otros datos cuando se proponen estructuras. Como resultado de comparar los espectros de dicroísmo circular de holotoxina y (3), los científicos japoneses concluyeron que la esticopogenina A<sub>4</sub> es la aglicona natural y (3) es su estructura correcta. La esticopogenina A<sub>2</sub> (1) (con estructura similar a (3)) y el éter (3a) son productos de hidrólisis. En la estructura (3) falta por determinar la configuración en el C-20.

Casi al mismo tiempo de la publicación del estudio de los japoneses apareció otro en el que otros investigadores, esta vez americanos, por hidrólisis de la holotoxina (30% HCl/MeOH, 3 h a reflujo) obtuvieron una aglicona que llamaron holotoxigenina (4) y su derivado metilado (4a). Por comparación, una vez más, de constantes y propiedades físicas, holotoxigenina resultó ser esticopogenina A<sub>4</sub>.<sup>7</sup> Los japoneses se valieron del espectro de dicroísmo circular para obtener la posición del grupo ceto en C-16. Los americanos dedujeron ésta, la característica distintiva de la sapogenina, para explicar la presencia del ión a m/e 423 en el espectro de masas por medio del mecanismo de fragmentación ilustrado en la figura 1, fragmentación que se facilita por la formación de una cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada. Analizando el éter metílico (4a) con rayos X, establecieron su estructura y configuración absoluta y por lo tanto la de (4),

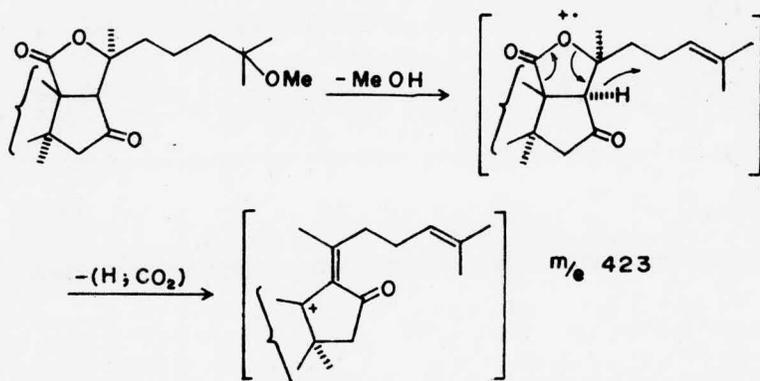
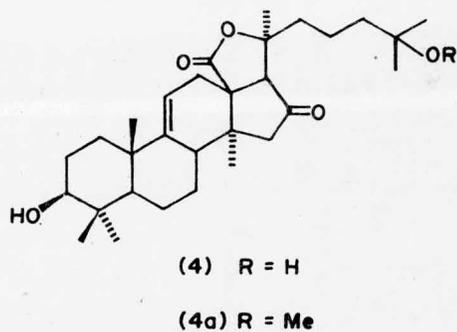
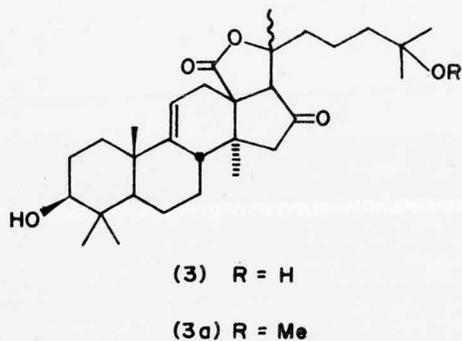
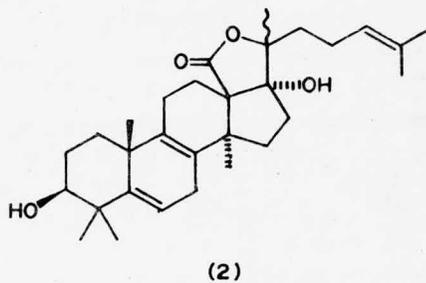
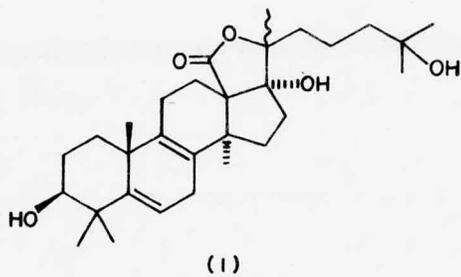


FIGURA 1

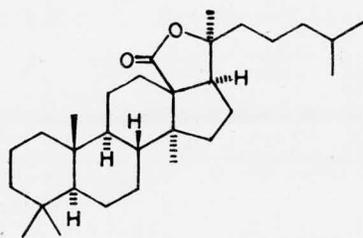
determinándose por primera vez la configuración en el C-20 de las sapogeninas aisladas de pepinos de mar y quedando totalmente establecida la estereoquímica de la controvertida esticopogenina A<sub>4</sub>. A la estructura (5), esqueleto que presentan muchas de las sapogeninas de los holotúridos, se le ha dado el nombre de holostano.<sup>8</sup> Con esta nomenclatura la esticopogenina A<sub>4</sub><sup>2</sup> recibe el nombre de: 16-ceto- $\Delta^{9, (11)}$ -holosten-3 $\beta$ , 25-diol. También es común que a estas agliconas se les nombre derivándolas del lanostano; en este caso (4) se llama: lactona (18 $\rightarrow$ 20) del ácido 3 $\beta$ , 20 $\xi$ , 25-trihidroxi-16-oxolanost-9 (11)-en-18-carboxílico.

El primer triterpenoide con un grupo acetoxi en C-23 se aisló de Stichopus chlorontus encontrado en Indonesia, en la bahía de Telukdalam de la isla Nias.<sup>9</sup> Otra característica que lo distingue, es la insaturación en posición 9, (11) sin grupo alcoxi o hidroxilo en la posición 12. El espectro IR de (6) tiene una banda característica de lactona de cinco miembros y la señal a 1735 cm<sup>-1</sup> se asignó al grupo acetoxi, cuya presencia se confirmó por el pico en el espectro de masas debido a la pérdida de ácido acético (m/e 454; M<sup>+</sup>-60) y la señal a 2.02 ppm que en la RMP dió el metilo del acetato. No presentó absorción en UV arriba de 210 nm, por lo que se descartó la presencia del sistema diénico conjugado encontrado en otras sapogeninas. Las características estructurales similares a agliconas previamente aisladas, tales como el  $\beta$ -OH en C-3 y el esqueleto carbocíclico se hicieron evidentes al comparar los espectros de la cetona derivada de (6) por reacción con reactivo de Jones y de (6)

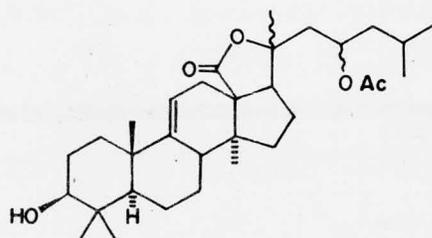
con los de dichas agliconas.<sup>9</sup> El espectro de dicroísmo circular del 3-ceto derivado resultó similar al de la lanost-9,(11)-en-3-ona lo que estableció la posición de la insaturación en (6). Por hidrólisis alcalina del grupo acetato en (6), oxidación del diol resultante a la dicetona y análisis del espectro de absorción en el UV de una solución alcohólica alcalina de esta dicetona, se dedujo la posición del acetato en (6), ya que la absorción se debía a la formación de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada por  $\beta$  eliminación de agua durante el tratamiento alcalino (ver figura 2); esto es factible sólo si el carbonilo (y por lo tanto el acetato) se encuentra en C-23. Los autores le dieron a (6) el nombre de 23<sup>5</sup>-acetoxi-17-desoxi-7, 8-dihidroholoturinogenina, con el cual enfatizaron las diferencias que tiene esta saponina con las ya conocidas. Puesto que falta por averiguar la configuración en el C-20 no se le da el nombre derivado del holostano. Como derivado del lanostano viene a llamarse lactona (18 $\rightarrow$ 20) del ácido 3  $\beta$ , 20<sup>5</sup>-dihidroxi-23<sup>5</sup>-acetoxilano-9,(11)-en-18-carboxílico. Falta también por determinar la configuración en C-23.

Otro holotúrido investigado por sus saponinas cito-eictiotóxicas es Thelenota ananas del Indopacífico. De este animal se aislaron dos saponinas,<sup>10</sup> las teloturinas A y B, que según las condiciones de hidrólisis a las que se expusieron generaron diferentes agliconas. Cuando se las sometió a hidrólisis con ácido acético acuoso a 100° durante 4 horas se obtuvieron las sapogeninas (7) de la teloturina A y (8) de la B.<sup>11</sup>

Las estructuras de ambas se determinaron a partir



(5)



(6)

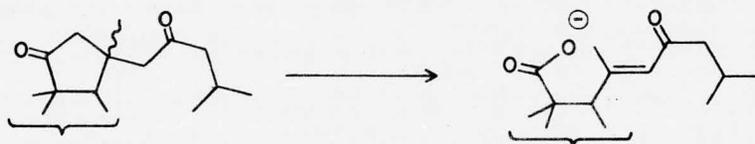
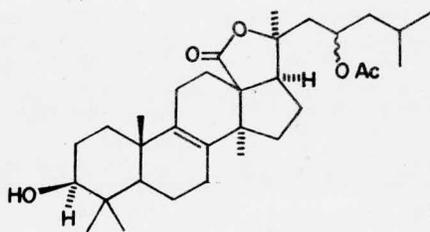
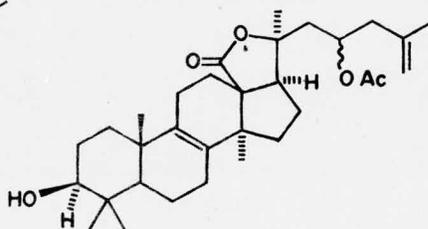


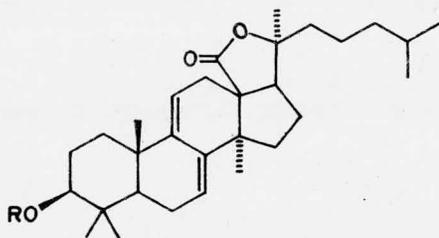
FIGURA 2



(7)



(8)

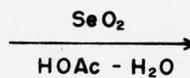
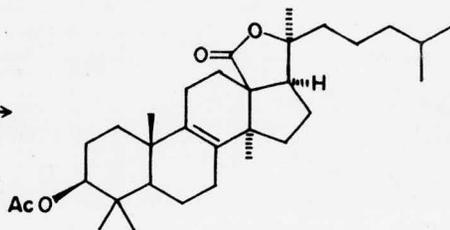
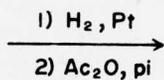
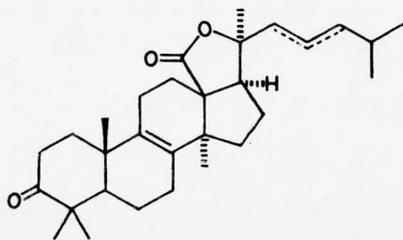
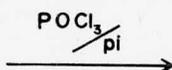
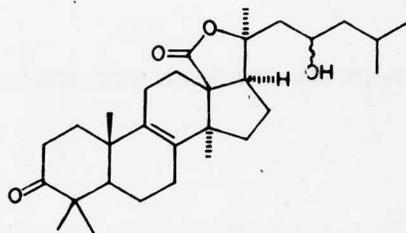
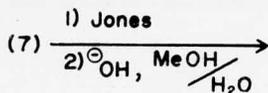
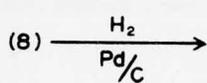


(9) R = H

(9a) R = Ac

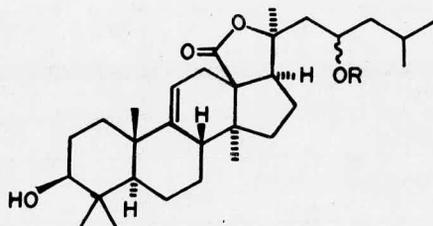
desus espectros de IR (presencia de la lactona y otros grupos funcionales) y del análisis de sus espectros de RMP; éstos se compararon con los de holoturigeninas conocidas,<sup>12</sup> lo que motivó que a modo de confirmación, (7) y (8) se correlacionaran químicamente con el acetato de una de ellas: el acetato de seiquelogenina (9a). Esto se ilustra en el esquema 1. La obtención del acetato de seiquelogenina a partir de (7) y (8) estableció su configuración en todos los centros, exceptuando C-23, puesto que la configuración absoluta de seiquelogenina (9), se determinó recientemente.<sup>13</sup> El compuesto (7) recibió el nombre de 23<sup>5</sup>-acetoxi- $\Delta^8$ -holosten-3 $\beta$ -ol y (8) el de 23<sup>5</sup>-acetoxi- $\Delta^{8,25}$ -holostadien-3 $\beta$ -ol.

Al hidrolizar las teloturinas con ácido clorhídrico 2N a reflujo por 4 horas se obtuvieron seis sapogeninas (10)-(15); (10) resultó idéntica a (6). Los datos espectroscópicos permitieron llegar a las estructuras ilustradas y éstas se confirmaron por interrelación entre las sapogeninas y por correlación con (7) y (8), con lo que se pudo saber su estereoquímica a excepción de C-23.<sup>14</sup> Al suavizar las condiciones de hidrólisis por dilución del ácido, se redujo la cantidad de (14) y (15) y la disminución del tiempo de reacción redujo, además, la obtención de (11) y (12). Esto indicó que los cuatro compuestos se producen durante la hidrólisis lo que se corroboró al tratar (10) y (13) con ácido sulfúrico acuoso en ter-butanol por dos horas; (10) generó (11) que resultó estable al ácido. A su vez (13) produjo (12) y dependiendo del disolvente dió además (14) y (15); por ejemplo, con dioxano, sólo se formó (12), en cambio, con ter-butanol o acetona se obtuvieron además pequeñas cantidades



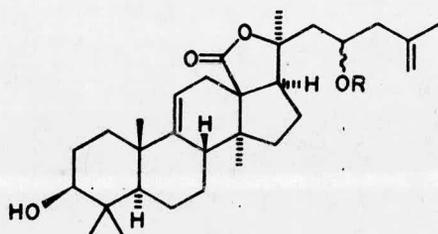
(9a)

ESQUEMA 1



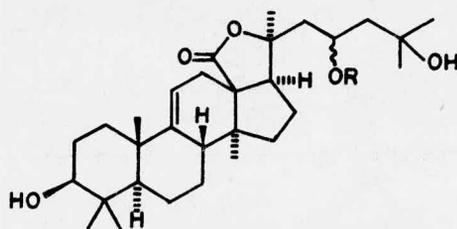
(10) R = Ac

(11) R = H



(12) R = H

(13) R = Ac



(14) R = H

(15) R = Ac

de (14) y (15). De lo anterior se concluyó<sup>14</sup> que había competencia entre la hidrólisis del acetato (13→12) y la adición de agua a la  $\Delta^{25}$  (13→15). Entonces resulta que sólo (10) y (13) son productos primarios de la hidrólisis, el primero de la teloturina A y el segundo de la teloturina B. Como la hidrólisis con ácido acético acuoso formó (7) y (8) quedaba por averiguar qué par de sapogeninas es el natural, o sea, en qué medio ocurría la isomerización de la doble ligadura; (10) tratado con ácido acético a 100° C se esterificó en C-3. En cambio, el derivado acetilado en C-3 de (7) en tratamiento con ácido clorhídrico o sulfúrico en dioxano acuoso formó una mezcla cuyo componente no polar presente en mayor cantidad fue idéntico al diacetilado obtenido de (10). Con esto se demostró que la isomerización ocurría en el tratamiento con el ácido inorgánico y (7) y (8) son las agliconas naturales. En ácido acético, (10) y (13) resultaron ser productos termodinámicos y (7) y (8) los cinéticos, pues los primeros se formaron con algo de los segundos cuando la hidrólisis de las teloturinas se realizó durante 10 horas.

REFERENCIAS

- 1.- G.B. Elyakov et al., CA, 70: 45173v (1969).
- 2.- G.B. Elyakov et al., Tetrahedron Lett., 1151 (1969).
- 3.- S. Shimada, Science, 163, 1462 (1969).
- 4.- P.J. Scheuer, Naturwiss., 58, 549 (1971).
- 5.- I. Kitagawa, T. Sugawara, I. Yosioka y K. Kuriyama,  
Tetrahedron Lett., 4111 (1974).
- 6.- I. Kitagawa et al., Ibid., 963 (1975).
- 7.- W.L. Tan, C. Djerassi, J. Fayos y J. Clardy,  
J. Org. Chem., 40, 466 (1975).
- 8.- G. Habermehl y G. Volkwein, Toxicon, 9, 319 (1971); ver  
ref. 11.
- 9.- I. Rothberg, B.M. Tursch y C. Djerassi, J. Org. Chem.,  
38, 209 (1973).
- 10.- A. Kelecom, D. Daloze y B.M. Tursch, Bull. Soc. Chim.  
Belges, 85, 277 (1976).
- 11.- A. Kelecom et al., Tetrahedron, 32, 2313 (1976).

- 12.- P. Roller, C. Djerassi, R. Cloetens y B.M. Tursch,  
J. Amer. Chem. Soc., 91, 4918 (1969).
- 13.- A. Milliet y F. Khuong-Huu, Tetrahedron Lett., 1937 (1974).
- 14.- A. Kelecom et al., Tetrahedron, 32, 2353 (1976).

Esta edición se imprimió en los talleres de  
TESIS GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.  
Av. Cuauhtémoc 1201, Col. Vértiz Narvarte,  
México 13, D. P., Tel. 559-22-77 con tres líneas

Impreso en México